



他克莫司颗粒  
(爱尔可复®)

安斯泰来制药 (中国) 有限公司

# 目录

## CONTENTS

1

药品基本信息

2

安全性

3

有效性

4

经济性

5

创新性

6

公平性

# 1. 药品基本信息 1/2

- ◆ 通用名：**他克莫司颗粒**。
- ◆ 注册规格：**0.2mg, 1mg**。
- ◆ 中国大陆首次上市时间：**2020年8月26日**。
- ◆ 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**共1家**。
- ◆ 全球首个上市国家/地区及上市时间：**2001年, 日本**。
- ◆ 是否为OTC药品：**否**。
- ◆ 参照药品建议：**他克莫司胶囊**。

## 适应症

- 预防儿童肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应
- 治疗儿童肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应

## 用法用量

- 预防儿童肝移植排斥反应  
本品口服初始剂量应为**0.15-0.30 mg/kg/天**，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续24小时静脉滴注，剂量为0.05 mg/kg/天。
- 预防儿童肾移植排斥反应  
本品口服初始剂量应为**0.15-0.30 mg/kg/天**，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续24小时静脉滴注，剂量为0.1mg/kg/天。

# 1. 药品基本信息 2/2

## 疾病基本情况

- 中国儿童实体器官移植近年来发展迅速，2019年儿童肝、肾移植分别占有所有肝肾移植人群的**17.7%**和**2.9%**，其中，肝移植例数2020年已增加至**1178例**，成为全世界儿童肝移植年开展例数最多的国家。
- 以胆道闭锁、遗传代谢性疾病为主的3岁以下婴幼儿逐渐成为国内儿童肝移植手术最主要的受者群体。

## 未满足的治疗需求

- 医保目录内常用于治疗儿童肝肾移植的免疫抑制剂为他克莫司胶囊0.5mg和1mg，我国约80%儿童肝移植受者为3岁以下，低龄儿童存在无法吞咽胶囊或吞咽困难问题
- 我国儿童肝移植以小于3岁患儿居多。该阶段的婴幼儿受者与成人不同，一般需要口服液或混悬液剂型。目前国内尚缺少专用于儿童移植受者的免疫抑制剂的适宜剂型
- 他克莫司属于狭窄治疗指数（NTI）药物，对治疗剂量和血药浓度有精准的要求，儿童体重较轻且药代动力学与成人差异大，儿童肝肾移植排斥反应发生率高于成人，现有他克莫司胶囊规格较大，儿童移植受者微调剂量较困难
- 他克莫司颗粒剂型可配置混悬液，更方便儿童服药，0.2mg小规格更有利于儿童微调剂量，并且口味甜，儿童接受度更高

## 2. 安全性

### 国内外不良反应情况发生情况

- 各国家或地区监管部门未发布任何黑框警告或撤市信息。
- 目前的累积数据和公司核心安全数据保持一致，他克莫司的获益-风险特征保持有利。

### 药品说明书记载的安全性信息

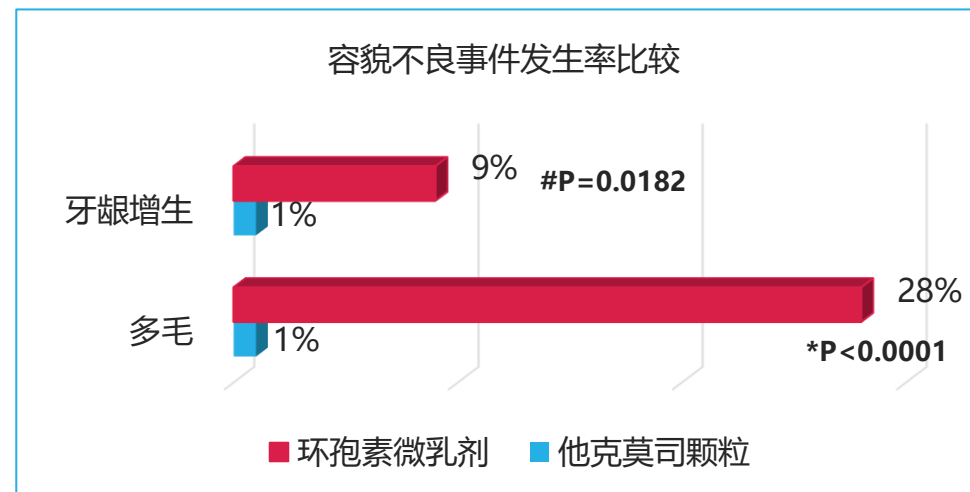
- 由于患者的基础疾病和同时使用多种药物，通常很难确立与免疫抑制剂相关的不良反应。
- 最常报告的不良反应（发生率>10%）为震颤、肾损害、各种高血糖状况、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠。

### 与目录内同类药品安全性方面优势和不足

**他克莫司颗粒跟环孢素微乳剂相比：整体不良事件发生率相似，但容貌相关(多毛与牙龈增生)的不良事件显著减少**

- 一项为期12个月，欧洲多中心、开放标签平行对照、随机III期临床研究
- 185位儿童肝移植受者（小于16岁）按1:1随机地接受他克莫司颗粒+激素双联疗法或环孢素微乳剂\*+激素+硫唑嘌呤三联疗法

\*本研究中使用的环孢素微乳剂为口服溶液或口服胶囊



### 3. 有效性 1/4

• 国内外众多循证证据和临床指南，一致推荐他克莫司颗粒应用于儿童肝肾移植受者的免疫抑制治疗

2004

- ✓ 欧洲多中心、开放标签平行对照、随机III期临床研究：**他克莫司颗粒可显著降低儿童肝移植受者术后排斥反应发生率**

2009

- ✓ 《KDIGO肾移植受者管理临床实践指南》：**推荐他克莫司作为一线CNI药物**

2019

- ✓ 欧洲多中心、单臂、IV期研究：**他克莫司颗粒给药后谷浓度可作为监测他克莫司暴露量的可靠指标**

2021

- ✓ 中国《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》：**推荐他克莫司颗粒适用于儿童受者**

**药品审评报告摘要：**本品申请的儿童肝肾移植适应症已在国外进行了临床试验并获批。申请人提供了他克莫司胶囊剂和颗粒剂用于儿童肝肾移植的国外上市临床研究数据。在欧洲儿童肝移植患者中开展的颗粒剂III期试验FG-506-01-13为他克莫司颗粒用于儿童肝移植提供了关键疗效数据。在欧洲儿童肾移植患者中开展的胶囊剂III期研究FG 506-02-03为他克莫司胶囊用于儿童肾移植提供了关键疗效数据。日本胶囊剂和颗粒剂转换研究显示两种剂型的PK以及疗效无显著差异，可以为颗粒剂桥接胶囊剂临床数据提供支持。

