



羟乙磺酸达尔西利片 (艾瑞康®)

江苏恒瑞医药股份有限公司

中国达案
强效 · 肝脏安全性更优 · 中国循证

目录

药品基本信息

01

安全性信息

02

有效性信息

03

创新性信息

04

公平性信息

05



羟乙磺酸达尔西利片 艾瑞康®



—— 首个中国原研CDK4/6抑制剂

参照药品建议:

参照药品	阿贝西利片
是否在医保目录	是
用法用量	阿贝西利与内分泌治疗联合使用时的推荐剂量为 150mg 每日2次。相当每日总剂量为300mg。
参照药品选择理由	1.与达尔西利同为CDK4/6抑制剂; 2.阿贝西利于2021年进入了国家医保目录; 3.其中“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。”的适应症与达尔西利基本一致。

所治疗疾病基本情况:

疾病领域	乳腺癌
疾病发病率	我国2020年乳腺癌发病率为59/10万 ^[1]
年发病患者总数	我国2020年乳腺癌发病患者总数约42万人 ^[1]
乳腺癌中HR阳性,HER2阴性占比	约70% ^[2]

- ◆ **【药品申报条件】** 2017年1月1日至2022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。
- ◆ **【通用名】** 羟乙磺酸达尔西利片
- ◆ **【注册规格】** 150mg、125mg、50mg。
- ◆ **【说明书全部适应症/功能主治】** 本品联合氟维司群用于激素受体 (HR) 阳性, 人表皮生长因子受体2 (HER2) 阴性的经内分泌治疗后进展的复发或转移性乳腺癌的治疗。
- ◆ **【用法用量】** 达尔西利推荐剂量为150mg, 每日一次。连续服用21天, 之后停药7天, 28天为一个治疗周期 (详见说明书) 。
- ◆ **【中国大陆首次上市时间】** 2021/12/31
- ◆ **【是否为独家】** 是
- ◆ **【当前是否存在专利纠纷】** 否
- ◆ **【全球首次上市时间】** 2021/12/31
- ◆ **【全球首次上市国家】** 中国
- ◆ **【是否为OTC】** 否

[1] World health organization.Estimated number of new cases in 2020, China, females, all ages

[2]国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):405-413.

不良反应情况和说明书收录的安全性信息

【不良反应】

达尔西利联合氟维司群用于复发或转移性乳腺癌治疗中最常见的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）包括中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、皮疹、肝酶升高、恶心、淋巴细胞计数降低、骨骼肌肉疼痛、口腔黏膜炎、乏力及血肌酐升高。

【禁忌】

已知对达尔西利或本品任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

包括中性粒细胞减少症等注意事项，详见说明书。

【药物相互作用】

达尔西利于CYP3A4强抑制剂、CYP3A4强诱导剂、转运蛋白的相互作用，详见说明书。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

羟乙磺酸达尔西利片自2021年12月31日获得国家药品监督管理局批准上市，截至2022年6月30日尚无真实世界相关不良反应数据。

安全性方面优势和不足

【优势】

- 达尔西利引入哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险，避免潜在的肝脏毒性^[1,2,3]。
- 相对于其他CDK4/6抑制剂，达尔西利未观察到3/4级腹泻不良反应，心脏毒性风险低，不良反应更易管理^[4]。

【不足】

- 与其他CDK4/6抑制剂一样，达尔西利不良反应以中性粒细胞减少症为主。虽然具有较高的中性粒细胞减少症发生率，但达尔西利临床试验中未发现发热性中性粒细胞减少症。同时CDK4/6抑制剂引起骨髓抑制的机制不同于化疗，CDK4/6抑制剂引起细胞周期阻滞，不引起细胞凋亡，停药后骨髓细胞恢复增殖，中性粒细胞减少是可逆的，不会影响生活质量^[5]。

[1] 孙元珏, 祁伟祥, 姚阳. 还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(01): 57-63.

[2] 王小巍, 张红艳, 刘锐, 王东凯. 谷胱甘肽的研究进展[J]. 中国药理学杂志

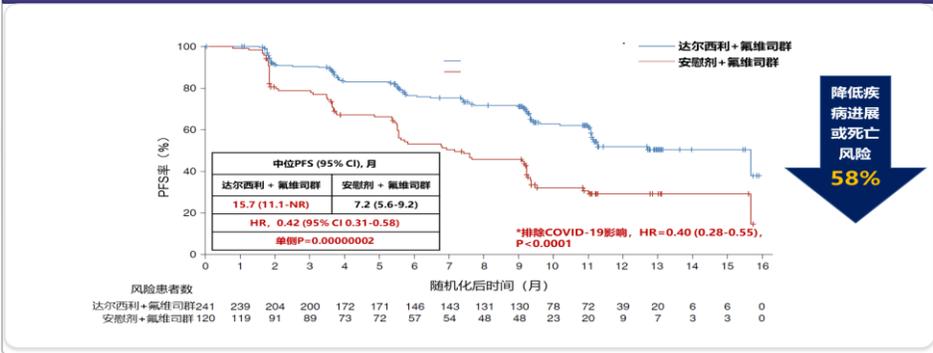
[3] Liu N. Biomed Chromatogr. 2020 Mar; 34(3): e4783

[4] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nature Publishing Group, 2021(11).

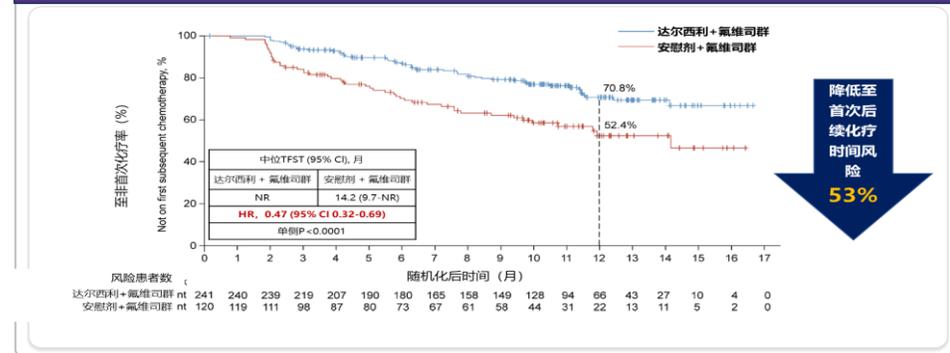
[5] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(04): 405-413.

疗效优势—达尔西利疗效出色，显著提升患者生存获益^[1]

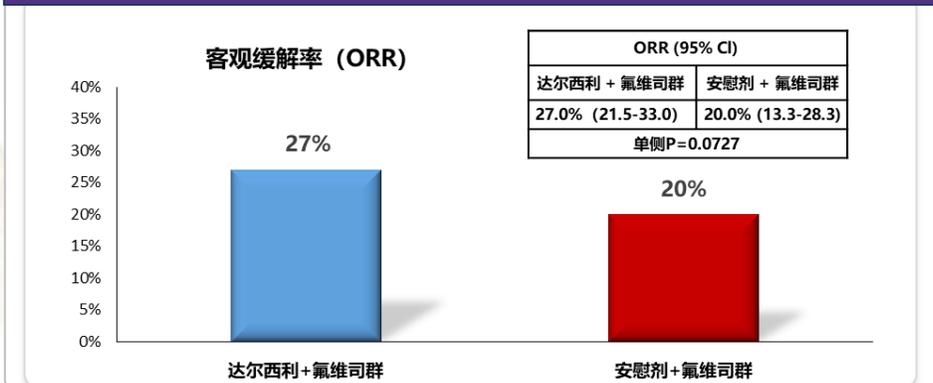
中位PFS15.7个月，HR值0.42（排除疫情影响为0.40）



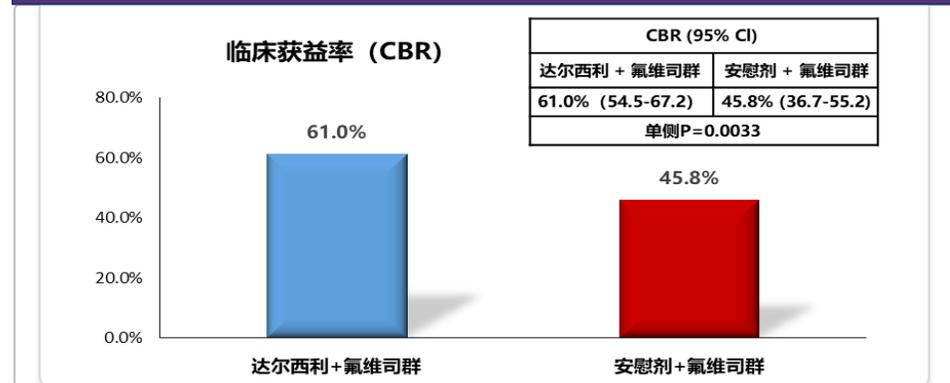
延长了患者的至再次化疗开始时间，HR值0.47



客观缓解率 (ORR) 更高—27%

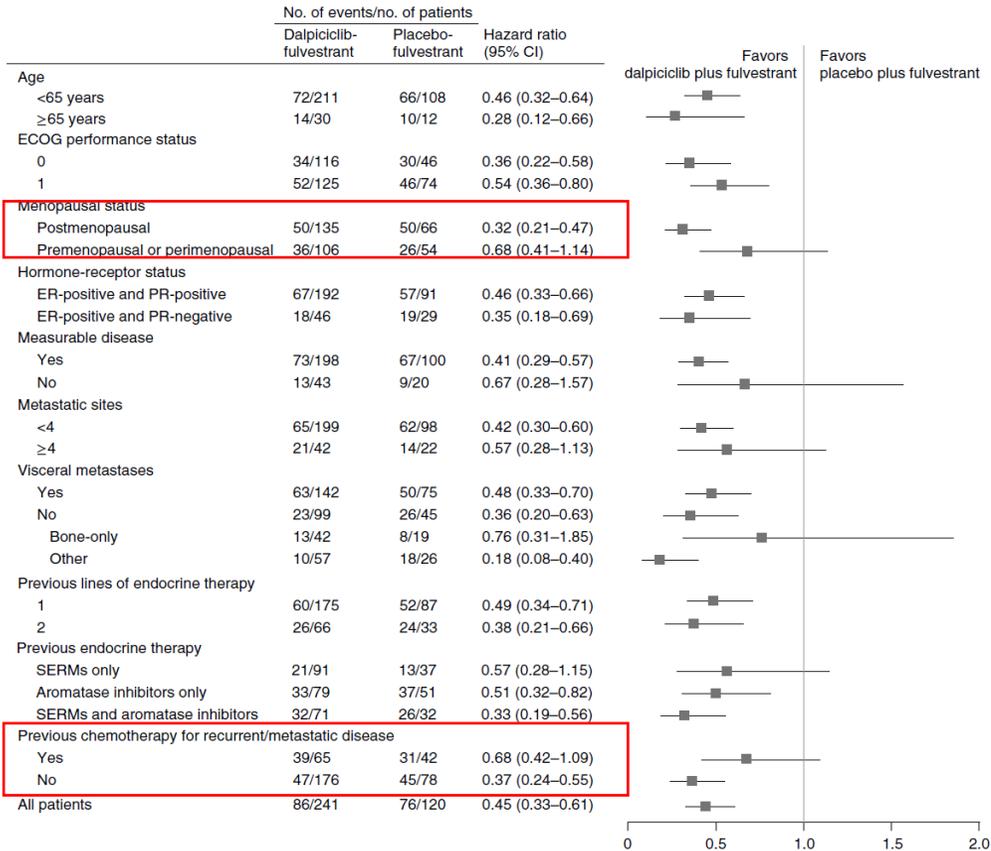


显著提高了患者的临床获益率 (CBR)



[1] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nature Publishing Group, 2021(11).

绝经前或围绝经期较绝经后患者、接受过晚期化疗较未接受过晚期化疗患者的获益程度更低



达尔西利DAWNA-1研究：100%中国人群数据，中国循证更确切

更贴近中国临床治疗现状：研究组人群基线中接受过晚期化疗比例27%，绝经前患者44%

特征	DAWNA-1 达尔西利 ^[1]	MONARCH plus 阿贝西利 ^[2]	MONARCH-2 阿贝西利 ^[3,4]	PALOMA-3 哌柏西利 ^[5,6]	MONALEESA-3 利柏西利 ^[7]
研究入组数 (亚裔)	361 (中国361)	157 (141/中国134)	669 (214)	521 (105)	372 (63) (二线)
绝经状态	绝经后/ 绝经前或围绝经期(44%)	绝经后	绝经后/ 绝经前或围绝经期(16.1%)	绝经后/绝经前(21.0%)	绝经后
针对晚期疾病的化疗	是 (27%)	否	否	是 (33%)	否
亚裔	100%	90.38%/中国 85.6%	33.4%	21.0%	9.3%
PR阴性比例	19.1%	22.3%	21.5%	/	27.1%

[1] Xu B. Nat Med. 2021 Nov 4.

[2] Zhang QY, et al. Ther Adv Med Oncol. 2020 Oct 22;12:1758835920963925.

[3] Sledge GW Jr, et al. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884.

[4] Sledge GW Jr, et al. JAMA Oncol. 2019 Sep 29;6(1):116-24.

[5] Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-439.

[6] Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.

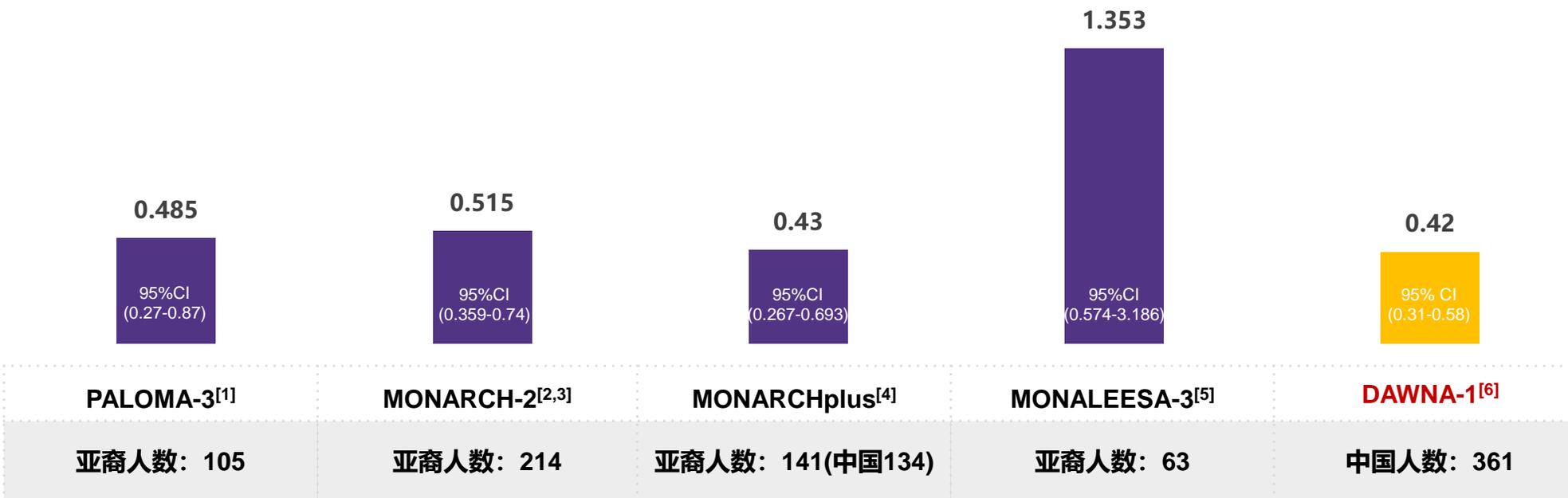
[7] Slamon DJ, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514-524.

备注：

- 研究人数以及亚裔人数为整体ITT人群，特征比例为CDK4/6抑制剂研究组数据
- MONALEESA-3的亚组数据为整体人群的比例，MONALEESA-3的二线患者例数为372

对比其他CDK4/6抑制剂同类研究，达尔西利在中国（或亚裔）患者中PFS风险比最低

PFS亚组中国人群（或亚裔人群）HR值



若研究公布中国人群数据，则呈现中国人群数据，否则呈现亚裔人群数据

[1]. Iwata H, et al. Glob Oncol. 2017 Apr 11;3(4):289-303.

[2]. Sledge GW Jr, et al. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884.

[3]. Sledge GW Jr, et al. JAMA Oncol. 2019 Sep 29;6(1):116-24.

[4]. Zhang QY, et al. Ther Adv Med Oncol. 2020 Oct 22;12.

[5]. Slamon DJ, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514-524.

[6]. Xu B. Nat Med. 2021 Nov 4.

《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

一项双盲、随机、对照、III期临床试验 (DAWNA-1研究) 评价了达尔西利 (150mg QD口服, 连用3周, 4周为一个周期) 联合氟维司群 (500 mg肌肉注射) 对比安慰剂联合氟维司群治疗既往接受过内分泌治疗并出现疾病进展的HR阳性、HER2阴性的复发或转移性乳腺癌的安全性和有效性。研究共入组361例受试者, 2: 1随机, 主要终点为无进展生存期 (PFS, 研究者评估)。

PFS: 截止2020年11月15日, 相较于安慰剂联合氟维司群, 达尔西利联合氟维司群治疗显著延长了患者的PFS (15.7个月 vs 7.2个月, HR=0.424, p值<0.0001)。经IRC评估的PFS与研究者评估的PFS结论一致。在所有预设的亚组因素中获益趋势与主要分析一致。

次要疗效终点: 相较于安慰剂联合氟维司群, 达尔西利联合氟维司群治疗具有更高的客观缓解率 (ORR, 27% vs 20%), 提高了患者的临床获益率 (CBR, 61.0% vs 45.8%, p=0.0033), 延长了患者的至再次化疗开始时间 (TFST, NR vs 14.2个月, HR=0.467, p<0.0001)。缓解持续时间也显示更持久的趋势。

达尔西利作为CDK4/6抑制剂，被多部指南推荐用于HR阳性，HER2阴性晚期乳腺癌治疗

指南名称	推荐内容
中国临床肿瘤学会 (CSCO)乳腺癌诊疗指南 (2022年版)	达尔西利联合氟维司群被推荐为AI治疗失败后，激素受体 (HR) 阳性晚期乳腺癌治疗的 I 级推荐
中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021年版)	CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群被推荐作为激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌一线、二线或辅助失败后方案，及后线方案
中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2020版)	CDK4/6抑制剂联合内分泌药物被推荐用于HR阳性，HER2阴性乳腺癌晚期一线、二线及后线治疗
中国进展期乳腺癌共识指南 2020 (CABC3)	<ul style="list-style-type: none">• CDK4/6抑制剂联合内分泌药物被推荐作为绝经后内分泌治疗晚期一线和二线可选治疗方案• 绝经前患者通常采用CDK4/6抑制剂联合他莫昔芬或托瑞米芬
HR+/HER2-转移性乳腺癌内分泌和靶向治疗：ASCO更新版指南	<ul style="list-style-type: none">• 绝经后或部分绝经前以及男性HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，推荐一线使用非甾体AI联合CDK4/6抑制剂治疗。(推荐强度：强)• 未用过CDK4/6抑制剂，AI治疗间出现疾病进展或术后AI辅助治疗1年内复发，应选择氟维司群联合CDK4/6抑制剂(推荐强度：强)

中国首个自主研发的CDK4/6抑制剂，获国家重点支持

- **中国首个自主研发的CDK4/6抑制剂**
- 1类新药
- 国家重大新药创制专项支持
- 被CDE授予突破性治疗品种以及纳入优先审评审批程序

分子结构和作用机制创新，肝脏安全性更优

在药物分子结构上通过经典电子等排体替换，引入哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险，增强肝脏酶活性，促进肝脏发挥合成与解毒的功能，成为**一种新型高选择性，强效且肝脏安全性更优的CDK4/6抑制剂**^[1,2,3]。

拥有多个国家与地区药品专利

中国、美国、欧洲（全部38个欧洲成员国）、澳大利亚**多个国家**
和地区的药品专利

在临床使用方面具备诸多创新性，应用价值高

- 达尔西利整体非血液学不良反应，严重不良反应发生率，因不良反应停药、降低剂量方面更低，**不良反应易管理，更适合长期用药**^[4]；
- 本品具有三种规格，方便根据治疗需要进行剂量调整^[5]；
- 本品剂型为片剂，无需特殊转运及贮藏，一天仅需服用一片，有利于提高患者的用药依从性^[5]；
- 本品临床试验相比于其他CDK4/6抑制剂临床试验，**入组患者更贴近中国诊疗现状，对中国临床实践更具有实际参考意义和应用价值**^[4]。

[1]孙元珏,祁伟祥,姚阳.还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治[J].中国肿瘤,2015,24(01):57-63.

[2]王小巍,张红艳,刘锐,王东凯.谷胱甘肽的研究进展[J].中国药理学杂志(网络版),2019,17(04):141-148.DOI:10.14146/j.cnki.cjp.2019.04.008.

[3] Liu N. Biomed Chromatogr. 2020 Mar;34(3):e4783

[4] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nature Publishing Group, 2021(11).

[5] 羟乙磺酸达尔西利片药品说明书

疾病负担严重

乳腺癌是中国女性发病人数第1位的恶性肿瘤，目前国内患者乳腺癌发病率增长迅速，2020年我国乳腺癌发病率为59/10万，发病患者总数约42万人^[1]，其中70%左右的患者为HR阳性，HER2阴性乳腺癌^[2]，内分泌治疗为该类患者的标准治疗，但原发性和继发性耐药常常导致治疗失败^[3,4]，而达尔西利+氟维司群可显著提升该类患者生存获益^[5]。

符合“保基本”原则

达尔西利上市时治疗费用远低于同类CDK4/6抑制剂上市时的治疗费用，达尔西利适应症覆盖人群相对其他CDK4/6抑制剂较小，市场份额较低，若进入医保目录，对医保基金影响较小，符合“保基本”原则。

弥补目录短板

- 目前目录内仅有阿贝西利一种CDK4/6抑制剂，若达尔西利进入医保目录，有利于市场竞争，打破进口CDK4/6抑制剂垄断；
- 相对于其他CDK4/6抑制剂，达尔西利未观察到3/4级腹泻不良反应，心脏毒性风险低，不良反应更易管理，更适合长期用药，弥补安全性耐受性需求^[5]。

临床管理难度低

- 医保目录内有同类药品，因此对CDK4/6抑制剂已经具有一定的临床管理经验；
- 具有明确适应症和用法用量表述、病理和临床诊断标准以及权威指南，临床路径推荐和指导使用，临床管理难度低。

[1] World health organization. Estimated number of new cases in 2020, China, females, all ages

[2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4):405-413.

[3] Why have breast cancer mortality rates declined? <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

[4] Morrow M, Gradishar W. Breast cancer[J]. BMJ (online), 2002, 324(7334):410-414.

[5] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nature Publishing Group, 2021(11).



中国达案

强效 · 肝脏安全性更优 · 中国循证

艾瑞康® (达尔西利) - HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的中国“达”案