

甲磺酸奥希替尼片（泰瑞沙®）

阿斯利康制药有限公司

目录

1

基本信息

唯一ⁱ获批一线联合化疗治疗EGFRm* NSCLC的EGFR TKI, 且唯一ⁱⁱ中位PFS[&]超2年

2

有效性

疗效显著[#], 弥补脑转移和L858R突变患者未满足需求

3

安全性

安全性良好, 不良反应易于管理

4

创新性

全球首个3G EGFR TKI、具核心化合物专利

5

公平性

符合“保基本”原则, 有效弥补目录短板, 便于临床管理, 助力提升肿瘤5年生存率

• **药品通用名称:** 甲磺酸奥希替尼片

• **注册规格:** 80mg, 40mg

• **说明书适应症/功能主治¹:**

• **本次目录调整中拟新增适应症:** 本品联合培美曲塞和铂类化疗药物适用于: 具有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子19缺失或外显子21 (L858R) 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗

• **现行医保支付范围:** 限: 1. IB-III A期存在表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子19缺失或外显子21 (L858R) 置换突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗, 患者须既往接受过手术切除治疗, 并由医生决定接受或不接受辅助化疗; 2. 具有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子19缺失或外显子21 (L858R) 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗; 3. 既往经EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗

• **用法用量:** 与培美曲塞和铂类化疗药物联合治疗的药品的推荐剂量为80mg, 每日一次。培美曲塞和铂类化疗药物的各自给药信息参见产品说明书

• **药品在中国大陆首次上市时间:** 2017年 (一线联合化疗适应症为2024年)

• **目前大陆地区同通用名药品的上市情况:** 1家仿制药获批

• **药品全球首个上市国家/地区及上市时间:** 2015年, 美国[^] (一线联合化疗适应症为2024年)

• **是否为OTC药品:** 否

参照药品建议: 奥希替尼单药

建议理由²:

1、注册临床研究对照组为奥希替尼单药

2、疗效显著, 弥补未满足临床需求

- 唯一ⁱⁱ中位PFS[§]超2年
- 延长脑转移及L858R患者中位PFS约11个月
- CNS CR% (完全缓解率) 可达59%

以上数据参考FLAURA2研究, 具体研究介绍见下方备注

备注: [^] 2015年美国获加速审批; CNS=中枢神经系统; FLAURA2研究是一项国际多中心开放标签III期随机对照 (RCT) 临床研究, 旨在探索奥希替尼联合含铂化疗治疗和奥希替尼单药治疗EGFR敏感突变阳性 (19外显子缺失突变或21外显子L858R突变) 晚期NSCLC患者的有效性和安全性; 主要研究终点: 基于研究者评估的PFS (额外增加基于BICR评估的敏感性分析); 关键次要研究终点: OS, ORR, 缓解深度, DCR, PFS2 (PFS2的定义: 随机至研究治疗后二线治疗的疾病进展或死亡时间); 预设的探索性终点: 基线合并CNS转移患者的有效性 (所有患者在筛选和进展时均要求进行脑部扫描); ⁱⁱ “唯一”截至2024年6月30日, 使用EGFR-TKI、Overall Survival(OS)、NSCLC等关键词在Pubmed、Medline上进行检索; & 该数据基于EGFRm (19del/21L858R) NSCLC一线靶向治疗III期临床研究主要研究终点; 参考来源: 1. 甲磺酸奥希替尼片说明书 (2024年6月18日); 2. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948;