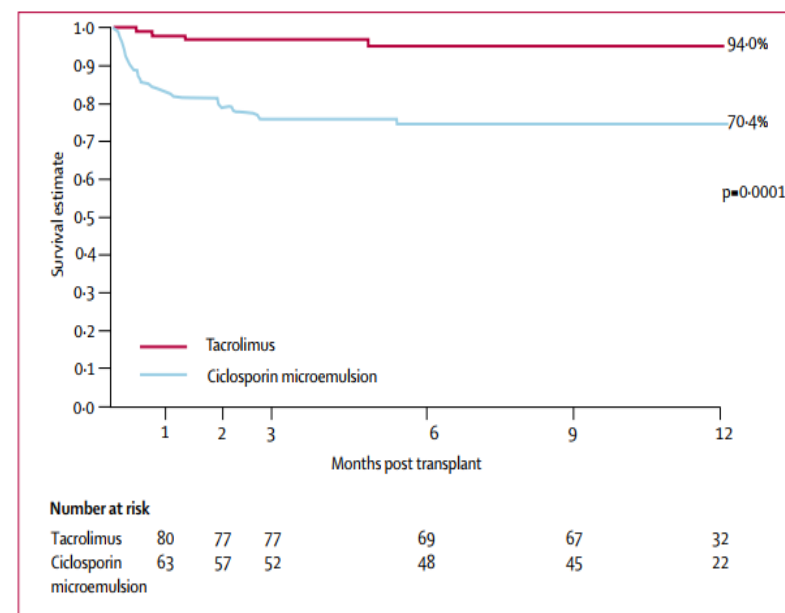
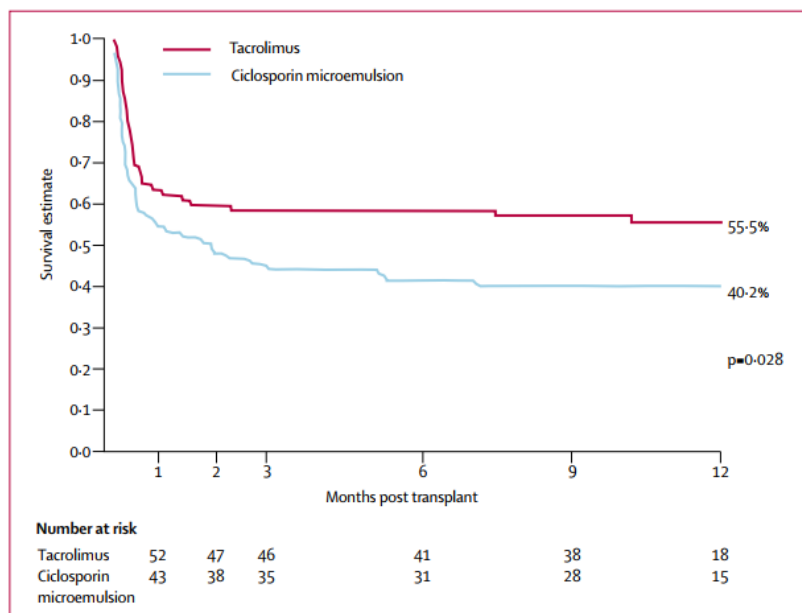


### 3. 有效性 2/4

➤ 与环孢素微乳剂相比，他克莫司颗粒可显著降低儿童肝移植受者术后排斥反应发生率

- 一项为期12个月，欧洲多中心、开放标签平行对照、随机III期临床研究
- 185位儿童肝移植受者（小于16岁）按1:1随机地接受他克莫司颗粒+激素双联疗法或环孢素微乳剂\*+激素+硫唑嘌呤三联疗法

\*本研究中使用的环孢素微乳剂为口服溶液或口服胶囊；



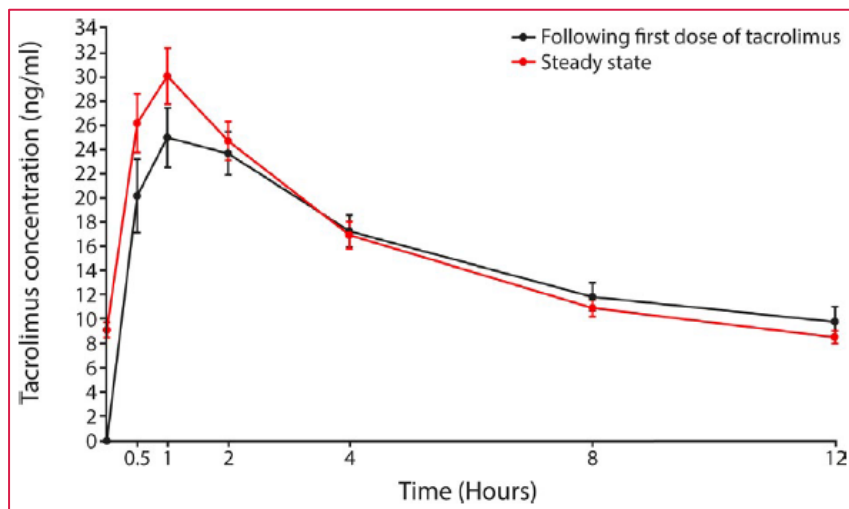
- Kaplan-Meier分析显示，术后12个月时，他克莫司颗粒组经活体证实的无急性排斥反应的儿童受者占比显著高于微乳化环孢素组 (55.5% vs. 40.2%，P=0.0288)
- Kaplan-Meier分析显示，他克莫司颗粒组治疗结束时经病理证实的无激素抵抗性急性排斥反应的儿童受者占比显著高于微乳化环孢素组 (94.0% vs. 70.4%，P<0.0001)



