

# 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：     氯吡格雷阿司匹林片    

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 12:39:55	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）	氯吡格雷阿司匹林片	医保药品分类与代码	XB01ACL396A001010283807
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	每片含硫酸氢氯吡格雷 75 mg（以氯吡格雷计）与阿司匹林 100 mg	上市许可持有人	Sanofi K.K.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	氯吡格雷阿司匹林片适用于已经同时使用氯吡格雷和阿司匹林的成人患者，用于动脉粥样硬化血栓形成事件的二级预防。氯吡格雷阿司匹林片是一种复方制剂，在以下情况时，用于氯吡格雷和阿司匹林联合用药的转换治疗：- 非ST段抬高型急性冠脉综合征（不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死），包括经皮冠状动脉介入治疗后置入支架的患者。- 使用药物治疗且适于溶栓的ST段抬高型急性心肌梗死患者		
说明书用法用量	口服，每次一片，每日一次。服用时整片吞下，不要压碎或咀嚼片剂		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-09		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2013-09
注册证号/批准文号	国药准字HJ20210074	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
氯吡格雷/阿司匹林肠溶缓释片	是

参照药品选择理由：本品使用更适合于东亚人群的片中片剂型：片芯阿司匹林，中层缓释层和肠溶包衣层，外层氯吡格雷组成，实现阿司匹林不在胃中溶解而在肠道缓释溶解的效果。目录中可实现相同效果的为阿司匹林肠溶缓释片和氯吡格雷片

### 三、有效性信息

试验类型1	非RCT队列研究
试验对照药品	阿司匹林与强效P2Y12阻滞剂联合用药
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	一项随机开放试验纳入需要行PCI的ACS患者，患者均接受阿司匹林和强效P2Y12阻滞剂一个月后未发生不良事件被随机分配转换为阿司匹林+氯吡格雷固定剂量或继续其原有药物治疗方案, 两组1年后心血管死亡、脑卒中、紧急血运重建和BARC出血≥2级的复合终点发生率分别为: 13.4% vs. 26.3% (P<0.01), HR 95% CI为0.48 (0.34-0.68), 转换组相对风险降低52%
试验类型2	真实世界数据
试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	研究纳入390例行PCI的ACS患者，随机接受氯吡格雷阿司匹林复方制剂或氯吡格雷联合阿司匹林联合用药治疗。主要研究目标是观察患者1个月的治疗依从性。结果显示，一个月后, 氯吡格雷阿司匹林复方制剂组的不依从率为7%, 氯吡格雷联合阿司匹林联合用药组的不依从率为17% (p=0.01), 应用氯吡格雷阿司匹林复方制剂的依从性显著高于联合用药
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	意大利一项真实世界研究纳入26834例ACS患者，研究比较不同抗血小板治疗方案在ACS患者中的治疗依从性。研究结果显示，12个月后, 氯吡格雷阿司匹林复方制剂依从性高于氯吡格雷与阿司匹林联合用药(81.5% vs. 72.9%)
试验类型4	非RCT队列研究
试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	一项生物等效性研究，共纳入171例中国健康受试者，患者接受氯吡格雷阿司匹林复方制剂，或氯吡格雷阿司匹林联合用药，两单方制剂同时服用。结果显示空腹条件下，氯吡格雷阿司匹林复方制剂与氯吡格雷阿司匹林联合用药组具有相似的药时峰值曲线(Tmax)，药物峰值浓度(Cmax)，曲线下面积(AUC)，符合生物等效标准。且两组受试者均显示良好的耐受性，安全性结果相似
试验类型5	非RCT队列研究
试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	一项生物等效性研究，共纳入171例中国健康受试者，患者接受氯吡格雷阿司匹林复方制剂，或氯吡格雷阿司匹林联合用药，两单方制剂同时服用。结果显示，餐后条件下氯吡格雷阿司匹林复方制剂与氯吡格雷阿司匹林联合用药具有相似的药时峰值曲线(Tmax)，药物峰值浓度(Cmax)，曲线下面积(AUC)，符合生物等效标准。且两组受试者均显示良好的耐受性，安全性结果相似
试验类型6	单臂临床实验

试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	该研究是一项前瞻性非劣效IV期研究(多中心,单臂),患者均接受过经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和药物洗脱支架(DES),且接受大于等于6个月的氯吡格雷(75mg)以及阿司匹林(100mg)每天一次联合治疗,患者入组后接受为期4周的氯吡格雷阿司匹林复方制剂治疗。相较于基线,患者第4周抗血小板反应(P2Y12值反应单位)相似,在研究过程中未发生严重的不良事件或血栓性心血管并发症
试验类型7	非RCT队列研究
试验对照药品	氯吡格雷与阿司匹林联合用药
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	ACCEL-COMBO试验纳入接受氯吡格雷和阿司匹林联合用药治疗至少6个月的支架置入冠心病患者30例,随机分配接受每日75 mg氯吡格雷+100 mg阿司匹林联合治疗或氯吡格雷阿司匹林复方制剂治疗2周,主要终点是测量P2Y12反应单位表示的抗血小板反应,结果显示与对照组相比,氯吡格雷/阿司匹林SPC治疗期间的P2Y12反应单位不劣于单药联合治疗

临床指南/诊疗规范推荐情况1	急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)和非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)行PCI患者:氯吡格雷、阿司匹林负荷剂量后可直接起始氯吡格雷/阿司匹林SPC,常规或至少维持12个月未行血运重建的ACS(包括STEMI和NSTE-ACS)患者:急性发病时尽快给予氯吡格雷、阿司匹林负荷剂量,随后可直接起始氯吡格雷/阿司匹林SPC,根据出血风险,维持6-12个月
临床指南/诊疗规范推荐情况2	对于ACS(NSTE-ACS或者STEMI)患者:使用双联抗血小板治疗,P2Y12抑制剂(如氯吡格雷)应该至少使用12个月。推荐对于置入支架后耐受DAPT、未发生出血并发症且无出血高危的ACS患者,使用双联抗血小板治疗DAPT(如氯吡格雷,普拉格雷或替格瑞洛)可持续12个月以上(IIB,A)
临床指南/诊疗规范推荐情况3	P2Y12受体抑制剂的降阶治疗(例如由替格瑞洛,普拉格雷改为氯吡格雷)可能是一种DAPT的替代策略,特别是对于不适合强效抗血小板治疗的ACS患者。根据患者的危险因素和相应检测的可用性,降阶治疗可根据临床判断(无指导)进行,或在有血小板功能检测或CYP2C19基因分型的指导下进行(II a,A)
临床指南/诊疗规范推荐情况4	抗血小板治疗:除非有极高出血风险等禁忌症,在阿司匹林基础上联合应用1种P2Y12受体抑制剂,并维持至少12个月(I, A),选择包括替格瑞洛或氯吡格雷(负荷剂量300-600mg,75mg/d维持)(I, B)
临床指南/诊疗规范推荐情况5	非血运重建ACS患者,推荐DAPT(替格瑞洛或氯吡格雷联合阿司匹林)至少持续12个月,除非存在高出血风险或发生出血等其他禁忌证。如出血风险较低或治疗期间无出血并发症,可考虑DAPT超过12个月,最长至30个月。出血风险较高的非血运重建ACS患者,应考虑至少1~3个月的氯吡格雷联合阿司匹林治疗,随后长期阿司匹林或氯吡格雷单药治疗,且需密切注意出血发生情况。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	STEMI溶栓患者:尽早给予双联抗血小板治疗(DAPT):阿司匹林负荷量200~300mg(嚼服),随后100mg/d;≤75岁者给予氯吡格雷300mg负荷剂量(>75岁者不予负荷剂量),随后75mg/d,持续治疗至少12个月。卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)患者抗血小板治疗:推荐阿司匹林(100mg/d)+氯吡格雷(75mg/d),持续12个月
临床指南/诊疗规范推荐情况7	对于东亚择期PCI或ACS(稳定期)患者,氯吡格雷联合阿司匹林是合理的双联抗血小板治疗(DAPT)选择。对于东亚ACS患者,若对新型P2Y12受体抑制剂(替格瑞洛和普拉格雷)不耐受(出血或呼吸困难)而必须停药,可考虑转换为氯吡格雷(包括负荷剂量)治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况8	高危心血管事件患者用药依从性低,复方制剂可以增加治疗依从性从而提高心血管危险因素控制(推荐等级IIB,证据等级B)

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	适应症:对于正在进行双联抗血小板治疗的患者,DAPT的依从性差或过早中断/停用DAPT(主要是改为单药治疗)是导致心血管事件的重要因素。氯吡格雷+阿司匹林(肠溶)固定剂量复方制剂(FDC)是提高DAPT依从性或避免过早停用DAPT中任何一种成分的有效途径之一。本品为赛诺菲公司开发的“氯吡格雷与阿司匹林(肠溶)复方片”,是一种外层含有硫酸氢氯吡格雷75 mg、片芯为肠溶包衣阿司匹林100 mg的多层压缩片剂。在健康成人中进行的内镜检查结果显示,与胃溶阿司匹林相比,阿司匹林肠溶包衣片可减少胃肠道黏膜损伤。有效性评价:基于生物等效性结果和氯吡格雷和阿司匹林联合用药在中国进行的1项III期临床试验结果,明确了本品用于拟定适应症的有效性。同时,本品可以增加双联抗血小板治
---------------------------------	--

疗的依从性。安全性评价: 本品空腹和餐后BE结果显示, 服用受试制剂与参比制剂后AE的发生率较低, 且未超出参比制剂说明书的安全性范畴 风险与获益评估: 临床研究证明复方制剂氯吡格雷阿司匹林片相较于单片联合有更好的依从性, 依从性的提升将大大降低患者的远期不良事件发生率, 改善患者临床预后。本品获益大于风险

