

2023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：枸橼酸钠血滤置换液

企业名称：百特医疗用品贸易（上海）有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-11 15:52:18	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因,单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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,且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023年6月30日前经国家药监部门批准上市,说明书适应症或功能主治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)	枸橼酸钠血滤置换液	医保药品分类与代码	XB05ZBJ252B001010183618
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化学药品5.1类		
核心专利类型1	发明专利	核心专利权期限届满日1	2026-11
当前是否存在专利纠纷	无		
说明书全部注册规格	5000ml		
上市许可持有人(授权企业)	百特医疗用品贸易(上海)有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	本品可作为采用局部枸橼酸盐抗凝的连续性肾脏替代治疗(CRRT)的置换液。枸橼酸盐尤其适用于禁忌使用肝素进行系统性抗凝的情况,例如:出血风险增加的患者。若能使用与患儿体重相匹配的设备,本品适用于所有年龄阶段的儿童患者。		
说明书用法用量	本品需与适当的CRRT体外肾脏替代设备配合使用,且仅用于前稀释模式,需使用特定的枸橼酸盐抗凝泵,由操作人员设定目标剂量(mmol枸橼酸盐/L血液)后可自动与血液流速相匹配。本品的给药速率取决于目标枸橼酸盐剂量和处方设定的血液流速。本品处方需考虑废液以及其他治疗性液体的流速、患者液体清除需求、其他液体的出入量、期望的酸碱和电解质平衡状态。以成人为例,血液流速100-200ml/min条件下,连续性静脉静脉血液滤过(CVVH)、连续性静脉静脉血液透析滤过(CVVHDF)模式下瑞吉赛®流速可分别设定为1-2.5L/h、1-2L/h。(具体以说明书为准)		
所治疗疾病基本情况	急性肾损伤(AKI)是一种常见的临床综合征,主要表现为肾功能快速下降,继而引起血清中的尿素氮、肌酐及其他本应经肾脏排泄的代谢废物的增加。如果尿量也减少,则可能导致液体滞留和容量超负荷。成人住院患者AKI发病率11.6%,死亡率12.4%;儿童AKI发病率26.9%,死亡率11.0%。仅重症AKI需接受CRRT治疗,我国每年约28万人次需行CRRT治疗。		
中国大陆首次上市时间	2021-05	注册证号/批准文号	国药准字HJ20210035
全球首个上市国家/地区	欧盟地区	全球首次上市时间	2014-10
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	目前同治疗领域内无兼具抗凝和置换作用的药品。首先本品属于国内首个获批的CRRT置换液类别中的枸橼酸盐配方。2010年前上市的血液滤过置换液为乳酸盐配方(医保内),另一种血液滤过置换液基础液(医保内)仅含电解质成分,仍需另外输入碳酸氢钠注射液才能完成CRRT置换液功能。其次本品具抗凝功能。常用抗凝包括肝素类、局部枸橼酸等。肝素类是临床应用较广泛的抗凝剂(医保内),但不适用于高出血风险及肝素介导血小板减少症患者。药监《技术审评报告》指出,国内外指南强烈推荐局部枸橼酸抗凝(RCA)作为CRRT的首选方案,特别是肝素禁忌(如高出血风险)患者,此推荐基于RCA优异的安全性和有效性,尤其是减少停机时间保持治疗连续性,提高滤器使用时间、减少出血并发症等、保障患者良好预后。目前国内CRRT使用的其他枸橼酸抗凝产品(医保外)均为“超适应症使用”,未受监管,其浓度规格难与CRRT的需求匹配。最后,本品是目前唯一具全年龄段儿童适应症的CRRT置换液,能为儿童这一特殊人群提供安全		

有效的治疗。综上，本品是唯一符合指南推荐、兼具抗凝和置换作用的产品，填补了国内CRRT枸橼酸盐配方置换液、儿童CRRT治疗置换液的空白。

企业承诺书	↓ 下载文件 企业承诺书盖章版.pdf
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 药品最新版法定说明书盖章版.pdf
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	↓ 下载文件 进口药品注册证盖章版.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 枸橼酸钠血滤置换液PPT1.pptx
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	↓ 下载文件 枸橼酸钠血滤置换液PPT2.pptx

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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（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。
① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
肝素/低分子肝素+血液滤... 换基础液+5% 碳酸氢钠注射液	是	普通肝素（肝素钙1ml:5000IU、肝素钠2ml:5000IU）、低分子肝素（那屈肝素钙0.3ml:3075AXaIU、依诺肝素钠0.2ml:2000AXaIU）；血液滤过置换基础液4000ml；5%碳酸氢钠注射液250ml。	120.38	假定患者平均体重为60kg，处方剂量为35ml/kg/h，净脱水速率为100ml/h。血管内途径给药。以普通肝素和依诺肝素钠作为抗凝剂时，建议首剂量为35IU/kg；那屈肝素钙作为抗凝剂时，建议首剂量为20IU/kg。维持剂量为5IU/kg/h。每天连续治疗24小时，维持5天，共120小时，使用时应	次均费用	每天连续治疗24小时，维持5天，共120小时，使用时应配合57袋血液滤过置换基础液和57袋5%碳酸氢钠注射液。	4843.53

配合57袋血液
滤过置换基础
液和57袋5%碳
酸氢钠注射
液。

参照药品选择理由：①对照方案的抗凝、置换液及碱基作用与瑞吉赛方案一致②临床应用最广泛（肝素使用比例高达60-70%），是众多临床研究的标准对照③方案中3种药品均在医保目录内④临床权威指南及卫健委操作规程推荐

其他情况请说明：单价及次均费用均为4种肝素方案总价的平均值，其中肝素钙71.52元/肝素钠30.27元/那屈肝素钙44.84元/依诺肝素钠30.00元，血滤置换基础液54.68元，5%碳酸氢钠注射液 21.54元

联系人信息

联系人	张培蓓	联系电话	13917514211
-----	-----	------	-------------

二、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	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	RCA组滤器寿命明显延长：RCA组47小时对比肝素组 26 小时 ($P < 0.001$)，RCA组出血并发症显著减少（15/300 [5.1%] vs 肝素组49/296 [16.9%] $P < 0.001$)
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 1试验.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	结果显示相较肝素组，0.5%枸橼酸：1.可促进CRRT剂量达成（ 29 ± 3 ml/kg/h vs 27 ± 5 ml/kg/h, $p = 0.005$ ）；2.可延长滤器使用寿命(49 ± 29 h vs 28 ± 23 h, $p = 0.004$)
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 2试验.pdf
试验类型3	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	14项RCT荟萃分析显示对比肝素抗凝，RCA可：1. 延长体外循环管路使用寿命15.69 h (95 % CI 9.30, 22.08, $P < 0.01$); 2. 降低出血风险（RR 0.31, 95 % CI 0.19, 0.51, $P < 0.01$ ）
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3试验.pdf
试验类型4	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	肝素

试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	11项RCT荟萃分析显示对比肝素抗凝，RCA可：1. 改善体外循环管路使用寿命 (HR 0.76, 95 % CI 0.59–0.98, P = 0.04); 2. 改善滤器使用寿命 (RR 0.70, 95 % CI 0.50–0.98, P = 0.04) ; 3. 降低出血风险 (RR 0.36, 95 % CI 0.21–0.60, P < 0.001)
试验数据结果证明文件 (外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	↓ 下载文件 4试验.pdf
试验类型5	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	13项RCT荟萃分析显示对比肝素抗凝，RCA可：1. 延长滤器使用寿命 (95% CI 9.04–24.92, p < 0.0001) ; 2. 降低出血风险 (RR = 0.32, 95% CI 0.22–0.46, p < 0.00001) ; 3. 降低肝素诱导的血小板减少症 (RR = 0.55, 95% CI 0.31–0.98, p = 0.04)
试验数据结果证明文件 (外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	↓ 下载文件 5试验.pdf
试验类型6	非RCT队列研究
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	0.5%枸橼酸可降低滤器阻塞率，0.5%枸橼酸组3.8%,肝素组28.3%, p<0.001; 0.5%枸橼酸可延长滤器生存时间：0.5%枸橼酸和肝素方案相较HR 0.14, p = 0.004
试验数据结果证明文件 (外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	↓ 下载文件 6试验.pdf
试验类型7	非RCT队列研究
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	结果显示相较肝素组，0.5%枸橼酸可：1. 显著延长滤器使用寿命 (33 h vs 17 h; p = 0.001) ; 2. 减少意外停机时间 (0h vs 5 h, p = 0.015)
试验数据结果证明文件 (外文资料须同时提供原文及中文翻译件)	↓ 下载文件 7试验.pdf
试验类型8	非RCT队列研究
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	结果显示相较肝素组：1. 0.5%枸橼酸可促进CRRT处方剂量达成(85% vs 60%, p < 0.001; 2. 0.5%枸橼酸可节省滤器(0.55个/d vs 0.71个/d, p = 0.03)



