

海曲泊帕乙醇胺片 (CXHS2000014-15) 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 11 月

目录

一、基本信息	1
(一) 申请人信息	1
(二) 药品的信息	1
(三) 审评经过	3
(四) 其他	4
二、核查检验及合规评价情况	4
(一) 研制和生产现场检查情况	4
(二) 样品检验情况	5
(三) 合规性评价	5
三、综合审评意见	6
(一) 适应症	6
(二) 药理毒理评价	7
(三) 临床药理学评价	8
(四) 有效性评价	9
(五) 安全性评价	13
(六) 风险分析与控制	15
(七) 获益与风险评估	16
(八) 说明书审核	18
四、处理意见	18
(一) 技术结论	18
(二) 上市后要求	18
(三) 上市后风险控制	18

批准日期：2021 年 6 月 16 日
批准文号：国药准字 H20210021、国药准字 H20210022

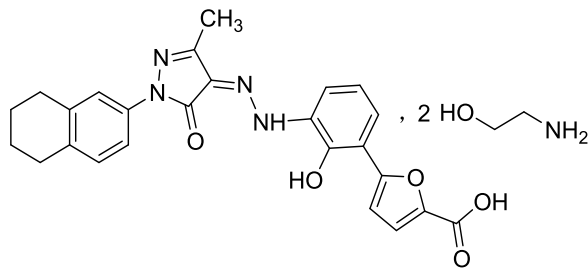
海曲泊帕乙醇胺片（CXHS2000014-15）
申请上市技术审评报告

一、基本信息

(一) 申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	江苏恒瑞医药股份有限公司	连云港经济技术开发区黄河路 38 号
生产企业	江苏恒瑞医药股份有限公司	连云港经济技术开发区黄河路 38 号

(二) 药品的信息

通用名	海曲泊帕乙醇胺片
英文名	Herombopag Olamine Tablets
化学名	(Z)-5-(2-羟基-3-(2-(3-甲基-5-氧代-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-4(5H)-亚基)肼基)苯基)呋喃-2-羧酸乙醇胺盐（1：2）
化学结构	
分子式/分子量	分子式：C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ •2C ₂ H ₇ N 分子量：580.64

结构特征	☒ 新化学实体 ☐ 已有化合物的成盐或酯等 ☐ 不适用 ☐ 其他：
剂型及规格	剂型：片剂； 规格：按 $C_{25}H_{22}N_4O_5$ 计（1）2.5 mg；（2）3.75 mg；（3）5 mg。
适应症等	☒ 适应症 ☐ 功能主治 ☐ 接种人群 适用于对免疫抑制治疗（IST）疗效不佳的重型再生障碍性贫血（SAA）成人患者。
用法用量	建议的初始剂量为 7.5 mg，每日一次。在治疗过程中，应定期监测血小板计数，根据血小板计数情况，每 2 周调整一次剂量，直至达到维持血小板应答的最低剂量。最高剂量不可超过每日 15 mg。
受理的注册分类	化学药品 1 类
完成的临床试验内容	境内 ☒ I 期 ☒ II 期 ☐ III 期 境外 ☐ I 期 ☐ II 期 ☐ III 期 其他：
临床试验的合规性	临床试验批件号：2017L04973-74， 2017L04924 伦理审查批件： ☒ 有 ☐ 无 知情同意书： ☒ 有 ☐ 无

附条件批准	☒ 是 ☐ 否
优先审评审批	☒ 是 ☐ 否 ☐ （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； ☐ （二）符合儿童生理特征儿童用药品新品种、剂量和规格； ☐ （三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗； ☐ （四）纳入突破性治疗药物程序的药品； ☒ （五）符合附条件批准的药品； ☐ （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	☒ 首次申请上市 ☐ 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期：2020 年 6 月 12 日

召开会议情况：

序号	会议名称	会议时间
1	药学专业审评会	2020 年 11 月 17 日
2	综合审评会	2020 年 11 月 24 日
3	临床专业审评会	2021 年 2 月 9 日

补充资料：经首轮审评后，按书面发补处理，药审中心于 2020 年 11 月 26 日发出补充资料通知（药审补字【2020】第 2017、2018），涉及临床、药理毒理、药学、临床药理、统计专业。申请人于 2021 年 1

月 18 日补回资料。

药学专业沟通交流: 于 2020 年 1 月 16 日召开面对面沟通交流会。

临床专业沟通交流: 2018 年 4 月递交关键性研究方案沟通交流申请, 以书面形式反馈, 就关键性注册研究方案要素达成一致。2019 年 12 月 27 日, 召开上市许可申请前面对面沟通交流会, 建议补充安全有效性数据。2020 年 4 月, 基于面对面会议达成的共识, 申请人补充资料, 临床专业书面回复同意申请人提交附条件批准的上市许可申请, 并就确证性研究方案达成一致, 同意将本品纳入优先审评审批程序。

临床药理学专业沟通交流: 2020 年 3 月 3 日递交上市前沟通交流申请, 书面形式答复。

(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

受国家局食品药品审核查验中心委派, 在江苏省药监局的组织下, 核查组对江苏恒瑞医药股份有限公司申报的海曲泊帕乙醇胺片 (规格 2.5mg、3.75mg [同期申报的其他适应症使用规格]、5mg) 及原料药进行了药品注册现场核查。原料药批号: [REDACTED] (批量: [REDACTED] / 批), 2.5 mg 制剂批号: [REDACTED] (批量: [REDACTED] 片), 3.75 mg 制剂批号: [REDACTED] (批量: [REDACTED] 片), 5 mg 制剂批号: [REDACTED] (批量: [REDACTED])

片), 产品实际生产工艺与注册申报工艺基本一致。现场检查结论为“通过”。

(二) 样品检验情况

中国食品药品检定研究院对本品药品标准进行复核, 按照拟定质量标准进行样品检验, 样品检验结果符合拟定质量标准。

(三) 合规性评价

根据《国家药监局药审中心关于启动 2020 年度 11 月份第 2 批品种(2020 年 7 月 1 日前受理)注册现场检查的函》(药审业发〔2020〕666 号), 核查中心对集中受理后的海曲泊帕乙醇胺片品种组织实施了临床试验现场核查。受新冠肺炎疫情影响, 核查中心按照《国家药监局综合司关于新冠肺炎疫情防控期间做好药品注册核查工作的通知》(药监综药注〔2020〕15 号)的要求, 与天津市药监局、四川省药监局开展了联合核查。现场核查的试验为“海曲泊帕乙醇胺片在免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血患者的安全性和有效性——多中心、单臂、开放 II 期临床研究”, 为该品种的关键性 II 期临床试验。根据核查中心检查场点选择工作程序, 共核查 2 家机构: 中国医学科学院血液病医院, 核查日期为 2021 年 1 月 18-19 日; 四川大学华西医院, 核查日期为 2021 年 1 月 20-23 日。核查未发现真实性问题。

三、综合审评意见

(一) 适应症

再生障碍性贫血(AA)系一组骨髓造血组织减少,造血功能衰竭,导致周围血全血细胞减少的综合病征。临床上常表现为较严重的贫血、出血和感染。再障的年发病率在我国为 0.74/10 万人。根据骨髓衰竭的严重程度,再障可分为非重型再障(NSAA)、重型再障(SAA)和极重型再障(VSAA)。重型再生障碍性贫血(SAA)临床发病急,贫血呈进行性加重,常伴有内脏出血及严重感染,外周血血红蛋白下降速度快。皮肤和粘膜瘀斑,鼻出血和牙龈出血是常见的早期症状。颅内出血是最危险的血小板减少症并发症。中性粒细胞减少症中的细菌和真菌感染是发病率和死亡率的主要原因,通常也是难治性或未治疗的再生障碍性贫血的死亡原因。

