



马来酸吡咯替尼片

(艾瑞妮[®])

江苏恒瑞医药股份有限公司

目录

1

药品基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

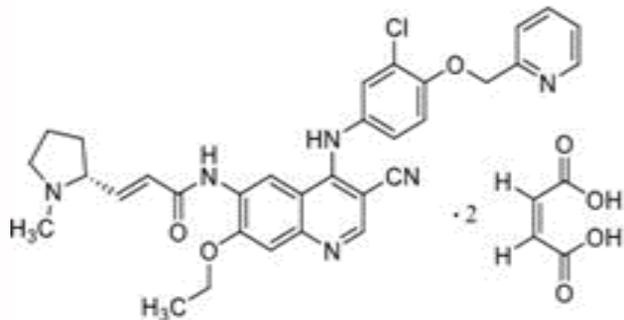
5

公平性



全面抑制
恒久获益

1. 药品基本信息



分子式: $C_{32}H_{31}ClN_6O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

【适应症】

本品联合卡培他滨，适用于治疗表皮生长因子2（HER2）阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。（**医保目录内**）

本品联合曲妥珠单抗及多西他赛，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

（新增适应症）

【用法用量】口服，400mg，每日一次，每21天为一个周期。

通用名称：马来酸吡咯替尼片

注册规格：按 $C_{32}H_{31}ClN_6O_3$ 计(1)80mg；(2)160mg

是否独家：独家品种

中国大陆首次上市时间：2018年（优先审评）

新增适应症上市时间：2022年5月

参照药建议：帕妥珠单抗注射液

HER2+乳腺癌疾病及治疗现状

- 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率高达**59/10万**¹，其中**23.6%**²为HER2阳性乳腺癌患者。
- 目前通过采用**综合治疗**手段，乳腺癌已成为疗效最佳的实体肿瘤之一³，**新辅助治疗**是乳腺癌综合治疗中非常重要的组成部分，以降期手术、降期保乳、降期保腋窝和体内药敏等为主要目标⁴。
- HER2+乳腺癌新辅助已由“H”单靶进入到**双靶**时代，新的双靶方案将**打破国内仅“H+P”一种双靶方案可选择的局面**，为患者提供**新的治疗选择**。

全面抑制
恒久获益

1. World health organization. Estimated number of new cases in 2020, China, females, all ages[EB/OL].
2. Parise C, Caggiano V. J Breast Cancer. 2016 Jun;19(2):112-21. Epub 2016 Jun 24.
3. CSCO乳腺癌诊疗指南（2022）
4. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识（2022年版）

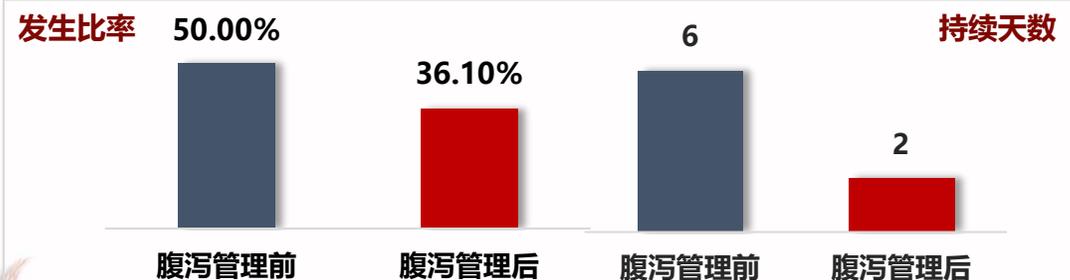
2. 安全性

新辅助三期临床试验 (PHEDRA研究) 显示¹:

- 最常见不良反应为腹泻
- 积极的洛哌丁胺管理, 可有效降低腹泻发生

常见不良反应事件(≥3 级不良事件)

	吡咯替尼+曲妥珠单抗 +多西他赛	曲妥珠单抗+多西他赛
整体	71.3%	37.3%
腹泻	44.4%	5.1%
WBC 计数减少	16.3%	13.6%
呕吐	12.9%	1.1%
贫血	6.2%	1.1%
低钾血症	5.1%	0



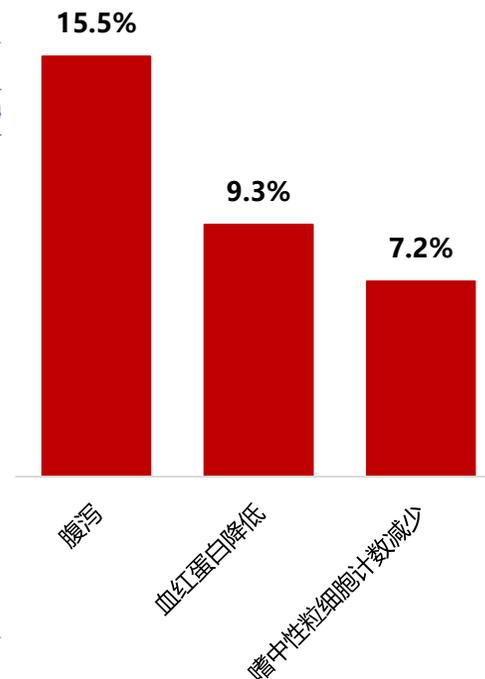
吡咯替尼新辅助多中心回顾分析显示²

在真实世界的新辅助使用过程中, 3级腹泻发生率15.5%

TABLE 4 | Treatment-related adverse events before surgery.

Events, n (%)	Patients (N = 97)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4
Diarrhea	62 (63.9)	15 (15.5)	0
Hemoglobin decreased	57 (58.6)	9 (9.3)	0
ALT increased	36 (37.1)	2 (2.1)	0
Nausea	34 (35.1)	4 (4.1)	0
Neutrophil count decreased	31 (32.0)	7 (7.2)	1 (1.0)
White blood cell count decreased	30 (30.9)	4 (4.1)	0
Vomiting	28 (28.9)	4 (4.1)	0
AST increased	28 (28.9)	0	0
Hypokalemia	23 (23.7)	2 (2.1)	2 (2.1)
Fatigue	23 (23.7)	2 (2.1)	0
Platelet count decreased	22 (22.7)	0	2 (2.1)
Creatinine increased	13 (13.4)	0	0
Hand-foot syndrome	7 (7.2)	0	0
Hypomagnesemia	7 (7.2)	0	0
Hyponatremia	4 (4.1)	0	0
Pain	2 (2.1)	0	0
Febrile neutropenia	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Upper respiratory infection	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Weight loss	1 (1.0)	0	0

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase.



*来自21个中心的97例吡咯替尼新辅助患者真实世界数据

全面抑制
恒久获益

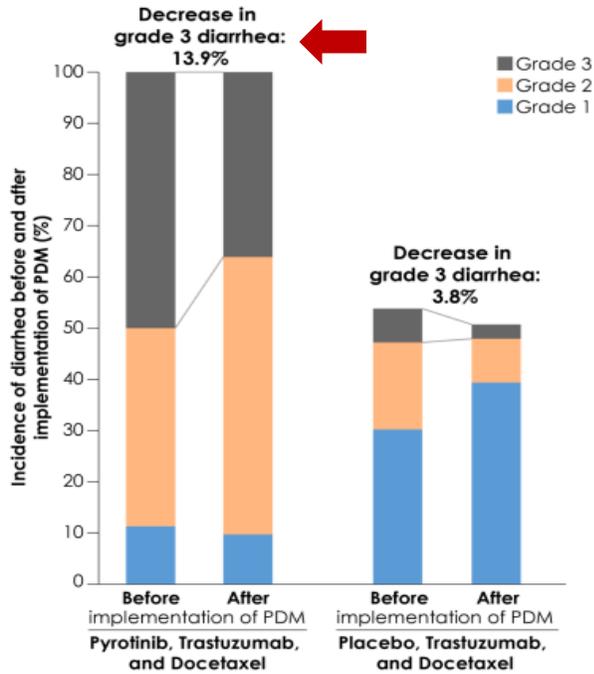
1. Wu J, et al. 2021.SABCS.PD8-08

2. Mao, Xiaoyun et al. Frontiers in oncology vol. 12 855512. 7 Apr. 2022

2. 安全性

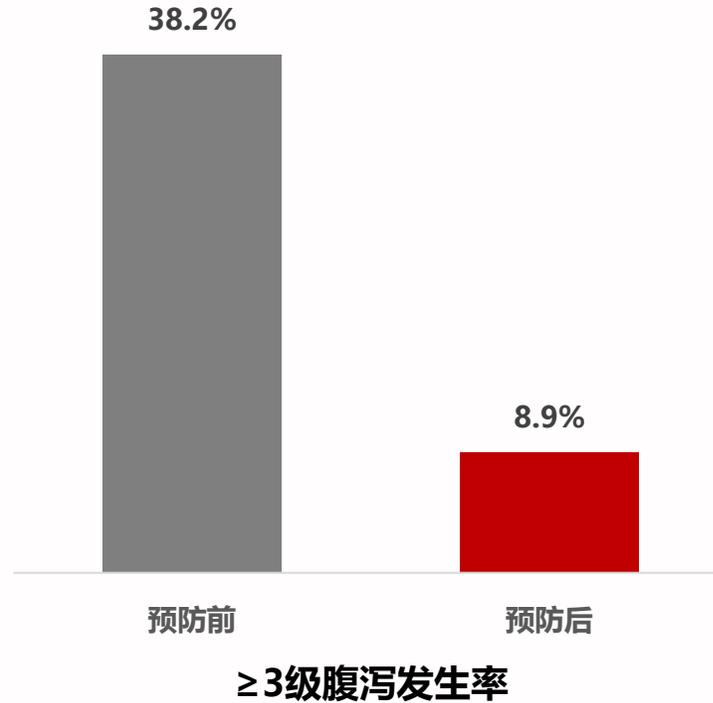
使用洛哌丁胺进行积极的腹泻预防，尤其是一级预防，可显著降低3-4级腹泻发生（降至8.9%）

2021SABCS研究报道 (PHEDRA研究)： 洛哌丁胺积极预防可大幅降低吡咯替尼3-4级腹泻发生



*基于伦理考量，PHEDRA双臂研究无法进行洛哌丁胺一级预防

2021SABCS研究报道 (PANDORA研究)： 洛哌丁胺一级预防可大幅降低吡咯替尼3-4级腹泻发生



TKI不良反应管理共识 推荐使用洛哌丁胺进行止泻处理

中华肿瘤杂志 2020年10月第42卷第10期 Chin J Oncol, October 2020, Vol.42, No.10

·指南与规范·

乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识

王碧芸¹ 葛睿² 江泽飞³ 中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会共识专家组
¹复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 上海 200032; ²复旦大学附属华东医院普外科, 上海 200040; ³解放军总医院第五医学中心乳腺肿瘤科, 北京 100071
 王碧芸和葛睿对本文有同等贡献
 通信作者: 江泽飞, 解放军总医院第五医学中心乳腺肿瘤科, 北京 100071, Email: jiangzefei@csc.org.cn

【摘要】 人表皮生长因子受体2(HER-2)相关酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是治疗HER-2阳性乳腺癌的靶向药物, 拉帕替尼、吡咯替尼和奈拉替尼已在中国获批用于临床乳腺癌的治疗。TKI药物常见不良反应包括腹泻、药物性肝损伤、恶心、呕吐、皮肤毒性、心脏毒性和口腔黏膜炎等。中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会专家组总结了TKI药物常见不良反应的发生率和特征, 评估了不良反应发生的症状和分级, 参考国内外研究进展并结合临床经验制定了相应的预防和治疗措施, 旨在为临床医师提供切实可行的管理策略, 推进国内乳腺癌TKI不良反应的管理, 提高患者的依从性和治疗疗效。
【关键词】 乳腺癌; 人表皮生长因子受体2; 酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应; 专家共识
 DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200805-00711

Expert consensus on the management of adverse events of ErbB family tyrosine kinase inhibitors in breast cancer
 Wang Biyun¹, Ge Rui², Jiang Zefei³, Breast Cancer Expert Group of Chinese Society of Clinical Oncology
¹Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of General Surgery, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Department of Breast Oncology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China
 Corresponding author: Jiang Zefei, Department of Breast Oncology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China, Email: jiangzefei@csc.org.cn

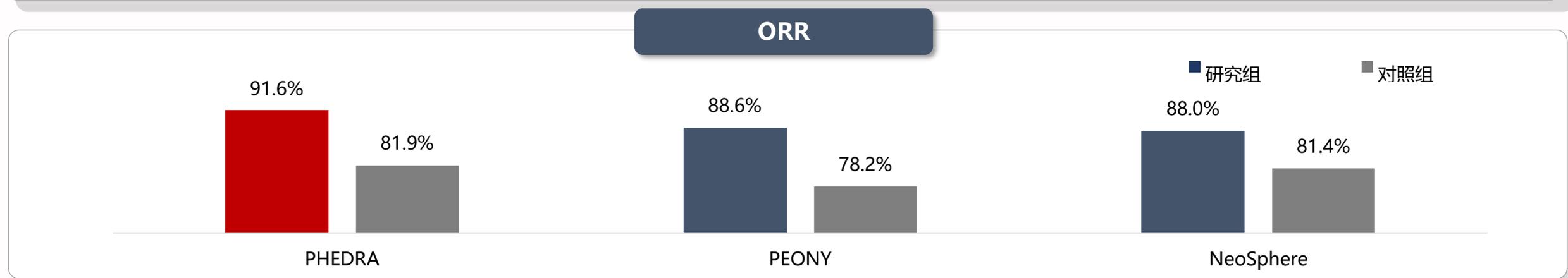
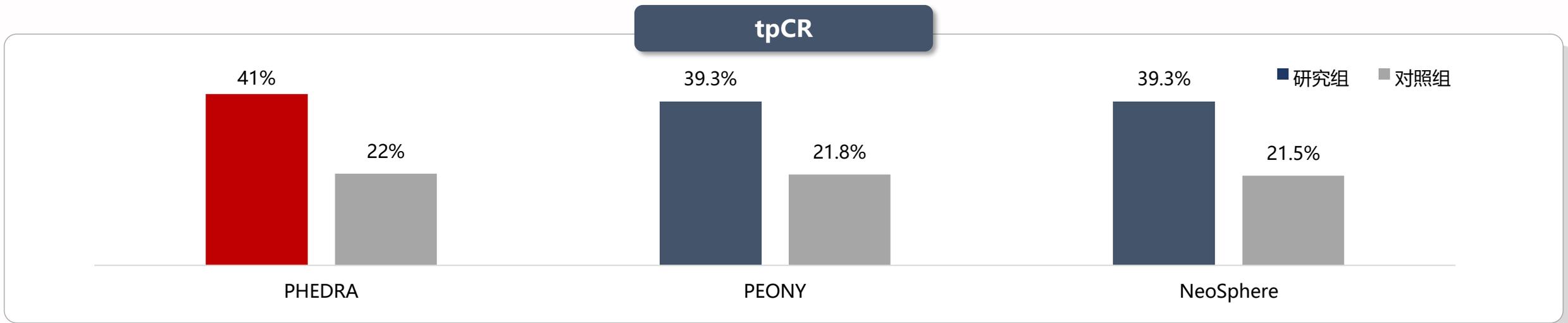
【Abstract】 Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) tyrosine kinase inhibitors (TKI) is the targeted drug of HER-2-positive breast cancer. Lapatinib, pyrotinib and neratinib, as ErbB family TKIs, have been approved by National Medical Products Administration and applied in the treatment of HER-2 positive breast cancer in China. The most common adverse effects (AEs) of TKI agents include diarrhea, drug-induced liver injury (DILI), nausea, vomiting, skin toxicity, cardiotoxicity and oral mucositis. The Breast Cancer Expert Group of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) summarized the incidence and characteristics of AEs of TKI, evaluated the manifestations and severity of AEs, and formulated the consensus of the management of common AEs based on the clinical experiences and updated advances from



1. Wu J, et al. 2021.SABCS.PD8-08
2. Xiaojia Wang, 2021-SABCS P2-13-31
3. 王碧芸, 葛睿, 江泽飞, 中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会共识专家组. 乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 798-806.

3. 有效性

“吡咯替尼+曲妥珠单抗”双靶新辅助，**tpCR获益明确**，是HER2+早期乳腺癌患者新辅助的**新选择**



**全面抑制
恒久获益**

1. Wu J, et al. 2021. SABCS. PD8-08
2. ZM Shao. et al. JAMA Oncol, 2019: E1-E6.
3. Gianni L, et al. Lancet Oncol. 2016 Jun; 17(6): 791-800.

注：

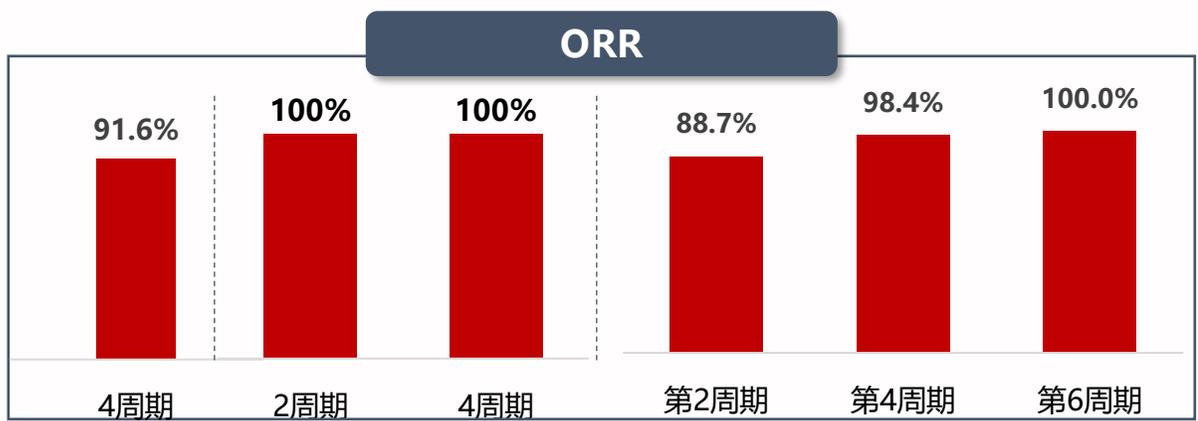
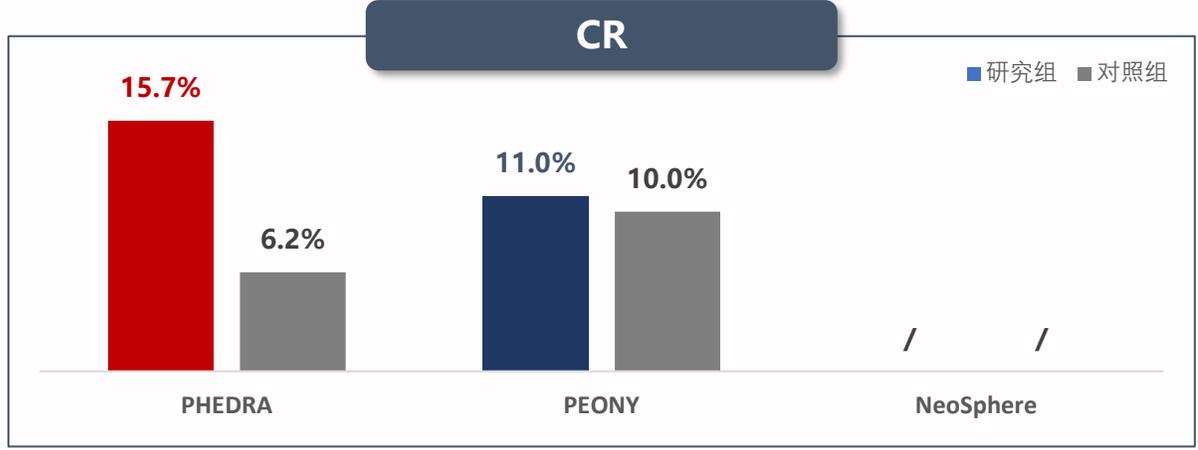
PHEDRA：吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛（III期临床试验）

