

布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (II) (JXHS1900173-174) 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

2021 年 5 月

目录

一、基本信息	3
1. 申请人信息.....	3
2. 原料药及制剂基本情况	3
3. 审评程序及审评与审核人员信息	5
4. 审评经过	5
二、核查与检验等情况.....	5
1. 研制现场核查情况	5
2. 样品检验情况.....	5
3. 申请人获得申报剂型的 GMP 证书情况	5
4. 临床试验核查情况	6
三、综合审评意见.....	6
1. 适应症	6
2. 药理毒理评价.....	7
3. 支持上市申请的关键性临床数据及评价	11
(1) 临床药理学评价	11
(2) 有效性评价	12
(3) 安全性评价	17
(4) 风险分析与控制	19
(5) 获益与风险评估	19
四、三合一审评情况.....	20
1. 生产现场检查情况	20
2. 抽样检验情况.....	20
3. 遗留问题的解决情况	20
4. 技术审评的总体评价	20
五、技术审评意见.....	20
1. 技术结论	20
2. 上市后要求.....	20
3. 上市后风险控制.....	20

批准日期：2021 年 1 月 19 日

批准文号：进口药品注册证号 H20140457、进口药品注册证号 H20140458

布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II) (JXHS1900173-174) 申请上市技术审评报告

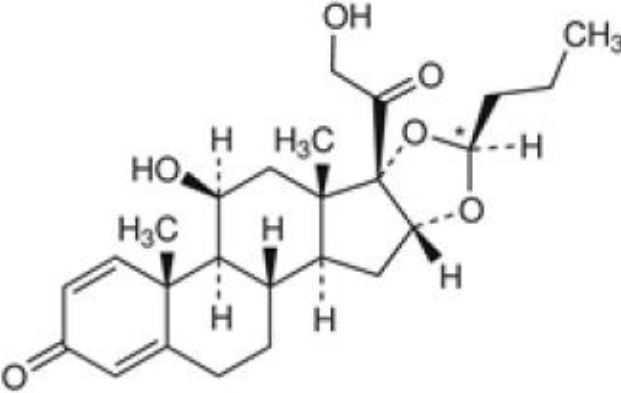
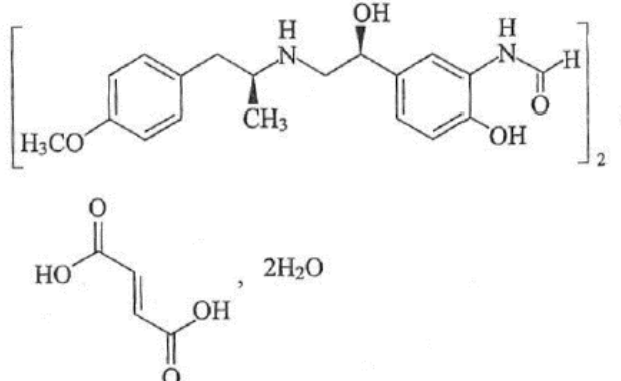
一、基本信息

1. 申请人信息

	名称	地址
持证商	AstraZeneca AB	SE-151 85, Södertälje, 瑞典
生产企业	AstraZeneca AB	SE-151 85, Södertälje, 瑞典

2. 原料药及制剂基本情况

通用名	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂（II）
英文名	Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation (II)
化学名	布地奈德： 16 α ,17 α -(R,S)-亚丁基二氧]-11 β ,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮 富马酸福莫特罗： ($\pm$)-N-[2-羟基-5-[(1RS)-1-羟基-2-[(1RS)-2-(4-甲氧苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺富马酸盐二水合物
化学结构	布地奈德：

	 富马酸福莫特罗: 
分子式/分子量	布地奈德: $C_{25}H_{34}O_6/430.5$ 富马酸福莫特罗: $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O/840.91$
结构特征	☐ 新化学实体 ☐ 已有化合物的成盐或酯等 ☒ 其他:
药理学分类	☐ 新作用机制/靶点: ☒ 已有作用机制/靶点: ☐ 其他:
剂型及规格	吸入粉雾剂; 每支 60 吸, 每吸含布地奈德 160 μ g 和富马酸福莫特罗 4.5 μ g; 每支 120 吸, 每吸含布地奈德 160 μ g 和富马酸福莫特罗 4.5 μ g
适应症/功能主治	哮喘; 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)
用法用量	详见说明书。
受理的注册分类	化学药品注册分类 5.1 类
完成的临床试验内容	☐ I 期 ☐ II 期 ☐ III 期 其他: III 期国际多中心试验

