

注射用埃普奈明 (沙艾特®)

全球首个且唯一上市的死亡受体4/死亡受体5 (DR4/DR5) 激动剂

APONERM IN

注射用埃普奈明是我国研发的具有自主知识产权的1类重组蛋白类创新药，也是全球首个且唯一上市的死亡受体4/死亡受体5（DR4/DR5）激动剂

产品基本信息

- 通用名：注射用埃普奈明（Aponermin）
- 商品名：沙艾特®
- 规格：100mg（8,000,000U）/瓶
- 适应症：本品联合沙利度胺和地塞米松用于既往接受过至少2种系统性治疗方案的复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）成人患者，既往含免疫调节剂（如来那度胺、沙利度胺）方案难治的患者不宜接受本联合方案治疗。
- 中国大陆上市日期：2023.11.01
- 注册证号/批准文号：国药准字S20230063
- 是否为OTC药品：否
- 说明书用法用量：本品联合沙利度胺和地塞米松（Td）方案使用。本品10mg/kg，第1~5天静脉滴注，每日1次，每28天为1个疗程。
- 全球首个上市国家：中国（2023.11.01）
- 专利到期时间：2031.09.16；2031.08.30
- 同通用名药品上市情况：无，独家品种

参照药品建议

参照药品建议一：注射用卡非佐米

1. 本品与卡非佐米均是获批用于治疗既往至少接受过2种治疗的RRMM患者的药物
2. 卡非佐米于2023年纳入国家医保后是广泛应用的治疗RRMM的药物，是目录内合适的参照药
3. 埃普奈明和卡非佐米均被CSCO指南推荐治疗RRMM

参照药品建议二：无

埃普奈明是全球首个且唯一上市的死亡受体4/死亡受体5（DR4/DR5）激动剂，全新靶点，全新作用机制，目前没有相同或相似作用机制的药物可参考

多发性骨髓瘤是无法治愈的疾病，新靶点药物仍是未满足的临床需求

- 多发性骨髓瘤（MM）是克隆性浆细胞异常增殖性疾病，是**血液系统第二位常见恶性肿瘤**
- Global Cancer Observatory（GCO）数据显示，2022年中国发病率约2.1/10万，死亡率约1.3/10万，5年患病率（5-year prevalence）约0.8/10万
- 目前仍**无法治愈**，尽管新药很多，但患者终将复发进展，并且随着复发次数的增多，预后越来越差
- 多重耐药的患者会优先考虑既往未使用过的新机制的药物，新靶点药物仍是未满足的临床需求

已进入医保的治疗MM的药物

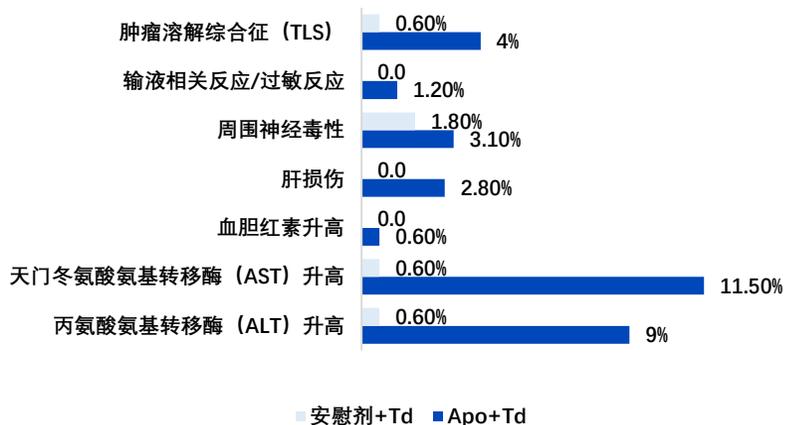
种类	药物名称（原研厂家）
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米（美国Janssen-Cilag） 伊沙佐米（日本武田） 卡非佐米（美国Amgen）
免疫调节剂	来那度胺（美国新基） 泊马度胺（美国新基）
抗CD38单抗	达雷妥尤单抗（美国强生）
核输出蛋白抑制剂	塞利尼索（美国Catalent CTS）

- 治疗多发性骨髓瘤的药物（除埃普奈明和2024年6月25日获批的特立妥单抗注射液外）**均已进入医保**
- 埃普奈明是骨髓瘤领域**唯一一款我国原研1类创新药，也是全球首个且唯一上市**的DR4/DR5激动剂
- 埃普奈明**作用机制明确，疗效确定**，与卡非佐米相近人群相比总生存期（OS）延长5.8个月
- 埃普奈明**安全性优于同疾病治疗领域其他药物**，主要的不良反应是肝毒性，未见胃肠、心脏、肾、神经毒性，血液毒性轻微
- 埃普奈明独特的**作用机制及安全性优势**，使其**可与更多抗肿瘤药物联合应用**，弥补未被满足的临床需求

埃普奈明安全性优于其他抗MM药物，未见胃肠、心脏、肾、神经毒性，血液毒性轻微

- 埃普奈明主要不良反应为肝毒性，多为轻度，主要表现为AST、ALT的升高，通常在下一个治疗周期前即可恢复
- 输注反应发生率较低（2.8%）

埃普奈明与Td联合≥3级发生率增加≥1%的不良反应



	硼替佐米	卡非佐米	来那度胺	泊马度胺	达雷妥尤单抗	塞利尼索	埃普奈明
恶心、呕吐						!	
心脏毒性		!					
肾受损		!	!	!			
病毒激活					!		
周围神经病变	!	!					
血小板减少	!	!	!	!	!	!	
贫血	!	!	!	!	!	!	

参考文献：1. 注射用埃普奈明说明书；2. 注射用硼替佐米说明书；3. 注射用卡非佐米说明书；4. 来那度胺胶囊说明书；5. 泊马度胺胶囊说明书；6. 达雷妥尤单抗注射液说明书；7. 塞利尼索片说明书

埃普奈明安全性优于参照药卡非佐米，未见卡非佐米报告的肝脏、肺、肾、胃肠、神经毒性，血液毒性轻微

药物名称	埃普奈明（联合Td，试验组vs. 对照组）	卡非佐米
注意事项	肝毒性、肿瘤溶解综合征（4.0% vs. 0.6%）和输液相关反应（2.8% vs. 0）	心脏毒性、QT间期延长、肺毒性、肺动脉高压、呼吸困难、高血压、急性肾功能衰竭、肿瘤溶解综合征、输液相关反应、出血、血小板减少症、静脉血栓形成、肝脏毒性和肝功能衰竭、血栓性微血管病、可逆性后部脑病综合征、乙型肝炎病毒再激活、进行性多灶性白质脑病
主要系统器官毒性（发生率≥10%*或发生过致死性事件的不良反应）		
血液毒性	试验组略高于对照组，包括：中性粒细胞减少症29.7% vs. 24.5%、白细胞减少症26.0% vs. 21.5%、淋巴细胞减少22.9% vs. 18.4%	血小板减少症（约33%）、中性粒细胞减少症（>20%）、贫血（>20%）、淋巴细胞减少症、白细胞减少症
胃肠毒性	/	呕吐、腹泻（>20%）、便秘、食欲减退、恶心（>20%）
神经毒性	周围神经病试验组略高于对照组（29.1% vs. 25.8%）	失眠、周围神经病变、头痛
肺毒性	/	呼吸困难（约28%）、咳嗽（>20%）。约1%发生了急性呼吸窘迫综合征、急性呼吸衰竭和急性弥漫浸润性肺病，部分事件导致死亡
肝毒性	ALT升高49.2% vs. 19.6%、AST升高44.3% vs. 11.0%；血胆红素升高10.2% vs. 2.5%；临床推荐的用法用量下，未见肝衰竭病例；临床研究早期非推荐的用法用量下，曾发生1例不能排除与死亡结局有关的药物性肝损伤	有患者（<1%）在治疗期间出现了肝功能衰竭，包括致死性病例
心脏毒性	/	曾发生心脏骤停致死事件，报告过致死性的心力衰竭和心肌梗死
肾毒性	/	出现过急性肾功能衰竭，其中部分导致死亡；约11%发生了肾功能不全（包括肾功能衰竭）

*埃普奈明联合Td研究中试验组高于对照组≥5%或3级以上高≥1%的发生率≥10%的不良反应

埃普奈明方案与卡非佐米方案相比获得更长的OS， p53基因缺失的高风险人群可显著获益

埃普奈明方案

• CPT-MM301研究

无进展生存期和总体反应率相近

- mPFS: 5.5个月 vs. 3.1个月
- ORR: 30.4% vs. 13.7%

生存期和缓解维持时间优势明显

- mOS: 22.4个月 vs. 16.4个月, 延长6.0个月
- mDOR: 15.2个月 vs. 9.8个月, 延长5.4个月

卡非佐米方案

• 20140242研究

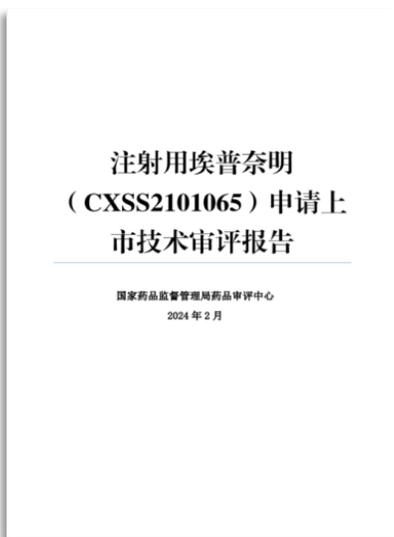
- mPFS: 5.6个月
- ORR: 35.8%

- mOS: 16.6个月
- mDOR: NE (7.4-NE)

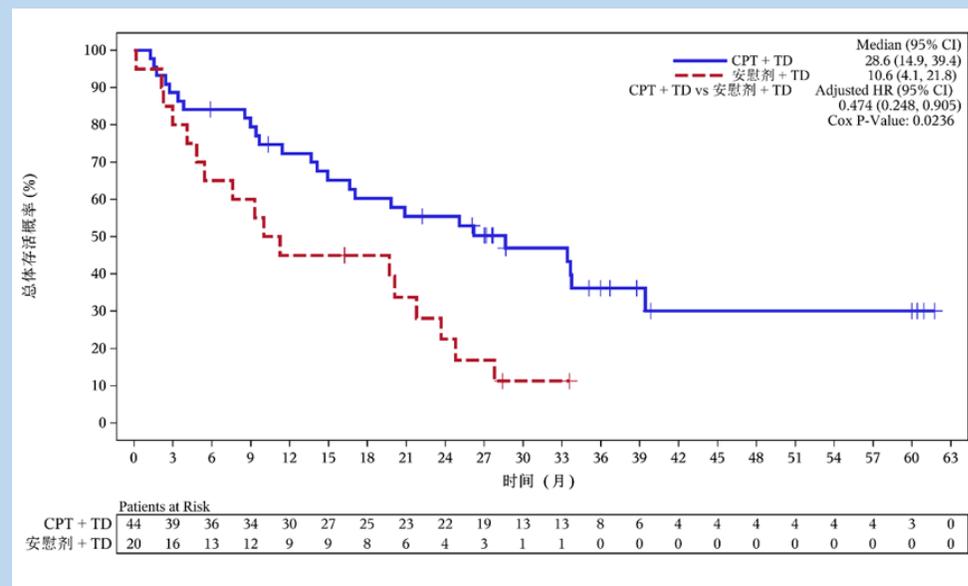
p53基因缺失的高风险亚组

- 埃普奈明具有独特的作用机制，通过激活外部凋亡通路诱导凋亡，不依赖p53基因/蛋白
- p53基因缺失的高风险人群，埃普奈明联合Td治疗 中位OS较对照组（安慰剂+Td）延长18个月（28.6个月 vs. 10.6个月；HR=0.474, P=0.0236），死亡风险降低52.6%；1年以上总生存概率提高60%以上

审评报告显示，埃普奈明能显著改善PFS，降低死亡风险



CPT-MM301研究中，主要终点PFS和关键次要终点OS和ORR均出现具有统计学意义的改善，研究结果达到了预期终点。



参考文献: 1. 注射用埃普奈明说明书; 2. Xia Z et al. BMC Cancer. 2023, 23:980; 3. 埃普奈明治疗复发难治多发性骨髓瘤临床应用指导原则(2024年版); 4. 注射用埃普奈明申请上市技术审评报告; 5. Du J et al. Int J Hematol. 2021, 113:422-429.

与已进医保的其他MM药物相近人群临床试验有效性比较

药物名称	埃普奈明	塞利尼索	泊马度胺	伊沙佐米	达雷妥尤单抗
试验名称	CPT-MM301	MARCH	安跃生物等效性研究	C16010中国延续研究	SIRIUS
中位PFS (月)	5.5 vs. 3.1	3.7	5.7	6.7 vs. 4.0	3.7
中位OS (月)	22.4 vs. 16.4	13.2	24.3	25.8 vs. 15.8	17.5
ORR	30.4% vs. 13.7%	29.3%	37.8%	56% vs. 31%	29.2%
中位DOR (月)	15.2 vs. 9.8	4.7	8.8	7.4 vs. 5.6	7.4

获得多个指南共识推荐

● 《埃普奈明治疗复发难治多发性骨髓瘤临床应用指导原则 (2024年版)》



白血病·淋巴瘤 2024年2月第33卷第2期 Journal of Leukemia & Lymphoma, Feb

·指

埃普奈明治疗复发难治多发性骨髓瘤临床应用指导原则(2024年版)

中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会 中国临床肿瘤学会(CSCO)骨髓瘤筹备委员会
通信作者: 马军, 哈尔滨血液病肿瘤研究所, 哈尔滨 150010, Email: majun0322@126.com; 陈文明, 首都医科大学附属北京朝阳医院血液科, 北京 100020, Email: cwm13910107759@163.com

【摘要】埃普奈明是重组环化结构的人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,通过激活死亡受体4/死亡受体5(DR4/DR5)诱导不依赖p53的细胞凋亡,是全球首个获批上市的DR4/DR5激动剂,用于治疗复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)。RRMM患者接受埃普奈明单药或联合用药治疗具有较好的疗效及安全性。鉴于目前我国临床医生缺乏对该药的临床应用经验,中国临床肿瘤学会(CSCO)组织国内专家

- 推荐Apo+Td方案治疗RRMM患者
- 鼓励探索在Apo+d两药基础上联合其他抗骨髓瘤药物的RRMM治疗
- 对伴发浆细胞瘤的RRMM患者,可探索采用含Apo和V的4药方案治疗
- 鉴于Apo安全耐受性良好,建议对身体状况虚弱或对其他药物不耐受的MM患者,可探索Apo1线或2线联合用药

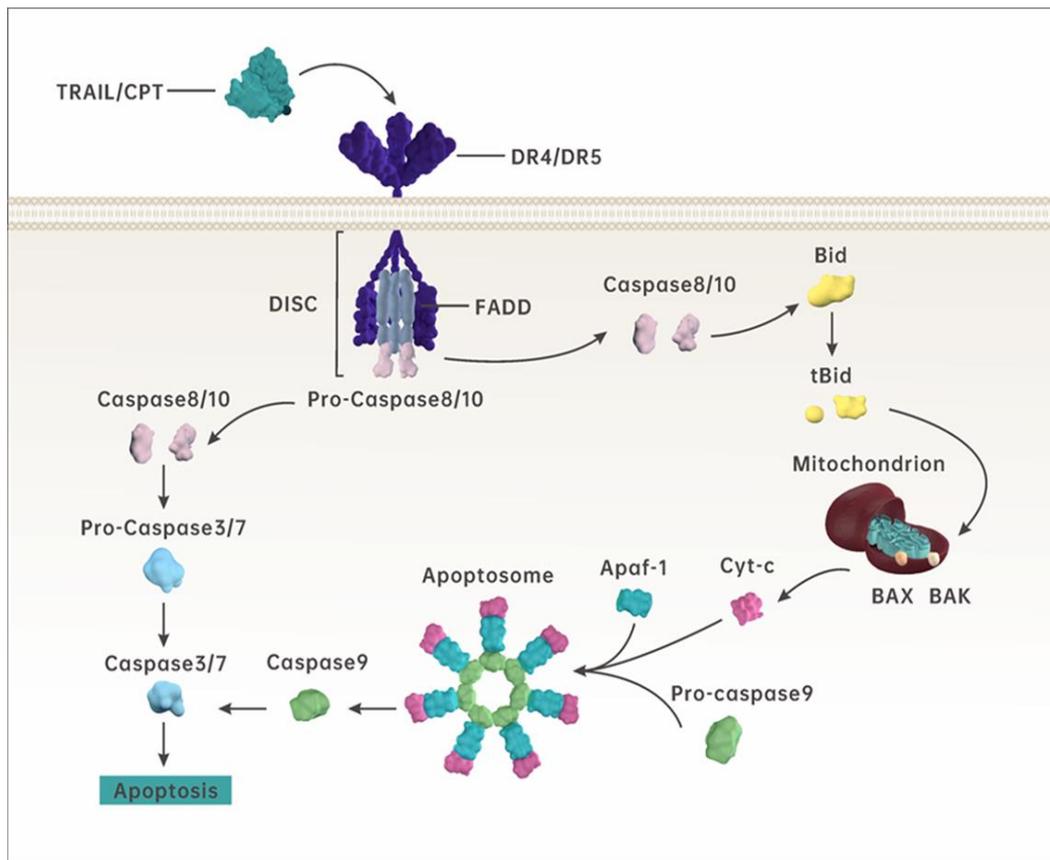
● 《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2024》



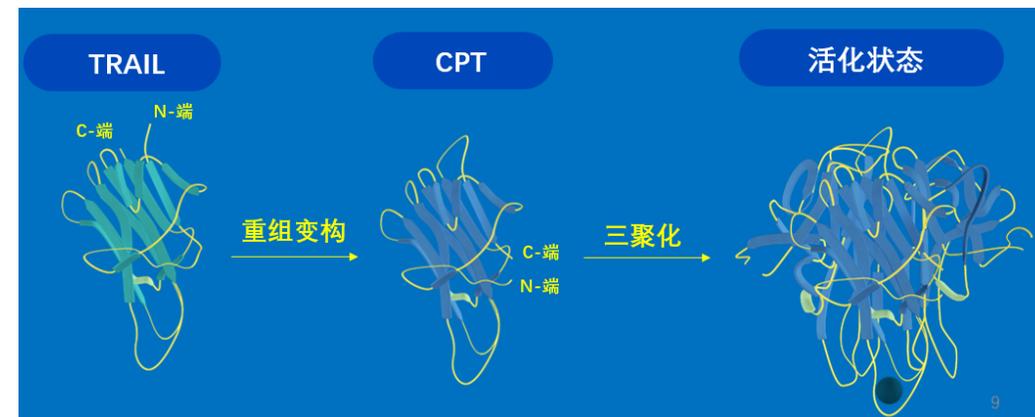
- I级推荐:
来那度胺敏感: Apo+Rd/Apo+Td
来那度胺耐药: Apo+Vd/Apo+Kd
硼替佐米敏感: Apo+Rd/Apo+Vd/Apo+Kd
硼替佐米耐药: Apo+Dd/Apo+Kd/Apo+Rd/Apo+Pd
硼替佐米+来那度胺耐药: Apo+Pd/Apo+Dd
- II级推荐:
硼替佐米+来那度胺耐药: Apo+Sd

注: Apo为埃普奈明; T为沙利度胺; R为来那度胺; V为硼替佐米; K为卡非佐米; D为达雷妥尤单抗; P为泊马度胺; S为塞利尼索; d为地塞米松

埃普奈明是我国研发的具有自主知识产权的1类创新药，也是全球首个且唯一上市的DR4/DR5激动剂



注册分类：治疗用生物制品1类



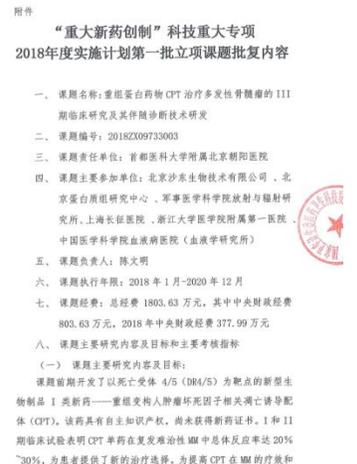
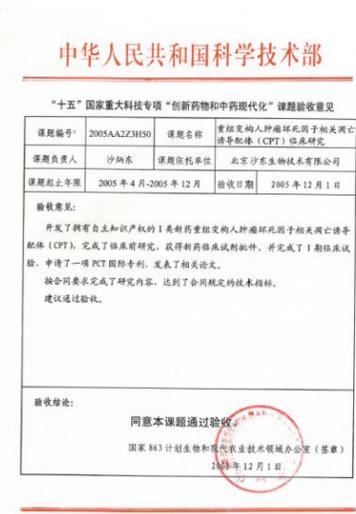
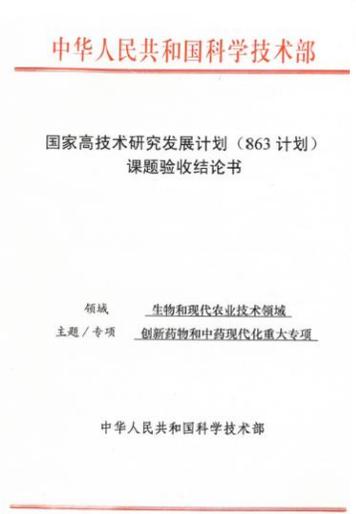
与野生型TRAIL相比

- ✓ 稳定性更好
- ✓ 半衰期更长
- ✓ 与受体的结合力更强
- ✓ 促凋亡活性更强

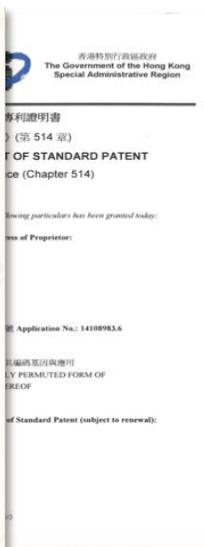
作用机制与TRAIL相同，以同源三聚体为活性形式，通过DR4/DR5激活凋亡通路，诱导肿瘤细胞凋亡，具有p53非依赖性

获“十五”国家重大科技专项支持（863计划）

获“十三五”国家“重大新药创制”专项支持



获多个国家和地区发明专利



多发性骨髓瘤无法治愈，反复复发，患者负担沉重，埃普奈明作为全新作用机制的药物，临床管理可控，可弥补目录短板

所治疗疾病对公共健康的影响

- 多发性骨髓瘤是血液系统第二大常见恶性肿瘤，Global Cancer Observatory (GCO) 数据显示，2022年我国新发MM为30,300例，死亡18,662例，5年患病人数为85,184例；发病率约2.1/10万，死亡率约1.3/10万，5年患病率（5-year prevalence）约0.8/10万；
- 将本药纳入医保目录为患者提供新的治疗选择，延长生存期，提升人群整体健康水平，有助于实现《健康中国2030规划纲要》中癌症5年生存率提高15%的公共健康目标。

符合“保基本”原则

- 多发性骨髓瘤无法治愈，尽管近十几年来上市的新药很多，但患者终将复发进展，并且随着复发次数增多，预后越来越差；
- 多重耐药的患者会优先考虑既往未使用过的新机制的药物，新靶点药物仍是临床未满足的需求；
- 埃普奈明是全新作用机制的药物，全球首个且唯一的DR4/DR5激动剂，希望有机会参与到医保谈判，制定合理的医保支付标准，进入更多医院和双通道药店，保障MM患者用药可及可负担。

弥补目录短板

- 目前医保目录已收录蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38单抗、核输出蛋白抑制剂四大类治疗多发性骨髓瘤的药物，DR4/DR5激动剂尚未被纳入；
- 埃普奈明疗效明确，安全性好，弥补临床治疗空白，可为多发性骨髓瘤患者提供新的治疗选择，新的希望。

临床管理可控

- 多发性骨髓瘤有明确的诊疗标准，各阶段有治疗指南推荐；治疗过程及治疗结束有明确的疗效评估标准，可保证临床用药合理性；
- 埃普奈明适应症明确，基金影响可控；
- 整体安全性、耐受性良好，不良反应可控；
- 患者住院使用，用法用量明确，不易产生滥用风险，临床管理难度低。

期待骨髓瘤领域
唯一我国原研1类创新药埃普奈明进入医保
让更多患者获益!

APONERMIN