

乌帕替尼缓释片（瑞福®）

申请续约及新增

强直性脊柱炎(AS)和放射学阴性中轴型脊柱关节炎(nr-axSpA)

纳入医保

艾伯维医药贸易(上海)有限公司

目录

01

药品基本信息： 弥补nr-axSpA目录用药空白，为AS患者提供安全、有效、多病共治新疗法

02

安全性： 已通过多次医保评审验证，6.5年长期安全性数据，在本次申报适应症中未发现新的安全性信号

03

有效性： 快速缓解疼痛，达到更高治疗目标，远期控制疾病进展

04

创新性： 靶向阻断多种促炎因子的通路，覆盖风湿、消化、皮肤等多个疾病领域，实现多病共治

05

公平性： 有别于TNF- α 和IL-17抑制剂，口服给药，易于管理

乌帕替尼缓释片申请新增 强直性脊柱炎 和 放射学阴性中轴型脊柱关节炎 适应症纳入医保，并申请已纳入医保的五个适应症续约

本次目录调整中拟新增适应症

- **强直性脊柱炎(AS)**: 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。
- **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的活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎成人患者。

药品通用名称: 乌帕替尼缓释片¹

注册规格: 15mg/片 (主要规格), 30mg/片, 45mg/片

是否为OTC药品: 否

目前大陆地区同通用名药品的上市情况: 无 (独家产品)

参照药品建议: 阿达木单抗

药品首次上市时间: 2019年 (美国), 2022年2月 (中国大陆)

新增适应症中国获批时间: 2023年10月

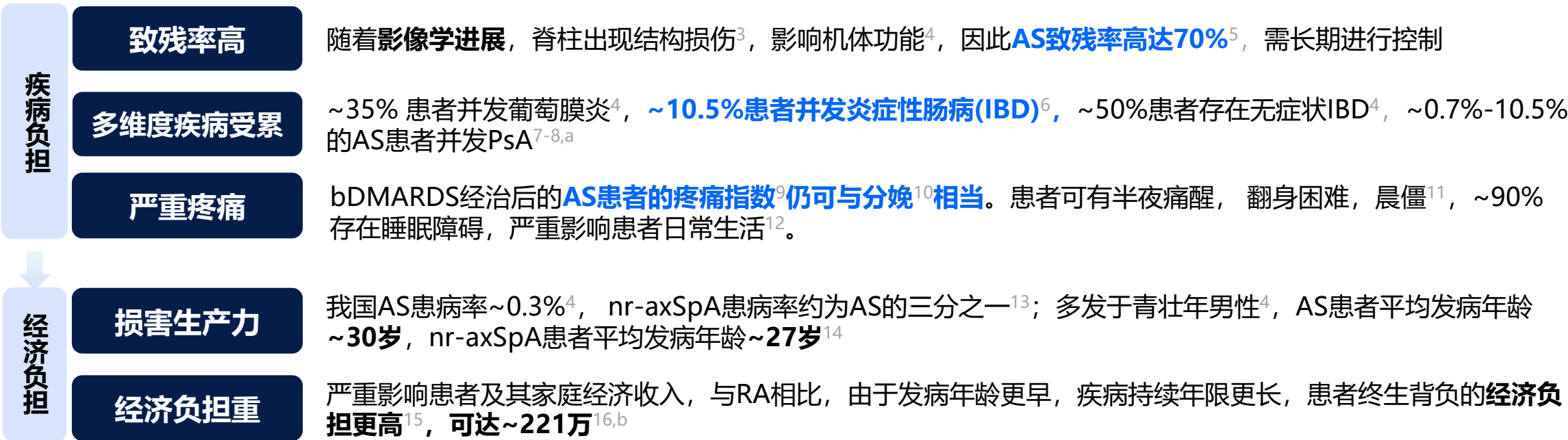
新增适应症用法用量: 推荐剂量为15mg 每日一次

续约适应症²:

- **特应性皮炎(AD):**
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。
- **类风湿关节炎(RA):**
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。
- **银屑病关节炎(PsA):**
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。
- **溃疡性结肠炎(UC):**
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。
- **克罗恩病(CD):**
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。

中轴型脊柱关节炎致残率高、多维度疾病受累、疼痛严重影响生活质量，且发病早、经济负担重

- 中轴型脊柱关节炎 (axSpA) 是一种主要累及脊柱、骶髂关节等的慢性炎症性自身免疫性疾病，可分为放射学阴性中轴型脊柱关节炎 (nr-axSpA) 和 强直性脊柱炎 (AS)¹
- 10%-40% 的nr-axSpA患者可能在**2-10年内进展为AS**²



a. 10-25% AS患者合并发生银屑病，7-42%银屑病患者发生银屑病关节炎，计算得出AS患者中合并发生银屑病关节炎比例
 b. 根据2017年研究结果AS患者年人均经济负担约4.6万元，以发病年龄30岁，模拟至我国人均预期寿命（78岁）计算

1. Sieper J et al. Lancet 2017;390:73-84; 2. Protopopov & Poddubnyy Expert Review of Clinical Immunology 2018;14:525-53; 3. Zong HX, et al. Modern Rheumatology, 29(3), 503-509; 4. 黄烽, 朱剑, 王玉华, 等. 强直性脊柱炎诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 893-900; 5. 章何陋, 吴奕江, 高焱, 等. 强直性脊柱炎的诊治进展[J]. 中医正骨, 2021, 33(11): 64-73; 6. de Winter JJ, et al. Arthritis Res Ther 2016;18:196; 7. El Maghraoui A. Eur J Intern Med 2011;22:554-60; 8. 苏茵, 王彩虹, 高晋芳, 等. 银屑病关节炎诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 883-892.; 9. Deodhar A, et al. Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):369-379.; 10. 中国患者疼痛性疾病评估调研; 11. 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(08): 557-559.; 12. Leverment S, et al. Rheumatol Int. 2017;37(2):257-271.; 13. 中国临床专家多中心深度调研; 14. Su J, et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Mar;40(3):544-550; 15. Boonen A, Mau W.. Clin Exp Rheumatol. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S112-7.; 16. Zhang L, Lu GH, Ye S, Wu B, Shen Y, Li T. Patient Prefer Adherence. 2017 Sep 18;11:1591-1601.

乌帕替尼既弥补现医保目录内AS领域药品疗效与安全性的短板，又填补nr-axSpA临床治疗的空白

目录内生物制剂易产生抗体，进而导致副作用或失应答

- 大分子单克隆抗体具有潜在的免疫原性，可能导致抗药物抗体产生，引起严重副作用和/或失去应答等潜在结局¹⁻²

axSpA患者使用IL-17A抑制剂^a增加IBD患病风险⁴

- IL-17A抑制剂的说明书中明确指明IBD患者慎用，且在临床研究及上市后检测中均观察到IBD新发/加重病例⁵
- 中国诊疗规范明确指出活动性葡萄膜炎和IBD患者应慎用IL-17A抑制剂⁶

和乌帕替尼相比，TNF- α 抑制剂^b在AS治疗中疗效有限，且存在结核和乙肝激活风险

- 疗效有限：**超过70%的使用者在第12周末能达到ASAS部分缓解^{9,c}，仅22%的AS患者感觉到疼痛和疲乏的明显减轻¹⁰，抑制脊柱影像学进展不够显著¹¹
- 安全性风险：**结核再激活风险增加3倍，乙肝再激活风险~39%⁶

