

申报信息

申报时间	2024-07-11 14:15:29	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024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，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024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。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024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》《第四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》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024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》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	妥拉美替尼胶囊	医保药品分类与代码	3mg规格： XL01EET220E001010184591; 6mg规格： XL01EET220E001020184591
药品类别	西药	是否为独家	是
④ 药品注册分类	化药1类		
核心专利类型1	化学药品活性成分化合物专利	核心专利权期限届满日1	2032-06
核心专利类型2	化学药品活性成分的药物组合专利	核心专利权期限届满日2	2032-06
核心专利类型3	化学药品医药用途专利	核心专利权期限届满日3	2032-06
核心专利类型1	化学药品活性成分化合物专利	核心专利权期限届满日1	2032-06
核心专利类型2	化学药品活性成分的药物组合专利	核心专利权期限届满日2	2032-06
核心专利类型3	化学药品医药用途专利	核心专利权期限届满日3	2032-06
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	3mg规格; 6mg规格		
上市许可持有人(授权企业)	上海科州药物研发有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS基因突变的晚期黑色素瘤患者。		
说明书用法用量	本品必须在有抗肿瘤治疗经验的医生指导下使用。在使用本品治疗前，必须确定患者肿瘤样本中携带NRAS突变。本品的推荐剂量是每次12mg，每日两次口服(约每12小时服用一次)，直至疾病进展或不可耐受，空腹或随餐均可。不得咀嚼、溶解或打开胶囊。如果漏服一剂药物，可在下一剂服药8小时以前补服漏服的药物。距离下次服药时间短于8小时，不建议补服。针对本品相关不良反应，可能需要减少剂量、暂停本品或停止治疗，以管控不良反应。第一次剂量减少后的妥拉美替尼给药剂量为每次9mg，每日2次；第二次剂量减少后的妥拉美替尼给药剂量为每次6mg，每日2次。具体针对不良反应管控的剂量调整方法见说明书表2。		
所治疗疾病基本情况	黑色素瘤是一种高度恶性的肿瘤，发病率0.9/10万，属于罕见病，已知的基因突变类型包括BRAF、KIT和NRAS，其中NRAS基因突变约占10.4%，属于罕见中的罕见。BRAF基因突变的黑色素瘤治疗取得一些进展，而NRAS突变一直是全球黑色素瘤治疗的难点，其恶性程度更高，进展更快，预后更差，IV期患者中位生存时间不足1年，国际上大量的研究均未成功，至今仍无靶向药物，临床急需有效治疗药物。		
中国大陆首次上市时间	2024-03	注册证号/批准文号	国药准字H20240008; 国药准字H20240009

该通用名全球首个上市国家/地区	中国	该通用名全球首次上市时间	2024-03
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	传统化疗、免疫治疗为黑色素瘤一线/二线治疗方案，疗效欠佳，尤其对NRAS基因突变的黑色素瘤疗效更差。(1) NRAS基因突变黑色素瘤对化疗敏感性极差，有效率低，在中国人群的客观缓解率(ORR)仅为3.7%，无进展生存期(PFS)为1.5月，总生存期(OS)为8.0月。(2) NRAS突变黑色素瘤患者接受抗PD-1治疗，亚洲人群的ORR仅为6%，PFS为3.6月，OS为10.8月。(3) 妥拉美替尼获批的适应症为抗PD-1/PD-L1免疫治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤。妥拉美替尼获批前，中国及全球尚无针对NRAS突变的黑色素瘤靶向药获批，基于临床亟需及临床价值，妥拉美替尼在获批之前就进入指南I级推荐。针对另外一个亚型-BRAFV600突变的黑色素瘤，首个靶向药物维莫菲尼2017年在国内获批上市，2019年纳入国家医保目录。2019年又批准了一款组合用药曲美替尼联合达拉非尼，2021年纳入医保。同靶点的药物MEK抑制剂司美替尼2023年获批上市，适应症为儿童丛状神经纤维瘤，2024年纳入医保。它们针对NRASm黑色素瘤适应症均未成功。上述同靶点上市的药物跟妥拉美替尼的适应症不同。		
企业承诺书	↓ 下载文件 企业承诺书签字盖章版.pdf		
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 妥拉美替尼胶囊说明书.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 妥拉美替尼药品注册证书.pdf		
申报药品摘要幻灯片(含经济性/价格费用信息)	↓ 下载文件 妥拉美替尼胶囊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	↓ 下载文件 妥拉美替尼胶囊PPT2.pdf		



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

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、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。
(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：针对NRAS基因突变的黑色素瘤，国、内外均无已上市同适应症药品，无精准靶向治疗药物，临床亟需，同适应症没有目录内药品。产品临床试验为单臂研究，无对照药品。

其他情况请说明：无。

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	独立影像评审委员会 (IRRC) 评估的mPFS (中位无进展生存期) 为4.2月 (3.5, 5.6), mOS (中位总生存期) 为13.7月 (10.3, 20.0), ORR (客观缓解率) 为35.8% (95%CI: 26.2%, 46.3%), DCR (疾病控制率) 为72.6% (62.5%, 81.3%), 中位DoR (缓解持续时间) 为6.1月 (3.9, 8.9), 1年OS率57.5% (46.70%, 66.84%)。
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文件)	↓ 下载文件 妥拉美替尼胶囊临床试验数据结果证明文件.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	独立影像评审委员会 (IRRC) 评估的mPFS (中位无进展生存期) 为4.2月 (3.5, 5.6), mOS (中位总生存期) 为13.7月 (10.3, 20.0), ORR (客观缓解率) 为35.8% (95%CI: 26.2%, 46.3%), DCR (疾病控制率) 为72.6% (62.5%, 81.3%), 中位DoR (缓解持续时间) 为6.1月 (3.9, 8.9), 1年OS率57.5% (46.70%, 66.84%)。
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文件)	↓ 下载文件 妥拉美替尼胶囊临床试验数据结果证明文件.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2023版中国临床肿瘤学会 (CSCO) 黑色素瘤诊疗指南, 对于晚期皮肤型以及肢端型黑色素瘤患者 (无论是否存在脑转移), 如携带NRAS突变, 妥拉美替尼 (HL-085) 均作为唯一推荐用药 (I级推荐, 二线); 对于不可手术切除或者IV期的粘膜型黑色素瘤患者, 如携带NRAS突变, 妥拉美替尼 (HL-085) 作为唯一推荐用药 (I级推荐)。因临床亟须及临床价值突出, 妥拉美替尼在未获批前就获得指南推荐。
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文件)	↓ 下载文件 CSCO指南推荐证明文件.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2023版中国临床肿瘤学会 (CSCO) 黑色素瘤诊疗指南, 对于晚期皮肤型以及肢端型黑色素瘤患者 (无论是否存在脑转移), 如携带NRAS突变, 妥拉美替尼 (HL-085) 均作为唯一推荐用药 (I级推荐, 二线); 对于不可手术切除或者IV期的粘膜型黑色素瘤患者, 如携带NRAS突变, 妥拉美替尼 (HL-085) 作为唯一推荐用药 (I级推荐)。因临床亟须及临床价值突出, 妥拉美替尼在未获批前就获得指南推荐。
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文件)	↓ 下载文件 CSCO指南推荐证明文件.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	暂无《技术审评报告》
《技术审评报告》原文 (可节选)	-
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	暂无《技术审评报告》