基本信息

有效性

安全性

创新性

公平性

奥希替尼单药是EGFR敏感突变阳性*晚期NSCLC患者的基石¹治疗方案

EGFRm NSCLC一线仍存在未被满足的治疗需求，部分预后较差患者需更积极的治疗方案



EGFRm NSCLC患者中，伴脑转移 vs 不伴脑转移，**伴脑转移患者的OS预后更差²**



既往III期临床研究提示：EGFR 21外显子**L858R突变亚组**PFS获益不如19外显子缺失突变亚组，**预后更差³⁻⁷**

奥希替尼联合化疗弥补未满足需求，针对脑转移和L858R突变患者中位PFS均延长11个月⁸

在基线合并CNS转移的患者中，**中位PFS延长约11个月；CNS CR%可达59%**

在L858R突变阳性的患者中，**中位PFS延长约11个月**

以上数据参考FLAURA2研究，对照组为奥希替尼单药

肺癌发病率和死亡率均居中国肿瘤首位。大陆地区肺癌发病率0.075%⁹，肺癌人群中非小细胞肺癌占比85%¹⁰。

2024年新发IIIB-IV期非小细胞肺癌的患者人数约为50.4万人（奥希替尼一线联合化疗适应症的使用人数详见经济性部分）。

备注：* EGFR敏感突变阳性指EGFR 19外显子缺失突变或EGFR 21外显子L858R突变；

参考来源：1. 《NCCN NSCLC指南》(2024 V5)； 2. Eric Nadler, et al. Future Oncol. 2020 Aug;16(22):1575-1584.; 3. Jie Wang, et al. Chin J Cancer. 2016 Mar 21;35:30. 4. JC Soria, et al. NEJM. 2018 Jan 11;378(2):113-125; 5. S Lu, et al. JCO. 2022 Sep 20;40(27):3162-3171; 6. YK Shi, et al. Lancet Respir Med. 2022 Nov;10(11):1019-1028; 7. Lu S, et al. Lancet Respir Med. 2023 Oct;11(10):905-915. 8. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. 9. Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47-53. 10. Van der Drift M A, Karim-Kos H E, Siesling S, et al. Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years[J]. Journal of thoracic oncology, 2012, 7(2): 291-298

基本信息

有效性

安全性

创新性

公平性

奥希替尼联合化疗一线治疗晚期EGFRm NSCLC患者疗效显著¹ 唯一ⁱⁱ中位PFS[§]超2年

- 无论是基于研究者评估的PFS还是基于BICR评估的PFS均提示：**奥希替尼联合化疗 vs 奥希替尼，有显著的PFS获益，中位PFS可一致延长约9个月**
- 所有预设亚组获益趋势一致，其中**中国人群获益趋势明显**

奥希替尼联合化疗 vs 奥希替尼	全球队列	中国队列
研究者评估 PFS	25.5 个月 vs 16.7 个月 PFS HR=0.62, 95% CI 0.49-0.79, P < 0.0001	27.4 个月 vs 22.3 个月 PFS HR=0.56, 95% CI 0.34-0.92
BICR评估 PFS	29.4 个月 vs 19.9 个月 PFS HR=0.62, 95% CI 0.48-0.80	33.2 个月 vs 22.0 个月 PFS HR=0.58, 95% CI 0.34-1.01

较奥希替尼单药，奥希替尼联合化疗在EGFRm全人群获益的基础上 针对脑转移及L858R突变患者的疗效获益更为突出¹

- 在基线合并CNS转移的患者中，**中位PFS可延长约11个月；CNS CR%可达59%；CNS病灶大小的退缩程度达94%**
- 在L858R突变阳性的患者中，**中位PFS可延长约11个月**

奥希替尼联合化疗 vs 奥希替尼	基线合并CNS转移	L858R突变阳性
PFS	24.9 个月 vs 13.8 个月 PFS HR=0.47, 95% CI 0.33-0.66	24.7 个月 vs 13.9 个月 PFS HR=0.63, 95% CI 0.44-0.90

奥希替尼联合化疗一线治疗，**OS也呈现获益趋势** (截至2024年1月第二次期中分析：成熟度=41%，HR=0.75，95% CI 0.57-0.97)

以上数据参考FLAURA2研究，对照组为奥希替尼单药

备注：ii “唯一” 截至2024年6月30日，使用EGFR-TKI、Overall Survival(OS)、NSCLC等关键词在Pubmed、Medline上进行检索；& 该数据基于EGFRm (19del/21L858R) NSCLC一线靶向治疗III期临床研究主要研究终点
参考来源：1. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948.

奥希替尼联合化疗弥补未满足需求¹，提供更优治疗选择

- ✓ 唯一ⁱⁱ中位PFS[&]超2年
- ✓ 唯一获批一线联合化疗治疗EGFRm* NSCLC的EGFR TKI
- ✓ 较奥希替尼单药，**延长脑转移及L858R患者中位PFS均约11个月；CNS CR%达59%**

以上数据参考FLAURA2研究，对照组为奥希替尼单药

现有目录内已纳入一线适应症的EGFR TKI:

- 奥希替尼² / 阿美替尼³ / 伏美替尼⁴ / 阿法替尼⁵ / 达可替尼⁶ / 埃克替尼⁷ / 厄洛替尼⁸ / 吉非替尼⁹，对应注册临床试验中**中位PFS范围为9.5个月~20.8个月^a**
- 对应注册临床试验中报道CNS CR%的EGFR TKI有奥希替尼 (**41%**) 和阿美替尼 (**23.5%**)，其它未报道

非头对头临床试验，不能直接比较，仅供参考

奥希替尼联合化疗获权威指南一致推荐

《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》¹⁰

(2024版) II级推荐

《NCCN NSCLC指南》¹¹

(2024 V5) 1类推荐

指南推荐

奥希替尼“一线联合化疗”适应症的技术审评报告尚未发布

备注：i “唯一”截至2024年6月30日，中国；* EGFRm指EGFR 19外显子缺失突变或EGFR 21外显子L858R突变；ii “唯一”截至2024年6月30日，使用EGFR-TKI、Overall Survival(OS)、NSCLC等关键词在Pubmed、Medline上进行检索；& 该数据基于EGFRm (19del/21L858R) NSCLC一线靶向治疗III期临床研究主要研究终点；a. 中位PFS数据基于其注册临床研究中主要研究终点数据；

参考来源：1. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. 2. New England journal of medicine, 2018, 378(2): 113-125.; 3. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(27): 3162-3171; 4. The Lancet Respiratory Medicine, 2022, 10(11): 1019-1028. 5. Journal of clinical oncology, 2013, 31(27): 3327-3334.; 6. The Lancet Oncology, 2017, 18(11): 1454-1466.; 7. Annals of Oncology, 2017, 28(10): 2443-2450.; 8. Annals of oncology, 2015, 26(9): 1883-1889.; 9. New England Journal of Medicine, 2009, 361(10): 947-957.10.

《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》(2024版)；11.《NCCN NSCLC指南》(2024 V5)

奥希替尼一线联合化疗适应症安全性良好，不良反应易于管理¹:

- 奥希替尼联合化疗的安全性事件谱与奥希替尼单药治疗已知的安全性事件谱一致，没有观察到新的安全性信号

药品说明书记载的安全性信息²:

- 绝大多数不良反应 (AE) 的严重程度为1或2级。3级和4级不良反应的发生率分别为9.2%和0.2%
- 观察到的中国患者安全性特征与全球人群总体一致

国内外不良反应发生情况:

- 奥希替尼在医保局推荐参照的国家/地区范围内，近5年未收到安全性警告、黑框警告、撤市等要求
- 根据临床研究和上市后使用的安全性经验，结合对现有累积疗效和安全性数据的分析，均表明已获批的适应症中奥希替尼有利的获益-风险特征

奥希替尼是全球首个3G EGFR TKI 拥有核心化合物专利

优先审评

CDE: 各线适应症

突破性疗法

FDA: 各线适应症

孤儿药认定

FDA

荣获盖伦奖

2次

- **主要创新点:** 具独特创新核心母环结构, 针对EGFR敏感突变或T790M耐药突变, 与EGFR突变 (T790M/L858R和外显子19缺失) 以低于野生型EGFR大约9倍的浓度不可逆结合
- **提升患者依从性:** 口服给药, 每天1片; 无法吞咽或需经胃管喂饲的患者也有相应给药方案
- **适合特殊人群/生理状态:** 注册临床研究纳入了年纪更大的患者 (~86岁) 并同样展示疗效获益。轻度或中度肝功能损害以及轻度、中度或重度肾功能损害患者患者无需进行剂量调整

疗效/安全性主要优势¹

- **唯一ⁱ获批**一线联合化疗治疗EGFRm* NSCLC的EGFR TKI, 且**唯一ⁱⁱ中位PFS[&]超2年**
- 奥希替尼联合化疗弥补未满足需求, 为当前预后较差的**CNS转移及L858R突变**患者提供更优治疗选择, 较奥希替尼单药**中位PFS均延长约11个月; 且CNS CR%达59%**
- ✓ 安全性良好, 不良反应易于管理

核心化合物专利号²: ZL201280033773.9、ZL 201410287156.2

药品注册分类: 化学药品5.1类

备注: i “唯一”截至2024年6月30日, 中国; * EGFRm指EGFR 19外显子缺失突变或EGFR 21外显子L858R突变; ii “唯一”截至2024年6月30日, 使用EGFR-TKI、Overall Survival(OS)、NSCLC等关键词在Pubmed、Medline上进行检索; & 该数据基于EGFRm (19del/21L858R) NSCLC一线靶向治疗III期临床研究主要研究终点;

参考来源: 1. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948 ; 2. 发明专利证书: 2- (2,4,5-取代苯胺) 噁啉衍生物作为EGFR调谐子用于治疗癌症;

基本信息

有效性

安全性

创新性

公平性

基本信息

有效性

安全性

创新性

公平性

对公共健康的影响¹

- 较奥希替尼单药，奥希替尼联合化疗在EGFRm*全人群获益的基础上，**针对CNS转移及L858R突变患者的疗效获益更为突出**
- 奥希替尼联合化疗一线治疗OS也呈现**获益趋势[^]**，助力提升肿瘤5年生存率

符合“保基本”原则

- 当前价格下各线适应症均已**具有经济性优势²⁻⁵**；奥希替尼月均治疗费用为**同类三代产品中最低^a**，且为**全球主要参考国家/地区最低价^b**
- 积极响应医保政策，自2018年NRDL首次准入医保目录，在经过2018年/2020年两轮医保谈判及2022年医保续约后价格已**降至不足上市时的10%**
- 奥希替尼联合化疗为现有一线治疗中部分人群提供更优选择，**替换现有治疗方案**，基金影响有限

弥补目录短板¹

- 目前**唯一**获批一线联合化疗治疗EGFRm* NSCLC的EGFR TKI，且**唯一**ⁱⁱ中位PFS[&]**超2年**
- 奥希替尼联合化疗弥补未满足需求，**为当前预后较差的CNS转移及L858R突变患者提供更优治疗选择**，较奥希替尼单药中位PFS**均延长约11个月**；且**CNS CR%可达59%**

便于临床管理

- 具有**明确的突变靶点**，EGFR基因**检测技术成熟**，相关获批**适应症定义明确**，精准靶向治疗方案提升医保基金使用效率的同时也便于医保经办机构审核执行

备注：i “唯一”截至2024年6月30日，中国；* EGFRm指EGFR 19外显子缺失突变或EGFR 21外显子L858R突变；ii “唯一”截至2024年6月30日，使用EGFR-TKI、Overall Survival(OS)、NSCLC等关键词在Pubmed、Medline上进行检索；& 该数据基于EGFRm (19del/21L858R) NSCLC一线靶向治疗III期临床研究主要研究终点；^ 截至2024年1月第二次期中分析：成熟度=41%，HR=0.75，95% CI 0.57-0.97；a. 截至2024年6月30日；奥希替尼及阿美替尼、伏美替尼、贝福替尼价格参考2023 NRDL最新医保谈判/续约执行价格；新获批3G EGFR TKI瑞齐替尼、瑞厄替尼价格暂未获知；b.截至2024年6月30日，参考各国官方价格查询；
参考来源：1. David Planchard, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. 2. Guan H, et al. Clin Ther. 2019 Nov;41(11):2308-2320.e11.; 3. 刘心怡, 陈文. 奥希替尼用于EGFR+晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J].世界临床药物, 2021, 42(2):8.; 4. 刘佳, 贺小宁. 奥希替尼用于表皮生长因子受体突变阳性非小细胞肺癌辅助治疗的成本-效用分析[J]. 世界临床药物, 2022, 43(6):10.; 5. Zhou X, et al. Cancer Med. 2022 Dec;11(23):4449-4456.