



汇伦医药
HUILUN PHARMACEUTICAL



佐愈® 注射用左亚叶酸
Levofolnic Acid for Injection

同步输注 全程增效 安全省时

注射用左亚叶酸 (佐愈®)

- 国内首个获批的左旋亚叶酸钠盐2类新药
- 仅含左旋活性成分，等效剂量为亚叶酸的一半



上海汇伦医药股份有限公司

目录

01



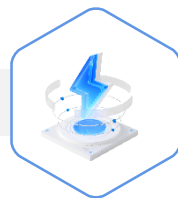
药品基本信息

02



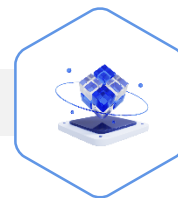
安全性

03



有效性

04



创新性

05



公平性

注射用左亚叶酸为首个左亚叶酸2类新药，新一代5-FU增效剂，与5-FU同时输注提升疗效，冻干粉针剂专利产品

通用名	注射用左亚叶酸		
注册规格	25mg; 50mg		
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	用法用量: 左亚叶酸的等效剂量为亚叶酸的1/2。 1.与5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结直肠癌的推荐剂量 两周方案: 静脉输注100mg/m ² 左亚叶酸2小时以上, 然后静脉推注5-氟尿嘧啶400mg/m ² , 随后22小时内静脉输注5-氟尿嘧啶600mg/m ² 。连续2天给药,在每2周的第1天和第2天进行。由临床医生决定重复几个疗程。 2.甲氨蝶呤解毒剂量: 7.5mg/次——50mg/m ² /次		
中国获批时间	2021年6月30日	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	有 (本品为2类新药, 国内首个获批上市的左亚叶酸)
全球首次上市时间及国家/地区	2021年6月30日, 中国	是否为OTC药品	否

参照药品建议: 亚叶酸钙氯化钠注射液

参照品选择理由:

- 1.亚叶酸钙氯化钠注射液为复合配方制剂, **在同类亚叶酸钙盐药品中用药更便捷**
- 2.亚叶酸钙氯化钠注射液2004年获批, 纳入国家医保目录, 甲类药品
- 3.亚叶酸钙氯化钠注射液同属亚叶酸**钙类增效剂**, 《2024中国临床肿瘤学会CSCO结直肠癌诊疗指南》: FOLFOX、FOLFIRI等经典方案**推荐一线用药**

结直肠癌发病率及死亡率长期居高不下，临床亟需创新药物在保证安全的同时，延长患者生存期

疾病的基本情况

结直肠癌是常见恶性肿瘤，发病率和死亡率均呈上升趋势。最新发布的 2022 年中国恶性肿瘤疾病负担数据显示¹，2022 年中国恶性肿瘤新发病例 482.47 万例，世标发病率 201.61/10 万；恶性肿瘤总死亡人数 257.42 万例，世标死亡率 96.47/10 万。其中，**结直肠癌新发病例 51.71 万例，居所有恶性肿瘤第 2 位；结直肠癌死亡病例约 24.00 万例，居所有恶性肿瘤第 4 位。**严重威胁我国国民身体健康。

临床未满足的需求

现有临床用药：

- 亚叶酸类药物至今已更新至第四代。但医保目录内至今仅有亚叶酸钙注射剂（1999年首次上市，2000年进医保）。

注射用左亚叶酸优势：**去除无活性成分“右旋体”，剂量减半；与5-FU同时输注提升疗效**

- **注射用左亚叶酸可降低亚叶酸钙注射剂的副作用：**亚叶酸钙**溶解度低、易产生沉淀、增效时间短、毒性易蓄积、心肾代谢负担重**，因此在临床治疗中有一定的局限性。本品为左亚叶酸钠2类新药，更安全、更易用。
- **注射用左亚叶酸去除无活性成分“右旋体”，临床用药剂量减半：**右旋体在体内不能被利用，本品**仅需一半的剂量即可达到亚叶酸相同甚至更好的疗效，更高效。**
- **本品与5-FU混合后组成的同时输注方案，提升疗效，有望进一步延长患者生存期：**临床试验数据显示，左亚叶酸钠与5-FU同时输注方案可延长晚期结直肠癌患者的PFS和OS。同时给药方式更便捷，每周可减少2小时输液时间，安全性和耐受性良好。

注射用左亚叶酸安全性更优

说明书及CDE《技术审评报告》安全性证明

- 与5-氟尿嘧啶联合用药时，安全性取决于5-氟尿嘧啶的使用方案。
- 针对所有适应症：罕见或非常罕见**

免疫系统障碍	非常罕见 过敏反应包括类过敏性/过敏反应和荨麻疹
精神障碍	罕见 失眠, 兴奋和高剂量后抑郁
神经系统障碍	罕见 增加癫痫的发作频率
胃肠障碍	罕见 高剂量后胃肠功能紊乱
全身疾病和给药部位情况	偶见 左亚叶酸注射用药后可见发烧

- 《技术审评报告》：试验期间共 14 名受试者发生 23 例次不良事件（AE），未发生严重不良事件（SAE）。不良事件均在 1-2 级，均判断为与药物可能无关。**总体耐受良好。**

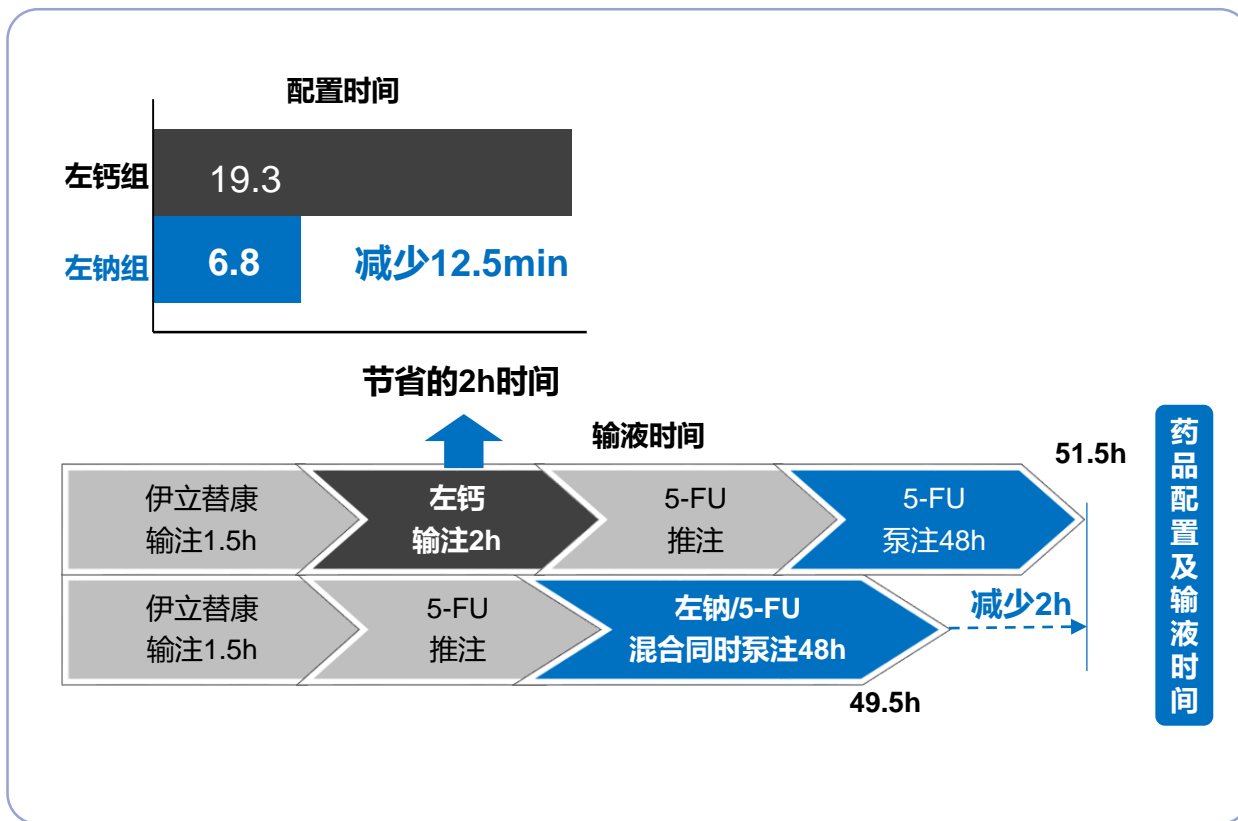
