

# 恩曲替尼胶囊 (罗圣全®)

**填补NTRK基因融合阳性实体瘤保障空白**  
**弥补ROS1阳性NSCLC脑转移疾病未满足需求**

上海罗氏制药有限公司

# 目录

## CONTENTS

① 药品基本信息

② 有效性

③ 安全性

④ 创新性

⑤ 公平性

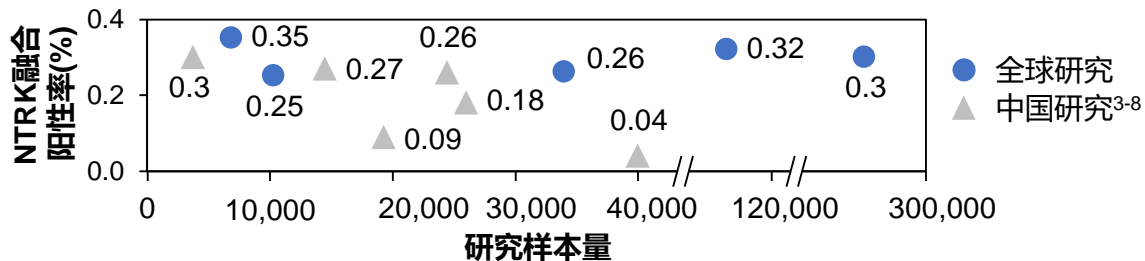
# 恩曲替尼是全球首个获批兼具颅内活性的TRK/ROS1靶向药物

通用名 <sup>1</sup>	注册规格 <sup>1</sup>	是否是OTC药物
恩曲替尼胶囊	<b>200mg (建议主规格)</b> , 100mg (未上市) 根据说明书推荐剂量, 200mg为主要使用剂量	否
适应症1:	用法用量 (详见说明书) <sup>1</sup>	
NTRK基因融合阳性的成人和12岁及以上儿童实体瘤患者 <sup>1</sup>	成人推荐剂量: 600 mg, 口服, <b>每日一次</b> 年满12岁儿童患者推荐剂量: 1.11-1.50m <sup>2</sup> 400mg; ≥1.51m <sup>2</sup> 600mg, 口服, <b>每日一次</b>	
适应症2:	参照药品建议理由	
ROS1阳性的局部晚期或转移性 <b>非小细胞肺癌</b> 成人患者 <sup>1</sup>	目录内无适应症完全相同的药物 (NTRK融合阳性实体瘤无靶向药保障, 未满足需求更大)	
参照药品建议	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	
<b>无参照药品</b>	无	
全球首个上市国家/地区及上市时间; 中国大陆首次上市时间	2019年6月, 日本获批; 2022年7月	

# NTRK和ROS1均为肿瘤罕见靶点，每年新发患者有限

## NTRK融合阳性实体瘤

- ◆ NTRK融合阳性率为**0.3%**<sup>2</sup>
- ◆ 已知在超过**25种**实体瘤种中发现了NTRK融合<sup>2</sup>
- ◆ 中国新发NTRK融合阳性晚期实体瘤患者约**每年6000人**\*



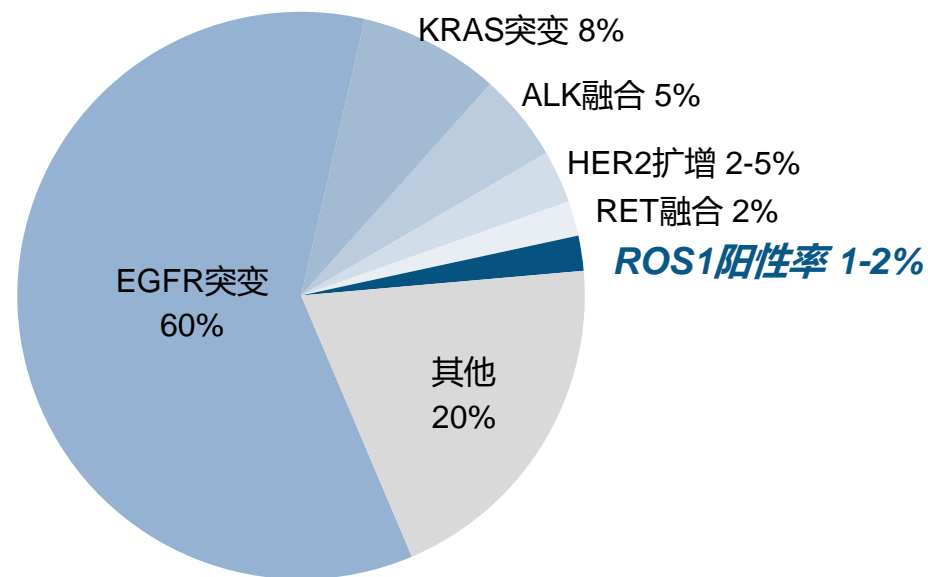
- ◆ **常见肿瘤**中NTRK融合**阳性率普遍较低**
  - 如肺癌中阳性率为0.17%，乳腺癌中0.10%<sup>9</sup>
- ◆ 融合**阳性率较高**的一般为**罕见肿瘤**
  - 如发病率0.06/10万的分泌性乳腺癌（融合阳性率93%）<sup>9</sup>

\*理论计算，未考虑就诊率/诊断率等

## ROS1阳性非小细胞肺癌<sup>10</sup>

- ◆ 中国新发ROS1阳性晚期NSCLC患者约**每年5000人**\*

非小细胞肺癌患者各位点突变比例



# NTRK融合阳性实体瘤生存短、进展快、脑转多，目录内无靶向药可治

## NTRK融合阳性实体瘤疾病基本情况

01

### 生存短：

患者接受既往治疗手段mOS仅**10.1个月**<sup>11</sup>

02

### 进展快：

接受放化疗TTD\*仅**2.9个月**<sup>12</sup>

03

### 脑转多：

NTRK融合阳性患者脑转移发生率更高：  
**17.9%** vs. NTRK融合阴性患者4.6%<sup>11</sup>

## 同治疗领域药品



医保目录内

**无靶向药物**，接受化疗和支持性治疗为主



医保目录外

恩曲替尼是**目前唯一有明确颅内疗效**的TRK抑制剂<sup>^1,13-16</sup>

药品名称	药品注册分类	口服频率	注册研究			颅内疗效数据
			试验类型	基线入组脑转移患者比例	中国亚组数据	
恩曲替尼	5.1	每日口服1次	单臂 (n=150)	20.7%	ORR=81% 颅内ORR=100% mPFS=30.3个月	基线无脑转移患者12个月 <b>无脑转移事件率100%</b>
拉罗替尼	5.1	每日口服2次	单臂 (n=130)	14%	ORR=54% mPFS=15.2个月	✘

\*TTD：即停药前持续用药时间，可作为PFS的替代指标；^：此指截至2023年6月底我国已获批的NTRK适应症药物

# ROS1阳性NSCLC脑转移负担重，目录内靶向药无颅内疗效证据

## ROS1阳性NSCLC疾病基本情况

40%晚期患者初诊即存在脑转移<sup>17</sup>

脑转移患者生存差，mOS 4-9个月<sup>18</sup>

高达47%初治无脑转移患者在使用克唑替尼治疗期间发生脑部进展，**CNS转移是首个且唯一进展部位**<sup>17</sup>

**CDE技术审评报告：**ROS1+NSCLC患者靶向治疗**存在未满足的医疗需求**，尤其是需要通过使用具有良好耐受性的**靶向药物来预防或解决CNS转移性疾病**，从而改善患有和未患有CNS转移的ROS1阳性NSCLC患者的结局

## 同治疗领域药品

### 医保目录内

克唑替尼，**无颅内疗效证据**，含ALK适应症

### 医保目录外

恩曲替尼是目前唯一有明确颅内疗效的新一代ROS1抑制剂<sup>^</sup>，**有效弥补克唑替尼缺乏颅内活性证据的短板**

药品名称	口服频率	注册研究		颅内疗效数据 <sup>19,20</sup>
		试验类型	基线入组脑转移患者比例 <sup>19,21</sup>	
恩曲替尼	每日口服1次	单臂 (n=172)	一线比例 38.8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>基线无脑转移患者经恩曲替尼12个月治疗后<b>仅1%</b>的患者发生脑转移</li> <li>基线颅内可测量病灶患者的颅内<b>IC-ORR达80%</b></li> </ul>
克唑替尼	每日口服2次	单臂 (n=53)	<b>未披露</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>初治无脑转移患者克唑替尼治疗12个月内<b>超过25%</b>颅内进展</li> </ul>

<sup>^</sup>: 此指截至2023年6月底我国已获批的ROS1适应症药物

# 恩曲替尼填补NTRK融合阳性实体瘤保障空白且脑保护作用强

1

## 填补治疗空白，脑保护作用强<sup>14,16</sup>

- ◆ 研究纳入**17个肿瘤类型**的单臂研究
- ◆ 长期生存突破3年，**mOS达37.1个月**
- ◆ 基线无脑转移患者**12个月无脑转移事件率100%**
- ◆ **中国人群ORR达81%，mPFS达30.3个月，颅内ORR达100%**

2

## 权威临床指南推荐，覆盖多个癌种<sup>23-29</sup>



2023 CSCO指南 I级推荐



2023 ESMO指南 A级推荐



National Comprehensive Cancer Network®

2023 NCCN指南多瘤种\*推荐



2023 ASCO指南推荐

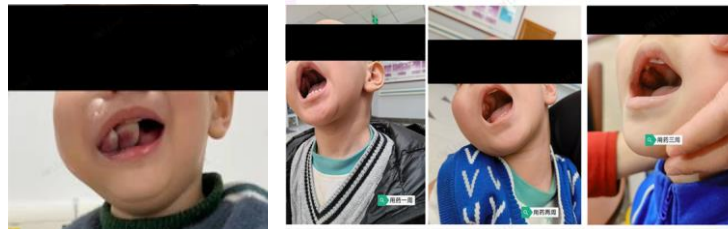
\*: 包括NSCLC、软组织肉瘤、胰腺癌、中枢神经系统肿瘤、胃肠道间质瘤等

3

## 临床实践治疗效果良好

**病例：** 用药三周后病灶显著缩小

神经性肿瘤儿童患者口服恩曲替尼治疗前后对比



来自于目前临床研究

**CDE技术审评报告<sup>30</sup>：**

整体上，恩曲替尼推荐剂量下**具有高比例且持久的客观缓解**，并且对于基线存在 CNS 转移的患者，也有**较高的颅内活性**；中国亚组与全球人群结果趋势一致。恩曲替尼在 NTRK 融合阳性晚期实体瘤患者中的获益具有临床意义

# 恩曲替尼是新一代ROS1-TKI，弥补脑转移性疾病未满足需求

## 1 颅内疗效卓越，脑保护作用强<sup>20,22</sup>

- ◆ 恩曲替尼基线颅内可测量病灶患者**颅内IC-ORR达80%**



**CDE审评技术报告:** 克唑替尼对于ROS1 驱动的脑转移的**颅内活性尚无充分证据**。全球3项研究整合的ROS1阳性的局部晚期或转移性成人NSCLC人群结果显示，**恩曲替尼具有高比例且持久的客观缓解**，并且对于基线存在CNS转移的患者，也有**较高的颅内活性**；中国亚组与全球人群结果趋势一致。

## 2 长期生存近4年，深度且持久缓解<sup>21</sup>

- ◆ 对于无论基线是否有CNS转移的患者，恩曲替尼都展现了临床有意义的疗效
- ◆ 一线患者**mOS达47.7个月，mPFS达17.7个月**，中位缓解持续时间**近3年**

## 3 权威临床指南一线优选推荐<sup>23,27-29</sup>



2023 CSCO指南  
I 级推荐



2023 ESMO指南  
A级推荐



2023 NCCN指南  
推荐



2023 ASCO指南  
推荐

## 4 ROS1适应症目录内无其他可比药物<sup>13,22</sup>

- ◆ **不建议恩曲替尼与克唑替尼直接比较**，理由如下：

### 适应症不同

克唑替尼：①ALK+NSCLC ②ROS1+NSCLC  
恩曲替尼：①NTRK+实体瘤 ②ROS1+NSCLC

### 人群大小不同

克唑替尼因ALK适应症使用人群更广，约为恩曲替尼的**3~4倍**

### 疗效不直接可比

注册研究入组基线不同（恩曲替尼基线脑转移和ECOG=2分比例更高），研究间比较应谨慎



# 安全性良好，无黑框警告，大多数AE为1/2级，可管可控

## 说明书刊载的安全性信息<sup>1</sup>

- 恩曲替尼总体安全性良好，说明书内列出的最常见的不良反应 (≥20%) 为疲乏、便秘、味觉障碍、水肿、头晕、腹泻、恶心、感觉迟钝等，**主要为1-2级和非严重事件**

## 国内外不良反应发生情况

- 总体安全性良好，各国家或地区药监部门5年内**未发布**任何安全性警告、黑框警告、撤市信息
- 中国亚组与全球人群安全有效性一致，具有良好获益风险比



## 恩曲替尼<sup>1</sup> VS. 克唑替尼<sup>31</sup>

### 常见不良反应

- 恩曲替尼**最常见的不良反应 (≥20%) 为疲乏、便秘、味觉障碍、水肿、头晕、腹泻、恶心、感觉迟钝、呼吸困难、贫血、体重增加、血肌酐升高、疼痛、认知障碍、呕吐、咳嗽和发热
- 克唑替尼**胶囊最常见的不良反应 (≥25%) 为视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、水肿、便秘、转氨酶升高、疲乏、食欲减退、上呼吸道感染、头晕和神经病变。与导致中断给药有关的最常见的不良反应 (≥3%，全因果关系频率) 为中性粒细胞减少症 (11%)、转氨酶升高 (7%)、呕吐 (5%) 和恶心 (4%)

### 特殊人群用药

恩曲替尼	克唑替尼
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 肾功能不全患者</li> <li>✓ 轻度肝功能不全患者</li> <li>✓ 年龄≥ 65 岁的患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 轻度或中度肾功能不全患者</li> <li>✗ <b>肝损害患者应谨慎使用克唑替尼</b></li> <li>✗ <b>缺少老年患者安全性数据</b></li> </ul>

# 突破性创新药物恩曲替尼革新肿瘤治疗理念且颅内疗效卓越

## 1 革新肿瘤治疗理念，填补NTRK融合靶向治疗保障空白，覆盖成人及儿童患者

- 全球首个且唯一具有明确颅内疗效的跨瘤种罕见靶点精准治疗药物
- 革新肿瘤治疗理念，精准治疗携带相同基因变异类型的罕见肿瘤，突破瘤种限制
- 填补NTRK融合靶向治疗保障空白，适用于成人与12岁及以上儿童患者

## 2 目前唯一有颅内活性的NTRK/ROS1靶向药，弥补现有治疗手段短板

- 恩曲替尼为P-糖蛋白 (P-gp) 的弱底物
- 相较拉罗替尼、克唑替尼，恩曲替尼与P-gp的亲合力更低、相互作用更弱，不易被P-gp排出血脑屏障

- ☑ 有效透过血脑屏障并维持颅内药物浓度、保持良好活性，遏制脑部肿瘤生长
- ☑ 生物利用度更高，吸收迅速，分布广泛，每天仅需口服一次

## 3 化合物专利期至2028年，基于卓越疗效和迫切的临床需求，被授予：

				
优先审评	突破性疗法	SAKIGAKE-开拓性治疗	优先审评 药品注册分类：化学药品5.1类	荣获2021年盖伦奖意大利

# 恩曲替尼同时惠及中国成人与儿童罕见靶点肿瘤患者



## 弥补目录短板

- **全球首个且唯一**具有明确颅内疗效的不限瘤种精准靶向治疗药物
- **填补**NTRK融合阳性实体瘤保障**空白**，**弥补**ROS1阳性NSCLC**脑转移疾病的临床需求**



## 符合保基本原则

- 医保内儿童肿瘤药物有限，恩曲替尼**覆盖多个瘤种**，缓解**儿童肿瘤**治疗领域更为迫切的**临床需求**
- 无靶向药物可治的NTRK融合阳性实体瘤患者与脑转移风险高的ROS1阳性非小细胞肺癌患者的**临床必需用药**
- **新发患者人数有限**，减少脑转移风险，节省医保基金支出，口服用药，节约住院费用，**基金影响有限**



## 对公共健康影响显著

- 突破瘤种界限，长期生存助力罕见靶点肿瘤进入**慢病化管理时代**，为儿童肿瘤患者<sup>^</sup>提供新的治疗选择



## 临床管理难度低

- 适应症明确，驱动基因靶向药物的使用均需通过基因检测，**精准治疗，无临床滥用风险**
- 用法用量明确，每天**仅需口服一次**，方便规范管理并改善患者治疗依从性

# 参考文献

1. 恩曲替尼胶囊说明书.修改日期: 2022.8.10.
2. Westphalen CB,et al.NPJ Precis Oncol . 2021 Jul 20;5(1): 69.
3. Li,et al. Annals of Oncology 2020.
4. Peng,et al. AACR 2021.
5. Wang,et al. AACR 2020.
6. Li,et al. Annals of Oncology 2021.
7. Zhang,et al. ASCO 2021.
8. Ling,et al. Annals of Oncology 2018.
9. Forsythe A,et al.Ther Adv Med Oncol . 2020 Dec 21;12: 1758835920975613.
10. Zhou C.Transl Lung Cancer Res . 2014 Oct;3(5): 270-9.
11. George D. Demetri, et.al, ESMO 2021,100P.
12. Krebs MG,et al.ESMO Open . 2021 Apr;6(2): 100072.
13. 硫酸拉罗替尼胶囊 (JXHS2101015-16) 申请上市技术审评报告
14. Krzakowski,et al. Presented at ASCO 2022 [Poster 91].
15. Marcia S. Bro,et al. ESMO 2021. Abstract No. 535P
16. Shun lu, et al. ESMO Asia 2022. 264P
17. Patil T,et al.J Thorac Oncol . 2018 Nov;13(11): 1717-1726.
18. Rossi S,et al.Expert Rev Anticancer Ther . 2023 Jan;23(1): 29-41.
19. Shaw AT,et al. Ann Oncol . 2019 Jul 1;30(7): 1121-1126.
20. Drilon A,et al.JTO Clin Res Rep . 2022 Apr 29;3(6): 100332.
21. Yun Fan,et al.WCLC 2022 P MA13.04.
22. 恩曲替尼胶囊 (JXHS2101072-073) -申请上市技术审评报告
23. NCCN NSCLC指南 2023V3.
24. NCCN 胰腺癌指南 2022V2.
25. NCCN 软组织肉瘤指南2022V2.
26. NCCN胃肠间质瘤指南2022V2.
27. Hendriks LE,et al. Ann Oncol . 2023 Apr;34(4): 339-357.
28. 2023CSCO-非小细胞肺癌诊疗指南
29. Singh N,et al.J Clin Oncol . 2022 Oct 1;40(28): 3310-3322.
30. 恩曲替尼胶囊 (JXHS2101063-064) -申请上市技术审评报告
31. 克唑替尼胶囊说明书.修改日期: 2023.1.10.