

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： 比索洛尔氨氯地平片

企业名称： 默克雪兰诺有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 10:58:54	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）	比索洛尔氨氯地平片	医保药品分类与代码	XC07FBB249A001010183599
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	富马酸比索洛尔5mg与苯磺酸氨氯地平（按氨氯地平计）5mg	上市许可持有人	Merck Kft
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	作为高血压治疗的替代疗法，用于目前同时服用与复方制剂剂量相同的单药且血压控制良好的患者。		
说明书用法用量	用量 每日推荐剂量为1片。严禁突然停药，因为这可能会导致临床状况短时恶化。尤其是有缺血性心脏病患者不得突然停药。肝损伤患者 在肝损伤患者中，氨氯地平的消除过程可能会延长。目前尚未确立氨氯地平在轻度至中度肝损伤患者中的用药剂量建议。目前尚未在重度肝损伤患者中对氨氯地平的药代动力学特征进行过研究。因此，肝损伤患者用药尤其需要慎重。重度肝损伤患者比索洛尔每日剂量不得超过10 mg。肾损伤患者 轻度到中度肾损伤患者不需要调整剂量。氨氯地平血浆浓度的改变与肾损伤的程度没有关联性。氨氯地平无法通过透析消除。重度肾损伤（肌酐清除率< 20 ml/min）患者比索洛尔每日剂量不得超过10 mg。老年患者 老年患者可按常规剂量给药，但当剂量增加时需谨慎。儿科人群 目前尚未确立比索洛尔氨氯地平片在儿童及18岁以下青少年中的安全性和疗效。尚无可用数据。用法 比索洛尔氨氯地平片应在早晨服用，与食物同服与否均可，整片服用勿嚼碎。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-05		
全球首个上市国家/地区	匈牙利	全球首次上市时间	2011-02
注册证号/批准文号	国药准字HJ20210030	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
比索洛尔5mg与氨氯地平5mg自由联合	是

参照药品选择理由：参考说明书适应症。因比索洛尔、氨氯地平已纳入国家集采，集采市场成熟稳定，本品仅替代两同剂量单方通用名药品非集采市场份额，故使用两个单方药品对应的非集采市场份额加权平均价格之和进行计算日均费用。

三、有效性信息

试验类型1	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	2015年波兰一项纳入10532例高血压患者的非干预性前瞻性多中心研究，从比索洛尔和氨氯地平自由联合转换为比索洛尔氨氯地平片治疗6个月，通过片剂计数测定依从性。结果显示，>95%患者依从性良好及优秀。82.2%、73.2%患者的收缩压及舒张压进一步改善，平均心率从75次/分降至68.6次/分。比索洛尔氨氯地平片安全性良好，不良反应发生率仅为0.7%，包括水肿、头痛、头晕、心动过缓、恶心和皮肤反应。
试验类型2	单臂临床实验
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	2015年波兰一项纳入4288例高血压患者的非干预性前瞻性多中心研究，从比索洛尔和氨氯地平自由联合转换为比索洛尔氨氯地平片治疗6个月，通过片剂计数测定依从性。结果显示，用药依从性优秀和良好患者比例高达97%。比索洛尔氨氯地平片优秀的依从性可能与收缩压和舒张压明显下降相关（降幅为11%，Cohen's D效应值1.23），心率也从治疗前的75次/分降低为68次/分，在合并糖尿病患者中也有明显获益。
试验类型3	单臂临床实验
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	2016年一项纳入欧洲多国12424例高血压患者的非干预性前瞻性多中心研究，从比索洛尔和氨氯地平自由联合转换为比索洛尔氨氯地平片治疗6个月，通过片剂计数测定依从性。结果显示，用药依从性优秀和良好患者比例高达99%。比索洛尔氨氯地平片极佳依从性可能与血压明显下降相关，收缩压与舒张压降幅分别为16.5mmHg、9.5mmHg（Cohen's 效应值1.26, 1.04），心率平均下降7.7次/分。
试验类型4	单臂临床实验
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	2017年罗马一项纳入801例高血压患者的非干预性前瞻性研究，从比索洛尔和氨氯地平自由联合转换为比索洛尔氨氯地平片治疗6个月，通过片剂计数测定依从性。结果显示，用药依从性优秀和良好的患者比例高达85%。可能由于依从性良好，治疗后6个月后平均收缩压、舒张压、心率分别降低23.5mmHg、12.5mmHg、10.9次/分。研究无严重不良反应。89%的患者表示愿意选择单片复方制剂作为治疗选择。
试验类型5	单臂临床实验
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	2017年捷克一项纳入740例高血压患者的非干预性前瞻性研究，从比索洛尔和氨氯地平自由联合转换为比索洛尔氨氯地平片治疗6个月，通过片剂计数测定依从性。结果显示，用药依从性优秀和良好比例高达90%。治疗6个月后平均收缩压、舒张压、心率分别降低12.1 mmHg、6.9 mmHg、5.6次/分。仅在2例患者（0.3%）中记录到1例低血压和1例水肿，无严重药物不良反应。
试验类型6	单臂临床实验
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	2014年俄罗斯一项前瞻性研究对100例1-3级高血压合并缺血性心脏病应用比索洛尔氨氯地平片治疗4周，分别有90%、97%的患者达到收缩压、舒张压目标值。平均心率从基线的90.1±9.6次/分降至65.5±8.9次/分。ST压低持续事件减少50.5%，日缺血发作次数减少54.8%。并且比索洛尔氨氯地平片可使患者的治疗依从性增加2.2倍。
试验类型7	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	比索洛尔单药，氨氯地平单药
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	危地马拉2016年一项III期RCT研究，将200例单药失败患者换为比索洛尔氨氯地平片治疗。6周治疗达标率为83.2%，治疗18周收缩压，心率均显著下降，降幅分别为25.3mmHg与9次/分。83.2%患者经比索洛尔氨氯地平片5/5 mg治疗6周血压得已控制。比索洛尔氨氯地平片治疗耐受良好。52.5%的患者报告了治疗相关不良反应（大部分为轻度/中度），未报告重度或严重治疗相关不良反应，停药率3%。
试验类型8	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	氨氯地平单药最大剂量治疗
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	一项锚定模拟治疗比较（STC）研究在氨氯地平5 mg单药治疗控制不佳的高血压患者中，间接比较比索洛尔氨氯地平片5/5mg单片复方制剂（178例）与上调氨氯地平至10 mg最大日剂量（261例）两种治疗方式对血压的控制效果。治疗第8周时，比索洛尔氨氯地平片5/5mg与氨氯地平10 mg组的收缩压、舒张压平均治疗差异分别为-1.6 mmHg、-3.3 mmHg。
试验类型9	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	氨氯地平单药最大剂量治疗
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III期、多中心RCT研究（EudraCT：2019-000751-1321）共纳入367例接受5 mg氨氯地平治疗后血压未得到控制的患者，随机分配至5/5 mg比索洛尔氨氯地平组（181例）或5 mg氨氯地平联合安慰剂组（186例）治疗。4周后，比索洛尔氨氯地平组、氨氯地平（联合安慰剂）组分别有62%、41%的患者收缩压和舒张压达标（ $p=0.0002$ ），比索洛尔氨氯地平组同时显著降低了心率。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国高血压防治指南2018》：单片复方制剂由不同作用机制的降压药组成，具有使用方便、改善治疗依从性及疗效的优势，是联合治疗的新趋势。临床推荐的优化联合治疗方案是：CCB+ARB；CCB+ACEI；ARB+噻嗪类利尿剂；ACEI+噻嗪类利尿剂；CCB+噻嗪类利尿剂；CCB+β受体阻滞剂。CCB具有扩张血管和轻度增加心率的作用，恰好抵消β受体阻滞剂的缩血管及减慢心率的作用，两药联合可使不良反应减轻。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《国家基层高血压防治管理指南2020版》：收缩压≥160 mmHg 和/ 或舒张压≥100 mmHg：推荐两种药物联合使用，如C+A、A+D、C+D 或C+B，首选相应的单片复方制剂。近年来由上述五大类药物组合而成的单片复方制剂，由于服用方便，易于长期坚持已成为高血压治疗的新模式，推荐首选。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	ESC/ESH高血压管理指南2018：伴心绞痛、心梗后、心衰或心率控制时，建议将β受体阻滞剂与其他主要药物联合（I A）。合并冠心病的高血压，推荐应β受体阻滞剂和（或）CCB（IA）。建议初始使用两药联合的单片复方制剂作为初始

	降压治疗。例外情况是体弱的老年患者和低风险的1级高血压患者（特别是SBP<150 mmHg）（I B）。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《ACC高血压管理指南2017》：高血压伴心绞痛的稳定缺血性心脏病，推荐β受体阻滞剂+CCB（I B-NR）。冠心病心肌梗超过3年并有绞痛，建议β受体阻滞剂和/或CCB（IIb C-EO）。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《中国高血压患者心率管理多学科专家共识2021》：对心率增快者推荐β受体阻滞剂，血压未达标者可联合CBB；使用CCB后心率增快而血压未达标者可联合β受体阻滞剂。达标方面优先推荐单片固定复方制剂。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《单片复方制剂降压治疗中国专家共识2019》：不少降压达标率显著提升的成功经验显示，增加SPC使用率是提高高血压达标率的主要途径之一。SPC作为起始降压治疗与自由联合相比达标率更高，且更早达标。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	比索洛尔氨氯地平单片复方制剂治疗高血压（王继光，中华高血压杂志，2022年6月）为了显著提高高血压控制率，需要更加普遍应用SPC，提升联合降压治疗的水平。在指南推荐的优化联合治疗方案中，以长效药物组成的β受体阻滞剂/钙通道阻滞剂SPC不可或缺。比索洛尔氨氯地平SPC治疗优势明显，通过显著提高降压治疗的依从性、有效性、安全性和经济性，显著提高联合降压治疗的水平，提高降压治疗的达标率。

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	本品与参比制剂具有生物等效性，作为同时服用与复方制剂剂量相同的单药患者的替代疗法具有临床获益，且两种单药已临床应用多年，安全有效性较为确定。一项在中国健康人群中开展的临床生物等效性研究表明，复方制剂中的两种活性成分分别与其对应的单药在药代动力学上生物等效。在空腹和进食条件下，比索洛尔和氨氯地平的关键药代动力学参数如血浆药物浓度峰值（C _{max} ）、AUC _{0-t} 和AUC _{0-∞} 值确定，复方制剂和与其对应的单药暴露量均相似，所有三个参数的点估计值均接近100%。一项来自波兰的10532例高血压患者的大型观察性队列研究（Hostalek, et al 2015）至少在研究开始4周前转换为固定复方制剂，6个月观察期内，82.2%患者收缩压及73.2%患者舒张压比两药单独使用控制率进一步改善。Hostalek（2016年）通过200名使用5 mg比索洛尔或5 mg氨氯地平后血压未获得控制的受试者开展了前瞻性、随机、对比性III期临床研究，旨在证实比索洛尔和氨氯地平的FDC较单独用药具有优越性。在18周后，平均收缩压较基线值下降了25.3 mmHg。舒张压和心率也显著下降（Hostalek, 2016）
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	比索洛尔氨氯地平片为富马酸比索洛尔和苯磺酸氨氯地平的复方制剂，本品不良反应、用药禁忌、注意事项和药物相互作用等安全信息主要是与活性成分氨氯地平、比索洛尔有关的安全性信息。治疗期间较常见的不良反应包括嗜睡、头晕、头痛、心悸、潮红、腹痛、脚踝肿胀、水肿、疲劳、肢端发冷和麻木、胃肠道病症，如恶心、呕吐、腹泻及便秘等；禁忌症包括重度低血压、休克（包括心源性休克）和急性心力衰竭等；本品用于有高血压或心绞痛且伴有心力衰竭的患者及有肝功损伤等疾病的患者时需谨慎；与本品相互影响的药物包括CYP3A4抑制剂和诱导剂、维拉帕米类以及中枢降压药等。完整信息请见说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	过去5年内，未收到任何国家或地区药监部门发布的关于比索洛尔氨氯地平片的安全性警告、黑框警告，也未发生安全性原因导致的撤市。根据2017年6月1日至2022年6月1日期间全球范围内接收到的不良反应报告数量及估计的患者暴露量来计算不良反应报告率，其中报告率较高的不良反应及其报告率为：外周肿胀（1.92/百万患者-年）、头晕（1.92/百万患者-年），水肿（1.28/百万患者-年）、乏力（1.28/百万患者-年）。

五、创新性信息

创新程度	通过创新专利的高比表面积赋形剂、均质化直压工艺、独特包材技术，解决了制备工艺难点，避免了因两个组分化学不相容性导致的相互反应，确保质量可控，药效足量发挥，有效控制杂质<0.5%，避免了副作用，使比索洛尔氨氯地平片成为唯一在中国上市的B+C长效单片复方制剂，提升依从性，降低患者服药负担，并通过三重机制，作用于SNS、RAAS、外周动脉，实现血压心率双重控制，提供心脏保护。
应用创新	比索洛尔氨氯地平片是指南推荐的联合方案之一。中国大型真实世界研究显示，B+C较其他联合方案，显著降低主要心血管事件风险。比索洛尔氨氯地平片较单药自由联合明显提高患者依从性达98.1%，更有效控制患者血压和心率，尤其适用于高血压合并心率增快（高交感）、高血压合并冠心病等患者。具有独特划痕设计的比索洛尔氨氯地平片较单药自由联合，其使用和管理更便捷，并能够降低药品管理、贮存转运等成本。
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	高血压是最常见的慢性病，患病率高达27.9%，且控制率低为16.8%，其导致的高致残率、高死亡率，给社会和家庭造成沉重负担。比索洛尔氨氯地平片通过其卓越的降压、降心率效果，可使高血压患者的心血管事件风险降低一半，助力十四
-----------------	--

	五规划和2022年政府工作报告中关于提高心脑血管疾病防治服务保障水平目标的达成。
符合“保基本”原则描述	比索洛尔氨氯地平片可以给高血压患者治疗更多的选择。其强效降压，提升血压控制率，减少并发症带来的治疗费用，降低患者入院治疗费用和人均治疗总费用，节省医疗支出。比索洛尔氨氯地平片具有良好的成本效果，将比索洛尔氨氯地平片入医保药品目录后，可进一步节省医保基金。
弥补目录短板描述	比索洛尔氨氯地平片是目前唯一中国上市B+C的长效单片复方制剂，弥补医保目录空白。尤其适用于高血压合并高交感、高血压合并冠心病人群，带来血压和心率的双重控制，降低主要心血管事件。其通过独特制造工艺，可持续24小时强效降压，满足临床24小时平稳、强效降压需求。
临床管理难度描述	比索洛尔氨氯地平片作为高血压治疗的替代疗法，说明书适应症的内容具体，目标适用人群范围明确清晰，因此临床滥用风险极低，且超说明书用药的可能性很小。目前临床对于高血压用药管理经验丰富，比索洛尔氨氯地平片能够提高血压达标率和控制率，减少并发症，更有利于临床的规范使用和管理，也方便医保的经办审核和基金监管。