

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： 注射用司妥昔单抗

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 09:08:10	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）	注射用司妥昔单抗	医保药品分类与代码	XL04ACS287B001010183716
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	100mg/瓶；400mg/瓶	上市许可持有人	EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于治疗人体免疫缺陷病毒（HIV）阴性和人疱疹病毒8型（HHV-8）阴性的多中心Castleman病（MCD）成人患者		
说明书用法用量	本品必须静脉输注给药，推荐剂量是11mg/kg，每3周一次静脉输注，每次输注时间应至少1小时，直至治疗失败（定义为基于症状恶化的疾病进展、影像学进展或者体能状态恶化）		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-11		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2014-04
注册证号/批准文号	国药准字SJ20210031；国药准字SJ20210032	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	否

参照药品选择理由：①司妥昔单抗是中国首个且唯一获批罕见病多中心Castleman病的治疗药物，也是FDA、EMA唯一获批治疗药物；②注册临床研究无阳性对照药；③目录内无该治疗领域药品。

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	该研究为目前iMCD领域唯一RCT研究：主要终点为持续至少18周的肿瘤和症状缓解，司妥昔单抗组持续缓解率34%，显著高于安慰剂组的0%；次要终点中，患者持续肿瘤缓解、症状缓解率司妥昔单抗均显著高于安慰剂（肿瘤缓解：51% vs. 0%， $p < 0.0001$ ；症状缓解：57% vs. 19%， $p = 0.0018$ ）；司妥昔单抗治疗后患者的CRP、红细胞沉降率和血清白蛋白等实验室指标得到快速改善。
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	对II期RCT研究中的受试者进行患者报告结局(PRO)评估，通过MCD-症状量表(MCD-SS)和慢性疾病治疗-疲劳量表(FACIT-疲劳)的评估结果显示，与安慰剂组的受试者相比，司妥昔单抗治疗的受试者报告了症状的早期改善。接受司妥昔单抗治疗的患者中，在健康状况量表SF-36中的5个方面呈现统计学显著改善，即身体机能、情绪、活力、身体疼痛和心理健康。
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	长期安全性拓展研究是全球26家医院完成的I期临床试验和II期临床试验的预先设定的开放性延伸分析，旨在评估司妥昔单抗长达6年治疗的长期安全性和有效性。研究显示司妥昔单抗长期治疗疾病控制率达97%，6年生存率高达100%。同时，司妥昔单抗长期治疗的疾病控制时间长，研究中尚未达到中位疾病控制时间。司妥昔单抗长期治疗期间，疗效相关实验室指标（CRP、ESR和纤维蛋白原浓度）维持低水平。
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	一项真实世界研究，纳入15名有症状曾接受过化疗和/或激素治疗的iMCD患者，旨在评估司妥昔单抗治疗iMCD的有效性。研究显示，在司妥昔单抗治疗后，64.7%的患者有明显的症状缓解，症状缓解的中位时间为22天。经影像学评估，在6个月时20%患者实现完全缓解，46.7%患者达到部分缓解。同时，在司妥昔单抗治疗1个周期、3个周期和8个周期时，分别观察到iMCD患者的临床症状、实验室和影像学指标有所改善。
试验类型5	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	该真实世界研究显示，使用司妥昔单抗治疗后，iMCD患者的总体缓解率达73%，其中CR占18%。同时，司妥昔单抗治疗后，iMCD患者3年总生存率和3年无进展生存率分别为81%和45%，且长期缓解的患者3年总生存率高达100%。
试验类型6	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	该多中心回顾性研究显示，司妥昔单抗治疗复发或难治性MCD患者后，有33.3%的患者达完全缓解，伴随症状消失。同时，三名实现完全缓解的患者均未出现疾病进展，缓解持续时间分别为20、23和37个月。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2021年NCCN B细胞淋巴瘤临床实践指南推荐iMCD患者首选司妥昔单抗治疗，司妥昔单抗治疗有效的患者持续维持使用直至疾病进展。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2021年BSH Castleman病管理指南推荐对于非重型和重型iMCD患者使用司妥昔单抗（±激素），且有效者考虑维持治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2021年《CSCO淋巴瘤诊疗指南》I级推荐iMCD患者（浆细胞型/混合型）使用司妥昔单抗治疗。（指南将I级推荐定义为适应症明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定、纳入《国家医保药品目录》的诊治措施）。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2021年中国CD诊断与治疗专家共识推荐无论重型或非重型iMCD患者，司妥昔单抗均为一线首选推荐用药。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2019年中国罕见病诊疗指南：司妥昔单抗是唯一获得FDA批准的治疗MCD的药物。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	2018年CDCN iMCD治疗国际循证共识指南：无论重型或非重型iMCD患者，抗IL-6单克隆抗体司妥昔单抗均是iMCD首选的一线治疗。
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	支持本品在国外上市的关键性临床研究CNT0328MCD2001是在MCD中进行的一项比较CNT0328（抗IL-6单克隆抗体）联合BSC（最佳支持治疗）与BSC的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心、II期研究，目的是在症状性MCD患者中，评估司妥昔单抗+BSC与BSC相比的安全性和有效性。实际入组79例患者，患者按照2:1的比例被随机化至司妥昔单抗+BSC组或安慰剂+BSC组，接受司妥昔单抗（11 mg/kg）或安慰剂每3周1次静脉输注1小时（IV）直至治疗失败、停止治疗、退出研究或直至最后一例患者开始研究治疗后48周。研究达到了有关主要有效性终点的假设，由独立审评委员会评估的司妥昔单抗治疗组肿瘤和症状持续缓解率显著高于安慰剂组，司妥昔单抗经过随机对照研究证实了其用于治疗MCD的有效性。在关键研究中入组了一定比例的中国患者（31.6%，25/79，中国大陆：20%，16/79），获益风险趋势与总体受试人群一致。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	最常见的不良反应是感染（包括上呼吸道感染）、瘙痒症、皮疹、关节痛和腹泻，发生在接受司妥昔单抗治疗的20%以上的患者中。司妥昔单抗治疗相关的最严重不良反应是速发过敏反应。在临床研究中，5.1%的司妥昔单抗单药治疗患者出现输液反应或超敏反应（其中0.8%出现3级及以上反应）。【注意事项】司妥昔单抗可能会掩盖急性炎症症状和体征，应密切监测以及时发现严重感染。治疗前4周内、治疗期间或最后一次给药后3个月内不得接种减毒活疫苗。还应注意监测输液相关反应和重度超敏反应、高脂血症、肝功能、以及胃肠穿孔。【药物相互作用】尚未进行药物相互作用研究。在非临床研究中，显示司妥昔单抗对CYP450酶活性的影响可在中止治疗后持续数周。建议当司妥昔单抗与疗效降低会产生不良结果的CYP3A4底物药物（例如，口服避孕药）联合使用时，应谨慎。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	司妥昔单抗于2014年4月23日在美国首次获批上市；2021年11月30日在中国获批上市。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4月23日至2022年4月22日年度定期获益-风险评估报告（PBRER）中，对本报告周期内收到的安全性数据进行了评价，在审查来源于非干预性研究“ACCELERATE”中收到的1份新病例报告和1份现有病例报告后，发现新的信号“严重皮肤不良反应（SCAR）”。这一信号为有效信号，但经评估确认，由于对应病例报告中存在许多混杂因素，无法证实其关联性。在本报告提交时，与该信号相关的数据不足以支持采取任何应对措施，但将继续对其进行监测。对已批准的适应症，司妥昔单抗的获益大于风险。基于本报告期内获得的安全性信息，无需更新风险管理计划中的当前风险。

五、创新性信息

创新程度	本品是首个获批抗IL-6靶向单抗，填补iMCD治疗空白。通过与IL-6的结合，防止其与IL-6R相互作用，达到阻断由IL-6驱动的细胞因子风暴：①靶点亲和力高，不易被IL-6R竞争性拮抗，治疗更有效；②直接拮抗IL-6，不增加IL-6水平，避免IL-6在中枢神经的增加，用药更安全。
应用创新	司妥昔单抗适用老年患者且无需进行剂量调整：临床研究中，司妥昔单抗单药治疗患者中，127例（35%）患者为65岁及以上。观察到老年患者和年轻患者的整体安全性特征并无差异，且在药代动力学方面也未见与年龄相关的显著性差异。

六、公平性信息

<p>所治疗疾病对公共健康的影响描述</p>	<p>①iMCD严重影响日常生活，中国患者5年死亡率高达49%，疾病负担沉重；②截至目前，司妥昔单抗是国内首个也是唯一获批用于治疗iMCD的药物，打破Castleman病领域无获批药物可用的困境，显著提高Castleman病患者的生存率和生命质量；③从零到一保障罕见病医疗，满足社会健康需求。</p>
<p>符合“保基本”原则描述</p>	<p>①目录内无治疗iMCD药物，纳入可保障参保人员用药需求；②相比其他价格高昂罕见病药，司妥昔单抗更可负担；③根据中国Castleman病协作组发起的一项全国回顾性研究，2000年以来40家中心确诊治疗iMCD共580人，预计实际用药人群更少，基金影响可控。</p>
<p>弥补目录短板描述</p>	<p>司妥昔单抗是：①国内唯一获批用于治疗iMCD（罕见病目录编号：16）的药物；②被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》；③打破该治疗领域无药可用困境，可填补目录内iMCD治疗空白。</p>
<p>临床管理难度描述</p>	<p>①适应症明确，诊疗标准清晰，不存在临床滥用的情况；②目前国内正在接受治疗的患者均能在医院进行简便的药物输注和随访管理。</p>



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY