

达雷妥尤单抗注射液 (兆珂®)

西安杨森制药有限公司

1. 调整医保支付范围 (新增适应症) :

- 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者。

2. 协议到期 (符合简易续约) :

- 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米和地塞米松联合用药治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者。
- 单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者, 患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。

申报幻灯目录

1

药品基本信息

- 基本信息
- 高危人群未满足需求

2

安全性优势

- 总体人群安全性优势
- 高危人群安全性优势

3

有效性优势

- 显著提升高危人群关键生存指标
- 快速起效，深度缓解，指南推荐

4

经济性优势

- 协议到期续约降价
- 新增适应症医保基金增量有限

5

创新性优势

- 双重作用机制及中国专利期
- 显著提升高危人群生存结局

6

公平性优势

- 弥补目录短板
- 提升公共健康获益
- 符合“保基本”原则
- 临床管理难度低

达雷妥尤单抗注射液申请医保新增适应症基本信息

基本信息

通用名	达雷妥尤单抗注射液		
注册规格	100mg/5ml/瓶, 400mg/20ml/瓶		
适应症	<p>(1) 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者。(新增)</p> <p>(2) 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米和地塞米松联合用药治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者。(目录内)</p> <p>(3) 单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者, 患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。(目录内)</p>		
用法用量	<p>推荐剂量为16mg/kg, 静脉输注,</p> <p>联合硼替佐米和地塞米松: 第1-9周, 每周一次给药, 第10-24周, 每3周给药一次, 自第25周起, 每4周给药一次 (全年共注射21次);</p> <p>联合硼替佐米、美法仑和泼尼松: 第1-6周, 每周一次给药, 第7-54周, 每3周给药一次, 自第55周起, 每4周给药一次 (全年共注射22次);</p> <p>单药或联合来那度胺和地塞米松: 第1-8周, 每周一次给药, 第9-24周, 每2周一次给药, 自第25周起, 每4周一次给药 (全年共注射23次) (详见说明书)</p>		
专利到期时间	2026年3月	参照药品	枸橼酸伊沙佐米胶囊
中国大陆首次上市时间	2019年7月	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无
全球首次上市时间及国家/地区	2015年11月, 美国	是否为独家	是

参照药品

建议参照药品为伊沙佐米

- ① 2021年首次医保谈判参照药品为伊沙佐米
- ② 达雷妥尤单抗和伊沙佐米, 在衰弱和体能状况一般患者, 受到同等优选推荐 (CACA指南) [1]
- ③ 伊沙佐米已在医保目录, 目录内一线治疗无同类型其他创新药品

与伊沙佐米对比

(两者各自一线RCT中位PFS月) [2]

伊沙佐米方案

(伊沙佐米+来那度胺+地塞米松)

35
HR 0.83, p=0.073

总体人群

达雷妥尤单抗方案

(达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松)

62
HR 0.55, p<0.0001

28

≥75岁人群

HR 0.87 (0.64-1.19)

54
HR 0.59 (0.44-0.79)

40

肾功能不全人群

HR 0.63 (0.45-0.87)

57
HR 0.55 (0.41-0.75)

24

细胞遗传学高危人群

HR 0.69 (0.51-0.94)

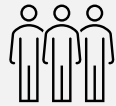
45
HR 0.57 (0.34-0.96)

Janssen | Johnson & Johnson

1. 中国多发性骨髓瘤及浆细胞疾病指南 - 中国抗癌协会

2. 62nd ASH #551: The Phase 3 TOURMALINE-MM2 Trial: Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (IRd) Vs Placebo-Rd for TransplantIneligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)

中国多发性骨髓瘤新发患者占总体患者约20%，高危人群临床未满足需求高



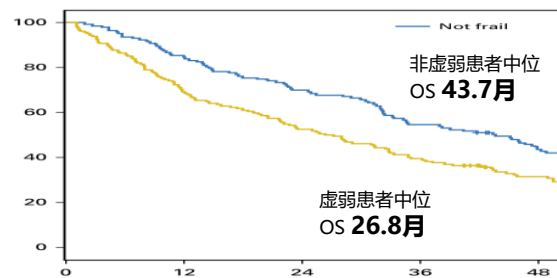
中国多发性骨髓瘤年发病患者人数约1.6万人，患病总人数约8万人，新发一线患者占现存患者约20%，远低于一线复发后的患者数量 (中国多发性骨髓瘤标化发病率为1.15/10万，标化患病率为5.68/10万) [1]

目录内缺乏一线治疗创新药 来改善75岁以上、虚弱、肾功能不全、细胞遗传学高危等患者疗效及耐受性

高危人群临床未满足需求高

老年/虚弱患者

常用一线方案停药率高，耐受性差，治疗结局不理想

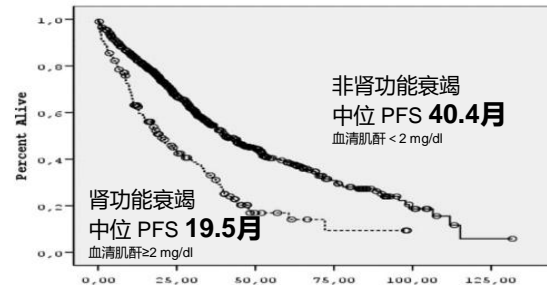


中位年龄76岁老年患者，虚弱患者中位OS远低于非虚弱患者

荷兰真实世界研究 (1998-2009年) [3]

肾功能不全患者

肾损是骨髓瘤死亡主要原因之一 常用药物需降低剂量

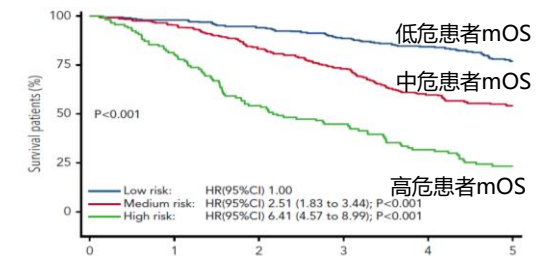


伊沙佐米，来那度胺，泊马度胺，美法仑需减量使用

纳入756新发患者回顾性分析 [4] 以及药品说明书

细胞遗传学高危患者

高危患者疾病进展快、生存期短



高危患者总体生存降低40%-100%

IFM评分定义的三类危险分层患者的总生存

1. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis Wang, S., Xu, L., Feng, J., Liu, Y., Liu, L., Wang, J., Liu, J., Huang, X., Gao, P., Lu, J., & Zhan, S. (2020). Frontiers in oncology, 9, 1513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>
2. SEER数据库 Myeloma-Cancer Stat Facts.
3. Mian HS, et al. JCO Clin Cancer Inform. 2018;2:CCI.18.00043.
4. Eleutherakis-Papaikovou V, et al. LeukLymphoma. 2007;48(2):337-341

达雷妥尤单抗安全性良好，长期可耐受，肾功能不全患者无需减量

总体人群 安全性

达雷妥尤单抗安全性良好，长期可耐受，三药联合方案未发现新的安全性事件，不良反应在抗肿瘤药物中常见，可防可控

► 技术审评报告 [1]

达雷妥尤单抗联合给药的不良反应在肿瘤治疗中较为常见，通过监测、对症治疗等可管控。

► 全球及亚洲临床研究

中位随访64.5个月，未发现新的安全性事件 (MAIA 临床三期研究) [2]

中位随访78.8个月，未发现新的安全性事件 (ALCYONE临床三期研究) [2]

亚洲人群研究中位随访12.3月，安全性与全球研究ALCYONE一致 (OCTANS亚洲人群研究) [3]

特殊人群 安全性



肾功能不全是多发性骨髓瘤最常见并发症之一，也是除疾病进展外缩短患者生命的最主要危险因素之一，约四分之一患者伴肾损 [4]

达雷妥尤单抗针对不同程度肾功能不全患者均**无需调整剂量**

机制	药物 [5]	轻度受损 CrCl > 60 ml/min	中度受损 CrCl 30-59 ml/min	重度受损 CrCl 15-29 ml/min	肾衰竭 CrCl < 15 ml/min	透析患者
CD38	达雷妥尤单抗	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整

1. 达雷妥尤单抗注射液 (JXSS2100015-16) - 申请上市技术审评报告

2. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study

3. Progression-free Survival Outcomes by Response Status for Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Pooled Subgroup Analysis of OCTANS and ALCYONE

4. Shi H, et al. Kidney Dis (Basel). 2016 Mar;1(4):235-40.

5. 药品说明书

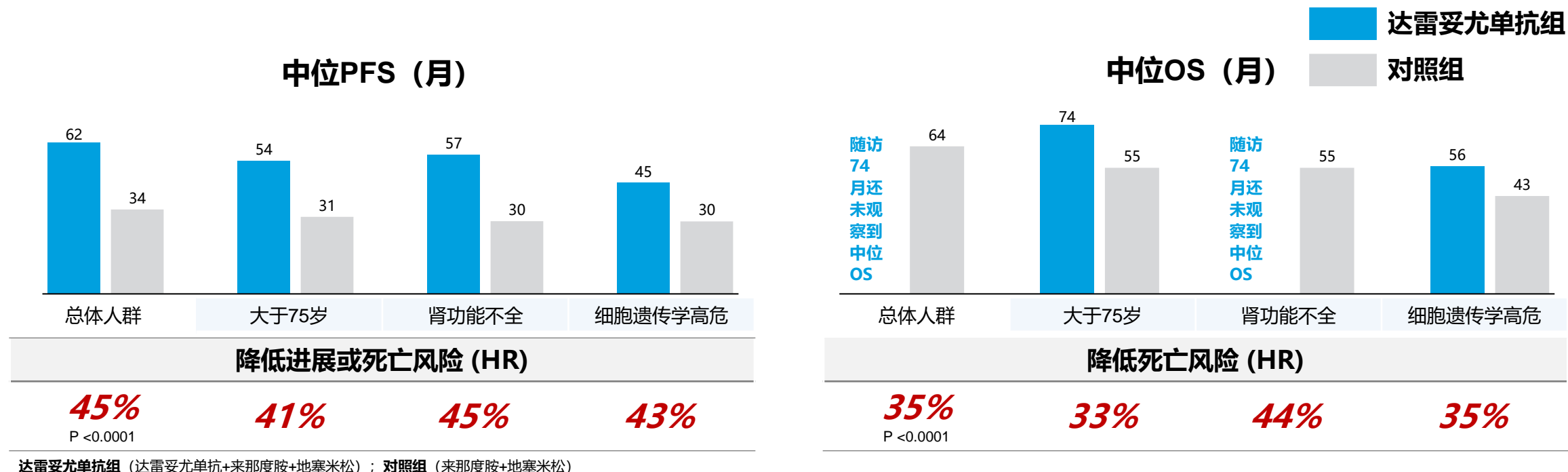
达雷妥尤单抗一线治疗实现目前最长生存获益：中位PFS超62个月，五年生存率66.7%，显著降低高危人群疾病进展或死亡风险，实现高危人群与全人群一致获益

国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

达雷妥尤单抗注射液
(JXSS2100015-16)技术评审报告

达雷妥尤单抗联合方案可以带来非常显著的临床获益。在3项随机III期研究PFS HR分别为0.5、0.43和0.56，这表明在不适合移植新诊断多发性骨髓瘤成年患者中，PFS显著改善，**疾病进展或死亡风险降低超过40%**，同时**不影响当前治疗方案的耐受性**。

达雷妥尤单抗显著提高高危患者获益^[1]



MAIA 研究显示^[1]

- 关键亚组分析显示，PFS中位随访64.5月 OS中位随访73.6月，**在≥75岁、肾功能不全、细胞遗传学高危患者亚组中，达雷妥尤单抗组较对照组均显著提高PFS和OS**
- 美国真实世界研究显示真实世界PFS的早期趋势与MAIA研究相似^[2]

1. Daratumumab (DARA) Lenalidomide_Dexamethasone (D-Rd) in Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)_ Key Subgroups of MAIA, presented at the 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 10-13, 2022.

2. Ming-Hui Tai, et al. 2021 ASH. POSTER 905

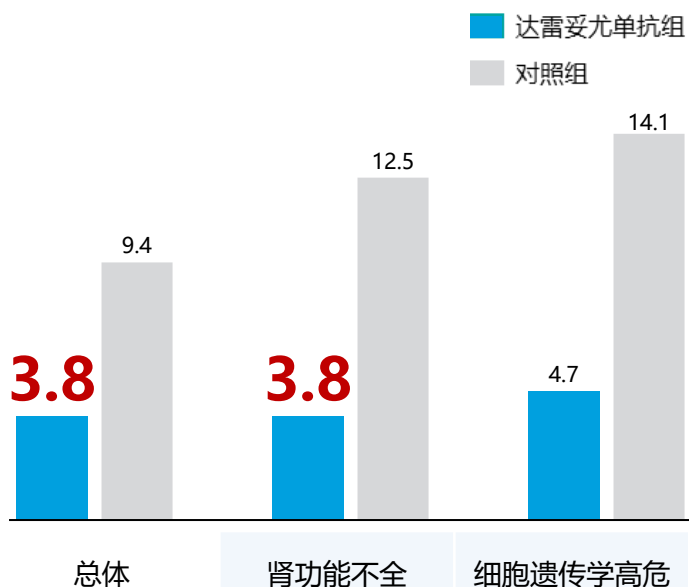
达雷妥尤单抗中位1个月起效，3.8个月达到非常好的血液学缓解 (≥VGPR) ，微小残留病变(MRD-)阴性率为对照组6倍，显著提升高危患者长期生存

快速起效^[1]

中位1.05月起效，3.8月达≥VGPR缓解

肾损患者缓解时间与总体人群无异

达到≥VGPR非常好血液学缓解的时间
(药物起效评估标准)

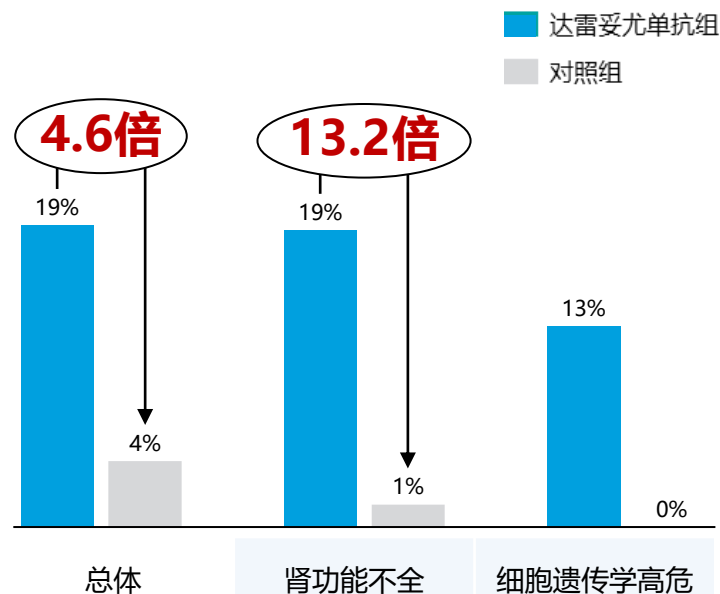


深度缓解^[2]

长期MRD阴性为对照组5倍

肾损和高危患者缓解深度显著提升

≥12个月MRD 微小残留病变阴性率
(MRD阴性与长期生存密切相关^[2])



达雷妥尤单抗组: 达雷妥尤单抗, 来那度胺, 地塞米松;
对照组: 来那度胺, 地塞米松

达雷妥尤单抗组: 达雷妥尤单抗, 来那度胺, 地塞米松;
对照组: 来那度胺, 地塞米松

国内外临床指南推荐

地区	指南名称	推荐等级
中国	中国多发性骨髓瘤诊治指南 2022	优选推荐
	CACA指南	首选推荐
美国	NCCN指南 (2023 V3)	首选方案 (最高级别)
	MAYO指南 (2023)	高危患者 优选推荐
欧洲	ESMO指南 (2021)	A级推荐 (最高级别)

1. Hartmut Goldschmidt et. 2022 DGHO. Time to Response, Duration of Response, and Patient-reported Outcomes (PROs) With Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients (pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Phase 3 MAIA Study
2. Katja Weisel et. 2023 European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting, Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study



全球首个国内唯一的抗CD38单抗，开启多发性骨髓瘤的免疫治疗；全新一代双重作用机制，达到深度血液学缓解，显著改善伴肾损患者的生存预后

全新一代“双重作用机制”

直接杀死骨髓瘤细胞并调节免疫

直接杀死骨髓瘤细胞

通过多种免疫介导的作用机制，诱导肿瘤细胞的快速凋亡



调节免疫

激活CD4+/CD8+T细胞，调节免疫微环境，实现持久深度缓解

- 长期微小残留病变(MRD-)阴性率为对照组5倍；中位PFS超62个月，五年生存率66.7%，实现目前最长生存获益；显著改善高危患者的生存预后；临床急需并填补空白。
- 注册分类：治疗用生物制品 3.1
- 专利有效期：2026年3月
- 特殊资格认定：一线适应症9个月加速通过CDE审评

国内外特殊资格认定

中国

优先审评

欧洲 加速审评

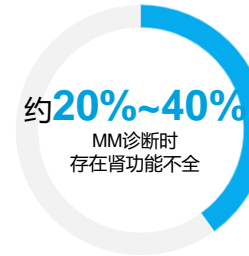
美国

突破性疗法、快速通道、孤儿药、优先审评资格

全球首个且唯一在中国上市的抗CD38单抗

可达深度血液学缓解，显著改善伴肾损患者的生存预后

- 肾功能不全为多发性骨髓瘤最常见并发症之一，也是缩短患者生命的危险因素^[1]



- 达雷妥尤单抗无需调整剂量，显著改善伴肾损患者的生存预后

研究	ALCYONE ^[2]	MAIA ^[3]
给药方案	达雷妥尤单抗+硼替佐米+美法仑+泼尼松 vs 硼替佐米+美法仑+泼尼松	达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松 vs 来那度胺+地塞米松
患者数	350 vs 356	364 vs 365
中位随访(月)	74.7	73.6
CrCl≤60ml/min亚组患者中位OS(月)	82.7 vs 48.1	随访74月还观察到中位OS vs 54.8
HR	0.54	0.56

1. Grzasko N, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Apr;15(4):187-98.
 2. 2022 ASH Poster 4561: Updated Analysis of the Phase 3Alcyone Study
 3. Daratumumab (DARA) Lenalidomide_Dexamethasone (D-Rd) in Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)_ Key Subgroups of MAIA, presented at the 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 10-13, 2022.

达雷妥尤单抗弥补目录内一线治疗不适合移植多发性骨髓瘤高危、老年、肾损等患者疗效有限的空白、提高患者生活质量、医保基金增量影响十分有限

弥补目录短板

- ① 多发性骨髓瘤近10年未有一线创新药物获批上市，达雷妥尤单抗填补目录空白^[1]，目录内**急需纳入一线创新药物**
- ② 目录内药物对**高危人群疗效有限**，生活质量差。达雷妥尤单抗实现**高危人群生存与生活质量同时显著获益**^[4]
- ③ 解决目录内**药物治疗多发性骨髓瘤合并肾损**治疗获益有限问题，肾损患者使用**无需减量**^[3]
- ④ 相对目录内一线治疗，达雷妥尤单抗微小残留病变持久阴性率高，**是高危患者的更优选择**^[2]

符合“保基本”原则

达雷妥尤单抗**中国医保价为全球最低**，纳入医保一线患者可负担，惠及更多中国患者
达雷妥尤单抗一线患者集中在高危人群；纳入医保后，医保基金增量十分有限

临床管理难度

全球上市8年，不良反应安全可控 肾功不全患者 无需减少剂量 患者依从性好 便于临床管理

1. 达雷妥尤单抗注射液 (JXSS2100015-16) -申请上市技术审评报告
2. Katja Weisel et. 2023 European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting, Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study
3. 药品说明书
4. Health-Related Quality of Life for Frail Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Daratumumab Lenalidomide and Dexamethasone_ Subgroup Analys