

UTD1

中国原研 全球首创 新一代埃坡霉素类微管抑制剂

优替德隆注射液（优替帝®）

成都华昊中天药业有限公司



C 目录 ontents

- 01 **药品基本信息**
Basic information of drug
- 02 **安全性**
Safety
- 03 **有效性**
Efficacy
- 04 **创新性**
Innovation
- 05 **公平性**
Fairness

药品基本信息

| | |
|-------------|------------|
| 通用名 | 优替德隆注射液 |
| 注册规格 | 5ml:50mg |
| 中国大陆首次上市时间 | 2021年3月11日 |
| 是否为独家 | 是 |
| 全球首个上市国家/地区 | 中国 |
| 是否为OTC药品 | 否 |



适应症

本品联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物



用法用量

- 优替德隆注射液的推荐剂量为 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注 1.5 小时左右，每天给药一次，连续给药5 天，21 天为一个治疗周期。
- 卡培他滨的推荐剂量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，每日 2 次口服（早晚各 1 次，每日总剂量 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ ），在餐后 30 分钟内服用，连续服用 14 天休息 7 天，每 21 天为一个周期。
- 患者治疗至疾病进展或发生不可耐受的毒性。
- 为预防过敏反应，所有病人在接受优替德隆治疗前30~60 分钟肌注或口服苯海拉明40mg，静脉注射地塞米松10mg 和西米替丁300~400mg 或雷尼替丁50mg，次日给药时视患者实际情况可减半或不使用地塞米松和苯海拉明。

药品基本信息

乳腺癌流行病学和疾病进程



- 乳腺癌是全球发病率首位，也是女性发病率首位的恶性肿瘤，同时也是女性癌症死亡的首位疾病¹



- 预计2022年，中国确诊乳腺癌42.9万例，新增11.7万死亡病例²



- 早期乳腺癌中，30%-40%最终会进展为晚期乳腺癌，约有6%的乳腺癌确诊时即为转移性乳腺癌，乳腺癌的5年复发率可高达10.4%^{3,4}



- 复发患者的中位生存时间从几个月到几年不等，取决于多种因素的影响，比如分子分型（雌孕激素受体，人表皮生长因子受体2等）⁵

1. Br J Radiol. 2022 Feb 1;95(1130):20211033.

2. Xia et al., Chin Med J (Engl). 2022 Feb

3. Huober J and Thurlimann B. Breast Care 2009.

4. Colleoni, Marco et al. Journal of clinical oncology 2016.

5. Zeichner SB, et al, Breast Cancer Res Treat. 2015;153(3):617-624..

6. Miller KD etc, CA cancer J clin, 2022, June

7. O'Shaughnessy, Joyce et al. Journal of clinical oncology, 2014.

8. Linda J M. Lancet Oncol 2011; 12: 1053-1061

9. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601

10. Eur J Cancer. 2019 May;112:57-65.

未满足的治疗需求大



- 晚期乳腺癌患者生存率低
 - 晚期乳腺癌的5年生存率仅28%，晚期患者的治疗成为全球性难题，特别是三阴性乳腺癌⁶



- 晚期乳腺癌化疗方案获益有限
 - 经蒽环/紫衫类化疗后复发转移的乳腺癌目前尚无确切、统一的治疗策略⁷
 - 过去十几年的化疗方案如卡培他滨、白蛋白紫杉醇及艾立布林等，对PFS和OS的获益都没有突破性贡献
 - 传统化疗药中，相对于长春瑞滨、脂质体紫杉醇、吉西他滨等，卡培他滨治疗的OS最长（13.5月）⁸
 - 12年前获批的艾立布林相对于卡培他滨无PFS及OS获益，相对于长春瑞滨无PFS获益，亚洲人群中无OS获益数据^{9,10}

药品基本信息



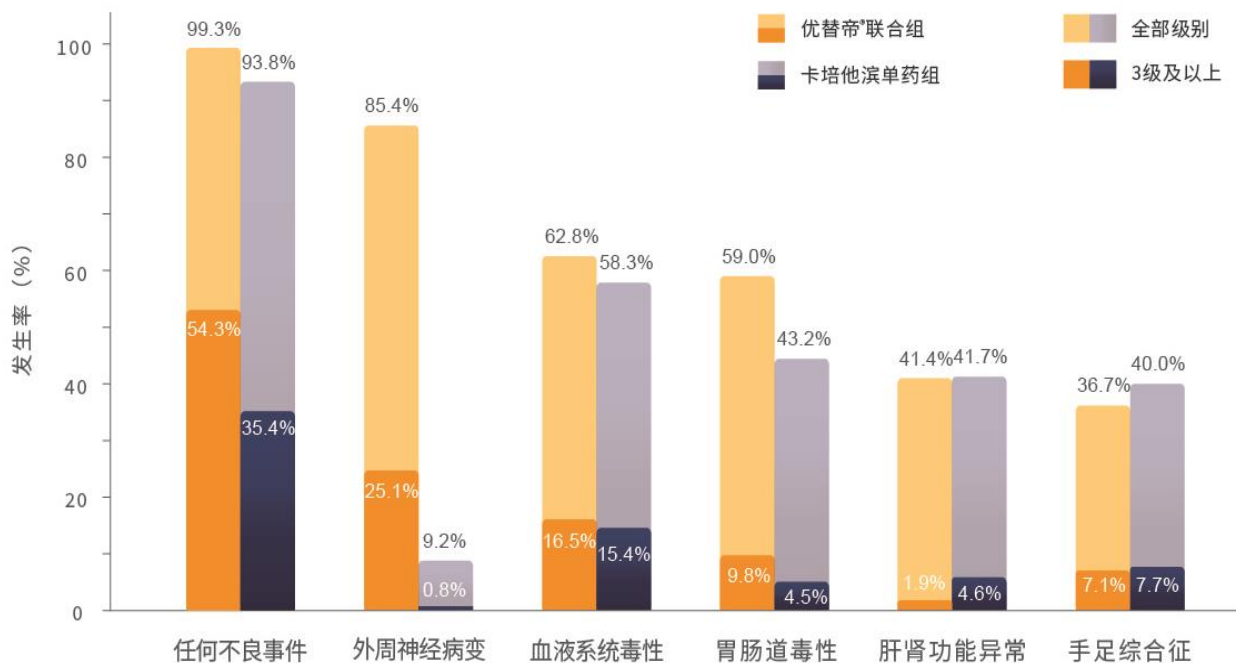
参照药品

| | |
|----------|--|
| 通用名 | 甲磺酸艾立布林注射液 |
| 规格 | 2ml:1mg |
| 进入医保时间 | 2021年 |
| 医保支付价格 | 726元/支 |
| 年度费用 | 74,052元 |
| 参照药品选择理由 | 艾立布林是目前医保目录内，对晚期乳腺癌疗效最好的微管抑制剂类新分子化疗药；优替德隆是继艾立布林获批后12年来，全球唯一获批的中国原创微管抑制剂类新分子药。两者获批适应症相似，主要作用机制都是破坏微管动态平衡，抑制肿瘤细胞的生长。 |

安全性

关键III期临床数据显示优替德隆的良好安全性

- 关键III期临床结果显示：优替德隆联合卡培他滨治疗最常见的不良反应均为化疗药物常见的不良反应。相对于卡培他滨单药组，联合组未增加血液学毒性、肝肾毒性等化疗常见不良反应的发生率，未增加SAE的发生，无药物相关的死亡
- 周围神经病是最常见的不良反应，但可控，可管理，可恢复，无4级周围神经病不良反应发生



优替德隆注射液 (CXHS1800005) 申请 上市技术审评报告

药品上市后，国内外均未获得对安全性有重大影响的信息。上市后安全性研究中主要的不良反应为贫血、外周神经毒性、白细胞计数降低、骨髓抑制等，均为之前的临床试验中常见的不良反应

国家药品监督管理局药品审评中心
2022年05月

说明书中的安全信息：

优替德隆注射液单药或联合卡培他滨的最常见不良反应有周围神经病、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、手足综合征、恶心、腹泻、乏力、ALT升高、AST升高、贫血和脱发等。需在用药过程中密切监测周围神经病的症状、血常规及肝功能。接受优替德隆治疗前应用地塞米松，苯海拉明和H2受体拮抗剂进行预处理预防过敏反应，并在治疗中严密监测过敏反应。对聚乙烯(35)蓖麻油严重过敏者禁用。本品尚未开展药物相互作用临床研究

文献对比安全性结果：

相比其他微管蛋白抑制剂，如伊沙匹隆、艾立布林、多西他赛、白蛋白紫杉醇等单药或联合治疗方案的临床试验结果：

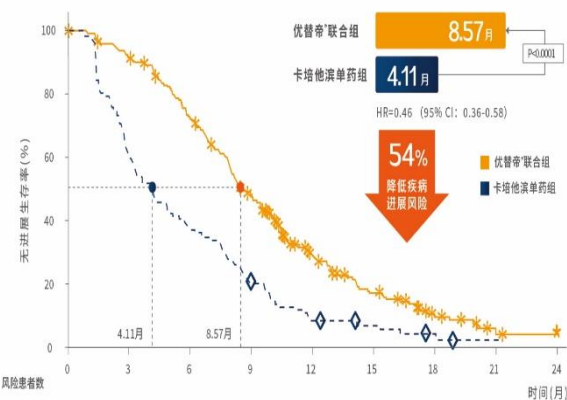
- ◆ 优替德隆单药或联合卡培他滨方案导致的**血液系统毒性更低**，主要表现在中性粒细胞减少症、白细胞减少症和嗜热粒细胞减少症的发生率较低，特别是3/4级毒性的发生率
- ◆ 优替德隆方案的**肝肾毒性、胃肠道毒性发生率均较低**
- ◆ 优替德隆方案引发的3级以上外周神经毒性的发生率与其他微管蛋白抑制剂相似，但**中位恢复时间相对较短**。

有效性

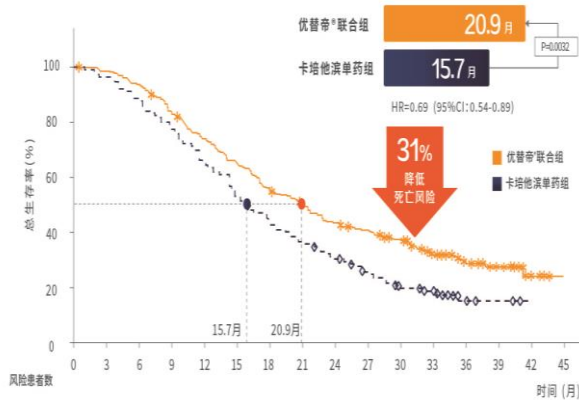
- 关键III期是一项在中国26家医院进行的多中心、开放标签、前瞻性的随机对照试验 (BG01-1323L)，共纳入405例蒽环类和紫杉类化疗方案耐药的转移性乳腺癌患者
- 试验组：优替德隆+卡培他滨
- 对照组：卡培他滨

晚期乳腺癌化疗新突破，生存双获益

PFS由4.1月显著延长至8.6月 (净增4.5月)，疾病进展风险降低54%



OS由15.7月显著延长至20.9月 (净增5.2月)，死亡风险降低31%



优替德隆注射液 (CXHS1800005) 申请 上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心
2022年05月

- ✓ **统计专业评价：**审评复核结果与申请人研究总结报告结果一致，多种敏感性分析结果显示了本试验PFS分析结果的稳健性，**认可优替德隆联合卡培他滨组的PFS优于卡培他滨单药组的结论。**
- ✓ **临床专业评价：**主要研究终点PFS显著延长，疾病进展或死亡的风险降低了53%，**具有显著的统计学意义和临床意义。**联合治疗组的OS与单药组相比也有显著延长，具有统计学意义。其他次要终点指标均支持优替德隆联合卡培他滨的临床获益。

各亚型晚期乳腺癌患者PFS均显著获益*

| 晚期乳腺癌亚型 | 优替帝联合组 mPFS | 卡培他滨单药组 mPFS | HR值 | P值 |
|----------|-------------|--------------|------|---------|
| HER2-HR+ | 10.0月 | 4.0月 | 0.34 | <0.0001 |
| TNBC | 6.9月 | 3.2月 | 0.44 | 0.0012 |
| HER2+ | 8.3月 | 5.7月 | 0.58 | 0.0190 |

有效性

Meta分析证明优替德隆联合方案在晚期乳腺癌无论是PFS还是OS获益均优于其他化疗方案

Meta分析森林图 (PFS)

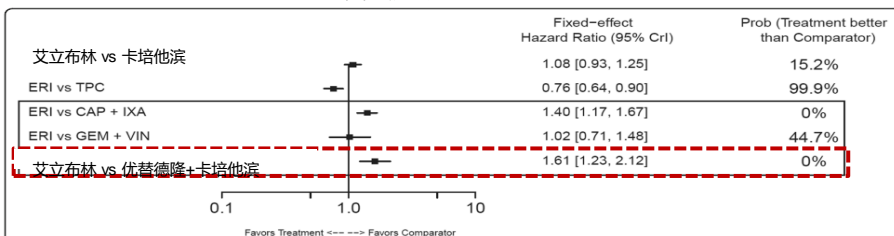


Fig. 13 Forest Plot of Progression-free Survival Treatment Comparison. Estimates derived only from indirect comparisons shown in black box. Included references: Study 301 (Kaufman 2015; Twelves 2016), EMBRACE (Twelves 2015; Cardoso 2011; Cortes 2011), CA163-046 (Hortobagyi 2010; Rugo 2018), Sparano 2010, Pallis 2012, Zhang 2017. Abbreviations: CAP = capecitabine; CrI = credible interval; ERI = eribulin; GEM = gemcitabine; IXA = ixabepilone; TPC = treatment by physician's choice; UTI = utidelson; VIN = vinorelbine

Meta分析森林图 (OS)

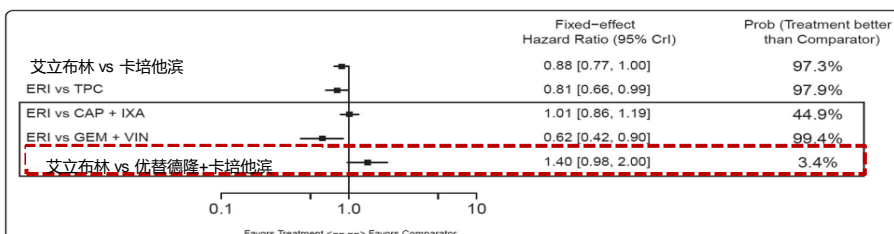


Fig. 10 Forest Plot of Overall Survival Treatment Comparison. Estimates derived only from indirect comparisons shown in black box. Included references: Study 301 (Kaufman 2015; Twelves 2016), EMBRACE (Twelves 2015; Cardoso 2011; Cortes 2011), CA163-046 (Hortobagyi 2010; Rugo 2018), Sparano 2010, Pallis 2012, Zhang 2017. Abbreviations: CAP = capecitabine; CrI = credible interval; ERI = eribulin; GEM = gemcitabine; IXA = ixabepilone; TPC = treatment by physician's choice; UTI = utidelson; VIN = vinorelbine

- 优替德隆联合卡培他滨方案的PFS和OS双获益优于艾立布林、TPC、卡培他滨、吉西他滨联合长春瑞滨、伊沙匹隆联合卡培他滨等化疗方案，同时SAE发生率、3/4级骨髓抑制毒性均低于其他方案
- 艾立布林化疗方案与卡培他滨对照组相比无论在PFS或OS上都没有体现获益，同时3/4级骨髓抑制毒性发生率高于卡培他滨

权威指南一致推荐



中国临床肿瘤学会 (CSCO)
乳腺癌诊疗指南
2022

优替德隆+卡培他滨的联合化疗方案纳入晚期乳腺癌用药 I 级推荐



中华人民共和国国家卫生健康委员会
National Health Commission of the People's Republic of China
《乳腺癌诊疗指南（2022 版）》

优替德隆纳入晚期乳腺癌化疗常用单药推荐

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会
CHINA ANTI-CANCER ASSOCIATION
COMMITTEE OF BREAST CANCER SOCIETY
(CACA-CBCS)

《乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》

优替德隆纳入晚期乳腺癌化疗常用单药推荐

中华肿瘤杂志®

· 指南与规范 ·
《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020版）》

优替德隆+卡培他滨联合方案纳入综述推荐部分

创新性



创新关键词

- 自主知识产权**国家1类新药**：中国原研，**全球首创**的新一代埃坡霉素类药物，12年来全球获批的**唯一新分子**微管抑制剂，填补了中国无原创微管抑制剂抗癌药的空白
- “十三五”**国家“重大新药创制”**科技重大专项支持
- 国家药监局认定具有明显治疗优势纳入“**优先审评审批**”



化学结构/作用靶点

- 与紫杉类和艾立布林等微管抑制剂相比，**分子结构不同**，与微管蛋白的结合位点亦不同：**抗癌谱广且抑瘤活性更强**，突破了紫杉等化疗药物的多药耐药瓶颈
- **非P糖蛋白底物**：本身不易诱发耐药
- **可透过血脑屏障的优势**：有防治肿瘤脑转移的潜力



应用创新

- 对紫杉类等化疗药耐药的**患者仍有效**，助力实现《“健康中国2030”规划纲要》，临床和社会意义重大
- 血液学和肝肾毒性均低，**适合长期使用**，使晚期乳腺癌患者生存获益，且能够**降低副作用引起的额外医保治疗负担**
- **对肿瘤脑转移患者人群有防治潜力**，弥补目前化疗药物的不足
- 产品出自公司独创的**组合生物合成技术平台**，由具有**资源环保优势**的微生物发酵生产工艺生产

公平性



公共健康影响

- 乳腺癌是**全球发病率首位**的恶性肿瘤，预计2022年中国确诊乳腺癌患者达42.9万例¹
- 乳腺癌是**女性癌症死亡的首位疾病**，晚期乳腺癌5年生存率仅28%²
- 优替德隆联合卡培他滨方案将晚期患者的PFS延长至8.6月（净增4.5月），**显著提高109%**；OS明显延长至20.9个月（延长5.2月），**降低死亡风险31%**³
- 改善癌症患者5年生存率，助力实现《“健康中国2030”规划纲要》，临床和社会意义重大



符合“保基本”原则

- 抗微管药物是肿瘤化疗的基石，是乳腺癌患者的**最基本用药需求**
- 以促创新，能追赶，保基本，求发展的理念，推进优替德隆医保准入，**提高该药的可及性**
- 启动了该药赠药项目，**减负患者，已惠及超过1300名患者**
- 纳入国家医保目录，可以使更多的国人能用上**中国自己的原研微管类抗癌创新药**，尤其是对多种化疗药耐药后患者还能够长期使用并且生存获益，摆脱创新药卡脖子的困境



弥补目录短板

- 优替德隆注射液是我国批准的**首个且唯一中国自主开发**的埃坡霉素类**国家1类创新药**，也是12年来**全球唯一获批**的新分子结构微管抑制剂，可填补医保目录内无国产创新微管抑制剂化疗药的空白
- 晚期乳腺癌过去十几年的化疗方案对PFS和OS的获益都**没有突破性贡献**
- 优替德隆联合方案则可**显著双提升PFS和OS**，**满足临床实际需求**，降低了晚期患者疾病生存风险和死亡风险



临床管理难度

- 优替德隆注射液**适应症明确**，临床对复发或转移性乳腺癌有明确的分期和诊断标准。优替德隆主要在医疗机构静配中心使用，**管理严格**，无药品滥用风险。医保支付和监管，也可极大的**限制和避免超适应症使用的可能**