

甲苯磺酸多纳非尼片 (泽普生®)

申报单位：苏州**泽璟生物制药**股份有限公司

申报条件：目录内2023年12月31日协议到期的谈判药品

- 既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌（目录内适应症）
- 进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌（申报新增适应症）

主要内容

01 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

多彩守护
翩然而生

基本信息-药品信息：国产1类新药，4项重大新药创制支持上市，多纳非尼为中国肝细胞癌及RAIR-DTC患者提供更优国产选择

通用名

甲苯磺酸**多纳非尼**片

注册规格

0.1g(按 $C_{21}H_{13}D_3ClF_3N_4O_3$ 计)

适应症

既往未接受过全身系统性治疗的不可切除**肝细胞癌**(目录内适应症)

进展性、局部晚期或转移性**放射性碘难治性分化型甲状腺癌(申报新增适应症)**

用法用量

肝细胞癌：每次0.2g，每日两次；甲状腺癌：每次0.3g，每日两次。

获批时间

2021年6月：首次获批肝细胞癌适应症

2022年8月：获批放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)*¹适应症

参照药建议

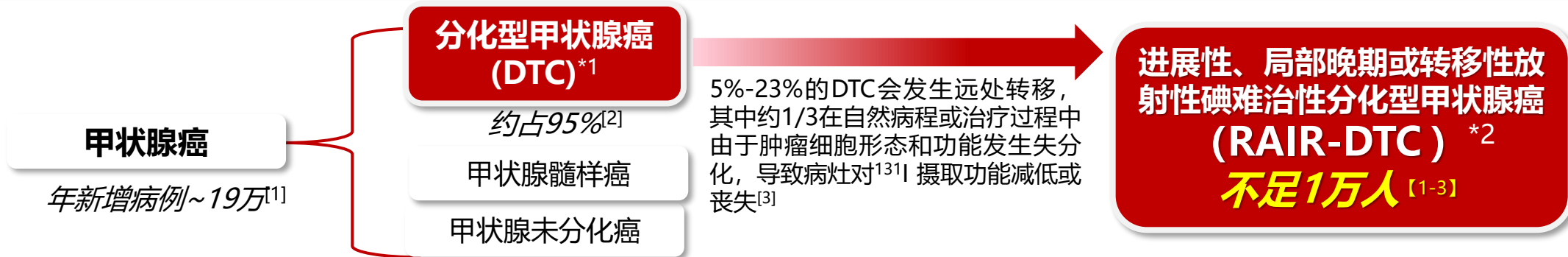
建议选择**仑伐替尼**作为医保评审参照药

- 同属于多激酶抑制剂(MKI)*²，作用机制类似，且两个药品获批适应症完全一致；
- 仑伐替尼是现目录内相关适应症使用人群份额最高、应用最为广泛的药品。

*1 放射性碘难治性分化型甲状腺癌：Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, RAIR-DTC

*2 多激酶抑制剂：Multi-Kinase Inhibitor, MKI

我国RAIR-DTC患病人数不足1万人



RAIR-DTC患者生存率低，死亡风险高

- DTC患者的预后良好，10年生存率在90%以上。但一旦发展为RAIR-DTC，10年生存率仅有10%，平均预期生存时间仅为2.5-3.5年^[4]。

现有多激酶抑制剂(MKI)^{*3}可能耐药或无法耐受，仍需更多国产新药选择

- RAIR-DTC患者化疗疗效差，MKI可显著延长无进展生存期、改善客观缓解率，是目前首选标准治疗方案^[1-3]。
- 多纳非尼药监局技术审评报告中明确指出：RAIR-DTC患者在索拉非尼或仑伐替尼治疗过程中存在无法耐受或耐药的可能且后续治疗手段疗效有限，我国仍需要更多的国产新药作为治疗选择^[4]。

*1 分化型甲状腺癌：Thyroid Cancer, DTC

*2 放射性碘难治性分化型甲状腺癌：Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, RAIR-DTC

*3 多激酶抑制剂：Multi-Kinase Inhibitor, MKI

[1] 中国临床肿瘤学会持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019

[2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021

[3] 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)

