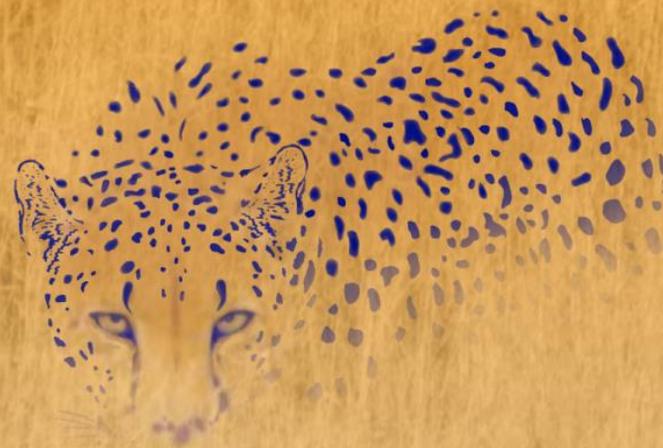


亚甲蓝肠溶缓释片(莱芙兰®)

全球首个，国内唯一的全结肠病变部位染色的口服药品
5.1类新药，填补临床结肠镜检查“先染后查”染色方案的空白



申报企业：深圳市康哲药业有限公司

疾病背景与诊治现状

1. 结直肠癌(CRC)是我国消化道第一大癌症且晚期治疗成本高(晚期治疗成本是早期的-10倍)¹，因此国家大力支持早筛早诊早治。
2. 结肠镜检查是CRC诊断金标准²，即便高质量的结肠镜，平坦型/微小病变更容易在检查中遗漏，(一项荟萃分析显示³：经验丰富的肠镜医师依然可能遗漏超过1/4的腺瘤，接近1/10的进展期腺瘤，而扁平状腺瘤的漏诊率甚至可达到41%，平坦且较小的病变更容易在检查中造成疏漏。)非息肉样(扁平/凹陷)病变患者罹患晚期肿瘤的风险更高⁴。
3. 腺瘤检出率(ADR)是结肠镜检查最相关/最重要的指标。中国ADR与发达国家存在差距(中国19%⁵，美国39%⁶，日本50%⁷)

现有方法与应用痛点

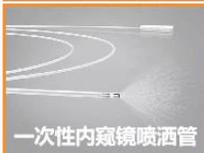


注射器+染色剂

通过内镜染色方案可以提高非息肉样病变及腺瘤的检出率，但现有技术方法仍有**应用痛点**：

人工喷洒染色：

①需提前配制适宜浓度和体积的染色液；②喷洒染色需使用辅助耗材如喷洒管和注射器等；③操作比较繁琐，先白光镜观察可疑病变，再人工喷洒，比较主观；④费时费力，边查边染，延长镜检时长。且难以实现全结肠病变的锁定和染色。



一次性内镜镜喷洒管

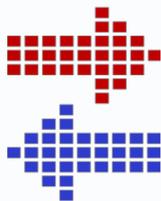
电子染色内镜：

①设备价格普遍较高；②先通过白光镜发现可疑病变部位，再切换镜头，视野较暗，不会全结肠使用，微小/平坦型的病变仍不易发现；③对医生操作经验有要求。



亚甲蓝肠溶缓释片

全球首个，国内唯一的全结肠病变部位染色的口服药品
填补临床结肠镜检查“先染后查”染色方案的空白
开创一种新型色素内镜染色程序和CRC检查方式



高对比

正常细胞、化生细胞、肿瘤细胞着色程度逐渐加深。非典型增生和癌变细胞突出染色，提高病变可视化，观察视野更加清晰

低漏检

通过靶向全结肠病变部位染色，帮助识别更多平坦型、微小病变，降低漏诊率

更客观

全结肠病变部位染色，无需主观判定喷洒区域，检查更准确和客观

超便捷

镜检前口服，增加患者依从性，无传统喷洒的繁琐操作，缩短平均检查时间，提高检查效率

来源：

1. 黄秋驰, 等. 人群结直肠癌筛检项目成本效果分析与评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38 (1): 65-68.
2. 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 16-38.
3. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis, 2019.
4. Mcgill S K, Soetikno R, Rouse R V, et al. Patients With Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms at Increased Risk for Advanced Neoplasias, Compared With Patients With Polypoid Neoplasms [J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology, 2017; S1542356516306607.

