

2023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：瑞帕妥单抗注射液

企业名称：神州细胞工程有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-13 16:39:32	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因，单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治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)	瑞帕妥单抗注射液	医保药品分类与代码	XL01FAR123B002020182454 ; XL01FAR123B002030182454 ; XL01FAR123B002010182454
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	2类新药		
核心专利类型1	发明专利CN100494370C : 一种优化的单克隆抗体	核心专利权期限届满日1	2026-05
核心专利类型2	发明专利CN101058609B : 人源抗体及其表达	核心专利权期限届满日2	2026-05
核心专利类型3	发明专利CN104391114B : ELISA方法定量测定人血清中重组人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体浓度	核心专利权期限届满日3	2034-11
核心专利类型1	发明专利CN100494370C : 一种优化的单克隆抗体	核心专利权期限届满日1	2026-05
核心专利类型2	发明专利CN101058609B : 人源抗体及其表达	核心专利权期限届满日2	2026-05
核心专利类型3	发明专利CN104391114B : ELISA方法定量测定人血清中重组人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体浓度	核心专利权期限届满日3	2034-11
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	100mg (10ml) /瓶、500mg (50ml) /瓶、50mg (5ml) /瓶。		
上市许可持有人(授权企业)	神州细胞工程有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于国际预后指数(IPI)为0~2分的新诊断CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤(DLBCL)成人患者，应与标准CHOP化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) 联合治疗。		
说明书用法用量	本品应与CHOP化疗联合使用，推荐剂量为375mg/m ² BSA(体表面积)，每个化疗周期第1天给药。化疗药物应在本品应用后使用。至多治疗6个治疗周期(详见说明书)		
所治疗疾病基本情况	弥漫大B细胞淋巴瘤是成人最常见的淋巴瘤亚型，在中国，弥漫大B细胞淋巴瘤占有所有B细胞淋巴瘤的54%。近年来，发病率和死亡率呈现逐年增高趋势。抗CD20单抗联合化疗(CHOP)方案是目前治疗DLBCL的标准方案，能治愈~60%的初治患者，但仍有30%~40%的患者存在耐药和复发等问题，如何进一步提高DLBCL疗效是近年来的研究热点。		

中国大陆首次上市时间	2022-08	注册证号/批准文号	国药准字S20220024；国药准字S20220025；国药准字S20220026
全球首个上市国家/地区	中国	全球首次上市时间	2022-08
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	利妥昔单抗，原研产品为美罗华，2002年中国上市；国产有汉利康（2019），达伯华（2021），得利妥（2023），均收录在医保乙类目录。瑞帕妥单抗治疗优势：①采用中国人群最常见氨基酸序列，免疫原性更低；②疗效不劣于美罗华，且安全性更优，肺部炎症和间质性肺病发生率显著降低；③≥3级不良输血反应发生率更低，提高了治疗的耐受性；④减少医护人员处理不良反应的管理及治疗成本；⑤瑞帕妥单抗药物经济学研究证明，瑞帕妥单抗纳入医保后，可逐步降低医保基金支出。不足：①真实世界数据较少；②适应症单一。		
企业承诺书	↓ 下载文件 1企业承诺书.pdf		
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 2瑞帕妥单抗说明书.pdf		
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	↓ 下载文件 3安平希注册证.pdf		
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 瑞帕妥单抗注射液PPT1.pptx		
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	↓ 下载文件 瑞帕妥单抗注射液PPT2.pdf		



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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（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周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
利妥昔单抗注射液	是	100mg/10ml;500mg/50ml	2294.44	在弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中，美罗华应与CHO	年度费用	每年至多使用8个疗程	96722.1

P 化疗联合使用。推荐剂量为 375 mg/m² BSA，每个化疗周期的第一天使用。

参照药品选择理由：1、作用机制相同，主要适应症相同（DLBCL）；2、疗效明确，已纳入国家医保目录；3、NCCN指南弥漫大B淋巴瘤标准治疗方案；4、CSCO指南推荐品种；5、具备头对头临床研究证据

其他情况请说明：美罗华填报价格为除联盟集采价外，全国最低挂网价。疗程费用按照100mg与500mg基于市场份额加权平均价格计算，每疗程使用600mg；按说明书，美罗华治疗DLBCL至多使用8疗程/年。

联系人信息

联系人	桂超	联系电话	13910566985
-----	----	------	-------------

二、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗华
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	瑞帕妥单抗联合CHOP方案治疗DLBCL患者；ORR 94.5%，CR 70.5%；1年PFS 81.1%，3年OS 81.0% 主要终点本地与独立影像评估结果一致，在FAS和PPS人群中，试验组和对照组ORR率差的95%CI下限均高于非劣效界值。基于独立影像评价，两组1年PFS率和2年OS率均符合非劣效判断，支持两组方案6周期疗效非劣效性。此外，两组次要终点结果差异均无统计学意义。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 5瑞帕妥单抗3期临床试验.pdf
试验类型2	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗华
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	对治疗12周的总体疗效进行评估。已评估的59例受试者（SCT400组28例、美罗华组31例）中，在12周时多数（57例）受试者仍维持缓解状态，仅2例复发（SCT400组与美罗华组各1例），SCT400组与美罗华组12周总体疗效相当，差异无统计学意义（P=0.5792）。SCT400组与美罗华组的B细胞清除效果和肿瘤缓解情况相当。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 6瑞帕妥单抗2期临床试验.pdf
试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗华
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	瑞帕妥单抗联合CHOP方案治疗DLBCL患者；ORR 94.5%，CR 70.5%；1年PFS 81.1%，3年OS 81.0% 主要终点本地与

