

瑞普替尼胶囊（奥凯乐[®]）

- **新一代ROS1/TRKs抑制剂**
- **新型大环类TKI，TKI初治人群mPFS长达近三年**

再鼎医药贸易（苏州）有限公司

CONTENTS

01 基本信息

02 有效性

03 安全性

04 创新性

05 公平性

通用名	瑞普替尼胶囊
注册规格	40mg
适应症	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。
用法用量	前14天160mg，每天一次；然后增加至160mg，每天两次。
全球首上市	2023年11月 美国
国内上市	2024年5月， 化药1类
是否独家	独家
是否OTC	否

参照药建议：恩曲替尼胶囊

适应症相同 ¹⁻³	瑞普替尼：①ROS1+ 局部晚期或转移性 NSCLC ②NTRK+实体瘤 (FDA已获批) 恩曲替尼：①ROS1+ 局部晚期或转移性 NSCLC ②NTRK+实体瘤 *克唑替尼：①ROS1+晚期NSCLC ②ALK+NSCLC
靶点相同	瑞普替尼&恩曲替尼： ROS1/TRKs *克唑替尼：ALK/ROS1/c-MET
同有颅内疗效 ⁴⁻⁵	目录内 仅恩曲替尼同有明确颅内疗效 ，NCCN指南中在脑转移方面均有推荐 *克唑替尼：无明确颅内疗效证据，NCCN指南中脑转移方面未推荐
不良反应谱更相似 ¹⁻³	常见TEAE与恩曲替尼相近，多为 头晕、味觉障碍 等 *克唑替尼则多为转氨酶升高、视觉障碍等
适应症人群量差异更小	约恩曲替尼 1/2 *约克唑替尼1/4



目录内药品比较：瑞普替尼兼顾卓越系统性和颅内疗效

	瑞普替尼 ⁴	恩曲替尼 ⁶	克唑替尼 ⁷
初治疗效	mPFS 35.7m	mPFS 16.8m	mPFS 15.9m
经治疗效	既往接受过1种ROS1-TKI且未接受过化疗 mPFS 9m	未报道*	未报道
颅内疗效	基线伴有可测量CNS转移icORR 89%	基线伴有可测量CNS转移icORR 80%	未报道#

*恩曲替尼仅有克唑替尼经治后且仅发生CNS转移的疗效数据

#克唑替尼无明确颅内疗效证据



疾病负担重

①肺癌是中国发病和死亡均位居首位的癌种⁸

- 中国每年约106万新增病例，其中80%~85%为非小细胞肺癌（NSCLC），而ROS1重排突变发生率约**1.58%**⁹。
- **中国新发ROS1阳性NSCLC晚期患者约9000人/年**

②ROS1阳性NSCLC具有**发病年轻、脑转移发生率高、易复发**等特点

- 发病年轻（≤50岁），家庭及社会负担沉重，且脑转移加剧生活质量的恶化；
- 近40%ROS1+NSCLC初诊时已发生脑转移；IV期ROS1+基线不伴脑转患者(N=17)24个月内，50%发生脑转移¹⁰。



未满足的治疗需求

①目录内药品初治疗效获益有限

- **系统疗效**：目录内药品疗效相似，mPFS均在20个月以内。
- **颅内疗效**：目录内ROS1-TKI无法兼顾颅内和系统疗效

	系统疗效*	颅内疗效#
恩曲替尼	mPFS 11.8个月 ¹¹	icORR 80%
克唑替尼	mPFS 10.2个月 ⁷	入脑能力弱，无明确颅内疗效证据

②获得性耐药后，临床缺乏有效治疗方案

- 克唑替尼获得性ROS1耐药突变达38%¹²，恩曲替尼达28%¹³；其中，G2032R为最常见突变
- 既往获批ROS1-TKI无明确经治人群疗效数据[^]

*ROS1-TKI初治且基线伴有脑转移患者mPFS数据； #ROS1-TKI初治且基线伴可测量脑转移患者icORR

[^]恩曲替尼仅有克唑替尼经治后且仅发生CNS转移的疗效数据

01 突破瓶颈，TKI初治人群mPFS 35.7个月

目录内ROS1-TKI：ORR≈70%，mPFS < 20个月

--疗效仍有待进一步提升

VS

瑞普替尼ORR≈80%，mPFS达35.7个月

--突破ROS1-TKI治疗瓶颈

	瑞普替尼	恩曲替尼	克唑替尼	
靶点	ROS1, NTRK ←相同→ ROS1, NTRK		ALK, ROS1, MET	
研究	TRIDENT-1研究 ⁴	ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 ⁵	PROFILE 1001 ¹⁴⁻¹⁵	OO-1201 ^{7,16}
研究设计	前瞻, II期	前瞻, III期	前瞻, I期	前瞻, II期, 东亚人群
患者人群	ROS1-TKI初治	ROS1-TKI初治	ROS1-TKI初治	ROS1-TKI初治
ORR	79% (68-88)	67.4% (59.9-74.4)	72% (58-83)	71.7% (63-79.3)
mPFS	35.7 (27.4-NE) ★	16.8 (12.2-22.4)	19.3 (15.2-39.1)	15.9 (12.9-24)
mDOR	34.1 (25.6-NE)	20.4 (14.8-34.8)	24.7 (15.2-45.3)	19.7 (14.1-NR)

中国人群疗效更优¹⁷

41例亚洲人群TKI初治患者
ORR为**88%**；

11例中国人群TKI初治ORR
达**91%**，显示出较高响应及
持久缓解！

靶向治疗新标杆！

02 克服耐药，ROS1经治患者全新有效治疗方案

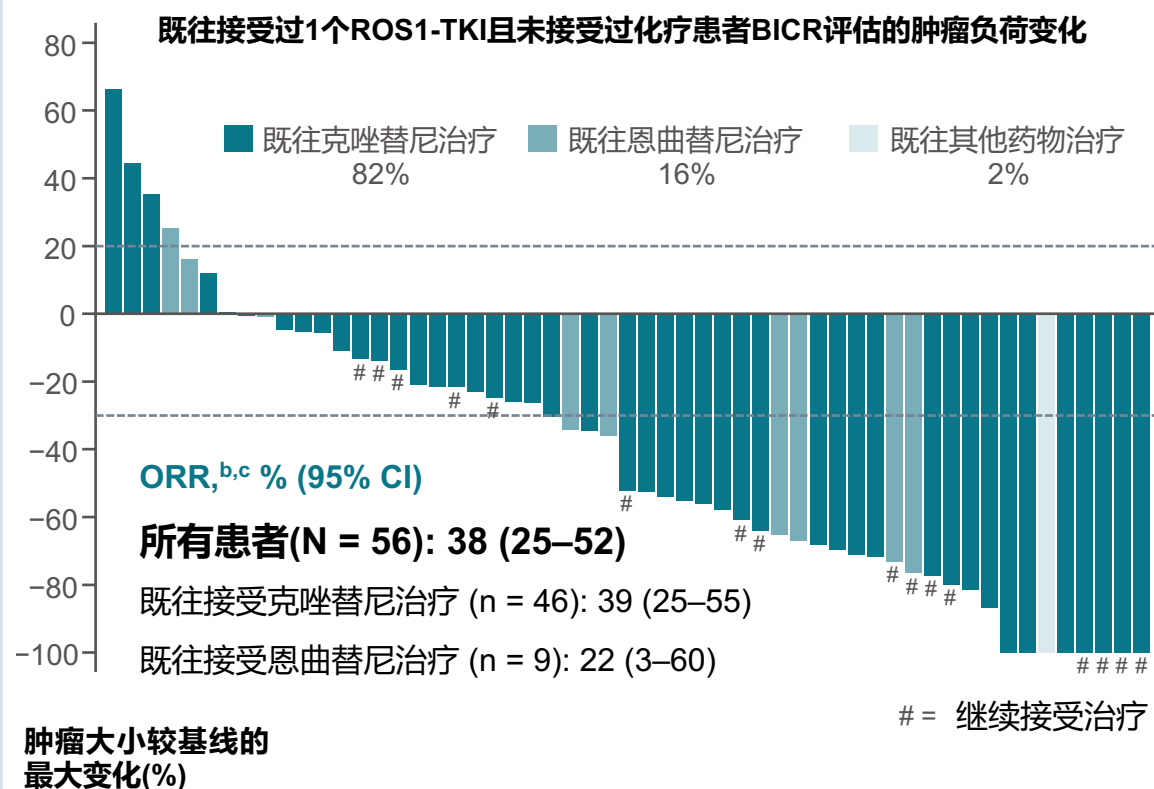
①不同ROS1-TKI经治人群：均有良好响应¹⁸

	ORR	mPFS
既往接受过1种ROS1-TKI且未接受过化疗 (N=56)	38%	9m
	ORR	mDOR
既往接受过1种ROS1-TKI+1种含铂化疗(N=26)	42%	7.4m
既往接受过2种ROS1-TKIs且未接受过化疗(N=18)	28%	7.4m

