

达妥昔单抗 β 注射液

(凯泽百[®])

百济神州（北京）生物科技有限公司

首个且唯一获批“初治高危”和“复发/难治性”神经母细胞瘤的GD2单抗，打破国内无药可用局面

产品基本信息

- **通用名：**达妥昔单抗β注射液
- **注册规格：**20mg(4.5ml)/瓶
- **说明书适应症（神经母细胞瘤，第二批罕见病目录病种）：**
 - 适用于治疗≥12月龄的高危神经母细胞瘤患者，这些患者既往接受过诱导化疗且至少获得部分缓解，并且随后进行过清髓性治疗和干细胞移植治疗；
 - 也适用于治疗伴或不伴有残留病灶的复发性或难治性神经母细胞瘤。在治疗复发性神经母细胞瘤之前，应采取适当措施使活动性进展性疾病保持稳定。
- **用法用量：**治疗需连续5个疗程，每个疗程35天。个体剂量基于体表面积计算，每个疗程的总剂量应为100 mg/m²。
- 中国大陆首次上市时间：2021/8/12
- 目前大陆同通用名药品上市情况：**无**
- 全国首个上市国家及上市时间：欧盟，2017/5/8
- 是否为OTC药品：否

建议参照药品：无

1. **唯一***获批“初治高危”和“复发/难治性”神经母细胞瘤的GD2单抗，**填补神经母细胞瘤免疫治疗药物空白**
2. 两个适应症均**无国家医保目录内药品**，国内上市的另一GD2单抗那西妥单抗仅获批限于伴骨/骨髓转移的复发/难治性神经母细胞瘤，且不在国家医保目录内
3. 临床试验为单臂或本品对照本品+IL-2

神经母细胞瘤为儿童恶性肿瘤，罕见病目录病种；本品为患者带来显著长期生存获益，帮助患者实现治愈可能

疾病基本情况

疾病介绍:

- 好发于儿童的颅外实体肿瘤，源于未分化的交感神经节细胞¹
- **第二批罕见病目录病种**
- 患者**总数**占儿童恶性肿瘤的**8%~10%**，**死亡**人数却占比高达**15%**^{1,2}；被称为**“儿童肿瘤之王”**

➤ **大陆地区发病率：** 7.72/100万 (0-14岁儿童)³

➤ **年发病患者总数：** 约2200例

未满足需求:

- 在不接受免疫治疗的情况下，高危患者5年EFS仅37.7%，5年OS仅48.9%⁴，复发和难治患者中位OS分别仅11.0和27.9个月⁵，**亟需有效方式提升高危和复发难治患者生存**

弥补未满足需求情况

- 达妥昔单抗β填补国内神经母细胞瘤免疫治疗空白，**为患者带来显著的长期生存获益**，可显著提高高危患者5年OS率14%⁶，复发患者4年OS率26%⁷
- 达妥昔单抗β**帮助患者实现治愈可能**，近60%高危用药患儿可实现5年无疾病进展/复发/死亡，重新回归学校和家庭⁸
- 达妥昔单抗β为**固定疗程用药**，只需在半年左右用药5个周期，即可实现长期获益

安全性良好，已有超7年临床使用经验，获批以来无安全警告、黑框警告、撤市信息

说明书收载的安全性信息

【不良反应】

- 常见不良反应为发热、疼痛，超敏反应、呕吐、腹泻、毛细血管渗漏综合征、贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症和低血压。

【注意事项】

- 禁忌急性3级或4级、或广泛性慢性移植物抗宿主病。
- 治疗期间注意监测超敏反应，疼痛，毛细血管渗漏综合征，眼部神经类疾病，周围神经病变，全身感染和血液学毒性。

【药物相互作用】

- 避免在给药期间至最后一个疗程后10周内接种疫苗。
- 不建议合并使用静脉注射免疫球蛋白。
- 不建议在首个疗程前2周到末个疗程后1周内进行皮质类固醇合并治疗，用于危及生命的病症除外。

