

The BeiGene logo, featuring a red square icon with a white stylized 'B' and the word 'BeiGene' in black text.

# 注射用贝林妥欧单抗 (倍利妥®)

全球首个且唯一CD3-CD19双抗，治疗成人和儿童复发或难治性急性淋巴细胞白血病

# 贝林妥欧单抗摘要总结

- 基本信息:**
- 疾病严重性: 急性淋巴细胞白血病, **儿童最常见的恶性肿瘤**; 复发或难治率高 (~**50%**成人和**20%**儿童); 预后极差; 患者在取得完全缓解后应尽快考虑异基因造血干细胞移植, 临床急需“高效低毒”的治疗方案
  - 注射用贝林妥欧单抗: 治疗**成人和儿童**复发或难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病, **唯一获批儿童复发或难治适应症的免疫治疗药物, 无参照药**
- 创新性:**
- 全球**首个且唯一CD3和CD19双特异性抗体 (BiTE®)**, 获FDA“突破性疗法”和“医药界诺贝尔奖”之称的盖伦奖
- 安全性:**
- 安全性好: 儿童患者≥3级的严重不良反应率低, 成人患者的严重不良反应率远低于化疗
  - 提高临床适用性: 老年人无需减量; “即用”药物, 无需制备; 不增加肝静脉栓塞症风险; 剂量调整灵活, 不良反应易管理
- 有效性:**
- 贝林妥欧单抗是**白血病患儿的“救命药”**, 成人患者治疗优选, 疗效已在中国成人患者中验证, 获得国内外指南**一致推荐**
    - ① 快速高质量血液学缓解 (快速: **2**个周期内, 高缓解率: 儿童**59%**, 成人**44%**vs 25%)
    - ② 有效清除微小残留病灶MRD (MRD缓解率: 儿童**79%**, 成人**76%-83%**)
    - ③ 带来更多移植可能性 (桥接移植率: 儿童**74%**, 成人**40%**)
    - ④ 最终改善长期生存 (**唯一儿童、成人均有OS显著获益**的免疫治疗药物)
- 公平性:**
- **保障儿童用药是保基本的重要部分**; 贝林妥欧单抗**填补目录空白**, 目录内无同作用机制、同适应症、同治疗地位的药物; 适应症患者人数少, **基金影响有限**; 住院用药, 精准靶向, 临床管理方便

# 贝林妥欧单抗用于治疗成人和**儿童**复发或难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL），开启免疫治疗新时代，是目前**唯一**用于“**儿童**”复发或难治患者的免疫治疗药物

## 疾病特征

### 儿童好发

急性淋巴细胞白血病，**儿童最常见的恶性肿瘤**，在欧洲和美国被列为罕见病，我国成人发病率约0.69/10万<sup>1</sup>，**儿童发病率约2.49/10万，是成人的3倍<sup>3</sup>**。

### 复发率高

**~50%成人和20%儿童<sup>3</sup>患者会复发或原发耐药**，按发病率推算复发或难治B-ALL患者成人~3,000人，儿童1,700人

### 预后极差

二次或以上复发患者**中位OS仅3个月<sup>3,4</sup>**，复发患者5年生存率为7%-10%<sup>5</sup>，且随着年龄增加有明显下降  
二次缓解并接受移植，5年OS16%-33%

## 未满足需求迫切，急需“高效低毒”的治疗方案

根据技术审评报告（P35）<sup>3</sup>，在贝林妥欧单抗获批前，临床**无批准用于治疗复发或难治性前体B-ALL的药物**。根据指南：成人复发或难治患者治疗目前无统一治疗方案<sup>6</sup>。若使用联合化疗治疗R/R患者：缓解率非常低，不良反应和后遗症严重。患者在取得完全缓解后应尽快考虑异基因造血干细胞移植（HSCT）。

- 1** 快速高质量血液学缓解
- 2** 清除微小残留病灶（MRD）
- 3** 增加异基因造血干细胞移植可能性
- 4** 最终改善长期生存

## 注射用贝林妥欧单抗基本信息

### “全球首个且唯一的CD3-CD19双特异性T细胞衔接分子（BiTE®）”

- ▶ 规格：35 μg/瓶；每盒含有1瓶冻干粉和1瓶静脉输注溶液稳定剂
- ▶ 适应症：用于治疗成人和儿童复发或难治性CD19阳性的前体B细胞急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL）
- ▶ 获批日期：成人适应症2020.12；儿童适应症2022.4
- ▶ 首个上市：美国，2014年
- ▶ 用法用量：1个疗程最多包含2个周期的诱导治疗、之后3个周期的巩固治疗及最多4个周期的持续治疗。剂量选择根据患者体重，≥45kg的患者按固定剂量给药，<45kg体重的患者按体表面积给药。第一周期1-7天≥45kg者9μg/日，<45kg者5μg/m<sup>2</sup>/日；第一周期的8-28天及后续的治疗周期均给予足剂量（即≥45kg者28μg/日，<45kg者15μg/m<sup>2</sup>/日）。每周期28天，各周期间存在14天或56天的停药期。

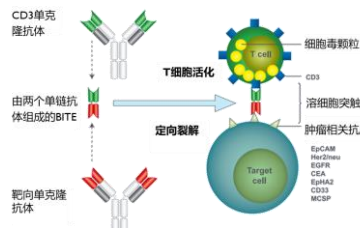
## 参照药：无

- ▶ 目录内无其他相同作用机制、同适应症、同治疗地位的药物

# 贝林妥欧单抗是全球首个且唯一CD3和CD19双特异性抗体 (BiTE®) ，经优先审评在国内上市，获FDA“突破性疗法”认证和“盖伦奖”

## 双特异性T细胞衔接器 (BiTE®) 的结构及优势： 精准靶向、高效/持续杀伤肿瘤、半衰期短易清除

- 分子量小：BiTE®不含有Fc段，连接的两个抗体结构均为相对分子量较小的单链可变片段
- 链接器灵活度高：两个单链可变片段通过短而灵活的链接器串联，双臂可以任意扭转

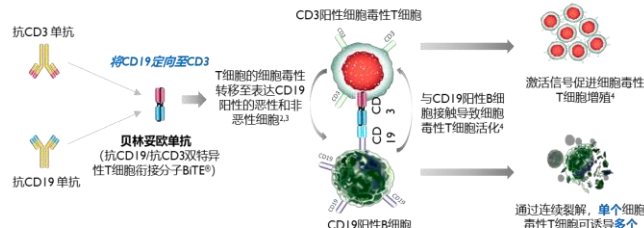


### BiTE结构的优势

- 精准靶向：可识别并结合不同靶细胞选择其特征性的表面抗原
- 高效/持续杀伤肿瘤：可进入多种组织中接触到多种类型的肿瘤并杀伤，与靶点有最近距离及最充分的相互作用，可有效激活T细胞
- 半衰期短，易清除

## 贝林妥欧单抗的创新性： 首个CD3和CD19 BiTE®，安全性好，疗效突出

- 独特性：**全球首个且唯一的CD3和CD19 BiTE®，急性淋巴细胞白血病免疫治疗药物的里程碑
- CD19靶点的优势：**CD19是急性淋巴细胞白血病免疫治疗的首选靶点<sup>1</sup>
- 创新奖项：**获FDA突破性疗法，在2016年获“医药界诺贝尔奖”之称的盖伦奖

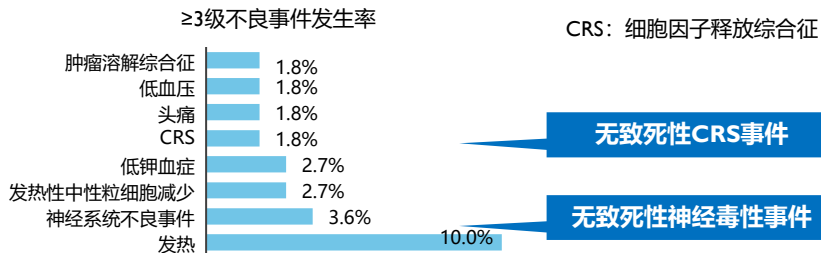


### 创新性带来的临床价值

- 安全性好：**儿童和成人严重不良反应发生率低，同时提高了“临床适用性”（详见下一页“安全性部分”）
- 疗效突出：**填补临床空白，快速高质量缓解，清除微小残留病灶，增加移植可能性，改善患者长期生存（详见“有效性部分”）

# 贝林妥欧单抗**安全性好**，**儿童患者≥3级严重不良反应率低**，**成人患者的严重不良反应率远低于化疗**；**不增加肝静脉栓塞症风险**；**剂量调整灵活**，**不良反应易管理**

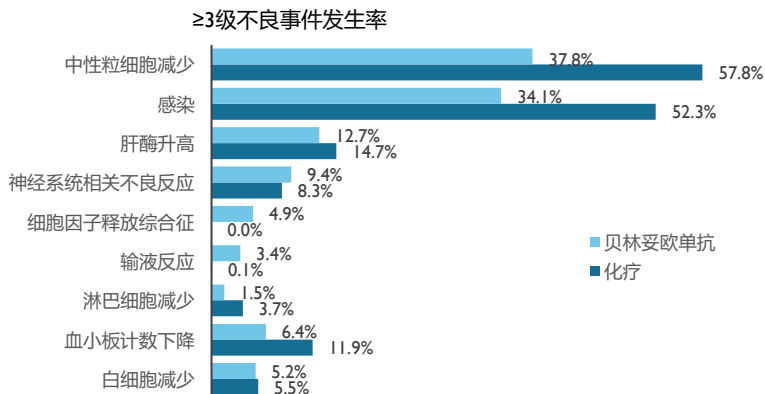
## 儿童患者：≥3级严重治疗不良反应发生率低<sup>1-5</sup>



## 贝林妥欧单抗安全性好，提高临床适用性

- ✓ 老年人按说明书使用，无需额外减量
- ✓ “即用”标准化药物，无需等待制备
- ✓ **不增加静脉闭塞性肝病 (VOD) / 肝窦阻塞综合征 (SOS) 风险**  
轻中度肾功能不全无需调整剂量
- ✓ 半衰期短（平均半衰期2.1小时），不良反应易控易管理

## 成人患者：严重血液学不良反应发生率远低于化疗<sup>6</sup>



## 补充：奥加伊妥珠单抗VOD/SOS风险严重<sup>7-10</sup>

根据其说明书及技术评审报告：

- 奥加伊妥珠单抗最大的安全性风险是肝毒性，包括致命性或危及生命的VOD/SOS，该风险似乎没有很好的预测和控制手段，带来的安全性担忧尤为突出
- 治疗后接受造血干细胞移植的患者发生VOD风险更高，移植后非复发性死亡风险增加
- 关键研究中14%患者报告了VOD，发生5例VOD致死性事件

1. Stackelberg A, et al. J Clin Oncol. 2016;34(36):4381-4389.

3. Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2021;11(2):28.

5. Locatelli F, et al. Blood Adv. 2022;bloodadvances.2021005579.

7. Pfizer Inc. BESPONSA™ (inotuzumab) prescribing information. 2017.

9. Jabbour EJ, et al. Cancer. 2018 Apr 15;124(8):1722-1732.

# 贝林妥欧单抗疗效突出，填补临床空白，实现快速高质量血液学缓解，有效清除微小残留病灶，为患者带来更多移植可能性，改善患者的长期生存，疗效已在中国成人患者中验证

“儿童用药”：唯一儿童R/R免疫治疗药物

成人患者优选：疗效突出，已在中国患者中验证

临床需求	研究指标	儿童研究	成人研究		贝林妥欧临床价值*	
	贝林妥欧单抗 临床研究	RIALTO研究 <sup>1,4</sup> 国际，开放/多中心/单臂	TOWER研究 <sup>5,6,7</sup> 国际，RCT, vs. 化疗	211研究 <sup>5</sup> 国际，开放/多中心/单臂	316研究 <sup>6</sup> 中国，开放/多中心/单臂	
1 快速高质量血液学缓解	CR (基于2个周期评估)	59%	34% vs 16%	33%	41%	1 起效快：2个周期内缓解率高 中国人群的疗效确切
	CR/CRh/CRi	-	44% vs 25%	43%	59%	
	-其中第1个周期实现	-	-	79%	-	
2 清除微小残留病灶MRD	实现缓解患者中MRD缓解率	79%	76% vs 48%	82%	83%	2 疗效好，有效清除MRD
3 增加移植可能性	桥接移植率	74%	-	40%	-	3 更多患者缓解，更好移植基础
4 最终改善长期生存	OS	14.6月	7.7月 vs 4.0月	6.1月	9.2月	4 唯一儿童、成人均有OS 显著获益免疫治疗药物 桥接移植患者OS更优
	移植后患者OS	高于未接受移植	未达到 vs 20.2月	-	-	

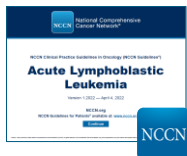
\*补充vs. 奥加伊妥珠单抗：奥加伊妥珠单抗无儿童适应症，根据其技术评审报告，奥加伊妥珠单抗中位OS相较化疗不具有统计学差异，且对于2次挽救治疗者、年龄≥55岁者、费城染色体阳性 (Ph+) 者、研究中接受了造血干细胞移植者、女性患者，OS获益愈加微弱。奥加伊妥珠单抗相比化疗的CR/CRi率并没有成功转换成OS上的获益<sup>8</sup>。

两种药品无头对头临床疗效比较数据，贝林妥欧单抗TOWER研究入组的患者基线更差，接受2次及以上挽救治疗的比例达一半以上，而奥加伊妥珠单抗INO-VATE研究未纳入3次及以上挽救治疗患者。一项汇总匹配校正分析研究纳入TOWER研究 310 例患者，纳入INO-VATE研究 326 例患者，结果显示贝林妥欧治疗后患者CR率更高 (36.9% vs 33.5%) <sup>9</sup>。



# 贝林妥欧单抗临床价值明确，国内外权威指南一致推荐成人和儿童复发或难治急性淋巴细胞白血病患者使用贝林妥欧单抗进行治疗

## 指南推荐：成人复发或难治急性淋巴细胞白血病



《NCCN急性淋巴细胞白血病指南2022v1版》

Ph- B-ALL 推荐使用贝林妥欧单抗进行挽救治疗 (I类推荐)  
Ph+ B-ALL推荐联合贝林妥欧单抗±TKI进行挽救治疗 (2A类推荐)



《CSCO恶性血液病诊疗指南2022》

Ph- B-ALL 推荐使用贝林妥欧单抗治疗 (I级推荐)  
Ph+ B-ALL推荐联合贝林妥欧单抗治疗 (II级推荐)



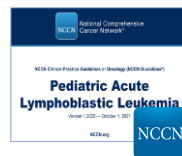
2021 中华医学会《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2021 年版)》

复发或难治的急性淋巴细胞白血病患者，推荐贝林妥欧单抗为基础的挽救治疗

## 技术评审报告

尚无儿童适应症获批后公布的技术评审报告，2021.5公布的技术评审报告显示：在贝林妥欧单抗的中国研究中，无效假设为CR+CRh≤30%，与全球开展的注册研究MT103-211相同，这种假设符合临床治疗现状，如果实现这一疗效终点，可以体现出临床获益。中期分析时，中国研究中的CR/CRh率为47.8% (32/67; 95% CI: 35.4, 60.3)，否定了无效假设，达到了主要疗效终点。29例受试者 (43.3%) 达到CR，3例受试者 (4.5%) 达到CRh，另有1例受试者达到CRi。中位总生存时间为9.6个月 (95% CI: 6.4, 无法估计)。与联合化疗的历史数据相比，**贝林妥欧单抗单药治疗在有效性方面的临床价值是明确的**。将中国研究与全球研究和日本研究进行了有效性结果的比较，可以看出各项研究都获得了相似的CR/CRh率，中国研究的RFS情况也和TOWER研究相似。在所有的临床研究中，获得CR/CRh的患者中有一部分接受了HSCT治疗，中国研究中有一部分患者接受了CAR-T治疗，**给受试者争取到接受移植和新方法治疗的时机，也是这个产品的治疗价值之一。**

## 指南推荐：儿童复发或难治急性淋巴细胞白血病



《NCCN儿童急性淋巴细胞白血病指南2022v1版》

推荐使用贝林妥欧单抗治疗 (2A类)：首次早期或晚期复发患者；移植后首次复发患者；多次复发或难治的B-ALL患者



《CSCO儿童及青少年白血病诊疗指南2022》

ALL-REZ BFM2002方案	II级推荐
S2 (中危组) (第12周 MRD≥10 <sup>-4</sup> )	可选择参加正在进行的临床试验，如 <b>贝林妥欧单抗...</b> (2A类)
S3/4 (高危组)	可选择参加正在进行的临床试验，如 <b>贝林妥欧单抗...</b> (2A类)
UKALL R3治疗方案	II级推荐
高危组	可选择参加正在进行的临床试验，如 <b>贝林妥欧单抗...</b> (2A类)

# 急性淋巴细胞白血病作为儿童最常见恶性肿瘤，严重影响公共健康，保障儿童用药是保基本的重要部分，贝林妥欧单抗弥补目录短板，适应症患者人数少，基金影响有限，临床管理方便

## 所治疗疾病 对公共健康的影响

- 急性淋巴细胞白血病是**儿童最常见的恶性肿瘤**，复发或难治患者五年OS低
- 中国急性淋巴细胞白血病造成的人均潜在生命损失年高达36.3年

## 符合“保基本”原则

- 保障儿童用药是保基本的重要部分**
- 复发或难治成人患者~3,000人，儿童患者1,700人，**适应症患者人数少，基金影响有限**
- 本药当前价格已经全球最低
- 我国台湾地区（复发或难治儿童和费城染色体阴性成人患者桥接移植，支付2个周期）、香港地区（儿童适应症）已将本药纳入医保

## 弥补目录短板

- 目录内无相同作用机制、同适应症、同治疗地位的药物**
  - ✓ **唯一CD3-CD19双特异性抗体**
  - ✓ **唯一用于儿童复发或难治急性淋巴细胞白血病患者的免疫治疗药物**
  - ✓ 覆盖费城染色体阳性（Ph+）和阴性（Ph-）的患者：①**填补Ph-患者免疫治疗空白**；②为Ph+亚型\*TKI不耐受或耐药患者增加治疗方案，指南推荐贝林妥欧单抗与TKI联用方案

## 临床管理难度

- 医保经办审核难度小：住院用药，医保管理难度小，遵守给药方案可降低风险
- 无临床滥用风险，潜在超说明书用药可能性小：本药精准靶向CD3和CD19，复发或难治人群有明确临床指征

\*费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Ph+ ALL）是一种不良的预后因子，自从引入靶向BCR-ABL融合基因的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）以来，Ph+患者的客观缓解率有所改善，但缓解持续时间和无复发生存期仍不理想。Ph+ ALL是一种罕见的ALL亚型，儿童患者仅占3%，成人占25%，贝林妥欧单抗Ph+患者相关研究入组患者均为TKI伊马替尼耐药的患者