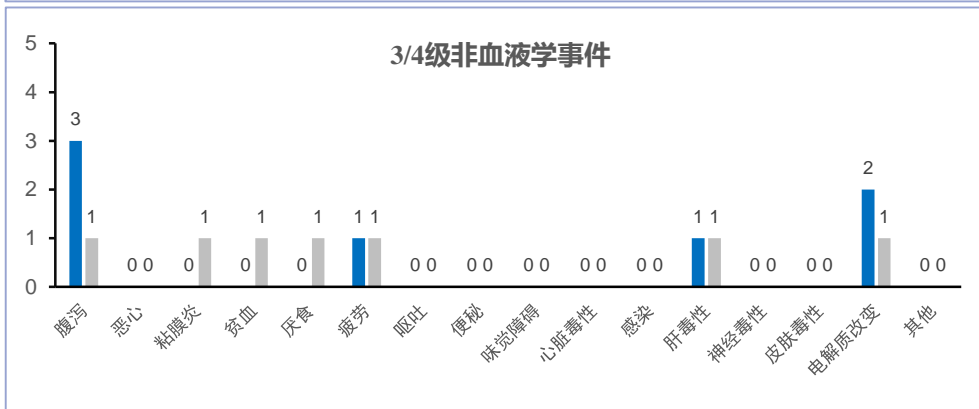
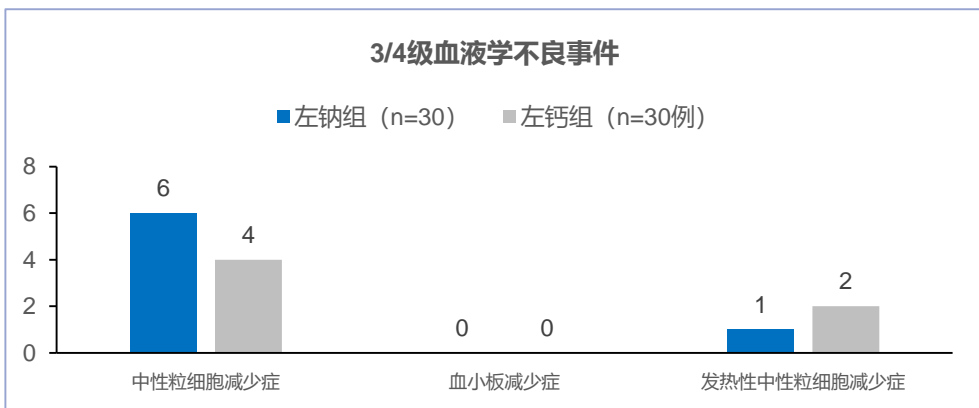
注射用左亚叶酸安全性优势

- 去除无活性成分“右旋体”，**用药剂量减半**，降低不良反应发生风险。
- 本品能**减轻心肾代谢负担**，增加儿童及青少年白血病/淋巴瘤/骨肉瘤治疗的安全性。
- 亚叶酸钙高剂量使用时需控制输液速度，预防高钙血症。左亚叶酸为钠盐制剂，**无需担忧高钙血症。**
- 去除“钙离子”，无CaCO₃结晶沉淀，**不容易堵塞输液管。**
- 注射液剂型需在2~8℃保存，自研注射用左亚叶酸钠**在常温下保存**即可。与注射液剂型相比，本品**运输便捷、贮藏温度要求低**，可以避免冷链运输及药品贮藏过程中温度监测不规范带来的用药安全性隐患，能更好的保证药品质量。

- **文献报道注射用左亚叶酸未增加新的毒性谱，有较好的安全性和耐受性；**
- **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。**

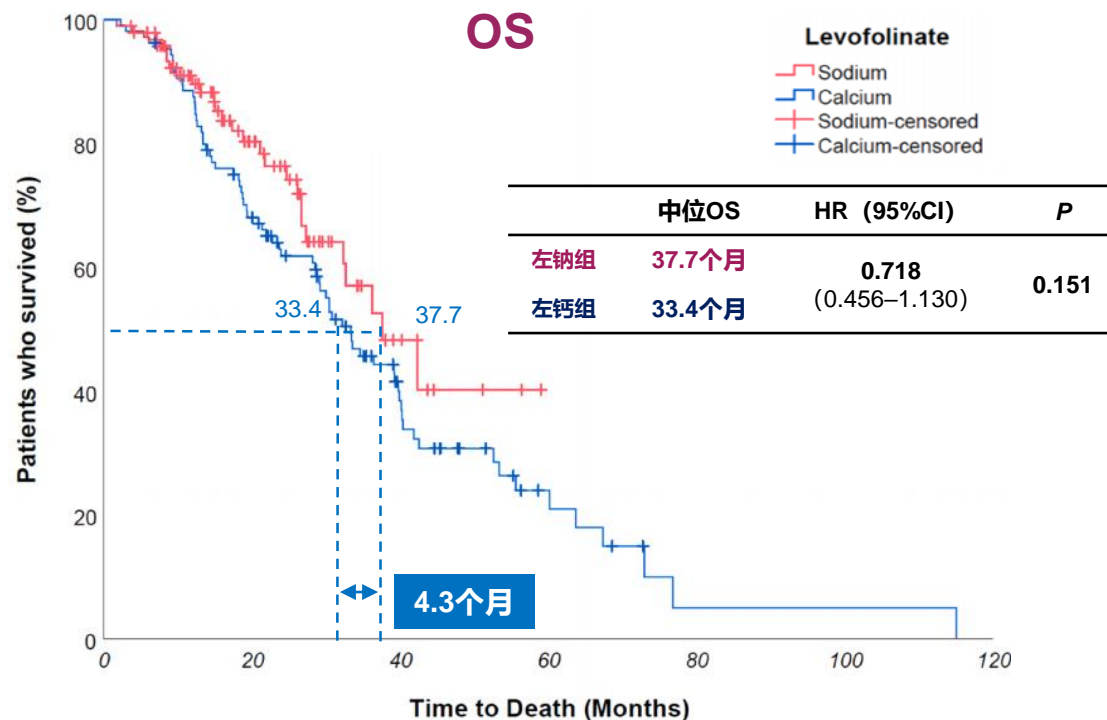
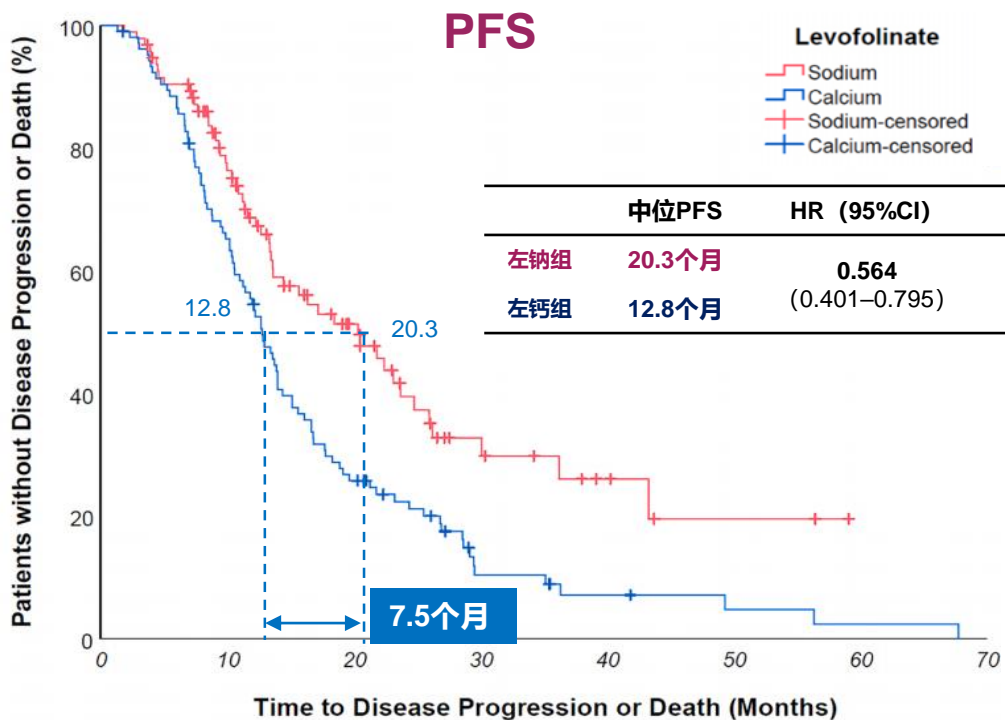
循证证据支持左亚叶酸钠/5-FU同时输注与左亚叶酸钙/5-FU序贯给药的安全性相似，同时减少输液管理时间132.5分钟

- 一项前瞻性II期研究，纳入转移性胃肠道肿瘤患者，左亚叶酸钠/5-FU同时输注和左亚叶酸钙/5-FU序贯输注**不良事件发生率相似；治疗延迟、减量的发生率相似**。左亚叶酸钠/5-FU同时输注组中**没有患者因为不良事件而停止治疗**。
- 左亚叶酸钠/5-FU同时输注组患者每个周期**节省了12.5分钟的药物配置时间和2小时的治疗给药时间**。



左亚叶酸钙+5-FU序贯输注组: FOLFIRI: 伊立替康 180 mg/m², 5-FU 400 mg/m² 推注, 左钙 200 mg/m² 输注2h, 5-FU 2400 mg/m² civ 48h, q2w。
 左亚叶酸钠+5-FU同时输注组: 左钠 200 mg/m²和5-FU 2400 mg/m²混合后同时输注, civ 48h, q2w, 其余与左钙组保持一致。

注射用左亚叶酸/5-FU同时输注方案延长患者PFS 7.5个月， 延长OS 4.3个月



左亚叶酸钠/5-FU同时输注方案较左亚叶酸钙/5-FU序贯方案，一线治疗转移性mCRC患者，中位PFS显著延长7.5个月，疾病进展或死亡风险降低44% ($HR=0.56$, $P=0.001$)，OS延长4.3个月，疾病死亡风险降低28% ($HR=0.72$)

* 研究在已知使用左钠/5-FU同时输注方案可以延长患者的PFS后，出于对患者最大获益的考虑，左钙/5-FU序贯治疗组一线治疗进展后，大多数患者后续接受了左钠/5-FU同时输注方案治疗。

PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; mCRC: 转移性结直肠癌

注射用左亚叶酸（佐愈[®]）可显著改善转移性结直肠癌客观缓解率

——复旦大学附属肿瘤医院一项单臂、单中心、前瞻性研究的初步结果（研究仍在入组中）

- 研究仍在进行中，截止目前已有8例患者进行疗效评估，**5例达到PR，ORR为62.5%**（既往ORR：mFOLFOX6+BEV 54.5%¹；FOLFOX6+C225 60%^{2,3}左右）；野生型患者疗效普遍更好，ORR达到100%；突变型患者还需继续化疗后再进行第二次疗效评估。
- 8例患者中评估达到“肝转移灶可NED”4例，预计R0切除率可达到50%**（既往R0切除率：FOLFOX6+BEV 22.3%¹，FOLFOX6+C225 25.7%²）。


患者序号	化疗疗程	基因型	方案	第一次疗效评估结果 (4疗程)	第二次疗效评估结果 (8疗程)	手术情况
1	11	突变 (BRAF V600E)	mFOLFOX6+贝伐	SD (56 vs 46, -17.86%)	PR (56 vs 38, -32.14%)	未手术
2	7	野生	mFOLFOX6+西妥昔	PR (125 vs 79, -36.8%)	评估可手术	原发灶已切除
3	6	突变 (NRAS)	mFOLFOX6+贝伐	SD (106 vs 76, -28.3%)	化疗中	-
4	8	野生	mFOLFOX6+西妥昔	PR (158 vs 84, -46.8%)	评估可手术	原发灶已切除
5	8	突变 (KRAS)	mFOLFOX6+贝伐	SD (56 vs 48, -14.29%)	化疗中	-
6	5	野生	mFOLFOX6+西妥昔	PR (118 vs 70, -40.68%)	评估可手术	原发灶已切除
7	4	野生	mFOLFOX6+西妥昔	PR (177 vs 85, -51.98%)	-	原发灶已切除
8	5	突变 (KRAS)	mFOLFOX6+贝伐	SD (35 vs 28, -20%)	-	原发灶、转移灶均R0切除

研究初步结果：计划入组50例，目前入组10例，疗效评估8例
含左亚叶酸（佐愈[®]）方案治疗转移性结直肠癌的有效性和安全性（n=50）。李心翔，待发表

1.Tang W, Ren L, Liu T, et al. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3175-3184.
2.Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.
3.Kasper S, Meiler J, Knipp H, et al. Clin Colorectal Cancer. 2020 Dec;19(4):236-247.e6.

NCCN指南推荐 “左亚叶酸” 可替代 “亚叶酸钙”， 剂量减半； 注射用左亚叶酸同步输注可提高协同作用时间3倍以上

- NCCN指南^{1,2}: 亚叶酸钙 400 mg/m²与左亚叶酸 200 mg/m²等效



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2023

Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE - CHEMOTHERAPY REGIMENS

CAPEOX⁸

mFOLFOX 6^{1,2,3}

Oxaliplatin 85 mg/m² IV
Leucovorin 400 mg/m²
5-FU 400 mg/m² IV bolus
days (total 2400 mg/m²)
Repeat every 2 weeks

mFOLFOX 7⁴

Oxaliplatin 85 mg/m² IV
Leucovorin 400 mg/m²
5-FU 1200 mg/m²/day x
IV continuous infusion
Repeat every 2 weeks

FOLFOX + bevacizumab

Bevacizumab 5 mg/kg
Repeat every 2 weeks

FOLFOX + panitumumab

Bevacizumab 5 mg/kg
Panitumumab 6 mg/kg
Repeat every 2 weeks


FOLFOX + cetuximab⁷

(KRAS/NRAS/BRAF W
Cetuximab 400 mg/m²
followed by 250 mg/m²
or Cetuximab 500 mg/kg
preferred for every 2 w

^a An FDA-approved biosim
^{bb} Oxaliplatin may be given
oxaliplatin. Cerceek A, Par
^{cc} Leucovorin 400 mg/m² is
^{dd} Bevacizumab may be sa
^{eee} The majority of safety ar
repeated every 21 days,
fluoropyrimidines) than t

Note: All recommendations are
Clinical Trials: NCCN believes

Version 2.2023, 04/25/23 © 2023 National C



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2023

Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF PERIOPERATIVE THERAPY

Adjuvant therapy for rectal cancer consists of regimens that include both concurrent chemotherapy/RT and adjuvant chemotherapy. Perioperative treatment is recommended for up to a total of 6 months.

