



地舒单抗注射液 (安加维®)

中国首个且唯一RANKL单克隆抗体，治疗实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤

地舒单抗摘要总结

- 基本信息:**
- 地舒单抗申请**新增适应症**: 用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗, 以延迟或降低骨相关事件(病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术)的发生风险, **无合适的参照药物**
 - 疾病严重性: 随着实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤疾病进展, 会带来一系列骨相关事件, **可致残, 显著缩短患者生存期近一半**, 造成大量医疗资源浪费
- 安全性:**
- 地舒单抗相较目录内现有药物, **急性期反应低 (8.7% vs 20.2%)**, 不经肾脏清除, **肾功能受损者无需调整剂量**
- 有效性:**
- 地舒单抗疗效确切, 相比传统治疗药物, 显著**延迟首次骨相关事件的发生达8.2个月**; **延迟疼痛出现或加重 (10.3个月)**的时间, 提高患者生活质量, 获得国内外指南一致强推荐
- 创新性:**
- 机制创新: 地舒单抗是**中国首个且唯一的RANKL全人源单克隆抗体**
 - 应用创新: 不经过肾脏代谢, 安全性好; **皮下注射**, 显著提升依从性
- 公平性:**
- 地舒单抗2020年谈判降价80%, 患者负担大幅减轻, **治疗骨转移能够填补目录内无分子靶向药物的空白**, 滥用或超适应症使用风险小, 临床给药和患者用药非常简便, 为患者带来更具成本效果的治疗选择

地舒单抗注射液，**新增适应症**“用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术）的发生风险”，**无合适的参照药**



通用名：地舒单抗注射液

首个上市：美国，2010



作用机制：

中国首个且唯一的RANKL单抗



规格：

120mg(1.7ml)/瓶



用法用量（新增适应症）：

120 mg每4周1次
于上臂、大腿上部或腹部皮下给药

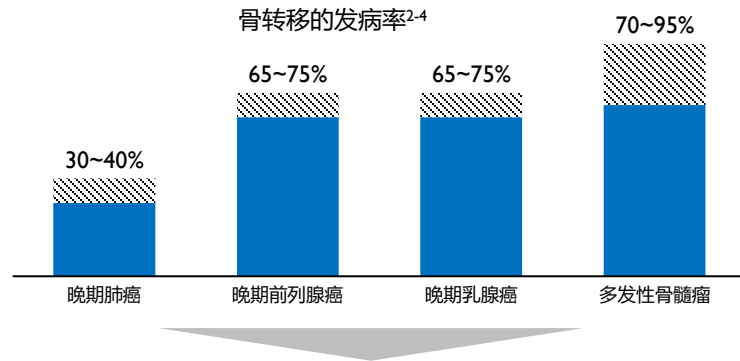
	适应症	获批时间	价格 (元/瓶)	年费用 (元)
2022年续约	骨巨细胞瘤：用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤	2019.5	1,060	15,900
申请 新增适应症	实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤：用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术）的发生风险	2020.11	1,060	13,780
参照药选择 “无”	<ul style="list-style-type: none"> 药物特性：地舒单抗是大分子生物制剂，传统药物是小分子化药 作用机制：地舒单抗是中国首个且唯一的RANKL单抗，从源头抑制破骨细胞分化和成熟，与传统药物作用机制显著不同 填补空白：地舒单抗可填补目录内无分子靶向药物治疗实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤骨病的空白 			

随着实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤疾病进展，会带来一系列骨相关事件，严重影响患者生存，目录内现有药物在**安全性、有效性、依从性**三方面存在未满足临床需求

骨转移疾病特征：

1 疾病进展易发生骨相关事件，严重可致残¹，影响患者生存

- 骨相关事件是肿瘤骨转移随着疾病进展带来的一系列骨并发症的总和，是骨转移疾病进展的表现，主要包括**病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗和骨手术**。
- 若不治疗，首次骨相关事件发生的中位时间 **< 1年**。



数据显示，骨相关事件显著缩短患者生存期近**一半⁵**，肺癌骨转移患者生存期减少**49%**，乳腺癌骨转移患者生存期减少**56%⁶**

2 目录内现有药物：上市多年的传统化药—双磷酸盐

- 如氯膦酸二钠、氯膦酸二钠、羟乙膦酸、伊班膦酸、唑来膦酸等

3 未满足临床需求：安全性、有效性、依从性

安全性

- 目录内现有药物**急性期反应常见**：可发生在输注后2周内任何时间
- 严重肾毒性**：**50%-60%**晚期肿瘤患者会发生肾功能受损，传统药物通过肾脏排泄，带来严重肾毒性，肾功能损害风险持续增加⁷⁻⁸

有效性

- 目录内现有药物在**延迟骨相关事件发生、延迟疼痛发生**等方面仍存在**提升空间**

依从性

- 目录内现有药物**静脉注射**，需要额外安排住院，增加就医成本，患者**依从性有待提高**

1. 地舒单抗申请上市技术评审报告
2. 江泽飞. 等. 中华医学杂志. 2015; 95(4): 241-247.
3. De Castro J, et al. Clinical Lung Cancer. 2015; 16(6): 431-46.

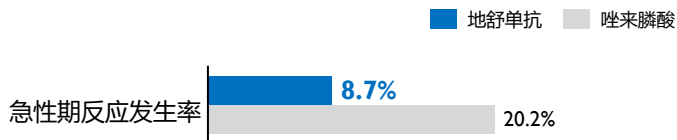
4. Cancer Treat Rev. 2012;38(6):787-97.
5. Hilbe W et al. Memo. 2013; 6: 75-82.
6. Yong M, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Sep;129(2):495-503.

7. Perazella MA, et al. Kidney Int. 2008 Dec;74(11):1385-93.
8. Oh WK, et al. Cancer. 2007 Mar 15;109(6):1090-6.

地舒单抗皮下注射，急性期反应低，无需住院，减少医疗资源支出；无需经过肾脏清除，肾功能受损患者无需调整剂量

1 皮下注射，急性期反应率低 (8.7%)

相比传统药物，地舒单抗能减少急性期反应（如发热），**显著降低急性期反应率，有利于减少住院时间和医疗资源支出**¹



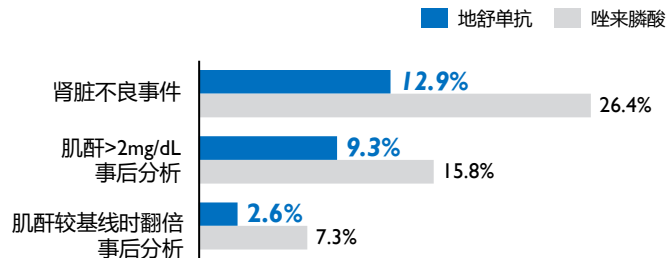
✓ 通过皮下注射，无需住院，有利于患者长期规范治疗与管理，特别疫情期间：

- 患者使用地舒单抗，皮下注射后即可返回家中
- 使用传统药物，需要先预约入院，进行核酸检测，入院进行静脉注射，观察无发热后再出院

2 无需通过肾脏清除，肾功能受损者无需调整剂量

地舒单抗通过网状内皮系统代谢清除，是**唯一无需通过肾脏清除的骨靶向药物**

更少肾脏不良反应，基线肌酐清除率<60ml/min的患者²



地舒单抗说明书

肾功能受损：在 87 例肾功能不同程度受损的患者中（包括接受透析的患者）开展的临床试验中，**肾功能受损程度对地舒单抗的药代动力学和药效学无影响**

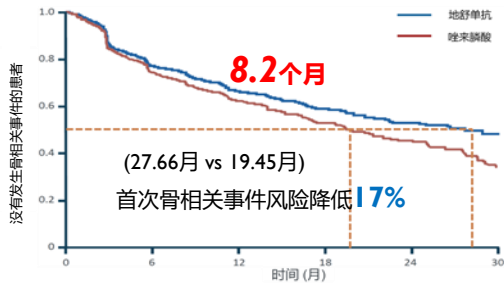
地舒单抗可以更好地治疗骨转移，显著延迟首次骨相关事件的发生达8.2个月，延迟疼痛出现或加重的时间，提高患者生活质量，获得国内外指南一致强推荐

相比目录内现有药物，**延迟首次骨相关事件发生时间达8.2个月**，减轻晚期患者及家庭的痛苦¹

延迟中重度疼痛出现（6.5个月）及疼痛加重时间（10.3个月），改善晚期患者生活质量²

指南强推荐：CSCO、NCCN、ESMO等指南共识一致推荐地舒单抗用于治疗骨转移

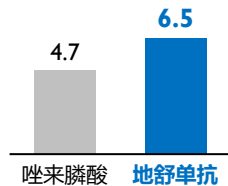
研究汇总了3个设计相同的随机、双盲的III期临床研究，共纳入5723名乳腺癌、前列腺癌、其他实体肿瘤或多发性骨髓瘤患者的数据



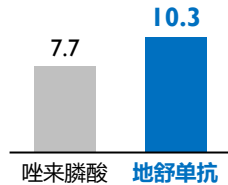
	地舒单抗延迟骨相关事件发生 (月)	降低首次骨相关事件发生风险
乳腺癌	未达到 vs 26.4	18%
肺癌	21.4 vs 15.4	19%
前列腺癌	20.7 vs 17.1	18%

更好地治疗骨转移，减少骨折和瘫痪

1 地舒单抗延迟首次报告中重度疼痛的时间达6.5个月



2 地舒单抗延迟疼痛加重时间达10.3个月



3 患者避免使用更强效的阿片类止痛药，避免严重依赖和不可控的不良反应该达13.4%



指南	乳腺癌	肺癌	前列腺癌	骨髓瘤
CSCO 均为一级推荐	✓	✓	✓	✓
NCCN 乳腺癌、前列腺癌1级推荐	✓	✓	✓	✓
ESMO 均为一级推荐	✓	✓	✓	✓
专家共识	✓	✓	✓	✓

技术评审报告中有效性的部分

地舒单抗在各种肿瘤类型中对减少发生骨相关事件具有**一致且稳健**的疗效。尤其是，所有骨相关事件相关终点的结果，无论是个体研究还是综合分析中，均发现地舒单抗较唑来膦酸具有**优效性**或优效趋势。

地舒单抗机制创新，是中国**首个且唯一**的RANKL全人源单克隆抗体；应用创新，皮下注射，不经过肾脏代谢，显著提升患者依从性；“**优效、安全、便捷**”，获盖伦奖

机制创新和应用创新

目录内现有药物**仅能**抑制成熟的破骨细胞功能，**而地舒单抗可特异性精准靶向结合RANKL**：

- 作用于**破骨细胞前体**，阻止前体细胞的进一步分化
- 阻止**破骨细胞**进行骨吸收，影响破骨细胞生成和活化

不经过肾脏代谢：通过网状内皮系统代谢清除，是**唯一**无需通过肾脏清除的骨靶向药物

皮下注射：目录内现有药物**静脉注射**，需住院使用；地舒单抗皮下注射，无需住院

“**优效**”



- 相比目录内现有药物，**延迟首次骨相关事件发生时间达8.2个月**
- **延迟疼痛出现**（6.5个月）或加重的时间（10.3个月）
- 填补目录内无分子靶向药物治疗实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤骨病的空白

“**安全**”



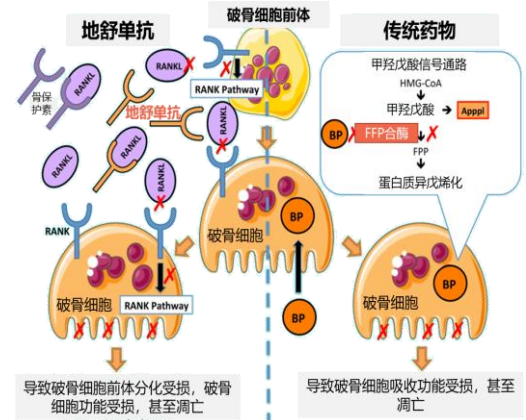
- **减少肾毒性**：相比传统药物，肾脏不良反应大幅减少
- **急性期反应低**：地舒单抗急性期反应发生率仅为**8.7%**

“**便捷**”



- **患者依从性提升**：相比目录内现有药物依从性差（5.8%），地舒单抗第三年时患者用药依从性为**30.9%**

创新性带来的临床价值



核因子κ-B配体受体致活剂（Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL）为破骨细胞分化激活的关键因子，具有诱导破骨细胞生产活化，抑制破骨细胞凋亡的作用。

晚期肿瘤患者骨转移或骨病严重影响患者生存，地舒单抗作为中国**首个且唯一**的RANKL单抗，**弥补目录空白**，临床管理**风险可控**，为患者带来更具成本效果的治疗选择

所治疗疾病 对公共健康的影响

- 晚期肿瘤患者骨转移或骨病发生的风险高，患者生活痛苦
- **骨转移疾病进展易发生骨相关事件，严重可致残**，甚至影响患者生存，需要加强管理
 - 如放疗（治疗疼痛）、病理性骨折（损害行走）、手术（治疗骨折或疼痛）和脊髓压迫（导致失禁和瘫痪）

符合“保基本”原则

- 2020年谈判时价格降幅达**80%**，**年费用仅1.38万**，患者负担大幅降低
- 当前价格**低于国际最低价17%**（韩国，已报销骨转移治疗）
- 新增适应症人群远小于目录内适应症
- 生物类似药将陆续上市，未来基金影响可控

弥补目录短板

- **中国首个且唯一RANKL单抗**，填补目录内无靶向创新药物治疗实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤骨病的空白
- 良好的疗效（相较传统药物，**显著延迟首次骨相关事件的发生达8.2个月**）和安全性，对肾功能不全患者无需剂量调整
- 皮下注射显著提高患者依从性（**第三年患者依从性仍高达30.9%**），疫情期间更方便
- 成本效果绝对优势，节约医保基金

临床管理难度

- 需在临床确诊骨转移或多发性骨髓瘤后使用，临床上有明确的公认的诊断标准，滥用或超适应症使用风险小
- **每四周一次**，皮下注射，临床给药和患者用药非常简便