

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： 帕妥珠单抗注射液

企业名称： 上海罗氏制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 11:58:06	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）	帕妥珠单抗注射液	药品类别	西药
是否为独家	是	说明书全部注册规格	420 mg (14ml) /瓶
上市许可持有人	Roche Pharma (Schweiz) AG		
当前是否存在专利纠纷	核心化合物专利在中国无纠纷，非核心专利ZL201210006776.5（制剂专利），ZL200980111007.8（组合物专利）在中国正面临专利无效诉讼，已开庭，庭审结果暂未公布		
说明书全部适应症/功能主治	早期乳腺癌：本品与曲妥珠单抗和化疗联合•用于HER2阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（直径>2 cm或淋巴结阳性）的新辅助治疗，作为早期乳腺癌整体治疗方案的一部分。•用于具有高复发风险HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。转移性乳腺癌：•帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。		
现行医保目录的限定支付范围	限以下情况方可支付，且支付不超过12个月：1.HER2阳性的局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者的新辅助治疗。2.具有高复发风险HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。		
说明书中联合用药规定	早期乳腺癌：与曲妥珠单抗和化疗联合用药；转移性乳腺癌：与曲妥珠单抗和多西他赛联合用药		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。	2019-12-06	帕妥珠单抗的推荐起始剂量为840mg，静脉输注60分钟，此后每3周给药一次，给药剂量为420mg，输注时间30~60分钟。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合使用，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。即使终止多西他赛治疗，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的治疗仍可继续。年用量不超过19瓶。

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）急救抢救、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
曲妥珠单抗	是

参照药品选择理由：①目录内唯一HER2+晚期乳腺癌一线用药，临床应用广泛；②临床地位更相似，均为CSCO指南I级推荐；③均为单克隆抗体药物；④帕妥珠单抗首次参加谈判、2021年新增晚期适应症时医保指定的参照药

三、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	曲妥珠单抗+安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗 HER2 治疗或者化疗。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照III期研究CLEOPATRA研究的最终分析结果（柳叶刀，2020年）证实帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的双靶治疗方案是在HER2阳性晚期乳腺癌中生存获益最长的治疗方案，较对照组mPFS延长至18.7个月 (vs12.4个月)，HR=0.69；mOS延长至57.1个月 (vs40.8个月)，HR=0.69；超过1/3患者达到8年生存，8年OS率可达37%，较对照组提高了60%。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	曲妥珠单抗+安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗 HER2 治疗或者化疗。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	中国III期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心 PUFFIN研究共纳入243例患者，研究结果证实中国人群临床获益趋势与全球数据一致，ORR率高达79%，较对照组死亡或进展风险降低40%（HR=0.60）。
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗 HER2 治疗或者化疗。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	国际多中心、开放标签，单臂、IIIb期研究PERUSE评价了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗（赫赛汀）和紫杉烷在转移性患者一线治疗中的安全性和有效性，共纳入1436名患者。主要临床结局指标：mPFS=20.7个月，mOS=65.3个月；既往未接受过曲妥珠单抗治疗人群的中位OS突破了6年，长达73.5个月。
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗 HER2 治疗或者化疗。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项2022年发表的“曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和多西他赛作为韩国HER2阳性晚期乳腺癌患者一线治疗的真实世界证据”研究共纳入228名患者，研究结果显示，mOS和mPFS分别为58.3个月和19.1个月，与CLEOPATRA试验结果获益一致。
试验类型5	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	获批后

本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项意大利多中心回顾性研究RePER共对264名使用帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和紫杉类一线治疗的HER2阳性晚期患者探索了真实世界中的疗效，结果显示mPFS长达21个月，与CLEOPATRA试验结果获益一致。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2022）：紫杉类联合帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶治疗是HER2阳性未使用过曲妥珠单抗或曾用曲妥珠单抗但符合再使用患者首选方案，获I级推荐（1A类证据）。
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(CBCS,2021) 推荐紫杉类联合帕妥珠单抗、曲妥珠单抗为HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗方案。注：CBCS的建议等级只分为推荐、可选和考虑，其中“推荐”为最高级别建议。
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	国家综合癌症网NCCN指南（2022.V4）：推荐帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联用是HER2阳性晚期乳腺癌晚期一线治疗的优选治疗方案，为1A类证据推荐。
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	第5届ESO-ESMO晚期乳腺癌国际共识指南（ABC5，2020）：ABC5指南推荐帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联用是HER2阳性晚期乳腺癌晚期一线治疗的标准治疗方案，为（1A类证据）推荐。
本次新增的适应症或功能主治	转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗HER2治疗或者化疗。

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	现有研究数据所反映的产品获益风险比可支持本品获批增加目标适应症（注：CLEOPATRA和PUFFIN研究分别于2020年和2022年更新了相关分析结果，详见有效性试验数据部分，以下为技术审评报告中关于本药品的有效性描述）。 CLEOPATRA研究主要研究终点：与安慰剂组相比，帕妥珠单抗组IRF评估的PFS有显著改善（HR=0.62，95%CI[0.51,0.75]，p<0.0001），中位PFS延长6.1个月（安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛组12.4个月，帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛组18.5个月）。敏感性分析支持主要分析结果的稳健性。亚组分析结果与ITT人群中的结果基本一致，在所有亚组中均观察到帕妥珠单抗的相关获益，HR点估计值均<1.0。PUFFIN研究观察到的疗效结果与CLEOPATRA研究一致。
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	总体安全性良好，可控可管理。说明书记载的十分常见的不良反应为：血液及淋巴系统疾病、流泪增加、胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、鼻咽炎、食欲减退、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类神经系统疾病、失眠、呼吸系统、胸及纵隔疾病、皮肤及皮下组织类疾病，主要处理为建议对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗减量给药。有关化疗药物剂量的调整，请参见相关产品说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	帕妥珠单抗注射液（帕捷特®）上市后，全球累计惠及57万例患者，不良反应种类明确、可控制，各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息等。总体安全性良好，我国逾10万例患者临床使用表明，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的安全性良好。帕捷特®在中国患者人群中具有良好的获益-风险比。

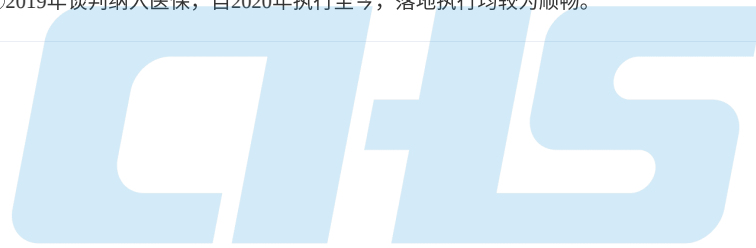
五、创新性信息

创新程度	①首个针对HER2配体依赖型结合位点的靶向药物：与曲妥珠单抗在作用机制上协同互补，全面阻断HRE2通道信号传导，ADCC作用协同增效，激活免疫NK细胞彻底清除肿瘤细胞；②有效改善HER2阳性晚期乳腺癌患者临床结局：打破了晚期乳腺癌抗HER2治疗中位生存期无法突破40个月的瓶颈，引领晚期乳腺癌患者走向临床治愈；③创新性获国际广泛认同，两次获得国际盖伦奖并纳入CDE优先审评。
------	---

应用创新	①年用量固定（不超过19瓶），无需根据体重或体表面积计算；②药品有效期24个月，贮存时间长，降低药品管理成本。
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	①我国HER2阳性晚期乳腺癌患者约2.9万人，晚期乳腺癌的5年生存率仅20%，亟待更有效的一线方案纳入医保以提升患者的长期生存，助力2030健康中国提高总体癌症5年生存率目标的早日实现；②女性患者群体社会角色重要且特殊，双靶联合方案将帮助晚期乳腺癌患者更好回归家庭和社会生活，带来社会价值的显著获益。
符合“保基本”原则描述	①早期适应症于2019年通过谈判纳入医保，2021年成功续约，较上市价降幅达74%，显著降低早期患者经济负担，已极具经济性；②已有近50个国家地区将帕妥珠单抗晚期乳腺癌一线治疗纳入医保报销；③使用帕妥珠单抗的HER2阳性早期乳腺癌患者自2020年1月起已开始享受医保待遇；晚期适应症于2019年底获批，目前早晚期患者用药负担差异显著，新增纳入后将显著提升HER2阳性晚期乳腺癌患者的用药公平性。
弥补目录短板描述	①HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗选择单一，目录内仅曲妥珠单抗单靶治疗方案，生存获益有限，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的双靶治疗方案使HER2阳性晚期乳腺癌一线患者5年总生存率提升至49%，超过1/3的患者达到8年生存，甚至部分晚期患者有望达到临床治愈；②双靶方案已成为目前HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗标准，纳入医保后能更好满足临床实际需求。
临床管理难度描述	①双靶方案已成为目前临床实践中的标准抗HER2治疗，靶点精准、指征明确、诊疗路径清晰，临床滥用风险较小；②2019年谈判纳入医保，自2020年执行至今，落地执行均较为顺畅。



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY