

枸橼酸托法替布片 (JXHS2100011) 申请上市 技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 06 月

目录

一、基本信息.....	3
(一) 申请人信息	3
(二) 药品的信息	3
(三) 审评经过	6
(四) 其他	6
二、核查检验及合规评价情况	7
(一) 研制和生产现场检查情况	7
(二) 样品检验情况	7
(三) 合规性评价	7
三、综合审评意见.....	7
(一) 适应症/功能主治	7
(二) 药理毒理评价	8
(三) 临床药理学评价	8
(四) 有效性评价	10
(五) 安全性评价	19
(六) 风险分析与控制	26
(七) 获益与风险评估	26
(八) 说明书审核	27
四、处理意见.....	27
(一) 技术结论	28
(二) 上市后要求	28
(三) 上市后风险控制	28

批准日期：2022年4月12日

批准文号：国药准字 HJ20181078、HJ20181079、HJ20181080

枸橼酸托法替布片（JXHS2100011）申请上市 技术审评报告

一、基本信息

（一）申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	Pfizer Europe MA EEIG	Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium
生产企业	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

（二）药品的信息

通用名	枸橼酸托法替布片
英文名	Tofacitinib Citrate Tablets
化学名	(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-β-氧代-1-哌啶丙腈枸橼酸盐
化学结构	
分子式/分子量	$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7 / 504.5$
结构特征	<input type="checkbox"/> 新化学实体 <input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用

	□其他:
剂型及规格	片剂, 5mg (以托法替布计)
适应症等	<p>适应症 □功能主治 □接种人群</p> <p>类风湿关节炎</p> <p>托法替布适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿关节炎 (RA) 成人患者, 可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药 (DMARD) 联合使用。</p> <p>使用限制: 不建议将托法替布与生物 DMARD 类药物或强效免疫抑制剂 (如硫唑嘌呤和环孢霉素) 联用。</p> <p>强直性脊柱炎</p> <p>托法替布适用于一种或多种 TNF 阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的活动性强直性脊柱炎 (AS) 成人患者。</p> <p>使用限制: 不建议将托法替布与生物 DMARD 类药物或强效免疫抑制剂 (如硫唑嘌呤和环孢霉素) 联用。</p>
用法用量	<p>重要用药说明</p> <ul style="list-style-type: none"> • 请勿在淋巴细胞绝对计数低于 500 细胞/mm³、中性粒细胞绝对计数 (ANC) 低于 1000 细胞/mm³ 或血红蛋白水平低于 9 g/dL 的患者中开始托法替布用药。 • 出现淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症和贫血症时, 建议中断给药(见注意事项, 不良反应)。 • 如果患者发生严重感染, 在感染得到控制之前应该中断托法替布给药 (见注意事项)。 • 托法替布与食物同服或不同服均可。 <p>针对类风湿关节炎和强直性脊柱炎的推荐剂量</p> <p>表 1 列出了托法替布的成人推荐日剂量和针对接受 CYP2C19 和/或 CYP3A4 抑制剂治疗的; 中度或重度肾功能损伤 (包括但不限于正在接受血液透析的重度肾功能不全患者) 或中度肝功能损伤; 以及伴有淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症或贫血症患者的剂量调整。</p>

表 1: 针对类风湿关节炎 ¹ 和强直性脊柱炎 ¹ 患者的托法替布推荐剂量	
	托法替布
成年患者	5 mg 每天两次
接受以下用药的患者: • 强效 CYP3A4 抑制剂 (如酮康唑), 或者 • 一种中等 CYP3A4 抑制剂和一种强效 CYP2C19 抑制剂 (如氟康唑) (见药物相互作用)	5 mg 每天一次
下列患者: • 中度或重度肾功能损伤 (见注意事项) • 中度肝功能损伤 (见注意事项)*	5 mg 每天一次 对于正在接受血液透析的患者, 应在透析日进行透析后给药。如果在透析操作前给药, 不建议在患者透析后补充给药。
经重复检测确认淋巴细胞计数低于 500 细胞/mm ³ 的患者	停药
ANC 介于 500 至 1000 细胞/mm ³ 之间的患者	中断给药 当 ANC 高于 1000 时, 重新给药 5 mg 每天两次
ANC 低于 500 细胞/mm ³ 的患者	停药
血红蛋白水平低于 8 g/dL 或降低超过 2 g/dL 的患者	中断给药, 直至血红蛋白数值恢复正常。
¹ 托法替布在类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者中可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药 (DMARD) 联合使用。 *不建议重度肝功能损伤患者使用托法替布。	
受理的注册分类	化学药品第 2.4 类
完成的临床试验内容	境内 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 境外 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 其他: 国际多中心临床试验

临床试验的合规性	临床试验批件号：2018L03031 临床试验通知书编号：伦理审查批件： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 知情同意书： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
附条件批准	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> （一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药； <input type="checkbox"/> （二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格； <input type="checkbox"/> （三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗； <input type="checkbox"/> （四）纳入突破性治疗药物程序的药品； <input type="checkbox"/> （五）符合附条件批准的药品； <input type="checkbox"/> （六）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期：2021年1月25日

召开会议情况：

序号	会议名称	会议时间
1	临床专业审评会	2022年1月18日

补充资料及沟通交流情况：

2021年8月26日发出补充资料通知

2021年10月22日企业回复书面发补资料

(四) 其他

无

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

无。

(二) 样品检验情况

无。

(三) 合规性评价

国家药品监督管理局核查中心分别联合上海市药监局和广东省药监局于2021年8月3-5日、8月5-6日分别对上海长征医院、中山大学附属第三医院开展现场核查。

合规审查通过。

三、综合审评意见

(一) 适应症/功能主治

强直性脊柱炎（AS）是一种常见的脊柱关节病，治疗以缓解疼痛和僵硬并防止或延迟并发症和脊柱畸形为目标。目前常用的药物为非甾体类抗炎药（NSAID）和肿瘤坏死因子（TNF）阻滞剂或白介素（IL）-17抑制剂等生物制剂（bDMARD），甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶可改善外周关节。由于NSAIDs药物的胃肠道不良反应，甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶对中轴关节病变疗效不确定及TNF- α 及IL-17等非口服给药的生物制剂存在应答不佳或不耐受，因此临床存在未满足需求。

托法替布作为一种小分子 JAK 抑制剂在细胞内发挥作用，通过阻断信号转导可直接干扰下游的细胞因子，也可间接影响其他细胞因子。因此，托法

替布可能抑制 AS 的关节和关节外表现，而且不存在免疫原性的问题，口服便利，与已有药物相比有一定优势。全球的群体药代动力学显示无人种差异。

本品为原研的枸橼酸托法替布片，2012 年首次在全球上市，2017 年获准进口，适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿关节炎（RA）成年患者，2018 年获批 AS 的临床试验，参加一项支持全球注册 AS 适应症的国际多中心临床试验。

（二）药理毒理评价

成人 AS 适应症的药理作用机制、临床给药方案、患者人群（均属于成人患者）、给药期限（长期给药）与已批准的 RA 适应症基本一致，已有药理毒理学数据可支持此次新增适应症的上市。说明书【药理毒理】部分可与已批准版本保持一致。

（三）临床药理学评价

1. 本品药代动力学特征

托法替布口服给药后，在 0.5-1 小时内达到血浆药物浓度峰值，清除半衰期约为 3 小时，在治疗剂量范围内观察到全身暴露量与剂量成比例增加。每天两次给药后，在 24-48 小时内达到稳态浓度，药物蓄积可以忽略不计。

吸收：托法替布的绝对口服生物利用度为 74%。托法替布与高脂肪饮食合用时，AUC 没有变化，而 C_{max} 降低了 32%。在临床试验中，托法替布给药不受食物影响。

分布：静脉给药后的分布容积为 87 L。托法替布的蛋白结合率约为 40%。托法替布主要与白蛋白结合，看起来不与 α_1 酸性糖蛋白结合。托法替布在红细胞和血浆之间均匀分布。

代谢和排泄：托法替布的清除机制为，约 70% 肝脏代谢，30% 的母体药物经肾脏排泄。托法替布的代谢主要由 CYP3A4 介导，同时 CYP2C19 有少量

贡献。在人体放射性标记研究中，原型托法替布占总循环放射性的 65% 以上，余下的 35% 归因于 8 个代谢产物，各占不到 8% 的总放射性。托法替布的药理活性是母体分子引起的。

2. 群体药代动力学分析

托法替布群体 PK 数据集来自 AS 患者的 A3921119 研究和 A3921120 研究。收集两项研究中 222 例男性和 57 例女性受试者研究数据，采用非线性混合效应建模方法进行人群药代动力学分析。使用 NONMEM (版本 7.4.3) 和 Perl-speaks-NONMEM (PsN) (版本 4.9.0) 软件进行建模。

用一级吸收的一室模型描述托法替布的 PK 特征。最终全量模型中纳入了连续协变量基线体重、年龄、肌酐清除率和 C 反应蛋白，最终全量模型很好地描述了浓度数据。典型参照个体 (40 岁白人男性，体重 78 kg，BCCL 126 mL/min，BCRP 0.851 mg/dL) 的 CL/F、V/F 和 k_a 的点估计值 (95% 置信区间 [CI]) 分别为 27.1 (25.8, 28.5) L/hr、126 (120, 134) L 和 3.07 (2.56, 3.74) 1/hr。对最终基础和全量 PK 模型进行视觉预测检查 (VPC)。

3. 暴露-效应关系分析

根据 2 项活动性 AS 患者研究 (A3921119 和 A3921120) 的 ASAS20 和 ASAS40 应答率，进行 E-R 分析。建立同时考虑 ASAS20 和 ASAS40 应答率的纵向有序分类模型，以描述安慰剂或托法替布 2 mg、5 mg 或 10 mg BID (每天两次) 剂量给药至第 16 周 (2 mg 和 10 mg BID 剂量组给药至第 12 周) 后，活动性 AS 患者中托法替布暴露量与临床疗效之间的关系。

在未经 bDMARD 治疗的 AS 患者中，托法替布 5 mg BID 给药后，模型预测的 ASAS20 和 ASAS40 应答率在第 16 周时分别为 67% 和 44%。在该群体中，预测的安慰剂校正 ASAS20 和 ASAS40 应答率分别为 32% 和 28%。在经过 bDMARD 治疗的组中，5 mg BID 给药后第 16 周时，安慰剂校正的 ASAS20 和 ASAS40 应答率估计分别为 27% 和 16%。2 mg BID 给药后模型预

测的安慰剂校正疗效估计值（ASAS20为29%，ASAS40为24%）略低。托法替布10 mg BID的疗效与5 mg BID相似，基于模型的预测显示，与5 mg BID相比，疗效仅小幅增加。

4. 基于PK数据的剂量调整建议

已证实AS与RA（和PsA）患者之间托法替布的PK特征具有相似性，针对RA患者得出的剂量调整（主要基于I期临床药理学研究）也适用于AS患者。

（四）有效性评价

1. 关键临床试验设计和结果

本品已在国内上市获批RA适应症，与本次申请AS适应症相关研究如下：

AS适应症的II期剂量探索研究（研究A3921119）

本品完成了1项在活动性强直性脊柱炎（AS）受试者中评价托法替布疗效和安全性的II期、随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围探索研究。208例BASDAI评分 ≥ 4 和背痛评分 ≥ 4 接受了NSAID治疗（或NSAID不耐受）的受试者随机分组至托法替布2 mg BID、5 mg BID、10 mg BID和安慰剂组，每组52例受试者。共207例受试者接受了研究治疗，纳入FAS分析集中。采用不同模型分析FAS第12周ASAS20应答率，托法替布5 mg BID组的应答率高于安慰剂组。基于正态近似法得出的与安慰剂组之间的应答率差异有统计学意义（ $p < 0.001$ ，未进行多重比较校正）。AS受试者的安全性特征与RA适应症基本一致。

支持增加AS适应症的国际多中心III期临床研究（A3921120）

1) 试验设计

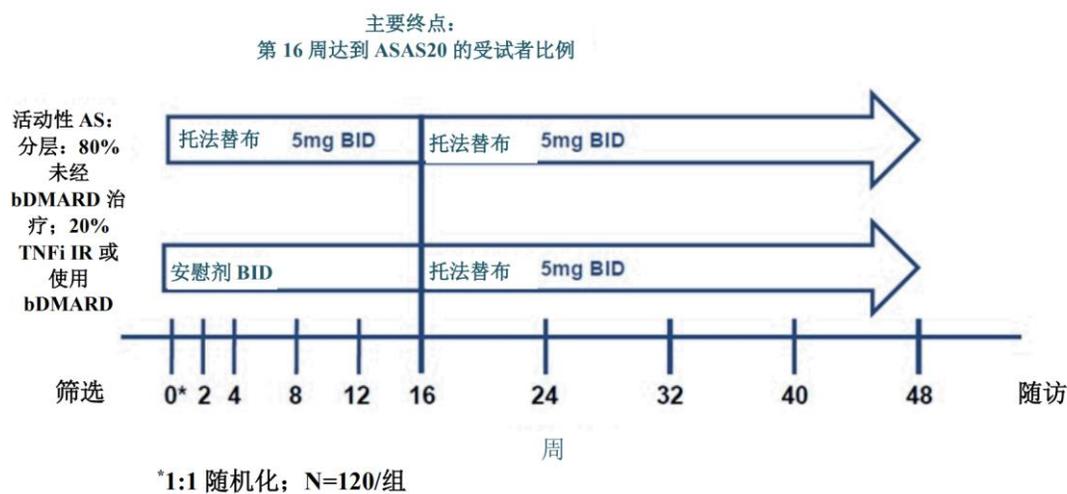
研究A3921120是一项在活动性强直性脊柱炎（AS）患者中评价托法替布疗效和安全性的III期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，计划入组

未经 bDMARD 治疗或 TNF 抑制剂反应不充分者 (TNFi-IR) 或既往使用过 bDMARD (非反应不充分者) 的活动性强直性脊柱炎受试者, 按照 1:1 的比例随机分配, 在双盲期分别接受托法替布 5 mg BID 或相匹配的安慰剂直至第 16 周, 然后在开放期所有受试者接受托法替布 5 mg BID 直至第 48 周。主要目的是比较托法替布 5 mg BID 与安慰剂用于治疗对既往治疗反应不充分的活性 AS 受试者的疗效 (根据第 16 周 ASAS20 应答率)。

研究持续时间大约为 56 周, 包括筛选期 30 天, 双盲治疗期 16 周, 开放性治疗期 32 周, 随访期 28 天。

本研究进行了 2 次分析, 第 16 周疗效分析 (主要分析) 在所有受试者完成第 16 周访视后进行 (数据截至日期: 2019 年 12 月 19 日), 第 48 周全部疗效及安全性分析基于直至研究结束的数据。

图 1. 研究设计示意图



2) 主要入选标准:

- 受试者根据强直性脊柱炎纽约修订标准 (1984) 被诊断为 AS。
- 受试者必须有 SI 关节 (骨盆 AP) 的放射学影像, 证明 AS 诊断。如果中心读片者接受之前的放射学影像 (最多为 2 年前), 则可以使用。
- 受试者在筛选和基线 (第 1 天) 访视时有活动性 AS, 定义为:
BASDAI 评分 ≥ 4 ; 且背痛评分 (BASDAI 问题 2) ≥ 4 。

- 受试者在 NSAID 治疗后仍然有活动性疾病或对 NSAID 不耐受，定义为：受试者须至少对 2 种不同的口服 NSAID 至少累计出现 2 次临床反应不充分（至少 4 周的治疗尝试）或不耐受。反应不充分定义为基于临床判断或基于对受试者先前接受 AS 治疗的相关不良事件（例如，需要停药的药物不良反应）没有充分的临床反应。不耐受定义为因相关不良事件（例如，过敏反应、胃肠道症状或体征、高血压等）而停止 NSAID 治疗。
- TNFi-IR 受试者必须根据说明书建议接受过至少 1 种但不超过 2 种已获批的生物类 TNF 抑制剂治疗，并且经过如下时间治疗后疗效不充分和/或在 1 次或多次给药后出现不耐受：至少 3 个月阿达木或依那西普，或至少 4 次英夫利西，或 3 次戈利木，或 3 个月赛妥珠治疗。不耐受定义为发生了治疗相关 AE（例如，输注/注射反应、感染、实验室检查结果变化等）。对于因经济原因而停药，不认为是不耐受。
- 筛选访视时受试者可接受以下 csDMARD 治疗，并应在整个研究期间继续使用，剂量应保持恒定。针对任何其他 DMARD，需要在入组前与申办方讨论洗脱时间。
 - MTX: 最大剂量为 25 mg/周，最短治疗持续时间 4 个月，在试验药物首次给药前 4 周内剂量稳定且补充充分、稳定剂量的叶酸（根据当地标准/法规批准，根据叶酸计，每周不少于 5 mg，除非违背当地的标签指导原则或护理标准）。受试者之前接受 MTX 治疗时必须未产生严重毒性，且预计在研究期间无需对可能的甲氨蝶呤毒性进行评价（例如，需要针对甲氨蝶呤毒性进行肝活检）。
 - 柳氮磺吡啶（Azulfidine®、Salazpyrin®）: 最大剂量为 3 g/天，最短治疗持续时间 2 个月，在试验药物首次给药前 4 周内剂量稳定。
- 已在服用口服皮质类固醇（非注射剂）的受试者可以参加研究：已在

接受口服皮质类固醇的受试者必须在试验药物首次给药前 1 周内接受稳定剂量的 ≤ 10 mg/天泼尼松或同等药物；注射（例如关节内、肌内、硬膜外或静脉）皮质类固醇必须在试验药物首次给药前 4 周停用；研究期间允许使用局部外用和直肠内给药皮质类固醇。

3) 试验用药物用法用量:

试验药物由受试者自行给药，每日早晚各 1 片/次，间隔大约 12 小时。如接受允许的 csDMARD、NSAID、选择性 COX-2 抑制剂和/或皮质类固醇等伴随治疗，则在整个研究过程中给药方案应保持不变。

4) 主要疗效终点

第 16 周 ASAS20 应答率。

基于全分析集（包括接受至少 1 剂研究用药品的所有随机化受试者）分析主要终点，证明托法替布 5 mg BID 治疗活动性 AS 的效果优于安慰剂。主要分析通过 Cochran-Mantel-Haenszel 法对校正随机化时既往治疗史（未经 bDMARD 治疗比 TNFi-IR）后的二项分布比例差异进行正态近似计算，从而估计治疗效果（治疗差异、差异的标准误和 95% 置信区间），并检验（正态 Z-检验）托法替布 5 mg BID 相比安慰剂的优效性。如果双侧 P 值 $\leq 5\%$ ，则可宣布对于主要终点托法替布 5 mg BID 优于安慰剂，达到了本研究的主要目的。

对于主要终点第 16 周 ASAS20 应答率共定义了三个估计目标:

估计目标 1: 复合估计目标，考虑依从性和应答。与其他估计目标不同，估计目标 1 将在第 16 周之前停用试验药物的受试者视为第 16 周的无应答者。

估计目标 2: 治疗策略估计目标，不考虑治疗依从性。对于在第 16 周之前停用试验药物的受试者，估计目标 2 纳入了停药之前和之后的数据，而估计目标 1 和 3 只纳入停药之前的数据。

估计目标 3: 假设估计目标, 假设第 16 周之前没有发生停用试验药物的并发事件。估计目标 3 的群体水平总结是比值比, 而不是估计目标 1 和 2 中的应答率差异。

5) 研究结果

总计随机化 270 名受试者, 托法替布组 134 人、安慰剂组 136 人, 托法替布组有 1 例未接受治疗。按北美 (美国和加拿大)、欧盟、亚洲、世界其他地区划分为 4 个参加地区, 受试者分别为 27 例、106 例、53 例、83 例, 其中中国受试者 45 例 (16.67%)。

总体受试者的人口学、疾病的基线特征及既往和伴随使用的药物在治疗组之间保持平衡。中国亚组受试者与总体趋势一致。

• 主要疗效结果-第 16 周 ASAS20 应答率:

根据估计目标 1 的定义, 总体人群的主要分析纳入了 269 例接受治疗的受试者 (即 FAS), 托法替布 5 mg 组和安慰剂组第 16 周 ASAS20 应答率分别为 56.39% 和 29.41%, 治疗组间的差异有统计学意义 ($p < 0.0001$), 达到预设的目标。对主要终点通过分层级检验法控制了总体 I 类错误。

中国亚组结果与总体趋势一致。

表 1 第 16 周 ASAS20 应答 (估计目标 1, FAS, 数据截止 2019 年 12 月 19 日)

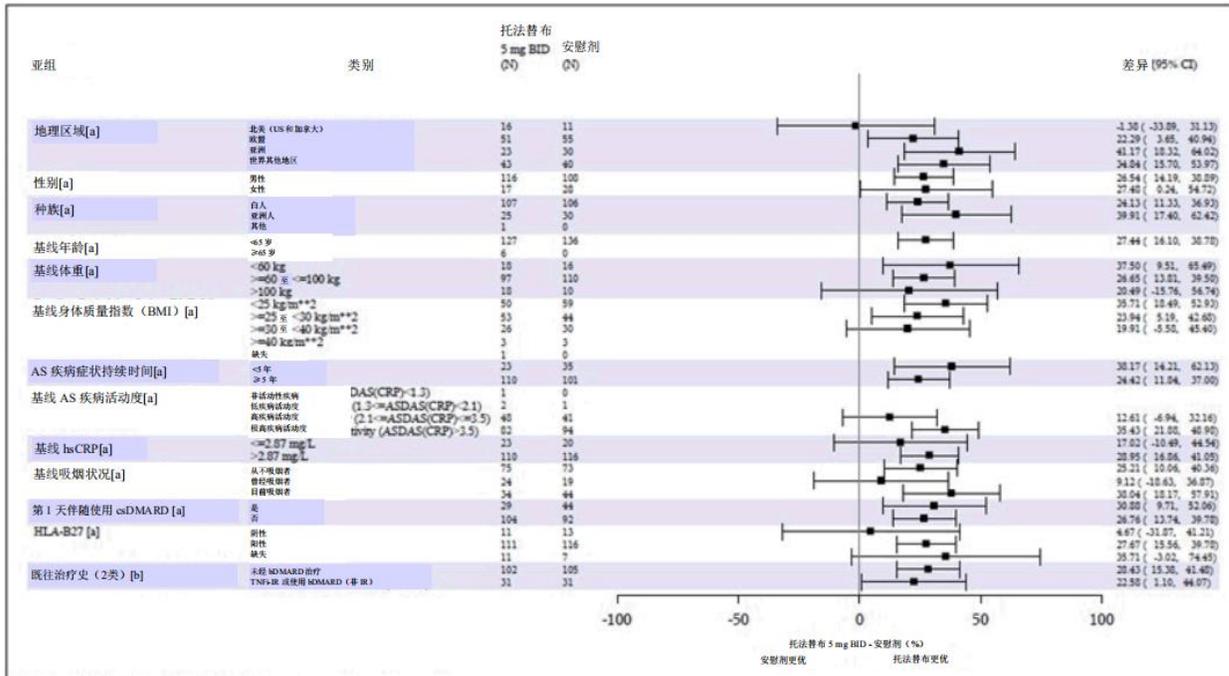
人群	治疗组	应答率 (%)	治疗差异 (%)	95%CI	p 值
总体	托法替布 5mg BID (N=133)	75/133 (56.39)	27.08	(15.89, 38.28)	<0.0001
	安慰剂 (N=136)	40/136 (29.41)			
中国亚组	托法替布 5mg BID (N=19)	9/19 (47.37)	36.49	(12.33, 60.64)	0.0031
	安慰剂 (N=26)	3/26 (11.54)			

总体人群的所有预定支持性分析, 包括估计目标 2、估计目标 3 及符合方案分析集 (PPS) 中的估计目标 1, 结果均与估计目标 1 的主要分析一致。临

界点分析表明，在两个治疗组中所探讨的所有缺失应答值情形中，结果均支持主要分析的结论。中国亚组的 3 项预定支持性分析结果与主要分析一致。

亚组比较中除北美地区外其他各亚组的结果均与主要结果趋势一致。

图 2. 第 16 周 ASAS20 应答率的亚组分析森林图（估计目标 1, FAS, 用药期间数据, MR=NR）



N: FAS 中的受试者人数。MR=NR: 反应值缺失即无反应。
 全分析集 (FAS) - 随机入组研究且接受至少 1 剂随机分配的试验药物的所有受试者。
 [a] 针对亚组变量的每个类别，使用通过 CMH 方法得出的正态近似值，其中调整了从临床数据库中获得的分层因素（既往治疗史：未经 bDMARD 治疗 vs TNFi-IR 或使用 bDMARD [非 IR]）。[b] 针对亚组变量的每个类别，使用正态近似值。
 ASAS20 反应定义为在 0 - 10 分量表上至少 3 个维度改善 ≥20% 且 ≥1 个单位，并且剩余维度未发生 ≥20% 且 ≥1 个单位的恶化。
 在亚组类别中，当比较的两个治疗组之一的受试者为 0 时，不进行正式比较。当在相比较的两个治疗组和两个分层中均观察到反应率为 0% 或 100% 时，不进行正式比较。这些包括种族分类下的“其他”，基线年龄下的“≥ 65 岁”、基线 BMI 下的“≥40 kg/m²”和“缺失”以及基线 AS 疾病活动度下的“非活动性疾病”和“低疾病活动度”。

• 关键次要疗效结果-第 16 周 ASAS40 应答率:

关键次要终点的估计目标 1 参考主要终点估计目标 1 的定义。总体人群的托法替布 5 mg 组和安慰剂组第 16 周 ASAS40 应答率分别为 40.6% 和 12.5%，治疗组间的差异有统计学意义 (p<0.0001)，达到预设的目标。对关键次要终点通过分层级检验法控制了总体 I 类错误。

中国亚组结果与总体趋势一致。

表 2 第 16 周 ASAS40 应答 (估计目标 1, FAS, 数据截止 2019 年 12 月 19 日)

人群	治疗组	应答率 (%)	治疗差异 (%)	95%CI	p 值

总体	托法替布 5mg (N=133)	54/133 (40.6)	28.17	(18.26, 38.09)	<0.0001
	安慰剂 (N=136)	17/136 (12.5)			
中国亚组	托法替布 5mg (N=19)	4/19 (21.05)	9.8	(-12.13, 31.73)	0.3812
	安慰剂 (N=26)	3/26 (11.54)			

总体人群的所有支持性分析的结果均与关键次要分析一致。亚组比较中除体重 > 100kg 的亚组外其他各亚组的结果均与主要结果趋势一致。中国亚组的 3 项支持分析的结果均与关键次要分析一致。

• 不同时间点 ASAS 变化趋势

通过分层级检验法对 ASAS20 和 ASAS40 分别控制了时间点系列内的 I 类错误。

图 3. 不同时间点 ASAS20 变化趋势 (左: 总体, 右: 中国亚组)

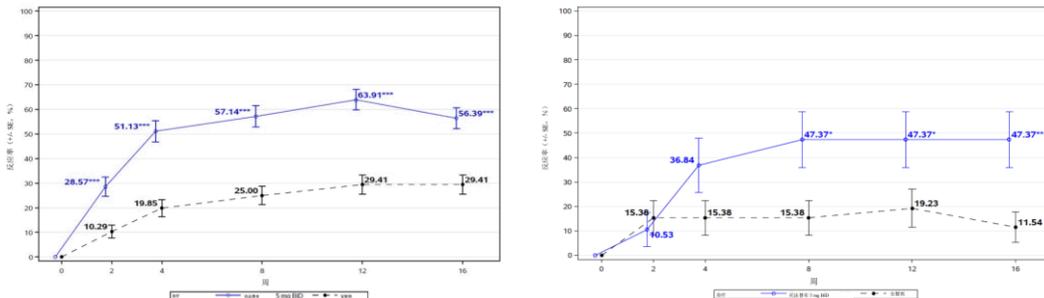
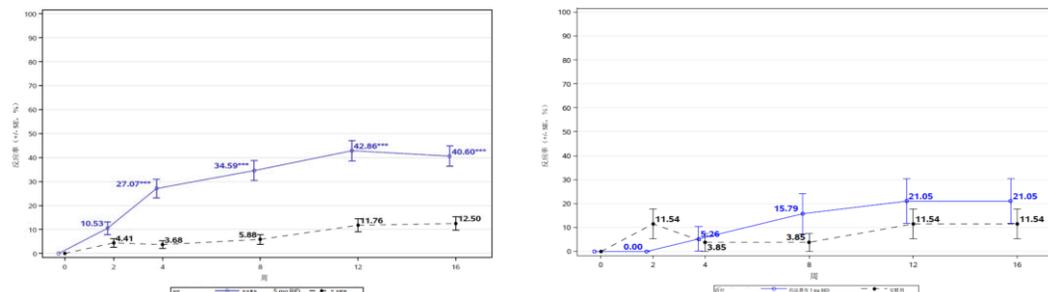


图 4. 不同时间点 ASAS40 变化趋势 (左: 总体, 右: 中国亚组)



• 其他次要疗效结果:

控制了 I 类错误的终点:

Δ ASDAS(CRP): 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组的 ASDAS(CRP) 较基线降低幅度显著大于安慰剂组 ($p < 0.0001$)。所有其他时间点与第 16 周结果一致。

Δ hsCRP: 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组的 hsCRP 较基线降低幅度显著大于安慰剂组 ($p < 0.0001$)。所有其他时间点与第 16 周结果一致。

Δ ASQoL (数值越高表示对健康相关生活质量的影响越大): 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组的生活质量较基线改善幅度显著大于安慰剂组 ($p = 0.0001$)。

Δ SF-36v2 PCS 评分: 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组 SF-36v2 PCS 较基线改善幅度显著大于安慰剂组 ($p < 0.0001$)。

Δ BASMI: 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组的线性方法评分较基线改善幅度显著大于安慰剂组 ($p < 0.0001$)。从第 2 周起腰椎侧屈、腰椎屈曲 (改良 Schober) 和线性方法评分, 从第 4 周起踝间距和耳壁距, 以及从第 8 周起颈椎旋转, 托法替布 5 mg BID 组的较基线改善大于安慰剂组 (对 5 个分项评分未进行 I 类错误控制)。

Δ FACIT-F 总评分 (评分越高表示受试者状态越好, 疲乏程度越低): 第 16 周时托法替布 5 mg BID 组的 FACIT-F 总评分较基线增加与安慰剂相比有统计学显著差异 ($p < 0.001$)。

ASAS 相关: 第 16 周时, 托法替布 5 mg BID 组包括患者总体评价 PGA、总体背痛、BASFI、炎症在内的所有 ASAS 分项较基线改善幅度均显著大于安慰剂组 ($p < 0.0001$)。从第 2 周开始到第 16 周, 托法替布 5 mg BID 组的 ASAS 5/6 应答率和夜间疼痛较基线改善幅度均大于安慰剂组。从第 4 周开始到第 16 周, 托法替布 5 mg BID 组的 ASAS 部分缓解标准应答率显著高于安慰剂组。对夜间疼痛、ASAS 5/6 应答率和 ASAS 部分缓解标准应答率未进行 I 类错误控制。

其它未进行 I 类错误控制的终点:

BASDAI: 从第 2 周开始到第 16 周, 托法替布 5 mg BID 组 BASDAI 较基线改善幅度和 BASDAI50 应答率均大于安慰剂组。

ASDAS(CRP) 改善: 从第 2 周开始到第 16 周, 托法替布 5 mg BID 组临床重要改善、重大改善和非活动性疾病应答率均高于安慰剂组。ASDAS (CRP) 改善终点定义如下: 临床重要改善: ASDAS(CRP)较基线降低 ≥ 1.1 ; 重大改善: ASDAS(CRP)较基线降低 ≥ 2.0 ; 非活动性疾病: 基线 ASDAS(CRP) ≥ 1.3 的受试者 ASDAS(CRP) < 1.3 。

MASES: 在第 4、8 和 12 周托法替布 5 mg BID 组 MASES 较基线改善幅度大于安慰剂组。

压痛或肿胀关节数: 在所有时间点, 托法替布 5 mg BID 组 SJC(44)较基线改善与安慰剂组无差异。

脊柱活动度 (胸廓活动度): 在第 4、8 和 12 周托法替布 5 mg BID 组脊柱活动度 (胸廓活动度) 较基线增加幅度大于安慰剂组。

EQ-5D: 在第 16 周时, 托法替布 5 mg BID 组 EQ-5D-3L 活动能力、疼痛/不适和 EQ-VAS (您今天的健康状况, mm) 较基线改善的 LS 平均值大于安慰剂组, 自理能力、日常活动和焦虑/抑郁 LS 平均值与安慰剂组无差异。

WAPI: 在第 16 周时, 托法替布 5 mg BID 组在工作时健康问题影响、健康问题导致的总体工作影响、健康问题导致的活动影响等方面较基线改善幅度大于安慰剂组。

中国亚组中的次要疗效结果均与总体人群趋势一致。

2. 临床与统计评价

本品已在我国获批 RA 适应症, 用法用量与国外相同, 而且 AS 与 RA 的疾病特征有相似之处, 已完成研究结果未提示中国患者与总体人群的药代特征存在显著差异, 因此中国 AS 患者参加全球 MRCT 可接受。

本品 RA 适应症在中国获批的用法用量为 5mg BID, AS 的 II 期剂量探索研究也显示 5 mg BID 具有一定疗效。III 期确证性研究关于人群的入选标准中诊断要求、疾病活动度要求限定为需要药物治疗的 AS 患者, 既往治疗是当前

AS 最常用的药物，研究设计为在既往治疗基础上添加治疗，伴随治疗相关药物基本符合我国的临床实践。审评认为研究目的明确、设计合理，假设检验策略清晰，随机和设盲方法合理，样本量计算参数有依据，主要终点、关键次要终点及其他疗效终点均为评价 AS 药物疗效的常用指标，数据集划分合理。本研究为优效性研究，主要指标分析结果应基于 FAS 集。

申请人递交了 III 期临床试验全球受试者的原始数据集及变量说明文件（电子版）、全球受试者的分析数据集及变量说明文件，未发现逻辑错误、异常值等数据问题。

III 期确证性临床研究结果显示，无论是未经 bDMARD 治疗还是 TNF 抑制剂反应不充分的活动性 AS 患者，经本品 5mg BID 治疗 16 周后 ASAS20 的应答率显著高于安慰剂，关键次要指标 ASAS40 的应答率也显著高于安慰剂组，并且 AS 疗效相关的多个指标均显示疾病症状有大大改善。

复核的人群划分、主要终点、关键次要终点结果与申请人结果一致，预定支持性分析均支持主要分析的结论。基于现有结果可认为，托法替布第 16 周 ASAS20 应答和第 16 周 ASAS40 应答较安慰剂均具有统计学显著性的改善，优效性假设成立。

本次申请 AS 适应症的关键临床试验为 MRCT，中国入组 45 例，占总体的 16.7%，疗效趋势与总体人群一致。

（五）安全性评价

1. 安全性数据

各治疗组之间的平均治疗持续时间相似，至第 16 周大多数受试者接受了 86-113 天的设盲研究药物治疗，至第 48 周大多数受试者接受了 ≥ 282 天的开放性研究药物治疗。除至第 48 周接受开放性研究药物治疗时间在 170~281 天略短之外，中国亚组的暴露程度与总体人群一致。

不良事件:

截至第 16 周和第 48 周, 托法替布 5 mg BID 组中出现全因 TEAE 的患者比例略高于安慰剂组 (截至第 16 周 72 例[54.1%]vs70 例[51.5%]) 和从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组 (截至第 48 周 99 例[74.4%]vs91 例[66.9%]), 最常见的全因 TEAE ($\geq 2\%$) 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、腹泻、关节痛。大多数全因 TEAE 均为轻度至中度, 托法替布 5 mg BID 组发生了 6 例重度 TEAE。所有 SAE 均发生在接受托法替布 5 mg BID 的受试者中 (托法替布 5 mg BID 组 6 例受试者和从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组 1 例受试者)。没有受试者因 AE 而退出研究, 因 AE 停药在截至 16 周时托法替布 5 mg 组 3 例、安慰剂组 1 例, 截至 48 周时托法替布 5 mg 组 7 例、安慰剂组 1 例, 但任何导致永久停药的症状均不超过 1 例, 大多数与治疗相关。因 AE 暂时停药在截至 16 周时托法替布 5 mg 组 10 例、安慰剂组 5 例, 截至 48 周时托法替布 5 mg 组 18 例、安慰剂组 13 例, 与治疗相关的症状有消化不良、口中金属味、左耳听力下降、上呼吸道感染、头痛、鼻窦炎、ALT 升高、GGT 升高、链球菌咽喉炎、胃溃疡。

中国亚组全因 TEAE 的特征和总体人群相似。托法替布 5 mg BID 组中发生全因 TEAE 的中国受试者比例高于安慰剂组 (截至第 16 周 17 例[89.5%]vs18 例[69.2%]) 和从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组 (截至第 48 周 18 例[94.7%]vs23 例[88.5%]), 除托法替布 5 mg BID 组 1 例中度之外, 其他均为轻度, 未报告重度 TEAE。截至第 16 周无 SAE, 截至第 48 周托法替布 5 mg BID 组和从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组后各 1 例 SAE, 无因 AE 退出研究或停用研究药物。

不良反应:

总体人群和中国亚组的治疗相关 TEAE 与全因不良事件的趋势相似。

总体人群最常见治疗相关 TEAE 有上呼吸道感染和血脂升高、ALT 升高、腹部不适、检出尿蛋白，但发生率不超过 7%且组间差异不显著。中国亚组最常见治疗相关 TEAE 未超出总体人群的范围，但在肝脏功能异常方面较总体人群更显著（整个研究只有中国亚组报告肝脏功能异常，截至 16 周托法替布组 1 例，截至 48 周托法替布组 4 例、安慰剂转换后 3 例），但严重程度均为轻度。

表 3 治疗相关不良事件（SS，数据截止 2019 年 12 月 19 日）

人群	治疗相关不良事件分类	16 周		48 周	
		托法替布 5mg	安慰剂	托法替布 5mg	安慰剂
总体	人数	133	136	133	136
	不良事件数量	45	31	88	53
	发生不良事件人数	26 (19.5)	22 (16.2)	39 (29.3)	33 (24.3)
	严重不良事件人数	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
	重度不良事件人数	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
	因不良事件退出研究人数	0	0	0	0
	因不良事件停用药物人数	3 (2.3)	1 (0.7)	6 (4.5)	1 (0.7)
	因不良事件降低剂量或暂时停药的人数	5 (3.8)	1 (0.7)	7 (5.3)	4 (2.9)
	中国亚组	人数	19	26	19
中国亚组	不良事件数量	45	31	88	53
	发生不良事件人数	26 (19.5)	22 (16.2)	39 (29.3)	33 (24.3)
	严重不良事件人数	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
	重度不良事件人数	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
	因不良事件退出研究人数	0	0	0	0
	因不良事件停用药物人数	3 (2.3)	1 (0.7)	6 (4.5)	1 (0.7)
	因不良事件降低剂量或暂时停药的人数	5 (3.8)	1 (0.7)	7 (5.3)	4 (2.9)

需要关注的安全性问题：

1) 严重不良事件：所有 7 例 SAE 均发生在接受托法替布 5 mg BID 的受试者中，与治疗相关的 2 例均发生在 16 周之前，听觉减退 1 例、无菌性脑膜炎 1 例，转归为恢复。16 周之前无中国受试者发生 SAE，在开放性治疗期托法替布 5 mg BID 组 1 例发生输尿管结石中度 SAE 导致暂时停用研究药物，虽然未消退但研究者认为与治疗不相关，从安慰剂转换至托法替布 5 mg 组 1 例有骨质疏松症病史、曾发生压缩性骨折的受试者发生胸椎骨折（病情加重）中度 SAE，研究者认为与治疗不相关。

2) 感染事件：截至第 48 周，托法替布 5 mg BID 组感染事件包括 1 例非严重眼部疱疹、3 例非严重带状疱疹及 16 周之前发生的 1 例受试者报告脑膜

炎，从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组 1 例受试者报告了非严重带状疱疹。中国亚组无感染事件发生。

3) 肝功能：在整个研究过程中没有受试者符合海氏法则或 Gilbert 综合征或胆汁淤积的标准。截至第 16 和 48 周，托法替布 5 mg BID 组中肝脏参数（总胆红素除外）数倍正常值上限的受试者比例高于安慰剂组和从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组，没有受试者的总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。

托法替布 5 mg BID 组 2 例非白人受试者发生了经判定的肝脏事件。1 例在 16 周之前有连续 2 次 AST 或 ALT $\geq 3 \times$ 且 $\geq 5 \times \text{ULN}$ ，但总胆红素 $< 2 \times \text{ULN}$ ，该受试者患有胆石症和非酒精性脂肪性肝炎，分类为很可能的药物性肝损伤（DILI）。1 例在 16 周之后有 AST 或 ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ ，分类为不太可能的 DILI。没有中国受试者的总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。

4) 血细胞：托法替布 5 mg BID 组的变化趋势为血小板下降，中心粒细胞总数下降，淋巴细胞亚群中 CD3、CD4、CD8、CD16+56 下降，CD19 增加。