药品不良反应监测情况

达妥昔单抗β于2017年5月8日于欧洲首次获批上市。2021年8月12日在中国获附条件批准上市。

药品上市后，**各国家或地区药监部门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2022年11月09日至2023年11月08日年度定期获益-风险评估报告中，对本报告周期内收到的安全性数据进行了评价。对已批准的适应症，**达妥昔单抗β的获益大于风险。**

基于本报告期内获得的安全性信息，达妥昔单抗β的安全性特征保持不变，无需更新风险管理计划中的当前风险。

对于初治高危患者，达妥昔单抗β生存获益明确，显著提升患者治愈潜能

基本信息

安全性

有效性

创新性

公平性

1 APN 311-302研究 (N=406):

无论是否联合IL-2，达妥昔单抗β均为高危神经母细胞瘤患者带来显著的生存获益

53% ~ 57%

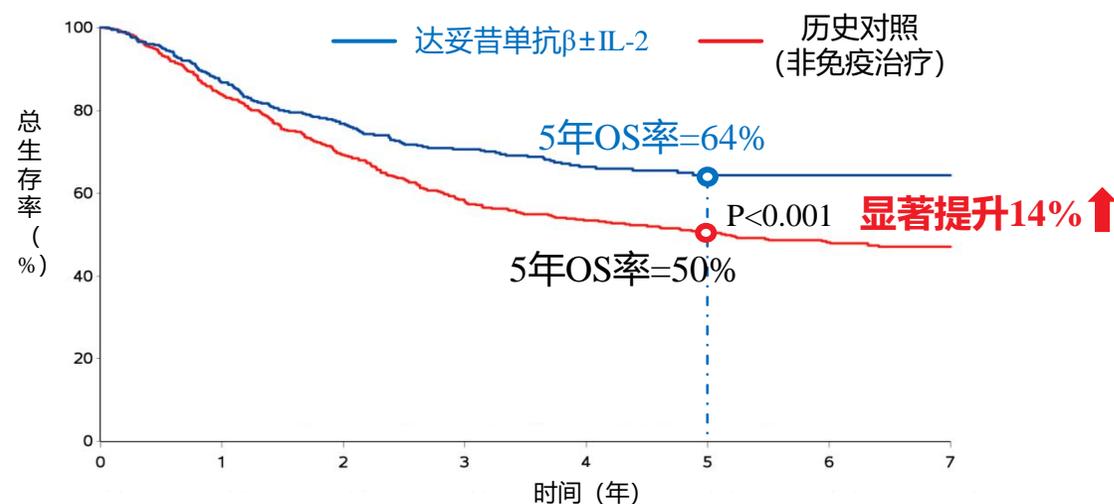
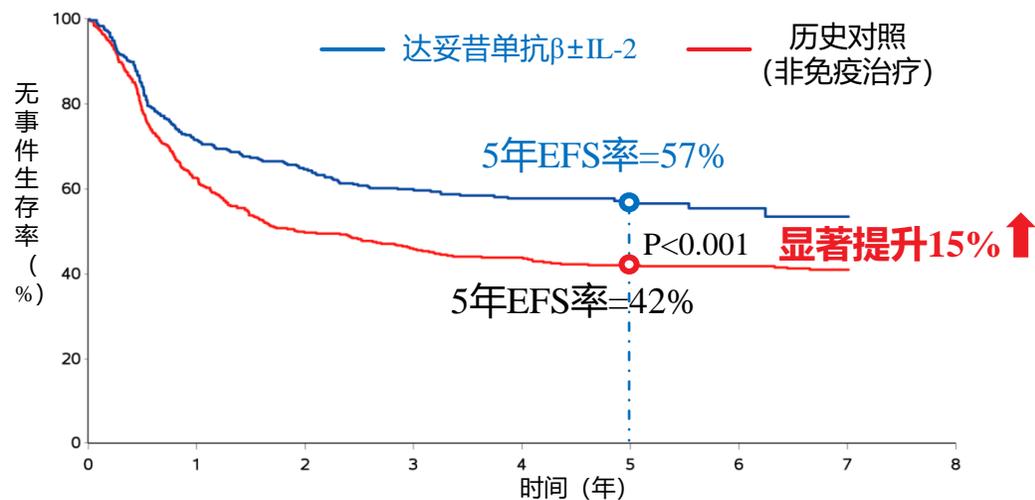
5年EFS率

62% ~ 63%

5年OS率

2 APN 311-302 vs. 历史对照研究 (N=844):

相比历史对照组，5年EFS率显著提升15%，5年OS率显著提升14%



缩写: IL-2, 白细胞介素-2

数据来源: 1. Ladenstein R, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1617-29; 2. Ladenstein R, et al. Cancers. 2020, 12, 309.

对于复发难治患者，达妥昔单抗β显著改善患者长期生存预后

基本信息

安全性

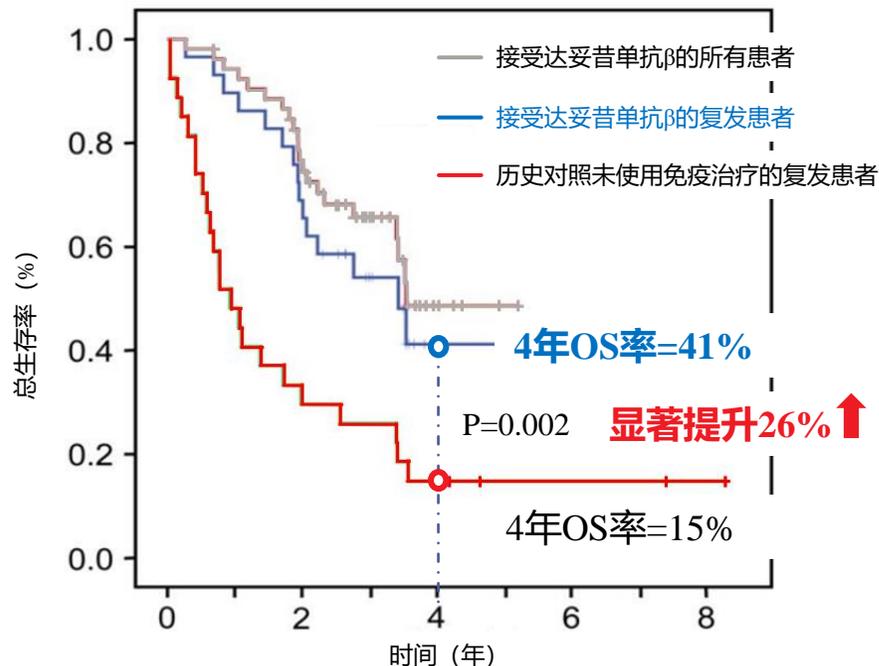
有效性

创新性

公平性

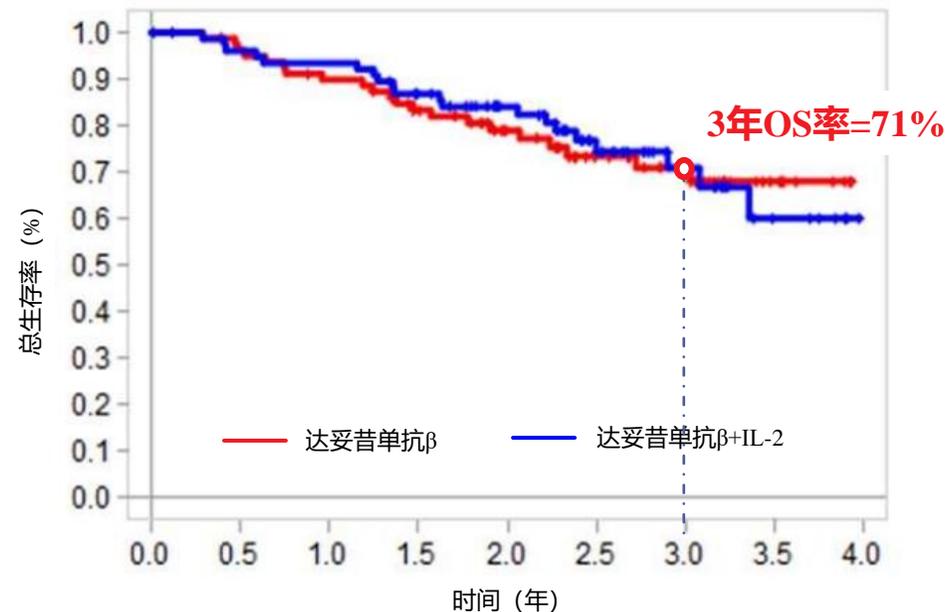
1 APN311-303研究 (N=53) :

- 在复发神经母细胞瘤患者中，相比历史对照组，达妥昔单抗β**显著提升患者4年OS率26%** (41% vs. 15%)



2 APN311-202 V3研究 (N=160) :

- 无论是否联合IL-2，达妥昔单抗β均可为复发及难治性神经母细胞瘤患者带来显著生存获益。患者使用达妥昔单抗β，**3年OS率和EFS率可高达71%和57%**



缩写: IL-2, 白细胞介素-2

数据来源: 1. Mueller I, et al. MABS. 2018; 10(1): 55-61; 2. Lode H, et al. Oral Presentation at ASCO 2019

达妥昔单抗β已被国内外权威推荐用于治疗高危和复发/难治性神经母细胞瘤

基本信息

安全性

有效性

创新性

公平性

技术审评报告

本品有效性描述:

- 对于高危神经母细胞瘤患者一线维持治疗，研究 APN311-302 中试验组 5 年 OS 率为 65%，历史对照组 5 年 OS 率为 50%。**两组之间 OS 差异具有统计学意义 (P<0.0001)，表现出本品免疫疗法的优势。**
- 多项针对复发/难治性神经母细胞瘤的临床研究，**证实本品在 ORR、EFS 和 OS 方面表现出显著的临床获益。**
- 我国高危神经母细胞瘤尚无有效的靶向治疗药物获批上市，多项境外临床试验证实**本品具有明确的临床获益**，可延长经过诱导化疗和干细胞移植患者的无进展生存期，并可降低复发难治患者的疾病进展或死亡风险。



作为联合用药，306 名患者接受该治疗而不接受接受 11×2 (其中 26 名接受单抗和联合化疗方案)。

关键性

本研究有效性见表 3。在研究中，所有患者均接受过至少 13 例至 35 例患者完全缓解与最佳治疗缓解，并具有可观测的 3 年 OS 率和 EFS。

表 3. 多中心对照研究结果

	APN311-302	APN311-302	APN311-302	APN311-302	APN311-302
人群	高危	高危	高危	高危	高危
OS	65%	65%	50%	50%	50%
EFS	75%	75%	55%	55%	55%
ORR	35%	35%	25%	25%	25%

2. 最具临床获益

临床评价:

1. 高危神经母细胞瘤一线维持治疗

APN311-302 研究是一项在高危神经母细胞瘤患者中进行的随机研究，随机、开放性、多中心对照试验，所有合格的患者均完成对比。

国内外临床指南/诊疗规范推荐

国内外指南均推荐达妥昔单抗β用于治疗高危和复发/难治性NB



《NCCN神经母细胞瘤临床实践指南 2024V1》

GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识 (2021 年版)

GD2 单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组

《2021版GD2抗体达妥昔单抗β治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识》



《2017版德国儿科肿瘤学与血液病学协会 (GPOH) 神经母细胞瘤诊断与治疗指南》



《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCG-NB-2021方案》

NICE National Institute for Health and Care Excellence

《达妥昔单抗β治疗神经母细胞瘤 (TA538) 》指南



《2015版英国与冰岛儿童癌症与白血病协作组织 (CCLG) 诊疗规范》

唯一同时覆盖初治高危和复发/难治性神经母细胞瘤的GD2单抗，填补国内神经母细胞瘤免疫治疗空白；固定疗程治疗，长期获益显著

机制创新：填补国内神经母细胞瘤免疫治疗的空白，患者生存获益显著

- 国内首个上市的GD2单抗，填补国内神经母细胞瘤免疫治疗的空白；
- 被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》，纳入CDE优先审评；
- GD2在神经母细胞瘤中100%特异性表达，是治疗神母的理想靶点；达妥昔单抗β非岩藻糖基化程度更高而带来更强的肿瘤杀伤作用，糖基化结构中不含α-半乳糖苷酶而降低过敏反应发生率和严重程度；
- **患者生存获益显著：提升高危患者5年EFS率和OS率至57%和64%，复发难治患者3年EFS率和OS率至57%和71%**

应用创新：唯一同时覆盖初治高危和复发/难治性NB两类适应症人群的GD2单抗，固定疗程治疗，长期获益

- 是目前全球唯一获批治疗“初治高危”和“复发/难治性”神经母细胞瘤两类适应症人群的抗GD2单抗，患者群体获益面更广；
- **固定仅需5个疗程的治疗方案，半年时间结束治疗，短期用药，长期获益；**
- 有效期长达36个月，且注射液配制后累计最长可储存10天，储存优势减少药物浪费

*唯一：截至2024年7月
缩写：GD2，双唾液酸神经节苷脂；CDE，药品审评中心；OS：总生存；EFS：无事件生存

提升患儿治愈潜能，填补目录空白；发病罕见，固定疗程非长期用药，基金影响可控

所治疗疾病 对公共健康的影响

- 高危神经母细胞瘤因异质性强、恶性程度高，被称为儿童肿瘤之王，儿童肿瘤的治疗目标是长期生存和治愈
- 本品可以**显著提高患儿的长期生存获益和治愈潜能，让患儿有更多机会回归家庭和校园，未来将为社会创造无限的价值**

符合“保基本”原则

- 达妥昔单抗β给患者带来治愈希望，是高危神母治疗的首选药物，也是神母患者最基本的保障需求
- 神经母细胞瘤发病罕见，已被列入《第二批罕见病目录》，纳入医保目录后对医保**基金影响极其有限**

弥补目录短板

- 国内首个上市的靶向GD2单抗，目前唯一获批“初治高危”和“复发/难治性”神经母细胞瘤两类适应症人群的免疫治疗药物
- 目录内无任何治疗神经母细胞瘤药物，**填补目录空白**，被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》

临床管理难度

- 临床适应症和处方条件明确，无临床滥用风险，不增加医保管理难度
- **固定疗程一次性用药，半年左右结束治疗，非长期用药**，不提高经办审核难度

为神经母细胞瘤患儿带来**治愈希望**，开启患儿无限未来，造福更多家庭

- ✓ 新一代的靶向GD2单抗，显著提升神经母细胞瘤患儿治愈潜能，填补国内神经母细胞瘤免疫治疗空白
- ✓ 唯一同时获批“初治高危”和“复发/难治性”神经母细胞瘤的GD2单抗
- ✓ 国内外权威推荐使用，被列入国家《第一批临床急需境外新药名单》
- ✓ 所治疗疾病恶性程度高，被称为“儿童肿瘤之王”。发病罕见，为**第二批罕见病目录病种**。规范诊疗后可治愈，可创造更多社会价值
- ✓ **固定疗程，非长期用药，基金影响可控**