

# 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： 重组人凝血酶

企业名称： 苏州泽璟生物制药股份有限公司

## 申报信息

申报时间	2024-07-13 13:18:08	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)	重组人凝血酶	医保药品分类与代码	XB02BCC176T002010181829
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	治疗用生物制品		
核心专利类型1	一种CHO细胞中重组糖蛋白高水平表达的载体系统pGN	核心专利权期限届满日1	2029-06
核心专利类型2	一种重组人凝血酶在动物细胞内的高效表达和生产方法	核心专利权期限届满日2	2031-03
核心专利类型1	一种CHO细胞中重组糖蛋白高水平表达的载体系统pGN	核心专利权期限届满日1	2029-06
核心专利类型2	一种重组人凝血酶在动物细胞内的高效表达和生产方法	核心专利权期限届满日2	2031-03
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	5000IU/支		
上市许可持有人(授权企业)	苏州泽璟生物制药股份有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于成人经标准外科止血技术(如缝合、结扎或电凝)控制出血无效或不可行,促进手术创面渗血或毛细血管和小静脉出血的止血。		
说明书用法用量	严禁注射使用。仅用于出血组织的表面。本品用量取决于出血创面的大小、创面数量以及使用的方法。使用前每支用5ml无菌生理盐水溶解成1000IU/ml的重组人凝血酶溶液,本品应新鲜配制,如果不能立即使用,在2~25℃贮存不超过4小时。进行复溶等操作时应采用无菌操作。		
所治疗疾病基本情况	随着外科手术的广泛开展,手术并发症的风险亦不容忽视,其中出血相关的发生率可达29.9%。围手术期出血可能导致严重的不良后果,如住院时间延长、继发感染,甚至包括死亡率升高等。术中难以控制的出血患者,住院费用比可控的出血患者高约19.9%。术中止血首先选择物理阻断血液流出的标准外科止血技术,包括结扎、缝合、电凝等,但在标准外科止血后,止血不佳比例依然有达2%-16%。		
中国大陆首次上市时间	2023-12	注册证号/批准文号	国药准字S20230073
该通用名全球首个上市国家/地区	美国	该通用名全球首次上市时间	2008-01
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	目前医保目录内的局部止血药仅有血浆来源凝血酶，其中国内所有动物源凝血酶均为地标升国品种，产品质量、疗效及安全性无法保证；人源凝血酶受到血浆来源紧张问题，无法保障市场供应。
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 01-企业承诺书-苏州泽璟.pdf
药品最新版法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 02-重组人凝血酶说明书.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	<a href="#">↓ 下载文件</a> 03-药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 重组人凝血酶PPT1.pdf
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	<a href="#">↓ 下载文件</a> 重组人凝血酶PPT2.pdf

## 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0.8m<sup>2</sup>。  
② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

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)
人凝血酶	是	1000IU/支	882	1000IU/ml	次均费用	5000IU/次	4410

参照药品选择理由：人凝血酶与重组人凝血酶有效成分相同，氨基酸序列一致，也包含了肝脏手术等手术止血适应症。而动物源凝血酶均为地标升国品种，没有可比性，且适应症更宽泛，还包括了消化道出血及外伤出血等。

其他情况请说明：国内人凝血酶有两个厂家，仅上海莱士有肝脏手术和扁桃腺手术适应症。国外所有人/动物凝血酶，在外科手术使用时均需要配置成1000IU/ml使用。疗程费用按与重组人凝血酶单支有效成分一致5000IU计算。

## 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	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	Ⅲ期临床研究共纳入348例受试者，凝血酶组232例，安慰剂组116例。6 min内止血率凝血酶组和安慰剂组分别为71.6%和 44.0%，组间比较差异有统计学意义（P<0.001）。研究中无≥3级药物相关不良事件和药物相关死亡报告。受试者在使用重组人凝血酶后，无免疫增强ADA发生，也无免疫诱导ADA发生。重组人凝血酶用于肝脏切除术中创面渗血的止血效果显著，安全性良好，且显示出低免疫原性特征。

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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 06-重组凝血酶在肝脏切除术中止血效果的随机对照Ⅲ期临床试验观察见刊原文.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	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	Ⅲ期临床研究共纳入348例受试者，凝血酶组232例，安慰剂组116例。6 min内止血率凝血酶组和安慰剂组分别为71.6%和44.0%，组间比较差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。研究中无 $\geq 3$ 级药物相关不良事件和药物相关死亡报告。受试者在使用重组人凝血酶后，无免疫增强ADA发生，也无免疫诱导ADA发生。重组人凝血酶用于肝脏切除术中创面渗血的止血效果显著，安全性良好，且显示出低免疫原性特征。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 06-重组凝血酶在肝脏切除术中止血效果的随机对照Ⅲ期临床试验观察见刊原文.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	近年来，我国整体手术量呈快速增长趋势，良好的止血是手术安全进行的前提和保障。重组人凝血酶相较于其他止血产品，具有一定优势不仅具备与天然凝血酶相同的功能，还能更好的消除血浆来源的凝血酶产品带来的血源性疾病传播风险及免疫原性问题，它的流动性特点使得它能更好地适应临床局部止血治疗中的复杂多变情况，为医生提供了更多的治疗可能性。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 07-重组人凝血酶临床应用指导原则.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	凝血酶适用于凝血功能障碍者，让血管吻合更有效。凝血酶在凝血系统中发挥着重要作用，无论是传统凝血级联还是细胞模型均提示凝血酶在二期止血中有着核心地位，不仅能促进纤维蛋白凝块的形成，还能通过激活血小板、V因子、XIII因子等，形成正反馈循环，进一步增强凝血过程。凝血酶还能够通过激活凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)来抑制纤溶，从而促进凝血。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 08-血管外科围手术期药物及止血管理2022英文.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	凝血酶对局部或弥漫性出血都有效,可局部应用或大面积喷洒。当标准方法无效时，被批准用于广泛外科手术，以阻止毛细血管和小静脉出血。可将机械类止血剂与凝血酶联合使用。消化道出血局部用药可考虑凝血酶口服或内镜下喷药。临床实践表明基于凝血酶的止血剂可降低术后失血量和输血率，而不增加感染、深静脉血栓形成或其他并发症的风险。动物实验显示与明胶海绵联合使用止血效果强于单独使用可再生氧化纤维素
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 09-心脏大血管外科止血材料药物及血液制品应用专家共识.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	近年来，我国整体手术量呈快速增长趋势，良好的止血是手术安全进行的前提和保障。重组人凝血酶相较于其他止血产品，具有一定优势不仅具备与天然凝血酶相同的功能，还能更好的消除血浆来源的凝血酶产品带来的血源性疾病传播风险及免疫原性问题，它的流动性特点使得它能更好地适应临床局部止血治疗中的复杂多变情况，为医生提供了更多的治疗可能性。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 07-重组人凝血酶临床应用指导原则.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况2	凝血酶适用于凝血功能障碍者，让血管吻合更有效。凝血酶在凝血系统中发挥着重要作用，无论是传统凝血级联还是细胞模型均提示凝血酶在二期止血中有着核心地位，不仅能促进纤维蛋白凝块的形成，还能通过激活血小板、V因子、XIII因子等，形成正反馈循环，进一步增强凝血过程。凝血酶还能够通过激活凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)来抑制纤溶，从而促进凝血。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 08-血管外科围手术期药物及止血管理2022英文.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	凝血酶对局部或弥漫性出血都有效,可局部应用或大面积喷洒。当标准方法无效时，被批准用于广泛外科手术，以阻止毛细血管和小静脉出血。可将机械类止血剂与凝血酶联合使用。消化道出血局部用药可考虑凝血酶口服或内镜下喷药。临床实践表明基于凝血酶的止血剂可降低术后失血量和输血率，而不增加感染、深静脉血栓形成或其他并发症的风险。动物实验显示与明胶海绵联合使用止血效果强于单独使用可再生氧化纤维素
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 09-心脏大血管外科止血材料药物及血液制品应用专家共识.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	无
《技术审评报告》原文（可节选）	-
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	无
《技术审评报告》原文（可节选）	-



# 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

### 三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	本品重组人凝血酶在两项随机对照临床试验（分别为Ⅲ期临床试验ZGrhT002和Ⅰ/Ⅱ期临床试验ZGrhT001）中评价了安全性，其中，313例使用1000IU/ml或2000IU/ml剂量重组人凝血酶药物的受试者中，3例（1.0%）发生过至少一次不良反应，分别为：纤维蛋白D-二聚体升高（1例，0.3%）、血乳酸脱氢酶升高（1例，0.3%）、恶心（1例，0.3%）。157例使用安慰剂/生理盐水空白对照的受试者中，4例（2.5%）发生过至少一次不良反应，分别为：纤维蛋白D-二聚体升高（3例，1.9%）、血碱性磷酸酶升高（1例，0.6%）和血小板计数升高（1例，0.6%）。上述不良反应均为轻中度，未发生重度及以上的不良反。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	无
相关报导文献	<a href="#">↓ 下载文件</a> 02-重组人凝血酶说明书.pdf

### 四、创新性信息

创新程度	本品为“国家重大新药创制科技重大专项”，获得国家大力支持，也是国内首家获批上市的境外已上市、境内未上市生物制品。采用国内首创基因重组技术生产，实现大规模工业化生产的重组人凝血酶，重组人凝血酶在动物细胞内的高效表达载体和生产工艺已获得全球专利授权，生产技术和产品质量达到国际先进水平，填补了该领域我国空白现状。
创新性证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 10-发明专利证书.pdf
应用创新	凝血酶由于血浆来源问题，生产供应受限，被国家卫健委列入“国家临床必须易短缺产品清单”。重组人凝血酶的工业

	化生产能够实现本品的稳健保供，保障国家短缺药物供应，有利缓解血浆供应紧张现状。同时，先进的制剂配方，可实现室温储存，方便运输及储存，可适用各种场景。
应用创新证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 11-国家临床必需易短缺药品重点检测清单.pdf
传承性（仅中成药填写）	无
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	外科手术的广泛开展，手术并发症的风险亦不容忽视，其中出血相关的发生率可达29.9%，围手术期出血可能导致严重的不良后果，如住院时间延长、继发感染，甚至包括死亡率升高等，也会大幅增加医疗费用支出。数据显示，术中难以控制的出血患者，住院费用比可控的出血患者高约19.9%。
符合“保基本”原则描述	凝血酶属于《国家基本药物目录》（2018版）、《国家临床必需易短缺药品重点监测清单》药品，属于临床必须治疗药物。重组人凝血酶作为血源性凝血酶的替代升级版本，有更确切的疗效和安全性，符合医保“保基本”的基本原则。
弥补目录短板描述	医保目录内的局部止血药仅有血浆来源凝血酶，其中目前国内动物源凝血酶均为地标升国标品种，产品质量、疗效及安全性无法保证，人源凝血酶还受到血浆来源紧张问题，成本高昂，无法保障市场供应。重组人凝血酶产品，打破国际技术垄断，相较目录内同类产品，具有更高的生物学比活性，且极大降低了传染性、免疫原性、生物安全性风险，疗效、安全性更优，弥补了当前医保目录短板。
临床管理难度描述	重组人凝血酶适应症人群明确，“经标准外科止血技术控制出血无效或不可行后使用”，只局限于外科手术患者使用，在当前医保智能监控越来越完善的情况下，与目录内凝血酶说明书范围包括“消化道出血及外伤出血等”相比，更宜实现精准管理，避免临床滥用。在医保全面推行DRG/DIP政策指引下，医疗机构及医护人员对手术药品的使用更加趋于临床必须为前提，不宜滥用和浪费。