5) 血脂：托法替布 5 mg BID 组胆固醇、LDL、HDL、载脂蛋白 A-1 和 B 均较安慰剂组增加。

6) 肌酐：与安慰剂组相比托法替布 5 mg BID 组的肌酐略有升高（0.05），12-48 周保持稳定（0.07）。从安慰剂转换至托法替布 5 mg BID 组的趋势类似。

7) 其他严重或有临床意义的不良事件：没有受试者出现经判定的心血管事件、机会性感染、恶性肿瘤、间质性肺病、胃肠道穿孔、栓塞或血栓事件。

8) 死亡、重大心血管不良事件、恶性肿瘤、血栓形成风险

本品上市后开展了一项安全性临床试验 ORAL Surveillance，提示托法替布较 TNF 抑制剂肺部血栓、癌症、死亡等风险增加。

AS 临床项目以及非 A3921133 RA 临床项目和 RA 研究 A3921133 中恶性肿瘤、重大心血管不良事件（MACE）、血栓事件和其他特别关注事件的发生率估计值（见表 4），AS 临床项目中发生率并未高于 RA 研究。

表 4 在 AS 项目（所有 Tofa 队列：II 期和 III 期研究）、RA 项目（P123LTE：I 期、II 期、III 期和 LTE 研究）和研究 A3921133 中接受托法替布所有剂量治疗的患者中特别关注的不良事件的发生率（每 100 患者年发生事件的患者人数）

不良事件	强直性脊柱炎 (所有 Tofa 队列) 所有 Tofa N = 420 暴露量 (患者年) = 214.11				类风湿性关节炎 (队列 P123LTE) 所有 Tofa N = 7964 暴露量 (患者年) = 23496.73				类风湿性关节炎 (研究 A3921133) 所有 Tofa N = 2911 暴露量 (患者年) = 9846.89			
	n	%	PY	发生率 (95% CI) /100 PY	n	%	PY	发生率 (95% CI) /100 PY	n	%	PY	发生率 (95% CI) /100 PY
严重感染	1	0.24	239.32	0.42 (0.01, 2.33)	592	7.4	23883.77	2.48 (2.28, 2.69)	310	10.65	9573.34	3.24 (2.89, 3.62)
OI ^{a,b}	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	133	1.7	24054.65	0.55 (0.46, 0.66)	77	2.65	9939.45	0.84 (0.67, 1.04)
TB ^a	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	38	0.5	24134.75	0.16 (0.11, 0.22)	6	0.21	10045.45	0.06 (0.02, 0.13)
HZ	7	1.67	237.34	2.95 (1.19, 6.08)	795	10.0	22198.96	3.58 (3.34, 3.84)	358	12.30	9317.35	3.84 (3.45, 4.26)
恶性肿瘤 ^a	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	305	3.8	23827.51	1.28 (1.14, 1.43)	122	4.19	10803.19	1.13 (0.94, 1.35)
淋巴瘤 ^a	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	12	0.2	24137.17	0.05 (0.03, 0.09)	10	0.34	10912.53	0.09 (0.04, 0.17)
NMSC ^a	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	133	1.7	23860.11	0.56 (0.47, 0.66)	64	2.20	9927.21	0.64 (0.50, 0.82)
MACE ^{a,g}	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	85	1.2	22966.82	0.37 (0.30, 0.46)	98	3.37	10038.28	0.98 (0.79, 1.19)
DVT ^e	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	37	0.5	24083.96	0.15 (0.11, 0.21)	26	0.89	10010.50	0.26 (0.17, 0.38)
PE ^e	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	31	0.4	24107.10	0.13 (0.09, 0.18)	33	1.13	9994.01	0.33 (0.23, 0.46)
VTE ^{c,d}	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	61	0.8	24064.63	0.25 (0.19, 0.33)	51	1.75	9974.04	0.51 (0.38, 0.67)
ATE ^e	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	85	1.1	23957.05	0.35 (0.28, 0.44)	69	2.37	9946.00	0.69 (0.54, 0.88)
血栓症 ^{c,e}	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	145	1.8	23887.58	0.61 (0.51, 0.71)	116	3.98	9874.18	1.17 (0.97, 1.41)
GI 穿孔 ^a	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	27	0.3	24135.92	0.11 (0.07, 0.16)	14	0.48	10028.04	0.14 (0.08, 0.23)
ILD ^f	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	45	0.6	24084.98	0.19 (0.14, 0.25)	32	1.10	10005.60	0.32 (0.22, 0.45)
全因死亡	0	0.0	239.40	0.00 (0.00, 1.54)	59	0.7	24139.28	0.24 (0.19, 0.32)	65	2.23	10046.71	0.65 (0.50, 0.82)

a. 所有研究中的裁定事件，（不包括 NMSC）。b. 机会性感染（不包括结核病）。c. AS 研究和研究 A3921133 中的裁定事件。d. VTE 包括 DVT 和/或 PE。e. 血栓症包括 DVT、PE 和/或 ATE。f. 由辉瑞内部审计委员会裁定事件。g. RA P123LTE 中 MACE 下的暴露量低于 RA P123LTE 中的其他事件，因为 CV 裁定过程仅适用于 2009 年 2 月 25 日之后收集的数据。暴露量是指所有受试者的治疗暴露量之和。对于 AS 和 RA P123LTE，风险期是指至受试者末次给药日期 + 28 天。A3921133 的风险期如下：MACE - 末次给药日期 + 60 天；恶性肿瘤（包括淋巴瘤） - 至末次联系日期（总时间）；所有其他终点 - 末次给药日期 + 28 天。统计在风险期内的事件。PY（以患者年为单位）是指发生事件的受试者至首次发生事件或未发生事件的受试者至风险期结束的时间之和，是计算发生率的分子。发生率为原始估计值，未按研究进行校正。提供了发生率的精确 Poisson（按 PY 校正）95% CI。AS 所有 Tofa 队列的所有 Tofa 组包括已完成的随机 II 期研究 A3921119 和 III 期研究 A3921120（数据截止日期 2019 年 12 月 19 日；数据截止点：2020 年 1 月 29 日）。RA 队列 P123LTE 的所有 Tofa 组包括已完成的随机 I、II、III 期和 LTE 研究 A392-1019、1024（LTE）、1025、1032、1035、1039、1040、1041（LTE）、1044（2 年）、1045、1046、1064、1068、1069（2 年）、1073、1109、1129、1130、1152、1187、1192、1215 和 1237。
缩写词：AS = 强直性脊柱炎；ATE = 动脉血栓栓塞；CI = 置信区间；DVT = 深静脉血栓；GI = 胃肠道；HZ = 带状疱疹；ILD = 间质性肺病；LTE = 长期扩展；MACE = 重大心血管不良事件；n = 发生事件的患者人数；N = 分析集中的患者人数；NMSC = 非黑色素瘤皮肤癌；OI = 机会性感染；PE = 肺栓塞；PY = 患者年；RA = 类风湿性关节炎；TB = 结核病；Tofa = 托法替布；VTE = 静脉血栓栓塞。

将 AS 临床数据集中感染、恶性肿瘤、MACE 和血栓事件的发生率与 Truven“试验样”子队列真实世界数据集中估计的年龄和性别加权背景发生率进行比较，除带状疱疹（HZ，托法替布的已知风险）外，AS 临床数据集中特别关注事件的发生率估计值与 TRUVEN 真实世界数据集中 AS“试验样”子队列的相应背景发生率估计值相似（表 5）。

■表 5 美国 TRUVEN MarketScan 分析 AS 患者“试验样”^a子队列（48 周数据）与托法替布 AS 所有 Tofa 队列的比较 – 感染、恶性肿瘤、心血管和血栓事件发生率^c

	托法替布 AS 临床项目 ^b (所有 Tofa 队列) 所有 Tofa ^c (N = 420) ^c		美国 TRUVEN MarketScan 分析 ^d 所有 bDMARD 起始治疗者 ^e (N = 2253) ^e	
	n ^f	发生率 (95% CI) /100 PY ^f	n ^f	加权发生率 ^d (95% CI) /100 PY ^f
严重感染 ^{e,g}	1 ^g	0.42 (0.01, 2.33) ^g	47 ^g	3.59 (2.57, 4.87) ^g
OI ^g	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	3 ^g	0.17 (0.03, 0.51) ^g
TB ^g	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	0 ^g	0.00 (0.00, 0.31) ^g
HZ ^{g,h}	7 ^g	2.95 (1.19, 6.08) ^g	12 ^g	0.74 (0.37, 1.34) ^g
恶性肿瘤 ^{g,i} (不包括 NMSC) ^g	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	3 ^g	0.15 (0.03, 0.43) ^g
淋巴瘤 ^{g,j}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	1 ^g	0.05 (0.00, 0.30) ^g
NMSC ^{g,k}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	6 ^g	0.29 (0.10, 0.64) ^g
MACE ^{g,l}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	10 ^g	0.61 (0.28, 1.16) ^g
DVT ^{g,m}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	5 ^g	0.39 (0.11, 0.96) ^g
PE ^{g,n}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	2 ^g	0.22 (0.03, 0.80) ^g
VTE ^{g,o}	0 ^g	0.00 (0.00, 1.54) ^g	7 ^g	0.62 (0.23, 1.33) ^g

- a. 应用排除标准的“试验样”活动性 AS 治疗人群与托法替布全球 III 期 AS 研究（方案 A3921120）中的人群相似。AS 数据来源见表 2。^g
- b. 发生率代表“首次药物启用”发生率，即患者在研究期内首次被开具新的 bDMARD 后的事件发生率。^g
- c. 加权发生率是按年龄和性别标准化至 AS 试验人群。^g
- d. 严重感染：停药后 30 天内，定义为导致住院或使用胃肠道外抗生素的感染（病毒、细菌和真菌）（针对 TRUVEN 分析）。^g
- e. OI：停药后 30 天内，不包括 TB 和 HZ（针对 TRUVEN 分析）。^g
- f. 托法替布 AS 所有 Tofa 队列的裁定事件。^g
- g. HZ 感染：包括停药后 30 天内的严重（复杂性）和非严重（非复杂性）事件（针对 TRUVEN 分析）。^g
- h. 恶性肿瘤：不包括 NMSC；曾用药（针对 TRUVEN 分析）。^g
- i. 淋巴瘤：曾用药（针对 TRUVEN 分析）。^g
- j. NMSC：BCC、SCC 或其他；曾用药（针对 TRUVEN 分析）。^g
- k. MACE：停药后 90 天内；导致住院的 MI、导致住院的卒或院内死亡（相关住院诊断为急性 MI）、心源性猝死事件、心脏衰竭、卒中死亡、CV 手术（包括经皮腔内冠状动脉成形术/经皮冠状动脉介入治疗、心脏移植、冠状动脉搭桥术、冠状动脉重建术 [任何旨在改善心肌血流量的导管或开放性手术]）、心血管出血、其他 CV 问题（即外周动脉疾病）导致的死亡（针对 TRUVEN 分析）。^g
- l. DVT：导致死亡（院内死亡事件）或需要抗凝血治疗的住院或门诊 DVT（停药后 90 天内）（针对 TRUVEN 分析）。^g
- m. PE：导致住院的 PE（停药后 90 天内）（针对 TRUVEN 分析）。^g
- n. VTE：PE 或 DVT（停药后 90 天内）（针对 TRUVEN 分析）。^g
- 缩写词：AS = 强直性脊柱炎；bDMARD = 生物类缓解病情抗风湿药物；CI = 置信区间；DVT = 深静脉血栓；HZ = 带状疱疹；MACE = 重大心血管不良事件；n = 发生事件的患者人数；N = 分析集中的患者人数；NMSC = 非黑色素瘤皮肤癌；OI = 机会性感染；PE = 肺栓塞；PY = 人年；TB = 结核病；VTE = 静脉血栓栓塞。^g

使用 ARTIS 瑞典全国登记库（2006 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日）中真实世界数据集，选择与 AS 全球 III 期研究人群相似的 AS 和 RA 患者试验样队列进行比较。结果显示托法替布 AS 临床项目中感染、恶性肿瘤、MACE、血栓事件和其他特别关注事件的发生率与 ARTIS AS 对照数据集中总体 AS 患者的发生率相似（表 6），除严重感染外特别关注事件的背景发生率之间没有重大差异，RA 子队列中感染发生率升高（表 6）可能是由于随访期更长。

表 6 ARTIS 登记库总体和各既往生物类 DMARD 计数类别的试验样队列与托法替布 AS 所有 Tofa 队列中 AS 和 RA 患者的关注事件发生率（每 100 患者年）和相应 95% CI 比较。

	托法替布 AS 临床项目 ^a (所有 Tofa 队列)		ARTIS 登记库 AS 试验样队列 ^b 2006 至 2019 年		ARTIS 登记库 试验标准 RA 分析子队列 ^c 2006 至 2012 年					
	所有 Tofa (N=420)		总体 AS (N=10,603)		第 1 种 bDMARD (N=4976)		第 2 种 bDMARD (N=2393)		第 3 种 bDMARD (N=1384)	
	n	发生率 (95% CI)	n	CIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)
严重感染 ^d	1	0.42 (0.01, 2.33)	217	3.21 (2.80, 3.65)	288	3.07 (2.72, 3.44)	162	4.07 (3.46, 4.74)	96	4.31 (3.48, 5.23)
机会性感染 ^{e,f}	0	0.00 (0.00, 1.54)	3	0.04 (0.01, 0.11)	7	0.08 (0.03, 0.14)	2	0.05 (0.01, 0.14)	2	0.09 (0.01, 0.28)
结核病 ^e	0	0.00 (0.00, 1.54)	1	0.01 (0.00, 0.05)	2	0.01 (0.00, 0.04)	0	0.00 (0.00, 0.04)	0	0.00 (0.00, 0.17)
带状疱疹 ^{e,g}	7	2.95 (1.19, 6.08)	-	-	-	-	-	-	-	-
带状疱疹, 严重/住院 ^g	0	NC	0	0.00 (0.00, 0.00)	3	0.03 (0.01, 0.08)	2	0.05 (0.01, 0.14)	1	0.05 (0.00, 0.19)
恶性肿瘤 (不包括 NMSC) ^{e,h}	0	0.00 (0.00, 1.54)	45	0.68 (0.50, 0.90)	145	1.05 (0.89, 1.23)	61	0.95 (0.73, 1.21)	24	0.68 (0.43, 0.98)
NMSC ^{e,i}	0	0.00 (0.00, 1.54)	19	0.29 (0.17, 0.43)	115	0.86 (0.71, 1.03)	67	1.09 (0.84, 1.37)	40	1.09 (0.77, 1.46)
淋巴瘤 ^e	0	0.00 (0.00, 1.54)	-	-	12	0.09 (0.04, 0.14)	4	0.06 (0.02, 0.14)	0	0.00 (0.00, 0.04)
MACE ^{e,j}	0	0.00 (0.00, 1.54)	211	3.14 (2.73, 3.57)	64	0.69 (0.53, 0.88)	31	0.84 (0.56, 1.17)	23	1.07 (0.68, 1.57)
DVT ^{e,k}	0	0.00 (0.00, 1.54)	15	0.22 (0.12, 0.35)	-	-	-	-	-	-
PE ^{e,l}	0	0.00 (0.00, 1.54)	26	0.39 (0.25, 0.55)	-	-	-	-	-	-
VTE ^{e,m}	0	0.00 (0.00, 1.54)	39	0.58 (0.41, 0.77)	-	-	-	-	-	-

- a. 除“带状疱疹, 严重/住院”外, 强直性脊柱炎数据来源见表 2。对于所有事件, 风险期是指至受试者末次给药日期 + 28 天。
- b. 删失: 模块 5.3.5.4 A3921391 研究报告 ARTIS 第 9.3.2 节中的所有排除标准均为删失标准。数据删失至 48 周。
- c. 试验标准 RA 分析子队列包括纳入登记库、年龄 18-75 岁、患有中度至重度活动性疾病且无重大心脏事件、恶性肿瘤、严重病毒感染或 TB 等既往史的 RA 患者。按年龄和性别将发生率标准化至 AS 试验人群。包括 0-60 个月的观察期。
- d. 对于 ARTIS AS, 严重感染定义为导致住院或使用胃肠道外抗菌药物 (直至停药后 30 天) 的感染 (病毒、细菌和真菌)。
- e. 托法替布 AS 所有 Tofa 队列的裁定事件。
- f. 对于托法替布 AS 所有 Tofa 队列, 不包括 TB。对于 ARTIS AS, 直至停药后 30 天, 不包括 TB 和 HZ。
- g. 对于 ARTIS AS, 直至停药后 30 天。
- h. 曾用药 (对于 ARTIS AS)。
- i. 曾用药; BCC、SCC 或其他 (对于 ARTIS AS)。
- j. 对于 ARTIS AS, 直至停药后 90 天; 包括导致住院的 MI、导致住院的卒中、心脏衰竭或致命性卒中。
- k. 定义为导致死亡的住院或门诊 DVT; 直至停药后 90 天; 对于 ARTIS AS, 院内死亡事件。
- l. 直至停药后 90 天; 对于 ARTIS AS, 院内死亡事件。
- m. PE 或 DVT (对于 AS 所有 Tofa 队列和 ARTIS AS)。对于 ARTIS AS, 直至停药后 90 天。
- 缩略词: ARTIS = 瑞典抗风湿治疗项目组; AS = 强直性脊柱炎; BCC = 基底细胞癌; bDMARD = 生物类缓解病情抗风湿药物; CI = 置信区间; CIR = 粗发生率; DVT = 深静脉血栓; IR = 速释; MACE = 重大心血管不良事件; N = 分析集中的患者人数; n = 发生事件的患者人数; NC = 未计算; NMSC = 非黑色素瘤皮肤癌; PE = 肺栓塞; RA = 类风湿性关节炎; SCC = 鳞状细胞癌; SIR = 标准化发生率; VTE = 静脉血栓栓塞。

2. 临床与统计评价

AS 与 RA 的疾病特征有相似之处, 目前临床治疗药物种类及相应的安全性特征也大致相当。本品已在我国获批 RA 适应症, 用法用量与国外相同, 安全性特征已经比较明确。AS III 期临床试验第 48 周数据分析的安全性数据显示, 总体人群的安全性与 RA 已暴露的特征基本相同, 未出现新的安全信号。中国亚组不论试验组和安慰剂组不良事件发生率均高于总人群, 但绝大部分为轻度, 趋势与总体人群均一致。

审评认可申请人安全性评价指标的统计分析方法, 复核结果与申请人结果一致。

本品上市后开展了一项安全性临床试验 ORAL Surveillance，提示托法替布较 TNF 抑制剂肺部血栓、癌症、死亡等风险增加，但根据本品已开展的全部临床试验和真实世界数据托法替布的获益-风险特征仍然有利于 AS 和已批准的适应症。

（六）风险分析与控制

托法替布已获批用于治疗对甲氨蝶呤 (MTX) 疗效不足或对其无法耐受的轻度至重度活动性类风湿关节炎 (RA) 成年患者，与 MTX 或者其他非生物改善病情抗风湿药 (DMARD) 联合使用。重要的已识别风险包括血栓形成 (DVT/PE 和动脉血栓形成)、严重感染和其他重要感染、中性粒细胞计数降低和中性粒细胞减少症、淋巴细胞计数降低和淋巴细胞减少症、血红蛋白 (Hgb) 水平降低和贫血、血脂升高和高脂血症、非黑色素瘤皮肤癌 (NMSC)、转氨酶升高和潜在药物性肝损伤 (DILI)。重要潜在风险：恶性肿瘤、肺癌、淋巴瘤、MI、骨折、心血管风险 (包括 MACE)、GI 穿孔、ILD、PML。

本次申请适应症为活动性强直性脊柱炎 (AS) 成人患者，同期还申请增加银屑病关节炎 (PsA) 适应症。AS 临床试验中未发现新的风险信号，对重要已知的风险、重要潜在风险，临床试验中试验组的相关病例较少且未导致严重后果，未提示风险级别发生变化。

（七）获益与风险评估

本品枸橼酸托法替布片已在我国上市用于类风湿关节炎患者，推荐给药方式为 5mg/次，每日两次。2018 年获批强直性脊柱炎 (AS) 的临床试验，开展一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心 III 期临床试验，在活动性强直性脊柱炎患者中评价托法替布的疗效和安全性，支持本品在全球增加 AS 适应症。

有效性方面，本品已在我国获批 RA 适应症，用法用量与国外相同，中国参加了全球 AS 的 MRCT 研究，受试者占总体的 16.7%，无论是疗效还是安全性特征趋势与总体人群均一致。临床核查发现的问题不影响对本品的评价。

安全性方面，根据当前认识，AS 和 RA 患者具有多方面的相似性。本品在 AS 安全性方面显示的特性与 RA 基本相同，未出现新的安全信号。虽然 RA 的上市后安全性研究提示与 TNF 抑制剂相比托法替布的心血管、肿瘤、血栓、死亡等多项风险更高，但除带状疱疹病毒感染（HZ）发生率外托法替布在 AS 患者中的安全性特征与在真实世界中接受 bDMARD 治疗的 AS 或 RA 患者中观察到的安全性特征相当。

综上，托法替布作为口服免疫抑制剂与常见的注射用生物制剂相比在给药便利性方面具有明显的优势，与传统 DMARDS 药物相比托法替布在 RA 研究中显示可能改善关节结构性损伤。虽然根据现有数据提示托法替布的风险发生率高于 TNFi，但基于当前已有数据分析及风险管理计划，适应症限定在使用 TNF 抑制剂治疗不佳的 AS 患者时，获益仍然大于风险。建议用于一种或多种 TNF 阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的活动性强直性脊柱炎（AS）成人患者。

（八）说明书审核

鉴于本品 ORAL Surveillance 研究暴露的风险，国外说明书增加了黑框警告。本品说明书在我国已批准的 RA 说明书基础上，增加新适应症 AS 相关内容外及更新死亡、重大心血管不良事件、恶性肿瘤、血栓形成等风险问题。

四、处理意见

（一）技术结论

经风险获益评估，现有研究和数据支持本品用于“一种或多种 TNF 阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的活动性强直性脊柱炎 (AS) 成人患者”。

（二）上市后要求

无。

（三）上市后风险控制

申请人递交了本品 RMP，风险特征及常规最小化措施总结见表 7。

表 7 托法替布风险特征及常规最小化措施

风险特征		常规措施
重要已识别风险	血栓形成 (DVT/PE 和 AT)	警告，不良反应，注意事项
	严重和其他重要感染	
	中性粒细胞计数降低和中性粒细胞减少症	
	淋巴细胞计数降低和淋巴细胞减少症	
	血红蛋白 (Hgb) 水平下降和贫血	
	血脂升高和高脂血症	
	非黑色素瘤皮肤癌 (NMSC)	
转氨酶升高和潜在药物性肝损伤 (DILI)	不良反应，注意事项	
重要潜在风险	恶性肿瘤	警告，不良反应，注意事项
	淋巴瘤	警告，不良反应，注意事项
	肺癌	不良反应，注意事项
	间质性肺病 (ILD)	注意事项
	胃肠道 (GI) 穿孔	
	心肌梗死	将在说明书更新后调整
	心血管风险 (包括 MACE)	
	骨折	
	进行性多灶性脑白质病 (PML)	无
重要缺失信息	对妊娠和胎儿的影响	妊娠期和哺乳期用药
	哺乳期用药	
	儿童患者用药	小儿使用
	轻度、中度或重度肝损伤患者用药	用法用量，注意事项
	中度或重度肾损害患者用药	用法用量，注意事项
	具有乙型或丙型肝炎感染迹象的患者用药	注意事项
	恶性肿瘤患者用药	注意事项
	与其他 RA 疗法合并用药	无
	对疫苗接种疗效和接种活疫苗/减毒疫苗的影响	无
	转氨酶升高患者用药	无

常规药物警戒活动包括药物不良反应 (ADR) 报告和信号检测。目前全球范围内无强制性附加药物警戒活动。申请人在全球范围内承诺/计划的其他

上市后药物警戒活动有评估静脉血栓栓塞 (DVT/PE)、严重感染、HZ 再激活、NMSC、恶性肿瘤（包括淋巴瘤和肺癌）、CV 风险、MI、GI 穿孔、PML、全因死亡、与 MTX 联合 AE 风险增加、老年患者（≥65 岁）AE（包括感染）发生率和严重程度较高等问题的 ARTIS、BSRBR、RABBIT、BIOBADASER、药物利用研究，评估出生缺陷和妊娠结局方面问题的 OTIS 研究，评估美国可能与其用药有关的安全性事件风险的药物利用和主动监测研究，确定新的带状疱疹非活疫苗免疫应答问题的 VIDA 研究（Shingrix 疫苗）。