现医保目录中未纳入治疗nr-axSpA的药物，患者缺少可报销的有效疗法

乌帕替尼是高选择性JAK小分子靶向药物

小分子药物无免疫原性，无抗药抗体产生³

乌帕替尼实现多病共治

IBD适应症临床获益显著^{7,8}，且已纳入医保目录，综合干预共病患者治疗需求

乌帕替尼疗效更优

快速缓解疼痛¹²，有效抑制影像学进展长达两年^{13,d}

乌帕替尼填补临床空白

是中国首个且唯一 **获批** nr-axSpA的治疗药物

a.IL-17A抑制剂：白细胞介素(interleukin, IL),根据《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》，IL-17A抑制剂包括司库奇尤单抗和依奇珠单抗 b. TNF- α 抑制剂：肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 抑制剂，根据《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》，获批的TNF- α 抑制剂包括依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗 c. ASAS部分缓解指ASAS标准中4项指标均有改善，但改善比例 $\leq 20\%$ 且改善分值 ≤ 2 (0-10分) 或 ≤ 20 (0-100分) d. 无影像学进展：mSASSS基线变化分别定义为 < 2
1.Jahn E-M et al. N Biotechnol. 2009;25:280; 2. Shankar G. et al. AAPS J. 2014; 16(4):658; 3. Parigi TL, et al. Gastroenterology. 2021 Apr ;160(5):1472-1474; 4.Deng Z, Wang S, Wu C and Wang C(2023).Front. Pharmacol. 14:1124628; 5.依奇珠单抗说明书; 司库奇尤说明书; 6.国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心等. 脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2023,62(06): 606-618. ; 7. Danese S et al., The lancet. 2022 Jun 4;399(10341):2113-28; 8. Loftus Jr EV et al., New England Journal of Medicine. 2023 May 25;388(21):1966-80; 9. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al.. Rheumatology. 2013;52(10):1914-1919; 10. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Pain. Feb 2015;156(2):297-304; 11. .Zong HX,et al.. Modern Rheumatology, 29(3), 503-509. ; 12. Van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis. 2022 Nov;81(11):1515-1523. ; 13. Van der Heijde D, et al. RMD Open. 2022 Jul;8(2):e002280

乌帕替尼多个适应症的安全性通过多次医保评审验证，长期安全性数据逾6.5年，本次申报准入适应症中未发现新的安全性信号

“

- 在AS与nr-axSpA适应症中观察到的总体安全性与类风湿关节炎、银屑病关节炎患者中观察到的一致，未发现新的安全性风险，长期安全性数据已逾6.5年且经多适应症的多项临床试验交叉验证¹
- 在AS适应症，乌帕替尼长达3.3年的安全性特征显示不良事件发生率较低，且无严重感染事件报告²

”

药品安全性研究结果

- 在乌帕替尼AS与nr-axSpA适应症的全球III期临床试验中，均未观察到结核感染事件³⁻⁴
- 基于风湿领域6项全球多中心III期随机双盲对照临床试验数据，以Oral Surveillance分析方法开展的事后安全性分析显示，与托法替布不同，未发现乌帕替尼在合并心血管风险因素人群中增加主要心血管不良事件的风险⁵

药品不良反应监测情况

- 基于对累积数据的审查，继续支持乌帕替尼治疗获批适应症的已确定积极获益-风险特征。总体而言，采取的安全性措施以及收到的安全性数据的累积评价继续支持乌帕替尼用于获批适应症的积极获益-风险特征⁶
- 目前，尚无任何国家及监管机构要求乌帕替尼开展与托法替布相同或类似的安全性监测研究

药品说明书收载的安全性信息⁷

- 本品不良反应包括上呼吸道感染、血脂升高、痤疮、头痛、超敏反应等。患有活动性结核或严重感染、重度肝功能损害、妊娠或对本品过敏的患者应避免使用本品
- 本品治疗时避免接种活疫苗。使用本品时应密切监测患者的感染体征，一旦出现感染症状，应暂停治疗。已患有恶性肿瘤（已经治愈的非黑色素瘤皮肤癌除外）的患者、治疗期间出现恶性肿瘤的患者，应谨慎使用。本品由CYP3A4代谢，因此其血浆浓度会受到强效CYP3A4抑制剂或诱导剂的影响

全球注册三期临床试验证实乌帕替尼在AS患者中的临床获益

中国多个中心参与的乌帕替尼全球三期临床研究显示，结果均到达了主要研究终点

SELECT-AXIS 1¹: 入组人群bDMARD-naïve AS^a 患者

SELECT-AXIS 2²: 入组人群bDMARD-IR^b AS 患者

*相较于安慰剂，乌帕替尼在各项指标均实现统计学显著获益

快速起效缓解疼痛

1周缓解疼痛，对生物制剂应答不佳的患者仍可快速缓解³

相比安慰剂，乌帕替尼在患者总体疼痛评分(NRS)改善达到统计学显著获益

达到更高治疗目标

14周，**约5成**患者达到**ASAS40**，且未用生物制剂和TNF- α 抑制剂应答不佳患者的应答率相当^{4,c}

未用生物制剂：本品15mg 52% vs.安慰剂 26% 曾用TNF- α 抑制剂：本品15mg 47% vs.安慰剂 22%

控制远期疾病进展

近9成患者达到**2年无影像学进展**，长期维持结构功能，延缓脊柱活动性受限，有效延缓致残^{5,d}

第104周时，89.7%患者达到mSASSS相对于基线变化<2

SELECT-AXIS 1: 纳入187例bDMARD-naïve AS患者，治疗组分为UPA 15 mg QD 持续104周与PBO治疗14周，随后UPA 15 mg QD治疗90周。主要终点为第14周达到ASAS40。

SELECT-AXIS 2: 纳入420例bDMARD-IR AS患者，治疗组分为UPA 15 mg QD 持续104周与PBO治疗14周，随后UPA 15 mg QD治疗90周。主要终点为第14周达到ASAS40。

a. bDMARD-naïve: 未经缓解病情抗风湿生物制剂治疗的患者; b. bDMARD-IR: 对缓解病情抗风湿生物制剂应答不佳或不耐受患者; c. ASAS40: 国际脊柱关节炎协会评估改善 $\geq 40\%$ ，是指指南推荐更高标准、更严格的评估指标，带来更高患者获益; d. 无放射学进展: mSASSS (改良Stoke强直性脊柱炎脊柱评分) 基线变化定义为 <2

1. Van der Heijde D, et al. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117. ; 2. Deodhar A, et al. Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):369-379. ; 3. Van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis. 2022 Nov;81(11):1515-1523.; 4. Van der Heijde D, et al. Lancet 2019;394(10214):2108-2117 ; 5. Van der Heijde D, et al. RMD Open. 2022 Jul;8(2):e002280

全球注册三期临床试验证实乌帕替尼在nr-axSpA患者中的临床获益

中国多个中心参与的乌帕替尼全球三期临床研究显示，结果均到达了主要研究终点

SELECT-AXIS 2¹：入组人群bDMARD-naïve^a & bDMARD-IR^b nr-axSpA 患者

*相较于安慰剂，乌帕替尼在各项指标均实现统计学显著获益

快速起效缓解疼痛

1周缓解疼痛，对未经生物制剂治疗和生物制剂应答不佳患者均有效¹

相比安慰剂，乌帕替尼在患者总体疼痛评分(NRS)改善达到统计学显著获益

达到更高治疗目标

14周，**超5成**患者达到**ASAS40**，在未用和曾用生物制剂治疗患者中疗效相似^{1,c}

未用生物制剂：本品15mg 51% vs.安慰剂 22% 曾用生物制剂：本品15mg 45% vs.安慰剂 23%

控制远期疾病进展

52周，**超6成**患者达到ASAS40，**近6成**患者持续达到**低疾病活动度**^{1,d}，延缓疾病进展^{2,3}

ASAS 40应答率：本品15mg 62.8% vs.安慰剂 42.7% ASDAS LDA (1.3-2.1)：本品 15mg 55.8% vs 安慰剂32.5%

SELECT-AXIS 2：纳入314例nr-axSpA患者，治疗组分为UPA 15 mg QD 持续104周，与PBO治疗52周，随后UPA 15 mg QD治疗52周。主要终点为第14周达到ASAS40。

a.bDMARD-naïve：未经缓解病情抗风湿生物制剂治疗的患者； b. bDMARD-IR：对缓解病情抗风湿生物制剂应答不佳或不耐受患者； c. ASAS40：国际脊柱关节炎协会评估改善≥40%，是指指南推荐更高标准、更严格的评估指标，带来更高患者获益； d.低疾病活动度:ASDAS LDA<2.1 e.无放射学进展： mSASSS（改良Stoke强直性脊柱炎脊柱评分）基线变化定义为<2

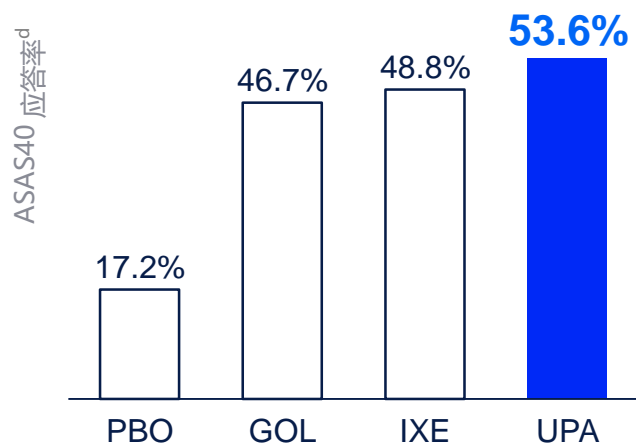
1. Deodhar A, et al. Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):369-379. ; 2.Deodhar A, et al. Curr Opin Rheumatol. 2017 July ; 29(4): 293-297; 3.Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1455-61;

无论是否经生物制剂治疗，包括在TNF抑制剂应答不佳的难治患者中，乌帕替尼在AS治疗中的疗效都优于其他生物制剂

一项已发表网状荟萃分析¹显示，乌帕替尼疗效显著优于TNF- α 抑制剂与IL-17A抑制剂等生物制剂

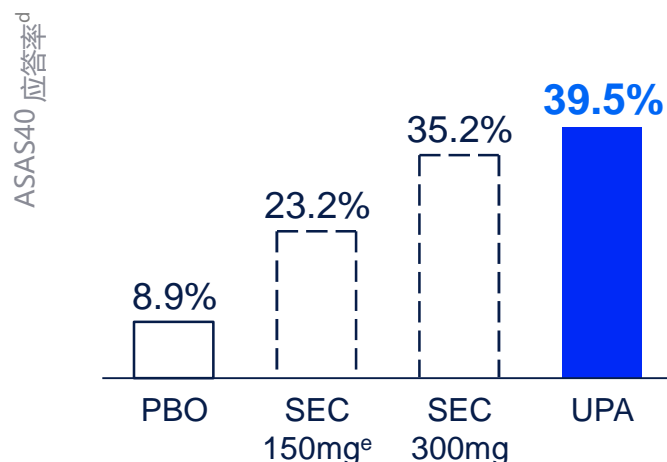
在bio-naïve 患者中应答率最优^a

UPA应答率高于TNFi与IL-17i中应答率最高的GOL与IXE



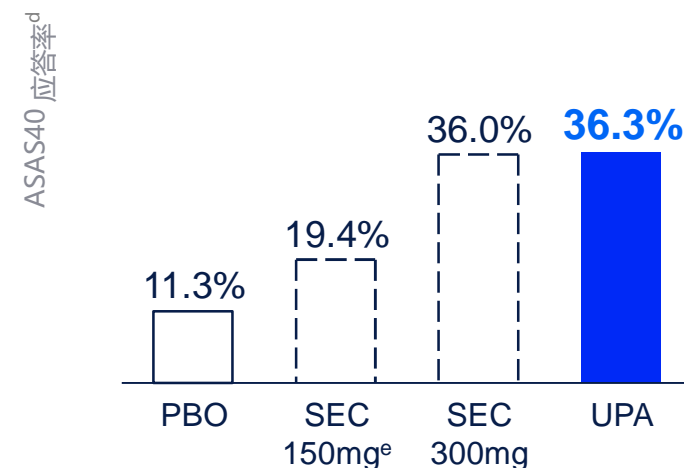
在bio-IR 患者中应答率最优^b

UPA应答率高于其他各生物制剂中应答率最高的SEC



在TNF-IR 患者中应答率最优^c

SEC用量增加可达到在其他生物制剂中应答率最高，但仍低于UPA应答率



UPA: 乌帕替尼, PBO: 安慰剂, ADA: 阿达木单抗, GOL: 戈利木单抗, IXE: 依奇珠单抗; SEC: 司库奇尤单抗

数据来自一项网状荟萃分析，纳入截至2021.5发表的前沿药物治疗活动性强直性脊柱炎3期RCT（包括乌帕替尼、托法替布、司库奇尤单抗、依奇珠单抗、阿达木单抗、依那西普和戈利木单抗），间接比较上述药物在未经生物制剂治疗、生物制剂未应答或应答不佳、TNF抑制剂未应答或应答不佳患者中，治疗第12周至第16周时ASAS40应答情况。

a. Bio-naïve 患者: 生物制剂初治患者; b. Bio-IR患者: 生物制剂应答不佳或不耐受的患者; c. TNF-IR 患者: TNFi应答不佳或不耐受的患者; d. ASAS40: 国际脊柱关节炎协会评估改善 $\geq 40\%$ ，是经指南推荐更高标准、更严格的评估指标，带来更高患者获益; e. 未使用诱导剂量; 乌帕替尼在中国获批的AS适应症为适用于TNF-IR的活动性AS成人患者

1. Walsh, A., Saffore, C. D., Collins, E. B. & Ostor. Rheumatol Ther 10, 1385–1398 (2023, J)

多项国内外权威指南共识一致推荐乌帕替尼/JAK抑制剂，上市技术审评报告确证乌帕替尼获益



《2022 EULAR 中轴型脊柱关节炎指南¹》

常规治疗无效的持续高疾病活动度的axSpA患者，应考虑应用JAK抑制剂



《2023 PANLAR 中轴型脊柱关节炎治疗建议²》

针对NSAID治疗不佳的axSpA患者，若存在生物制剂用药禁忌，建议使用JAK抑制剂



《2023 脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识³》

对TNF抑制剂或IL-17A抑制剂疗效不佳或不耐受的AS患者，可选择JAK抑制剂。**乌帕替尼可作为其他靶向药物治疗脊柱关节炎不耐受或疗效不佳的选择**



《2022 英国NICE指南⁴》

对于TNF- α 抑制剂控制不佳或不耐受的AS患者，建议使用**乌帕替尼**

乌帕替尼在中国获批的AS适应症为适用于TNF-IR的活动性AS成人患者



《乌帕替尼缓释片申请上市技术评审报告》

- 各关键临床试验数据表明乌帕替尼在AS与nr-axSpA适应症均具有良好的有效性
- 在全球多中心临床III期试验中，中国亚组数据与整体人群结果一致

*乌帕替尼AS与nr-axSpA适应症技术审评报告已完成企业复核，待CDE公示

乌帕替尼独特机制实现“多病共治”，填补医保目录无覆盖axSpA全病程治疗药物的空白，节省医保基金，口服给药易于管理

创新性 独特机制实现多病共治

- JAK-STAT是一条重要的信号通路，多数参与脊柱关节炎发病的促炎细胞因子经该通路触发炎症反应¹。本品是在胞内起效的、高选择性抑制**JAK1**的小分子靶向药，精准抑制下游炎症通路，同时阻断多种细胞因子受体的下游信号²，从而**覆盖风湿、消化、皮肤多个疾病领域，实现多病共治**
- 相较泛JAK抑制剂，本品减少了对JAK2和JAK3的抑制，降低不良事件风险³。相较TNF与IL-17A等注射剂型的生物制剂，本品作为口服剂型，无需注射给药，提高患者依从性
- 轻中度肝、肾功能不全者使用本品时无需调整剂量⁴
- 本品nr-axSpA与AS适应症的注册分类属于化学药品5.1类，其他适应症的注册分类属于化学药品2.4类⁵

公平性 弥补目录短板，口服给药，易于管理

- 作为中国首个覆盖axSpA(nr-axSpA+AS)全病程的口服靶向药，本品既填补现医保目录内无nr-axSpA治疗的空白，又弥补目录内治疗AS的生物制剂疗效有限的短板⁶
- 现价格下，本品治疗nr-axSpA/AS全年费用（按365天计算）不足3万元。医保准入后，患者年度自付费用仅占居民人均可支配收入21%。axSpA共病IBD的患者使用本品每年可**节约医保基金~3万元/人^a**，并节省直接医疗费用
- 本品综合管理axSpA全病程，控制疾病进展，符合《健康中国2030”规划纲要》提出的慢性病综合防控战略
- AS疾病诊断清晰明确，无临床滥用风险，临床管理难度较小。本品口服给药，无需注射，大幅节约相关医疗资源利用成本；且无需冷链储藏，减少管理成本

a.比较axSpA患者中合并发生溃疡性结肠炎/克罗恩病的患者使用维得利珠单抗、乌司奴单抗与乌帕替尼缓释片的年药品费用和医保支出，每个患者每年直接医疗费用节约4.5-5.3万元，对应医保基金支出节约3.1-3.6万元

1. Raychaudhuri, S.P. et al. Curr Rheumatol Rep 26, 204–213 (2024); 2. Braun J, et al. Drug design, development and therapy. 2022;16:3609-3620.; 3. Bonelli, Michael et al. Annals of the rheumatic diseases vol. 83,2 139-160. 11 Jan. 2024 ; 4. 乌帕替尼缓释片说明书; 5. 乌帕替尼缓释片进口药品注册证; 6. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2023 年)