[4] 甲苯磺酸多纳非尼片申请上市技术审评报告

02 安全性

RAIR-DTC临床试验证实其耐受性好^[1-2]

II期临床试验中，多纳非尼治疗组总体耐受性良好

- **治疗相关不良反应(TRAЕ)*大多为1-2级;**
- 最常见3级TRAЕ为手足综合症和高血压;
- 1例患者出现严重TRAЕ, 在治疗中止后恢复;
- 未出现非预期不良反应。

III期临床试验中，多纳非尼治疗组安全性良好

- **平均日剂量为初始剂量的87.0%，良好安全性使患者保持较高用药依从性;**
- **严重TRAЕ发生率低(7.8%);**
- 无治疗相关死亡;
- 不良反应谱与RAIR-DTC的II期试验和肝细胞癌的III期试验中报告的已知不良反应谱基本一致。

* 治疗相关不良反应: Treatment-Related Adverse Effect, TRAЕ

与目录内同类药物相比安全性获益明显

创新氟化结构使代谢酶反应速率降低6-10倍, **减少有害代谢产物^[3]**, 理论上可减少因不良反应导致的暂停用药、剂量下调甚至终止治疗。

与目录内同类药物相比

- **严重不良反应发生率明显降低(仑伐替尼高达49.8%)**
- **因不良反应导致的中断和终止治疗明显减少**

不良反应	多纳非尼 ^[4]	仑伐替尼 ^[5]	索拉非尼 ^[6]
严重AE*	6.8%	49.8%	37.2%
因AE中断治疗	28.2%	82.4%	66.2%
因AE终止治疗	8.5%	14.2%	18.8%

* 不良反应: AE: Adverse Effect, AE

**上市后安全性更新报告^[7]显示多纳非尼真实世界安全性表现与临床研究及说明书一致
无安全性警告、黑框警告及撤市信息**

[1] Lin YS. Thyroid. 2021;31(4):607-615

[2] Lin Y. Clin Cancer Res. 2023;CCR-22-3613.

[3] 李苏, 临床肿瘤学杂志, 2020

[4] 甲苯磺酸多纳非尼片申请上市技术审评报告

[5] Martin S. N Engl J Med 2015; 372:621-630

[6] Brose M S. Lancet. 2014;384(9940):319-328.

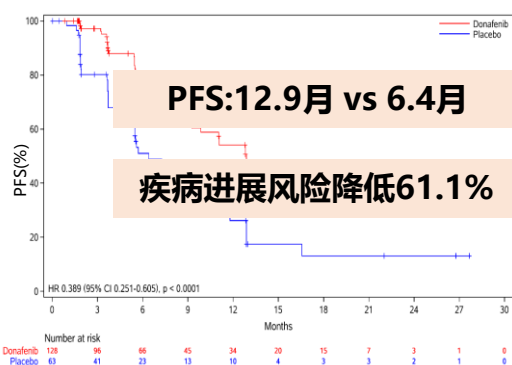
[7] 多纳非尼上市后安全性更新报告

有效性：多纳非尼治疗RAIR-DTC可显著延长患者无进展生存期、提高客观缓解率，降低死亡风险

国内III期临床试验证明其在**首次治疗及使用过同类药物**的患者中均获益明显^[1]

较安慰剂组 显著延长无进展生存期PFS

无进展生存期(PFS)KM曲线图

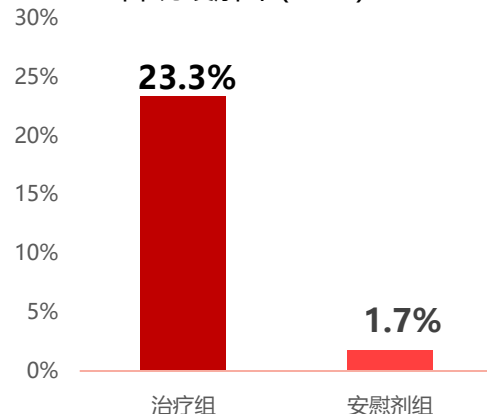


有/无同类靶向药物治疗史 亚组均获益明显

- 既往接受过同类靶向药物治疗亚组人群（占18.8%）治疗组患者PFS得到显著延长（11.0 vs 3.7月）
- 首次接受靶向药物治疗亚组人群中，PFS延长获益明显（18.3 vs 7.4月）

