

林普利塞片(因他瑞®)

——中国首个原研PI3K δ 抑制剂

江苏恒瑞医药股份有限公司 上海瓊黎药业有限公司

2023-07

目录 ▶▶▶

CONTENTS _____

01 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性 (一)



01 基本信息



【药品名称】林普利塞片（因他瑞®） 【注册规格】 20mg 【注册类别】 化药1类

【全球首个上市国家及上市时间】 中国，2022年11月8日 【是否独家】 独家 【是否为OTC药品】 否

【适应症】 本品适用于既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治滤泡性淋巴瘤成人患者

【用法用量】 推荐给药剂量为80mg/次（4片，每片含20mg林普利塞），每日服药1次

【参照药品建议】 度维利塞胶囊。选择理由：1) 作用机制相同，均为PI3K抑制剂；2) 适应症相同；3) NCCN和CSCO指南推荐；4) 创新程度相同；5) 具备可比较的疗效数据；（注：本品无法选择医保内参照药品，原因是当前医保目录内的FL治疗药品主要针对1-2线患者，与林普利塞的治疗线不同，缺乏三线及以上R/R FL患者的疗效数据，无法进行疗效比较。）

【与参照药品相比的优势和不足】 1) 有效性：与度维利塞临床研究数据相比，林普利塞临床研究的疗效更优，中位PFS延长4个月，中位OS延长13个月以上。2) 安全性：与度维利塞相比，林普利塞黑框警告更少（2项 vs 4项），显著降低胃肠道和血液毒性。林普利塞临床研究发现的主要SAE为感染性肺炎，但所有发生肺炎不良反应的受试者在入组林普利塞研究前就存在肺部疾患，该研究受到新冠疫情影响，患者未能得到及时有效的肺炎不良事件处理，因此导致临床研究阶段的感染性肺炎发生率和严重程度偏高。临床使用过程中可采用预防给药加以避免，该不良事件较为可控。





林普利塞是中国首个原研高选择性PI3K δ 抑制剂

——安全可控、疗效更优、填补医保目录空白，弥补未满足的治疗需求！

疾病基本情况

- **滤泡性淋巴瘤 (FL)** 是一种常见的惰性非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，疾病进展缓慢，容易反复复发，随着复发次数增加，预后不断变差。
- 中国NHL患病率约21.05/10万，FL约占16%，**三线及以上R/R FL人群约2000-3000人，目标人群数量很少**^[1-4]。

未满足的治疗需求

- 针对多次复发或难治的FL (R/R FL) 患者，长期缺乏统一的治疗标准。**当前医保目录内药品主要针对1-2线FL患者，三线及以上R/R FL治疗匮乏，疗效局限，存在较大未满足的治疗需求。**
- 2022年**NCCN指南**、2023年**CSCO指南**均推荐PI3K抑制剂用于R/R FL 三线及后续治疗。

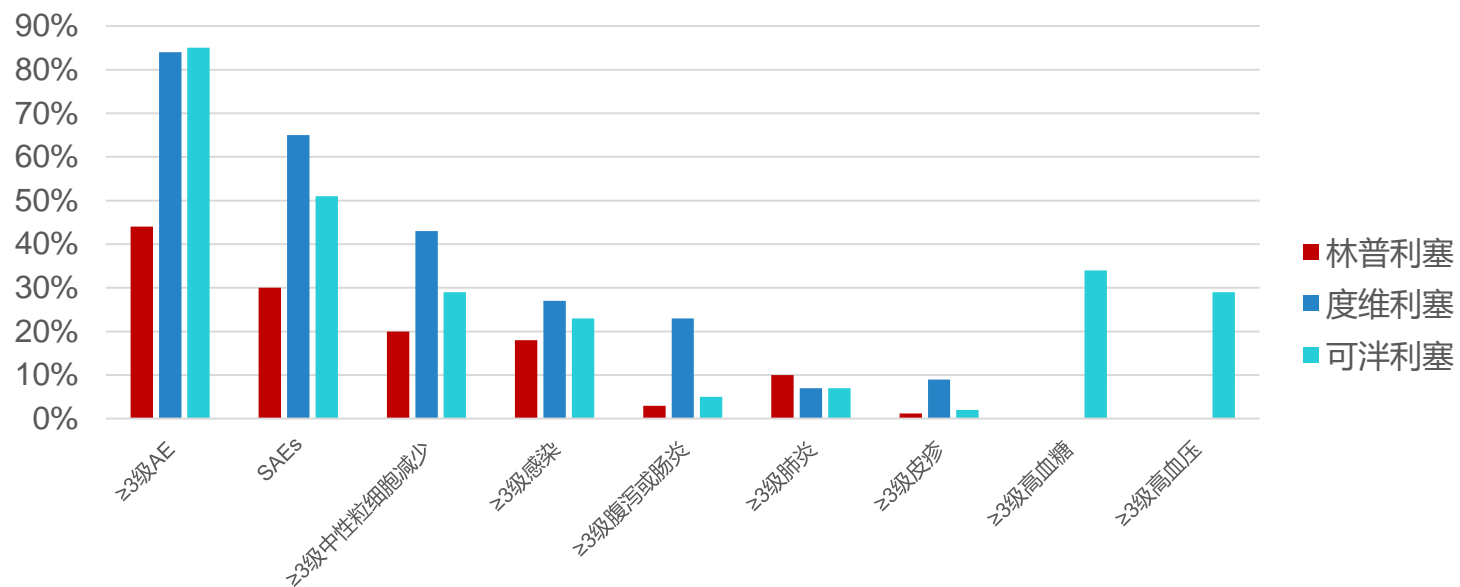


02 安全性

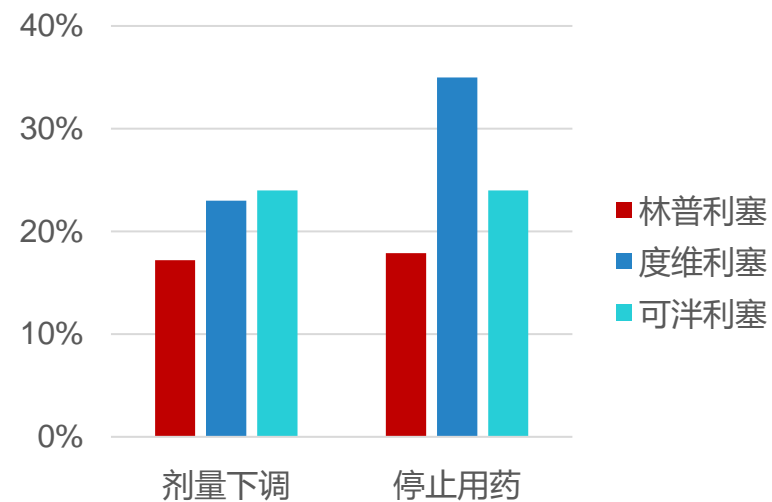


- 由于PI3K靶点的特殊性，PI3K抑制剂普遍存在PI3K靶点抑制后特有的不良事件
- **林普利塞对PI3Kδ靶点的选择性更高，安全耐受性更好**
- **未出现新的或未预期的安全风险，与国内已上市的PI3K抑制剂相比，不良事件类型更少，≥3级以上不良事件和严重不良事件发生率更低，显著降低胃肠道和血液毒性，无高血糖、高血压等不良事件，AE导致的剂量下调和停止用药率更低**

FDA重点关注的PI3K抑制剂不良事件



AE对用药的影响





02 安全性



- 林普利塞**黑框警告更少**，林普利塞2项黑框警告(感染性肺炎\间质性肺病) vs 度维利塞4项黑框警告(感染\腹泻或结肠炎\皮肤反应\肺炎)，林普利塞显著**降低胃肠道、皮肤、感染和血液毒性**。
- 林普利塞临床研究阶段的重点SAE为**感染性肺炎**，所有发生肺炎不良反应的受试者在入组林普利塞研究前就存在肺部疾患(炎症和/或肿瘤浸润病灶)，该研究受到**新冠疫情**影响，部分SAE患者未能得到及时有效的处理，导致毒性**数据偏高**，该不良事件可采用预防给药复方新诺明片加以避免，林普利塞上市后的安全性数据较好，**获益-风险比仍保持有利**。
- 大多数AE通过暂停用药或降低剂量给药即可恢复，**不良事件处理成本非常低、整体安全可控**。

安全性指标	林普利塞 (N=322) ¹	度维利塞(N=442) ²	AE处理方案
≥3级感染性肺炎	10%	7%	暂停用药直至不良反应恢复，降低剂量重新给药
≥3级间质性肺病	4%	-	暂停用药直至恢复，降低剂量重新给药。必要时给予糖皮质激素等积极治疗
≥3级腹泻或结肠炎	3%	23%	暂停用药直至不良反应恢复，降低剂量重新给药
≥3级皮疹	1.2%	9%	停止用药，始使用润肤剂、抗组胺药物（针对瘙痒）或局部类固醇进行支持性治疗
≥3级感染	18%	27%	暂停用药直至不良反应恢复，降低剂量重新给药
≥3级中性粒细胞减少	20%	43%	暂停给药直至恢复，每周至少一次检测血常规；
≥3级AST/ALT升高	4%	8%	



03 有效性



- 当前医保目录内的FL治疗药品主要用于1-2线，缺乏3线及以上FL疗效数据，与林普利塞的疗效数据不具有可比性
- 与国内已上市PI3K抑制剂的临床研究相比，林普利塞临床研究纳入患者为**100%中国人群**，**更贴近中国滤泡性淋巴瘤诊疗现状**
- 与国内已上市PI3K抑制剂的临床研究数据相比，林普利塞临床研究的**疗效终点指标更优**

		林普利塞片 ¹	度维利塞胶囊 ²	注射用盐酸可泮利塞 ³
目标人群		复发/难治FL患者	复发/难治NHL患者	复发/难治惰性NHL患者
试验类型		多中心、单臂、II期	多中心、单臂、II期	多中心、单臂、II期
患者数量		93 (100%中国人群)*	129 (83例FL患者 、89.9%白人)	134 (104例FL患者 ，85%白人)
平均既往治疗线数		4 (2-18)	3 (1-18)	3 (2-8)
疗效指标	客观缓解率(ORR)	79.8% ↑ 37.6%	42.2%	58.7%
	中位无进展生存期 (mPFS)	13.4月 ↑ 3.9个月	9.5月	12.5月
	中位总生存期 (mOS)	NA (超过42个月) ↑ 13个月	28.9月	42.6月

注：林普利塞疗效评估均基于IRC评估的FAS人群84例；度维利塞疗效评估基于129例NHL患者；可泮利塞ORR评估基于104例FL患者、PFS/OS评估基于134例NHL患者



