

# 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：对氨基水杨酸肠溶颗粒

企业名称：重庆华邦制药有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 09:13:06	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）	对氨基水杨酸肠溶颗粒	医保药品分类与代码	XJ04AAD347N004010101003
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	4g（按C7H7N03计）	上市许可持有人	重庆华邦制药有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	当由于耐药或耐受性原因不能以其他方式制定有效的治疗方案时，对氨基水杨酸肠溶颗粒可以作为成人和28天及以上儿童患者的耐药药结核病治疗方案的一部分。应结合官方指南合理使用抗菌药物。		
说明书用法用量	剂量 成人 每次4g（1袋），每天三次。推荐给药方案为每8小时给药4g，可与食物同服，每日最大剂量为12g。脱敏 可通过单次给予对氨基水杨酸10mg为起始剂量进行脱敏。剂量每两天增加一倍，直至总量达到1g，然后按照常规的给药方案进行剂量分配。若发生轻微发热或皮肤反应，则用药剂量减至之前的一个水平或保持现有水平一个周期。儿童儿童的最佳给药方案尚未确定。对于婴幼儿、儿童和青少年，根据患者体重每天给药剂量为150mg/kg，分两次给药。对氨基水杨酸在新生儿中的安全性和有效性尚未确定。无可数据。给药方法 口服。颗粒应加入到一杯橙汁或番茄汁中。颗粒不会溶解，但如果发生沉淀现象可以搅拌果汁以助颗粒重新悬浮。应立即服下果汁，以确保颗粒未留在杯中。杯底留存的少量颗粒应再加入少量果汁一并服下。儿童使用较小的剂量，应采用合适的方式计量，可洒入苹果酱或酸奶中使用。本品与橙汁、番茄汁、苹果酱和酸奶混合后应保持颗粒完整并立即吞下，不可压碎或咀嚼，以免破坏颗粒的肠溶包衣		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-01		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	1994-04
注册证号/批准文号	国药准字H20213057	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0.8m<sup>2</sup>。
  - 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
对氨基水杨酸钠肠溶片	是

参照药品选择理由：对氨基水杨酸钠肠溶片为国家医保目录药品，与申报产品对氨基水杨酸钠溶颗粒有效成分相同、适应症相同，给药途径类似，是临床上治疗耐多药结核常用药之一。

### 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	环丝氨酸
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	耐多药结核病患者接受标准治疗方案（6个月吡嗪酰胺、阿米卡星/卷曲霉素、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺），在此基础上试验组加用环丝氨酸，对照组加用对氨基水杨酸钠溶颗粒。两组均治疗24个月，治疗结束时对氨基水杨酸组和环丝氨酸组痰菌阴转率分别为96.0%和93.8%，差异无统计学意义。治疗过程的第3、6、9、12月末两组的痰菌阴转率差异均无统计学意义。
试验类型2	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	433例耐多药结核病患者使用含有对氨基水杨酸钠溶颗粒的标准化方案（6个月吡嗪酰胺、卡那霉素、左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸）治疗，完成6个月治疗的259例患者，6月末痰涂片和痰培养阴转率为79.4%和78.6%；新患者痰培养阴转率100%；复发、初治3月末阳性和初治失败阴转率为80.8%、80%和81.5%；复治失败痰培养阴转率72.2%
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	385例耐多药肺结核患者中143例使用含有对氨基水杨酸钠溶颗粒的标准化方案（6个月吡嗪酰胺、卡那霉素、左氧氟沙星/氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星/氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸）进行了治疗；治疗患者6个月末痰涂片阴转率为66.4%，痰培养阴转率为62.2%。
试验类型4	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	351例耐多药肺结核患者使用含有对氨基水杨酸的标准化方案（6个月吡嗪酰胺、卡那霉素/阿米卡星/卷曲霉素、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/乙胺丁醇+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/乙胺丁醇）治疗，220例完成至少6个月的疗程，6月末培养阴转率71.4%，完成疗程患者治愈率71.0%；新患者治疗效果最好，11例中转阴10例（培养转阴率90.9%）
试验类型5	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	285例耐多药结核病患者使用含对氨基水杨酸钠溶颗粒的标准化方案（6个月吡嗪酰胺、卡那霉素/卷曲霉素、左氧氟沙星、

