

2023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： 恩曲替尼胶囊

企业名称： 上海罗氏制药有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-14 15:01:49	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因,单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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,且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023年6月30日前经国家药监部门批准上市,说明书适应症或功能主治中包含有卫生健康委《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)	恩替替尼胶囊	医保药品分类与代码	XL01EXE094E001010181735, XL01EXE094E001020181735
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化学药品5.1类		
核心专利类型1	化合物专利(ZL200880025455.1)	核心专利权期限届满日1	2028-07
核心专利类型2	用途专利(ZL201410135406.0)	核心专利权期限届满日2	2028-07
核心专利类型1	化合物专利(ZL200880025455.1)	核心专利权期限届满日1	2028-07
核心专利类型2	用途专利(ZL201410135406.0)	核心专利权期限届满日2	2028-07
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	200mg(建议主规格),100mg(未上市)		
上市许可持有人(授权企业)	Roche Pharma (Schweiz) AG		
说明书全部适应症/功能主治	实体瘤 本品适用于符合下列条件的成人和12岁及以上儿童实体瘤患者,-经充分验证的检测方法诊断为携带神经节苷脂氨基酸受体激酶(NTRK)融合基因且不包括已知获得性耐药突变,-患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者,以及-无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。非小细胞肺癌(NSCLC)本品适用于ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。		
说明书用法用量	成人的推荐剂量为600mg,口服,每日一次。年满12岁儿童患者的推荐剂量为300mg/m ² :1.11-1.50m ² ,400mg,≥1.51m ² ,600mg,口服,每日一次。		
所治疗疾病基本情况	①NTRK融合阳性晚期实体瘤生存短、进展快、脑转移发生率较阴性患者更高。NTRK融合实体瘤中整体发生率约0.3%,中国每年新发NTRK融合阳性晚期实体瘤患者约6000人。②ROS1阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者脑转移高发,40%的患者确诊时即有脑转移,脑转移患者生存预后差。NSCLC中ROS1阳性率约为1-2%,中国新发ROS1阳性NSCLC晚期患者每年约5000人。		
中国大陆首次上市时间	2022-07	注册证号/批准文号	国药准字HJ20220068,国药准字HJ20220069
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2019-06
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用	NTRK融合阳性实体瘤无靶向药保障,未满足需求更大。恩替替尼是目前唯一具有颅内活性的TRK/ROS1抑制剂,填补		

药品上市情况	NTRK融合阳性实体瘤靶向治疗的保障空白，弥补ROS1阳性NSCLC脑转移疾病的未满足需求，目录内无适应症完全相同的药物可比。1.NTRK融合阳性实体瘤：医保内无任何靶向药物；医保外有硫酸拉罗替尼胶囊，2022年4月上市。恩曲替尼较拉罗替尼①有明确颅内疗效，基线无脑转移患者12个月无脑转移事件率100%（vs. 拉罗替尼尚未披露实体瘤颅内疗效数据）②中国患者应答显著，ORR达81%，颅内ORR达100%，mPFS达30.3个月（vs. 拉罗替尼ORR=54%,mPFS=15.2个月）。2.ROS1阳性NSCLC：克唑替尼于2013年上市，2018年纳入医保，对于ROS1驱动的脑转移的颅内活性尚无充分证据。恩曲替尼颅内疗效卓越，脑保护作用强，有效弥补ROS1阳性NSCLC脑转移疾病的未满足需求。恩曲替尼基线颅内可测量病灶患者颅内IC-ORR达80%，基线无脑转移患者经恩曲替尼治疗12个月仅1%颅内进展，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。
企业承诺书	↓ 下载文件 1-1企业承诺书-恩曲替尼.pdf
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 1-2最新版药品说明书-恩曲替尼.pdf
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	↓ 下载文件 1-3药品注册证-恩曲替尼.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 恩曲替尼胶囊【PPT1】.pptx
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将同其他信息一同向社会公示	↓ 下载文件 恩曲替尼胶囊【PPT2】.pdf

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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（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。

- ① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
- ② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
无	-	-	-	-	-	-	-

参照药品选择理由：①NTRK融合阳性晚期实体瘤无靶向药保障，未满足需求更大，目录内无适应症完全相同的药物；②临床试验为单臂研究，无对照组。

其他情况请说明：不建议参照克唑替尼，与恩曲替尼不可比。克唑替尼包含ALK及ROS1+NSCLC两个适应症，其中ALK为主要适用人群(ALK约为ROS1患者的3-4倍)；且克唑替尼由于ALK领域导致价格下降至更低水平。

联系人信息

联系人	罗丹	联系电话	18501725391
-----	----	------	-------------

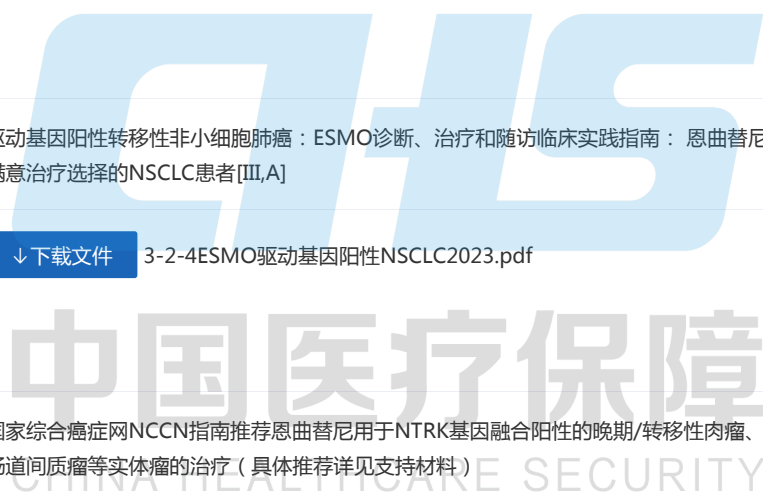
二、有效性信息

--

试验类型1	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	全球可评价人群中入组了150例具有17种肿瘤类型；疗效可评估人群的整体ORR为61.3%，中位DoR为20.0个月，中位PFS为13.8个月，中位OS为37.1个月。在BICR评估为可测量CNS疾病的患者中，颅内ORR为69.2%，中位颅内PFS为17.9个月。中国亚组人群整体ORR为81%，中位PFS、中位DoR、中位OS数据还未成熟；基线存在CNS转移的患者中，颅内ORR为100%。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-1NTRK适应症全球人群及中国亚组数据.pdf
试验类型2	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在67例未接受过针对晚期ROS1+ NSCLC的全身系统性治疗的患者中，38.8%患者在基线伴有CNS转移。ORR为68.7%，中位DoR为35.6个月，中位PFS17.7个月，中位OS 47.7个月；存在可测量CNS病灶的患者中颅内ORR为80%，在所有存在基线CNS转移患者和存在可测量疾病患者中，中位颅内DoR为12.9个月。在无基线CNS转移的患者中，治疗12个月时CNS进展累积发生率为1%
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-2ROS1适应症全身及颅内疗效数据.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	BFAST研究使用基于血液的二代测序（NGS）技术对患者进行研究筛选，前瞻性评估基于液体活检结果选用恩曲替尼的疗效。在ROS1队列中，基于血液NGS检测确定了54例ROS1重排成人患者。中位生存期随访18.3个月后的有效性终点：ORR为81.5%；中位DoR为16.7个月，中位PFS为14.8个月，OS未成熟。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-3ROS1适应症试验2.pdf
试验类型4	其他
试验对照药品	克唑替尼
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	ROS1重排罕见，在合理时间内完成前瞻性随机对照试验不可行。本研究建立克唑替尼真实世界队列作为恩曲替尼单臂研究队列的补充对照，加权校正两个队列间的差异后，对比了两者疗效。恩曲替尼中位TTD 12.9个月，较克唑替尼中位TTD 8.2个月使终止治疗风险下降了28%（HR 0.72）；恩曲替尼的估计中位PFS 16.8个月，较克唑替尼估计中位PFS 8.2个月使疾病进展风险下降46%（HR 0.54）
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-4ROS1适应症恩曲替尼与克唑替尼间接比较研究.pdf

