



氯法拉滨注射液

合肥亿帆生物制药有限公司



目录

CONTENTS

01 药品基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性





01

药品基本信息

Information

通用名：氟达拉滨注射液

药品注册分类：化学药品3类

注册规格：20ml:20mg

中国大陆首次上市时间：2023年6月

目前大陆地区同通用名药品的上市情况：独家

该通用名全球首个上市国家/地区：美国，2004年12月（罕见病治疗药上市）

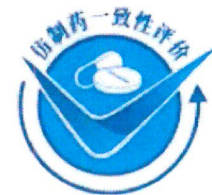
是否为OTC药品：否

参照药品建议：无，需要申请空白对照

与已上市同治疗领域药品相比的整体优势和不足：

本品为最新一代治疗1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病药物，结合克拉屈滨和氟达拉滨两者优点，对于人白血病细胞K-562的抑制作用比克拉屈滨和氟达拉滨更强，氟达拉滨的IC50为5nmol/L，而克拉屈滨的IC50为16nmol/L，氟达拉滨IC50为460nmol/L。为国内仅有的近千名患者（罕见病），提供了更好的药物选择。

亿法拉®





01

药品基本信息

适应症



本品用于既往至少接受过两种方案治疗且无其他治疗手段可达持续应答的1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病患者。该适应症基于缓解率获批。尚无试验确证本品可改善疾病相关症状或延长生存期。

用法用量



推荐的患者用药剂量为 $52\text{mg}/\text{m}^2$ ，每日静脉输注2小时以上，持续5天。当器官功能正常或恢复至基线水平时重复治疗周期，大约每2~6周一次。根据患者的体表面积（BSA）计算剂量，每周开始前根据实际身高和体重计算体表面积。为防止药物不相容，请勿通过同一静脉管路给予其他药物。后续周期的给药不得早于前一个周期开始后14天，且患者的 $\text{ANC} \geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ 。（见说明书【注意事项】）。其他用法用量详见（见说明书【用法用量】）。

疾病基本情况



急性淋巴细胞白血病是一种起源于B系或T系淋巴祖细胞的肿瘤性疾病，导致贫血、血小板减少和中性粒细胞减少；原始细胞也可侵及髓外组织，如脑膜、性腺、淋巴结等，引起相应病变。白血病发生通常有两种机制，一种依赖于原癌基因或者具有原癌基因特性的混合基因的激活，由此产生的蛋白产物影响细胞功能；另一个机制是一种或多种抑癌基因的失活。

大陆地区发病率、年发病患者总数情况



发病率为34.3/百万，20%儿童患者会复发或原发耐药，按发病率推算复发或难治儿童B-ALL患者1700人，二次或以上复发患者中位生存率仅3个月，复发患者5年生存率为7%~10%，且随着年龄增加有明显下降，二次缓解并接受移植，5年生存率16%。

02

安全性

本品是国内唯一进行三期临床，验证了安全性、有效性及与原药药学一致性的产品。



安全性方面的优势:

- 1、与同治疗领域产品（注射用贝林妥欧单抗、阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液）相比，不易产生致命性细胞因子释放综合征和神经系统毒性；
- 2、本品在国内研究中依从性良好，62例受试者根据用药次数计算的用药依从性在80%~120%范围内的有57例受试者，占比91.9%；根据用药量计算的用药依从性在80%~120%范围内的有62例受试者，占比100%；
- 3、本品在国内研究中的安全性特征与原研一致，可参照原研经验对预期不良反应进行预防和处理。

安全性方面的不足:

本品为细胞毒类化疗药物，毒性主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应、感染和肝毒性等，需要对症进行治疗。国内研究期间最常发生的 ≥ 3 级不良反应包括：白细胞计数降低（90.3%）、血小板计数降低（88.7%）、中性粒细胞计数降低（82.3%）、淋巴细胞计数降低（77.4%）、贫血（67.7%）、发热性中性粒细胞减少症（35.5%）。其他 ≥ 3 级不良反应（ $\geq 5\%$ ）：丙氨酸氨基转移酶升高（16.1%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（16.1%）等（本品国内说明书）。



