



Healthnice  
南京海纳医药

目录外药品符合申报条件为：

2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品

# 海复欣®注射用左亚叶酸

——左旋钠盐 终极呈现——

申报企业：南京海纳医药科技股份有限公司

# 药品基本信息

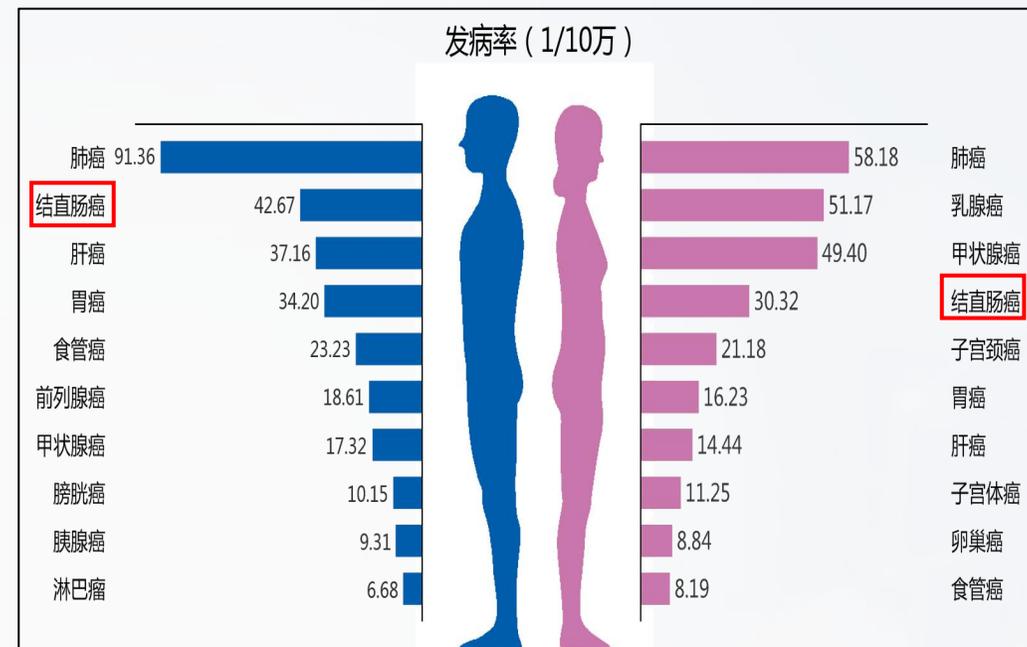


通用名	注射用左亚叶酸	规格	25mg; 50mg	中国大陆首次上市时间	2022年9月
大陆地区同通用名药品上市情况	目前上市两家	全球首个上市国家及上市时间	2018年10月, 美国	是否为OTC	否
适应症	1.使用高剂量甲氨蝶呤后的解救; 2.减少由叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降引起的毒性; 3.与5-氟尿嘧啶联用,治疗转移性结直肠癌				
用法用量 (详见说明书)	<b>左亚叶酸的等效剂量为亚叶酸的1/2。本品支持与5-氟尿嘧啶相容。</b> <b>1.与5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结直肠癌的推荐剂量:</b> 一周方案: 100-250mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸; 两周方案: 100mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸连续2天给药, 在每2周的第1天和第2天进行; 一月方案: 100-250mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸, 连续5天。 <b>2.甲氨蝶呤解毒剂量: 7.5mg/次——50mg/m<sup>2</sup>/次。</b>				
参照药品建议	<b>亚叶酸钙氯化钠注射液</b> ➤ 在医保目录内且在临床广泛使用的亚叶酸盐类药物; ➤ 本品作为新一代迭代升级亚叶酸盐类药物, 去除了原消旋体中的无效成分右旋体和容易产生沉淀钙离子; ➤ 说明书中明确支持与氟尿嘧啶相容, 同时输注, 全程增效, 无体内外结晶沉淀风险, 延长患者生命周期, 缩短输液时间, 节约护理资源, 更安全、更高效、更易用;				

# 药品基本信息



癌症部位	ICD-10	合计			男性			女性		
		病例数 (×10 000)	粗率 (1/10 <sup>5</sup> )	标化率 <sup>#</sup> (1/10 <sup>5</sup> )	病例数 (×10 000)	粗率 (1/10 <sup>5</sup> )	标化率 <sup>#</sup> (1/10 <sup>5</sup> )	病例数 (×10 000)	粗率 (1/10 <sup>5</sup> )	标化率 <sup>#</sup> (1/10 <sup>5</sup> )
唇、口腔和咽部	C00-10, 12-13	6.51	4.61	2.72	4.56	6.33	3.87	1.95	2.82	1.60
鼻咽	C11	5.10	3.61	2.36	3.67	5.08	3.39	1.44	2.08	1.33
食管	C15	22.40	15.87	8.32	16.75	23.23	13.09	5.65	8.19	3.78
胃	C16	35.87	25.41	13.72	24.66	34.20	19.47	11.21	16.23	8.29
结肠直肠	C18-21	51.71	36.63	20.10	30.77	42.67	24.74	20.94	30.32	15.70
肝	C22	36.77	26.04	15.03	26.79	37.16	22.72	9.98	14.44	7.42
胆囊	C23	3.11	2.21	1.14	1.27	1.76	0.97	1.85	2.67	1.30
胰腺	C25	11.87	8.41	4.44	6.71	9.31	5.29	5.15	7.46	3.63
喉	C32	2.95	2.09	1.16	2.72	3.77	2.19	0.23	0.33	0.17
肺	C33-34	106.06	75.13	40.78	65.87	91.36	52.03	40.19	58.18	30.34
皮肤黑色素瘤	C43	0.88	0.62	0.37	0.44	0.61	0.37	0.44	0.64	0.36
乳腺*	C50	35.72	51.71	33.04	-	-	-	35.72	51.71	33.04
子宫颈	C53	15.07	21.81	13.83	-	-	-	15.07	21.81	13.83
子宫体	C54	7.77	11.25	6.84	-	-	-	7.77	11.25	6.84
卵巢	C56	6.11	8.84	5.68	-	-	-	6.11	8.84	5.68
前列腺	C61	13.42	18.61	9.68	13.42	18.61	9.68	-	-	-
睾丸	C62	0.35	0.48	0.41	0.35	0.48	0.41	-	-	-
肾	C64	7.37	5.22	3.13	4.73	6.56	4.08	2.64	3.81	2.21
膀胱	C67	9.29	6.58	3.44	7.32	10.15	5.67	1.97	2.85	1.39
脑/中枢神经系统	C70-72	8.75	6.20	4.17	4.24	5.88	4.13	4.51	6.53	4.20
甲状腺	C73	46.61	33.02	24.64	12.49	17.32	13.25	34.12	49.40	36.51
淋巴	C81-86, 88	8.52	6.03	3.77	4.81	6.68	4.34	3.71	5.36	3.21
白血病	C91-95	8.19	5.80	4.54	4.70	6.52	5.14	3.50	5.06	3.94
其他部位	Other	31.69	22.45	13.31	16.73	23.20	14.42	14.96	21.66	12.28
所有部位	All	482.47	341.75	201.61	253.39	351.44	209.61	229.08	331.64	197.03



- 2022年中国癌症患者新发病例482.47万，世标发病率201.61/10万，男性世标率高于女性；
- 其中结肠直肠癌在全部恶性肿瘤中排名第五，**新发病例51.71万，发病率为20.10/10万，白血病新发病例8.19万，发病率为4.54/10万；**
- 目录类亚叶酸钙类存在诸多局限性，如易产生沉淀、增效时间短、肾脏代谢负担重等，**临床亟需新一代左亚叶酸注射液优化目录结构**