②ROS1最常见突变G2032R：可有效抑制

- 针对G2032R耐药突变，既往ROS1-TKI尚未显示出显著活性。
- TRIDENT-1研究数据显示，对于有ROS1-G2032R突变的患者，接受**瑞普替尼治疗的ORR达59%，mPFS达9.2个月⁴**。

针对一线目录内药品经治人群，瑞普替尼均有良好响应



*恩曲替尼仅有克唑替尼经治后且仅发生CNS转移的疗效数据

03 超强入脑，可兼顾系统性和颅内疗效

瑞普替尼：兼顾卓越系统疗效与强CNS活性，可延迟或阻止脑转移病灶的发生及进展

系统疗效				颅内疗效			
ROS1-TKI初治	瑞普替尼^{4,20}	恩曲替尼 ¹⁷	克唑替尼 ⁷	ROS1-TKI初治	瑞普替尼⁴	恩曲替尼 ⁷	克唑替尼
基线伴脑转 mPFS	35.7个月	11.8个月	10.2个月	颅内应答 (基线伴可测量脑转icORR)	89%	80%	无颅内疗效证据
基线不伴脑转 mPFS	31.1个月	25.2个月	18.8个月	颅内进展 (基线不伴脑转icPFS)	2年icPFS率86%	8.8个月	无颅内疗效证据
<p>针对脑转移患者，系统疗效数据显著优于目录内药品</p>				<p>颅内疗效卓越；目录内，仅恩曲替尼同有明确颅内疗效</p>			

04 国内外指南ROS1阳性NSCLC一线&二线及以上推荐用药



中国临床肿瘤学会
CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY



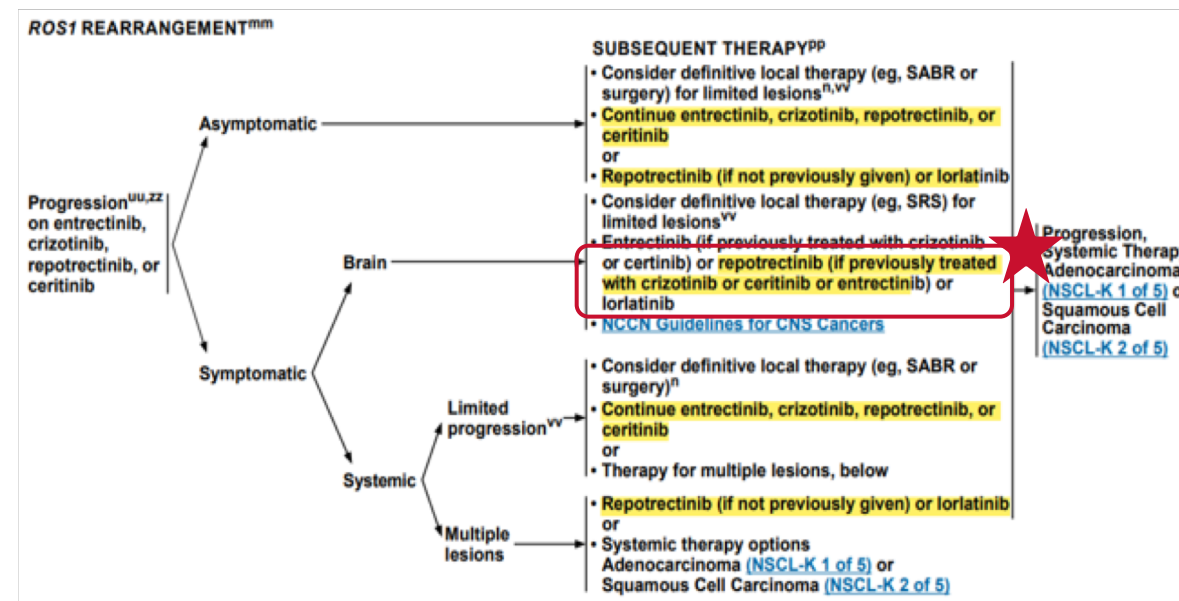
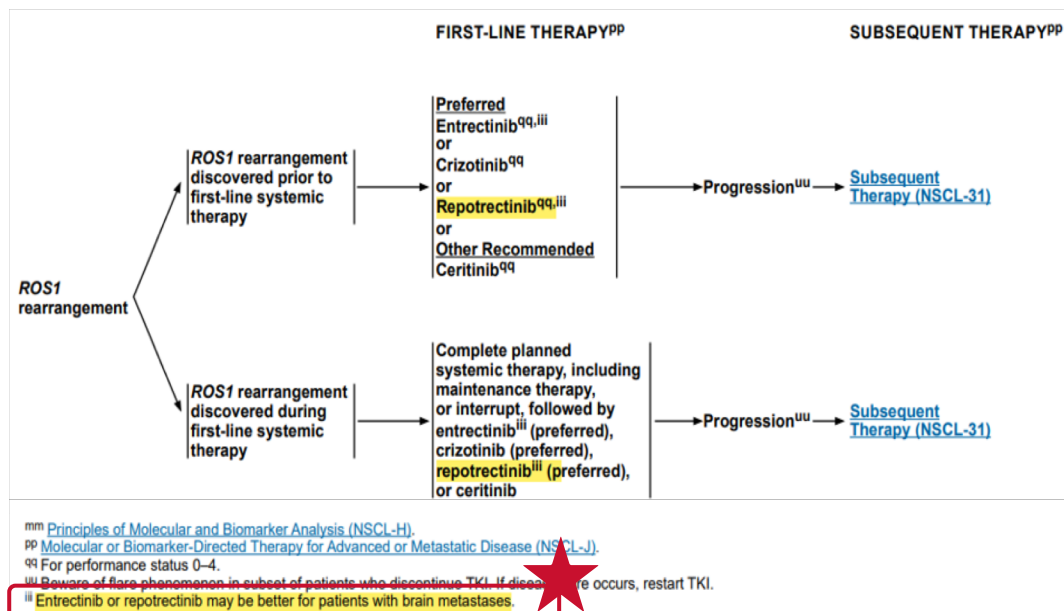
National Comprehensive Cancer Network®

