

The BeiGene logo, featuring a red square icon with a white geometric pattern to the left of the text "BeiGene" in a black sans-serif font.

BeiGene

# 注射用卡非佐米 (凯洛斯®)

新一代蛋白酶体抑制剂，实现更深缓解、更长生存

## 基本信息

- 注射用卡非佐米是新一代蛋白酶体抑制剂，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者
- 建议选择同治疗领域应用最广泛、“最相似”的**伊沙佐米作为参照药物**

## 安全性

- 卡非佐米对血液系统影响小，血液学不良事件发生率低于伊沙佐米，且**周围神经病变仅占总不良事件的2.1%（伊沙佐米为5.0%）**，因**不良事件终止治疗的受试者比例仅为5.7%（伊沙佐米为9%）**

## 有效性

- 参考全球三期随机试验，卡非佐米方案**完全缓解率CR提高22.5%（伊沙佐米为5%）**，**无进展生存期PFS延长9.5个月（伊沙佐米为5.9个月）**，中国研究**PI难治亚组人群的ORR达到32.3%**；联合用药不影响疗效

## 创新性

- **高选择性、不可逆性的新一代PI**，实现 **$\beta 2 + \beta 5$ 共抑制**，抗癌活性更强，脱靶效应更少，显著带来疗效、安全性和依从性提升，**CR达32%， $\geq$ VGPR达70%，PFS为26.1个月，OS接近50个月**

## 公平性

- 卡非佐米作为新一代PI，**弥补目录短板，临床管理可控**，符合“保基本”原则，对公共健康有深远的影响

# 注射用卡非佐米是新一代蛋白酶体抑制剂，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）

## 建议选择“最相似”的伊沙佐米作为参照药物

### 产品基本信息

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <p>▶ <b>通用名：</b><br/>注射用卡非佐米/Carfilzomib</p> | <p>▶ <b>规格：</b><br/>60mg/瓶；注射剂</p>       | <p>▶ <b>适应症：</b><br/>与地塞米松联合适用于治疗<b>复发或难治性多发性骨髓瘤</b>成人患者，患者既往至少接受过2种治疗，包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂<sup>1</sup>。</p> |
| <p>▶ <b>上市日期：</b><br/>2021.07.06</p>         | <p>▶ <b>是否为OTC药品：</b><br/>否</p>          | <p>▶ <b>用法用量：</b><br/>卡非佐米每周静脉给药2次，连续三周停一周，每次20/27mg/m<sup>2</sup>，每次输注30分钟。</p>                        |
| <p>▶ <b>全球首个上市国家：</b><br/>2012.07.20，美国</p>  | <p>▶ <b>大陆同通用名药品上市情况：</b><br/>无，独家品种</p> |   |

### 参照药建议

#### 参照品的选择理由：

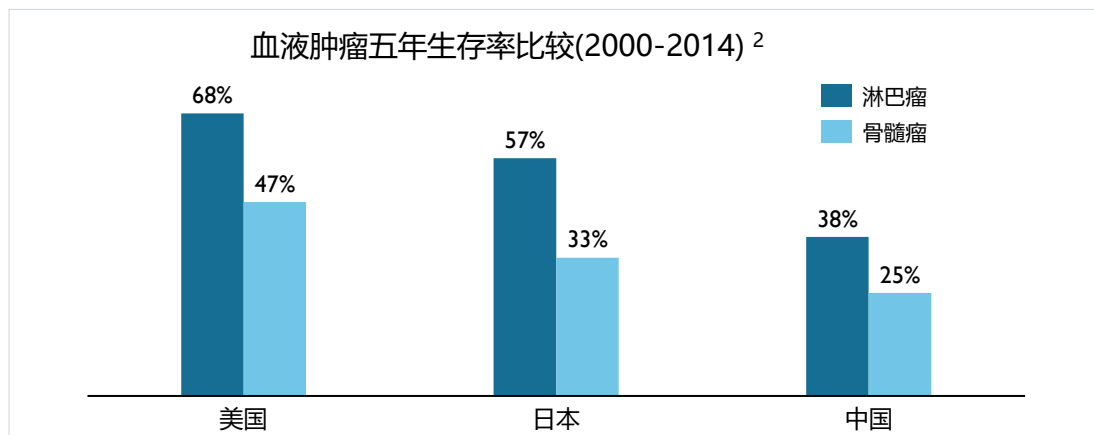
- 1 **同适应症：**适应症与卡非佐米相同，均仅用于复发难治多发性骨髓瘤治疗
- 2 **临床应用广泛：**二线及以上骨髓瘤治疗中，伊沙佐米是最广泛的蛋白酶体抑制剂
- 3 **指南推荐：**伊沙佐米和卡非佐米均被《CSCO指南》《中国MM指南》《NCCN指南》推荐治疗RRMM
- 4 **机制和代际相似：**伊沙佐米和卡非佐米均为新一代蛋白酶体抑制剂

