

曲氟尿苷替匹嘧啶片 (朗斯弗®)

目录

01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

朗斯弗® 获批用于标准治疗失败或不耐受的难治性的转移性结直肠癌(mCRC)

药品通用名称	中文名称：曲氟尿苷替匹嘧啶片，英文名称：Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride Tablets
注册规格	20mg/片：曲氟尿苷20mg，盐酸替匹嘧啶9.420mg（相当于替匹嘧啶8.19mg） 15mg/片：曲氟尿苷15mg，盐酸替匹嘧啶7.065mg（相当于替匹嘧啶6.14mg）
说明书适应症	既往接受过氟嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗、抗表皮生长因子受体(EGFR)治疗(RAS野生型)的 转移性结直肠癌(mCRC) 患者
用法用量	成人的推荐起始剂量约为35mg/m ² /次，早晚餐后1小时内口服，每日两次，于每一个周期的第1-5天和第8-12天口服，28天为一个周期。应持续服用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。根据体表面积(BSA) 计算剂量，最高剂量为80mg/次。如果漏服，不得补服漏服的剂量。
中国大陆首次上市时间	获批时间：2019年8月29日 市售时间：2020年7月10日
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	共2家 1、生产厂家：齐鲁制药有限公司；获批时间：2020年12月29日 2、生产厂家：正大天晴药业集团股份有限公司；获批时间：2021年9月13日
全球首个上市国家及上市时间	全球首上市国家：日本，全球首上市时间：2014年3月24日 2015年美国获批上市，2016年欧盟获批上市，现已在全球102个国家和地区获批、上市
是否OTC产品	否

朗斯弗®获批用于标准治疗失败或不耐受的难治性的转移性结直肠癌(mCRC)

参照药品建议	瑞戈非尼
参照药品相比优势与不足	<p>朗斯弗®是目前转移性结直肠癌三线治疗唯一获批的标准化疗药物，可以降低mCRC患者疾病进展风险50%以上，而且在目前标准治疗中，朗斯弗®是唯一一个有循证医学证据可以给≥65岁老年患者带来生存获益的标准治疗药物；朗斯弗®主要不良反应为血液学等无自觉症状不良事件，与TKI类药物不良反应谱不同，患者耐受性和依从性良好。</p>
治疗疾病基本情况	<p>1) 发病机制和临床表现： 大多数结直肠癌由息肉引起。过程起始于异常的腺窝，后演变为癌前病变（息肉），最终发展为结直肠癌，持续约10 - 15年；发病因素可能包括饮食因素、疾病因素、家族遗传因素和年龄等；结直肠癌患者可出现各种体征和症状，如隐蔽性或明显的直肠出血、排便习惯改变、贫血或腹痛；</p> <p>2) 疾病流行病学数据： 结直肠癌（CRC）发病率和死亡率分别位于中国恶性肿瘤第二位和第五位，超世界平均水平且逐年上升。2020年中国CRC新发病例55.5万，世标发病率为23.9/10万，死亡率为12.0/10万</p>
弥补未满足的治疗需求	<p>目前大于80%的mCRC患者无可干预靶点，不能接受精准治疗，治疗手段有限。朗斯弗®是目前转移性结直肠癌三线治疗唯一获批的标准化疗药物，高效、低毒，主要不良反应为血液学不良事件，与TKI类药物不良反应谱不同，患者使用朗斯弗®治疗耐受性和依从性较好。</p>

mCRC患者仍存在显著的未满足的需求，急需扩充三线及后线的可选药物

大陆地区发病率

23.9/10万

年发病患者总数

55.5万

结直肠癌发病率和死亡率突出，疾病负担严重

- 结直肠癌（CRC）发病率和死亡率分别位于中国恶性肿瘤第二位和第五位，超世界平均水平且逐年上升。2020年中国CRC新发病例55.5万，世标发病率为23.9/10万，死亡率为12.0/10万¹。五年存活率仅为32%，低于美国64%和欧洲41%²，表明治疗现状不理想。
- 约30%和40%患者在初诊时分别处于TNM III期和IV期，约50-60% CRC患者发生转移³。目前中国mCRC患者平均存活期仅2年⁴，严重影响患者生存率和生命质量⁵，带来巨大经济负担⁶。

结直肠癌三线治疗方案选择有限，未满足需求显著且迫切

- mCRC患者生存期的延长主要依靠多线的持续药物治疗⁷。
- 经一、二线治疗后进展的患者对已有药物存在一定耐药性，而三线治疗方案有限，2019版中国CSCO指南⁸提及：RAS和BRAF野生型mCRC患者可选择西妥昔单抗联合伊立替康或小分子激酶抑制类药物（TKI，即瑞戈非尼和呋喹替尼），RAS或BRAF突变型则只有2个TKI。
- 瑞戈非尼的临床试验均显示^{9, 10}：65岁以上亚组患者没有统计学显著获益；前线接受过靶向治疗的亚组患者未在试验中做明确要求或没有统计学显著获益；靶向药物的作用机制对前线治疗积蓄不良反应或本身有高血压疾病的患者缺乏较优的安全价值。因此，扩充mCRC患者三线及以后治疗可选药物的多样性尤其重要。

朗斯弗®安全性指标可控，不良事件类型不同于瑞戈非尼，对既往蓄积的不良反应有较优安全价值

- 朗斯弗®常见不良事件(AE)是骨髓抑制等无自觉症状不良事件，因AE导致的停药比例仅10%，与安慰剂相比严重AE的发生率基本一致，因此安全性指标可控。
- 朗斯弗®极少发生高血压，手足皮肤反应等不良事件，对既往治疗蓄积此不良反应患者有较优安全性价值。
- 真实世界研究进一步证实，朗斯弗®较瑞戈非尼药物的依从性更高，用药持久性更长，有更优安全性价值。

III期临床研究	常见三级及以上AE (≥5%)	AE导致治疗组的停药比例	治疗过程中的严重AE发生率 (治疗组 vs. 对照组)
TERRA ¹¹ 朗斯弗® vs 安慰剂	中性粒细胞减少症，白细胞减少症，贫血，淋巴细胞减少症，总胆红素增加	10%	23.2% vs. 23.0% (Δ=0.2%)
CONCUR ⁹ 瑞戈非尼 vs 安慰剂	高血压，手足皮肤反应，高胆红素血症，丙氨酸氨基转移酶升高，低磷酸血症，天冬氨酸氨基转移酶升高	14%	32% vs. 26% (Δ=6%)

真是世界研究	患者数 (研究时间)	研究终点	朗斯弗®	瑞戈非尼	p值
SHS ¹² 2018	3,055 (2014.10-2016.7)	用药依从性(MRR≥80%)*	84.5%	74.0%	p < 0.001
		用药持久性(治疗间隔≥45天)**	80.6%	62.7%	p < 0.001
IQVIA ¹³ 2019	730 (2015.10-2017.7)	用药依从性(MRR≥80%)*	87.1%	72.6%	p < 0.001
		用药持久性(治疗间隔≥45天)**	82.8%	68.0%	p < 0.001

* 药物依从性[使用药物占有率(MPR)和药物覆盖天数比例(PDC)作为评估指标，≥80%表示依从性高]

** 用药持久性[在固定时间段内持续使用某种药物，两次连续处方之间可有一定的间隔(即45天)]

朗斯弗®对比安慰剂具有显著疗效，能为65岁以上患者带来显著OS获益，对既往接受过靶向治疗患者获益更佳

- 朗斯弗®和瑞戈非尼与安慰剂相比都可以改善OS，但朗斯弗®能为65岁以上患者带来显著OS获益，对既往接受过靶向治疗患者也带来显著OS获益。
- 真实世界研究进一步肯定了朗斯弗®的临床价值，相较瑞戈非尼为患者带来更长的生存时间。

III期临床研究	RECOURSE ¹⁴ 朗斯弗® vs 安慰剂	TERRA ¹⁰ 朗斯弗® vs 安慰剂	CONCUR ⁹ 瑞戈非尼 vs 安慰剂	真实世界研究	患者数 (研究时间)	OS (月)		p值
						朗斯弗®	瑞戈非尼	
参与中心	美国，欧盟等114个中心	亚太30家中心	亚太25家中心					
纳入标准	患者既往接受过两种或以上化疗方案（氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂）后进展或不耐受	患者既往接受过两种或以上化疗方案（氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂）后进展或不耐受	患者既往接受过两种或以上治疗方案（包括氟尿嘧啶、奥沙利铂或伊立替康，不一定使用过靶向药物）					
纳入患者数	N=800	N = 406 (75%中国患者) 治疗组患者基线较差	N = 204					
统计设计	90%检验效力	90%检验效力	80%检验效力					
总体患者	OS HR (95%CI)=0.68 (0.58-0.81)	OS HR (95%CI)=0.79 (0.62-0.99)	OS HR (95%CI)=0.55 (0.40-0.77)					
65岁及以上患者	OS HR (95%CI)=0.62 (0.48-0.80) OS 显著改善	OS HR (95%CI)=0.45 (0.28-0.74) OS 显著改善	OS HR (95%CI)=0.61 (0.28-1.37) OS 没有显著改善	中国台湾 ¹⁵ 2022	125 (2015-2021)	9.2	6.8	p = 0.006
				日本 ¹⁶ 2020	7,279 (2013-2018)	10.2	6.4	p < 0.001
				日本 ¹⁷ 2018	550 (2014-2015)	7.7	6.4	p = 0.012
				日本 ¹⁸ 2020	134 (2014-2017)	11.4	9.9	p = 0.837
				法国 ¹⁹ 2020	237 (2017-2019)	9.5	6.8	p = 0.17
				意大利 ²⁰ 2020	140 (2018-2020)	7.5	6.8	(文中未报告)
既往接受过anti-VEGF或anti-EGFR治疗患者	OS HR (95% CI)=0.69 (0.45-1.05)	OS HR (95% CI)=0.67 (0.48-0.92) OS 显著改善	OS HR (95% CI)=0.78 (0.51-1.19) OS 没有显著改善	美国 ²¹ 2021	221 (2012-2017)	7.5	7.1	(文中未报告)

朗斯弗®获我国和国际外权威指南一致推荐为三线标准治疗

- 朗斯弗®随着在全球各地获批上市，相继得到了日本JSCCR²²、美国NCCN²³、欧洲ESMO²⁴等国际权威指南的一致推荐，作为mCRC患者三线或后续治疗方案。
- 中国《CSCO结直肠癌诊疗指南》自2020版，以1A类证据作出I级推荐，朗斯弗®列为mCRC三线标准治疗，与瑞戈非尼同等地位²⁵。



姑息治疗组三线方案：

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗 (RAS 和 BRAF 均野生型)	西妥昔单抗 + 伊立替康 (之前未行西妥昔单抗治疗) (1A类证据)； 瑞戈非尼 ^h (1A类证据)； 呋喹替尼 ^k (1A类证据)； 曲氟尿苷替玛嘧啶 ^l (1A类证据)	临床研究 ^j ； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ^m (2A类证据)	抗 HER2 治疗 (HER2 扩增) ⁿ (2B类证据)； 雷替曲塞 (既往未接受此治疗) (3类证据)； 最佳支持治疗； 其他局部治疗 (3类证据)
已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗 (RAS 或 BRAF 突变型)	瑞戈非尼 ^h (1A类证据)； 呋喹替尼 ^k (1A类证据)； 曲氟尿苷替玛嘧啶 ^l (1A类证据)	临床研究 ^j ； 免疫检查点抑制剂 (PD-1 单抗) (MSI-H 或 dMMR) ^m (2A类证据)	雷替曲塞 (既往未接受此治疗) (3类证据)； 最佳支持治疗； 其他局部治疗 (3类证据)； 伊立替康 + 西妥昔单抗 + 维莫非尼 (RAS 野生 / BRAF V600E 突变) ⁿ (2B类证据)； 达拉非尼 + 曲美替尼 + 西妥昔单抗 (RAS 野生 / BRAF V600E 突变) (2B类证据) ⁿ

CSCO 结直肠癌诊疗指南 (2020) 更新要点

1. 第 21 页，附录 2.2.3-3，根据 ESMO-2017 指南的直肠癌风险度分层，结合原文做了文字修正。注释由原来的 2 条增加为 3 条。更新 / 增加影像学部分的文献 [13]，[14]，[20-24]。
2. 第 27 和 28 页，2.3 章节，病理学诊断原则表格中，对腺瘤局部切除标本和根治术后标本的镜下检查增加“肿瘤出芽” (I 级推荐)；对根治术后标本增加“MSI”检测 (I 级推荐) 和“RAS+BRAF”基因突变检测 (II 级推荐)；转移性结直肠癌手术 / 活检标本增加“HER2 状态 and NTRK 融合检测” (III 级推荐)。更新注释 o，p，q 和 r。
3. 第 33 页，更新附表 2 结直肠癌 WHO 组织学分型和附表 3 组织学分级与组织学分型的关系。
4. 第 35 页，更新 / 增加病理学部分的文献 [5]，[7-24]。
5. 第 53 页，3.1.1.3 章节，术后辅助治疗的注释 g：基于 IDEA 研究结果，增加了高危 II 期 (除 T4) 患者可考虑 3 个月的 CapeOX 方案辅助化疗。补充文献 [5]。
6. 第 66 页，3.2.1.2 章节，潜在可切除组治疗的表格中，将所有的单纯两药化疗均从 I 级推荐改为 II 级推荐。
7. 第 70 页，3.2.1.2 章节，姑息治疗组二线方案和姑息治疗组三线方案中，对于 RAS 野生 / BRAF V600E 突变的患者增加达拉非尼 + 曲美替尼 + 西妥昔单抗的 III 级推荐。
8. 第 72 页，3.2.1.2 章节，姑息治疗组三线方案中增加由氟尿苷替玛嘧啶 (1A 类证据)，增加注释 1，增加文献 [13]。
9. 第 72 页，3.2.1.2 章节，姑息治疗组三线方案中增加抗 HER2 治疗 (HER2 扩增) (2B 类证据)，

