

# 阿可替尼胶囊 (康可期<sup>®</sup>)

阿斯利康 (无锡) 贸易有限公司

本次申请新适应症:

单药用于既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 患者

- ✓ 优化分子结构, 靶点选择性高<sup>19,20</sup>
- ✓ MAIC分析显示**安全性更优**\*<sup>8</sup>, **弥补目录短板**
- ✓ 疗效持久, 缓解率高; **mPFS长达66.1个月, 中国患者获益一致**<sup>++ 10,11</sup>
- ✓ 权威指南一致**优先推荐**<sup>12-18</sup>
- ✓ **降低患者经济负担, 医保基金影响小**

\*MAIC分析显示, SAE、高血压、出血、AE导致剂量减少的不良事件发生率低于建议参照药

## 01 基本信息

- CLL/SLL高发于老年患者<sup>1</sup>，多合并高血压等心血管疾病<sup>2</sup>，出血风险高<sup>3</sup>，影响治疗预后<sup>4-6</sup>，增加经济负担<sup>7</sup>
- 阿可替尼胶囊靶点选择性高，具有**更好的安全性特性\***，同时具有**良好的经济性优势**

\*MAIC分析显示，SAE、高血压、出血、AE导致剂量减少的不良事件发生率低于建议参照药

## 02 安全性

- MAIC分析显示，对比泽布替尼，阿可替尼治疗复发/难治CLL的**SAE、任意级别的出血、高血压发生风险更低**<sup>8</sup>

## 03 有效性

- 有效降低死亡风险<sup>9</sup>，**mPFS长达66.1个月，中国患者获益一致**<sup>++ 10,11</sup>
- 用于复发/难治CLL获**国内外权威指南一致优先推荐**<sup>12-18</sup>

## 04 创新性

- **优化分子结构，靶点选择性高**<sup>19,20</sup>，可降低脱靶效应相关不良事件发生风险，疗效持久<sup>21,10</sup>
- FDA 授予**“突破性疗法”资格认定和快速审批**<sup>22</sup>

## 05 公平性

- **优化BTKi治疗选择，且不额外增加基金压力**

<sup>^</sup>基于ASCEND III期复发/难治CLL患者IdR/BR对照试验  
<sup>++</sup>基于ACE-CL-001复发/难治CLL/SLL及中国复发/难治CLL患者试验  
BTKi: 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

# 阿可替尼胶囊靶点选择性高，具有更好的安全性\*，同时具有良好的经济性优势

\*MAIC分析显示，SAE、高血压、出血、AE导致剂量减少的不良事件发生率低于建议参照药

## 药品基本信息

通用名	阿可替尼胶囊
医保适应症	既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者
本次申请新增医保适应症	单药用于 <b>既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 患者</b>
大陆地区同通用名药品上市情况	<b>无</b>
用法用量	本品推荐剂量为100mg，每日两次
注册规格	100mg
在中国大陆首次上市时间	2023年3月
全球首个上市国家/地区及上市时间	美国，2017年11月
是否为OTC药品	否

## 参照药品建议：泽布替尼胶囊

- **相同靶点及给药途径：**同为BTK抑制剂，同为口服胶囊
- **目录内相同适应症：**泽布替尼医保目录内适应症包括阿可替尼申请新增适应症复发/难治CLL/SLL
- **使用广泛：**国内临床使用广泛，是复发/难治CLL/SLL的主要BTKi治疗方案
- **临床指南：**同为NCCN优先推荐、CSCO I级推荐药物

## 对比参照药优势

- **靶点选择性更高**<sup>20</sup>：阿可替尼是全球首个新一代BTKi分子；结构优化，增强对BTK的特异性识别，降低脱靶效应<sup>20</sup>
- **安全性更优：**基于MAIC分析，治疗复发/难治CLL的SAE、任意级别的出血、高血压发生风险更低<sup>8</sup>；同时基于INF-PFS，疗效相当
- **降低患者经济负担：**基于MAIC分析，不良事件发生率更低\*<sup>8</sup>，节约处理成本

# CLL/SLL高发于老年人群，多合并高血压等心血管疾病，出血风险高，影响治疗预后，增加经济负担

## 疾病基本情况

- 我国CLL年新发患者约4000余人<sup>23, 24</sup>，CLL/SLL**高发于老年人群**，我国患者平均诊断年龄为62岁<sup>1</sup>
- 我国60岁以上老年人群有54.4%患有**高血压等心血管疾病**<sup>2</sup>；且接受治疗的CLL患者具有**较高的出血风险**<sup>3</sup>
- BTKi长期持续性治疗是CLL/SLL的首选治疗，因此CLL/SLL患者BTKi用药的**安全性和耐受性是重要的考量因素**

## 临床未满足需求

- **安全性和耐受性**
  - CLL/SLL患者BTKi治疗需长期用药，对药物安全性和耐受性要求高
  - **合并症对于CLL患者预后具有不利的影响**，≥2项合并症的患者较≤1项患者PFS差 (71.7 vs 90.2 个月， $p < 0.001$ )<sup>4</sup>，**合并高血压的患者OS较短** (HR:1.4, 95% CI: 1.2-1.6)，死亡风险增加<sup>5</sup>
  - 器官功能障碍或一般状况差的患者需要耐受性更好的治疗方式<sup>4,6</sup>
- **经济负担重**
  - 根据一项国内真实世界回顾性疾病负担研究，CLL/SLL患者由于既往BTKi治疗引起心血管相关不良事件，带来年均**住院次数增加**至2.4次，房颤相关**次均住院费用增加**0.93万元 ( $P < 0.001$ )，给患者带来额外的经济负担<sup>7</sup>

# 对比泽布替尼，阿可替尼胶囊降低SAE、高血压、出血、AE导致剂量减少的风险

## 对比泽布替尼胶囊的安全性\* 8

不良反应	基于MAIC分析的结果		
	阿可替尼	泽布替尼	OR (95% CI)
<b>SAE</b>	31%	42%	<b>0.61</b> (0.39-0.97)
<b>高血压 (任何级别)</b>	5%	24%	<b>0.18</b> (0.09-0.37)
<b>高血压 (≥3级)</b>	3.8%	15%	<b>0.22</b> (0.09-0.54)
<b>任何级别的出血</b>	28%	42%	<b>0.54</b> (0.34-0.87)
<b>导致剂量减少的AE</b>	4%	12%	<b>0.30</b> (0.14-0.67)

## 说明书收载的安全性信息

- 最常见 (≥20%) 的任何级别的药物不良反应包括：感染、头痛、腹泻、青肿、骨骼肌肉疼痛、恶心、疲乏和皮疹。最常报告的 (≥5%) ≥3级药物不良反应包括感染 (17.6%)、中性粒细胞减少症 (14.2%) 和贫血 (7.8%)

## 全球临床试验及上市后不良反应情况

- 自全球首次上市 (2017年11月1日) 至今，**未收到来自监管部门的要求、安全性警告、黑框警告、撤市信息等**
- 结合对现有累积疗效和安全性数据的分析，均表明**已获批的适应症中阿可替尼胶囊有利的获益-风险特征**



# 阿可替尼长期随访OS获益，降低死亡风险；mPFS达66.1个月，中国患者获益一致

长期生存获益，III期确证性研究证实，相较于IdR/BR降低31%的死亡风险<sup>9</sup>

研究	中位随访时间	PFS	OS
ASCEND <sup>9</sup>	阿可替尼 46.5个月；IdR/BR 45.3个月	42个月PFS率： 阿可替尼 62%；IdR/BR 19%	42个月OS率： 阿可替尼 78%；IdR/BR 65%

mPFS长达66.1个月，中国患者获益具有一致性<sup>10, 11</sup>

研究	中位随访时间	ORR	PFS	OS	EFS	DOR
ACE-CL-001 单臂研究 <sup>10</sup>	52.6个月	90%	66.1个月 72个月PFS率：45%	未达到	53.8个月 72个月EFS率：37%	60.1个月
中国患者 单臂研究 <sup>11</sup>	14.4个月	83.3%	未达到 12个月PFS率：94.9%	未达到 12个月OS率：96.7%	/	未达到

