

达妥昔单抗 β 注射液

(凯泽百[®])

百济神州（北京）生物科技有限公司

达妥昔单抗β是目前唯一同时获批初治高危和复发/难治性神经母细胞瘤的GD2单抗，打破国内无药可用的局面

产品基本信息

- **通用名：**达妥昔单抗β注射液
- **注册规格：**20mg(4.5ml)/瓶
- **中国大陆首次上市时间：**2021/8/12
- **目前大陆同通用名药品上市情况：**无
- **全国首个上市国家及上市时间：**欧盟，2017/5/8
- **是否为OTC药品：**否
- **说明书适应症（概述）¹：**
 - 适用于**治疗≥12月龄**的高危神经母细胞瘤患者，这些患者既往接受过诱导化疗且至少获得部分缓解，并且随后进行过清髓性治疗和干细胞移植治疗；
 - 也适用于治疗伴或不伴有残留病灶的复发性或难治性神经母细胞瘤。在治疗复发性神经母细胞瘤之前，应采取适当措施使活动性进展性疾病保持稳定。
- **用法用量：**治疗需连续5个疗程，每个疗程35天。个体剂量基于体表面积计算，每个疗程的总剂量应为100mg/m²。
- **建议参照药品：**无
- **与已上市的同治疗领域药品相比的优势：**达妥昔单抗β是**目前唯一获批初治高危和复发/难治性神经母细胞瘤两个适应症**的GD2单抗；那西妥单抗仅获批限于伴骨/骨髓转移的复发/难治性神经母细胞瘤²。

GD2, 双唾液酸神经节苷脂

1. 达妥昔单抗β最新说明书.
2. 那西妥单抗最新说明书.

神经母细胞瘤是发病率低但危害极大的儿童恶性肿瘤，在欧美为罕见病，现已申报我国第二批罕见病目录；本品为国内首个上市的靶向GD2单抗，填补国内NB免疫治疗的空白

疾病基本情况

疾病介绍：

- NB是一种发病率低但危害极大的儿童恶性肿瘤，在欧美国家被列为罕见病¹，[现已申报第二批罕见病目录](#)；
- 好发于儿童的颅外实体肿瘤，源于未分化的交感神经节细胞²；
- 患者总数占儿童恶性肿瘤的8%~10%，死亡人数却高达15%^{1,3}；被称为“儿童肿瘤之王”。

国内免疫治疗的空白：

- 高危患者所占比例大，生存情况差，且容易复发，免疫治疗是国内高危NB标准治疗方案中的重要一环；
- 复发或难治性NB患者生存情况堪忧，未接受免疫治疗其3年总生存率仅为24%⁴；
- 在初治高危和复发/难治性NB免疫治疗中，均存在重大未满足的医疗需求。

弥补未满足的治疗需求：

- 国内首个上市的靶向GD2单抗，[填补国内NB免疫治疗的空白](#)；
- 在初治高危人群中，中国尚未有其它免疫疗法获批，本品为目前唯一获批初治高危和复发/难治性NB两大适应症的GD2单抗；
- [被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》](#)。

大陆地区发病率：7.72/100万（0-14岁儿童）⁵

年发病患者总数：约2200例

NB, 神经母细胞瘤; GD2, 双唾液酸神经节苷脂

1. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7185/neuroblastoma>

2. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童神经母细胞瘤诊疗规范（2019年版）

3. Uemura S, et al. Front Oncol. 2019 Jun 4;9:455.

4. Australian Public Assessment Report for Dinutuximab beta.

5. Ni X, et al. Lancet. 2022 Sep 24;400(10357):1020-1032.

安全性良好，获批以来无安全警告、黑框警告、撤市信息

说明书刊载的安全性信息

【不良反应】

- 常见不良反应为发热、疼痛，超敏反应、呕吐、腹泻、毛细血管渗漏综合征和低血压。

【注意事项】

- 禁忌急性3级或4级、或广泛性慢性移植物抗宿主病。
- 治疗期间注意监测超敏反应，疼痛，毛细血管渗漏综合征，眼部神经类疾病，周围神经病变，全身感染和血液学毒性。

【药物相互作用】

- 避免在给药期间至最后一个疗程后10周内接种疫苗。
- 不建议合并使用静脉注射免疫球蛋白。
- 不建议在首个疗程前2周到末个疗程后1周内进行皮质类固醇合并治疗，用于危及生命的病症除外。

药品不良反应监测情况

达妥昔单抗β于 2017 年 5 月 8 日于欧洲首次获批上市。2021年8月12日在中国获附条件批准上市。

药品上市后，**各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全警告、黑框警告、撤市信息。** 相关安全性信息已在说明书【不良反应】【注意事项】章节进行详细解释说明。

在2021年11月09日至2022年11月08日年度定期获益-风险评估报告中，对本报告周期内收到的安全性数据进行了评价。**对已批准的适应症，达妥昔单抗β的获益大于风险。**

基于本报告期内获得的安全性信息，达妥昔单抗β的安全性特征保持不变，无需更新风险管理计划中的当前风险。

	 研究名称	 研究对象	 研究目的	 主要研究结果
 高危神经母细胞瘤患者	APN311-302 R2研究 ¹	406例高危神经母细胞瘤患者	达妥昔单抗β±IL-2治疗HR患者疗效与安全性比较	达妥昔单抗β vs. 达妥昔单抗β+IL-2 3年EFS率: 56% vs. 60% 5年OS率: 63% vs. 62%
	APN311-302 R2研究更新 ²	844例高危神经母细胞瘤患者	达妥昔单抗β治疗HR患者较非免疫治疗疗效比较	达妥昔单抗β免疫治疗 vs. 非免疫治疗 5年EFS率: 57% vs. 42% 5年OS率: 64% vs. 50%
	APN311-302 R4研究 ³	408例高危神经母细胞瘤患者	达妥昔单抗β长期输注±IL-2治疗HR患者疗效 (随访中)	达妥昔单抗β vs. 达妥昔单抗β+IL-2 2年EFS率: 64% vs. 67% 2年OS率: 78% vs. 82%
 复发或难治性神经母细胞瘤患者	APN311-303研究 ⁴	48例复发难治性神经母细胞瘤	达妥昔单抗β长期输注治疗RR患者的耐受性	4.9年PFS率: 33.1% 5.2年OS率: 47.7%
	APN311-202 V3研究 ⁵	160例复发难治性神经母细胞瘤	达妥昔单抗β长期输注治疗RR患者的疗效与安全性	3年EFS率: 57% 3年OS率: 71%
	APN311-304研究 ^{6,7}	40例复发难治性高危神经母细胞瘤	达妥昔单抗β单药长期输注治疗RR患者的疗效与安全性	3年PFS率: 31.5% 3年OS率: 65.5%

IL-2, 白细胞介素-2; EFS, 无事件生存; OS, 总生存; PFS, 无进展生存; ORR, 客观缓解率; CR, 完全缓解

- Ladenstein R, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1617-29.
- Ladenstein RL et al. Cancers. 2020, 12, 309.
- 2019 ASCO: Ladenstein R, et al. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstract 10013).
- Mueller I, et al. MABS. 2018; 10(1): 55-61.
- Lode H, et al. Oral Presentation at ASCO 2019.
- Holger Lode, Karoline Ehler, Stephanie Huber, et al. SIOP 2022 abstract. O147 / #1343
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743429>

基于突出的有效性数据，达妥昔单抗β获国内外权威推荐用于治疗初治高危和复发/难治性神经母细胞瘤

基本信息

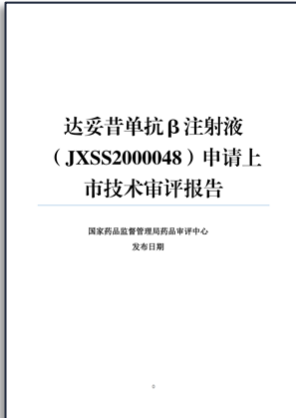
安全性

有效性

创新性

公平性

技术审评报告



有效性部分总结:

- 对于高危神经母细胞瘤患者一线维持治疗，研究 APN311-302 中试验组 5 年 OS 率为 65%，历史对照组 5 年 OS 率为 50%。**两组之间 OS 差异具有统计学意义 (P < 0.0001)，表现出本品免疫疗法的优势。**
- 多项针对复发/难治性神经母细胞瘤的临床研究，**证实本品在 ORR、EFS 和 OS 方面表现出显著的临床获益。**各研究的 3 年 EFS 率在 31%-41% 之间，3 年 OS 率在 54%-66% 之间，而在历史对照组中，3 年的 OS 率仅为 24%。

国内外临床指南/诊疗规范推荐

国内外指南均推荐本品用于治疗初治高危和复发/难治性 NB

- 《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCGG-NB-2021 方案》
达妥昔单抗β在国内已获批进入临床应用，适应证为：①治疗年龄 ≥ 12 个月的高危患儿，这些患儿既往接受过诱导化疗且至少获得 PR，并随后进行了清髓性治疗和干细胞移植治疗；②治疗伴或不伴有残留病灶的复发性或难治性 NB 患儿。
- 《2021 版 GD2 抗体达妥昔单抗β治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识》
推荐达妥昔单抗β用于经过规范治疗后的高危神经母细胞瘤患者，以及复发或难治性神经母细胞瘤患者。
- 2018 年英国国家卫生与临床优化研究所 NICE 《达妥昔单抗β治疗神经母细胞瘤》指南
推荐达妥昔单抗β治疗 ≥ 12 个月的高危型神经母细胞瘤患者。达妥昔单抗β是高危、复发或难治性神经母细胞瘤的一个重要的选择。
- 《2017 版德国儿科肿瘤学与血液病学协会 (GPOH) 神经母细胞瘤诊断与治疗指南》
对于已完成巩固治疗的高危神经母细胞瘤患者，推荐使用达妥昔单抗联合白细胞介素 2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或单用达妥昔单抗β。
- 《2015 版英国与冰岛儿童癌症与白血病协作组织 (CCLG) 诊疗规范》
对于既往无靶向 GD2 单抗药物史的患者，推荐使用达妥昔单抗β单药，或联合白细胞介素 2 治疗。

NB, 神经母细胞瘤; OS, 总生存; EFS, 无事件生存

国内首个上市的靶向GD2单抗，填补NB免疫治疗的空白；被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》；唯一同时覆盖初治高危和复发/难治性NB的GD2单抗

机制创新：国内首个上市的靶向GD2单抗，填补国内NB免疫治疗的空白

- 国内首个上市的神经营母细胞瘤免疫治疗用药，填补国内神经母细胞瘤免疫治疗的空白；
- 可与神经母细胞瘤细胞上特异性表达的GD2靶点结合，触发ADCC和CDC双重免疫作用，通过双重免疫机制发挥抗肿瘤作用；
- 结构上，非岩藻糖基化程度更高而带来更强的肿瘤杀伤作用，糖基化结构中不含 α -半乳糖苷酶而降低过敏反应发生率和严重程度；
- 被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》，获优先审评资格。

应用创新：覆盖初治高危和复发/难治性NB两类适应症人群，患者群体获益面更广

- 是目前全球唯一获批治疗初治高危和复发/难治性NB两类适应症人群的抗GD2单抗，患者群体获益面更广；
- 本品长期输注方案显著降低了GD2单抗引起的疼痛等不良反应，提高患者的依从性；
- 固定5个周期的输注方案，可以方便临床制定治疗计划和控制用药成本；
- 配液后的储存优势可以减少药物浪费。

提升患儿治愈潜能，填补目录空白；发病罕见，固定疗程非长期用药，基金影响可控

达妥昔单抗β

基本信息

安全性

有效性

创新性

公平性

所治疗疾病 对公共健康的影响

- 高危神经母细胞瘤因异质性强、恶性程度高，被称为“儿童肿瘤之王”，儿童肿瘤的治疗目标是长期生存和治愈
- 本品在高危神经母细胞瘤标准化治疗的基础上，可以**显著提高患儿的长期生存获益，提升患儿治愈的潜能，让患儿有更多机会回归家庭和校园，未来将为社会创造无限的价值**

符合“保基本”原则

- 免疫治疗是高危神经母细胞瘤治疗方案中的重要一环，本品保障神经母细胞瘤患儿免疫治疗的用药需求，截至2023年5月已被纳入国内50多个省市的惠民保特药目录
- 神经母细胞瘤发病罕见，初治高危及复发/难治性类型人数更少，**对医保基金影响有限**

弥补目录短板

- 国内首个上市的靶向GD2单抗，目前唯一获批初治高危和复发/难治性神经母细胞瘤两类适应症人群的免疫用药
- 目录内无任何治疗神经母细胞瘤药物，填补目录内空白
- 被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》

临床管理难度

- 临床适应症明确，每年新发适应症人群约为1000-2000人，无滥用风险，超说明书用药的可能性较小
- **固定疗程一次性用药，半年左右结束治疗，非长期用药**，不会提高经办审核难度

为神经母细胞瘤患儿带来新的希望，开启患儿的无限未来，造福更多家庭

- ✓ 新一代的靶向GD2单抗，显著提升神经母细胞瘤患儿治愈潜能，**填补国内神经母细胞瘤免疫治疗的空白**
- ✓ **唯一同时获批初治高危和复发或难治性神经母细胞瘤的GD2单抗**
- ✓ 国内外权威推荐使用，**被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》**
- ✓ 所治疗疾病恶性程度高，被称为“儿童肿瘤之王”，发病罕见，现已申报第二批罕见病目录
- ✓ 固定疗程，非长期用药，基金影响可控