根据 2017 年《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》,对于年龄较大或不能进行造血干细胞移植(HSCT)的 SAA 患者,其首选的治疗方法为标准 IST 治疗(ATG/ALG+CsA)。标准 IST 治疗第一疗程的有效率为 60~80%,第二疗程的有效率为 30~60%,大约 1/3 的 SAA 患者对 IST 是无效的。另外,在 IST 治疗后应答的患者中,观察到 30~40%的患者会出现 SAA 复发,10~15%会发生克隆演变。因此,IST 治疗无效、治疗后复发,而又不适合 HSCT 的 SAA 患者,因严重血细胞减少而处于威胁生命的出血和严重感染的风险之中,超过 40%的此类患者诊断后 5 年内死于出血和感染。对于这部分患者,除了输血、抗感染等对症支持

治疗，目前国内尚无有效的标准治疗方法。由此可见，改善 SAA 的一线及后期治疗效果已成为迫切的临床需求。

艾曲泊帕是全球首个上市的小分子促血小板生成素受体（TPO-R）激动剂，分别于 2014 年和 2015 年获美国和欧盟批准，已获批适应症包括对 IST 疗效不佳的 SAA 患者。海曲泊帕乙醇胺片（以下简称海曲泊帕）是由江苏恒瑞医药股份有限公司（以下简称江苏恒瑞）研发的小分子 TPO-R 激动剂，是基于艾曲泊帕与 TPO-R C-Mpl 的相互作用模型进行设计而得到的化合物，其作用机制为激活 TPO-R 依赖的 STAT 和 MAPK 信号转导通路，刺激巨核细胞增殖和分化，促进血小板生成。前期在原发免疫性血小板减少症（ITP）患者中临床试验结果显示，海曲泊帕具有明显的可升高血小板的作用。

（二）药理毒理评价

非临床研究显示，本品可促进 TPO 受体阳性的细胞株以及体外人脐带血 CD34⁺细胞增殖，在大鼠体内广泛分布，与视网膜和含色素皮肤未见明显结合，主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶家族代谢，是外排转运体 BCRP 的底物。大鼠和犬重复给药后，主要毒性反应涉及血液系统、胃肠道、肝脏以及内分泌系统（肾上腺）等。大鼠和犬重复给药的 NOAEL 所对应的药物暴露量均高于临床最大推荐人体剂量（15 mg/人/天）的稳态暴露量。本品在大鼠经口给药生育力和早期胚胎发育毒性试验中，早期胚胎发育的 NOAEL 为 50 mg/kg（以体表面积计，相当于 15 mg/人/天剂量的 32 倍）。大鼠经口给药和兔皮下注射给药的胚胎-胎仔发育毒性试验中，胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 分别为 50 mg/kg

和 7.5 mg/kg (以 AUC 计, 分别相当于 15 mg/人/天剂量时稳态暴露量的 38.2 和 11 倍)。本品在暴露量大于等于 15 mg/人/天剂量时稳态暴露量的 128.6 倍时, 有一定的生殖发育毒性。Tg. rasH2 小鼠和大鼠致癌性试验中未见本品相关的致癌性。总体评价, 本品现有非临床药效、药代和毒理学研究项目符合支持申报生产上市的要求。

(三) 临床药理学评价

吸收

海曲泊帕口服给药后 7~8 小时达到峰浓度。健康人单次给药和多次给药后血药浓度-时间曲线均呈现双峰现象, 即给药后 1~2 小时血药浓度首次达峰, 在给药后 7~8 小时血药浓度第二次达峰。口服吸收受食物影响十分显著, 给药与进食间隔时间越短, 暴露量降低的程度越明显。

分布

本品与人血浆蛋白结合率较高 (>99%), 与血细胞无显著结合。体外现有结果显示, 本品是 BCRP 的底物, 但不是 P-gp、OATP1B1 或 OATP1B3 的底物。

