

# 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： 甲磺酸阿帕替尼片

企业名称： 江苏恒瑞医药股份有限公司

## 申报信息

申报时间	2023-07-12 16:59:20	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2023年12月31日协议到期，且不申请调整医保支付范围的谈判药品。
- 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，申请调整医保支付范围的药品。
- 3.2023年12月31日协议到期，适应症或功能主治未发生重大变化，因适应症或功能主治与医保支付范围不一致，主动申请调整支付范围的谈判药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	甲磺酸阿帕替尼片	药品类别	西药
药品注册分类	化药1类		
是否为独家	是	目录类别	谈判药品
协议到期时间	2023年12月31日		
核心专利类型1	N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺的盐化合物专利	核心专利权期限届满日1	2028-09
核心专利类型1	N-[4-(1-氰基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺的盐化合物专利	核心专利权期限届满日1	2028-09
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	0.425g, 0.375g, 0.25g		
上市许可持有人（授权企业）	江苏恒瑞医药股份有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	1. 本品单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。患者接受治疗时应一般状况良好。2. 本品单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。3. 本品联合注射用卡瑞利珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗。		
现行医保目录的医保支付范围	1.本品单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。患者接受治疗时应一般状况良好。2.本品单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。		
所治疗疾病基本情况	中国肝癌新发病例和死亡病例均约占全球的一半，我国肝癌年新发患者40万例。肝癌治疗棘手，预后恶劣，发病率与病死率之比高达1:0.8~0.9，5年生存率仅有12.1%，严重地威胁我国人民的健康和生命。我国肝癌患者70%确诊时已达中晚期，手术切除机会有限。		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	近年随着肝癌系统治疗的不断发展，靶向、免疫单药的疗效已不能满足治疗需求，靶免联合因其联合增效的优势，已成为NCCN指南优于索拉非尼、仑伐替尼等一线治疗方案等级的推荐方案。国内权威CSCO指南中，也明确推荐了靶免联合方案为最高等级I级推荐。国内目前已获批两种靶免治疗方案，分别为2020年10月获批上市的阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及2021年6月获批的信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物。其中贝伐珠单抗、信迪利单抗均已在医保目录内。双艾方案在2023年1月份获批晚期肝癌一线适应症，是目前唯一获批适应症的免疫联合小分子TKI方案。mPFS达5.6个月，HR值同类最优，显著延长患者疾病无进展和生存期mOS达22.1个月，是目前大型III期研究中最长OS。双艾方案在实现联合增效的同时，并未发现新的安全信号，研究中的不良事件与单药既往数据一致。相比于贝伐珠单抗可能引起的胃肠道穿孔、出血等易危及生命的严重不良事件，阿帕替尼的不良事件可以在治疗过程中通过监控管理进行预防和治疗。		
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a>	企业承诺书.pdf	
药品修改前法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a>	阿帕替尼修改前法定说明书.pdf	
药品修改后法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a>	阿帕替尼最新版法定说明书.pdf	

最新版《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品）。如首次上市版本和最新版不同，请分别提供	<a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼最新版药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 甲磺酸阿帕替尼片PPT1.pdf
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	<a href="#">↓ 下载文件</a> 甲磺酸阿帕替尼片PPT2.pdf

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
本品联合注射用卡瑞利珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗	2023-01-31	推荐剂量为250 mg，0.25g 每片，每次1 片，每日1 次；联合注射用卡瑞利珠单抗200 mg/次，静脉注射每2 周1 次

### 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，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0.8m<sup>2</sup>。
- ② 成人：18周岁及以上，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	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
信迪利单抗... 伐珠单抗生物类似物联合用药方案	是	信迪利单抗100mg 贝伐珠类似物（达攸同）100mg	2208	信迪利单抗200mg/次，联合贝伐珠类似物15mg/kg，连续用药每3周1次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性	年度费用	/	213994

参照药品选择理由：CSCO指南明确推荐了靶免联合方案为最高等级I级推荐。信迪利单抗+贝伐珠类似物是目录内唯一靶免联合用药方案，卡瑞利珠单抗+阿帕替尼作为1A类证据迅速获2022CSCO指南I级推荐用于肝癌一线治疗

其他情况请说明：2208单价为信迪利单抗1080元/100mg+贝伐珠单抗生物类似物（达攸同）1128元/100mg

### 联系人信息

联系人	宋钢	联系电话	18360687167
-----	----	------	-------------

### 三、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	索拉非尼

试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗
对主要临床结局指标改善情况	主要终点, OS: 试验组22.1月 (19.1-27.2) vs 对照组15.2月 (13.0-18.5), (HR=0.62; p<0.0001); RECIST v1.1 评估的 PFS: 试验组5.6月 (5.5-6.3) vs 对照3.7月 (2.8-3.7), (HR=0.52; p<0.0001)
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼临床试验报告19页20页.pdf
试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	索拉非尼
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗
对主要临床结局指标改善情况	主要终点, OS: 试验组22.1月 (19.1-27.2) vs 对照组15.2月 (13.0-18.5), (HR=0.62; p<0.0001); RECIST v1.1 评估的 PFS: 试验组5.6月 (5.5-6.3) vs 对照3.7月 (2.8-3.7), (HR=0.52; p<0.0001)
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼临床试验报告19页20页.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《CSCO原发性肝癌诊疗指南 (2022版)》晚期HCC一线治疗 I 级专家推荐 (1A类证据)
本次新增的适应症或功能主治	不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2022CSCO肝癌诊疗指南88页.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《CSCO原发性肝癌诊疗指南 (2022版)》晚期HCC一线治疗 I 级专家推荐 (1A类证据)
本次新增的适应症或功能主治	不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2022CSCO肝癌诊疗指南88页.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	SHR-1210-III-310研究为一项随机对照、开放、国际多中心III期研究, 评估卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗不可切除或转移性肝细胞癌患者的有效性和安全性。研究纳入共543例患者按照1:1的比例随机分组并接受治疗。272例患者接受了卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗; 269例患者接受了索拉非尼治疗, 直至临床获益消失或不可耐受的毒性。截止至2021年05月10日, 中位随访时间7.8个月, 共观察到339个PFS事件并进行PFS最终分析, 结果显示BIRC评估的PFS在卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组显著优于索拉非尼组, 基于分层log-rank检验单侧p值<0.0001, 风险比为0.516 (95% CI: 0.411, 0.647)。截止至2022年02月08日, 中位随访时间14.5个月, 在发生262个OS事件时进行了OS期中分析, 与索拉非尼组相比, 卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组的OS取得了显著的且有临床意义的改善, 基于分层log-rank检验单侧p值<0.0001, 风险比为0.621 (95% CI: 0.485, 0.796)。
《技术审评报告》原文 (可节选)	-
国家药监局药品审评中心《技术	SHR-1210-III-310研究为一项随机对照、开放、国际多中心III期研究, 评估卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼对比索拉非

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	SHR-1210-HP-310研究为I期随机对照、开放、国际多中心注册研究，评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗不可切除或转移性肝细胞癌患者的有效性和安全性。研究纳入共543例患者按照1:1的比例随机分组并接受治疗。272例患者接受了卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗；269例患者接受了索拉非尼治疗，直至临床获益消失或不可耐受的毒性。截止至2021年05月10日，中位随访时间7.8个月，共观察到339个PFS事件并进行PFS最终分析，结果显示BIRC评估的PFS在卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组显著优于索拉非尼组，基于分层log-rank检验单侧p值<0.0001，风险比为0.516（95% CI: 0.411, 0.647）。截止至2022年02月08日，中位随访时间14.5个月，在发生262个OS事件时进行了OS期中分析，与索拉非尼组相比，卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组的OS取得了显著的且有临床意义的改善，基于分层log-rank检验单侧p值<0.0001，风险比为0.621（95% CI: 0.485, 0.796）。
《技术审评报告》原文（可节选）	-

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	<p>【不良反应】阿帕替尼联合注射用卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌（HCC）的总体安全性特征基于既往461例接受阿帕替尼联合注射用卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌患者的安全性数据。至少发生一次与阿帕替尼相关不良反应的患者为448例（97.2%）。21.0%的患者发生过至少一次与阿帕替尼相关的严重不良反应。发生率≥0.5%的严重不良反应包括：肝酶异常（3.0%）、肝功能异常、AST升高（各1.7%）、ALT升高（1.5%）、血小板减少症、血胆红素升高、上消化道出血（各1.3%）、免疫介导的肝炎、胃肠出血（各1.1%）、发热（0.9%）、<math>\gamma</math>-谷氨酰转氨酶升高、肝性脑病和尿路感染（各0.7%）。【禁忌】对本品任何成份过敏者应禁用；对于有活动性出血、活动性溃疡、肠穿孔、肠梗阻、大手术后30天内、药物不可控制的高血压、III-IV级心功能不全（NYHA标准）、重度肝肾功能不全（4级）患者应禁用【注意事项】包括血压升高、蛋白尿/肾功能损伤、皮肤毒性、出血、肝脏毒性、心脏毒性等详见附件【药物相互作用】治疗期间应尽量避免同时使用CYP3A4 强抑制剂或CYP3A4 强诱导剂。</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站，各国药监均未发布关于阿帕替尼的安全性警示、黑框警告、撤市等安全性信息。对阿帕替尼获批上市以来的安全性数据进行综合评估，阿帕替尼在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。
相关报导文献	<p><a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼说明书记载的安全性信息及真实世界不良反应情况.pdf</p>

#### 五、创新性信息

创新程度	阿帕替尼为国产一类新药，属于重大新药创制。阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗是首个且目前唯一一个获批该适应症的免疫联合小分子TKI靶免方案，已获指南推荐，创新程度高。
创新性证明文件	<p><a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼创新性证明文件.pdf</p>
应用创新	阿帕替尼肝癌一线使用的是最小剂量250mg，且每日一次，每次一片，用药方便；作为小分子TKI片剂，无需注射，患者依从性好。
应用创新证明文件	<p><a href="#">↓ 下载文件</a> 阿帕替尼应用创新证明文件.pdf</p>
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

#### 六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	肝癌治疗棘手，预后恶劣，发病率与病死率之比高达1:0.8~0.9；中国肝癌新发病例和死亡病例均占全球的一半，5年生存率仅12.1%，大多数确诊时已达中晚期，患者人数众多，疾病负担大，靶免治疗需求大
符合“保基本”原则描述	卡瑞利珠+阿帕替尼联合的靶免方案的出现刷新患者生存记录的同时，价格仅为目录内目前一线肝癌靶免治疗方案的不到一半，准入目录后将给患者高质疗效下更经济的选择，同时实现临床替代大幅降低医保基金支出
弥补目录短板描述	目录内目前仅有信迪利+贝伐珠的靶免治疗肝癌一线方案，是免疫+大分子靶向联合方案。卡瑞利珠+阿帕替尼作为首个免疫+小分子TKI靶向的靶免成功将弥补目录内肝癌一线靶免治疗的单一性
临床管理难度描述	1、阿帕替尼新增适应症病理诊断表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便；2、其临床使用有明确使用条件、用法

用量、剂量调整要求，且推荐剂量即为最小剂量，滥用或超说明书用药风险极小；整体而言临床管理难度小