

瑞派替尼片（擎乐®）

申报企业：再鼎医药贸易（苏州）有限公司

目前唯一获批用于晚期胃肠间质瘤四线标准治疗的药物¹！

全球首个新型激酶“开关控制抑制剂”²⁻⁴

- **双重**作用机制，同时抑制“开关口袋”和“活化环”
- **精准**抑制**各种**KIT/PDGFR原发及继发突变

中位OS和PFS显著延长⁵，权威指南I级推荐，填补临床空白

- 中位OS延长至**18.2个月**，死亡风险明显降低**59%**
- 中位PFS延长至**6.3个月**，疾病进展或死亡风险显著降低**84%**
- 2021CSCO/2022NCCN/2021ESMO四线治疗**唯一1级推荐**⁶⁻⁸

安全可耐受，改善患者生活质量

- TEAE多为**1-2级**，3/4级TEAE与安慰剂相近⁹
- **92%**患者未发生TEAE相关停药，**91%**患者未发生TEAE相关减量⁹
- 相对其他TKI安全性良好

1. 瑞派替尼片说明书。

2. Smith BD, et al. Cancer Cell. 2019;35(5): 738–751.

3. Hemming ML, et al. Ann Oncol. 2018;29(10):2037–2045.

4. Qinlock [package insert]. Waltham, MA: Deciphera Pharmaceuticals, Inc; 2020.

5. M. von Mehren, et al. ESMO 2021 Poster: 1540P.

6. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南2021.人民卫生出版社.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) (Version 1.2022)

8. Casali PG, et al. Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):20–33.

9. Von Mehren M, et al. Presented at the 2021 ESMO Congress Virtual Meeting, September 16–21, 2021. Poster: 1540P.

目录

- 01.** 瑞派替尼的基本信息
- 02.** 瑞派替尼的安全性信息
- 03.** 瑞派替尼的有效性信息
- 04.** 瑞派替尼的创新性信息
- 05.** 瑞派替尼的公平性信息



一、基本信息：瑞派替尼是目前**唯一**获批用于晚期胃肠间质瘤四线标准治疗药物

- 药品通用名称：瑞派替尼片
- 注册规格：50mg
- 是否为独家：是
- 药品类别：西药
- 当前是否存在专利纠纷：否
- 上市许可持有人：Deciphera Pharmaceuticals, LLC
- 中国大陆首次上市时间：2021年3月
- 批准文号：国药准字HJ20210022
- 全球首个上市国家：美国
- 全球首次上市时间：2020年5月
- 是否为OTC药品：否
- 参照药品选择：无
- 参照药品选择理由：瑞派替尼是无论医保目录内外，全球唯一获批用于晚期胃肠间质瘤四线标准治疗的药物，也是权威指南在该领域唯一 I 级推荐的药物。

适应症

本品适用于**既往接受过3种或以上激酶抑制剂（包括伊马替尼）的晚期胃肠间质瘤（GIST）成人患者的治疗。**

用法用量

本品的推荐剂量为**150mg，每日一次，口服给药**，可与食物同服或空腹服用，直至出现疾病进展或无法耐受的毒性。

疾病情况

● 疾病情况与发病率

胃肠间质瘤（GIST）全球发病率约为**1-1.5/10万¹**，我国每年约有2~3万人新发。GIST对传统放化疗不敏感，晚期患者的治疗以TKI靶向治疗为主。

● 临床治疗需求未被满足

1. GIST易发生耐药，且疾病进展迅速，**临床亟需可突破耐药的药物**：随着继发耐药突变基因的出现，现有二三线治疗疾病很快进展，III期临床结果显示无明显生存获益。
2. GIST后线患者易出现用药不耐受，**临床亟需安全可耐受药物**：一线伊马替尼治疗继发性耐药后，后线治疗几乎所有患者均出现毒副作用，特别是肝肾毒性，多需要进行药物剂量和间歇期的调整，停药现象较为常见，影响疗效且后线治疗很难标准化。
3. GIST继发基因突变复杂，**临床亟需能够广泛抑制各种突变的药物**：晚期GIST难治的原因主要是继发突变常见且多发多变；既往药物突变敏感谱局限，只能控制部分继发性突变。

二、安全性：临床研究结果显示，瑞派替尼具有良好的安全性和耐受性

国际多中心III期研究INVICTUS结果显示：

瑞派替尼安全性良好

- ✓ 最常见的治疗过程中出现的AE多数为**1~2级**，3/4级TEAE与安慰剂相近。
- ✓ **92%**患者未发生TEAE相关停药，**91%**患者未发生TEAE相关减量。

瑞派替尼可稳定改善患者生活质量

- ✓ 对5个关键生活质量指标进行评估发现，瑞派替尼组表现为生活质量的**改善**，而安慰剂组则表现为**恶化**。

中国桥接研究结果显示：

瑞派替尼在中国晚期GIST患者仍具有良好的安全性和耐受性：

- ✓ 与全球III期INVICTUS研究结果一致，AE以**1~2级**为主；
- ✓ 与INVICTUS研究结果相比，**未出现**新的不良事件。

优选项，n(%)	瑞派替尼		安慰剂	
	任何级别(n=85)	3-4级(n=85) ^a	任何级别(n=43) ^b	3-4级(n=43) ^{a,b}
发生率≥15%的TEAEs				
脱发	44(52)	N/A	2(5)	N/A
疲乏	40(47)	3(4)	10(23)	1(2)
恶心	35(41)	3(4)	5(12)	0
腹痛	34(40)	6(7)	13(30)	2(5)
便秘	32(38)	1(1)	9(21)	0
肌痛	31(37)	1(1)	5(12)	1(2)
腹泻	28(33)	1(1)	6(14)	1(2)
食欲下降	25(29)	1(1)	9(21)	2(5)
手足综合征	19(22)	0	0	0
呕吐	19(22)	3(4)	3(7)	0
头痛	18(21)	0	2(5)	0
外周水肿	18(21)	1(1)	3(7)	0
关节痛	17(20)	0	2(5)	0
体重下降	17(20)	0	5(12)	0
贫血	16(19)	9(11)	8(19)	6(14)
皮肤干燥	16(19)	0	5(12)	0
肌肉痉挛	16(19)	0	2(5)	0
血胆红素升高	15(18)	1(1)	2(5)	0
呼吸困难	13(15)	0	0	0
高血压	13(15)	6(7)	2(5)	0
失眠	13(15)	0	6(14)	0
发生率>4%的其他3-4级TEAEs				
低磷酸盐血症	9(11)	4(5)	0	0
脂肪酶升高	9(11)	4(5)	1(2)	0

参数，n(%)	瑞派替尼 (n=85)	安慰剂 (n=44) ¹
任何导致剂量中断的TEAEs	24(28)	10(23)
任何导致减量的TEAEs	8(9)	1(2)
任何导致治疗中止的TEAEs	7(8)	5(12)
任何导致死亡的TEAEs ²	6(7)	10(23)

二、安全性：目录内同类药品比较和真实世界结果显示，瑞派替尼有良好的安全性和耐受性



与目录内前三线药物相比：

- 依据说明书信息，瑞派替尼作为四线用药，相对于其他TKI安全性良好。



真实世界研究显示：

- 瑞派替尼真实世界的安全性良好，与INVICTUS研究结果基本一致；
- 不良反应以1~2级为主，未发现新的不良反应。

AE分类	AE	伊马替尼 ¹		舒尼替尼 ²		瑞戈非尼 ³		瑞派替尼 ⁴	
		所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
全身性疾病	水肿	76.7	9.0	NA	NA	NA	NA	17	1.2
	疲乏/虚弱 ^a	69.3	11.7	22	5	52	4	42	3.5
胃肠道系统疾病	恶心	58.1	9.0	27	1	20	2	39	3.5
	呕吐	37.4	9.2	17.4	0.4	17	<1	21	3.5
	腹痛	57.2	13.8	NA	NA	60	8	36	7
	腹泻	56.2	8.1	40	4	47	8	28	1.2
	粘膜炎/口腔炎	9.2	5.4	29	1	40	2	11	0
	食欲下降 ^b	31.1	6.6	33	1	31	<1	27	1.2
皮肤及皮下组织类疾病	脱发	11.9	4.3	5	NA	24	2	52	0
	皮疹	38.1	7.6	14	1	30	7	NA	NA
	手足综合征	NA	NA	14	4	67	22	21	0
心血管系统疾病	高血压	NA	NA	15	4	59	28	14	7
实验室检查异常	贫血 ^c	32	4.9	26	3	75	3	2	0
	中性粒细胞减少	11.5	3.1	53	10	16	3	10	0
	血小板减少	NA	NA	38	5	13	1	NA	NA
	蛋白尿	NA	NA	NA	NA	59	3	NA	NA

a:瑞派替尼中仅指疲乏或乏力，不包括虚弱；b:伊马替尼，舒尼替尼中指厌食/神经性厌食症；c:舒尼替尼，瑞戈非尼和阿伐替尼中贫血指血红蛋白降低；NA未报道

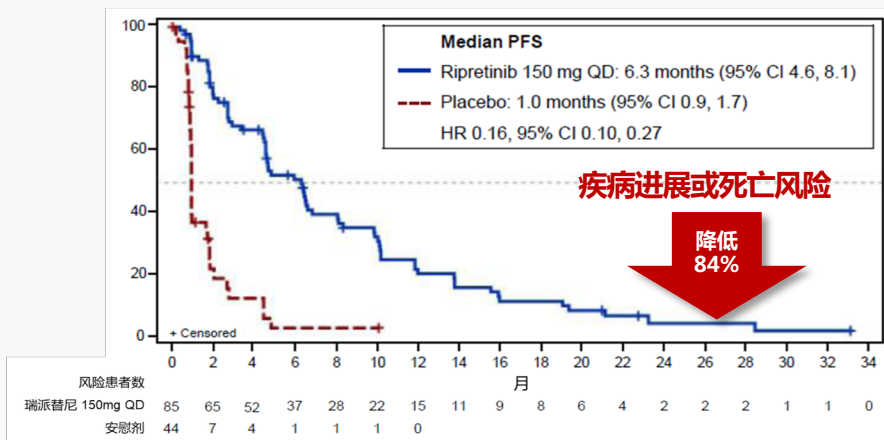
1.GLEEVEC® (imatinib mesylate) tablets, prescribing information, US, 2017.09
 2.SUTENT (sunitinib malate) capsules, prescribing information, US, 2019.05
 3.STIVARGA® (regorafenib) tablets, prescribing information, US, 2017.04

4.QINLOCK™ (ripretinib) tablets, prescribing information, US, 2020.05
 5.李健等. 真实世界中瑞派替尼治疗中国晚期胃肠间质瘤患者的疗效和安全性. (已投稿9月份召开的CSCO会议)

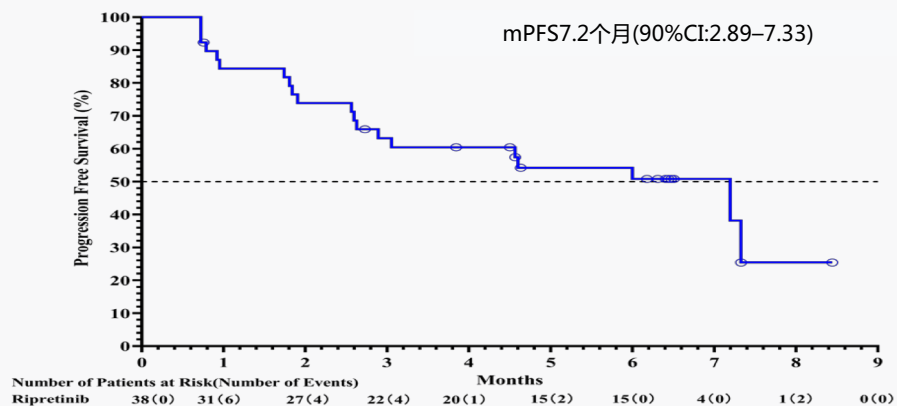
三、有效性：国内外临床研究均显示中位PFS显著延长，有效控制疾病

有效延缓疾病进展

INVICTUS III期研究：mPFS为6.3个月



4L中国桥接研究：mPFS为7.2个月

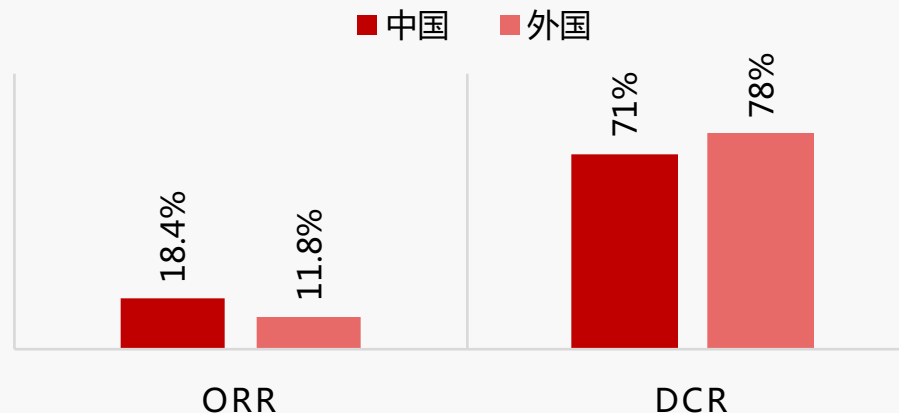


有效控制疾病

客观缓解率：国外人群达**11.8%**，中国人群达**18.4%**

疾病控制率：国内外均**超过70%**

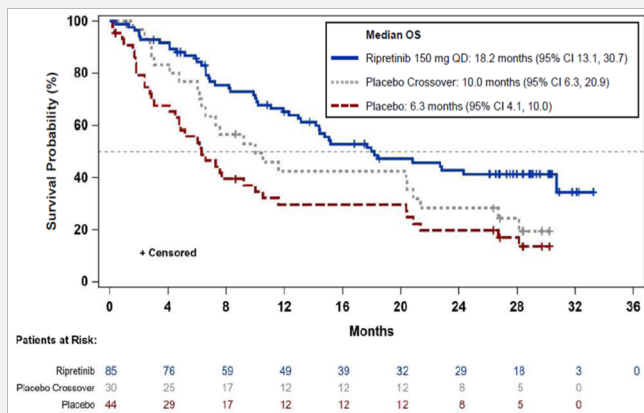
参数	中国桥接研究	INVICTUS
ORR	18.4%	11.8%
确认的PR	7例	10例
SD(≥6周)	20例	56例
PD	10例	16例
DCR(CR+PR+SD≥6周)	71%	78%



三、有效性：临床研究显示中位OS达18.2个月，且可稳定改善患者生活质量

显著延长总生存时间

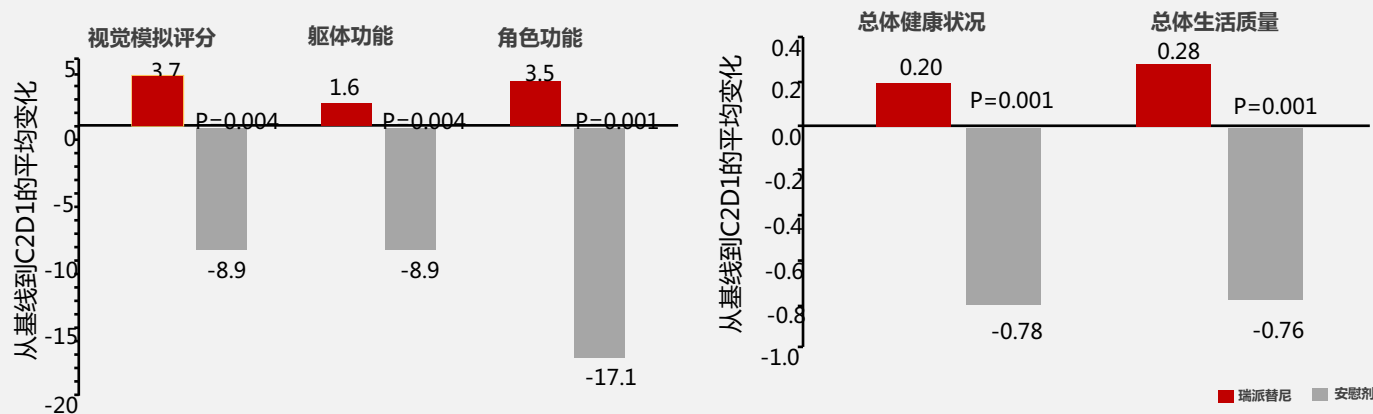
- INVICTUS研究显示瑞派替尼中位OS可达**18.2个月**；
- 中国桥接研究中位OS目前尚未达到；中外晚期GIST人群中的1年OS率均在**65%**



	中国桥接研究 (N=38)	INVICTUS (N=85)
事件, n (%)	16 (42%)	46(54%)
删失, n (%)	22 (58%)	39(46%)
OS 6 个月, % (95% CI)	81.5% (65.05, 90.72)	84.3% (74.5, 90.6)
OS 12 个月, % (95% CI)	65.0% (47.38, 77.97)	65.1% (53.6, 74.5)

稳定改善生活质量

- 对5个关键生活质量指标进行评估发现，瑞派替尼组表现为生活质量的改善，而安慰剂组则表现为恶化



三、有效性：瑞派替尼是权威指南唯一I级推荐的GIST四线标准治疗药物

国内外权威指南四线治疗唯一I级推荐

CSCO

《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南2021》指出经过伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼治疗失败的胃肠间质瘤的治疗，**1A类证据I级别推荐瑞派替尼。**

中国临床肿瘤学会（CSCO） 胃肠间质瘤诊疗指南2021			
内容	I级推荐	II级推荐	III级推荐
伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼治疗失败的GIST	瑞派替尼[®] (1A类证据)	阿伐替尼 [®] (2A类证据)	

NCCN

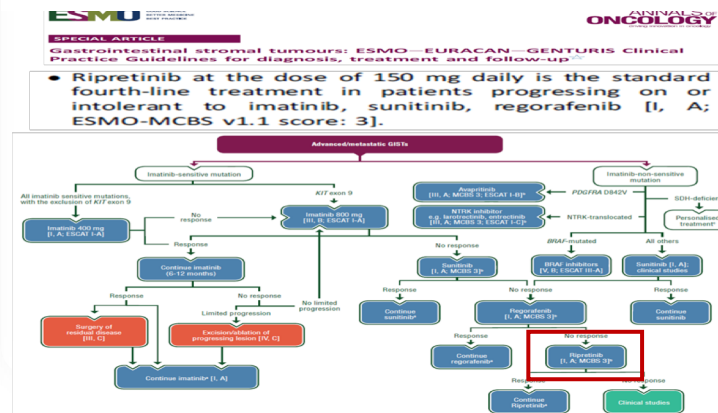
《美国国家综合癌症网络（NCCN）胃肠间质瘤指南2022.V1版》指出经过伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼治疗失败的胃肠间质瘤的治疗，**I类证据推荐瑞派替尼。**

Printed by Lingying Chai on 2/6/2022 9:55:22 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN Guidelines Version 1.2022 Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)				
SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR UNRESECTABLE, PROGRESSIVE OR METASTATIC DISEASE				
First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy	Fourth-line therapy	Additional options after progression on approved therapies ^{6,6}
Preferred Regimen • Imatinib ^{1,2} (category 1) for sensitive mutations or for PDGFRA exon 18 mutations (excluding the D842V mutation)	Preferred Regimen • Sunitinib ^{3,9} (category 1) • Dasatinib ³ for patients with PDGFRA exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including the PDGFRA D842V mutation)	Preferred Regimen • Regorafenib ^{5,8} (category 1)	Preferred Regimen • Ripretinib 150 mg daily ¹⁰ (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Avapritinib ³ • Cabozantinib ¹⁰ • Selpercatinib + TKI ¹¹ • Nilotinib ^{12,13} • Pazopanib ¹⁴ • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) ^{10,15} • Sorafenib ¹⁶⁻¹⁸

ESMO

《2021欧洲肿瘤内科学会（ESMO）/欧洲罕见成人实体肿瘤参考网（EURACAN）/欧洲遗传性肿瘤风险综合征参考网（GENTURIS）临床实践指南：胃肠间质瘤的诊断、治疗和随访》指出经过伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼治疗至疾病进展或对这些药物不耐受的胃肠间质瘤患者，**1A类证据I级别推荐瑞派替尼作为四线标准治疗方案。**



CDE《技术审评报告》中关于瑞派替尼有效性的结论：在包括伊马替尼在内的3种及3种以上激酶抑制剂治疗后的晚期GIST患者中，本品对比安慰剂，具有显著突出的疗效，显著延长了患者的生存，中国患者初步获益/风险特征与全球患者一致。**预期本品将为既往接受过三种及以上激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期GIST患者提供有效的治疗选择。**

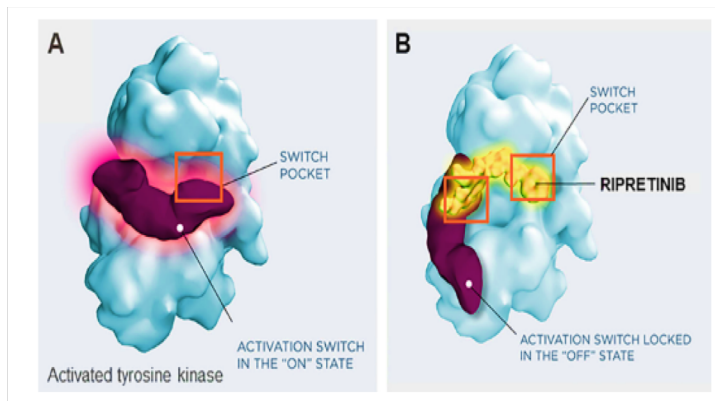
1. CSCO胃肠间质瘤诊疗指南2021.

2. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)(Version 1.2022).

3. Esmo Guidelines Committee and G. E. a. clinicalguidelines@esmo.org (2021).

4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 瑞派替尼片申请上市技术审评报告.

四、创新性：瑞派替尼是全球首个新型的激酶“开关控制”抑制剂，突破了GIST耐药治疗困境



持续锁定活化环

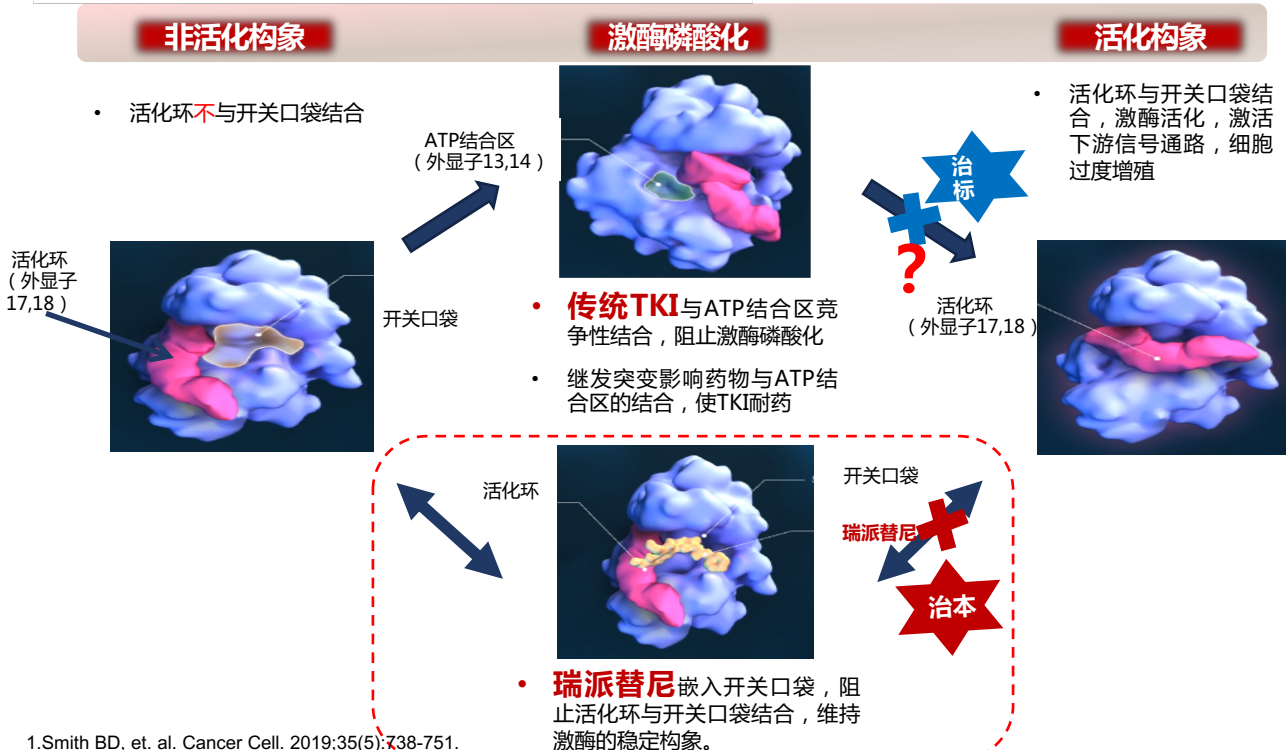
将激酶锁定在非活化(“关”)的状态

精准结合开关口袋

阻止活化环与开关口袋结合

机制创新：

- 瑞派替尼是全球**首个**新型的激酶“开关控制”抑制剂，被纳入优先审评审批，是我国**首个**且**唯一**获批用于晚期胃肠间质瘤四线标准治疗的药物。
- 不同于传统TKI药物，其双重作用机制能有效克服各种耐药突变且不受ATP浓度影响，精准抑制各种KIT/PDGFR原发及继发突变，**填补**了我国GIST四线临床治疗**空白**。
- 2022年6月，荣获德国HTA评审部门**最高等级**“**重大突破**”评级（该评级历史申请通过率不超过**2%**）。



应用创新：

- 唯一**一个**在晚期耐药胃肠间质瘤III期临床研究中获得生存获益的药物，作用靶点更集中，同类药品中不良反应更低，**减少**患者因**不良反应造成的其他治疗或用药连带成本**；
- 轻度肝功能损害患者和老年患者中**无需进行剂量调整**，安全性、耐受性好；
- 一天一次，口服给药，片剂常温储存，患者**依从性高**，是海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区**首个**“带药离岛”的临床急需药品。

五、公平性：瑞派替尼的纳入可有效填补GIST四线医保用药空白

GIST四线患者治疗获益

- 胃肠间质瘤（GIST）全球发病率约为1-1.5/10万，该肿瘤对传统放化疗不敏感，晚期GIST患者治疗以TKI靶向治疗为主，易发生耐药且疾病进展迅速。
- 瑞派替尼可精准抑制多种突变，打破晚期耐药困境，有效延长患者的生存期，改善生活质量，填补了GIST四线无药可治的空白。

符合“保基本”原则

- 全球首个新型激酶“开关控制”抑制剂，改变GIST前三线耐药后无药可用的困境。
- GIST发病率约为1-1.5/10万，国际上属于罕见病，四线患者人群更少，四线用药费用对医保基金影响小。
- 为造福我国更多四线GIST患者，瑞派替尼上市一年后主动降价，新挂网价远低于国际医保价格，具有成本效益优势。

填补目录GIST四线用药空白

- 瑞派替尼上市前，已接受过多靶点TKI治疗后疾病进展的GIST患者预后较差，我国尚无有效治疗药物获批，亟待有效治疗药物改善患者生存（来源：国家药监局《技术审评报告》）。
- 瑞派替尼是唯一批准的GIST四线标准治疗药物，同时也是权威指南在该领域唯一I级推荐的药物，如能纳入医保将填补医保目录在该治疗领域的空白。

临床管理难度低

- 瑞派替尼使用前无需基因检测，适应症明确，用药人群清晰，无临床滥用或超说明书使用风险。
- 同类药品中副作用更低，轻度肝功能损害患者和老年患者也无需进行剂量调整。
- 一天一次，口服给药，便于临床用药管理，是海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区首个“带药离岛”临床急需药品。

瑞派替尼片

晚期胃肠间质瘤（GIST）成人患者四线标准治疗用药

安全可耐受

- 最常见的治疗过程中出现的AE多数为**1~2级**，3/4级TEAE与安慰剂相近¹；
- 持续稳定改善患者健康状况和生活质量²。

临床疗效佳

- 中位OS延长至**18.2个月**，死亡风险明显降低**59%**³；
- 中位PFS延长至**6.3个月**，疾病进展或死亡风险显著降低**84%**³。

机制全球新

- 全球**首个**新型的激酶“开关控制”抑制剂⁴⁻⁶；
- 我国**唯一**获批用于晚期胃肠间质瘤四线标准治疗的药物⁷，突破耐药胃肠间质瘤治疗困境。

填补医保空白

- 瑞派替尼的纳入将**填补**四线临床用药和医保目录空白；
- **无需基因检测**，适应症明确，无临床滥用风险。

1. Von Mehren M, et al. Presented at the 2021 ESMO Congress Virtual Meeting, September 16–21, 2021. Poster: 1540P.
2. Heinrich MC, et al. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 11535–11535.
3. M. von Mehren, et al. ESMO 2021 Poster: 1540P.

4. Smith BD, et al. Cancer Cell. 2019;35(5): 738–751.
5. Hemming ML, et al. Ann Oncol. 2018;29(10):2037–2045.
6. Qinlock [package insert]. Waltham, MA: Deciphera Pharmaceuticals, Inc; 2020.
7. 瑞派替尼片说明书。