

# 妥拉美替尼胶囊（科露平<sup>®</sup>）

- “重大新药创制”科技重大专项、国产自主研发1类创新药、全球首个且唯一获批用于含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤的精准靶向治疗药物
- 国家《第二批罕见病目录》病种黑色素瘤创新治疗药物
- 有效缓解和控制患者疾病进展，显著延长患者生存时间

上海科州药物研发有限公司

# 目录

- 1** **药品  
基本信息** NRAS基因突变的黑色素瘤属于罕见病中的罕见，恶性程度更为严重
- 2** **有效性** 显著缓解病情，有效控制疾病进展，延长患者生存期，指南I级推荐
- 3** **创新性** 全新母核结构，国产自主研发1类创新药，全球唯一获批的用于NRAS基因突变的  
治疗药物，填补临床空白，国家重大专项，无药物蓄积风险
- 4** **安全性** 安全性良好，总体可控可管理，且无药物蓄积风险
- 5** **公平性** 可弥补医保目录空白，延长患者生命

# 妥拉美替尼（科露平®）是我国自主研发创新、全球首个且唯一获批用于含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤患者的1类创新药

## 药品基本信息

通用名（商品名）	妥拉美替尼胶囊（科露平®）
注册规格	3mg（谈判主规格）、6mg
注册分类	<b>1类创新药</b>
适应症 <sup>1</sup>	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
用法用量 <sup>1</sup>	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（具体见说明书）
作用机制	MEK抑制剂
目前大陆地区同通用名药品上市情况	<b>无（独家）</b>
全球首个上市国家	中国
中国大陆首次上市时间	2024年3月12日
是否为OTC药品	否

**妥拉美替尼**  
价值分类建议：**突破**

- 妥拉美替尼是**我国自主研发、全球唯一获批**用于含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤的治疗药物
- 填补临床和医保目录空白**

**妥拉美替尼**  
参照药品建议：**无参照药**

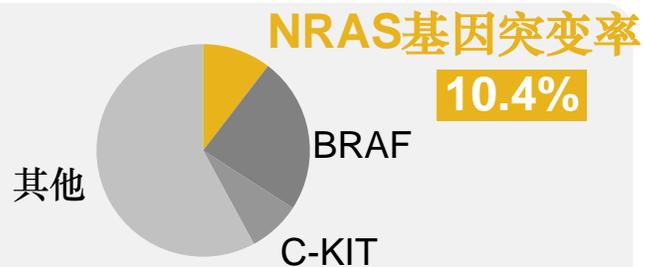
- 该适应症国内外均无已上市药品：**NRAS基因突变黑色素瘤无靶向药，**临床需求极大**
- 产品临床试验为**单臂研究，无对照药品**

1.妥拉美替尼胶囊最新说明书

黑色素瘤是《中国第二批罕见病目录》收录病种，NRAS基因突变作为其突变类型之一，约占黑色素瘤的10%，属于罕见病中的罕见，恶性程度更为严重

## NRAS基因突变黑色素瘤患者人群极为有限

- 黑色素瘤是《中国第二批罕见病目录》收录病种<sup>1</sup>，患者确诊中晚期比例高<sup>2</sup>，治疗难度大预后差
- 患者人数有限：黑色素瘤发病率为0.9/10万人<sup>3</sup>，其中NRAS基因突变约占所有黑色素瘤患者的10.4%<sup>4</sup>
- 每年新发NRAS基因突变黑色素瘤患者仅为~2000人



## NRAS基因突变黑色素瘤患者疾病负担严重

NRAS基因突变患者  
肿瘤恶性程度更高

- NRAS基因突变黑色素瘤恶性程度高，侵袭性强，预后差<sup>5-9</sup>

NRAS基因突变患者  
死亡风险更高  
生存期极短

- NRAS突变死亡风险是非NRAS突变黑色素瘤的5.5倍<sup>9</sup>，晚期患者中位生存期仅为8.2个月<sup>10</sup>

mOS (月)

8.2

NRAS基因突变患者

10.3~15.1

非NRAS基因突变患者

# 目前国内和国外针对NRAS基因突变晚期黑色素瘤无靶向治疗方案，传统化疗及免疫疗法均疗效不佳，存在极大的未满足需求

传统化疗、免疫治疗为黑色素瘤的一/二线治疗方案，疗效欠佳，尤其对NRAS基因突变亚型的黑色素瘤疗效更差

## 化疗

- NRAS基因突变黑色素瘤对化疗敏感性极差，有效率低，在中国人群中的ORR仅为3.7%，PFS为1.5月，OS为8.0月<sup>1</sup>

## 免疫疗法

- NRAS基因突变的黑色素瘤患者接受抗PD-1治疗，没有显著疗效，在亚洲人群的ORR仅为6%，PFS为3.6月，OS为10.8月<sup>2-3</sup>

## 妥拉美替尼

- 妥拉美替尼批准的适应症为抗PD-1/PD-L1免疫疗法治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤。在妥拉美替尼获批前，中国以及全球尚无针对NRAS基因突变的黑色素瘤靶向药获批。妥拉美替尼在中国人群中的ORR为35.8%，其中既往接受过免疫治疗的患者，ORR可至40.6%<sup>4</sup>。

**妥拉美替尼是全球唯一获批用于含抗PD-1/PDL1治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤的精准靶向治疗药物**

# 妥拉美替尼：可有效控制患者疾病进展，延长患者生存期

有效性

- 一项单臂、多中心关键注册临床研究，共入组100例NRAS基因突变晚期黑色素瘤患者，显示妥拉美替尼疗效显著<sup>1</sup>
- 除妥拉美替尼外，全球无针对NRAS基因突变黑色素瘤的靶向药获批
- 目前，妥拉美替尼治疗NRAS基因突变晚期黑色素瘤患者的III期随机对照临床试验正在进行中，共入组了165例既往接受过免疫治疗的NRAS基因突变晚期黑色素瘤患者，对照方案为“研究者的选择”

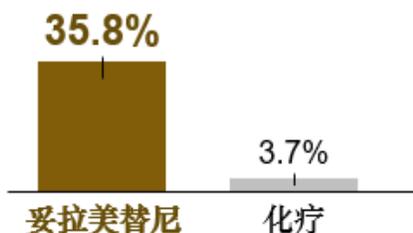
## 显著缓解病情，有效控制疾病进展



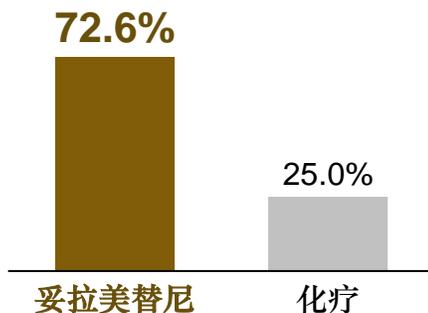
在既往接受过免疫治疗的患者中客观缓解率可至**40.6%**；  
接受治疗的患者有**72.6%**能得到有效疾病控制

### 客观缓解率 (ORR)

在既往接受过免疫治疗的患者  
ORR: **40.6%**



### 疾病控制率 (DCR)

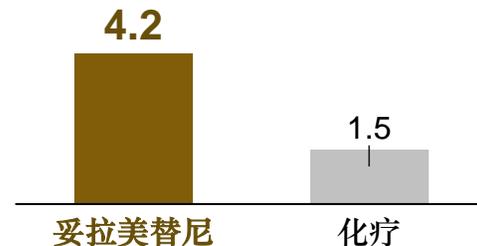


## 有效延长患者生存时间

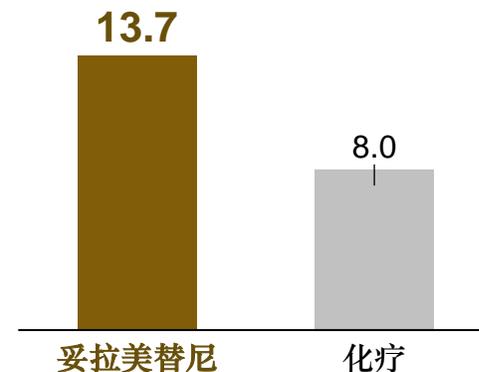


相较于传统化疗，**延长接近2倍**患者中位无进展生存期，  
**延长超过4成**总生存期

### 中位无进展生存期 (mPFS, 月)



### 中位总生存期 (mOS, 月)



# 妥拉美替尼在获批上市前就已获得权威临床指南I级推荐，为NRAS基因突变晚期黑色素瘤患者在PD-1/PD-L1治疗失败后的唯一首选治疗方案



妥拉美替尼的临床数据已在多个国际会议及国际刊物发表，且获批上市前就已**获得权威指南I级推荐**



在2023版CSCO黑色素瘤诊疗指南中，妥拉美替尼针对NRAS基因突变晚期黑色素瘤治疗证据前移至I级推荐<sup>1</sup>：

- 对于**晚期皮肤以及肢端黑色素瘤**（无论有/无脑转移）患者，如携带NRAS突变，建议采用妥拉美替尼（HL-085）治疗（**I级推荐**）
- 对于**粘膜黑色素瘤不可切除或者IV期**的患者，如携带NRAS突变，建议采用妥拉美替尼（HL-085）治疗（**I级推荐**）