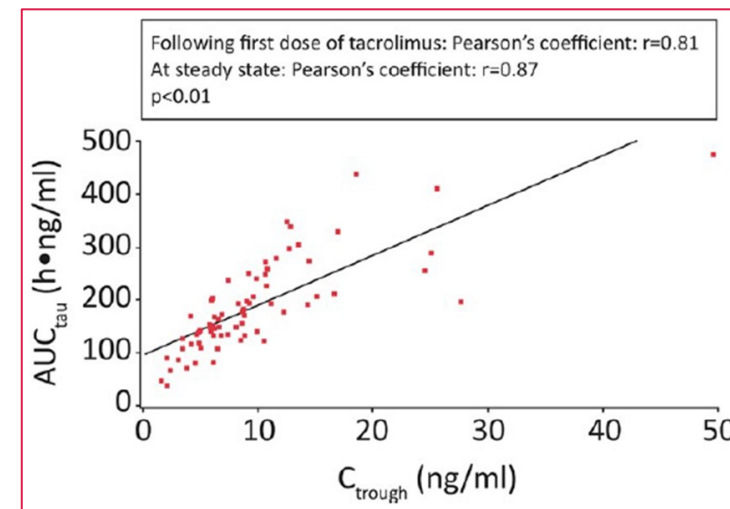
### 3. 有效性 3/4

➤ 与其他他克莫司剂型一致，儿童移植受者服用他克莫司颗粒后谷浓度可作为监测他克莫司暴露量的可靠指标

- 他克莫司是狭窄治疗指数 (NTI) 药物，浓度过低可导致免疫抑制不足引起排斥反应；浓度过高则导致不良事件的发生。
- 通过监测谷浓度，可以比较方便地了解移植患儿体内他克莫司血药浓度状况，从而决定是否调整剂量。



- 一项多中心 (英国、西班牙、德国、比利时、波兰和法国6国10个中心)、单臂、IV期研究
- 共纳入52例初次接受肝 (n=20)、肾 (n=15)、心脏移植 (n=17) 的儿童移植受者



- 38例移植受者有2个监测时间点的PK数据可用于分析 (肝移植, N=14; 肾移植, N=12; 心脏移植, n=12), 其中66%的受者年龄<5岁
- 首次给药和稳态下, 儿童移植受者给予他克莫司颗粒后约1小时全血他克莫司浓度即达到峰值
- 首次给予他克莫司颗粒及达到稳态时, 全血他克莫司AUCtau与Ctrough强相关 (泊松系数: r=0.81 (首次给药后) r=0.87 (稳态时), P<0.01)
- 初始儿童器官移植受者服用他克莫司颗粒后全血他克莫司谷浓度和AUC相关性强



## 3. 有效性 4/4

- 《KDIGO肾移植受者管理临床实践指南》推荐他克莫司作为一线CNI药物使用
- 儿童肝移植受者需要基于体重更精准给药，同时婴幼儿需要口服液和混悬液剂型
- 最新发布的中国《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》推荐他克莫司颗粒适用于儿童移植受者治疗