的描述	
《技术审评报告》原文（可节选）	-

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	不良反应：100例NRAS突变晚期黑色素瘤患者，单药每次12mg，每日两次，连续给药口服治疗，直至疾病进展，不可耐受毒性或风险大于获益时终止治疗。最常见的任意级别药物不良反应（ADR）（≥20%）为腹泻、皮疹、面部水肿、外周水肿、贫血、乏力、痤疮样皮炎和低白蛋白血症；最常见（≥5%）3级ADR为贫血、痤疮样皮炎、乏力和皮疹。任意级别的实验室检查异常较基线加重的（≥20%）为血肌酸磷酸激酶（CPK）升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血乳酸脱氢酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高以及血肌酸磷酸激酶 MB 升高。用药禁忌：对本产品活性物质或辅料有过敏者禁用。注意事项：说明书中已列出以下注意事项，可能需要暂停给药、剂量减少或永久停药管控不良反应：左心室射血分数下降、皮肤毒性、眼毒性、间质性肺炎，胃肠道反应，CPK升高。药物相互作用：应避免本品与CYP2C9的抑制剂和诱导剂联合使用。截至2024年2月19日，全球范围内累计357例受试者接受妥拉美替尼单药或联合治疗，与妥拉美替尼相关的不良反应跟以上特征类似，多为1-2级，转归为痊愈或好转，未发现新的安全性信号，安全性整体可控可管理。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	上市前的临床研究表明，妥拉美替尼胶囊安全性良好。本产品于获批上市至今，未收到药监部门5年内发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息。上市后通过多个途径收集临床应用中的不良反应，目前，收到的不良反应主要来自于正在开展的临床试验，发生的常见的不良反应为贫血、低白蛋白血症以及腹泻，多为CTCAE 3级及以下事件，结局多为好转或痊愈。均符合本品已有的安全性特征，未识别出新的安全性风险。
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	妥拉美替尼是选择性MEK1/2抑制剂，具有全新母核的苯并噻唑骨架结构，与靶标蛋白口袋形成最佳互相匹配，提高了MEK激酶的亲和性，从而提高了肿瘤抑制活性，具有良好药代特征，避免了蓄积毒性。已获中国、美国、欧洲等多个国家发明专利授权。是全球首个、唯一获批用于治疗NRAS基因突变的晚期黑色素瘤精准靶向治疗药物。是我国自主创新研发的I类新药，获得优先审评审批资格，是“重大新药创制”科技重大专项支持的药品。
创新性证明文件	↓ 下载文件 妥拉美替尼创新性证明文件.pdf
应用创新	（1）妥拉美替尼胶囊给药方式为口服，每天两次，临床使用便捷。相比于现有最佳支持治疗方案（化疗，免疫疗法），无需到医疗机构进行注射，提高晚期患者依从性及生活质量。（2）轻度肾功能不全患者，无需进行初始剂量调整，临床使用方便。（3）妥拉美替尼胶囊具有优异的稳定性，现批准的有效期为24个月；（4）妥拉美替尼胶囊可以在室温下储存和运输，无需冷链，药品的管理、贮存、转运等成本低。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 应用创新证明-妥拉美替尼胶囊说明书.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	黑色素瘤具有高度侵袭性，近年来呈快速上升趋势，疾病负担加重。患者确诊后中晚期比例高，疾病进展快，治疗难度大预后差。NRAS基因突变作为黑色素瘤的主要突变类型之一，恶性程度更高，预后差，IV期患者中位生存期不足1年。该类患者无有效治疗方案，临床无靶向治疗药物。妥拉美替尼有效缓解和控制疾病进展，延长患者生命，打破了靶向药可及的困境，填补临床空白，且精准靶向治疗方案也有助于提高医保基金使用效率。
符合“保基本”原则描述	（1）黑色素瘤是《中国第二批罕见病目录》收录病种，NRAS突变恶黑患者人数更为有限。（2）为造福患者，使NRAS突变黑色素瘤患者获得及时治疗，妥拉美替尼推出了患者优惠购项目，折后价低于挂网价。（3）纳入医保后可显著提高患者的用药公平性和可及性。（4）妥拉美替尼患者用药时长短（中位用药时长仅4.2月），并且未来新增适应症患者人数相对有限（如，罕见病目录内病种：神经纤维瘤），对医保基金支出和影响小。
弥补目录短板描述	妥拉美替尼上市前，全球尚无针对NRAS基因突变黑色素瘤的有效治疗药物，为临床亟须、未被满足的临床需求。妥拉美替尼首先在国内上市，打破了NRAS基因突变晚期黑色素瘤的治疗困境，填补临床空白和医保目录空白，降低患者疾病负

担。在未获批上市前就获得权威临床指南CSCO唯一推荐。

临床管理难度描述

(1) 无滥用或不合理使用风险：NRAS基因突变黑色素瘤诊断标准及流程明确，且属罕见病，医保经办管理难度小。
(2) 口服给药，临床使用便捷。相比于现有最佳支持治疗方案（化疗，免疫疗法），无需到医疗机构进行注射，提高晚期患者依从性及生活质量。
(3) 整体安全耐受性良好，可通过暂停给药或剂量减少进行有效管理，易于临床管理。