

盐酸伊立替康脂质体注射液 (多恩益)



申报企业：**石药集团**欧意药业有限公司

目录

01

药品基本信息

唯一国内外均获批用于转移性胰腺癌的二线治疗方案
其上市**突破**一线治疗后无标准用药的困境

02

有效性

更多权威指南一致推荐，**转移性胰腺癌**的二线治疗**首选**方案
亚组分析**亚洲患者**中位OS为**8.9个月**；BE研究**中国患者**中位OS达**10.38个月**

03

安全性

安全性良好，更低的血液学毒性和腹泻发生率，提高患者生存质量

04

创新性

专用辅料、**蔗糖八硫酸酯三乙胺法**制备的脂质体递送系统，载药量更高，
稳定性更强，**增效减毒**

05

公平性

临床亟需，**填补医保目录空白**；患者人群少，用药周期短，基金影响有限

| | | | |
|------------|---|------------------|-------------|
| 通用名 | 盐酸伊立替康脂质体注射液 | | |
| 商品名 | 多恩益 | | |
| 注册规格 | 10ml:43mg (按 C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₆ 计) | | |
| 适应症 | 与5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和亚叶酸 (LV) 联合用于接受吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者 | | |
| 用法用量 | 应依次给予本品、亚叶酸 (LV) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU)。本品推荐剂量和给药方案为 90 分钟内静脉输注 70 mg/m ² ，然后在 30 分钟内静脉输注 LV 400 mg/m ² ，随后在 46 小时内静脉输注 5-FU 2400 mg/m ² ，每 2 周重复 | | |
| 注册分类 | 化学药品 4 类 | | |
| 上市许可持有人 | 石药集团欧意药业有限公司 | | |
| 上市时间 | 2023/9/12 | 目前大陆地区同通用名药品上市情况 | 已上市两家 |
| 中国大陆首次上市时间 | 2022/4/12 | 全球首次上市时间及国家/地区 | 2015/10, 美国 |

建议参照药:

盐酸伊立替康脂质体注射液 (II)

- ① 药物活性成分一致：均为伊立替康
- ② 获批的适应症一致：均用于转移性胰腺癌二线治疗
- ③ 均为指南/共识推荐：均获得CSCO 指南推荐用于经吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者

注：本品无法选择医保内的参照药品，原因是医保目录内二线治疗方案均为超适应症用药，缺乏疗效数据，无法进行比较

较参照药对比情况:

- ① 载药方式更优：
蔗糖八硫酸酯三乙胺法 (专用辅料) vs. 硫酸铵梯度法
载药量高、稳定性好、缓控释强，抗肿瘤效率更高
- ② 临床数据更优：中国患者mOS 10.38个月 vs. 7.39个月
- ③ 指南推荐更多：NCCN/CACA/CSCO vs. CSCO
循证夯实，久经验证，有效延长胰腺癌患者生存

“万癌之王”胰腺癌，复发转移率高、死亡率高、生存期短 目录内无二线标准治疗方案，伊立替康脂质体为临床亟需药物

01 复发转移率高

- 胰腺癌是消化系统恶性肿瘤，起病隐匿、恶性程度高
- 多数患者确诊即为晚期，**超过50%患者首诊时已发生转移**，接受治疗后仍易继续进展¹

02 死亡率高

- 国家癌症中心最新数据显示：中国2022年约有**11.87万胰腺癌新发病例**和**10.63万死亡病例**，死亡数位列肿瘤类第6位²
- 胰腺癌患者**5年生存率 (<10%)**，远低于其他恶性肿瘤³

03 患者基数少

- 一线吉西他滨治疗失败后再接受治疗患者约**1万人/年**
- 再考虑到体能状况等原因，**接受二线治疗人数更少**

临床存在未被满足的迫切需求

> 胰腺癌是目前5年生存率最低的恶性肿瘤⁴:

- 现有化疗、免疫等常规使用治疗手段预后改善有限，胰腺癌二线mOS不超过**6个月**

- ✓ **NAPOLI-1研究中伊立替康脂质体用于亚洲患者的mOS达8.9个月**

> 医保目录内无标准二线用药:

- 医保目录内可选二线治疗方案均为探索诊疗效果的超适应症用药，临床管理难度较大

- ✓ **伊立替康脂质体的获批上市突破晚期胰腺癌一线治疗后无标准用药的困境，奠定标准二线治疗方案**

1. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021 Sep 7;326(9):851-862.

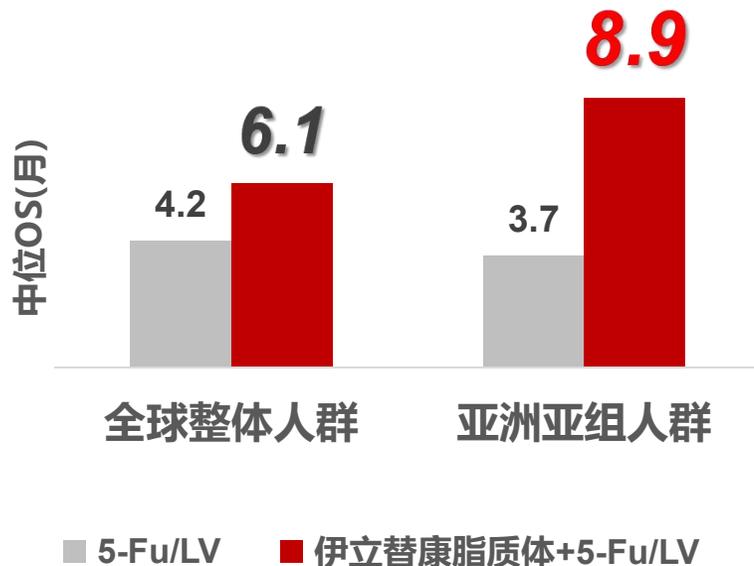
2. Zheng RS, Chen R, et al. [Cancer incidence and mortality in China, 2022]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2024 Mar 23;46(3):221-231.

3. Hua J, Shi S, et al. Current status and dilemma of second-line treatment in advanced pancreatic cancer: is there a silver lining? Onco Targets Ther. 2018 Aug 6;11:4591-4608

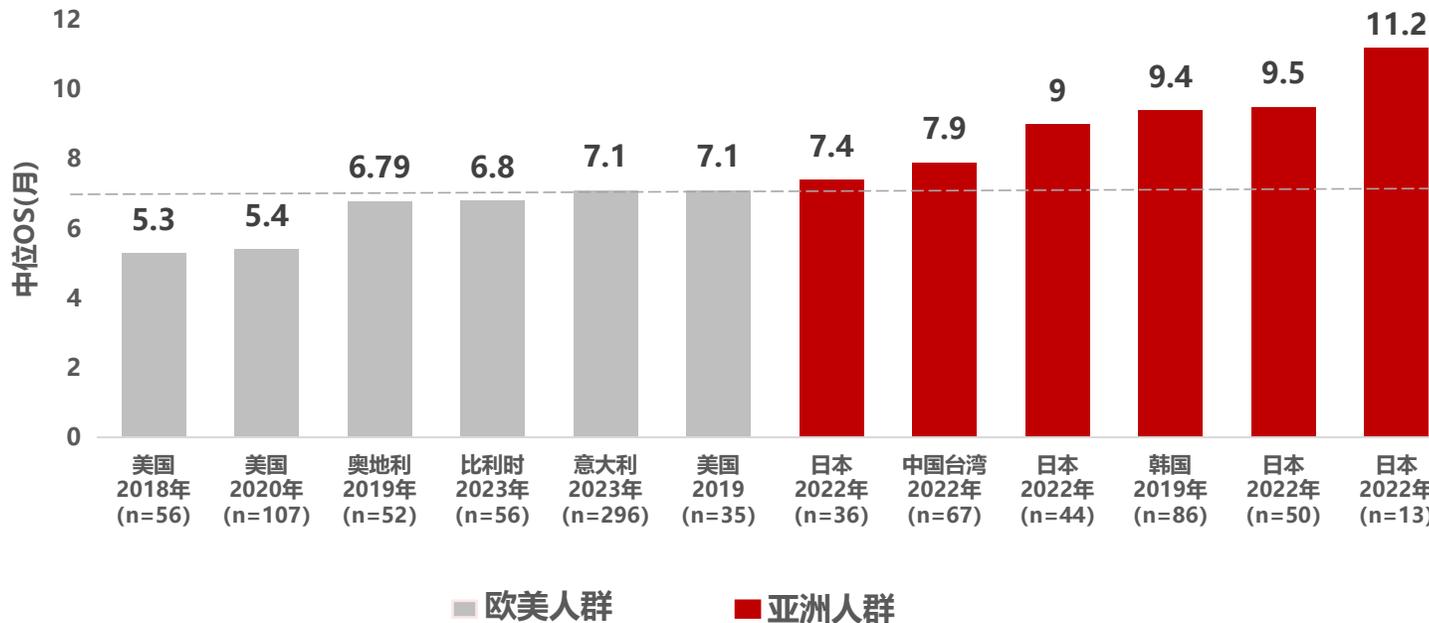
4. 2022版 CACA中国胰腺癌综合诊疗指南

伊立替康脂质体**更适合中国患者**，已在临床研究及大量真实世界研究中得到评估和验证：**二线治疗转移性胰腺癌，亚洲患者mOS达8.9个月**

NAPOLI-1研究：**亚洲患者生存获益更高¹⁻²**



充足的真实世界研究验证，伊立替康脂质体用于亚洲患者疗效更佳³⁻¹⁴



- **全球多中心关键三期NAPOLI-1研究显示：**在OS、PFS、ORR 等疗效数据上，伊立替康脂质体+ 5-FU/LV 组均显著优于5-FU/LV 组；对比全球整体人群和亚洲亚组人群的数据可见，**亚洲患者生存期获益更显著，中位总生存期(mOS)延长5.2个月，中位无进展生存期(mPFS)延长2.6个月。**
- **我国CDE评审报告显示：**针对主要终点OS进行的亚组分析显示，**亚洲患者（占总人群 33%）与总人群相比疗效更佳。**

1. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Lancet. 2016;387(10018):545-557. 2. Yung-Jue Bang, Chung-Pin Li, Kyung-Hun Lee, et al. Cancer Sci. 2020;111(2):513-527 3. Danielle C Glassman, Randze L Palmaira, et al. BMC Cancer. 2018 Jun 27;18(1):693. 4. Afsaneh Barzi, Rebecca Miksad, et al. Pancreas. 2020 Feb;49(2):193-200. 5. Markus Kieler, Matthias Unseld, et al. Ther Adv Med Oncol. 2019 Jul 17;11:1758835919853196 6. Lise Verbruggen, Lisa Verheggen, et al. Ther Adv Med Oncol. 2023 Aug 18;15:17588359231181500 7. Letizia Procaccio, Valeria Merz, et al. Cancer Med. 2023 Jul;12(13):14337-14345 8. Tossey JC, Reardon J, et al. Med Oncol. 2019 Sep 7;36(10):87 9. Masami Miki, Nao Fujimori, et al. J Clin Med. 2022 Aug 30;11(17):5084 10. Hung-Yuan Yu, Chun-Yang Lee, et al. J Chin Med Assoc. 2022 Jan 1;85(1):42-50 11. Hidetoshi Yasuoka, Atsushi Naganuma, et al. Oncology. 2022;100(8):449-459 12. Yoo C, et al. Ther Adv Med Oncol. 2019 Aug 23;11:175883591987112613. Takafumi Mie, Takashi Sasaki, et al. Jpn J Clin Oncol. 2022 Dec 5;52(12):1399-1407 14. Tomohisa Otsu, Yoshikuni Inokawa, et al. Anticancer Res. 2022 Aug;42(8):3889-3894

伊立替康脂质体：NAPOLI-1¹⁻²
全球、多中心、III期

VS.