5. 2022年国家医疗服务与质量安全报告

6. 美国非盈利组织Fight Colorectal Cancer官网新闻

7. 中华医学会消化内镜学分会结肠学组. 中国结直肠癌及癌前病变内镜诊治共识 (2023, 广州) [J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(7): 505-520.

药品通用名称	亚甲蓝肠溶缓释片	是否为 OTC 药品	否
注册规格	25mg	中国大陆首次上市时间	2024年06月11日
说明书适应症	本品作为一种诊断剂，适用于在接受结肠镜检查筛查或监测的成人患者中增强结直肠病变的可视化	全球首个上市地区及上市时间	欧盟，2020.8
生产企业	Cosmo S.p.A.	注册分类	5.1类药品

用法用量：成人，包括老年人（≥ 65岁）推荐的总剂量为200mg，相当于8片25mg片剂。本品必须在结肠镜检查前1天晚上完成推荐总剂量服用，以确保本品有足够时间到达结直肠并充分释放染色（注：可与肠道清洁剂或透明液体同服）

染色机制³：吸收性染料，其吸收进入上皮细胞内使**细胞核**着色，细胞遇到亚甲蓝后呈蓝色，正常细胞、化生细胞、肿瘤细胞着色程度**逐渐加深**。正常胃黏膜、炎症如糜烂或溃疡病变等不着色，肠化生上皮和不典型增生为**浅蓝色**，肿瘤病变呈**深蓝色**或**黑色**。



参照药申请：人工染色法 (靛胭脂全结肠喷洒染色)



本品**无同适应症药品**，与靛胭脂喷洒染色法均用于结直肠病变染色，**靛胭脂喷洒染色**是目前临床应用**最广泛**的人工染色方案。



靛胭脂黏膜染色剂通过配合结肠镜人工喷洒来实现对**肉眼观察**可疑病变部位的染色，需要**提前配置**，配合**辅助耗材**，行内镜过程中**边查边染**。



多项指南均**推荐全结肠染色**内镜（**靛胭脂**）代替原有常规（白光）全结肠镜检查⁴。亚甲蓝肠溶缓释片**镜检前口服**，对**全结肠**病变部位**均匀染色**，实现**先染后查**，**更客观**。



亚甲蓝肠溶缓释片**创新了染色程序及染色方法**，不是简单染色剂的创新，有一定特殊性，申请**靛胭脂全结肠喷洒染色法**作为**参照**。

来源：

1. 基础信息来源：亚甲蓝肠溶缓释片药品说明书
2. 图片来源：亚甲蓝肠溶缓释片中国III期临床研究报告
3. 染色机制：董欢,王欣,王娜.色素内镜在消化道早癌诊断中的应用进展[J].临床荟萃, 2017, 32(11):5.
4. 陆诗媛,房静远.溃疡性结肠炎癌变及其预防[J].中华内科杂志,2018,57(4):302-305

亚甲蓝肠溶缓释片—安全性良好，具有良好的风险获益特征

说明书刊载的安全性信息¹

- **安全特征总结**：通常会引起色素尿和粪便变色，随后几天逐渐减轻。与一过性的恶心和呕吐相关。
- **不良反应情况**：
 - **十分常见 (≥1/10)**：头晕、味觉倒错、异常感觉、粪便变色、皮肤变色、发汗、肢体疼痛、色素尿。
 - **常见 (≥1/100至1/10)**：焦虑、头痛、腹痛、呕吐、恶心、胸痛。

