

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： 注射用贝林妥欧单抗

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 10:21:58	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）	注射用贝林妥欧单抗	医保药品分类与代码	XL01XCB246B001010178217
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	35 μg/瓶，每盒含有1瓶冻干粉和1瓶静脉输注溶液稳定剂	上市许可持有人	Amgen Inc.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	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。【注：①儿童用药：贝林妥欧单抗是国内首个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）免疫治疗药物。②填补空白：填补医保目录内费城染色体阴性（ph-）B-ALL成人患者的免疫治疗空白。③增加治疗方案：为医保目录内费城染色体阳性（ph+）B-ALL患者使用TKI药物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药物联用方案。ph+急性淋巴细胞白血病为少见的亚型，仅约占儿童患者3%，成人患者25%。贝林妥欧单抗费城染色体阳性患者相关研究入组患者均为TKI伊马替尼耐药的患者。】		
说明书用法用量	①贝林妥欧单抗的剂量选择根据体重是否超过45kg进行划分，≥45kg体重的患者接受固定剂量给药，<45kg体重的患者根据体表面积计算剂量。患者在第1周期的第1-7天从低剂量起始，体重≥45kg者给予固定剂量9μg/日，<45kg者根据体表面积给予5μg/m ² /日；第1周期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 ² /日）。②1个疗程包括最多2个周期的诱导治疗、3个周期的巩固治疗及最多4个周期的维持治疗。1个诱导或巩固治疗周期由28天的连续静脉输注期，以及随后14天的无治疗间歇期组成（共42天），1个维持治疗周期由28天的连续静脉输注期，以及随后56天的无治疗间歇期组成（共84天）。③成人患者在本品每个周期第1次给药前1小时、升高剂量前（例如第1周期第8日），以及中断治疗4小时或以上后重启输注时，预先给予20mg的地塞米松。儿科患者在本品第1个周期内第1次给药前，升高剂量前（例如第1周期第8日），以及第1个周期内中断治疗4小时或以上后重启输注时，预先给与地塞米松5mg/m ² ，最大剂量20mg。【注：按365天计算，一年最多7个周期（包含无治疗间歇期在内）。贝林妥欧单抗治疗复发或难治急性淋巴细胞白血病患者的关键临床研究中，主要研究对于完全缓解率的评估基于前2个周期，中位治疗1-2个周期，所有获得完全缓解的患者在2个周期内实现，真实世界的用药结局与临床研究一致。达到缓解后可根据患者情况桥接移植或后续治疗。真实世界用药数据调研结果显示，患者平均用药不足1个周期，最长用药33天。】		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2020-12		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2014-12
注册证号/批准文号	国药准字SJ20200026	是否为OTC	否

参照药品信息

说明：

- 1、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。

2、中成药：一律填写日均费用。

3、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。

① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。

② 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	-

参照药品选择理由：①本药是全球首个且唯一CD3-CD19双特异性抗体；②覆盖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患者；③目录内无其他相同适应症、同作用机制、同治疗地位的药物。

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	填补成人Ph-R/R B-ALL治疗空白的临床证据：一项多中心II期研究，贝林妥欧单抗治疗2周期后43%患者达到CR/CRh，其中79%是在第1个周期即达到。73例在前两个周期内达到CR/CRh的患者可评估微小残留病灶（MRD）。其中60例（82%）患者达到MRD阴性，59例在第1个周期，1例在第2个周期。82例CR/CRh患者的中位无复发生存期为5.9个月，所有患者的中位OS为6.1个月。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	化疗
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	最大例数成人Ph-R/R B-ALL临床证据：对比化疗，治疗12周内（2周期内），贝林妥欧单抗CR率（完全缓解伴血液学完全恢复）34% vs 16%，CR/CRh/CRi: 44% vs 25%，显著延长患者EFS（估计6个月EFS率 31% vs 12%）、中位缓解持续时间（7.3 vs 4.6个月）和中位总生存期（OS: 7.7vs 4.0个月）。首次挽救治疗使用贝林妥欧单抗生存获益更优。
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	第一个验证贝林妥欧单抗治疗中国成人R/R B-ALL疗效的临床研究：一项多中心单臂II期研究（N=90），验证了贝林妥欧单抗在中国成人患者人群中同样有效。贝林妥欧单抗治疗2个周期内的CR率41%，CR/CRh率为46%，CR/CRh/CRi 率为59%，CR/CRh患者MRD缓解率为83%，中位OS为9.2个月，中位无复发生存期（RFS）为4.3个月。
试验类型4	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	第一个验证贝林妥欧单抗治疗成人R/R Ph+B-ALL疗效的临床研究：一项开放标签的II期研究，45例患者中，16例（36%）在前两个周期实现CR/CRh（包括10例伴T3151突变的患者），88%的CR/CRh应答者达到了完全的MRD缓解。中位无复发生存期和总生存期分别为6.7个月和7.1个月。

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	贝林妥欧单抗在中国上市后真实世界用药数据市场调研：调研了33家医院使用贝林妥欧单抗的168例患者（122成人，46儿童），贝林妥欧单抗对于R/R患者挽救治疗缓解率76%，缓解患者76.7%MRD转阴，成人平均用药天数18.37天，儿童平均用药天数19.2天。贝林妥欧单抗用药后49.4%的患者桥接造血干细胞移植（HSCT）。
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	迄今为止发表的最大的真实世界数据：入组239例成人B-ALL患者。贝林妥欧单抗与临床试验结果相似。R/R患者的缓解率为65%，中位RFS和OS为32个月和12.7个月。在 R/R Ph+ B-ALL患者亚组中，23/55 例（42%）接受贝林妥欧单抗联合TKI治疗，CR/CRi率83%。126例接受贝林妥欧单抗作为首次挽救治疗，CR/CRi率70%，51例作为二次挽救治疗，CR/CRi率65%。
试验类型7	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	儿童患者研究：110例患者入组，28天<年龄<18岁，其中复发/难治性患儿98例。R/R ALL患儿使用贝林妥欧单抗，2周期内59%获得完全缓解，其中67%为完全缓解伴血液学完全恢复，79%为MRD完全缓解。中位OS14.6月，在2个周期后达到CR的患者73.5%进行了alloHSCT，前2个周期达到CR的患者中位RFS为8.5个月，贝林妥欧单抗治疗后接受alloHSCT患者1年OS概率为87%。
试验类型8	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	R/R ALL儿童患者（<18岁）开放标签的I/II期研究：I期研究确定了推荐剂量为第1周期1-7天5 μg/m ² /d，随后使用15 μg/m ² /d。共70例患儿使用推荐剂量贝林妥欧单抗。其中27例（39%）患者在前两个周期内达到CR，14例（52%）达到MRD完全缓解。达到CR的患者中位RFS为4.4个月。所有70例患者中位OS7.5个月。13例CR患者在诱导治疗缓解期接受异基因造血干细胞移植。
试验类型9	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	化疗
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	儿童患者研究：108例首次复发高危B-ALL儿童患者（28天<年龄<18岁）经诱导治疗和两周期巩固治疗后随机分组，中位随访22.4个月。贝林妥欧单抗vs巩固化疗，24个月EFS率66.2%vs27.1%，贝林妥欧单抗显著降低事件发生风险达67%。MRD缓解率90% vs 54%，24个月累计复发率24.9% vs70.8%。长期随访显示31个月时贝林妥欧单抗组EFS（63%vs37%）和OS更优。
试验类型10	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	化疗

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	1-30岁患者研究：首次复发患者接受4周再诱导化疗后，接受2个周期贝林妥欧单抗或化疗，后有条件患者进行移植。贝林妥欧单抗vs化疗，2年DFS率54.4%vs39.0%；2年OS率71.3%vs58.4%，一个周期随机治疗后，MRD阴性率75%vs32%。移植率70%vs43%，贝林妥欧单抗组无AE死亡事件（化疗组5例AE死亡事件）。贝林妥欧单抗显示出更长DFS、OS，更少毒性和更深MRD缓解。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《CSCO恶性血液病诊疗指南2022》-成人复发难治急性淋巴细胞白血病：I级推荐R/R Ph- B-ALL患者治疗，II级推荐R/R Ph+ B-ALL患者的挽救治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《NCCN成人急性淋巴细胞白血病临床实践指南（2022v1）》：1类推荐R/R Ph- B-ALL挽救治疗，2A类推荐R/R Ph+B ALL挽救治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	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）》：R/R B-ALL推荐贝林妥欧单抗治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《CSCO儿童及青少年白血病诊疗指南2022》：II级推荐中危、高危患者治疗，可选择参加正在进行的临床试验，如贝林妥欧单抗等。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《NCCN儿童急性淋巴细胞白血病临床实践指南（2022v1）》：2A类推荐首次复发巩固治疗、移植后复发挽救治疗、多线难治复发挽救治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	CSCO、中华医学会《双特异性T细胞衔接器治疗急性淋巴细胞白血病指导原则（2022年版）》：贝林妥欧单抗中位治疗1-2个周期，所有获得CR的患者都在2个周期内实现，真实世界的用药结局与临床研究一致。

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	2021.5公布的成人适应症《技术审评报告》显示：①在贝林妥欧单抗的中国研究中，无效假设为CR+CRh率≤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）。②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。③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。尚无儿童适应症获批后公布的《技术审评报告》。
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【主要风险】细胞因子释放综合征，神经系统毒性，感染，肿瘤溶解综合征，中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症，对驾驶和使用机械能力的影响，肝酶升高，胰腺炎，脑质脑病。【注意事项】除了以上列出的风险外，还包括配制和给药错误，及免疫接种。【禁忌症】本品禁止用于已知对贝林妥欧单抗或制剂中任何成分过敏的患者。【药物相互作用】开始治疗时导致的细胞因子短暂释放可能会抑制CYP450酶。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	近5年来，各国监管机构未就本品发布过安全警告，黑框警告或撤市信息。在最新一期定期获益-风险评估报告（PBRR）中，基于全球安全性数据，本品的获益风险特征仍然是获益大于风险。本品于中国上市至今，基于已收集到的安全性数据，尚未发现新的安全性风险。

五、创新性信息

创新程度	①贝林妥欧单抗是全球首个且唯一获批的CD3-CD19双特异性抗体，在双特异性T细胞衔接分子（BiTE）免疫平台下唯一的商业化药物；②贝林妥欧单抗经优先审评在国内上市；③获FDA“突破性疗法”认证，获医药和生物医疗行业的最高荣誉-“医药界的诺贝尔奖”盖伦奖。
应用创新	①适应人群广，适应于儿童、老年人群，不需要减量。②作为“即用”的标准化药物无需等待制备，尤其是对于疾病恶性程度高、进展迅速的前体B细胞急性淋巴细胞白血病患者来说，相比CAR-T应用更加便捷。③药物半衰期短，不良反应易控易管理，剂量调整灵活，严重血液学不良反应低，安全性更加可控。④适用于肝功能不好的患者，不增加肝静脉栓塞症（VOD）风险。
传承性（仅中成药填写）	无

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	①急性淋巴细胞白血病是儿童最常见的血液恶性肿瘤，1-4岁为发病高峰，复发或难治患者五年OS非常低，儿童用药保障意义重大；②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”原则描述	①保障儿童用药是保基本的重要部分，贝林妥欧单抗获批前，儿童和成人复发或难治患者无免疫治疗方案；②复发或难治成人患者3000人，儿童患者1700人，适应症患者人数少，基金影响有限；③本药当前价格已为全球最低；④我国台湾（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。
弥补目录短板描述	目录内无相同适应症、同作用机制、同治疗地位的药物：①贝林妥欧单抗是全球首个且唯一的CD3-CD19双特异性抗体；②国内唯一获批用于儿童复发或难治患者的免疫治疗药物，同时覆盖成人患者；③填补费城染色体阴性患者免疫治疗空白；④为费城染色体阳性TKI不耐受或耐药患者增加治疗方案（贝林妥欧单抗费城染色体阳性患者相关研究入组患者均为TKI伊马替尼耐药的患者），指南推荐贝林妥欧单抗与TKI联用方案。
临床管理难度描述	①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。②无临床滥用风险，潜在超说明书用药可能性小：CD19是急性淋巴细胞白血病免疫治疗的首选靶点，本药精准靶向CD3和CD19，复发或难治人群有明确临床指征。