

调整医保支付范围申报幻灯



## 依维莫司片（飞尼妥）

HR+, HER2-晚期乳腺癌唯一mTOR靶向治疗  
弥补目录短板，显著改善耐药患者临床结局，满足患者基本用药需求

北京诺华制药

注：HR+，激素受体阳性；HER2-，人表皮生长因子受体2阴性；mTOR，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

# 申报幻灯目录

1

## 药品基本信息

- 药品信息介绍
- 晚期乳腺癌疾病负担介绍
- 参照品建议及相对优势总结

2

## 安全性优势

- 说明书安全性良好
- 上市后安全性良好

3

## 有效性优势

- 权威指南最高等级推荐
- 疗效获益显著
- 生活质量提升

4

## 经济性优势

- 此版本不包含经济性优势相关信息

5

## 创新性优势

- 创新mTOR靶点逆转前线耐药
- 纯口服剂型提升用药依从性

6

## 公平性优势

- 关爱女性健康提升公共健康获益
- 符合“保基本”原则
- 弥补目录短板
- 临床管理简单

# 依维莫司片药品基本信息介绍

通用名	依维莫司片
商品名	飞尼妥®
药品类别	西药, 非OTC药品
目前大陆地区同通用名药品上市情况	独家药品, 仅1家已获批上市
剂型	口服片剂
说明书全部注册规格	2.5mg, 5mg, 10mg
目前各省挂网最低中标价格	3,900元 (5mg*30片)
新增乳腺癌适应症	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性(HR+)、表皮生长因子受体-2阴性(HER2-) 绝经后晚期女性乳腺癌患者
用法用量	10mg, 每日一次 依据患者个体情况可参照说明书进行剂量调整
中国上市时间	肾细胞癌 (首个适应症) : 2013年1月22日 HR+,HER2-晚期乳腺癌: 2022年1月30日
中国医保准入情况	除新近上市的晚期乳腺癌适应症外, 其他5个已获批适应症均已纳入医保报销范围
全球首个上市国家/地区及时间	肾细胞癌适应症 (首个适应症) : 美国, 2009年3月 晚期乳腺癌适应症: 美国, 2012年7月

# 乳腺癌疾病负担极其严重，一线治疗耐药是HR+/HER2-患者治疗的主要难题

乳腺癌是中国女性第一大癌肿，2020年患病率~197.04/10万<sup>1</sup>，HR+/HER2-绝经后晚期女性乳腺癌年均患病人数~ **8**万人<sup>2</sup>

乳腺癌好发于 **40-49** 岁中国女性，这个年龄正是女性最被家庭和社会所需要的时候，乳腺癌的发病严重影响患者生活质量，导致女性无法更好地参加工作、照顾子女和赡养老人，女性角色社会价值严重受损<sup>3</sup>

一线 内分泌治疗耐药 是HR+/HER2-晚期乳腺癌患者治疗的主要难题，每年接受一线CDK4/6i联合来曲唑/阿那曲唑治疗且 当年疾病进展 的患者约 **3**千人<sup>4-5</sup>

目前一线治疗耐药后治疗选择有限且均 未被证明从机制上解决耐药问题，仍然存在巨大的未满足需求

注：HR+，激素受体阳性；HER2-，表皮生长因子受体-2；CDK 4/6i，周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂；

来源：1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020, CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. 2. Xue C, Wang X, Peng R, et al. Distribution, clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in Southern China. Cancer Sci. 2012;103(9):1679-1687. 3. 中国抗癌协会《2021年乳腺癌患者生存质量白皮书》，2022年4月；4. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5:5. 5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936.



# 在新的“内分泌+靶向”治疗格局下，依维莫司被中国乳腺癌权威指南重新定位用于CDK4/6i后线治疗

- HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗格局不断迭代创新，自2018年首个CDK4/6i+内分泌单药（ET）治疗方案获批上市后，中国已正式进入“内分泌+靶向”时代，**CDK4/6i+ET治疗方案被定义为一线首选标准方案<sup>1</sup>**
- CDK4/6i+ET作为新的一线标准方案可显著改善HR+/HER2-晚期乳腺癌患者PFS，**但是耐药进展仍不可避免**

## CDK4/6i+ET耐药进展后现有靶向治疗选择

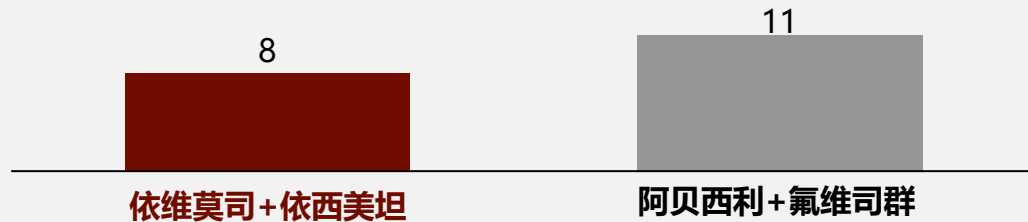
治疗机制	治疗方案	说明书适应症	CDK4/6i经治后指南 <sup>1</sup> 推荐情况	用药便利性	抑制旁路激活逆转耐药	医保准入情况
mTORi + ET	依维莫司 + 依西美坦	<b>【适应症限制严格】适用于来曲唑/阿那曲唑失败后的二线绝经后患者</b> 联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的HR+/HER2-绝经后晚期女性乳腺癌患者	★ <b>最优推荐</b>	口服  + 	✓	2022年 申请准入
CDK4/6i + ET	阿贝西利 + 氟维司群 <b>推荐 参照选择</b>	<b>【适应症限制宽泛】适用于任意内分泌治疗失败后的二线全部患者</b> 本品适用于HR+/HER2-的局部晚期或转移性乳腺癌：与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者	考虑使用	口服+注射  + 	无	✓

# 依维莫司+依西美坦安全性良好，常见不良反应种类少，且中重度不良事件鲜有发生

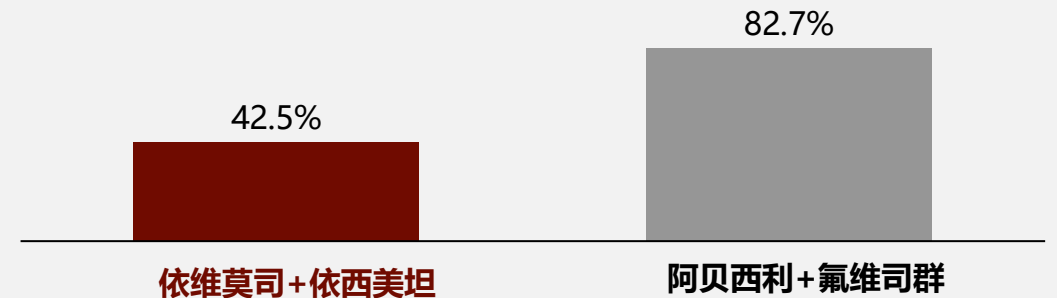
## 说明书安全性信息（中国注册临床试验不良反应发生情况）

- 肿瘤适应症临床试验安全性合并数据显示<sup>1</sup>，依维莫司最常见的药物不良反应为口腔炎，但**多为轻度**且通过预防措施（如配合皮质醇漱口水）可有效控制
- 与阿贝西利临床数据相比<sup>2</sup>，依维莫司**>20%患者发生的不良反应种类少**，且**最常见不良反应发生率远低于阿贝西利联合氟维司群**

>20%患者发生的不良反应种类



最常见不良反应事件的发生率%



\*安全性表现分别出自依维莫司BOLERO-5及阿贝西利Monarch-plus临床试验，非头对头对比数据

## 上市后安全性信息监测

- 依维莫司于2013年在中国首次获批上市用于晚期肾细胞癌等肿瘤适应症，真实世界中观察到的安全性表现与说明书一致，上市近10年来安全性获得实际临床充分验证

# 依维莫司+依西美坦方案用于CDK4/6i后二线治疗获得权威指南首选推荐，在PFS获益优于阿贝西利+氟维司群方案的基础上还可显著提升患者生活质量

## 权威指南推荐

- 在新的“内分泌+靶向”治疗格局下，依维莫司联合依西美坦被《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》<sup>1</sup>推荐为**CDK4/6i 后线治疗首选推荐方案**
- 2021年发表的 NCCN 指南<sup>2</sup>将依维莫司联合方案列为二线优选

## 疗效获益显著

- 网状荟萃分析显示<sup>3</sup>，依维莫司联合依西美坦用于晚期乳腺癌二线治疗，**PFS 获益优于阿贝西利联合氟维司群**（统计学评价指标为 PFS 相关 P-score\*，依维莫司+依西美坦 P-score：0.84，阿贝西利+氟维司群 P-score：0.68。）  
\*PFS 相关 P-score 越高代表该方案在 PFS 临床终点成为最优选择的可能性越高
- 中国真实世界研究显示<sup>4</sup>，CDK4/6i 治疗后，依维莫司+依西美坦中位 PFS 为 5.1 个月，CDK4/6i+ET 仅为 3.1 个月

## 生活质量提升

- 在优效PFS获益的基础上，依维莫司还能**显著延长患者高质量生活的时间**<sup>5</sup>，而阿贝西利联合氟维司群用于二线治疗无生活质量获益（评估终点为疾病最终恶化时间TDD\*，依维莫司+依西美坦：11.7月，安慰剂+依西美坦：8.4月）  
\* TDD 为最终恶化时间即患者评估的HRQOL生活质量相关量表分数降低到基线水平5%以下的时间

注：CDK 4/6i，周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂；ET，内分泌单药治疗；PFS，无进展生存期；

来源：1.《中国抗癌协会（CACA）乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》，《中国癌症杂志》2021年第31卷第8期；2.《NCCN 乳腺癌临床实践指南2021.8版(中文)》；3. Huang HW, Huang LS, Xu QN et al. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13909. 4. Li Y, Li W, Gong C, et al. A multicenter analysis of treatment patterns and clinical outcomes of subsequent therapies after progression on palbociclib in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1-11. 5. Hortobagyi GN. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia*. 2015;17(3):279-288.

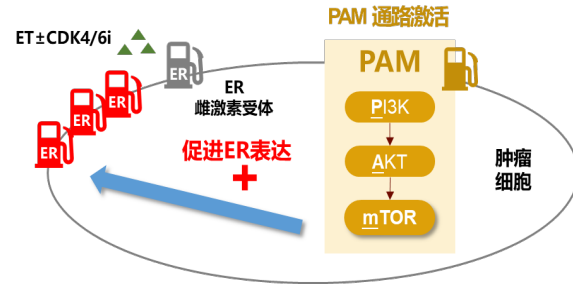
# 创新mTOR靶点逆转前线耐药，纯口服方案显著提升用药便利性和依从性

## 靶点创新

- 中国唯一获批用于治疗晚期乳腺癌的mTOR抑制剂，创新机制有效阻断旁路激活<sup>1</sup>，降低雌激素受体表达，逆转前线“内分泌 + CDK4/6i”治疗耐药，为耐药患者提供临床结局更优的靶向解决方案

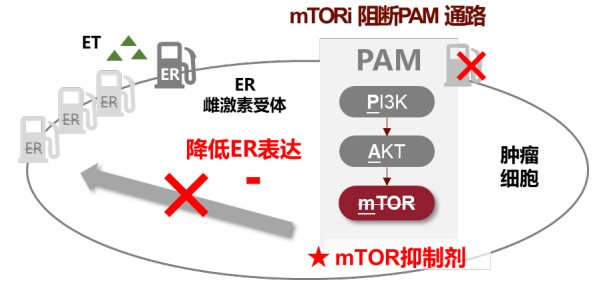
### 内分泌耐药原因

- 内分泌药物的作用机制是通过抑制雌激素受体(ER)表达，从而控制肿瘤进展
- PAM通路过度激活会促进ER表达，导致内分泌药物及联合方案(包括CDK4/6i)无法有效发挥抑制作用，出现耐药<sup>2</sup>



### 依维莫司+依西美坦阻断mTOR 逆转内分泌耐药

- mTOR抑制剂可阻断PAM通路，降低ER表达，逆转内分泌耐药<sup>1</sup>
- 且mTOR联合其他内分泌治疗药物共同使用，双路径抑制肿瘤增殖，进一步发挥疾病控制作用



## 应用创新

- 依维莫司+依西美坦方案为纯口服方案，相比目录内阿贝西利+氟维司群方案中的氟维司群需要每月院内肌肉注射，可显著提高用药便利性和依从性

注：CDK 4/6i, 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂；ET, 内分泌单药治疗；mTOR, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；ER, 雌激素受体；PAM 通路: PI3K-AKT-mTOR信号通路；

来源：1. Lui A, New J, Ogony J et al. Everolimus downregulates estrogen receptor and induces autophagy in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells. BMC Cancer. 2016;16:487; 2. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. Oncologist. 2018;23(5):528-539.



# 显著提升目录公平性，弥补目录短板，满足患者基本用药需求

## 提升公共健康获益

- 女性对于社会稳定运转起到至关重要的作用，关爱女性健康是“健康中国2030”规划纲要下<sup>1</sup>，妇幼健康促进行动核心组成部分。乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤，依维莫司可以有效延长晚期乳腺癌患者二线治疗生存期，提升患者生存质量，帮助患者更好地回归社会和家庭，重拾起生命的信念孕育家的温馨，提升女性角色社会价值获益

## 弥补目录短板

- 晚期乳腺癌一线“内分泌 + CDK4/6i”治疗耐药不可避免，而目录内现有治疗均未能从机制上解决耐药问题，依维莫司可从机制上逆转耐药，显著延长PFS，提升生活质量，为耐药患者提供新一代优效解决方案，补齐目录短板

## 符合“保基本”原则

- 几乎所有HR+/HER2-晚期乳腺癌患者一线内分泌治疗均会耐药，依维莫司在机制上可逆转耐药，是满足晚期乳腺癌患者耐药后治疗基本需求的优效选择。依维莫司已纳入WHO基本药物示范目录（2021版）<sup>2</sup>，且晚期乳腺癌适应症已被全部医保参照国家纳入医保报销范围

## 临床管理难度低

- 依维莫司适应症界限清晰、联合用药明确，且自2013年首个适应症在中国获批上市已积累近10年临床合理用药经验和基础，临床管理难度较低