PEONY：帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛（III期临床试验）

NeoSphere：帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛（II期临床试验）

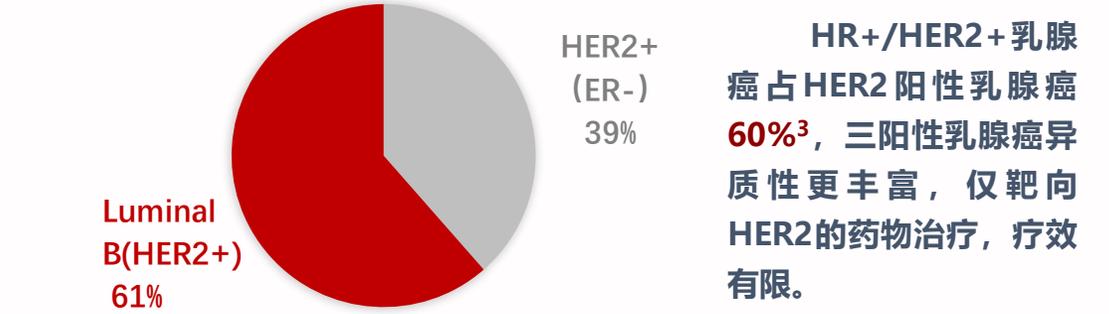
3. 有效性

■ 吡咯替尼双靶新辅助方案，2周期ORR 88.7%-100%，快速缩瘤，有效建立患者完成新辅助全程治疗的信心

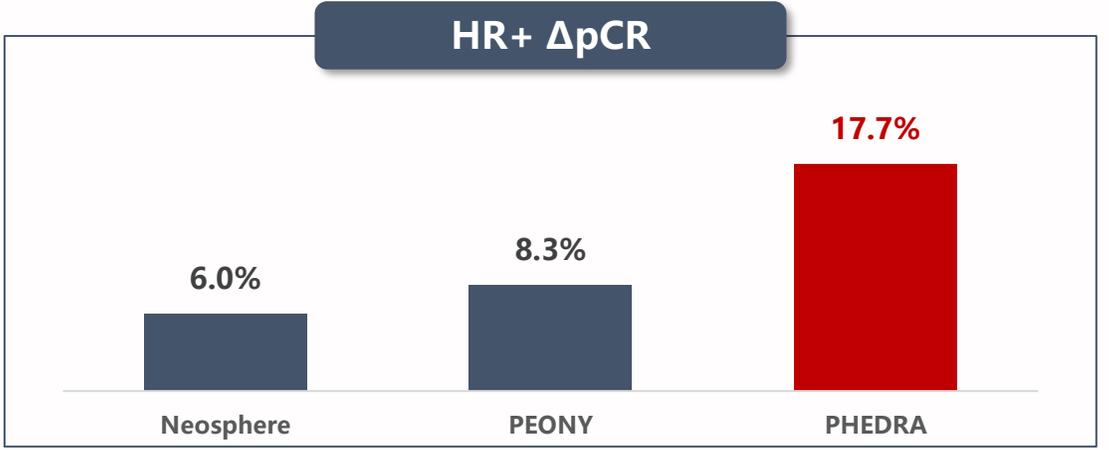


多中心、单臂研究¹: THPy (4周期) 新辅助单臂研究²: TCbHPy (6周期)

■ 大小分子结合的新辅助方案，最大程度抑制ER通路与HER通路的信号串扰，为HR+/HER2+患者带来更多获益可能



HR+/HER2+ 乳腺癌占HER2阳性乳腺癌60%³，三阳性乳腺癌异质性更丰富，仅靶向HER2的药物治疗，疗效有限。



“H+TKI” 方案体现出为HR+/HER2+乳腺癌患者带来明显tPCR获益



1. T.Luo, et al. 2020 ESMO. 225P
 2. Liu Z, et al. 2020 ESMO. 224P.
 3. Thanopoulou E. Cancers (Basel). 2020 Nov 10;12(11):3317.

3. 有效性

2022年国内临床指南、专家共识均一致推荐在HER2+新辅助治疗中新增**H+TKI**方案

临床指南或专家共识	推荐等级	相关推荐
《CSCO乳腺癌诊疗指南2022》	II级推荐	2. 科学合理设计的临床研究，如 H+TKI ，抗HER2 ADC等。
《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识（2022年版）》	-	HER2阳性型，初始采用HP双靶联合化疗4个疗程疗效不佳时，更多的专家推荐尽快手术治疗，或在多学科团队保障及密切疗效评估的前提下尝试更换化疗药物并 联合曲妥珠单抗和酪氨酸激酶抑制剂（TKI） 。

基于PHEDRA研究结果



全面抑制
恒久获益

4. 创新性

2017.9
纳入优先审评

2018.8
获有条件批准上市

2022.5
新辅助适应症
附条件批准

正在美国、欧洲和亚太
地区开展临床研究

中国首个原研抗HER2靶向药

中国首个获批用于乳腺癌新辅助治疗的TKI药物

中国首个凭借II期临床研究获有条件批准上市的治疗实体肿瘤的创新药

■ 吡咯替尼已申请26件专利，目前已获得多个国家及国际专利证书

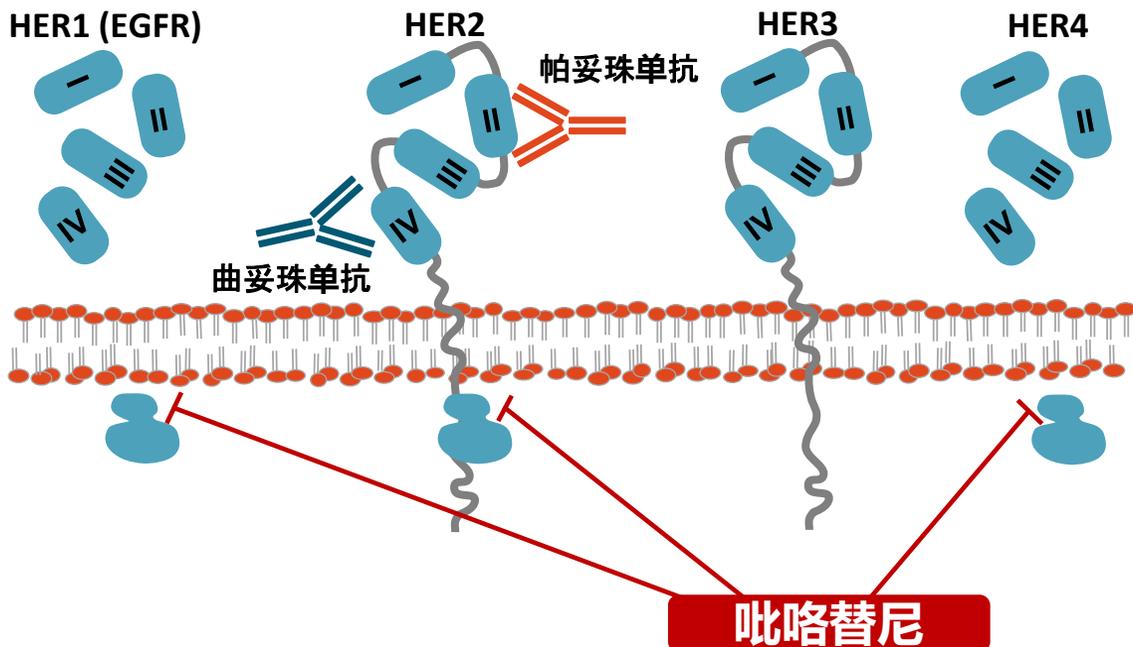


全面抑制
恒久获益

4. 创新性

- 国内首个且唯一获批用于乳腺癌新辅助治疗的TKI，机制优势为患者带来更多获益

曲妥珠单抗、帕妥珠单抗与吡咯替尼
HER家族结合位点



吡咯替尼能够阻断HER1,2及4的信号传导
全面抑制肿瘤细胞生长

- 曲妥珠单抗与帕妥珠单抗仅能阻断以HER2为基础的同源或异源二聚体；**吡咯替尼能够阻断任何以HER1,2及4为基础的同源或异源二聚体**
- ER α 激活会促进HER家族配体以及HER家族的表达（不仅仅是HER2），HER家族配体在信号传导过程中有重要作用



在HR+/HER2+乳腺癌中，吡咯替尼联合曲妥珠单抗的作用效果优于曲帕双靶

- 吡咯替尼为口服给药，相比其他治疗方案均为静脉注射给药，减轻患者用药痛苦，减少医护人员操作

全面抑制
恒久获益

1. Wu VS. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015 Sep;153:45-53.