较安慰剂组 客观缓解率提升13倍

客观缓解率(ORR)



迅速缩小肿瘤 起效时间快

多纳非尼达到客观缓解即起效的中位时间仅为**1.84个月**

目录内同适应症药物中仑伐替尼为2个月，索拉非尼无相关数据。

药品上市 技术审评报告^[2]

- 由于在RAIR DTC 患者中索拉非尼疗效有限，**患者在索拉非尼或仑伐替尼治疗过程中存在无法耐受或耐药的可能且后续治疗手段疗效有限**，我国的 RAIR-DTC 患者仍需要更多的国产新药作为治疗选择。
- 本品的III期试验达到了主要研究终点，**可提高客观缓解率，显著延长无进展生存期，降低疾病进展和死亡风险，总体的获益风险为正向**，预期上市后将为RAIR-DTC患者提供新的治疗选择。

[1] Lin Y. Clin Cancer Res. 2023;CCR-22-3613.

[2] 甲苯磺酸多纳非尼片申请上市技术审评报告

有效性：包括多纳非尼在内的多激酶抑制剂（MKI）是RAIR-DTC的标准治疗方案，获得国内/国际多部权威指南一致推荐

	指南名称	发布单位	推荐建议
国内	《甲状腺癌诊疗指南(2022年版)》 ^[1]	 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	MKI可延长无进展生存期，并使部分患者的肿瘤缩小， 推荐 将其用于RAIR-DTC患者。
	《中国临床肿瘤学会分化型甲状腺癌诊疗指南2021》 ^[2]	 中国临床肿瘤学会 CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY	对出现疾病进展的RAIR-DTC推荐使用以分子靶向药物为主的系统治疗 (推荐等级: 1A)，认为MKI是目前的 标准治疗 。
	《中国临床肿瘤学会持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南2019》 ^[3]	 中国临床肿瘤学会 CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY	建议 对不适合局部治疗的进展性RAIR-DTC 进行 包括MKI的系统性治疗 。
	《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》 ^[4]	 中国药学会 CHINESE PHARMACEUTICAL ASSOCIATION	对于转移的、快速进展的、有症状和(或)即刻威胁生命的RAIR-DTC患者，若无法手术和使用其他方法进行局部控制， 推荐使用MKI 。
国际	《NCCN甲状腺乳头状癌指南 V3.2022》 ^[5]	 National Comprehensive Cancer Network®	局部复发、晚期和/或转移性RAIR-DTC 推荐使用MKI 。
	《ESMO晚期甲状腺癌全身治疗临床实践》 ^[6]	 GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE	MKI是晚期/转移DTC的 标准、一线治疗 方案。

放射性碘难治性分化型甲状腺癌：Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, RAIR-DTC
多激酶抑制剂：Multi-Kinase Inhibitor, MKI

[1] 甲状腺癌诊疗指南(2022年版)

[2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021

[3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019

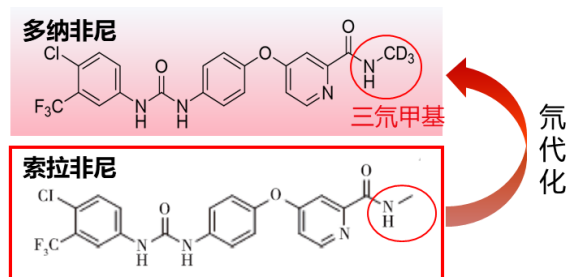
[4] 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)

[5] NCCN Guidelines Version 3.2022 Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma

[6] ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanc

创新氙代结构药代动力学优势明显^[1-2]

- 多纳非尼是将索拉非尼分子上的一个吡啶酰甲胺取代为吡啶酰三氙代甲胺而形成的**全新专利药物分子**。



- 碳-氙键在体内经肝药酶代谢的过程相比碳-氢键需要更高的能量，代谢酶反应速率可以降低6-10倍。
 - 有害代谢产物减少，降低毒副作用**
 - 以更低的剂量达到较高的血浆药物暴露，进而提高疗效**

治疗14天后多纳非尼和索拉非尼组患者的血浆药物暴露情况

药代动力学指标	多纳非尼	索拉非尼
C _{max} (μg/mL)	6.55±2.47	4.98±2.86
AUC(h·μg/mL)	45.38±15.37	38.13±15.71

肝细胞癌头对头临床试验证实其临床获益明显^[3]

- mOS和18个月存活率均显著高于索拉非尼**

指标	多纳非尼	索拉非尼
mOS*	12.1月	10.3月
18个月存活率	35.4%	28.1%

*中位总体生存期: median Overall Survival, mOS

- ≥3级TRAE比率较低，有助于改善患者依从性并减少药物中断和停药发生**

指标	多纳非尼	索拉非尼
≥3级TRAE*	38%	50%
TRAE导致的暂停治疗/剂量降低	25%	36%
TRAE导致的终止治疗	6%	8%

*治疗相关不良反应: Treatment-Related Adverse Effect, TRAE

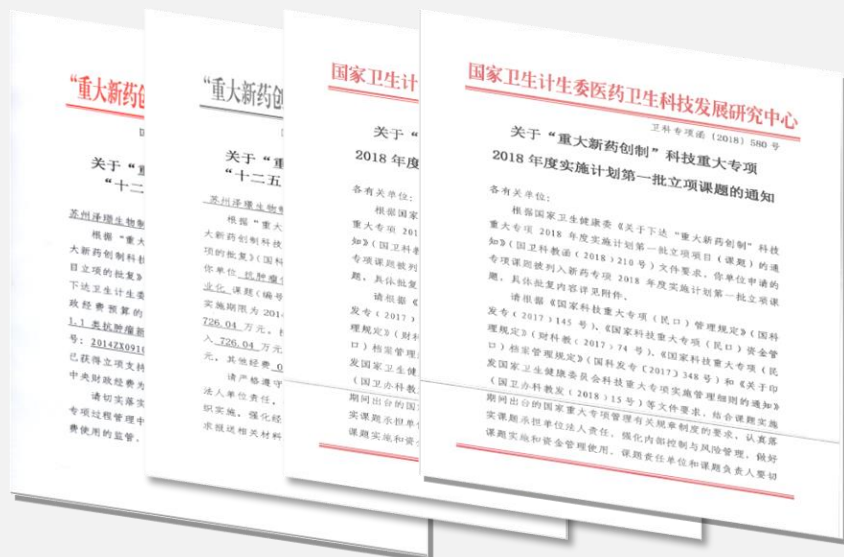
[1] 李苏, 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12):1138-1143

[2] Qin S. Annals of Oncology, 2020, 31.

[3] Qin, S. Clin Oncol. 2021;39(27):3002-3011.

首次注册获批类型：国家1类新药

4项“重大新药创制”支持上市



其中一项为专门针对
RAIR-DTC适应症临床研究和产业化

拥有国内外多项专利，核心化合物及晶型专利有效期最长至2032年

05 公平性

促健康

RAIR-DTC疾病严重程度高，死亡风险高。多纳非尼治疗RAIR-DTC可显著延长患者无进展生存期、提高客观缓解率，降低死亡风险，临床获益明显。

保基本

我国RAIR-DTC患者总人数有限，多纳非尼片该适应症新增纳入医保目录后，将替代原研仑伐替尼和索拉非尼成为新的治疗选择，未来三年内医保基金影响极小。

补短板

CDE药审报告指出：在RAIR-DTC治疗领域目录内仑伐替尼及索拉非尼可能耐药或者无法耐受。多纳非尼疗效确切，与目录内品种相比，氘代结构带来更多安全性获益，将为临床提供新的治疗选择

易管理

两项适应症人群明确，无临床滥用或超说明书用药的可能；
新增RAIR-DTC，可实现“医保支付范围”与“说明书适应症”相一致，降低医保管理难度。