

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： 洛拉替尼片

企业名称： 辉瑞投资有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 21:26:39	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022年6月30日（含，下同）期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品。
- 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药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症中包含含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	洛拉替尼片	医保药品分类与代码	XL01EDL404A001020282879
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	100 mg（主规格、说明书推荐剂量）； 25 mg	上市许可持有人	Pfizer Europe MA EEIG
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品单药适用于间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。		
说明书用法用量	本品的推荐剂量为每日一次口服 100 mg（与食物同服或不同服），直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。对于轻度肝损害、轻度或中度肾损害患者，以及65岁及以上的老人患者无需调整剂量。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2022-04		
全球首个上市国家/地区	日本。（一线适应症最早于2021年3月在美国获批，中国参与全球多中心临床研究）	全球首次上市时间	2018-09
		注册证号/批准文号	国药准字HJ20220041；国药准字HJ20220040
是否为OTC	否		

参照药品信息

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
盐酸阿来替尼胶囊	是

参照药品选择理由：

①细分适应症（一线和序贯治疗）与洛拉替尼完全相同②临床应用最广泛③目录内唯一与洛拉替尼获得权威NCCN指南同等级（一线优选）推荐的ALK抑制剂④德国、英国、加拿大、澳大利亚等国将阿来替尼作为医保参照药

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	克唑替尼（试验开始时，仅克唑替尼是全球标准一线治疗方案）
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【在所有ALK抑制剂中，洛拉替尼中位无进展生存期最长】研究包含中国及其他亚洲人群。根据盲态独立中心审查评估，洛拉替尼一线治疗，患者中位随访时间超过36.7个月，是唯一中位无进展生存期突破3年的ALK抑制剂，3年PFS率达63.5%；较其他ALK抑制剂更大程度降低疾病进展或死亡风险：疾病进展或死亡风险较克唑替尼降低73%（HR=0.27）。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	克唑替尼（试验开始时，仅克唑替尼是全球标准一线治疗方案）
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼颅内疗效卓越】①唯一颅内进展风险较克唑替尼降 $\geq 90\%$ 的ALK抑制剂：总意向治疗人群降92%，基线有脑转移患者降90%，基线无脑转移患者降98%。②更大程度清除基线有可测量脑转移患者的颅内病灶，颅内客观缓解率83.3%，颅内完全缓解率72.2%。③有效遏制脑转移的发生：基线无脑转移患者3年无颅内进展率达99.1%。总意向治疗人群和基线有脑转移的患者3年无颅内进展率各是92.3%和72.8%
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼一线治疗ALK阳性非小细胞肺癌患者较阿来替尼等ALK抑制剂，无进展生存期的疗效优异，排序结果最优，是目前临床治疗的最优选择方案】无进展生存期（PFS）分析结果显示，无论是ALK阳性非小细胞肺癌患者人群还是脑转移亚组人群，洛拉替尼与阿来替尼等其他所有ALK抑制剂相比，PFS疗效最优的概率最高，可以更大程度降低疾病进展或死亡风险。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼较阿来替尼等ALK抑制剂更大程度降低疾病进展或死亡风险】网络荟萃分析显示，与阿来替尼等其他ALK抑制剂相比，洛拉替尼是有效的一线治疗方案，可以更大程度降低疾病进展或死亡风险。结果显示，与其他ALK抑制剂相比，洛拉替尼疾病进展或死亡风险较阿来替尼降低39%，较布格替尼降低43%，较塞瑞替尼降低69%，较恩沙替尼降低45%，较克唑替尼降低72%。以上是具有临床意义的疗效提升。
试验类型5	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼用于经其他ALK抑制剂治疗的患者，可延长患者生命】确诊后5年和10年OS率分别达79.4%和72.6%。既往经1种二代ALK抑制剂，患者5年OS率为85.7%，中位PFS为9.2个月；既往经2种ALK抑制剂，患者5年OS率为85.7%；既往经 ≥ 2 种ALK抑制剂，患者5年OS率为77.9%，中位PFS为11.2个月；既往经 ≥ 3 种ALK抑制剂，5年OS率为72.5%，中位PFS为6.5个月

试验类型6	非RCT队列研究
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼用于既往经克唑替尼治疗的患者，颅内外抗肿瘤活性高】基于独立中心（ICR）评估，在既往经克唑替尼治疗的晚期ALK阳性非小细胞肺癌患者中，客观缓解率达72.9%（95%CI 59.7-83.6）；对于基线有可测量脑转移的患者，基于BICR评估，在既往经克唑替尼治疗的患者中，颅内客观缓解率达87.5%（95%CI 67.6-97.3）。
试验类型7	非RCT队列研究
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【洛拉替尼对经二代抑制剂治疗的患者，颅内外抗肿瘤活性高】经ICR评估，用于经1种二代治疗的患者，客观缓解率为42.9%，基线有可测量脑转移的患者颅内客观缓解率达66.7%，中位无进展生存期为5.5个月，中位总生存期为38.5个月；用于经2-3种ALK抑制剂治疗的患者，ORR为38.7%，基线有可测量脑转移的患者颅内客观缓解率达54.2%，中位无进展生存期为6.9个月，中位总生存期为19.2个月。
试验类型8	非RCT队列研究
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	【针对中国患者的洛拉替尼研究结果，与全球II期研究结论一致】基于独立中心评估，洛拉替尼在仅经克唑替尼治疗的中国患者中客观缓解率为70.1%；基线脑转移患者颅内客观缓解率为80.6%，完全缓解率为52.8%。在经其他ALK抑制剂，以及使用克唑替尼和其他ALK抑制剂治疗后出现疾病进展的患者中，客观缓解率和基线有脑转移患者的颅内客观缓解率均为47.6%，中位无进展生存期为5.6个月。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	【美国国家综合癌症网络(NCCN)指南2022最新版】最高级别推荐洛拉替尼作为ALK融合阳性非小细胞肺癌一线治疗优选，1类证据和推荐（最高等级：高水平证据级别，统一的NCCN共识）；同时推荐用于一/二代ALK抑制剂治疗进展后的患者的治疗，且唯一推荐用于G1202R突变的患者，2A类证据和推荐（统一的NCCN共识，后线治疗为多队列研究因此等级次于最高级别）。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	【2022中国临床肿瘤学会指南】推荐用于IV期ALK阳性非小细胞肺癌一线治疗，推荐用于二代ALK抑制剂一线治疗后或一/二代ALK抑制剂治疗后均失败的患者，也是唯一推荐用于二代ALK抑制剂治疗后失败的ALK抑制剂。（注：因指南更新时洛拉替尼尚未在中国获批，因此为III级推荐，3类证据。）
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	洛拉替尼临床研究主要包括一线CROWN III期临床研究，后线全球和中国人人群临床研究。【洛拉替尼一线用药，中位无进展生存期更长】研究显示，洛拉替尼用于一线治疗，中位无进展生存期突破3年，3年PFS率高达63.5%，较克唑替尼降低73%疾病进展或死亡风险。【洛拉替尼一线用药，颅内疗效卓越，有效遏制脑转移的发生】研究显示，洛拉替尼颅内疗效卓越，对于基线有可测量脑转移的患者，颅内客观缓解率达83.3%，颅内完全缓解率达72.2%。显著降低颅内进展风险，总意向治疗人群较克唑替尼降92%，基线有脑转移患者较克唑替尼降90%，基线无脑转移患者较克唑替尼降98%。基线无脑转移患者3年无颅内进展率达99.1%，有效遏制脑转移的发生。【洛拉替尼后线用药，国内外患者的颅内外抗肿瘤活性均高】全球研究显示，洛拉替尼对于经克唑替尼治疗的患者，客观缓解率为72.9%，基线有可测量脑转移的患者，颅内客观缓解率达87.5%。洛拉替尼对经1种二代治疗的患者，客观缓解率为42.9%，基线有可测量脑转移的患者颅内客观缓解率达66.7%。中国患者的洛拉替尼研究结果，与全球研究结论一致，颅内外均强效抗肿瘤。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	常见不良反应：包括水肿、体重增加、疲劳、周围神经病、认知影响等。3~4级不良反应主要为高脂血症（高胆固醇血症、高甘油三酯血症），为实验室检查异常。用药禁忌：禁用于正在服用强CYP3A诱导剂的患者以避免产生严重的肝毒性。药物相互作用：与中、强效CYP3A诱导剂、强效CYP3A抑制剂、氟康唑、某些CYP3A/P-gp底物发生药物相互作用。
---------------	--