以2024年NCCN指南为例²⁰：

瑞普替尼与恩曲替尼在一线治疗中同等级别推荐，两者在二线及以上治疗推荐中瑞普替尼更优*；

一线治疗：①瑞普替尼为ROS1一线优选用药；②瑞普替尼和恩曲替尼可能更适宜脑转移患者★

二线及以上治疗：①针对多种ROS1-TKI经治人群，均推荐瑞普替尼；②广泛进展人群仅推荐瑞普替尼；③使用过恩曲替尼的脑转进展患者，仅推荐换用瑞普替尼★



*NCCN指南中，二线及以上治疗的广泛进展人群仅推荐瑞普替尼。

**安全性与同类药品相当、耐受性良好**

- ▶ 大多数治疗相关不良事件 (TRAE) 为**1~2级**；因TRAE导致的治疗终止率**仅2.8%¹**。
- ▶ 轻度或中度肾功能损害、轻度肝功能损害及老年患者 (≥65岁) **无需调整剂量**。
- ▶ 各国家或地区药监部门**未发布任何**安全性警告、黑框警告、撤市信息。

瑞普替尼¹恩曲替尼²克唑替尼³

最常见不良反应

头晕
味觉障碍

不良反应谱更相似

味觉障碍
头晕

转氨酶升高
视觉障碍
心动过缓

特殊人群用药

- ✓ 轻度或中度肾功能损害
- ✓ 轻度肝功能损害
- ✓ 老年患者 (≥65岁)

特殊人群用药相似

- ✓ 肾功能不全患者
- ✓ 轻度肝功能不全患者
- ✓ 老年患者 (≥65岁)

- ✓ 轻度或中度肾功能不全
- ⊗ 肝损害患者应谨慎使用
- ⊗ 缺少老年患者安全性数据

全球唯一获批ROS1适应症的大环类TKI

- ▶ 新型紧凑大环结构，能精准铆合到ATP结合位点，可延缓及克服ROS1耐药突变
- ▶ 较现有ROS1-TKI，分子量更小，CNS MPO评分*高，展现出较好的CNS药物特性

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

BACKGROUND

The early-generation ROS1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that are approved for the treatment of ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) have antitumor activity, but resistance develops in tumors and intracranial activity is suboptimal. Repotrectinib is a next-generation ROS1 TKI with preclinical activity against ROS1 fusion-positive cancers, including those with resistance mutations such as ROS1 G2032R.