2. Nami B. Cancers (Basel). 2018 Sep 20;10(10):342.
3. Oprita A. Int J Mol Sci. 2021 Jan 8;22(2):587.

5. 公平性

中国女性恶性肿瘤新发第一位

超77%患者进行手术治疗¹

吡咯替尼新辅助获益明确，为中国患者提供**治疗新选择**，助力患者肿瘤降期以获得手术机会、减少手术范围或减少术后并发症等。

将不可手术的
乳腺癌变为
可手术乳腺癌

将不可保乳的
乳腺癌变为
可保乳的乳腺癌

获得体内药物
敏感性相关信息
改善后续治疗

缩小肿瘤

指导治疗

弥补目录短板

吡咯替尼为国内**首个且唯一**获批用于乳腺癌新辅助治疗的**TKI**，纳入医保将**填补目录内相关治疗领域空白**，更好的满足临床实际需求。

保基本

吡咯替尼为HER2+早期或局部晚期乳腺癌的新辅助治疗提供了**获益明确的治疗方案**，且方案治疗费用与THP方案接近、仅为TCbHP方案费用的一半，患者**经济负担较小**，同时增加同类治疗的**良性竞争**，**减少医保基金支出**。

临床管理难度小

吡咯替尼临床使用有**明确使用条件**、用法用量、治疗线数、联合用药等要求，**不良反应管理措施明确**，**安全可控**，且为口服用药，患者**用药方便**，减少医护工作者操作，**临床管理难度小**。

全面抑制
恒久获益

1. 根据Transmedia调研2018年乳腺癌手术量数据推算