

氟唑帕利胶囊（艾瑞颐[®]）

高效低毒，中国首个原研PARP抑制剂

江苏恒瑞医药股份有限公司

目 录

CONTANTS



01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

氟唑帕利胶囊基本信息

【药品通用名称】 氟唑帕利胶囊

【化学药品分类】 1类

【适应症】 1、适用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系BRCA突变(gBRCAm)的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。2、适用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。3.适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

【药品作用机制】 中国首个自主研发的PARP抑制剂

【规格】 50mg

【用法用量】

本品推荐剂量为每次150 mg（3粒），每日服用2次（早晚各1次）。

【注册规格】 50mg

【全球首个上市国家】 中国

【中国大陆/全球首次上市时间】 2020年12月11日

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】 无（独家，专利到期时间为2031年7月26日）

【是否为OTC】 否

参照药品建议：奥拉帕利片

参照药品 选择理由

1.最相似： 1.氟唑帕利与奥拉帕利同为PARP抑制剂；2.氟唑帕利在奥拉帕利的分子结构基础上进行改良，使用三氟甲基三氮唑取代了易代谢的酰胺结构。3.奥拉帕利与氟唑帕利单药和联合用药均可用于晚期卵巢癌一线维持治疗

2.奥拉帕利在医保目录内： 奥拉帕利是最早进入医保的PARP抑制剂

3.应用最广泛： 奥拉帕利是市场份额最高，应用最广泛的PARP抑制剂

与同治疗领域药品相比，氟唑帕利安全性、耐受性更优



疾病基本情况

疾病基本情况

- 1 卵巢癌位居妇瘤恶性程度之首，中国2022年新发病例6.11万，死亡病例高达3.26万^[1]
- 2 晚期卵巢癌五年生存率仅30-40%^[2]，复发率较高，初始治疗后70%患者会在3年内复发^[3]。
- 3 在经初始手术和化疗后没有可见病灶的患者中，多达50%-67%的患者可能有残余肿瘤细胞^[4]，维持治疗可通过清除残留或缓慢死亡的肿瘤细胞等机制延长缓解时间，推迟复发

弥补未满足的治疗需求情况

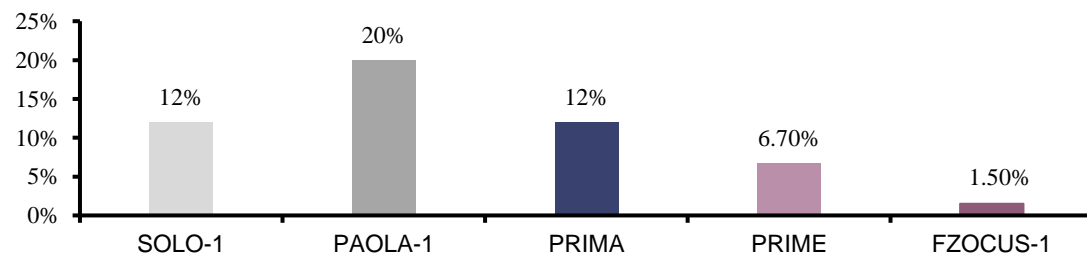
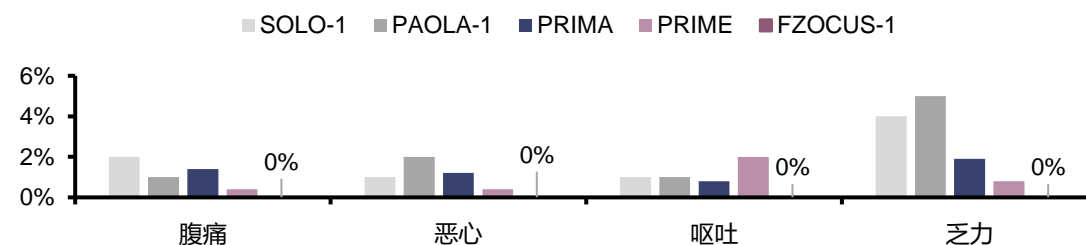
弥补未满足的治疗需求情况

- 1 其他PARP抑制剂存在非血液学不良反应，停药率较高的问题，影响患者在疾病治疗时的生活质量，氟唑帕利高效低毒，最新的FOCUS-1研究显示，氟唑帕利用于晚期卵巢癌一线维持治疗因不良反应导致治疗终止的比例仅为1.5%，≥3级非血液学不良反应恶心、呕吐、腹痛等发生率均为0，**提升了患者对药物安全性和耐受性的需求。**
- 2 氟唑帕利是**唯一在中国均可用于晚期卵巢癌后线治疗、复发维持治疗、一线维持治疗，可使晚期卵巢癌全线患者均可从中获益的PARP抑制剂。**

与目录内同治疗领域药品安全性方面比较

- FZOCUS-1研究显示氟唑帕利用于晚期卵巢癌一线维持治疗的 ≥ 3 级非血液学不良反应谱窄，发生率极低；
- 对比其他PARP抑制剂，氟唑帕利用于晚期卵巢癌一线维持治疗的因AE导致患者治疗终止的比例和 ≥ 3 级非血液学AE发生率均最低，显示药品具有十分出色的安全性和耐受性。

因AE导致的停药发生率 (%)

 ≥ 3 级非血液学AE

不良反应情况和说明书收载的安全性信息

【不良反应】

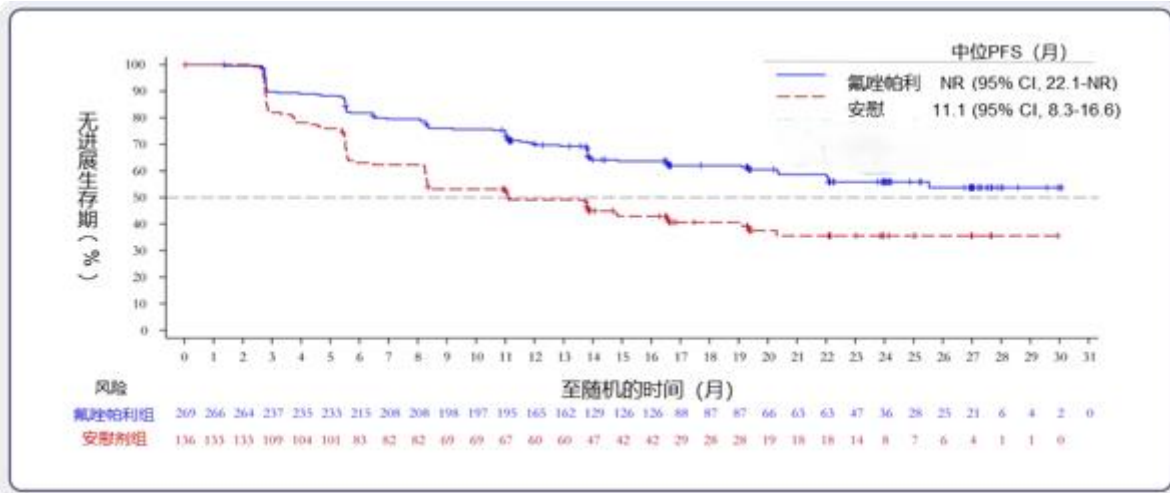
最常见的 ≥ 3 级不良反应（发生率 $\geq 2\%$ ）包括：贫血（26.8%），血小板减少症（13.7%），中性粒细胞减少症（13.0%），白细胞减少症（11.0%），淋巴细胞减少症（6.7%），高脂血症（2.3%）。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站，各国药监均未发布关于氟唑帕利的安全性警示、黑框警告、撤市等安全性信息。对氟唑帕利获批上市以来的安全性数据进行综合评估，氟唑帕利在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。

氟唑帕利单药或联合阿帕替尼均显著延长患者复发时间，提升患者生存获益

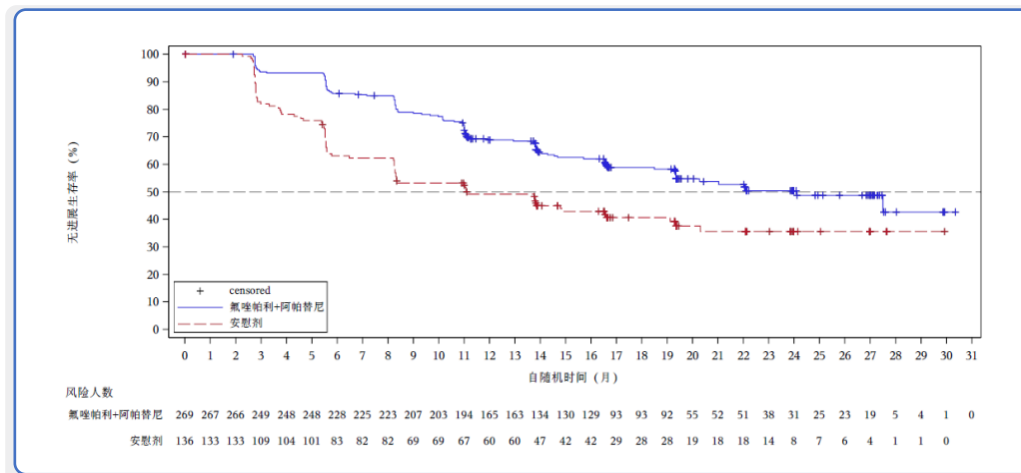
有效性



氟唑帕利单药用于“晚期卵巢癌一线维持治疗”的患者，可显著延长患者的PFS，降低50.5%的疾病进展或死亡风险，且无论患者是否伴gBRCA1/2突变，均能从氟唑帕利单药的治疗中获益，显著延缓了复发的时间，提升患者生存获益^[1]。

中位PFS (月) : NR vs 11.1, HR=0.495 (95%CI:0.367-0.667) , 单侧p 值 < 0.0001

氟唑帕利联合阿帕替尼用于“晚期卵巢癌一线维持治疗”的患者，可显著延长患者的PFS，降低48.1%的疾病进展或死亡风险，且无论患者是否伴gBRCA1/2突变，均能从氟唑帕利单药的治疗中获益，显著延缓了复发的时间，提升患者生存获益^[1]。

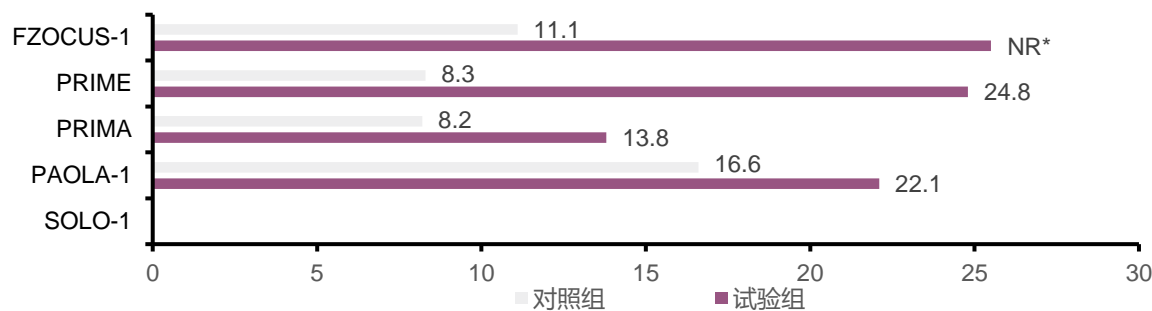


中位PFS (月) : 24.1 (95%CI:19.4-NA) vs 11.1 (95%CI:8.3-16.6)
HR=0.519 (95%CI:0.387-0.695) , 单侧p 值 < 0.0001

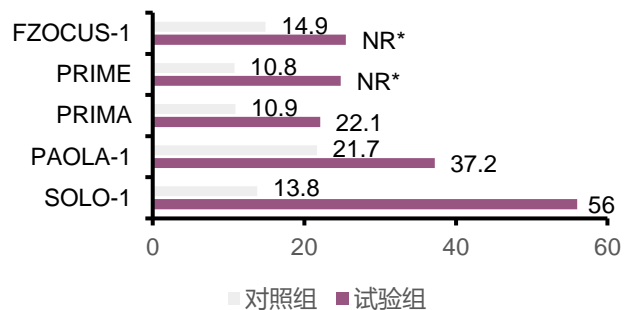
文献来源/说明: [1] 氟唑帕利或氟唑帕利联合甲磺酸阿帕替尼对比安慰剂用于晚期卵巢癌一线含铂化疗后维持治疗的随机、双盲、对照、多中心III期临床研究

氟唑帕利单药全人群和BRCA突变患者的mPFS数据暂未成熟，对比其他目前国内上市的其他PARP抑制剂单药治疗，**氟唑帕利用于BRCAwt患者的晚期卵巢癌一线治疗的mPFS最长**

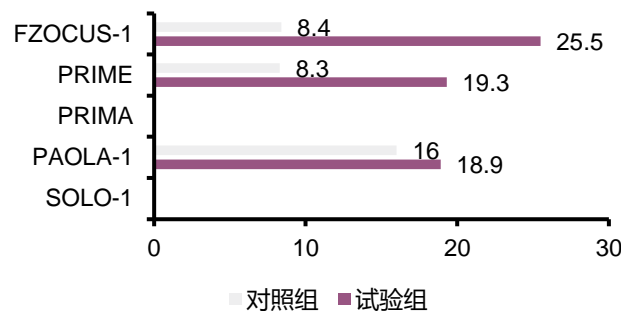
ITT mPFS (月)