临床试验的合规性	临床试验批件号：2015L00607、2015L00608 伦理审查批件： ☒ 有 ☐ 无 知情同意书： ☒ 有 ☐ 无
特殊审批	☐ 是 ☒ 否
优先审评	☐ 是 ☒ 否

3.审评程序及审评与审核人员信息

略。

4.审评经过

受理日期：2019 年 12 月 20 日

承办日期：2020 年 1 月 8 日

补充资料情况：2020 年 7 月 31 日书面发补

二、核查与检验等情况

1.研制现场核查情况

未进行药品注册研制现场核查。

2.样品检验情况

样品检验符合规定。

3.申请人获得申报剂型的 GMP 证书情况

生产厂：AstraZeneca AB

生产地址：SE-151 85，Södertälje，瑞典

4. 临床试验核查情况

本品于 2020 年 8 月 6-11 日接受临床试验核查，未发现真实性问题。核查中发现的问题对评价本品安全有效性结果没有明显影响。

三、综合审评意见

1. 适应症

本品是由布地奈德（ICS）和富马酸福莫特罗（LABA）组成的二联复方吸入粉雾剂，由英国AstraZeneca AB公司开发，商品名“Symbicort Turbuhaler”，规格：80 µg/4.5 µg/吸、160 µg/4.5 µg/吸、320 µg/9 µg/吸。

有研究表明，LABA（如福莫特罗）与SABA具有同样的快速扩张支气管的效果，可以用于哮喘患者的“按需”缓解治疗。基于以上理论基础，本品首先开展了针对中重度哮喘的“日常维持+按需缓解”的临床研究，研究结果证明了单用本品可以满足日常维持和发作时缓解的治疗要求，可以替代在ICS基础上加用SABA的治疗模式，因此，本品于2013-2015年期间陆续在全球多个国家（2015年我国批准该适应症）获批用于中重度哮喘的“日常维持+按需缓解”，即“哮喘SMART疗法”。随后，本品又发起了针对轻度哮喘的临床研究，其研究目的是证明本品按需给药可以满足需要低剂量ICS治疗的轻度哮喘患者的治疗需要。研究包括了两项关键III期国际多中心试验（D589SC00001、D589SC00003），研究设计与中重度哮喘的“日常维持+按需缓解”的设计相似，主要差别为受试者特征，此两项关键III期国际多中心试验的受试者均为“SABA按需治疗未达良好控制的患者，或者，采用ICS日常维持给药+SABA按需给药能够得到控制的患者”。目前，基于此两项关键III期国际多中心试验结果，本品已在澳大利亚、新西兰、加拿大、新加坡和韩国等地获批将适应症扩展至轻度哮喘。

本品于2004年批准进口，中文商品名“信必可都保”，已批准用于哮喘（维持治疗）、哮喘（日常维持+按需缓解）和慢性阻塞性肺疾病（COPD）。本品2014年申请在中国开展用于轻度哮喘按需给药的III期国际多中心试验（D589SC00001）。

2. 药理毒理评价

药理作用

本品是由布地奈德、福莫特罗组成的复方制剂。

布地奈德是一种糖皮质激素，具有抗炎作用，可减轻哮喘和 COPD 症状，减少急性加重。糖皮质激素抗炎作用的详细机制目前尚不清楚。

福莫特罗是一种选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂，具有舒张支气管平滑肌，缓解支气管痉挛的作用。

毒理研究

重复给药毒性

在大鼠和犬进行了布地奈德和福莫特罗含乳糖的干微粉化粉末混合物（布地奈德/福莫特罗/乳糖）及加压定量雾化吸入器（pMDI）制剂（福莫特罗/布地奈德/聚乙烯吡咯烷酮 K25/聚乙二醇 1000/氢氟烷烃-227）为期 3 个月的吸入毒性试验，所观察到的效应为预期的糖皮质激素/ β_2 受体激动剂作用与单药相似：大鼠试验中可以观察到体重增加下降，白细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数减少，以及淋巴组织萎缩等，上述作用均为糖皮质激素的作用，在混合药物试验中未见明显的与福莫特罗相关的作用。犬试验中可以观察到糖皮质激素和 β_2 受体激动剂作用：体重增加减少、促肾上腺皮质激素介导的皮质醇释放抑制以及胸腺和肾上腺皮质（束状带）萎缩；与福莫特罗治疗相关的轻到中度窦性心动过速。

生殖毒性

妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第 6~16 天）吸入给予 pMDI 制剂， $\geq 12/0.66\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量）剂量下，可见胎仔脐疝。在 $80/4.4\mu\text{g/kg/天}$ （按 AUC 计算，分别相当于布地奈德/福莫特罗人每天最大推荐吸入剂量的 5 倍和 3 倍）剂量下可见胎仔体重降低。在 $2.5/0.14\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量）剂量下，未见胚胎-胎仔毒性。

布地奈德

遗传毒性

布地奈德 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、黑腹果蝇隐性致死试验、大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠皮下注射给予布地奈德剂量 $80\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于人每天最大推荐吸入剂量），布地奈德对大鼠生育力无影响。但皮下给予剂量 $\geq 20\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量）时，布地奈德可导致母体产前生存能力和胎鼠在出生时和哺乳期内的生存能力下降，伴随母体体重增加下降。 $5\mu\text{g/kg}$ 剂量（按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量）时，未见上述作用。

妊娠兔于器官形成期（妊娠第 6-18 天）皮下注射给予布地奈德 $25\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量），可见胎仔丢失、胎仔体重降低和骨骼畸形。妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第 6-15 天）皮下注射给予布地奈德 $500\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约为每天最大推荐吸入剂量的 8 倍），可见相似的胚胎-胎仔毒性。妊娠大鼠吸入给予布地奈德剂量达 $250\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约为每天最大推荐吸入剂量的 4 倍）时，未见致畸或胚胎毒性。

大鼠于妊娠第 15 天至产后 21 天皮下注射给予布地奈德 $\geq 20\mu\text{g/kg/天}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，低于人每天最大推荐吸入剂量）时，可见子代存活率、存活子代出生时和哺乳期平均体重下降，伴随母体毒性。

致癌性

SD 大鼠一项为期 2 年的研究中，经口给予布地奈德剂量为 $50\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于成人儿童每天最大推荐吸入剂量），布地奈德可引起雄性大鼠的神经胶质瘤发生率显著升高，具有统计学意义。雄性大鼠和雌性大鼠分别给予剂量达 25 和 $50\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于成人儿童每天最大推荐吸入剂量）时，未见致瘤性。在 Fisher 大鼠和 SD 大鼠进行的两项为期为 2 年的附加研究中，经口给予布地奈德剂量为 $50\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于成人儿童每天最大推荐吸入剂量）时未引起神经胶质瘤。雄性 SD 大鼠经口给予布地奈德 $50\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于成人儿童每天最大推荐吸入剂量）时，肝细胞肿瘤的发生率显著上升，具有统计学意义。在上述两项研究中，同时给予的对照皮质激素（泼尼松龙和曲安奈德）可见类似结果。

在一项为期 91 周的小鼠研究中，经口给予剂量达 $200\mu\text{g/kg}$ （按 $\mu\text{g/m}^2$ 计算，约相当于成人儿童每天最大推荐吸入剂量的 2 倍），未见给药相关的致癌性。

福莫特罗

遗传毒性

福莫特罗 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠经口给予福莫特罗 15mg/kg （按 AUC 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量 2200 倍），可见生育力和/或生殖行为下降。在 3mg/kg （按

$\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量 1600 倍）剂量下，未见上述作用。在另一项单独研究中，雄性大鼠经口给予福莫特罗 15mg/kg（按 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量 8000 倍），可见睾丸小管萎缩、精子碎片以及附睾精液减少症。雌性大鼠给予福莫特罗， $\leq 15\text{mg}/\text{kg}$ （按 AUC 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量 1100 倍）剂量下，未见对生育力有明显影响。

大鼠经口给予福莫特罗， $\geq 3\text{mg}/\text{kg}$ （按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 1600 倍）剂量下，可见胎仔脐疝、胎仔和子代死亡。15mg/kg（按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 8000 倍）剂量下，可见胎仔短颌、妊娠期延长。

妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第 6~15 天）吸入给予福莫特罗 0.69mg/kg/天（按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 375 倍），未见胚胎-胎仔发育毒性。妊娠兔于器官形成期（妊娠第 6~18 天）经口给予福莫特罗 60mg/kg/天（按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 65000 倍），可见胎仔肝包膜下囊肿。3.5mg/kg（按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 3800 倍）剂量下未见致畸性。

妊娠大鼠于妊娠第 6 天起至整个哺乳期经口给予福莫特罗 0.21、0.84、3.4mg/kg/天， $\geq 0.21 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ 剂量（按 mg/m^2 计算，约为成人每天最大推荐吸入剂量的 110 倍）可见从出生至产后 26 天子代存活率降低，未见剂量相关性。未见对子代身体、功能、行为发育有给药相关的影响。

大鼠试验显示福莫特罗可分泌入乳汁，子代最大血药浓度约为母体的 4.4%。

致癌性

CD-1 小鼠 2 年致癌性研究中，经口给予福莫特罗 $\geq 0.1\text{mg}/\text{kg}$ （按 mg/m^2 计算，分别约为成人儿童每天最大推荐吸入剂量的 30、15 倍）时，可导致子宫平滑肌瘤发生率呈剂量相关性升高。

SD 大鼠 2 年致癌性研究中，在吸入剂量为 130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （按 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计算，分别约为成人儿童每天最大推荐吸入剂量的 70、35 倍）时，发现卵巢系膜平滑肌瘤和子宫平滑肌瘤的发生率升高。给予剂量为 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （按 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计算，分别约为成人儿童每天最大推荐吸入剂量的 12、6 倍）时，未见肿瘤。

其它 β -激动剂亦表现出可使雌性啮齿类动物生殖道平滑肌肌瘤的发生率出现相似的升高。尚不清楚上述结果与人体用药的相关性。

3.支持上市申请的关键性临床数据及评价

（1）临床药理学评价

吸收：本品及相应的单剂产品与布地奈德和福莫特罗分别全身给药是生物等效的。尽管如此，和单药相比，皮质醇抑制在使用本品的患者中有轻微增加。这种差别被认为对临床安全性没有影响。没有证据表明布地奈德和福莫特罗有药代动力学相互作用。吸入单药成份的布地奈德和福莫特罗与吸入复方制剂的药代动力学参数具有可比性。对布地奈德，在给予复方制剂时血浆浓度—时间曲线下面积轻微升高，吸收更快，血浆峰浓度更高。对福莫特罗，在给予复方制剂时的血浆峰浓度相似。吸入布地奈德很快被吸收并在 30 分钟内血浆浓度达峰值。研究显示，布地奈德通过都保吸入后在肺内的沉积均值为输出剂量的 32%~44%。全身生物利用度大约为输出剂量的 49%。同样剂量下，6-16 岁的儿童肺部沉积率的范围和成人一致，产生的血浆浓度未确定。吸入福莫特罗很快被吸收并在 10 分钟内血浆浓度达峰值。研究显示，福莫特罗通过都保吸入后在肺内的沉积均值为输出剂量的 28%~49%。全身生物利用度大约为输出剂量的 61%。

分布和代谢：福莫特罗和布地奈德的血浆蛋白结合率大约分别为 50%和 90%，分布容积分别为 4L/kg 和 3L/kg。福莫特罗通过结合反应失活(可形成活性氧位去甲基和去甲酰代谢产物，但它们主要见于无活性的结合物)。布地

奈德在通过肝脏的首过代谢中大约 90%生物转化为低糖皮质激素活性代谢物。主要代谢产物 6 β -羟-布地奈德和 16 α -羟-泼尼松龙的糖皮质激素活性不到布地奈德的 1%。在福莫特罗和布地奈德间，没有代谢相互作用或任何置换反应。

消除：福莫特罗的大部分剂量通过肝代谢转化并通过肾脏消除。吸入福莫特罗后，8%~13%的药物以原形从尿排出。福莫特罗的全身清除率高(大约 1.4L/min)，其终末消除半衰期平均为 17 小时。布地奈德主要通过 CYP3A4 酶催化代谢后消除。布地奈德的代谢产物以游离的或结合的形式经尿排出。在尿液中，检测到的布地奈德原形几乎可以忽略。布地奈德的全身清除率高(大约 1.2L/min)，静脉给药后的血浆消除半衰期约 4 小时。儿童的福莫特罗药代动力学资料尚无。在肾功能衰竭患者，布地奈德或福莫特罗的药代动力学特征尚无资料。在肝病患者，布地奈德和福莫特罗的暴露剂量可能会增高。

(2) 有效性评价

本品针对轻度哮喘开展了系统的临床研究，共 7 项临床试验，包括 2 项关键 III 期试验（D589SC00001、D589SC00003）和 5 项支持性试验。2 项关键 III 期试验（D589SC00001、D589SC00003）均以证明“本品按需给药可以满足需要低剂量 ICS 治疗的轻度哮喘患者的治疗需要”为研究目的。中国参与了试验 D589SC00001。

关键 III 期试验 D589SC00001:

试验 D589SC00001 是一项随机、双盲、3 组平行对照、为期 52 周的关键 III 期 MRCT 试验，入选 SABA 按需治疗效果不足或 ICS 日常维持+SABA 按需治疗可被控制的哮喘患者，证明本品按需给药可以满足需要低剂量 ICS 治疗的轻度哮喘患者（GINA 2019 第 1 级和第 2 级）的治疗需要。受试者按 1:1:1 随机分入 3 个组：（1）本品按需治疗（ICS 布地奈德+LABA 福莫特罗二联复方，160/4.5 μ g）；（2）特布他林按需治疗（SABA，0.4mg）；（3）布地奈德日常维持治疗（ICS，200 μ g bid）+ 特布他林按需治疗（SABA，

0.4mg)。本试验的主要研究目的是针对本品按需治疗相对于 SABA 按需治疗的优效比较，采用“哮喘良好控制周（WCAW）（本品 vs. SABA）”为主要疗效终点，方案中事先规定的优效标准为 WCAW 比值比 >1 。本试验的次要研究目的是针对本品按需治疗与 ICS 日常维持+SABA 按需治疗的比较。方案中事项规定，在主要研究目的达到后（本品按需治疗优效于 SABA 按需治疗），再进行本品按需治疗与 ICS 日常维持+SABA 按需治疗的非劣效比较，非劣效标准为 WCAW 比值比的 95%CI 下限 ≥ 0.8 。其他次要疗效终点包括：哮喘急性发作年发生率和首次发作时间、额外 ICS 使用、肺功能、患者自报结局（哮喘控制调查问卷（5 项版本）ACQ-5、哮喘患者生活质量调查问卷（标准版）AQLQ（S））等。安全性指标包括：生命体征、实验室检查、不良事件、心电图等。以 FAS 集为主要分析集，整体 3836 例（本品组 1277 例，SABA 组 1277 例，ICS+SABA 组 1282 例），亚洲 966 例（本品组 320 例，SABA 组 321 例，ICS+SABA 组 325 例），中国 334 例，占比 8.7%（本品组 110 例，SABA 组 112 例，ICS+SABA 组 112 例）。亚洲亚组包括中国（34.6%）、菲律宾（26.6%）、越南（22.4%）、韩国（16.5%）。SS 集与 FAS 集样本量相同。

试验结果显示，主要疗效终点“哮喘良好控制周（WCAW）（本品 vs. SABA）”方面，整体人群中，本品按需治疗组与 SABA 特布他林按需治疗组间的 WCAW 比值比为 1.14，提示相比于采用 SABA 特布他林按需治疗，采用本品按需治疗的患者在 52 周治疗期内达到哮喘良好控制周的几率提高了 14%（OR 1.14；95% CI 1.00 ~ 1.30； $P=0.046$ ）。亚洲组间 WCAW 比值比为 1.35，提示本品组达到 WCAW 的几率增加了 35%（OR 1.35；95%CI 1.05 ~ 1.73； $P=0.018$ ），与整体结果趋势一致。中国组间 WCAW 比值比为 1.76，提示本品组达到 WCAW 的几率增加了 76%（OR 1.76；95%CI 1.17 ~ 2.67； $P=0.007$ ），与整体结果趋势一致。另外，对 WCAW 各单项进行了支持性分

析，结果显示：在每日哮喘症状控制、肺功能、夜间哮喘控制、额外激素使用方面，本品组均显示出疗效优势，比值比均 >1 ，且在额外激素使用方面，本品组患者的需求明显低于 SABA 按需组（OR 3.18；95% CI: 2.15-4.70； $p < 0.001$ ）。

在本品按需治疗与 SABA 按需治疗的优势比较中，次要疗效终点结果也提供了良好支持。在“重度哮喘年发生率”方面，整体人群中，本品按需治疗组与 SABA 需治疗组间比值比为 0.36，提示相比于采用 SABA 按需治疗，采用本品按需治疗的患者在 52 周治疗期内重度哮喘发作几率降低了 64%（RR: 0.36；95%CI: 0.27 ~ 0.49； $p < 0.001$ ；分别基于 77 例 vs 188 例事件）。亚洲组间比值比为 0.25，提示发生几率降低了 75%（RR: 0.25；95%CI: 0.13 ~ 0.50； $p < 0.001$ ；分别基于 20 例 vs 55 例事件），与整体结果趋势一致。中国组间比值比为 0.15，提示发生几率降低了 85%（RR 0.15; 95% CI 0.05 to 0.45; $p < 0.001$; 分别基于 5 例事件 vs 26 例事件），与整体结果趋势一致。在“额外糖皮质激素使用”方面，在整体人群中，相比于 SABA 按需治疗组，本品组需额外糖皮质激素治疗的风险比降低了 59%，（HR 0.413；95% CI: 0.343 ~ 0.497； $p < 0.001$ ）。亚洲风险比降低了 73%（HR 0.277；95% CI 0.187 ~ 0.411； $p < 0.001$ ），与整体结果趋势一致。中国风险比降低了 83%（HR 0.177；95% CI 0.096 ~ 0.324； $p < 0.001$ ），与整体结果趋势一致。

综上，试验结果支持其主要研究目的，证明了本品按需治疗优效于 SABA 按需治疗。并且，由于主要疗效终点 WCAW 为复合指标，涵盖了哮喘控制、肺功能和药物使用 3 个方面的数据，因此，试验结果能够较为全面的反映出本品按需给药方式相比于现有常规 SABA 按需给药方式的临床价值与优势。重要的次要疗效终点结果也支持以上结论。亚洲及中国亚组分析结果与整体人群结果具有一致的趋势。

本试验的次要研究目的是在主要疗效终点“哮喘良好控制周（WCAW）”上进行本品按需治疗与 ICS 日常维持+SABA 按需治疗的比较。结果显示，整体、亚洲亚组和中国亚组的 WCAW 比值比双侧 95% CI 的下限均未能达到“ ≥ 0.8 ”的非劣效标准。进一步对单项评分进行分析，结果显示，本品组在“按需用药次数”单项分方面差距最明显（OR 0.67；95% CI: 0.59 ~ 0.76； $p < 0.001$ ），本品组患者“按需用药次数”高于 ICS+SABA 组。按照 GINA 2019 指南，ICS 药物是轻度哮喘患者治疗的基本需求。由于 ICS+SABA 组为 ICS 每日维持+SABA 按需给药，而本品组为 ICS 按需给药+LABA 按需给药，相当于本品组缺失 ICS 维持，而以 ICS 按需替代。因此，本品组“按需用药次数”相对更高，是本品组在 WCAW 统计方面呈现相对劣势的主要原因，但此情况符合此类哮喘患者症状特征与治疗需求，从临床角度考虑，相比于 ICS+SABA 组需要每日常规给药，本品组在无需每日常规给药的基础上仅按需给药次数相对高，并非绝对的劣势或缺陷。在“额外糖皮质激素需求”方面，本品组与 ICS+SABA 组的结果相似/更佳（OR 1.02；95% CI: 0.64 ~ 1.62； $p=0.941$ ），间接提示按需给予本品可以达到与日常维持使用 ICS+按需使用 SABA 相当的疗效，而不会增加患者对于 ICS 的额外需求。

关键 III 期试验 D589SC00003:

试验 D589SC00003 是一项随机、双盲、3 组平行对照、为期 52 周的关键 III 期 MRCT 试验，入选 SABA 按需治疗效果不足或 ICS 日常维持+SABA 按需治疗可被控制的哮喘患者，证明本品按需给药可以满足需要低剂量 ICS 治疗的轻度哮喘患者（GINA 2019 第 2 级）的治疗需要。受试者按 1:1 随机分入 2 组：试验组信必可（布地奈德/福莫特罗）都保 160/4.5 μg 按需治疗+安慰剂 bid（称为“按需”信必可），对照组普米克（布地奈德）都保 200 μg bid+特布他林都保 0.4 mg 按需治疗（称为普米克 bid）。本试验的主要研究目的是本品按需治疗相对于 ICS 日常维持+SABA 按需治疗达到非劣效，采用“哮喘

重度急性发作年发生率”为主要疗效终点。次要疗效终点包括：至首次哮喘重度急性发作时间，至哮喘相关的中止治疗时间，肺功能变量（支气管扩张剂给药前和给药后 FEV1（L），FEV1（% PN），FVC），患者自报结局（哮喘控制调查问卷（5 项版本）ACQ-5，哮喘患者生活质量调查问卷（标准版）AQLQ（S））等。安全性指标包括：生命体征、实验室检查、不良事件、心电图等。以 FAS 集为主要分析集，整体 4176 例（试验组 2089 例，对照组 2087 例），未纳入中国受试者、未进行亚洲亚组分析。SS 集与 FAS 集样本量相同。

试验结果显示，主要疗效终点“重度哮喘急性发作年发生率”方面，试验组信必可“按需”治疗较对照组普米克 bid 治疗达到非劣效（发作率比值 [RR]0.97；单侧 95% CI 上限为 1.16，单侧 95% CI 上限<预设非劣效界值 1.2）。大部分次要疗效终点结果也提供了良好支持：“至首次重度哮喘急性发作时间”方面，治疗组间的风险比不具有统计学意义的差异（风险比 0.96，95% CI: 0.78，1.17， $p=0.664$ ）。“按需用药”方面，两组按需用药吸入次数（0.52 吸 vs 0.49 吸）、吸入次数下降程度（-0.84 吸 vs -0.87 吸）相似。试验组 ICS 中位日剂量为对照组的 25%（53 μg vs 214 μg ），两组间全身用类固醇激素治疗哮喘的情况相似。综上，试验结果支持其主要研究目的，证明了本品按需非劣效于 ICS 日常维持+SABA 按需治疗。

对 2 项关键性研究（D589SC00001、D589SC00003）的汇总疗效数据集分析显示，“重度哮喘急性发作”方面（D589SC00001 关键次要终点、D589SC00003 主要终点）：信必可“按需”治疗组与普米克 bid 治疗组之间不存在显著性差异（RR 0.93；双侧 95% CI: 0.78 ~ 1.12，标称 p 值=0.446）；两组的重度哮喘急性发作年发生率相似（0.086 vs. 0.093 次急性发作/患者治疗年），需要住院治疗的急性发作率相似（23 例 0.7% vs 25 例 0.7%）；与普米克 bid 治疗组相比，信必可“按需”治疗组需要急诊访视和全身性类固醇激

素治疗的急性发作在数值上较少（32[1.0%] vs 46[1.4%]）。“首次重度哮喘急性发作时间”方面，两组的 HR 无显著差异（HR 0.94；95% CI 0.79 ~ 1.12；标称 p=0.489）。且比较 2 项研究其他次要疗效指标结果，如按需用药、ICS/全身激素治疗等趋势一致。综上，2 项关键性研究（D589SC00001、D589SC00003）的汇总数据分析也支持本品按需非劣效于 ICS 日常维持+SABA 按需治疗。

综上，综合两项关键 III 期国际多中心试验结果，整体人群数据支持对于轻度哮喘患者，本品按需治疗优效于 SABA 按需治疗、非劣效于 ICS 日常维持+SABA 按需治疗。中国加入其中一项关键 III 期国际多中心试验（334 例，占 8.7%），与整体人群结果趋势一致，为批准扩展中国人群适应症至轻度哮喘提供了疗效趋势依据。

（3）安全性评价

本品含有布地奈德和福莫特罗，这两种药物的不良反应在使用本品时均可出现。两药合并使用后，不良反应的发生率未增加。最常见的不良反应是 β_2 -受体激动剂治疗时所出现的可预期的药理学不良反应，如震颤和心悸。这些反应通常是轻度的并在治疗后的几天内消失。

按系统器官分类和发生频率，布地奈德和/或福莫特罗相关的不良反应如下。发生率分为：十分常见($\geq 1/10$)、常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)、罕见($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)和十分罕见($< 1/10000$)。

SOC	发生频率	药物不良反应
感染与侵染	常见	口咽部念珠菌感染 肺炎(针对慢阻肺患者)
免疫系统紊乱	罕见	速发和迟发型超敏反应，如皮疹、荨麻疹、

		瘙痒、皮炎、血管性水肿以及速发过敏反应
内分泌紊乱	十分罕见	库欣氏(Cushing)综合征、肾上腺抑制、生长迟缓、骨密度下降
代谢疾病和营养不良	罕见	低钾血症
	十分罕见	高血糖症
精神疾病	偶见	攻击行为、精神运动功能亢进、焦虑、 睡眠障碍
	十分罕见	抑郁、行为异常(主要见于儿童)
神经系统疾病	常见	头痛、震颤
	偶见	头晕
	十分罕见	味觉异常
眼病	偶见	视物模糊
	十分罕见	白内障和青光眼
心脏病	常见	心悸
	偶见	心动过速
	罕见	心律失常，如房颤、室上性心动过速、 期外收缩
	十分罕见	心绞痛，QTc 间期延长
血管病	十分罕见	血压变化
呼吸、胸廓和纵隔疾病	常见	轻度喉部刺激、咳嗽、声音嘶哑
	罕见	支气管痉挛

胃肠道紊乱	偶见	恶心
皮肤和皮下组织疾病	偶见	瘀斑
肌肉骨骼和结缔组织疾病	偶见	肌肉痉挛

详见说明书。

(4) 风险分析与控制

本品已进口，批准用于中重度哮喘和 COPD，本次是扩展适应症至轻度哮喘，临床试验中未发现与本品已知特征具有明显差异或额外突出的安全性风险。

申请人制定了本品上市后风险控制计划，将持续执行常规药物警戒活动以监测本品上市后安全和风险。

(5) 获益与风险评估

根据 GINA 指南（2019 版），不建议成人和青少年哮喘患者使用 SABA 单药治疗，因为大量研究证据显示，SABA 单药治疗会增加重度急性发作和哮喘相关死亡的风险，使用 ICS 可显著降低此风险。同时，建议成人和青少年轻度哮喘患者（第 1 级和第 2 级）均应接受症状驱动治疗或 ICS 每日维持治疗，以降低重度急性发作和哮喘相关死亡的风险，对于轻度哮喘患者（第 1 级和第 2 级），“ICS+福莫特罗（LABA）按需给药”既是首选控制用药，也是首选缓解用药。

本品是由布地奈德（ICS）和富马酸福莫特罗（LABA）组成的二联复方吸入粉雾剂，完成了用于轻度哮喘患者的系统临床研究，研究结果支持 GINA 指南（2019 版）推荐方案。

本品增加适应症将为我国轻度哮喘患者提供新的有效治疗方案。

四、三合一审评情况

1. 生产现场检查情况

未进行药品注册生产现场检查。

2. 抽样检验情况

未进行动态核查过程中的抽样检查。

3. 遗留问题的解决情况

不适用。

4. 技术审评的总体评价

达到注册上市标准。

五、技术审评意见

1. 技术结论

经风险效益评估，支持本品批准用于轻度哮喘。

2. 上市后要求

无。

3. 上市后风险控制

风险控制计划概要

重要已识别风险	无
重要潜在风险	无
重要缺失信息	无

在 RMP 安全性问题列表中未纳入为已识别或潜在风险的原因: 下面的已知风险, 无需进一步定性, 通过常规药物警戒即可跟踪 (即通过信号检测和不良反应报告), 处方医生需遵守产品信息中的风险最小化提示 (产品获批上市的每个国家标准临床诊疗的一部分):

无需进一步定性的已知风险:

系统器官分类	事件
心脏疾病	心悸, 心动过速, 心律失常, 例如, 房颤, 室上性心动过速, 期外收缩, 心绞痛
内分泌系统疾病	全身性糖皮质激素反应的体征和症状, 例如, 肾上腺功能低下
胃肠系统疾病	恶心
免疫系统疾病	速发型和迟发型超敏反应, 例如, 皮炎, 皮疹, 荨麻疹, 瘙痒, 血管性水肿和速发过敏反应
感染及侵染类疾病	口咽部念珠菌感染
代谢及营养类疾病	高血糖
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉痉挛
各类神经系统疾病	头痛, 震颤, 头晕
精神病类	激越, 躁动, 神经紧张不安, 睡眠障碍, 抑郁, 行为异常
呼吸系统、胸及纵隔疾病	喉部轻度刺激, 咳嗽, 声嘶, 支气管痉挛
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤青肿

常规药物警戒活动:

根据 ICH E2E 和欧盟药物警戒质量管理规范 (GVP) 以及其他适用的主要地方和/或地区法规实施常规药物警戒。企业用于采集和记录所有与药物/产品安全性相关的事件、加速和定期报告以及信号检测的标准操作规程 (SOP) 和系统(临床数据库、安全性数据库、信号检测)均符合地方现行法规，并在全球应用的标准操作规程中进行了定义。

全球针对信必可的常规药物警戒活动包括但不限于：

通过全球安全性数据库收集全球各种来源涉及阿斯利康产品的安全性信息，包括但不限于自发来源(例如，上市后消费者/卫生保健专业人员 (HCP) 报告、文献)和征集的系统性数据收集来源(例如，各期临床试验、非干预性研究、患者援助项目、登记研究等)。

公司维护着一个由 MedDRA 首选语组成的默认严重不良事件列表 (ASL)。对于自发性报告，只要报告的不良事件首选语编码在此列表上，则默认按 SAE 处理，不论所报告的事件是否为严重性。

安全性监督团队 (SST)，至少包括该产品的全球安全医师 (GSP) 以及全球安全策略和管理团队 (SSaMT) 负责人，定期进行信号检测/管理，包括维护继续审查事件 (KUR) 列表和指定医学事件 (DME) 列表。

安全信息审查委员会 (SIRC) 对纳入安全性参考信息 (RSI) 的信号提出建议，以确立和更新 AZ 关于安全性 (即 IB/CDS/核心 RMP 更新) 的立场。

公司承诺将采用操作规程继续进行常规药物警戒活动，按照地方要求及时向主管机构报告相关安全性信号。这些活动可能包括 1) 临床开发阶段：IB 更新、患者知情同意书变更、定期报告(如 DSUR、定期 SUSAR 行列表 (PSLL))、“致医疗保健专业人员”信函以及其他相关文件；2) 上市后：CDS 更新、PSUR/PBRER、风险沟通函；核心 RMP 维护，当地 RMP 跟踪。

明确的流程和系统来收集和记录所有可能与药物/产品安全性有关的不良事件并进行加速和定期报告。这些程序和系统符合中国法规和全球标准操作规程 (SOP)。

常规风险最小化措施: 信必可 RMP 中无安全性问题，因此无针对特定事件的特定风险最小化措施。认为说明书中关于药物不良反应的常规风险最小化措施已足够支持。

额外风险最小化措施: 无。