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 8试验.pdf
试验类型 ⁹	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	肝素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	RCA组滤器寿命较全身肝素组延长了15.37 h，RCA组出血风险（RR = 0.29，P < 0.00001）和HIT发生率（RR = 0.35，P = 0.006）均低于肝素组
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 9试验.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况 ¹	KDIGO AKI 急性肾损伤临床实践指南，2012：建议对于 CRRT 的抗凝，如果没有枸橼酸抗凝的禁忌症，建议使用局部枸橼酸抗凝而非肝素（2B）。对于有枸橼酸禁忌症的患者在 CRRT 期间的抗凝治疗，我们建议使用普通肝素或低分子量肝素，而非其他抗凝剂（2C）。
----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 1指南.pdf
-----------------------------------------------	--------------------------------

临床指南/诊疗规范推荐情况 ²	中国连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南，2022：建议进行CRRT时，只要患者无使用枸橼酸禁忌，推荐使用局部枸橼酸抗凝，而不是肝素（1A）；进行CRRT时，如果患者存在使用枸橼酸禁忌且无出血风险，建议使用普通肝素或者低分子肝素抗凝，而不是其他药物（11C）。
----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 2指南.pdf
-----------------------------------------------	--------------------------------

临床指南/诊疗规范推荐情况 ³	抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识，2023：建议连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）推荐使用局部枸橼酸抗凝（regional citrate anticoagulation, RCA）。
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 3指南.pdf
-----------------------------------------------	--------------------------------

临床指南/诊疗规范推荐情况 ⁴	血液净化标准操作规程，2021：建议CRRT只要患者无使用枸橼酸禁忌，建议使用枸橼酸抗凝。
----------------------------	-----------------------------------------------

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 4指南.pdf
-----------------------------------------------	--------------------------------

临床指南/诊疗规范推荐情况 ⁵	中国急诊专家CRRT治疗局部枸橼酸抗凝专家共识，2023：建议对于接受CRRT的危重症患者，推荐RCA作为首选抗凝方法，如果没有禁忌症。（一致性：92.9%，证据质量I，推荐力度A）。
----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 5指南.pdf
-----------------------------------------------	--------------------------------

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

提供的有效性综述基于84项研究评价使用枸橼酸溶液进行连续性肾脏替代治疗（CRRT）的临床疗效，包括6509例患者，其中4997例接受枸橼酸溶液治疗，CRRT模式包括连续性静脉-静脉血液滤过（CVVH）、连续性静脉-静脉血液透析（CVVHD）和连续性静脉-静脉血液透析滤过（CVVHDF），使用了多种（浓度和配方）枸橼酸溶液，其中12项研究使用低浓度枸橼酸（18-25mmol/L），滤器后钙离子浓度目标为0.25-0.35mmol/L。主要疗效标准为体外循环凝块与滤器寿命，结果表明局部枸橼酸抗凝与肝素相比结果相似或更优。此外，使用类似于低浓度枸橼酸（11-23mmol/L）置换液具有充足的缓冲能力，可提供足够体积进行滤过血浆水和电解质置换。本品主要成份为氯化钠和枸橼酸钠，具有药理学活性的枸橼酸盐浓度和用量符合国内临床实践专家共识推荐。提供的临床应用文献可支持其有效性。

《技术审评报告》原文（可节选）

↓ 下载文件 技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】主要为使用本品溶液或透析治疗可能引起的不良反应，常见的不良反应为电解质失衡和酸碱失衡。其他为与透析治疗相关的不良反应，如低血压、恶心、呕吐和肌痉挛。【禁忌】禁用于对本品中任何成分过敏者、重度肝功能损害或休克伴肌肉血流灌注不足患者。【注意事项】治疗前和治疗期间，应密切监测患者的血液动力学状态、体液平衡、血糖水平、电解质和酸碱平衡状况。密切监测钠、镁、钾、磷酸盐和钙。评估血液浓度和患者需求，包括评估输注液输入和所有输出。根据监测结果调整输注速率或方案，必要时输注电解质以补充任何损失。【药物相互作用】在缺乏相容性研究数据的情况下，勿将本品与其他药物混合。维生素D、维生素D类似物以及含钙药品，可增加高钙血症风险且可导致抗凝作用降低；碳酸氢钠可能会增加血液中碳酸氢盐浓度过高（代谢性碱中毒）的风险。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	本品自2014年全球首次获批，已在41个国家和地区获批，超7万患者使用，在广泛人群使用中具有良好的安全性。近五年各国家或地区药监部门未发布本品安全性相关的警告或撤市信息。2021年百特在欧洲开展了一项临床有效性和安全性的调查，九成以上临床医护受访者认为本品的抗凝效果优于肝素，且可降低失血风险。临床使用的不良反应为电解质失衡和碱中毒，多数症状轻微。所有受访者均认可本品的安全性。基于全球不良反应累积数据分析，近五年未发现新的安全性信号，本品具有良好的获益-风险比。
相关报导文献	↓ 下载文件 临床用户调查结果报告英中.pdf

四、创新性信息

创新程度	本品为当前明确适用于CRRT用体外抗凝剂；给药方式为体外循环前稀释，既可发挥体外抗凝作用，又可充当置换液，简化操作；本品枸橼酸盐浓度配方获欧洲专利，认可其优异的代谢和电解质控制以及显著增加的滤器管路通畅率，可降低给药过量所致枸橼酸蓄积等不良反应发生风险。
创新性证明文件	↓ 下载文件 专利.pdf
应用创新	本品是唯一适用于成人和全年龄段儿童患者的CRRT置换液。本品为5L/袋大容量设计的成品枸橼酸钠血滤置换液，由商业化生产线统一配制，终端灭菌，避免手工配制所致污染风险；同时可减少体外循环液体的“连接”和“刺入”次数，降低因频繁操作所致医源性污染风险，节省危重病抢救时间；因其在治疗安全、治疗质量和救治效率上的优势，本品在新冠大流行期间被FDA作为紧急授权使用产品。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 应用创新附件.pdf
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	CRRT主要用于以AKI及液体负荷过量为主的患者。成人住院患者AKI发病率11.6%，死亡率12.4%；儿童AKI发病率26.9%，死亡率11.0%。仅重症AKI需接受CRRT治疗，我国每年约28万人次需行CRRT治疗。本品为CRRT专用体外抗凝剂，兼置换液作用，可延长滤器寿命，降低出血等并发症及后续费用。
符合“保基本”原则描述	将枸橼酸钠血滤置换液纳入医保，使得枸橼酸抗凝作为我国CRRT指南首推的抗凝方式惠及更多患者，符合保基本原则；能够提升CRRT疗效，减轻医护负担，减少并发症，医保增量有限可控。本产品已在欧盟等多国上市，并获得医保。
弥补目录短板描述	本品为CRRT专用体外抗凝剂，同时具有置换液作用，填补CRRT枸橼酸抗凝空白，也填补了局部枸橼酸抗凝用置换液日

说明书目录类似描述

本品为CRRT之用体外抗凝剂，同时具有直接抗作用，填补CRRT用枸橼酸钠空白，也填补了局部枸橼酸钠直接抗作用空白；本品适用于全年龄段儿童患者，填补了儿科治疗目录空白。

临床管理难度描述

本品为成品枸橼酸钠血滤置换液，仅在重症医学科、肾脏内科等科室进行CRRT时用于体外循环抗凝及作为置换液体使用，无滥用风险。