疗效与泽布替尼一致<sup>8</sup>

对照药	研究	INV-PFS	HR (INV-PFS)
泽布替尼	MAIC研究 <sup>8</sup>	24个月INV-PFS率：阿可替尼 76%；泽布替尼78%	0.90, 95%CI: 0.60-1.36

<sup>9</sup> 复发/难治CLL患者口服阿可替尼100mg每日两次直至疾病进展或出现不可接受的毒性，或开始接受研究者选择的IdR或BR。共310例患者（阿可替尼，n=155；IdR，n=119；BR，n=36）入组。IdR/BR：idelalisib（艾德拉尼）联合利妥昔单抗，及苯达莫司汀联合利妥昔单抗

<sup>10</sup> 单臂、多中心、1/2 期研究；在研究的剂量递增部分，患者分别分配在剂量为100、175、250和400 mg每日一次和100 mg或200 mg每日两次（BID）阿可替尼的剂量队列。在研究的第2阶段，给予患者口服阿可替尼100 mg BID或200 mg QD的治疗，随后改为100 mg BID，直到出现疾病进展或不可耐受的毒性。共入组134例复发/难治CLL/SLL患者，数据截至2021年7月15日

<sup>11</sup> 单臂、开放标签、多中心、1/2 期研究；复发/难治CLL患者接受阿可替尼100mg治疗，每天两次，28天为一个周期，直到疾病进展或因其他原因停止治疗。共纳入来自中国20家研究中心的60名患者，数据截至2022年6月28日

<sup>8</sup> 基于ASCEND研究（阿可替尼 vs IdR/BR）与ALPINE研究（泽布替尼 vs 伊布替尼）的MAIC分析

# 阿可替尼胶囊获国内外权威指南一致优先推荐

## 国内外权威指南一致优先推荐



自2020年起至2024年被《NCCN指南：慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)》  
**连续优先推荐用于复发/难治CLL/SLL** <sup>12-16</sup>



《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南(2024年版)》 **I 级推荐用于复发/难治CLL** <sup>17</sup>

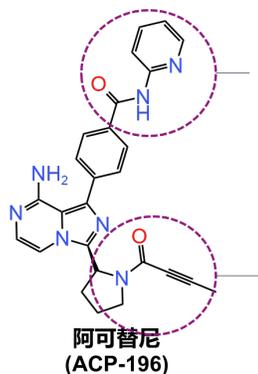
《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 恶性血液病诊疗指南 (2024年版)》 **I 级推荐用于复发/难治CLL** <sup>18</sup>

## 国家药监局药品审评中心《技术审评报告》 <sup>25</sup>

阿可替尼现有临床试验数据均可提示本品治疗R/R CLL患者具有**良好的临床获益**，尤其是对于预后不良的del[17p]和IGHV无突变的亚组人群。结合全球关键性III期研究的长期随访数据以及中国研究中R/R CLL队列的有效性数据，审评认为本品单药用于治疗**中国R/R CLL患者可以获得与境外研究有效性数据一致的长期治疗获益**

# 阿可替尼胶囊优化分子结构，靶点选择性高，进一步提高安全性，疗效持久

## 创新点主要机理：优化分子结构，更高选择性



### 2-吡啶苯甲酰胺基：

- 增加氢键位点，**增强对BTK的特异性识别**<sup>20</sup>

### 2-丁炔酰胺基：

- 降低内在反应性，**亲电性**低于含丙烯酰胺基的其他BTKi<sup>20</sup>，可能**降低脱靶效应**

**>99%结合仅BTK一个靶点，阿可替尼胶囊选择性更高**<sup>19</sup>

激酶结合数量	阿可替尼胶囊	伊布替尼	泽布替尼
>99% Bound	<b>1 (BTK)</b>	13	4
>90% Bound	4	25	13
>65% Bound	7	37	19

## 患者获益：提升疗效，降低不良反应与药物毒性

- **进一步提高安全性**：阿可替尼作为新一代高选择性BTK抑制剂，对非靶点激酶（EGFR/ITK/TEC等）亲和力弱<sup>20</sup>，可降低脱靶效应相关不良事件发生风险<sup>21</sup>
- **持续抑制、疗效持久**：在给予推荐处方剂量时，12小时内外周血BTK占有率维持在95%以上，保证BTK持续抑制失活<sup>20</sup>；mPFS达66.1个月<sup>+ 10</sup>

**FDA 授予阿可替尼复发/难治CLL/SLL适应症“突破性疗法”认定和“优先审评”资格**<sup>22</sup>

# 阿可替尼胶囊优化BTKi治疗选择，且不额外增加基金压力

## 提升公共健康

- 延长慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者生存期，降低患者用药风险，提升全民健康水平

## 符合“保基本”原则

- 总体安全性良好，降低不良反应发生率，将有效节约医疗资源利用与医保基金支出
- 阿可替尼胶囊复发/难治 CLL/SLL纳入医保将优化BTKi治疗选择，且不额外增加基金压力

## 弥补目录短板

- 与参照药物相比，拥有更长的随访数据，mPFS达66.1个月<sup>+ 10</sup>
- 降低高血压、出血等不良反应发生率，优化临床治疗安全性

## 不增加临床管理难度

- 适应症范围明确，不需要额外的检测手段，不存在临床滥用的可能

1. 2022 China DRG Database
2. 中国老年高血压管理指南2023. 中华高血压杂志,2023,6(31)6
3. Dina M Gifkins, et al. Blood, 2015; 126(23):3268. Abstract
4. Goede V et al. Haematologica. 2014;99(6):1095-1100
5. Noomi V et al. Association between hypertension and overall survival in chronic lymphocytic leukemia (Poster). Poster Presented at: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) October 6-9, 2023
6. Thurmes P et al. Leuk Lymphoma. 2008;49(1):49-56
7. 柳茵, 等. 不同Bruton酪氨酸激酶抑制剂相关心血管不良事件和出血结局分析: 一项基于区域信息化平台的慢性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤队列研究. 2023年中国药学会药物经济学年会, 6月 (PE087)
8. Kittai AS, et al. Am J Hematol. 2023 Dec;98(12):E387-E390
9. Ghia, Paolo et al. HemaSphere 6(12):p e801, December 2022
10. Richard RF, et al. 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 10–13, 2022; New Orleans, Louisiana
11. Yang S, et al., 2023 EHA. Abstract: PB1929
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (2020 Version 4). [EB/OL]; <http://www.nccn.org>
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (2021 Version 4). [EB/OL]; <http://www.nccn.org>
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (2022 Version 1). [EB/OL]; <http://www.nccn.org>
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (2023 Version 1). [EB/OL]; <http://www.nccn.org>
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (2024 Version 1). [EB/OL]; <http://www.nccn.org>
17. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 2024CSCO淋巴瘤诊疗指南.[EB/OL]
18. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 2024CSCO恶性血液病诊疗指南.[EB/OL]
19. Podoll T, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2023 Jan;384(1):173-186
20. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252
21. Estupinan HY, et al. Front Cell Dev Biol . 2021 Mar 11;9:630942
22. FDA Drug Databases: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=210259>
23. Liu W, et al. Aging (Albany NY). 2022; 14(7):3175-3190
24. 陈丹, 等.慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤靶向治疗的最新研究进展. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(2):643-646
25. 阿可替尼胶囊 (JXHS2200121) 申请上市技术审评报告 (2023年11月)