



# 马来酸吡咯替尼片

## (艾瑞妮®)

江苏恒瑞医药股份有限公司

# 目录

1.药品基本信息

2.安全性

3.有效性

4.经济性

5.创新性

6.公平性

# 1. 药品基本信息

**通用名称：**马来酸吡咯替尼片

**注册规格：**按C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>计(1)80mg; (2)160mg

**说明书适应症：**

## 复发/转移性乳腺癌

1、本品联合卡培他滨，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。

2、本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、晚期阶段未接受过抗HER2治疗的复发或转移性乳腺癌患者。

## 早期或局部晚期乳腺癌

本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于表皮生长因子受体2（HER2）阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

**现行医保目录的医保支付范围：**限表皮生长因子受体2(HER2)阳性的复发或转移性乳腺癌患者的二线治疗。

**用法用量：**口服，400mg，每日一次，每21天为一个周期。（详见说明书）

**是否独家：**独家品种

**全球/中国大陆首次上市时间：**2018年（优先审评）

**是否为OTC：**否

**药品类别：**西药

## 参照药品选择

参照药品建议：帕妥珠单抗注射液

参照药品选择理由：1.帕妥珠单抗是国家医保目录内的药品；2.本品与帕妥珠单抗的治疗领域基本一致，符合最相似原则；3.帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗用于乳腺癌HER2阳性新辅助和晚期一线的临床推荐等级较高。

## HER2+乳腺癌基本情况

- 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率高达**59/10万**<sup>[1]</sup>，其中**约23.6%**<sup>[2]</sup>为HER2阳性乳腺癌患者。超77%患者进行手术治疗。另一方面，约30%的患者在术后会复发。
- HER2+乳腺癌新辅助已由“H”单靶进入到**双靶**时代，新的双靶方案将**打破国内仅“H+P”一种双靶方案可选择的局面**，为患者提供**新的治疗选择**。

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

[2] Parise C, Caggiano V. J Breast Cancer. 2016 Jun;19(2):112-21. Epub 2016 Jun 24.

# 1. 药品基本信息

## 说明书适应症及临床研究均证明吡咯替尼可覆盖HER2+复发/转移性乳腺癌的全线治疗

### 吡咯替尼适应症

#### 复发/转移性乳腺癌

- 1、本品联合卡培他滨，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、既往**未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者**。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。
- 2、本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、**晚期阶段未接受过抗HER2治疗的复发或转移性乳腺癌患者**。

#### 早期或局部晚期乳腺癌

本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于表皮生长因子受体2（HER2）阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

临床研究	PHILA <sup>[1]</sup>	PHOEBE <sup>[2]</sup>	PHENIX <sup>[3]</sup>	上市的II期试验
研究方案	吡咯替尼 + T + H vs 安慰剂 + T + H	吡咯替尼+卡培他滨 vs 拉帕替尼+卡培他滨	吡咯替尼+卡培他滨 vs 安慰剂+卡培他滨	吡咯替尼+卡培他滨 vs 拉帕替尼+卡培他滨
主要入排标准	病理学证实的HER2阳性转移性乳腺癌 <b>既往未经治疗</b> 具有可测量病灶 (RECIST v1.1) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分为0或1	病理学证实的HER2阳性转移性乳腺癌 <b>既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷, 和/或蒽环类药物</b> 对于转移性疾病, 最多两次化疗	病理学证实的HER2阳性转移性乳腺癌 <b>既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗</b> 对于转移性疾病, 最多两次化疗	病理学证实的HER2阳性转移性乳腺癌 <b>接受过蒽环类药物和紫杉烷类药物</b> <b>既往接受或未接受曲妥珠单抗治疗</b> 对于转移性疾病, 最多两次化疗

新辅助治疗



覆盖晚期全线



### 医保限定支付范围调整建议

限：1.表皮生长因子受体2(HER2)阳性的复发或转移性乳腺癌患者；2. 表皮生长因子受体2（HER2）阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

[1] Xu B, et al. 2022. ESMO. LBA19

[2] Xu, B., et al. The Lancet Oncology, 2021. 22(3): p. 351-360.

[3] Yan, M., et al. Translational Breast Cancer Research, 2020. 1: p. 13.

## 2. 安全性

### 不良反应情况和说明书收载的安全性信息

#### 【不良反应】

吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛用于乳腺癌治疗中最常见 ( $\geq 20\%$ ) 的不良反应包括胃肠道系统反应 (腹泻、呕吐、恶心、口腔黏膜炎、腹痛)、血液系统疾病 (血红蛋白降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低)、代谢及营养类疾病 (体重降低、血钾降低、食欲减退)、肝胆系统疾病 (ALT升高、AST升高)、皮肤及皮下组织类疾病 (脱发、皮疹)、全身性疾病及给药部位各种反应 (乏力)、肾脏及泌尿系统疾病 (血肌酐升高)。

#### 【禁忌】

已知对吡咯替尼或本品任何成份过敏者禁用。

#### 【注意事项】

注意事项包含腹泻、肝脏功能异常、皮肤反应、血液不良反应、QT间期延长、左室射血分数 (LVEF) 下降、与其他药物的相互作用等方面, 详见说明书。

#### 【药物相互作用】

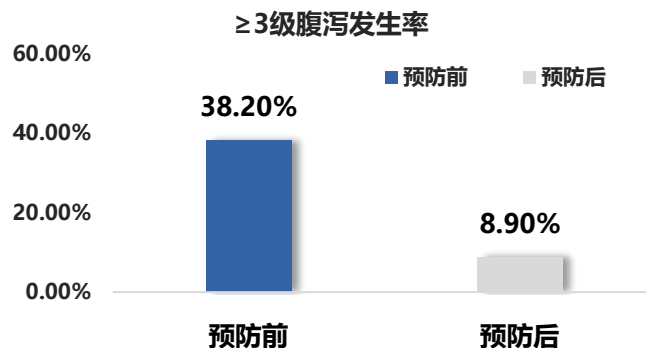
药物相互作用包含其他药物对吡咯替尼的影响和吡咯替尼对其他药物的影响, 详见说明书

### 药品不良反应监测情况和 药品安全性研究结果

通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站, 各国药监均未发布关于吡咯替尼的安全性警示、黑框警告、撤市等安全性信息。对吡咯替尼获批上市以来的安全性数据进行综合评估, 吡咯替尼在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。

### 使用洛哌丁胺进行积极的腹泻预防, 尤其是一级预防, 可显著降低3-4级腹泻发生<sup>[1]</sup>

- 共**45例**受试者接受洛派丁胺腹泻一级预防 (34例未预防)
- 采用**一级预防**对腹泻进行管理后, 3级及以上腹泻发生率**显著降低, 下降约30%**



#### TKI不良反应管理共识 推荐使用洛哌丁胺进行止泻处理

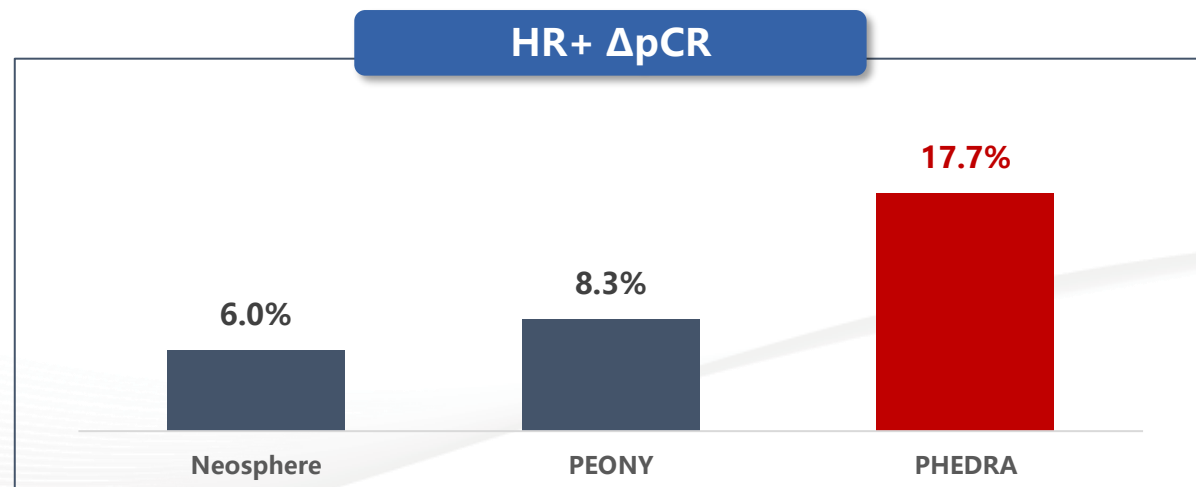
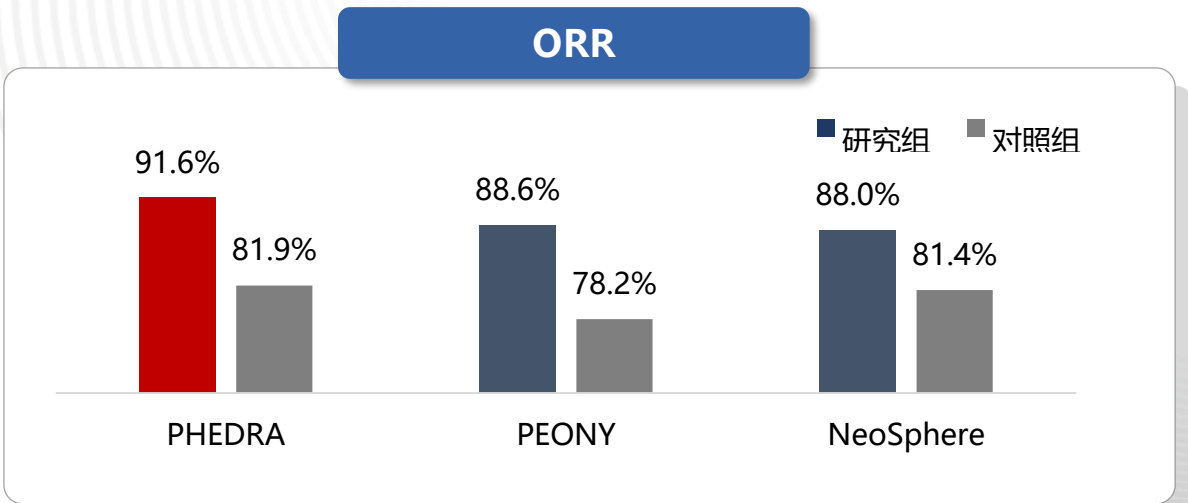
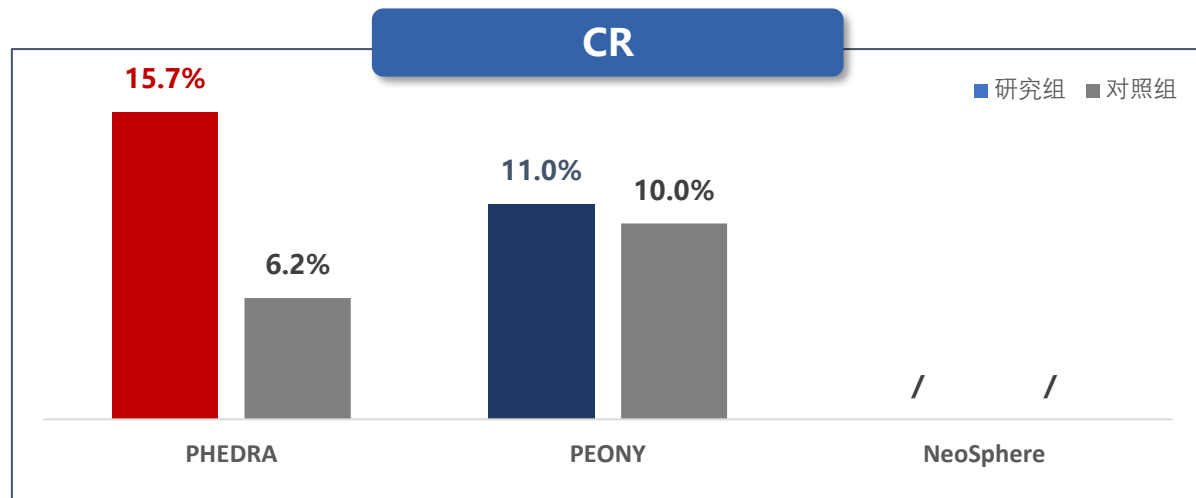
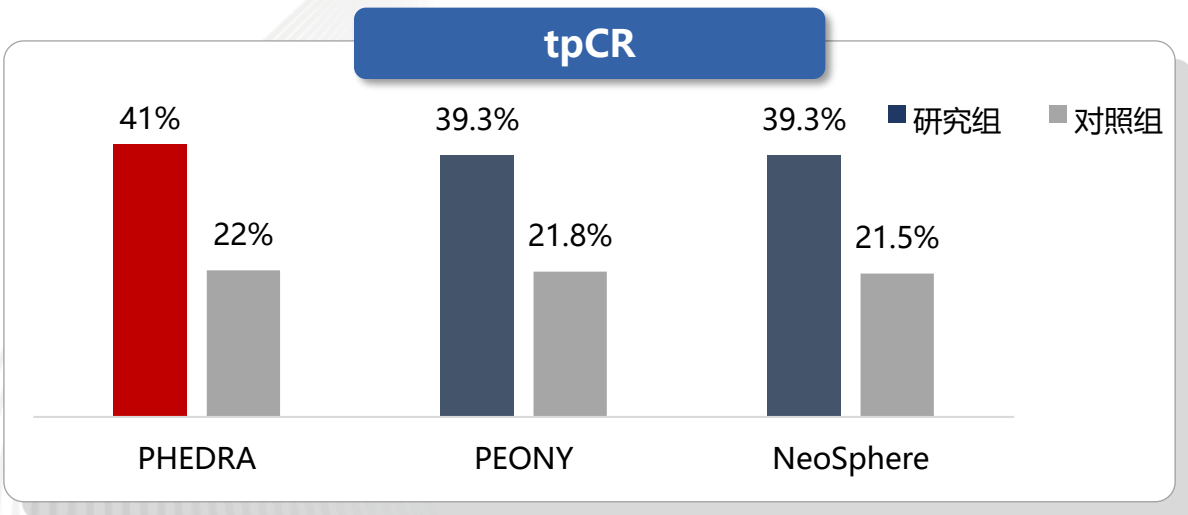
· 指南与规范 ·

乳腺癌靶向人表皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识

王碧莹<sup>1</sup> 葛睿<sup>2</sup> 江泽飞<sup>1</sup> 中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会共识专家组  
<sup>1</sup>复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 上海 200032; <sup>2</sup>复旦大学附属华东医院普外科, 上海 200040; <sup>3</sup>解放军总医院第五医学中心乳腺肿瘤科, 北京 100071  
王碧莹和葛睿对本文有同等贡献  
通信作者: 江泽飞, 解放军总医院第五医学中心乳腺肿瘤科, 北京 100071, Email: jiangzefei@cesco.org.cn

### 3. 有效性

“吡咯替尼+曲妥珠单抗”双靶新辅助，病理学完全缓解（tpCR），客观缓解率（ORR）等有效性指标获益明确，是HER2+早期乳腺癌患者新辅助的新选择



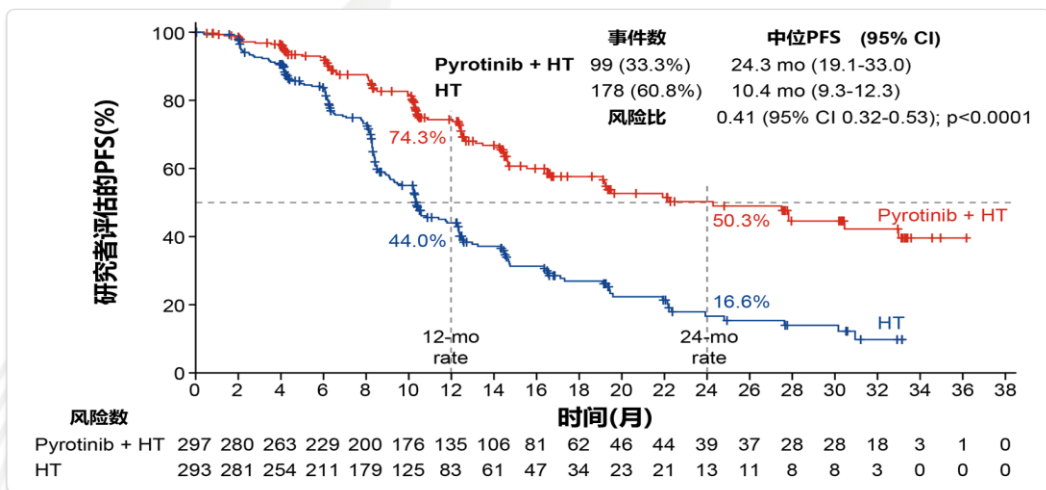
[1] Wu J, et al. 2021.SABCS.PD8-08  
[2] ZM Shao, et al. JAMA Oncol, 2019; E1-E6.  
[3] Gianni L, et al. Lancet Oncol. 2016 Jun; 17(6): 791-800.

注: PHEdra: 吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (III期临床试验)  
PEONY: 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 (III期临床试验)  
NeoSphere: 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 (II期临床试验)

“H+TKI”方案地体现出为HR+/HER2+乳腺癌患者带来明显tPCR获益

# 3. 有效性

## PyHT一线治疗HER2阳性复发/转移性乳腺癌mPFS高达24.3个月<sup>[1]</sup>



## PyHT一线治疗HER2阳性复发/转移性乳腺癌的效果更优

研究名称	研究方案	CLEOPATRA <sup>[2]</sup>	PUFFIN <sup>[3]</sup>	PHILA <sup>[1]</sup>
		THP/TH	THP/TH	PyHT/TH
mPFS(INV)	数值	18.7 VS 12.4	16.5 VS 12.5	24.3 VS 10.4
	HR值	0.69 (0.59-0.81)	0.60 (0.45-0.81)	0.41 (0.32-0.53)
	P值	<0.001	未披露	<0.0001
mPFS(IRC)	数值	18.5 VS 12.4		33.0 VS 10.4
	HR值	0.62 (0.51-0.75)		0.35 (0.27-0.46)
	P值	<0.001		
ORR	数值	80.2% VS 69.3%	79.0% VS 69.1%	82.8% VS 70.6%
	P值	0.001	0.1126	

## 国内临床指南、专家共识均一致推荐在HER2+新辅助治疗中新增TH+吡咯替尼方案

临床指南或专家共识	推荐等级	相关推荐
《CSCO乳腺癌诊疗指南2023》	II级推荐	TH+吡咯替尼被纳入HER2+乳腺癌新辅助治疗的II级推荐。
《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识 (2022年版)》	-	HER2阳性，初始采用HP双靶联合化疗4个疗程疗效不佳时，更多的专家推荐尽快手术治疗，或在多学科团队保障及密切疗效评估的前提下尝试更换化疗药物并联合曲妥珠单抗和酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。

## 2023CSCO、2022年CBCS、ABCC指南更新 - PyHT方案进入指南HER2阳性乳腺癌晚期一线推荐

临床指南或专家共识	推荐等级	相关推荐
《CSCO乳腺癌诊疗指南2023》	I级推荐	TH+吡咯替尼被推荐为HER2阳性复发转移乳腺癌治疗的I级推荐。
中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2022版):	考虑方案	对于HER2阳性乳腺癌晚期一线治疗，指南新增H+Pyro+T的方案为考虑方案。
中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2022版) :	优先推荐	对于HER2阳性乳腺癌晚期一线治疗，推荐紫杉类药物+曲妥珠单抗+吡咯替尼 (IB) 为优先推荐方案。

[1] Xu B, et al. 2022. ESMO. LBA19

[2] Swain SM, et al. Lancet Oncol. 2020;21(4):519-530.

