

# 盐酸伊立替康脂质体注射液 (II) (越优力<sup>®</sup>)

**唯一100%中国人群，独家通用名，全新更优的胰腺癌二线治疗新药**

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

# 国产独家伊立替康脂质体，专为中国患者打造，联合方案用量更低



【通用名】 **盐酸伊立替康脂质体注射液 (II)**

【注册规格】 8ml:37.66mg (按  $C_{33}H_{38}N_4O_6$  计)

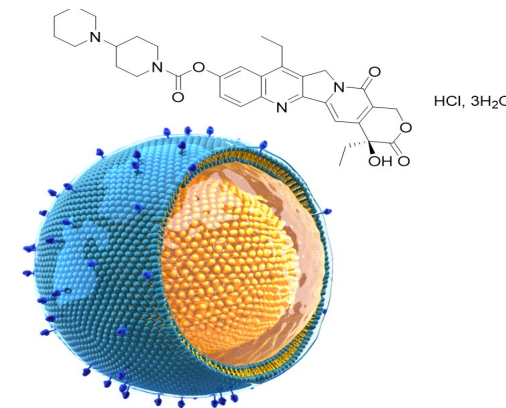
【中国大陆首次上市时间】 2023年12月29日

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】 **独家**

【全球首个上市国家/地区及上市时间】 中国

【适应症】 联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙，用于既往经吉西他滨为基础的化疗治疗失败的不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌患者的治疗

【用法用量】 本品 **56.5**mg/m<sup>2</sup>，静脉输注90分钟。联合LV(**200**mg/m<sup>2</sup>) + 5-FU(**2000**mg/m<sup>2</sup>)，Q2W



## 癌中之王胰腺癌疾病负担大

- 2024年国家癌症中心数据显示，我国胰腺癌新发病例数11.8万例排名所有肿瘤第10位，死亡病例数10.6万例排名第6位，死亡发病比达到0.90，**居所有癌症的第1位。**
- 80%以上患者初诊即晚期，药物整体有效率低，复发转移率高，五年生存率仅约7.2%，是**癌中之王。**

# 胰腺癌二线难突破，化疗方案无一获批该适应症，伊立替康脂质体II填补临床空白

【参照药品】无

【选择理由】

1. 脂质体伊立替康方案是目前中国**唯一获批吉西他滨经治胰腺癌二线治疗方案**，**唯一CSCO指南1A证据 I 级推荐**；
2. 伊立替康脂质体II **唯一全中国人群证据**；其他化疗方案胰腺癌二线治疗均为超适应症用药，且不在医保报销范围。

## 胰腺癌二线难突破，传统化疗方案 无确切临床证据，超说明书用药

- 胰腺癌二线几十年来无标准治疗，治疗基础是化疗但始终难以突破。
- 目前基于医生经验的尝试临床常用化疗方案**FOLFOX方案**临床试验结果**一阳性，一失败**，**FOLFIRI方案无胰腺癌RCT证据**。
- 上述两种化疗方案均**未获批胰腺癌二线**，为超说明书用药，有效性、安全性没有保证。伊立替康脂质体II在胰腺癌二线无参照可选。

## 伊立替康脂质体II专为中国人群打造， 独家通用名，填补空白

- 相较同类药品，显著降低伊立替康制剂胃肠道毒性、血液学毒性，安全、有效性数据更优（非头对头比较）。伊立替康脂质体II是**唯一100%中国人群**大型III期临床试验，获**独家通用名**上市，是中国特色的更低剂量，低毒高效方案。
- 伊立替康脂质体II**填补**中国吉西他滨经治胰腺癌二线患者**临床空白和目录空白**，带给中国患者新的希望。

### 药品说明书记载的安全性信息

- 本品安全性数据来自于一项联合 5-FU/LV 用于既往经吉西他滨为基础的化疗治疗失败的不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌患者的 III 期研究 (HR-IRI-APC)。其中临床试验 147 例患者使用盐酸伊立替康脂质体 II。最常见的不良反应为恶心、呕吐、乏力、腹泻、食欲减退、贫血、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高。
- 本品试验组与对照组的 TEAE 发生率分别为 99.32% 和 97.32%。试验组与对照组  $\geq 3$  级 TEAE 发生率分别为 53.06% 和 46.31%，SAE 发生率分别为 24.49% 和 17.45%，**未发现新的 AE 信号**。试验组 4.08% 的患者因 TEAE 终止药物治疗，对照组为 9.4%。**整体安全可控**。
- 【说明书注意事项】**本品是伊立替康的聚乙二醇脂质体制剂，与伊立替康非脂质体相比具有不同的药代动力学特性。剂量浓度和规格与伊立替康非脂质体不同，**两者不应互换**。其他请详见说明书。

### 伊立替康脂质体（II）在伊立替康制剂中安全性最优\*

- 伊立替康脂质体（II）显著**降低**伊立替康制剂**胃肠道和血液学毒性**。
- 与伊立替康普通制剂对比，伊立替康脂质体（II）治疗腹泻、胆碱能综合征、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低等的发生率均**显著降低**。（非头对头比较）
- 相比于其他伊立替康脂质体，伊立替康脂质体（II） $\geq 3$ 级 AE 的发生率数值更低，**腹泻 4.1% vs. 13%**，**恶心 1.4% vs. 8%**，**中性粒细胞减少 12.9% vs. 20%**。（非头对头比较）

不良反应 ( $\geq 3$ 级/%)	伊立替康脂质体 II N=147	普通伊立替康 <sup>1</sup> N=145	其他伊立替康脂质体 <sup>2</sup> N=117
总体 TEAE	53.1	72.4	-
胃肠道毒性			
腹泻	4.1	14.4*	13
胆碱能综合征	0	1.4	0
恶心	1.4	2.1	8
血液学毒性			
中性粒细胞计数降低	12.9	46.2	20
白细胞计数降低	8.2	17.4	-
发热性中性粒细胞减少	0.7	3.4	3

文献来源/说明：\*均非头对头比较。普通伊立替康注射液未获批胰腺癌适应症，不良反应数据来源于其说明书。

1. 盐酸伊立替康注射液（开普拓®）说明书；

2. 盐酸伊立替康脂质体（Onivyde®）说明书；

## 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

截至数据截止日期2021年11月18日，ITT中，试验组和对照组各发生104（69.8%）例和124（83.2%）例死亡事件。试验组中位OS较对照组显著延长（7.39个月vs. 4.99个月）（HR [96.4%CI]: 0.63 [0.48, 0.84]）。两组OS差异具有统计学意义（P=0.0019）。亚组分析支持一致的结果。

统计专业评价：本品研究设计合理，主要疗效指标定义明确。在主要分析结果中，两组OS差异的P=0.0114<0.018，具有统计学意义，优效性假设成立。现有数据结果显示，与伊立替康脂质体模拟剂联合5-FU/LV相比，伊立替康脂质体联合5-FU/LV二线治疗经吉西他滨治疗失败后局部晚期或转移性胰腺癌患者发生死亡的风险降低37%，分层Log-rank检验p = 0.0019，延长了患者的总生存期。

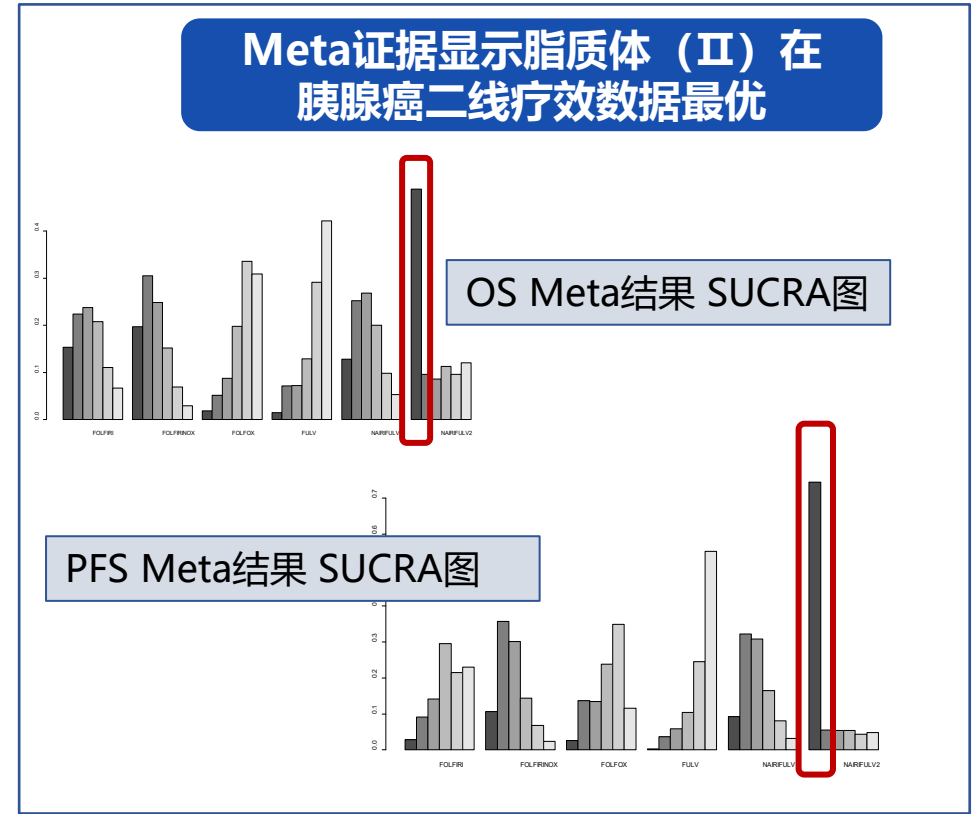
临床专业评价：**本品按照改良型新药研发，前期进行了剂量探索**，关键研究采取与标准治疗作为对照的RCT研究，主要终点为OS。主要终点达到统计学显著意义，OS分别为7.39个月 vs. 4.99个月，HR 0.63。各次要终点疗效指标均优于对照组。

- ◆与对照组安慰剂+5-FU/LV研究结果对比，显著延长患者中位OS，**死亡风险降低37%**。
- ◆OS关键性亚组分析，包括初诊分期、既往治疗史、肿瘤部位、转移器官数等，均倾向于试验组获益。
- ◆显著延长患者中位PFS，**疾病进展或死亡风险降低64%**。
- ◆显著延长患者中位TTF，**治疗失败风险降低58%，临床获益明显**。

# 伊立替康脂质体（II）刷新胰腺癌二线最长生存时间，是疗效最优方案

- ◆与同类其他伊立替康脂质体（易安达）研究结果对比，**PFS、TTF优势明显，MDE更长，治疗持续时间更长，刷新胰腺癌二线最长生存时间。**
- ◆Meta证据显示，伊立替康脂质体（II）在所有胰腺癌二线治疗方案中，**OS、PFS等疗效数据最优，SUCRA图均排名第一。**

	伊立替康脂质体（II）（越优力） +5-FU/LV (N=149)	伊立替康脂质体（易安达） +5-FU/LV (N=117)
<b>研究人群</b>	既往一线含吉西他滨失败的局部晚期或转移性胰腺癌（转移性为96%）， <b>100%中国人群</b>	既往含吉西他滨失败的转移性胰腺癌（不限制线数，70%一线失败）， <b>30%亚洲人群（无大陆人群）</b>
<b>用药方案</b>	伊立替康脂质体II <b>56.5mg/m<sup>2</sup></b> + 5-FU: <b>2000mg/m<sup>2</sup></b> LV: <b>200mg/m<sup>2</sup> Q2W</b>	伊立替康脂质体 <b>70mg/m<sup>2</sup></b> + 5-FU: <b>2400mg/m<sup>2</sup></b> LV: <b>400mg/m<sup>2</sup> Q2W</b>
<b>OS(月)</b>	<b>7.39 (HR:0.63)</b>	6.1 (HR:0.67)
<b>PFS(月)</b>	<b>4.21 (HR:0.36)</b>	3.1 (HR:0.56)
<b>TTF(月)</b>	<b>2.92 (HR:0.42)</b>	2.3 (HR:0.6)
<b>MDE(周)</b>	<b>17.4</b>	8.7



文献来源/说明：伊立替康脂质体（II）说明书、伊立替康脂质体说明书，脂质体数据间非头对头比较



2024年CSCO 胰腺癌诊治指南				
人群	治疗领域	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
转移性胰腺癌	二线	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 纳米脂质体伊立替康+5-FU/LV (1A)</li> <li>● 一线吉西他滨：5-FU 为基础的方案</li> <li>● 一线 5-FU 类：吉西他滨为基础的方案</li> </ul>	将一线未使用方案用于二线治疗	

NCCN指南：胰腺癌 (2024.V2)	
治疗领域	推荐方案
局晚期/转移性胰腺癌二线治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PS 0-1:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 若既往使用以吉西他滨为基础的治疗，推荐伊立替康脂质体+5-FU/LV，卡培他滨，CapeOx, 5-FU, FOLFIRI, FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX, FOLFOX, OFF</li> <li>&gt; 若既往使用氟尿嘧啶为基础的治疗，推荐伊立替康脂质体+5-FU/LV (既往未使用过伊立替康治疗/或无伊立替康治疗史)，吉西他滨, AG, 吉西他滨+顺铂, 吉西他滨+厄洛替尼, AG+顺铂</li> </ul> </li> <li>● 根据特殊情况使用：达拉非尼+曲美替尼, 拉罗替尼/恩曲替尼, 帕博利珠单抗, 纳武利尤单抗+伊匹木单抗</li> <li>● PS 2: 推荐伊立替康脂质体+5-FU/LV, AG</li> <li>● PS 3-4: 卡培他滨, 5-FU, 吉西他滨</li> </ul>

文献来源/说明:

1.CSCO胰腺癌诊疗指南 (2024版) NCCN胰腺癌诊疗指南 (2024V2版) ; 2.PS: 患者生存质量评分, 0-1分代表生存质量好, 2分代表生存质量中等, 3-4代表生存质量差; 3.GTX: 吉西他滨+多西他赛+卡培他滨; AG: 吉西他滨+白蛋白紫杉醇; CapeOx: 卡培他滨+奥沙利铂



# 全新自主专利实现稳定、精准、长循环；低毒高效，更适合中国患者

恒瑞医药伊立替康脂质体（II）项目荣获**4项国家发明专利**，**2.2改良新独家通用名**获批上市



**稳定**：采用自主专利处方与专利技术，获得高包封率和载药量，有效保护内酯环结构，循环过程中，血浆中**95%以上**的药物包封于脂质体中<sup>[1]</sup>

**精准**：控制平均粒径 **< 100nm**，减少体内清除，更多渗透到肿瘤组织中，SN-38在肿瘤中的AUC为血浆中的**9.5倍**<sup>[2]</sup>

**长循环**：采用进口聚乙二醇磷脂膜材表面修饰，减少被RES吞噬，有效延长伊立替康和SN-38的血浆半衰期<sup>[3]</sup>

注：RES：网状内皮系统 AUC：血浆浓度时间曲线下面积 SN-38：活性代谢物

- 普通伊立替康注射液易水解稳定性差，间接降低了药物疗效，且副作用明显（FDA胃肠道、血液毒性黑框警告），目前普通伊立替康注射液仅获批大肠癌适应症

## 同源殊途，伊立替康脂质体（II）是更适合中国患者的脂质体

- 伊立替康脂质体（II）和其他伊立替康脂质体制作处方工艺不一致，释放行为不一样，是独特脂质工艺，更高累积释放度，更小纳米脂质体直径
- 伊立替康脂质体（II）针对中国患者进行剂量优化，100%中国人群III期试验，探索出与其他伊立替康脂质体不同的给药方案和剂量，联合方案用量更低，更贴合中国患者使用，低毒高效。

药品	盐酸伊立替康脂质体注射液（II）	盐酸伊立替康脂质体注射液
规格	8ml: <b>37.66mg</b>	10ml: 43mg
推荐剂量	<b>56.5mg/m<sup>2</sup></b>	70mg/m <sup>2</sup>
联合 5-Fu/Lv	5-FU: <b>2000mg/m<sup>2</sup></b> LV: <b>200mg/m<sup>2</sup></b>	5-FU: 2400mg/m <sup>2</sup> LV: 400mg/m <sup>2</sup>

文献来源/说明： [1]、Yang W, Yang Z, Fu J, et al. Biomater Sci. 2018;7(1):419-428  
 [2]、Danaei M, et al. Pharmaceutics. 2018;10(2):57.  
 [3]、Rommasi F, Esfandiari N. Nanoscale Res Lett. 2021;16(1):95.

# 伊立替康脂质体II填补胰腺癌二线目录空白，公平可及

## 弥补药品目录短板

### 目录内尚无有效治疗胰腺癌 二线药品

目前二线治疗方案为超适应症用药，不属于目录内药品报销范围；用吉西他滨作为一线治疗出现进展后，患者面临目录内**无药可用**的困境。

脂质体伊立替康是目前中国唯一获批的胰腺癌患者的治疗方案，伊立替康脂质体II**唯一全中国人群证据**，将填补目录内中国胰腺癌二线用药空白，给患者带来治疗的新希望。

## 符合“保基本”原则

### 保障生命终末期患者权利 基金影响小

伊立替康脂质体II临床获益明显，将有效保障胰腺癌二线**生命终末期患者**的生存权利，实现公平和保基本原则。

胰腺癌二线生命终末期疾病，患者实际治疗持续时间短，实际支出少。进入二线接受治疗的胰腺癌患者数量少，纳入本品后预计带来的医保增量支出可控。

## 临床管理难度低

### 临床管理难度低

产品说明书适应症中明确描述了联合用药方案、明确界定了适用患者和用法用量，不增加经办审核难度，不存在临床滥用风险。

- **有效性：**显著延长患者OS、PFS，疗效最优方案，CSCO指南唯一1A证据 I 级推荐
- **安全性：**安全可控，显著降低胃肠道和血液学毒性，在伊立替康制剂中安全性最优
- **创新性：**全新自主专利脂质体，专为中国患者设计
- **公平性：**填补中国胰腺癌二线临床和目录空白，公平可及