

晚期三线转移性结直肠癌口服化疗药的新选择

曲氟尿苷替匹嘧啶片

(首祈[®])

简称：TAS-102

正大天晴药业集团股份有限公司

1

基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性



- ◆ **通用名：曲氟尿苷替匹嘧啶片**
- ◆ **注册规格：**曲氟尿苷15mg与盐酸替匹嘧啶7.065mg；曲氟尿苷20mg与盐酸替匹嘧啶9.420mg
- ◆ **中国大陆首次上市时间：**2019-08
- ◆ **目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**3家
- ◆ **全球首个上市国家/地区及上市时间：**2014年，日本
- ◆ **是否为 OTC 药品：**否
- ◆ **说明书适应症/功能主治：**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/m²/次**，早晚餐后1小时内口服，每日两次，于每一个疗程的第1-5天和第8-12天口服，28天为一个疗程。持续服用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

疾病基本情况

- 伴随我国生活方式和饮食习惯的改变，我国结直肠癌发病率、死亡率均明显升高，防治形势不容乐观。
- 2020年，我国新发癌症病例约457万，其中结直肠癌发病率跃居**第二位**，每年新发人数达**55万**，**60%以上为老年患者**；
- 2020年我国癌症死亡病例约300万，其中结直肠癌新增**死亡人数28万**，居常见**癌症死亡原因第五位**。

临床未被满足需求

- 结直肠癌发病隐匿，复发率极高，患者生存期的延长主要依靠多线的持续药物治疗，**亟待扩充三线及后线的可选药物**。
- **目前后线治疗多为注射用药**，常用口服药多为5-FU和TKI类药物，持续使用**易产生耐药**，一定程度上限制了mCRC患者的用药选择和生存质量。

参照药品建议:瑞戈非尼片

选择理由

两者获批适应症完全相同

两者临床指南推荐适用范围和推荐等级完全相同

国外药经评价中最常用的参照药品

价格适宜

临床应用广泛

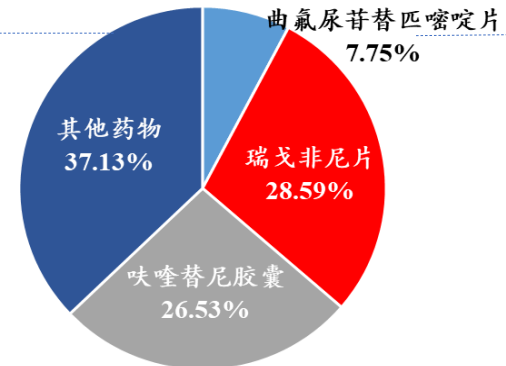
2016 ESMO转移性结直肠癌患者管理共识指南 ¹	2019 JSCCR结直肠癌治疗指南 ²	2022 NCCN结直肠癌/直肠癌临床实践指南 ^{3,4}	2022 CSCO结直肠癌诊疗指南 ⁵	2022 CACA中国恶性肿瘤整合诊治指南	中国结直肠癌诊疗规范 (2020年版)
mCRC三线治疗推荐					
瑞戈非尼(B级推荐)	瑞戈非尼(I级推荐)	瑞戈非尼(2A级推荐)	瑞戈非尼(I级推荐)	瑞戈非尼(推荐)	瑞戈非尼(推荐)
曲氟尿苷替匹嘧啶(B级推荐)	曲氟尿苷替匹嘧啶(I级推荐)	曲氟尿苷替匹嘧啶(2A级推荐)	曲氟尿苷替匹嘧啶(I级推荐)	曲氟尿苷替匹嘧啶(推荐)	曲氟尿苷替匹嘧啶(推荐)

五项国内外公开发表的药物经济学研究中，四项均选择瑞戈非尼作为对照方案。

国家 (发表年份)	日本 (2021)	日本 (2020)	美国 (2018)	英国 (2018)	日本 (2016)
瑞戈非尼		√	√	√	√
曲氟尿苷替匹嘧啶+贝伐珠单抗	√				

■ 瑞戈非尼片在2018年通过谈判纳入医保并已完成两次续约，价格已充分降低，目前价格仅为172.48元/40mg。

◆ 瑞戈非尼片纳入医保后市场得以充分放量，2022年在我国的销售额为8.54亿元，占据结直肠癌三线治疗药物中**近30%**的市场份额，得到了临床的广泛认可。



久首护 为爱祈福

曲氟尿苷替匹嘧啶自上市以来未发现任何新的安全性风险。

- 曲氟尿苷替匹嘧啶自上市以来，**未收到各国家或地区药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息。**
- 自注册获批以来，截至2023.06.30，未发生药品不良反应聚集性事件。

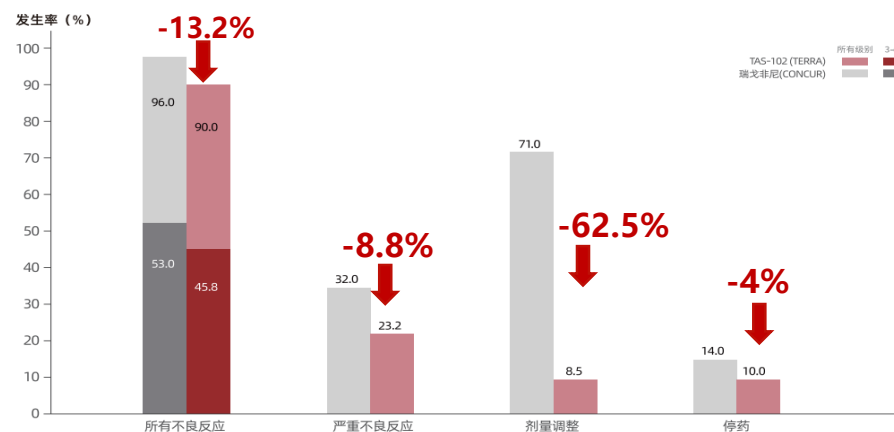
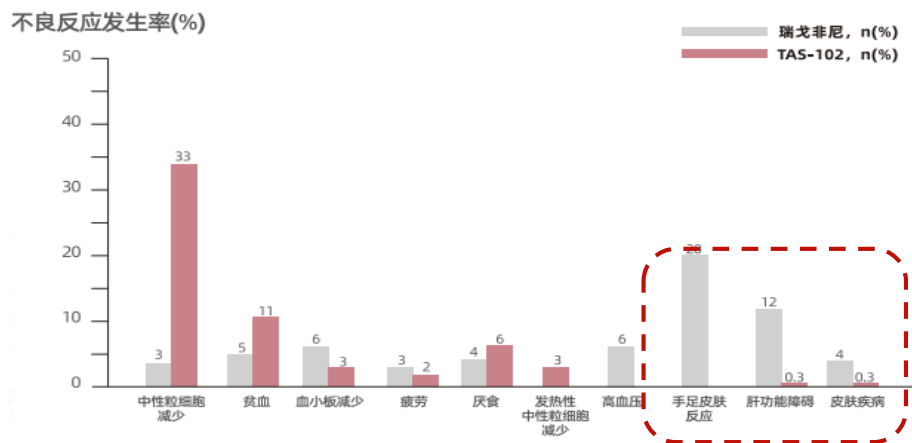
与瑞戈非尼相比，曲氟尿苷替匹嘧啶更加安全可控。

曲氟尿苷替匹嘧啶主要不良事件为**血液学毒性**，易于临床处理；
瑞戈非尼主要以**皮肤毒性、肝毒性**为主，临床较难处置。

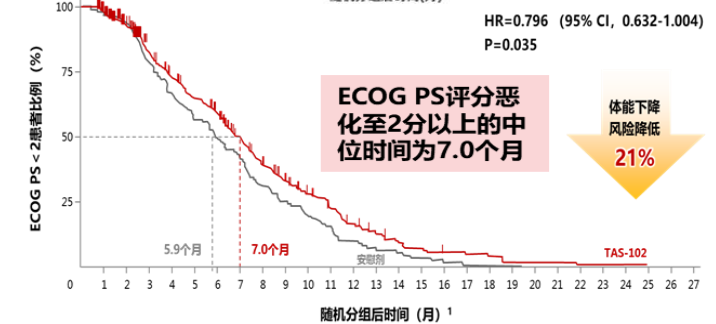
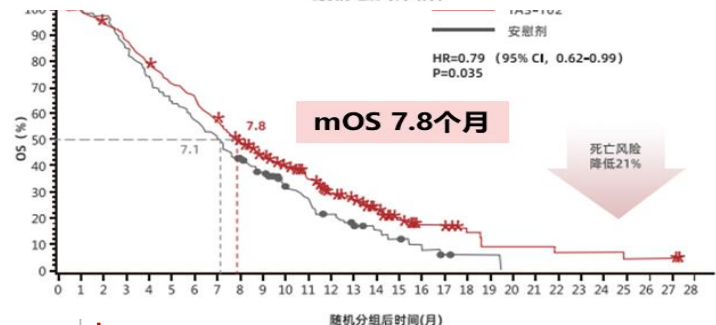
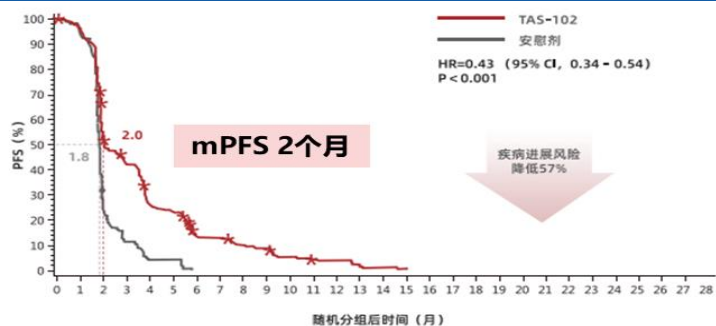
曲氟尿苷替匹嘧啶**整体不良反应表现优于**瑞戈非尼，
SAE的发生率、剂量调整及停药患者比例均低于瑞戈非尼。

REGOTAS研究：TAS-102 VS 瑞戈非尼的回顾性研究

CONCUR研究和TERRA研究汇总分析



显著降低mCRC患者疾病进展风险 (mPFS 2个月), 延长患者生存获益 (mOS 7.8个月), 患者体能下降风险降低21%

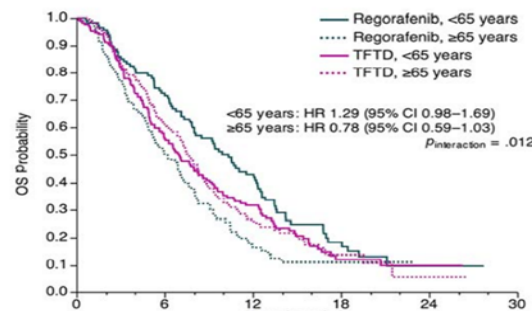


与瑞戈非尼相比的疗效优势:

1. 死亡风险下降62%，显著高于瑞戈非尼 (53%)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio		
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
1.2.1 Regorafenib								
Grothey, 2013	382	505	215	255	36.3%	0.58 [0.39, 0.86]		
Li, 2015	95	136	60	68	8.5%	0.31 [0.14, 0.70]		
Subtotal (95% CI)	477	641	275	323	44.8%	0.47 [0.26, 0.84]		
Total events: 477 (Experimental), 275 (Control); Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 1.81, df = 1 (P = 0.18); I ² = 45%; Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)								
1.2.2 TAS102								
Mayer, 2015	472	534	251	266	16.8%	0.45 [0.25, 0.82]		
Xu, 2018	116	271	93	135	29.7%	0.34 [0.22, 0.52]		
Subtotal (95% CI)	75	112	48	57	8.7%	0.38 [0.27, 0.52]		
Total events: 663 (Experimental), 392 (Control); Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.64, df = 2 (P = 0.73); I ² = 0%; Test for overall effect: Z = 5.96 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)								
Total events	1140	1558	667	781	100.0%	0.43 [0.34, 0.55]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.07, df = 4 (P = 0.40); I ² = 2%; Test for overall effect: Z = 6.81 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.44, df = 1 (P = 0.51), I ² = 0%								

2. 65岁以上老年患者mOS 7.7个月，优于瑞戈非尼 (7.0个月)



曲氟尿苷替匹嘧啶组在 ≥65岁患者获益更大 mOS (7.7个月 vs 7.0个月)

Number at risk	0	6	12	18	24	30
Regorafenib, <65 years	116	77	42	11	2	0
Regorafenib, ≥65 years	107	49	13	5	0	0
TFTD, <65 years	171	88	42	8	2	0
TFTD, ≥65 years	156	87	29	8	1	0

长久首护 为爱祈福

获得国内外权威指南一致推荐用于结直肠癌三线治疗

诊疗指南/规范名称	推荐意见
 <p>2023 CSCO结直肠癌诊疗指南</p>	<p>作为初始不可切除转移性结直肠癌姑息治疗组三线治疗的I类推荐 (IA级证据)</p>
 <p>2023 NCCN结肠癌/直肠癌诊疗指南</p>	<p>推荐作为接受所有可用方案治疗失败患者的治疗选择</p>
 <p>2022 CACA中国恶性肿瘤整合诊治指南</p>	<p>作为姑息三线及三线以上不可切除结肠癌肝转移治疗推荐</p>
 <p>2020 国家卫生健康委员会 中国结直肠癌诊疗规范</p>	<p>推荐用于复发/转移性结直肠癌全身系统三线及三线以上治疗</p>
 <p>2019 JSCCR结直肠癌治疗指南</p>	<p>推荐用于不可切除的结直肠癌的三线及以上治疗</p>
 <p>2016 ESMO共识指南： 转移性结直肠癌患者的管理</p>	<p>推荐作为治疗难治性转移结直肠癌患者三线治疗的新选择</p>

TAS-102具有**独特的四重作用机制**，抗肿瘤作用**全面、高效、持久**。

由胸苷类似物**曲氟尿苷**以及胸苷磷酸化酶抑制剂**替匹嘧啶**按照摩尔比1:0.5组成

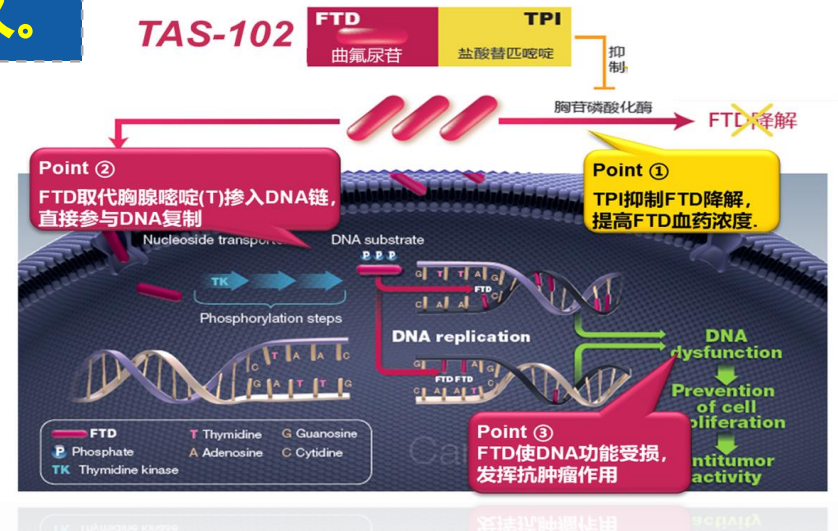
曲氟尿苷

+

替匹嘧啶

- ①取代胸腺嘧啶掺入DNA链中，干扰DNA合成并抑制细胞增殖。
- ②使DNA功能受损，从而发挥抗肿瘤活性。

- ①作用于胸苷磷酸化酶抑制曲氟尿苷的代谢，从而增加其血药浓度。
- ②抑制胸苷磷酸化酶（TP）活性，抵抗5-FU耐药。



可以**避免**氟尿嘧啶（5-FU）、酪氨酸激酶抑制剂（TKI）类药物持续使用产生的**耐药**。

为难治性mCRC或**对标准化疗不耐受**的患者提供了**口服化疗药**的新选择。

相较瑞戈非尼，安全性更好，对于**≥65岁老年患者生存获益更大**，提供安全用药新选择。

口服制剂，使用更加便捷，可提高患者依从性，降低药品贮存、转运和管理成本。

疾病负担重

- 2020年我国结直肠癌每年新发人数达**55万**，发病率跃居所有癌症**第二位**，60%以上为老年患者，新增死亡人数**28万**，居常见癌症死亡原因的**第五位**。
- 结直肠癌发病隐匿，复发率极高，患者生存期的延长主要依靠多线的持续药物治疗，亟待扩充三线及后线的可选药物。

符合保基本原则

- **价格费用远低于参照药瑞戈非尼**。若纳入医保目录，有望进一步减轻患者负担，进一步提高晚期结直肠癌患者的医疗保障水平。
- 若纳入医保目录，可替代目录内其他晚期mCRC治疗药物，不会额外增加医保基金支出，且可提高医保基金的使用效率。

弥补目录短板

- **可填补目录内结直肠癌三线治疗口服化疗药的空白**。
- 为难治性mCRC或对标准化疗不耐受的患者以及对氟尿嘧啶、TKI类药物耐药的转移性结直肠癌患者，尤其是65岁以上老年患者提供更好更优的化疗选择，加强了结直肠癌患者的用药保障。

临床管理难度小

- 晚期三线转移性结直肠癌诊疗路径清晰，不会增加医保经办审核的难度。
- **适应症明确，不容易发生临床滥用或超适应症使用的风险**。
- 作为口服化疗制剂，使用便捷，患者依从性高。

**恳请您支持曲氟尿苷替匹嘧啶片纳入医保，
惠及更多晚期结直肠癌患者！**

