

# 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： 恩扎卢胺软胶囊

企业名称： 安斯泰来制药（中国）有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 09:53:31	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)	恩扎卢胺软胶囊	药品类别	西药
是否为独家	是	说明书全部注册规格	40mg
上市许可持有人	Astellas Pharma Europe B.V.		
当前是否存在专利纠纷	我公司产品恩扎卢胺软胶囊专利号200680025545.1,专利有效期至2026年3月29日。国家知识产权局宣告本专利无效的无效宣告审查决定已被北京知识产权法院一审判决撤销。本专利目前仍处于有效状态。		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)成年患者;雄激素剥夺治疗(ADT)失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)成年患者的治疗。		
现行医保目录的限定支付范围	限雄激素剥夺治疗(ADT)失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)成年患者的治疗。		
说明书中联合用药规定	本品是强效酶诱导剂。对于作为许多代谢酶或转运体敏感底物的药物,应尽可能避免与本品合用。应避免与华法林和香豆素类抗凝剂合用。如果本品与经CYP2C9代谢的抗凝剂合用,应监测国际标准化比值。		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)成年患者。	2020-11-02	推荐剂量为160 mg 恩扎卢胺(4粒40mg软胶囊),每日1次,口服。不得咀嚼、溶解或打开软胶囊。应用水送服整粒胶囊,伴餐或不伴餐均可,详见说明书。

### 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0.8m<sup>2</sup>。
  - 成人:18周岁以上,体重60公斤,体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内
达罗他胺片	是

参照药品选择理由: 达罗他胺片与本品作用机制相同,都属于国内外指南推荐的新型雄激素受体抑制剂;达罗他胺片已纳入2021版《国家医保药品目录》,其适应症与本品新增适应症NM-CRPC相同。

### 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	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	PROSPER研究结果显示：①无转移生存期（MFS）：安慰剂组和恩扎卢胺组中位MFS时间分别为14.7月和36.6月；相比安慰剂，恩扎卢胺显著降低高危转移风险NM-CRPC患者转移或死亡风险71%（HR =0.29,P<0.001）；②总生存期（OS）：安慰剂组和恩扎卢胺组中位OS时间分别为56.3月和67.0月；相比安慰剂，恩扎卢胺显著降低死亡风险27%（HR=0.73，P=0.001）。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	比卡鲁胺
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	在同类药物中，恩扎卢胺是目前唯一被RCT研究证实，对NM-CRPC患者相比第一代抗雄药具有显著临床获益的第二代雄激素受体抑制剂（ARi）。STRIVE研究中NM-CRPC患者人群结果显示：比卡鲁胺组和恩扎卢胺组中位无进展生存期（PFS）分别为8.6月和未达到；与一代抗雄药比卡鲁胺相比，恩扎卢胺治疗可显著降低NM-CRPC患者疾病进展或死亡风险76%（HR =0.24，P<0.001）。
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	达罗他胺
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项系统评价和网络荟萃分析结果发现：主要疗效终点MFS，恩扎卢胺显著优于达罗他胺（HR 0.71，95% CI 0.54-0.93）。另外，相比达罗他胺，恩扎卢胺在降低PSA进展风险（HR：0.54，95% CI 0.40-0.72）及推迟化疗起始时间（HR：0.64，95% CI 0.42-0.96）具有显著优势。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	达罗他胺
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项网络荟萃分析比较了恩扎卢胺、达罗他胺治疗NM-CRPC的疗效，结果发现：相比达罗他胺（HR 0.71，95% CI 0.54-0.93），恩扎卢胺可显著延长MFS，显著降低疾病进展或死亡风险（HR 0.71，95% CI 0.54-0.93），且至PSA进展时间更长（HR 0.51，95% CI 0.38-0.67）。
试验类型5	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	阿帕他胺和达罗他胺
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	该分析比较恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺治疗NM-CRPC的疗效，结果发现恩扎卢胺MFS显著优于达罗他胺（HR

标改善情况	0.86)；前列腺特异性抗原无进展生存期恩扎卢胺显著优于达罗他胺 (HR 0.76)，恩扎卢胺是NM-CRPC最有效的治疗药物之一。且对PSADT≤6个月的NM-CRPC患者，相比达罗他胺和阿帕他胺，恩扎卢胺显著改善MFS，恩扎卢胺具有MFS最佳获益可能性最高 (P得分：0.8768)。
试验类型6	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂和达罗他胺
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	该分析比较了恩扎卢胺和达罗他胺治疗NM-CRPC的OS情况，结果发现：对PSADT≤6个月的NM-CRPC患者，相比安慰剂组，恩扎卢胺 (HR 0.69, 95% CI 0.55-0.86) 和达罗他胺 (HR 0.73, 95% CI 0.55-0.99) 具有显著OS获益。基于网络荟萃排名，PSADT≤6个月的NM-CRPC患者，恩扎卢胺OS获益最佳可能性排名第一 (P得分：0.84)。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2019版 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南 (CUA) -前列腺癌诊断治疗指南：对于转移风险较高 (PSADT≤10个月)的NM-CRPC在ADT治疗基础上建议联合恩扎卢胺 (推荐等级：强)。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2021版 中国临床肿瘤学 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南：PSADT≤10个月的NM-CRPC患者，推荐恩扎卢胺 (I级推荐，1A类证据)。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2022版 前列腺癌诊疗指南：对于转移风险较高的NM-CRPC患者 (PSA 倍增时间 10 个月之内)，建议在ADT的基础上，联合恩扎卢胺治疗。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2022 V4版 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 前列腺癌指南：PSADT≤10个月非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 患者，推荐恩扎卢胺作为优选方案 (1类推荐)。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2022年欧洲泌尿外科学会 (EAU) 指南：转移风险较高 (PSA-DT<10个月)的NM-CRPC患者推荐恩扎卢胺延长转移及总生存时间 (推荐等级：强)。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	2020年美国泌尿外科学会 (AUA) 晚期前列腺癌指南：高危转移风险 (PSADT≤10个月) NM-CRPC患者应给予恩扎卢胺联合持续ADT治疗 (强推荐；证据等级A)。
本次新增的适应症或功能主治	有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC) 成年患者。

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	PROSPER 研究是一项在非转移性去势抵抗性前列腺癌患者中评价恩扎卢胺的疗效和安全性的多中心、III期、随机、双盲、安慰剂对照研究。研究结果表明，恩扎卢胺组显著改善了高危转移风险NM-CRPC 患者的MFS，显著降低了远处转移或死亡的风险，具有显著的临床意义和统计学意义。在关键次要终点至PSA 进展时间，恩扎卢胺组的PSA 进展风险相比安慰剂组呈统计学显著、有临床意义的降低 (93.4%；HR=0.066, P<0.001)。恩扎卢胺组中至首次使用新抗肿瘤治疗的时间相比安慰剂组出现有统计学和临床意义的延迟 (HR=0.208；P<0.001)。在其他指标至首次使用细胞毒化疗的时间、无化疗疾病特异性生存期、无化疗生存期及PSA 缓解观察到显著统计学获益。中国受试者包括台湾及香港数据显示恩扎卢胺组中BICR 评估的MFS 相比安慰剂组改善显著。恩扎卢胺组发生PSA 进展的患者比例显著低于安慰剂组 (分别为18.5%和54.5%；P=0.047)。
---------------------------------	--

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	临床试验结果显示，常见的药物不良反应为乏力/疲乏、食欲下降、潮热、关节痛、头晕/眩晕、高血压、头痛和体重降低。用药禁忌，注意事项，药物相互作用详见说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	公司定期对恩扎卢胺的安全性进行分析评价，目前没有关于恩扎卢胺既定总体安全性特征的新的重大发现，认为恩扎卢胺的获益-风险特征保持有利。上市后在欧美日等各国均未收到黑框警告和因安全性原因的撤市信息。基于目前数据，恩扎卢胺用于NM-CRPC安全性良好，患者可耐受。相比达罗他胺，恩扎卢胺对BCRP类药物影响较小，CYP3A4抑制剂，CYP3A4诱导剂、P-gp诱导剂对本品无影响。

## 五、创新性信息

创新程度	恩扎卢胺是全球首个获批上市的第二代ARi，与AR亲和力是比卡鲁胺5~8倍；作用机制上，抑制AR核转位的能力，恩扎卢胺优于阿帕他胺，优于达罗他胺；不同前列腺癌细胞系中，恩扎卢胺均可有效抑制AR及前列腺癌细胞生存，且在部分AR变异情况下（如T878A突变）显著强于阿帕他胺及达罗他胺。
应用创新	恩扎卢胺适用人群广泛，无需联用糖皮质激素，对患有共病的特殊群体（糖尿病、肝脏损伤、肾脏损害、心血管疾病）及老年人群更加适宜，符合癌症慢病化管理理念；在同类药物中，恩扎卢胺对常用降胆固醇药物瑞舒伐他汀浓度影响最小，为合并高胆固醇血症的NM-CRPC患者提供更优用药选择。且恩扎卢胺一日1次口服，服药无需考虑进食影响，用药更方便。
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	前列腺癌居男性泌尿肿瘤首位，严重影响患者生命健康。高危转移风险NM-CRPC患者较其他患者，转移发生更快，死亡风险更高。恩扎卢胺无转移生存期（MFS）长达36.6个月，降低转移或死亡风险达71%，总生存OS达67个月，极大延长患者生存期。
符合“保基本”原则描述	NM-CRPC阶段的有效治疗能够极大延缓患者进入到更晚期疾病阶段，恩扎卢胺被国内外指南一致推荐为治疗标准药物，改善患者生活质量，延长患者生存。进入医保后将进一步满足NM-CRPC用药需求，降低患者负担，惠及更多患者人群。
弥补目录短板描述	恩扎卢胺扩大人群适用范围（糖尿病、心血管疾病等共病群体）。PSADT≤6个月的NM-CRPC患者，恩扎卢胺OS和MFS获益最佳可能性均排名第一，满足该人群治疗需求，有效填补空白。
临床管理难度描述	本次恩扎卢胺申报的NM-CRPC适应症人群定义清晰，经办审核难度小，临床滥用风险低。

CHINA HEALTHCARE SECURITY