03 有效性

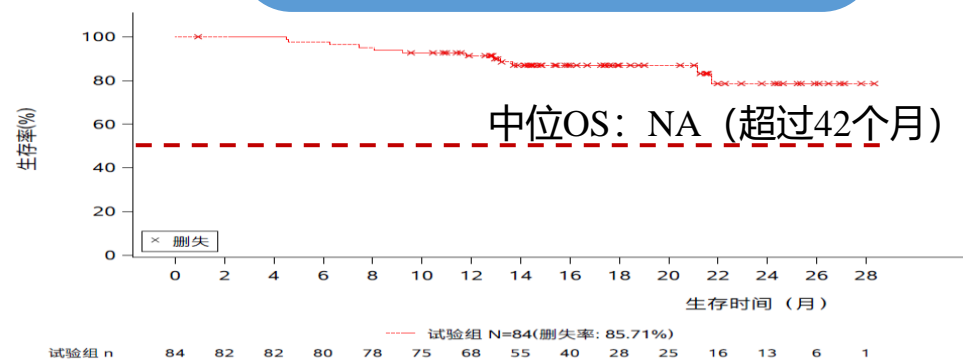
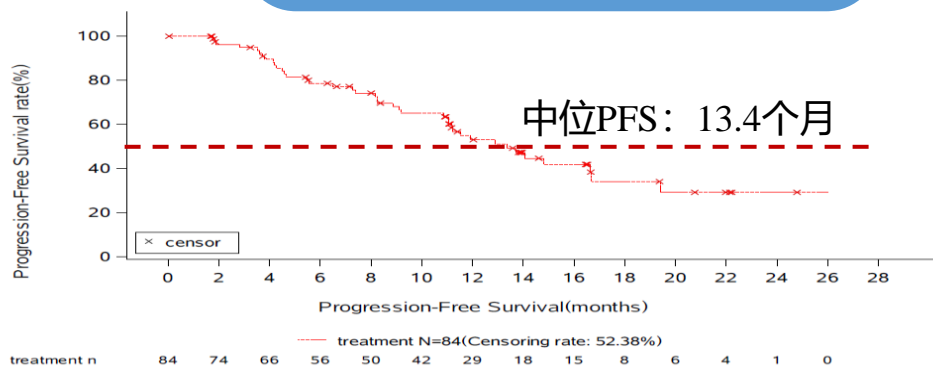


- 与度维利塞临床研究相比，林普利塞临床研究患者的**中位PFS延长4个月，中位OS延长13个月以上**

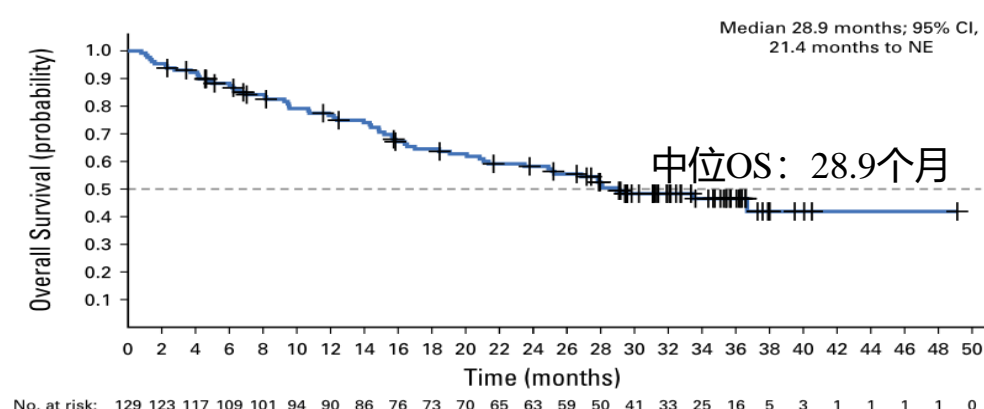
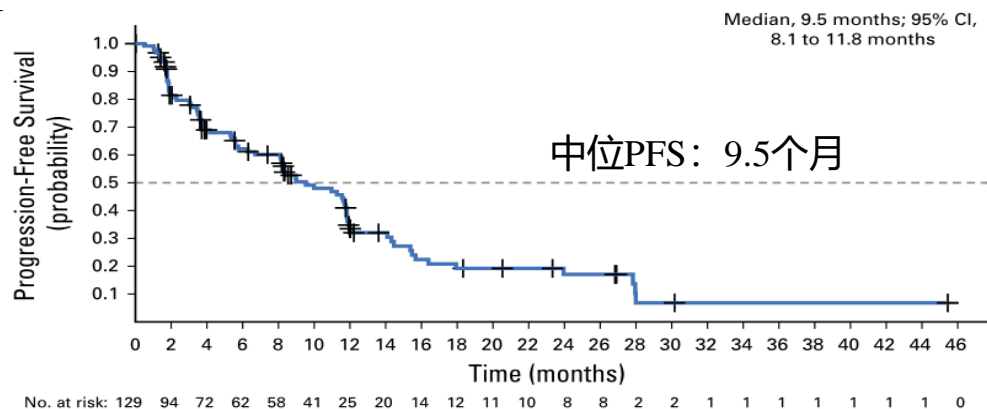
PFS延长4个月

OS延长13个月以上

林普利塞¹



度维利塞²





03 有效性



- 林普利塞临床研究结果在2021年EHA大会公开展示，2023年在Clinical Cancer Research (IF:13.801) 正式发表，获得了国际同行的高度认可
- 2022年NCCN指南推荐PI3K抑制剂用于治疗三线及以上R/R FL 患者
- 2023年CSCO指南推荐林普利塞作为R/R FL 二线、三线及后线治疗新选择

Abstract
A phase II study of an oral PI3K inhibitor YY-20394 in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma
 Bopao Ye, Luqi Qiu, Xuhua Sun, Lihua Qiu, Hang Su, Junrong Cao, Zhenrong Li, Yubin Song, Li Zhang, Jiaofeng Zhou, Huajiao Wu, Wei Zhang, Junming Li, Kezhu Zhou, Hai Zhao, Yu Yang, Zhifeng Li, Hong Gao, Zhen Gao, Zhibao Zhang, Weibao Fu, et al. Blood Institute of the Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin, China; Shanghai Yongji Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, China; Contact Information: hybao@yji-pharma.com

Abstract
 Although many new therapies are being investigated for patients with relapsed/recurrent (R) follicular lymphomas (FL), effective treatment options are very limited. The oral highly selective PI3K- δ inhibitor YY-20394, was previously evaluated in a Phase I dose escalation study, and demonstrated an acceptable safety profile and notable efficacy. In this study, we report on the topline data from an ongoing Phase II study of YY-20394 under investigation in patients with relapsed or refractory FL with at least 2 prior systemic treatments. Informed consent was obtained for all patients of the study. YY-20394 was given 80 mg orally once daily (QD) with 28 days cycle until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal from the study. Adverse events (AEs) were graded by NCI-CTCAE v5.0. Efficacy was assessed according to IRWG criteria by the Independent Review Committee (IRC).

Results

1 Patient demographics and disease history

Characteristic	n (%)
Age, years (mean, range)	69 (49-89)
Male	49 (80.3%)
Race, Asian	50 (79.7%)
ECOG performance status, n (%)	
0	52 (84.2%)
1	9 (14.2%)
2	1 (1.6%)
Pharmacological Grade	
Grade 1-2	64 (98.9%)
Grade 3-4	28 (44.1%)
Grade 5	1 (1.6%)
Number of prior systemic therapies, Median (range)	3 (2-20)
Systemic therapies	
1	32 (50.4%)
2	20 (31.4%)
3	17 (26.6%)
4	11 (17.2%)
5	8 (12.5%)
6	9 (14.1%)
7	11 (17.2%)
8	10 (15.6%)
9	11 (17.2%)
10	11 (17.2%)
11	11 (17.2%)
12	11 (17.2%)
13	11 (17.2%)
14	11 (17.2%)
15	11 (17.2%)
16	11 (17.2%)
17	11 (17.2%)
18	11 (17.2%)
19	11 (17.2%)
20	11 (17.2%)
21	11 (17.2%)
22	11 (17.2%)
23	11 (17.2%)
24	11 (17.2%)
25	11 (17.2%)
26	11 (17.2%)
27	11 (17.2%)
28	11 (17.2%)
29	11 (17.2%)
30	11 (17.2%)
31	11 (17.2%)
32	11 (17.2%)
33	11 (17.2%)
34	11 (17.2%)
35	11 (17.2%)
36	11 (17.2%)
37	11 (17.2%)
38	11 (17.2%)
39	11 (17.2%)
40	11 (17.2%)
41	11 (17.2%)
42	11 (17.2%)
43	11 (17.2%)
44	11 (17.2%)
45	11 (17.2%)
46	11 (17.2%)
47	11 (17.2%)
48	11 (17.2%)
49	11 (17.2%)
50	11 (17.2%)
51	11 (17.2%)
52	11 (17.2%)
53	11 (17.2%)
54	11 (17.2%)
55	11 (17.2%)
56	11 (17.2%)
57	11 (17.2%)
58	11 (17.2%)
59	11 (17.2%)
60	11 (17.2%)
61	11 (17.2%)
62	11 (17.2%)
63	11 (17.2%)
64	11 (17.2%)
65	11 (17.2%)
66	11 (17.2%)
67	11 (17.2%)
68	11 (17.2%)
69	11 (17.2%)
70	11 (17.2%)
71	11 (17.2%)
72	11 (17.2%)
73	11 (17.2%)
74	11 (17.2%)
75	11 (17.2%)
76	11 (17.2%)
77	11 (17.2%)
78	11 (17.2%)
79	11 (17.2%)
80	11 (17.2%)
81	11 (17.2%)
82	11 (17.2%)
83	11 (17.2%)
84	11 (17.2%)
85	11 (17.2%)
86	11 (17.2%)
87	11 (17.2%)
88	11 (17.2%)
89	11 (17.2%)
90	11 (17.2%)
91	11 (17.2%)
92	11 (17.2%)
93	11 (17.2%)
94	11 (17.2%)
95	11 (17.2%)
96	11 (17.2%)
97	11 (17.2%)
98	11 (17.2%)
99	11 (17.2%)
100	11 (17.2%)

2 Summary of Tumor Response

3 Incidence of AEs ($\geq 5\%$ of patients overall or $\geq 1\%$ grade 3)

Adverse Event	Grade 1-2	Grade 3
Pruritus	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Dizziness	3 (3.0%)	0
CO2 retention	3 (3.0%)	2 (2.0%)
FL disease	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Upper Respiratory Tract Infection	3 (3.0%)	0
Stomach pain	3 (3.0%)	0
Swallowing disorder	3 (3.0%)	0
Swallowing pain	3 (3.0%)	0
Diarrhea	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Fatigue	3 (3.0%)	0
Switach	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Target	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Hypernatremia	3 (3.0%)	0
Thrombocytopenia	3 (3.0%)	2 (2.0%)
Constipation	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Headache	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Lymphopenia	3 (3.0%)	5 (5.0%)
Hyperglycemia	3 (3.0%)	3 (3.0%)
Infectious Pneumonia	0	1 (1.0%)
Colony counts	2 (2.0%)	5 (5.0%)
Neutropenia	2 (2.0%)	1 (1.0%)

4 Duration of response

Summary

- For the 99 evaluable patients, efficacy was determined by IRC. CR were 12.4% (11pts), PR were 87.4% (86pts), SD were 10.1% (10pts) and PD were 3.2% (3pts). ORR was 79.8%. DCR was 96.6%. The mPFS is 1.87 months. All the patients have had at least 6 months of follow-up, and nearly two thirds of patients had a treatment duration of > 6 months at the cut-off date. The treatment duration for 29 subjects were more than 300 days, with the longest treatment duration of 637 days to date.
- Among all 93 enrolled patients, the most common nonhematologic TEAEs (all grades /grade3) were pneumonia (15.0%/15.0%), ALT elevation (17.2%/2.2%), hypertriglyceridemia (23.7%/3.2%), hyperglycemia (18.3%/2.2%), rash (14.0%/2.2%), diarrhea (15.1%/1.1%), pneumonia (3.22%/3.22%), Grade 3 hematologic TEAEs were neutropenia (14.0%), thrombocytopenia (1.1%) and leukopenia (5.4%).

