

瑞维鲁胺片(艾瑞恩®)

江苏恒瑞医药股份有限公司

目 录

01 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

通用名：瑞维鲁胺片

注册规格：80mg/片

全球首次上市地点及时间：中国，2022年6月28日

是否为独家：是

是否为OTC药物：否

参照药物建议：阿帕他胺片。阿帕他胺与本品同属二代AR拮抗剂，适应症与本品基本一致，且同为高瘤负荷mHSPC的1A级推荐。阿帕他胺为医保目录内产品，其他二代AR拮抗剂恩扎鲁胺、达罗他胺未获批mHSPC适应症，本品若准入可实现国产创新替代。



适应症

本品适用于治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）患者。

疾病情况

我国前列腺癌发病率为15.6/10万，死亡率为6.9/10万，均高于亚洲国家平均水平，而且近年来发病率逐年增长约2.75%。临床上约54%的患者初诊即为mHSPC，治疗mHSPC时一般依据转移情况进一步分为低瘤负荷和高瘤负荷mHSPC。二代AR拮抗剂联合雄激素剥夺治疗（ADT）是国内外权威指南一致推荐的高瘤负荷mHSPC的标准治疗方案。

用法用量

本品的推荐剂量为240mg（3片），每日一次，口服给药，需整片吞下。本品在进餐后或空腹时均可服用。患者还应同时接受雄激素剥夺治疗（ADT），即同时接受促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）治疗或已接受过双侧睾丸切除术。

- CHART研究中瑞维鲁胺组治疗相关不良事件（TRAE）的发生率与严重程度与比卡鲁胺组相比无统计学差异。
- 瑞维鲁胺组分别有47.4%和24.5%的患者报告了≥3级不良事件和严重不良事件。
- 瑞维鲁胺因治疗期间出现的不良事件（TEAE）导致的永久停药仅有1.2%，导致的剂量降低或中断为11.1%。
- 瑞维鲁胺组癫痫的发生率为0，≥3级的乏力发生率为0，≥3级的皮疹发生率为0.3%。

药物	瑞维鲁胺 ¹	恩扎卢胺 ²	阿帕他胺 ²	达罗他胺 ²
TEAE导致的永久停药	1.2% (ALT/AST升高)	4.9%~16% (乏力、癫痫等)	8%~11% (皮疹)	9% (心力衰竭、死亡)
TEAE导致的剂量降低/中断	11.1% (ALT/AST升高)	4.4% (乏力)	23%~33% (皮疹、腹泻、乏力、高血压等)	19% (乏力、高血压、恶心、腹泻、肺炎)

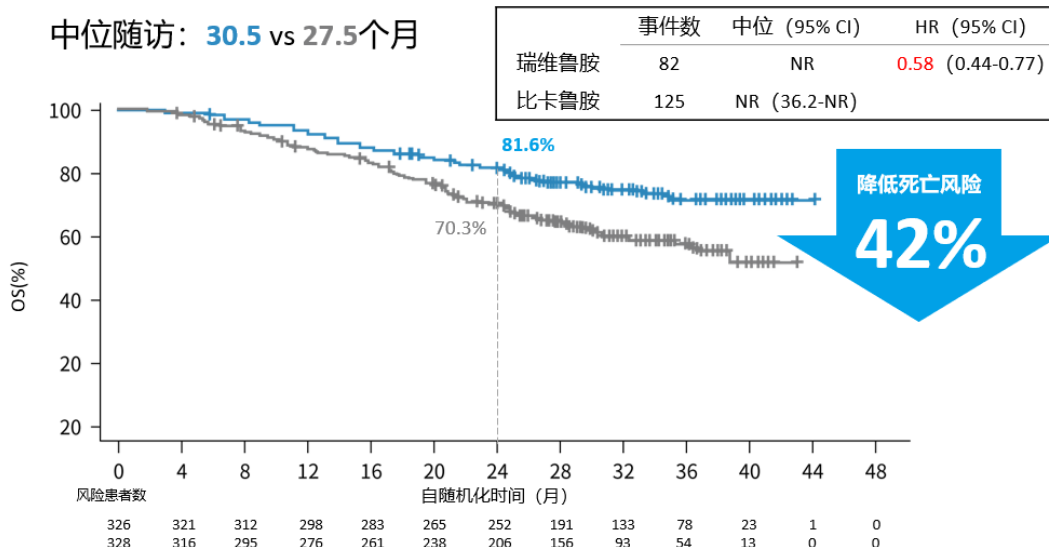
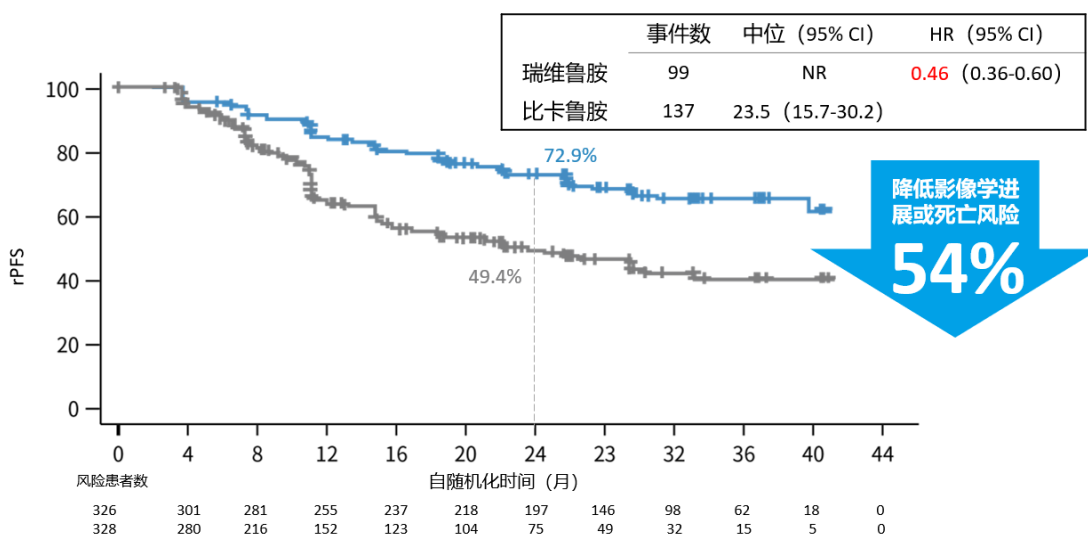
常见的TEAE及癫痫

不良事件	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
癫痫	0	0	0.5%	/	0.4%	/	0	0
乏力	15.5%	0	24%~51%	1.6%~9%	26%~39%	1%~3%	16%	0.6%
皮疹	10.5%	0.3%	/	/	25%~28%	5%~6%	3%	0.1%

¹瑞维鲁胺的数据来自药品说明书（CHART研究）。²恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺的数据来自FDA批准的说明书，包括了各个适应症的关键研究，不限于mHSPC研究。

CHART研究主要终点:

- 相比于比卡鲁胺组，瑞维鲁胺组显著延长了rPFS，影像学进展或死亡风险降低了54%；
- 相比于比卡鲁胺组，瑞维鲁胺组显著延长了OS，死亡风险降低了42%，2年OS率超过80%。

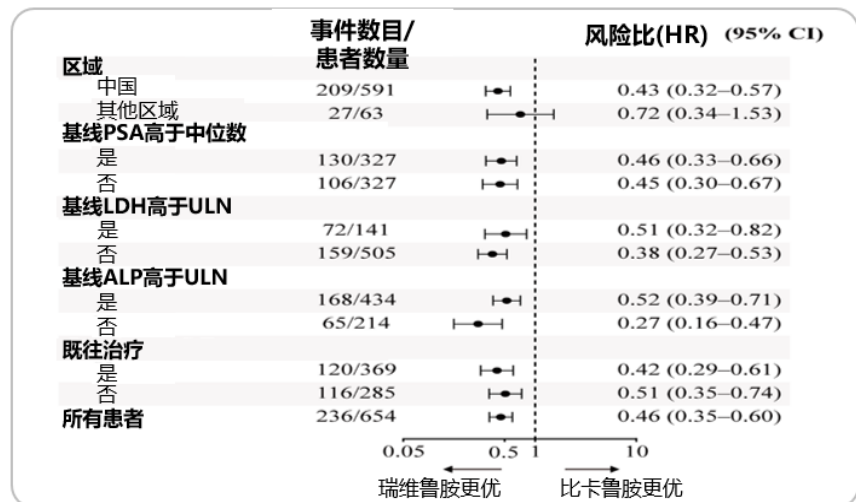
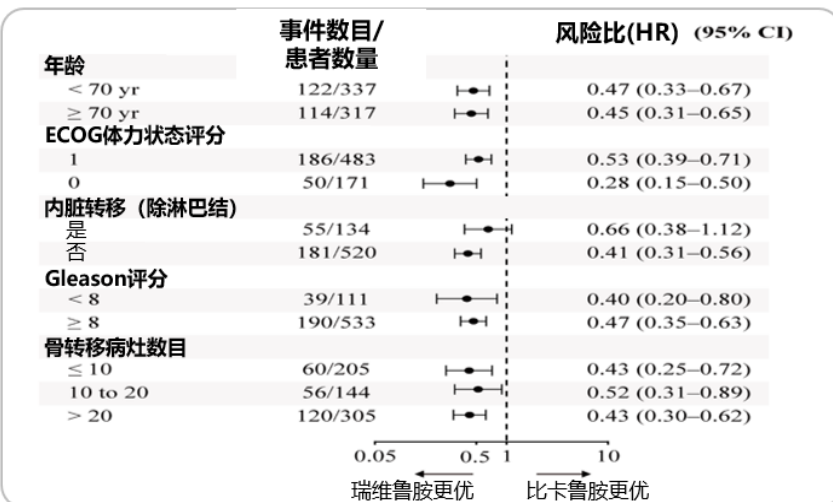


注: 数据截止日期为2022年2月28日。风险比 (HR) 的评估采用了分层 Cox 比例风险模型。NR, 未达到。

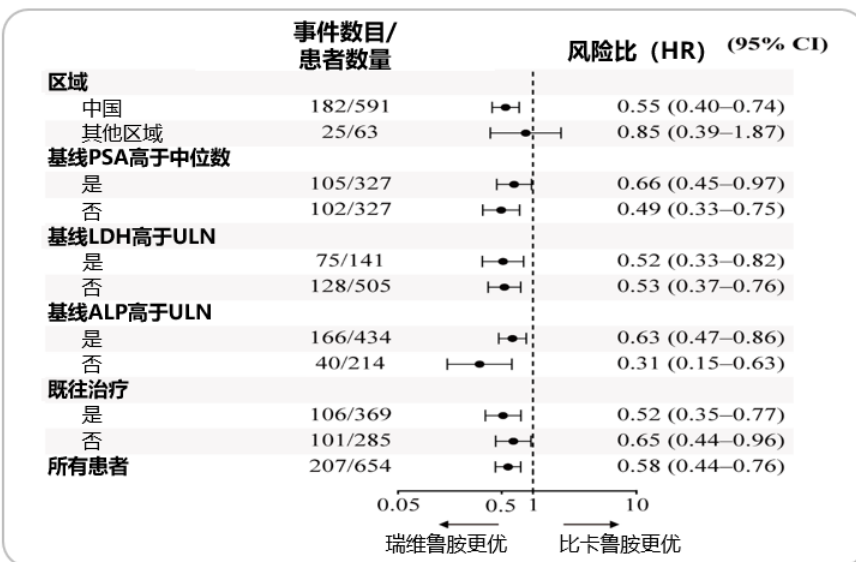
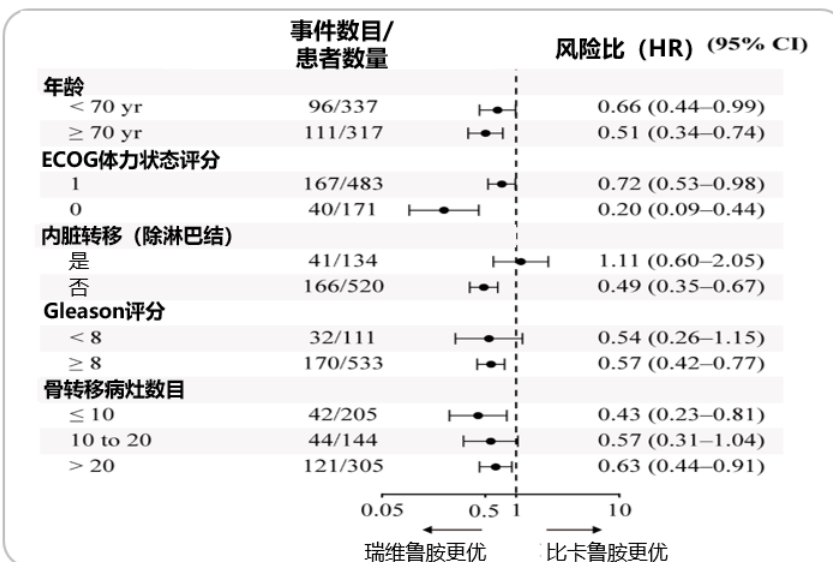
CHART研究主要终点亚组分析:

瑞维鲁胺治疗的各亚组rPFS均有获益; 瑞维鲁胺治疗的各亚组OS均有获益 (除外内脏转移人群)。

各亚组rPFS



各亚组OS



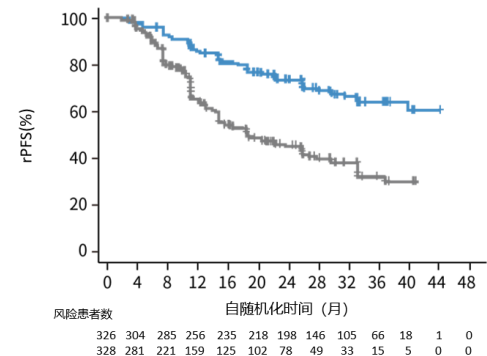
注: 数据截止日期2022年2月28日。风险比 (HR) 的计算采用了未分层 Cox 比例风险模型。

CHART研究次要终点:

- 瑞维鲁胺组在所有次要终点及探索性终点均展现良好获益。
- 相比于比卡鲁胺组，瑞维鲁胺组INV评估的影像学进展风险显著下降了61%，PSA进展风险显著下降了79%。

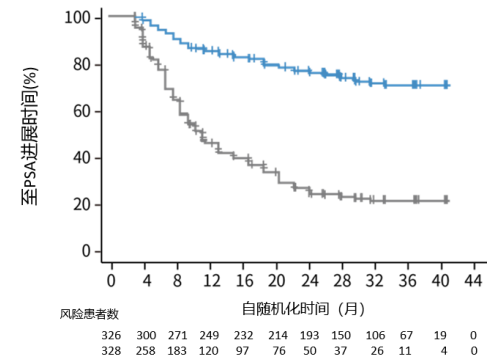
INV评估的rPFS

	事件数	中位 (95% CI)	HR (95% CI)
瑞维鲁胺	99	NR	0.39 (0.30-0.50)
比卡鲁胺	156	18.5 (14.8-25.7)	



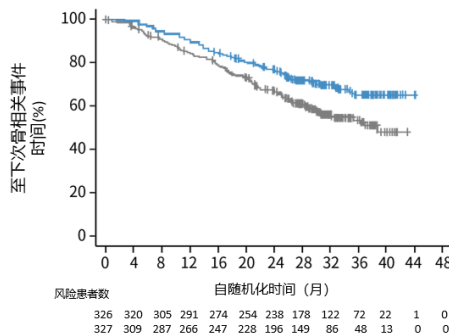
至PSA进展时间

	事件数	中位 (95% CI)	HR (95% CI)
瑞维鲁胺	80	NR	0.21 (0.16-0.27)
比卡鲁胺	212	11.0 (9.2-12.9)	



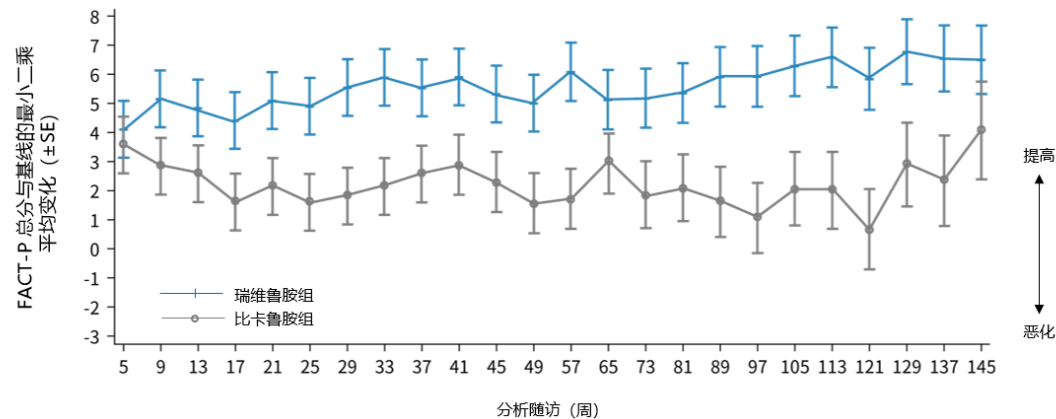
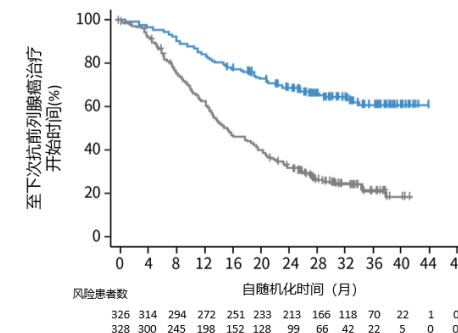
至下次骨相关事件时间

	事件数	中位 (95% CI)	HR (95% CI)
瑞维鲁胺	100	NR	0.65 (0.50-0.84)
比卡鲁胺	138	38.7 (30.7-NR)	

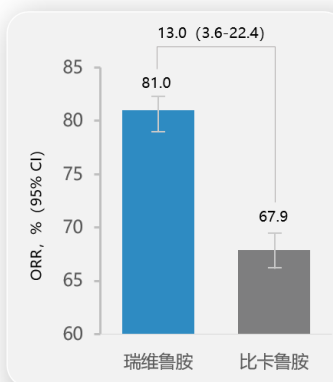


至下次抗前列腺癌治疗开始时间

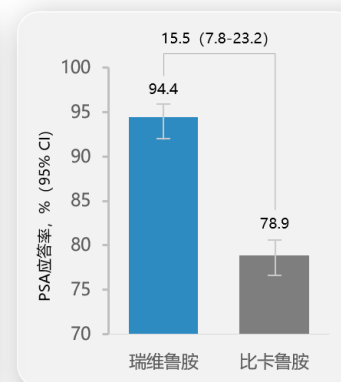
	事件数	中位 (95% CI)	HR (95% CI)
瑞维鲁胺	117	NR	0.33 (0.26-0.41)
比卡鲁胺	240	15.2 (13.7-18.1)	



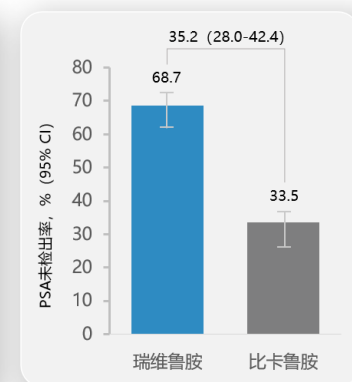
IRC评估的ORR



PSA应答率



PSA未检出率



注: 数据截止日期为2022年2月28日。风险比 (HR) 的评估采用了分层 Cox 比例风险模型。NR, 未达到。

与其他二代AR拮抗剂的同类研究相比:

- CHART研究选定临床标准治疗方案作为**阳性对照**，相比于比卡鲁胺，瑞维鲁胺**显著提升患者的生存获益和生活质量**；
- CHART研究的入组患者均为**高瘤负荷mHSPC**，**患者基线情况更差**；并且90%为中国人群，**更具中国临床指导价值**。

分组	CHART ¹		ARCHES ^{2,3}		TITAN ^{4,5,6}	
	瑞维鲁胺 + ADT	比卡鲁胺 + ADT	恩扎卢胺 + ADT	安慰剂 + ADT	阿帕他胺 + ADT	安慰剂 + ADT
高瘤负荷/全人群比例 (人数)	100% (-/326)	100% (-/328)	61.7% (574/354)	64.8% (576/373)	61.9%(525/325)	63.6% (527/335)
Gleason评分≥8的比例	84.7%	78.4%	67.2%	64.8%	>7分: 66.9%	>7分: 67.9%
PSA水平, 中位(IQR)	78.8 (12.8-314.4)	51.3 (8.1-231.7)	5.4 (0-4,823.5)	5.1 (0-19,000.0)	5.97 (0-2682)	4.02 (0-2229)
中位OS, 月 (全人群)	-	-	NR	NR	NR	52.2
HR 95% CI, P值	-	-	0.66 (0.53-0.81) , P<0.001		0.65 (0.53-0.79) , P<0.0001	
中位OS, 月 (高瘤负荷)	NR	NR (36.2-NR)	NR	45.9	NR	38.7
HR 95% CI, P值	0.58 (0.44-0.77) , P=0.0001		0.66 (0.52-0.83)		0.70 (0.56-0.88)	
中位rPFS, 月 (全人群)	-	-	49.8	38.9	NR	22.1
HR 95% CI, P值	-	-	0.63 (0.52-0.76)		HR 0.48 (0.39-0.60) , P<0.001	
中位rPFS, 月 (高瘤负荷)	NR	23.5 (15.7-30.2)	-	-	NR	14.9
HR 95% CI, P值	0.46 (0.36-0.60) , P<0.0001		0.43 (0.33-0.57)		0.52 (0.40-0.66) , P<0.0001	
第12周末PSA90 (全人群)	-	-	-	-	58%	-
第12周末PSA90 (高瘤负荷)	94.4%	78.9%	-	-	-	-
PSA未检出率 (全人群)	-	-	68.1%	17.6%	68.4%	28.7%
PSA未检出率 (高瘤负荷)	68.7%	33.5%	-	-	58.2%	24.8%
FACT-P生活质量评分	瑞维鲁胺组显著优于比卡鲁胺组		与安慰剂组无差异		与安慰剂组无差异	

1.2022 ASCO Oral Abstract 5005.

2.A.J. Armstrong, et al. J Clin Oncol 2019;37:2974-2986.

3.A.J. Armstrong, et al. Journal of Clinical Oncology 40, no. 15 (May 20, 2022) 1616-1622.

4.K. N. Chi, et al. N Engl J Med 2019;381:13-24.

5.K. N. Chi, et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 20 (July 10, 2021) 2294-2303.

6.2021 EAU P0845

瑞维鲁胺联合ADT治疗高瘤负荷mHSPC获2022版CSCO前列腺癌指南 **1A 级推荐**。
瑞维鲁胺III期CHART研究在2022年ASCO大会上进行了口头报道。



2022 ASCO ANNUAL MEETING

A phase 3 trial of SHR3680 versus bicalutamide in combination with androgen deprivation therapy (ADT) in patients with high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)

Dingwei Ye, MD
Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China.

高瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌的治疗选择

I 级推荐	更新要点
ADT为基础的联合治疗 (1A类)	新增ADT+瑞维鲁胺方案并给予 I 级推荐
ADT+醋酸阿比特龙+泼尼松 (1A类)	
ADT+多西他赛±泼尼松 (1A类)	
ADT+恩扎卢胺 (1A类)	
ADT+阿帕他胺 (1A类)	
ADT+达罗他胺+多西他赛 (1A类)	
ADT+阿比特龙+多西他赛 (1A类)	
ADT+瑞维鲁胺 (1A类)	

创新程度

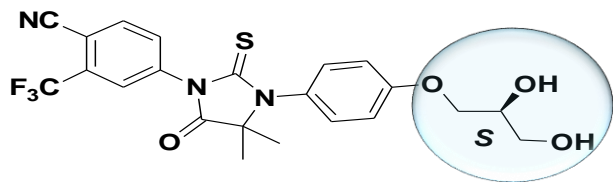
- ✓ 1类创新药
- ✓ 中国首个原研二代AR拮抗剂
- ✓ 国家重大专项支持
- ✓ 中美欧等8个国家专利
- ✓ 突破性疗法
- ✓ 优先审评资格

结构创新

- ✓ 创造性引入双羟基
- ✓ 提高了亲水性
- ✓ 降低了血脑屏障通过率
- ✓ 降低了中枢神经不良反应
- ✓ 疗效更优且安全性更好

应用创新

- ✓ 适合特殊人群：老年和轻度肝肾功能损害患者均无需调整剂量，方便医生管理。
- ✓ 提高患者依从性：瑞维鲁胺每日仅需口服一次，每次3片，而参照药阿帕他胺为每次4片；而且瑞维鲁胺在进餐后或空腹时均可服用，患者使用更方便。



瑞维鲁胺 (SHR3680)

“重大新药创制”科技重大专项 2018年度实施计划第二批立项课题批复内容

- 一、课题名称：新型雄激素受体拮抗剂 SHR3680 的 II/III 期临床研究
- 二、课题编号：2018ZX09301017002
- 三、课题责任单位：江苏恒瑞医药股份有限公司
- 四、课题主要参加单位：上海恒瑞医药有限公司

突破性治疗申请公示详细信息

受理号	CXHL2000409	药品名称	SHR3680片
药品类型	化药	注册分类	1
申请日期	2021-07-30	承办日期	2020-08-27
公示日期	2021-08-26	公示截止日期	2021-09-02

拟定适应症 (或功能主治) 本品适用于治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌患者。

理由及依据 经审核，本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布〈突破性治疗药物审评工作程序（试行）〉等三个文件的公告》（2020年第82号）有关要求，同意纳入突破性治疗药物程序。

优先审评公示详细信息

受理号	CXHS2101050	药品名称	SHR3680片
剂型	片剂	规格	80mg
申请人	江苏恒瑞医药股份有限公司	申请日期	2021-10-15
中心承办日期	2021-11-01	公示日期	2021-10-28

拟定适应症 (或功能主治) 本品适用于治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 患者。

拟优先审评的理由 经审核，本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布〈突破性治疗药物审评工作程序（试行）〉等三个文件的公告》（2020年第82号）有关要求，同意按优先审评范围“（四）纳入突破性治疗药物程序的药品”纳入优先审评审批程序。

状态 已纳入



所属疾病对公共健康影响大

我国前列腺癌的初诊转移率高达54%，死亡率/发病率比(MIR)远高于全球。高瘤负荷mHSPC的预后明显差于低瘤负荷mHSPC，严重影响公众健康，存在较大的未满足的临床需求。

符合“保基本”原则

本品为mHSPC患者提供有效性和安全性更优的治疗方案，满足日益增长的高质量用药需求；药品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，符合保基本定位。

弥补药品目录短板

本品作为我国首个自主研发的二代AR拮抗剂，强效安全，中国循证。若纳入医保目录，可打破当前目录内二代AR拮抗剂创新药进口垄断局面，为患者带去更新的治疗选择，实现国产创新替代，进一步提升创新药的可及性。

临床管理难度小

本品适应症病理诊断表述清晰，肿瘤分期诊断限制要求明确，医保经办审核方便；本品有明确的使用条件、使用次数和剂量调整等要求，滥用或超说明书用药风险极小；整体而言临床管理难度小。