国内外药品不良反应发生情况

- 亚甲蓝肠溶缓释片上市以来**没有黑框警告**、没有因安全性问题导致的撤市信息、**未发现显著的安全性问题**。
- 亚甲蓝类产品在数十年的临床使用中以及非临床研究中，已确定了一些不良反应或潜在风险，这些风险或不良反应可能在使用亚甲蓝肠溶缓释片时发生，也可能不会发生。包括血清素综合征、光敏性、全身着色、干扰体内监测设备、已在本品说明书中进行了充分的风险提示。

药品安全性研究结果

中国和国外III期临床研究显示²⁻³：

- 大多数不良事件的严重程度为**轻度**。
- 主要不良反应包括色素尿和粪便变色，与亚甲蓝染料在体内的消除途径相关。
- 无死亡事件、**无与试验药品相关的严重不良事件，未发现新的显著的安全性风险**。

本品吸收到细胞内部对细胞核进行染色，**无DNA损伤风险⁴**。

与目录内同类药品安全性方面的优势和不足

- 目录内尚未有同适应症的药品。
- 国内外多项临床研究显示，本品安全性良好，无显著安全性问题和风险²⁻⁴。

来源：

1.亚甲蓝肠溶缓释片药品说明书

2.亚甲蓝肠溶缓释片中国III期临床研究报告

3.Repici A, et al. Efficacy of Per-oral Methylene Blue Formulation for Screening Colonoscopy. Gastroenterology. 2019 Jun;156(8):2198-2207.e1 Epub 2019 Feb 10

4.Repici A, Ciscato C, Wallace M, et al. Evaluation of genotoxicity related to oral methylene blue chromoendoscopy. Endoscopy. 2018 Oct;50(10):1027-1032.



基础信息

安全性

有效性

创新性

公平性

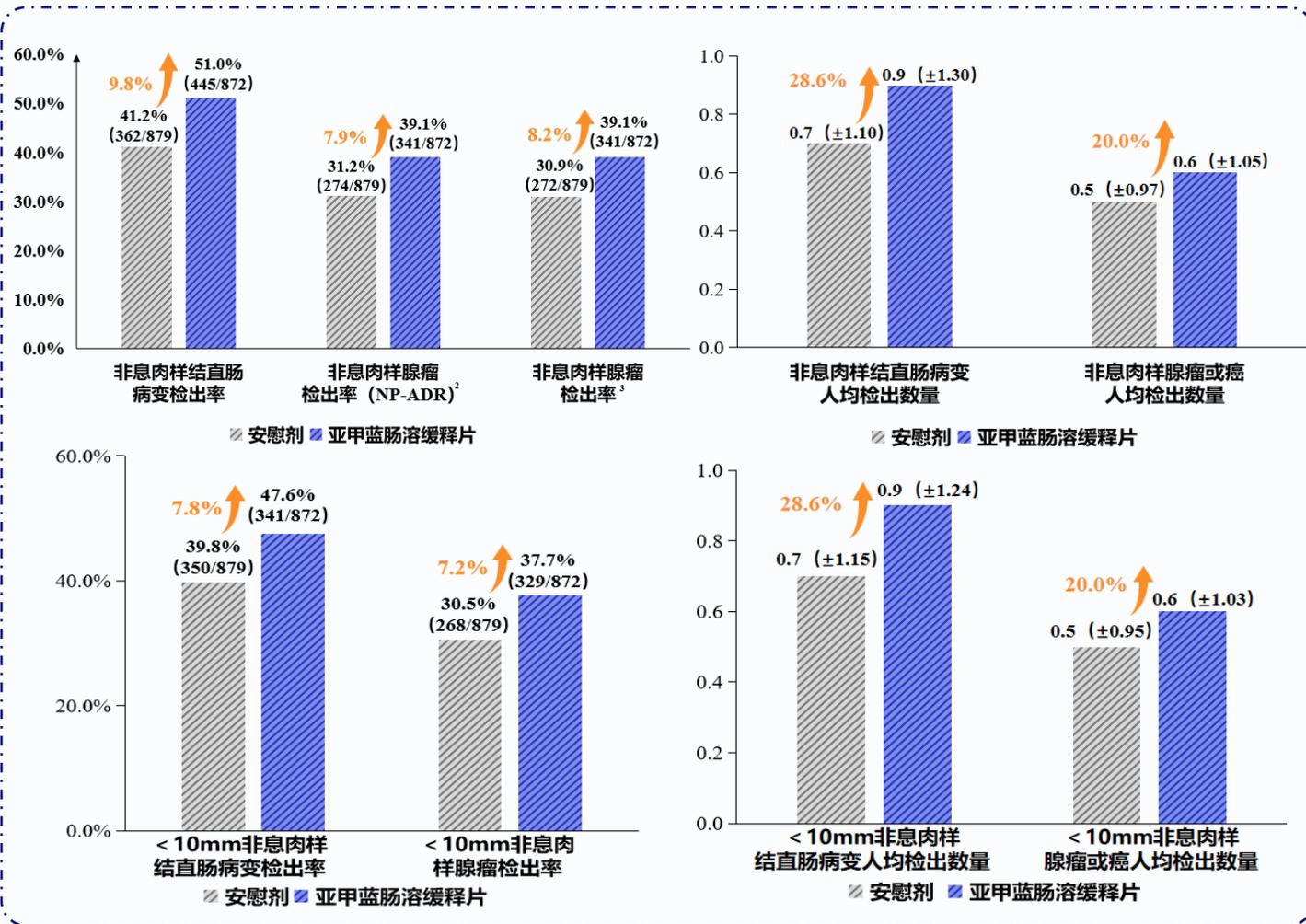
亚甲蓝肠溶缓释片中国III期临床试验¹

1. 试验类型：随机、双盲、多中心、安慰剂对照

3. 试验要求：实验者的退镜时间必须 $\geq 6\text{min}$

2. 患者人群：计划进行结直肠癌筛查或结肠镜检查的50-75岁的男性/女性，总例数1802例

4. 试验时间：2021年1月—2021年9月



显著提高非息肉样病变检出率 ($p < 0.01$)

- 提高非息肉样结直肠病变检出率 **9.8%** ($p < 0.0001$)
 - 提高NP-ADR² **7.9%** ($p = 0.0004$)
 - 提高非息肉样腺瘤检出率³ **8.2%** ($p = 0.0003$)
- ✓ 亚甲蓝组的非息肉样结直肠病变人均检出数量、非息肉样腺瘤或癌人均检出数量显著高于安慰剂组 ($p = 0.0022$; $p = 0.0125$)

显著提高微小病变检出率 ($p < 0.01$)

- <10mm非息肉样结直肠病变检出率提高**7.8%** ($p = 0.0003$)
 - <10mm非息肉样腺瘤检出率提高**7.2%** ($p = 0.0010$)
- ✓ 亚甲蓝组 <10mm非息肉样结直肠病变、<10mm非息肉样腺瘤或癌人均检出数量均高于安慰剂组 ($p = 0.0110$; $p = 0.0199$)

来源:

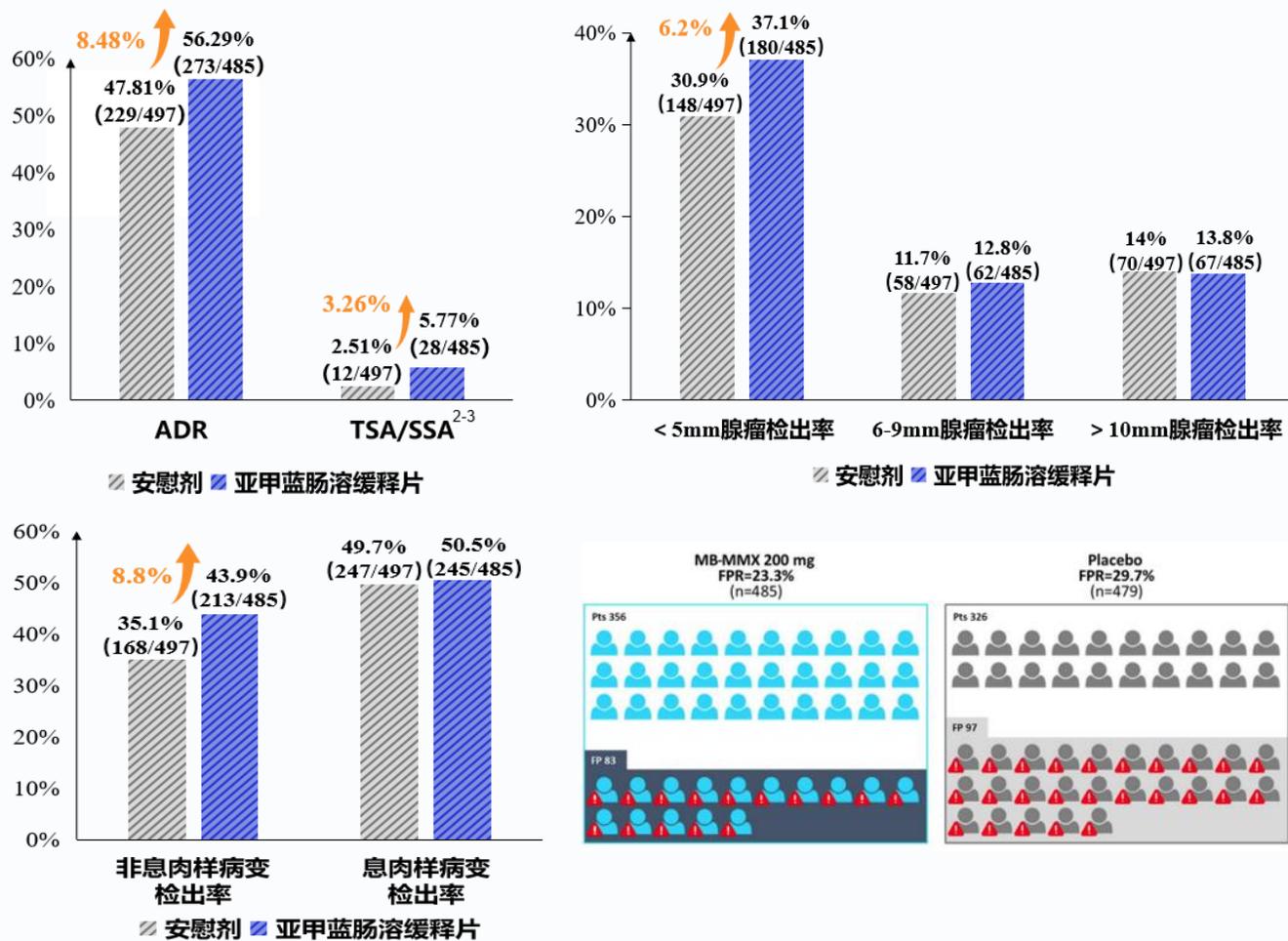
1. 亚甲蓝肠溶缓释片中国III期临床研究报告

2. 非息肉样腺瘤检出率(NP-ADR): 指至少发现一处组织学证实的非息肉样腺瘤或癌的受试者比例

3. 非息肉样腺瘤检出率: 至少发现一处组织学证实的单纯非息肉样腺瘤的受试者比例

亚甲蓝肠溶缓释片国外III期临床试验¹

1. 试验类型：随机、双盲、多中心、安慰剂对照、平行设计
2. 患者人群：计划进行结直肠癌筛查或结肠镜检查的50-75岁的男性/女性，总例数1249例
3. 试验时间：2013年12月—2016年10月



