

2022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： 氘丁苯那嗪片

企业名称： 梯瓦医药信息咨询（上海）有限公司

申报信息

申报时间	2022-7-13 14:37:23	药品目录	药品目录内
------	--------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 2.2017年1月1日至2022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的谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	氘丁苯那嗪片	药品类别	西药
是否为独家	是	说明书全部注册规格	6mg, 9mg, 12mg
上市许可持有人	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc.		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品是一种囊泡单胺转运蛋白2(VMAT2)抑制剂，适用于治疗成人： *与亨廷顿病有关的舞蹈病； *迟发性运动障碍。		
现行医保目录的限定支付范围	限与亨廷顿病有关的舞蹈病或成人迟发性运动障碍		
说明书中联合用药规定	无		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
无	无	无

新增适应症或功能主治参照药品

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，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（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
无	无

参照药品选择理由：- 无新增适应症

三、有效性信息

试验类型1	氟丁苯那嗪治疗亨廷顿舞蹈病患者的疗效及安全性分析：一项随机双盲对照临床研究。
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	III期
本次新增的适应症或功能主治	无
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	主要研究终点：最大舞蹈症评分TMCs，维持治疗至12周时，氟丁苯那嗪治疗组受试者TMCs较安慰剂组治疗改善-2.5 (P<0.001)。次要终点：根据患者疗效评估量表变化PGIC评价“治疗成功率”（Likert-7分量表中显示“显著改善和非常显著改善”患者比例），治疗组23例（51%）vs. 安慰剂组9例(20%)(P=0.002)。
试验类型2	一项氟丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍的随机、双盲、安慰剂对照研究(RCT)
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	II/III期
本次新增的适应症或功能主治	无
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	总运动AIMS评分从基线到第12周(mITT人群)的变化：用氟丁苯那嗪治疗导致总运动AIMS评分出现稳健、具有临床意义的降低，存在统计显著性。接受氟丁苯那嗪的患者的总运动AIMS评分降低了3.0个单位，安慰剂组降低了1.6个单位，治疗效果为1.4个单位 (p=0.0188)。研究者在第12周评估的CGIC治疗成功：氟丁苯那嗪组比安慰剂组有更高比例的患者治疗成功(分别为48.2%和40.4%；比例差异为7.9%，p=0.4001)。
试验类型3	一项氟丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍的随机、双盲、安慰剂对照、固定剂量研究(RCT)
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	III期
本次新增的适应症或功能主治	无
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	从基线到治疗第12周氟丁苯那嗪组的AIMS评分在36mg和24mg剂量组中的改善幅度分别为3.3、3.2(显著优于安慰剂组1.6，p=0.001，p=0.003，p=0.217)；AIMS评分改善50%以上的患者在36mg和24mg剂量组中的比例分别为35%和33%(显著优于安慰剂组12%，p=0.007，p=0.005)；临床疗效总评量表(CGIC)衡量的治疗12周成功治愈的患者在36mg和24mg剂量组中的比例分别为44%和49% (高于安慰剂组26%，p=0.059，p=0.014)
试验类型4	
试验对照药品	
试验阶段	
本次新增的适应症或功能主治	
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2019欧洲亨廷顿病协作网EHDN发表的国际亨廷顿病治疗指南以A类证据，推荐本品作为唯一一个可替代丁苯那嗪作为HD的一线方案
本次新增的适应症或功能主治	无

临床指南/诊疗规范推荐情况2	2018年《美国AAN迟发性综合征治疗指南》A级推荐本品用于迟发性综合征治疗。
本次新增的适应症或功能主治	无
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2019年加拿大精神疾病学会CPA《迟发性运动障碍治疗共识》A级推荐本品用于迟发性运动障碍一线治疗。
本次新增的适应症或功能主治	无

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	与亨廷顿病有关的舞蹈病：氘丁苯那嗪关键III期研究中主要疗效终点TMC评分自基线至维持治疗的平均变化：氘丁苯那嗪治疗组-4.42分，安慰剂组-1.93(p<0.0001)。证明本品能够使得舞蹈病控制得到改善。关键次要终点：PGIC、CGIC、SF-36评分具有统计学意义，表现运动症状改善的临床重要性，支持其主要终点。迟发性运动障碍：两项国际III期试验（36 mg/d组）中，主要疗效指标总运动AIMS评分从基线到第12周具有统计学意义。总体结果支持本品用于迟发性运动障碍的临床获益。
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	<p>-与亨廷顿病有关的舞蹈病：三期临床研究显示，安泰坦治疗的患者出现的最常见不良反应，如嗜睡、腹泻、口干和疲乏。</p> <p>-成人迟发性运动障碍：两项国际III期试验显示，本品治疗TD患者12周AE发生率与安慰剂无显著差异，对嗜睡、体重或心脏代谢因素的测量无负面影响，在抑郁、自杀意念等方面与安慰剂相似或更低，接受安泰坦治疗的患者中出现最常见不良反应(多于安慰剂组，3%以上)为鼻咽炎和失眠。</p> <p>-说明书内提及的严重不良反应包括亨廷顿病患者的抑郁和自杀倾向，QTc延长，神经阻滞剂恶性综合征(NMS)，静坐不能、激越和躁动，帕金森症，镇静与嗜睡，高催乳素血症，与含黑色素组织的结合。其它安全性相关信息详见本品最新版产品说明书。</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	<p>根据梯瓦最新定期安全性更新报告：基于梯瓦现有的疗效和安全性信息，可以得出的结论是，梯瓦的氘丁苯那嗪片在获批适应症和治疗方案方面的获益/风险特征仍是有利的。</p>

五、创新性信息

创新程度	1. 氘(D)是氢(H)的一种稳定非放射性同位素，氘无毒、无放射性，对人体是安全的，氘代技术的核心机理建立在氘代效应之上；2. 相对于非氘化代谢物，氘丁苯那嗪的半衰期加倍，药物全身暴露量(AUC)加倍；显著延迟药物达峰时间4h的(体内血药达峰时间) T _{max} 3-4。达到以下效应：①减少治疗使用剂量 ②降低有毒代谢物的产生 ③显著提升药物的安全性及疗效；3. 氘丁苯那嗪片为全球首个成功获批的氘代产品；4. 氘丁苯那嗪片是目前国内唯一上市，用于成人亨廷顿舞蹈病和成人迟发性运动障碍两适应症的药品。
应用创新	
传承性（仅中成药填写）	

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	<p>-亨廷顿舞蹈病(Huntington's Disease, HD)是一种隐匿起病，以舞蹈样不自主运动等为特征的常染色体显性遗传性神经系统变性病，具有高致残性，且通常发生后15-20年死亡。亚洲人群患病率仅为0.4/10万，被纳入中国《第一批罕见病目录》，位列47号。</p> <p>-成人迟发性运动障碍常见于长期服用大量抗精神病药物的患者，严重时可累及膈肌、影响通气、危及生命。即使患者停用抗精神病类药物症状也往往不会完全消失甚至可能加重，严重影响患者生活质量，甚至危及生命。患者在融入社会方面存在障碍，异常行为和社会排斥心理使其对社区安全构成威胁。不治疗导致住院率增加也会耗费大量医疗资源。</p>
符合“保基本”原则描述	<p>作为患病率极低的罕见病——亨廷顿舞蹈病唯一的治疗药物，和诊断治疗率很低的成人迟发运动障碍唯一的治疗药物，氘丁苯那嗪片2020年通过谈判纳入国家基本医保目录，已极具经济性，患者用药可及性有一定提高，续约将持续为患者带来获益。</p>

弥补目录短板描述	<p>氘丁苯那嗪片是全球将氘代技术应用在制药领域的第一个成功的药品，也是中国上市的第一个、且是唯一一个针对亨廷顿病有关的舞蹈病的治疗药品，同时，该药也是第一个针对成人迟发运动障碍的治疗药品，填补了这两个疾病临床药物治疗的空白。由于存在巨大为满足的临床治疗需求，2018年11月氘丁苯那嗪片被列入《临床急需境外新药名单(第一批)》，位列19号。2020年国谈成功后，进一步提高了这两个疾病人群治疗的可及性和可负担性。</p>
临床管理难度描述	<p>①罕见病用药或精神专科用药，患者诊疗较为集中，在核心三甲医院或精神专科医院； ②口服用药，患者依从性更好，且多种规格，方便患者精准调整剂量，避免浪费； ③便于实行定点管理或双通道管理，滥用风险低，有助于医保基金精准管理。</p>