

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： 注射用卡非佐米

企业名称： 百济神州（北京）生物科
 技有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 09:24:25	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）	注射用卡非佐米	医保药品分类与代码	XL01XGK141B001010183680
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	60mg/瓶	上市许可持有人	Onyx Pharmaceuticals, Inc.
当前是否存在专利纠纷	药品专利纠纷早期解决机制裁决：国家知识产权局裁定仿制药落入原研公司卡非佐米化合物专利的保护范围，基于该结果药监部门不会在专利到期前（2025年8月）批准仿制药上市。		
说明书全部适应症/功能主治	本品与地塞米松联合适用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，患者既往至少接受过2种治疗，包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂。		
说明书用法用量	卡非佐米每周连续2天静脉给药，每次输液时间为30分钟，共3周，之后进入12天的休息期。每28天为1个治疗周期。第1周期的第1天和第2天按20mg/m ² 起始剂量进行卡非佐米给药。如果可以耐受，则在第1周期第8天将剂量升高至27mg/m ² 。持续治疗直到疾病进展或出现不可接受的毒性。		
说明书中联合用药规定	本品与地塞米松联合适用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，患者既往至少接受过2种治疗，包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂。		
中国大陆首次上市时间	2021-07		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2012-07
注册证号/批准文号	国药准字HJ20210054	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
伊沙佐米	是

参照药品选择理由：

①同适应症：均仅用于复发难治多发性骨髓瘤治疗；②临床应用广泛：二线及以上MM中，伊沙佐米是最广泛的蛋白酶体抑制剂；③指南推荐：均被国内外指南推荐治疗RRMM；④机制和代际相似：均为新一代蛋白酶体抑制剂

三、有效性信息

试验类型1	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	中国242研究：纳入123例复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者，经过中位4（2-19）线治疗且74%患者对标准治疗（蛋白酶体抑制剂PI和免疫调节药物IMiD）无效。接受≥6个周期的卡非佐米联合地塞米松（Kd），总缓解率ORR为35.8%，优于传统细胞毒性化疗或高剂量地塞米松治疗下的ORR（10-18%），中位PFS为5.6个月，中位OS为16.6月。本实验中中国患者临床获益与全球研究一致。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	来那度胺联合地塞米松（Rd）
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	全球ASPIRE：纳入792例RRMM患者，经中位2线治疗，15%PI难治，22%IMiD难治。达到主要终点，卡非佐米联合来那度胺和地塞米松组（KRd）mPFS 26.1月，Rd组仅为16.6月；mOS显著延长至48.3月；患者生活质量更优。横向对比伊沙佐米既往在RRMM患者中的全球RCT，mPFS仅为20.6月，mOS较对照组无统计学差异P=.495。
试验类型3	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	同一研究者展开两项真实世界研究均在RRMM中探索疗效和安全性。前瞻性观察研究中期分析结果，卡非佐米联合来那度胺和地塞米松组（KRd）既往接受中位1线治疗，ORR率83.8%，≥VGPR（非常好的部分缓解率）66.3%。横向对比伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松组（IRd），在既往接受中位1线治疗患者中，ORR率74%，≥VGPR率34.7%。
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松（IRd），硼替佐米联合来那度胺和地塞米松（VRd）
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	具有代表性的RRMM患者中，二线及以上接受KRd，IRd或VRd治疗，到下次治疗时间(TTNT)的回顾性比较分析（TTNT是PFS的代表）。相较于其他蛋白酶体抑制剂，真实世界中在以下情境更多选择KRd方案：临床复发，既往接受干细胞移植，既往蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂经治，末线治疗难治，细胞遗传学高危，周围神经病变病史。
试验类型5	其他
试验对照药品	伊沙佐米为基础的联合方案（如，IRd，ITd，ICd，Id）
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	汇总分析11篇已发表的前瞻性研究、共2845例RRMM患者，比较使用含卡非佐米或者伊沙佐米药物组合的疗效。卡非佐米较伊沙佐米带来更好的ORR（77% vs 64%），≥VGPR（48% vs 21%），≥CR（14% vs 7%），临床获益（84% vs 59%）；卡非佐米组合明显改善了OS（HR, 0.79; P=.01）和PFS（HR, 0.61; P=.0001）。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国多发性骨髓瘤指南（2022年修订）》RRMM治疗：推荐卡非佐米为基础的多种联合方案，且Kd是唯一含有蛋白酶体抑制剂的两药方案推荐。《治疗解读》中提出对一代蛋白酶体抑制剂耐药的患者，治疗方案的选择须避免选用含伊沙

	佐米的治疗方案，建议采用卡非佐米方案。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《2022版CSCO恶性血液病诊疗指南》RRMM治疗：I级推荐卡非佐米为基础的两药方案Kd，I级或II级推荐含卡非佐米的其他联合方案，一代蛋白酶体抑制剂耐药推荐卡非佐米方案（未推荐含伊沙佐米的方案）。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2022 NCCN 美国国立综合癌症网络多发性骨髓瘤指南》RRMM治疗：Kd方案I类推荐，卡非佐米联合方案指南I类推荐。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《2021 EHA-ESMO 欧洲血液协会-欧洲肿瘤医学会：MM诊断、治疗和随访临床实践指南》RRMM治疗：卡非佐米联合方案指南IA级推荐。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《2021 IMWG 国际骨髓瘤工作组建议：RRMM的治疗》优选推荐卡非佐米联合方案用于首次复发骨髓瘤患者，和二线及后线RRMM患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《2020 ASCO-CCO美国临床肿瘤学会和临床护理联合临床实践指南》推荐KRd用于治疗首次复发MM(证据质量: 高; 推荐强度: 强)。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	《2020 Mayo 梅奥指南》推荐卡非佐米联合方案用于治疗首次复发MM患者，且以卡非佐米为基础的方案是治疗RRMM的重要选择，即使对第一代PI耐药也能很好的发挥临床疗效。

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	20140242研究是一项卡非佐米联合地塞米松Kd用于中国复发和难治性多发性骨髓瘤患者的开放标签、单治疗组的多中心研究。既往治疗方案中位数为4.0 (2~19)，16.3%的患者曾接受过移植，其中75.6%对任何含PI方案难治，97.6%患者对任何含IMiD方案难治，74.0%对包括PI和IMiD的方案均难治。IRC评估的中位无进展生存期（PFS）为5.6（95%CI：4.6，6.5）个月。第12个月时的PFS无事件率为24.1%。PFS的中位随访时间为8.9个月。中位总生存期OS为16.6（95%CI：12.2，NE）个月，第12个月时的OS无事件率为63.3%，中位随访时间为10.4个月。总结：本研究所入组的人群可以代表目前大多数无标准治疗可选择的人群，在该人群中，研究结果达到了预期终点，并且显示出一定持续的有效性，尤其是研究中在PI难治亚组人群的ORR达到32.3%，与整体研究结果趋势一致。
---------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】最常见的不良反应（发生率 > 20%）为：贫血、疲乏、血小板减少症、腹泻、呼吸道感染、恶心、发热、咳嗽、呼吸困难、中性粒细胞减少症和高血压。【禁忌】对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。哺乳期妇女禁用。由于卡非佐米与其他药品联合用药，请参考联用药品说明书，了解其他禁忌。【注意事项】心脏毒性、心电图改变、肺毒性、肺动脉高压、呼吸困难、高血压、急性肾功能衰竭、肿瘤溶解综合征、输液相关反应、出血、血小板减少症、静脉血栓形成、肝脏毒性和肝功能衰竭、血栓性微血管病、可逆性后部脑病综合征、乙型肝炎病毒再激活、进行性多灶性白质脑病、避孕、对驾驶和操作机械能力的影响、钠含量。【药物相互作用】无证据表明卡非佐米的药代动力学特征会受到细胞色素P450抑制剂和诱导剂同时给药的影响。卡非佐米预计不会影响其他药物的暴露。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	卡非佐米于2012年7月20日在美国获得首次上市批准，于2021年7月6日在中国获批。药品上市后，各国家或地区药监部门5年内未发布任何黑框警告、撤市信息；安全警示相关信息已在中国说明书【不良反应】【上市后经验】和【注意事项】章节进行提示。本品于中国上市至今，未实施额外的药物警戒活动，认为常规药物警戒活动足以应对所有重要已识别风险。通过常规药物警戒活动——不良反应报告、定期安全性信号监测和特定不良事件随访问卷，尚未发现新的重要风险。卡非佐米用于已获批适应症复发性或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）的总体获益-风险特征仍然是获益大于风险。

五、创新性信息

创新程度	①较伊沙佐米（硼酸肽类蛋白酶体抑制剂），卡非佐米独有环氧酮类蛋白酶体抑制剂，是唯一共价抑制 $\beta 2 + \beta 5$ 亚基的PI，高选择且唯一不可逆结合蛋白酶体，抗癌活性更强，脱靶效应更少，降低一代PI常见的周围神经病变风险；②较伊沙佐米，一代PI耐药的PSMB5突变细胞系显示，对卡非佐米敏感，因此卡非佐米可有效克服一代PI耐药。
应用创新	①卡非佐米主要通过肽酶和环氧化物水解酶代谢，因此药代动力学特征受到细胞色素P450抑制剂或诱导剂的影响很小，药物联用更放心（而伊沙佐米应避免和CYP3A4强诱导剂联用）；②卡非佐米在中轻度肝功能不全和肾功能不全患者中无需调整剂量（而伊沙佐米对于中重度肝损、严重肾功能不全或需要透析的终末期肾病患者要减低起始剂量）；③本药易于临床管理，持续使用，患者依从性提升，使用成本降低。
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我国多发性骨髓瘤发病率1.6人/10万，年发病患者约有2万人左右，已成为第二大血液常见恶性肿瘤；②对患者个人来说，我国多发性骨髓瘤5年生存率仅为24.8%，显著低于美国等西方国家（美国47%），将本药纳入医保目录为患者提供更优的治疗方案，提高患者回归社会的能力；③对整体社会来说，有助于实现《健康中国2030规划纲要》中癌症5年生存率提高15%的公共健康目标。
符合“保基本”原则描述	①多发性骨髓瘤无法治愈，反复复发，患者需要接受多次治疗，反复就医不断加剧患者的经济负担，造成的直接非医疗成本与间接成本亦十分沉重；②卡非佐米希望有机会参与到医保谈判，制定合理的医保支付标准，保障MM患者用药可及可负担。
弥补目录短板描述	①蛋白酶体抑制剂是中国骨髓瘤治疗的基石药物，未满足需求：易产生耐药性、缓解深度有限、周围神经毒性发生率高、患者依从性低，亟需更加有效的PI；②卡非佐米为新一代高选择性、不可逆性的蛋白酶体抑制剂，完全缓解率达到31.8%，无进展生存期26.1月，与目录内蛋白酶体抑制剂相比，更好地解决未满足的需求。
临床管理难度描述	①多发性骨髓瘤有明确的诊疗标准，各阶段有治疗指南推荐；治疗过程有疗效评估标准，可最大程度保证其临床用药合理性；②卡非佐米适应症描述清晰、人群精准，静脉输注药物管理更加严格，进院便于监测和全程管理，不会出现药物滥用；③不良反应安全可控，轻中度肝功、肾功不全患者无需减少剂量，患者依从性好，便于临床管理。



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY