

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： 注射用罗普司亭

企业名称： 协和发酵麒麟（中国）制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 18:48:51	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）	注射用罗普司亭	医保药品分类与代码	XB02BXL399B001010182988
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	250μg/瓶	上市许可持有人	Kyowa Kirin Co.,Ltd.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于对其他治疗（例如皮质类固醇、免疫球蛋白）治疗反应不佳的成人（≥18周岁）慢性免疫性血小板减少症（ITP）患者		
说明书用法用量	成人患者推荐起始给药剂量为 1μg/kg（以罗普司亭计），每周皮下给药1次。此后每周评估一次血小板计数，根据血小板计数、症状适当增减给药量，最大给药量为每周 1次 10μg/kg。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2022-01		
全球首个上市国家/地区	澳大利亚	全球首次上市时间	2008-07
注册证号/批准文号	国药准字SJ20220001	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
艾曲泊帕乙醇胺片	是

参照药品选择理由：艾曲泊帕乙醇胺是目前唯一获批ITP适应症且在医保的进口TPO-RA药物，临床应用极广泛。进口药物罗普司亭和它的适应症均为ITP，在药理机制和药物分类上属于同一类别，在药品质量和价格方面均有较高参考意义

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	美国III期临床研究：一项平行前瞻性多中心随机双盲安慰剂对照研究，纳入63例脾切除和62例非脾切除ITP患者，按2:1比例随机接受罗普司亭或安慰剂治疗。研究结果：①持久血小板反应率，在脾切除和非脾切除的ITP患者中，分别为38%和61%，均显著高于安慰剂组的0%和5%（ $p < 0.0001$ ）。②罗普司亭治疗组总体血小板反应率达81%，显著高于安慰剂组7.1%（ $p < 0.0001$ ）。
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	日本III期临床研究：一项随机双盲安慰剂对照研究，纳入34例既往至少接受过1次治疗的ITP患者，按2:1的比例随机接受罗普司亭或安慰剂治疗，连续治疗12周。结果显示，①罗普司亭组血小板应答周数为11.0周，显著高于安慰剂组的0.0周（ $p < 0.0001$ ）。②罗普司亭组血小板总体应答率为95.5%，显著高于安慰剂组25%（ $p < 0.0001$ ）。③罗普司亭治疗1周后血小板应答率达77%，2周后达91%。
试验类型3	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	中国III期临床研究：一项随机双盲安慰剂对照两阶段研究，203例对既往治疗反应不佳的ITP患者，按3:1的比例随机接受罗普司亭或安慰剂治疗。结果显示，①罗普司亭组出现血小板应答的中位周数为2周，显著高于安慰剂组的0周。②罗普司亭组在首次给药后1周即可观察到血小板计数相较于基线升高 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的受试者，在第7周罗普司亭组有效率为67.1%，显著高于安慰剂组的10.9%。
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	无
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	一项前瞻性、多中心、单臂、观察性研究，纳入356例接受罗普司亭治疗的ITP患者，299例完成2年随访观察。主要疗效指标为 ≥ 3 级出血发生率和ITP相关住院率。结果显示，在研究随访期间：①罗普司亭治疗后患者总体 ≥ 3 级出血率由12.1/100患者·年减少至2.2/100患者·年，降幅达82%。②罗普司亭治疗后总体ITP相关住院率由87.2/100患者·年降至33.3/100患者·年，降幅达62%。
试验类型5	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	艾曲泊帕、安慰剂、特比澳+利妥昔单抗
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	一项荟萃分析，经严格筛选纳入12项随机对照研究，共计1313例成人ITP患者纳入分析，研究显示，相比较于安慰剂、艾曲泊帕、利妥昔单抗和重组人血小板生成素+利妥昔单抗，罗普司亭的升血小板作用优选概率分数（SUCRA）为92.8，排名第一，疗效最好；严重不良事件风险SUCRA得分8.1分，安全性最好。
试验类型6	其他

试验对照药品	无
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	一项回顾性、多中心、试点研究，纳入46例ITP患者，评估从罗普司亭转换为艾曲泊帕或从艾曲泊帕转换为罗普司亭治疗ITP的疗效和耐受性。主要疗效指标为两组进行转换治疗后实现应答（血小板计数为 30×10^9 或超过初始值至少2倍）的患者比例。结果显示，从艾曲泊帕转换到罗普司亭后实现应答的患者比例明显高于从罗普司亭转换为艾曲泊帕（罗普司亭 vs 艾曲泊帕80% vs. 46%）。
试验类型7	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	一项观察性、回顾性、长期随访的多中心研究，纳入121例接受TPO-RA治疗的ITP患者，其中54例接受罗普司亭治疗，67例接受艾曲泊帕治疗，治疗中位时间为35.2个月。主要疗效指标为实现无治疗缓解的概率。结果显示，罗普司亭组患者实现无治疗缓解的概率是艾曲泊帕的2.1倍（51.3% vs. 24.4%， $p=0.001$ ）。
试验类型8	无对照病例研究
试验对照药品	无
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	一项回顾性病例研究，共纳入16例对皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白及艾曲泊帕治疗无效的成年慢性复发难治ITP患者，给与罗普司亭治疗，起始治疗剂量为1g/kg，其中8例单用罗普司亭治疗，8例罗普司亭+达那唑联合治疗。研究结果显示：罗普司亭单药治疗组有效率达75%，联合治疗组有效率达100%。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020年版）》：二线治疗推荐促血小板生成药物（A级推荐，1a-1b级证据）。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《2019年美国血液学会（ASH）：原发免疫性血小板减少症指南》：①对皮质类固醇依赖或对皮质类固醇无反应 ≥ 3 个月的成人ITP患者，ASH建议使用TPO-RA（罗普司亭等）或脾切除。（证据级别⊕○○○）。②对皮质类固醇依赖或对皮质类固醇无反应 ≥ 3 个月的成人ITP患者，ASH建议使用TPO-RA（罗普司亭等）而非利妥昔单抗（证据级别⊕○○○）。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2019国际共识报告：关于原发免疫性血小板减少症调查和管理》：①TPO-RA（罗普司亭等）在脾切除和非脾切除患者中提供了出色的反应率（ $>60\%$ ）【A级推荐，证据级别1b】。②罗普司亭治疗同时可以改善应答患者的疲劳【A级推荐，证据等级1b】。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《2019日本ITP指南》：二线治疗建议：将TPO-RA（A级推荐，包括罗普司亭）、利妥昔单抗和脾切除术作为二线治疗。

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	多项临床试验证实了罗普司亭相较于安慰剂，可以有效提升患者的血小板水平。欧美和日本的三项III期研究均实现了罗普司亭组相比于安慰剂组的优效。中国III期研究是在一线治疗反应不佳、基线血小板 $<30 \times 10^9/L$ 的中国成年持续性或慢性ITP患者中，比较注射用罗普司亭和安慰剂的有效性和安全性研究，共202例受试者均接受了研究药物。主要疗效指标是比较试验期间（第2~7周）出现血小板反应（血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ）的周数；比较试验期间，FAS分析罗普司亭组（第2~7周）出现血小板反应的周数（中位值2.0周）显著高于安慰剂组（中位值0.0周）（ $P < 0.001$ ）。中国研究还对以下项目进行了研究：1）无出血事件且达到血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上的受试者的比例。2）无出血事件且血小板数在超过基线2倍且达到 $30 \times 10^9/L$ 以上的受试者的比例。在所有的时间点，试验组的达标受试者的比例均高于安慰剂组。研究结果表明，接受罗普司亭治疗期间，受试者快速实现可接受范围内的血小板计数，并且能够在研究持续时间内保持稳定。现有的试验数据充分表明罗普司亭用于治疗ITP时可以快速实现将血小板计数升高至安全范围的目标。
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	本品常见不良反应有头痛，头晕，失眠，关节痛，肢体疼痛，肌痛，大多为轻度至中度。在整个ITP临床项目中观察到的相对少见的药物不良反应为：治疗停止后血小板减少复发、骨髓网硬蛋白增加和血小板增多症。禁忌仅为对本品所含成分过敏者。
---------------	---

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

1、13项RCT研究的汇总分析显示，无论是脾切除或非脾切除的ITP患者，本品与安慰剂或标准治疗相比，血栓不良事件发生率相似。2、本品长期治疗安全性好。一项最长达277周治疗周期的汇总研究显示，随着时间的延长，治疗相关不良事件发生率呈逐渐下降趋势。发生率 > 5%的治疗相关不良事件仅有头痛（6.9%）。3、本品未见肝毒性风险，多项ITP的关键研究均未报告肝脏相关不良事件的发生（ALT升高、AST升高、肝功能异常等）。

五、创新性信息

创新程度	全球首个原研长效TPO-RA生物制剂（FDA & EMA 评定首创新药First in Class），荣获盖伦奖，被评为“最佳生物技术产品”。独特Fc结构，半衰期长，一周仅需用药1次，依从性更好。3结合TPO天然位点，激活更多升血小板信号通路，包括JAK、STAT3、STAT5、Akt、ERK、Mpl等信号通路，比艾曲泊帕多STAT3通路，同时诱导免疫耐受，升血小板效应更快更强。
应用创新	1.更适合老年及肝损伤ITP患者：①老年患者及肝损伤患者肝功能较差，罗普司亭无肝毒性更安全。②50%老年人同时服用3种药物，罗普司亭药物相互作用风险最低，合并用药更安全。③老年患者易漏服药，罗普司亭一周一次更便捷。2.更适合复发难治、重症ITP患者：罗普司亭可快速提升血小板，总体应答率高。3.更适合围手术期ITP患者：缩短术前升板时间，术后患者胃肠功能未恢复，不适合口服药物，应用罗普司亭更有效。
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	ITP年发病率为5/10万，老年人和育龄期女性风险高，患者面临严重出血和致死性出血风险，以及焦虑、抑郁等身心危害。在老龄化加剧的背景下。罗普司亭全面贴合ITP的治疗目标，减少出血事件，维持血小板计数稳定，减少治疗毒性，提高患者生活质量，改善生理和身心健康，并进一步降低ITP患者疾病负担，助力健康中国。
符合“保基本”原则描述	老年ITP患者，罗普司亭仅与3种可能发生药物相互作用风险，同类数量最少，更安全；肝损伤ITP患者，罗普司亭无肝毒性，更安全；围手术期ITP患者；术后患者胃肠功能未恢复，不适合口服药物，罗普司亭更适合；复发难治ITP患者，罗普司亭单药有效率达75%。罗普司亭日均治疗费用仅占全国职工医保次均住院费用的2.2%，对医保基金影响小；仅为全国人均可支配收入的0.8%，经济负担较小，符合保基本的定位。
弥补目录短板描述	医保目录内的同类药物均为短效制剂，需每日用药，影响治疗依从性，且艾曲泊帕和海曲泊帕存在肝毒性，不适合老年及肝损伤患者。罗普司亭是全球唯一长效TPO-RA药物，一周仅需用药一次，显著减少用药频率，提高依从性，可有效满足临床对于长效药物的需求，满足已有肝脏损伤ITP患者的用药需求。
临床管理难度描述	1、罗普司亭的ITP适应症表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便。2、罗普司亭有明确的使用条件、使用次数、监测和剂量调整等要求，滥用或超适应症用药风险极小。整体而言，罗普司亭的临床管理难度小。