标改善情况	丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸) 治疗, 成功率60.7%。初治失败、复治失败成功率为81.8%、53.9%, 新患者成功率72.4%, 既往使用过一线抗结核药的成功率71.1%, 既往使用过一线+二线抗结核药的成功率42.3%。
试验类型6	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	174例耐多药肺结核患者使用含对氨基水杨酸的标准化方案(6个月吡嗪酰胺、卡那霉素/卷曲霉素、左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸) 治疗, 144例治疗24个月的患者, 90例完成治疗, 占62.5%。完成24个月治疗且在疗程后12个月进行至少5次痰培养的共78例, 治愈率71.8%; 初治失败治愈率100.0%, 复治失败治愈率57.1%。
试验类型7	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	79例接受含有对氨基水杨酸肠溶颗粒的标准化方案(6个月吡嗪酰胺、卡那霉素/阿米卡星/卷曲霉素、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸/乙胺丁醇+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸/乙胺丁醇) 治疗的耐多药肺结核患者, 6个月末胸片吸收率79.7%。痰阴转率70.9%。症状缓解率88.6%。不良反应发生率83.5%。
试验类型8	单臂临床实验
试验对照药品	无
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	28例接受含有对氨基水杨酸肠溶颗粒的标准化方案(6个月吡嗪酰胺、卡那霉素/阿米卡星/卷曲霉素、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸/乙胺丁醇+18个月吡嗪酰胺、左氧氟沙星/莫西沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸/环丝氨酸/乙胺丁醇) 治疗的耐多药结核患者中, 26例完成了至少6个月的疗程, 6个月末痰菌培养转阴率为80.77%, 其中新发患者和复发患者阴转率分别为86.67%和75.0%。
试验类型9	其他
试验对照药品	对氨基水杨酸肠溶颗粒 (Jacobus Pharmaceutical)
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	本品在中国健康受试者中开展了生物等效性试验, 空腹和餐后条件下相关药代动力学参数几何均数比值均完全落在80.00%~125.00% 之间, 表明对氨基水杨酸肠溶颗粒受试制剂与参比制剂在空腹和餐后条件下均具有生物等效性。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《耐药结核病化学治疗指南2019版》中对氨基水杨酸是利福平敏感耐药结核病二线用药, 利福平耐药结核病C组用药。对氨基水杨酸自身对MTB有抑菌作用, 与异烟肼、链霉素联合应用可加强后两者的抗结核作用, 预防耐异烟肼菌群产生; 对氨基水杨酸耐药后, 停药后复敏率高达83.3%; 与杀菌药联用有延缓耐药的作用。适用于复治、耐药结核病, 特殊耐药患者, 如妊娠期女性、老年患者、糖尿病并发耐药患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《耐药肺结核全口服治疗共识2021年版》中对氨基水杨酸是利福平敏感耐药结核病二线用药, 利福平耐药结核病C组用药。长程化疗治疗方案中, AB组药物不能组成有效方案可选择C组用药, 另不良反应不能缓解或出现新耐药, 可用其他口服要替代, 如对氨基水杨酸替换环丝氨酸。短程化学治疗方案中, A组药品贝达喹啉不能获得时可选择对氨基水杨酸替代。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《耐多药肺结核临床路径2012年版》中只推荐一个耐多药治疗方案, 对氨基水杨酸为全疗程推荐核心药物; 特殊耐多药患者如儿童、老年人、孕妇、使用免疫抑制以及发生药物不良反应均在推荐方案基础上调整药物剂量或药物。

临床指南/诊疗规范推荐情况4	《耐药结核病化学治疗指南2015年版》中对氨基水杨酸为二线口服抗结核药，对结核杆菌有抑菌作用，与异烟肼、链霉素联合应用可加强后两者的抗结核作用，还能预防耐异烟肼菌群产生，对氨基水杨酸耐药后复敏率高达83.3%。指南推荐耐多药和广泛耐多药方案全程用药。特殊患者，对氨基水杨酸用于儿童耐药患者疗效良好，且易耐受；还推荐用于妊娠3个月内和3个月后耐药患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识2022年版》HIV感染/AIDS患者结核病治疗与单纯结核患者相似。对于耐多药、广泛耐多药、准广泛耐多药患者治疗遵循个性化治疗，将对氨基水杨酸分到C组药物，AB组不能组成方案可以选择C组，特别强调对氨基水杨酸可用于HIV/AIDS合并耐药结核孕妇患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《肺结核基层诊疗指南(2018年)》根据药物的有效性和安全性将治疗耐药结核的药物分为A、B、C、D 4组，D3组包括对氨基水杨酸、亚胺培南西司他丁、美罗培南、阿莫西林克拉维酸、氨硫脲。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	《世界卫生组织结核病综合指南单元4:治疗之耐药结核病治疗（2020年版）》中将对氨基水杨酸纳入到耐多药C组药物中。方案推荐如果不使用贝达喹啉、利奈唑胺、氯法齐明或德拉马尼，或者没有更好的选择来组成一个治疗方案时，对氨基水杨酸可用于 MDR/RR-TB（耐多药/利福平耐药结核）患者的长期治疗方案。

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	按系统器官分类，发生频率为常见（≥百分之一至<十分之一）的不良反应有：胃肠道疾病（腹痛，呕吐，恶心，腹胀，腹泻，软便）、皮肤和皮下组织疾病（皮肤过敏，皮疹）、神经系统疾病（眩晕，前庭综合征）；不常见（≥千分之一至<百分之一）的有：胃肠道疾病（厌食）；罕见（≥万分之一至<千分之一）的有：胃肠道疾病（吸收不良综合症，消化性溃疡，胃肠道出血，黄疸，金属味）、代谢及营养障碍（甲状腺功能减退）、皮肤和皮下组织疾病（荨麻疹）；非常罕见（<万分之一）的有：血液和淋巴系统疾病（血小板减少，紫癜，白细胞减少，贫血，高铁血红蛋白症，粒细胞缺乏症）、代谢及营养障碍（低血糖）、神经系统疾病（肌腱痛，头痛，视觉异常，外周神经病，头晕）、肾脏和泌尿系统疾病（结晶尿）、检查（凝血酶原下降，肝细胞溶解，血液碱性磷酸酶升高，转氨酶升高，体重减轻）。合并HIV感染者服用对氨基水杨酸后甲状腺功能减退非常常见（≥十分之一），应定期监测甲状腺功能，特别是对氨基水杨酸与乙硫异烟胺/丙硫异烟胺联合使用时。消化性溃疡、肝功能不全、轻至中度肾功能不全患者应谨慎使用，严重肾功能不全的患者禁用。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	申报产品对氨基水杨酸肠溶颗粒于2021年1月27日在国内获批上市，未检索到各国家或地区药监部门5年内发布的本品的安全性警告、黑框警告、撤市信息。上市后不良反应监测数据显示：自2021年上市以来，共收到5例（11例次）不良反应报告，均为胃肠系统疾病和代谢及营养类疾病，分别为恶心3例次、腹泻3例次、食欲减退2例次、呕吐1例次、腹胀1例次、胃肠胀气1例次，以上不良反应均在说明书标注范围内，与国外文献报道的常见不良反应一致，严重程度均为轻中度（按CTCAE标准属于1-2级），停药或对症处理后不良反应消失。

#### 五、创新性信息

创新程度	1、PAS肠溶颗粒为国内首个上市的缓释剂型，口服后中位血药浓度达峰时间6h（1.5-24h），持续时间长达8.8h，血浆半衰期为1.62±0.85 h。相比非缓释片剂，持续时间延长1倍，血药浓度保持在平稳持久的有效范围内，提高药物安全性的同时减少用药次数，提高患者依从性。2、肠溶颗粒剂型为全球范围内使用最多的剂型，在国家的支持下，我司克服技术困难首家将其国产化，有助于我国耐多药结核的防治与国际接轨
应用创新	1、国内结核药物无颗粒剂型，28天婴幼儿结核患者无可服用剂型，同类产品对氨基水杨酸钠肠溶片，片径大（11.5毫米）且不能掰开服用，婴幼儿及吞咽困难患者无法使用；2、现有片剂钠含量高，不能长期用于患有心脑血管疾病的中老年患者。3、颗粒剂为缓释剂型，国内指南和国外研究表明，成年人2袋/天服用既能满足临床治疗需求，减少服用次数、提高依从性。4、安全性高，妊娠期女性、老年患者均可用
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	2021年WHO预估我国耐多药结核患者6.5万人，治愈率仅54%，研究证实PAS能提高治愈率，从而降低耐多药传染风险，有利于我国公共卫生水平的提高。对广泛耐多药患者，PAS耐药率低，能够保证此类患者的临床组方。
-----------------	---

符合“保基本”原则描述	申报药品为国内治疗耐多药结核唯一的颗粒剂，儿童尤其是婴幼儿患者可用。安全性高，可保障妊娠期女性及老年耐多药结核患者的需求，更好的覆盖参保特殊人群。药品费用合理，在医保基金和参保人承受能力范围内。
弥补目录短板描述	WHO预估我国耐药结核患者6.5万，儿童患者占11%，说明书中仅利福平和对氨基水杨酸有婴幼儿用法，有儿童用法的仅7种，临床选择少。对氨基水杨酸肠溶颗粒将极大补充儿童尤其婴幼儿患者的用药需求。
临床管理难度描述	耐药结核患者为公共卫生疾病，治疗方案均由耐药科小组或副主任级别以上医生制定，结核患者疾病情况均上报疾控中心，且患者定期复查，临床监管严格滥用风险极低。