BRCAm mPFS (月)



BRCAwt mPFS (月)



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

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 FZPL-III-302研究为一项氟唑帕利或氟唑帕利联合甲磺酸阿帕替尼对比安慰剂用于晚期卵巢癌一线含铂化疗后维持治疗的随机、双盲、对照、多中心III期临床研究，旨在评价氟唑帕利单药或氟唑帕利联合阿帕替尼对比安慰剂在晚期卵巢癌维持治疗中的有效性和安全性。入组的受试者为接受过一线治疗后疗效为CR或PR的晚期卵巢癌患者，病理诊断为高级别浆液性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌；高级别卵巢子宫内膜样癌。研究第二阶段按照2:2:1比例随机，共入组674例受试者，氟唑帕利单药组269例，安慰剂组136例。主要有效性终点为独立影像委员会基于RECIST v1.1评估的PFS。期中分析时，两组中位随访时间均为21个月。总体人群中，接受氟唑帕利治疗的患者PFS较接受安慰剂治疗有统计学显著性改善，HR为0.495 (95% CI: 0.367-0.667; 单侧 $p < 0.0001$)。伴有gBRCA1/2突变的患者，在氟唑帕利维持治疗中获益最大，HR为0.403 (95% CI: 0.223-0.728)，在非gBRCA1/2突变的患者中也观察到临床获益，HR为0.531 (95% CI: 0.375-0.752)。

氟唑帕利细胞水平IC₅₀低于其他PARP抑制剂^[1-4]

	奥拉帕利 ¹	氟唑帕利 ¹	尼拉帕利 ⁴
卵巢癌细胞系	OVCAR8	OVCAR8	A2780
IC ₅₀ (μM)	2.16	1.43	2.6
IC ₅₀ (ng/mL)	938.43	675.53	833.01

氟唑帕利在人体中稳态血药浓度C_{max}更高



氟唑帕利体内药物活性更高 (C_{max}/IC₅₀)^[1-7]

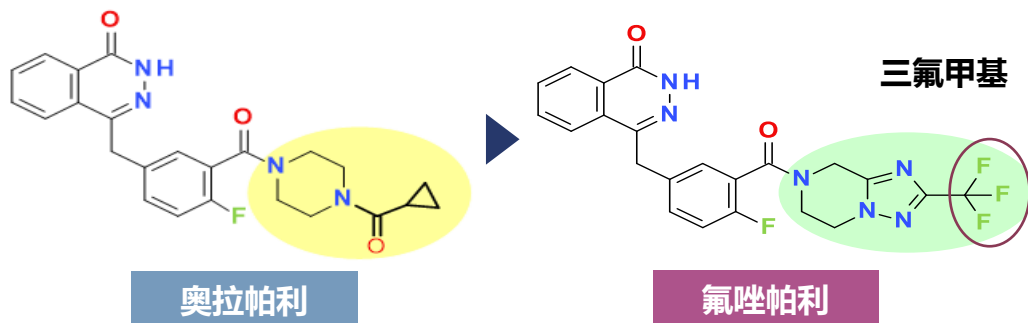


氟唑帕利人体内稳态血药浓度个体差异最小^[1-5]

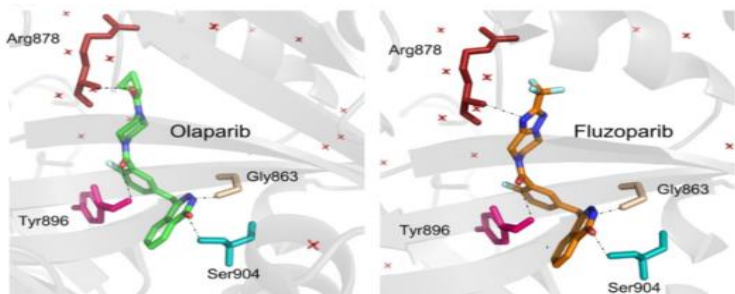


文献来源/说明: 1. Wang, L et al. Cancer Sci. 2019 Mar;110(3):1064-1075. 2. <https://www.selleckchem.com/products/mk-4827.html>
 3. Sun, Y et al. Tumour Biol. 2014 May ;35(5):4469-77 4. Sun, K et al. Oncotarget. 2018. suppl 5. 氟唑帕利使用说明书 6. 奥拉帕利使用说明书 7. 尼拉帕利使用说明书

氟唑帕利基于奥拉帕利进一步结构优化，稳定性更高^[1]



三氟甲基不影响氟唑帕利在PARP1活性位点的结合^[2]



- 奥拉帕利酰胺为易代谢位点，稳定性不足。
- 氟唑帕利通过经典电子等排体替换，结构-活性关系(SAR)优化，**三氟甲基稳定性更高。**

中国首个原研PARP抑制剂

- 中国首个原研PARP抑制剂
- 1类新药
- 拥有中国、欧洲、美国、俄罗斯、韩国等多个国家和地区药品专利

创新性带来临床优势和应用价值

1. 氟唑帕利一线维持治疗导致的 ≥ 3 级非血液不良反应发生率极低，因不良反应导致治疗终止的比例仅为1.5%，远低于同类PARP抑制剂，**患者耐受性、依从性更好；提高患者生命质量；**
2. 本品药物活性 (C_{max}/IC_{50}) 更高，人体内稳态血药浓度个体差异最小，疗效稳定，**有助于提高临床适用性；**
3. 本品规格较小，**方便根据治疗需要进行剂量调整；**
4. 本品剂型为胶囊剂，口服即可，方便贮藏，**有利于提高患者的用药依从性。**

对疾病和公共健康影响

1. 卵巢癌位居妇瘤恶性程度之首，中国2022年新发病例6.11万，死亡病例高达3.26万^[1]，在经初始手术和化疗后没有可见病灶的患者中，多达50%-67%的患者可能有残余肿瘤细胞^[2]，维持治疗可通过清除残留或缓慢死亡的肿瘤细胞等机制延长缓解时间，推迟复发，2. 氟唑帕利高效低毒，拥有同类PARP抑制剂晚期卵巢癌一线维持治疗的最低因AE停药率和非血液不良反应发生率，弥补安全性耐受性需求。

减轻患者疾病负担，降低基金支出，符合保基本原则

1. 氟唑帕利已于2021年进入医保目录，价格降幅高达43.1%，大幅减轻患者的疾病负担，**治疗费用低于市场份额最高，临床应用最广泛的奥拉帕利，若实现临床替代，将有助于降低医保基金支出。**
2. 氟唑帕利无论是单药还是联合用药（与阿帕替尼联合）均可用于晚期卵巢癌一线治疗的全人群，不限制特定基因型的人群。若纳入医保目录，将满足更多参保人群的用药需求。

提升患者用药安全性和耐受性，弥补药品目录短板

1. 氟唑帕利用于晚期卵巢癌一线维持治疗非血液学不良反应，因不良反应停药均较目录中其他PARP抑制剂更低，**具备出色的安全性和耐受性，有助于提高患者生命质量，弥补药品目录短板。**
2. 氟唑帕利无论是单药还是联合用药（与阿帕替尼联合）均可用于晚期卵巢癌一线治疗的全人群，而奥拉帕利单药在晚期卵巢癌一线维持治疗中仅可用于BRCA突变的患者，若氟唑帕利一线维持治疗纳入医保目录，可弥补药品目录短板。

氟唑帕利临床管理难度低

1、氟唑帕利适应症表述清晰，限制要求明确，较容易依据诊断证明、病理报告单等证明材料判别，便于医保经办机构审核；
2、其临床使用有明确使用条件、使用频率和剂量调整等要求，整体而言临床管理难度低。
3、具有病理和临床诊断标准，清晰的权威指南、临床路径推荐和指导使用，不存在滥用的可能。
4、PARP抑制剂已在中国上市并进入医保目录多年，对该类药品的管理经验较为丰富。

- **有效性：** 氟唑帕利单药或联合阿帕替尼用于晚期卵巢癌一线维持治疗均可显著延缓患者复发时间，降低约50%的疾病进展或死亡风险，且无论患者是否伴gBRCA1/2突变，均能从中获益。
- **安全性：** 氟唑帕利因不良反应停药比例，≥3级非血液学不良反应发生率较其他PARP抑制剂更低，具有更好的安全性和耐受性，提高患者的生活质量。
- **创新性：** 氟唑帕利是我国首个原研PARP抑制剂，1类新药，引入独特的三氟甲基结构，体内药物活性更高，个体差异小，疗效更稳定。
- **公平性：** 氟唑帕利符合保基本原则，弥补药品目录安全性、耐受性不足，适应症覆盖晚期卵巢癌全线，满足更多患者的用药需求，临床管理难度低。