朗斯弗®是目前转移性结直肠癌三线治疗唯一获批的标准化疗药物

朗斯弗®是唯一一个有循证医学证据可以给≥65岁老年患者带来生存获益的标准治疗药物

主要创新点	<p>朗斯弗®是目前转移性结直肠癌三线治疗唯一获批的标准化疗药物，可以降低mCRC患者疾病进展风险50%以上，而且在目前标准治疗中，朗斯弗®是唯一一个有循证医学证据可以给≥65岁老年患者带来生存获益的标准治疗药物；朗斯弗®主要不良反应为血液学等无自觉症状不良事件，与TKI类药物不良反应谱不同，患者耐受性和依从性良好。</p>
是否国家“重大新药创制”等科技重大专项支持上市药品	<p>否</p>
是否自主知识产权的创新药	<p>是</p>
药品注册分类	<p>化学药品5.1类</p>

申请将朗斯弗®列入《国家医保目录》 让更多mCRC患者接受安全、有效、便捷的治疗

结直肠癌是中国最高发难治的恶性肿瘤之一

年新发病例55.5万人，60%以上为老年患者

生存期的延长主要依靠多线药物的持续治疗，需扩充三线及后线的可选药物

朗斯弗®弥补药品目录短板

朗斯弗®在权威指南中与目录内瑞戈非尼具有同等推荐地位

可弥补目录内没有转移性结直肠癌（mCRC）**三线标准化疗药物**的空白

与目录内瑞戈非尼相比，朗斯弗®对于mCRC老年患者的生存获益更好

朗斯弗®临床管理便利

朗斯弗®口服片剂，门诊处方后患者可居家服药治疗

与目录内瑞戈非尼相比，朗斯弗®的服药依从性高，用药持久性更长

自2014年已先后在日本、北美和欧盟等全球102个国家和地区获批、上市，并已纳入各国医保

朗斯弗上市近3年，治疗约6000名中国mCRC患者

期待列入国家医保目录，用于更多中国mCRC患者的临床治疗

参考文献

1. SUNG H, FERLAY J, et al. CA Cancer J Clin, 2021,.
2. 张玥, 等. 中华流行病学杂志. 2015;36(7):709-14.
3. Lim HJ, et al. J Oncol Pract. 2009;5(4):153-8.
4. Luo HY, et al. Ann Oncol. 2016;27(6):1074-81.
5. 冯雅靖, 等. 中华流行病学杂志. 2016;37(6):768-72.
6. 刘成成, 等. 中国肿瘤. 2017;26(11):859-67.
7. Takeshi Kawakami, et al. Cancer Medicine. 2022;00:1-9.
8. CSCO结直肠癌诊疗指南 (2019年版)
9. Li Jin et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619-29.
10. Li Jin et al. JAMA June 26, 2018 Volume 319,.
11. Xu Jian et al. J. Clin. Oncol., 2018, 36(4): 350-358.
12. K Patel et al. Clin Colorectal Cancer. 2018 Sep;17(3):e531-e539
13. A. K Patel et al. The Oncologist 2019;24:1-1
14. Mayer Robert J, et al. N. Engl. J. Med., 2015, 372(20): 1909-19
15. Meng-Che H, et al. Frontiers in Oncology, Vol. 12, Article867546
16. Nakashima M, et al. Clin Colorectal Cancer. 2020;S1533-0028(20)30069-4
17. Fukuoka S ,et al. The Oncologist 2018;23:7-15
18. Misato Ogata et al. PLOS ONE. 2020,15(6): e0234314
19. Clélia Coutzac et al . Clin Colorectal Cancer ,2022
20. Vitale P, et al. Clin Colorectal Cancer. 2021 Sep;20(3):227-235.
21. Nuj K. Patel et al; The Oncologist 2021;9999
22. JSCCR结直肠癌治疗指南 (2019年版)
23. NCCN临床实践指南: 结直肠癌/直肠癌(2020版V2)
24. ESMO转移性结直肠癌患者管理指南 (2016年版)
25. CSCO结直肠癌诊疗指南 (2020年版)



大鹏药品信息咨询(北京)有限公司

TAIHO PHARMACEUTICAL OF BEIJING CO., LTD.