

# 西达本胺片（爱谱沙®）

初治MYC和BCL2表达阳性弥漫大B细胞淋巴瘤唯一HDAC抑制剂

显著改善患者CRR及EFS，填补一线双表达DLBCL患者治疗空白

深圳微芯生物科技股份有限公司

# 目录

1

基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性

# 弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 侵袭性高异质性强，其中MYC/BCL2双表达DLBCL预后更差，且指南中尚无标准治疗方案

## 药品基本信息

**通用名：**西达本胺片(爱谱沙®)

**注册规格：**5mg

**适应症：**

- ① **联合R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松) 用于MYC和BCL2表达阳性的既往未经治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者。(2024年4月) -本次拟新增适应症**
- ② 限既往至少接受过1次全身化疗的复发或难治的外周T细胞淋巴瘤(PTCL)患者。(首个适应症, 2014年12月)
- ③ 联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。(2019年11月)

**用法用量：**本品应与R-CHOP联合使用，建议联合给药6个周期，每3周为一个周期。西达本胺片的推荐剂量为20mg/次 (4片)，每周期第1、4、8、11天餐后30分钟服用。联合方案治疗结束后经疗效评价为完全缓解的患者建议继续接受西达本胺片单药维持治疗24周，推荐剂量为20mg/次 (4片)，每3周为一个周期，每周期第1、4、8、11天餐后30分钟服用。

**中国上市时间：**2014年12月

**全球首个上市国家/地区及时间：**中国，2014年12月

**目前大陆地区同通用名药品上市情况：**独家药品

是否为OTC药品：否

## 双表达弥漫大B细胞淋巴瘤 (DE-DLBCL) 概况

**疾病特点：**恶性程度高、预后差

- 弥漫大B细胞淋巴瘤**恶性程度高、分型复杂且异质性强**，不治疗的中位生存期仅约为6个月。世卫组织等指出其属于潜在可治愈肿瘤，但仍有近半患者经由一线标准治疗后复发或进展
- MYC及BCL2表达阳性是患者预后不良的亚型之一，**5年生存率仅为其它亚型的一半<sup>[1]</sup>**，指南中对此类型尚无标准治疗方案

**发病率及发病人数**

- 据GLOBOCAN 2020年数据<sup>[2]</sup>，并结合MYC及BCL2双表达患者约占DLBCL的30%<sup>[3]</sup>推算双表达DLBCL发病率：**0.9/10万人**
- 充分考虑就诊率、治疗率等，推算我国年新发MYC及BCL2双表达DLBCL患者数约：**0.86万人**

[1] Johnson N A, Slack G W, Savage K J, et al. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(28):3452-3459.

[2] Non-Hodgkin lymphoma - Global Cancer Observatory

[3] Curr Treat Options Oncol. 2015 Dec;16(12):58.

## 西达本胺联合R-CHOP<sup>[1]</sup>方案注册临床研究 (DEB) 是全球首个关注MYC及BCL2表达阳性DLBCL患者的III期研究，填补临床治疗空白，因此建议无参照药品

### 建议参照药品：无

- **First in class:** 全球首个且唯一获批治疗初治MYC及BCL2表达阳性弥漫大B细胞淋巴瘤的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂，目录内无同作用靶点及药理药物
- **填补临床及目录空白:** 指南无标准治疗方案推荐

### MYC/BCL2双表达DLBCL患者无标准治疗

- MYC及BCL2表达阳性DLBCL患者通常使用利妥昔单抗联合方案治疗模式，过半患者仍进展/复发，5年生存率36%<sup>[2]</sup>，仅为非双表达患者的一半，且此类患者在指南及临床实践中**无标准治疗方案**
- MYC及BCL2表达阳性DLBCL**二十余年无突破性药物治疗进展**，直至西达本胺出现

### 西达本胺填补双表达人群治疗空白

- 西达本胺联合R-CHOP方案的注册临床研究是**全球首个关注MYC及BCL2表达阳性DLBCL患者**的III期研究，填补了领域空白
- 其他已上市DLBCL领域药品均未以MYC及BCL2表达阳性DLBCL患者获益为主要研究终点，均与西达本胺联合方案不可比

[1] R-CHOP: 利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松

[2] Johnson N A, Slack G W, Savage K J, et al. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(28):3452-3459.

## 西达本胺联合R-CHOP方案的AE（不良事件）谱无变化，且完成6周期联合治疗患者比例与R-CHOP组相似

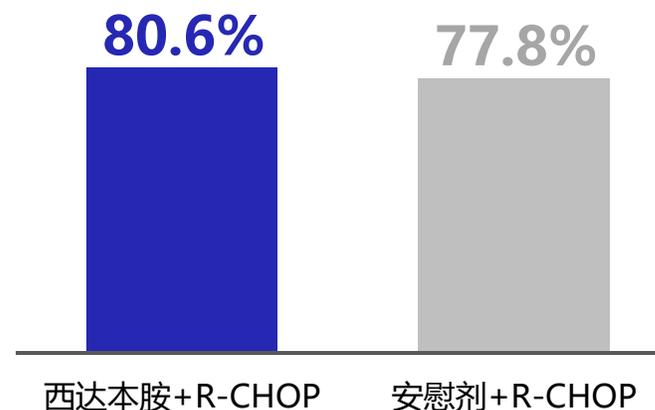
### 说明书收载的联合治疗期常见不良事件

西达本胺联合和维持治疗的不良反应类型与西达本胺单药和R-CHOP历史安全性数据大致相同

- 常见不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）主要为血液学不良反应：贫血、白细胞计数降低、血小板计数降低、中性粒细胞计数降低等
- 非血液学常见不良反应主要包括：脱发、胃肠反应、电解质紊乱、乏力、发热、感染性肺炎等
- **通过对症处理、暂停或降低剂量等措施一般均可得到控制和继续治疗。**

- 综合西达本胺各临床试验和上市后监测的安全性数据，上市后监测到的安全性特征与现行说明书一致，未发现新的安全性信号。

### 完成6周期联合治疗患者的比例



- 尽管血液学不良反应发生率有一定程度升高，但大部分患者可耐受，**治疗组与对照组完成6周期联合治疗的患者比例相似**

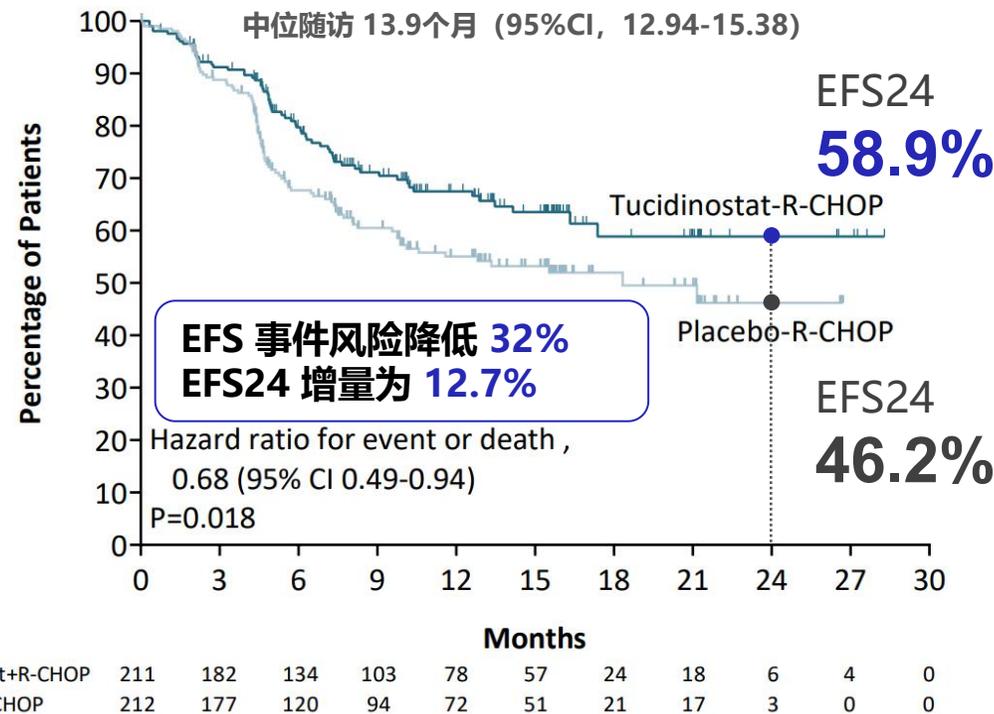
# DEB试验是全球首个证实R-CHOP+X在双表达DLBCL初治患者疗效获益的确证性III期临床研究，西达本胺联合R-CHOP组完全缓解率(CRR)达到73%，超越对照组11.1%<sup>[1]</sup>

研究代号	PHOENIX		ROBUST		GOYA		POLARIX		DEB	
作用机制	BTK抑制剂		免疫调节剂		CD20单抗		靶向CD79b的ADC		HDAC抑制剂	
入组患者类型	non-GCB型 DLBCL		ABC型 DLBCL		所有DLBCL		IPI>2分 DLBCL		IPI>2分 DE-DLBCL	
联合方案	伊布替尼 联合R-CHOP		来那度胺 联合R-CHOP		奥妥珠单抗 联合CHOP		维泊妥珠单抗 联合R-CHOP		西达本胺 联合R-CHOP	
试验分组	6-8 伊布替尼 +R-CHOP	6-8 R-CHOP	6 来那度胺 +R-CHOP	6 R-CHOP	8 奥妥珠单抗 +6-8 CHOP	8 R +6-8 CHOP	6 Pola+R-CHOP +2R	6 R-CHOP +2R	6 西达本胺 +R-CHOP	6 R-CHOP
样本量, n	419	419	285	285	706	712	440	439	211	212
CRR, %	67.3	68	69	65	56.5	59.1	78	74	73	61.8
CRR差值, %	-0.7		4		-2.6		4		11.1* (P=0.014)	

