

全球首个获批的新一代高选择性布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 (BTKi)

适应症：治疗既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者

阿可替尼胶囊
(康可期[®])

阿斯利康 (无锡) 贸易有限公司

- ✓ 唯一* mOS长达约5年的BTKi
- ✓ MAIC分析显示, 安全性更优
- ✓ 权威指南一致**优先推荐**
- ✓ 降低患者经济负担

*截止至2023年6月30日

mOS: 中位总生存期

MAIC: Matching-adjusted indirect comparison 基线匹配校正非直接对比

01 药品基本信息

- 阿可替尼胶囊是全球首个获批的新一代高选择性BTKi;
- MCL存在预后差、耐受性不足等未满足需求;

02 安全性

- 安全性更优**¹，≥3级房颤发生率低²;

03 有效性

- 疗效更优**¹，唯一*mOS长达约5年²;

04 创新性

- 优化分子结构，更高选择性^{3,4}，进一步提升疗效和安全性;

05 公平性

- 升级BTKi治疗选择，且不额外增加基金压力⁵;

基本信息

- **通用名：阿可替尼胶囊**
- **适应症：**治疗既往至少接受过一种治疗的**成人套细胞淋巴瘤**（MCL）患者
- **用法用量：**本品推荐剂量为100mg，每日两次。
- **注册规格：**100mg
- **药品在中国大陆首次上市时间：**2023年3月
- **目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**无
- **药品全球首个上市国家/地区及上市时间：**美国，2017年11月
- **是否为OTC药品：**否

参照药品建议为**伊布替尼胶囊**

- **MCL适应症、作用靶点一致**，伊布替尼胶囊该适应症是国内**唯一获完全批准[#]**的目录内BTKi #其他目录内BTKi该适应症为附条件批准
- **全球及国内首个上市，临床使用经验最丰富**，随访时间最长的BTKi
- **疗效最可比**，目前阿可替尼临床研究数据仅与伊布替尼具有间接对比可能性
- 均获**国内外权威指南推荐**（NCCN、CSCO、CACA等）
- **国际典型HTA指定参照药品：**“伊布替尼已纳入医保，且是治疗复发/难治MCL的BTKi标准治疗方案”

对比参照药优势

- MAIC分析显示，疗效更优，显著提升**CR** ($p < 0.01$)¹，唯一***mOS**长达约**5年**²
- MAIC分析显示，安全性更优，显著**降低房颤**($p < 0.001$)、**血小板减少**($p < 0.01$)等不良事件发生率¹
- 进一步改善患者的健康结局，并**降低经济负担**，具有良好的经济性优势⁶

疾病基本情况

- 在我国，套细胞淋巴瘤（MCL）占有淋巴瘤病例的3.07%。
- 大陆地区发病率约为0.22/10万人/年，**年发患者约3000多人**⁵。
- MCL兼具**侵袭性**和惰性的特点，大多数患者初始治疗**无法治愈**，需要二线挽救治疗。10%~15%的MCL细胞形态呈“母细胞样变”，侵袭性较高，**预后差**。¹⁴
- **BTKi**是目前复发/难治MCL的**标准治疗方案**。

MACE: 心血管相关不良事件

临床未满足需求

- 生存期短
 - 既往治疗下的复发/难治患者**mOS仅22.5个月**⁷;
 - 母细胞样/多形性亚型复发后**mOS仅约12.8个月**⁸。
- 耐受性不足
 - 第一代BTKi的**脱靶效应**，通常与治疗出现的不良事件相关，如**房颤、出血、腹泻、和皮疹等**⁹;
 - 社区实践中**停药率高达23%~49%**。^{10,11,12}
- 经济负担重
 - 根据一项国内真实世界回顾性疾病负担研究，既往BTKi治疗与MACE和出血事件风险升高相关，因此增加医疗资源利用与患者经济负担：**MACE相关年均住院增加至3.6次，房颤相关住院次均费用增加3.1万**（5.4万 vs. 2.3万，P<0.001）。¹³

说明书收载的安全性信息

- 本品的总体安全性特征是基于1040例在临床试验中接受本品单药治疗的恶性血液疾病患者的汇总数据。本品治疗患者时最常见 ($\geq 20\%$) 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。¹⁵
- 基于ACE-LY-004研究数据，从套细胞淋巴瘤患者中观察到的安全性特征与阿可替尼单药治疗在其他恶性血液疾病患者中观察到的**安全性特征一致**。¹⁵

全球临床试验及上市后不良反应情况

- 全球超过**40,000名患者临床使用经验**（截至2022年9月）；¹⁶
- 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**。

阿可替尼胶囊 vs. 伊布替尼胶囊

- MAIC分析显示，对比伊布替尼，阿可替尼胶囊**显著降低** ≥ 3 级房颤/房扑（0% vs 4.6%， $p < 0.001$ ）、血小板减少（4% vs 11.1%， $p < 0.01$ ）等**不良事件发生率**。¹

唯一*mOS长达约5年的BTKi²

	研究	mPFS (月)	mDoR (月)	mOS (月)	母细胞样/多形性亚型 mOS (月)
阿可替尼	ACE-LY-004	22	28.6	59.2**	36.3 ¹⁷
伊布替尼	PCYC-1104-CA	13	17.5	22.5	12.8 ⁸

(非头对头研究，不用于直接比较)

➤ 既往伊布替尼治疗下的复发/难治患者mOS仅22.5个月⁷，阿可替尼胶囊是**唯一*mOS长达约5年**的BTKi²。

MAIC分析显示，疗效更优¹

	ORR (%)	CR (%)
阿可替尼, %	73.9	33.8
伊布替尼, %	64.6	18.9
P	<0.05	<0.01

➤ 对比伊布替尼ORR (74% vs 65%, p<0.05) 和CR (34% vs 19%,p<0.01) **显著提升**。¹

国内外权威指南一致优先推荐

NCCN

- 自2017年起即被《NCCN指南：B细胞淋巴瘤（2023.V2）》**优先推荐**；¹⁸



- 《CSCO淋巴瘤诊疗指南（2023版）》**I级推荐**；¹⁹



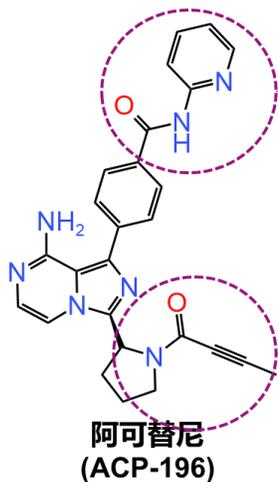
- 《套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南（2022年版）》**优选推荐**。¹⁴

国家药监局药品审评中心尚未发布《技术审评报告》

创新点主要机理：优化分子结构，更高选择性^{3,4}

注册分类：化学药品5.1

>99%结合仅BTK一个靶点，阿可替尼胶囊**选择性更高**



2-吡啶苯甲酰胺基：

- 增加氢键位点，**增强对BTK的特异性识别**

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伊布替尼，泽布替尼和奥布替尼，可能**降低脱靶效应**

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

患者获益：提高疗效，降低不良反应与药物毒性

- 阿可替尼胶囊由于其疗效上的突破，被 FDA 授予 “**突破性疗法**” 资格认定；²⁰
 - **持续抑制**：在给予推荐处方剂量时，外周血中BTK占有率始终维持在95%以上，保证BTK持续抑制失活²¹；
 - **疗效持久**：中位随访38.1个月，mPFS为22个月，mDOR为28.6个月，**mOS为59.2个月**²。
- 降低脱靶效应相关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³，且药代动力学显示体内蓄积潜力较低²¹。

符合“保基本”原则

- 严重不良事件发生率低，将有效**节约医疗资源利用与医保基金支出**。
- 阿可替尼胶囊纳入医保将**升级BTKi治疗选择**，且不额外增加基金压力（年发患者约**3000多人**）。

弥补目录短板

- **明显延长患者生存期**，且严重不良事件发生率低。

对公共健康的影响

- **延长复发/难治性套细胞淋巴瘤患者的生存期**，提升全民健康水平。

临床管理便利

- 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. Telford C, et al. Clin Ther. 2019 Nov;41(11):2357-2379.e1.
2. Wang M, et al. Poster presented at the Pan Pacific Lymphoma Conference; August 9-13, 2021; Big Island, HI.
3. Kaptein A et al. Presented at: ASH; December 1-4, 2018; San Diego, CA. Abstract #1871.
4. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252.
5. 2022 DRG database
6. Naranjo M, Rubio Ponce R. ECONOMIC EVALUATION OF ACALABRUTINIB FOR PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA IN MEXICO. VALUE IN HEALTH, 2022.
7. Michael L. W, et al. Blood. 2015;126(6): 739-745.
8. Sharman J et al. Br J Haematol. 2021;192(4):737-746.
9. Estupiñán HY, et al. Front Cell Dev Biol . 2021 Mar 11;9: 630942.
10. Mato AR, et al. Haematologica . 2018 May;103(5):874-879.
11. Sharman JP, et al. Blood. 2017; 130_4060.
12. Winqvist M, et al. Haematologica . 2019;104(5): e208-e210.
13. 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)
14. 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会. 中华血液学杂志, 2022,43(7): 529-536.
15. 康可期中国产品说明书3月21日
16. 阿斯利康全球数据库
17. 2022EHA poster 1131
18. NCCN B细胞淋巴瘤 V2 2023. CSCO 淋巴瘤 2022
19. CSCO 淋巴瘤 2023
20. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=210259>
21. Wang M. et al. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121) 659-667