

2024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：尼替西农口服混悬液

企业名称：合肥亿帆医药有限公司

申报信息

申报时间	2024-07-14 11:00:57	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024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，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024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。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024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》《第四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》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024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》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	尼替西农口服混悬液	医保药品分类与代码	-
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化学药品 5.1类		
核心专利类型1	含有尼替西农的液体药物组合物	核心专利权期限届满日1	2032-06
核心专利类型1	含有尼替西农的液体药物组合物	核心专利权期限届满日1	2032-06
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	90ml:0.36g		
上市许可持有人(授权企业)	Swedish Orphan Biovitrum International AB		
说明书全部适应症/功能主治	本品为一种羟苯丙酮双加氧酶抑制剂，结合酪氨酸和苯丙氨酸饮食限制，用于治疗成人和儿童酪氨酸血症I型 (HT-1)。		
说明书用法用量	本品对酪氨酸血症I型的治疗应由经验丰富的医生处方并指导患者使用。一旦诊断为酪氨酸血症I型，应尽快开始尼替西农治疗，以提高总体存活率，以免发生肝衰竭、肝癌和肾脏疾病等并发症。在使用本品治疗期间必须限制饮食中酪氨酸和苯丙氨酸摄入量。建议咨询有先天代谢缺陷儿童管理经验的营养师或医生，配制限制酪氨酸和苯丙氨酸的低蛋白饮食。用量：起始剂量 本品在成人及儿童的推荐起始剂量为1mg/kg/天，分两次口服。应根据患者具体情况调整剂量。剂量调整 根据患者的生化和/或临床反应进行个体化剂量调整。1. 监测血浆和/或尿液中琥珀酰丙酮浓度、肝功能参数、甲胎蛋白水平。2. 如果在开始尼替西农治疗4周后，血浆或尿液中仍可检测到琥珀酰丙酮，尼替西农剂量可增加至1.5mg/kg/天，分两次口服。基于所有生化指标评估，可能需要将剂量调整至最大日剂量2mg/kg。3. 如果生化结果良好(血浆和/或尿液中未检测出琥珀酰丙酮)，应仅根据体重增加而非血浆中酪氨酸水平调整剂量。4. 在治疗初期，当由每日给药两次调整为每日给药一次时，或患者情况恶化时，需更密切关注所有可获得的生化指标(如血浆和/或尿液中琥珀酰丙酮、尿液中5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)和红细胞胆色素原(PBG)合成酶活性)。5. 通过控制酪氨酸和苯丙氨酸饮食摄入维持血浆酪氨酸水平低于500μmol/L(见【注意事项】)。对于血浆酪氨酸水平高于500μmol/L的患者，应评估饮食酪氨酸和苯丙氨酸的摄入量。不必通过调整本品的剂量来降低血浆中酪氨酸浓度。维持方案 5岁及以上且体重≥20kg的患者，在给予稳定剂量至少4周后，血清和尿液中未检出琥珀酰丙酮的患者，每日口服本品1次(即每日1-2mg/kg)。特殊人群 在本品针对酪氨酸血症I型的临床研究中未纳入65岁及以上老年患者。目前对于老年人或有肝肾功能损害的患者，无特殊剂量建议。一般来说，老年患者的剂量选择应谨慎。用法 本品混悬液不需要稀释，直接通过口服给药注射器注入患者口中。提供1ml、3ml和5ml口服给药注射器，用于量取给药剂量，口服给药注射器的最小刻度分别为0.01ml、0.1ml和0.2ml。每次使用前都要用力摇匀。再次摇匀之前，本品可能出现固体饼状沉淀，上清液略带乳白色。摇匀后应立即给药。建议医护人员向患者讲解如何使用口服给药注射器，以确保服用的剂量正确。取药操作和清洗在首次使用前，应大力摇晃瓶子，因为在长期存放期间，颗粒会在瓶子底部沉淀结块。1. 从冰箱中取出药瓶，并在瓶子的标签上注明从冰箱取出的日期。2. 用力摇晃药瓶至少20秒，直到瓶子底部的沉淀物完全分散开(图A)。3. 用力向下按压并逆时针旋转，开启防儿童开启的螺旋盖(图B)。4. 打开的瓶子应直立放置在桌子上，并将适配器尽可能牢牢地插入瓶颈(图C)。用防儿童开启盖盖住药瓶。后续剂量取用 1. 用力摇晃药瓶至少5秒钟(图D)。2. 随后立即打开防儿童开启盖。3. 将口服给药注射器的柱塞向下推到底。4. 保持药瓶直立，将口服给药注射器从药瓶顶部稳稳插入适配器的孔中(图E)。5. 固定好口服给药注射器，小心地将药瓶倒置(图F)。6. 为取出规定的药物剂量，将口服给药注射		

器柱塞缓缓下拉，直到黑环的上沿对准剂量标志线（见图F）。如果您在口服给药注射器中观察到气泡，应向上推回柱塞直到气泡排出。然后将柱塞再次向下拉，直至黑环的上沿对准剂量标志线。7. 药瓶再次转为直立，并将口服给药注射器轻轻挤出。8. 立即口服药液（不加稀释），以避免在口服给药注射器中结块。缓慢推动柱塞以便吞咽，快速推注可能会导致窒息。9. 服用完毕后，应立即拧紧防儿童螺旋盖。适配器不可拆卸。10. 药瓶应储存在温度不超过25°C的环境中或冰箱中。清洗：立即用水清洗口服给药注射器。将针筒和柱塞分开，用水冲洗。甩掉多余的水份，让拆解后的口服给药注射器保持干燥，到下次取药时重新组装。另有2 mg、5 mg、10 mg和20 mg规格的胶囊剂，供需要的患者选择。食物不影响尼替西农口服混悬液的生物利用度，但与食物一起服用可降低吸收速率，从而降低给药间期血清浓度的波动。因此，推荐口服混悬液随餐服用。处理或使用药品前应采取的预防措施：口服给药注射器不应附针、静脉导管或任何其他非肠道给药装置。本品仅供口服。

所治疗疾病基本情况

酪氨酸血症I型是一种常染色体隐性遗传病，发病率为1/120000~1/100000。酪氨酸血症I型按发病年龄可分为急性型、慢性型和亚急性型，以肝脏、肾脏及神经系统受累为主要表现。急性型在生后数周内发病，未经治疗多在1岁内死亡，亚急性型和慢性型患者2年生存率可达74%~96%。未得到合理治疗的酪氨酸血症I型的患儿肝细胞癌的发病率为17%~37%，未被发现或未治疗的慢性型儿童大多在10岁以前死亡。

中国大陆首次上市时间

2023-02

注册号/批准文号

国药准字HJ20233126

该通用名全球首个上市国家/地区

瑞典

该通用名全球首次上市时间

2015-08

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

尼替西农胶囊，2021年上市，已纳入2023年医保目录谈判品种。HT-1患儿多在新生儿期及2岁以内婴幼儿期起病，目前已上市的尼替西农胶囊，新生儿及婴幼儿临床使用时存在吞咽困难等难题，口服混悬剂具有以下优势：1) 口服混悬液可精准量取给药，避免药物浪费；2) 草莓味，口感好，患儿接受度高；3) 方便婴幼儿吞服，提高父母和吞咽困难患儿的便利性和依从性。

企业承诺书

↓ 下载文件

企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件

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

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

尼替西农口服混悬液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

尼替西农口服混悬液PPT2.pptx

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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（3）肿瘤、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。
（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)
尼替西农胶囊	是	2mg/粒	36.46	起始剂 量本品 在成人 及儿童 的推荐 起始剂 量为1m g/kg/ 天, 口 服, 分 两次口 服。应 根据患 者具体 情况调 整剂量 维持方 案: 5岁 及以上 且体重 ≥20kg 的患者 在给予 稳定剂 量至少4 周后, 对于血 清和尿 液中未 检出琥 珀酰丙 酮者, 每日总 剂量可 一次口 服给药 (1-2m g/kg/ 天) 以 儿童20 kg体 重、最 大剂量2 mg/kg/ 天, 计 算365 天用药 年费用	年度费 用	罕见病 用药原 则上按3 65天用 药计算 年费用	266158

参照药品选择理由: 相同药物成分及适应症, 不同口服剂型

其他情况请说明: 尼替西农口服混悬液更适合低龄儿童精准给药, 不需要稀释, 直接通过口服给药注射器注入患者口中, 将完全避免打开胶囊计量难以拆分、口服困难。除了避免潜在的浪费外, 还将大大减轻父母等看护人员的时间负担。

二、有效性信息

试验类型1	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改善情况	NTBC研究结果证明尼替西农胶囊在长期存活率、不需肝移植的存活时间、肝功能衰竭的发生率、肝细胞癌发生率、卟啉样危象发生率方面的疗效均优于历史数据。其他次要疗效指标如肝、肾功能、血液系统等指标也有所改善。口服混悬液通过与胶囊剂型的生物等效性研究上市。
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 试验数据结果证明文件1.pdf
试验类型2	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改善情况	据欧洲一项跨度15年纳入315例患者的多中心研究，中位治疗时间11.2年(范围0.7~28.4年)；尼替西农的累积暴露量为3172.7患者年。通过新生儿筛查诊断的患者在中位年龄0.8个月时开始接受尼替西农治疗，而临床就诊的患者则为8.5个月。结果提示尼替西农长期治疗耐受性好，大多数患者在治疗过程中临床状况总体良好。肝、肾、眼、血液系统的不良事件发生率很低。
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 试验数据结果证明文件2.pdf
试验类型1	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改善情况	NTBC研究结果证明尼替西农胶囊在长期存活率、不需肝移植的存活时间、肝功能衰竭的发生率、肝细胞癌发生率、卟啉样危象发生率方面的疗效均优于历史数据。其他次要疗效指标如肝、肾功能、血液系统等指标也有所改善。口服混悬液通过与胶囊剂型的生物等效性研究上市。
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 试验数据结果证明文件1.pdf
试验类型2	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改善情况	据欧洲一项跨度15年纳入315例患者的多中心研究，中位治疗时间11.2年(范围0.7~28.4年)；尼替西农的累积暴露量为3172.7患者年。通过新生儿筛查诊断的患者在中位年龄0.8个月时开始接受尼替西农治疗，而临床就诊的患者则为8.5个月。结果提示尼替西农长期治疗耐受性好，大多数患者在治疗过程中临床状况总体良好。肝、肾、眼、血液系统的不良事件发生率很低。
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 试验数据结果证明文件2.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国《罕见病诊疗指南（2019年版）》推荐意见：“一旦诊断酪氨酸血症 I 型(HT-1)，应尽快开始NTBC（尼替西农）治疗”
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	↓ 下载文件 临床指南诊疗规范推荐情况1.pdf

资料须同时提供原文及中文翻译件)	
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国《酪氨酸血症 I 型诊疗指南：美国和加拿大共识小组评论和建议》推荐意见：一旦新生儿筛查确诊或临床表现怀疑为HT-1，应立即开始使用NTBC（尼替西农）治疗”
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 临床指南诊疗规范推荐情况2.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国《罕见病诊疗指南（2019年版）》推荐意见：一旦诊断酪氨酸血症 I 型(HT-1)，应尽快开始NTBC（尼替西农）治疗”
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 临床指南诊疗规范推荐情况1.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国《酪氨酸血症 I 型诊疗指南：美国和加拿大共识小组评论和建议》推荐意见：一旦新生儿筛查确诊或临床表现怀疑为HT-1，应立即开始使用NTBC（尼替西农）治疗”
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 临床指南诊疗规范推荐情况2.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	NTBC研究结果证明尼替西农胶囊在长期存活率、不需肝移植的存活时间、肝功能衰竭的发生率、肝细胞癌发生率、卟啉样危象发生率方面的疗效均优于历史数据。其他次要疗效指标如肝、肾功能、血液系统等指标也有所改善。口服混悬液通过与胶囊剂型的生物等效性研究上市。尼替西农口服混悬液为罕见病用药，具有明确的临床需求，目前已在全球多个国家/地区获批上市，其中在日本及中国台湾获批的适应症及用法用量与欧美一致，尚未发现显著影响本品有效性及安全性的种族敏感性因素
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 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	NTBC研究结果证明尼替西农胶囊在长期存活率、不需肝移植的存活时间、肝功能衰竭的发生率、肝细胞癌发生率、卟啉样危象发生率方面的疗效均优于历史数据。其他次要疗效指标如肝、肾功能、血液系统等指标也有所改善。口服混悬液通过与胶囊剂型的生物等效性研究上市。尼替西农口服混悬液为罕见病用药，具有明确的临床需求，目前已在全球多个国家/地区获批上市，其中在日本及中国台湾获批的适应症及用法用量与欧美一致，尚未发现显著影响本品有效性及安全性的种族敏感性因素
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 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	尼替西农进行了一项207例国际多中心、开放标签、非对照临床研究。研究中报告的最常见不良反应为血小板减少、白细胞减少和视觉系统病症，包括结膜炎、角膜混浊、角膜炎和畏光。没有患者因药物不良反应而停止治疗。在开放标签、非对照临床研究中，不考虑因果关系评估，报告少于1%的不良事件包括：贫血、白细胞增多、紫绀、低血糖、视网膜疾病、支气管炎、呼吸功能不全、红斑疹等。上市后药物不良反应：神经系统疾病：认知功能障碍、学习困难。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	尼替西农已在日本和中国台湾上市，批准的适应症及用法用量与欧美一致，上市后数据未发现本品的获益风险发生明显变化，考虑人种差异导致的有效性和安全性差异风险较低。本品安全性主要以儿科人群为基础，因为一旦确诊为遗传性酪氨酸血症1型（HT-1），应立即开始接受尼替西农治疗。从临床研究和上市后的数据来看，没有迹象表明该药物的安全性在儿科人群的不同亚群中存在差异，或与成人患者的安全性存在差异。经检索，未发现各国家5年内发布的有关本产品致残致畸、安全性警告、黑框警告、撤市信息等
相关报导文献	↓ 下载文件 安全性相关报道文献.pdf

四、创新性信息

创新程度	原研原装进口新药，以化学药品5.1类获批上市。获得“含有尼替西农的液体药物组合物”发明专利，专利号：ZL 2012 8 0030236.9，专利期至2032年6月。与尼替西农胶囊相比，尼替西农口服混悬液的中位Tmax提前约3小时，更高效。
创新性证明文件	↓ 下载文件 创新性证明文件.pdf
应用创新	相较于胶囊，口服混悬剂是低龄儿童适宜剂型，依从性高，更适合婴幼儿服用。尼替西农口服混悬液不需要稀释，直接通过口服给药注射器注入患者口中。口服给药注射器可精准控制给药剂量，最小刻度分别为0.01ml、0.1ml和0.2ml。口服混悬剂将完全避免打开胶囊并煞费苦心地测量其药物剂量的需要。除了避免潜在的浪费外，预计这将大大减轻父母、看护人和医疗保健专业人员的时间负担。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 应用创新证明文件.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	酪氨酸血症 I 型是儿童高度致死性疾病，多在新生儿期及2岁以内婴幼儿期起病。在尼替西农上市批准前，患儿多由肝衰竭并发症早期夭折。尼替西农治疗后，患儿出现肝或肾脏并发症的风险降低，可显著提高酪氨酸血症 I 型患者的存活率和生命质量。
符合“保基本”原则描述	尼替西农是目前治疗酪氨酸血症 I 型唯一有效药物，填补国内临床药物的空白，挽救中国酪氨酸血症 I 型患者生命，具有重要临床和社会意义。我国年发病患者总数少，按2023年出生人口902万人计算，年发病患者总数约75人（按新生儿发病率1/120000），对医保基金影响小。若本品能列入医保目录将有效保障酪氨酸血症 I 型患者急切用药需求。
弥补目录短板描述	HT-1患儿多在新生儿期及2岁以内婴幼儿期起病，对低龄儿童友好的适宜剂型非常重要。尼替西农是国内急需药物，尽管目录内已有尼替西农胶囊，口服混悬剂有效填补药品目录内低龄儿童适宜剂型空白
临床管理难度描述	①本品适应症单一明确，治疗成人和儿童酪氨酸血症 I 型（HT-1）。临床确诊应进行生化检测和基因检测等，误诊率极低。②本品属于罕见病用药，按照《药品注册证书》要求：本品在三甲医院应用，应用医院需提前备案以及对处方医生进行培训，用药患者需严格登记及追踪。基于患者误诊率极低以及需对患者进行严格跟踪，临床滥用风险低。