

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： 贝伐珠单抗注射液

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 11:58:16	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）	贝伐珠单抗注射液	药品类别	西药
是否为独家	否	说明书全部注册规格	100mg（4ml）/瓶
上市许可持有人	Roche Pharma (Schweiz) AG		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	1.转移性结直肠癌：贝伐珠单抗联合以氟嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。2.晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌：贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。3.复发性胶质母细胞瘤：贝伐珠单抗用于成人复发性胶质母细胞瘤患者的治疗。4.肝细胞癌：本品联合阿替利珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。5.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。6.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。		
现行医保目录的限定支付范围	1.转移性结直肠癌：贝伐珠单抗联合以氟嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗；2.晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌：贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗；3.复发性胶质母细胞瘤(rGBM)：贝伐珠单抗用于成人复发性胶质母细胞瘤患者的治疗。4.肝细胞癌(HCC)：本品联合阿替利珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。		
说明书中联合用药规定	转移性结直肠癌：氟嘧啶为基础化疗；晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌：铂类为基础化疗；肝细胞癌：阿替利珠单抗；上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌：卡铂和紫杉醇；宫颈癌：紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
宫颈癌（CC）：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。	2021-11-17	贝伐珠单抗与下列一种化疗方案联合使用：紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康。贝伐珠单抗的推荐用量为 15 mg/kg 体重，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、输卵管癌或原发性腹膜癌（OC）：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。	2021-11-17	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。

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、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
宫颈癌：顺铂+紫杉醇；卵巢癌：卡铂+紫杉醇	是

参照药品选择理由：顺铂+紫杉醇和卡铂+紫杉醇分别为CC和OC临床常用治疗方案及在医保目录内，且均分别为临床试验GOG-0240和GOG-0218中贝伐珠单抗组的对照组方案

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	顺铂+紫杉醇/托泊替康+紫杉醇
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌（CC）：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。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	国际多中心、双盲、III期GOG-0240研究评价了贝伐珠单抗在CC患者中的有效性和安全性。较对照组，贝伐珠单抗组主要终点mOS显著延长3.5个月（16.8vs13.3个月），死亡风险降低23%；次要终点mPFS显著延长2.2个月，疾病进展及死亡风险下降32%，ORR显著提高（49%vs36%）
试验类型2	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	无贝伐珠单抗的治疗（以联合或单药化疗为主）
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌（CC）：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。
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	对1999-2015年期间发表的23篇文献（在持续性、复发性或转移性宫颈癌患者中进行的19项随机或非随机对照试验）进行的系统性回顾及网络meta分析，结果显示与所有不含贝伐珠单抗的治疗相比，顺铂-紫杉醇-贝伐珠单抗和托泊替康-紫杉醇-贝伐珠单抗具有可延长CC患者OS的趋势（顺铂-紫杉醇-贝伐珠单抗的中位HR范围为0.45-0.75；托泊替康-紫杉醇-贝伐珠单抗的中位HR范围为0.55-0.90）
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	卡铂+紫杉醇
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌（OC）：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。
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、III期GOG-0218研究显示，较卡铂+紫杉醇，贝伐珠单抗组主要终点mPFS（因CA-125进展和NPT删失）显著延长6.2个月（18.2vs12个月），mPFS（未因CA-125进展或NPT删失）显著延长3.7个月；总体人群OS无显著差异，患者接受了多种后线治疗，尤其是无意中交叉使用贝伐珠单抗，对OS结果产生混淆；亚组分析显示IV期和腹水患者mOS显著延长10.2与3.4个月

临床指南/诊疗规范推荐情况1	NCCN临床实践指南：宫颈癌（2022.V1）：卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗、顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗（1级）作为持续性或复发性宫颈癌一线治疗首选方案
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌（CC）：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。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	欧洲ESMO宫颈癌临床实践指南（2020）：基于疗效与安全性顺铂和紫杉醇联合贝伐珠单抗被作为持续性或转移性宫颈癌的首选一线治疗方案（1A类）
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌（CC）：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。

临床指南/诊疗规范推荐情况3	日本妇科肿瘤学会 (JSGO) (2017) : 系统性化疗联合贝伐珠单抗作为B级推荐
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌 (CC) : 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。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	中国抗癌协会子宫颈癌诊断与治疗指南 (2021) : 顺铂/紫杉醇/贝伐珠单抗、卡铂/紫杉醇 (紫杉醇脂质体) /贝伐珠单抗作为复发或转移性宫颈癌一线联合化疗的首选方案
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌 (CC) : 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。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	中华医学会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) : 推荐化疗联合贝伐珠单抗可作为转移、复发和持续性宫颈癌的一线治疗方案 (I类推荐)
本次新增的适应症或功能主治	宫颈癌 (CC) : 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。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	NCCN临床实践指南: 卵巢癌 (2022.V1) : 卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持抗作为 II-IV期上皮性卵巢癌的首选方案
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (OC) : 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
临床指南/诊疗规范推荐情况7	中国CSCO卵巢癌诊疗指南 (2021) : 紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗作为 II-IV期卵巢上皮癌术后辅助一线治疗 (I级推荐)
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (OC) : 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
临床指南/诊疗规范推荐情况8	中国抗癌协会卵巢癌恶性肿瘤诊断与治疗指南 (2021) : 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗作为 II-IV期上皮性卵巢癌一线治疗首选方案
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (OC) : 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
临床指南/诊疗规范推荐情况9	中华医学会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) : 推荐具有高复发风险的晚期卵巢癌患者术后可应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗, 达到完全缓解、部分缓解者给予序贯贝伐珠单抗维持治疗 (I类推荐)
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (OC) : 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
临床指南/诊疗规范推荐情况10	中国国家卫健委卵巢癌诊疗指南 (2022年版) : 无论在一线治疗还是复发治疗中, 与单纯化疗相比, 化疗联合贝伐珠单抗有助于延长患者的无进展生存时间
本次新增的适应症或功能主治	上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (OC) : 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

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	<p>宫颈癌: ①随机、开放、多中心的III期临床研究GOG-0240, 评估了贝伐珠单抗联合化疗治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌的疗效和安全性。贝伐珠单抗联合化疗与单纯化疗相比, 中位OS延长3.9个月 (16.8月vs12.9月), 死亡风险下降26% (p=0.0132)。②GOG240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。卵巢癌: ①多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究GOG-0218评价了在卡铂和紫杉醇基础上加用贝伐珠单抗治疗初次手术切除后III期或IV期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的疗效和安全性。结果显示中位PFS (未因CA-125进展或非方案治疗[NPT]删失) 延长3.7个月 (14.1月vs10.4月), 中位PFS (因CA-125进展和NPT删失) 延长6.2个月 (18.2月vs12.0月)。国内外指南一致推荐贝伐珠单抗+化疗一线治疗+贝伐珠单抗维持治疗新诊断或复发性上皮性卵巢癌。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。</p>
---------------------------------	---

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。对于现行版本贝伐珠单抗注射液 (安维汀®) 中国说明书列出的适应症, 安维汀®在中国患者人群中具有良好的获益-风险比, 该药在中国患者中的安全性特征与中国说明书已列明的一致, 与全球患者的安全性特征保持一致
---------------	---

致。说明书内列出的常见不良反应有发热性中性粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、外周感觉神经病变、高血压、腹泻、恶心、呕吐、腹痛、乏力、疲乏等。药物相互作用方面，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。贝伐珠单抗禁用于已知对下列物质过敏的患者：产品中的任何一种组份；中国仓鼠卵巢细胞产物或者其它重组人类或人源化抗体。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

贝伐珠单抗注射液（安维汀®）卵巢癌和宫颈癌适应症上市后，总体安全性良好，各国家或地区药监部门未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息。目前我国已有约1300名宫颈癌和卵巢癌患者使用贝伐珠单抗（安维汀®）治疗，常见不良反应包括高血压、蛋白尿、出血，与说明书中列明的一致。

五、创新性信息

创新程度	①我国首个获批治疗宫颈癌的靶向药物和治疗卵巢癌的抗血管生成药物 ②对于宫颈癌：血管生成在局部晚期宫颈癌中起着重要作用，肿瘤新生血管形成与宫颈癌的侵袭性发展进程相关；对于卵巢癌：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 ③贝伐珠单抗靶向作用VEGF，通过抗血管生成有效控制肿瘤生长，增加肿瘤缓解率
应用创新	-
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	卵巢癌和宫颈癌发病率和死亡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，贝伐珠单抗降低患者疾病负担，对公共健康影响显著
符合“保基本”原则描述	①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，直接新增适应症将持续为患者带来获益 ②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，且贝伐珠单抗可替代目录内原有治疗药物
弥补目录短板描述	①目录内治疗宫颈癌药物仅有化疗且疗效有限，贝伐珠单抗显著提升OS ②目录内卵巢癌药物有化疗和PARP抑制剂，化疗后约70%患者复发，贝伐珠单抗显著延长PFS；PARP抑制剂疗效优势人群为HRD阳性患者（约占50%），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
临床管理难度描述	①2017年通过谈判纳入医保，2021年转为常规乙类，在临床管理上已积累长期经验 ②获批的适应症明确，2022年版国家卫健委卵巢癌和宫颈癌诊疗指南明确了诊疗路径，易于经办审核