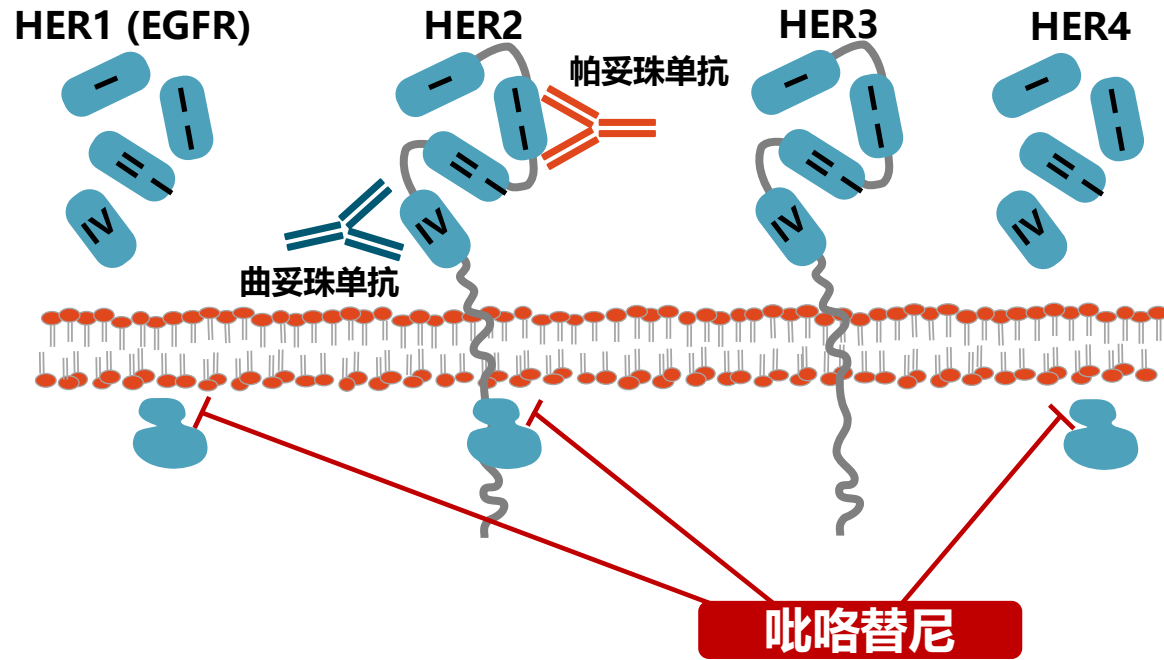
[3] Binghe Xu, et al. ESMO BC 2022; Abstract 196P.





# 5. 创新性

## 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗与吡咯替尼 HER家族结合位点



### 吡咯替尼能够阻断HER1,2及4的信号传导 全面抑制肿瘤细胞生长

- 曲妥珠单抗与帕妥珠单抗仅能阻断以HER2为基础的同源或异源二聚体；**吡咯替尼能够阻断任何以HER1,2及4为基础的同源或异源二聚体**
- ER $\alpha$ 激活会促进HER家族配体以及HER家族的表达（不仅仅是HER2），HER家族配体在信号传导过程中有重要作用



在HR+/HER2+乳腺癌中，对比曲帕双靶同类研究数据，吡咯替尼联合曲妥珠单抗的作用效果具有潜在优势

■ **吡咯替尼为口服给药**，相比其他治疗方案均为静脉注射给药，减轻患者用药痛苦，减少医护人员操作

[1] Wu VS. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015 Sep;153:45-53.

[2] Nami B. Cancers (Basel). 2018 Sep 20;10(10):342.

[3] Oprita A. Int J Mol Sci. 2021 Jan 8;22(2):587.

## 6. 公平性

### 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤

其中25%左右的患者为HER2阳性乳腺癌，超77%患者<sup>[1]</sup>进行手术治疗。另一方面，约30%的患者在术后会复发。THPy方案能够显著提升早期、晚期患者的生存获益，减轻疾病负担。

### 弥补目录短板

目录内无适用于HER2+早期或局部晚期乳腺癌患者新辅助治疗的TKI类药物，吡咯替尼为国内首个且唯一获批乳腺癌新辅助治疗的TKI药物，**新增适应症纳入医保后将填补目录内相关治疗领域空白，更好的满足临床实际需求。**

### 符合保基本原则

- THPy方案为HER2+早期、局部晚期新辅助及晚期乳腺癌一线的治疗提供了新的治疗方案，**增加同类治疗的良性竞争。**
- 吡咯替尼进入医保共经历两次降幅，总降幅高达72%，新辅助适应症用药时间较短，**费用较低，对医保基金的影响十分有限。**

### 临床管理难度小

- 吡咯替尼适应症、用法用量表述清晰，靶点明确，拥有权威指南、临床路径推荐和指导使用，不存在滥用的风险。
- 依据诊断证明、病理报告单等材料较易判别，便于医保经办审核。

[1] 根据Transmedia调研2018年乳腺癌手术量数据推算