代谢

本品的代谢主要通过胍键裂解、葡萄糖醛酸结合、乙酰化和丙酰化。在人体内的放射标记药物研究中, 海曲泊帕乙醇胺约占血浆中总放射性碳 AUC_{0-t} 的 24%, 血浆中检测到的主要代谢产物为葡萄糖醛酸结合物 M5。胍键裂解产物以及裂解产物的次级代谢产物在粪和尿中被检测到。体外研究提示多种亚型的二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶 (UGT1A1、

1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15) 参与了葡萄糖醛酸结合反应, 胃肠道中的细菌可能参与了药物的胍键断裂反应。

消除

本品吸收后被广泛代谢。其排泄的主要途径是通过粪便排出 (89.05%), 其中原形药物海曲泊帕乙醇胺约占给药剂量的 49.20%; 其次是从尿中排出 (8.62%), 检测到的原形药物海曲泊帕乙醇胺占给药剂量 1.07%。血浆中海曲泊帕的消除半衰期约为 11.9~40.1 小时。

特殊患者人群

肝功能不全患者:

目前尚未针对肝功能不全患者进行单独的药代动力学研究。

肾功能不全患者:

目前尚未针对肾功能不全患者进行单独的药代动力学研究。健康受试者口服 [¹⁴C] 标记海曲泊帕乙醇胺后, 不足 10% 的放射性物质经尿排泄, 提示肾脏排泄不是海曲泊帕乙醇胺的主要消除途径, 推测肾功能损害对药物的暴露量影响有限。

(四) 有效性评价

1. 关键临床试验设计和结果

免疫抑制治疗疗效不佳的 SAA 研究 (HR-TPO-SAA-II)

这是一项多中心、单臂、开放标签的 II 期临床试验, 评价了海曲泊帕乙醇胺在免疫抑制治疗 (IST) 疗效不佳的重型再生障碍性贫血患者中的有效性和安全性。研究入组既往至少接受过一次标准 IST 治疗, 基线血小板计数 $\leq 30 \times 10^9/L$, 且对前一次标准 IST 治疗反应不佳 (定

义为 IST 治疗 6 个月后未达到部分反应标准) 的成人重型再生障碍性贫血患者。

研究的主要疗效终点为治疗第 18 周时获得血液学应答的患者比例。血液学应答定义为至少达到以下三项中的一项：1) 血小板较基线增加 $\geq 20 \times 10^9/L$, 或依赖血小板输注的患者至少连续 8 周不需输注血小板；2) 血红蛋白较基线增加 $\geq 1.5 g/dL$, 或依赖红细胞输注的患者连续 8 周红细胞输注量减少 4 个单位及以上；3) 中性粒细胞较基线增加一倍及以上或增加 $> 0.5 \times 10^9/L$, 或依赖使用 G-CSF 的患者至少连续 2 周不再使用 G-CSF。

共入组 55 例患者, 中位年龄为 40.0 岁, 年龄小于 65 岁占 98.2%。男性和女性分别占 61.8% 和 38.2%。基线时 ECOG 评分 0-1 分占 81.8%, 既往接受标准 IST 治疗次数均为 1 次。其中 50 例 (90.9%) 为原发难治患者 (定义为首次 IST 治疗 6 个月后未达到部分反应标准)。患者基线时血小板计数的中位数为 $10.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白的中位数为 6.4 g/dL, 中性粒细胞的中位数为 $0.69 \times 10^9/L$ 。90.9% 的患者入组前依赖血小板输注, 92.7% 的患者入组前依赖红细胞输注, 52.7% 的患者入组前依赖使用 G-CSF。

结果显示, 18 周获得血液学应答的患者人数为 23 人, 比例为 41.8% (95% CI: 28.7%, 55.9%), 其中获得一系应答的比例为 20.0%, 两系应答的比例为 10.9%, 三系应答比例为 10.9%。

24 周获得血液学应答的患者人数为 24 人, 比例为 43.6% (95% CI: 30.3%, 57.7%), 其中获得一系应答的比例为 23.6%, 两系应答的比例

为 3.6%，三系应答比例为 16.4%。24 人中有 22 人（91.7%）在 52 周仍维持血液学应答。

对于研究期间获得血液学应答的患者，由于复发人数少，故中位缓解时间尚未达到。9 个月和 12 个月血液学缓解持续无复发生存率均为 82.2%（95% CI: 62.2%，92.2%）。

研究期间 18.0%的患者不再依赖血小板输注，27.5%不再依赖红细胞输注，34.5%不再依赖使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。

2. 临床与统计评价

支持此次申报的有效性结果来自关键研究“海曲泊帕乙醇胺片在免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血患者的安全性和有效性——多中心、单臂、开放 II 期临床研究（HR-TPO-SAA-II）”。

本研究为在 IST 疗效不佳的重型再生障碍性贫血患者中进行的多中心、单臂、开放临床试验。试验分为核心期和延伸期。核心期：采用滴定给药的方式，海曲泊帕起始剂量为 7.5mg，每天 1 次。连续给药 2 周后，根据受试者血小板计数以及安全性情况，给药剂量可按每 2 周 2.5mg 的剂量增加，逐步递增至 10mg、12.5mg 和 15mg，核心期共计给药 18 周。受试者在上述 3 个剂量给药第 14 天的给药前、给药后 2-4h 和 5-8h 采血，进行群体 PK 研究。在核心期，受试者需每 2 周进行一次随访，根据耐受性，给药剂量可根据剂量调整方案增加或减少。延伸期：分为两个阶段，共计 34 周，观察海曲泊帕的长期安全性和有效性。第一阶段共计 6 周，完成核心期试验后，所有受试者将自愿进入第一阶段。第二阶段共计 28 周，完成第一阶段试验的受试者，对试验药物

有血液学应答的将自愿进入第二阶段，无应答的退出研究。研究人群为诊断为重型再生障碍性贫血，经至少 1 个疗程标准 IST 治疗后无效（未达到部分反应标准），且不适合或不愿意进行造血干细胞移植的患者。研究的主要终点是第 18 周访视时获得血液学应答的受试者比例，本试验定义无效假设为应答率为 10%，为了检测到海曲泊帕乙醇胺组的应答率达到 30%，样本量为 41 例可提供 90% 的把握度。最终实际入组 55 例受试者。

递交上市许可申请时，数据截止日期为 2020 年 3 月 2 日。55 例受试者中有 6 例在 18 周之前退出，有 49 例完成核心期主要疗效终点的访视（18 周）。在这 49 例中，有 5 例由于未出现疗效在 18 周时主动要求退出治疗，其余 44 例进入延伸期第一阶段，其中 41 例完成延伸期第一阶段（24 周）访视，3 例在延伸期第一阶段提前退出治疗。完成延伸期第一阶段的受试者中，有 8 例因研究者评估用药 24 周时无效，根据方案要求退出治疗，其余 33 例进入了延伸期第二阶段。至数据截止日，这 33 例中，有 3 例在延伸期第二阶段提前退出治疗，有 21 例已完成 52 周试验，9 例因用药还未到 52 周。

有效性结果显示，依据全分析集以及符合方案集结论，海曲泊帕在第 18 周的血液学应答率为 43.6%，显著优于试验方案预设的无效应答率（10%），且超过方案预先设定的目标应答率（30%）；依据全分析集结论，海曲泊帕在第 24 周的血液学应答率为 43.6%，显著优于试验方案预设的无效应答率（10%）；截止到 2020 年 3 月 2 日，海曲泊帕在第 52 周的血液学应答率已达 36.4%（仍有 9 例给药时间还未到 52 周），已

超过方案预先设定的目标应答率（30%）。从用药第一天开始计算，至首次出现血液学应答的中位时间为 55 天（范围：14~169 天）；18 周、24 周或 52 周血液学应答的受试者共 29 例，其中 6 例（20.7%）出现复发，其余 23 例（79.3%）受试者显示出持续缓解。