对主要临床结局指标改善情况	瑞帕妥单抗联合CHOP方案治疗DLBCL患者，ORR 94.5%，CR 70.5%，1年PFS 81.1%，5年OS 81.0%。主要终点与对照组的独立影像评估结果一致，在FAS和PPS人群中，试验组和对照组ORR率差的95%CI下限均高于非劣效界值。基于独立影像评价，两组1年PFS率和2年OS率均符合非劣效判断，支持两组方案6周期疗效非劣效性。此外，两组次要终点结果差异均无统计学意义。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 5瑞帕妥单抗3期临床试验.pdf
试验类型2	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗华
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	对治疗12周的总体疗效进行评估。已评估的59例受试者（SCT400组28例、美罗华组31例）中，在12周时多数（57例）受试者仍维持缓解状态，仅2例复发（SCT400组与美罗华组各1例），SCT400组与美罗华组12周总体疗效相当，差异无统计学意义（P=0.5792）。SCT400组与美罗华组的B细胞清除效果和肿瘤缓解情况相当。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 6瑞帕妥单抗2期临床试验.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	CSCO淋巴瘤诊疗指南（2022版&2023版）：瑞帕妥单抗是新型抗CD20单抗，推荐用于弥漫性大B细胞淋巴瘤的治疗，可联合CHOP方案治疗DLBCL。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 7瑞帕妥指南收录情况.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	CSCO淋巴瘤诊疗指南（2022版&2023版）：瑞帕妥单抗是新型抗CD20单抗，推荐用于弥漫性大B细胞淋巴瘤的治疗，可联合CHOP方案治疗DLBCL。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 7瑞帕妥指南收录情况.pdf

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	临床前结果和II期临床研究证实瑞帕妥单抗与美罗华PK等效性。基于两者高度相似性，接受非劣于利妥昔单抗的有效性可支持本品上市。III期临床试验结果显示，瑞帕妥单抗组与利妥昔单抗组独立影像评估CRR两组间差异为-5.2%，继续随访至1年时两组差异缩小至-3.2%，评估两组间差异仅为-0.6%。二组CRR差异无统计学意义也无临床意义。CRR两组间差距随时间有缩小的趋势，1年时组间差异的点值预期可高于根据MInT研究所得出的非劣效界值（约为-5%）。基于本研究中获得的1年PFS率和2年OS率，采用风险模型对长期PFS和OS数据进行拟合预测，进一步支持对于长期获益的预测：拟合3年PFS率（54.6% vs. 56.1%）、5年PFS率（36.5% vs. 38.2%）以及中位PFS（3.43年 vs. 3.59年）两组结果组间无显著差异，两组5年OS率分别为70.5% vs. 71.9%，10年生存率分别为49.7% vs. 51.7%，中位OS分别为9.9年 vs. 10.5年，说明S-CHOP组与R-CHOP组长期生存获益并无差异。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 8瑞帕妥单抗注射液申请上市技术审评报告.pdf
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	临床前结果和II期临床研究证实瑞帕妥单抗与美罗华PK等效性。基于两者高度相似性，接受非劣于利妥昔单抗的有效性可支持本品上市。III期临床试验结果显示，瑞帕妥单抗组与利妥昔单抗组独立影像评估CRR两组间差异为-5.2%，继续随访至1年时两组差异缩小至-3.2%，评估两组间差异仅为-0.6%。二组CRR差异无统计学意义也无临床意义。CRR两组间差距随时间有缩小的趋势，1年时组间差异的点值预期可高于根据MInT研究所得出的非劣效界值（约为-5%）。基于本研究中获得的1年PFS率和2年OS率，采用风险模型对长期PFS和OS数据进行拟合预测，进一步支持对于长期获益的预测：拟合3年PFS率（54.6% vs. 56.1%）、5年PFS率（36.5% vs. 38.2%）以及中位PFS（3.43年 vs. 3.59年）两组结果组间

无显著差异，两组5年OS率分别为70.5% vs. 71.9%，10年生存率分别为49.7% vs. 51.7%，中位OS分别为9.9年 vs. 10.5年，说明S-CHOP组与R-CHOP组长期生存获益并无差异。

《技术审评报告》原文（可节选）

[↓ 下载文件](#) 8瑞帕妥单抗注射液申请上市技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息

【主要不良反应】瑞帕妥单抗说明书的不良反应数据来自3项临床研究中接受瑞帕妥单抗单药或联合化疗治疗的300例非霍奇金淋巴瘤患者。说明书对特定的不良反应进行了描述：输液反应、感染、乙肝病毒再激活、血液系统不良反应等。（详见说明书）【禁忌】已知对本品及其他CD20单克隆抗体（包括利妥昔单抗）、鼠源蛋白和本品任何辅料过敏的患者禁用。【注意事项】为提高生物医药产品的可追溯性，应在患者文件中清晰记录（或说明）治疗产品的商品名和批号。【药物相互作用】尚无本品与其他药物相互作用的研究。具有人抗鼠抗体（HAMA）或人抗嵌合抗体（HACA）效价的患者在使用其他诊断性或治疗性单克隆抗体治疗时可能发生过敏或超敏反应。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

【不良反应监测】自2022年8月23日上市至2023年06月30日，约有2000例患者接受瑞帕妥单抗治疗。共有26例患者报告了75例次不良事件（AE），其中不良反应共53例次，基本为临床试验中观察到的并列入说明书的AE。仅有4例患者报告可疑相关的非预期的严重不良反应。上市后不良反应监测数据提示：瑞帕妥单抗治疗DLBCL的不良事件中未出现死亡报告。【警示语】输液反应注射本品可能导致严重的输液反应，应对患者进行密切监测。发生严重反应者应停止本品输液并对3~4级的输液反应提供药物治疗（请参阅【注意事项】和【不良反应】）。乙型肝炎病毒（HBV）再激活接受本品治疗的患者可能发生HBV再激活，在某些情况下导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡。治疗开始前应对患者进行HBV的筛选，治疗期间和治疗后进行监测。当出现HBV再激活时应停止本品及伴随药物的治疗（请参阅【注意事项】）。本品缺乏超过6个治疗周期的用药经验/安全性数据（请参阅【临床试验】）

相关报导文献

[↓ 下载文件](#) 9瑞帕妥三期临床文章.pdf

四、创新性信息

创新程度

瑞帕妥单抗为人鼠嵌合 IgG1 型抗 CD20 单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合，抗原结合位点和抗体可变区氨基酸序列与利妥昔单抗完全相同，恒定区序列选用中国人血细胞提取的最常见天然 IgG1 同种异型 G1m(1,17)，与利妥昔单抗重链氨基酸在 CH1 区第 219 位有 1 个氨基酸差异（V219A），瑞帕妥单抗为缬氨酸，利妥昔单抗为丙氨酸。两项国家“重大新药创制”，五项专利。

创新性证明文件

[↓ 下载文件](#) 10重大专项及企业关系证明.pdf

应用创新

瑞帕妥单抗通过结构优化，采用中国人最常见天然氨基酸序列，更适合中国人群，免疫原性更低，临床试验证实：3-4级输注反应较少、间质性肺炎发生率显著降低、肺部相关不良事件风险降低。可以有效减少不良反应导致的治疗中断，降低副反应管理的临床负担。特别对于肺功能较差的老年患者，间质性肺炎风险较大、输注反应好发的弥漫大B淋巴瘤患者，是一个更安全的用药选择。且本品与利妥昔单抗储运及使用方法一致，临床管理难度低。

应用创新证明文件

[↓ 下载文件](#) 11瑞帕妥单抗核心专利.pdf

传承性（仅中成药填写）

-

传承性证明文件

-

五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述

弥漫大B细胞淋巴瘤是成人最常见的淋巴瘤亚型，在中国，弥漫大B细胞淋巴瘤占有所有B细胞淋巴瘤的54%。近年来，发病率和死亡率呈现逐年增高趋势。据最新GBD（全球疾病负担）数据分析显示，2019年中国淋巴瘤：新发病例数101,422例（NHL 91,954例，HL 9,468例），死亡数47,019例（NHL 44,310例，HL 2,709例）

符合“保基本”原则描述

抗CD20单抗被NCCN、CSCO指南推荐为弥漫大B细胞淋巴瘤治疗基石方案，瑞帕妥单抗注射液：结构优化，安全升级，为自主创新的二类新药，临床研究证实，与原研药物美罗华头对头对比，疗效相当，安全性更优，有利于国产替代，进一步降低国家医保负担。

弥补目录短板描述

瑞帕妥单抗免疫原性更低，更适合中国人群。临床试验证实：3-4级输注反应较少、间质性肺炎发生率显著降低、肺部相关不良事件风险降低。可以有效减少不良反应导致的治疗中断，降低副反应管理的临床负担。特别对于肺功能较差的老年

年患者，间质性肺炎风险较大、输注反应好发的弥漫大B淋巴瘤患者，是一个更安全的用药选择。

临床管理难度描述

瑞帕妥单抗适应症更精准，便于医保经办机构审核管理，不易造成医保基金浪费；与利妥昔单抗临床使用方法一致，不增加临床管理难度。