用。注意事项：对于中枢神经系统影响、间质性肺炎/非感染性肺炎、房室传导阻滞、高脂血症的患者，建议进行暂停用、或调整剂量及对症治疗。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

①洛拉替尼无安全性警告、无黑框警告、无撤市信息。②整体安全性良好，国际专家共识认为大多不良事件（AEs）为轻中度且可通过标准治疗或剂量调整控制，因AEs而导致永久停药的发生率很低，在CROWN研究中仅为7.4%，低于ALEX研究中的阿来替尼（14.5%）。③对于轻度肝损害、轻度或中度肾损害患者，以及65岁及以上的老人患者无需调整剂量。④CROWN研究对减量患者疗效的事后分析显示，因不良事件导致减量不影响洛拉替尼的整体疗效。⑤3-4级不良反应主要是高脂血症，为实验室检查异常，患者没有临床症状，可通过降脂治疗或剂量调整来处理，对药物治疗的影响小。其他不良反应大多数为1-2级⑥中枢神经系统相关不良事件的严重程度较轻，并且呈间歇性，大多数在暂停用药或剂量调整后得到改善和缓解。⑦体重增加的患者大多数严重程度为1或2级。水肿大多数为轻度AEs，仅2.4%的患者发生3级事件。体重增加和水肿可通过控制饮食，加强运动和标准治疗来有效管理。⑧周围神经病的严重程度较轻，并且在剂量调整或标准药物治疗后可逆。

五、创新性信息

创新程度

①目前全球唯一第三代ALK抑制剂。②化合物专利至2033年。③唯一具有大环结构，分子量最小，亲脂性高，在中枢神经系统及肿瘤表面的药物外排作用小，有效穿透血脑屏障；结合的位点更深，与靶点结合更稳固，可柔性结合多位点；覆盖最全面的ALK耐药突变位点。因此具有更强的抗肿瘤活性，颅内疗效卓越，有效解决耐药问题。④基于其疗效和临床迫切性，FDA授予后线突破性治疗药资格，CDE和FDA授予优先审查资格

应用创新

【提高患者依从性】洛拉替尼片为常温保存的口服药，推荐剂量为每日一次，一次一片100mg，随餐或不随餐服用皆可，方便患者，不易漏服，有效提高患者依从性，而其他医保目录内ALK抑制剂需一天服用多次或一次多粒。【适合特殊人群使用】洛拉替尼对于轻度肝损害、轻度或中度肾损害患者，以及65岁及以上的老人患者无需调整剂量。

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

①肺癌死亡率居中国肿瘤首位，患者生活质量低于其他肿瘤患者。晚期非小细胞肺癌患者5年存活率<5%。ALK阳性非小细胞肺癌患者更年轻，易发生脑转移，脑转移患者生存预期差。一二代长期治疗产生耐药②洛拉替尼一线用药中位无进展生存期突破3年，颅内疗效卓越，更大程度清除脑转移患者颅内病灶。覆盖最全面ALK耐药突变位点，解决耐药问题。助力实现《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”原则描述

①肺癌死亡率居中国肿瘤首位。洛拉替尼一线用药中位无进展生存期最长，更大程度清除脑转移患者颅内病灶，有效遏制脑转移发生，覆盖最全面ALK耐药突变位点，解决耐药问题，从而延长患者生命。②ALK为小众靶点，ALK阳性非小细胞肺癌患者人数少，洛拉替尼可替代目录内现有ALK抑制剂，基金影响有限。（注：洛拉替尼市场价格于6月底主动降低40%，提高患者可负担性。）

弥补目录短板描述

ALK阳性非小细胞肺癌患者未满足的需求是脑转移和耐药突变。①洛拉替尼可更大程度清除颅内病灶（基线有可测量脑转移患者颅内完全缓解率达72.2% vs 二代9%~33.3%），提高患者生存质量。基线无脑转移患者3年无颅内进展率达99.1%，有效阻遏脑转移的发生②二代的耐药突变平均达56%，G1202R突变达21%-43%，洛拉替尼覆盖最全面ALK耐药突变，且唯一推荐用于G1202R突变，填补目录空白

临床管理难度描述

洛拉替尼便于临床管理：①一天一次口服，方便患者，不易漏服，依从性好。其他目录内ALK抑制剂需服用一天多次或一次多粒。②洛拉替尼是靶向药，说明书对使用人群和剂量均有明确说明，不易被滥用。