通过书面发补，申请人进一步补充提交了关键性注册研究中所有受试者 52 周时有效性和安全性数据，对疗效指标相关定义和进行了补充说明、按照要求进行了 FAS 集的整理和重新分析、对部分受试者的疗效判定结果进行了详细说明、提出了治疗无效停药标准。更新后的有效性数据如前文“关键临床试验设计和结果”所述，统计专业复核后表示认可。

（五）安全性评价

1. 安全性数据

海曲泊帕乙醇胺的安全性特征总结数据来自 2 项在 ITP 患者中的 I 期临床试验（SHR-TPOP I d、HR-TPO- I e-ITP）、1 项在 SAA 患者中的 II 期临床试验（HR-TPO-SAA-II）和 1 项 ITP 患者中的 III 期临床试验（HR-TPO-III-ITP）。共计 526 例患者接受海曲泊帕乙醇胺给药，其中 ITP 患者 471 例（89.5%），SAA 患者 55 例（10.5%）。

接受海曲泊帕乙醇胺给药的 526 例患者中所有级别的不良反应发生率为 52.3%，常见不良反应（发生率 $\geq$ 3%）包括：丙氨酸氨基转移酶升高（11.2%），天门冬氨酸氨基转移酶升高（10.6%），血小板计数升高（8.9%），血乳酸脱氢酶升高（8.6%），血胆红素升高（4.8%）， γ -谷氨酰转移酶升高（3.8%），头痛（3.4%）和血碱性磷酸酶升高（3.0%）。

研究中所报告的大多数不良反应的严重程度均为轻中度。重度不

不良反应的发生率为 1.3%，包括：丙氨酸氨基转移酶升高（0.6%），血小板计数升高（0.4%），天门冬氨酸氨基转移酶升高（0.4%），血胆红素升高（0.2%），结合胆红素升高（0.2%），血非结合胆红素升高（0.2%）， γ -谷氨酰转移酶升高（0.2%），高尿酸血症（0.2%），急性心肌梗死（0.2%）和贫血（0.2%）。

一项在 SAA 患者中的 II 期单臂临床试验中，纳入了 55 例年龄在 19-65 岁的患者，其中 61.8% 为男性，有 49 例患者至少完成了 18 周给药，30 例患者完成了 52 周给药。表 1 按照系统器官分类和发生率列出了接受海曲泊帕乙醇胺治疗的 SAA 患者中观察到的常见不良反应（发生率 $\geq 3\%$ ）。

研究中所报告的大多数不良反应的严重程度均为轻中度。重度不良反应的发生率为 1.8%，为 γ -谷氨酰转移酶升高。

表 1 接受海曲泊帕乙醇胺治疗的 SAA 患者中发生率 $\geq 3\%$ 的不良反应（N=55）

系统器官/首选术语	海曲泊帕乙醇胺发生率（%）
各类检查	
γ -谷氨酰转移酶升高	12.7
丙氨酸氨基转移酶升高	12.7
天门冬氨酸氨基转移酶升高	12.7
血碱性磷酸酶升高	10.9
血乳酸脱氢酶升高	10.9
α -羟丁酸脱氢酶升高	7.3
心电图 QT 间期延长	5.5
血胆红素升高	3.6
血肌酸磷酸激酶升高	3.6
代谢及营养类疾病	
高甘油三酯血症	5.5
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
肺部结节	5.5
胃肠系统疾病	
便秘	3.6
眼器官疾病	
视物模糊	3.6

2. 评价

整体而言，截止 2020 年 3 月 2 日，临床研究中 93.5% 的患者至少发生一次不良事件，其中，中度、轻度不良事件为主，重度的占 11%。受试者对药物耐受性可，11.8% 患者因不良事件导致暂停用药或减少剂量；3.8% 患者因不良事件导致停药。7 名受试者死亡，研究者判断与药物均无关。18.6% 患者至少发生一次严重不良事件。

安全性特征以血小板计数升高和肝酶升高最为常见，具体常见与药物相关的不良事件包括血小板计数升高 47 例（8.9%），丙氨酸氨基转移酶升高 45 例（8.6%），血乳酸脱氢酶升高 43 例（8.2%），天门冬氨酸氨基转移酶升高 40 例（7.6%），其中重度的事件丙氨酸氨基转移酶升高 2 例（0.4%），天门冬氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高各 1 例（0.2%）。此外，对于伴有心血管疾病的患者，可能会因血小板升高而导致基础疾病恶化，一名 ITP 患者发生了与药物相关的心肌梗死。

此外，基于同类产品的安全性特征，将“肝功能异常，药物诱导的肝损伤，丙氨酸氨基转移酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高，血栓形成，血栓，骨髓纤维化，细胞遗传异常，骨髓异常增生综合征，急性髓系白血病，白内障，囊内性白内障，皮质性白内障，心电图 QT 间期延长”定义为特别关注的不良事件进行观察，在本品中也有发生，但常见（>1%）的仍是肝功能异常。

（六）风险分析与控制

基于本品的非临床和临床研究结果，并结合同类产品的安全性

特征，本品的重要已确认风险包括血栓形成/血栓栓塞和肝毒性，重要的潜在风险包括骨髓网硬蛋白形成和骨髓纤维化、克隆演变或进展、白内障以及 QT/QTc 延长，重要的缺失信息包括肝功能损害患者、肾功能损害患者、老年患者、儿童患者、妊娠和哺乳期妇女以及药物相互作用。申请人针对上述风险提出了额外的药物警戒活动和额外的风险最小化措施，详见本报告文末所附风险管理计划摘要。

（七）获益与风险评估

对于年龄较大或不能进行 HSCT 的 SAA 患者，其首选的治疗方法为标准 IST 治疗。标准 IST 治疗第一疗程的有效率为 60%-80%，第二疗程的有效率为 30%-60%，大约 1/3 的 SAA 患者对 IST 是无效的。而在 IST 治疗后应答的患者中，也有 30-40% 的患者会出现 SAA 复发，10-15% 会发生克隆演变。艾曲泊帕是目前唯一被批准在欧美上市用于治疗 IST 疗效不佳的重型再障的 TPO 受体激动剂，但该适应症尚未在中国获批。因此，对于 IST 治疗无效、治疗后复发，而又不适合 HSCT 的 SAA 患者，目前除了输血、抗感染等对症支持治疗，国内尚无有效的标准治疗方法。

本品关键性注册研究 HR-TPO-SAA-II 研究结果提示，55 例受试者中 18 周获得血液学应答的患者人数为 23 人，比例为 41.8%（95% CI: 28.7%，55.9%），其中获得一系应答的比例为 20.0%，两系应答的比例为 10.9%，三系应答比例为 10.9%。24 周获得血液学应答的患者人数为 24 人，比例为 43.6%（95% CI: 30.3%，57.7%），其中获得一系应答的比例为 23.6%，两系应答的比例为 3.6%，三系应答比例为 16.4%。24 人中有 22 人（91.7%）在 52 周仍维持血液学应答。对于研究期间获得血

液学应答的患者，由于复发人数少，故中位缓解时间尚未达到。9 个月和 12 个月血液学缓解持续无复发生存率均为 82.2%（95% CI：62.2%，92.2%）。研究期间 18.0%的患者不再依赖血小板输注，27.5%不再依赖红细胞输注，34.5%不再依赖使用 G-CSF。关键性注册研究达到了主要疗效终点；与同类药相比，海曲泊帕在受试者血小板和血红蛋白更低的基线疾病状况下获得了相似的治疗反应。

在安全性方面，本品最常见的不良反应是 ALT 和 AST 升高，均为 1-2 级，且经药物治疗后，均恢复正常。海曲泊帕在本研究人群中观察到的安全性结果与既往研究相似，包括安全性事件的性质、频率、严重程度、分类、是否导致用药终止、特别关注 AE 等，未发现新的安全性信号。据此认为海曲泊帕可为经免疫抑制治疗后疗效不佳的 SAA 患者提供新的治疗选择。

考虑到本品为 I 类创新药，附条件批准，且为境内申请 SAA 适应症的首个品种，建议召开专业会。2021 年 2 月 9 日临床专业召开部门专业审评会，会议讨论了本品 SAA 适应症关键性研究方案设计中存在的问题，以及申请人发补过程中对这些问题的解释说明和敏感性分析结果，结合首轮审评的结论，会议认同申请人对临床专业提出的问题的解释说明以及对存疑处的补救措施。专业会结论为：关键性注册研究实现了主要疗效终点，18 周时的血液学应答率达到了预设的标准，可以拒绝无效假设。24 周和 52 周的数据进一步支持了 18 周时的有效性结论。当前的临床研究结果可以支持附条件批准本品“适用于对免疫抑制治疗（IST）疗效不佳的重型再生障碍性贫血（SAA）成人患者”。

（八）说明书审核

以关键性注册临床研究 HR-TP0-SAA-II 的有效性和来自四项单药研究的安全性数据，完成了说明书的撰写。

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附条件批准本品上市用于“对免疫抑制治疗（IST）疗效不佳的重型再生障碍性贫血（SAA）成人患者”。

（二）上市后要求

适用于附条件批准。

（三）上市后风险控制

详见本报告文末所附风险管理计划摘要。

附：

风险管理计划摘要

产品信息	
通用名（中/英文）	中文名称：海曲泊帕乙醇胺片 英文名称：Herombopag Olamine Tablets
化学名称（中/英文）	(Z)-5-(2-羟基-3-(2-(3-甲基-5-氧代-1-(5, 6, 7, 8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-4(5H)-亚基)肼基)苯基)呋喃-2-羧酸乙醇胺盐（1：2）/无英文化学名
中国批准上市时间	2021 年 06 月 16 日
中国获批适应症	本品适用于对免疫抑制治疗（IST）疗效不佳的重型再生障碍性贫血（SAA）成人患者。（附条件批准）
风险概述	
重要的已识别风险	风险 1：血栓形成/血栓栓塞
	风险 2：肝毒性
重要的潜在风险	风险 1：骨髓网硬蛋白形成和骨髓纤维化
	风险 2：克隆演变或进展
	风险 3：白内障
	风险 4：QT/QTc 延长
重要的缺失信息	人群 1：肝功能损害患者
	人群 2：肾功能损害患者
	人群 3：老年患者
	人群 4：儿童患者
	人群 5：妊娠和哺乳期妇女
	药物相互作用

额外的药物警戒活动	活动 1：附条件批准要求的强制性额外的药物警戒活动 为进一步验证海曲泊帕乙醇胺在重型再生障碍性贫血患者的安全性和有效性，恒瑞正在全国范围内开展一项多中心验证性研究，邀请约 30 家中心参加“海曲泊帕乙醇胺片联合标准免疫抑制治疗在初治重型再生障碍性贫血患者的安全性和有效性——多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究”。
	活动 2：开展药品重点监测 针对海曲泊帕乙醇胺片，江苏恒瑞医药股份有限公司将在上市后 5 年内开展重点监测项目，在真实世界收集在更大范围人群中接受海曲泊帕乙醇胺片情况下的不良反应，进一步了解海曲泊帕乙醇胺片的临床使用和不良反应发生情况，研究不良反应的发生特征、严重程度、发生率等。
上市后有效性研究	恒瑞正在全国范围内开展一项附条件批准要求的多中心研究，“海曲泊帕乙醇胺片联合标准免疫抑制治疗在初治重型再生障碍性贫血患者的安全性和有效性——多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究”
额外的风险最小化措施	不适用