

常规目录内药品，申请调整支付范围

贝伐珠单抗注射液（安维汀®）

——我国首个*治疗宫颈癌的靶向药和治疗卵巢癌的抗血管生成药物

——新增“宫颈癌；卵巢癌”适应症

申报企业：上海罗氏制药有限公司



*安维汀用于治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌，和上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的适应症在中国于2021年11月17日获批。在此之前，在中国获批用于宫颈癌的有铂类药物、紫杉类、拓扑替康等；用于上皮性卵巢癌的有铂类药物、紫杉类、PARP抑制剂等

1

药品基本信息

宫颈癌和卵巢癌是女性高发肿瘤，血管生成在疾病生长和转移中起到关键作用，贝伐珠单抗作为我国首个治疗宫颈癌的靶向药和治疗卵巢癌的抗血管生成药物，通过抗血管生成发挥抗肿瘤作用

2

安全性

贝伐珠单抗在不同适应症之间的安全性特征相似，目前我国上市12年已累计约35万患者使用安维汀®，安全性良好，不良反应可控可管理

3

有效性

显著延长宫颈癌患者mOS和卵巢癌患者mPFS，国内外权威指南一致推荐作为首选方案，在一线卵巢癌治疗中是标准治疗方案及基石

4

创新性

贝伐珠单抗是我国首个*治疗宫颈癌的靶向药和治疗卵巢癌的抗血管生成药物，靶向作用VEGF，通过抗血管生成有效控制肿瘤生长，增加肿瘤缓解率

5

公平性

目录内用于宫颈癌仅有化疗且生存获益有限，用于卵巢癌靶向药仅有PARP抑制剂，且疗效优势人群为HRD阳性患者；贝伐珠单抗宫颈癌和卵巢癌适应症纳入医保将显著提高患者用药公平性，弥补目录短板

目录



贝伐珠单抗是我国首个*治疗宫颈癌的靶向药和治疗卵巢癌的抗血管生成药物

基本信息

药品通用名：贝伐珠单抗注射液

注册规格：100mg (4ml) /瓶

本次目录调整中拟新增适应症：①**宫颈癌：**贝伐珠单抗联合紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康用于持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的治疗。②**上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌：**贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于初次手术切除后的 III 期或 IV 期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗。

中国大陆首次上市时间：安维汀®于2010年在中国大陆上市，宫颈癌和上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌适应症于2021年11月在中国大陆获批

目前大陆地区同通用名药品的上市情况：共8家

是否为OTC药品：否

说明书用法用量：

宫颈癌

推荐用量为 15 mg/kg，每 3 周一次，静脉输注给药。建议持续贝伐珠单抗的治疗直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。

上皮性卵巢癌

推荐剂量为 15 mg/kg 每 3 周一次静脉注射，与卡铂和紫杉醇联用，最多治疗 6 个周期，之后为贝伐珠单抗 15 mg/kg 每 3 周一次作为单药治疗，总共最多治疗 22 个周期或直至疾病进展，以先发生者为准。



宫颈癌是我国最常见女性恶性肿瘤之一，平均发病年龄呈年轻化趋势，50年来用于宫颈癌的仅有传统化疗，但疗效有限，存在高度未满足需求，亟需提高对宫颈癌发病机制的认识，探索更优的替代治疗方案

宫颈癌概述

流行病学

- 发病率在我国女性恶性肿瘤中居**第2位**¹，新发病例数居全国女性生殖系统肿瘤**首位**²，持续性、复发性或转移性宫颈癌一线治疗大陆地区发病率：2.46/10万人
- 超**30%**患者初诊时为局部晚期（IIB-IVA）³，**复发率高**（28%-64%）⁴，复发患者5年生存率仅**3.8%~13%**³
- 我国宫颈癌患者中位发病年龄是51岁，以**40~50岁**为最多，近年来宫颈癌的平均发病年龄在逐渐降低¹

病因学

- **高危型HPV持续感染是宫颈癌及癌前病变发生的必要因素**¹，而HPV对p53的抑制和HIF-1α的稳定化与宫颈癌中**血管生成的主导作用直接相关**⁵
- **血管生成在局部晚期宫颈癌中起着重要作用**⁶，肿瘤新生血管形成与宫颈癌的侵袭性发展进程相关，而**VEGF参与血管生成的诱导**⁵



贝伐珠单抗可填补未满足需求



宫颈癌治疗选择有限，疗效不佳

- 目前医保目录内用于宫颈癌的**仅有化疗**，其本质是姑息治疗，顺铂联合疗法被认为是标准一线治疗⁵
- 单纯化疗疗效有限，反应通常持续时间很短，**远期效果不佳，mOS多为8-10个月**⁷⁻¹¹

贝伐珠单抗特异性结合VEGF，显著延长患者总生存期

- 贝伐珠单抗通过**阻断肿瘤新生血管生成**、促进血管正常化发挥抗肿瘤作用¹²
- GOG-0240研究是宫颈癌靶向治疗**首个成功**的III期研究⁵，化疗联合贝伐珠单抗mOS达16.8个月¹³，较传统化疗**mOS延长6-8个月**

1. 国家卫健委《宫颈癌诊疗指南》（2022年版）

2. 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国癌症杂志, 2021, 31(06):474-489

3. 康等, 中国现代医学杂志, 2019, 29(2):38-43

4. XP. Chao et al., Front Oncol. 2021;11:618485.

5. CDE《贝伐珠单抗注射液申请上市技术审评报告》

6. Bahar Yetkin-Arik et al., Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1875(1):188446.

7. Thigpen JT, et al., Gynecol Oncol. 1989 Feb;32(2):198-202.

8. Omura GA et al., J Clin Oncol. 1997 Jan;15(1):165-71.

9. Bloss JD et al., J Clin Oncol. 2002 Apr 1;20(7):1832-7.

10. Moore DH et al., J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3113-9.

11. Long HJ 3rd et al., J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4626-33

12. Mabuchi S, et al. Clin Cancer Res. Clin Cancer Res. 2008 Dec 1;14(23):7781-9

13. Krishnansu S. Tewari et al., Lancet. 2017; 390(10103):1654-1660

卵巢癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤，病死率居我国女性生殖系统恶性肿瘤首位，有史以来在卵巢癌中最大一项前瞻性研究ICON5/GOG182表明改善卵巢癌患者的治疗困难巨大，过去二十年间总体5年生存期只得到了适度改善

贝伐珠单抗可填补未满足需求

卵巢癌概述

流行病学

- 发病率居我国女性生殖系统肿瘤**第3位**¹，病死率居女性生殖系统恶性肿瘤**首位**¹，Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌一线治疗大陆地区发病率：2.85/10万人
- 最常见的为上皮性卵巢癌（约占**90%**）²，超过**70%**卵巢癌患者诊断时已进展至晚期³，其中**89%**的患者存在腹水⁴

疾病特点

- **卵巢癌是一种高度血管化肿瘤**⁵，而卵巢血供丰富，每个生理周期均存在复杂的血管新生和血管退化过程
- **已有证据表明血管生成是导致卵巢癌生长和转移的关键因素之一**^{6,7}，而VEGF参与血管生成的诱导

治疗选择有限，
疗效和适用人群
存在高度未满足
需求

- **【一线初始治疗】**主要标准化全身化疗通常为卡铂+紫杉醇⁸，但约**70%**患者复发⁹
- **【一线维持治疗】**目录内仅有PARP抑制剂，除尼拉帕利其他均**限BRCA基因突变**患者，且疗效优势人群为同源重组修复缺陷（HRD）患者¹⁰（约占50%¹¹），仍有**近一半**患者亟需创新治疗方案，获得更大程度的临床获益

贝伐珠单抗特异性
结合VEGF，
有效发挥抗肿瘤
作用

- 贝伐珠单抗通过**阻断肿瘤新生血管生成**、促进血管正常化发挥抗肿瘤作用，显著延长PFS¹²
- 尽管有PARP抑制剂获批用于卵巢癌的一线维持治疗，**贝伐珠单抗在一线卵巢癌治疗中仍然是标准治疗方案及基石**⁶，对不存在HRD的患者推荐贝伐珠单抗维持治疗¹⁰

1. 国家卫健委《卵巢癌诊疗指南》（2022年版）

2. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南（2021年版）

3. 卵巢癌诊疗规范 2018年版

4. Katarina Cerne, Borut Kobal, Ovarian Cancer -

From Pathogenesis to Treatment. Chapter 9: 197-214

5. Masoumi Moghaddam S et al., Cancer Metastasis Rev. 2012;31(1-2):143-62.

6. Vera Loizzi et al., Int J Mol Sci. 2017 Sep 14;18(9). pii: E1967

7. He Lq et al., Theranostics 2019;9(26):8206-8220.

8. CDE《贝伐珠单抗注射液申请上市技术审评报告》

9. Gianneli GH. Springerplus. 2016;5(1):1197

10. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南（2021年版）

11. 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中华医学会病理学分会，上皮性卵巢癌PARP抑制剂相关生物标志物检测的中国专家共识[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(10):841-848.

12. 贝伐珠单抗注射液药品说明书

贝伐珠单抗在不同适应症之间的安全性特征相似，目前我国上市12年已累计约35万患者使用安维汀®，其中1300名宫颈癌和卵巢癌患者，不良反应可控可管理



药品说明书刊载的安全性信息

- **【不良反应】** 在各项临床试验中接受贝伐珠单抗治疗的患者，发生频率最高的药物不良反应为高血压、疲乏或乏力、腹泻和腹痛
- **【药物相互作用】** 没有观察到合用的化疗与贝伐珠单抗代谢之间存在具有临床意义的相互作用。没有观察到贝伐珠单抗对其他抗肿瘤药物的药代动力学性质产生具有临床意义影响。贝伐珠单抗与苹果酸舒尼替尼联合使用治疗的患者中报告了数例可逆性微血管溶血性贫血。



国内外不良反应发生情况

- 总体安全性良好，**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**
- 中国患者临床试验数据及境外临床试验数据显示，在多种肿瘤中，**联合贝伐珠单抗治疗，患者获益大于风险**
- 安维汀在我国上市使用已逾10年，临床对症处理经验丰富，其**治疗期间的不良反应可控，安全性良好**



与目录内同类药品 安全性方面的主要优势和不足

【宫颈癌】相比单纯化疗

- 贝伐珠单抗联合化疗不良反应事件可控，**未发现新的安全性信号**
- 不良反应发生率存在显著差异的有：①瘘管，这些患者既往均接受过放疗，且**无因此导致急诊手术、败血症或死亡**；②高血压，通常情况下**通过口服抗高血压药物就可进行充分控制**；③≥3级蛋白尿，**罕见发生**；④≥3级血栓栓塞，放疗的晚期损伤为微血管损伤，**既往接受过放疗的患者若考虑接受化疗联合贝伐珠单抗治疗，血管并发症风险可能增加**

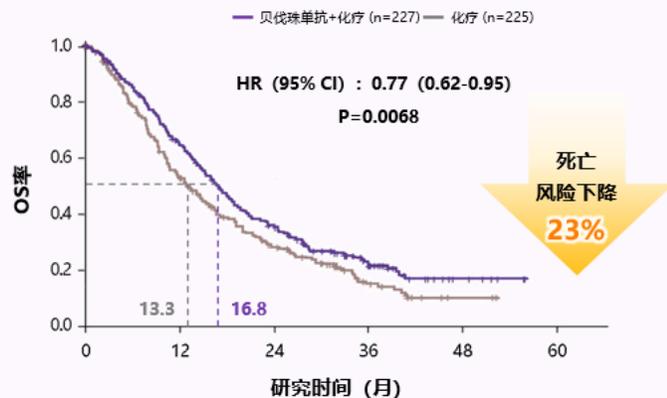
【上皮性卵巢癌】相比单纯化疗

- 贝伐珠单抗联合化疗治疗卵巢癌安全性与在其他肿瘤中的结果相似，且**大多数不良反应是在初始治疗期而非维持治疗期报告**
- 不良反应发生率存在显著差异的有：①≥2级高血压，**通过药物可控制**；②≥3级蛋白尿、动脉栓塞、3级以上出血、中枢神经系统并发症，**罕见发生**

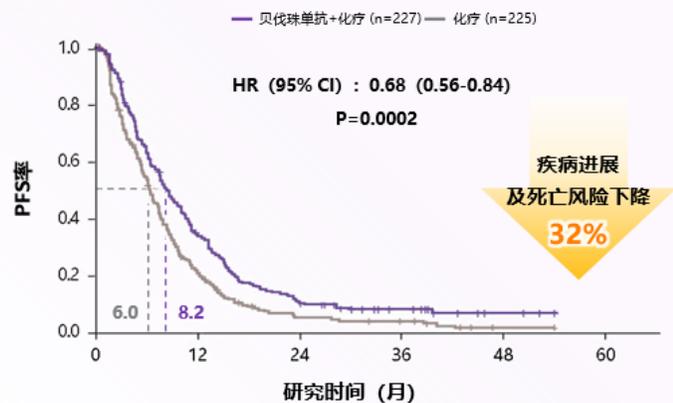
贝伐珠单抗联合化疗vs单纯化疗，显著延长持续性、复发性或转移性宫颈癌患者mOS与mPFS，国内外权威指南一致推荐作为首选方案

有效性信息

贝伐珠单抗+化疗治疗晚期宫颈癌，mOS达**16.8**个月



贝伐珠单抗+化疗治疗晚期宫颈癌，mPFS达**8.2**个月



临床试验：国际多中心、双盲、Ⅲ期GOG-0240研究显示¹，较顺铂/托泊替康+紫杉醇，贝伐珠单抗组 **mOS显著延长3.5个月** (16.8vs13.3个月)，mPFS显著延长2.2个月

系统评价或荟萃分析：对1999-2015年期间发表的23篇文献，进行的系统性回顾及网络meta分析，显示**与所有不含贝伐珠单抗的治疗相比，联合贝伐珠单抗具有可延长OS的趋势²**

CDE技术评审报告：

- **GOG-0240研究是宫颈癌靶向治疗首个成功的Ⅲ期研究**，证实了贝伐珠单抗联合化疗在复发、难治或转移性宫颈癌患者**一线治疗中疗效确切**

临床指南/诊疗规范推荐：



NCCN：宫颈癌,2022.V1 **首选方案**



ESMO：宫颈癌,2020 **1A类推荐**



中国抗癌协会宫颈癌
诊断与治疗指南,2021
首选方案



妇科肿瘤抗血管内皮生长因
子单克隆抗体临床应用指南,
2020
1类推荐

1. Krishnansu S. Tewari et al., Lancet. 2017; 390(10103): 1654-1663
2. Virginia M Rosen et al., Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1237-1246

贝伐珠单抗联合化疗vs单纯化疗，显著延长晚期卵巢癌患者mPFS及IV期及腹水卵巢癌患者mOS，国内外权威指南一致推荐作为首选方案

有效性信息

临床试验：国际多中心、随机、III期GOG-0218研究显示，较卡铂+紫杉醇，贝伐珠单抗组 **mPFS** (因CA-125进展和NPT删失) **显著延长6.2个月** (18.2vs12个月)¹，**IV期** (占70%) **和腹水** (占89%) **患者mOS分别显著延长10.2与3.4个月**^{2,3}

CDE技术评审报告：

- ▶ 尽管PARP抑制剂获批用于卵巢癌的一线维持治疗，**贝伐珠单抗在一线卵巢癌治疗中仍然是标准治疗方案及基石**
- ▶ GOG-0218研究证实，贝伐珠单抗与化疗同步治疗完成后继续接受贝伐珠单抗单药治疗可**为患者提供实质性获益**
- ▶ 健康相关生活质量评价表明，**接受较长时间贝伐珠单抗治疗患者的结局略好**

临床指南/诊疗规范推荐：



NCCN：卵巢癌,2022.V1
首选方案



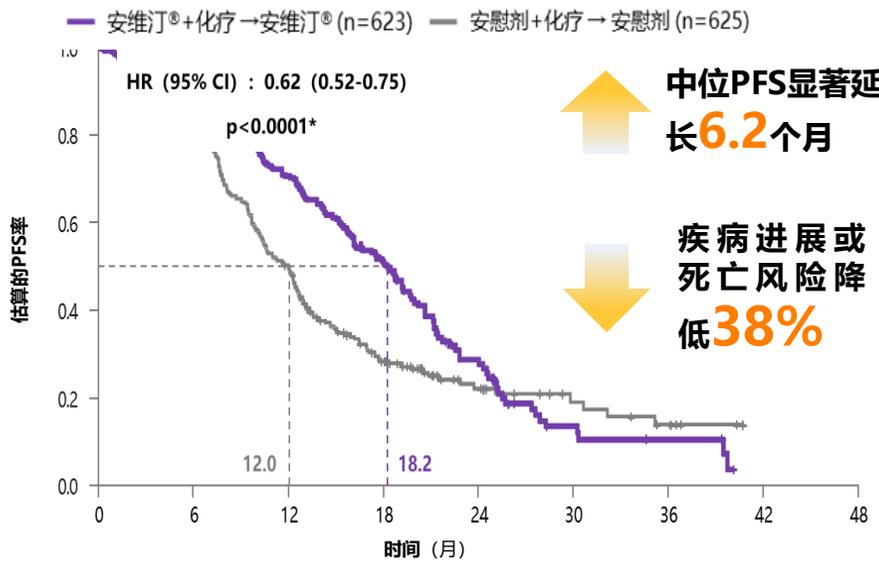
CSCO 卵巢癌, 2021
1级推荐



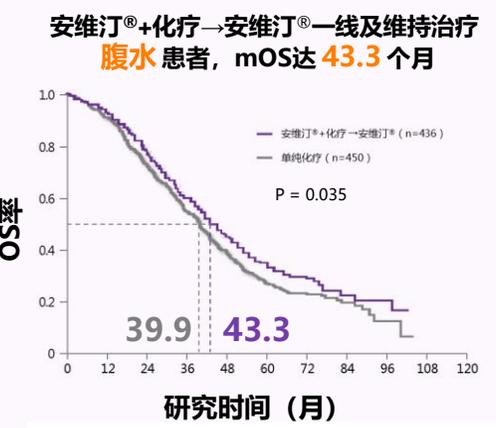
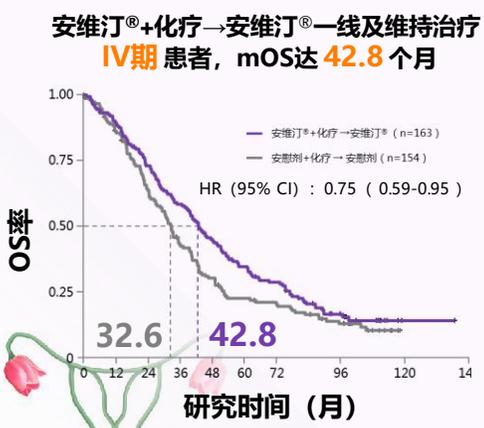
中国抗癌协会卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南,2021
首选方案



妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南, 2020
1类推荐

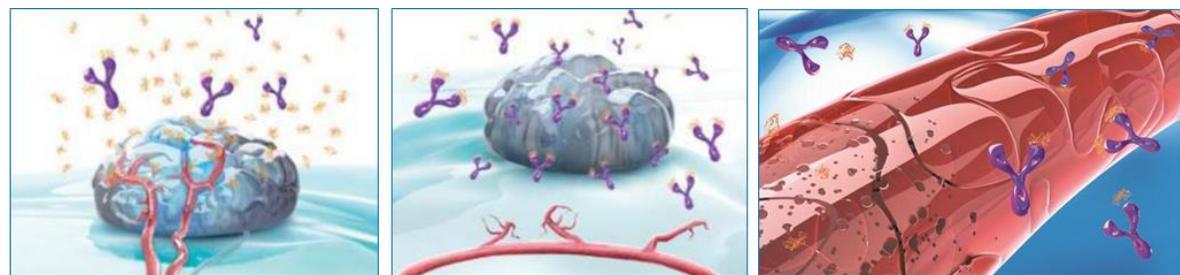


*剔除CA-125进展后PFS, CA-25进展: CA-125升高至最低值或正常值上限的2倍或2倍以上



1. 贝伐珠单抗注射液药品说明书
2. Tewari KS et al., J Clin Oncol. 2019;37(26):2317-2328.
3. Ferriss JS et al., Gynecol Oncol. 2015;139(1):17-22.

已有证据表明血管生成在宫颈癌和卵巢癌中起着重要作用，贝伐珠单抗靶向作用VEGF，通过抗血管生成持续控制肿瘤生长，提高疗效



退化

抑制

抗通透性

现有肿瘤血管系统¹

新生血管生长^{1,2}

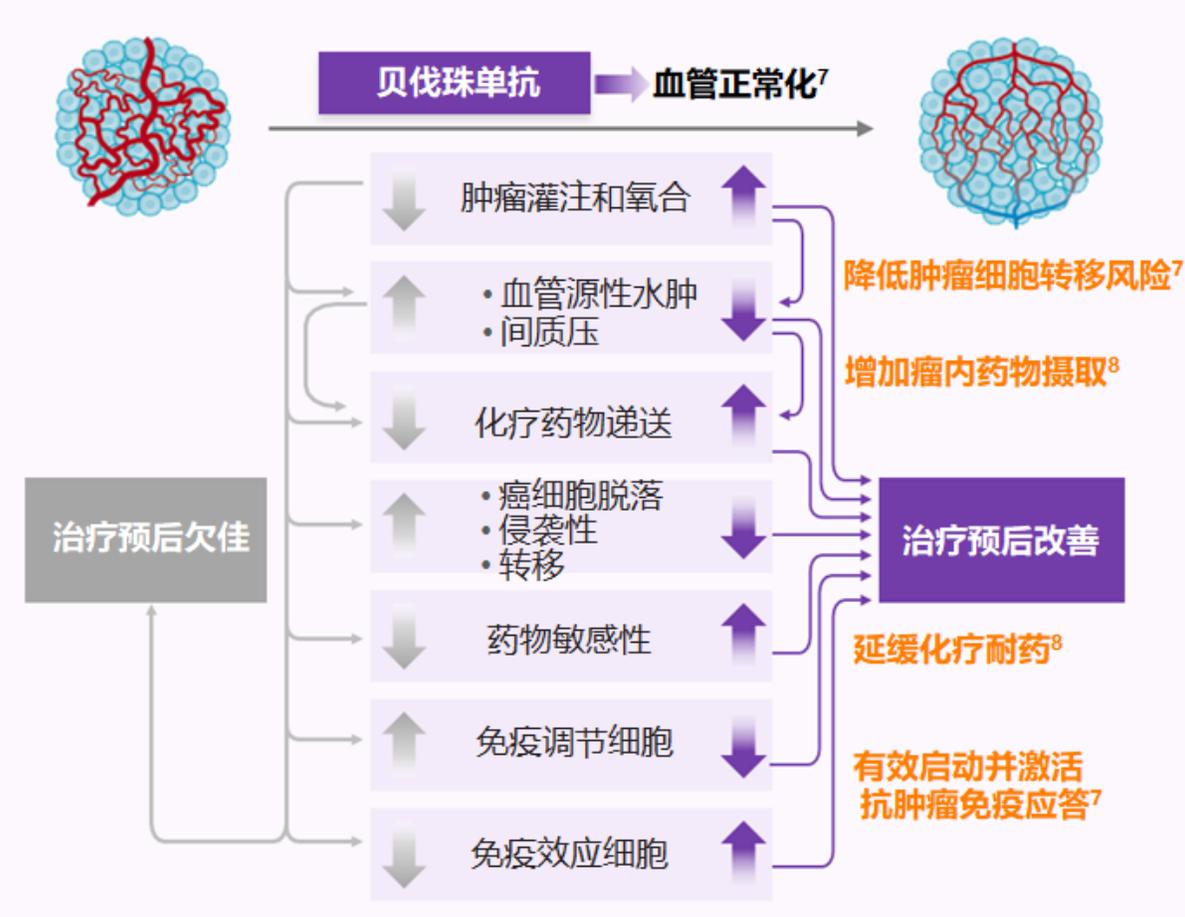
存活血管系统³

增加肿瘤缓解率⁴，持续控制肿瘤生长²，减少腹水和积液¹

- 贝伐珠单抗阻止VEGF与其受体结合⁵
- 贝伐珠单抗具有持久的清除半衰期（约20天），有助于持续控制肿瘤⁶



贝伐珠单抗多维度调节肿瘤微环境，增强治疗效果⁷



1. O' Connor, et al. Clin Cancer Res 2009;
2. Mabuchi, et al. Clin Cancer Res 2008;
3. Prager, et al. Mol Oncol 2010;
4. Miller, et al. NEJM 2007;

5. Presta, et al. Cancer Res 1997.
6. Avastin prescribing information.
7. Dai Fukumura et al., Nat Re-v Clin Oncol. 2018;15(5):325-340.
8. Seto T et al., Lancet Oncol. 2014;15(11):1236-44.

贝伐珠单抗弥补目录中宫颈癌治疗手段有限的短板，填补卵巢癌一线治疗高度未满足的需求；适应症明确，处方依据确切，临床管理难度小

- 持续性、复发性或转移性宫颈癌一线治疗年治疗人数约2.7万人
- III期或IV期上皮性卵巢癌一线治疗年治疗人数约3.1万人

弥补目录短板



- 我国**首个***获批用于持续性、复发性或转移性宫颈癌的靶向药，相比目录仅有的化疗显著改善患者OS
- 有史以来在卵巢癌患者中进行的最大一项前瞻性治疗试验ICON5/GOG182表明，**改善卵巢癌患者的治疗困难巨大**，贝伐珠单抗靶向作用于VEGF，**是我国首个*获批一线初始+维持治疗上皮性卵巢癌的靶向药物**

临床管理难度低



- 获批适应症确切，国家卫健委《卵巢癌诊疗指南》和《宫颈癌诊疗指南》明确指明了分期系统与诊疗路径，**便于医保经办机构审核执行**
- 2017年经谈判纳入医保，2021年转为常规乙类，**在临床管理中已积累丰富长期经验**

公共健康影响显著



- **卵巢癌和宫颈癌发病率居我国妇科肿瘤前列**，《中国妇女儿童发展纲要》指出推进妇幼健康事业发展对提高全民健康素质有重要意义，要**提高治疗及时性与规范性**

符合医保基本原则



- 贝伐珠单抗于2017年通过谈判纳入医保，2019年谈判续约成功，两次谈判累计降价后已极具经济性
- **宫颈癌和卵巢癌适应症人数仅占全部获批适应症的极小部分，适用人群有限，实际基金支出可控**

*安维汀用于治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌，和上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的适应症在中国于2021年11月17日获批。在此之前，在中国获批用于宫颈癌的有铂类药物、紫杉类、拓扑替康等；用于上皮性卵巢癌的有铂类药物、紫杉类、PARP抑制剂等