伊立替康脂质体(II)：PAN-HEROIC-1³
全国、多中心、III期

临床结果数据对比

脂质体伊立替康+5-FU/LV 二线治疗 转移性胰腺癌患者



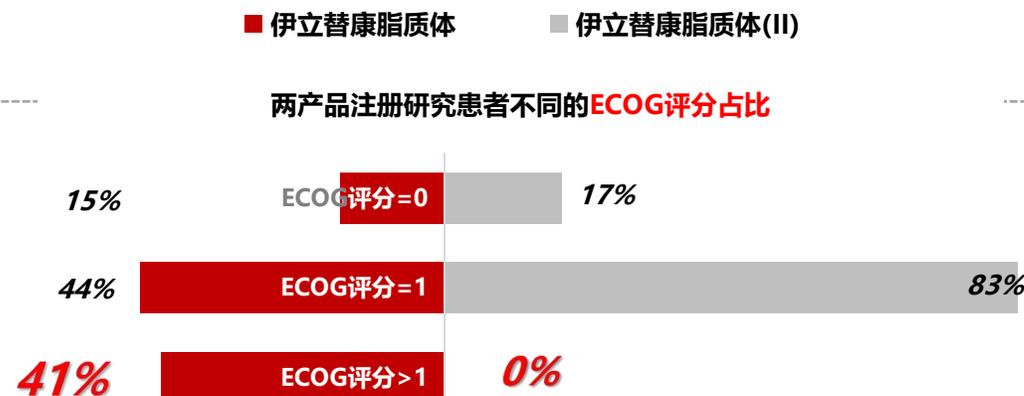
NAPOLI-1 & 中国BE

PAN-HEROIC-1

★石药集团伊立替康脂质体质量和疗效与原研参比制剂一致

★石药BE研究 (全中国人群) 显示^[4]：伊立替康脂质体+5-FU/LV 二线治疗胰腺癌，mOS延长至10.38个月

★伊立替康脂质体入组患者基线相对较差：



两产品注册研究患者发病部位对比 (胰头癌恶性度更高，预后性更差)



*均为非头对头比较

1. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Lancet. 2016;387(10018):545-557 2. Yung-Jue Bang, Chung-Pin Li, et al. Cancer Sci, 2020,111(2):513-527

3. L. Wang, et al. 2022 ESMO. LBA61.

4. 伊立替康脂质体生物等效性试验报告

国内外权威指南**一致推荐**¹⁻⁵

| | 伊立替康脂质体 | 伊立替康脂质体(II) |
|-------------|---------|-------------|
| CSCO胰腺癌诊疗指南 | ✓ | ✓ |
| NCCN胰腺癌诊疗指南 | ✓ | ✗ |
| CACA胰腺癌诊疗指南 | ✓ | ✗ |
| ASCO胰腺癌诊疗指南 | ✓ | ✗ |
| ESMO胰腺癌诊疗指南 | ✓ | ✗ |

技术评审报告⁶: **临床价值突出**

伊立替康脂质体注射液
(JXHS2000097) 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
2022年9月

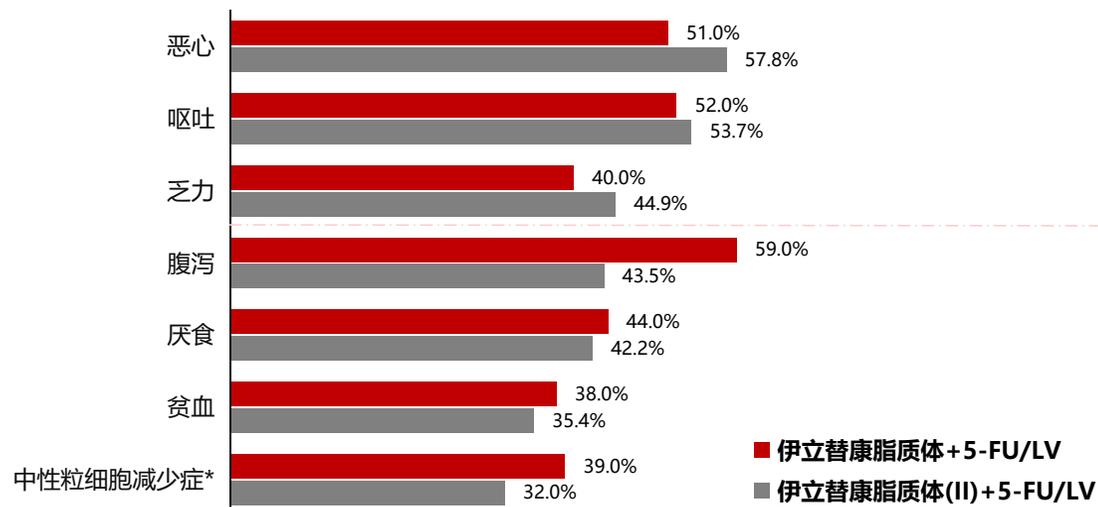
- 对于晚期二线胰腺癌，NAPOLI-1研究在OS、PFS、ORR 等疗效数据上，伊立替康脂质体+5-FU/LV 组均显著优于5-FU/LV 组
- 针对主要终点 OS 进行的亚组分析显示，**亚裔患者 (占总人群 33%) 与总人群相比疗效更佳**
- 与伊立替康非脂质体相比，**伊立替康脂质体剂型可以延长循环，并限制分布**
- 结合目前在二线胰腺癌的医疗实践、临床需求、NAPOLI-1 研究的研究结果，同意接受境外研究数据支持本品的注册申请

1.CSCO指南：胰腺癌（2024年版） 2.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma(Version 1.2024). 3. CACA胰腺癌指南（2022年版）
4.Metastatic Pancreatic Cancer.ASCO Clinical Practice Guideline Update 5. Pancreatic cancer- ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Nov;34(11)-987-1002.
6. 伊立替康脂质体注射液（JXHS2000097）申请上市技术审评报告

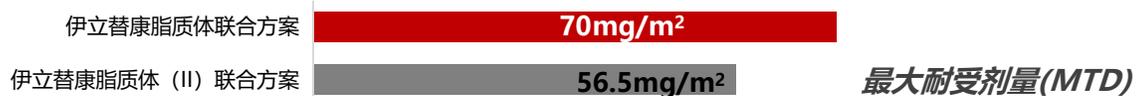
脂质体剂型提升伊立替康安全性，**≥3级中性粒细胞减少、腹泻、乏力等事件发生率显著降低**；整体不良反应发生率与伊立替康脂质体（II）相当

伊立替康脂质体¹ VS. 伊立替康脂质体（II）²：

◆ 二者不良反应发生谱相同，整体安全性相当 **所有级别不良反应**



◆ 伊立替康为剂量限制性药物，伊立替康脂质体（II）MTD较低



◆ 伊立替康脂质体在更高剂量使用下，亚洲患者的腹泻率更低



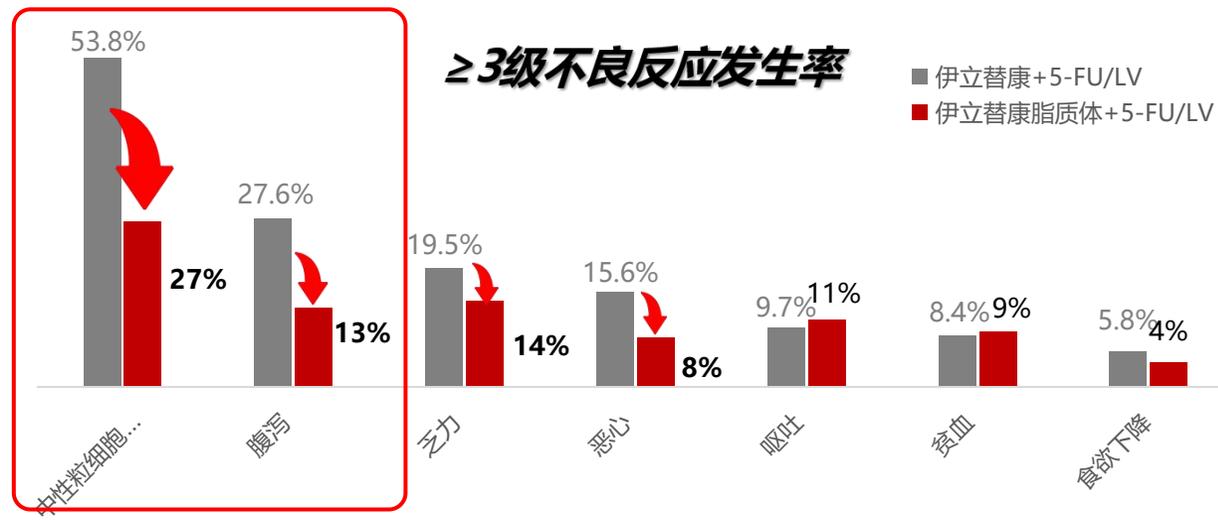
伊立替康脂质体 VS. 传统伊立替康制剂：

传统伊立替康制剂³：

- 非竞争性抑制胆碱酯酶，引发乙酰胆碱能效应对消化道肿瘤患者的治疗影响较大
- 在临床应用中观察到**严重的迟发性腹泻及中性粒细胞减少**

伊立替康脂质体¹：

- 伊立替康脂质体+5FU/LV最常见的不良反应（发生率≥20%）为：**腹泻、恶心、呕吐、食欲下降、中性粒细胞减少症、疲劳、乏力、贫血、口腔粘膜炎和发热**
- 说明书提醒警惕重度中性粒细胞减少症和重度腹泻，临床可针对不良反应采取应对措施。**大多数AE通过暂停用药或降低剂量给药即可恢复，整体安全可控**



伊立替康脂质体以**蔗糖八硫酸酯三乙胺法**制备，相较于传统的硫酸铵梯度法，**载药量更高、稳定性更优、延长药物释放时间**

| | | 伊立替康脂质体 | 伊立替康脂质体 (II) |
|-------|------|--|--|
| 获批情况 | FDA | 2015年，胰腺癌标准二线方案 2024年，胰腺癌一线治疗方案 | 无 |
| | NMPA | 2022年，胰腺癌二线 | 2024年，胰腺癌二线 |
| 载药方式 | | 蔗糖八硫酸酯三乙胺法 [TEA₈SOS] (新型载药方式) | 硫酸铵梯度法 [(NH₄)₂SO₄] (传统载药方式) |
| 产品规格 | | 10ml:43mg | 8ml:37.66mg |
| 表面修饰 | | 聚乙二醇 | 聚乙二醇 |
| 粒径 | | 约110nm | 约100nm |
| 半衰期 | | 20.8 | 18.2h |
| 抗肿瘤效应 | | 肿瘤抑制率可达110% ¹ | 未知 |

两种载药方式比较

一项对比两种伊立替康脂质体释药行为的研究显示，**蔗糖八硫酸酯三乙胺法能更好保持药物活性**²：

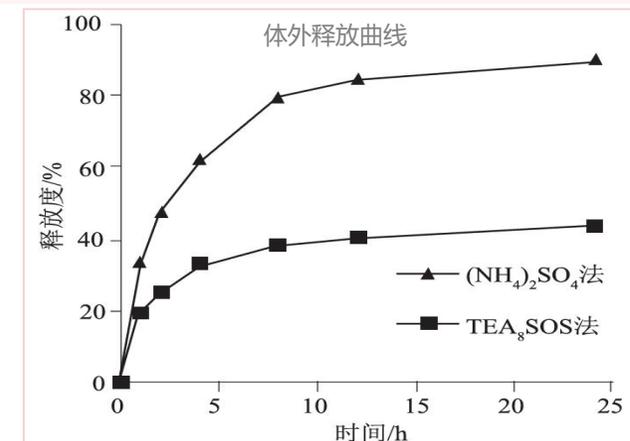
✓ **载药量更高**

(**32.0%** VS 25.8%)

✓ **延长药物释放时间**

(24h时释药比例: **40%** vs 90%)

蔗糖八硫酸酯三乙胺 vs 硫酸铵



1. Kalra AV, Kim J, et al. Cancer Res. 2014 Dec 1;74(23):7003-13.

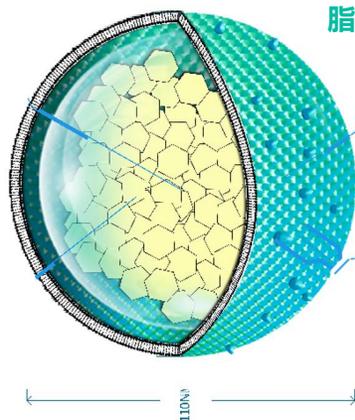
2. 吴刚, 周玉洁, 魏悦蕾, 周卫. 两种主动载药的伊立替康脂质体释药行为的对比考察[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(16): 1686-1689

传统伊立替康药物局限性¹:

- **不稳定**: 抗肿瘤活性内酯环在生理条件下**易迅速水解失活**，转化为“低效高毒”的羧酸盐形式
- **非靶向**: 被动扩散，全身性分布，无法选择性聚积于肿瘤部位
- **利用率低**: 血液循环时间短，**肿瘤部位滞留不足**，生物利用度差
- **毒副作用大**: 主要表现为严重的**骨髓抑制、致死性迟发腹泻**等

脂质体递送系统带来实际临床获益²⁻⁵: **增效↑ 减毒↓**

| 化合物 | AUC (h·ng/ml) | 清除率 (l/h/m ²) | 分布容积 (l/m ²) | 半衰期t _{1/2} (h) | 转运方式 |
|--|----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 伊立替康脂质体 70 mg/m² | 919,228 | 0.087 | 2.6 | 20.8 | 被动靶向 |
| 伊立替康 125 mg/m ² | 10,529 | 13.0 | 138 | 6.07 | 被动扩散 |



- 脂质双分子层 囊泡封装**
 - 改善内酯环pH依赖转换特性
 - 减少早期即转化代谢物SN-38
- 聚乙二醇 (PEG) 表面修饰**
 - 减少网状内皮系统摄取
 - 避免单核-巨噬细胞系统吞噬
 - 高渗透长滞留效应

- 改善稳定性** 更好的缓控释特性，保护内酯环
- 促进靶向分布** 更小分布容积，**富集肿瘤**
- 延长体内循环** 更长半衰期，**增强肿瘤部位滞留**
- 提高血浆暴露** 更高AUC水平，**抗癌活性增强**

* AUC_{0-24h,ss}: 药时曲线下面积

1. SN38前药及其新剂型研究进展; China Pharmacy 2016年第27卷第28期
4. Dimou A, Syrigos KN, et al.. Ther Adv Med Oncol. 2012;4(5):271-279.

2. 盐酸伊立替康脂质体注射液说明书
3. Zhang H.et al.. Onco Targets Ther. 2016;9:3001-3007.
5. Drummond DC, Noble CO, et al. Cancer Res. 2006;66(6):3271-3277

伊立替康脂质体属**临床亟需**，**填补**目录内转移性胰腺癌二线治疗**空白** 患者人群少，用药周期短，基金影响有限

临床必需 弥补目录短板

- 胰腺癌是目前治疗效果最差的恶性肿瘤，**临床迫切需求**能够改善患者预后的更优治疗选择
- 伊立替康脂质体的获批上市**解决晚期胰腺癌一线治疗后无标准用药的困境**，是**唯一在国内外均获批**用于胰腺癌二线治疗的药物
- CSCO/NCCN/CACA三大指南共同推荐，**转移性胰腺癌二线治疗首选方案**

符合“保基本”原则

- 一线接受吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者约1万人/年，**再考虑到体能状况等原因，预计每年使用本品的患者更少**
- 保障胰腺癌患者二线治疗的基本用药需求，且医保基金影响有限，对其他参保人员的合理需求影响小

对公共卫生有积极影响

- 胰腺癌被称之为“**万癌之王**”，死亡率高、预后差，伊立替康脂质体可有效地改善患者生存状况
- 伊立替康脂质体奠定标准二线治疗方案，推动胰腺癌的规范化诊疗的发展，助力健康中国目标实现

恳请支持纳入医保



石药集团

做好药 为中国 善报天下人