

2022年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称： 枸橼酸托法替布片

企业名称： 辉瑞投资有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 10:56:11	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 2.2017年1月1日至2022年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化的谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	枸橼酸托法替布片	药品类别	西药
是否为独家	否	说明书全部注册规格	5mg（以托法替布计）
上市许可持有人	Pfizer Europe MA EEIG		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	①类风湿关节炎。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轻度至重度活动性类风湿关节炎（RA）成人患者。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。②强直性脊柱炎。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强直性脊柱炎(AS)成人患者。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。		
现行医保目录的限定支付范围	限诊断明确的类风湿关节炎经传统DMARDs治疗3-6个月疾病活动度下降低于50%者，并需风湿病专科医师处方。		
说明书中联合用药规定	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。		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
强直性脊柱炎：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强直性脊柱炎(AS)成人患者。	2022-04-12	①成人患者：5 mg每天两次。②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），5 mg每天一次。③轻度肝肾功能损伤患者不需要调整剂量。特殊患者：中度或重度肾功能损伤、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。④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。⑤ANC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。⑥ANC低于500细胞/mm ³ 的患者，停药。⑦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。

新增适应症或功能主治参照药品

- 说明：
- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
 - 中成药：一律填写日均费用。
 - 西药：（1）慢性病用药，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（3）肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
 - ① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - ② 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称

是否医保目录内

参照药品选择理由：①适应症相似：托法替布和阿达木单抗均有强直性脊柱炎适应症。②临床应用广泛：阿达木单抗是强直性脊柱炎应用最广泛的强化治疗药物之一。③指南推荐：托法替布和阿达木单抗均被临床指南推荐。

三、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	强直性脊柱炎：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。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【第12周时，托法替布应答率显著优于安慰剂】主要终点：第12周时，ASAS20（国际脊柱炎学会评估部分缓解20%）应答率，托法替布5 mg BID（每日两次）治疗的应答率显著高于安慰剂组（80.8%vs 41.2%； $p<0.001$ ）；次要终点：托法替布组每日两次5mg的ASAS40（国际脊柱炎学会评估部分缓解40%）应答率与安慰剂组相比，差异显著（46.2%vs 19.6%， $p<0.01$ ）。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	强直性脊柱炎：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。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【第16周时，托法替布应答率显著优于安慰剂】主要终点：在第16周，与安慰剂组（29.4%，40/136）相比，托法替布5mg 每日两次组（56.4%，75/133）的ASAS20（国际脊柱炎学会评估部分缓解20%）缓解率显著（ $p<0.0001$ ）更高。次要终点：托法替布5mg 每日两次组（40.6%，54/133）的ASAS40缓解率显著（ $p<0.0001$ ）高于安慰剂组（12.5%，17/136）。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2022ASAS/EULARaxSpA管理建议更新：常规治疗后，仍高疾病活动度者，考虑使用TNF抑制剂、IL-17抑制剂或JAK抑制剂；目前的做法是从TNF- α 抑制剂或IL-17抑制剂开始。一种bDMARDs或tsDMARDs治疗失败后，可换另一种bDMARDs（TNF抑制剂或IL-17抑制剂）或JAK抑制剂。
本次新增的适应症或功能主治	强直性脊柱炎：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。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2019年美国风湿病学会/美国脊柱炎协会/脊柱炎研究和治疗组织对强直性脊柱炎和放射学阴性的中轴性脊柱炎治疗的建议更新：使用NSAIDs治疗的活动性AS患者，有条件地建议使用柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤或托法替布进行治疗。
本次新增的适应症或功能主治	强直性脊柱炎：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。
国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	①托法替布5 mg 每天两次（BID）托法替布5 mg 每天两次是未经bDMARD 治疗或TNF抑制剂反应不充分者（TNFi-IR）的活动性强直性脊柱炎受试者的有效治疗方法。②【托法替布5 mg BID 可有效控制AS的体征和症状】托法替布5 mg BID 组第16周ASAS20（国际脊柱炎学会部分缓解20%评估）反应优于安慰剂组,第16周ASAS40（国际脊柱炎学会部分缓解40%评估）反应优于安慰剂组。③托法替布5 mg BID可有效减少疾病活动度和疼痛（ASDAS(CRP)、hsCRP（高敏C-反应蛋白）、PGA（患者对疾病的总体评估）、总体背痛、BASDAI 的炎症测量项和BASMI（Bath 强直性脊柱炎测量指数）。④【托法替布5 mg BID可有效改善躯体功能和健康相关结局】托法替布5 mg BID对BASFI指标有效,对AS健康相关结局、SF-36v2 PCS评分和FACIT-F总评分有效。⑤【托法替布5 mg BID的疗效在各亚组（既往治疗史、地理区域、基线人口统计学和疾病特征）中一致】中国亚组受试者与总体趋势一致。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	①不良反应：在II期和III期临床试验中，共有420例AS患者接受了托法替布治疗。在接受托法替布治疗的AS患者中与在RA患者中观察到的安全性特征一致。RA患者中最常见的不良反应为感染，其中上呼吸道感染、鼻咽炎、泌尿系统感染发
---------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

