

乌帕替尼 缓释片 (瑞福®)

中国目前**首个且唯一**
获批用于溃疡性结肠炎和克罗恩病治疗的
口服高选择性JAK抑制剂

艾伯维医药贸易(上海)有限公司

目录

01 药品基本信息

04 创新性

02 安全性

05 公平性

03 有效性



乌帕替尼申请新增溃疡性结肠炎和克罗恩病适应症

本次目录调整中拟新增适应症

- 溃疡性结肠炎**：本品适用于治疗对一种或多种TNF抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中度至重度活动性溃疡性结肠炎成人患者
- 克罗恩病**：本品适用于治疗对一种或多种TNF抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中度至重度活动性克罗恩病成人患者

药品通用名称：乌帕替尼缓释片

注册规格：**15mg/片（常用规格）**，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：维得利珠单抗

首次上市时间：2019年（美国），2022年2月（中国大陆）

适应症	全球首次上市时间	中国首次上市时间
溃疡性结肠炎	2022年3月（美国）	2023年2月（中国大陆）
克罗恩病	2023年4月（欧盟）	2023年6月（中国大陆）

用法用量

- 溃疡性结肠炎
 - 诱导治疗：每日一次，每次45mg，持续8周
 - 维持治疗：推荐每日一次，每次15mg
- 克罗恩病
 - 诱导治疗：每日一次，每次45mg，持续12周
 - 维持治疗：推荐每日一次，每次15mg

国际获批及报销情况

- 溃疡性结肠炎适应症已于美国、欧盟、日本及澳大利亚获批；且于英国SMC机构和瑞典TLV机构分别获得批准报销及附条件报销^{1,2}
- 克罗恩病适应症已于欧盟及美国获批；且于英国SMC机构获得批准报销³

缩写：TNF, Tumor Necrosis Factor 肿瘤坏死因子；SMC, The Scottish Medicines Consortium 苏格兰药品联盟；TLV, 瑞典牙科和药品福利局

1.SMC. 2022. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2510/>; 2. TLV. 2022.

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Rinvoq_moderat%20til%20alvorlig%20aktiv%20ulcer%C3%B8s%20kolitt%20subgru_2022.pdf; 3. SMC. 2023.

<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2575/>

炎症性肠病患者人数少，但症状重预后差、损害劳动力，造成经济负担

炎症性肠病 (IBD) 是慢性自身免疫性消化道疾病，主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)¹。

患病人数少

- UC和CD在中国的年龄标化患病率分别为**17.24/10万人**和**3.39/10万人**²

症状重

- UC临床表现主要为腹泻、腹痛和**黏液脓血便**³，**或合并贫血**⁴；CD临床表现主要为腹痛、腹泻、可并发**肠梗阻、脓肿、瘘管、肛门病变**³等，**疲劳程度和癌症患者相当**⁵。两者均可合并不同程度的全身症状。**严重者每天腹泻次数可达20次**⁶以上

预后差

- **UC患者累计复发风险为80%**⁷
- **75%的CD患者需一次甚至多次手术**⁸

损害劳动力

- IBD早发于**18-49岁**^{9,10}，约**1/3**患有CD的成人患者失业¹¹，严重损害劳动力。IBD对患者及家属的生命质量影响严重，显著低于普通人¹²

经济负担重

- **结直肠癌是中国第二大常见癌症**¹³，而IBD是结直肠癌的**重要非遗传风险因素**¹⁴
- 国外回顾性医保数据库研究显示，UC/CD患者每年的**直接医疗费用**比一般人群高出**3到5倍**^{15,16}

1. 曹倩.中华炎性肠病杂志, 2022, 06(3) : 196-201; 2. Hong Yang, et al. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 25;9:900251; 3. 余金明, 2022; IBD患者生命质量及疾病影响相关调研报告; 4. Mahadea, Dagmara et al. Nutrients vol. 13,11 4008. 10 Nov. 2021; 5. Kemp K, et al. World J Gastroenterol. 2012 Nov 21;18(43):6240-9; 6. 专家咨询; 7. Fumery M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16:343-56; 8. Crohn' s & Colitis Foundation of America. Surgery for Crohn' s disease and ulcerative colitis. Accessed July 13, 2023; 9. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018年北京); 10. Yufang Wang, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;22(9):1450-5; 11. Floyd, D.N. Dig Dis Sci 60, 299-312 (2015); 12. Rui Liu, et al. Inflamm Bowel Dis. 2018 Aug; 13. Maomao C et al. Cancer Biol Med. 2022 Aug 30;19(8):1121-38; 14. Kim ER, Chang DK. World J Gastroenterol. 2014;20(29):9872-9881;15. Manceur, Ameer M et al. Journal of medical economics vol. 23,10 (2020): 1092-1101; 16. Vadstrup, Kasper et al.Inflammatory bowel diseases vol. 26,9 (2020): 1377-1382.

乌帕替尼可弥补目录内无口服新型疗法的空白，且达到了更高的长期疗效目标

黏膜愈合为IBD长期治疗目标，患者对有效、安全且便利的治疗方案需求高

治疗目标(STRIDE II指南)^{1,2}

- 短期：临床应答
- 中期：临床缓解
- **长期：黏膜愈合**



IBD患者需求³

- **快速进入疾病缓解期并长期维持**
- **快速缓解腹痛、腹泻、便血等症状**
- 副作用小，安全性高
- **减少去医院就诊的次数和时间**

谈判目录内药物获益有限、易产生抗体、需注射使用不便

- 使用谈判目录内生物制剂，**患者在实现维持缓解尤其是无激素缓解上获益有限：**
 - 以UC为例，仍有2/3患者在治疗1年后无法达到或维持缓解⁴
 - **激素可能会伴随严重的副作用**，包括激素诱发的糖尿病、白内障、青光眼、胃肠道不良反应、对神经系统的不利影响⁵

- **易产生抗体，进而导致副作用或失应答：**均为大分子单克隆抗体，存在免疫原性，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⁶⁻⁹
- **需住院注射给药，产生额外费用：**依从性不佳¹⁰且临床实践需住院给药产生额外费用，带来经济负担
- **关于更高的治疗目标：**乌帕替尼是国内目前首个以黏膜深度愈合为研究终点的UC治疗药物⁴

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583; 2. 曹倩. 中华炎性肠病杂志, 2022, 06(3) : 196-201; 3. 余金明, 2022. IBD患者生命质量及疾病影响相关调研报告; 4. Silvio Danese, et al. Lancet. 2022 Jun 4;399(10341):2113-2128; 5. Dubois-Camacho K et al. World J Gastroenterol. 2017 Sep 28;23(36):6628-6638; 6. 注射用维得利珠单抗说明书; 7. 乌司奴单抗注射液说明书; 8. Jahn E-M et al. N Biotechnol. 2009;25:280; 9. Shankar G. et al. AAPS J. 2014; 16(4):658; 10. Francesc Casellas, et al. Rev Esp Enferm Dig. 2022 Mar;114(3):156-165.

乌帕替尼三期研究的安全性数据 与已知特征相当，未发现新的安全性信号

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

- 本品多项关键三期试验均包含了上市后的盲态扩展阶段，能够进一步提供上市后的监测数据。数据涵盖5个适应症，累计暴露时长逾5.5年¹，累计暴露受试者人数达8,299例^{1,2}，累计暴露超过15,000患者·年¹；全球已有190,716例患者接受乌帕替尼治疗³；**均未发现新的安全性信号**
- 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。
- ECCO指南中指出，由于IBD与RA的发病机制不同，因此**不宜将RA中的结果推至其他治疗领域**⁴。同时，托法替布治疗UC的总体人群中，长达7.0年的随访未发现主要心血管不良事件风险的增加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

药品说明书刊载的安全性信息⁶

- **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UC患者中的临床获益

中国多个中心参与的乌帕替尼UC全球3项三期临床研究显示，
结果均到达了主要研究终点和所有次要终点

快速起效

1日起效，**快速改善UC患者腹泻、血便症状**

- 相比安慰剂，统计学显著实现更多患者一日内达到稀便频率亚评分 ≤ 1 ，稀便频率亚评分=0，直肠出血亚评分=0¹

强效持久

维持治疗52周，**可实现超4成患者的临床缓解**

- 52周临床缓解率 (改良Mayo评分) : 本品15mg 42% vs. 安慰剂12%, $\Delta = 30.7%$, p 值 < 0.0001 ²

无激素缓解

维持治疗52周，**近6成UC患者实现无激素缓解**

- 52周无激素缓解率 (改良Mayo评分) : 本品15mg 57% vs. 安慰剂22%, $\Delta = 35.4%$, p 值 < 0.0001 ²

更高治疗目标

乌帕替尼是国内目前首个以**黏膜深度愈合**为研究终点的UC治疗药物

- 乌帕替尼在内镜改善 (ESS ≤ 1)、组织学内镜黏膜改善 (HEMI, ESS ≤ 1 且GS ≤ 3.1) 和黏膜深度愈合(组织学内镜黏膜愈合, ESS=0且GS < 2.0) 达到统计学显著获益²

亚组人群获益

在anti-TNF-IR亚组人群中，临床获益与三期临床试验人群结果相似³

全球注册三期临床试验证实，乌帕替尼在CD患者中的临床获益

中国多个中心参加的全球三期临床试验结果显示，乌帕替尼在中重度CD治疗中达到了共同主要终点，即乌帕替尼12周诱导和52周维持治疗较安慰剂组，均显著改善患者的临床缓解和内镜应答。

快速起效

3天起效，**快速改善CD患者腹泻、腹痛症状**；

- 相比安慰剂，更多患者3日内可达平均每日稀便或水样便频率 <3 和平均每日腹痛评分 ≤ 1 ¹

强效持久

维持治疗52周，**可实现近4成患者的临床缓解**

- 52周临床缓解率 (CDAI评分)：本品15mg 37.3% vs. 安慰剂15.1%， $\Delta = 23.7$, p 值 <0.001 ²

无激素缓解

维持治疗52周，**近4成患者实现无激素缓解**

- 52周无激素缓解率 (CDAI评分) 本品15mg 36.7% vs. 安慰剂14.5%， $\Delta = 23.8\%$, p 值 <0.001 ²

更高治疗目标

乌帕替尼在**更高的治疗目标中均达到显著获益**

- 乌帕替尼在**内镜应答**(SES-CD 较基线降低 $>50\%$ 或基线SES-CD 为4分的患者较基线降低 ≥ 2)和**深度缓解**(平均每日SF ≤ 2.8 且APS ≤ 1.0 且均不超过基线评分；临床缓解和内镜缓解) 达到显著获益²

亚组人群获益

anti-TNF-IR亚组人群也展现了在临床缓解率上的获益³

中国目前首个且唯一获批 用于溃疡性结肠炎和克罗恩病治疗的口服高选择性JAK抑制剂。

独特机制奠定临床优势

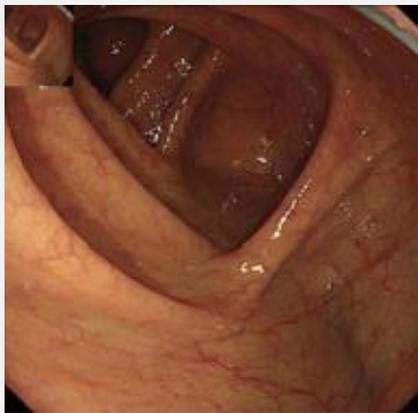
独特机制

- JAK-STAT是一条重要的信号通路，多数参与IBD发病的促炎细胞因子经该通路触发炎症反应¹⁻⁴
- JAK家族已发现4个成员：JAK1、JAK2、JAK3、TYK2，参与炎症发生、免疫屏障形成等多种生物学功能。其中**JAK1的作用最为广泛**，与IBD发病相关的多种机制均与JAK1有关^{1,5}
- 乌帕替尼是在胞内发挥作用的**对JAK1高选择性的JAK抑制剂**，精准抑制**下游炎症通路**，实现对致病促炎细胞因子的广泛覆盖^{1,5}

临床获益

- 胞内发挥作用的**对JAK1高选择性的JAK抑制剂**，起效更快⁵
- 无免疫原性，无抗药抗体产生⁵
- 半衰期短，需要的洗脱时间更短⁶，术前停药更方便；可最小化副作用
- 每日一次口服⁶，无需住院用药，提高依从性
- **系统性治疗药物，实现肠内/外表现全面获益**^{5,7}
- 轻中度肾功能损害患者无需调整剂量⁶

应对疾病谱变化、价格可负担 弥补目录无口服靶向药物短板、评估标准明确



示例：内镜下Mayo评分系统对黏膜病变程度评分
0分，**正常黏膜组织**或无活动性病变¹



示例：内镜下Mayo评分系统对黏膜病变程度评分
3分，**黏膜可见自发出血，溃疡形成**¹

提升公众健康

随着生活方式及环境变化，中国IBD**虽然人数少，但发病率逐年提高**²。
将乌帕替尼纳入医保可更好的适应疾病谱变化。

弥补目录短板

医保准入后，本品**价格远低于国际参考价格水平**；IBD的年治疗费用仅为3.5万，患者自付约1万元。
同时因疗效改善、无需注射、**可有效降低住院率、手术率**，大幅节约相关医疗资源利用成本。

符合保基本的原则

我国医保目录内**尚无治疗IBD的口服靶向药物**，目录空白亟需填补。
乌帕替尼可以显著改善患者预后，实现肠内/外获益。

降低医保管理难度

中重度UC及CD的**评估标准明确**³，使用药物的合理性可准确评判。无需冷链运输，易于储藏和管理。
本品在UC上可实现近6成，在CD上可实现近4成的无激素缓解，可**降低激素滥用风险及激素的临床管理难度**。