



飞赫达®

盐酸伊普可泮胶囊

盐酸伊普可泮胶囊 (飞赫达®)

北京诺华制药有限公司

中美双报、1类新药，
CDE突破性治疗品种

全球首个且唯一的近端
补体旁路B因子抑制剂

获批适应症PNH纳入
中国《第一批罕见病目录》

疗效显著优于目录内
依库珠单抗且人群更小

PNH: 阵发性睡眠性血红蛋白尿症

全球首个且唯一的补体旁路B因子抑制剂，突破性治疗品种、填补临床治疗空白，建议参照品为空白对照

通用名称	盐酸伊普可泮胶囊
注册分类	化学药品1类
注册规格	200mg（按C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄ 计）
说明书适应症	既往未接受过补体抑制剂治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）成人患者
用法用量	推荐剂量为 200mg，口服，每日两次
中国大陆首次上市时间	2024年4月
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无 ，独家药品 化合物专利保护至2034年
全球首个上市国家及时间	美国，2023年12月
是否为OTC药品	否

参照药品建议：空白对照

1. 全球首创、中美双报，无同药理作用药品

✓ 全球首个且唯一的补体旁路B因子抑制剂，全球同步递交1类新药

2. 突破性治疗品种，填补临床治疗空白

✓ PNH长期缺乏有效治疗方案，无法达到治疗目标

✓ 唯一可实现血红蛋白正常化、摆脱输血依赖的口服单药疗法，FDA/CDE突破性治疗品种认定

3. 目录内药品作用靶点、药理学机制、药学性质、给药方式均不同，且人群差异大

	盐酸伊普可泮胶囊	依库珠单抗注射液
靶点	补体旁路B因子，抑制炎症、调理作用、扩增放大环和MAC等	末端补体C5，减少MAC,但对上游片段无影响或增加
药理机制	减少BTH，有效避免EVH	较高比例BTH，无法避免EVH
药学性质	小分子抑制剂低免疫原性	C5人源化单克隆抗体的免疫原性可导致耐药和不良反应
给药方式	口服	静脉输注
人群大小	小，仅PNH	大，包括gMG，aHUS，PNH

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)为致死性罕见病，人数非常有限，疾病负担沉重；补体C5抑制剂存在持续贫血、输血依赖、提高剂量、突破性溶血等巨大未满足需求

疾病基本情况

■ 致死性罕见病，人数非常有限

- 已纳入中国《第一批罕见病目录》
- 致死性的溶血性疾病，20-40岁青壮年患者占77%¹，5年死亡率高达35%，10年死亡率50%²
- 无全国性流病数据，牡丹江地区调研发病率2.85/100万³，预估我国每年新发PNH成人患者约0.3万人

■ 疾病负担沉重

- 多系统症状和并发症：溶血性贫血100%，疲劳80%，肾功能受损65%，肺动脉高压47%，血栓44%等⁴⁻⁷
- 经济负担沉重：63%的患者没有全职工作，过去1年人均门/急诊19次，住院9次，76%直接医疗费用达到灾难性家庭卫生支出⁸
- 生活质量极差：中国PNH患者效用值仅0.76，低于农村地区胃癌患者的效用值0.86⁹

临床未满足需求

■ 补体C5抑制剂(依库珠单抗)无法实现治疗目标，患者持续贫血、输血依赖、提高用药剂量以期缓解突破性溶血等问题

- 88%未实现血红蛋白正常化(Hb \geq 12g/dL)，52%输血依赖，73%乳酸脱氢酶水平高于正常值，90%持续疲劳^{8,10,11}
- 国内外多个研究、共识显示，使用依库珠单抗的患者中，15-68%的患者提高了用药剂量，以期缓解疗效不佳导致的突破性溶血¹²
- 血液资源紧张，输血门槛高，通常为Hb $<$ 4-5g/dL且疗效仅维持1-2周^{8,13}

■ 缺乏口服给药途径

- 依库珠单抗每1-2周静脉输注一次，通常需要住院，增加医疗资源消耗和患者成本⁸
- 90%的PNH患者更喜欢口服给药而不是注射给药¹⁴

头对头临床研究显示，伊普可泮安全耐受性良好，且治疗期间出现的重度不良事件、突破性溶血、感染及侵染类疾病的发生率低于补体C5抑制剂(依库珠单抗)

■ 头对头III期临床研究APPLY-PNH显示^{15,19}，伊普可泮安全耐受性良好：

- ✓ 在研究随访期间**未发生**死亡，**未发生**导致治疗终止或中断给药的不良事件
- ✓ 与补体C5抑制剂(依库珠单抗)^{a,b}相比，重度治疗期间出现的不良事件、突破性溶血发生率**更低**，且**无**血管外溶血
- ✓ **未发生**荚膜细菌^c引起的严重感染，且感染及侵染类疾病发生率**低于**补体C5抑制剂(依库珠单抗)^{a,b} (39% vs. 49%)

		伊普可泮 n=62	补体C5抑制剂（依库珠单抗） ^{a,b} n=35
安全性	治疗期间出现的重度不良事件 ^d	5%	9%
	突破性溶血	3%	17%
	血管外溶血	0	6%
	COVID-19	8%	26%
	上呼吸道感染	3%	9%

备注：

- APPLY研究使用补体C5抑制剂的患者中，依库珠单抗占65%，Ravulizumab 占35%。
- Ravulizumab通过对依库珠单抗的特定修饰以延长半衰期，既往研究显示 ravulizumab 的疗效不劣于依库珠单抗¹⁷。
- 包括脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌或流感嗜血杆菌。
- 重度不良事件指研究者评估为症状明显、需要实质性干预，但不会危及生命的事件。

新英格兰医学杂志发表两项关键III期结果，伊普可泮实现血红蛋白正常化、摆脱输血依赖，头对头III期、真实世界对照研究中疗效均显著优于补体C5抑制剂(依库珠单抗)

- 头对头III期临床研究APPLY-PNH、APPOINT-PNH¹⁵与真实世界队列对照的APPEX¹⁶研究结果一致，均显示伊普可泮有效性显著优于补体C5抑制剂(依库珠单抗)

APPLY-PNH研究24周对比 (p < 0.001) APPOINT-PNH&APPEX研究24周对比

	伊普可泮 n=62	补体C5抑制剂 (依库珠单抗) ^{a,c} n=35	伊普可泮 n=40	补体C5抑制剂 (依库珠单抗) ^{b,c} n=85
无红细胞输注情况下，与基线相比血红蛋白水平升高≥2g/dL的患者占比	82%	2%	92%	28%
无红细胞输注情况下，实现血红蛋白≥12g/dL的患者占比	69%	2%	63%	12%
摆脱输血依赖的患者占比	95%	26%	98%	59%
平均血红蛋白升高	+3.59 g/dL	-0.04 g/dL	+4.28 g/dL	
与基线相比，FACIT-疲劳评分变化	+8.59	+0.31		

备注：

a. APPLY-PNH研究中使用补体C5抑制剂的患者中，依库珠单抗占65%，Ravulizumab 占35%。

b. APPEX研究中使用补体C5抑制剂的患者中，依库珠单抗占98%，依库珠单抗& Ravulizumab 占1%，Ravulizumab 占1%。

c. Ravulizumab通过对依库珠单抗的特定修饰以延长半衰期，既往研究显示 ravulizumab 的疗效不劣于依库珠单抗¹⁷。

FACIT：慢性病治疗功能评估

中国最新专家共识： 推荐近端补体抑制剂解决依库珠单抗疗效不佳和突破性溶血的问题

中国专家共识推荐近端补体抑制剂

- **阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识（2024年版）**¹⁸
 - 新型补体抑制剂不断获批上市，尤其是近年来开展临床试验的**近端补体抑制剂**，有望解决依库珠单抗疗效不佳的问题
 - 突破性溶血(BTH)是补体抑制剂效果不佳或失去疗效的表现。出现BTH，如当前使用C5 抑制剂，可以**转化为近端补体抑制剂**。或在提高C5 抑制剂剂量仍无效时，**转为近端补体抑制剂**

部分PNH患者依库珠单抗疗效不佳，15-68%的患者用药剂量提高，以期缓解突破性溶血

- **美国真实世界研究**：依库珠单抗提高用药剂量的患者比例为**初始期68%**，**维持期43%**，每次输注的平均剂量为**初始期859mg(比说明书提高259mg)**，**维持期1005mg(比说明书提高105mg)**¹²
- **APPLY-PNH III期临床研究**：**维持期30.4%**的患者依库珠单抗使用剂量高于说明书推荐剂量（26.1%的患者**提高剂量至1200mg/14天**，4.3%的患者**提高剂量至1500mg/14天**）¹⁹
- **中国PNH专家共识**：**20%**的患者在使用依库珠单抗时**需要调整剂量**¹⁸
- **英国血液学杂志**：**15-20%**使用依库珠单抗的患者**经常出现**突破性溶血，需要增加剂量或缩短用药周期²⁰
- **加拿大PNH共识**：增加依库珠单抗剂量(**1200mg/14天**)或缩短治疗间隔至10-12天，**以期缓解药代动力学突破性溶血**

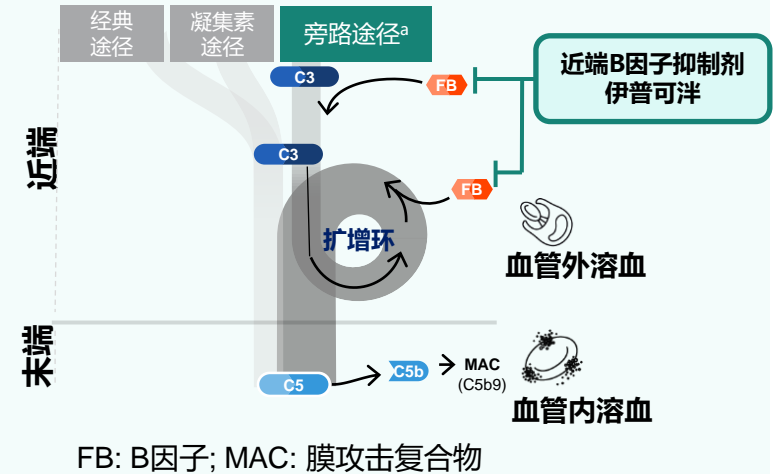
伊普可泮是全球唯一、突破性创新机制的近端补体抑制剂，全面控制溶血、摆脱输血依赖、减少感染和严重/重度不良事件、预防血栓形成，患者获益显著优于依库珠单抗

突破性创新点

- 全球首创、中美双报、1类新药
- CDE突破性治疗品种，优先审评审批
- 全球首个且唯一的口服单药疗法
- FDA孤儿药、突破性疗法认定

创新机制²³⁻³¹

- 近端旁路途径贡献了80%的补体活化产物
- 伊普可泮靶向补体近端旁路途径重要蛋白B因子，全面抑制炎症(C3a)、调理作用(C3b)、扩增放大环(C3b)以及过敏毒素(C5a)和MAC(C5b)的形成，并阻断B因子参与血栓形成的凝血酶样作用



创新点带来的患者获益

- ✓ 全面控制血管内和血管外溶血，减少突破性溶血，解决末端补体C5抑制剂(依库珠单抗) 疗效不佳、提高用药剂量的问题
- ✓ 提升血红蛋白至正常水平 (Hb≥12g/dL) ，纠正贫血，摆脱输血依赖，回归正常生活
- ✓ 避免完全抑制末端补体，头对头研究显示伊普可泮感染及侵染类疾病、治疗期间出现的重度/严重不良事件^{b,c}发生率低于补体C5抑制剂(依库珠单抗)
- ✓ 预防血栓形成，延长生存

备注：a. 旁路途径在低水平下具有持续活性，经典途径和凝集素途径除非触发，否则无活性； b. 重度不良事件指研究者评估为症状明显、需要实质性干预，但不会危及生命的事件； c. 严重不良事件指研究者评估为严重危及生命或者器官功能的事件。

根据国家医保局化药首发价自评表^a，伊普可泮为高自评点数创新药品（新机制/新靶点、突破性治疗、罕见治疗药、循证证据充分）

药品创新程度自评指标	伊普可泮的创新价值
药学部分	
1.1 新机制/新靶点	全球首个且唯一的B因子抑制剂 全球新：全球同步递交 1类新药 ，中美双报
临床价值部分	
2.1.2 突破性治疗：防治手段从有到优	CDE突破性治疗品种
2.2.1 纳入《罕见病目录》的罕见治疗药	PNH纳入 中国《第一批罕见病目录》
循证证据部分	
3.1.1 优效试验	APPLY-PNH III期临床 头对头研究 ，伊普可泮疗效显著优于补体 C5抑制剂（依库珠单抗/Ravulizumab） (p < 0.001) <ul style="list-style-type: none"> • 无红细胞输注情况下,血红蛋白水平增加≥2 g/dL: 82% vs. 2% • 无红细胞输注情况下,血红蛋白正常化 (≥12 g/dL): 69% vs. 2% • 摆脱输血依赖的患者占比 95% vs. 26%
3.2.1 随机对照试验	APPLY-PNH 随机对照 临床试验
3.3 临床试验重现性	APPOINT-PNH三期研究结果与APPLY 一致
得分	属自评点数 高 的药品

PNH：阵发性睡眠性血红蛋白尿症

备注：a.关于建立新上市化学药品首发价格形成机制鼓励高质量创新的通知（征求意见稿）²².