#### 建议参照药品 伊沙佐米

# 多发性骨髓瘤仍是临床巨大挑战，现有蛋白酶体抑制剂(PI)，存在耐药、缓解深度有限、周围神经毒性发生率高未满足需求，亟需更加有效的PI

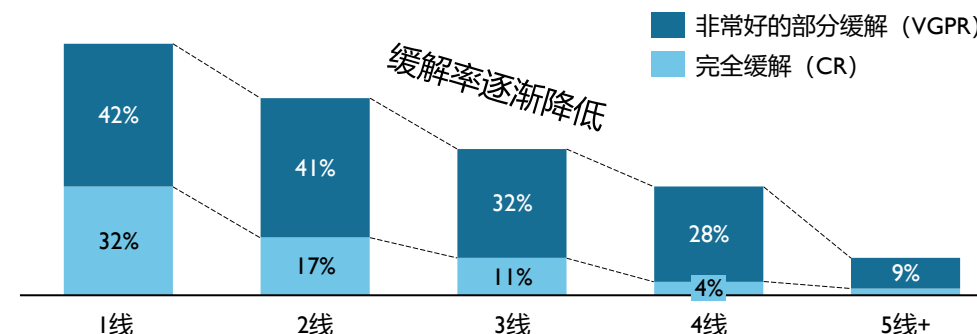
## 疾病情况

- ✓ 多发性骨髓瘤 (MM) 是**血液系统第2位常见恶性肿瘤**，中国MM发病率约1.6人/10万，年新发患者约**2万人**<sup>1</sup>
- ✓ 目前仍不可治愈，中国患者五年生存率**只有欧美发达国家的一半 (美国47% vs 中国25%)**<sup>2</sup>
- ✓ 多发性骨髓瘤导致骨痛、骨质疏松和骨折，无法治愈，容易复发，常伴有肾功能问题，**严重影响患者生存质量**



## 目录内现有药物未满足需求

- ✓ 当前伊沙佐米是广泛应用的PI，但在安全性、有效性、依从性等维度仍存在未满足需求
- **安全性未满足**：伊沙佐米**血液学毒性较高**，易发生**胃肠道不良反应、对周围神经系统有一定影响**，患者生命质量受到一定影响
- **有效性未满足**：多发性骨髓瘤患者**反复复发，缓解率逐渐降低**<sup>3</sup>；此外，**细胞色素P450 (CYP) 诱导剂会降低伊沙佐米疗效**，影响具有多种疾病的病人的用药方案选择



- **依从性未满足**：中重度肝功、重度肾功损伤患者使用伊沙佐米需剂量调整，影响患者用药依从性

1. Wang S. Front Oncol. 2020; 24(9):1513

2. Allemani C, et al. Lancet, 2018;391(10125):1023-1075.

3. Yong. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.

## 卡非佐米对血液系统影响小，血小板减少、中性粒细胞减少、白细胞降低等发生率更低； 卡非佐米对周围神经系统影响小，降低一代PI常见的周围神经病变风险

### 卡非佐米对血液系统影响小

基于卡非佐米与伊沙佐米两项在中国开展的注册临床研究<sup>1,2</sup>，对比研究中均汇报的≥3级不良事件，**卡非佐米方案在血小板减少、中性粒细胞减少、白细胞降低等方面发生率低于伊沙佐米方案；因不良事件治疗终止的受试者比例仅为5.7%（伊沙佐米方案为9%）。**

≥3级不良事件	伊沙佐米	卡非佐米
血小板减少	25%	<b>14.6%</b>
中性粒细胞减少	24%	<b>4.9%</b>
白细胞降低	9%	<b>4.1%</b>

### 卡非佐米对周围神经系统影响较小

根据FDA不良反应报告系统（FAERS）上市后分析<sup>3</sup>：截止2020年6月，卡非佐米、伊沙佐米、硼替佐米的周围神经病变（PN）报告数量占各自总不良反应的比例分别为2.1%、5.0%、10.9%。**卡非佐米的周围神经病变的比例相对最低。**

药品	报告PN发生率占总不良反应比率
<b>卡非佐米</b>	<b>2.1%</b>
伊沙佐米	5.0%
硼替佐米	10.9%

1. Du J, et al. Int J Hematol 2021.

2. Hou J, et al. Journal of Hematology, 2017, 10.

3. Mina SA, et al. Turk J Hematol 2021;38:218-221

# 卡非佐米方案相对于伊沙佐米方案能获得更深缓解和更长生存，获多个权威指南推荐

## 卡非佐米方案能获得更深缓解和更长生存

✓ 患者基线相近的非头对头比较显示，卡非佐米缓解率与生存期提升优势明显

### 卡非佐米方案

- ASPIRE研究，1-3线RRMM，随机开放性
- 1:1接受KRd vs Rd (396 vs 396)

### 缓解率提升优势明显<sup>1,3</sup>

- ≥CR: **31.8%** vs 9.3%，**提高22.5%**
- ≥VGPR: **69.9%** vs 40.4%，**提高29.5%**

### 生存期延长优势明显<sup>2,3,4</sup>

- PFS: **26.1月** vs 16.6月，**延长9.5月**
- OS: **48.3月** vs 40.4月，**延长7.9月**

### 伊沙佐米方案

- TOURMALINE-MM1，1-3线RRMM，随机双盲
- 1:1接受IRd vs Rd (360 vs 362)

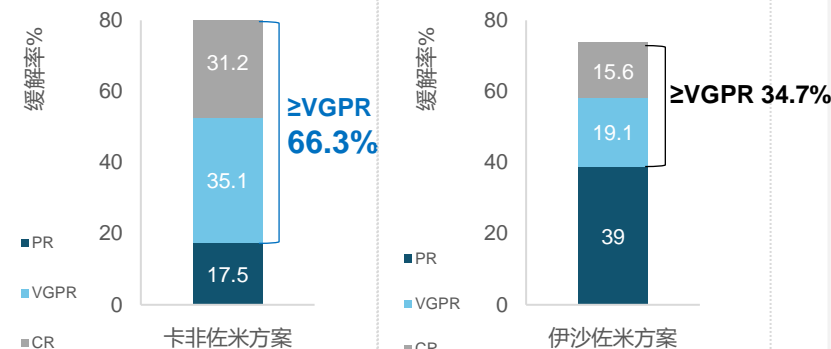
- ≥CR: 12% vs 7%，提高5%
- ≥VGPR: 48% vs 39%，提高9%

- PFS: 20.6月 vs 14.7月，延长5.9月
- OS: 53.6月 vs 51.6月 (无统计学意义)  
(HR, 0.939; P=.495)

✓ 真实世界研究显示，卡非佐米缓解率提升巨大

### 真实世界研究<sup>5,6</sup>

与伊沙佐米方案相比，卡非佐米方案可以实现更深度的缓解



## 卡非佐米获得多种指南推荐

中国多发性骨髓瘤  
诊治指南(2022)<sup>7</sup>

➤ 一代PI耐药患者推荐卡非佐米方案，避免选用伊沙佐米方案；且Kd是唯一含有PI的两药方案推荐-《指南解读》

CSCO恶性血液病指南(2022)<sup>8</sup>

➤ I级推荐两药方案Kd，I级或II级推荐卡非佐米联合方案，一代PI耐药推荐卡非佐米而非伊沙佐米方案

NCCN多发性骨髓瘤指南(2022)<sup>9</sup>

➤ I类推荐卡非佐米为基础的兩药或三药方案

1. Stewart AK et al. N Engl J Med. 2015; 372(2): 142-152.  
2. Siegel D S, et al. JCO. 2018, 36(8).  
3. Moreau P, et al. N Engl J Med. 2016; 374(17):1621-1634.

4. Richardson P G, et al. JCO. 2021,39(22).  
5. Terpos E, et al. ASH 2020. Abstract 3235.  
6. Terpos E, et al. Annals of Hematology, 2020, 99(3).

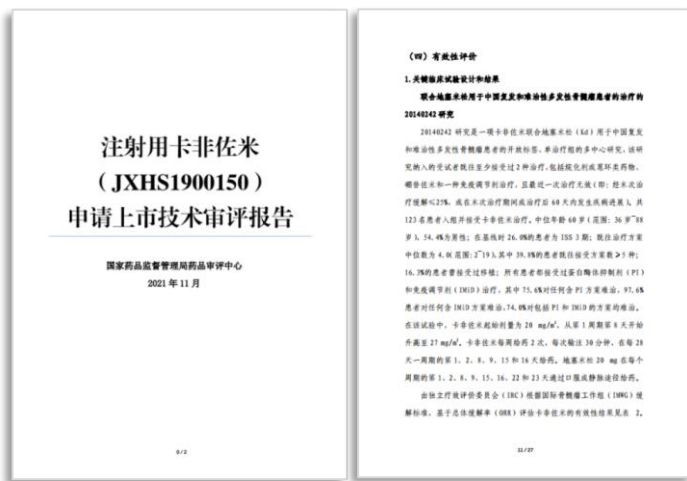
7. 2022年版中国多发性骨髓瘤诊治指南  
8. 2022版CSCO恶性血液病诊疗指南  
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 1. 2022.



# 卡非佐米方案对于耐药和反复复发患者疗效优越； 卡非佐米药物相互作用小，与其他药物联用不影响有效性

## 卡非佐米方案对耐药和反复复发患者疗效优越

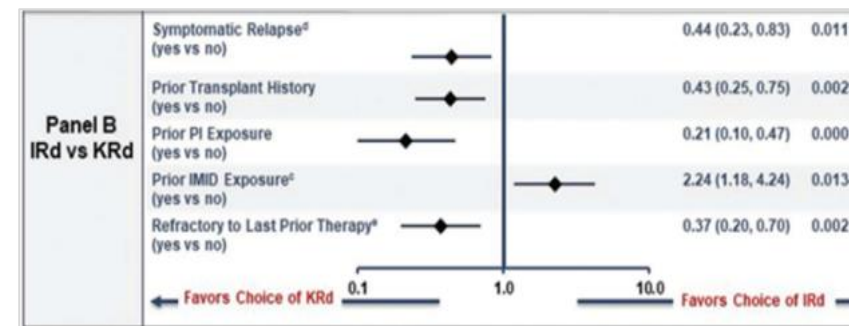
### ✓ 审评报告显示，卡非佐米有效针对PI难治人群



➤ 研究结果达到了预期终点，并且**显示出一定持续的有效性**，尤其是研究中在**PI难治亚组人群的ORR达到32.3%**。

### ✓ 真实世界研究<sup>1</sup>

与伊沙佐米方案相比，**症状复发、移植病史、既往PI暴露、末线难治等难治患者更多选择卡非佐米方案**



## 卡非佐米有效性不受联合用药方案影响

伊沙佐米与利福平等CYP诱导剂联合给药时，伊沙佐米 Cmax 下降 54%，AUC 下降 74%，血药浓度显著下降。因此，**不建议伊沙佐米与 CYP3A 强效诱导剂联合给药<sup>2</sup>**

卡非佐米不受酶诱导剂的影响，联合用药时**卡非佐米的疗效不受影响**

1. Expert Rev Hematol. 2020 Apr;13(4):421-433.  
2. 枸橼酸伊沙佐米胶囊说明书

# 卡非佐米与蛋白酶体高选择性、不可逆的结合，显著提升有效性、安全性、依从性

不可逆性

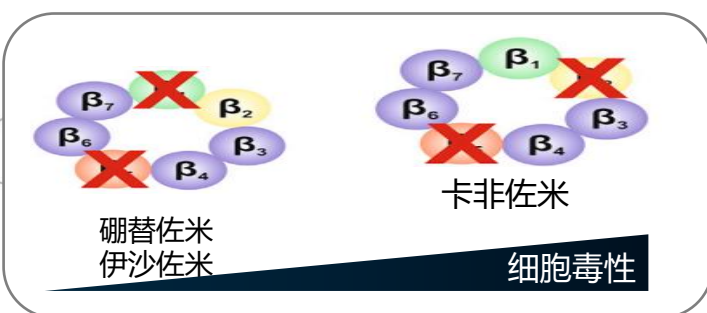
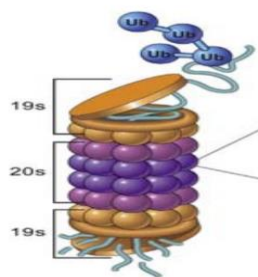
有效性提升

高选择性

安全性、依从性提升

## 不可逆结合

仅卡非佐米实现 $\beta_2 + \beta_5$ 共抑制，是PI中**细胞毒性最强**的模式<sup>1,2</sup>



## ✓ 增强疗效

增强抗癌活性，能**对其他PI耐药患者起效**

## 无脱靶效应

脱靶活动使HtrA2/Omi数值降低，表示其受到显著抑制，可能诱发神经退行性疾病<sup>3</sup>

## ✓ 神经毒性小

减少因脱靶带来的不良反应，降低一代PI常见的**PN风险**

靶点	卡非佐米 IC <sub>50</sub> (μmol/L)	一代PI (μmol/L)
神经细胞生存关键酶 (HtrA2/Omi)	> 10	<b>0.003</b> (0.001-0.009)

## 无需减量

安全性高，轻中度肝功能不全患者、肾功能不全患者**无需减量**<sup>4,5</sup>

## ✓ 依从性提升

名称	卡非佐米	伊沙佐米
肝功能不全	轻度： <b>不减量</b> 中度： <b>不减量</b> 重度：未评价	轻度不减量，中度或重度肝损患者减量至3mg
肾功能不全	血液透析患者在透析完成后用药： <b>不减量</b>	严重肾功能不全或需要透析的终末期肾病患者减量至3mg

## 无酶诱导作用

不受酶诱导剂影响，不会加快代谢，从而药理作用稳定发挥

## ✓ 联用更放心

与其它药物联用，疗效不受影响，**联用更放心**

名称	卡非佐米 <sup>4</sup>	伊沙佐米 <sup>5</sup>
药物联用	CYP450诱导剂 <b>(无诱导作用)</b>	CYP450诱导剂 (有诱导作用)

1. Besse A, et al. Cell Chem Biol. 2019;26(3):340-351.e3.  
2. Kuhn DJ, et al. Blood. 2007;110(9):3281-90.  
3. Arastu-Kapur S, et al. Clin Cancer Res. 2011;17(9):2734-43

4. 注射用卡非佐米说明书（核准日期：2021年7月6日）  
5. 枸橼酸伊沙佐米胶囊说明书



# 多发性骨髓瘤反复复发，疾病负担沉重，急需**疗效显著、安全可靠**的治疗药物进入医保，卡非佐米作为**新一代PI**，**弥补目录短板**，**临床管理可控**，希望参与谈判，保障患者用药可负担

## 所治疗疾病 对公共健康的影响

- 我国多发性骨髓瘤发病率1.6人/10万，年发病患者约有2万人左右，已成为第二大血液常见恶性肿瘤；
- 对患者个人来说，我国多发性骨髓瘤5年生存率仅为24.8%，**显著低于美国等西方国家（美国47%）**，将本药纳入医保目录为患者提供更优的治疗方案，提高患者回归社会的能力；
- 对整体社会来说，有助于实现《健康中国2030规划纲要》中癌症5年生存率提高15%的公共健康目标。

## 符合“保基本”原则

- 多发性骨髓瘤无法治愈，反复复发，患者需要接受多次治疗，**反复就医不断加剧患者的经济负担**，造成的直接非医疗成本与间接成本亦十分沉重；
- 卡非佐米希望有机会参与到医保谈判，制定**合理的医保支付标准**，保障MM患者用药**可及可负担**。

## 弥补目录短板

- 蛋白酶体抑制剂是中国骨髓瘤治疗的基石药物，**未满足需求：易产生耐药性、缓解深度有限、周围神经毒性发生率高、患者依从性低**，亟需更加有效的PI；
- 卡非佐米为**新一代高选择性、不可逆性的蛋白酶体抑制剂**，**完全缓解率达到31.8%，无进展生存期26.1月**，与目录内蛋白酶体抑制剂相比，**更好地解决未满足的需求**。

## 临床管理可控

- 多发性骨髓瘤有明确的诊疗标准，各阶段有治疗指南推荐；治疗过程有疗效评估标准，可最大程度保证其临床用药合理性；
- 卡非佐米**适应症描述清晰、人群精准**，静脉输注药物管理更加严格，进院便于监测和全程管理，不会出现药物滥用；
- 不良反应**安全可控**，轻中度肝功、肾功不全患者**无需**减少剂量，患者依从性好，便于临床管理。