生率较高（分别为4%，3%和2%的患者）。在联用或不联用DMARD 的情况下，5 mg 每天两次托法替布治疗组患者中发生率≥2%并比安慰剂组的报告比例至少高出1%的不良反应为腹泻、头痛、高血压。②注意事项：严重感染、结核病、病毒再激活、死亡、恶性肿瘤及淋巴增生性疾、非黑色素瘤皮肤癌、重大心血管不良事件、血栓形成、胃肠道穿孔、超敏反应；疫苗接种：避免活疫苗接种与托法替布给药同时进行；糖尿病患者用药应谨慎；肝、肾功能中重度损伤者用药需调整剂量。③药品相互作用：与强效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑）、中等 CYP3A4 抑制剂或强效 CYP2C19 抑制剂（如氟康唑）合用可使托法替布暴露量增加；与强效 CYP3A4 诱导剂（如利福平）合用可使托法替布暴露量减少并可能导致临床反应缺失或减少；不建议与免疫抑制药物（如硫唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素）联用。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

①枸橼酸托法替布片无撤市信息 ②目前所有上市的JAK抑制剂均被要求添加类似黑框警告。③黑框警告：枸橼酸托法替布片黑框警告包括严重感染、死亡、恶性肿瘤、重大心血管不良事件和血栓形成。黑框警告主要源于一项特殊人群的试验，在50岁及以上具有至少一项心血管风险因素的类风湿关节炎(RA)患者中开展了一项大型、随机、上市后安全性研究，比较了托法替布5mg每天两次（BID）与肿瘤坏死因子（TNF）阻滞剂的安全性，相较于TNF阻滞剂组，观察到托法替布5mg BID剂量组的全因死亡（包括心源性猝死）、重大心血管不良事件（MACE）（定义为心源性死亡、心肌梗死和卒中）、血栓形成（包括肺栓塞、深静脉血栓形成和动脉血栓形成）发生率更高。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者面临更高重大心血管不良事件风险。避免在有风险的患者中使用托法替布。【事后分析显示】当不存在年龄≥65岁、吸烟、冠心病史、使用阿司匹林等高危因素时，托法替布5mg BID的心血管和肿瘤风险与生物制剂相当。【强直性脊柱炎多发于青壮年男性】，与该试验的高危人群不同。

五、创新性信息

创新程度	①全球首个针对AS小分子靶向药物，阻断JAK-STAT通路，直接或间接抑制多种细胞因子，间接抑制TNF-α 细胞因子。②安全性好：乙肝激活风险及结核感染风险低。③作用JAK-STAT通路，可用于TNF抑制剂效果不佳或不耐受的患者；小分子靶向药物，不产生抗药物抗体，起效迅速。
应用创新	①中国目前唯一一个强直性脊柱炎口服强化治疗药物，半衰期短（3小时）②口服给药，提高患者便利。半衰期远低于生物制剂，方便临床调整治疗方案 ③轻度肾功能损伤患者不需要调整剂量。
传承性（仅中成药填写）	-

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	强直性脊柱炎属于全身性免疫疾病。①对患者个人来说，中晚期可伴有脊柱强直、畸形及严重活动受限，致残率高。②对整体社会来说，因为强直性脊柱炎好发于男性青壮年，严重影响社会劳动力。
符合“保基本”原则描述	托法替布是国家集采品种，已经按照国家集采支付标准政策要求，短时间内价格大幅降低，价格低，患者可负担。符合保基本的原则。
弥补目录短板描述	①目录里一线治疗NASIDs控制病情疗效不佳，副作用严重。②生物制剂可能导致继发性失效，增加炎症性肠病IBD风险，发生乙肝、结核感染风险高，长期注射依从性差。③且目录内没有AS强化治疗的口服药，托法替布可弥补目录短板。
临床管理难度描述	①口服方便患者，发病多为青壮年，去医院注射会给工作人士造成不便。②节省患者因去医院注射而产生的额外医疗资源浪费（挂号费、注射费等费用）。③强直性脊柱炎分类标准明确，无滥用风险。口服药，方便临床管理。