

3i1

倍氯福格吸入气雾剂 (泰尔畅®)

凯西医药（上海）有限公司

倍氯福格吸入气雾剂 (泰尔畅®)



01

真

基本信息

02



安全性

03



有效性

04



创新性

05



公平性





倍氯福格吸入气雾剂



01

基本信息

(1/2)

通用名：**倍氯福格吸入气雾剂**

适应症：本品适用于**慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的维持治疗**

注册规格：

- ✓ **每罐120 揆**，每揆**标识剂量**为丙酸倍氯米松 100 μ g/富马酸福莫特罗6 μ g/格隆溴铵 12.5 μ g (相当于10 μ g格隆铵)。
- ✓ 每揆**递送剂量**为丙酸倍氯米松87 μ g/富马酸福莫特罗5 μ g/格隆溴铵11 μ g(相当于9 μ g格隆铵)

用法用量：**用于经口吸入给药，本品推荐剂量和最大剂量为每次2揆，每日两次**

中国大陆首次上市时间：**2022年4月**

目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**无（专利期内）**

全球首个上市国家/地区及上市时间：**英国，2017年8月**

参照药品建议：**布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂（II）**

参照药品选择理由：

- ✓ **参照药品为本品中国注册临床试验的对照药品，临床证据充足，中国人群样本量大**
- ✓ **参照药品为目前临床广泛应用于慢阻肺维持治疗的目录内药品**
- ✓ **目前全球尚无任何三联药物之间的头对头临床研究证据**

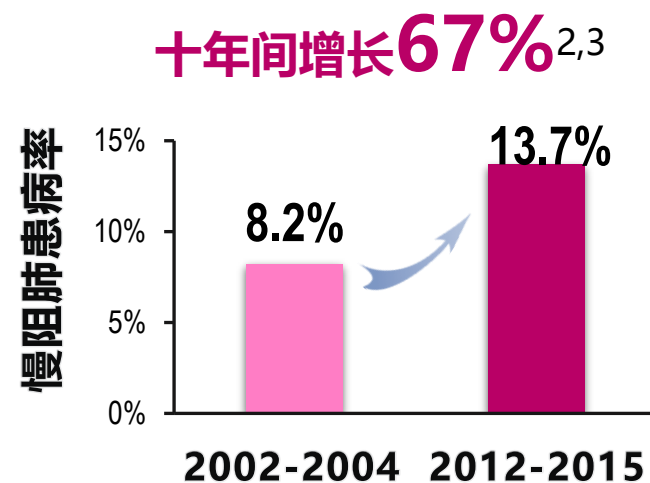
是否OTC产品：**非OTC产品**

疾病基本情况 ——我国慢阻肺患病率高、疾病负担重

慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺，COPD）是一种常见的、可预防和治疗慢性气道疾病，其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状。严重的合并症可能影响疾病的表现和病死率¹。



我国40岁以上人群慢阻肺**患病率**



我国慢阻肺2017年



我国慢阻肺患者**65%**全年发生过急性加重；
人均年急性加重数为**1.79次**⁵
我国慢阻肺**急性加重**住院患者平均住院费用**11,598元/人/次**⁵

未满足的治疗需求 ——慢阻肺患者的小气道功能障碍未被重视



➤ **被忽略的“沉默区”：小气道功能障碍未被重视**⁸

- 中国小气道功能障碍的**患病率为43.5%**^{#6}
- **98%**的中国慢阻肺患者存在**小气道功能障碍**^{*7}
- **小气道功能障碍**普遍存在于慢阻肺患者中，与更频繁的急性加重相关⁹，且显著影响患者的肺功能¹⁰和生活质量¹¹
- 慢阻肺患者需要能有效**改善小气道功能障碍**的**超细颗粒**吸入制剂
- 患者需要**易于使用、方便吸入**、能有效减少急性加重、改善肺功能的超细颗粒三联吸入制剂