2023 CSCO 指南会

复发难治FL尝试新药和CAR-T细胞治疗

分层

复发难治 FL 二线、三线或后线治疗

老年或体弱患者的二线治疗

II级推荐

利妥昔单抗 (2A类)
 来那度胺 (2A类)
 来那度胺 + 奥妥珠单抗 (2A类)
 奥妥珠单抗 (2A类)
林普利塞 (2A类)
 度维利塞 (2A类)
 瑞基奥仑赛 (2A类)

烷化剂单药 ± 利妥昔单抗 (2A类)

更新依据

- RELIANCE研究: 30例复治FL
- 瑞基奥仑赛 100或150 × 10⁶剂量
- 3月CR为81.5%
- 中位PFS未达到

100或150 × 10⁶剂量
 5%
 达到

朱军教授
 北京大学肿瘤医院

血液肿瘤专场

ing Z, et al. Am J Hematol. 2022;97(12):E436-E438



04 创新性



创新程度

- **化药1类创新药**
- 中国**首个**原研高选择性PI3K δ 抑制剂
- FDA**孤儿药**资格认定
- NMPA**突破性疗法**认定
- CDE**优先审评**审批
- 中国**化合物专利**



结构创新

- **PI3K δ 靶点高度选择性**
- 显著改善胃肠道及血液毒性
- 无高血糖、高血压不良反应
- **疗效更优且安全性更好**



应用创新

- 用于既往接受过至少两种系统性治疗的R/R FL成人患者
- **填补医保目录内三线及以上R/R FL的用药空白**
- **弥补R/R FL患者未满足的临床用药需求**



05 公平性 (一)



公共健康影响

- FL疾病进展缓慢、容易反反复发，随着复发次数增加，预后不断变差
- 针对多次复发或难治的FL患者，长期缺乏统一的治疗标准，**治疗方案匮乏**，存在**未满足的治疗需求**

“保基本”原则

- 三线及以上R/R FL**患者人数极少，2000-3000人**
- 为满足日益增长的高质量用药需求，本品治疗费用水平与基本医疗保险基金和参保人承受能力相适应
- 对**医保基金支出影响有限**，符合保基本定位

弥补医保目录短板

- 当前医保目录内无明确针对三线及以上R/R FL患者的治疗药品
- 本品**可填补医保目录内3线及以上R/R FL患者的用药空白**

临床管理难度小

- FL诊断标准清晰，**医保经办审核方便**
- 本品为口服制剂，每日一次，使用便利，患者依从性高，**临床管理难度小**
- 本品适应症、用法用量及禁忌明确，**无滥用风险**



中国首个原研高选择性PI3K δ 抑制剂

——林普利塞安全可控、疗效更优、填补医保目录空白！

安全可控

- 安全性风险是PI3K抑制剂的共性问题
- **与同类PI3K抑制剂相比**，林普利塞不良事件类型更少、 ≥ 3 级AE和SAE发生率更低，**安全可控**

创新领先

- 中国**首个**原研高选择性PI3K δ 抑制剂
- 化药**1类创新药**、FDA**孤儿药**资格认定、NMPA**突破性疗法**认定、CDE**优先审评审批**、中国**化合物专利**

疗效更优

- 与度维利塞相比，林普利塞临床研究**100%中国人群**、FL样本量更大、中位治疗线数更高，**疗效更优**
- **mPFS 13.4个月；mOS超过42个月，12个月OS率91.36%**

公平可及

- **填补医保目录内三线及以上R/R FL药品空白**，弥补未满足的治疗需求
- 目标人群数量极少，对**医保基金支出的影响有限**