

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： 贝前列素钠缓释片

企业名称： 深圳万乐药业有限公司

申报信息

申报时间	2024-07-10 14:42:54	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)	贝前列素钠缓释片	医保药品分类与代码	XB01ACB040A010010184364
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	化合物专利	核心专利权期限届满日1	2007-01
核心专利类型2	缓释剂剂专利	核心专利权期限届满日2	2020-01
核心专利类型3	用途专利	核心专利权期限届满日3	2016-02
核心专利类型1	化合物专利	核心专利权期限届满日1	2007-01
核心专利类型2	缓释剂剂专利	核心专利权期限届满日2	2020-01
核心专利类型3	用途专利	核心专利权期限届满日3	2016-02
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	60μg		
上市许可持有人(授权企业)	Toray Industries, Inc.		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于治疗WHO功能分级I级-III级的肺动脉高压(PAH, WHO第1组)的患者,以改善患者的运动能力。		
说明书用法用量	通常情况下,成人的初始剂量为每日120μg,分2次口服(早餐后和晚餐后)。根据症状(不良反应)的情况,逐渐增加剂量。可根据患者的症状和耐受性等调整剂量,每日的最大剂量为360μg,分2次口服(早餐后和晚餐后)。		
所治疗疾病基本情况	肺动脉高压(PAH)是由多种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰竭甚至死亡。PAH目前仍然是一个无法治愈的、渐进的并且最终致命的疾病,预后差。欧洲数据显示,PAH发病率为5-10/百万年,以此推测中国大陆年发病率患者总数为7000-14000人(以14亿人口计算)		
中国大陆首次上市时间	2022-07	注册证号/批准文号	国药准字HJ20220067
该通用名全球首个上市国家/地区	日本	该通用名全球首次上市时间	2007-10
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用	前列环素通路药物目前有司来帕格(2018年上市,2020年纳入医保),曲前列尼尔(2020年上市,2023年纳入医		

药品上市情况	保)。贝前列素钠缓释片与曲前列尼尔同属于前列腺素类似物，相较于曲前列尼尔静脉/皮下给药，贝前列素钠缓释片口服给药更方便，适合患者院外长期使用。司来帕格属于IP受体激动剂，规格多，剂量滴定过程复杂，相较于司来帕格，贝前列素钠缓释片规格单一（60μg），三段式滴定（120-240-360μg）更简单方便，患者更易接受。
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 贝前列素钠缓释片说明书扫描件盖章.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 贝前列素钠缓释片药品注册证书及分包装备案截图.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 贝前列素钠缓释片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 贝前列素钠缓释片PPT2.pptx

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)
司来帕格	是	(1) 0.2 mg (2) 0.4 mg (3) 0.6 mg (4) 0.8 mg (5) 1.0 mg (6) 1.2 mg (7) 1.4 mg (8) 1.6 mg	47.03	剂量范围从0.2 mg、每日两次，到1.6 mg、每日两次（个体化维持剂量）。推荐起始剂量为0.2 mg，每日两次，大约间隔12小时。之	年度费用	-	15919 8.4

后以0.2 mg、每日两次的幅度增加剂量，通常每周增加一次。

参照药品选择理由：1) 两者的适应症相似；2) 两者均为前列环素途径的靶向药物；3) 两者的给药方式均为口服；4) 波生坦、西地那非等治疗肺动脉高压的靶向药和贝前列素钠缓释片作用途径不同，故与贝前列素钠缓释片没有可比较性

其他情况请说明：-

二、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改善情况	本品给药 12 周后，所有受试者与基线相比，六分钟步行距离较基线增加 33.4m，I-PAH（特发性肺动脉高压）人群增加 14.4m，C-PAH（结缔组织病伴发肺动脉高压）人群增加 58.5m，平均肺动脉压下降 2.8mmHg，PAH 相关的多项症状也有所改善。
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 贝前列素钠缓释片临床2期论文-原文加翻译.pdf
试验类型2	其他
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	考察了本品短期（85 天）及长期（1 年）的安全有效性，结果显示，85天的改善率为 35.1%（240/683 例），1年的改善率为36.9 %125/339 例）。85天的恶化率为 3.1%（21/683例），1年的恶化率为10.6%（36/339 例）。用于生存分析的受试者有 968 例，本品给药开始后 1 年生存率为 90.8%，2 年生存率为82.8%，3 年生存率为 77.7%。
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 贝前列素钠缓释片再审查报告书-原文加翻译.pdf
试验类型3	其他
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	使用本品后1~5年的生存率分别为：1年：91.5%，2年：86.1%，3年：81.8%，4年：76.2%，5年：73.4%
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 贝前列素钠缓释片5年生存预后的最终报告-原文加翻译.pdf
试验类型4	其他
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	PAP (肺动脉压力)降低的均值(mmHg) : 贝前列素钠缓释片 : -2.8mmHg , 司来帕格 : -1.7mmHg , 与司来帕格相比, 贝前列素钠缓释片可使PAP降低更多
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 降低肺动脉压力的现代疗法综述-松原教授原文加翻译.pdf
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改善情况	本品给药 12 周后, 所有受试者与基线相比, 六分钟步行距离较基线增加 33.4m, I-PAH (特发性肺动脉高压) 人群增加 14.4m, C-PAH (结缔组织病伴发肺动脉高压) 人群增加 58.5m, 平均肺动脉压下降 2.8mmHg, PAH 相关的多项症状也有所改善。
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 贝前列素钠缓释片临床2期论文-原文加翻译.pdf
试验类型2	其他
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	考察了本品短期 (85 天) 及长期 (1 年) 的安全有效性, 结果显示, 85天的改善率为 35.1% (240/683 例), 1年的改善率为36.9 %125/339 例)。85天的恶化率为 3.1% (21/683例), 1年的恶化率为10.6% (36/339 例)。用于生存分析的受试者有 968 例, 本品给药开始后 1 年生存率为 90.8%, 2 年生存率为82.8%, 3 年生存率为 77.7%。
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 贝前列素钠缓释片再审查报告书-原文加翻译.pdf
试验类型3	其他
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	使用本品后1~5年的生存率分别为 : 1年 : 91.5% , 2年 : 86.1% , 3年 : 81.8% , 4年 : 76.2% , 5年 : 73.4%
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 贝前列素钠缓释片5年生存预后的最终报告-原文加翻译.pdf
试验类型4	其他
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	PAP (肺动脉压力)降低的均值(mmHg) : 贝前列素钠缓释片 : -2.8mmHg , 司来帕格 : -1.7mmHg , 与司来帕格相比, 贝前列素钠缓释片可使PAP降低更多

<p>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）</p>	<p>↓ 下载文件 降低肺动脉压力的现代疗法综述-松原教授原文加翻译.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> <p>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）</p>	<p>2017版日本肺高血压症治疗指南推荐口服贝前列素钠用于：. NYHA/WHO III级患者（推荐等级：IIb，证据级别:B）NYHA/WHO I-II,IV级患者（推荐等级：IIb，证据级别:C）注：指南未区分贝前列素钠常规或缓释片剂</p> <p>↓ 下载文件 日本肺高压指南介绍章节加翻译.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> <p>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）</p>	<p>2022版ESC/ERS肺动脉高压诊治指南，在成人治疗肺动脉高压药物中，前列环素类似物口服药物包括贝前列素钠缓释片，剂量是每天2次，每次60μg，最大耐受剂量可用到每天2次，每次180μg</p> <p>↓ 下载文件 ESC指南介绍章节加翻译.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> <p>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）</p>	<p>2017版日本肺高血压症治疗指南推荐口服贝前列素钠用于：. NYHA/WHO III级患者（推荐等级：IIb，证据级别:B）NYHA/WHO I-II,IV级患者（推荐等级：IIb，证据级别:C）注：指南未区分贝前列素钠常规或缓释片剂</p> <p>↓ 下载文件 日本肺高压指南介绍章节加翻译.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> <p>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）</p>	<p>2022版ESC/ERS肺动脉高压诊治指南，在成人治疗肺动脉高压药物中，前列环素类似物口服药物包括贝前列素钠缓释片，剂量是每天2次，每次60μg，最大耐受剂量可用到每天2次，每次180μg</p> <p>↓ 下载文件 ESC指南介绍章节加翻译.pdf</p>
<p>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</p>	<p>贝前列素钠普通片剂和本品完成的系列临床研究显示，其可改善 PPH 和 CPH 的血流动力学参数，增加六分钟步行距离，PAH相关的多项症状也有所改善。上市后研究结果显示，将普通片剂更换为本品后，在有效性上未发现显著的变化。上市后病例生存随访研究结果显示，与没有治疗的受试者相比，本品有助于改善 PAH 的生命预后，增加长期生存率。但是，贝前列素钠普通片剂和本品的关键临床研究也存在一定的局限性，均为非对照的开放标签研究，且样本量较小，但是，上述临床研究开展时间较早，开放标签设计也可提供一定程度的有效性证据，且日本监管机构在 2015 对本品进行再评价时，已考察了更大样本量和更长时间的疗效数据，支持本品的有效性。申请人拟开展一项随机、双盲、安慰剂对照的上市后研究，可进一步验证本品用于中国 PAH 人群的安全有效性。可结合本品安全性特征进一步评估获益/风险。</p>
<p>《技术审评报告》原文（可节选）</p>	<p>↓ 下载文件 贝前列素钠缓释片申请上市技术审评报告.pdf</p>
<p>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</p>	<p>贝前列素钠普通片剂和本品完成的系列临床研究显示，其可改善 PPH 和 CPH 的血流动力学参数，增加六分钟步行距离，PAH相关的多项症状也有所改善。上市后研究结果显示，将普通片剂更换为本品后，在有效性上未发现显著的变化。上市后病例生存随访研究结果显示，与没有治疗的受试者相比，本品有助于改善 PAH 的生命预后，增加长期生存率。但是，贝前列素钠普通片剂和本品的关键临床研究也存在一定的局限性，均为非对照的开放标签研究，且样本量较小，但是，上述临床研究开展时间较早，开放标签设计也可提供一定程度的有效性证据，且日本监管机构在 2015 对本品进行再评价时，已考察了更大样本量和更长时间的疗效数据，支持本品的有效性。申请人拟开展一项随机、双盲、安慰剂对照的上市后研究，可进一步验证本品用于中国 PAH 人群的安全有效性。可结合本品安全性特征进一步评估获益/风险。</p>

三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	国外II期临床数据显示，主要不良反应包括：头痛、颜面潮红、潮热、恶心、疲倦感、腹泻、心悸和腹痛等。从上市前至上市后持续进行的临床试验、使用结果调查以及上市后临床试验的总病例数 1002 例中，有 170 例（17.0%）发生不良反应（包括临床检查值异常），其中主要的不良反应包括：头痛、腹泻、AST 升高、潮热、ALT 升高、颜面潮红等。关于禁忌、注意事项以及药物相互作用等请参加本品说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	近5年间（2019.7-2024.6）日本收集到的不良反应报告6例（12件不良反应）。具体表现为头痛3件、恶心2件、过敏反应、意识改变状态、脑出血、高二氧化碳血症、肺出血、注入部位红斑及疼痛（与其他药物联用）各1件。其中，严重不良反应为过敏反应、意识改变状态、脑出血、高二氧化碳血症、肺出血各1件，转归均无死亡。另外，该期间没有安全性警告、黑框警告、退出市场的相关信息。
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	本品为世界上首个前列环素类似物口服缓释制剂。2018年5月，国家发布第一批罕见病目录（含特发性肺动脉高压）。2019年5月，国家药监局药品审评中心发布第二批临床急需境外新药名单，贝前列素钠缓释片列入其中。在安全性与有效性被当局认可的前提下，2022年7月贝前列素钠缓释片获得进口注册批件，免临床研究上市。2023年8月，被列入化学仿制药参比制剂目录（第七十二批），认定为国内上市的原研进口药品。
创新性证明文件	↓ 下载文件 第一批罕见病目录第二批临床急需境外新药72批参比制剂目录.pdf
应用创新	创新剂型：贝前列素钠缓释片具有独特的组成成分和缓释系统，通过添加能够快速形成水凝胶的辅料，使得药物的稳定缓慢释放成为可能。另外，本品还具有药代动力学优势：缓释制剂可维持平稳的血药浓度，延缓Cmax上升，减少给药次数，提高服药依从性。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 缓释系统论文加药代动力学优势.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	1、做好罕见病防治工作对于提升全民健康水平、建设健康中国具有重大意义，有效防控罕见病是建设健康中国的重要组成部分。特发性肺动脉压是首批罕见病目录中的疾病类型（第54种），贝前列素钠缓释片进口医保符合建设健康中国的需求 2、贝前列素钠缓释片能够显著改善肺动脉压患者症状，提升肺动脉压患者的生存率，甚或回归本工作岗位，降低了家庭和社会的负担
符合“保基本”原则描述	1、贝前列素钠缓释片主要用于肺动脉压(PAH, WHO第1组)的治疗，该疾病为罕见病，适口群有限，加口医保后也不会带来指数级的销量增口 2、贝前列素钠缓释片前年治疗费口为72270元，司来帕格口的年治疗费口为198414元（按照每种药物每天最大耐受剂量计算），贝前列素钠缓释片的年治疗费口低于司来帕格
弥补目录短板描述	1、弥补了治疗肺动脉高压医保目录内，前列环素途径药物中，无口服前列环素类似物的短板。2、弥补了肺动脉高压WHO心功能分级I级患者，无前列环素途径药物可用的短板（司来帕格片适应症仅涵盖心功能II-III级患者）
临床管理难度描述	1、随着国家近年来对罕见病的逐步重视，肺动脉压越来越受到临床的关注，医口对肺动脉压诊疗意识提口，漏诊误诊口率降低。2、贝前列素钠缓释片口药过程必须在医口的监管下并获得专业的指导，适应症明确具体，不存在临床滥用的可能。3、充分证据支持药品使用安全有效，严重不良事件发生率极低，临床管理无难度