备注：# 中国肺健康研究项目中具有肺功能检测结果的成人
* 数据来自于纳入上海和重庆三家医院的慢阻肺患者的研究

1. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3):36.
2. Wang C, et al. The Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
3. Zhong N, et al. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007, 176(8): 753-760.
4. Zhou M, et al. Lancet. 2019;394(10204):1145-1158.
5. 康健, 等. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12): 884-886.
6. Xiao D, et al. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(11): 1081-1093.
7. Bajc M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12: 1579-1587.
8. Lutchen RK, Chest. 2021 Apr;159(4):1313-1314.
9. Kerry Day. Chest. 2021 Apr;159(4):1391-1399.
10. Bhatt SP, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jul 15;194(2):178-84.
11. Haruna et al. BMC Pulm Med 2010;10:10

01

真

基本信息
(2/2)

不良反应情况

本品最常报告的不良反应是口腔念珠菌病，肌肉痉挛和口干。已知对丙酸倍氯米松、富马酸福莫特罗二水合物、格隆溴铵和/或任何辅料过敏者禁用。目前已上市国家尚**无任何安全性警告、黑框警告及因安全性问题撤市**信息。



倍氯福格吸入气雾剂

安全性方面优势

III期临床试验中，与对照组相比，倍氯福格**不增加肺炎发生风险** (1.4% vs 2.4%^{*1}; 4% vs 4%^{#2}; 3% vs 3%^{§3}; 3% vs 2% vs 2%^{¶4})

研究表明，可能受较小的粒径、药理或药效学等特性的影响，慢阻肺患者使用含有**超细颗粒倍氯米松FDC的安全性风险较低**（与含氟替卡松FDC吸入制剂相比）：超细颗粒FDC吸入制剂可**降低38%肺炎发生风险以及8%的上、下呼吸道感染风险**⁵

安全性方面不足

对以下类型患者目前尚无或仅有有限的的数据：重度肝功能损伤患者、孕妇及哺乳期妇女、儿童。仍需在后续研究中进一步探索

备注：

*：倍氯福格 vs BUD/FF DPI

#：倍氯福格 vs IND/GLY DPI

§：倍氯福格 vs BDP/FF pMDI

¶：倍氯福格 vs TIO DPI vs BDP/FF pMDI+TIO

FDC：固定剂量组合

1. Jinping Zheng, et al. *Respir Res.* 2021; Mar 23;22(1):90.

2. Papi et al. *Lancet* 2018; 391: 1076-84.

3. Singh et al. *Lancet* 2016; 388: 963-73.

4. Jørgen Vestbo, et al. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1919-1929.

5. Price DB, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022 Feb 15;17:355-370.



02

安全性

超细颗粒倍氯福格吸入气雾剂有效性总结

——五项已发表的核心研究结果，包含国际多中心随机双盲对照临床试验及真实世界研究



倍氯福格吸入气雾剂

2021年发表于 *Respiratory Research*
中国三期临床注册试验

TRIVERSYTI¹

倍氯福格 vs BUD/FF DPI (总人群 708; 中国亚组 578)

2018年发表于 *The Lancet*

TRIBUTE²

倍氯福格 vs IND/GLY DPI (n=1532)

2016年发表于 *The Lancet*

TRILOGY³

倍氯福格 vs BDP/FF pMDI (n=1368)

2017年发表于 *The Lancet*

TRINITY^{4, *}

倍氯福格 vs TIO DPI vs BDP/FF+TIO (n=2691)

2021年发表于 *Respiratory Medicine*
真实世界研究

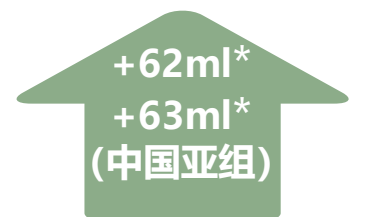
TRICOP⁵

倍氯福格治疗52周 vs 基线 (n=265)

中-重度急性加重率降低



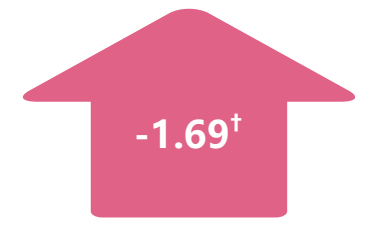
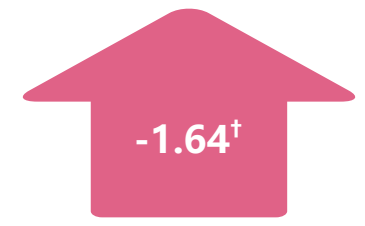
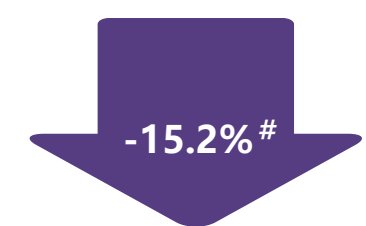
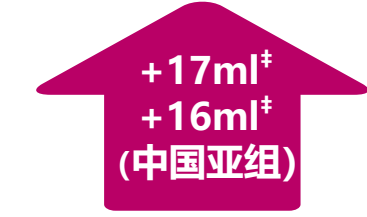
肺功能改善



生活质量改善



小气道功能改善



年中/重度急性加重率
§ 中度急性加重次数
* 清晨给药前FEV₁改变值
¶ 重至极重度患者FEV₁均值较基线改变值
† 生活质量评分SGRQ较基线改变值的平均差值
‡ 清晨给药前FEF₂₅₋₇₅%改变值
* 仅列举与TIO对比研究结果
DPI: 干粉吸入剂
pMDI: 压力定量吸入气雾剂
BUD/FF: 布地奈德福莫特罗;
IND/GLY: 茚达特罗格隆溴铵;
BDP/FF: 倍氯米松福莫特罗
TIO: 噻托溴铵

- 倍氯福格吸入气雾剂作为全球首个用于慢阻肺的超细颗粒三联制剂，在2017年被欧洲药监局获批前后，已完成和发表多项国际多中心RCT研究结果。
- 多项真实世界研究在多个国家或已完成或在进行中。
- 已在中国计划开展真实世界研究，预计在2025年提交相关数据。

五项研究中的以上数据均具有统计学显著差异

1. Jinping Zheng, et al. *Respir Res.* 2021; Mar 23;22(1):90.
2. Papi et al. *Lancet* 2018; 391: 1076-84.
3. Singh et al. *Lancet* 2016; 388: 963-73.
4. Jørgen Vestbo, et al. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.
5. Marth K et al *Respir Med.* 2021 Jun;182:106398.

03

有效性
(1/3)

中国指南及全球诊疗规范中的推荐

——超细颗粒倍氯福格吸入气雾剂成分为ICS/LABA/LAMA

中国慢阻肺诊治指南 (2021)、慢阻肺全球倡议GOLD (2017-2022) 等均推荐三联用药



倍氯福格吸入气雾剂



| 指南/全球诊疗规范 | 推荐内容 |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中国慢阻肺诊治指南 ¹ (2021) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ICS+LABA+LAMA作为D组稳定期初始治疗推荐之一 ✓ ICS+LABA+LAMA三联治疗显著改善肺功能及健康状态，减轻症状，减少急性加重 |
| 慢阻肺全球倡议GOLD ² (2022) | <p>倍氯福格的RCT研究结果，由全球慢阻肺倡议(GOLD)自2017年连续六年引用</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 超细颗粒(< 2 μm)较细颗粒 (2-5 μm) 具有更高的肺外周 (小气道) 沉积 ✓ ICS/LABA/LAMA三联吸入治疗可改善肺功能，症状，健康状态，降低急性加重 (证据等级A) ✓ ICS/LABA治疗后急性加重的患者，推荐ICS/LABA/LAMA三联治疗 |
| 中国慢阻肺基层诊疗指南 ³ (2018年实践版) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 有严重气流受限 (FEV₁占预计值% < 50%)、症状多或频发急性加重的患者，经ICS/LABA或LABA/LAMA治疗，对于症状缓解不明显、频发急性加重的患者，可以采取ICS/LABA/LAMA三联治疗 |

03

有效性
(2/3)

1. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中华结核和呼吸杂志. 2021;44(3):170-205.
 2. GOLD 2022, 2022 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org)
 3. 中华医学会. 中华全科医师杂志. 2018;17(11):871-877.

国家药品审评中心出具的《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

本品在中国提供了2项临床试验（1）一项针对慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者肺功能改善的国际多中心临床试验（编号 CCD-5993AA1-14）（2）一项中国人群药代动力学临床试验（编号 CCD-05993AA1-13）方案及数据分析报告。试验1采用随机、双盲、双模拟、阳性对照、平行组设计，试验2采用单中心、随机、平行、开放设计。

其中试验1用于评价本品治疗慢阻肺患者的有效性和安全性。研究结果证实了本品**对慢阻肺患者的肺功能改善作用**、同时**降低了慢阻肺急性加重的风险**，且本品**用于我国慢阻肺患者维持治疗的获益大于风险**，其**安全性研究发现本品各类不良事件/不良反应稍低于对照组**，且**无新的安全性风险**。与已知组分研究结果相比，未发现新的安全信号。同时，我国已批准含本品三种组分的多种单方和复方吸入制剂，疗效及安全性有一定基础，因此无特殊安全性担忧。

审评认为研究方案设计合理，受试者符合目标适应症特点，样本量符合相关法规要求，纳入/排除标准及给药方案明确，**采用的有效性及安全性评价指标与本品全球试验一致**，数据详尽，统计分析方法正确合理。**本品完成的国内试验是国际多中心临床试验的一部分**，试验符合要求，且**研究结果与国外完成的关键性III期试验结果基本一致**。

技术审评认为，**中国人群药代动力学试验以及在慢阻肺患者中进行的III期国际多中心临床试验提供了足够数据支持本品用于慢阻肺患者维持治疗的有效性和安全性**，且与国外研究结果有较好的一致性，因此**本品用于成人慢性阻塞性肺疾病维持治疗的依据充分**。



倍氯福格吸入气雾剂



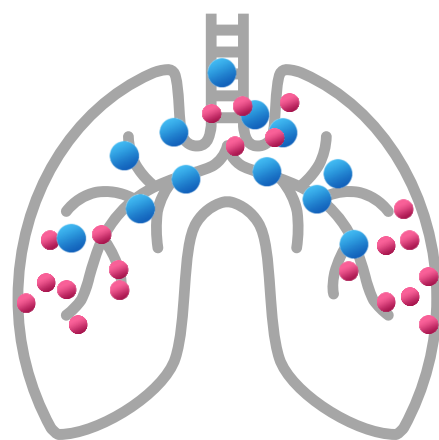
03



有效性
(3/3)

倍氯福格吸入气雾剂，唯一超细颗粒三联制剂，解封小气道“沉默区”

- 全球首个获批#用于慢阻肺维持治疗的单一装置三联吸入制剂
- 超细颗粒($< 2 \mu\text{m}$)有更好的外周(小气道)沉积¹，解封小气道“沉默区”²
- 超细颗粒有效直达大小气道^{3,4}，肺部沉积率高且小气道沉积比例高⁵，改善肺功能尤其小气道功能^{6,7}



图：颗粒粒径沉积部位示意图

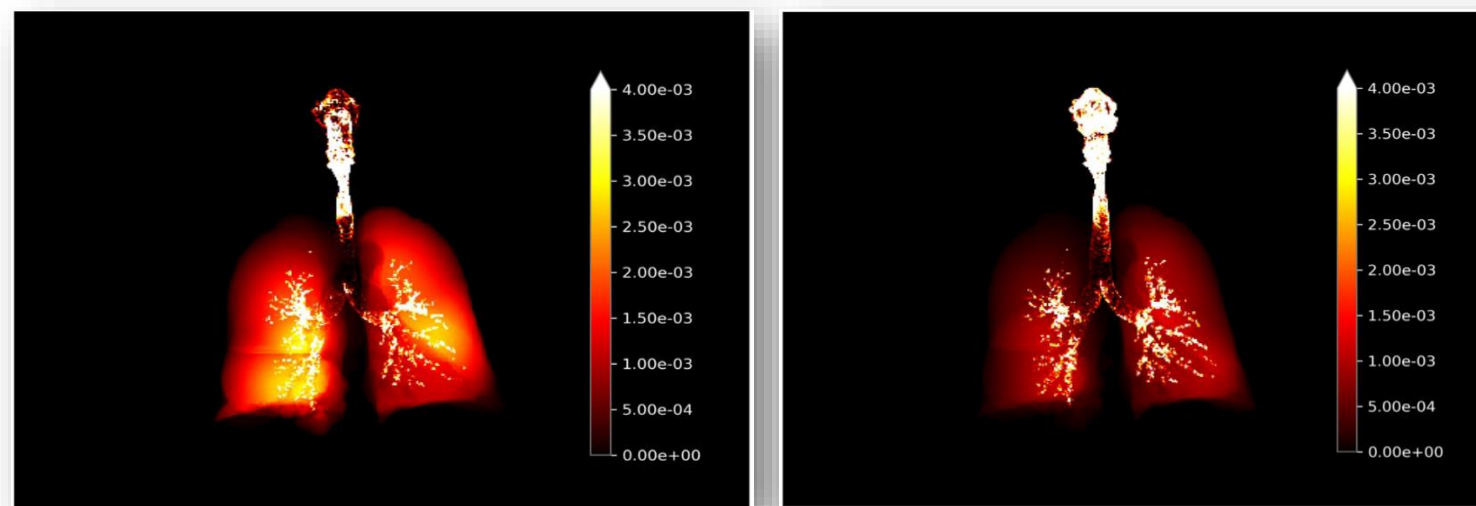
本品的中央/外周沉积比(C/P)为0.48^{#5}，表明小气道中药物沉积的比例高于大气道

- 标准颗粒MMAD $> 2 \mu\text{m}$ ^{3,8}
- 超细颗粒MMAD为 $1 \sim 2 \mu\text{m}$ ^{3,8}

备注：
本图为示意图
*：MMAD：质量中值空气动力学粒径
#：C/P：中央/外周沉积，即大气道/小气道沉积。

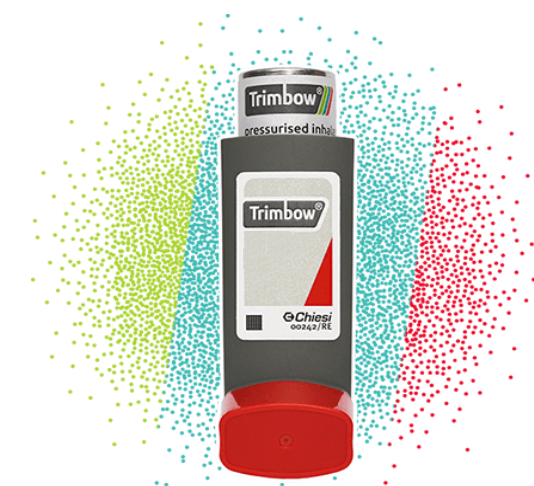
备注：#本品于2017年7月在欧洲获得全球首次批准；布地格福吸入气雾剂于2019年6月在日本获得全球首次批准；氟替美维吸入粉雾剂于2017年9月在美国获得全球首次批准

研究评估两种单一吸入装置的三联疗法（超细颗粒倍氯福格 vs 非超细颗粒氟替美维）成分在慢阻肺患者中的肺沉积，结果显示：在中至极重度慢阻肺患者中，倍氯福格三种成分的外周（小气道）沉积均高于氟替美维⁹



图：倍氯福格 (BDP/FF/GB, 左) vs 氟替美维 (FluF/VI/UMEC, 右)

注：亮黄色表示沉积较多；
BDP/FF/GB, 二丙酸倍氯米松/富马酸福莫特罗/格隆溴铵；FluF/VI/UMEC, 糠酸氟替卡松/维兰特罗/乌美溴铵



倍氯福格吸入气雾剂

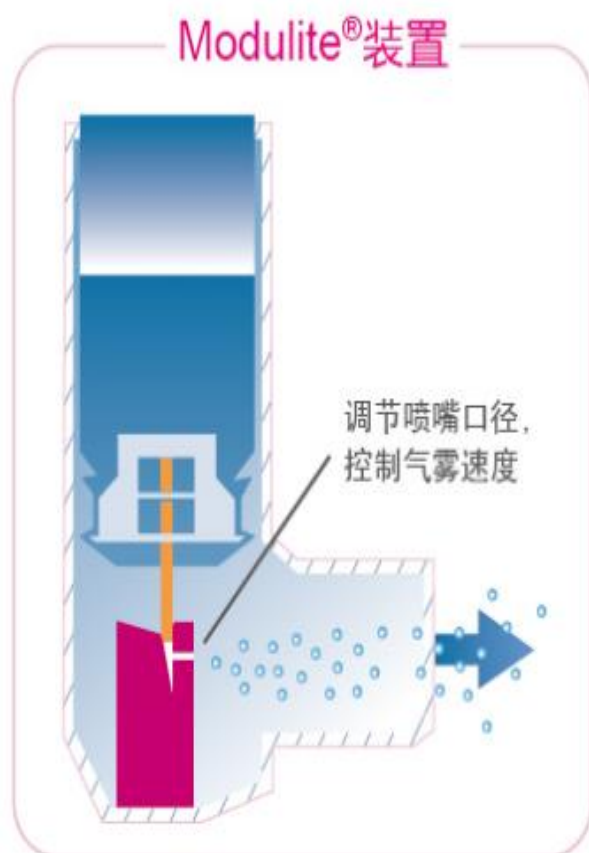


04

创新性 (1/2)

1. GOLD 2022, 2022 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org)
2. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):497-506.
3. AARC. Pulmonary Disease Aerosol Delivery Devices
4. De Backer, et al. Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010 Jun;23(3):137-482
5. Usmani O, et al. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery, 2021, 34(3): 204-211
6. Zheng J. Respir Res. 2021 Mar 23;22(1):90
7. Singh D, et al. The Lancet, 2016, 388(10048): 963-973.
8. Nave R, et al. Int J Gen Med. 2013;6:99-107.
9. Usmani OS. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Oct 7;15:2433-2440

Modulite®专利超细缓雾装置，易吸易用，无需摇匀 解封小气道“沉默区”



- 为了进一步延缓气雾速度，Modulite®技术改变了喷嘴口径和形状。**采用更小口径且更扁的喷嘴，降低气雾速度，减少惯性嵌顿¹**
- Modulite®技术产生的气雾持续时间比传统压力定量吸入气雾剂（pMDI）增加约1-2倍，气雾速度降低约52%-71%²，**减少了压力定量吸入气雾剂相关的手-口协调性问题³**
- 压力定量吸入气雾剂（pMDI）主动喷雾对患者的**吸气流速要求低⁴**，超细缓雾（Modulite®）专利技术实现**喷雾时间较长速度较缓²**，易于患者吸入
- 溶液剂型添加共溶剂，形成均匀稳定的溶液，使用前**无需摇晃⁵**，每一揿**输出剂量稳定⁶**



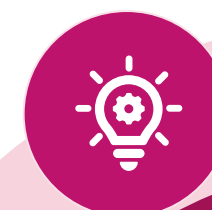
倍氯福格吸入气雾剂

丙酸倍氯米松为前体药物，肺部生物利用度高

- 与氟替卡松和布地奈德相比，丙酸倍氯米松经水解成17-丙酸倍氯米松(17-BMP)⁷，发挥抗炎作用；
- 17-丙酸倍氯米松具有**更高的肺部生物利用度，适中的受体亲和力**等特点⁸

1. 黄少俊等. 药学服务与研究, 2017, 17(2): 143-147.
2. D Acerbi. Pulm Pharmacol Ther. 2007; 20(3): 290-303.
3. Gabriele Nicolini. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(5): 855-864.
4. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识. 中华结核和呼吸杂志. 2019; 42(4): 241-253

5. 倍氯福格吸入气雾剂说明书
6. Lewis DA, et al. Respir 2005; 72 Suppl 1:3-5
7. Tamm M, et al. Respir Med, 2012; 106(S1): S9-S19
8. Kelly HW. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: S36-S51



04

创新性 (2/2)



倍氯福格吸入气雾剂



05

公平性

弥补药品目录短板

- 本品是**唯一超细颗粒的三联制剂**，**有效直达大小气道^{1,2}**，**解封小气道“沉默区”**，肺部沉积率高且**小气道沉积比例高³**，**改善肺功能尤其小气道功能^{4,5}**
- 急性加重对患者的生活质量、肺功能、疾病进程和社会经济负担产生严重的负面影响⁶，本品**降低中国慢阻肺患者中至重度急性加重发生率50%^{*4}**，有效**提高生活质量^{4,5}**
- 慢性气道疾病患者肺功能受损，易影响吸入能力⁷，压力定量吸入气雾剂（pMDI）主动喷雾对患者**吸气流速要求低⁷**，超细缓雾（Modulite®）专利技术实现**喷雾时间较长速度较缓⁸**，易于患者吸入；且溶液剂型添加共溶剂，形成均匀稳定的溶液，使用前**无需摇晃⁹**，每一揿**输出剂量稳定¹⁰**

备注：*相比于ICS/LABA，中国亚组年化中至重度急性加重发生率为0.462 vs. 0.923 (p<0.001)

符合“保基本”原则

- 本品作为**全球第一个获批[#]**的用于慢阻肺维持治疗的单一装置三联吸入制剂，已在**全球43个国家和地区**获得批准
- 我国慢阻肺患病率和死亡率高^{11,12}，但疾病认知率低¹³，且**小气道功能障碍**普遍存在而缺乏针对性治疗药物，需要性价比更高的三联药物服务于广大慢阻肺患者

临床管理难度低

慢阻肺有明确的疾病诊断路径和分级诊疗标准，有国内外权威慢阻肺诊治指南可以指导临床诊疗和经办审核，**临床滥用风险小**，管理难度低

备注：#本品于2017年7月在欧洲获得全球首次批准；布地格福吸入气雾剂于2019年6月在日本获得全球首次批准；氟替美维吸入粉雾剂于2017年9月在美国获得全球首次批准

1. AARC. Pulmonary Disease Aerosol Delivery Devices

2. De Backer, et al. Aerosol Med Pulm Drug Deliv.2010 Jun;23(3):137-482.

3. Usmani O. et al. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery, 2021, 34(3): 204-211.

4. Zheng J. Respir Res. 2021 Mar 23;22(1):90.

5. James Dean, et al. Respir Res.2020;21:323.

6. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 中华哮喘杂志.2013,7(1):1-13.

7. 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 中华结核和呼吸杂志.2019(04):241-253.

8. Acerbi D, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(3):290-3038

9. 倍氯福格吸入气雾剂说明书

10. Lewis DA, et al. Respir 2005; 72 Suppl 1:3-5.

11. Wang C, et al. The Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.

12. Zhou M. Lancet. 2019;394(10204):1145-1158.

13. 丛舒等. 中华流行病学杂志 2020; 41(7):1034-1040.

