

# 国家重大新药创制科技重大专项支持项目

全新改良剂型，更安全更稳定重装上市  
聚焦特定领域，提升儿童先心病保障  
充满降价诚意，更优惠价格惠及罕见人群

## 注射用前列地尔乳剂

商品名：中海益尔

辽宁中海康生物制药股份有限公司

01

基本信息

02

安全性

03

有效性

04

经济性

05

创新性

06

公平性

药品通用名称	注射用前列地尔乳剂	上市许可持有人	辽宁中海康生物制药股份有限公司
注册规格	5 $\mu$ g, 10 $\mu$ g	注册类别	原化学药品第5类（改良型新药）
是否为独家	是	中国大陆首次上市时间	2019年7月12日
全球首个上市国家	中国	参照药品建议	无（目录内无导管依赖先心病药物）
批准文号	国药准字H20193208(5 $\mu$ g) 国药准字H20193209(10 $\mu$ g)	用法用量	小儿先天性心脏病患者，输注速度为5ng/kg/min

### 适应症

- (1) 治疗慢性动脉闭塞症；
- (2) 脏器移植术后抗栓治疗；
- (3) **动脉导管依赖性先天性心脏病**，用以缓解低氧血症，保持导管血流以等待时机手术治疗；
- (4) 用于慢性肝炎的辅助治疗。

- **前列地尔**(又称前列腺素E1, PGE1)是一种前列腺素，上市多年，应用广泛
- 前列地尔是**小儿动脉导管依赖性先天性心脏病的特异性用药**，是保持导管依赖先心病术前血管开放的**必备药品**，也是国内外权威指南推荐的**唯一用药**
- 2019年因在慢性动脉闭塞、心脑血管微循环等领域的不合理使用而被纳入重点监控，前列地尔注射液被调出国家医保，**动脉导管依赖性先天性心脏病保障缺失**
- 注射用前列地尔乳剂(中海益尔)是我国自主研发的受**国家重大新药创制专项支持**的新一代前列地尔制剂，在脂微球的技术上进一步巩固升级为**固态乳剂**，代表了**当前国际同类剂型的最高水平**，能够有效填补导管依赖先心病保障缺位

**特申请将注射用前列地尔乳剂纳入国家医保目录，限定动脉导管依赖性先天性心脏病支付，强化保基本属性，提升儿童先心病保障，丰富目录结构，便于医保管理**

### 疾病基本情况

导管依赖先心病是罕见疾病，是致死率最高的CHD

- 先天性心脏病(CHD)是新生儿最常见的出生缺陷，近年发病率呈上升趋势；
- 动脉导管依赖先天CHD是新生儿因难以承受出生后循环的转变，往往具有严重的体循环或肺循环系统受累，生存必须依赖动脉导管开放的CHD的统称；
- 导管依赖先心病约占CHD的30%，我国年均发病患儿约7万人，属于复杂罕见CHD，是威胁新生儿存活的最大因素

### 治疗情况

临床建议立即手术，在手术前需注射前列地尔保持血管开放

- 导管依赖先心病的新生儿出生后可无明显症状，出生后数小时或数日出现导管收缩，伴随发绀等症状；
- 如不予干预，1个月的病死率为50%，而手术治疗的病死率仅4%，因此临床建议应立即手术矫正；
- 在完全确诊及正式手术前，国内外所有指南均推荐患儿应注射前列地尔以保证血管开放，等待时机手术治疗，前列地尔是唯一获批该适应症的药物。

### 现行保障情况

前列地尔是治疗必备药物，现行保障不足

- 近年随着国内医疗水平提升及产检普及，导管依赖先心病发病率有所降低，但部分农村及少数民族偏远地区发病率仍然偏高；
- 前列地尔是治疗导管依赖先心病的必备药物，但因种种原因被调出国家医保，为了我国每年9万导管依赖CHD患儿保障，亟需将注射用前列地尔乳剂纳入医保范围。

## 二、安全性

# 前列地尔乳剂采购全新改良乳剂剂型，全面提升药物安全性和稳定性

- 前列地尔是经典的人体自身分泌药物，1982年三位科学家成功合成并促其获FDA批准用于临床而获得诺贝尔奖
- 40年的使用疗效得到充分验证，但存在稳定性差、肺循环消除等缺点，各国一直在做剂型改进以提升安全性和稳定性
- 注射用前列地尔乳剂是我国自主研发的前列地尔全新固态乳剂，全面提升安全性和稳定性

普通水针 1982, FDA	普通粉针 1995, FDA	环糊精包合物 1990, FDA	脂微球 1988/日本 1998/中国	固态乳剂 2019, 中国
<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 辉瑞前列地尔的无水乙醇注射液，正式上市</li><li>➢ 稳定性差，安全性差，肺循环消除作用明显</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 稳定性有所提高</li><li>➢ 普通粉针，大剂量、长时间持续给药，副作用多，肺循环消除作用明显</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 解决了药物溶解性问题；</li><li>➢ 分子量大，不具备靶向性，辅料溶血性、肾毒性</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 具有靶向性，持续性，降低剂量，减少对血管的刺激</li><li>➢ 须0-5℃冷链运输及保存；稳定性不好，保质期1年，质量标准低</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 保留了脂微球的特性，提高运输及储存稳定性，规范储存条件</li><li>➢ 全面提升质量，保质期延长至2年</li></ul>

### 与普通前列地尔注射剂相比相比

- (1) 能够靶向血管上皮细胞，疗效持久；
- (2) 减少药物肺部灭活，降低给药剂量，减少不良反应；
- (3) 乳剂前列地尔被包裹在乳剂粒子中，避免与血管直接接触，降低注射中局部红肿和疼痛等不良反应。

### 治疗导管依赖先心病的相关不良反应及处置

**呼吸抑制：**给与密切和良好的临床观察护理，可应用氨茶碱有效地预防PGE1导致的呼吸暂停，必要时需要呼吸机使用。

**皮肤发红、发硬：**头皮静脉输注时出现皮肤发红，且静脉呈条索状，在发现后更换输注部位，给予肝素膏治疗局部症状均好转。

**静脉炎、发热：**出现低热时可松开包被、降低床温；当体温>38.0℃时护理人员给予病人温水擦浴，采用物理降温，在一般情况下停用药物后发热可消退。

指南名称	推荐内容
先天性心脏病外科治疗中国专家共识3-肺动脉闭锁合并室间隔缺损 (2020)	动脉导管趋于关闭时新生儿期即会出现严重缺氧、代谢性酸中毒，需要 <b>前列腺素E</b> 维持动脉导管开放。（IC级推荐）
先天性心脏病外科治疗中国专家共识4-室间隔完整型肺动脉闭锁 (2020)	手术前管理：所有患儿禁吸氧，使用 <b>前列腺素E1</b> 保持动脉导管开放，维持肺循环血流。（IIaB级推荐） 介入下肺动脉瓣球囊扩张术的术后需要长时间应用 <b>前列腺素E1</b> 维持动脉导管开放，以维持相对合适的围术期氧饱和度。（IIbB级推荐）
美国心脏协会AHA科学声明-胎儿心脏疾病的诊断和治疗 (2014)	新生儿导管依赖先心病推荐使用 <b>前列腺素E1</b> （推荐等级I/B）
德国儿科心脏病学学会-儿童和青少年先天性心脏病的管理指南 (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 完全性肺静脉异位引流严重阻塞</li> <li>◆ 危重肺动脉瓣狭窄的新生儿</li> <li>◆ 严重主动脉狭窄新生儿</li> <li>◆ 三尖瓣下移畸形</li> <li>◆ 法洛四联症</li> <li>◆ 肺动脉瓣闭锁伴室间隔缺损</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 肺动脉闭锁伴完整室间隔</li> <li>◆ 大动脉转位</li> <li>◆ 左心发育不良综合征</li> <li>◆ 单心室心脏和功能性单心室心脏</li> <li>◆ 急性心力衰竭和心室辅助装置/体外生命支持</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>均推荐静脉注射前列腺素以维持或重新打开导管</b></p>
《新生儿依赖动脉导管的先天性心脏病》 (2012)	对疑患有动脉导管依赖性先天性心脏病的新生儿，首要处理必须包括基础、高级生命支持以及 <b>前列腺素E</b> 静滴以维持动脉导管开放。对于患有动脉导管依赖先天性心脏病的低出生体重儿及早产儿，采用 <b>前列腺素E</b> 维持静滴以维持动脉导管开放， <b>是临床上一项确凿有效、能使患儿继续生长发育，从而进一步外科或介入治疗获得最佳时机的治疗措施。</b>
先天性心脏病经导管介入治疗指南 (2004)	对于完全性大动脉转位、右室流出道梗阻型新生儿先天性心脏病等，术前静脉滴注 <b>前列腺素E</b> ，改善低氧血症及纠正酸中毒。术后低氧血症改善不明显者使用前列腺素E以扩张动脉导管及肺小动脉使回流至左心房的血液增多。

- 由于患儿主要依赖动脉导管的开放,未闭的动脉导管是此类患儿生存的必须通道。从1970s年开始，前列腺素E1被用于维持导管依赖先心病患儿的导管开放，**是临床使用的唯一一款维持患儿导管开放的药物。**
- 前列地尔乳剂二十年的临床应用，大量实践表明前列地尔乳剂能够有效维持导管开放、改善低氧血症、纠正酸中毒、为患儿实施手术赢得时间。**已为数以万计的先心病患儿赢得手术和生存的机会。**

### 创新程度

#### 重大新药创制支持项目

中海益尔是国家“重大新药创制”科技重大专项支持项目，是我国改良型新药最新成果，代表我国乳剂制剂技术达到国际先进水平

#### 领先的乳剂载药技术

采用创新优化的乳剂处方，提高包裹稳定性，具有更好的物理稳定性，乳滴的刚性增加，能够耐受冷冻干燥工艺的破坏，冻干后可以重建完整稳定的乳滴结构，获得国家发明专利

#### 领先的乳剂冻干技术

选取合适的乳滴支撑剂，在冻干过程中结合在乳滴周围，形成稳定的固态乳滴，优化的冷冻干燥工艺，避免在冷冻阶段冰晶对乳滴的破坏，避免升华和干燥阶段乳滴的破坏和塌陷。

### 应用创新

通过全新剂型改良，延长保质期至两年，而目前市场上前列地尔脂微球产品有效期都为1年，降低药品管理难度

通过全新剂型改良，降低存储条件，本产品的储存温度为2-8°C，而目前市场上前列地尔脂微球产品要求0-5°C度，0°C极不易控制，降低了因储存条件带来的安全风险

#### 产品质量全面提升

- ① 产品含量为标示量的115%-85%，含量控制要求更高；
- ② 前列腺素A1含量不超过10%，主要杂质限度要求显著提高，提高了安全性；
- ③ 其余总杂质限度不超过1%，为国际最高标准，保证临床用药安全；
- ④ 溶血磷脂酰胆碱含量不超过3%，国际最高标准，提高临床安全性。

## 五、创新性

## 与市售前列地尔产品相比，安全性更可靠，质控更优

上市品种名称	前列地尔注射液	注射用前列地尔干乳剂	注射用前列地尔乳剂
批准日期	2002	2010	2019
处方	精制大豆油、精制卵磷脂PC-98T、浓甘油、油酸、氢氧化钠、注射用水	乳糖、蛋黄卵磷脂E80、枸橼酸钠、油酸钠、大豆油及甘油（油相比例少，混合体系）	蛋黄卵磷脂PC-98T、大豆油、油酸、蔗糖、氢氧化钠、注射用水
保质期	1年	1年	2年
储存条件	0-5℃，遮光，避免冷冻	密闭遮光，阴凉处（小于20度以下）保存	2-8℃，密闭，遮光
剂型	乳剂注射液	干乳剂	冻干乳剂
质量标准	产品含量为标示量的80%-125%	产品含量为标示量的80%-125%	产品含量为标示量的85%-115%，含量控制要求更高
	前列腺素A1含量不超过60%	前列腺素A1含量不超过10%	前列腺素A1含量不超过10%，主要杂质限度要求显著提高
	无总杂质限度要求	其余总杂质限度不超过1%，在前列腺素A1项下，方法无法有效检测其他杂质	其余总杂质限度不超过1%，专属的有关物质检查方法，检测方法更科学严谨
	溶血磷脂酰胆碱含量不超过5%	无此项控制指标	溶血磷脂酰胆碱含量不超过3%（更好保障安全性）
药物临床试验数据核查	-	-	已通过722临床核查

外观图片  
(冻干样品为复溶后外观)



### 先心病是我国近年发病率第一的出生缺陷疾病，发病呈上升趋势，导管依赖性先心病是其中危害最大一类

- 我国先天性心脏病发病率约占新生儿的1.27%，其中导管依赖性威胁存活的最大的一类，约占30%，每年约有7万新生儿发病，对公共健康和相关家庭危害极大。

### 弥补医保药品目录内动导管依赖性先心病保障不足，提升儿童和罕见病领域医疗保障水平

- 前列地尔是导管依赖先心病领域国内外指南维持导管开放的唯一推荐药物，将全新的乳剂改良剂型纳入医保能有效提升儿童先心病保障

### 注射用前列地尔乳剂满足医保“保基本”要求

- 注射用前列地尔乳剂是我国自主研发的前列地尔全新固态乳剂，全面提升安全性和稳定性，为更好的提升儿童先心病保障，中海益尔愿拿出最大的诚意，申请纳入医保，将国家重大新药创制成果更实惠的惠及于民。

### 聚焦罕见适应症，滥用风险低，医保基金支出可控

- 儿童先心病临床指征明确，诊断路径明晰，覆盖人群较少，临床管理难度小，用较少的基金增量可大大提升儿童先心病保障。
- 前列地尔已被纳入重点监控，已被规范整治按临床指南使用，且随着各地DRG/DIP支付方式改革的深入推进，临床滥用风险很小。

为中国每年**7万**动脉导管依赖性先心病患儿的医疗保障，  
恳请给予**注射用前列地尔乳剂**医保准入机会。

**感谢！**