

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：富马酸二甲酯肠溶胶囊

企业名称：渤健生物科技（上海）有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 15:36:28	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）	富马酸二甲酯肠溶胶囊	医保药品分类与代码	120mg: XL04AXE092E005010183283 240mg: XL04AXE092E005020183283
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	(1) 120 mg (2) 240 mg	上市许可持有人	Biogen Netherlands B.V.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于复发型多发性硬化成年患者的治疗：包括临床孤立综合征、复发缓解型、活动性继发进展型。		
说明书用法用量	本品的起始剂量为120 mg每日两次，口服。7天后，剂量应增加至维持剂量240 mg每日两次，口服。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-04		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2013-03
注册证号/批准文号	120mg规格：国药准字HJ20210025 240mg规格：国药准字HJ20210026	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。
 - 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
特立氟胺片	是

参照药品选择理由：1. 中国专家共识或国外指南均将特立氟胺列为一线用药 2. 相比目录内其他药,特立氟胺临床使用最广:20年、21年市场份额占比最大,分别99%和72%(来源：米内网20+省公立医院的化药采购数据)

三、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照试验的系统评价或
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	多发性硬化（简称MS）。本研究年复发率为0.19，相比安慰剂年复发率显著降低49%；新患者持续使用2年，年复发率降低56%；连续10年使用45%患者无复发、81%无残疾进展（包括视觉、行走、认知等）、77%患者行走无障碍（入组中国人群的三期临床疗效结果与总体人群一致）
试验类型2	真实世界数据
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	上市后四期研究数据显示：对比开始本品治疗前一年，本品治疗一年后年复发率显著降低75%
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	特立氟胺和芬戈莫德等
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项德国登记研究数据，对常用疾病修正治疗在复发缓解型多发性硬化患者中进行疗效比较。结果显示富马酸二甲酯治疗患者在第一次发作时间和年复发率指标上显著优于特立氟胺，与芬戈莫德无统计学差异；
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	特立氟胺和芬戈莫德等
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	真实世界数据（61项研究）的网络荟萃分析结果显示，本品疗效显著优于特立氟胺、与芬戈莫德相当
试验类型5	真实世界数据
试验对照药品	特立氟胺
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	药的有效性: 相比换药前使用特立氟胺治疗的12个月，换药后使用本品治疗的12个月内，患者年复发率降低约80%（无论是否因疗效原因换药）
试验类型6	其他
试验对照药品	无-影像学证据
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	45%的患者可观察到髓鞘再生（多发性硬化为脱髓鞘疾病）

临床指南/诊疗规范推荐情况1	权威指南/共识的推荐与认可：中国、英国、欧洲、加拿大等指南/共识/权威杂志综述，均推荐/一线推荐本品用于RRMS患者治疗药物：1.中国神经免疫学和神经病学杂志综述-多发性硬化疾病修饰治疗药物转换的证据与策略-2020年-一线推荐-“确诊为MS的患者的一线口服DMT药物：“富马酸二甲酯和特立氟胺”
临床指南/诊疗规范推荐情况2	中国多发性硬化诊断和治疗中国专家共识-2018年-推荐-“推荐使用DMT治疗。国际上现已经批准上市的DMT药物共有13种。（富马酸二甲酯是其中之一）
临床指南/诊疗规范推荐情况3	英国-多发性硬化疾病修正治疗的治疗流程-2019年一线推荐-“一线推荐富马酸二甲酯，二线推荐芬戈莫德”
临床指南/诊疗规范推荐情况4	欧洲多发性硬化患者药物治疗指南-2018年-共识声明-“推荐富马酸二甲酯用于活动性RRMS患者治疗，为“中-高度有效”药物之一“
临床指南/诊疗规范推荐情况5	加拿大多发性硬化治疗方案优化-2020年-推荐-“推荐富马酸二甲酯用于复发型多发性硬化患者起始治疗”

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	本品在境外进行了系统的临床研究。富马酸二甲酯（DMF）用于适应症MS开发，共进行33项研究，包括PK、有效性、安全性和药物-药物相互作用研究。关键性3期研究301和302以及汇总数据的综合分析表明，与安慰剂相比，本品240 mg BID在临床和MRI结局指标方面持续提供显著改善，并在RRMS受试者中显示与获批的GA相比疗效增加。所有亚组中均显示本品治疗复发和残疾进展的获益。本品在全球受试者中的获益作用在治疗24周后出现，并在长达7年连续给药的扩展研究中证实。3期研究109MS305，评估本品240 mg BID在亚太地区和其他国家/地区的RRMS受试者中的疗效和安全性。研究305第1部分本品240 mg BID在东亚地区RRMS受试者（包括中国台湾、韩国和日本受试者）中的疗效和安全性结果与全球研究C-1900、301和302一致。研究305观察到的本品240 mg BID的长期疗效继续与研究301、302和长期扩展研究303中观察到的结果以及迄今为止本品的总体经验一致。东亚患者亚群的结果与总体研究人群一致。
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【最常见的不良反应】：（发生率≥10%并且比安慰剂组高出≥2%）是潮红、腹痛、腹泻和恶心；【禁忌症】已知对富马酸二甲酯或本品的任何辅料具有超敏反应【特殊人群】无需根据体重、性别和年龄调整剂量。目前未在肝损伤或肾损伤受试者中开展研究。然而，这两种情况预计不会影响对富马酸二甲酯[MME]的暴露量，因此无需调整剂量【开始治疗前的血液检查】开始治疗前获取全血细胞计数[CBC][包括淋巴细胞计数]。在采用本品治疗前获取血清转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素水平 其他详见说明书
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	1.不良反应监测：至今中国、美国、欧洲等药监机构未发布任何关于富马酸二甲酯包括胚胎毒性、肝肾毒性、停药病情反弹等安全警告信息，同时公司设有全球化的药物警戒系统，旨在确保收集、记录和整理来自全球的关于产品的安全和获益-风险信息。2.安全性研究 1) 富马酸二甲酯的3期临床拓展研究（长达13年的随访数据）：不良事件发生率与一般人群类似且不增加感染和肿瘤风险 2) 方便停药妊娠且停药后不引发病情反弹 3) 肝损患者无需调整剂量：本品不经过肝脏代谢。4) FDA 5年监测数据：本品药物性肝损的相对风险最低OR=0.37（对比特立氟胺OR=2.37、芬戈莫德OR=2.32）

五、创新性信息

创新程度	被纳入临床急需境外新药名单和优先审评 1.唯一激活Nrf2防御机制，发挥抗氧化和抗炎作用，从而保护髓鞘和神经元（炎症、氧化应激可导致髓鞘损伤） 2.唯一具有外周免疫调节和中枢神经保护的双重作用 3.调节免疫细胞活性，但不降低B细胞数量，故不降低疫苗应答率 4.工艺：含有肠溶包衣微片的肠溶胶囊制剂，可防止活性成分在胃液中释放，同时能保证其在肠液中崩解并快速释放活性成分
应用创新	双重机制、全球应用广泛 1.适合特殊人群:24小时清除，方便停药妊娠且无病情反弹（发病高峰与育龄期高度重叠） 2.适合特殊病生理状态:不涉及CYP450系统，16%经肾脏消除，肝/肾损患者均无需调整剂量 3.适合疫苗接种人群不降低疫苗应答率 4.降低管理贮存和使用成本：有效期4年，无需冷链保存运输；监测和用药成本低 5.治疗MS方法专利（US 10,959,972，2035年到期）
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.MS疾病负担重：可导致瘫痪、失明、呼吸衰竭危及生命；被列入第一批罕见病目录 2.对青壮年患者影响大：MS是青壮年致残常见疾病因素之一，期望寿命减少7-14年 3.临床存在巨大未满足需求：MS异质性强，现有药物不能满足个体化治疗需求（全球已上市20余种治疗MS的疾病修正治疗药品） 4.兼顾疾病控制与公共健康：对于预防流感、肺炎等包括灭活疫苗、多糖疫苗等，本品均不降低上述疫苗免疫应答率
-----------------	--

符合“保基本”原则描述	1.疾病修正治疗（DMT）是MS基础标准化治疗，本品是指南推荐的一线DMT； 2. 自费阶段，药品年治疗费用：9.3万 3.MS为罕见病，患者人数有限，且本品与目录内同类产品同适应症人群，仅存在替代关系，不叠加使用，不会增加疾病领域医保基金总预算
弥补目录短板描述	双重机制、指南一线推荐、全球应用广泛 1.MS异质性强，现有药物不能完全满足个性化治疗需求 2.真实世界数据及Meta分析均证明疗效显著优于特立氟胺 3.肝损风险同类最低（特立氟胺肝毒性黑框警告；芬戈莫德重度肝损伤禁用） 4.体内清除期短，方便停药妊娠（特立氟胺胚胎毒性黑框警告；芬戈莫德停药有反弹） 5.起始治疗无需特殊连续监测或基因检查，方便医患、节省资源 6.不降低疫苗本身接种应答率
临床管理难度描述	1.MS属于罕见病，患者人数有限且有明确诊断标准 2.本品说明书适应症明确，无超适应症使用的滥用风险 3.MS医保产品，目前执行三定或五定管理（定医院、定医师、定患者、定药品、定用量），已有相对规范成熟的管理经验 4.患者依从性高：口服给药 5.有效期久：48个月 6.贮存条件简单：30°C以下保存，无需冷链保存和运输



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY