

# 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：       布罗索尤单抗注射液      

企业名称：       协和发酵麒麟（中国）制  
                  药有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-13 18:48:58	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）	布罗索尤单抗注射液	医保药品分类与代码	XM05BXB247B002010182988
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	西林瓶装：10mg（1ml）/瓶；20mg（1ml）/瓶；30mg（1ml）/瓶	上市许可持有人	Kyowa Kirin Co.,Ltd
当前是否存在专利纠纷	中国专利号(申请号)：ZL200880004814.5，未侵犯任何第三方专利。		
说明书全部适应症/功能主治	用于成人和1岁及以上儿童患者的X连锁低磷血症（XLH）；用于成人无法根治性切除或定位的磷酸盐尿性间充质肿瘤相关的肿瘤性骨软化症（TIO）中的FGF23相关性低磷血症。		
说明书用法用量	本品皮下注射，应由医务人员操作。XLH儿童患者（1岁至18岁以下）推荐的起始剂量方案是0.8 mg/kg，四舍五入至最接近的10 mg，每2周一次。XLH成人患者（18岁及以上）成人的推荐剂量方案为1 mg/kg，四舍五入至最接近的10 mg。每4周一次。TIO成人患者一般情况下，本品给药剂量为0.3 mg/kg，皮下注射，给药周期4周。可根据血磷浓度和症状增加或减少剂量。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-01		
全球首个上市国家/地区	欧盟	全球首次上市时间	2018-02
注册证号/批准文号	国药准字SJ20210001；国药准字SJ20210002；国药准字SJ20210003	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0.8m<sup>2</sup>。
  - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内
无	-

参照药品选择理由：-

### 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	口服磷酸盐联合活性维生素D
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	1. 显著改善佝偻病严重程度：第40周时磷平组佝偻病显著改善比例(72%)明显高于传统(6%),磷平组的患者在影像学总体印象变化评分(RGI-C)、总佝偻病严重程度评分显著改善。2.显著改善生长发育和运动能力:磷平组的身高Z评分、6分钟步行实验行走距离的改善明显大于传统治疗组的患者。3.显著改善磷酸盐调节和骨健康相关的生化标记物：磷平组的空腹血清磷的增加均显著高于传统治疗组，维持血清磷水平范围内。
试验类型2	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	1、磷平治疗组的平均血清磷酸盐水平显著高于安慰剂组，达标人群（94.1%vs7.6%）。2、与安慰剂相比，磷平显著降低了西安大略省和麦克马斯特大学骨关节炎指数（WOMAC）的僵硬度评分和BPI疼痛严重程度评分。3、磷平组受试者活动性骨折完全愈合率显著高于安慰剂组受试者（43.1%vs7.7%）；磷平组骨折愈合的几率是安慰剂组的16.8倍。磷平组的骨形成和骨吸收的生化标志物与安慰剂组相比显著增加。
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	22周评估时治疗组血清磷水平显著升高，并维持至第144周；大多数骨软化症相关组织形态学指标在治疗后改善，类骨质体积/骨体积比值降低（ $p<0.05$ ）。骨折/假性骨折愈合加快，新发骨折数量减少，第144周33%完全愈合，13%部分愈合。基线身体健康总评的平均评分(SD)低于一般人群平均值50。第144周所有评分均改善，身体功能、疼痛和健康总评分显著增加，坐立试验的重复次数增加，在第24周发现显著改善。
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	布罗索尤单抗治疗1个月后所有实验室检查值均显示改善，且该结果在2年研究期间持续存在，平均血磷水平为3.5 mg/dL（ $p<0.001$ ）。90%的儿童在治疗期间血清碱性磷酸酶水平恢复正常。4例患者既往在传统治疗过程中发生甲旁亢，均在转为布罗索尤单抗治疗后出现PTH水平改善。治疗期间无新发肾钙质沉着症。佝偻病严重程度评分和身高z评分也有所改善。治疗期间未发生严重不良事件，总体不良事件非常罕见且为轻度。
试验类型5	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	在41例股骨远端和胫骨近端生长板未闭的儿童中，从基线至第160周，佝偻病严重程度总评分显著降低 $0.9\pm 0.1$ （ $P<0.0001$ ）。在整个研究期间磷平可升高血磷并维持正常范围（3.2-6.1 mg/dL）内，第160周时血磷平均值为3.35mg/dL（ $P<0.0001$ ）。92%的儿童最大磷重吸收率在正常范围内。站立身高、步行距离、身体功能和疼痛都得到改善。大多数不良事件的严重程度为轻至中度。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2021年出版的中国专家共识“Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia”指出：在条件允许的情况下，布罗索尤单抗或活性维生素D合并磷酸盐用药应作为首选药物。布罗索尤单抗是近期最有前途的药物。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年出版的《中国低磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南》指出：布罗索尤单抗于2021年在我国获批治疗XLH和TIO。儿童：血磷上升至年龄相关正常范围下限以上，TmP/GFR显著升高，血1,25(OH)2D升高，佝偻病严重程度显著降低，体能显著改善，疼痛和功能残疾显著减少。成人TmP/GFR显著升高，血磷上升至正常，1,25(OH)2D升高，骨软化症治愈及活动性骨折和假性骨折愈合、僵硬显著减轻。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2022年出版的《儿童X连锁低磷性佝偻病诊治与管理专家共识》. 2021年1月，布罗索尤单抗在我国获批用于1岁及以上XLH的治疗。布罗索尤单抗治疗有效的指标为血磷达到正常低限、ALP正常或接近正常、生长速率增加、下肢畸形和影像学好转、尿磷重吸收率和1,25(OH)2D正常或接近正常、6 min步行试验较治疗前提高5%~10%等。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2022出版的欧洲共识“FGF23相关磷酸盐消耗综合征的跨学科管理关于X连锁低磷血症患者的评估诊断和治疗的共识声明”考虑对1岁或以上XLH儿童患者以及有重度骨病放射学证据的青少年患者使用布罗索尤单抗治疗作为一线治疗。建议将布罗索尤单抗作为患有明显骨软化、对传统治疗无反应的假性骨折或对传统治疗不耐受的成年XLH患者的二线治疗。

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	1.认可UX023-CL303研究和UX023-CL301研究评价指标的选择和分析方法，审评复核结果与申请人一致。不管是在总体人群还是亚洲人群中，以上两项研究，均可认为布罗索尤单抗注射液优于安慰剂或阳性对照药。在以成人XLH患者为研究对象的安慰剂对照试验，以儿童XLH患者为研究对象的现有疗法的对照试验的结果表明，XLH患者给予KRN23可获得使血磷浓度升高并持续改善磷稳态、改善佝偻病/骨软化症的骨骼临床症状、改善儿童患者的生长发育、改善QOL和运动机能等益处。2.在针对成人TIO患者的研究中，亚洲人群与非亚洲人群之间的PK/PD、疗效和安全性特征无临床显著差异。在两项TIO关键性临床研究中，布罗索尤单抗治疗导致血磷随时间一致性增加且具有可比性。在FGF23抑制的其他药效学指标中也观察到一致的治疗效果，例如TmP/GFR和维生素D水平升高。显然，这两个人群的基线疾病都是TIO人群的典型基线疾病，包括磷酸盐重吸收受损、低磷血症和1,25(OH)2D合成减少。虽然两项研究缺乏对照组，但这些关键生化疾病参数随时间推移较基线的一致改善证实了布罗索尤单抗对TIO中磷酸盐体内稳态的明确治疗获益。
---------------------------------	--

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	临床试验中最常见不良反应为头痛及注射部位反应。注射部位反应的严重程度通常为轻度，无需治疗，且所有病例均消退。对本品活性成分或任何辅料过敏的患者禁用。如果发生严重超敏反应则停止使用本品，并给予适当的治疗。禁忌与口服磷酸盐、活性维生素D类似物（如骨化三醇、帕立骨化醇、度骨化醇、骨化二醇）合并给药。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	各国家或药监部门未发布安全性警告、黑框警告或撤市信息；临床试验中最常见不良反应为头痛及注射部位反应。注射部位反应的严重程度通常为轻度，无需治疗，且所有病例均消退。

#### 五、创新性信息

创新程度	布罗索尤单抗（麟平）是首个针对FGF23的全人源IgG1单克隆抗体(First in Class)，可结合并抑制FGF23活性从而使血清磷水平增加，最终改善骨骼矿化。FDA和EMA分别授予孤儿药资格。FDA批准的首个用于XLH和TIO的突破性疗法。由于国内XLH及TIO尚无有效治疗药物，该药品被列入“第二批临床急需境外新药名单”。
应用创新	传统治疗效果不理想，只是对症治疗，不是对因治疗。1) 不能使血磷水平达到正常范围，不能完全改善骨骼畸形和生长迟缓。2) 每日需用药4-5次，胃肠道症状明显，依从性差，并增加继发性甲旁亢风险。3) 活性维生素D过量可引起高钙尿症，会导致肾钙质沉积和肾功能受损。麟平靶向结合并抑制FGF23活性从而改善磷稳态，改善佝偻病症状、生理功能及骨骼健康。2周或4周一次的给药方案为患者提供了全新的治疗选择。
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	低磷性佝偻病是《第一批罕见病目录》51号疾病，包括遗传性的XLH和获得性的TIO，是一类进展性的致残、致畸的罕见病。XLH在儿童早期即发病，主要累及骨骼系统。XLH和TIO易造成骨骼畸形、骨折骨痛、口腔疾病等，导致多器官损害，最终致残致畸。布罗索尤单抗是针对病因的突破性治疗药物，能有效纠正骨骼畸形，提升血磷水平，帮助患者回归正常生活。
符合“保基本”原则描述	低磷性佝偻病患者既往长期处于无药可治的困境，患者(尤其是儿童)及其家庭承受巨大痛苦，目前疾病诊断明确，但患者

的基本临床用药需求未被满足。布罗索尤单抗为特效治疗药物，可避免患者致残致畸，是参保患者的合理用药需求。由于低磷性佝偻病发病率极低，人数非常有限，将布罗索尤单抗纳入医保对基金的总体影响很小。

弥补目录短板描述

布罗索尤单抗是目前全球首个治疗XLH和TIO的靶向药物，也是唯一被批准解决病因的突破性治疗药物，被纳入国家临床急需境外新药名单第二批，有效填补了XLH和TIO的临床治疗空白。因布罗索尤单抗尚未被纳入医保目录，患者需自费使用，则家庭面临的经济负担较重，如能纳入医保目录，将填补医保目录内对低磷性佝偻病的药品保障空白，并大幅提高药物的可及性。

临床管理难度描述

布罗索尤单抗适应症明确：用于治疗X连锁低磷血症（XLH）和肿瘤性骨软化症（TIO），不存在超适应症用药或潜在的临床滥用风险。易于医保管理。患者依从性高：儿童XLH患者每2周注射一次，成人XLH/TIO患者每4周注射一次，临床管理方便。



中国医疗保障  
CHINA HEALTHCARE SECURITY