

# 欣膝亞 200 毫克/毫升注射液

## Cimzia 200 mg/ml Solution for injection

本藥限由醫師使用  
衛部菌疫輸字第 001024 號

### 1 國際通用非專利藥品名

Certolizumab pegol 200 毫克針筒預充填式注射用溶液。

### 2 產品組成定性與定量

Certolizumab pegol 為基因重組之人源化抗體 Fab' 片段，由大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 表現系統生產，經純化後與聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 共軛結合形成複合物。

每支預充填式針筒內有 1 毫升溶液，內含 200 毫克 certolizumab pegol。

詳細賦型劑內容請參考第 7.1 節。

### 3 藥品劑型

#### 注射用溶液：

裝填於預充填式針筒之注射用溶液。

溶液 pH 值約為 4.7。溶液為無色至黃色之澄清至半透明溶液，原則上不含可見粒子。

### 4 臨床特性

#### 4.1 治療適應症

##### 類風濕性關節炎

用於治療對至少一種疾病調節抗風溼藥物(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。

和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)。

##### 僵直性脊椎炎(AS)

用於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重度活動性僵直性脊椎炎成人患者。

##### 乾癬性關節炎

用於治療曾對 DMARD 療法反應不佳的活動性乾癬性關節炎成人患者。

##### 乾癬

用於接受全身性治療或光療法的中度至重度斑塊性乾癬成人患者。

##### 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患者：

- 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

##### 克隆氏症

用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及維持臨床反應。

詳細療效內容請參考第 6 節

#### 4.2 劑量與給藥方式

##### 劑量

- 起始劑量

類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎(AS)、乾癬性關節炎、乾癬、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎、克隆氏症

Cimzia 用於成年患者之起始建議劑量為：起先(第 0 週)、第 2 週與第 4 週各 400 毫克(分兩劑皮下注射，每劑 200 毫克)。

- 維持劑量

##### 類風濕性關節炎

使用起始劑量之後，Cimzia 用於類風濕性關節炎成年患者之建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

##### 僵直性脊椎炎(AS)

使用起始劑量之後，Cimzia 對僵直性脊椎炎成人病人的建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

### 乾癬性關節炎

使用起始劑量之後，Cimzia 對乾癬性關節炎成人患者的建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

現有資料顯示，上述適應症通常在 12 週內可達到治療的臨床反應。對於治療 12 週後，沒有顯現治療效益證據的患者，宜審慎考慮是否繼續治療。

### 乾癬

使用起始劑量之後，斑塊性乾癬成人患者使用 Cimzia 的維持劑量為每 2 週 200mg。反應不足的患者可考慮接受每 2 週 400mg 劑量(參考第 6 節)。

現有資料顯示，斑塊性乾癬成人通常可在治療 16 週內達到臨床反應。對於治療 16 週後，沒有顯著療效的患者，宜審慎考慮是否繼續治療。有些出現初期部分反應的患者，可能於 16 週後繼續接受治療而有顯現改善效果。

### 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

使用起始劑量之後，Cimzia 對無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎成人患者的建議維持劑量為每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克。

### 克隆氏症

使用起始劑量之後，Cimzia 對克隆氏症成人患者的建議維持劑量為每 4 週 400 毫克。

### 錯過用藥時程

應告知患者，當錯過用藥時程時，應在想起來時儘速注射下一劑，接著，依照原本指示繼續注射後續劑量。

### 特殊族群

#### -兒童族群(< 18 歲)

目前尚未建立 Cimzia 用於年齡< 18 歲之兒童以及青少年的安全性及療效。目前尚無相關資料。

#### -老年族群(≥ 65 歲)

不須調整劑量。族群藥物動力學分析顯示年齡不會造成影響(參考第 5.2 節)。

#### -腎及肝功能不全

未曾進行過此族群使用 Cimzia 的研究。現有資料不足以提供劑量建議(參考第 5.2 節)。

### 併用藥物

Cimzia 可作為單一療法，或併用非生物製劑之疾病調節抗風濕藥物 (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD)。

### 製備與給藥方式

#### • 給藥方式

Cimzia 以皮下注射方式給藥。注射部位必須輪替，且不可注射於皮膚脆弱、瘀血、發紅或僵硬的部位。需要注射 400 毫克時(皮下注射 200 毫克兩劑)，應分別注射於大腿或腹部的不同部位。

經醫師判斷合適時，病人可於接受妥善的皮下注射技巧訓練後，自行注射 Cimzia 並接受追蹤。

預充填式針筒中的所有內容物 (1 毫升) 必須一次進行皮下注射。200 毫克劑量每回需要皮下注射 1 毫升一劑，400 毫克劑量每回需要皮下注射 1 毫升兩劑。

#### • 製備方式

注射藥品應在施打前先觀察是否摻有雜質與變色。若 Cimzia 摻有雜質或變色，應丟棄。

若由病人或照護者給予 Cimzia 注射液，必須事先經由合格醫護專業人員指導注射技巧，並確認給藥者有能力正確施打 Cimzia 皮下注射液。

適合注射的部位包括大腿或腹部。當需要給予 400 毫克的劑量時(皮下注射 200 毫克兩劑)，需在大腿或腹部的不同部位注射。當皮膚脆弱、瘀青、發紅或僵硬時，不可作為注射部位。Cimzia 注射時溶液應維持室溫。Cimzia 由冰箱取出後，約 30 分鐘後可恢復室溫。不可使用其他回溫方式。仔細清洗與乾燥雙手。檢查針筒內的藥物是澄清至淺黃色而且沒有雜質。若有氣泡為正常現象，在注射前不需移除氣泡。

皮下注射含有氣泡的溶液是無害的。以隨附之酒精棉片，以由內而外畫圓的方式擦拭注射部位。以直線拔下塑膠環取下針頭蓋，小心不要觸碰針頭，也不要讓針頭接觸任何物品的表面。

不要彎曲針頭。立即注射。將針頭朝下。用一隻手輕輕捏起皮膚擦拭乾淨的部位後保持不動。

以另一隻手拿住針筒，與皮膚表面成 45 度角。快速將針頭一次整個刺入皮膚。

推動活塞，注入溶液。注完所有溶液後，維持與插入時相同的角度，小心拔出針頭。放開捏起的皮膚。

用紗布墊壓住注射部位數秒。

不要搓揉注射部位。病人或醫護人員請勿蓋回針頭蓋，以免針刺造成傷害。針頭與針筒請務必依各地法規妥善棄置。

### 4.3 禁忌症

對有效成份或其中任何賦型劑過敏(參閱第 4.4 節)。

活動性肺結核或其他嚴重感染，如敗血症、膿瘍或伺機性感染(參閱第 4.4 節)。

中度或重度心衰竭(NYHA classes III/IV)(參閱第 4.4 節)。

### 4.4 特殊警語及使用注意事項

#### 嚴重感染(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

使用 Cimzia 治療前、期間以及治療後，必須密切監測病人是否出現感染徵兆及症狀(包括結核病)。由於 certolizumab pegol 排除時間可能長達 5 個月，因此這段時間應持續監測病人(見章節 4.3)。有臨床重大活動性感染(包括慢性或局部感染)的病人，在感染獲得控制之前，不可開始使用 Cimzia 治療(見章節 4.3)。在使用 Cimzia 治療期間若病人新發生感染，應予以嚴密監測。如果病人發生新的嚴重感染，在感染獲得控制之前，應停用 Cimzia。針對有反覆感染或伺機性感染史的病人，或是易感染病人(包括併用免疫抑制藥物)，在考慮使用 Cimzia 治療前，應謹慎小心評估。

類風濕性關節炎病人可能因為其疾病以及併用的藥品而未出現典型感染症狀(包括發燒)。因此，早期偵測出感染(尤其是辨識嚴重感染的非典型臨床表現)，對於減少延誤診斷與及早治療相當重要。

曾有以 Cimzia 治療的病人通報發生嚴重感染，包括敗血症和結核病(包括粟粒狀、瀰漫性以及肺外疾病)以及伺機性感染(例如組織漿菌症、土壤絲菌症、念珠菌症)。這些事件當中，有一部分為致命性事件。

#### 結核病(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

所有病人在開始使用 Cimzia 治療前，均須評估是否感染活動性或非活動性(潛伏性)結核病，包括評估結核病史、可能曾經接觸活動性結核病病人以及曾經和/或正在使用免疫抑制療法的病人及詳細的醫療史。應對所有病人進行適當篩檢，例如皮膚結核菌素試驗(Tuberculin skin test)以及胸部 X 光檢查。進行這些檢測後，建議應在病人警示卡上記錄。提醒開立處方者結核菌素皮膚試驗結果可能為偽陰性，尤其是重度疾病或免疫功能不全的病人。

如果在治療之前或治療期間確診為活動性結核病，必須停用 Cimzia 治療，並依各地治療建議開始採取適當的結核病治療(見章節 4.3)。

如果疑似為非活動性(「潛伏性」)結核病，應諮詢結核病的專業治療醫師。在下述所有情形中，應謹慎考量 Cimzia 療法的效益/風險。

如果確診為潛伏性結核病，應在開始使用 Cimzia 治療前，應先治療潛伏的結核感染後，才可開始 Cimzia 治療。

曾有潛伏性或開放性結核病史且無法證實已接受適當治療的病人，以及雖然潛伏性結核病試驗的結果為陰性但具有結核病重大風險因子的病人，在開始 Cimzia 治療之前，也應考慮使用抗結核病療法。如果有任何可能的潛伏性結核病感染，無論是否接種卡介苗，在開始 Cimzia 治療之前，均應考慮進行結核病生物篩檢試驗。

接受 TNF 拮抗劑(包括 Cimzia)的病人中，無論之前曾接受或治療中併用預防性結核病治療，仍有病例發生活動性結核病。有些病人已成功治療活動性結核病，但在接受腫瘤壞死因子(TNF)拮抗劑(包括 CIMZIA 在內)治療期間，又發生結核病。

應告知病人，如果 Cimzia 治療期間或治療之後，出現結核病感染的相關病徵或症狀(如，持續咳嗽、體重急速減輕、輕度發燒)，應盡速就醫。如診斷出活動性肺結核病，必須停用 Cimzia 治療，並依各地治療建議開始採取適當的結核病治療。

#### B 型肝炎病毒再活化(請同時參閱本藥品風險管理計畫)

正接受 TNF 拮抗劑(包括 certolizumab pegol)治療且為慢性 B 型肝炎帶原者(即表面抗原陽性)的病人，曾發生 B 型肝炎再度活化。某些情況下，使用 TNF 拮抗劑造成的 HBV 再活化可能致命。開始 Cimzia 治療前，應檢驗病人是否感染 HBV。HBV 感染檢驗呈陽性的病人，建議諮詢專精 B 型肝炎治療的醫師。

需要使用 Cimzia 治療的 HBV 帶原者，在治療期間以及治療終止後數個月內，應密切監測是否出現活動性 HBV 感染的臨床與實驗室病徵。關於 HBV 帶原者，併用抗病毒療法與 TNF 拮抗劑以預防 HBV 再活化的相關資料仍不足。對於發生 HBV 再活化的病人，應停用 Cimzia，並應開始抗病毒療法搭配適當的支持性治療。

#### 惡性腫瘤與淋巴增生性疾病

目前仍不清楚 TNF 拮抗劑在發展出惡性腫瘤的過程中，可能扮演的角色。考慮對具有惡性腫瘤史的病人進行 TNF 拮抗劑療法時，或是考慮對出現惡性腫瘤的病人繼續治療時，應謹慎小心。

根據現有資料，無法排除病人使用 TNF 拮抗劑可能引發淋巴瘤、白血病或其他癌症的風險。

於使用 Cimzia 以及其他 TNF 拮抗劑的臨床試驗中，相較於接受安慰劑的對照組病人，接受 TNF 拮抗劑的病人通報較多的淋巴瘤及其他惡性腫瘤病例(見章節 4.8)。在上市後，曾通報接受 TNF 拮抗劑的病人出現白血病。類風濕性關節炎病人若為長期、高活性、有發炎性疾病，則可能增加淋巴瘤與白血病的背景風險值，使估算風險時更加複雜。

目前進行的試驗並未納入具有惡性腫瘤史的病人，試驗中也沒有接受 Cimzia 期間發生惡性腫瘤後仍繼續治療的病人。

#### 皮膚癌

曾有使用 TNF 拮抗劑 (包括 Cimzia) 後發生黑色素瘤與默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma) 的報告。建議所有病人定期接受皮膚檢查，尤其是帶有皮膚癌危險因子的病人。

#### 小兒惡性腫瘤

在上市後，接受 TNF 拮抗劑治療的兒童、青少年及青年(最多至 22 歲) (開始療法時 ≤ 18 歲) 曾通報發生惡性腫瘤，其中部分為致命事件。約半數病例為淋巴瘤。其他病例則是各種不同的惡性腫瘤，包括通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除兒童及青少年接受 TNF 拮抗劑治療會有出現惡性腫瘤的風險。

上市後，曾通報有接受 TNF 拮抗劑治療的病人發生肝脾 T 細胞淋巴瘤 (HSTCL)。這種罕見 T 細胞淋巴瘤的疾病進程非常具侵襲性，且通常為致命性。已通報的 TNF 拮抗劑病例中，多數發生於罹患克隆氏症或潰瘍性結腸炎的男性青少年與青年。這些病人中，幾乎全都曾在接受 TNF 拮抗劑時併用 (或診斷之前時或之後接受) 免疫抑制劑 azathioprine 及/或 6-mercaptopurine 治療。無法排除接受 Cimzia 治療的病人具有出現肝脾 T 細胞淋巴瘤的風險。

#### 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)

一項評估 TNF 拮抗劑 (infliximab) 用於中度至重度慢性阻塞型肺病 (COPD) 病人的外推性臨床試驗中，相較於對照組病人，接受 infliximab 治療的病人有較高的惡性腫瘤發生率，大多數發生部位位於肺部以及頭頸部。所有病人都曾有重度吸菸史。因此，對於 COPD 病人以及因為重度吸菸而增加惡性腫瘤風險的病人，使用任何 TNF 拮抗劑時應小心謹慎。

#### 充血性心衰竭

Cimzia 禁用於中度或重度心衰竭病人 (請參 4.3 節)。在一項臨床試驗使用另一種 TNF 拮抗劑發現其充血性心衰竭 (CHF) 的惡化與增加因 CHF 死亡的情形。風溼性關節炎病人在接受 Cimzia 治療後也出現幾個 CHF 的個例，因此輕度心衰竭病人應審慎使用 Cimzia。當病人接受 Cimzia 治療後新發生 CHF 症狀或 CHF 惡化時，必須停止用藥。

#### 血液學反應

雖然罕見，不過曾通報使用 TNF 拮抗劑的病人發生全血球減少症，包括再生不良性貧血。曾通報有使用 Cimzia 的病人發生血液系統不良反應，包括具臨床顯著性的血球減少症 (例如白血球減少症、全血球減少症、血小板減少症) (見章節 4.8)。應告知所有病人，接受 Cimzia 治療期間，如果出現血液惡病質或感染的疑似徵兆及症狀 (例如持續發燒、瘀血、出血、膚色蒼白)，應立即就醫。確認為重大血液異常的病人，應考慮中止 Cimzia 療法。

#### 神經系統相關事件

已知 TNF 拮抗劑在罕見情況下可能出現新發生 (或急性發作惡化) 的脫髓鞘疾病 (包括多發性硬化症) 臨床症狀及/或放射造影證據。對於已患有或近期新發生脫髓鞘疾病的病人，在開始 Cimzia 療法之前，應謹慎考量 TNF 拮抗劑治療的效益與風險。雖然罕見，不過曾通報有接受 Cimzia 治療的病人出現神經疾病，包括痙攣性疾病、神經炎以及周邊圍神經病變。

#### 過敏

雖然罕見，不過曾通報在投予 Cimzia 之後發生嚴重過敏反應。這些反應中，有一部分發生於首次投予 Cimzia 之後。如果發生嚴重過敏反應，應立即中止投予 Cimzia，且應進行適當療法。

目前關於 Cimzia 用於曾對其他 TNF 拮抗劑出現嚴重過敏反應之病人的資料相當有限，此類病人應審慎使用。

#### 乳膠過敏

CIMZIA 預充填注射器的可卸式針頭蓋內層針頭屏蔽含有 7% 的天然乳膠衍生物 (epoxyrene, 環氧化天然橡膠)。儘管病人或注射者一般不直接接觸針頭蓋內層，但仍無法完全排除對乳膠過敏的人可能因此產生過敏反應的潛在風險 (參見 7.5 節)。

#### 免疫抑制

由於腫瘤壞死因子 (TNF) 會參與發炎作用以及調節細胞免疫反應，因此 TNF 拮抗劑 (包括 Cimzia) 可能造成免疫抑制，影響宿主抵抗感染的能力以及防禦惡性腫瘤的能力。

## 自體免疫力

接受 Cimzia 治療可能導致形成抗核抗體(ANA)，以及(不常見)發展出類狼瘡症狀(見章節 4.8)。目前尚不清楚長期接受 Cimzia 治療對於出現自體免疫疾病有何影響。如果病人在接受 Cimzia 治療之後出現類狼瘡的疑似症狀，必須中止治療。Cimzia 目前尚未針對狼瘡族群進行試驗(見章節 4.8)。

## 疫苗接種

接受 Cimzia 治療的病人可接種疫苗，但不可接種活毒或活減毒疫苗。關於使用 Cimzia 病人接種活毒疫苗後的反應，或是接種活毒疫苗後的二次傳播反應，目前尚無相關資料。不應同時投予 Cimzia 與活毒疫苗。在一項有安慰劑對照、對象為類風濕性關節炎病人的臨床試驗中，當肺炎鏈球菌多醣體疫苗以及流感疫苗與 Cimzia 同時給予時，在 Cimzia 治療組以及安慰劑治療組中觀察到相似的抗體反應。相較於僅接受 Cimzia 的病人，接受 Cimzia 且併用 methotrexate 的病人，體液反應較低。此現象的臨床意義目前不明。

## 與其他生物製劑併用

臨床試驗中，anakinra (一種介白素 1 拮抗劑)或 abatacept (一種 CD28 調節劑)與另一種 TNF 拮抗劑(etanercept)併用時，曾通報發生嚴重感染及嗜中性白血球減少症，且相較於僅接受 TNF 拮抗劑療法，並沒有增加治療效益。由上述臨床試驗觀察到的不良事件，依據其性質判斷，其他 TNF 拮抗劑與 anakinra 或 abatacept 併用可能也會造成類似的毒性。因此，不建議將 certolizumab pegol 與 anakinra 或 abatacept 併用(見章節 4.5)。

## 手術

接受 Cimzia 治療的病人進行手術的安全性經驗有限。如果計畫進行手術，應將 certolizumab pegol 的 14 天半衰期考慮進去。當病人在接受 Cimzia 治療期間需要進行手術時，應密切監測是否受到感染，且應採取適當措施。

## 活化部分凝血活酶原時間(aPTT)檢驗

曾發現使用 Cimzia 治療會干擾病人的某些凝血檢驗。Cimzia 可能使無凝血異常的病人出現 aPTT 試驗結果異常增加。影響發生在 Diagnostica Stago 公司的 PTT-Lupus Anticoagulant (LA)與 Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate 檢測，以及 Instrumentation Laboratories 公司的 HemosIL APTT-SP liquid and HemosIL lyophilized silica 檢測。其他 aPTT 分析也可能受到影響。目前沒有證據顯示使用 Cimzia 治療會影響活體內的凝血情形。病人開始接受 Cimzia 治療之後，如凝血檢驗結果出現異常時應小心判讀。未曾觀察到凝血酶時間(TT)以及凝血酶原時間(PT)分析試驗受到干擾。

## 老年族群

雖然資料經驗有限，不過在臨床試驗中，相較於較年輕的受試者，≥ 65 歲的受試者有明顯較高的感染發生率。當使用 Cimzia 治療老年病人時，應小心謹慎，尤其應注意是否發生感染。

### **4.5 與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用**

依據族群藥物動力學的分析結果與 methotrexate、皮質類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)以及止痛劑併用時，不會影響 certolizumab pegol 的藥物動力學。

不建議 certolizumab pegol 與 anakinra 或 abatacept 併用(見章節 4.4)。

Cimzia 與 methotrexate 併用不會顯著影響 methotrexate 的藥物動力學。比較不同試驗的結果時，certolizumab pegol 的藥物動力學類似於之前在健康受試者身上觀察到的情形。

### **4.6 生育能力、懷孕與哺乳**

#### 懷孕

一項針對超過 470 位已懷孕女性所進行的前瞻性分析，多數通報來自上市後監測，其中大部分女性曾於懷孕第一孕期使用 CIMZIA。儘管因資訊不完整及漏報等限制導致須謹慎判讀這些數據，但數據顯示重大先天性缺陷或其他不良懷孕結果等風險並未增加。

懷孕女性第三孕期曾接觸藥物之臨床藥物動力學試驗結果顯示，certolizumab pegol 不會或極微量從母體胎盤轉移至嬰兒體內。

計畫懷孕或懷孕期間如必需進行抗 TNF 治療，也許可考慮使用 CIMZIA。

#### 臨床數據

一項多中心臨床試驗曾對 16 位懷孕女性處方 CIMZIA，以維持劑量：200mg 每 2 週一次或 400mg 每 4 週一次進行治療，最後一劑 CIMZIA 平均是在分娩前 11 天(介於 1 ~ 27 天)給藥。以具特異性與敏感性，且最低定量極限濃度(LLOQ)為 0.032 微克/毫升之檢定法，測量母體與嬰兒檢體之 certolizumab pegol 血漿濃度，母體分娩時的 certolizumab pegol 血漿濃度(介於：4.96 - 49.4 微克/毫升)與試驗 RA-I 中非懷孕女性所觀察到的血漿濃度一致。14 位嬰兒中，有 13 份檢體出生時測得之 certolizumab pegol 血漿濃度低於定量極限(BLQ)；另一份檢體之出生濃度為 0.042 微克/毫升且嬰兒/母體血漿濃度比為 0,09%。第 4 週及第 8 週時，

所有嬰兒之藥物濃度均低於定量極限，15 份嬰兒出生時的臍帶檢體中，有 14 份之總 PEG 血漿濃度低於定量極限。

在一項獨立的臨床研究中，以 CIMZIA 治療 10 位罹患克隆氏症(Crohn's disease)的孕婦，並在胎兒出生日測量母體血液以及臍帶和嬰兒血液的 certolizumab pegol 濃度(樣本數=12)。最後一劑 CIMZIA (每一位母親給予 400 毫克)平均是在分娩前 19 天(介於 5 ~ 42 天)給藥。certolizumab pegol 血漿濃度在臍帶血中低於 0.41~1.66 微克/毫升，在嬰兒血液中低於 0.41 ~ 1.58 微克/毫升，而在母體血液中則是 1.87 ~ 59.57 微克/毫升。嬰兒比母體具有較低的 certolizumab pegol 血漿濃度(其差距至少 75%)，顯示了 certolizumab pegol 的經胎盤轉移性低。有一個嬰兒的 certolizumab pegol 血漿濃度從 1.02 下降到 0.84 微克/毫升需耗時 4 週以上，顯示了嬰兒排除 CIMZIA 的速率可能低於成人。

#### 預期性懷孕結果

截至 2016 年 9 月為止，臨床試驗與上市後監測共通報 474 位已懷孕女性曾使用 CIMZIA 之結果，391 位懷孕女性曾於懷孕第一孕期使用過 CIMZIA，在 474 位已懷孕女性中，有 405 位(85%)產下活胎、40 位(8%)流產以及 25 位(5%)接受人工引產；4 件懷孕造成死胎，405 個活胎中，共 8 位(2%)出現重大先天性缺陷，但通報之畸胎無可辨識之模式。其中一件經超音波觀察到之胎兒異常以人工流產終止懷孕。在美國整體人口中，經臨床證實之懷孕的重大先天性缺陷與流產預估背景風險分別為 2-4%與 15-20%。在歐盟整體人口中，經臨床證實之懷孕的重大先天性缺陷與流產預估背景風險分別為 2-3%與 10-25%。

#### 非臨床數據

由於 certolizumab pegol 不會與小鼠或大鼠的 TNF $\alpha$  產生交互作用，針對大鼠所做的生殖研究，乃利用類似 certolizumab pegol 的抗嚙齒類抗鼠 TNF $\alpha$  聚乙二醇化抗原結合區片段(cTN3 PF)進行在劑量高達 100 毫克/公斤的生殖研究，無相關證據顯示 cTN3 PF 會導致生育能力或是胎兒受損害。

與新生兒 Fc 受體(FcRn)結合之抗體的 Fc 部位負責驅動 IgG 之活性胎盤轉移，Certolizumab pegol 僅含有抗體之 Fab 部位，缺乏 Fc 部位，在大鼠生殖試驗中，cTN3  $\gamma$  1 (完整的 certolizumab 替代抗體，含 Fc 部位)會於妊娠期間轉移至胎兒體內，然而相較於母體血漿濃度，胎兒內幾乎無法或無法偵測到 cTN3 PF (含 Fab 片段之 certolizumab 替代抗體，不含 Fc)轉移濃度，顯示 Fc 對胎盤轉移之重要性。

另外一些支持性的數據顯示，於體外以人體密閉循環胎盤轉移模式收集之結果發現胎兒體內循環之 certolizumab pegol 濃度低於或接近最低定量極限濃度。

#### 臨床考量

##### 相關母體及/胚胎/胎兒疾病風險

發表的數據顯示，罹患類風溼性關節炎、僵直性脊椎炎或克隆氏症女性之不良懷孕結果風險與母體疾病活性有關，且活動性疾病會增加不良懷孕結果之風險，包括胎兒流失、早產(妊娠 37 週前)、出生體重較輕(<2500 g)以及出生時胎兒小於胎齡。

##### 胎兒/新生兒不良反應

懷孕期間投予 TNF 拮抗劑可能影響新生兒的正常免疫反應，目前並不清楚曾於子宮內接觸藥物之胎兒，出現低於定量極限或低藥物濃度之臨床意義，對曾於子宮內接觸 CIMZIA 之嬰兒投予活性或減毒活性疫苗所造成理論上的風險，應與疫苗接種效益一同進行評估。

#### 哺乳

一項多中心臨床試驗中，有 17 位哺乳女性接受 CIMZIA 治療，觀察到幾乎無或微量 certolizumab pegol 自血漿轉移至母乳內。任何時間點於母乳內測得之最高濃度為< 1%成人接受維持治療劑量之平均預期血漿濃度。

自生產完至少 6 周且已連續接受至少 3 劑 CIMZIA、200mg 每 2 週一次、或 400 mg 每 4 週一次劑量之女性母乳內取得檢體，注射前(採樣期第 0 天，CIMZIA 給藥日)然後第 2、4、6、8、10、12 及 14 天(CIMZIA 200mg 每 2 週給藥一次；注射前)，以及第 28 天或第 28 天附近(CIMZIA 400 mg 每 4 週給藥一次；注射前)。137 份母乳檢體中，77 份(56%)之 certolizumab pegol 濃度為低於定量極限 (<0.032 微克/毫升)，certolizumab pegol 濃度介於低於定量極限至最高 0.0758 微克/毫升之間。

中位數預估平均每日嬰兒劑量(ADID)，代表投藥期間嬰兒每日可能攝取之平均 certolizumab pegol 量為 0.0035 毫克/公斤/天(介於：0 - 0.0104 毫克/公斤/天)。以 ADID 計算一般 24 小時內進入嬰兒體內之母體 CIMZIA 劑量比例，又稱為相對嬰兒劑量(RID)；RID 值介於 0.04%至 0.30%之間(< 10% 視為可能不會造成臨床疑慮)。

已發表數據顯示，哺乳嬰兒之全身接觸量應偏低，因為 certolizumab pegol 為蛋白質，口服給藥後會於腸胃道內分解，因此預期絕對生體可用率極低。

從安全性觀點來看，試驗中有 17 位嬰兒發生與同年齡層一般嬰兒族群類似之臨床事件。

另一項試驗中，於 9 位嬰兒出生 4 週後收集血漿 certolizumab pegol 濃度，這些嬰兒曾接受使用 CIMZIA 母親之全母乳與非全母乳哺乳，所有嬰兒血漿檢體測得之 certolizumab pegol 濃度均低於定量極限。

哺乳時可使用 CIMZIA。

#### 生育力

公大鼠的試驗發現會降低精子活動力指數，且有降低精子數的傾向，但對生育能力並無顯著影響。

評估 certolizumab pegol 對精子品質參數(精液量、精子數與濃度、前進活動力、整體活動百分比、存活性與型態)影響的臨床試驗中，20 名健康男性受試者隨機分配接受單劑皮下注射 400 毫克 certolizumab pegol 或安慰劑。14 週的追蹤期間，未發現 certolizumab pegol 治療組與安慰劑組對於精子品質參數的影響。

#### 4.7 對駕駛與操作機械能力的影響

Cimzia 可能對駕駛與操作機械能力有些微的影響。可能在使用 Cimzia 後出現頭暈(包括暈眩、視力障礙與疲勞)。

#### 4.8 不良反應

##### 類風濕性關節炎

曾以 4,049 位類風濕性關節炎病人，使用 Cimzia 進行對照與開放標記的試驗，時間最長達 92 個月。

安慰劑對照試驗中，Cimzia 組病人接觸藥物的時間約比安慰劑組長 4 倍。用藥時間的差異主要來自安慰劑組提前退出試驗的比例較高。此外，試驗 RA-I 與 RA-II 規定第 16 週無反應者需強制退出試驗，退出者主要來自安慰劑組。

對照試驗中，因不良事件停藥的病人比例，Cimzia 組為 4.4%，安慰劑組為 2.7%。

系統器官分類中，最常見的不良反應為感染與侵染，Cimzia 組有 14.4%，安慰劑組有 8.0%；全身性異常與給藥部位情形，Cimzia 組有 8.8%，安慰劑組有 7.4%；皮膚與皮下組織異常，Cimzia 組有 7.0%，安慰劑組有 2.4%。

##### 僵直性脊椎關節炎

一項針對 325 名活動性軸心型脊椎關節炎病人(多數病人為僵直性脊椎炎)使用 Cimzia 並與安慰劑對照時間長達 4 年的臨床試驗(AS001)，其中包含 24 周以安慰劑對照期、繼之 24 周的劑量盲性期和 156 周的開放式治療期。僵直性脊椎關節炎病人接受 Cimzia 治療時的安全性概況與類風濕性關節炎病人以及 Cimzia 之前經驗中的安全性概況相似。

##### 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

在 317 名證據顯示有發炎客觀現象之無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎之病人使用 Cimzia 的臨床研究中，無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人接受 CIMZIA 治療時的安全性資料，與類風濕性關節炎病人及先前接受 CIMZIA 治療時的安全性表現相似，其發炎客觀現象為:C 反應蛋白濃度升高及/或核磁共振造影(MRI)的檢查證據(nr-axSpA-1 研究)。

##### 乾癬性關節炎

一項針對 409 名乾癬性關節炎病人，使用 Cimzia 並與安慰劑對照，時間為期 4 年的臨床試驗(PsA001)，其中包括 24 周的安慰劑對照期，接著為 24 周的劑量盲性期以及 168 周的開放性治療期。乾癬性關節炎病人接受 Cimzia 治療時的安全性概況與類風濕性關節炎病人以及 Cimzia 之前經驗中的安全性概況相似。

##### 乾癬

曾對 1112 位乾癬病人，使用 Cimzia 進行對照與開放標記，時間長達 18 個月的臨床試驗，。每 2 週 Cimzia 400 mg 與每 2 週 Cimzia 200mg 的安全性概況大致相同。

經 16 週對照臨床研究期間，Cimzia 發生嚴重不良事件的病人比例為 3.5%，安慰劑為 3.7%。

對照試驗中，因不良事件停藥的病人比例，Cimzia 治療病人為 1.5%，安慰劑治療病人為 1.4%。

至第 16 週最常見的不良反應為系統器官分類的感染與侵染，Cimzia 病人為 6.1%，安慰劑病人為 7%；全身性異常與給藥部位情形，Cimzia 病人為 4.1%，安慰劑病人為 2.3%；皮膚與皮下組織異常，Cimzia 病人為 3.5%，安慰劑病人為 2.8%。

##### 克隆氏症

在克隆氏症之對照及無對照臨床試驗中，1,564 名受試者接受一定劑量的 CIMZIA，其中的 1,350 名受試者使用 400 毫克的 CIMZIA。

對照臨床試驗進行期間，CIMZIA 組病人發生嚴重不良事件的比例為 10.8%、安慰劑組為 8.6%。

對照臨床試驗中，最常見的 CIMZIA 不良反應(CIMZIA 組病人的發生率 $\geq$ 5%且高於安慰劑組)為鼻咽炎(CIMZIA：11.1%；安慰劑：6.7%)、噁心(CIMZIA：8.0%；安慰劑：6.7%)、泌尿道感染(CIMZIA：5.1%；安慰劑：4.4%)、腹痛(CIMZIA：9.3%；安慰劑：8.8%)、關節痛(CIMZIA：6.7%；安慰劑：3.9%)及頭痛(CIMZIA：14.8%；安慰劑：13.8%)。

對照臨床試驗中，CIMZIA 組病人因不良反應而停藥的比例為 8%、安慰劑組為 7%。對照臨床試驗中，最常導致 CIMZIA 停藥的不良反應(至少有 2 名病人且發生率高於安慰劑組)為腹瀉(CIMZIA：0.4%；安慰劑：0.2%)、腹痛(CIMZIA：0.4%；安慰劑：0%)及噁心(CIMZIA：0.4%；安慰劑：0%)。

### 不良反應列表

根據初期安慰劑對照臨床研究的經驗以及上市後通報的不良反應列出了下表 1 為依發生頻率以及系統器官分類，這些不良反應至少可能與 Cimzia 有關。依照以下規則來分類發生頻率：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100 至 < 1/10)；不常見(≥ 1/1000 至 < 1/100)；罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1000)；極罕見(< 1/10,000)，未知(無法根據現有資料加以估算)。在各個頻率分組中，不良反應的排列順序依嚴重程度遞減。

表 1：臨床試驗與上市後之藥物不良反應

系統器官分類	通報率	藥物不良反應
感染與侵染	常見	細菌感染(包括膿瘍)、病毒感染(包括皰疹、乳突病毒、流感)
	不常見	敗血症(包括多重器官衰竭、敗血性休克)、結核病(包括粟粒性、散播性與肺外結核)、真菌感染(包括伺機性感染)
良性、惡性與非特定之腫瘤(包括囊腫與息肉)	不常見	血液與淋巴系統惡性疾病(包括淋巴瘤與白血病)、固體器官腫瘤、非黑色素性皮膚癌、癌前病灶(包括口腔白斑與黑色素細胞痣)、良性腫瘤與囊腫(包括皮膚乳突瘤)
	罕見	胃腸道腫瘤、黑色素瘤
	未知	默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)*
血液與淋巴系統異常	常見	嗜伊紅性球異常、白血球過低(包括嗜中性球過低、淋巴球過低)
	不常見	貧血、淋巴結腫大、血小板過低、血小板增多
	罕見	全血球過低、脾腫大、紅血球增加、白血球型態異常
免疫系統異常	不常見	血管炎、紅斑性狼瘡、藥物過敏(包含全身過敏性休克)、過敏性疾病、自體抗體陽性
	罕見	血管神經水腫、結節病(sarcoidosis)、血清病、脂膜炎(包括結節)
內分泌異常	罕見	甲狀腺異常
代謝與營養異常	不常見	電解質不平衡、血脂異常、食慾異常、體重改變
	罕見	血鐵質沉著
精神異常	不常見	焦慮與情緒異常(包括相關症狀)
	罕見	試圖自殺、譫妄、心智障礙
神經系統異常	常見	頭痛(包括偏頭痛)、感覺異常
	不常見	週邊神經病變、暈眩、震顫
	罕見	癲癇、顱神經發炎、協調與平衡不良
	未知	多發性硬化*、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)*
眼部異常	不常見	視覺異常(包括視力減退)、眼部與眼瞼發炎、淚腺系統異常
耳部與迷路異常	不常見	耳鳴、眩暈
心臟異常	不常見	心肌病變(包括心衰竭)、冠狀動脈缺血性疾病、心律不整(包括心房纖維顫動)、心悸
	罕見	心包膜炎、房室阻斷
血管異常	常見	高血壓
	不常見	出血或流血(任何部位)、過度凝集(包括血栓性靜脈炎、肺栓)
	罕見	腦血管事件、動脈硬化、雷諾氏徵候群(Raynaud's)
呼吸道、胸腔與縱膈異常	不常見	氣喘與相關症狀、肋膜積液與症狀、呼吸道阻塞與發炎、咳嗽
	罕見	間質性肺病、肺炎
胃腸道異常	常見	噁心
	不常見	腹水、胃腸道潰瘍與穿孔、胃腸道發炎(任何部位)、胃炎、消化
	罕見	吞嚥疼痛、運動過度
肝膽異常	常見	肝炎(包括肝臟酵素升高)
	不常見	肝病變(包括硬化)、膽汁鬱積、血膽紅素升高
	罕見	膽結石
皮膚與皮下組織	常見	皮疹



系統器官分類	通報率	藥物不良反應
異常	不常見	禿髮、乾癬(包括掌蹠膿皰性乾癬)與相關問題之新發生或惡化、皮膚炎與溼疹、汗腺異常、皮膚潰瘍、光敏感、挫瘡、皮膚變色、皮膚乾燥、指甲與甲床異常
	罕見	脫皮與皮膚脫屑、水泡、髮質異常、史帝芬-強生症候群*、多形性紅斑*、苔癬樣反應
肌肉骨骼、結締組織與骨骼異常	不常見	肌肉異常、血液肌酸酐磷酸激酶升高
腎臟與泌尿系統異常	不常見	腎功能不良、血尿、膀胱與尿道症狀
	罕見	腎臟病變(包括腎炎)
生殖系統與乳房異常	不常見	經期與子宮出血異常(包括無月經)、乳房異常
	罕見	性功能障礙
全身性異常與給藥部位情形	常見	發熱、疼痛(任何部位)、無力、搔癢(任何部位)、注射部位反應
	不常見	發冷、類流感疾病、溫度感受性改變、夜間盜汗、潮紅
	罕見	癭管(任何部位)
檢查發現	不常見	血液鹼性磷酸酶升高、凝血時間延長
	罕見	血液尿酸升高
傷害、中毒與程	不常見	皮膚損傷、癒合不良

\*與 TNF 拮抗劑類藥物有關的反應，於 Cimzia 的發生率未知。

以下為 Cimzia 用於其他適應症時曾發現的其他不常見藥物不良反應：

胃腸道狹窄與阻塞、整體身體健康惡化、自發性流產與無精症。

### 感染

在克隆氏症之對照臨床試驗中，接受 CIMZIA 治療的病人感染發生率為 38%，接受安慰劑治療的病人則為 30%。感染部位主要是上呼吸道感染(CIMZIA 20%，安慰劑 13%)。在對照的臨床試驗中，接受 CIMZIA 治療的病人的嚴重感染發生率為 3%，而接受安慰劑治療的病人則為 1%。所觀察到的嚴重感染包括細菌和病毒感染、肺炎以及腎盂腎炎。

類風濕性關節炎之安慰劑對照臨床試驗中，感染新案例的發生率，Cimzia 組整體為每病人-年 1.03 例 (per patient-year)，安慰劑組為每病人-年 0.92 例。感染主要為上呼吸道感染、泌尿道感染與下呼吸道感染和皰疹病毒感染(參閱第 4.3 與 4.4 節)。

安慰劑對照的臨床試驗中，Cimzia 組新發生嚴重感染的比例高於安慰劑組，分別為每病人-年 0.07 例與每病人-年 0.02 例。發生率最高的嚴重感染包括肺炎、結核感染。嚴重感染也包括侵入性伺機感染(如，肺囊蟲症、真菌食道炎、土壤絲菌病與瀰漫性帶狀皰疹)。沒有證據顯示感染風險會隨持續接觸藥物時間而升高(參閱第 4.4 節)。

乾癬之安慰劑對照臨床試驗中，所有接受 Cimzia 治療病人感染新案例的發生率為每病人-年 1.37 例，接受安慰劑治療病人為每病人-年 1.59 例。感染主要為上呼吸道感染與病毒感染(包括皰疹感染)。接受 Cimzia 治療病人的嚴重感染發生率為每病人-年 0.02 例。接受安慰劑治療病人未有嚴重感染通報。沒有證據顯示感染風險會隨持續用藥而升高。

### 心衰竭

在安慰劑對照及開放性類風濕性關節炎臨床試驗中，接受 Cimzia 治療的病人有心衰竭新出現或惡化之個案通報。這些個案的情況大多為輕度至中度且在治療的第一年內發生(參閱第 4.4 節)

### 惡性疾病與淋巴增生性疾病

在一些 TNF 拮抗劑的對照臨床部分中，接受 TNF 拮抗劑的病人相較於對照組曾觀察到更多的惡性腫瘤個案。在以 CIMZIA 治療克隆氏症與其他疾病的試驗對照部分與開放性部分，4,650 名接受 CIMZIA 治療的病人曾觀察到每 100 病人-年 0.5 例(0.4, 0.7)的惡性腫瘤(排除非黑色素皮膚癌)的發生率(95%信賴區間)，相較於 1,319 名接受安慰劑治療的病人發生率則為每 100 病人-年 0.6 例(0.1, 1.7)。對照組的規模和本試驗對照部分的持續時間受到限制，因此無法得出明確的結論。

Cimzia RA 臨床試驗中共計治療 4,049 名病人，相當於每病人-年 9,277 例，共發生 121 起惡性疾病(不計皮膚非黑色素瘤)，其中 5 例為淋巴瘤。Cimzia 類風濕性關節炎臨床試驗中，淋巴瘤發生率為每 100 病人-年 0.05 例，黑色素瘤發生率為每 100 病人-年 0.08 例(參閱第 4.4 節)。另於乾癬性關節炎的第三期臨床試驗中觀察到一件淋巴瘤病例。共計 1112 名病人接受治療 Cimzia 乾癬的臨床試驗，相當於每病人-年 1481 例，共發生 9 例惡性疾病(不計非黑色素瘤皮膚癌)，其中 1 例為淋巴瘤。

在所有 TNF 阻斷劑臨床試驗的對照部分中，接受 TNF 阻斷劑的病人相較於對照病人曾觀察到更多淋巴瘤個案。在以 CIMZIA 治療克隆氏症與其他研究用途的對照試驗中，在 2,657 名接受 Cimzia 治療的病人中有一名淋巴瘤個案，而 1,319 名接受安慰劑治療的病人中也有一名淋巴瘤個案。

CIMZIA 臨床試驗的比率不得與其他 TNF 阻斷劑臨床試驗的比率進行比較，且當 CIMZIA 用在更大的病人族群身上，時也不得用於預測所觀察到的比率。針對罹患克隆氏症而需要慢性暴露免疫抑制療法的病人，就算沒有接受 TNF 阻斷劑療法，其產生淋巴瘤的風險仍可能比一般族群更高 [參見特殊警語與使用注意事項 (4.4)]。

#### 自體免疫性

樞紐試驗中，基準點 ANA 陰性的受試者中，使用 Cimzia 後有 16.7% 受試者的 ANA 效價達陽性，安慰劑組則為 12.0%。基準點 anti-dsDNA 抗體陰性的受試者中，使用 Cimzia 後有 2.2% anti-dsDNA 抗體效價達陽性，安慰劑組則為 1.0%。

類風濕性關節炎的安慰劑對照試驗，與開放性追蹤臨床試驗中，曾有不常見的類狼瘡症候群報告。也有其他免疫媒介疾病的罕見報告，但與 Cimzia 的因果關係未知。長期使用 Cimzia 與發生自體免疫疾病間的相關性仍未知。

在克隆氏症的臨床試驗中，有 4% 接受 CIMZIA® 的病人和 2% 接受安慰劑的病人基期 ANA 效價為陰性，而其在試驗過程中效價發展成陽性。

#### 注射部位反應

安慰劑對照的類風濕性關節炎臨床試驗中，Cimzia 組有 5.8% 發生注射部位反應，如紅斑、搔癢、血腫、疼痛、腫脹與瘀血，安慰劑組的發生率則為 4.8%。Cimzia 組有 1.5% 發生注射部位疼痛，但並未導致任何受試者退出試驗。

### 4.9 用藥過量

尚未確立 certolizumab pegol 的最高耐受劑量。使用劑量最高達皮下注射 800 毫克或靜脈注射 20 毫克/公斤時，並未發生嚴重不良反應。如用藥過量時，建議密切監測病人是否發生任何不良反應或事件，並立即採取適當的症狀治療。

## 5 藥理特性

### 5.1 藥效學特性

#### 藥物治療分類

免疫抑制劑、腫瘤壞死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 抑制劑，ATC 編碼：L04AB05

#### 作用機轉

Certolizumab pegol 對人類 TNF $\alpha$  具高度親和力，結合常數 KD 為 90pM。TNF $\alpha$  是發炎過程中重要的發炎細胞激素。Certolizumab pegol 可選擇性的中和 TNF- $\alpha$  (體外 L929 鼠纖維瘤細胞毒性分析中，抑制人類 TNF $\alpha$  的 IC<sub>90</sub> 為 4 ng/ml)，但不會中和淋巴毒素  $\alpha$  (TNF $\beta$ )。Certolizumab pegol 與大鼠和兔的 TNF 交叉反應很弱，因此生物體內的療效評估使用以人類 TNF $\alpha$  為生理活性分子的動物模型進行。

研究發現，certolizumab pegol 中和細胞膜相關之可溶性人類 TNF $\alpha$  的作用具劑量效應。於單核球的培養基中加入 certolizumab pegol，會抑制 LPS-誘發人類單核球生成之 TNF $\alpha$  與 IL-1 $\beta$ ，抑制作用與劑量有關。

Certolizumab pegol 不含可結晶 (Fc) 區域的片段，此片段通常會出現在完整的抗體中，因此在生物體外研究中不會固定補體，也不會引起抗體相關的細胞媒介細胞毒性。以來自人體週邊血液的血球細胞進行體外研究時，不會引起單核球、淋巴球或嗜中性球的細胞凋亡，也不會使嗜中性球去顆粒化。

#### 藥物效力學

與 TNF $\alpha$  有關的生物活性包括正調控細胞附著分子與驅化素、正調控主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC) 第 I 類與第 II 類分子，以及直接活化白血球作用。TNF  $\alpha$  可刺激下游發炎媒介物質的生成，包括介白素-1、前列腺素、血小板活化因子與一氧化氮。

TNF $\alpha$  的表現量，可作為類風濕性關節炎病理的指標，Cimzia 與 TNF $\alpha$  結合進而扮演抑制發炎的關鍵調節性角色。在類風濕性關節炎病人的滑液中會發現到 TNF $\alpha$  數值升高，並且在關節破壞上扮演重要角色，是該疾病的指標。

### 5.2 藥物動力學特性

Certolizumab pegol 的血漿濃度大致與劑量成正比。在類風濕性關節炎病人觀察到的藥物動力學與健康受試者一致。

#### 吸收

皮下給藥後，certolizumab pegol 約於注射後 54 至 171 小時間達到最高血中濃度。與靜脈注射相比，可得皮下注射 certolizumab pegol 之生體可用率 (F) 約為 80% (介於 76% 至 88%)。

#### 分佈

根據克隆氏症、類風濕性關節炎與乾癬病人進行的族群藥物動力學分析，穩定態分佈體積 (Vss) 估計約為 4.7-8 公升。

#### 生體轉換與排除

胜肽經 PEGylation 與 PEG 聚合物共價結合之後，可經由許多機轉延緩此複合物由血漿中排除，機轉包括降低腎臟廓清率、降低蛋白質水解、降低免疫原性。因此，certolizumab pegol 為 Fab' 片段抗體與 PEG 共軛結合形成，可延長 Fab' 的最終血漿排除半衰期，達到與完整抗體產品相近的程度。進行測試的所有劑量，最終排除相的半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 均約為 14 天。健康受試者靜脈注射後的廓清率介於 9.21ml/h 至 14.38ml/h 之間。類風濕性關節炎族群藥物動力學分析中，皮下給藥後的廓清率估計約為 21.0 ml/h，受試者間的差異為 30.8% (%CV)，不同情況下的差異為 22.0%。出現針對 certolizumab pegol 的抗體會使廓清率增加為大約三倍。相較於 70 公斤者，體重 40 公斤之廓清率降低 29%，體重 120 公斤提高 38%。

Fab' 片段為一蛋白質化合物，會被蛋白質降解為胜肽及胺基酸。成份中的 PEG 去共軛後，會快速由血漿中排除，由腎臟排除的比例未知。乾癬病人皮下給藥後的廓清率則為 14.0 ml/h，受試者間的差異為 22.2% (%CV)。

#### PK 線性

Certolizumab pegol 之血漿濃度大致與劑量成比例。

#### 特殊族群

##### 腎功能不全

目前尚未進行針對腎功能不全者的臨床試驗，以評估其對 certolizumab pegol 的藥物動力學或 PEG 部分的影響。然而，輕度腎功能不全病人的群體族群藥物動力學分析顯示，對肌酸酐廓清率沒有影響。目前沒有足夠的資料足以對中度及重度腎功能不全病人提出劑量建議。Certolizumab pegol 其 PEG 部分的藥物動力學預期會與腎功能的狀態有關，但是未曾對腎功能不全的病人進行評估。

##### 肝功能不全

目前尚未進行針對肝功能不全的臨床試驗，以評估其對 certolizumab pegol 的藥物動力學的影響。

##### 老人族群(≥ 65 歲)

並未特別針對老年人進行臨床試驗。但針對類風濕性關節炎進行的族群藥物動力學分析中，有 78 位受試者(佔族群 13.2%)年齡為 65 歲以上，最年長者為 83 歲，並未發現年齡會造成影響。對成人乾癬病人進行的族群藥物動力學分析，未發現年齡會造成影響。

##### 性別

性別對於 certolizumab pegol 的藥物動力學沒有影響。由於廓清率會隨著體重降低而下降，因此女性的 certolizumab pegol 全身暴露量會略高。

##### 藥物動力學/藥物效力學關係

從第二期及第三期臨床研究中克隆氏症成人受試者資料進行的群體藥動學/藥效學分析顯示，certolizumab pegol 的最低血漿濃度與利用克隆氏症活動指標(CDAI)分數降幅的最大效應(maximum effect, 簡稱 Emax)模型得到的療效間存在暴露-反應關係(exposure-response relationship)。一般 EC<sub>50</sub> (產生 50%最大效應的 certolizumab pegol 濃度)最低濃度為 7.36 µg/ml (90%信賴區間: 5 - 10 µg/ml)。

以第二期與第三期對風濕性關節炎病人的臨床試驗資料，進行族群藥物動力學/藥效學分析，發現一個給藥間隔中的 certolizumab pegol 平均血漿濃度(Cavg)與療效(ACR 20)之間具相關性。一般來說，能產生 ACR 20 反應之最大機率二分之一(EC<sub>50</sub>)的 Cavg 為 17 µg/ml (95% CI: 1023 µg/ml)。

同樣的，根據乾癬病人的第 III 期臨床試驗數據顯示，certolizumab pegol 血漿濃度與 EC<sub>90</sub> 等於 11.1 µg/ml 與 PASI 的 EC<sub>90</sub> 之間具有族群暴露量-反應相關性。

#### 臨床前安全性資料

臨床前的樞紐性安全試驗以食蟹猴(cynomolgus monkey)執行。以高於人體使用劑量在大鼠與食蟹猴觀察到有數種

器官(淋巴結、注射部位、脾臟、腎上腺、子宮、子宮頸、腦部脈絡叢，以及脈絡叢的上皮細胞)發生組織學病

變，主要是在巨噬細胞出現細胞空泡化。這些現象很有可能來自細胞攝取了藥物中的 PEG。經過 13 至 26 週的恢

復期後，這些現象中有部分可逆。某些試驗發現 APTT 與 PT 延長，但受試動物並未因此發生異常出血事件。針對

人類空泡化巨噬細胞的體外功能性研究指出，所測試的功能皆全數維持。使用 PEG 對大鼠試驗，>90%在單次給藥後的

3 個月內排除，其主要之排泄途徑為尿液。

由於 Certolizumab pegol 與小鼠和大鼠的 TNF  $\alpha$  不具交叉反應，因此對於大鼠母體、生殖能力、致畸胎與產前與

產後對於胎兒影響之相關試驗以鼠類的 certolizumab pegol 來拮抗鼠類 TNF  $\alpha$  pegylated Fab 片段(cTN3 PF) 進行，未觀察到顯著不良反應。在雄性大鼠有觀察到精子活動力與數量有下降或減少之情形。

分佈試驗證實，cTN3 PF 經胎盤和乳汁轉移到胎兒和新生兒血液循環的量是可忽略的。從體外的人類閉鎖循環胎盤

轉移模式報告顯示轉移到胎兒部分的量偏低或可以忽略(參閱 4.6 節)。

未曾進行長期動物試驗評估 Cimzia 的致癌性。Ames 試驗、人類週邊血液淋巴球染色體變異試驗、小鼠骨髓微核分

析中，均未發現 certolizumab pegol 具有基因毒性。

## 6 臨床試驗

### 克隆氏症

兩項雙盲、隨機、以安慰劑為對照的研究對 CIMZIA 的療效及安全性進行評估，對象為年滿 18 歲、疾病活動程度中等至嚴重的克隆氏症病人；疾病活動程度以克隆氏症活動指標(Crohn's Disease Activity Index, 簡稱 CDAI1)的 220 至 450 分(內含)為範圍。這兩項研究皆以皮下注射方式給予 400 毫克劑量的 CIMZIA。研究允許穩定併用克隆氏症藥物。

#### CD1 試驗

CD1 試驗為隨機、以安慰劑為對照的研究，對象為 662 名活動性克隆氏症病人。第 0、2 及 4 週時給予 CIMZIA 或安慰劑，之後至第 24 週間每 4 週給藥一次。評估在第 6 週及第 26 週時進行。臨床反應的定義為，克隆氏症活動指標分數比基期減少至少 100 分；臨床緩解的定義為，克隆氏症活動指標的絕對分數不超過 150 分。

CD1 試驗結果如表 2 所示。第 6 週時，CIMZIA 組病人對治療有反應的比例在統計上明顯高於對照組。不過，第 6 週時臨床緩解的比例差異並未達到統計顯著程度。第 6 週及第 26 週時病人對治療有反應的比例差異皆達到統計顯著程度，顯示臨床反應獲得維持。

表 2：CD1 研究 - 臨床反應與緩解，整體研究群體

時間點	反應或緩解百分比(95%信賴區間)	
	安慰劑 (N = 328)	CIMZIA 400 毫克 (N = 331)
第 6 週		
臨床反應 <sup>#</sup>	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
臨床緩解 <sup>#</sup>	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
第 26 週		
臨床反應	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
臨床緩解	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
第 6 週及第 26 週		
臨床反應	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
臨床緩解	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

\* P 值 < 0.05 邏輯迴歸檢定  
<sup>#</sup> 臨床反應的定義為，Crohn 氏症活動指標分數減少至少 100 分；臨床緩解的定義為，Crohn 氏症活動指標分數不超過 150 分

## CD2 試驗

CD2 試驗為隨機治療退出研究，對象為活動性克隆氏症病人。

參與研究的病人均在第 0、2 及 4 週時給予 CIMZIA 400 毫克作為起始劑量，之後在第 6 週時評估臨床反應（定義為，克隆氏症活動指標分數減少至少 100 分）。第 6 週時，將 428 名對治療有反應的病人隨機分配使用 CIMZIA 400 毫克或安慰劑，從第 8 週開始每 4 週給藥一次，以此作為維持療法直到第 24 週。第 6 週時對治療沒有反應的病人退出研究。最終評估以第 26 週的克隆氏症活動指標分數為準。退出研究或接受救援治療的病人皆視為對治療沒有反應。三名對治療有反應的病人在隨機分組後未接受研究藥物的注射，因此從意圖治療(ITT)分析排除。臨床反應與緩解的結果如表 3 所示。第 26 週時，CIMZIA 組第 6 週對治療有反應者達到臨床反應與臨床緩解的比例在統計上皆明顯高於安慰劑組。

表 3：---CD2 試驗 - 臨床反應與臨床緩解

	反應或緩解百分比(95%信賴區間)	
	CIMZIA 400 毫克 x3 + 安慰劑 N = 210	CIMZIA 400 毫克 N = 215
<b>第 26 週</b>		
臨床反應 <sup>#</sup>	<b>36%</b> (30%, 43%)	<b>63%</b> (56%, 69%)*
臨床緩解 <sup>#</sup>	<b>29%</b> (22%, 35%)	<b>48%</b> (41%, 55%)*
* p < 0.05		
<sup>#</sup> 臨床反應的定義為，克隆氏症活動指標分數減少至少 100 分；臨床緩解的定義為，克隆氏症活動指標分數不超過 150 分		

基期使用過免疫抑制劑或皮質類固醇並未影響 CIMZIA 的臨床反應表現。

## 類風濕性關節炎

### RA-I、RA-II、RA-III、RA-IV 試驗：

曾以 4 個隨機分配的安慰劑對照雙盲試驗 (RA-I、RA-II、RA-III 與 RA-IV) 評估 Cimzia 的療效與安全性，對象為 18 歲以上，依美國風濕學會 (ACR) 條件診斷為中至重度活動性類風濕性關節炎的病人。病人有 9 個以上關節腫脹觸痛，於基準點前罹患活動性 RA 已至少 6 個月。試驗 RA-I、RA-II 與 RA-III 皮下注射 Cimzia，併用每週至少 10 毫克穩定劑量之 MTX。試驗 RA-IV 使用 Cimzia 作為單一療法。

試驗 RA-I 與試驗 RA-II 評估的受試者，在開始使用試驗藥物前已經使用 MTX 至少 6 個月，但對單獨使用 MTX 的反應不完全。第 0、2、4 週時，病人使用起始劑量 400 毫克 (用藥之兩組均使用此劑量) 或安慰劑，之後隔週使用 200 毫克 Cimzia、400 毫克 Cimzia 或安慰劑並併用 MTX，試驗 RA-I 治療 52 週，試驗 RA-II 治療 24 週。於第 24 週以 ACR20 評估病人的病徵、症狀與結構性傷害 (RA-I 與 RA-II)，第 52 週以改良整體夏普指數 (modified Total Sharp Score, mTSS) 進行評估 (RA-I)。RA-I 與 RA-II 的開放標記延伸追蹤試驗分別納入 846 與 567 位病人，均隔週注射 400 毫克 Cimzia。

試驗 RA-III 評估 247 位病人，受試者於進入試驗前接受 MTX 治療至少 6 個月，仍舊有活動性疾病。病人不先使用起始劑量，直接每 4 週注射 400 毫克 Cimzia，持續 24 週。於第 24 週使用 ACR20 評估 RA 的病徵與症狀。

試驗 RA-IV (單一療法) 評估 220 位病人，受試者於使用 Cimzia 前使用過至少一種 DMARD 治療失敗。病人每 4 週注射一次 Cimzia 400 毫克或安慰劑，持續 24 週。於第 24 週使用 ACR20 評估 RA 的病徵與症狀。

### 臨床反應

表 4 為試驗 RA-I 與 RA-IV 中，Cimzia 組病人達到 ACR20、ACR 50 與 ACR 70 反應的百分比。相較於安慰劑組，Cimzia 組病人在第 6 個月時達到 ACR20、ACR 50 與 ACR 70 反應的比例顯著較高。試驗 RA-II (受試者 619 人) 的結果與試驗 RA-I 的第 24 週結果相近。試驗 RA-III (受試者 247 人) 的結果與試驗 RA-IV 相近。為期一年的試驗 RA-I 中，Cimzia 組病人有 13% 達成重大臨床反應，其定義為連續 6 個月達到 ACR 70 反應，而安慰劑組中只有 1% 達到。

表 4：試驗 RA-I 與試驗 RA-IV 之 ACR 反應 (病人百分比)

ACR 反應	試驗 RA-I 併用 Methotrexate (第 24 週與第 52 週)			試驗 RA-IV 單一療法 (第 24 週)		
	安慰劑 + MTX  N=199	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 毫克 + MTX 兩週一次 N=393	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 毫克 + MTX = 安慰劑 + MTX (95% CI) <sup>(d)</sup>	安慰劑  N=109	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 毫克 四週一次 N=111	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 毫克 - 安慰劑 (95% CI) <sup>(d)</sup>
<b>ACR20</b>						
第 24 週	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
第 52 週	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
<b>ACR50</b>						
第 24 週	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
第 52 週	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
<b>ACR70</b>						
第 24 週	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
第 52 週	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
重大臨床反應 <sup>(c)</sup>	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

(a) Cimzia 每 2 週一次，於第 0、2、4 週時先給予起始劑量 400 毫克。

(b) Cimzia 每 4 週一次，不先給予起始劑量。

(c) 重大臨床反應定義為連續 6 個月達到 ACR 70 反應。

(d) 95% 信賴區間來自近似常態分佈之最大樣本。Cimzia 比安慰劑：\*p<0.05、\*\* p<0.001

試驗 RA-I 中，使用瓦德 (Wald) 檢定 p 值，以治療與地區為因子，以邏輯式回歸進行治療間的比較。試驗 RA-III 依國家分層後，以 Cochran-Mantel-Haenszel 求取治療間比較的 p 值。

表 5：試驗 RA-I 與試驗 RA-IV 之 ACR 反應項目

參數 <sup>+</sup>	試驗 RA-I				試驗 RA-IV			
	安慰劑 + MTX N=199		Cimzia <sup>(a)</sup> 200 毫克 兩週一次 + MTX N=393		安慰劑 N=109		Cimzia <sup>(b)</sup> 400 毫克 四週一次 單一療法 N=111	
	基準點	第 24 週	基準點	第 24 週	基準點	第 24 週	基準點	第 24 週
觸痛關節數(0-68)	28	27	29	9*	28 (12.5)	24 (15.4)	30 (13.7)	16* (15.8)
腫脹關節數(0-66)	20	19	20	4*	20 (9.3)	16 (12.5)	21 (10.1)	12* (11.2)
醫師整體評估 <sup>(c)</sup>	66	56	65	25*	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (0.7)	3* (1.1)
病人整體評估 <sup>(c)</sup>	67	60	64	32*	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (0.8)	3* (1.0)
疼痛 <sup>(c)(d)</sup>	65	60	65	32*	55 (20.8)	60 (26.7)	58 (21.9)	39* (29.6)
失能指數 (HAQ) <sup>(e)</sup>	1.75	1.63	1.75	1.00*	1.55 (0.65)	1.62 (0.68)	1.43 (0.63)	1.04* (0.74)
CRP (毫克/升)	16.0	14.0	16.0	4.0*	11.3	13.5	11.6	6.4*

(a) Cimzia 每 2 週一次，於第 0、2、4 週時先給予起始劑量 400 毫克

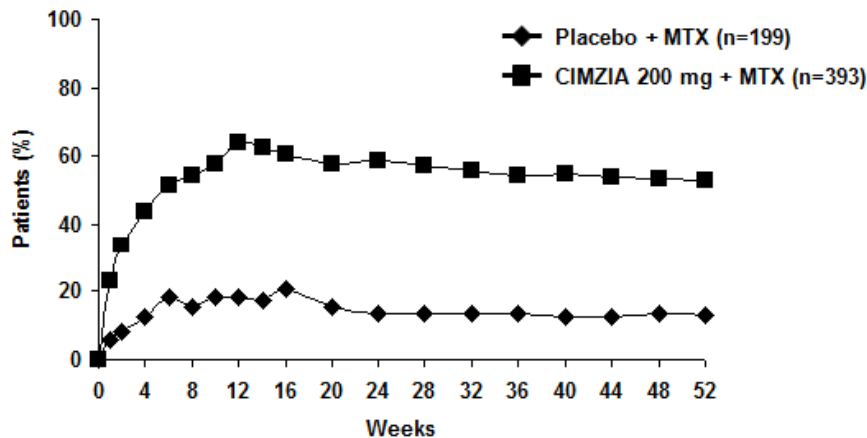
- (b) Cimzia 每 4 週一次，不先給予起始劑量
- (c) 試驗 RA-I – 視覺類比量表：0=最好、100=最差。試驗 RA-IV – 五分量表：1=最好、5=最差
- (d) 病人對關節疼痛的評估。視覺類比量表：0=最好、100=最差。
- (e) 健康評估問卷 – 失能指數；0=最好、3=最差，評估病人進行以下事項的能力：穿衣/打扮、起身、進食、行走、觸碰、抓握、保持清潔、維持日常活動

所有數值採最後觀察值推估。\* $p < 0.001$ ，Cimzia 比安慰劑，以 ANCOVA 模型分析，以區域或國家、治療為因子，基準點數值為共變項

\*+試驗 RA-I 列出中位數。試驗 RA-IV 列出平均值 (標準差)，但 CRP 為幾何平均。

圖 1 為試驗 RA-I 中,各次回診時達到 ACR20 的病人百分比。Cimzia 組中部分病人在開始治療 1-2 週後即出現臨床反應。

圖 1 試驗 RA-I 52 週期間的 ACR20 反應



### 放射影像反應

試驗 RA-I 中，以放射影像評估抑制結構性傷害惡化的療效，表示方式為 mTSS 及其各項目、侵蝕分數 (Erosion Score, ES) 與關節空間狹窄 (Joint Space Narrowing, JSN) 分數，在第 52 週相較於基準點的變化。表 4 為併用 MTX 治療 12 個月後，

Cimzia 相較於安慰劑抑制結構性惡化的結果。第 52 週時，安慰劑組有 52% 病人無放射影像惡化 (mTSS  $\leq 0.0$ )，Cimzia 隔週使用 200 毫克組則有 69%。試驗 RA-II 的結果與試驗 RA-I 第 24 週的結果相近。

表 6：試驗 RA-I 第 6 個月與第 12 個月的放射影像變化

	安慰劑 + MTX N=199 平均值 (SD)	Cimzia 200 毫克 + MTX N=393 平均值 (SD)	Cimzia 200 毫克 + MTX - 安慰劑 + MTX 平均值差距
<b>mTSS</b>			
基準點	40 (45)	38 (49)	--
第 24 週	1.3 (3.8)	0.2 (3.2)	-1.1
第 52 週	2.8 (7.8)	0.4 (5.7)	-2.4
<b>侵蝕分數</b>			
基準點	14 (21)	15 (24)	--
第 24 週	0.7 (2.1)	0.0 (1.5)	-0.7
第 52 週	1.5 (4.3)	0.1 (2.5)	-1.4
<b>JSN 分數</b>			
基準點	25 (27)	24 (28)	--
第 24 週	0.7 (2.4)	0.2 (2.5)	-0.5
第 52 週	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

第 24 週與第 52 週時 mTSS 與侵蝕分數之 p 值均  $< 0.001$ ，各時間點之 JSN 均  $\leq 0.01$ 。

使用 ANCOVA 檢定各數值相較於基準點之排序變化，以地區和治療為因子，基準點數值為共變項。試驗 RA-1 隨機分配至積極治療組的 783 位病人中，有 508 位完成 52 週的安慰劑對照試驗，並加入開放標記延

伸試驗，其中接受至少 2 年 Cimzia 治療(試驗 RA-1 及開放標記延伸試驗)並有 2 年可評估數據的病人中，449 位病人有持續抑制惡化結構性傷害的療效。

### 身體功能反應與健康相關結果

試驗 RA-I 與 RA-II 中，相較於安慰劑組，Cimzia 組之身體功能 (評估方式為使用健康評估問卷 - 失能指數 (HAQ-DI)) 與疲倦 (從第 1 週至試驗結束的 Fatigue Assessment Scale (FAS) 評估) 都明顯改善。在這兩個試驗中，以 SF-36 問卷評估生理與心理功能量表 (Physical and Mental Component Summaries) 及所有面向，Cimzia 組的進步均優於安慰劑組。在試驗 RA-I 的開放標記延伸試驗，身體功能與健康相關生活品質持續 2 年獲得改善。工作生產力調查 (Work Productivity Survey) Cimzia 組的進步亦優於安慰劑組。

### 僵直性脊椎炎

已於一項多中心、隨機分配、雙盲、有安慰劑對照的試驗(AS001)中，評估 CIMZIA 的療效與安全性，試驗對象為 325 名 ≥18 歲、成人後才發生活動性軸心型脊椎關節炎至少 3 個月的病人，疾病定義依照國際脊椎關節炎評估協會(ASAS)的軸心型脊椎關節炎分類準則。大多數病人曾有活性僵直性脊椎炎疾病，其定義為巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(BASDAI) ≥ 4、脊椎疼痛 ≥ 4 (使用 0 到 10 的數字評分量表 <NRS>)。病人必須曾對至少一種 NSAID 耐受不良或反應不佳。

整體而言，20.2% 的 AS 病人曾使用 TNF 拮抗劑。病人於第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 的治療(兩個治療組)或安慰劑，後續接受每 2 週 200mg 的 CIMZIA 或每 4 週 400 mg 的 CIMZIA 或者安慰劑。91% 的 AS 病人併用 NSAID。主要療效指標為第 12 週的 ASAS20 反應率。試驗中有 178 名病人(54.8%)為活性 AS，僅呈現這些病人的結果。此研究包含一為期 24 週的雙盲、安慰劑對照組之治療期、接續一為期 24 週的遮蔽劑量的治療期與一為期 156 週開放標籤的治療期，此試驗期間最長可達 204 週。所有參與遮蔽劑量與開放標籤追蹤期的病人均接受 CIMZIA 的治療。

### ASAS 反應

AS001 臨床試驗中，第 12 週時，每 2 週接受 CIMZIA 200mg 的病人有 57% 達到 ASAS20 反應，每 4 週接受 CIMZIA 400 mg 的病人有 64% 達到，接受安慰劑的病人則有 37% 達到反應(p < 0.01)。第 12 週與第 24 週，CIMZIA 治療組中達到 ASAS40 反應的受試者百分比高於安慰劑組。每 2 週接受 CIMZIA 200mg 或每 4 週接受 CIMZIA 400 mg 的 AS 病人有相似的反應情形(見表 7)。

相較於接受安慰劑的病人，接受 CIMZIA 治療的病人也在僵直性脊椎炎疾病活動度的多個項目中有顯著改善(見表 6)

繼續留在試驗中的病人，在 ASAS 20、40、5 / 6、部分緩解和 BASDAI-50 以及軸心型脊椎關節炎疾病活動度的多個項目之改善情況均可持續至第 204 週。

表 7：AS001 臨床試驗中的療效反應：僵直性脊椎炎子群體族群中徵兆及症狀的減輕情形(病人百分比)

參數	僵直性脊椎炎			
	安慰劑 N=57	CIMZIA 每 2 週 200mg， N=65	CIMZIA 每 4 週 400mg N=56	CIMZIA 所有劑量療法(a) N=121
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>				
第 12 週	37%	57%*	64%*	60%*
第 24 週	33%	68%**	70%**	69%**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>				
第 12 週	19%	40%*	50%**	45%**
第 24 週	16%	48%**	59%**	53%**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>				
第 12 週	9%	48%**	36%**	42%**
第 24 週	5%	34%**	46%**	40%**
<b>部份緩解<sup>(c,d)</sup></b>				
第 12 週	2%	20%**	20%*	20%**
第 24 週	7%	31%**	25%*	28%**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>				
第 12 週	11%	42%**	41%**	41%**
第 24 週	16%	43%**	55%**	49%**

(a) CIMZIA 所有劑量療法 = 資料來源為第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 2 週投予 CIMZIA 200mg，加上第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 4 週投予 CIMZIA 400 mg。

(b) 結果來自於隨機分配組合。



(c) 治療差值：CIMZIA 200-安慰劑、CIMZIA 400-安慰劑(及相應的 95% CI 與 p 值)，估算方式為標準雙尾 Wald 漸近檢定。採用無反應者插補法(NRI)。

(d) 全分析組合。

NA = 無資料

\*p≤0.05，CIMZIA 對比上安慰劑

\*\*p<0.001，CIMZIA 對比上安慰劑

**表 8：AS001 試驗中僵直性脊椎炎病人於基期以及第 12 週時的 ASAS 反應標準項目以及其他疾病活動度測量項目**

ASAS 反應標準	安慰劑 N=57		CIMZIA(a) 200mg， 每 2 週 N=65		CIMZIA(b) 400mg，每 4 週 N=56	
	基期	第 12 週	基期	第 12 週	基期	第 12 週
-病人整體自評 (0-10)	6.9	5.6	7.3	4.2	6.8	3.8
-脊椎疼痛總分 (0-10)	7.3	5.8	7.0	4.3	6.9	4.0
-BASFI(0-10) <sup>(c)</sup>	6.0	5.2	5.6	3.8	5.7	3.8
-發炎(0-10)	6.7	5.5	6.7	3.8	6.4	3.4
BASDAI (0-10) <sup>(d)</sup>	6.4	5.4	6.5	3.9	6.2	3.7
BASMI <sup>(e)</sup>	4.8	4.4	4.2	3.6	4.3	3.9

(a)第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 2 週投予一次 CIMZIA。

(b)第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 4 週投予一次 CIMZIA。

(c)BASFI 為巴斯僵直性脊椎炎功能性指數

(d)BASDAI 為巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數

(e)BASMI 為巴斯僵直性脊椎炎疾病計量指數

此處的所有數值均代表全分析集合的平均值。

AS 子群體族群中，在基期之後直到第 24 週的每次訪診，每 2 週接受 CIMZIA 200mg 以及每 4 週接受 CIMZIA 400mg 的治療組中，ASAS20 有反應者的百分比與安慰劑組相比具有臨床意義，而且顯著高於安慰劑組(p<0.05，每次訪診)。

#### 脊椎活動能力

一項雙盲、安慰劑對照、以 BASMI 來評估不同時間點(包括基期、第 12 週與第 24 週)脊椎活動度的研究，在基期後每一時間點的評估皆顯示，相較於安慰劑對照組，接受 CIMZIA 治療組於臨床意義及統計學上的都具有顯著差異。其在第 24 週達成之 BASMI 分數改善可持續至第 204 週。

#### 核磁共振造影(MRI)中的發炎抑制情形

於一項造影子試驗中，利用 MRI 評估第 12 週的發炎徵兆，表示方式為相較於基期的薦髂關節 SPARCC (加拿大脊椎關節炎研究聯盟)分數變化，以及 ASspiMRI-柏林針對脊椎進行修飾調整後的 ASspiMRI-a 評估分數。在接受 CIMZIA 治療的病人(所有劑量組別)、僵直性脊椎炎病人子群體族群中觀察到薦髂關節以及脊椎的發炎徵兆均有顯著的情形，但未於接受安慰劑治療的病人觀察到這樣的情形。繼續留在試驗中的病人，其抑制薦髂關節以及脊椎的發炎的情形，均可持續至第 204 週。

#### 身體功能反應以及健康相關成果

AS001 臨床試驗中，相較於安慰劑，接受 CIMZIA 治療的 AS 病人從第 1 週至第 24 週的身體功能(評估依據為 BASFI)以及疼痛(評估依據為 Nocturnal 夜間型背痛 NRS 量表)均有顯著的改善情形。相較於安慰劑，接受 CIMZIA 治療的 AS 病人從第 1 週至第 24 週的疲勞(疲倦)(依據為 BASDAI 疲倦項目)有顯著的改善情形。接受 CIMZIA 治療的 AS 病人在第 24 週的健康相關生活品質(測量依據為僵直性脊椎炎 QOL，[ASQoL])有顯著的改善情形。所有以上提到的改善情形，均可持續至第 204 週。

#### 乾癬性關節炎

已於一項多中心、隨機分配、雙盲、有安慰劑對照的臨床試驗(PsA001)評估 Cimzia 的療效與安全性，試驗對象為 409 名≥18 歲、成人後才發生活性乾癬性關節炎至少 6 個月的病人，疾病定義依照乾癬性關節炎分類標準(CASPAR)。病人有≥ 3 個腫脹及觸痛的關節，以及急性期反應蛋白增加。病人也具有活性乾癬皮膚病灶，或證實有乾癬病史，且有 1 種以上的 DMARD 治療失敗。允許曾接受一種 TNF 拮抗劑的治療，20% 的病人曾接受 TNF 拮抗劑。病人於第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg (兩個治療組)或安慰劑，後續接受每 2 週 200mg 的 CIMZIA 或每 4 週 400 mg 的 CIMZIA 或者每 2 週接受一次安慰劑。接受與 NSAID 和

傳統 DMARD 併用療法的病人分別有 72.6%和 70.2%。兩個主要指標為第 12 週達到 ACR 20 反應的病人百分比，以及第 24 週調整後總 Sharp 分數(mTSS)相較於基期的變化。目前並未針對主要症狀為薦髂關節炎或軸心型脊椎關節炎的 PsA 病人分析 Cimzia 的療效與安全性。

這項試驗中，為期 24 週的雙盲、安慰劑對照治療期之後是為期 24 週的劑量盲性治療期以及 168 週的開放性治療期。最長的試驗持續時間為 216 週。所有病人均在劑量盲性期以及開放性追蹤期中接受 Cimzia 的治療。共有 264 名受試者(64.5%)完成直到第 216 週的試驗。

### ACR 反應

接受 Cimzia 治療的病人，在第 12 週與第 24 週的 ACR 20 反應率均統計上顯著高於接受安慰劑治療的病人 ( $p < 0.001$ )。在基期之後直到第 24 週的每次訪診，每 2 週接受 CIMZIA 200mg 以及每 4 週接受 CIMZIA 400mg 的治療組中，ACR 20 有反應者的百分比與安慰劑組相比具有臨床意義 (nominal  $p \leq 0.001$ ，每次訪診)。接受 Cimzia 治療的病人在 ACR 50 和 70 的反應率上也有顯著改善。第 12 及 24 週，也在接受 Cimzia 治療的病人身上觀察到乾癬性關節炎周邊活動度特性參數(例如腫脹關節數、疼痛/觸痛關節數、指炎以及著骨點炎)有改善的現象 (nominal  $p$ -value  $p < 0.01$ )。表 9 為 PsA001 臨床試驗重要的療效成果。

表 9：PsA001 臨床試驗重要的療效成果(病人百分比)

反應	安慰劑 N=136	Cimzia <sup>(a)</sup> 200mg Q2W N=138	Cimzia <sup>(b)</sup> 400mg Q4W N=135
<b>ACR20</b>			
第 12 週	24%	58%**	52%**
第 24 週	24%	64%**	56%**
<b>ACR50</b>			
第 12 週	11%	36%**	33%**
第 24 週	13%	44%**	40%**
<b>ACR70</b>			
第 12 週	3%	25%**	13%*
第 24 週	4%	28%**	24%**
反應	安慰劑 N=86	Cimzia <sup>(a)</sup> 200mg Q2W N=90	Cimzia <sup>(b)</sup> 400mg Q4W N=76
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
第 12 週	14%	47%***	47%***
第 24 週	15%	62%***	61%***
第 48 週	N/A	67%	62%

(a) 第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 2 週投予一次 CIMZIA

(b) 第 0、2 及 4 週接受起始劑量 CIMZIA 400 mg 隨後每 4 週投予一次 CIMZIA

(c) 於基期時至少 3%體表面積(BSA)有乾癬的受試者

\* $p < 0.01$ ，Cimzia 對比上安慰劑

\*\* $p < 0.001$ ，Cimzia 對比上安慰劑

\*\*\* $p < 0.001$  (名目  $p$  值)，Cimzia 對比安慰劑

結果來自於隨機分配集合。治療差值：Cimzia 200mg—安慰劑，Cimzia 400 mg—安慰劑(及相應的 95% CI 與  $p$  值)，估算方式為標準雙尾 Wald 漸近標準誤差檢定。退出療法或有缺漏資料的病人，採用無反應者插補法(NRI)。

在一開始隨機分配至每 2 週接受 Cimzia 200mg 以及每 4 週接受 Cimzia 400mg 的 273 名病人中，有 237 名 (86.8%)在第 48 週仍繼續接受相同的療法。隨機分配至每 2 週接受 Cimzia 200mg 的 138 名病人中，第 48 週時，分別有 92、68 以及 48 名達到 ACR 20/50/70 反應。隨機分配至每 4 週接受 Cimzia 400 mg 的 135 名病人中，分別有 89、62 以及 41 名達到 ACR 20/50/70 反應。

所有仍留在試驗的病人中，在第 216 週仍保持 ACR 20、50 及 70 反應率。其他的周邊活動度參數(例如腫脹關節數、疼痛/觸痛關節數、指炎以及著骨點炎)中也看到相似的現象。

### 放射影像反應

PsA001 臨床試驗中，使用放射影像評估對結構損傷惡化的抑制情形，表示方式為第 24 週時調整後總 Sharp 分數(mTSS)及其項目、侵蝕分數(ES)以及關節間隙狹窄分數(JSN)相較於基期的變化。mTSS 分數中為的乾癬性關節炎調整的部分是增加手部遠端指間關節。第 24 週時，相較於安慰劑治療，Cimzia 治療可抑制放射影像上的惡化情形，測量依據為總 mTSS 分數相較於基期的變化(安慰劑組的 LS 平均 $\pm$ SE)分數為

0.28 [±0.07]，Cimzia 所有劑量組為 0.06 [±0.06])。對於具有較高放射影像惡化風險的病人子集合(基期 mTSS 分數 > 6 的病人)，接受 Cimzia 治療對於放射影像惡化的抑制最久可維持至第 48 週。繼續留在試驗中的病人，放射影像惡化的抑制效果可進一步維持，最久至第 216 週。

#### 身體功能反應以及健康相關成果

PsA001 臨床試驗中，相較於安慰劑，接受 Cimzia 治療的病人顯著改善了身體功能(評估方式為健康評估問卷—失能指數，HAQ DI)、疼痛(評估方式為 PAAP)以及疲勞(疲倦) (，依據為疲倦評估量表(，FAS)，。相較於安慰劑，。接受 CIMZIA 治療的病人在健康相關生活品質(測量依據為乾癬性關節炎僵直性脊椎炎 QoL[，PsAQoL]；與 SF-36 生理與心理項目)以及乾癬性關節炎相關工作和家務生產力(測量依據為工作生產力調查，相較於安慰劑。)有顯著的改善情形。上述改善成果可維持至第 216 週。

#### 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

##### 研究受試者基本資料與試驗設計

一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照的研究(nr-axSpA-1 研究)對 CIMZIA 的療效及安全性進行評估，對象為年滿 18 歲、活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(nr-axSpA)在成年後發作、背痛時間至少 12 個月的 317 名受試者。病人必須具有發炎的客觀跡象：C 反應蛋白(C-reactive protein，簡稱 CRP)濃度超過正常範圍上限，及/或核磁共振造影(MRI)檢查顯示薦腸骨關節炎，但缺乏薦腸骨關節結構受損的決定性放射學檢查證據。

病人罹患活動性疾病的定義為，Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指標(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index，簡稱 BASDAI)不低於 4 分，以及利用範圍 0 至 10 的數字評定量表(Numerical Rating Scale，簡稱 NRS)所得到之脊椎疼痛分數不低於 4 分。病人必須對至少兩種非類固醇抗發炎藥物無法耐受或治療反應不佳。

表 10：nr-axSpA-1 臨床試驗中無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人基本資料摘要

研究編號	試驗設計與執行時間	劑量與給藥路徑	研究受試者(N)	平均年齡	性別(女性百分比)
nr-axSpA-1 研究	52 週、多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照的研究	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 毫克，皮下注射、每兩週	159	37.3	50.9
		安慰劑，每兩週	158	37.4	51.9

<sup>(a)</sup> 第 0、2 及 4 週時給予 CIMZIA 起始劑量 400 毫克，之後每 2 週給藥一次  
縮寫：SC：皮下注射(subcutaneous)；EOW：隔週(every other week)

病人在第 0、2 及 4 週時接受 CIMZIA 起始劑量 400 毫克或安慰劑的治療，之後每 2 週給予 200 毫克 CIMZIA 或安慰劑。研究允許隨時使用併用藥物(包括非類固醇抗發炎藥物、疾病調節抗風濕藥物[DMARD]、皮質類固醇、類鴉片藥物)並進行劑量調整。主要評估指標為第 12 週時受試者達到國際脊椎關節炎評估學會 ASAS40(Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 response，簡稱 ASAS40)反應的比例。關鍵次要評估指標包括第 52 週的僵直性脊椎炎疾病活動分數-重大改善(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - Major Improvement，簡稱 ASDAS-MI)反應、第 52 週的 ASAS40 反應，以及 BASDAI 與 BASFI 在基期到第 12 週及第 52 週間的變化。

#### 研究結果

##### 臨床反應

在 nr-axSpA-1 研究中，CIMZIA 組病人與安慰劑組病人在第 12 週的 ASAS40 反應差異達到統計顯著程度且具有臨床意義。第 52 週時，CIMZIA 組無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人達到 ASDAS-MI 反應的比例高於安慰劑組病人(表 11)。

表 11：nr-axSpA-1 研究中無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人在第 12 週及第 52 週的臨床反應

項目	安慰劑 N = 158	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 毫克， 每 2 週 N = 159	CIMZIA 200 毫克相對 於安慰劑的勝算比 (95%信賴區間)
<b>ASAS-40</b>			
第 12 週	11%	48%*	7.436 (4.127, 13.401)
第 52 週	16%	57%*	7.359 (4.286, 12.636)
<b>僵直性脊椎炎疾病</b>			

活動分數-重大改善 (簡稱 ASDAS-MI)			
第 52 週	7%	47%*	15.231 (7.336, 31.623)

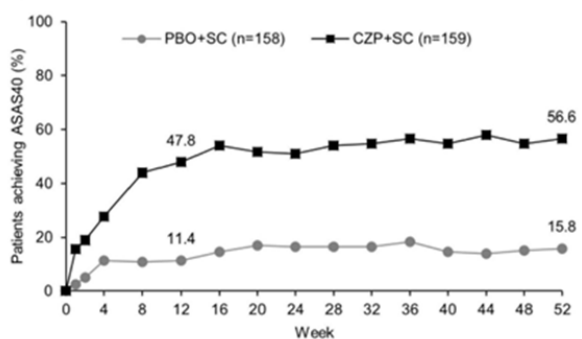
(a) 第 0、2 及 4 週時給予 CIMZIA 起始劑量 400 毫克，之後每 2 週給藥一次

所有百分比均為完整分析資料集中對治療有反應的病人比例。

\*p < 0.001，CIMZIA 與安慰劑比較

依照回診時間區分、nr-axSpA-1 研究中達到 ASAS40 反應的無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人比例，如圖 3 所示。從第 1 週開始，CIMZIA 組病人每次回診都可觀察到具有臨床意義的改善。

圖 2：nr-axSpA-1 研究：52 週期間的 ASAS40 反應



ASAS40 反應標準的分項結果如表 12 所示。

表 12：ASAS40 及 ASDAS-MI 反應標準的分項，以及無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎受試者的其他疾病活動評估項目；基期與 nr-axSpA-1 研究的第 12 週及第 52 週

	基期	第 12 週	第 52 週	基期	第 12 週	第 52 週
<b>ASAS40 反應標準</b>						
脊椎疼痛總分	6.9	6.1	5.8	7.0	4.0	3.3
病人疾病活動整體評估 <sup>(b)</sup>	6.7	5.9	5.7	6.8	3.9	3.3
發炎 <sup>(c)</sup>	6.70	5.49	5.21	6.92	3.58	2.91
功能(Bath 僵直性脊椎炎 功能指標[Bath AS Functional Index, 簡稱 BASFI])	5.44	4.95	4.71	5.41	3.20	2.68
<b>ASDAS-MI 反應標準<sup>(d)</sup></b>						
背痛	7.4	6.2	5.8	7.4	4.2	3.5
周邊疼痛及腫脹	6.2	5.3	5.2	6.3	3.7	3.1
晨僵 <sup>(e)</sup>	6.7	5.49	5.21	6.92	3.58	2.91
C 反應蛋白(mg/L)	15.84	14.58	12.88	15.79	6.62	6.05
<b>Bath 僵直性脊椎炎疾病活 動指標(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, 簡稱 BASDAI)</b>	6.79	5.71	5.47	6.88	3.93	3.26
<b>Bath 僵直性脊椎炎度量指 標(Bath AS Metrology Index, 簡稱 BASMI)</b>	2.80	2.75	2.80	2.96	2.55	2.37

(a) 第 0、2 及 4 週時給予 CIMZIA 起始劑量 400 毫克，之後每 2 週給藥一次

(b) 也是 ASDAS-MI 的分項

(c) 從 BASDAI 第 5 題及第 6 題結果求出

(d) 尚未列入 ASAS40 的 ASDAS-MI 標準

(e) 從 BASDAI 第 6 題結果得到的晨僵時間

第 12 週時利用核磁共振造影檢查評估發炎跡象，並以加拿大脊椎關節炎研究協會(Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, 簡稱 SPARCC)薦腸骨關節分數與基期相比的變化表示。第 12 週時，CIMZIA 組病人與基期相比的發炎減輕幅度(-4.3)優於安慰劑組病人(0.3)，證明薦腸骨關節的發炎程度顯著降低。

第 52 週時，CIMZIA 組病人，夜間脊椎疼痛(nocturnal spinal pain, 簡稱 NRS)的減輕幅度優於安慰劑組病人(與基期相比的降幅分別為-4.0 與-2.1)。

### 其他健康相關結果

在 nr-axSpA-1 研究中，CIMZIA 組病人第 52 週僵直性脊椎炎生活品質問卷(Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, 簡稱 ASQoL)分數與基期相比的進步幅度，明顯超過安慰劑組病人。整體健康狀態利用 SF-36 健康量表(36-item Short Form Health Survey, 簡稱 SF-36)評估。第 52 週時，CIMZIA 組病人在 SF-36 健康量表全部 8 項領域中生理項目綜合分數及心理項目綜合分數與基期相比的進步幅度超過安慰劑組病人。

### 乾癬

曾執行 2 項安慰劑-對照的臨床試驗(CIMPASI-1 與 CIMPASI-2)，以及一項安慰劑-與活性-對照試驗(CIMPACT)來評估 Cimzia 的療效與安全性，對象為≥ 18 歲且罹患中至重度慢性乾癬至少 6 個月的病人。病人的乾癬面積與嚴重程度指標(PASI)分數≥ 12、受影響的體表面積(BSA)≥ 10%、醫師整體評估(PGA)≥ 3，且適合接受全身性療法及/或照光治療及/或化學光療法。第 III 期試驗(CIMPASI-1、CIMPASI-2 與 CIMPACT)排除任何過去生物療法的‘初步’缺乏反應者(定義為治療 12 週內缺乏反應)。CIMPACT 試驗評估比較 Cimzia 與 etanercept 的療效與安全性。

在 CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗中，共同主要療效指標為第 16 週時，達到 PASI 75 與 PGA「清除」或「幾乎清除」(自基期至少降低 2 分)的病人比例。CIMPACT 試驗中，主要療效指標為第 12 週時達到 PASI 75 的病人比例。第 16 週的 PASI75 與 PGA 為關鍵次要指標。所有 3 項試驗中，第 16 週的 PASI 90 為關鍵次要指標。

CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 分別評估 234 位與 227 位病人。兩項試驗中，病人隨機分配接受安慰劑或 Cimzia 200mg 每 2 週一次(於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400mg)或 Cimzia 400mg 每 2 週一次。第 16 週時，隨機分配至 Cimzia 且達到 PASI 50 反應的病人持續接受 Cimzia 至最多第 48 週，以相同的隨機分配劑量。第 16 週時，原本隨機分配至安慰劑且達到 PASI 50 反應，但未達到 PASI 75 反應的病人接受 Cimzia 200mg 每 2 週一次(於第 16、18 及 20 週時先給予起始劑量 Cimzia 400mg)。第 16 週時反應不佳的病人(PASI 50 無反應者)符合資格，可以開放方式接受 Cimzia 400mg 每 2 週一次直到第 48 週為止。

CIMPACT 試驗評估 559 位病人。病人隨機分配接受安慰劑、或 Cimzia 200mg 每 2 週一次(於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400 mg)、或 Cimzia 400 mg 每 2 週一次最多至第 16 週，或 etanercept 50 mg 每週 2 次至最多第 12 週。第 16 週時，原本隨機分配至 Cimzia 且達到 PASI75 反應的病人，根據原本的投藥時程表重新進行隨機分配。接受 Cimzia 200 毫克每 2 週一次的病人，重新隨機分配至 Cimzia 200 毫克每 2 週一次、Cimzia 400 毫克每 4 週一次或安慰劑。接受 Cimzia 400 毫克每 2 週一次的病人，重新隨機分配至 Cimzia 400 毫克每 2 週一次、Cimzia 200 毫克每 2 週一次或安慰劑。以雙盲、安慰劑對照方式對病人進行評估至第 48 週。第 16 週時，所有未達到 PASI 75 反應的受試者進入退出組並接受 Cimzia 400 mg 每 2 週一次。

病人主要為男性(64%)及白種人(94%)，平均年齡為 45.7 歲(18 至 80 歲)；其中 7.2%年齡≥ 65 歲。850 位於這些安慰劑對照試驗中，隨機分配接受安慰劑或 Cimzia 的病人中，有 29%的病人過去未接受過全身性療法治療乾癬。47%過去曾接受照光治療或化學光療法，且 30%過去曾接受生物療法治療乾癬。在 850 位病人中，有 14%曾接受至少一種 TNF-拮抗劑、13%曾接受抗-IL-17，以及 5%曾接受抗-IL 12/23。基期時有 18%的病人通報有乾癬性關節炎病史。基期平均 PASI 分數為 20，範圍介於 12 至 69 之間。基期 PGA 分數介於中度(70%)至重度(30%)之間。平均基期 BSA 為 25%，範圍介於 10%至 96%。

### 第 16 週及第 48 週的臨床反應

CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗的主要結果列於表 13。

表 13：CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗第 16 週及第 48 週的臨床反應

	第 16 週			第 48 週	
<b>CIMPASI-1</b>					
	安慰劑 N = 51	Cimzia 200mg Q2W <sup>a)</sup> N = 95	Cimzia 400mg Q2W N = 88	Cimzia 200mg Q2W N = 95	Cimzia 400mg Q2W N = 88
PGA 清除或幾乎清除 <sup>b)</sup>	4.2%	47.0%*	57.9%*	52.7%	69.5%
PASI 75	6.5%	66.5%*	75.8%*	67.2%	87.1%

PASI 90	0.4%	35.8%*	43.6%*	42.8%	60.2%
<b>CIMPASI-2</b>					
	安慰劑 N = 49	Cimzia 200mg Q2W <sup>a)</sup> N = 91	Cimzia 400mg Q2W N = 87	Cimzia 200mg Q2W N = 91	Cimzia 400mg Q2W N = 87
PGA 清除或幾乎清除 <sup>b)</sup>	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%
PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%

<sup>a)</sup>Cimzia 200mg 每 2 週投藥一次，於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400mg。

<sup>b)</sup>PGA 5 類別量表。「清除」(0)或「幾乎清除」(1)的成功治療結果包含無乾癬徵兆或病灶外觀呈正常至粉紅色、斑塊未增厚，且無或幾乎無局部脫屑。

\*Cimzia 相較於安慰劑：p < 0.0001。

以邏輯回歸模型預估 PASI 與 PGA 反應率與 p 值，缺漏數據依照 MCMC 法採用多重插補法。離開或退出試驗(根據未達到 PASI 50 反應結果)的受試者，於第 48 週時以無反應者身分接受治療。

試驗結果來自於隨機分配組合。

CIMPACT 試驗的主要結果列於表 14。

表 14：CIMPACT 試驗第 12 週及第 16 週的臨床反應

	第 12 週				第 16 週		
	安慰劑 N = 57	Cimzia 200 mg Q2W <sup>a)</sup> N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167	Etanercept 50 mg BiW N = 170	安慰劑 N = 57	Cimzia 200 mg Q2W N = 165	Cimzia 400 mg Q2W N = 167
PASI 75	5%	61.3%* §	66.7%* §§	53.3%	3.8%	68.2%*	74.7%*
PASI 90	0.2%	31.2%*	34.0%*	27.1%	0.3%	39.8%*	49.1%*
PGA 清除或 幾乎清除 <sup>b)</sup>	1.9%	39.8%**	50.3%*	39.2%	3.4%	48.3%*	58.4%*

<sup>a)</sup>Cimzia 200mg 每 2 週投藥一次，於第 0、2 及 4 週時先給予起始劑量 Cimzia 400mg。

<sup>b)</sup>PGA 5 類別量表。「清除」(0)或「幾乎清除」(1)的成功治療結果包含無乾癬徵兆或病灶外觀呈正常至粉紅色、斑塊未增厚，且無或幾乎無局部脫屑。

\*Cimzia 相較於安慰劑：p < 0.0001。

§ Cimzia 200mg 每 2 週一次與 etanercept 50 mg 每週 2 次進行比較，證實具非劣效性(etanercept 與 Cimzia 200mg 每 2 週一次的差異為 8.0%，95% CI -2.9, 18.9，根據預定義之 10%非劣效性範圍)。

§§ Cimzia 400mg 每 2 週一次與 etanercept 50mg 每週 2 次進行比較，證實具優效性(p < 0.05)

\*\* Cimzia 相較於安慰劑 p < 0.001。根據邏輯回歸模型預估之反應率及 p 值。

缺漏數據依照 MCMC 法採用多重插補法。試驗結果來自於隨機分配組合。

在所有 3 項試驗中，Cimzia 的 PASI 75 反應率於第 4 週開始顯著優於安慰劑。

Cimzia 的兩種劑量療效均優於安慰劑，無論年齡、性別、體重、BMI、乾癬疾病患病時間、過去的全身性療法治療以及過去的生物製劑治療。

#### 反應的持續

一項 CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 整合性分析中，第 16 週對 PASI 75 出現反應且接受 Cimzia 400mg 每 2 週一次或 Cimzia 200mg 每 2 週一次的病人中，第 48 週的反應持續率分別為 98.0%與 87.5%。第 16 週時 PGA 清除或幾乎清除，且接受 Cimzia 400mg 每 2 週一次或 Cimzia 200mg 每 2 週一次的病人中，第 48 週的反應持續率分別為 85.9%與 84.3%。這些反應率以邏輯回歸模型估算，缺漏數據採用多重插補法(MCMC 法)。

CIMPACT 試驗中，於第 16 週達到 PASI 75 反應且接受 Cimzia 400mg 每 2 週一次，並重新隨機分配接受 Cimzia 400mg 每 2 週一次、Cimzia 200mg 每 2 週一次或安慰劑的病人中，Cimzia 組於第 48 週達到 PASI 75 反應者的比例高於安慰劑組(分別為 98.0%、80.0%以及 36.0%)。於第 16 週達到 PASI75 反應且接受 Cimzia 200mg 每 2 週一次，並重新隨機分配接受 Cimzia 400mg 每 4 週一次、Cimzia 200mg 每 2 週一次或安慰劑的病人中，Cimzia 組於第 48 週達到 PASI 75 反應者的比例亦高於安慰劑組(分別為 88.6%、79.5%以及 45.5%)。缺漏數據採用無反應者插補法。

#### 生活品質/病人通報結果

DLQI (皮膚科生活品質指數)，相較於安慰劑，於第 16 週出現自基期之統計顯著性改善(CIMPASI-1 與 CIMPASI-2)。第 16 週時，DLQI 自基期的平均下降(改善)程度，相較於安慰劑介於-2.9 至-3.3，Cimzia 200mg 為每 2 週一次介於-8.9 至-11.1、Cimzia 400 mg 每 2 週一次介於-9.6 至-10.0 mg。

此外，第 16 週時接受 Cimzia 治療達到 DLQI 分數等於 0 或 1 的病人比例較高(Cimzia 400mg 每 2 週一次分別為 45.5%與 50.6%；Cimzia 200mg 每 2 週一次分別為 47.4%與 46.2%，相較於安慰劑分別為 5.9%與 8.2%)。

Cimzia 治療病人於醫院焦慮與憂鬱量表(HADS)-D 通報的改善程度優於安慰劑。

所有上述治療結果的改善效果均維持至第 48 週。

### 免疫原性

#### 克隆氏症

持續接觸 CIMZIA 的病人中，抗體陽性病人的整體百分比為 8%，體外試驗發現約有 6%屬於中和抗體。依照建議給藥方式給予 CIMZIA 時，並未發現抗體形成與療效間存在明顯關聯。接受免疫抑制劑合併治療的病人中形成抗體的比例，低於基期時未使用免疫抑制劑的病人(分別為 3%及 11%)。

#### 類風濕性關節炎

在有類風濕性關節炎病人進行的安慰劑對照試驗中，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 9.6%。抗體陽性病人中，約三分之一病人的抗體在活體外具有中和活性。併用免疫抑制劑(MTX)的病人，抗體發生率低於基期時未使用免疫抑制劑的病人。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度，因此對於有些病人的療效會降低。

2 項長期(暴露時間最長 5 年)的開放性試驗中，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 13% (整體病人中有 8.4%出現暫時性抗體形成，另外有 4.7%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的病人整體百分比經估算為 9.1%。相似的情形也發生在有安慰劑對照的試驗中，抗體陽性會使部分病人的療效降低。

以第三期試驗資料為基礎的藥物效力學模型預測在沒有併用 MTX 的治療之下，接受建議劑量療法(起始劑量之後每 2 週接受 200mg) 6 個月內，約 15%的病人會產生抗體。這個數字會隨著 MTX 併用治療的劑量增加而下降。這些資料與觀察到的資料相當符合。

#### 僵直性脊椎關節炎

在有安慰劑對照的第三期試驗(AS-001)中，最多至第 24 週至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 4.4%。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度。

整個試驗過程中(時間最長為 192 週)，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 9.6%(整體病人中有 4.8%出現暫時性抗體形成，另外有 4.8%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的病人整體百分比經估算為 6.8%。

#### 乾癬性關節炎

在有安慰劑對照之第三期試驗的乾癬性關節炎病人(PsA001)中，最多至第 24 週至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 11.7%。形成抗體會降低血漿中的藥物濃度。

整個試驗過程中(時間最長為 4 年)，至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體的病人整體百分比為 17.3% (整體病人中有 8.7%出現暫時性抗體形成，另外有 8.7%持續性形成抗 Cimzia 抗體)。抗體陽性且血漿中藥物濃度持續性降低的病人整體百分比經估算為 11.5%。

#### 乾癬

在第 III 期安慰劑與活性對照試驗中，於第 48 週治療期間至少偵測到一次抗 Cimzia 抗體陽性的病人百分比，分別為 Cimzia 400 mg 每 2 週一次 8.3% (22/265)以及 Cimzia 200mg 每 2 週一次 19.2% (54/281)。CIMPASI-1 與 CIMPASI-2 試驗中，有 60 位病人為抗體陽性，其中 27 位可接受中和抗體評估且檢測結果為陽性。抗體陽性會降低血漿中的藥物濃度，並且會使部分病人的療效降低。

抗 certolizumab pegol 抗體陽性病人的比例是根據 ELISA 試驗的結果，數據是否正確取決於這個試驗的敏感度與專一度。抗體(包含中和抗體)陽性的發生率取決於很多因素，包括試驗的敏感度與專一度、試驗方法學、檢體處理方法、採集檢體的時間、併用藥物及病人本身的病況。因此，將抗 certolizumab pegol 抗體的發生率與其它產品做比較可能會引發誤解。

#### 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

nr-axSpA-1 研究首次採用一種較為靈敏的藥物耐受分析方法，結果提高了樣本測得 certolizumab pegol 抗體的比例，因此病人被歸為抗體陽性的比例也隨之提高。以安慰劑為對照的無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人臨床試驗中(nr-axSpA-1 研究)，經過長達 52 週的治療後，certolizumab pegol 抗體陽性的整體病人比例為 97% (248/255 名病人)。在這些抗體陽性的病人中，僅有最高效價者造成 certolizumab pegol 血漿濃度下降。不過，研究並未發現高效價病人的療效受到影響。在研究中，任何時間呈現 certolizumab pegol 抗體陽性的病人中，約有 22% (54/248)被歸為具中和抗體。

## **7 藥劑特性**

### **7.1 賦型劑**

醋酸鈉，每支針筒中約有 1.36 毫克。

氯化鈉，每支針筒中約有 7.31 毫克。

注射用水。

### **7.2 不相容性**

未曾進行過相容性試驗，本產品不得與其他藥品混合使用。

### **7.3 架貯期**

24 個月。

### **7.4 儲存特殊注意事項**

儲存於 2°C–8°C (冷藏)

不可冷凍。

預充填針筒應保存於外紙盒中以避光。

配製後儲存條件請參閱第 4.2 節。

### **7.5 容器特性，及使用、給藥或植入之特殊設備**

藥品預充填於有活塞擋片 (溴丁基橡膠) 之針筒 (第一類玻璃) 中，每毫升含有 200 毫克 certolizumab pegol，附兩片酒精棉片。針頭蓋內層成分是苯乙烯丁二烯橡膠，含有 7% 的天然乳膠衍生物 epoxyrene (參閱第 4.4 節)。

每盒 2 支，每大盒 6 支 (3 支裝 2 盒)。

並非所有包裝規格均會上市。

## **8 文件修訂日期**

**2020 年 9 月; 2018-024**

國外行銷權所有者: UCB Pharma S.A./ Allée de la Recherche, 60, 1070 Brussels, Belgium

原料藥廠: Lonza Biopharma AG

廠址: Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland

原料藥廠: Sandoz GmbH

廠址: Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria

原料藥廠: UCB Farchim SA

廠址: Zone Industrielle de Planchy, Chemin de Croix Blanche 10, 1630 Bulle, Switzerland

成品製造廠: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

廠址: Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

外盒包裝廠: UCB Pharma SA

廠址: Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L' Alleud, Belgium

藥商: 台灣優時比貿易有限公司

地址: 台北市 10551 松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2





若您發現下列任何副作用，請**盡快**告知您的醫師：

- 感染病徵，例如發燒、不適、創傷、牙齒問題、排尿時有燒灼感
- 感覺虛弱或倦怠
- 咳嗽
- 刺痛
- 麻痺
- 複視
- 手腳無力
- 無法癒合的腫塊或開放性潰瘍

圖 1 顯示了 Cimzia 的注射部位。

以上描述的症狀可能是下列部分副作用所引起，這些都曾經在使用 Cimzia 時出現過：

**常見(可能影響最多 1/10 的病人)：**

- 任意部位的細菌感染(膿液聚積)
- 病毒感染(例如唇皰疹、帶狀疱疹及流行性感冒)
- 發燒
- 高血壓
- 皮疹或搔癢
- 頭痛(包括偏頭痛)
- 感覺異常，例如麻痺、刺痛、燒灼感
- 感覺虛弱及全身不適
- 疼痛
- 血液異常
- 肝臟問題
- 注射部位反應
- 噁心

**不常見(可能最多影響 1/100 的病人)：**

- 過敏症狀，包含過敏性鼻炎及對藥物產生的過敏反應(包含過敏性休克)
- 出現作用於正常組織的抗體
- 血液及淋巴系統的癌症，例如淋巴瘤及白血病
- 臟器器官的癌症
- 皮膚癌、癌前皮膚病變
- 良性(非癌性)的腫瘤及囊腫(包含皮膚的病變)
- 心臟問題，包含心肌無力、心臟衰竭、心臟病發作、胸部不適或胸悶、異常心律(包括不規律的心跳)
- 水腫(臉部和腳部腫脹)
- 狼瘡(免疫/結締組織疾病)症狀(關節疼痛、皮疹、光敏反應及發燒)
- 血管發炎
- 敗血症(嚴重感染，可能導致器官衰竭、休克或死亡)
- 結核菌感染
- 真菌感染(發生於抵抗感染能力減弱時)
- 呼吸系統的異常及發炎(包含氣喘、呼吸急促、咳嗽、鼻竇阻塞、胸膜炎或呼吸困難)
- 腹部問題，包含腹水聚積、潰瘍(包含口腔潰瘍)、穿孔、胃脹、發炎、胃灼熱、腸胃不適、口乾舌燥
- 膽汁問題
- 肌肉問題，包含肌肉酵素濃度升高
- 血中各種鹽類濃度改變
- 血中膽固醇及脂肪濃度改變
- 靜脈或肺部出現血塊
- 出血或瘀青
- 血球數目改變，包含紅血球數目過低(貧血)、血小板數目過低、血小板數目升高
- 淋巴結腫大
- 類流感症狀、發冷、溫度感知能力改變、盜汗、臉紅
- 焦慮及情感異常，例如憂鬱症、食慾異常、體重改變
- 耳鳴
- 眩暈(暈眩)
- 感覺頭暈，包含失去意識
- 肢體神經異常，包含麻痺、刺痛、燒灼感、暈眩、震顫的症狀
- 皮膚異常，例如新出現或惡化的乾癬、皮膚發炎(例如濕疹)、汗腺異常、潰瘍、光敏反應、痤瘡、掉髮、變色、指甲分離、皮膚乾燥及損傷
- 癒合不良
- 腎臟及泌尿系統的問題，包含腎功能受損、血尿及排尿障礙
- 月經週期(經期)異常，包含無經、經血過多或不規則出血

- 乳房異常
- 眼部及眼瞼發炎、視力障礙、淚液問題
- 部分血液參數升高(血液鹼性磷酸酶濃度升高)
- 血液凝固(凝血)時間延長

**罕見(可能影響最多 1/1,000 的病人)：**

- 胃腸癌症、黑色素瘤
- 肺部發炎(間質性肺病、肺炎)
- 中風、血管阻塞(動脈硬化)、血液循環不佳(導致腳趾及手指麻痺及蒼白，即 **Raynaud** 氏現象)、皮膚出現紫色的變色斑紋、肉眼可看到接近皮膚表面的小型靜脈
- 心包膜發炎
- 心律不整
- 脾臟腫大
- 紅血球量增加
- 白血球型態異常
- 膽囊形成結石
- 腎臟問題(包括腎炎)
- 免疫異常，例如類肉瘤病(皮疹、關節疼痛、發燒)、血清病、脂肪組織發炎、血管神經性水腫(嘴唇、臉部、喉嚨腫脹)
- 甲狀腺異常(甲狀腺腫、倦怠、體重減輕)
- 體內鐵濃度升高
- 血中尿酸濃度升高
- 自殺企圖、精神障礙、譫妄
- 聽覺、視覺或臉部神經發炎、協調或平衡功能受損
- 胃腸蠕動增加
- 瘦管(從一個器官通至另一器官的管道)(任意部位)
- 口腔異常，包含吞嚥時疼痛
- 皮膚脫落、出現水泡、髮質異常
- 性功能障礙
- 癩癧
- 稱為皮肌炎的疾病惡化(表現為皮疹伴隨著肌肉無力)
- Stevens-Johnson** 症候群(一種嚴重的皮膚疾病，早期症狀包括不適、發燒、頭痛及皮疹)
- 發炎性皮疹(多形性紅斑)
- 苔癬樣反應(黏膜出現發癢的紅紫皮疹及/或螺紋狀白灰線)

**不明(發生頻率無法以現有資料估計)：**

- 多發性硬化症\*
- Guillain-Barré** 症候群\*
- Merkel** 氏細胞癌(一種皮膚癌)\*

\*這些事件都曾在使用此類藥物時出現，但目前並不清楚使用 Cimzia 時的發生率。

**其他副作用**

當 Cimzia 使用於治療其他疾病時，曾經出現下列不常見的副作用：

- 胃腸道狹窄(消化系統部分狹窄)、
- 胃腸道阻塞(消化系統阻塞)、
- 整體健康狀態惡化、
- 自發性流產、
- 無精子症(缺乏精子生成)。

**副作用的通報**

若您發生任何副作用，請告訴您的醫師、藥師或護理人員。這包括本用藥說明書未列出的任何可能副作用。您也可以透過全國藥物不良反應通報系統(<https://adr.fda.gov.tw/>)或是 **UCB Patient Safety**([ds.apac\\_sea@ucb.com](mailto:ds.apac_sea@ucb.com))通報副作用。藉由通報副作用，您可以協助提供更多關於此藥物的安全性資訊。

#### 5. 如何儲存 Cimzia

請將此藥物置於兒童視線之外且無法取得之處。

圖 2 顯示了 Cimzia 的儲存溫度。

超過有效日期後請勿使用此藥物；有效日期請見包裝及注射器上 EXP 字樣後方的標示。有效日期為該月份的最後一日。

- 請儲存於冰箱(2°C - 8°C)。
  - 請勿冷凍。
  - 請將預充式注射器置於包裝外盒內，避免光線照射。
- 若溶液已變色、混濁或出現顆粒，請勿使用此藥物。

請不要將任何藥物當作廢水或家庭廢棄物丟棄。請詢問您的藥師應如何去棄您不再使用的藥物。這些措施有助於保護環境。

#### 6. 包裝內容物及其他資訊

**Cimzia 含有哪些成分**

- 活性成分為 **certolizumab pegol**。每支預充式注射器含有 1 毫升、200 毫克的 **certolizumab pegol**。
- 其他成分包括：醋酸鈉、氯化鈉及注射用水(請參閱章節 2 的「Cimzia 含有醋酸鈉及氯化鈉」)。

**Cimzia 的外觀及包裝內容物**

Cimzia 以即用預充式注射器的注射液形式供應。溶液呈無色至黃色之澄清至半透明。

一組 Cimzia 包裝盒內含：

- 兩支裝有注射液的預充式注射器，及
- 兩份酒精擦拭片(用於清潔選定的注射部位)。

**以預充式注射器注射 CIMZIA 的使用說明**

經過適當訓練後，注射可自行操作或由其他人執行，例如家人或朋友。以下將說明如何注射 **Cimzia**。請仔細閱讀說明並按照指示逐步操作。您的醫師或醫療人員將會指導您自行注射的技巧。在您確定自己了解如何準備並進行注射前，請勿嘗試自行注射。

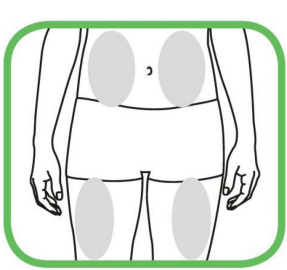
本注射液不得以此注射器與其他藥物混合。

#### 1. 準備工作

- 從冰箱取出 Cimzia 包裝盒。
  - 若封條缺漏或破損，請勿使用並聯絡您的藥師。
- 從 Cimzia 包裝盒取出下列物品，並將其放置於乾淨平面：
  - 一或兩支預充式注射器，取決於您的處方劑量
  - 一或兩份酒精擦拭片
- 檢查注射器及包裝盒上的有效日期。超過有效日期後請勿使用 Cimzia；有效日期請見包裝及注射器上 EXP 字樣後方的標示。有效日期為所示月份的最後一日。
- 讓預充式注射器回復至室溫。這個步驟需要 30 分鐘。如此有助於減輕注射時的不適。
  - 請勿加熱預充式注射器—讓其自行回溫。
- 在您準備好注射前，請勿取下針頭蓋。
- 徹底清洗雙手。

#### 2. 選擇並準備注射部位


- 從大腿或腹部選擇注射部位。

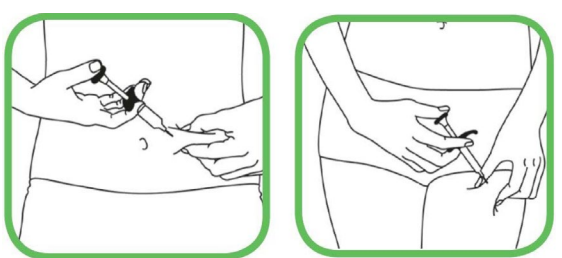


- 每次注射應選擇與前次注射部位不同的位置注射。

- 請勿注射於皮膚發紅、瘀青或堅硬的區域。
- 利用包裝內的酒精擦拭片，以由內而外的繞圈動作擦拭注射部位。
- 請勿在注射前再次碰觸該區域。

#### 3. 注射

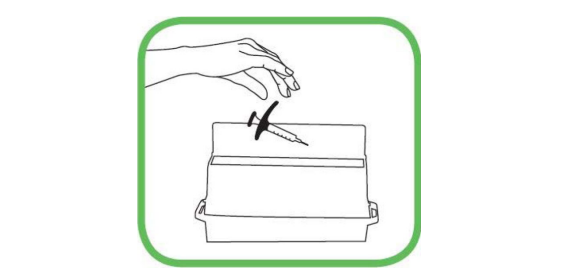
- 請勿搖動注射器。
  -  檢查注射器內的藥物。
    - 請勿使用已變色、混濁或出現顆粒的溶液。
    - 您可能會發現氣泡，這是正常現象。皮下注射含有氣泡的溶液並不會造成傷害。
- 從針頭直向下取針頭蓋，小心不要觸碰針頭，也不要讓針頭接觸任何物品的表面。請勿彎曲針頭。
- 注射應在取下針頭蓋後的 5 分鐘內完成。
- 用一隻手輕輕捏起擦拭乾淨的皮膚部位後保持不動。



- 另一手拿住注射器，使其與皮膚呈 45 度角。
- 快速將針頭一次整個刺入皮膚。
- 推動推桿以注入注射液。將注射器內容物完全注入最多可能需要 10 秒鐘。
- 將注射器內容物完全注入後，以與扎入相同的角度，小心拔出針頭。
- 鬆開抓住皮膚的手。
- 使用一塊紗布，從注射部位上方施壓數秒鐘：
  - 請勿搓揉注射部位。
  - 如有需要，可利用小塊黏性繃帶覆蓋注射部位。

#### 4. 使用後

- 請勿重複使用注射器或蓋回針頭蓋。
- 注射後，應按照您的醫師、護理人員或藥師的指示，將使用過的注射器立即丟入專用容器。



- 請將容器置於兒童無法觸及之處。
- 若您需依照醫師的處方注射第二劑，則從步驟 2 開始重複進行注射程序。

<本藥限由醫師使用>

成品製造廠: **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG**  
廠址: **Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany**  
外盒包裝廠: **UCB Pharma SA**  
廠址: **Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L' Alleud, Belgium**  
藥商: 台灣優時比貿易有限公司  
地址: 台北市 10551 松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

本版本修訂日:2020 年 9 月