

艾瑞康®

羟乙磺酸达尔西利



羟乙磺酸达尔西利片

(艾瑞康®)

江苏恒瑞医药股份有限公司



目 录

药品基本信息

- 中国首个国产创新CDK4/6抑制剂
- 相较于其他CDK4/6联合AI，达尔西利联合AI是唯一均可用于绝经前和绝经后人群的CDK4/6抑制剂

01

安全性信息

- 不良反应停药更低，安全性、耐受性、依从性更优
- 非血液不良反应更低，不良反应更易管理，对患者生活质量影响更小

02

有效性信息

- 达尔西利联合AI用于HR+，HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者疗效出色，降低一半疾病进展/死亡风险
- 达尔西利联合AI对绝经后和绝经前或围绝经期患者获益一致

03

经济性信息

04

创新性信息

- 引入哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险，肝脏安全性更优
- 临床试验入组患者更贴近中国诊疗现状，对中国临床实践更具有实际参考意义和应用价值

05

公平性信息

- 唯一联合AI均可用于晚期一线绝经前/绝经后人群的CDK4/6抑制剂。填补临床未满足需求，弥补目录内药品短板
- 药品费用较上市时大幅降低，显著减轻患者疾病负担，节约医保基金

06

1. 药品基本信息

中国首个国产创新CDK4/6抑制剂---疗效出色，弥补临床未满足需求

达尔西利基本信息

通用名 羟乙磺酸达尔西利片

注册规格 50mg、125mg、150mg

说明书适应症

本品适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者：

- 与芳香化酶抑制剂联合使用作为初始内分泌治疗；
- 与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者。

现行医保目录的医保支付范围

限既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(HER2)阴性的复发或转移性乳腺癌患者。

用法用量

达尔西利推荐剂量为150mg，每日一次。连续服用21天，之后停药7天，28天为一个治疗周期（详见说明书）。

全球首个上市国家 中国

中国/全球首次上市时间 2021-12-31

是否独家 是

是否为OTC 否

疾病基本情况

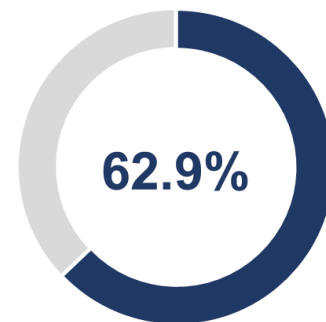
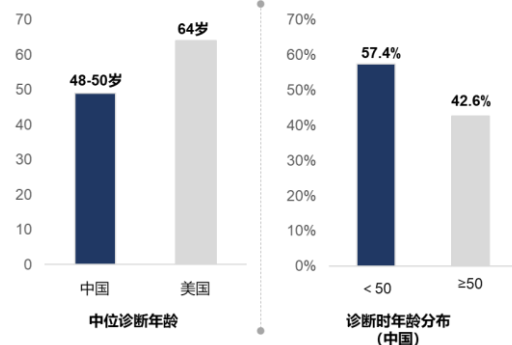
- 乳腺癌是中国女性发病人数第1位的恶性肿瘤^[1]，其中HR+/HER2-乳腺癌是占比最高的亚型，约占所有乳腺癌的70%^[2]。晚期乳腺癌的形势更为严峻，其带来的巨大疾病负担和社会负担。
- 中国女性乳腺癌患者62.9%在诊断时处于绝经前状态，且中国女性乳腺癌的发病年龄较国外早。

中国女性乳腺癌患者中位诊断年龄低于美国

中国乳腺癌的中位诊断年龄为48-50岁，年龄低于美国女性（64岁）；且57.4%的中国女性乳腺癌患者诊断时小于50岁^[3]。

更多中国乳腺癌患者诊断时处于绝经前状态

中国女性乳腺癌患者62.9%在诊断时处于绝经前状态^[4]



[1] World health organization. Estimated number of new cases in 2020, China, females, all ages

[2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 405-413.

[3]. Fan L, Strasser-Weippl K, et al. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):e279-89

[4] Wu Y, Han Y, et al. Front Oncol. 2021 Feb 11;10:599604.

1.药品基本信息

相较于其他CDK4/6联合AI，达尔西利联合AI是**唯一**均可用于绝经前和绝经后人群的CDK4/6抑制剂，填补了临床未满足的需求。

临床未满足的需求

- 目录内其他CDK4/6抑制剂，阿贝西利和哌柏西利联合AI仅能用于绝经后患者，达尔西利则可以用于绝经前及绝经后所有患者

通用名	联合AI的适应症表述
达尔西利	本品联合芳香化酶抑制剂作为初始治疗，适用于激素受体（HR）阳性，人表皮生长因子受体2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者。
阿贝西利	本品适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌；与芳香化酶抑制剂联合使用作为 绝经后 女性患者的初始内分泌治疗
哌柏西利	本品适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为 绝经后 女性患者的初始内分泌治疗。

- 参照药品阿贝西利非血液性不良反应较高^[1-2]，主要不良反应腹泻对患者生活质量具有不利影响，因不良反应停药（MONARCH plus-10.7%；MONARCH3-25.1%），下调剂量比例（MONARCH3-74%）均较高，患者亟需依从性、耐受性、安全性更优的同类药品。

[1] Ther Adv Med Oncol. 2020 Oct 22;12:1758835920963925.

[2] NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5.

参照药建议：阿贝西利片

参照药品 选择理由

- 1.阿贝西利于2021年进入了国家医保目录
- 2.满足最相似原则：（1）治疗领域及适应症最相似：达尔西利与阿贝西利均具有联合FUL和联合AI用于HR+，HER2-用于局部晚期或转移性乳腺癌患者的适应症（2）作用机制相似：达尔西利与阿贝西利均为CDK4/6抑制剂。
- 3.临床推荐地位较高：国内外指南一致推荐CDK4/6抑制剂联合方案是HR+/HER2-绝经后晚期乳腺癌患者一线标准治疗方案

与参照药品或已上市的同治疗领域药品相比的优势和不足

- 1.达尔西利是**唯一联合AI均可用于晚期一线绝经前/绝经后人群的CDK4/6抑制剂。填补临床未满足的需求。**
- 2.由于分子结构的创新，肝脏安全性更优。对比其他CDK4/6抑制剂临床试验数据，**临床重点关注的严重不良反应发生率、因AE停药和发热性粒缺的发生率达尔西利都低于同类药品。**
- 3.CDK4/6抑制剂晚期一线研究中位PFS对比：**达尔西利中位PFS在同类研究中最高，突破30个月。**
- 4.本品临床试验相比于其他CDK4/6抑制剂临床试验，**100%中国患者入组，入组患者更贴近中国诊疗现状**，对中国临床实践更具有实际参考意义和应用价值。

2.安全性信息

不良反应情况和说明书收载的安全性信息

【不良反应】

达尔西利联合内分泌治疗用于复发或转移性乳腺癌治疗中最常见（发生率≥10%）的不良反应包括：中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、皮疹、恶心、骨骼肌肉疼痛、淋巴细胞计数降低、乏力和尿路感染、口腔黏膜炎、血肌酐升高以及低钾血症。

【禁忌】

已知对达尔西利或本品任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

包括中性粒细胞减少症等注意事项，详见说明书。

【药物相互作用】

包括达尔西利与CYP3A4强抑制剂的药物相互作用、与CYP3A4强或中等诱导剂的药物相互作用、与转运蛋白的相互作用、与奥美拉唑抑酸药物的药物相互作用的介绍。详见说明书。

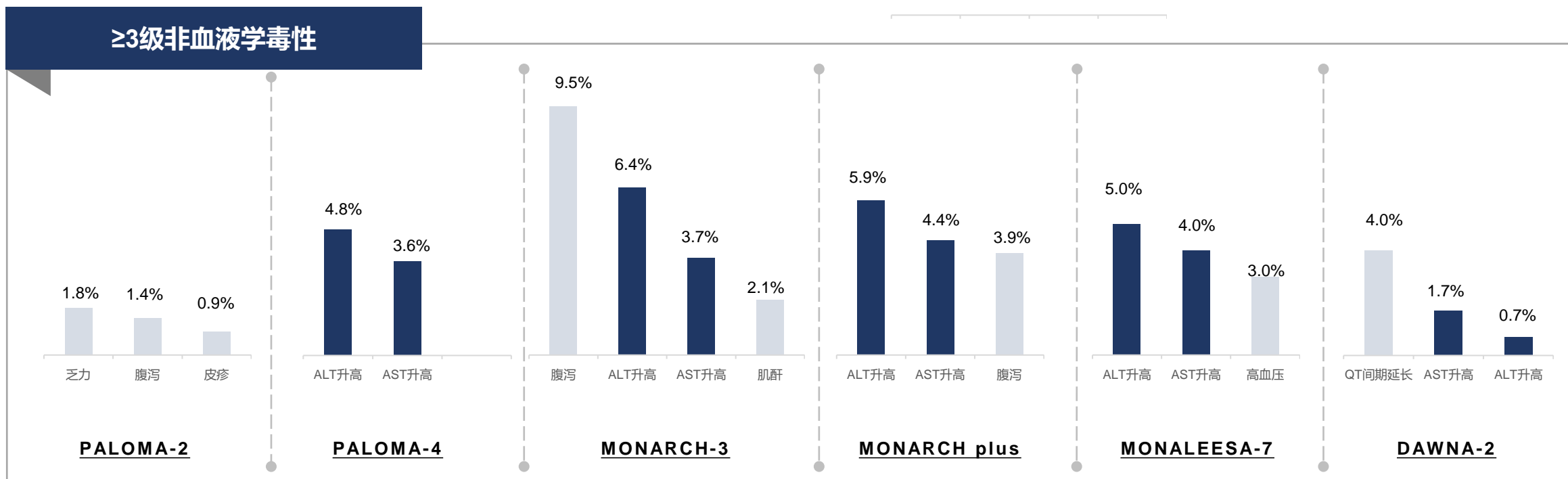
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站，各国药监均未发布关于达尔西利的安全性警示、黑框警告、撤市等安全性信息。对达尔西利获批上市以来的安全性数据进行综合评估，达尔西利在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。

2.安全性信息

临床重点关注的严重不良反应发生率、因AE停药和发热性粒缺的发生率达尔西利都低于同类药品；在非血液学不良反应中，达尔西利肝酶异常低于其他同类药物，肝脏安全性更优，未观察到≥3级腹泻发生。**安全性、耐受性、依从性更优，对患者生活质量影响更小。**

通用名	哌柏西利		阿贝西利		瑞波西利	达尔西利
临床研究	PALOMA-2	PALOMA-4	MONARCH-3	MONARCH plus	MONALEESA-7	DAWNA-2
严重不良反应	23.6%	15.5%	-	19.5%	18.0%	11.9%
因不良反应停药	12.2%	7.7%	25.1%	10.7%	4%	4.0%
发热性中性粒细胞降低	2.0%	2.4%	0	0.5%	2%	0



[1] J Glob Oncol. 2019 May;5:1-19.

[2] Xu B, et al. 2021 ESMO. 228MO

[3] Ther Adv Med Oncol. 2020 Oct 22;12:1758835920963925.

[4] NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5.

[5] Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.

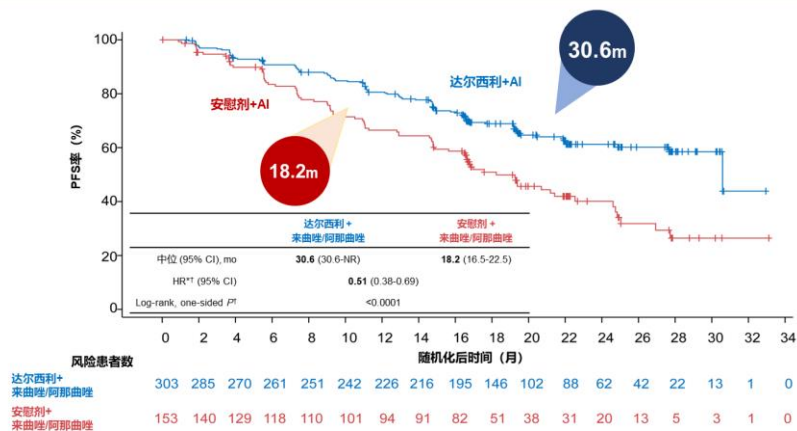
[6] Xu B, et al. 2022 ESMO. LBA16

3.有效性信息

达尔西利联合AI用于HR+，HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者**疗效出色，降低一半疾病进展/死亡风险，显著提升患者生存获益，被国内外多部权威指南一致推荐。**

显著延长患者无进展生存期，提升患者生存获益^[1]

研究者评估：达尔西利组中位PFS 30.6个月，较对照组提高12.4个月，降低疾病进展或死亡风险49%



《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

SHR6390-III-302纳入随机的456例受试者全部纳入全分析集。试验组和对照组分别获得103例 (34.0%) 和83例 (54.2%) PFS事件。试验组中位PFS为30.6个月 (95%CI: 30.6, 未达到)，对照组中位PFS为18.2个月 (95%CI: 16.5, 22.5)，试验组的中位PFS较对照组延长12.4个月，基于分层Log-rank检验的单侧 $p < 0.0001$ (小于预设的期中名义显著水平值0.0076)，基于随机因素分层的Cox比例风险模型的组间风险比为0.51 (95%CI: 0.38, 0.69)。经IRC评估的PFS与研究评估的PFS结论一致。联合治疗提高了ORR和CBR，OS数据尚不成熟

