



甲磺酸阿帕替尼片（艾坦®）

——联合注射用卡瑞利珠单抗（艾瑞卡®）一线治疗晚期肝细胞癌



江苏恒瑞医药股份有限公司

2023.7



阿帕替尼
Apatinib Mesylate Tablets

目 录

CONTENTS

Part 01 基本信息

Part 02 安全性

Part 03 有效性

Part 04 创新性

Part 05 公平性



【通用名】甲磺酸阿帕替尼片（艾坦®）

【注册规格】0.425g, 0.375g, 0.25g

【中国大陆首次上市时间】2014.12

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】独家

【全球首个上市国家/地区及上市时间】中国

【是否为OTC药品】否

【适应症】

1. 本品单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。患者接受治疗时应一般状况良好（目录内，2023年协议到期续约）
2. 本品单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者（目录内，2023年协议到期续约）
3. 本品联合注射用卡瑞利珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗（此次申报新增）

【用法用量】不可切除或转移性肝细胞癌一线：甲磺酸阿帕替尼250 mg，口服每日1次，餐后半小时服用，连续服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，联合卡瑞利珠单抗200 mg/次，静脉注射每2周1次

【参照药品建议】信迪利单抗+贝伐珠单抗

【选择理由】CSCO指南明确推荐了靶免联合方案为最高等级I级推荐。信迪利单抗+贝伐珠类似物是目录内唯一靶免联合用药方案，卡瑞利珠单抗+阿帕替尼作为1A类证据也迅速获2022CSCO指南 I 级推荐用于肝癌一线治疗

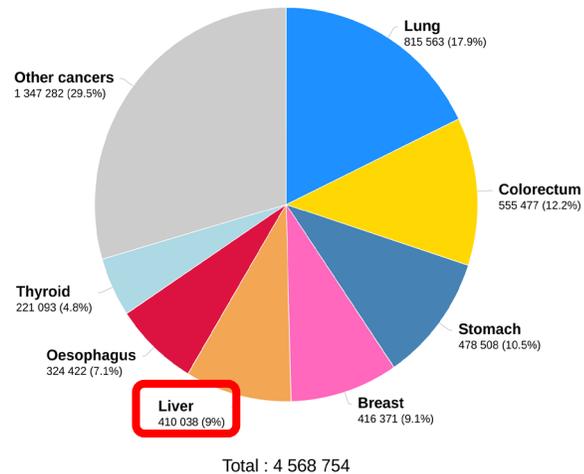


- 肝癌治疗棘手，预后恶劣，发病率与病死率之比高达1:0.8~0.9；
- 中国肝癌新发病例和死亡病例均约占全球的一半，5年生存率仅有12.1%，严重地威胁我国人民的健康和生命^{1,2}；
- 我国年新增肝癌患者40万人，肝癌患者大多数确诊时已达中晚期，手术切除机会有限³

我国肝癌发病率高，死亡率高，疾病负担重

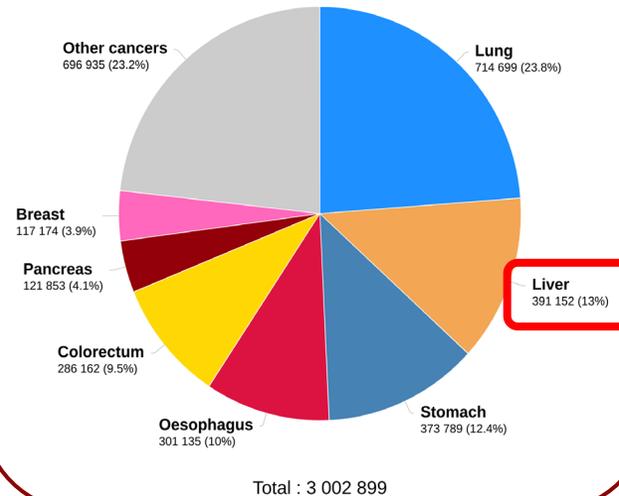
2020年中国癌症发病率⁴

Estimated number of new cases in 2020, China, both sexes, all ages

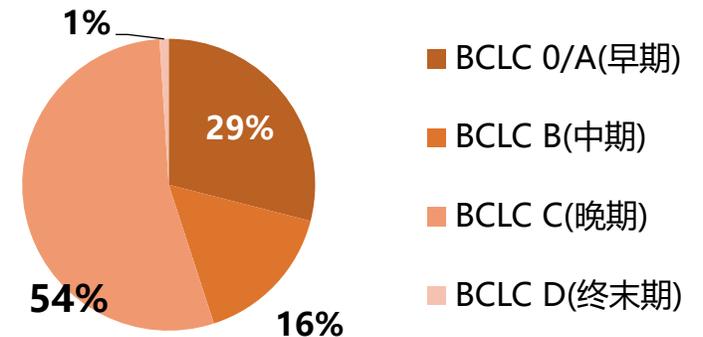


2020年中国癌症死亡率⁴

Estimated number of deaths in 2020, China, both sexes, all ages



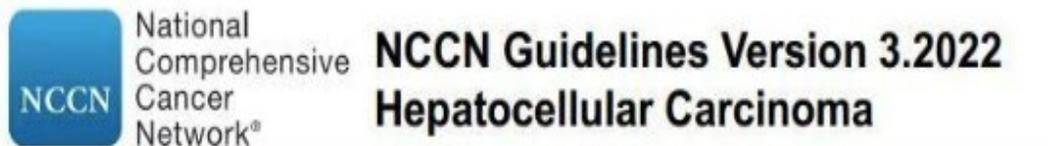
2017年，中国6241例HCC患者的真实世界研究显示，70%的患者处于中晚期³



1. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249;
 2. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南2022.
 3. Zhong JH, et al. Oncotarget. 2017;8:18296-18302.

4. GLOBOCAN 2020

靶免联合是指南推荐一线治疗晚期HCC的首选方案



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{a,b,c,1}

免疫联合抗血管生成方案调整为一线治疗唯一的“优选方案”

Other Recommended Regimens

- Sorafenib (Child-Pugh Class A) [(category 1) or B7]^{d,e,2,3}
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)^{4,5} (category 1)
- Durvalumab⁶
- Pembrolizumab⁷ (category 2B)

索拉非尼、仑伐替尼从既往的“优选方案”移至“其他推荐方案”

6.1 晚期HCC一线治疗策略选择

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能Child-Pugh A级或较好的B级 (≤7分)	索拉非尼 (1A类证据)； 奥沙利铂为主的系统化疗 (1A类证据)； 仑伐替尼 (1A类证据)； 多纳非尼 (1A类证据)； 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (1A类证据)；	亚砷酸注射液 (2A类证据)； 阿可拉定 (1B类证据)；	仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗 (2B类证据)； 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗 (2B类证据)； 索拉非尼联合奥沙利铂

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
	信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (1A类证据)； 度伐利尤单抗联合替西木单抗 (1A类证据)； 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗 (1A类证据)	具有肝癌适应证的现代中药制剂，如槐香痛注射液/口服液、消癌平(通关藤)注射液/口服液等 (2A类证据)； 度伐利尤单抗 (1A类证据)	为主的系统化疗 (2B类证据)

免靶联合方案：
 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗
 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类
 似物
 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼



未满足的临床需求

目前靶免联合治疗方案数量有限，年治疗费用高昂。阿帕替尼联合卡瑞利珠方案提供更多样化和安全有效的肝癌一线靶免治疗选择。

- 双艾治疗组最常见的TRAE为高血压、AST升高、蛋白尿等，最常见3-4级TRAE为高血压、AST升高及ALT升高，与两个研究药物既往的安全性数据一致，**无新的安全信号，且可管理**
- 相比于其他两个靶免方案——贝伐珠单抗联合免疫，**无胃肠道穿孔、出血、动脉血栓**等易危及生命的不良事件

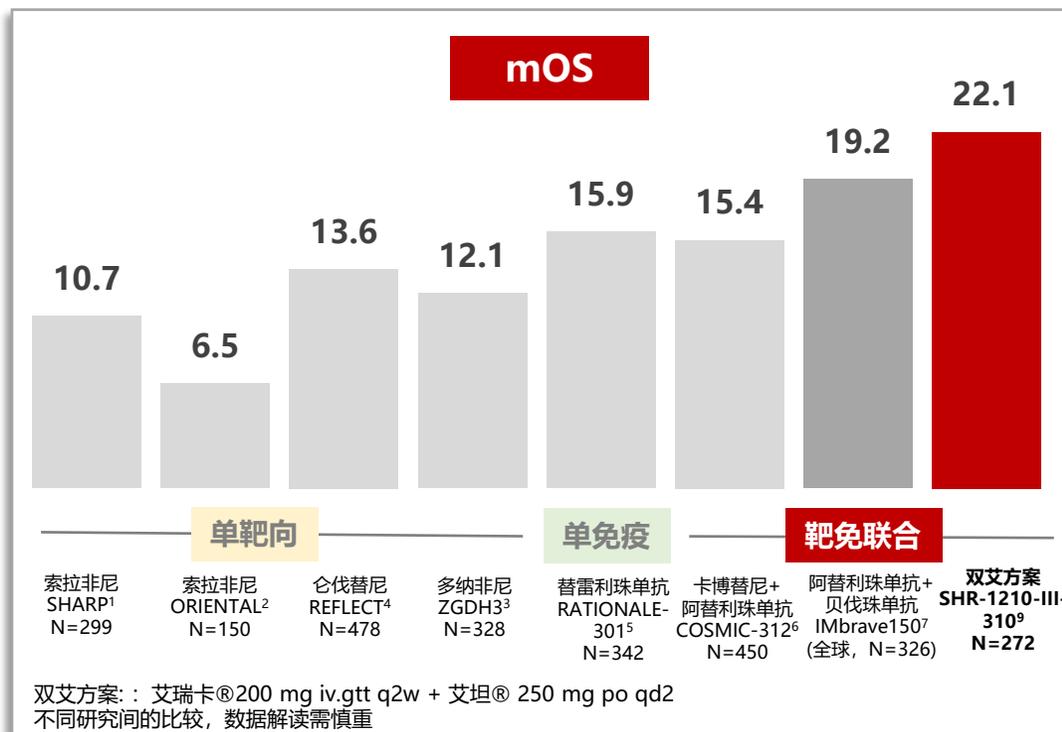
	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼		索拉非尼	
	任意级别	3-4级	任意级别	3-4级
高血压	189 (69.5)	102 (37.5)	116 (43.1)	40 (14.9)
AST升高	147 (54.0)	45 (16.5)	99 (36.8)	14 (5.2)
蛋白尿	134 (49.3)	16 (5.9)	72 (26.8)	5 (1.9)
ALT升高	127 (46.7)	35 (12.9)	80 (29.7)	8 (3.0)
血小板计数减少	126 (46.3)	32 (11.8)	89 (33.1)	4 (1.5)
血胆红素升高	116 (42.6)	24 (8.8)	75 (27.9)	4 (1.5)
PPE综合征	102 (37.5)	33 (12.1)	163 (60.6)	41 (15.2)
腹泻	83 (30.5)	6 (2.2)	105 (39.0)	14 (5.2)
RCCEP	79 (29.0)	7 (2.6)	0	0
中性粒细胞计数减少	73 (26.8)	16 (5.9)	27 (10.0)	3 (1.1)
白细胞计数减少	73 (26.8)	7 (2.6)	38 (14.1)	3 (1.1)
GGT增加	66 (24.3)	27 (9.9)	49 (18.2)	20 (7.4)
甲状腺功能减退	58 (21.3)	0	16 (5.9)	0



国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

SHR-1210-III-310研究为一项随机对照、开放、国际多中心III期研究，评估卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗不可切除或转移性肝细胞癌患者的有效性和安全性。研究纳入共543例患者按照1:1的比例随机分组并接受治疗。272例患者接受了卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗；269例患者接受了索拉非尼治疗，直至临床获益消失或不可耐受的毒性。截止至2021年05月10日，中位随访时间7.8个月，共观察到339个PFS事件并进行PFS最终分析，结果显示BIRC评估的PFS在卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组显著优于索拉非尼组，基于分层log-rank检验单侧p值 < 0.0001，风险比为0.516 (95% CI: 0.411, 0.647)。截止至2022年02月08日，中位随访时间14.5个月，在发生262个OS事件时进行了OS期中分析，与索拉非尼组相比，卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组的OS取得了显著的且有临床意义的改善，基于分层log-rank检验单侧p值 < 0.0001，风险比为0.621 (95% CI: 0.485, 0.796)。

靶免方案	卡瑞利珠+阿帕替尼	信迪利+贝伐珠	阿替利珠+贝伐珠
HCC临床试验	SHR-1210-III-310	ORIENT-32	IMbrave150
试验组	卡瑞利珠 200mg q2w 阿帕替尼 250mg qd	信迪利 200mg q3w 贝伐珠 15mg/kg q3w	阿替利珠 1200mg q3w 贝伐珠 15mg/kg q3w
对照组	索拉非尼 400 mg BID	索拉非尼 400 mg BID	索拉非尼 400 mg BID
临床主要终点 mOS (月)	22.1 vs. 15.2 HR=0.62	NR vs. 10.4 HR=0.57	19.2 vs 13.4 HR=0.66
临床主要终点 mPFS (月)	5.6 vs. 3.7 HR 0.52	4.6 vs. 2.8 HR 0.56	6.9 vs 4.3 HR 0.59
mDOR (月)	14.8 vs. 9.2	NR vs. 9.8	18.1 vs.14.9
ORR (%)	25.4% vs. 5.9%	20.5% vs. 4.1%	29.8% vs 11.3%
DCR (%)	78.3% vs. 53.9%	72% vs. 64%	74% vs 55%
指南推荐	CSCO原发性肝癌诊疗指南 (2022) I级推荐, 1A类证据	CSCO原发性肝癌诊疗指南 (2022) I级推荐, 1A类证据	CSCO原发性肝癌诊疗指南 (2022) I级推荐, 1A类证据



双艾方案一线治疗uHCC mPFS达5.6个月, HR值同类最优, 显著延长患者疾病无进展和生存期
mOS达22.1个月, 是目前大型III期研究中最长OS

1. Llovet JM, et al. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390.

2. Cheng AL, et al. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.

3. Qin S, et al. J Clin Oncol. 2021 Sep 20;39(27):3002-3011. doi: 10.1200/JCO.21.00163.

4. Kudo M, et al. Lancet. 2018;391(10126):1163-1173.

5. 2022 ESMO LBA36.

6. Kelley RK, et al. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6.

7. Cheng AL, et al. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.

8. 2022 ESMO LBA34.

9. 2022 ESMO LBA35.



民族创新

- ◆ 阿帕替尼为**国产一类新药**，**重大新药创制**，源自中国智慧，**自主知识产权产品**
- ◆ 目前临床优选的获批晚期一线适应症的靶免联合方案仅有：“双艾”、“双达”、“T+A”，阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗是**首个且目前唯一**一个获批该适应症的**免疫联合小分子TKI**方案，已获CSCO指南推荐，创新程度高

面向世界

- ◆ 双艾临床试验设计为全球多中心临床试验，不仅有足量中国患者数据，且志在出海，拟基于肝癌适应症的疗效突破**申报**卡瑞利珠、阿帕替尼联合治疗的**国际上市**

应用创新

- ◆ 阿帕替尼肝癌一线使用的是**最小剂量250mg**，且每日一次，每次一片，用药方便；作为小分子TKI片剂，无需注射，患者依从性好



弥补药品目录短板

靶免治疗多样性需求大

目录内目前仅有信迪利+贝伐珠的靶免治疗肝癌一线方案，是免疫+大分子靶向联合方案。卡瑞利珠+阿帕替尼作为首个免疫+小分子TKI靶向的靶免成功将弥补目录内肝癌一线靶免治疗的单一性，提供更多样化和安全有效的肝癌一线靶免治疗选择。

符合“保基本”原则

公平可及“保基本”

卡瑞利珠+阿帕替尼联合的靶免方案的出现刷新患者生存记录的同时，价格更经济。准入目录后将给患者更具性价比的优效选择，同时实现临床替代，大幅降低医保基金支出。

临床管理难度

临床管理难度小

1、卡瑞利珠单抗新增肝癌一线适应症病理诊断表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便；2、其临床使用有明确使用条件、用法用量、联合用药、停药等说明，滥用或超说明书用药风险极小；整体而言临床管理难度小。





合艾唯一

一线治疗晚期肝细胞癌的优选方案

