

注射用维泊妥珠单抗/Pola (优罗华®)

全球 **First in Class** CD79b靶向的**第三代ADC**

弥漫大B细胞淋巴瘤**二十年**来首次**突破**、**三倍**生存获益

FDA和EMA双认证***突破性疗法**

上海罗氏制药有限公司

目录

CONTENTS

① 基本信息

② 有效性

③ 安全性

④ 创新性

⑤ 公平性

弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是侵袭性强且有治愈机会的恶性肿瘤，但二十余年无突破性的药物治疗进展，直至维泊妥珠单抗的出现

维泊妥珠单抗基本信息

适应症:

- ① **一线DLBCL**: 本品联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松适用于治疗既往未经治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人患者
- ② **复发/难治DLBCL**: 本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗适用于**不适合接受造血干细胞移植**的复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人患者

• 目前大陆地区同通用名药品的上市情况: **无**

• 用法用量: 1.8mg/kg, 21天/周期, **固定周期: ≤6个周期**

• 注册规格: 30mg/瓶, 140mg/瓶 (未上市)

• 中国大陆获批时间: 2023年1月

• 全球首个上市国家及时间: 美国, 2019年6月

• 专利期: 2028年

• 是否为OTC药品: 否

弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 概况

恶性程度高

- “DLBCL是侵袭性淋巴恶性肿瘤、分型复杂、异质性强, **不治疗的中位生存期仅约为6个月**”¹ 《CDE技术审评报告》

治疗目标: 治愈

- DLBCL是**可治愈性疾病**¹⁻² 《CDE技术审评报告》《世界卫生组织》
- 依赖药物治疗, 但当前目录内缺乏DLBCL创新药

“20余年...既往未经治疗 DLBCL 患者治疗选择没有进展”
《CDE技术审评报告》

- 考虑到疾病可治愈, 医疗资源投入优先级高

发病率及发病人数

- 据GLOBOCAN 2020年统计数据推算DLBCL发病率^{#3}: **3.02/10万**
- 充分考虑就诊率、治疗率等, 推算我国每年新发患者数约: **2.89万人**

维泊妥珠单抗填补了临床治疗空白，指南指出其适用人群中3/4患者无标准治疗药物，因此建议无参照药

参照药：无

- First in class⁴**：维泊妥珠单抗为**首个CD79b靶点**的ADC药物，目录内无同作用靶点及药理药物
- 填补临床及目录空白**：指南指出DLBCL一线中高危患者**无标准治疗⁵**；不适合移植复发/难治患者，目录内**无标准治疗药物**

一线DLBCL患者

低危患者

(IPI=0或1分且年龄≤60岁)

利妥昔单抗联合化疗方案
(R-CHOP)

中高危患者

(IPI≥2分，或老年或ABC亚型等)

无标准治疗药物

- 当前治疗模式下，近约50%的患者初治后进展/复发⁶，无法实现治愈
- R-CHOP对初治患者中的高IPI评分、老年、Non-GCB表型、双打击淋巴瘤、双表达淋巴瘤等中高危亚型**治疗效果较差⁷**
- CSCO等指南指出“年轻高危或中高危患者，此前尚**无标准治疗方案，首选进入临床试验⁵**”

复发/难治DLBCL患者

具备移植条件且
治疗后达CR或PR

造血干细胞移植

不具备移植条件或
治疗后仍为SD或PD

CAR-T治疗
临床试验等

无标准治疗药物

- 仅不足**25%**二线患者实际接受移植¹
- 由于年龄、合并症等，大多R/R患者不符合移植条件，除CAR-T外，**当前无标准治疗药物¹**

与已上市的其他靶点相比，维泊妥珠单抗是唯一CD79b靶点，唯一带来一线和复发难治双重突破性获益的药物



治疗方案	适应症	医保	主要研究有效性
维泊妥珠单抗方案	DLBCL (远小于利妥昔单抗适应症)	暂未	优效 试验
利妥昔单抗联合化疗	DLBCL、CLL、FL、RA ⁸	是	-
瑞帕妥单抗联合化疗	IPI评分为0-2分CD20阳性DLBCL	暂未	非劣效 利妥昔单抗 ⁹
泽贝妥单抗联合化疗	CD20阳性DLBCL非特异性 ¹⁰	暂未	非劣效 利妥昔单抗 ¹¹