显著提高结直肠病变检出率

ADR提高8.48%
(相对增长17.7%) (P < 0.01)

SSA²/TSA³检出率提高3.26%
(相对增长129.9%) (P < 0.01)

< 5mm ADR 提高6.2%
(相对增长20.1%) (P < 0.05)

非息肉样病变检出率提高8.8%
(相对增长25.1%) (P < 0.01)



显著降低假阳性率

试验组在受试者水平的假阳性率低于对照组
(23.3% vs 29.75%, P < 0.0001)

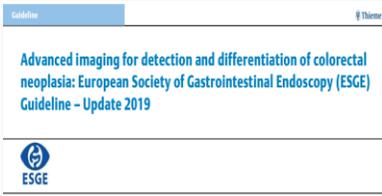
来源:

1.Repici A, et al. Efficacy of Per-oral Methylene Blue Formulation for Screening Colonoscopy. Gastroenterology. 2019 Jun;156(8):2198-2207.e1 Epub 2019 Feb 10.

2.SSA: 广基锯齿状病变

3.TSA: 传统锯齿状腺瘤

亚甲蓝肠溶缓释片获得国内外权威指南及循证证据推荐



《**2019 ESGE指南：结直肠肿瘤检测和鉴别的高级影像学检查**》：**亚甲蓝肠溶缓释片**在肠道准备阶段进行服用，有助于克服CRC筛查时因广泛采用先进成像技术或附加设备可能导致的患者医疗成本过高或医疗资源浪费。**口服亚甲蓝肠溶缓释片**用于结直肠癌筛查，可显著提高腺瘤检出率和息肉检出率，具有临床经济学价值。



《**中国结直肠癌及癌前病变内镜诊治共识 (2023年)**》：通过局部喷洒**染色剂以显示病变范围和黏膜表面形态**，然后再用放大内镜观察结肠腺管开口形态，可提高结直肠癌早期诊断的准确性。常用染料包括靛胭脂、**亚甲蓝**、结晶紫（证据质量：高；推荐强度：强；共识水平：100%）。

结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案 (2023年版)

《**结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案(2023年版)**》：化学染色内镜是指在消化内镜可使正常黏膜组织与异常组织呈现出不同的特征，辅助临床医师对消化道疾病诊断。常用的化学染料包括鲁氏碘液、靛胭脂和**亚甲蓝**等。联合使用染色内镜能够突出显示消化道黏膜的表面结构，观察病变的形态扁平或凹陷，**提高结直肠息肉及结直肠癌的检出率**。

上海市抗癌协会大肠癌专业委员会



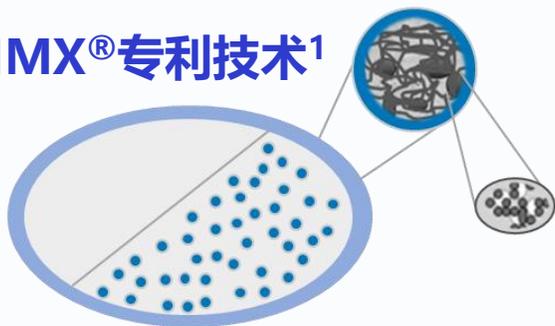
《**中国结直肠肿瘤综合预防共识意见 (2021年, 上海)**》：采用高清内镜结合**亚甲蓝**等以及电子染色技术全程观察结直肠，针对可疑部位进行靶向活检，对炎症性肠病（IBD）患者进行筛查，**该方法的上皮内瘤变检出率较常规结肠镜检查可提高4~5倍**。

Relative Efficacies of Interventions to Improve the Quality of Screening-Related Colonoscopy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

《**提高筛查相关结肠镜检查质量的干预措施的相对有效性:随机对照试验的系统评价和网络荟萃分析(2024年)**》：外加物质技术中，**口服亚甲蓝肠溶缓释片排名第一**。