1. 《CSCO黑色素瘤诊疗指南 2023》

# 妥拉美替尼为国产自主研发1类创新药，全球首个且唯一获批用于NRAS基因突变晚期黑色素瘤的靶向药物，同类最佳MEK抑制剂，具有重大科学里程碑意义

## 国产自主研发1类新药 “重大新药创制”科技重大专项

- 我国自主创新研发1类新药，获得优先审评审批资格
- 同类最佳MEK抑制剂

## “全球新”全球首个且唯一

- 全球首个且唯一获批用于含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS基因突变晚期黑色素瘤的治疗药物
- 未来三年无同适应症产品获批

## 解决罕见病领域治疗难题 具有重大科学里程碑意义

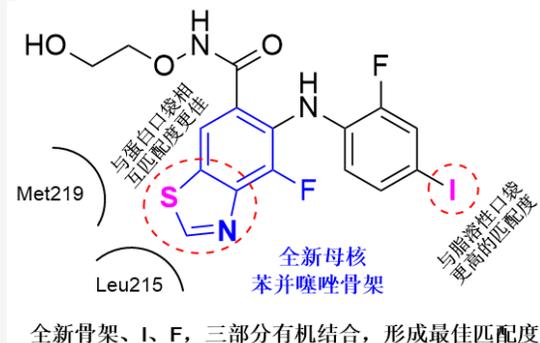
- 全球第一个在临床上证明MEK抑制剂可以使RAS基因突变的肿瘤患者获益

## 妥拉美替尼：全新骨架结构，同类最佳MEK抑制剂

### 全新的母核结构

全新苯并噻唑母核，已获得中国、美国、欧洲等全球多个国家发明专利授权

- 全新母核结构与蛋白口袋相互匹配度最佳
- 苯胺环上的碘与脂溶性口袋有更高的匹配度
- 母核结构，-I，-F，三个部分与蛋白的口袋形成最佳的互相匹配，提高了与靶点MEK激酶的结合亲和力



### 高选择性<sup>1,2</sup>

- 在体外对77种激酶的活性评估，妥拉美替尼仅对MEK激酶有特异性的抑制作用，而对其他激酶无抑制作用，选择性高，避免毒副作用

### 更高药效<sup>1,2</sup>

- 对MEK1激酶具有高抑制活性( $IC_{50}=1.9nM$ )，较低剂量即可带来更高药效

### 良好药代动力学特征，无药物蓄积风险<sup>1,2</sup>

- 良好的口服生物利用度和暴露-剂量比例性，可通过剂量调整管理安全性
- 在重复给药后无药物累积，避免了蓄积毒性问题

# 妥拉美替尼不良反应谱明确，安全性良好，总体可控可管理，且无药物蓄积风险

## 说明书记载的安全性信息<sup>1,2</sup>

### ➤ 绝大多数不良反应为1-2级

- 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等轻度不良反应

### ➤ 3级及以上的最常见不良反应 (≥5%) 主要包括贫血、痤疮样皮炎、乏力和皮疹，可通过暂停给药或剂量减少进行有效管理

#### 3级及以上常见不良反应 (≥5%)



### ➤ 三级实验室检查异常 (≥3%) 主要为血肌酸磷酸激酶升高 (38%，同类MEK抑制剂均会出现该不良反应)，但患者大多数无明显症状，可通过减量或暂停给药控制，无患者因CPK升高而导致永久停药

### ➤ 无药物蓄积风险：单剂量和连续10天重复给药的药代动力学参数之间没有显著差异

- 全球范围内累计357例受试者接受了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。

1. 妥拉美替尼胶囊最新说明书. 2. Liu Y, Cheng Y, Huang G, et al., Front Pharmacol. 2023;14:1271268.

\* 截止2024年2月19日

# 妥拉美替尼为NRAS突变晚期黑色素瘤患者的治疗带来革命性突破，填补临床和医保目录空白，延长患者生命，具有重要的社会价值

## 促进 公共健康

- 患者中位发病年龄50-69岁，确诊后中晚期比例高，疾病进展快，治疗难度大预后差，妥拉美替尼可有效缓解和控制疾病进展，**延长患者生命**

## 填补临床 未满足需求

- 妥拉美替尼打破NRAS突变晚期黑色素瘤的治疗困境，**填补临床和医保目录空白，降低患者疾病负担**
- **获得权威临床指南CSCO唯一推荐**

## 符合 “保基本”

- 黑色素瘤是《**中国第二批罕见病目录**》收录病种，且NRAS突变患者人数更为有限
- 妥拉美替尼患者用药时长短（**患者中位用药时长仅~4.2个月**），医保基金支出可控
- 妥拉美替尼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~2,000人），对医保基金影响较小

## 用药管理 便捷

- **无滥用或不合理使用风险**：诊断标准及流程明确，且属罕见病，医保经办管理难度小
- **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
- **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**