

2022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： 依维莫司片

企业名称： 北京诺华制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 11:37:12	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 2.2017年1月1日至2022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的谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	依维莫司片	药品类别	西药
是否为独家	是	说明书全部注册规格	2.5mg、5mg、10mg
上市许可持有人	Novartis Pharma Schweiz AG		
当前是否存在专利纠纷	无化合物专利纠纷		
说明书全部适应症/功能主治	依维莫司适用于治疗以下患者：1.既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌成人患者。2.不可切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的（中度分化或高度分化）进展期胰腺神经内分泌瘤成人患者。3.无法手术切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤（NET）成人患者。4.需要治疗干预但不适于手术切除的结节性硬化症（TSC）相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤（SEGA）成人和儿童患者。5.用于治疗不需立即手术的结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤（TSC-AML）成人患者。6.联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。		
现行医保目录的限定支付范围	限以下情况方可支付：1.接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌成人患者。2.不可切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的（中度分化或高度分化）进展期胰腺神经内分泌瘤成人患者。3.无法手术切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤患者。4.不需立即手术的结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤（TSC-AML）成人患者。5.不能手术的结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤的患者。		
说明书中联合用药规定	说明书规定依维莫司用于治疗晚期乳腺癌需联合依西美坦。说明书原文如下：联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。	2022-01-30	推荐剂量为10mg，每日一次（详见说明书）

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，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（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。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内
阿贝西利片联合氟维司群	是

参照药品选择理由：目前同适应症下临床应用最广泛，临床指南推荐治疗线数一致，且已纳入医保目录的治疗方案为阿贝西利联合氟维司群

三、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿贝西利+氟维司群、氟维司群单药等
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	囊括6个相关随机对照临床试验的系统性回顾与整合分析显示，依维莫司联合依西美坦方案对比阿贝西利联合氟维司群方案可以带来更好的PFS获益。基于统计学P-score分析，依维莫司联合依西美坦治疗方案在PFS相关P-score可以达到0.84，而阿贝西利联合氟维司群方案仅为0.68（P-score：通过统计学函数计算出的成为最有治疗选择的可能性，数值越高，成为最优治疗选择的可能性越高）
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依西美坦
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项纳入159例中国患者的随机、双盲II期研究显示，对于来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的HR+、HER2-晚期乳腺癌绝经后女性患者，依维莫司联合依西美坦方案可以显著提升患者ORR（8.8% vs 1.3%），延长患者PFS至7.4个月（依西美坦联合安慰剂对照组：2个月），并显著降低疾病进展或死亡风险达48%
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	氟维司群
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体阳性、表皮生长因子受体-2阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项纳入131例患者的全球、随机、双盲II期研究显示，对于AI治疗失败后的HR+、HER2-晚期乳腺癌绝经后女性患者，依维莫司联合氟维司群方案可以显著延长患者PFS至10.3个月（氟维司群联合安慰剂对照组：5.1个月）
临床指南/诊疗规范推荐情况1	在新的“内分泌+靶向”治疗格局下，CDK4/6i+内分泌治疗被重新定义为一线首选方案，依维莫司联合依西美坦方案被《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》推荐为CDK4/6i后线治疗最优推荐方案
本次新增的适应症或功能主治	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的激素受体（HR）阳性、表皮生长因子受体-2（HER-2）阴性、绝经后晚期女性乳腺癌患者
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	官网未公布

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	依维莫司联合依西美坦用于晚期乳腺癌适应症安全性良好，常见不良反应种类少，且中重度不良事件鲜有发生 说明书不良反应：依维莫司肿瘤学药物不良反应的安全性合并数据中（纳入患者数N=2,672），最常见的药物不良反应为口腔炎，
---------------	---

但仅有4-9%的患者报告3-4级口腔炎。在HR+/HER2-的绝经后晚期乳腺癌女性患者中进行的一项上市后单臂研究发现，在启用依维莫司联合依西美坦治疗时给予局部地塞米松口腔溶液作为漱口水可降低口腔炎的发生率及严重程度，且该研究的总体安全性特征与依维莫司用于肿瘤适应症的已建立数据相一致。具体肿瘤学安全性特征总结请见附件。用药禁忌：对本品有效成分、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。注意事项：非感染性肺炎是雷帕霉素衍生物（包括本品）的类效应，如患者出现中重度症状考虑剂量调整。同时使用ACE抑制剂的患者可能发生血管性水肿的风险升高。对于存在可能会进一步损伤肾功能的其他风险因素患者，尤其应监测肾功能。在本品治疗期间应避免接种活疫苗，避免与接种过活疫苗的人密切接触。药物相互作用：强效CYP3A4抑制剂能显著增加依维莫司暴露量，应避免合并使用。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

根据诺华最新定期安全性更新报告，对所有收集的不良事件的累积安全性分析显示依维莫司的总体获益-风险比仍然有利，与该品说明书描述的安全性信息（包括各适应症的不良反应）一致

五、创新性信息

创新程度	依维莫司是中国唯一获批用于治疗晚期乳腺癌的mTOR抑制剂，此创新机制可有效阻断PAM通路的旁路激活，降低雌激素受体表达，逆转前线“内分泌+CDK4/6i”治疗耐药，为耐药患者提供临床结局更优的靶向解决方案
应用创新	依维莫司+依西美坦方案为纯口服靶向治疗方案，相比目录内阿贝西利+氟维司群方案（氟维司群需要每月院内肌肉注射）可显著提高患者用药便利性和依从性，降低注射及住院费用，减少医疗资源占用和医保基金支出，并减少注射相关的不良反应处理等疾病管理成本
传承性（仅中成药填写）	-

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	女性对于社会稳定运转起到至关重要的作用，关爱女性健康是“健康中国2030”规划纲要下，妇幼健康促进行动核心组成部分。乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤，依维莫司可以有效延长晚期乳腺癌患者二线治疗生存期，提升患者生存质量，帮助患者更好地回归社会和家庭，重拾起生命的信念孕育家的温馨，提升女性角色社会价值获益
符合“保基本”原则描述	几乎所有HR+/HER2-晚期乳腺癌患者一线内分泌治疗均会耐药，依维莫司在机制上可逆转耐药，是满足晚期乳腺癌患者耐药后治疗基本需求的优效选择。依维莫司已纳入WHO基本药物示范目录（2021版），且晚期乳腺癌适应症已被全部医保参照国家纳入医保报销范围
弥补目录短板描述	晚期乳腺癌一线“内分泌+CDK4/6i”治疗耐药不可避免，而目录内现有治疗均未能从机制上解决耐药问题，依维莫司可从机制上逆转耐药，显著延长PFS，提升生活质量，为耐药患者提供新一代优效解决方案，补齐目录短板
临床管理难度描述	依维莫司适应症界限清晰、联合用药明确，且自2013年首个适应症在中国获批上市已积累近10年临床合理用药经验和基础，临床管理难度较低