Perioperative Chemotherapy:

- mFOLFOX 6^{1,2,3}
- Oxaliplatin 85 mg/m² IV, day 1,^a leucovorin 400 mg/m² IV day 1,^b 5-FU 400 mg/m² IV bolus on day 1, followed by 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46–48 hours) continuous infusion. Repeat every 2 weeks to a total of 6 mo perioperative therapy.
- CAPEOX^{4,5}
- Oxaliplatin 130 mg/m² IV day 1,^a Capecitabine 1000 mg/m² PO twice daily for 14 days every 3 weeks. Repeat every 3 weeks to a total of 6 months perioperative therapy.
- FOLFIRINOX^{6,c}
- Oxaliplatin 85 mg/m² IV on day 1,^a leucovorin 400 mg/m² IV over 2 hours on day 1,^b irinotecan 180 mg/m² IV over 30–90 minutes on day 1, 5-FU 400 mg/m² IV push day 1, 5-FU 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46 hours) continuous infusion.
- Modified FOLFIRINOX^{7,c}
- Oxaliplatin 85 mg/m² IV on day 1,^a leucovorin 400 mg/m² IV over 2 hours on day 1,^b irinotecan 150 mg/m² IV over 30–90 minutes on day 1, 5-FU 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46 hours) continuous infusion. Repeat every 2 weeks.

Dosing Schedules for Concurrent Chemotherapy/RT:

- RT + continuous infusion 5-FU⁸
- 5-FU 225 mg/m² IV over 24 hours daily on days 1–5 or days 1–7 for 5 weeks with RT
- RT + capecitabine^{9,10}
- Capecitabine 825 mg/m² PO BID, Monday–Friday, on each day that RT is given throughout the duration of RT (typically 28–30 treatment days depending on stage)
- RT + 5-FU/leucovorin^{11,d}
- 5-FU 400 mg/m² IV bolus + leucovorin 20 mg/m² IV bolus for 4 days during week 1 and 5 of RT

^aOxaliplatin may be given either over 2 hours, or may be infused over a shorter time at a rate of 1 mg/m²/min. Leucovorin infusion should match infusion time of oxaliplatin. Cerceek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

^bLeucovorin 400 mg/m² is the equivalent of leucovorin 200 mg/m².

^cFOLFIRINOX is recommended instead of FOLFOXIRI because FOLFOXIRI uses a high dose of 5-FU (3,200 mg/m² over 48 hours). Patients in the United States have been shown to have greater toxicity with 5-FU. The dose of 5-FU (2,400 mg/m² over 46 hours) is a starting dose consistent with the dose recommended in FOLFOX or FOLFIRI and should be strongly considered for U.S. patients.

^dBolus 5-FU/leucovorin/RT is an option for patients not able to tolerate capecitabine or infusional 5-FU.

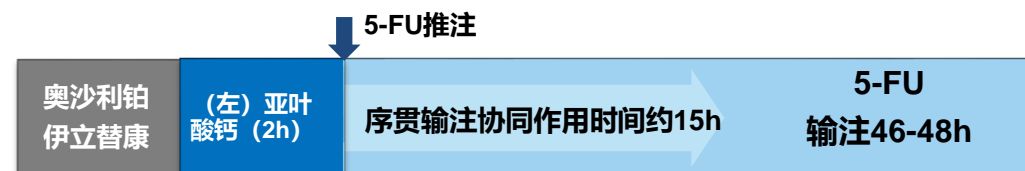
References

REC-D
1 OF 2

Version 3.2023, 05/25/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

- 根据结直肠癌常用静脉化疗方案（FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI方案），左亚叶酸钠/5-FU 同时输注方案**全程增效**，可提高协同作用时间**3倍以上（46~48h/15h）**

1、亚叶酸钙/5-FU-传统序贯输注方案



- 5-FU的 t1/2α 为10-20分钟，5-FU持续输注解决了5-FU疗效对时间的依赖性问题
- 而传统序贯方案却在5-FU之前2小时给药，与5-FU协同作用时间约**15小时**^{3, 4}

2、左亚叶酸钠/5-FU-同时输注方案



- 左亚叶酸钠与5-FU同时输注，协同作用时间为**46~48小时**

1. NCCN Guidelines Version 2.2023 Colon Cancer
2. NCCN Guidelines Version 3.2023 Rectal Cancer
3. 注射用氟尿嘧啶说明书.
4. 注射用左亚叶酸生物等效性研究数据.

注射用左亚叶酸为2类改良型新药，通过优先审评审批获批，冻干粉针剂质量和稳定性更好

剂型创新：2类改良型新药，为含有已知活性成分的新剂型

- 2018年4月16日，2类新药申报上市，通过**优先审评审批**获批
- 注射用左亚叶酸获得“左旋亚叶酸冻干粉针剂、其制备方法及其药物用途”**发明专利**（专利号ZL200710038300.9；届满日：2027年3月22日）
- 注射用左亚叶酸为自主知识产权冻干粉针剂，与原研左亚叶酸注射液相比，**已知杂质、总杂质含量低**，未知单杂个数少、含量低，安全风险低。**避免了左亚叶酸在生产过程中因高温灭菌引起的分解**
- 与同类药品国内外质量标准有关物质限度对比：**自拟标准未知单杂控制限度较同类产品均更为严格**
- 获得2022年度“上海市生物医药‘**新优药械**’产品”称号和**科技型中小企业技术创新基金**资助

应用创新：临床应用安全、有效，依从性高

1、提升临床适用性

- 注射用左亚叶酸说明书支持与5-FU相容，120h配伍稳定，可同时输注，**节省输液管理时间，提高协同作用时间3倍以上**。

2、提高患者依从性（改变给药剂量）

- 欧美国家已将左亚叶酸纳入FOLFOX、FOLFIRI方案用药，用药剂量为**亚叶酸钙一半，提高患者依从性**。

3、降低药品管理、贮存转运和使用成本

- 左亚叶酸注射液剂型需要低温2~8℃保存，冷链运输。注射用左亚叶酸**常温贮藏**、运输便捷，**避免**冷链运输及药品贮藏过程中温度监测不规范带来的用药**安全性隐患**。**延长产品有效期**。

4、提高药品有效性及安全性

- 与亚叶酸钠相比，左亚叶酸钠仅需**一半的剂量即可达到相同的疗效**，可避免无效的右旋体可能带来的不良反应。
- 与左亚叶酸钙相比，**溶解度更高**，去除容易产生沉淀的“钙离子”，同时减少钙离子进入体内引起代谢紊乱的风险。

注射用左亚叶酸纳入医保后可提供**更优用药选择**，提高患者**生存率**，改善**生存质量**

提升公共健康获益

- 在所有恶性肿瘤中，结直肠癌新发病例为第2位，死亡病例为第4位，**疾病负担日益严重**。本品与5-FU混合后组成的同时输注方案，**有望进一步延长患者生存**。
- 在甲氨蝶呤解救治疗方面，本品能减轻心肾代谢负担，增加儿童及青少年白血病/淋巴瘤/骨肉瘤治疗的**安全性**，**药物剂量减半可达到相同甚至更好的疗效**。

符合“保基本”原则

- 结直肠癌复发率高、复发后生存质量较差，反复就医不断加剧患者的经济负担。本品作为**新一代亚叶酸制剂**，为患者提供了更有效、更安全、更简便的治疗选择。
- 为满足日益增长的高质量用药需求，本品治疗费用水平与基本医疗保险基金和参保人承受能力相适应，对医保基金支出影响有限。

弥补医保目录短板

- 目录内仅有亚叶酸钙注射剂，本品为2类新药，**去除无活性右旋成分，等效剂量为亚叶酸的一半，临床用药剂量减半**。
- 钙盐溶解度差，高剂量导致亚叶酸钙析晶、碳酸钙沉淀，导致血管堵塞，有高钙血症风险。本品为钠盐制剂，溶解度更高，支持与5-FU**混合同同时输注**，**给药更便捷，可减少输液时间**。同时，**可延长晚期结直肠癌患者的PFS 7.5个月和OS 4.3个月，疗效显著**。

临床和医保管理难度低

- 结直肠癌是常见恶性肿瘤，**目前临床诊疗规范化程度高**，各阶段有治疗指南推荐，可最大程度保证临床用药合理性。
- 本品适应证明确，临床用药方案成熟度高，**无临床滥用及超说明书用药风险**。