### 2009年《KDIGO肾移植受者管理临床实践指南》

#### 他克莫司推荐

**2.1: We recommend using a combination of immunosuppressive medications as maintenance therapy including a CNI and an antiproliferative agent, with or without corticosteroids. (1B)**

**2.2: We suggest that tacrolimus be the first-line CNI used. (2A)**

**2.2.1: We suggest that tacrolimus or CsA be started before or at the time of transplantation, rather than delayed until the onset of graft function. (2D tacrolimus; 2B CsA)**

2.1: 建议维持治疗联合使用免疫抑制药物，包括**CNI**和抗增殖类药物，使用或不使用激素。(1B)

2.2: 建议**他克莫司作为一线CNI药物使用**。(2A)

\*说明: 推荐强度分1级recommend、2级suggest或未分级, 证据质量分AHigh、BModerate、CLow或DVery low

类别	儿童受者	成人受者
剂量	一般基于体重给药	可用标准剂量
剂型	婴幼儿需要口服液和混悬液剂型	丸剂, 片剂

### 2021年《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》

#### 他克莫司颗粒推荐

**2.5.6 儿童移植受者: 他克莫司颗粒适用于儿童受者, 也适用于吞咽困难或需精准剂量调整的成人受者。儿童肝移植和**

**3.1.1 给药方案基本因素考虑: (1) 剂型品规。①用于器官移植适应证的他克莫司有注射液、口服液、胶囊、片剂、缓释胶囊、缓释片剂和颗粒剂等多种剂型(见表2), 应根据受者的治疗需要和药品保障情况选择<sup>[1-4]</sup>。②剂型品规之间的替代更**

- 国内首部由临床和药学专家共同制定的他克莫司在实体器官移植应用的专家共识
- **推荐他克莫司颗粒适用于儿童受者**, 也适用于吞咽困难或需精准剂量调整的成人受者
- 推荐器官移植受者他克莫司剂型品规选择应根据受者的治疗需要和药品保障情况选择



### 他克莫司颗粒是目前国内唯一专用于儿童肝肾移植的免疫抑制剂

#### 主要创新点

- 2018年本品获得CDE优先评审和免临床资格。
- 2019年本品纳入NHC《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》。他克莫司颗粒是目前国内唯一获批的专用于儿童肝肾移植的免疫抑制剂，作为创新的颗粒剂，本品兼具儿童适宜的最小规格（0.2mg）和良好的口感，有效填补了临床空白。

#### 该创新带来的 疗效或安全性 方面的优势

- 目前国内儿童移植以肝为主，80%的肝移植儿童为3岁以下，创新的颗粒剂型和混悬液满足了低龄儿童患者的用药需求，提高患者依从性。
- **他克莫司是狭窄治疗指数（NTI）药物**，浓度过低可导致免疫抑制不足引起排斥反应；浓度过高则导致不良事件的发生。随着儿童患者的生长发育和体重增长，经常需要调整药物剂量，本品利于儿童精准给药，提高儿童患者的服药依从性和长期存活。
- 口感较好（甜味）更贴近低龄儿童的口感偏好，利于提高患者的服药适宜性。

## 6. 公平性

### 所治疗疾病大陆地区年发病患者总数

- 2020年肝移植新增手术例数为1178例，2019年肾移植新增手术例数为347例。

### 是否能弥补药品目录保障短板

- 他克莫司作为NTI类药物，且儿童移植受者药代动力学与成人差异较大，用药依从性较差，易导致急性排斥反应，同时受到服药便利性、药物味道等多种因素的影响。目前，目录内尚未存在专用于儿童移植受者的免疫抑制剂型。

### 临床管理难度

- 本品属于特药范围，处方管理严格，人群及适应症定义明确，便于临床用药管理，降低超说明书滥用风险。