



# 琥珀酸瑞波西利片 (凯丽隆®)

**HR+ HER2-晚期一线乳腺癌中唯一取得总生存期显著获益**  
**(中位OS=63.9m, NCCN指南唯一1级推荐, 唯一可用于内脏危象患者)**

北京诺华制药有限公司

# 目录

- 1 药品基本信息**（琥珀酸瑞波西利片，建议参照药品为哌柏西利）
- 2 有效性优势**（唯一取得总生存期显著获益，mOS=63.9m）
- 3 安全性优势**（因不良事件导致的停药发生率最低，仅4%）
- 4 创新性优势**（唯一可同时抑制代偿机制，带来持久临床获益）
- 5 公平性优势**（延长生存时间，提高女性患者整体健康水平）

# 琥珀酸瑞波西利片基本信息

HR+HER2-局部晚期/转移性乳腺癌，建议参照药品哌柏西利(原研爱博新®)且支付限制与其相同

<b>通用名称</b>	<b>琥珀酸瑞波西利片</b>	<b>参照药品建议</b>	<b>哌柏西利（原研爱博新®）</b>
<b>注册规格</b>	200mg（按C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O计）	<b>参照药品选择理由</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>适应症最相似</b>：均仅为晚期一线乳腺癌适应症</li><li>✓ <b>用法用量相似</b>：均为3/1给药方案（连续使用21天，停药7天）</li><li>✓ <b>临床应用最广泛</b>：全球市场份额最大*</li><li>✓ <b>最新准入医保目录</b></li></ul>
<b>说明书适应症/功能主治</b>	<b>本品适用于HR+ HER2-局部晚期或转移性乳腺癌</b>		
<b>用法用量</b>	每日一次600 mg给药（200 mg x 3片），连续服药21天，之后停药7天，28天为一个完整治疗周期（ <b>即3/1给药方案</b> ）		
<b>目前大陆地区同通用名药品的上市情况</b>	<b>独家药品</b> 、化合物专利保护至2029年	<b>支付限制建议</b>	考虑临床实际使用情况和目录管理的一致性， <b>建议支付限制与哌柏西利相同</b>

\* 哌柏西利为全球最早上市的CDK4/6i。根据跨国企业财报信息，哌柏西利2022年全球市场份额为58%

# 琥珀酸瑞波西利片基本信息 (HR+ HER2-局部晚期/转移性乳腺癌)

## 疾病情况

- 乳腺癌是**中国女性第1大癌肿**，高发于40-49岁（发病年轻化），是最被家庭和社会所需要的时候，女性角色社会价值严重受损
- 2020年乳腺癌发病率59/10万，预估**年发病患者数约3万人**（目标患者人数\*），如进一步考虑瑞波西利市场份额占比，人数将更少

## 治疗目标

- 指南提出**延长生存时间**和**提高生活质量兼顾**是晚期乳腺癌治疗目标。健康中国规划纲要提出：到2030年，癌症总体5年生存率要提高15%
- **CDK4/6i联合内分泌**是HR+ HER2-晚期乳腺癌**一线治疗优选**方案

## 未满足需求

- 中国已上市医保目录内CDK4/6i晚期乳腺癌一线适应症**生存时间和生活质量获益尚不显著**<sup>#</sup>（未公布数据或未取得显著获益）
- 医保目录内对侵袭性更为严重的**内脏危象患者无靶向药物**可用

\* 瑞波西利目标患者人数计算：考虑晚期乳腺癌占比、HR+ HER2-亚型占比、一线人群占比，以及就诊率、诊断率和治疗率计算所得

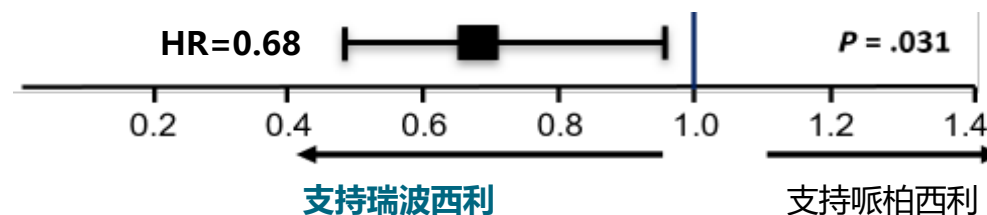
<sup>#</sup> 晚期一线乳腺癌适应症注册临床试验结果显示：阿贝西利暂未取得OS显著获益和生活质量获益；哌柏西利未取得OS显著获益，未公布任何生活质量数据；达尔西利未公布任何OS和生活质量数据

# 有效性优势：瑞波西利OS获益（63.9m）显著优于参照药品哌柏西利

## MAIC间接比较结果：OS获益显著优于哌柏西利

- 将瑞波西利MONALEESA2和哌柏西利PALOMA2研究（均为针对晚期一线乳腺癌适应症）进行MAIC比较：

	HR值	95%CI	P值
瑞波西利 vs 哌柏西利	0.68	0.48-0.96	0.031



## 临床试验结果比较：瑞波西利OS取得显著获益，哌柏西利OS未取得统计学差异

药品	研究名称	中位总生存期 (mOS) 结果				生活质量
		实验组 (瑞波/哌柏西利)	对照组 (安慰剂)	差值	具有统计学差异	
瑞波西利	MONALEESA-7	58.7m	48.0m	10.7m	√	显著改善
	MONALEESA-2	63.9m	51.4m	12.5m	√	保持
哌柏西利	PALOMA-2	53.9m	51.2m	2.7m	×	保持

\* MAIC(Matching Adjusted Indirect Comparison): 匹配调整间接比较; mOS(medium overall survival):中位总生存期; HR(hazard ratio): 风险比; CI(Confidence interval): 置信区间

# 有效性优势：瑞波西利OS获益同样优于目录内阿贝西利和达尔西利

## 临床试验结果比较：唯一取得OS显著获益#

药品		中位总生存期 (mOS) 结果			
		实验组 (瑞波/阿贝西利)	对照组 (安慰剂)	差值	具有统计学差异
瑞波西利 vs 阿贝西利	瑞波西利*	69.2m	54.3m	14.9	√
	阿贝西利	67.1m	54.5m	12.6	×
瑞波西利 vs 达尔西利	达尔西利尚未观察到OS数据				

## 外部价值评估结果：瑞波西利价值评估框架得分和国际医保准入评级均最高

药品	ESMO价值评估框架	法国医保准入评估机构	德国医保准入评估机构	意大利医保准入评估机构
瑞波西利	满分5分	三级 (仅4%药品评为三级)	有获益	重要程度附加价值
哌柏西利	3分	四级	无获益	较小程度附加价值
阿贝西利	3分	五级	无获益	中等程度附加价值
达尔西利	国内创新药物，暂无国际评级结果			

\* 选取与阿贝西利临床试验人群基线相同的亚组分析结果 # 晚期一线乳腺癌适应症

ESMO (European Society for Medical Oncology): 欧洲肿瘤内科学会

# 有效性优势：仅瑞波西利获得NCCN指南1级推荐且可用于内脏危象患者

指南推荐：唯一取得OS显著获益，因此唯一获得NCCN指南1级推荐

晚期一线适应症联合芳香化酶抑制剂 的证据或推荐级别：	瑞波西利	哌柏西利	阿贝西利	达尔西利
美国NCCN指南	1 (最高)	2A	2A	国内创新药物，未被推荐
中国CSCO指南*	1A	1A	1A	一线适应症刚获批，暂未推荐

特殊人群：唯一可用于内脏危象患者（延长PFS近一年）

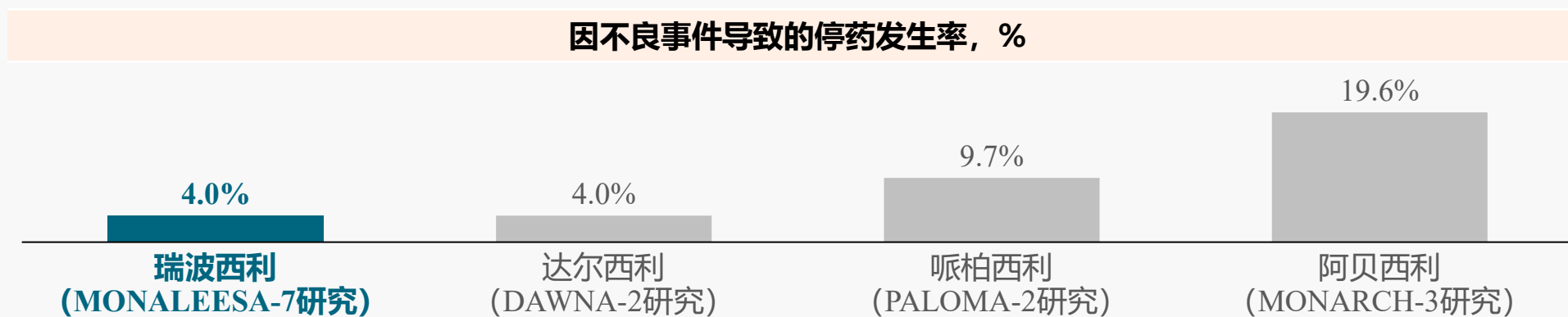
<ul style="list-style-type: none"> <li>内脏危象是指乳腺癌患者不但有内脏转移，还伴有由于内脏转移所引起的症状和体征，是侵袭性较为严重的一类人群</li> <li>既往内脏危象患者仅能使用化疗方案，RIGHT Choice研究是首个针对侵袭性较为严重的包括内脏危象患者的随机II期临床研究，纳入222例患者</li> </ul>		<b>瑞波西利+内分泌治疗</b>	<b>VS</b>	<b>联合化疗</b>
	中位PFS	24.0m		12.3m
	HR值	0.54 (0.36-0.79)		
	P值	0.0007		

\* CSCO推荐等级瑞波西利为II级，哌柏西利和阿贝西利推荐等级为I级。主要原因是2023年CSCO指南明确指出未纳入医保品种仅能获得II级推荐 PFS (Progression free survival) 无进展生存期； HR(hazard ratio): 风险比

# 安全性优势：因不良事件导致的**停药发生率最低**，仅4%

## 临床试验结果：瑞波西利因不良事件导致的停药发生率最低

- 汇总中国已上市CDK4/6i晚期一线适应症临床试验结果，观察临床试验中因不良事件导致的停药发生率情况。结果显示，**瑞波西利**和**达尔西利**临床试验中**因不良事件导致的停药发生率最低**



## 真实世界使用情况：停药影响PFS和OS获益

- 根据《HR+ HER2-中国晚期乳腺癌患者疾病负担调研与生活质量白皮书》的真实世界调研结果，**停药可能影响PFS和OS获益**（自行减量/断药患者一线平均用药时长为10.2个月，相较于足量服用患者足足减少了5.8个月）

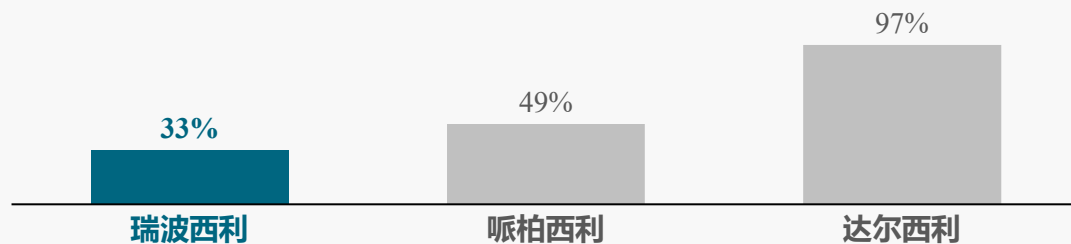


# 安全性优势：真实世界中不良事件报告率显著低于说明书水平

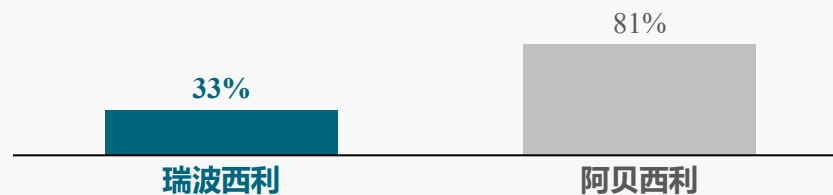
## 说明书刊载的安全性信息（不良事件谱比较）

- **瑞波西利不良事件谱与哌柏西利和达尔西利相似**，发生率最高的为血液学相关反应（中性粒细胞减少和白细胞降低）。这类不良事件可以通过调整给药剂量进行控制，对患者生活质量影响较小
- **与哌柏/达尔西利相比，瑞波西利血液学反应发生率最低**
- **瑞波西利不良事件谱与阿贝西利不同**，由于阿贝西利同时抑制CDK2和CDK9等激酶，腹泻等胃肠道反应发生率最高
- **与阿贝西利相比，瑞波西利仅高度选择性抑制CDK4和CDK6，腹泻发生率更低**

VS 哌柏西利和达尔西利（白细胞降低发生率，%）



VS 阿贝西利（腹泻发生率，%）



## 不良反应监测情况

- 瑞波西利获批上市使用至今，**真实世界中观察到的不良事件谱与说明书相似，但不良事件和严重不良事件报告率显著低于说明书水平\***

\* 中国上市后PV监测信息

# 创新性优势：独特机制和**二甲基酰胺**结构，带来更好患者获益

创新性评级（意大利医保准入评估机构）：唯一获得完全创新评级结果

	瑞波西利	哌柏西利	阿贝西利	达尔西利
创新性评级*	完全创新	无创新	有条件创新	国内创新药物，无评级结果

创新性带来的患者获益：独特机制和药物结构，临床适用性高且带来显著患者获益

- **独特机制**：瑞波西利**唯一抑制代偿性**CDK6-Cyclin D3二聚体，持续发挥作用，**总生存期更长**
- **独特结构**：瑞波西利独特的**二甲基酰胺**结构，使其**仅高度选择性抑制CDK4和CDK6**
- **临床适用性高**：可用于侵袭性较为严重的**内脏危象**患者，**填补**此类患者**靶向治疗空白**（对比联合化疗方案，可延长PFS近一年时间）
- **其他创新点**：CDK靶点获得**诺贝尔奖**；中国化合物专利保护至2029年

\* 意大利医保准入评估机构AIFA，根据药品的附加临床价值、证据等级判断药品的创新性

# 公平性优势：弥补目录内药物总生存期获益尚不显著的**短板**

## 延长总生存期，提高女性患者健康水平

- 乳腺癌是**中国女性第一大癌肿**，高发于40-49岁（发病年轻化），关爱女性健康是“健康中国2030”促进行动核心组成部分
- **瑞波西利延长患者总生存期，提高女性患者健康水平**，推进社会权益公平性

## 临床必需药物，符合保基本原则

- 延长总生存期、改善患者生活质量，是HR+ HER2-晚期乳腺癌**临床必需药物**
- 纳入医保后，**替代目录内同机制药品**，对医保基金影响较小，符合保基本原则

## 弥补目录内总生存期获益尚不显著的**短板**

- 唯一证实取得OS显著获益，**弥补目录内药物总生存期获益尚不显著的短板**
- **既往内脏危象患者仅能使用化疗药物**，瑞波西利唯一证实可用于侵袭性强的内脏危象患者（对比联合化疗仍可以延长PFS近1年时间），**填补目录靶向治疗空白**

## 目录内有同机制药物，管理经验丰富

- 医保目录内已经纳入相同机制的药品，无论临床还是医保部门对这类药品都有着**丰富管理经验**
- 乳腺癌疾病诊断明确、ICD10编码清晰。瑞波西利适应症明确，指南推荐意见清晰，**不会发生滥用**