

# 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： 注射用阿加糖酶β

企业名称： 赛诺菲（北京）制药有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 12:47:23	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）	注射用阿加糖酶β	医保药品分类与代码	5mg/瓶： XA16ABA334B001010178450；35mg/ 瓶：XA16ABA334B001020178450
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	5mg/瓶;35mg/瓶	上市许可持有人	Genzyme Europe B. V.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	适用于被确诊为法布雷病（Fabry disease, α-半乳糖苷酶A缺乏）患者的长期酶替代疗法。本品适用于成人、8岁及以上的 儿童和青少年。		
说明书用法用量	推荐剂量为1 mg/kg，每2周一次静脉输注给药。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2019-12		
全球首个上市国家/地区	欧盟	全球首次上市时间	2001-08
注册证号/批准文号	5mg/瓶:S20190040;35mg/瓶:S20190041	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
阿加糖酶α注射用浓溶液	是

参照药品选择理由：医保目录内、同治疗法布雷病，同作用机制

### 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	阿加糖酶 $\alpha$ /未治疗人群
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	系统性评价证实，接受阿加糖酶 $\beta$ (1.0 mg/kg/2周)治疗的患者的脑血管临床事件明显少于接受阿加糖酶 $\alpha$ (0.2 mg/kg/2周)或未经ERT的患者
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿加糖酶 $\alpha$
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	ERT清除血浆Lyso-GL-3呈剂量依赖性：1) 男性：ERT治疗3个月后，血浆Lyso-GL-3水平和GL-3水平显著降低（ $P=0.0313$ 和 $P<0.01$ ）；重复测量方差分析显示，阿加糖酶 $\beta$ （1.0 mg/kg, EOW）组血浆Lyso-GL-3降低水平明显大于阿加糖酶 $\alpha$ （0.2 mg/kg, EOW）组（ $P=0.003$ ）和阿加糖酶 $\beta$ （0.2 mg/kg, EOW）组（ $P=0.046$ ）
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	阿加糖酶 $\alpha$
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	推荐剂量下，高剂量的酶替代治疗(ERT)阿加糖酶 $\beta$ 转换为阿加糖酶 $\alpha$ ，Lyso-GL-3水平升高和肾脏功能恶化，临床事件的风险增加。
试验类型4	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	阿加糖酶 $\beta$ 组的29例患者中有20例患者（69%）治疗20周后未见GL-3在微血管内皮贮积，而安慰剂组的29例患者中没有改善（ $P<0.001$ ）；并且阿加糖酶 $\beta$ 组患者的皮肤（ $P<0.001$ ）和心脏（ $P<0.001$ ）的微血管内皮细胞内GL-3贮积也有所减少；此外，阿加糖酶 $\beta$ 组患者的SF-36评分中生理作用和情绪作用方面有显著改善。
试验类型5	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	随访至54个月时，所有接受肾活检检查的患者（ $n=8$ ）的肾脏毛细血管内皮细胞及其他细胞类型均保持GL-3完全清除；皮肤毛细血管内皮细胞（31/36）和心脏毛细血管内皮细胞（6/8）中的GL-3也可持续且彻底地被清除；平均血浆GL-3水平在正常范围内持续降低；此外，第54个月有肾脏数据的患者（ $n=41$ ）中血肌酐和eGFR也保持稳定（在正常范围内）。
试验类型6	单臂临床实验
试验对照药品	安慰剂
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	对校正了基线蛋白尿的方案依从患者进行了二次分析，与安慰剂组相比，阿加糖酶 $\beta$ 组降低主要临床事件发生率61%（危险比[RR, risk rate] 0.39, 95%CI 0.16~0.93, $P=0.034$ ）；此外，与基线的患者相比，基线eGFR $>55$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 的患者

	接受阿加糖酶β治疗效果更好 (RR 0.19, 95%CI 0.05~0.82, P=0.025)
试验类型7	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	1、严重临床事件：94%的患者十年研究结束后仍然存活，其中81%的患者在治疗间隔期间未经历任何严重临床事件。 2、肾功能评估：进一步分析显示，与尿蛋白和肌酐的比值在整个治疗期间增加>0.5 g/g的低肾脏受累患者相比，在整个治疗期间UPCR改变≤0.5 g/g的LRI患者的eGFR的下降速率较慢 (P<0.001)。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国法布雷病诊疗专家共识（2021年版）》:提出近20年的临床实践证明，ERT对法布雷病患者治疗效果显著，及早启动治疗患者获益更大。ERT可显著减少血浆GL-3和Lyso-GL-3贮积，并长期维持低水平。国外研究提示，高剂量ERT降低血浆Lyso-GL-3水平更显著。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2018年发表的加拿大法布雷病指南明确提出ERT治疗适合所有法布雷病患者。阿加糖酶β可作为经典型男性患者ERT首选药物。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2019年发表的法国法布雷病儿童专家共识明确提出ERT能改善临床症状，减缓或阻止重要器官的受损；所有有症状的男孩及女孩都应考虑及时启动ERT。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2019年发表的波兰法布雷立场声明明确提出ERT治疗能改善临床症状并显著降低患者血浆GL-3以及Lyso-GL-3的水平，改善预后；越早启动ERT，患者临床获益更好；ERT临床疗效呈剂量依赖性。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2018年发表的欧美法布雷病成人患者的管理和治疗建议明确提出：早期启动ERT能带来临床获益；经典型男性患者以及经典型有症状的女性患者建议尽早ERT，其他患者需临床评估，若有严重器官受损，建议启动ERT
临床指南/诊疗规范推荐情况6	2018年发表的欧洲专家共识声明明确提出：尽早启动ERT能预防或延迟重要器官的永久性损害。Lyso-GL-3是监测ERT疗效的敏感指标。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	2016年发表的美国法布雷儿童指南明确提出：所有有症状的儿童患者需尽快启动ERT，无症状的经典型男性患儿建议8-10岁启动ERT治疗，其他类型患儿应及早监测病情变化。

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	成人患者关键性临床研究：一项III期随机双盲、安慰剂对照的临床研究显示：主要疗效指标：给予药物20周后，肾脏的间质毛细血管内皮细胞中，蓄积的GL-3清除达到正常或接近正常水平，即为0分患者的百分比（0分为无）。研究结果显示Fabrazyme和安慰剂组之间存在统计学显著性差异（p<0.001）。Fabrazyme治疗患者中，69%例患者达到主要终点。关键次要疗效指标：Fabrazyme可显著降低肾脏、心脏和皮肤组织血管内皮中的GL-3包涵体，以及上述3种组织的复合评分。治疗组间4个变量均达到了统计学显著性差异（p<0.001）。III期开放的扩展研究结果显示：患者肾脏、心脏和皮肤的GL-3清除效应持续达54个月，同时血浆中的GL-3浓度也维持正常。治疗54个月后患者的生活质量和疼痛评估也出现了具有统计学意义的明显改善。儿童患者临床研究：研究结果发现：在治疗24周和48周时，所有14名男性患者的血浆GL-3水平均恢复至正常范围，12名基线时毛细血管内皮细胞出现GL-3内涵物的男性患者在治疗第24周和第48周内涵物评分达到0分。
---------------------------------	--

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	阿加糖酶β大多数不良反应为严重程度轻度至中度的输液相关反应。常见的包括寒战、发热、寒冷感、恶心、呕吐、头痛和感觉异常。输液相关反应可通过减缓输注速率以及给予非甾体抗炎药、抗组胺药和/或皮质类固醇进行管理。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	阿加糖酶β于2001年在欧盟首次上市以来，已在全球80多个国家/地区获得批准。中国、美国和欧洲等药监部门近5年内没有发布关于阿加糖酶β的安全性警告、黑框警告、撤市等信息。

#### 五、创新性信息

创新程度	1.中国唯一获批的高剂量以及美国FDA唯一获批的酶替代治疗药物，高剂量酶替代治疗可作为经典型男性法布雷病患者的首选方案2.阿加糖酶β针对法布雷病病因，改变患者的自然病程，通过替代减少或缺失的α-Gal A解决法布雷病潜在的病理
------	---

	生理问题，阿加糖酶β氨基酸序列与人类天然形式的α-Gal A相同。3.酶替代治疗药物需要利用活细胞制造，需要高度复杂和高成本的质控以保持最终产品的生物活性并确保足够的产量。
应用创新	1.根据说明书及国外多个临床研究证实注射用阿加糖酶β的临床有效剂量范围0.2~1.0 mg/kg/2周 2.2个上市规格更有利于患者精准用药和不必要的浪费，特别是低体重患者。
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	法布雷病已被列入国家《第一批罕见病目录》和《第二批临床急需境外新药名单》,中国已诊断的患者仅570位，根据医保省份落地经验，医保后不会出现诊断患者的激增，对基金影响极其有限。将阿加糖酶β列入医保是全民医疗保障体系逐步健全、特定群体的健康水平显著进步的体现
符合“保基本”原则描述	法布雷病男性和女性患者的预期寿命分别比正常人缩短约15-20年和6-10年，并严重影响患者的生活质量，需尽早诊治，给与高剂量治疗可带来更好的临床疗效。
弥补目录短板描述	阿加糖酶β与阿加糖酶α都是重组人α-半乳糖苷酶A，阿加糖酶β说明书推荐使用剂量是阿加糖酶α的5倍酶量。美国FDA唯一获批且是中国首个获批的酶替代治疗药物，高剂量能带来更好的临床疗效，权威指南共识推荐阿加糖酶β可作为经典型男性法布雷病患者的首选方案。
临床管理难度描述	阿加糖酶β适应症明确，不存在临床滥用和潜在超说明书使用的情况；安全性耐受性良好，不良事件基本为轻至中度的输注相关反应。目前国内正在接受治疗的患者均已在定点医院进行简便的药物输注和随访管理



# 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY