

2022年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称： 甲磺酸仑伐替尼胶囊

企业名称： 卫材（中国）药业有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 14:39:35	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 2.2017年1月1日至2022年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化的谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	甲磺酸仑伐替尼胶囊	药品类别	西药
是否为独家	否	说明书全部注册规格	4mg, 10mg
上市许可持有人	Eisai Europe Limited		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于：1. 既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。2. 进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。		
现行医保目录的限定支付范围	限既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。		
说明书中联合用药规定	无		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。	2020-11-04	本品推荐日剂量为24mg（2粒10mg胶囊和1粒4mg胶囊），每日一次。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

新增适应症或功能主治参照药品

- 说明：
- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
 - 中成药：一律填写日均费用。
 - 西药：（1）慢性病用药，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（3）肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内
甲苯磺酸索拉非尼片	是

参照药品选择理由：索拉非尼与仑伐替尼同为口服酪氨酸激酶抑制剂（TKI），索拉非尼是目前治疗“局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性分化型甲状腺癌”临床应用最广泛，且唯一已纳入医保目录内的药品。

三、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂

试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	基于中国人群的临床试验 主要临床结局指标疾病无进展生存期（PFS）：仑伐替尼组23.9个月 vs 安慰剂组3.7个月，延长20.2个月。降低84%的疾病进展或死亡风险。次要终点客观缓解率（ORR）仑伐替尼69.9% vs 安慰剂组 0%。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	主要临床结局指标疾病无进展生存期（PFS）：仑伐替尼组18.3个月 vs 安慰剂组3.6个月，延长了14.7个月。显著降低疾病进展或死亡风险79%，HR为0.21（99% CI：0.14, 0.31）。具有统计学显著性 $p < 0.0001$ 。次要终点客观缓解率（ORR）方面，根据BICR的评估，仑伐替尼组的ORR为64.8%（95% CI：59.0, 70.5）。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国临床肿瘤协会（2021年）CSCO（2021年）推荐等级：1A，对于有症状、疾病快速进展的RET融合基因阴性或未知的复发转移性RAIR-DTC患者推荐使用仑伐替尼。
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国国立综合癌症网络甲状腺癌肿瘤学临床实践指南（2022年）NCCN（2022年），推荐等级：首选推荐I类，仑伐替尼作为甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌和嗜酸细胞癌系统治疗。
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	欧洲肿瘤内科学会甲状腺癌临床实践指南（2019年）ESMO（2019年），推荐等级：一线优选，仑伐替尼作为治疗RAIR-DTC的一线优选药物。
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	欧洲甲状腺癌协会晚期放射性碘难治性甲状腺癌的治疗（2019年）ETA（2019年），仑伐替尼同时被FDA和EMA两个权威机构批准用于治疗进展RAIR-DTC。
本次新增的适应症或功能主治	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	甲磺酸仑伐替尼胶囊上市评审的“结构特征”为“新化学实体”，报告主要基于303和308两个临床试验对药品有效性进行评价。报告指出在303试验主要疗效终点为PFS，基于全分析集，仑伐替尼组的中位PFS显著长于安慰剂组。仑伐替尼组的中位PFS为18.3个月，相对对照组的3.6个月，延长了14.7个月。显著降低了疾病进展或死亡风险HR为0.21（99% CI：0.14, 0.31）。具有统计学显著性 $p < 0.0001$ 。次要终点ORR方面，根据BICR的评估，仑伐替尼组中的ORR为64.8%（95% CI：59.0, 70.5），而安慰剂组中为1.5%（95% CI：0.0, 3.6）。两组之间的差异为63.2%。中国桥接研究308试验显示，对于中国患者，仑伐替尼组对比安慰剂组，可显著延长PFS，为20.2月（23.9月vs 3.7月），降低84%的疾病进展或死亡风险。本研究的主要终点PFS结果也得到了次要终点ORR的支持：仑伐替尼相比安慰剂ORR显著提高（69.9%vs 0），仑伐替尼组两名受试者达到CR（RECIST 1.1）。
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	<p>【不良反应】分化型甲状腺癌 最常报告的不良反应（发生率>30%）为高血压、腹泻、食欲下降、体重减轻、疲乏、恶心、蛋白尿、口腔炎、呕吐、发音困难、头痛和掌跖红肿综合征（PPE）。高血压和蛋白尿倾向于在仑伐替尼治疗早期发生。除了腹泻（发生于整个治疗期间）和体重减轻（倾向于随时间推移累积发生）以外，大多数3至4级不良反应发生于治疗期间的最初6个月内。</p> <p>【用药禁忌】对本品任何成分过敏者。妊娠期间不应使用仑伐替尼，除非明确必要并且认真考虑了母亲的需求和对胎儿的风险。由于无法排除对新生儿或婴儿的风险，因此，哺乳期间禁用仑伐替尼，并且在停药一周以后再开始哺乳</p> <p>【药物相互作用】仑伐替尼、卡铂和紫杉醇合并用药对这3种药物中任何一种的药代动力学均无显著影响。仑伐替尼与其他CYP3A4/Pgp底物之间不存在明显的药物相互作用。</p>
---------------	---

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	中国桥接研究308试验的受试者中开展一项药代动力学试验（中国PK研究），共入组了12例晚期实体瘤患者，接受 lenvatinib 24 mg QD治疗。单次口服给药后，2小时达到峰浓度,多次给药后的第1周期第15天，4小时达到C _{ss} ，AUC积蓄率为0.972，C _{max} 积蓄率为0.833。15天后未见积蓄。依据该项PK研究提示本品在中国受试者中基本可耐受。可在中国桥接研究中进一步确定中国受试者在接受本品24mg QD剂量下的安全耐受性。对比参照药索拉非尼，仑伐替尼治疗任意级别的高血压、腹泻等发生率较高；而皮疹、脱发等不良反应发生率较低，且以I-II级为主。以上不良反应可耐受、相对容易管理，对患者完成治疗和生活质量影响较小。
----------------------	--

五、创新性信息

创新程度	仑伐替尼是全球首个TypeV多靶点激酶抑制剂，有效抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)1-3、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1-4，在上述靶点的IC ₅₀ 均显著低于索拉非尼，抑制作用近100倍于索拉非尼(FGFR4通路)，显示出更强的抗肿瘤活性。仑伐替尼同时抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR) α 、RET及KIT，通过覆盖广泛的靶点范围，可有效抗血管生成，抑制肿瘤生长。
应用创新	在服用方法方面，相对于目录内同适应症药品索拉非尼的每日两次，仑伐替尼胶囊每日仅需服用一次，提高了患者的依从性。
传承性（仅中成药填写）	-

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	根据国家药监局药品审评中心《技术审评报告》所述：目前治疗RAIR-DTC的上市药品少，且有效性有限，存在更多有效治疗药物改善临床的需求。癌症是我国规划防治的重大疾病，甲磺酸仑伐替尼胶囊“进展性、局部晚期或放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）”适应症纳入医保范围，将使该疾病的治疗水平进一步提升，患者利益也得到有效保障。
符合“保基本”原则描述	甲磺酸仑伐替尼胶囊已经过价格谈判和药品国家集中采购，药品价格已降至合理水平。同以国家集采最低中选价格计算治疗进展性、局部晚期或放射性碘难治性分化型甲状腺癌的日费用，仑伐替尼日费用为16.1元/日，远低于索拉非尼日费用91.28元/日，考虑到该疾病每年进行靶向治疗的患者不过千人，对医保基金的整体影响很小。
弥补目录短板描述	目前医保药品目录内治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的靶向药仅有索拉非尼。将仑伐替尼胶囊纳入目录，可提高该疾病治疗药物的可及性。
临床管理难度描述	甲磺酸仑伐替尼胶囊为口服靶向药物，患者服用方便。随着肿瘤相关病种诊疗指南的不断更新发布，肿瘤靶向药管理有据可循且更加规范、合理。同时医保部门在肿瘤靶向药的医疗机构与药店（如：DTP）管理方面更加规范、严谨。该药品整体管理难度不大。