

新增通用名，拟谈判调入

FDA突破性疗法认证 & CDE优先审评审批

注射用恩美曲妥珠单抗（赫赛莱[®]）

——HER2阳性乳腺癌抗体-药物偶联物（ADC）

全球首个*实体瘤ADC · 中国第一个*ADC

单药使用 · 早期non-pCR患者精准治愈[†] · 晚期二线标准 · 安全性可控 · 弥补目录短板

申报企业：上海罗氏制药有限公司

目录



1

药品基本信息

- 填补HER2阳性乳腺癌早期non-pCR患者& 晚期二线患者未满足需求
- 建议以早期适应症为主适应症，曲帕双靶方案为参照

2

安全性

- 总体安全性良好，全球累计超过20万例临床使用经验，不良事件可防可控

3

有效性

- 获国内外权威指南一致推荐为non-pCR患者的首选方案，晚期二线治疗标准

4

创新性

- 全球首个*实体瘤ADC，中国第一个*ADC，FDA突破性疗法认证，CDE优先审评
- 比靶向更强效、比化疗更精准，有效平衡获益风险比

5

公平性

- 填补non-pCR治疗空白，弥补晚期二线保障短板，临床管理难度低
- 单药使用，纳入后直接替代目录内联合方案支出，提升医保基金使用效率

恩美曲妥珠单抗是我国目前唯一*获批用于HER2阳性乳腺癌的抗体-药物偶联物 (ADC)

HER2阳性乳腺癌恶性程度高, 亟需尽早干预、有效治疗帮助患者把握住实现治愈的机会

新辅助后未达到pCR的患者复发和死亡风险更高, 存在未满足需求

基本信息

通用名: 注射用恩美曲妥珠单抗

注册规格: 100mg/瓶 (临床最常用) ; 160mg/瓶

说明书适应症

1.早期乳腺癌: 赫赛莱[®]单药适用于接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶 (未达到pCR[†], 又称non-pCR) 的HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗;

2.晚期乳腺癌: 赫赛莱[®]单药适用于接受了紫杉烷类和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性、不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者**

用法用量

推荐剂量为 3.6 mg/kg, 静脉输注给药, 每3周一次[^] (详见药品说明书)

中国大陆与全球首个上市国家及上市时间



目前大陆地区同通用名药品的上市情况: 无

是否为OTC药品: 否

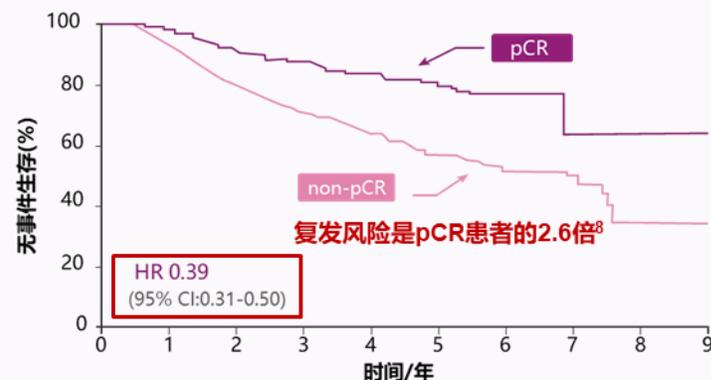
HER2阳性乳腺癌基本情况



- HER2阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的25%¹, 侵袭性强、预后差²
- 如尽早给予有效的诊断治疗, 可帮助患者争取**最大化治愈[†]的生机**



- HER2阳性**早期乳腺癌以治愈[†]为目标**
- 但仍有约**30%~60%³⁻⁷**的患者在接受新辅助治疗后**仍残存侵袭性病灶** (未达到pCR[‡], non-pCR), **复发和乳腺癌相关死亡风险明显增加⁸**



- CDE技术评审报告⁹指出: “**新辅助后未达到pCR应用更有效的治疗方法会对患者结局产生较大的影响, 可以认为是医学需求未满足的领域[†]**”

*目前唯一: 指截至2022年6月底; **: 患者应具备以下任一情形: 既往接受过针对局部晚期或转移性乳腺癌的治疗, 或在辅助治疗期间或完成辅助治疗后 6 个月内出现疾病复发; ^: 早期乳腺癌患者应接受共 14 个周期的治疗, 除非疾病复发或出现无法控制的毒性。晚期乳腺癌患者应持续接受治疗, 直至疾病进展或出现无法控制的毒性。†: 治愈: 世界卫生组织 (WHO) 将患者实现10年无病生存定义为临床治愈; ‡: pCR 定义为乳腺或淋巴结中没有侵袭性或非侵袭性残余病变

1. Curr Opin Obstet Gynecol. available in PMC 2015 January 27. Callahan R, et al. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Feb;23(1):37-43. 2. Zheng S, et al. Breast. 2022 Jun;63:177-186. 3. Gianni L, et al. Lancet Oncology, 2012,13(1):25-32.; 4. Shao Z, et al. JAMA Oncol. 2020, 6(3):e193692.; 5. Schneeweiss A, et al. Ann Oncol. 2013, 24(9):2278-2284.; 6. Swain SM, et al. Ann Oncol. 2018, 29(3):646-653. 7. Cortazar P, et al. Lancet 2014. 8. 注射用恩美曲妥珠单抗 (JXSS1900012-13) 申请上市技术审评报告

恩美曲妥珠单抗的全新作用机制可填补non-pCR人群保障空白、弥补目录内二线治疗方案短板 建议以早期为主适应症，并以“曲妥珠单抗+帕妥珠单抗”曲帕双靶方案为参照

恩美曲妥珠单抗可弥补HER2阳性乳腺癌的未满足需求

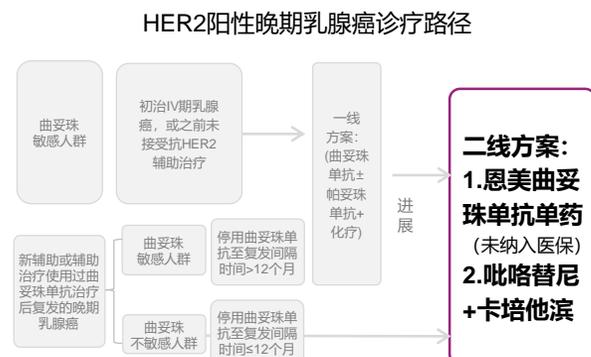
01 目前唯一*获批non-pCR^适应症药物，填补non-pCR人群保障空白



未满足的临床需求

- 新辅助后未达到pCR可作为**高危复发风险**患者人群的鉴别特征
- Non-pCR患者复发风险是pCR的患者**2.6倍¹⁰**，表明对原抗HER2治疗方案不敏感，**亟需换药治疗**
- 目录内**尚无**针对该人群推荐具体的**辅助治疗方案**

02 对曲妥珠单抗耐药、PIK3CA突变患者亦有效，腹泻等不良事件少见，弥补目录内二线治疗方案短板



未满足的临床需求

- 目录内二线方案**选择有限**
- 目录内方案针对**曲妥珠单抗耐药亚组获益有限** (OS HR=0.94, 95% CI: 0.48-1.85)³
- 中国HER2阳性乳腺癌患者PIK3CA突变率**高达44%~50%^{1,2}**，但目录内方案对**PIK3CA突变患者获益有限^{8,9}**
- 腹泻等不良反应非常常见** (PHENIX/PHOEBE研究中吡咯替尼组共有94.8%的患者发生腹泻不良事件，其中≥3级发生率为30.6%³，严重影响患者的生活质量和治疗依从性)

参照药选择建议及理由

建议1 以早期适应症为主适应症

1. 早期患者人数超过70%⁴:

- HER2+**早期**乳腺癌发病率50.6/10万人^{5,6}，年发病患者总数约**7.6万人**
- HER2+**晚期**乳腺癌发病率19.1/10万人^{5,7}，年发病患者总数约**2.9万人**
- 纳入医保后早期适应症市场增长潜力更大，**早晚期患者的使用比例预计约达到4:1⁴**

2. 早期适应症临床价值和社会意义更为重大:

- 早期乳腺癌若得到及时治疗**可以治愈[†]**，极大程度减少复发风险，改善乳腺癌患者的临床结局

建议2 以曲帕双靶方案为参照

1. 医保目录内方案: 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗均已纳入医保

2. 临床使用最广泛，且除恩美曲妥珠单抗以外指南唯一*推荐:

- 曲帕双靶方案是HER2阳性早期乳腺癌辅助治疗的主流方案
- 对于non-pCR患者，恩美曲妥珠单抗指南推荐等级最高，因可支付性原因，目前实际使用曲帕双靶方案的患者占77%

3. 纳入后可实现直接替代: 恩美曲妥珠单抗单药使用，纳入医保后可直接替代新辅助后non-pCR人群中使用曲帕双靶方案的费用支出

4. 均为大分子药物

*唯一: 指截至2022年6月底，由于可支付性等原因，针对non-pCR患者，曲帕双靶方案是指南推荐的除恩美曲妥珠单抗以外的次要选择; ^: HER2阳性早期乳腺癌新辅助后non-pCR; †: 治愈: 世界卫生组织 (WHO) 将患者实现10年无病生存定义为临床治愈

1. Tao Z, et al. Front Oncol. 2020 Jun 30;10: 1023. 2. Li Chen et al. Nat Commun. 2018 Apr 10;9(1):1357. 3. Xu B, et al. Lancet Oncol. 2021;22(3):351-360. 4. Data on file. 2016年中国乳腺癌发病率和死亡率: Zheng RS et al. Cancer incidence and mortality in China; Journal of the National Cancer Center, 2022;5:38;6.

<http://www3.ha.org.hk/cancereg>. 中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识. 中华肿瘤杂志 (2018) 40(9):703-713. 8. Reiki Nishimura et al. Oncology. 2017;93(1):51-61.; 9. Fei Ma et al. J Clin Oncol. 2017;35(27):3105-3112.; 10. Cortazar P, et al. Lancet. 2014

作为全球首个*实体瘤ADC，恩美曲妥珠单抗超过20万例国际使用经验，证实其总体安全性良好，不良事件可防可控，纳入医保后将持续助力实体瘤ADC在我国的安全性管理和临床应用实践

总体安全性良好 在中国人群中具有良好的获益风险比

药品说明书刊载的安全性信息¹

- 目前已在多项临床研究中的 2,611 例乳腺癌患者中评价了本品的安全性。接受本品治疗的受试者中最常见的 ADR (≥25%) 包括恶心、疲乏、骨骼肌肉疼痛、出血、头痛、转氨酶升高、血小板减少症及周围神经病
- 报告的**多数 ADR 的严重程度为1级或2级**

国内外不良反应发生情况

- **全球累计使用21.6万例患者**，临床用药经验丰富，不良反应种类明确，副反应可控、可逆、可管理
- **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**，总体安全性良好
- 赫赛莱[®]在中国人群中具有良好的获益-风险比

安全性管理路径

- **恩美曲妥珠单抗不良事件干预策略明确，通过监测、临床会诊治疗可恢复至正常[△]**
- 《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识（2020版）》、《中国乳腺癌ADC药物安全管理专家共识》（2022）共同指导用药

与目录内同类药品 安全性方面的主要优势和不足

恩美曲妥珠单抗 vs. 曲妥珠单抗 (H)+帕妥珠单抗 (P)

- **心脏毒性更小，所有级别的心脏事件发生率仅为0.1%**：KATHERINE研究证实恩美曲妥珠单抗较曲妥珠单抗心脏事件发生率更低（所有级别发生率0.1% vs. 0.6%）²
- **大部分不良事件为低级别（1级或2级）^{1,2}**：由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的发生率

恩美曲妥珠单抗¹

曲帕双靶+化疗³

最常见的严重药物不良反应
(发生率>0.5%)

出血、发热、血小板减少症、呼吸困难、腹痛、骨骼肌肉疼痛及呕吐

中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、腹泻、白细胞减少症、贫血、疲劳、食欲减退、肌肉疼痛等

最常见药物不良反应 (ADR)

(发生率≥25%) 恶心、疲乏、骨骼肌肉疼痛、出血、头痛、转氨酶升高、血小板减少症及周围神经病

(发生率≥30%) 腹泻、脱发、恶心、疲劳、中性粒细胞减少症和呕吐

- 说明书内黑框警告信息与H、P类似：其中肝毒性相关的黑框信息，观察到的病例也可能由已有的合并症和/或已知具有潜在肝毒性的合并用药导致，临床实践已可通过给药前肝功能监测妥善处理；其余与H、P相同，临床实践中已熟练掌握相关不良反应处理流程

恩美曲妥珠单抗 vs. 目录内ADC (维迪西妥单抗, 未获批乳腺癌适应症⁴)

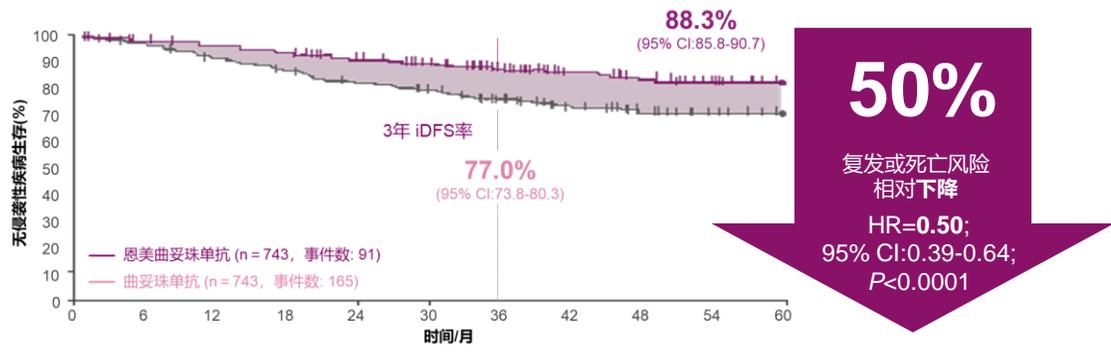
- **不同ADC药物不良反应谱不同，且不同适应症药物、不同临床试验中的安全性数据不可直接比较**：ADC是一个药物大类，其安全性与抗体、细胞毒性药物和连接器有关
- 以血液毒性为例，维迪西妥单抗的说明书显示使用维迪西妥单抗治疗的350例患者中55.4% 的患者出现过白细胞计数降低（其中 10.9% 为 ≥3 级），50.6%的患者出现过中性粒细胞计数降低（其中 16.9% 为 ≥3 级）⁴
- **恩美曲妥珠单抗**除血小板降低以外，其他血液相关的**不良反应发生率较低**

恩美曲妥珠单抗可减少HER2阳性早期乳腺癌non-pCR患者50%复发转移风险，填补治疗空白，中国人群获益与全球一致；国内外权威指南一致推荐为non-pCR患者优选治疗方案

关键临床试验KATHERINE研究*是目前唯一针对HER2阳性乳腺癌non-pCR人群设计并取得阳性结果的研究，填补non-pCR人群治疗空白

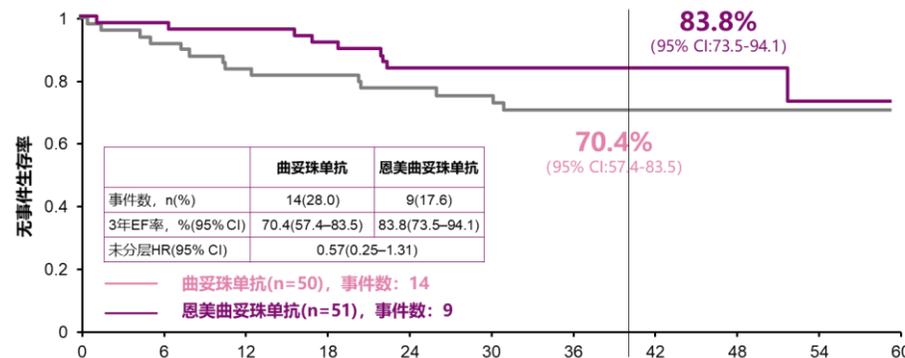
全球人群分析结果^{1,6}

- 恩美曲妥珠单抗3年无侵袭性疾病生存 (iDFS[^]) 率绝对获益达**11.3%**，减少non-pCR患者**50%**的复发转移风险

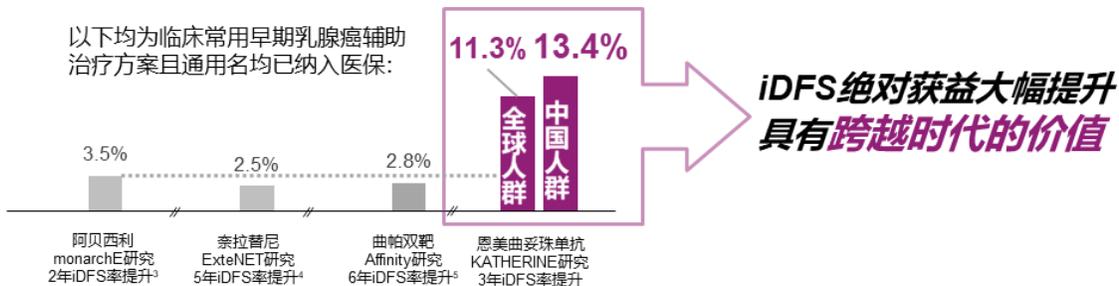


中国亚组分析结果^{2,6}

- 中国人群分析结果与全球人群一致，3年iDFS绝对获益有效提升**13.4%**



与临床常用早期乳腺癌辅助治疗方案相比获益显著提升



获国内外权威临床指南推荐为：HER2+ 早期乳腺癌新辅助后 non-pCR患者的优选治疗方案，推荐优先级高于曲帕双靶方案

<p>CSCO 2022 级推荐, 1B类证据</p>	<p>NCCN 2022.V4 首选推荐, 1类证据</p>
<p>中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 2021 最高级别[†]推荐</p>	<p>ESMO 2019 唯一推荐方案(级推荐, A类证据)</p>

*: KATHERINE研究是一项国际多中心、随机对照、III期临床试验; ^: iDFS:无侵袭性疾病生存, 早期乳腺癌临床研究中常用的有效性终点; †: CBCS的建议等级分为“推荐、考虑、可选”; ‡: 目前唯一指截至2022年6月底
1. von Minckwitz G, et al. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7): 617-628. 2. Huang CS, et al. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jun;187(3): 759-768. 3. Johnston SRD, et al. J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.
4. Martin M, et al. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1688-1700. 5. Piccart M, et al. J Clin Oncol. 2021 May 6. 注射用恩美曲妥珠单抗(JXSS1900012-13) 申请上市技术审评报告

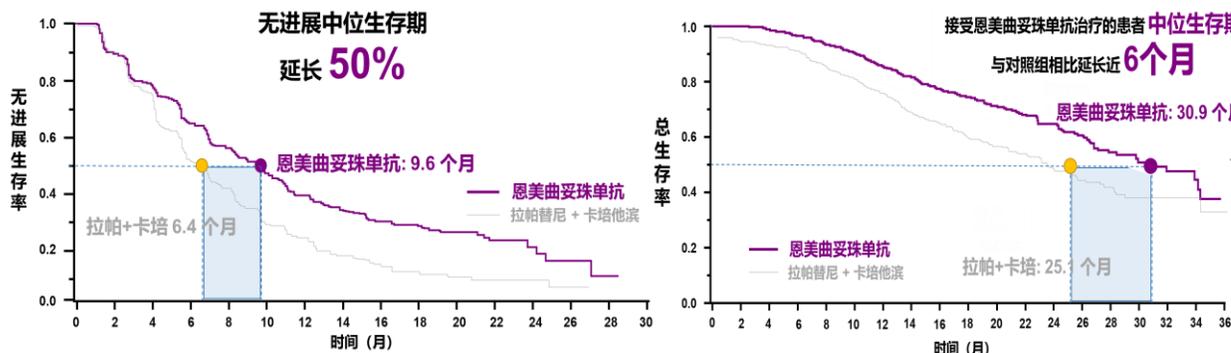
注:CDE技术审评报告显示, 恩美曲妥珠单抗治疗组的iDFS事件风险较曲妥珠单抗组下降50%; 在中国亚组中, 与曲妥珠单抗相比, 恩美曲妥珠单抗治疗对iDFS的改善具有临床意义 (详见申报资料)

恩美曲妥珠单抗显著延长HER2阳性晚期二线乳腺癌亚洲患者的总生存期至34.3个月，死亡风险下降57%，整体获益不受PIK3CA突变影响，弥补目录内二线方案短板，获国内外权威指南一致推荐

关键临床试验结果登顶新英格兰杂志



- EMILIA研究¹全球人群分析结果证实恩美曲妥珠单抗在HER2阳性晚期乳腺癌中具有PFS和OS双重获益^{1,4}：



- EMILIA研究亚洲人群亚组分析显示恩美曲妥珠单抗疗效更优，显著延长晚期二线亚洲患者总生存期OS至**34.3个月**，死亡风险下降**57%**²



- EMILIA研究生物标志物分析结果证实恩美曲妥珠单抗对PIK3CA突变和野生型患者均有效³：
 - ✓ PIK3CA突变患者mPFS可达10.9个月，较对照组降低74%的死亡风险
 - ✓ 显著提高PIK3CA突变患者的ORR，相较于对照组恩美曲妥珠单抗组PIK3CA突变患者的ORR是对照组的**近3倍**

中国人群获益与全球人群一致



- 中国桥接研究证实中国人群获益与EMILIA研究的总体人群和亚洲人群中观察到的疗效结果基本一致⁴

真实世界研究进一步验证获益



- 一项大型美国真实世界队列研究的长期数据证实HER2阳性晚期患者一线使用曲帕双靶后接受恩美曲妥珠单抗治疗的中位TTNT(至下次治疗时间，为临床获益持续时间的替代终点)提升至**10.3个月**⁵

获国内外权威临床指南推荐为：HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗的标准方案



GCSO 2022
I级推荐，1B类证据



NCCN 2022.V4
2A



中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 2021
最高级别推荐



ABC5 2020
A级推荐，1类证据

我国目前唯一*获批HER2+乳腺癌适应症的ADC

- 目录内ADC*目前*在国内外均未获批乳腺癌适应症
- 目录内ADC应用于HER2阳性乳腺癌的临床证据不足：截至目前*仅有2项I期临床试验结果公布
- 目录内ADC无指南推荐可应用于乳腺癌：目前*国内外相关指南均未提及

*: EMILIA研究为一项国际多中心、随机对照、III期临床试验；^: CBCS的建议等级分为“推荐、考虑、可选”；†: 维迪西妥单抗目前仅获批胃癌及胃食管结合部腺癌&尿路上皮癌的适应症；*指截至2022年6月底
1. Verma S, et al. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19): 1783-91 2. ESMO 2021. Abstract 284P. 3. Baselga J, et al. Clin Cancer Res. 2016 Aug 1;22(15): 3755-63. 4. 注射用恩美曲妥珠单抗 (JXSS2000016-17) 申请上市技术审评报告; 5. Sanglier T, et al. Annals of Oncology, 2019, 30: v129.

