

申报信息

申报时间	2022-07-14 10:30:17	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）	唑来膦酸注射液	药品类别	西药
是否为独家	否	说明书全部注册规格	100ml:5mg(以C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₇ P ₂ 计)
上市许可持有人	正大天晴药业集团股份有限公司		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量。用于治疗Paget's病（变形性骨炎）。		
现行医保目录的限定支付范围	限重度骨质疏松或癌症骨转移		
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
用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量	2020-05-06	对于骨质疏松症的治疗，推荐剂量为一次静脉滴注5mg，每年一次。

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。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 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
阿仑膦酸钠片	是

参照药品选择理由：双膦酸盐类药物是目前临床用于治疗骨质疏松症的主要品种，阿仑膦酸与唑来膦酸同属于双膦酸盐。两者适应症都包括：
（1）用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症；（2）用于男性骨质疏松症以增加骨量。

三、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前

本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	24个月内发生一处或多处新的形态测量椎体骨折的患者比例作为主要临床结局指标。结果显示，唑来膦酸组新的形态测量椎体骨折发生率为1.6%，安慰剂组为4.9%（ $P = 0.002$ ）。与接受安慰剂的男性相比，接受唑来膦酸的男性中度至重度椎体骨折较少（ $P=0.03$ ）。接受唑来膦酸治疗的男性骨矿物质密度较高，骨转换标志物较低（ $P < 0.05$ ）。表明唑来膦酸治疗与骨质疏松症男性椎体骨折风险显著降低有关。
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	主要结局指标是新发椎体骨折的患者比率，次要结局指标是非椎体骨折的患者比率。与安慰剂相比唑来膦酸盐、阿仑膦酸盐和伊班膦酸盐可预防椎体骨折 [OR95%CI 0.23 (0.05, 1.06)、0.22(0.03, 1.55)和0.26(0.02, 4.25)]，在概率排序中唑来膦酸被列为预防椎体骨折最有效的药物。
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	开展一项荟萃分析以评估唑来膦酸治疗男性和女性椎体或非椎体骨折的骨质疏松症的疗效。经唑来膦酸治疗后，椎体和非椎体骨折的发生率均显著降低（椎体骨折的RR为0.24和95%CI为0.15~0.40；非椎体骨折的RR为0.76和95%CI为0.67~0.86），骨密度也有增加。
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	以骨密度作为指标，结果显示，与安慰剂相比，唑来膦酸在Gruen 1区用药1年（+13.8% vs +1.4%, $P=.0065$ ）和2年（+14.3% vs -4.0%, $P<.0001$ ），在Gruen 7区用药1年（-8.4% vs -25.4%, $P<.0001$ ）和2年（-9.6% vs -27.3%, $P<.0001$ ）。在所有Gruen区6周、6个月、1年、2年均预防骨量丢失。
试验类型5	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、雌激素等
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	骨折发生率作为疗效指标。结果发现，良好证据表明，阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、雌激素、甲状旁腺激素和雷洛昔芬比安慰剂更能预防椎体骨折；降钙素的证据等级是中等的。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《NOGG临床指南：骨质疏松的预防和治疗》，2022年，相关表述“唑来膦酸5 mg，每年一次静脉输注（通过静脉插管在至少 15 分钟内输注 5 mg/100 mL）推荐用于治疗绝经后骨质疏松症、男性骨质疏松症以及糖皮质激素诱导的男性和绝经后女性骨质疏松症（证据级别1a）”
----------------	--

本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《中国老年骨质疏松症诊疗指南》，2018年，相关表述“对于老年骨质疏松症患者，推荐双磷酸类药物作为骨质疏松治疗药物（推荐等级1B）”
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《预防和治疗骨质疏松症的临床指南-意大利SIOT总结声明和建议》，2017年，“在欧洲唑来膦酸等被批准治疗男性骨质疏松”“唑来膦酸被证明在患者第一次髌部骨折后不久服用可降低骨折和死亡风险（A级推荐）”
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《英国防治骨质疏松症临床指南》，2017年，“唑来膦酸等被批准用于治疗男性骨质疏松症。唑来膦酸治疗男性骨质疏松显示减少椎体骨折（1b推荐）”“口服双膦酸盐不耐受患者，唑来膦酸可为合适方案（B级推荐）”
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《EAA欧洲男科学会男科门诊骨健康管理临床指南》，2018年，“建议对性腺功能减退、骨折风险较高的男性进行骨吸收抑制剂治疗”“仅唑来膦酸盐有证据表明降低低骨密度男性的骨折风险（强烈推荐，证据质量中等）”
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《男性骨质疏松症诊疗指南》，2020年，相关表述“目前国内获得批准的治疗男性骨质疏松症的药物仅有阿仑膦酸钠和唑来膦酸”，推荐级别未明确。
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况7	《原发性骨质疏松症基层诊疗指南》，2019年，相关表述“抗骨质疏松药物，通常首选使用较广抗骨折谱药物，如唑来膦酸等”“有些国家还批准治疗男性骨质疏松症和糖皮质激素诱发的骨质疏松症”，推荐级别未明确。
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
临床指南/诊疗规范推荐情况8	《英国SIGN国家临床指南：骨质疏松的管理和脆性骨折的预防》，2021年，相关表述“唑来膦酸应考虑用于治疗男性骨质疏松症和预防椎体骨折”，推荐级别未明确
本次新增的适应症或功能主治	用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量

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	-
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	<p>不良反应：在本品临床试验及上市后临床应用中观察到的不良反应涉及感染及侵袭性疾病、全身性疾病和用药部位病变、皮肤和皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病、免疫系统疾病等多个器官系统分类，最常见的不良反应有发热、头晕、头痛、恶心、呕吐、肌痛、骨痛、关节痛等。禁忌：对唑来膦酸或其他双膦酸盐或药品成份中任何一种辅料过敏者禁用；低钙血症患者；肌酐清除率<35 ml/min的严重肾功能损害患者；妊娠和哺乳期妇女。注意事项：本品给药必须在至少15分钟以上；禁用于严重肾功能损害的患者，应考虑预防措施降低肾脏不良反应的风险；建议补充钙和维生素D；骨骼肌疼痛、颌骨坏死、其他骨坏死、非典型股骨骨折已有报道；本品不能与其他钙制剂或其他二价阳离子注射剂同时使用；本品不能与任何其他药物混合或同时静脉给药。药物相互作用：目前没有进行明确的唑来膦酸与其他药物相互作用的研究。与显著影响肾功能的药物合用时应谨慎；肾功能损害患者中，经肾脏排泄的伴随用药的系统暴露量可能升高。</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	<p>本品上市以来，未收到各国家或地区药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息。我司唑来膦酸注射液于2020.05.06增加“成年男性骨质疏松症”适应症，自该适应症获批至2022.06.30，男性骨质疏松适应症的不良反应报告为606例，涉及926例次不良反应，其中已知一般不良反应881例次，已知严重不良反应27例次，新的一般不良反应17例次，新的严重不良反应1例次。不良反应主要集中于下列系统器官：全身性疾病及给药部位各种反应（649例次），各种肌肉骨</p>

髓及结缔组织疾病（112例次），胃肠道疾病（73例次），各类神经系统疾病（32例次），皮肤及皮下组织类疾病（18例次），呼吸系统、胸及纵隔疾病（7例次），各类检查（7例次），肾脏及泌尿系统疾病（6例次），眼器官疾病（6例次），代谢及营养类疾病（5例次）等。最常见的不良反应为发热（461例次）、疼痛（51例次）、肌痛（50例次）、乏力（40例次）、恶心（32例次）。自获批至今，未发生药品不良反应聚集性事件。

五、创新性信息

创新程度	唑来膦酸侧链上具有独特的含双氮咪唑杂环结构，使得药物与骨表面的结合力更强，只需要很少的药物剂量就可以达到强大的抗骨吸收的作用。
应用创新	唑来膦酸可有效的预防和治疗糖皮质激素性骨质疏松症，与每日口服双膦酸盐药物相比，唑来膦酸注射液每年只需注射1次，极大减少用药次数，效果更持久，可更大限度的保存或增加骨密度。
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	男性骨质疏松症危害严重却未能充分重视，极易引发骨折，2020年全国骨质疏松性骨折达317.26万次，平均每例髌部骨折患者直接经济损失达32776元，经济负担重。唑来膦酸能够显著改善症状，减轻患者负担。
符合“保基本”原则描述	唑来膦酸为男性骨质疏松治疗优选用药。一年仅需注射一次，疗效明确而持久，日均费用不到5元，不会给基金造成过大影响。唑来膦酸被纳入第七批集采并大幅降价，集采价格执行后，年治疗费用将大大降低，患者负担进一步降低。
弥补目录短板描述	国内目前批准用于男性骨质疏松症药物仅有唑来膦酸与阿仑膦酸钠，唑来膦酸为注射剂型，与阿仑膦酸钠相比依从性更佳、年治疗费用更少，更具经济性，且提升骨密度及降低骨折风险较阿仑膦酸有更显著获益，更好满足需求。
临床管理难度描述	男性骨质疏松症依据患者病史、体格检查和其他临床相关检查即可诊断，不会增加医保经办审核难度，唑来膦酸注射液适应症明确，效果确切，不易发生超说明书用药风险

中国医疗保障
CHINA HEALTHCARE SECURITY