

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： 注射用罗特西普

企业名称： 百时美施贵宝（中国）投资有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 17:10:49	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件:

- 1.2017年1月1日至2022年6月30日(含,下同)期间,经国家药监部门批准上市的新通用名药品。
- 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药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 5.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市,纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市,说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	注射用罗特西普	医保药品分类与代码	XB03XAL398B001010184022
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	25mg; 75mg(该规格未在中国地区供应)	上市许可持有人	Celgene Corporation
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗需要定期输注红细胞且红细胞输注 ≤ 15 单位/24周的 β -地中海贫血成人患者。境外临床研究中1个单位红细胞指200-350ml浓缩红细胞,应根据中国的临床实践进行换算(参见【临床试验】)。对于需要立刻纠正贫血的患者,本品不能替代红细胞输注的治疗作用。该适应症是基于境外数据附条件批准上市,本品治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市后进一步确证。		
说明书用法用量	注射用罗特西普应由具有血液病治疗经验的医师处方。推荐剂量 使用注射用罗特西普前,应评估患者的血红蛋白(Hb)水平,原则上,在未输血情况下,Hb水平 ≥ 11.5 g/dL时不应该注射罗特西普。如果给药前输注红细胞(RBC),则应该考虑RBC输注对Hb水平的影响,以输血前的Hb水平指导用药。注射用罗特西普治疗 β -地中海贫血的推荐起始剂量为1.0mg/kg,每3周一次。如果患者在以1mg/kg起始剂量至少连续给药2次(6周)后未达到RBC输血负荷(简述为“输血负荷”)降低,则应将剂量增加至1.25mg/kg。最大治疗剂量不应超过每3周1.25 mg/kg。如果患者应答丢失(即输血负荷降低后又再次增加),应将剂量增加一个剂量水平。剂量降低和延迟给药 如果经注射用罗特西普治疗的3周内,Hb水平增加 > 2 g/dL,且不需要输血,则注射用罗特西普的剂量应减少一个剂量水平。如果在未输血的情况下,3周内Hb水平 ≥ 11.5 g/dL,则可延迟给药直至Hb水平 ≤ 11.0 g/dL。如果还伴有Hb水平迅速增加(3周内 > 2 g/dL,且不需要输血),则延迟给药后可考虑将剂量降低一个剂量水平(最低0.6mg/kg)。最低单次治疗剂量不应低于0.6mg/kg。如果患者持续出现治疗相关的3级或以上不良反应,应延迟治疗,直至毒性反应改善或与基线水平持平。延迟给药后患者应以前序剂量重新开始给药或降低剂量后重新给药。漏用剂量 如果漏用或延迟用药,患者应尽快接受注射用罗特西普给药,并按照处方继续给药(两次给药之间至少间隔3周)。应答丢失 如果患者对注射用罗特西普应答丢失,应评估原因(如,出血事件)。如果排除了血液学反应丧失的常见原因,应考虑按上述描述增加剂量。停药 如果以最大剂量治疗9周(3次给药)后,患者的输血负荷未降低,且未发现治疗无效的合理解释(例如,出血、手术、其他伴随疾病)或在任何时间出现不可接受的毒性,则应停止使用注射用罗特西普。特殊人群 肝功能损伤 总胆红素(BIL) $>$ 正常值上限(ULN)和/或丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $< 3 \times$ ULN的患者无需调整起始剂量。由于缺乏相关临床数据,无法对ALT或AST $\geq 3 \times$ ULN或肝功能损伤 CTCAE 等级 ≥ 3 的患者提出具体的给药建议。肾功能损伤 对于轻度至中度肾损伤患者(估计肾小球滤过率[eGFR] < 90 且 ≥ 30 mL/min/1.73 m ²),无需调整起始剂量。由于缺乏相关临床数据,无法对重度肾功能损伤(eGFR < 30 mL/min/1.73m ²)患者提出具体的给药建议。基线时肾功能损伤患者应根据标准治疗方案密切监测肾功能。老年人 老年患者无需调整注射用罗特西普的起始剂量。儿童 尚无本品用于6月龄以下 β -地中海贫血患者的临床研究资料。尚未确定本品治疗6个月婴幼儿至18岁青少年 β -地中海贫血患者的安全性和疗效。给药方法 皮下注射使用 应在上臂、大腿或腹部皮下注射复溶后的罗特西普。应准确计算患者所需的复溶溶液的总剂量,并缓慢地从单剂量小瓶中抽吸至注射器内。建议每个注射部位给药的最大量为1.2mL。如果所需量大于1.2mL,则应将总量分成相似体积并在不同部位注射。如果需要多次注射,每次皮下注射时应使用新的注射器和针头。单瓶仅用于1次治疗。如果复溶后罗特西普溶液被冷藏保存,则应在注射前15-30分钟从冰箱内取出,使其达到室温。此步骤可使注射时更舒适。有关给药前进行药物复溶的说明请参见本品说明书。		
说明书中联合用药规定	无		

中国大陆首次上市时间	2022-01		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2019-11
注册证号/批准文号	25mg: 国药准字SJ20220002; 75mg: 国药准字SJ 20220003	是否为OTC	否

参照药品信息

- 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
无	-

参照药品选择理由: 是首创且目前唯一获批的针对地贫无效造血的红细胞成熟剂, 具备Fc融合蛋白创新技术; 上市临床试验的对照为安慰剂; 成人患者常规治疗为输血+祛铁剂 (国内使用比例最高的祛铁剂为地拉罗司), 因此无参照

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	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	国际多中心3期研究显示, 治疗第13~24周时, 罗特西普组输血负担较基线降低 $\geq 33\%$ 的患者比例是安慰剂组的近5倍 (21.4% vs 4.5%); 任意24周期间该比例是安慰剂组的15倍 (41.1% vs 2.7%)。中位治疗约3年时, 罗特西普组患者任意12周输血负担降低 $\geq 33\%$ 或 $\geq 50\%$ 的比例分别为77.2%和50.0%; 27例患者脱离输血 ≥ 8 周, 中位最长持续时间72天; 长期治疗耐受性良好。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	罗特西普已被国际地中海贫血联盟 (TIF) 纳入了《2021输血依赖型地中海贫血管理指南》, 作为输血依赖型成人 β -地贫患者的推荐疗法。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《输血依赖型 β -地中海贫血临床诊断和治疗中国指南 (2022年版)》初稿中将罗特西普作为改善无效造血的药物进行了推荐, 推荐红细胞成熟剂罗特西普用于需要定期输注红细胞的成人 β -地贫患者。该指南在进一步完善中。

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	关键临床试验BELIEVE研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究, 在 β -地中海贫血成人患者中 (罗特西普组: 224名; 安慰剂组: 112名) 评价了注射用罗特西普的有效性。基于“第13周至第24周, RBC输血负荷较基线降低 $\geq 33\%$, 且至少降低2个单位的患者比例”的主要疗效终点, 对注射用罗特西普在 β -地中海贫血成人患者中的有效性进行确证。与安慰剂组相比, 罗特西普组中有更大比例的受试者达到主要疗效终点 (21.4% vs 4.5%), 且差异具有统计学意义 ($p < 0.0001$)。BELIEVE 研究入组了117名来自马来西亚、泰国、中国台湾、澳大利亚、美国、英国和加拿大的亚裔患者。在基线输血负荷6-15单位/24周的68名亚裔患者中 (罗特西普组: 46名; 安慰剂组: 22名) 观察到和全球意向治疗人群类似的疗效结果 (21.7% vs 4.5%)。基于境外数据中的风险获益评价附条件批准本品在中国上市用于治疗需要定期输注红细胞 (RBC) 的成人 β -地中海贫血患者, 以“基线输血负荷 ≤ 15 单位/24周”作为中国说明书中适应症的限制条件。
---------------------------------	---

四、安全性信息

--	--

药品说明书记载的安全性信息	在BELIEVE临床研究中，接受注射用罗特西普治疗的患者（223例）最常报告的不良反应为头痛、骨痛和关节痛。最常报告的3级及以上药物不良反应为高尿酸血症。最常报告的严重不良反应包括深静脉血栓、缺血性卒中、门静脉血栓及肺栓塞的血栓栓塞事件。骨痛、乏力、疲劳、头晕和头痛较常发生于治疗前三个月。对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。妊娠妇女禁用注射用罗特西普。注意事项包括血栓栓塞事件，血压升高，胚胎-胎儿风险，对驾驶和使用机器能力的影响。尚未进行正式的临床用药相互作用研究。同时使用铁螯合剂对罗特西普的药代动力学没有产生具有临床意义的影响。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	注射用罗特西普自2019年11月8日在美国首次获批上市至今，未发生各国家或地区药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息。截至2021年12月24日全球已有累计约16171名患者在上市后接受过本品的各类治疗，公司根据所收到的安全性报告分析，目前尚未发现新的安全性信号，基于信号及风险评估，认为罗特西普的获益-风险特征仍是有利的。

五、创新性信息

创新程度	罗特西普是全球首创且目前唯一红细胞成熟剂，国际地贫联盟权威指南和2022中国指南初稿均推荐，作为改善无效造血的药物，用于需要定期输注红细胞的≥18岁β-地贫患者，2019在美国经Fast Track获批，是中国首个纳入优先审评的β-地中海贫血创新药，填补药物治疗空白，具有里程碑意义的融合蛋白类药物，全球范围超100项专利授权；针对无效造血的发病机制，修复自身造血功能，有效降低输血负担
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	罗特西普弥补现有医保目录治疗短板，所解决的贫血问题对公共健康影响大。血液资源是我国的战略及稀缺资源，约存在40%的供给缺口，指南推荐Hb<90g/L时启动输血计划，然而我国重型β-地贫患者常在Hb<60g/L时才输血；约50%的地贫患者未能按时按需输血，最主要的原因是用血紧张和血荒（79%）。我国成人重型β-地贫患者与其他国家地贫患者的寿命有很大差距（广西报道最高28岁；英国80%超过40岁）
符合“保基本”原则描述	β-地贫成人患者目标适应人群数量有限符合医保基金“保基本”原则，兼顾弱势群体的未满足治疗需求。防止地贫患者“因病返贫”，巩固我国十三五期间健康扶贫取得的卓越成果。有助于改善患病少数民族同胞的治疗用药难题。我国成人重型β-地贫患者因未规范治疗而早亡（仅1%患者年龄>20岁），罗特西普有助于提高生活质量，帮助更多地贫患者回归社会，提升劳动力供给。
弥补目录短板描述	填补医保目录空白：针对患者自身无效造血的发病机制，修复造血功能，显著降低输血负担，减少社会资源消耗。填补药物治疗空白：全球首个且目前唯一红细胞成熟剂，改善无效造血，解决临床需求痛点，是具有里程碑意义的Fc融合蛋白类药物。
临床管理难度描述	β-地贫诊断明确，经办审核难度小、无临床滥用风险，基金影响小且可控。在各地疫情影响下，β-地贫成年患者输血+祛铁治疗困难。经估算，罗特西普减少应答患者约57%的年输血量（约为22.2个单位红细胞/每人），节约的血液可供约6台外科手术使用，减少应答患者输血次数约21%。通过皮下注射，每3周1次，患者易于接受，以期降低祛铁治疗依赖，减轻铁超载，提高依从性，从而降低患者管理的难度，提高诊疗结局。