治疗方案	适应症	医保	主要研究疗效结论
维泊妥珠单抗方案	R/R DLBCL	暂未	最佳完全缓解率57.5%
阿基仑赛注射液	3L DLBCL等 ¹²	暂未	完全缓解率42%~54% ¹²
瑞基奥仑赛注射液	3L DLBCL等 ¹³	暂未	最佳完全缓解率55.3% ¹⁴

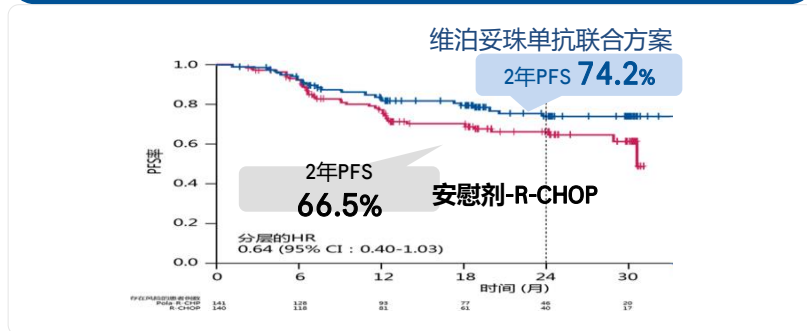
维泊妥珠单抗是一线DLBCL二十年来唯一实现突破性获益的治疗方案，亚洲亚组进展、复发或死亡风险下降36%，高危人群获益趋势更佳，国内外权威指南一类推荐

CDE技术审评报告¹:

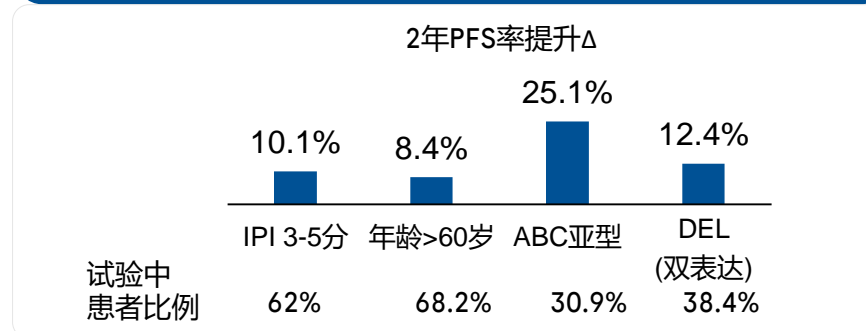
- ...审评认为维泊妥珠单抗 (pola) +R CHP **可以带来更具优势的PFS**，...患者有**更高的缓解质量**
- ...如果存活两年而没有复发，则极有可能经历接近正常的预期寿命

新英格兰医学杂志(NEJM)¹⁵发表随机、双盲、多中心、安慰剂对照国际III期研究 (POLARIX) 近二十年来唯一优于R-CHOP方案研究结果:

亚洲人群¹⁵⁻¹⁶:
两年PFS率提升 Δ 7.7%，疾病进展、复发或死亡 风险下降36%



伴高危因素人群^{15,17}:
获益趋势更佳, 两年PFS最高提升了25.1%



国内外权威指南推荐:



2023
CSCO指南 1A类、I级推荐⁵



2023
NCCN指南 I类、优选推荐¹⁸

维泊妥珠单抗方案将复发难治患者mOS延长至12.4个月，三倍提升，死亡风险下降58%，国内外指南权威推荐

CDE技术审评报告¹⁹:

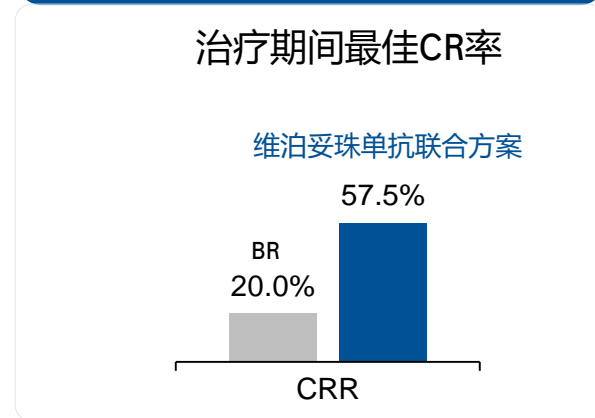
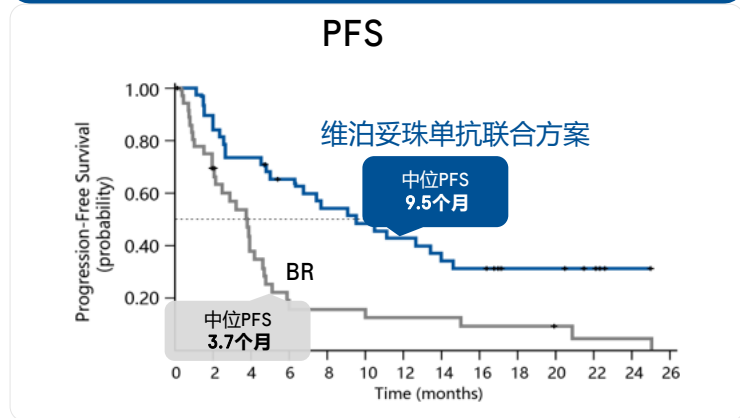
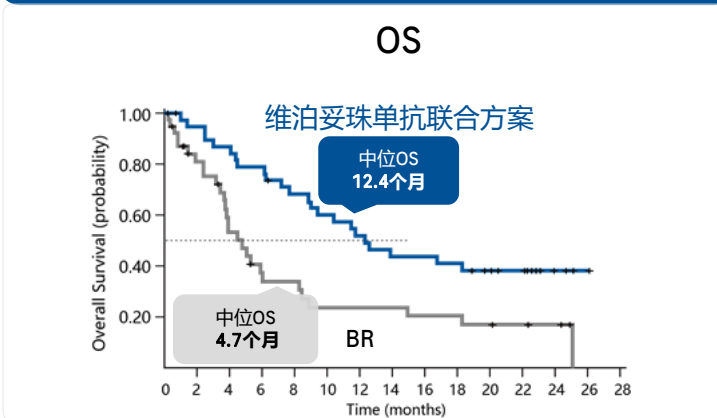
- 对于不适合干细胞移植的复发/难治患者，**没有公认的标准治疗方案...**
- ...可明显改善长期生存获益，...，早期获得的缓解率可以转换为长期生存获益**

全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照GO29365研究²⁰: 相较于对照组 (安慰剂+BR)，维泊妥珠单抗联合BR:

mOS提升至12.4个月 vs 对照组4.7个月

mPFS提升至9.5个月 vs 对照组3.7个月

最佳CR率57.5% vs 对照20.0%



近三倍生存获益

死亡风险下降58%

国内外权威指南推荐:



2023
NCCN指南 优选推荐¹⁸

维泊妥珠单抗安全性可控 “增效不增毒”

目 CDE 技术评审报告^{1,19} “安全性可控，耐受性更好”

- “各治疗组间导致任何治疗终止的 AE 发生率相当，维泊妥珠单抗 (pola) + R CHP 组导致任何剂量降低的 **AE 发生率较低**，表明 pola + R CHP 组耐受性与 R-CHOP 组相当**且耐受性更好**。未发现任何新的安全性信号。”
- “维泊妥珠单抗联合BR方案对比BR方案，安全特征**均相当且可控**。”

说明书收载的安全性良好²¹

【说明书无黑框警告】

【老年用药】

- 年龄对于本品的药代动力学**没有影响**；在≥ 65 岁患者与较年轻患者之间未观察到安全性或有效性存在总体差异
- 老年患者**无需剂量调整**

【特殊人群】

- 轻度肝功能损害患者**无需调整本品剂量**
- 肾功能损害患者：肌酐清除率 (CrCL) ≥ 30 mL/min 的患者**无需调整本品剂量**

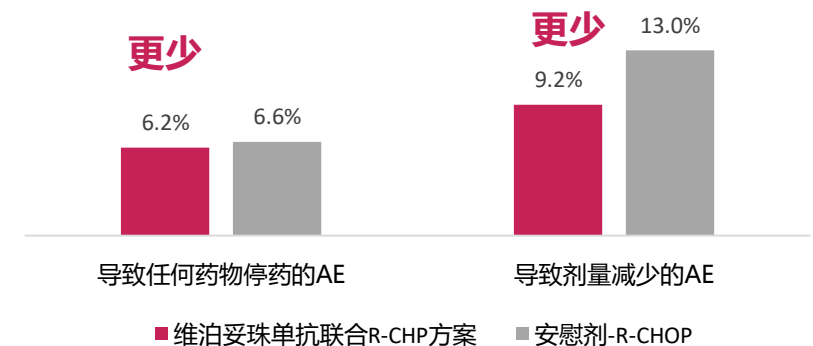
全球不良反应监测良好²²

维泊妥珠单抗自2019年在全球上市以来，已在全球范围证实安全可控

- 上市后全球安全性数据库观察到的安全性特征与临床试验中观察到的安全性特征一致
- 各国家或地区药监部门**五年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息等**

与目录内同治疗领域药品相比安全性良好

- 相比R-CHOP组，维泊妥珠单抗联合方案耐受性良好¹⁵



- 相比BR组，维泊妥珠单抗联合方案中更多患者完成了计划治疗周期，因发生疾病进展导致的提前停药患者例数**更少**²⁰

维泊妥珠单抗是首个CD79b靶点、最新的第三代“魔法核弹”ADC，旁观者效应增效的同时安全性可控，为临床突破提供有力基础

经三代技术升级，第三代ADC具有更好的稳定性、更佳的药代动力学数据、与更高的抗肿瘤效力²³

首个CD79b靶点

- B细胞谱系高度特异性²⁴，可快速内吞²⁵
- > 95%的DLBCL患者表达²⁰，层层筛选后少数可成药的靶点
- Fc段突变工程化改造的抗体^{26,27}

覆盖最广泛表达的DLBCL靶点

- 精准靶向DLBCL肿瘤细胞
- 协同提升CD20表达²⁸，1+1 > 2
- 安全，改造抗体减少非预期免疫效应及CRS风险^{26,27}

创新靶点及机制

THIOMAB™专利技术第三代定点偶联^{29,30}

- 首次将半胱氨酸工程化抗体用于生物治疗开发³⁰
- 结合位点均一、药物抗体比DAR均一^{31,32}

突破性临床获益

高度同质且稳定的ADC³¹⁻³³

- DAR均值为3.5（属于较理想的DAR: 2-4）^{34,35}
- 可实现疗效/安全性的最佳平衡³⁴⁻³⁷

强效细胞毒药物，可发挥旁观者效应³⁸⁻⁴⁰

- 100-1000倍的效力提升
- 高效发挥旁观者效应

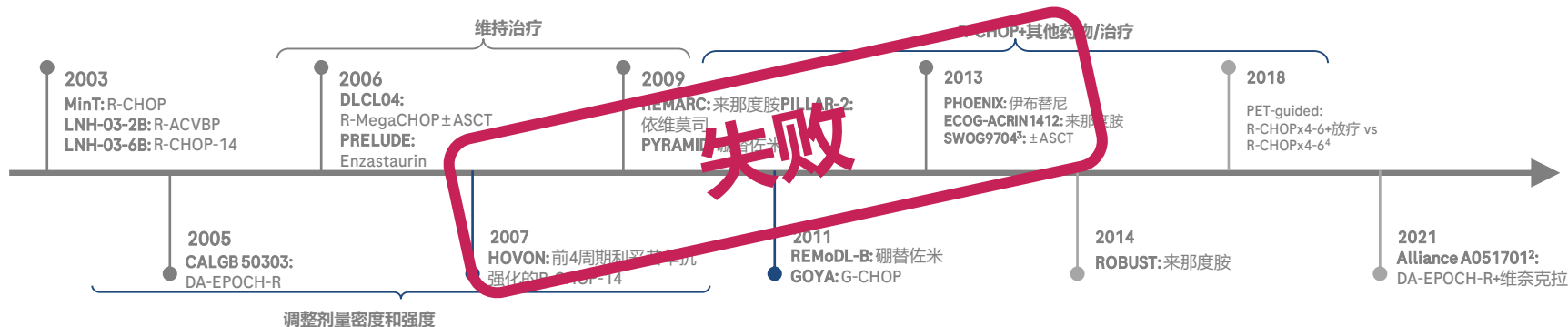
抗肿瘤细胞活性强

- MMAE细胞毒性强，可发挥旁观者效应，强效杀伤

维泊妥珠单抗实现创新技术升级，获FDA和EMA双“突破性疗法”认定*、NMPA优先审评

二十年来R-CHOP+X方案的大型临床试验**唯一**阳性优效结果，意义非同一般

- 过去二十年来，科学家试图通过增加强化、巩固、维持治疗，或将某一新药加入R-CHOP方案等提高DLBCL一线效果，均以失败告终⁴¹⁻⁴⁴



- 维泊妥珠单抗研发克服多重难关，是首次在一线治疗中获得成功的突破性创新药物
- 是第三代ADC**代表药物**⁴⁵，意义非凡

基于卓越的疗效和迫切的临床需求，在全球范围内被授予：

优先审评资格

NMPA⁴⁶、FDA⁴⁷、EMA³⁵



突破性疗法认定*

FDA⁴⁷、EMA³⁵



孤儿药资格

FDA⁴⁷、EMA⁴⁸



NMPA CDE受理的注册分类^{1,19}：

“具有明显的临床优势”生物制品2.2

生物制品3.1

*此处突破性疗法认定具体指:美国FDA的BTD认定和欧盟EMA的PRIME认定

维泊妥珠单抗填补目录内一线中高危及复发/难治患者无标准药物治疗方案的空白，是临床及患者亟需的新基石，提升治愈助力健康中国2030愿景

● 弥补目录短板 —— “First in class” CD79b靶点ADC

- 当前目录内DLBCL一线中高危患者及复发/难治患者缺乏标准治疗，仅有已上市二十多年的利妥昔单抗^{5,49}
- 维泊妥珠单抗是**首个具有双重突破性获益的DLBCL创新药**，填补目录内一线中高危患者及复发/难治患者无标准药物治疗方案的**空白**

● 符合保基本原则 —— 临床急切需求的治疗新基石方案

- 提升一线治愈机会、让复发/难治患者有药可用，是**临床及患者重要且迫切的未满足需求**
- 基于卓越的疗效和良好的安全性，维泊妥珠单抗已成为**临床治疗的新基石方案**

● 临床管理难度低 —— 精准靶向，临床滥用风险小

- 精准靶向DLBCL高表达的CD79b靶点，适用人群明确
- 诊疗路径清晰，处方依据确凿，临床**滥用风险较小**

● 公共健康影响显著 —— 提升肿瘤治愈机会，助力健康中国2030

- DLBCL属于可治愈的疾病，可治愈肿瘤值得医疗资源投入
- 维泊妥珠单抗方案用于一线DLBCL可在10年内将**二线治疗需求降低27%**⁵⁰，**减少复发/难治超6万患者**；减少社会劳动生产力损失

参考文献

1. 注射用维泊妥珠单抗(JXSS2101034-35)申请上市技术评审报告.
2. WHO guide for Effective Programs: Cancer Control--Knowledge into Action.
3. Non-Hodgkin lymphoma - Global Cancer Observatory.
4. Genentech: Press Releases | Wednesday, Apr 19, 2023.
5. CSCO淋巴瘤诊疗指南2023.
6. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2; 2016(1):366-378.
7. Smith SM. Treatment of aggressive B-cell lymphomas. Hematol Oncol. 2017;35 Suppl 1:84-87
8. 利妥昔单抗注射（美罗华®、汉利康®、达伯华®）说明书.
9. 瑞帕妥单抗注射液（CXSS1900047-49）申请上市技术审评报告.
10. 国家药监局批准泽贝妥单抗注射液上市
<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20230517152922112.html>
11. 泽贝妥单抗注射液<https://www.bioraypharm.com/index.php?m=content&a=index&classid=5&id=26>
12. 阿基仑赛注射液(CXSS2000006) 申请上市技术审评报告
13. 瑞基奥仑赛注射液（CXSS2000036） 申请上市技术审评报告
14. YPSW202200290-W1(PPT)-瑞基奥仑赛注射液
15. Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363.
16. Yuqin Song., ASCO 2022 poster, No. 7558.
17. Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363. Supplementary Appendix
18. NCCN-B细胞淋巴瘤指南2023 V4.
19. 注射用维泊妥珠单抗（JXSS2101036-37） 申请上市技术审评报告.
20. Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
21. 注射用维泊妥珠单抗说明书,2023年1月10日版.
22. 2019-2022定期利益-风险评估报告PBRER.
23. Nat Rev Drug Discov. 2017 May;16(5):315-337.
24. Clin Hematol Int. 2021 Mar; 3(1): 21-26.
25. Hammood M, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(7):674
26. McDonagh CF, et al. Mol Cancer Ther. 2008 Sep;7(9):2913-23.
27. Xu D, et al. Cell Immunol. 2000 Feb 25;200(1):16-26.
28. Kawasaki N, et al. Br J Haematol . 2022 Oct 199(2) 245-255.
29. Sochaj AM, et al. Biotechnol Adv. 2015 Nov 1;33(6 Pt 1):775-84.
30. Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 1305-1353. 10.1039/DOCS00310G.
31. Bhakta S, et al. Methods Mol Biol. 2013;1045:189-203
32. 2014 Jan-Feb;6(1):34-45. doi: 10.4161/mabs.27022.
33. 2015 Nov 1;33(6 Pt 1):775-84. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.05.001.
34. Fu Z, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):93.
35. Assessment report: Polivy. - European Medicines Agency.
36. Qiu D, et,al. MAbs. 2021 Jan-Dec;13(1):1974150.
37. Biosci Rep. 2015 Aug; 35(4): e00225.
38. Peters C, Brown S. Biosci Rep. 2015 Jun. 12;35(4):e00225. doi:10.1042/BSR20150089
39. Burke JM, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Oct;13(10):1073-1083.
40. Tarantino P, et al. CA Cancer J Clin. 2021;10.3322/caac.21705.
41. Lue JK, et al. Lancet Haematol. 2020;7(11):e838-e850.
42. Jeremy S, et al. 2021 ASH Oral 523.
43. Stiff PJ, et al. N Engl J Med. 2013;369:1681-90.
44. Lamy T, et al. Blood 2018;131:174-81.
45. Fu, Z., et al. Sig Transduct Target Ther 7, 93 (2022).
46. 2021年12月21日, 国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 官网显示.
<https://www.pharmcube.com/index/news/article/8539>.
47. FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for diffuse large B-cell lymphoma.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.
48. Polivy | European Medicines Agency - European Union.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
49. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022年）
50. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 6645-6647. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157904>.