02

安全性

药品说明书收载的安全性信息：

- 1、常见不良反应包括：骨髓抑制；出血；严重感染；高尿酸血症（肿瘤溶解综合征）；全身炎症反应综合征（SIRS）和毛血管渗漏综合征；肝静脉闭塞性疾病；肝毒性；肾毒性；小肠结肠炎；皮肤反应；胚胎-胎仔毒性等。具体详见说明书【不良反应】。
- 2、药品相互作用：同类产品体外研究表明，氯法拉滨的代谢有限，不会抑制或诱导主要的CYP酶。CYP抑制剂和诱导剂不太可能影响氯法拉滨的代谢。氯法拉滨不太可能影响CYP底物的代谢。但尚未开展体内药物相互作用研究。一项体外转运蛋白研究表明，氯法拉滨是人转运蛋白OAT1、OAT3和OCT1的底物。使用灌注大鼠肾脏进行的临床前研究表明，西咪替丁（hOCT2抑制剂）可降低氯法拉滨的肾脏排泄。虽然尚未确定该结果的临床意义，但当与其hOAT1、hOAT3、hOCT1和hOCT2底物或抑制剂联合给药时，应监测本品毒性体征。其他注意事项详见说明书。

该药品国内外不良反应情况：

主要来源药品说明书内上市后经验：

- 1、在氯法拉滨上市使用期间确定了以下不良反应。由于这些反应是由规模不确定的人群自愿报告的，因此并不总是能够可靠估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。
- 2、胃肠道疾病：胃肠道出血，包括死亡。
- 3、代谢及营养类疾病：低钠血症。
- 4、皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）（包括致命性病例）。



03

有效性

CATS-CO-001三期临床试验研究表明，本品氟达拉滨注射液单药治疗儿童复发/难治性ALL有效且耐受性良好，主要疗效指标见下：

- 1、按照美国国家综合癌症网络（NCCN）指南评价标准分析：总缓解率（CR+CRi）为**30.6%**（95%CI :19.6%~43.7%）。
 - 2、按照原研产品上市研究的评价标准分析：本品总缓解率（CR+CRp）为**27.4%**（95%CI :16.9%~40.2%）。
- 原研品历史研究结果：总缓解率（CR+CRp）为**20.4%**（95%CI :10.0%~34%）。

对比缓解率，本品优于原研产品。

最新指南推荐含氟达拉滨疗法治疗复发/难治急性淋巴细胞白血病，本品可为国内患者提供新的治疗选择。

- **NCCN临床实践指南：儿童急性淋巴细胞白血病（2023.V2）。**
- **NCCN临床实践指南：急性淋巴细胞白血病（2023.V1）。**

本品三期临床试验研究表明，**有效性、安全性和药代动力学研究结果与原研产品研究结果一致。**

NCCN National Comprehensive Cancer Network
**NCCN Guidelines Version 2.2023
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia**

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

NCCN National Comprehensive Cancer Network
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Acute Lymphoblastic Leukemia**

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

Regimens for Relapsed/Refractory ALL^{1,2}

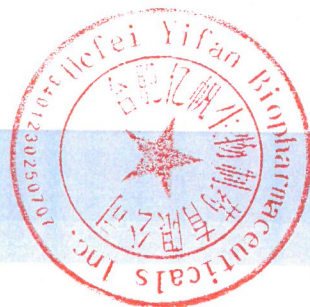
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Preferred	Other Recommended Regimens
<ul style="list-style-type: none"> Clinical trial 	<ul style="list-style-type: none"> UKALL R3 regimen³² COG AALL01P2 regimen²³ ALL-REZ BFM 90 regimen³⁴ COG AALL07P1 regimen²⁵ Blinatumomab^{5,28,29} Tisagenlecleucel (refractory disease or ≥2 relapses)^{9,30} Consider participation in a clinical trial for relapsed/refractory B-ALL targeting CD19, CD22, or other antigens, or for relapse following HCT Consider participation in a clinical trial with humanized or fully human chimeric antigen receptor (CAR) T-cell binding domains Inotuzumab ozogamicin ± mini-hyper-CVD^{31,32,33} Clofarabine-containing regimens (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide)^{34,35} Fludarabine-based regimens: FLAG-IDA (fludarabine, cytarabine, G-CSF ± idarubicin)³⁶ High-dose cytarabine-based regimens (eg, high-dose cytarabine, pegaspargase)³⁷

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY³

REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY PH-NEGATIVE B-ALL^{3,4,8}

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens ³
<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab (for B-ALL only) (CD19 antigen directed) (category 1)^{1,5} Inotuzumab ozogamicin (for B-ALL only) (CD22 antigen directed) (category 1)^{2,6} Tisagenlecleucel (for B-ALL only) (CD19 antigen directed) (patients aged <26 years and with refractory disease or ≥2 relapses)^{3,7,1} Brexucabtagene autoleucel (for B-ALL only) (CD19 antigen directed)^{3,4} 	<ul style="list-style-type: none"> Inotuzumab ozogamicin³ ± mini-hyper-CVD ± blinatumomab³ (for B-ALL only) (cyclophosphamide, dexamethasone, vincristine, methotrexate, cytarabine)^{3,8} Augmented hyper-CVD: hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, and PEG³ alternating with high-dose methotrexate and cytarabine³ Clofarabine alone^{2,11} or in combination (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide)^{9,12,13} NCpAD regimen: methotrexate, vincristine, PEG³, dexamethasone; with rituximab⁹ for CD20-positive disease¹⁴ Fludarabine-based regimens <ul style="list-style-type: none"> FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, G-CSF, ± idarubicin¹⁵ FLAM: fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone¹⁶ Cytarabine-containing regimens: eg, high-dose cytarabine, idarubicin, IT methotrexate¹⁷ Alkylator combination regimens: eg, etoposide, ifosfamide, mitoxantrone³



04

创新性

填补了临床急需的
儿童用药的空白

创新性:

- 1、氯法拉滨注射液是国家卫健委药物政策与基本药物制度司公布的《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》之一，为临床急需的儿童用药，其获批上市将给国内1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病患者提供更多的治疗选择。
- 2、新一代嘌呤类似物，对于hENT1、hENT2的效率最高，针对CEM系的细胞（人急性淋巴细胞白血病细胞）的亲和力同类产品最优。对于人白血病细胞K-562的抑制作用同类产品最强，IC50为5nmol/L。

优势:

对于R/R患者有较好的ORR率，为33.9%，安全性良好，临床数据与原研高度一致。中位缓解时间为9.5个月，这使得有合适供体的患者可以进行造血干细胞移植，延长了生存期。大多数毒性是可耐受和可逆的，与先前国外氯法拉滨单药治疗的研究一致。



05

公平性

所治疗疾病对公共健康的影响:

急性淋巴细胞白血病是儿童最常见的恶性肿瘤，复发或难治患者五年生存率低。

弥补药品目录短板:

弥补了药品目录中无相同机制、同适应症的药物（治疗1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病药物）的短板，为临床急需的儿童用药提供了更多的治疗选择。为解决一千多名患者的病痛，本品从研发立项到获批历时十年以上，临床费用投入近4000万元，建设细胞毒专生产线近5000万元，合计研发费用过亿元。

临床管理难度:

- 1、本品临床难度较低，未有成瘾成分，非管制类药品，无临床滥用风险。
- 2、医保经办审核难度小，住院用药，医保管理难度低，遵守给药方案降低风险。无临床滥用风险，潜在超说明书用药可能性小，复发或难治患者有较明确的临床指征。
- 3、储存条件适中，使用前后均可在常温保存，制备后保存时间24小时。



本品（氯法拉滨注射液）历经10多年研发，累计投入近亿元，是国内**唯一**进行**三期**临床，验证了安全性、有效性及与原研药学一致性的产品，国际上属于罕见药（国内患者仅近千名），产品疗效显著、安全性好，可在少量占用医保费用的基础上带来显著的社会、经济效益，填补了临床急需**儿童用药**的空白，恳请各位专家将氯法拉滨注射液产品纳入国家医保目录。