

# 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：           维立西瓜片          

企业名称：           拜耳医药保健有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-13 15:05:39	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022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。
- 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药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022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》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	维立西呱片	医保药品分类与代码	2.5mg: XC01DXW128A001010178262; 5mg: XC01DXW128A001020178262; 10mg: XC01DXW128A001030178262;
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	2.5mg; 5mg; 10mg（中国仅上市2.5mg和5mg两个规格）	上市许可持有人	Bayer AG
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	适用于近期心力衰竭失代偿经静脉治疗后病情稳定的射血分数降低（射血分数<45%）的症状性慢性心力衰竭成人患者，以降低发生心力衰竭住院或需要急诊静脉利尿剂治疗的风险。		
说明书用法用量	本品的推荐起始剂量为2.5 mg，每日1次，与食物同服。每2周左右加倍剂量，根据患者耐受情况调整至合适的维持剂量，最大维持剂量不得大于10 mg，每日1次。如果患者出现耐受性问题（症状性低血压或SBP<90 mmHg），则建议暂时下调剂量或停用维立西呱。对于无法吞咽整片片剂的患者，可将本品压碎并与水混合后立即服用。开始本品治疗前，对有生育能力的女性进行妊娠试验（参见【警告】）。如果漏服一剂药物，应在漏服当天在患者想起时立即服用，患者不应在同一天服用两剂维立西呱片。应根据说明书中【临床试验】项下国际多中心研究（VICTORIA）信息，选择符合条件的患者给予本品治疗。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2022-05		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2021-01
注册证号/批准文号	国药准字HJ20220050, 国药准字HJ20220051, 国药准字HJ20220052	是否为OTC	否

### 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，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0.8m<sup>2</sup>。

② 成人：18周岁以上，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
沙库巴曲缬沙坦	是

参照药品选择理由：基于参照药品遴选原则“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”，沙库巴曲缬沙坦是目前临床上心衰患者使用最广泛的、谈判进入医保目录内的治疗药物

### 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	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	维立西呱三期研究纳入近期发生心衰加重事件的慢性心衰患者，中位随访10.8个月，维立西呱显著降低心血管死亡或首次心衰住院复合终点10%，降低绝对风险4.2%/年,NNT=24,即1年内平均每治疗24位患者，可以减少1例主要终点事件的发生。次要终点方面，维立西呱可显著降低总体心衰住院、全因死亡或心衰住院风险。无论纽约心功能分级和标准治疗如何，维立西呱在各试验人群中观察到的临床获益一致。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
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或替代性指标改善情况	维立西呱三期VICTORIA研究入组患者较重，中位NT-proBNP水平高于沙库巴曲缬沙坦三期研究（2816 pg/mL vs. 1612 pg/mL）。与安慰剂相比，在NT-proBNP<4000pg/ml（占总人群65%）和<8000pg/ml(占总人群86%)的患者中，维立西呱分别显著降低主要复合终点风险23%和15%，降低心衰住院风险22%和16%，降低心血管死亡风险25%和16%。
试验类型3	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	其他心衰治疗药物
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	2022年最新发表于JACC-Heart Failure的一项荟萃分析（纳入75项心衰治疗药物相关研究共95444例患者，是目前纳入包括维立西呱最多研究的荟萃分析）结果表明，与对照组相比，维立西呱联合沙库巴曲缬沙坦、β-受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂治疗显著降低HFrEF患者全因死亡风险59%，降低心血管死亡及心衰住院复合终点风险57%，降低心血管死亡风险65%。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识（2022），推荐NYHA 心功能分级II~IV级、LVEF<45%的慢性心衰患者在发生心力衰竭住院或静脉利尿剂治疗后口服维立西呱，以降低心血管死亡和心衰住院风险。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心力衰竭学会（AHA/ACC/HFSA）心力衰竭管理指南（2022），推荐维立西呱用于已经使用了指南指导的标准治疗的高风险HFrEF患者以及心衰加重患者中，以降低心衰住院和心血管死亡（2b, B-R）。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	欧洲心脏病学会（ESC）急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗指南（2021），维立西呱被推荐用于NYHA II-IV级、接受ACE-I（或 ARNI），β受体阻滞剂和MRA治疗基础上发生心衰加重的患者，以降低心血管死亡或心衰住院风险（IIb）。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	加拿大心血管学会（CCS）& 加拿大心力衰竭学会（CHFS）心衰指南（2021）：定义HFrEF药物治疗新标准指南。指南推荐在过去6个月内症状加重和伴有心衰住院的心衰加重患者中，在最佳心衰治疗的基础上考虑口服维立西呱，以降低后续心衰住院的风险（酌情推荐，中等质量证据）。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	欧洲心脏病学会心力衰竭协会（ESC-HFA）共识（2021），共识对不同特征的心力衰竭患者进行个体化用药推荐。共识推荐对于血压正常、心率较高（>70次/分）的住院患者，可考虑出院前启动维立西呱。出院时仍残留充血症状的患者，共识推荐出院前可启用维立西呱治疗，有助于缓解充血。此外，维立西呱也被推荐用于eGFR >15mL/min/1.73m2的患者。

临床指南/诊疗规范推荐情况6	美国心脏病学会（ACC）专家共识决策路径(2021)：优化心力衰竭的治疗。共识指出HFrEF的病理生理指标的改善不仅包括共识中推荐的治疗方案，更包括当时尚未在美国上市的新兴疗法，如维立西呱，即可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂，证明能降低患者的心血管死亡和心衰住院的风险。
----------------	---

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	维立西呱片于2022年5月在中国获批上市，NMPA尚未发布《技术审评报告》。
---------------------------------	--

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	维立西呱安全性良好，总体不良反应少，与安慰剂组相当。在说明书安全性总结部分仅报告维立西呱治疗期间最常报告的不良反应为低血压（16.4%），而在接受安慰剂的患者中这一比例为14.9%。其中，报告了直立性低血压的患者比例在维立西呱组为1.3%，在安慰剂组为1.0%。在两组中，报告了症状性低血压的比例无显著性差异，在维立西呱组为9.1%，在安慰剂组为7.9%，其中，两组分别有1.2%和1.5%的患者报告了判定为严重不良反应的症状性低血压。在VICTORIA研究过程中，与接受安慰剂的患者相比，接受维立西呱治疗的患者收缩压平均仅降低了约1-2 mmHg。维立西呱禁用于联合使用其他可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）刺激剂的患者及孕妇人群。维立西呱主要需关注症状性低血压、肾功能损害、肝功能损害及对辅料不耐受的患者；维立西呱与血液动力学活性物质联合使用时，未产生额外的叠加作用。维立西呱在人体内通过多种途径消除，主要途径是由UGT1A9和UGT1A1催化的葡萄糖醛酸化，维立西呱不会影响其他药物的药代动力学。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	2021年美国首次获批后，未收到任何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。由于未在孕妇人群中开展临床试验，出于企业责任的考虑，维立西呱在美国获批上市时，说明书中列出了“胚胎-胎儿毒性”相关的黑框警告内容，该内容与中国说明书一致。在产品不良反应报告涵盖期间，没有出现任何新的可能改变在批准的适应症中使用维立西呱时对获益风险的总体评估的信息。维立西呱的获益风险平衡被认为是有利的。在三期研究中，维立西呱组不良事件发生率与安慰剂组相当；80.5%的维立西呱组和81.0%的安慰剂组发生一个或多个不良事件，32.8%的维立西呱组和34.8%的安慰剂组发生严重不良事件，最常见的严重不良事件包括感染（10.7% vs 10.7%）、心脏疾病（8.1% vs 10.7%）及肾脏和泌尿系统疾病（5.6% vs 5.3%）均与安慰剂组相当，维立西呱组不良反应导致的停药率与安慰剂组相当（6.6% vs 6.3%）。在特殊关注的不良反应中，与安慰剂组相比，维立西呱组的症状性低血压（9.1% vs 7.9%；p=0.121）和晕厥（4.0% vs 3.5%；p=0.30）的发生率相当。

#### 五、创新性信息

创新程度	心衰的主要病理机制为神经内分泌系统过度激活、代谢异常及细胞信号通路障碍。现有药物主要针对前两个机制，往往耐受性不足，导致治疗不充分或治疗延迟。因此，细胞信号通路被寄予期望，历经近三十年药物研发，维立西呱是目前唯一一个研发成功针对该通路的心衰药物，可以修复关键的NO-sGC-cGMP通路，使血管和心肾全面获益，弥补了治疗空白。维立西呱因其创新性，被多国药品监管机构认定为突破性疗法，获得优先审评资格。
应用创新	维立西呱是目前唯一专门在“心衰失代偿”人群中进行研究并获得阳性结果的药物；是目前极少数可用于重度肾功能不全患者（eGFR在15-30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ）的心衰药物之一；维立西呱对血压影响小，弥补现有药物血压耐受性不好导致的治疗不充分缺陷；维立西呱对肾功能和电解质影响小，无需常规监测；不经P450酶代谢，药物相互作用少；老年患者无需调整剂量；口服，每天一次，提升患者依从性
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	①心衰患者在发生失代偿事件后，3个月内再住院率高达60%，疾病负担沉重；②现有标准治疗药物安全性和耐受性不足，导致治疗不充分，治疗后仍有37.8%的患者发生心血管死亡或因心衰住院事件；③维立西呱联合标准治疗可进一步降低心血管死亡和心衰住院，满足迫切的临床需求。
符合“保基本”原则描述	①患者因心衰住院的次均治疗费用为39064元（宣建伟，2017），维立西呱可显著降低心衰住院风险及相关费用；②维立西呱片以低于目前临床应用广泛的心衰治疗药物上市价格上市，医保后可为患者提供更性价比的治疗方案；③每天一次、口服给药，减少患者住院需求，便于基层使用，提升药品可及性、优化医疗资源分配。
弥补目录短板描述	①当前医保目录内心衰药物仅针对神经-激素和代谢-炎症通路，药物安全性和耐受性不足导致治疗延迟和治疗不充分；②维立西呱是目前唯一针对细胞-信号通路、唯一专门在“心衰失代偿”人群中进行研究并获得阳性结果的心衰药物，也是极少数可用于重度肾功能不全患者的心衰药物之一；③医保后将填补目录内机制空白，满足特定人群用药需求。

临床管理难度描述

①维立西呱适应症人群临床界定明确，不存在药物滥用风险，便于医保基金监管；②对肾功能和电解质影响小，无需常规监测；③不经过P450酶代谢，药物相互作用小，联用药物无需调整剂量，利于临床决策。