口服亚甲蓝肠溶缓释片开创了一种新型色素内镜染色程序和结直肠癌检查方式

MMX®专利技术¹



- 胃黏膜保护层
- HV 亲水甲基丙烯酸酯
- 亚甲蓝
- 基体间材料
- LV 亲水-两性聚合物基质

剂型创新：全球首个，国内唯一的口服亚甲蓝染色剂
5.1类新药，多基质结构(MMX®)配制专利技术实现

- ✓ **服用便捷：**镜检前口服，提前染色，缩短平均检查时间
- ✓ **药物直达：**肠溶制剂，胃内不溶，活性成分直达结肠部位
- ✓ **均匀持久：**包衣缓释，结肠粘膜表面分散均匀更持久
- ✓ **准确客观：**全结肠病变部位染色，检查更准确、更客观

染色程序/检查方式创新

- ✓ **在镜检前口服**，采用专利MMX(基质结构)缓释系统，实现**全结肠病变部位均匀染色**，可提前锁定病变部位，实现“**先染后查**”，**诊断更为客观，缩短检查时间**
- ✓ **染色程序的创新**，更好的**降低微小/平坦型病变的漏检**，**提高病变检出率**

内镜下结直肠早癌诊断流程



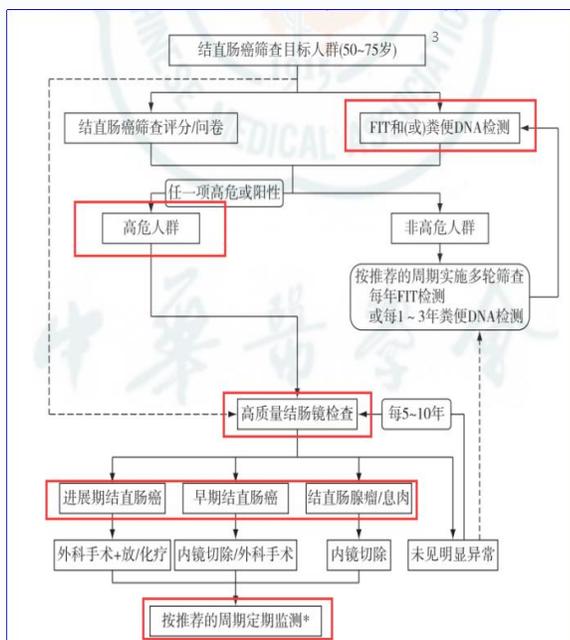
弥补目录短板

全球首个，国内唯一的口服亚甲蓝染色剂，弥补目录空白，填补临床“先染后查”染色方案的空白，通过镜检前口服亚甲蓝肠溶缓释片，提前锁定全结肠病变部位染色，诊断更为客观，操作简便，节省检查时间，提高内镜检查效率。

对公共健康的影响

结直肠癌(CRC)是我国消化道第一大癌症且晚期治疗成本是早期的5-10倍¹，因此国家大力支持早筛早诊早治。ADR每提高1%，间期结直肠癌发病风险降低3%，致命性间期癌风险降低5%²，可减轻患者个人和医保负担，具有临床经济学价值。

CRC临床早诊早治路径和目标人群明确



适应症：本品作为一种诊断剂，适用于在接受结肠镜检查筛查或监测的成人患者中增强结直肠病变的可视化。

中国40-74岁
总人口 64336万人⁴

CRC高危率15%⁵

40-74岁
CRC初筛高危人群9966万人

结肠镜检查率14%⁶

CRC初筛高危人群结肠镜检查
查人次1395万人次

初筛高危人群

结肠镜患者人数=初筛高危人群+高危病患
=1395+111=1506万人

IBD患者结肠镜监测人次
98万人⁷*0.5次/年
48万人次

家族性腺瘤性息肉病FAP⁸
14.11亿人*0.0098%发病率
=14万人*1次/年
14万人次/年

林奇综合征Lynch⁹20岁以上
总人口 101996万人 *
0.23%发病率* 5%就诊率
=12万人*1次/年
12万人次/年
49万人次

高危病患

符合“保基本”原则

电子染色内镜临床应用比例约65.55% (987万人)，白光内镜约25.21% (380万人)，人工染色内镜约为7% (105万人)

(注：数据来源于约402家医院中，595名临床专家的调研)

亚甲蓝肠溶缓释片是目前唯一获批染色适应症的药物

锁定CRC高危病患，配合结肠镜，增加目前内镜染色方案的选择，加强充分竞争，助力2030健康中国-癌症防治行动方案中早筛早诊的工作目标，提升早筛早诊领域方案的创新，降低由于漏诊导致的结直肠癌相关治疗费用（尤其是确诊为晚期的高昂治疗费用）。

来源：

1. 黄秋池, 等. 人群结直肠癌筛查项目成本效果分析与评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38 (1): 65-68.
2. 中华医学会消化内镜学分会结直肠学组. 中国结直肠癌及癌前病变内镜诊治共识 (2023, 广州) [J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(7): 505-520.
3. 李兆申, 金震东, 令狐恩强, 等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见 (2019, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(10): 5.
4. 2023年中国统计年鉴 <https://www.stats.gov.cn/sj/ndsj/2023/indexch.htm>, 取抽样率0.1023%, 求得中国人口数141153万人
5. 取重庆、北京结直肠癌筛查项目结果数据均值

6. 2020年国家癌症中心城市癌症早诊早治项目结直肠癌高风险人群结肠镜依从率

7. IBD患者人数：据2023-2029年中国4炎症性肠病药物市场调查与投资策略报告中显示2016年中国炎症性肠病患者共计84.5万人，至2022年98万人；

8. 14亿*发病率0.0098%=14万人：家族性腺瘤性息肉病的诊治规范及进展[J]. 中华内科杂志, 2022

9. Lynch患者数=14亿*20岁-74岁以上人口数101996万*发病率0.23%*5%LYN就诊率.患者占比：林奇综合征的风险管理[J]. 漏诊率95%林奇综合征 | 对抗大肠癌

便于临床管理

- ✦ 亚甲蓝肠溶缓释片是目前唯一获批结直肠染色适应症的药物，说明书适应症对应用场景的描述清晰明确，降低目前临床超适应症用药风险；
- ✦ 传统人工喷洒染色方案中使用的染色剂浓度、用法用量不够明确。亚甲蓝肠溶缓释片用法用量明确，配合内镜染色便捷客观，无需配置和辅助材料，临床易于管理。

①与人工喷洒染色方案比较

亚甲蓝肠
溶缓释片



临床应用效果:【结肠镜+一盒亚甲蓝肠溶缓释片】 > 【结肠镜+人工染色(染色剂+喷洒管/配制耗材+人工配制+时间成本)】

- 全结肠病变部位染色，尽可能的筛查隐匿病变(微小/平坦型)
- 患者服用简便，结肠镜检查前，肠道准备期间配套清肠剂服用
- 实现从“边查边染”到“先染后查”的检查方式的创新，降低漏检，提高病变检出

- 先通过白光镜肉眼观察发现可疑病变，再进行点状喷洒，小而隐匿的病变易被遗漏
- 需提前配制，边行镜边喷洒，操作较繁琐，增加了镜检时间和医务人员劳动负担

②与电子染色内镜方案比较

亚甲蓝肠
溶缓释片



奥林巴斯

临床应用价格:【结肠镜+一盒亚甲蓝肠溶缓释片】 < 【电子染色内镜】

- 对医生无特殊操作要求，更准确的检查出病变部位。降低漏检，更为客观，助力实现国家早筛早诊早治的工作目标

- 设备价格高，先肉眼观察发现可疑病变，再切换镜头，视野较暗，无法实现全结肠镜检使用，对医生有操作经验要求