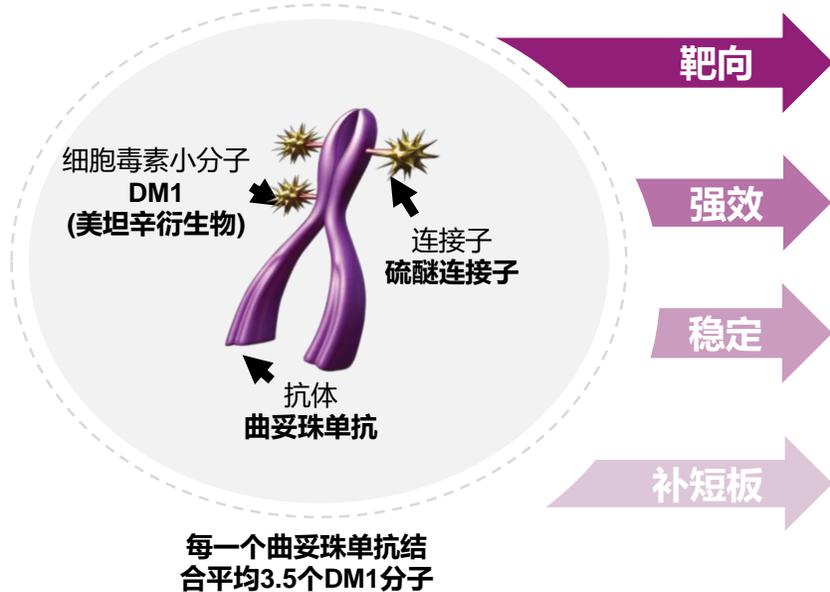
注: CDE技术审评报告显示: 恩美曲妥珠单抗在延长PFS方面显示出统计学显著性和临床意义的获益 (详见申报资料)

恩美曲妥珠单抗靶向HER2、精准杀伤，集单抗与化疗之大成，强效抑制肿瘤生长，有效平衡获益风险比，填补空白、弥补目录内方案短板

主要创新点&优势

- ☑ **比靶向更强效、比化疗更精准：**恩美曲妥珠单抗由曲妥珠单抗通过硫醚键连接子与微管抑制剂细胞毒性药物DM1偶联而成，将细胞毒素药物DM1**靶向**递送至HER2过表达的肿瘤细胞³，同时触发ADCC效应，实现**“靶向化疗”**并发挥**强效**抑制肿瘤生长作用
- ☑ **有效平衡了获益风险比：****稳定**的硫醚连接子仅在肿瘤细胞内定向释放DM1，减少对正常细胞的伤害²
- ☑ **填补空白、弥补目录内方案的短板：**独特的内吞机制有效克服PI3-AKT信号通路活化⁵，**从机制上解决了曲妥珠单抗耐药相关问题**，对曲妥珠单抗耐药、PIK3CA突变等患者有效

联合作用机制



- 曲妥珠单抗作为载体，**靶向递送**DM1至肿瘤细胞³
- 保留曲妥珠单抗活性：
 - 阻断HER2受体信号传导
 - 仍具有抗体依赖的细胞毒性（ADCC）效应
- DM1效价为紫杉醇的**24-270倍**¹，抑制微管聚合，导致凋亡性细胞死亡
- DM1治疗安全窗的范围较窄，不可单独成药，与曲妥珠单抗偶联后将**发挥“1+1>2”的作用**，相同浓度下抑制肿瘤生长作用 T-DM1>曲妥+DM1>曲妥⁴
- 硫醚键连接子为**不可裂解**的连接子
- 保持DM1的惰性状态，结构稳定、**靶外毒性小**，保证了T-DM1仅在肿瘤细胞内定向释放出DM1，**减少对正常细胞的伤害**²
- 恩美曲妥珠单抗有效绕过曲妥珠单抗耐药相关PI3-AKT信号通路活化，与肿瘤细胞表面的HER2受体的识别不受影响
- **整体获益不受PIK3CA突变和PTEN蛋白缺失影响**⁵
- TKIs无法阻断PI3K通路活化导致的下游信号传导，且无ADCC效应