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	多立维是氯吡格雷与阿司匹林的单片复方, 药物的不良反应与氯吡格雷、阿司匹林单片联合一致。该产品为抗血小板聚集类药物, 常见不良反应主要为血肿、肠胃系统异常(包括 肠胃出血、腹泻、腹部疼痛、消化不良)、瘀伤、穿刺部位出血 以下情况禁忌使用: 对氯吡格雷、阿司匹林或任何辅料有超敏反应; 活动性病理性出血; 对非甾体抗炎药有超敏反应, 以及存在哮喘、鼻炎和鼻息肉症状; 重度肝功能损伤; 严重肾功能损伤; 妊娠晚期。注意事项包括出血及血液学异常、近期短暂性脑缺血发作或脑卒中、血栓性血小板减少性紫癜等。药物相互作用方面, 与出血风险相关的药物合并给药时应谨慎。注意事项包括出血及血液学异常、近期短暂性脑缺血发作或脑卒中、血栓性血小板减少性紫癜等。药物相互作用方面, 与出血风险相关的药物合并给药时应谨慎。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	本品为氯吡格雷与阿司匹林的单片复方, 药物不良反应与氯吡格雷、阿司匹林单片联合一致。目前未发现额外的不良事件。并且由于片中片创新剂型, Coplavix会降低消化道不良事件的发生率 一项IV期试验显示在研究期间无严重不良事件或血栓性心血管并发症发生, 据报道, 氯吡格雷/阿司匹林SPC治疗期间的胃肠道疾病发生率仅为1.1%。对比氯吡格雷阿司匹林联合用药, 氯吡格雷阿司匹林SPC胃肠道不良反应更少: 1.2% vs. 0% 另外一项研究显示, 相较于阿司匹林和更强效P2Y12阻滞剂, 固定剂量阿司匹林+氯吡格雷联合组患者的出血发生频率显著降低(4.0% vs.14.9%, p<0.01)

#### 五、创新性信息

创新程度	东亚ACS人群在抗血小板治疗时出血风险高(东亚悖论), 本品专门针对东亚人群研发独特的片中片剂型, 由缓释层和肠溶包衣包裹阿司匹林片芯, 外层为氯吡格雷: 阿司匹林不在胃部释放, 从而减少出血等不良事件及其导致的停药, 进而提升用药依从, 实现ACS患者主要心血管事件的降低; 减轻患者服药负担, 一天一片, 且空腹或餐后服用均可(阿司匹林肠溶缓释片仅可餐后服用), 改善了服药便利性
应用创新	1. 片中片剂型使本品出血风险较联合用药更低, 更适合有较高出血风险的患者; 2. 片中片剂型使本品胃肠道不良反应较联合用药更少, 更适用于消化道高风险患者; 3. 本品空腹或餐后服用均可, 而阿司匹林肠溶缓释片只能餐后服用; 4. 抗血小板领域唯一一个单片复方制剂, 临床研究证明可改善患者依从性, 且确保患者不会漏服任一成分; 5. 30°以下贮藏, 比阿司匹林更为宽松(25°以下)
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	心脑血管疾病是重大公共卫生问题, 占居民疾病死亡构成的40%以上。急性冠脉综合征是最为严重的心脑血管疾病之一, 一年内死亡率3.4%, 且仍在不断攀升, 严重危害公共健康。本品符合国内外权威指南一致推荐的双联抗血小板方案, 以创新的片中片技术使不良反应比联合用药更少, 显著提高依从性, 进而降低主要心血管事件发生风险, 助力健康中国目标达成
符合“保基本”原则描述	双联抗血小板领域仍有基本临床需求未被满足: 东亚ACS患者出血风险高、会导致患者服药依从性更差, 进而影响治疗效果。氯吡格雷阿司匹林片可降低双抗治疗的出血风险, 减少胃肠道等不良反应, 进而改善依从性, 降低主要心血管事件发生风险, 避免发生灾难性医疗支出
弥补目录短板描述	中国ACS患者双抗治疗的出血风险较高, 依从性差: 10-30%患者出院一个月内停药, 其中30-50%是出血导致的停药。本品通过创新的片中片剂型能解决抗血小板治疗患者因出血多导致停药, 进而疗效不佳的临床痛点; 专家共识推荐ACS患者使用氯吡格雷阿司匹林片, 纳入本品符合临床用药需求和专家共识推荐
临床管理难度描述	ACS患者的诊断依赖客观指标, 处方条件明确, 双抗无滥用风险, 不增加医保管理难度。本品纳入后替代部分氯吡格雷阿司匹林联合用药, 且可降低心血管事件发生以及节约相关治疗费用, 医保基金支出增量有限