

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： 氯法拉滨注射液

企业名称： 合肥亿帆生物制药有限公司

申报信息

| | | | |
|------|---------------------|------|-------|
| 申报时间 | 2023-07-14 16:37:59 | 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) | 氟达拉滨注射液 | 医保药品分类与代码 | XL01BBL416B002010182719 |
| 药品类别 | 西药 | 是否为独家 | 是 |
| 药品注册分类 | 化学药品3类 | | |
| 核心专利类型1 | 无 | 核心专利权期限届满日1 | - |
| 核心专利类型1 | 无 | 核心专利权期限届满日1 | - |
| 当前是否存在专利纠纷 | 否 | | |
| 说明书全部注册规格 | 20ml:20mg | | |
| 上市许可持有人(授权企业) | 合肥亿帆生物制药有限公司 | | |
| 说明书全部适应症/功能主治 | 本品用于既往至少接受过两种方案治疗且无其他治疗手段可达持续应答的1-21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病患者。该适应症基于缓解率获批。尚无试验验证本品可改善疾病相关症状或延长生存期。 | | |
| 说明书用法用量 | 1、推荐剂量 推荐的患者用药剂量为52 mg/m ² ,每日静脉输注2小时以上,持续5天。当器官功能正常或恢复至基线水平时重复治疗周期,大约每2~6周一次。根据患者的体表面积(BSA)计算剂量,每周开始前根据实际身高和体重计算体表面积。为防止药物不相容,请勿通过同一静脉管路给予其他药物。后续周期的给药不得早于前一个周期开始后14天,且患者的ANC≥0.75×10 ⁹ /L。在整个5天本品给药期间提供支持治疗,如静脉输液、抗高尿酸血症治疗和碱化尿液,以减少肿瘤溶解和其他不良反应的影响。如果在5天本品给药期间发生低血压,则停用本品。在5天本品给药期间监测肾功能和肝功能(见说明书【注意事项】)。监测服用了已知会影响血压的药物的患者。在给予本品期间监测心功能。2、肾功能不全患者的推荐减量 肌酐清除率(CrCL)为30~60 mL/min的患者应将剂量减少50%。尚无充足信息可为CrCL低于30 mL/min的患者提供剂量建议。(见说明书【药代动力学】)3、肝功能不全患者的推荐减量 尚无充足信息可为肝功能不全患者提供剂量建议。(见说明书【药代动力学】)4、潜在的合并用药和应避免使用的药物 考虑使用预防性止吐药,因为本品具有中度致吐性。考虑使用预防性类固醇减轻全身炎症反应综合征(SIRS)或毛细血管渗漏综合征(例如,低血压、心动过速、呼吸急促和肺水肿)。在5天本品给药期间尽量减少暴露于已知具有肾毒性的药物,因为肾毒性的风险可能增加。避免合并使用已知可诱导肝毒性的药物。5、发生不良反应后的剂量调整和重新开始治疗 血液学毒性 如果患者发生持续≥4周的4级中性粒细胞减少症(ANC<0.5×10 ⁹ /L),则在下一个周期将剂量减少25%。非血液学毒性 如果患者发生具有临床意义的感染,则停用本品,直至感染得到控制,然后以全量重新开始治疗。如果发生3级非感染非血液学毒性(不包括血清转氨酶和/或血清胆红素一过性升高和/或可用止吐治疗控制的恶心/呕吐),则暂停本品。事件解决或恢复至基线时,剂量降低25%重新开始本品给药。如果发生4级非感染非血液学毒性,则停止本品给药。如果患者出现SIRS或毛细血管渗漏综合征的早期体征或症状(例如,低血压、心动过速、呼吸急促和肺水肿),则应停止本品给药,并提供适当的支持性措施。如果观察到肌酐或胆红素升高≥3级,则停止本品给药。当患者病情稳定且器官功能恢复至基线水平时,剂量降低25%并重新开始本品给药。如果预期会发生高尿酸血症(肿瘤溶解),则采取措施控制尿酸。6、复溶/制备 通过0.2 μm 无菌注射器式过滤器过滤本品,然后在静脉输注前用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释至终浓度(0.15 mg/ml~0.4 mg/ml)。在制备后24小时内使用。稀释后的本品在15°C~30°C下暂存。具体详见说明书。 | | |
| 所治疗疾病基本情况 | 急性淋巴细胞白血病是一种起源于B系或T系淋巴祖细胞的肿瘤性疾病,通常有两种机制:一种依赖于原癌基因或具有原 | | |

癌基因特性的混合基因激活，由此产生蛋白产物影响细胞功能；另一种机制是一种或多种抑癌基因失活。发病率34.3/百万，20%儿童患者会复发或原发耐药，按发病率推算复发或难治儿童患者 1700 人，二次或以上复发患者中位OS仅3个月，复发患者5年生存率7%~10%，二次缓解并接受移植5年OS16%。

| | | | |
|---|--|-----------|---------------|
| 中国大陆首次上市时间 | 2023-06 | 注册证号/批准文号 | 国药准字H20233799 |
| 全球首个上市国家/地区 | 美国 | 全球首次上市时间 | 2004-12 |
| 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 | 有化学结构类似产品，克拉屈滨注射液美国上市时间1993年，适应症为毛细胞白血病，非医保目录内。注射用磷酸氟达拉滨美国上市时间1991年，适应症为于B 细胞性慢性淋巴细胞白血病，为医保乙类。本品为最新一代治疗1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病药物，结合克拉屈滨和氟达拉滨两者优点，对于人白血病细胞K-562的抑制作用比克拉屈滨和氟达拉滨更强，氟达拉滨的IC50为5nmol/L，而克拉屈滨的IC50为16nmol/L，氟达拉滨IC50为460nmol/L。为国内仅有的近千名患者，提供了更好的药物选择。 | | |
| 企业承诺书 | ↓ 下载文件 企业承诺书.pdf | | |
| 药品最新版法定说明书 | ↓ 下载文件 氟达拉滨注射液说明书.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 药品注册证书及备案截图.pdf | | |
| 申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息） | ↓ 下载文件 含经济性.pdf | | |
| 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 不含经济性.pdf | | |



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

参照药品信息

说明：

- 1、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。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、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) |
|--------|---------|----|------------|------|-----------|-------|-----------|
| / | - | / | - | / | - | / | / |

参照药品选择理由：/

其他情况请说明：/

联系人信息

| | | | |
|-----|----|------|-------------|
| 联系人 | 黄叶 | 联系电话 | 17756050562 |
|-----|----|------|-------------|

二、有效性信息

| | |
|--------------------------------|---|
| 试验类型1 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 不设对照 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 三期临床研究表明，本品单药治疗儿童复发/难治性ALL有效且耐受性良好，安全性、有效性和药代动力学研究结果与历史研究结果一致。主要疗效指标为：1）按照NCCN 2020指南评价标准分析：总缓解率（CR+CRi）及95%CI为30.6%（19.6%~43.7%）；2）按原研产品上市研究评价标准分析：本品总缓解率（CR+CRp）及95%CI为27.4%（16.9%~40.2%），本品优于原研产品。 |
| 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文件） | ↓ 下载文件 试验数据结果证明文件1.pdf |
| 试验类型2 | 系统评价或荟萃分析 |
| 试验对照药品 | 不设对照 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 检索氟达拉滨全球的临床试验文献，采集临床药代动力学(PK)、药效学(PD)和不良反应数据，建立数据库，系统性评价氟达拉滨全球临床试验文献的PK、PD数据，与中国三期临床试验结果比较：1) 中外儿科人群的PK暴露参数相近，其比值在0.65~0.94范围。2) 中外儿科人群的ORR一致，其比值为1.13，95%CI重叠。3) 中外儿科人群安全性结果相近。综上，本品与原研等效。 |
| 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文件） | ↓ 下载文件 试验数据结果证明文件2.pdf |
| 试验类型1 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 不设对照 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 三期临床研究表明，本品单药治疗儿童复发/难治性ALL有效且耐受性良好，安全性、有效性和药代动力学研究结果与历史研究结果一致。主要疗效指标为：1）按照NCCN 2020指南评价标准分析：总缓解率（CR+CRi）及95%CI为30.6%（19.6%~43.7%）；2）按原研产品上市研究评价标准分析：本品总缓解率（CR+CRp）及95%CI为27.4%（16.9%~40.2%），本品优于原研产品。 |
| 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文件） | ↓ 下载文件 试验数据结果证明文件1.pdf |
| 试验类型2 | 系统评价或荟萃分析 |
| 试验对照药品 | 不设对照 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 检索氟达拉滨全球的临床试验文献，采集临床药代动力学(PK)、药效学(PD)和不良反应数据，建立数据库，系统性评价氟达拉滨全球临床试验文献的PK、PD数据，与中国三期临床试验结果比较：1) 中外儿科人群的PK暴露参数相近，其比 |

值在0.65~0.94范围。2) 中外儿科人群的ORR一致，其比值为1.13，95%CI重叠。3) 中外儿科人群安全性结果相近。综上，本品与原研等效。

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文件）

[↓ 下载文件](#) 试验数据结果证明文件2.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1

无

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文件）

-

临床指南/诊疗规范推荐情况1

无

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文件）

-

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

无

《技术审评报告》原文（可节选）

-

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

无

《技术审评报告》原文（可节选）

-



中国医疗保障
CHINA HEALTHCARE SECURITY

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息

1、不良反应：骨髓抑制；出血；严重感染；高尿酸血症（肿瘤溶解综合征）；全身炎症反应综合征（SIRS）和毛血管渗漏综合征；肝静脉闭塞性疾病；肝毒性；肾毒性；小肠结肠炎；皮肤反应；胚胎-胎仔毒性等。具体【不良反应】详见说明书。2、用药禁忌：无。3、药物相互作用：同类产品体外研究表明，氟达拉滨的代谢有限，不会抑制或诱导主要的CYP酶。CYP抑制剂和诱导剂不太可能影响氟达拉滨的代谢。氟达拉滨不太可能影响CYP底物的代谢。但尚未开展体内药物相互作用研究。一项体外转运蛋白研究表明，氟达拉滨是人转运蛋白OAT1、OAT3和OCT1的底物。使用灌注大鼠肾脏进行的临床前研究表明，西咪替丁（hOCT2抑制剂）可降低氟达拉滨的肾脏排泄。虽然尚未确定该结果的临床意义，但当与其他hOAT1、hOAT3、hOCT1和hOCT2底物或抑制剂联合给药时，应监测本品毒性体征。4、具体【注意事项】详见说明书。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

根据药品说明书中记载的上市后经验：（1）在氟达拉滨上市使用期间确定了以下不良反应。由于这些反应是由规模不确定的人群自愿报告的，因此并不总是能够可靠估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。（2）胃肠道疾病：胃肠道出血，包括死亡。（3）代谢及营养类疾病：低钠血症（4）皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）（包括致命性病例）。

相关报导文献

[↓ 下载文件](#) 氟达拉滨注射液说明书.pdf

四、创新性信息

创新程度

1、氟达拉滨注射液是国家卫健委药物政策与基本药物制度司公布的《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》之一，为临床急需的儿童用药。2、新一代嘌呤类似物，对于hENT1、hENT2的效率最高，针对CEM系的细胞（人急性淋巴细胞

| | |
|-------------|---|
| | 白血病细胞)的亲合力同类产品最优。对于人白血病细胞K-562的抑制作用同类产品最强, IC50为5nmol/L。 |
| 创新性证明文件 | ↓ 下载文件 创新程度支持资料.pdf |
| 应用创新 | 1、通过hENT1、hENT2,可以透过血睾丸屏障(BTB),减少儿童患者睾丸部分肿瘤细胞受累,避免使用大剂量化疗药物对神经系统的损伤及外科手术对于生理的损伤。2、对于R/R患者有较好的ORR率,为33.9%,安全性良好,临床数据与原研高度一致。中位缓解时间为9.5个月,这使得有合适供体的患者可以进行造血干细胞移植,延长了生存期。大多数毒性是可耐受和可逆的,与先前国外氟达拉滨单药治疗的研究一致。 |
| 应用创新证明文件 | ↓ 下载文件 创新应用支持资料.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 | 急性淋巴细胞白血病是儿童最常见的恶性肿瘤,复发或难治患者五年生存率低。 |
| 符合“保基本”原则描述 | 本次申报药品氟达拉滨注射液是《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》内药物;复发难治儿童患者1700人/年,适应症患者人数少,基金影响有限。本次申报药品氟达拉滨注射液(亿法拉®)与原研制剂(CLOLAR)相比使用的次均费用有明显降低,保障了患者的用药需求,降低了基本医疗保险基金与参保人的经济压力。 |
| 弥补目录短板描述 | 弥补了药品目录中无相同机制、同适应症的药物(治疗1~21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病药物)的短板,为临床急需的儿童用药提供了更多的治疗选择。为解决一千多名患者的病痛,本品从研发立项到获批历时十年以上,临床费用投入近4000万元,建设细胞毒专生产线近5000万元,合计研发费用过亿元。 |
| 临床管理难度描述 | 1、本品临床难度较低,未有成瘾成分,非管制类药品,无临床滥用风险。2、医保经办审核难度小,住院用药,医保管理难度低,遵守给药方案降低风险。无临床滥用风险,潜在超说明书用药可能性小,复发或难治患者有较明确的临床指征。3、储存条件适中,使用前后均可在常温保存,制备后保存时间24小时。 |