恩美曲妥珠单抗是全球首个*实体瘤ADC，中国第一个*ADC，早期乳腺癌全球同步申请上市；单药治疗，输注时间更短，提高医疗资源使用效率，适用于老年、肾功能不全患者等特殊人群



其他创新点

- ✓ 全球首个*实体瘤ADC
- ✓ FDA突破性疗法认证，纳入**实时肿瘤学审查试点计划**(RTOR)，以确保尽早为患者提供安全有效的治疗
- ✓ 中国第一个*ADC，**CDE优先审评**，注册药理作用分类为新作用机制
- ✓ **早期乳腺癌全球同步申请上市**(与全球首次获批时间差仅为8个月)



应用创新¹

- ✓ **单药治疗**，目录内其他抗HER2治疗方案均为联用或序贯方案，显著提高患者依从性
- ✓ 单药治疗，**输注时间更短，提高医疗资源使用效率**(曲帕双靶治疗方案首次输注150分钟，后续60~90分钟)



- ✓ **适用于特殊人群**



老年用药：大于65岁老年患者**无需剂量调整**



肾功能不全患者：轻度或中度肾功能不全患者**无需剂量调整**

*全球首个：恩美曲妥珠单抗全球首次获批时间为2013年2月；中国第一个：恩美曲妥珠单抗中国获批时间为2020年1月

1. 注射用恩美曲妥珠单抗说明书。

恩美曲妥珠单抗满足HER2阳性乳腺癌患者的未尽之需，填补non-pCR治疗空白，弥补晚期二线保障短板；临床管理难度低，纳入后可直接替代目录内联合方案费用支出，提升医保基金使用效率



弥补目录短板

- 目前我国唯一*获批用于新辅助治疗后non-pCR的HER2阳性早期乳腺癌的治疗药物，non-pCR患者对靶向治疗敏感性较差，且5年复发和死亡风险是pCR患者的2.6倍¹，恩美曲妥珠单抗可**填补保障空白**
- 恩美曲妥珠单抗对曲妥珠单抗耐药患者亦有效，且整体获益不受PIK3CA突变和PTEN蛋白缺失影响，**弥补目录内二线治疗方案的短板**(如TKIs类药物对曲妥珠单抗不敏感患者²、PIK3CA突变患者的疗效有限³⁻⁴)



临床管理难度低

- 治疗靶点明确，适用人群精准，诊疗路径清晰，处方依据确凿，**临床滥用风险较小**
- 获批适应症明确，较为容易依据诊断证明、病理报告单等证明材料判别，**便于医保经办机构审核执行**
- **单药使用**，纳入医保后可直接替代目录内联合治疗方案(曲帕双靶、TKI+化疗)费用支出，并节省避免进展到晚期的费用支出，**可提升医保基金使用效率**



公共健康影响显著

- 我国女性乳腺癌的发病呈现年轻化，**对早期乳腺癌的医保投入将显著提高患者的获得治愈和实现保乳的机会**，对于保证女性患者的尊严和术后生活质量有重要意义
- 同时可**减少年轻女性的社会劳动力损失**，进一步提高乳腺癌的5年生存率，助力2030健康中国目标的早日实现



符合医保基本原则

- 适用病种为女性高发恶性肿瘤，目前年治疗费用低于我国绝大多数地区大病保险封顶线，**已纳入所有推荐国家/地区的医保报销范围**

*目前唯一指截至2022年6月底

1. Cortazar P, et al. Lancet.2. Xu B, et al.Lancet Oncol,2021,22(3):351-360 3. Reiki Nishimura et al. Oncology . 2017;93(1):51-61.4. Fei Ma et al. J Clin Oncol. 2017;35(27):3105-3112.

注: 年发病患者总数详见第四页