试验类型1	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	全球可评价人群中共入组了150例具有17种肿瘤类型；疗效可评估人群的整体ORR为61.3%，中位DoR为20.0个月，中位PFS为13.8个月，中位OS为37.1个月。在BICR评估为可测量CNS疾病的患者中，颅内ORR为69.2%，中位颅内PFS为17.9个月。中国亚组人群整体ORR为81%，中位PFS、中位DoR、中位OS数据还未成熟；基线存在CNS转移的患者中，颅内ORR为100%。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-1NTRK适应症全球人群及中国亚组数据.pdf
试验类型2	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在67例未接受过针对晚期ROS1+ NSCLC的全身系统性治疗的患者中，38.8%患者在基线伴有CNS转移。ORR为68.7%，中位DoR为35.6个月，中位PFS17.7个月，中位OS 47.7个月；存在可测量CNS病灶的患者中颅内ORR为80%，在所有存在基线CNS转移患者和存在可测量疾病患者中，中位颅内DoR为12.9个月。在无基线CNS转移的患者中，治疗12个月时CNS进展累积发生率为1%
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-2ROS1适应症全身及颅内疗效数据.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	BFAST研究使用基于血液的二代测序（NGS）技术对患者进行研究筛选，前瞻性评估基于液体活检结果选用恩曲替尼的疗效。在ROS1队列中，基于血液NGS检测确定了54例ROS1重排成人患者。中位生存期随访18.3个月后的有效性终点：ORR为81.5%；中位DoR为16.7个月，中位PFS为14.8个月，OS未成熟。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-3ROS1适应症试验2.pdf
试验类型4	其他
试验对照药品	克唑替尼
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	ROS1重排罕见，在合理时间内完成前瞻性随机对照试验不可行。本研究建立克唑替尼真实世界队列作为恩曲替尼单臂研究队列的补充对照，加权校正两个队列间的差异后，对比了两者疗效。恩曲替尼中位TTD 12.9个月，较克唑替尼中位TTD 8.2个月使终止治疗风险下降了28%（HR 0.72）；恩曲替尼的估计中位PFS 16.8个月，较克唑替尼估计中位PFS 8.2个月使疾病进展风险下降46%（HR 0.54）
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-1-4ROS1适应症恩曲替尼与克唑替尼间接比较研究.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2023：恩曲替尼在IV期 NTRK融合和ROS1融合的NSCLC的一线治疗中获I级推荐；在IIIA/B/C期PS=2的NTRK融合和ROS1融合的NSCLC中获II级推荐
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-1CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	NCCN NSCLC指南（2023V3）推荐恩曲替尼作为用于局部进展或晚期NTRK融合阳性患者的I线及后线治疗（2A类推荐），推荐恩曲替尼做为ROS1重排患者一线治疗的优选以及后线治疗的选择（2A类推荐）
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-2NCCN非小细胞肺癌指南2023V3.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	驱动基因阳性转移性NSCLC：ESMO诊断、治疗和随访临床实践指南：推荐恩曲替尼用于ROS1重排NSCLC的一线治疗[III,A]，在脑转移患者中，恩曲替尼优于克唑替尼[III, A]；恩曲替尼可作为一线接受过克唑替尼治疗患者的二线选择[III, A]。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-3ESMO驱动基因阳性NSCLC2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	驱动基因阳性转移性非小细胞肺癌：ESMO诊断、治疗和随访临床实践指南：恩曲替尼被推荐用于NTRK基因融合且无满意治疗选择的NSCLC患者[III,A]
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-4ESMO驱动基因阳性NSCLC2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	国家综合癌症网NCCN指南推荐恩曲替尼用于NTRK基因融合阳性的晚期/转移性肉瘤、胰腺癌、中枢神经系统肿瘤、胃肠道间质瘤等实体瘤的治疗（具体推荐详见支持材料）
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-5NCCN其他实体瘤指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2023：恩曲替尼在IV期 NTRK融合和ROS1融合的NSCLC的一线治疗中获I级推荐；在IIIA/B/C期PS=2的NTRK融合和ROS1融合的NSCLC中获II级推荐
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-1CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	NCCN NSCLC指南（2023V3）推荐恩曲替尼作为用于局部进展或晚期NTRK融合阳性患者的I线及后线治疗（2A类推荐），推荐恩曲替尼做为ROS1重排患者一线治疗的优选以及后线治疗的选择（2A类推荐）
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-2NCCN非小细胞肺癌指南2023V3.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	驱动基因阳性转移性NSCLC：ESMO诊断、治疗和随访临床实践指南：推荐恩曲替尼用于ROS1重排NSCLC的一线治疗[III,A]，在脑转移患者中，恩曲替尼优于克唑替尼[III, A]；恩曲替尼可作为一线接受过克唑替尼治疗患者的二线选择[III, A]。



	A]。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-3ESMO驱动基因阳性NSCLC2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	驱动基因阳性转移性非小细胞肺癌：ESMO诊断、治疗和随访临床实践指南：恩曲替尼被推荐用于NTRK基因融合且无满意治疗选择的NSCLC患者[III,A]
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-4ESMO驱动基因阳性NSCLC2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	国家综合癌症网NCCN指南推荐恩曲替尼用于NTRK基因融合阳性的晚期/转移性肉瘤、胰腺癌、中枢神经系统肿瘤、胃肠道间质瘤等实体瘤的治疗（具体推荐详见支持材料）
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3-2-5NCCN其他实体瘤指南.pdf

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	NTRK 融合阳性实体瘤成人患者有效性描述：全球汇总结果显示，截至2018年10月31日，本品治疗后，BICR评估的ORR为63.5%（95% CI：51.5，74.4），DOR为12.9个月（95% CI：9.3，NE）。中国亚组分析结果显示，截至2021年6月17日，经本品治疗后的ORR为81.0%（95% CI：58.09，94.55），中位DOR尚未达到，中位PFS为30.3个月（95% CI：13.7，NE）。本品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。本品在NTRK融合阳性晚期实体瘤患者中的获益具有临床意义。ROS1阳性NSCLC成人研究有效性描述：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，本品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。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 3-3申请上市技术审评报告-恩曲替尼.pdf
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	NTRK 融合阳性实体瘤成人患者有效性描述：全球汇总结果显示，截至2018年10月31日，本品治疗后，BICR评估的ORR为63.5%（95% CI：51.5，74.4），DOR为12.9个月（95% CI：9.3，NE）。中国亚组分析结果显示，截至2021年6月17日，经本品治疗后的ORR为81.0%（95% CI：58.09，94.55），中位DOR尚未达到，中位PFS为30.3个月（95% CI：13.7，NE）。本品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。本品在NTRK融合阳性晚期实体瘤患者中的获益具有临床意义。ROS1阳性NSCLC成人研究有效性描述：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，本品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。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 3-3申请上市技术审评报告-恩曲替尼.pdf

三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	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、呼吸困难、贫血、体重增加、肌酐升高、疼痛、认知障碍、呕吐、咳嗽和发热。已知对恩曲替尼或任何辅料过敏的患者禁用本品。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	恩曲替尼胶囊（罗圣全®）上市后，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。参考2022.6.18-2022.12.17PBRER涵盖的报告期内获得的全部新获益和风险信息的评价，认为恩曲替尼的累积获益-风险特征未发生变化。
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	①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融合靶向治疗空白，覆盖成人及儿童患者；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；③在国内外被授予突破性疗法、优先审评等，获2021年意大利盖伦奖
创新性证明文件	↓ 下载文件 5-1创新性证明文件-恩曲替尼.pdf
应用创新	①适用于12岁及以上儿童患者；②肾功能不全患者、轻度肝功能不全患者及年龄≥ 65 岁的患者无需调整剂量
应用创新证明文件	↓ 下载文件 5-2应用创新证明文件-恩曲替尼.pdf
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	①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；②为年满12周岁的儿童患者提供新的治疗选择
符合“保基本”原则描述	①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；②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；③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
弥补目录短板描述	①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；②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
临床管理难度描述	①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；②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