# 安全性



## 安全性信息

- ◆ 针对全身疾病和给药部位情况，偶见左亚叶酸注射用药后发烧；
- ◆ 针对免疫系统障碍，精神障碍、神经系统障碍、胃肠障碍，罕见或非常罕见；
- ◆ 针对5-氟尿嘧啶联合用药，安全性取决于5-氟尿嘧啶的使用方案，详见说明书；
- ◆ 国内外文献报道左亚叶酸毒性轻微，安全性较高，有较好的安全性和耐受性，不良反应较低；各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息。



## 与目录内药品安全性比较

- ◆ 除去了右旋体，减轻肾脏代谢负担，避免干扰其他基础治疗药物；
- ◆ 除去了钙离子，无体内外结晶风险，不容易堵塞输液管。

# 有效性—国内外权威指南推荐一线必用化疗方案



左亚叶酸被国内外指南推荐为消化道肿瘤一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案药品



(NCCN 2023)



(ESMO 2022)



(ASCO 2022)



(CSCO 2023)

注射用左亚叶酸  
(CXHS1900007-8) 申请上市  
技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2023年02月

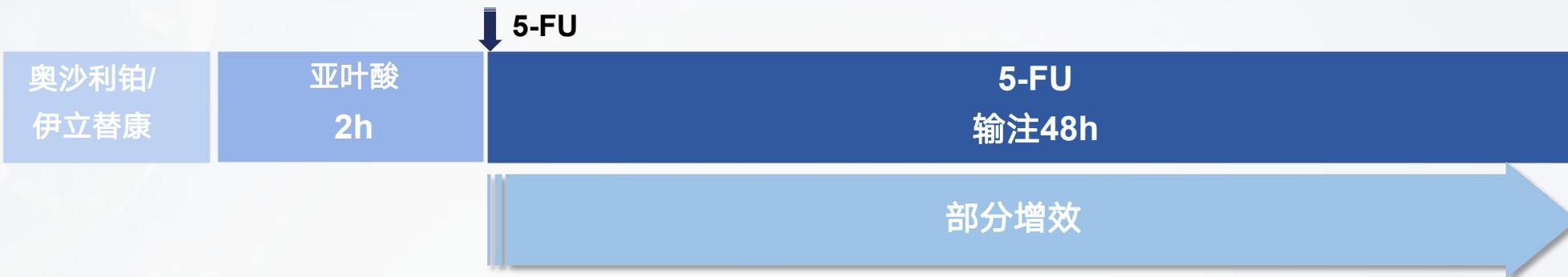


注射用左亚叶酸与注射用左亚叶酸钙、注射用亚叶酸钠相比，具有生物等效性

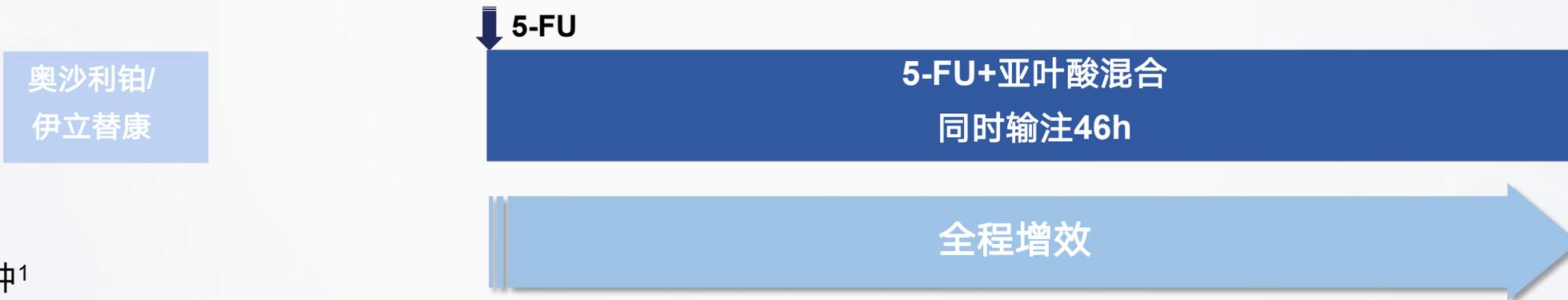
# 有效性—同时输注，全程增效



序贯输注



同时输注



半衰期

5-FU:6~15分钟<sup>1</sup>

左亚叶酸: 30分钟<sup>2</sup>

# 有效性—延长OS11个月， 延长PFS7.5个月



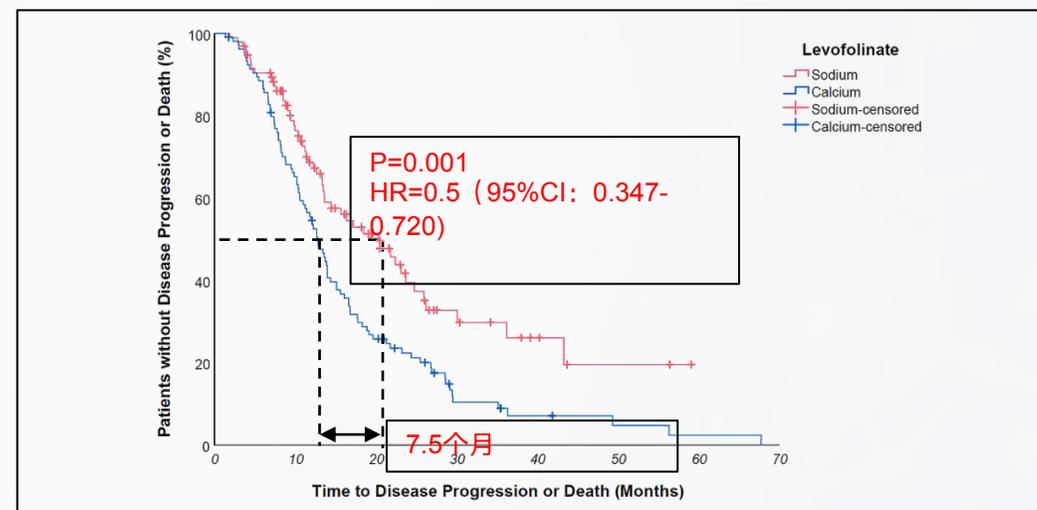
研究表明：两种治疗均达到相似的 ORR 和中位无进展生存期（PFS），Na-Lv组更有效；与Ca-Lv相比，Na-Lv 组的中位总生存期（mOS）显著延长（11.9 个月 vs22.9 个月）

研究表明：与左亚叶酸钙相比，中位无进展生存期(mPFS)20.3个月vs12.8个月，延长PFS7.5个月

**Table 1. (Continued)**

Reference	Cancer type	Participants (N)	Treatment	Phase	Line	Results (efficacy)	Toxicities G3-G4 (%)
Bleiberg <i>et al.</i> <sup>16</sup>	mCRC	57	Arm A: Ca-FOLFIRI or Ca-FOLFOX Arm B: Na-FOLFIRI or Na-FOLFOX	II random	I	mOS 11.9 mo [Arm A] versus 22.9 mo [Arm B], $p = 0.02$ mPFS 8.0 mo [Arm A] versus 11.5 mo [Arm B], $p = NS$ ORR 55% [Arm A] versus 35% [Arm B], $p = 0.02$	Arm A: Neutropenia 14 Nausea 7 Arm B: Neutropenia 18 Diarrhoea 7
Moehler <i>et al.</i> <sup>18</sup>	mGC	91	Arm A: Na-FOLFIRI + SUNITINIB* Arm B: Na-FOLFIRI + PLACEBO * [starting dose 25 mg/day orally for 4 weeks, q 6 weeks]	II random	II or III	mOS 10.4 mo [Arm A] versus 8.9 mo [Arm B], $p = 0.21$ one sided mPFS 3.5 mo [Arm A] versus 3.3 mo [Arm B], $p = 0.66$	Arm A: Neutropenia 56 Leukopenia 20 Nausea 7 Vomiting 7 Arm B: Neutropenia 27 Leukopenia 16 Diarrhoea 13 Fatigue 9 Pain 9
Wein <i>et al.</i> <sup>24</sup>	mCRC	59	A10 regimen	II random	II	mPFS 4.2 mo mOS 25 mo ORR 10%	Leukopenia 5 Thrombocytopenia 2 Diarrhoea 14

A10, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; BT, biliary tract cancer; Ca LV, calcium levofolinate; c.i., continuous infusion; CRC, colorectal cancer; d, days; DCR, disease control rate; EC, oesophageal cancer; FA, folinic acid; G, grade; GC, gastric cancer; L-doxo, liposomal doxorubicin; m, metastatic; mCRC, metastatic colorectal cancer; MMC, mitomycin-C; mo, months; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; mTTP, median time to progression; Na-Lv, disodium levofolinate; ORR, overall response rate; PC, pancreatic cancer; PFS, progression-free survival; pts, patients; q, every; q8w, every 8 weeks; w, weeks; 5-FU, 5-fluorouracil;  
Ca FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> q1, CA/LV 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU c.i. 3000 mg/m<sup>2</sup> q1 over 46 h every 14 days.  
Ca FOLFOX: Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> q1, CA/LV 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU c.i. 3000 mg/m<sup>2</sup> q1 over 46 h every 14 days.  
Na FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> q1, NA-Lv 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU c.i. 3000 mg/m<sup>2</sup> q1 over 46 h every 14 days.  
Na FOLFOX: Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> q1, NA-Lv 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> q1, 5-FU c.i. 3000 mg/m<sup>2</sup> q1 over 46 h every 14 days.  
A10 regimen: irinotecan [80 mg/m<sup>2</sup>] as 1-hour infusion followed by 5-FU [2000 mg/m<sup>2</sup>] combined with FA [500 mg/m<sup>2</sup>] as 24-hour infusion [d1, 8, 15, 22, 29, 36, qd 57].



一项随机对照多中心 II 期研究，共纳入 57 例结直肠癌患者，分为 Ca-FOLFIRI/Ca-FOLFOX 和 Na-FOLFIRI/Na-FOLFOX，比较两组的有效性

# 创新性—获多项发明专利证书



去除了原消旋体中的无  
效成分右旋体



去除了容易产生  
沉淀的钙离子

更高效—更安全—更易用



◆ 一种左亚叶酸晶体的制备方法



◆ 一种左亚叶酸中有关物质的  
检测方法



◆ 左亚叶酸原料药中有关物质的  
检测方法



## 公共健康影响显著

- 2022年结直肠癌在全部恶性肿瘤中排名第五，新发病例51.71万。
- 左亚叶酸已被多个国内外权威指南纳入FOLFOX、FOLFXRI中，作为共同推荐的一线化疗方案；
- 本品支持与氟尿嘧啶相容，一半剂量即可达到同等疗效，降低用药风险，提高了治疗指数。



## 弥补目录短板

- 去除了原消旋体中的无效成分右旋体，减轻肾脏代谢负担，一半剂量即可达到同等疗效；
- 去除了容易产生沉淀的钙离子，可与氟尿嘧啶同时输注，无体内外结晶沉淀风险，全程增效，延长患者生命周期，缩短输液时间，节约护理资源



## 符合“保基本”原则

- 本品用于抗肿瘤患者的解毒增效，支持与氟尿嘧啶同时输注，一半剂量即可达到同等疗效，多方面提高其有效性和经济性，能保障参保人员合理的用药需求。



## 降低临床管理难度

- 可支持与氟尿嘧啶同时输注，缩短输液时间，节约护理资源；
- 毒副作用减少，安全性提高，降低临床用药风险



恳请您支持注射用左亚叶酸惠及更多临床患者