[1] DEB研究，数据截止日2023年1月10日

# 主要疗效终点无事件生存期(EFS): 西达本胺联合R-CHOP组显示明确获益趋势,24月EFS率试验组58.9%VS对照组46.2%, 疾病进展等事件风险降低32%

变量	试验组 (N=211)	对照组 (N=212)	HR (95%CI)	P值
事件数, n (%)	64 (30.3)	88 (41.5)		
删失数, n (%)	147 (69.7)	124 (58.5)		
中位EFS(月) (95%CI)	- (17.4,NR)	18.3 (9.9,NR)	<b>0.68</b> (0.49,0.94)	<b>0.018</b>
12月EFS率, % (95%CI)	67.5 (59.9,74.0)	55.0 (47.4,62.1)		
<b>24月EFS率, % (95%CI)</b>	<b>58.9</b> <b>(48.9,67.6)</b>	<b>46.2</b> <b>(35.7,56.1)</b>		



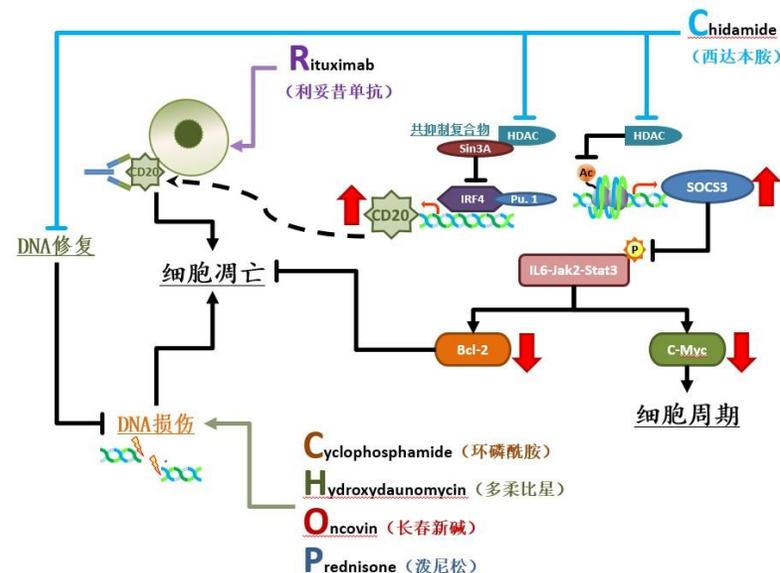
MYC 和 BCL2 表达阳性的DLCLB 的 III 期试验 EFS 的 KM 曲线 (ITT) [1]  
数据截止日2023年1月10日

[1] 附件6 试验数据结果证明文件 (试验1)

# 创新的表观遗传调控药物全新机制协同R-CHOP共助患者治愈，口服给药显著提高依从性和便利性

## 表观遗传学靶点创新

- 国家“重大新药创制”科技重大专项支持上市药品，自主知识产权的**1.1类新药**，全球唯一获批的治疗初治MYC及BCL2表达阳性弥漫大B细胞瘤的表观遗传调控HDAC抑制剂
- 西达本胺单药及联合R-CHOP方案时可**下调MYC和BCL2表达**<sup>[1,2]</sup>，抑制肿瘤细胞周期，**增加肿瘤细胞对R-CHOP治疗所致凋亡的敏感性**<sup>[3-6]</sup>；为初治双表达DLBCL患者提供临床获益更佳的表现解决方案



## 应用创新

- 西达本胺片为口服制剂，服用方便，21天化疗周期中共4次服药，显著提高患者的**依从性和便利性**
- 维持治疗阶段持续口服用药，便于**居家疾病管理**。无需特殊条件贮存及转运，**降低药品管理、贮存转运和使用成本**

## 西达本胺显著提升目录公平性，弥补目录短板，满足患者基本用药需求

### 公共健康影响显著

- DLBCL属于可治愈的疾病，**可治愈肿瘤值得医疗资源投入**
- 西达本胺联合R-CHOP方案用于一线MYC及BCL2表达阳性DLBCL患者，**可提升CRR至73%，提升24月EFS率绝对差值为12.7%，疾病进展等事件风险降低32%<sup>[1]</sup>，提升患者治愈率，减少社会劳动生产力损失**

### 符合保基本原则

- 为双表达DLBCL患者提供更优的治疗选择，**满足其合理的用药需求，且显著提高患者CRR，减少后续治疗费用，节省医保基金。**
- 中国每年新发双表达DLBCL病例约0.86万人，**患者数量有限**，且西达本胺联合R-CHOP方案，联合治疗仅6周期，单药维持治疗仅8周期，**对医保基金影响有限。**

### 弥补目录短板

- 当前目录内MYC及BCL2表达阳性DLBCL一线**缺乏标准治疗方案，患者5年生存率仅为其它亚型的一半**
- 西达本胺是双表达DLBCL患者**首个具有突破性获益的创新药**，填补目录内一线无标准药物治疗方案的空白

### 临床管理难度低

- 西达本胺适应症界限清晰，联合用药明确，诊疗路径清晰，处方依据确凿，且自2014年首个适应症在中国获批上市已**积累近10年临床合理用药经验和基础，无临床滥用风险**

[1] DEB研究，数据截止日2023年1月10日