

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： 米诺膦酸片

企业名称： 江苏天士力帝益药业有限
公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 17:40:22	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）	米诺膦酸片	医保药品分类与代码	XM05BAM174A001010101500
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	1mg(按C9H12N2O7P2·H2O计)	上市许可持有人	江苏天士力帝益药业有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	适用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。		
说明书用法用量	一般，成人用量为每日一次，一次1mg（1片），于晨起后用足量（约180ml）白水（或者温水）送服。本品必须在服药当天第一次进食、喝饮料或其他药物治疗之前的至少30分钟，用白水送服，因为其他饮料（包括矿泉水）、食物和一些药物有可能会降低本品的吸收（见【药物相互作用】）。本品可能会对口腔、咽喉有刺激性，不得含服或咀嚼本品。本品应用足量白水送服，并且在服药后至少30分钟之内，病人应避免横躺。本品不应在就寝时及清早起床前服用，否则会增加发生食道不良反应的危险（见【注意事项】）。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2020-12		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2009-01
注册证号/批准文号	国药准字H20203736	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
阿仑膦酸钠片	是

参照药品选择理由：双磷酸盐是目前临床最广泛的抗骨质疏松症药物，指南一线推荐。米内数据显示阿仑膦酸为最主要的市售口服制剂，占据77.01%市场份额，2021年销售总额达5.94亿元（含普通片剂及D3片剂），国家医保乙类。

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	米诺膦酸片模拟剂
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	用药48周米诺膦酸片能够显著增加腰椎L1~L4的平均骨密度，与安慰剂比较有显著统计学差异。安全性包括不良事件、不良反应发生率与安慰剂比较无统计学差异。临床研究结果显示，米诺膦酸片为治疗绝经后妇女骨质疏松症的有效、安全药物。
试验类型2	其他
试验对照药品	米诺膦酸片（Bonoteo®）
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	受试者单次空腹口服受试制剂米诺膦酸片和参比制剂米诺膦酸片(Bonoteo®)后，两种制剂的药代动力学特点相似，两个制剂具有生物等效性。米诺膦酸单次空腹给药1mg剂量在中国健康受试者中具有良好的安全性。
试验类型3	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	①米诺膦酸长期三年用于绝经后骨质疏松女性，可显著降低BTMs，②米诺膦酸显著降低椎体骨折的发生：在第三年延伸研究中，前6个月内，米诺膦酸治疗使安慰剂/米诺膦酸组的椎体骨折发生率下降至1.5%，而安慰剂组椎体骨折的发生率为6.4%；③米诺膦酸安全可耐受：米诺膦酸在第三年延伸研究期间耐受良好，相比前二年观察得出的安全性结论而言，未出现新的安全风险，尤其是胃肠道不良事件。
试验类型4	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿仑膦酸盐
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	①12个月后，米诺膦酸组可增加腰椎和全髋骨密度；②米诺膦酸能显著降低骨转换指标，在某些时间点，米诺膦酸组的骨吸收标记物明显低于阿仑膦酸盐组：两个治疗组受试者的骨转换指标在1个月内迅速降低。6个月时，米诺膦酸组尿液中的DPD显著低于阿仑膦酸盐组受试者；1-9月时，米诺膦酸组尿NTX显著低于阿仑膦酸盐组；③米诺膦酸安全性和耐受性良好。结论：米诺膦酸盐是一种有望用于治疗骨质疏松症的新型强效双磷酸盐。
试验类型5	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿仑膦酸盐
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	①与阿仑膦酸盐相比，米诺膦酸骨吸收抑制起效更早：米诺膦酸uNTX在第8周时较阿仑膦酸组下降更为显著②米诺膦酸可较早减轻患者背部疼痛，且缓解程度更大：米诺膦酸组VAS评分在治疗后2周即显著下降，12周内持续下降，阿仑膦酸组VAS评分在治疗后6周出现显著下降③米诺膦酸引发较少的胃肠道不适，安全性更好：米诺膦酸组治疗期间出现胃灼热、胃脘痛、胃脘饱胀的评分相比于基线无明显差异，阿仑膦酸组2周开始评分升高。
试验类型6	系统评价或荟萃分析

试验对照药品	阿仑膦酸盐, 利塞膦酸盐, 雷洛昔芬, 或骨化醇
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	①米诺膦酸与其他药物相比, 在降低NTX/Cre、BAP和TRACP-5b的值方面效果显著②米诺膦酸联合治疗比单一治疗的疗效更好: 联合治疗显著降低BAP的含量③“米诺膦酸原始患者”(未使用过双膦酸盐首次使用米诺膦酸)的治疗效果优于“米诺膦酸更正患者”(曾使用双膦酸盐改用米诺膦酸): 首次使用米诺膦酸会显著降低BAP和TRACP-5b的含量; ④米诺膦酸组的椎体骨折发生率明显降低。
试验类型7	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	雷洛昔芬
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	与雷洛昔芬组相比, 米诺膦酸组每次就诊时腰椎骨密度显著增加(6个月:p=0.007, 12个月:p=0.0003, 24个月: p<0.0001), 对于指标ucOC、uNTX、TRACP-5b, 米诺膦酸组的百分比降低幅度大于雷洛昔芬组(所有就诊 p<0.0001)。结论: 米诺膦酸治疗老年女性骨质疏松, 较雷洛昔芬可显著提升腰椎BMD, 可显著降低骨转换标志物。
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	利塞膦酸盐
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	①在治疗4个月后, 米诺膦酸和利塞膦酸治疗组中的25(OH)D3均显著降低。②仅米诺膦酸组中的甲状旁腺激素和戊糖素含量显著升高: 米诺膦酸组甲状旁腺激素变化率为51.2%, 利塞膦酸组中为11.8%, 米诺膦酸组的戊糖素变化率为16.0%, 利塞膦酸组为14.3%, 米诺膦酸组的变化率明显高于利塞膦酸组, 有显著性差异(P<0.01); ③治疗4个月后, 米诺膦酸组的TRACP-5b、uNTX、BAP降幅更大。
试验类型9	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	降钙素
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	米诺膦酸单药治疗组比依降钙素单药治疗组对抑制骨吸收更有效。联合治疗在减轻疼痛和抑制骨吸收方面的疗效分别与依降钙素和米诺膦酸单药治疗组中观察到的疗效相当, 且与两种单一治疗组相比, 股骨颈和腰椎的骨密度值以及髋关节晚期评价参数均有进一步改善。依降钙素和米诺膦酸水合物联合治疗能有效治疗骨质疏松患者由新发椎骨骨折引发的下腰痛。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	日本骨质疏松症预防和诊疗指南(2015)推荐: 米诺膦酸盐作为骨质疏松症的治疗药, 目前在日本国内所使用的双膦酸盐药中, 具有最强的骨吸收抑制作用, 在提升骨密度和抑制椎体骨折方面证据等级为A。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	日本2019《骨质疏松的药物治疗》: 推荐米诺膦酸是具有降低骨折发生风险效果的骨质疏松治疗药, 属于骨吸收抑制剂。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	日本2020年《关于骨质疏松症药物疗法的最新见解》: 推荐米诺膦酸治疗骨质疏松症, 提升骨密度和减少椎体骨折证据级别为A。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《原发性骨质疏松症治疗指南(2017)》/推荐低、中度骨折风险者(如年轻的绝经后妇女, 骨密度水平较低但无骨折史)首选口服药物治疗, 双膦酸盐是目前临床应用最广泛的抗骨质疏松症药物。米诺膦酸属于双膦酸盐类。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)》/一线推荐 RCT研究发现对于老年原发性骨质疏松患者, 维生素k2与米诺膦酸联合12个月较单纯米诺膦酸组可更有效降低骨转化生化标记物(P1NP、血清未羧化骨钙素水平)水平及显著提高全髋骨密度。

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

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	不良反应主要为胃肠道不适、腹痛、血钙减少、胃炎等。本品禁用于食道狭窄或弛缓不能等导致食管排空延迟的患者；不能站立或直坐至少30分钟的患者；对本品有效成分或其他双膦酸盐类药物过敏史的患者；低钙血症患者；妊娠或者有可能妊娠的妇女。联合用药主要是水以外的饮料、食物，尤其是钙含量高的牛奶、乳制品；含多价阳离子的药物制剂；含矿物质的维生素、抗酸剂等；同时服用，有可能影响本品吸收。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按性别分层的双膦酸盐相关性颌骨坏死报告数量和报告比值比：阿仑膦酸盐(静脉注射)、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、阿仑膦酸盐(口服)、依替膦酸盐、米诺膦酸盐和利塞膦酸盐的报告比值比(95%CI分别为43.7(22.1-86.4)、315.0(256.3-387.0)、346.2(308.2-388.8)、92.3(81.4-104.5)、160.3(83.5-307.7)、17.3(12.7-23.5)及48.4(40.3-58.0)，其中米诺膦酸比值比最低；②对事件发生时间的数据应用了威布尔形状参数，阿仑膦酸盐(静脉注射)、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、阿仑膦酸盐(口服)、依替膦酸盐、米诺膦酸盐和利塞膦酸盐引起的双膦酸盐相关性颌骨坏死病例的中值分别为1342、812、486、863、1461、432和730天，其中米诺膦酸中值最低。结论：米诺膦酸引起颌骨坏死(BRONJ)的发生率在所有双膦酸盐中最低。

五、创新性信息

创新程度	双膦酸盐以P-C-P键为基本结构，根据R2侧链的变化，分为三代。米诺膦酸归类为三代双膦酸盐，具有带氮的芳香环。对法尼基焦磷酸合成酶的抑制力的顺序是氯膦酸盐、依替膦酸盐、帕米膦酸盐、阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐、米诺膦酸。在口服双膦酸盐中，米诺膦酸是效力最强的骨吸收抑制剂，米诺膦酸抑制骨吸收的活性是阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐的10-100倍。米诺膦酸片是国内首家和独家上市的米诺膦酸制剂。
应用创新	无
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	2016年中国60岁以上老年人骨质疏松患病率为36%，其中女性为49%，说明骨质疏松已成为我国面临的重要公共卫生问题。实施规范化治疗，提高临床诊疗水平，对保障我国群体特别是中老年人人群的健康具有重要意义。
符合“保基本”原则描述	第七次全国人口普查显示，我国60岁及以上人口2.64亿，占18.7%。为提高老人对骨质疏松症的认识和对骨骼健康的关注，在国家保基本、强基层、建机制的政策下，增强骨质疏松高危人群的预防措施以及治疗意识。
弥补目录短板描述	米诺膦酸是第三代双膦酸盐，研发于日本，并获批准用于骨质疏松症的临床治疗。是目前可用的口服双膦酸盐中效力最强的骨吸收抑制剂。米诺膦酸仅在日本上市，申报产品为国内首仿，与医保目录内现有口服双膦酸制剂相比，米诺膦酸每日使用治疗三年后，腰椎和股骨颈的骨密度均有增加，治疗2年后椎骨骨折的风险降低。与阿仑膦酸相比更安全，特别是胃肠道不良反应更低，且在所有双膦酸盐类药物中，双膦酸盐相关性颌骨坏死的发病率最低。
临床管理难度描述	米诺膦酸片的适应症明确，用药人群清晰，无临床滥用风险，潜在超说明书用药的可能性不大，也不存在经办审核难度大的系列问题，所以不会对临床监管带来风险。