I类新药，延缓及克服耐药突变

- ▶ 提高初治患者疗效获益，ROS1-TKI初治患者mPFS达35.7个月⁴；兼顾颅内疗效，可有效延迟或阻止脑转移病灶的发生或疾病进展；
- ▶ 弥补经治临床治疗空白，针对ROS1-TKI经治患者均有良好响应。

疗效卓越，获多项突破疗法认定



国家药品监督管理局
National Medical Products Administration



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

突破疗法认定		NMPA-CDE	FDA
	初治	√	√
ROS1	TKI经治且未接受过化疗	√	√
	TKI经治且接受过1个化疗	√	
NTRK	1-2种TKI经治	√	√

*CNS多参数优化：Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability score评分范围为0-6，74%的上市CNS类药物评分 > 4



新一代ROS1-TKI：瑞普替尼

--兼顾系统和颅内疗效，弥补目录短板，提高患者生存和生活质量

弥补目录短板

突破既往治疗瓶颈，助力患者实现**更长生存获益**；一项间接比较证明，瑞普替尼较恩曲替尼可显著降低疾病进展或死亡风险达**48%²¹**，显著提高患者生存率与生存质量。

符合保基本原则

ROS1属于NSCLC中罕见靶点，年新发患者数较少，瑞普替尼纳入医保后**可替代目录内ROS1-TKI，基金影响有限。**

社会获益显著

肺癌死亡率居肿瘤之首，ROS1阳性NSCLC具有发病年轻、脑转移发生率高、易复发等特点。

瑞普替尼实现初治&经治患者更长生存获益，助力健康中国癌症防治目标。

临床管理难度低

口服给药，方便患者；**ROS1融合为NSCLC常规必检基因**，不易被滥用，便于临床管理。

参考文献

1. 瑞普替尼胶囊药品说明书.
2. 恩曲替尼胶囊药品说明书.
3. 克唑替尼胶囊药品说明书.
4. Drilon A, et al. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):118-131. Supplemental material
5. Drilon A, et al. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Apr 29;3(6) : 100332.
6. Yun Fan et al. 2022WCLC MO13.04.
7. Wu YL et al., *J Clin Oncol* 2018;36:1405-11
8. Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *J Natl Cancer Cent*.2024;4(1):page. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006
9. 流行病学数值取加权平均值，有关文献：①Tessa A. Morris et al. *Drugs*. 2019. PMID: 31313100 Review. ②Kohno T et al. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Apr; 4(2): 156–64. ③Drilon, A., et al., *Nat Rev Clin Oncol* 18, 35-55 (2021). ④W Cai et al. *Annals of Oncology* 00: 1–6, ⑤Qing Zhang et al. *Thorac Cancer*. 2019 Jan;10(1):47-53. ⑥Dongmei Lin, et al. 2023ESMO, 1238P. ⑦Shiwang Wen et al. *The Oncologist* 2019;24:1–12. ⑧Xiaoyan Si et al. *Thorac Cancer*. 2021 Feb;12(3):357-363. ⑨M. Cui et al. *Mol Onco*. 2020 Sep 1;14(11):2787-2795. ⑩Hanlin Xu et al. WCLC 2020 P88.01
10. Patil T, et al. *J Thorac Oncol* . 2018 Nov;13(11) : 1717-1726.
11. Drilon A et al., *JTO Clin Res Rep*. 2022 Apr 29;3(6):100332.
12. Doebele, Dziadziuszko, et al. ESMO 2019.
13. Shaw AT et al., *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1691-1701.
14. Shaw AT et al., *N Engl J Med* 2014 Nov 20;371(21):1963-71.
15. Shaw AT et al., *Ann. Oncol*. 2019, 30, 1121–1126.
16. Wu YL, et al. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Sep 9;3(10):100406.
17. Shun Lu, et al. 2023ESMO Asia, 596P
18. Byoung Chul Cho, et al. 2023WCLC. OA 03.06; Drilon A, et al. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):118-131.
19. Alexander Drilon, et al. 2024 ASCO. Abstract 8522.
20. NSCLC NCCN guideline, 2024 V7.
21. Juergen Wolf, et al. ELCC 2024. #147P