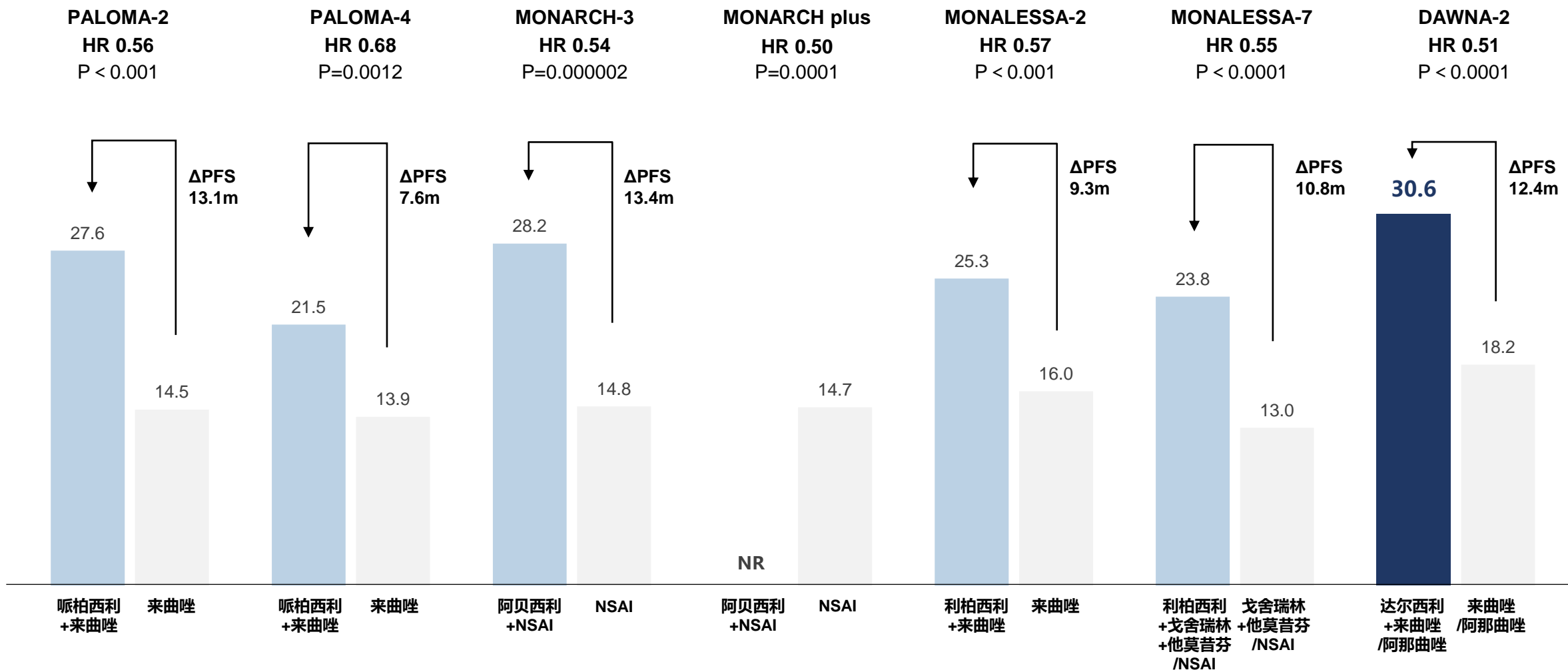
指南名称	推荐内容
NCCN临床实践指南：乳腺癌 (2023.V4)	推荐AI联合CDK4/6抑制剂作为HR+/HER2-新发IV期和复发转移性乳腺癌的一线推荐治疗方案
《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 2022》：	CDK4/6i + AI作为HR阳性，HER2阴性晚期乳腺癌一线治疗推荐
中国临床肿瘤协会CSCO乳腺癌诊疗指南 (2023年版)：	<ul style="list-style-type: none">达尔西利联合氟维司群被推荐为AI治疗失败后，激素受体 (HR) 阳性晚期乳腺癌治疗的 I 级推荐达尔西利联合AI被推荐为TAM治疗失败后，激素受体 (HR) 阳性晚期乳腺癌治疗的 II 级推荐
中国进展期乳腺癌共识指南 2020 (CABC3)：	在晚期解救性治疗方面，国内外共识一致推荐芳香化酶抑制剂联合CDK4/6抑制剂作为激素受体阳性/HER2阴性晚期复发转移性乳腺癌的一线标准治疗。
中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2020版)：	CDK4/6抑制剂联合内分泌药物被推荐用于HR阳性，HER2阴性乳腺癌晚期一线治疗 (IA)
HR+/HER2-转移性乳腺癌内分泌和靶向治疗：ASCO更新版指南：	对于绝经后或联合使用卵巢功能抑制剂的绝经前患者以及男性HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，推荐一线使用非甾体AI联合CDK4/6抑制剂治疗。(推荐强度：强)

[1].Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.

3.有效性信息

CDK4/6抑制剂一线研究中位PFS对比：达尔西利中位PFS在同类研究中最高，突破30个月

单位：m (月)



1. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):719-729.

2. Xu B, et al. 2021 ESMO. 228MO

3. J Glob Oncol. 2019 May;5:1-19.

4. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5.

5. Ther Adv Med Oncol. 2020 Oct 22;12:1758835920963925.

6. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.

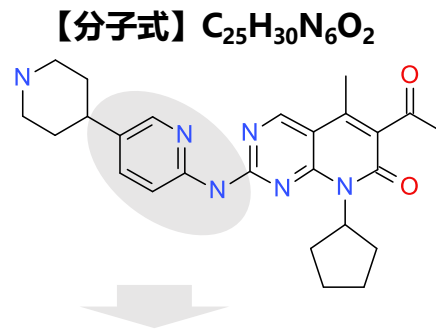
7. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.

8. Xu B, et al. 2022.ESMO. LBA16

5.创新性信息

中国首个自主研发的CDK4/6抑制剂，获国家重点支持

- 中国首个自主研发的CDK4/6抑制剂；
- 1类新药
- 国家重大新药创制专项支持
- 被CDE授予突破性治疗品种以及纳入优先审评审批程序



通过经典电子等排体替换，引入哌啶结构
消除了谷胱甘肽捕获风险，避免潜在的肝脏毒性。[1-3]

药物	谷胱甘肽捕获效应
达尔西利	阴性
哌柏西利	阳性
阿贝西利	N/A
利柏西利	阳性

拥有多个国家与地区药品专利

中国、美国、欧洲（全部38个欧洲成员国）、澳大利亚**多个国家**
和地区的药品专利

在临床使用方面具备诸多创新性，应用价值高

- 达尔西利整体非血液学不良反应，严重不良反应发生率，因不良反应停药、降低剂量方面更低，**不良反应易管理，更适合长期用药**[4]；
- 本品具有三种规格，方便根据治疗需要进行剂量调整[5]；
- 本品剂型为片剂，无需特殊转运及贮藏，一天仅需服用一片，有利于提高患者的用药依从性；
- 本品临床试验相比于其他CDK4/6抑制剂临床试验，入组患者更贴近中国诊疗现状，唯一联合AI均可用于晚期一线绝经前/绝经后人群的CDK4/6抑制剂，对中国临床实践更具有实际参考意义和应用价值[4]。

[1] 孙元珏, 祁伟祥, 姚阳. 还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(01): 57-63.

[2] 王小巍, 张红艳, 刘锐, 王东凯. 谷胱甘肽的研究进展[J]. 中国药理学杂志(网络版), 2019, 17(04): 141-148. DOI: 10.14146/j.cnki.cjpp.2019.04.008.

[3] Liu N. Biomed Chromatogr. 2020 Mar; 34(3): e4783

[4] Lancet Oncol. 2018 Jul; 19(7): 904-915.

[5] 羟乙磺酸达尔西利片药品说明书

6.公平性信息

疾病负担严重

乳腺癌是中国女性发病人数第1位的恶性肿瘤，目前国内患者乳腺癌发病率增长迅速，2020年我国乳腺癌发病率为59/10万，发病患者总数约42万人^[1]，其中70%左右的患者为HR阳性，HER2阴性乳腺癌^[2]，内分泌治疗为该类患者的标准治疗，但原发性和继发性耐药常常导致治疗失败^[3,4]，而达尔西利+AI可显著提升该类患者生存获益和较好的生活质量^[5]。

符合“保基本”原则

2022年进入医保目录，价格降幅高达68%，大幅减轻患者的经济负担，对医保基金的影响极小。唯一联合AI均可用于晚期一线绝经前/绝经后人群的CDK4/6抑制剂，若进入医保，将满足更多参保人群的用药需求。

弥补目录短板

- 唯一联合AI均可用于晚期一线绝经前/绝经后人群的CDK4/6抑制剂（目录内其他CDK4/6抑制剂只用于绝经后患者），填补了临床未满足的需求。
- 不良反应更易管理，更适合长期用药，弥补目录内药品安全性耐受性不足。

临床管理难度低

- 具有明确适应症和用法用量表述、病理和临床诊断标准，清晰的权威指南、临床路径推荐和指导使用，不存在滥用的可能。
- 较容易依据诊断证明、病理报告单等证明材料判别，便于医保经办机构审核，管理难度较低。

[1] World health organization.Estimated number of new cases in 2020, China, females, all ages

[2]国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):405-413.

[3] Why have breast cancer mortality rates declined? <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

[4] Morrow M, Gradishar W. Breast cancer[J]. BMJ (online). 2002, 324(7334):410-414.

[5] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nature Publishing Group, 2021(11).