伊普可泮帮助罕见病患者回归正常生活，填补临床疗效、安全性和口服给药的需求，节约患者费用和医保基金，且管理难度低

弥补药品目录短板

- 现有治疗下临床未满足需求巨大，**缺乏**强效控制疾病、实现治疗目标、口服给药的治疗方案
- 伊普可泮**显著提升PNH治疗目标**，由缓解症状提升为实现血红蛋白正常化、纠正贫血，摆脱输血依赖，回归正常生活
- 伊普可泮全球首个且唯一的**口服单药疗法**

提升公共健康水平

- PNH为**致死性罕见病**，青壮年为主，疾病负担沉重
- 伊普可泮使**98%**的患者**摆脱输血依赖，回归正常工作和生活**
- **持续投资中国罕见病领域，填补临床空白**（独家适应症C3肾小球病已获CDE突破性治疗品种认定，预计2024年下半年正式递交上市申请，aHUS, gMG等罕见适应症已开展III期临床研究）

符合“保基本”原则

- 伊普可泮为罕见病PNH**临床必需治疗药物**
- **升级替代**医保目录内现有治疗药物，并减少输血、住院、并发症处理等相关费用，**节约患者费用和医保基金支出**

临床管理难度低

- PNH诊疗明确且属于罕见病，**患者人数非常有限**
- 伊普可泮适应症明确，口服给药，安全性良好，**无临床滥用风险，医保经办管理难度小**

参考文献

1. 国家卫生健康委, 2019罕见病诊疗指南.
2. Socié, G. et al. (2016), *Internal Medicine Journal*, 46(9), pp. 1044–1053.
3. 牡丹江医学院学报, 1997, 18(3):5-7.
4. Jang, J.H. et al. (2016), *Journal of Korean Medical Science*, 31(2), pp. 214–221.
5. Nishimura et al. (2004), *Medicine* vol. 83,(3),pp. 193-207.
6. Hillmen, Peter et al.(2010), *American journal of hematology* vol. 85(8),pp. 553-9.
7. Brodsky, R. A. (2014). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(18), 2804-2811.
8. 中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 患者的疾病负担研究(2024).
9. 中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症PNH患者生存状况白皮书 (2023).
10. Dingli, D. et al. (2022), *Annals of Hematology*, 101(2), pp. 251–263.
11. *Annals of Hematology* (2022) 101:251–263.
12. Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Kunzweiler C, Vu JD, Cheung HC, Duh MS. Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 May 3;14:357-369. doi: 10.2147/CEOR.S346816. PMID: 35535299; PMCID: PMC9078865.
13. Bektas, M. et al. (2020) 'Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease', *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 26(12-b Suppl), pp. S8–S14.
14. Cooper N et al. *HemaSphere* 2021;5:e566;EP1150.
15. Peffault de Latour R, Röth A et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024 Mar 14;390(11):994-1008.
16. Matthew Holt et al, comparative effectiveness of iptacopan versus c5 inhibitors in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the phase iii appoint-pnh trial and real-world apex cohort. *EBMT(2024) P074.*
17. Lee JW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):530-539.
18. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识 (2024年版) .
19. Novartis Data on File. Clinical Study Report. A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Version 1.0, Date: 6-March 2023.
20. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we(II) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol.* 2022 Jan;196(2):288-303.
21. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019 Jan;102(1):36-52.
22. 关于建立新上市化学药品首发价格形成机制鼓励高质量创新的通知 (征求意见稿).
23. Ricklin D et al. *Nat Immunol* 2010;11:785–97.
24. Schubart A et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:7926–31.
25. Janeway CA Jr et al. *Innate Immunity In: Janeway CA Jr et al. eds. Immunobiology 5th ed. New York, NY. Garland Science 2001.*
26. Harboe M, Mollnes TE. *J Cell Mol Med* 2008;12:1074–84.
27. Risitano AM et al. *Lancet Haematol* 2021;8:e344–54.
28. Harboe M, et al. *Clin Exp Immunol.* 2004 Dec;138(3):439-46.
29. *Nat Struct Mol Biol* 2007 Mar;14(3).
30. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 May 07; 552: 17–22.
31. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-5105.