

# 注射用重组人凝血因子VIIa N01

打破进口依赖

首个国产重组人凝血因子VIIa

申报企业：正大天晴药业集团股份有限公司

# 目录

**1 基本信息** · 打破进口依赖，提高血友病患者用药可及性

**2 有效性** · 止血快速，强效止血，疗效与进口rFVIIa相当

**3 安全性** · 安全可靠，不良反应发生率低

**4 创新性** · 首个国产rFVIIa，攻克rFVIIa生产技术壁垒

**5 公平性** · 罕见病用药，填补国产空白

# 基本信息

# 首个国产rFVIIa，打破进口依赖，解决进口rFVIIa供应短缺问题

通用名	注射用重组人凝血因子VIIa N01		
注册规格	1mg (50KIU) /瓶		
适应症	用于凝血因子VIII或IX的抑制物 > 5 个Bethesda 单位 (BU) 的 <b>成人及青少年 (12 岁以上) 先天性血友病</b> 患者的出血治疗。		
用法用量	应在出血发作开始后尽早给予本品。静脉推注给药， <b>推荐剂量为90μg/kg体重</b> 。初次注射本品后可能需要再次注射。疗程和注射的间隔将随出血的严重性而不同。 轻度/中度出血每间隔3小时，重度出血每间隔2小时给药，直至止血，最多给药至首次给药后24小时。		
申报目录类别	基本医保目录	全球首个上市国家及上市时间	中国 2025/6/30
目前中国同通用名药品的上市情况	<b>无，独家药品</b>	是否为OTC	否

## 参照药品建议：注射用重组人凝血因子VIIa

### 参照药品选择理由

- 注射用重组人凝血因子VIIa为**目前医保目录内唯一的凝血因子VIIa药物 (rFVIIa)**
- 二者**药理机制和药物分类相同**
- 均用于**先天性血友病伴抑制物患者的出血治疗**

### 对比参照药品优势

- ✓ **首个国产rFVIIa，实现了rFVIIa本土化生产，大大提高了药品供应的稳定性与安全性**
- ✓ **自主开发高效纯化工艺，进一步降低工艺杂质<sup>1</sup>**
- ✓ **优化制剂处方，提高药品稳定性**
- ✓ **质控体系相比参照药更为严格、完善，提高产品质量**
- ✓ **采用CHO细胞表达体系，相比于参照药采用的BHK细胞系，CHO rFVII含有最高程度的唾液酸化，没有末端GalNAc，因此CHO细胞被认为是生产rFVII的最佳选择<sup>2</sup>**

rFVIIa, 活化重组人凝血因子VII; CHO, 中国仓鼠卵巢细胞; BHK, 幼仓鼠肾细胞; GalNAc, N-乙酰半乳糖胺  
1. 专利: 人凝血因子VIIa的纯化方法 (专利号: ZL202010330060.5)    2. BMC Biotechnol. 2015;15:87.

# 基本信息 罕见病用药，本品填补国产空白，提高患者用药可及性

## 伴抑制物血友病患者预后更差

- **血友病**是一种罕见X染色体连锁隐性遗传性疾病，已被纳入我国《**第一批罕见病目录**》<sup>1</sup>。
- 我国血友病患率约为2.73/10万，男性患病率约为5.5/10万<sup>2</sup>，2022年登记患者数为**27,689人**<sup>3</sup>。
- 血友病患者**终身具有轻微创伤后出血倾向**<sup>4</sup>。临床表现为关节、肌肉/软组织等全身各部位的**自发性出血**，伴有剧烈疼痛，**严重时危及生命**<sup>5</sup>。
- **抑制物**是患者接受凝血因子替代治疗后机体形成的抗FVIII/FIX同种中和抗体，导致原本有效的治疗方案失效，是**血友病治疗最严重的并发症**<sup>1,6</sup>。相比阴性患者，**抑制物阳性患者临床表现和预后更差**<sup>7</sup>。

## 国内患者需要可及性更高的rFVIIa产品

- **rFVIIa**是伴抑制物血友病患者急性出血时的**首选药物**<sup>1,4</sup>，但我国血友病患者因受到**经济条件、药物可获得性**等方面的影响，治疗选择受限<sup>8</sup>，**rFVIIa药物可及性低**。
- **进口rFVIIa的患者可及性低、供应短缺**：中国医学科学院血液病医院团队调查了全国22个城市的**38家血友病诊疗中心**，仅**28家中心（73.7%）**可以购买到rFVIIa；**7家中心**处于经济不发达地区，仅**2家**可购买到rFVIIa<sup>9</sup>。
- 本品**实现了rFVIIa的本土化生产，打破进口依赖，解决进口rFVIIa供应短缺的现状**，提高我国血友病患者用药可及性。

1. 中华血液学杂志,2023,44(11): 881-889. 2. Xue F, et al. LabMed Discovery, 2024;1(1):100007.

5. 中国血友病管理指南(2021版).中国协和医科大学出版社. 6. Ann Hematol. 2023;103(12):2647-2658.

9. British journal of haematology, 194(4), 750-758.

3. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2022. 2023. 4.中华血液学杂志,2024,45(10): 889-896.

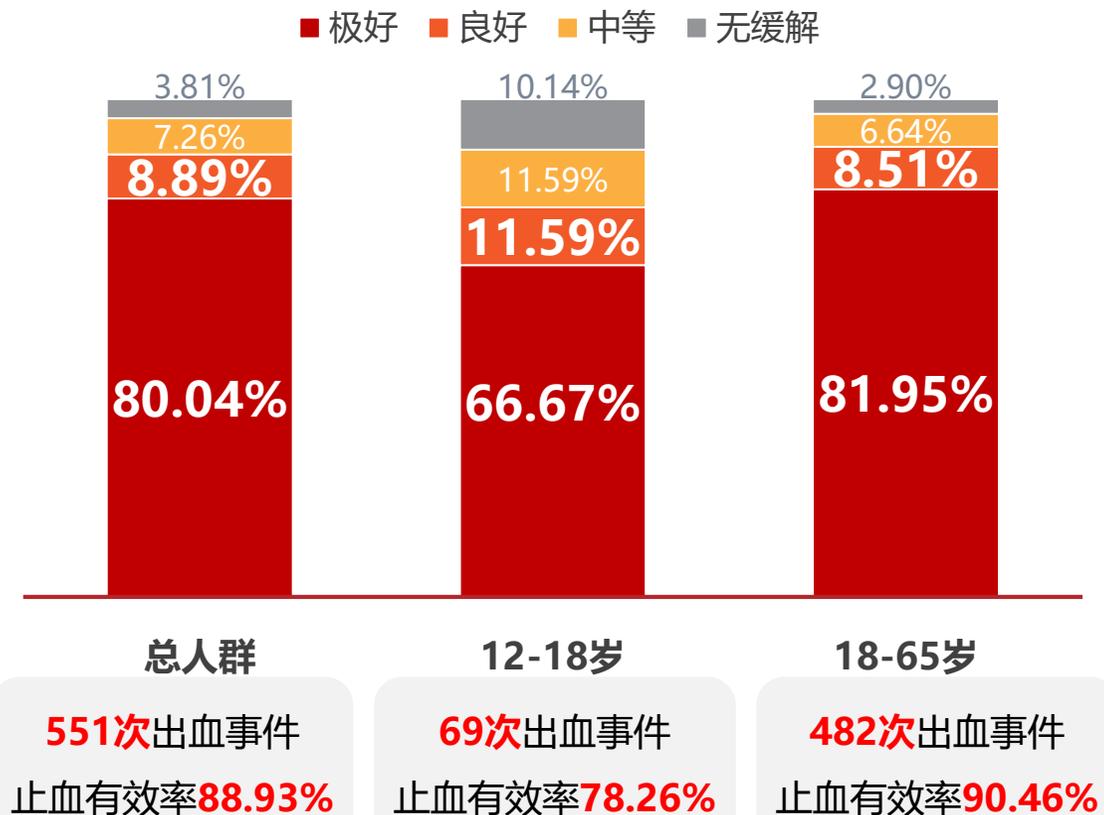
7. 《中国血友病患者治疗模式与疾病负担研究报告》（2024版）

8. 诊断学理论与实践, 2023, 22(02): 89-115.

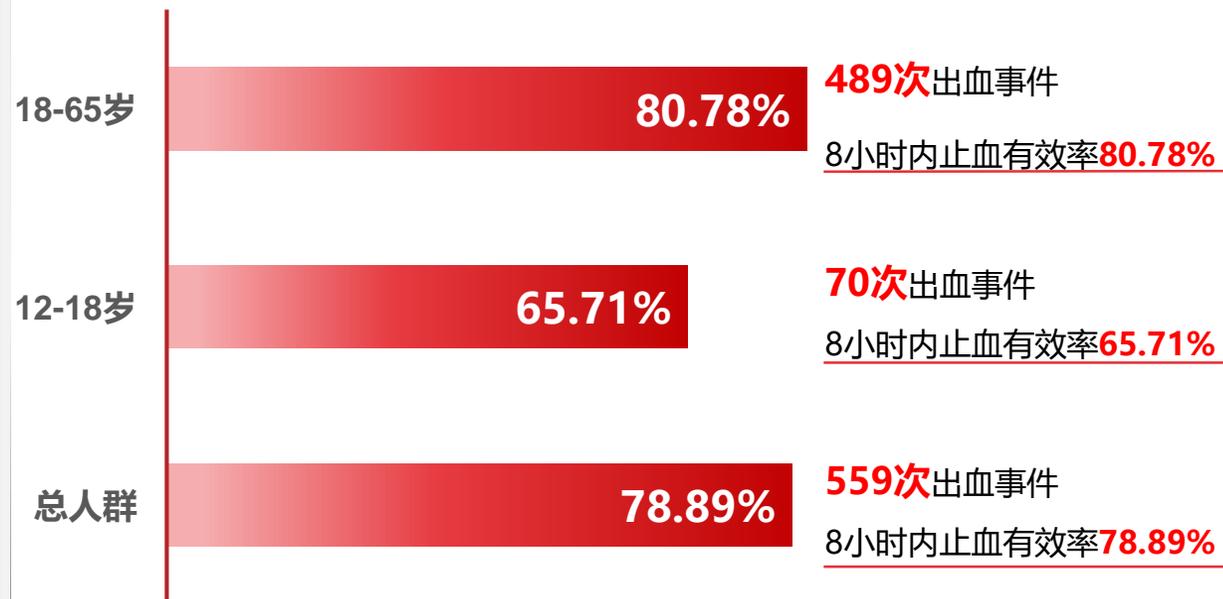
# 有效性

## 止血快速，强效止血

### 止血有效率突出，高达88.93%



### 8小时止血有效率78.89%



平均注射**2.6次**即可控制大部分新发出血事件，挽救治疗率仅**2.24%**

# 有效性

## 本品疗效与进口rFVIIa相当

药品名称	重组人凝血因子VIIa N01 <sup>1</sup>	重组人凝血因子VIIa <sup>2</sup>
受试者人群 (血友病A或B)	抑制物阳性且>5BU	伴或不伴抑制物
给药剂量	90μg/kg	70μg/kg
样本量	53例	43例
止血有效率	<b>88.93%</b>	<b>71%</b>
8小时内止血有效率	<b>78.89%</b>	<b>60%</b>
单次出血平均注射次数	<b>2.6次</b>	<b>3.2次</b>

1. W. Liu, et al. PS2254. EHA2025.

2. 重组人凝血因子VIIa (NovoSeven® RT) FDA说明书

## 有效性

# rFVIIa是指南推荐的血友病合并抑制物患者出血治疗的首选药物

血友病患者出血急诊管理中国指南 (2024年版)<sup>1</sup>

✓ 对于伴抑制物的患者，可使用**重组活化人凝血因子VII (rFVIIa)** 或PCC等旁路制剂治疗

血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南 (2023年版)<sup>2</sup>

✓ 低滴度低反应抑制物患者或者高反应抑制物患者在抑制物滴度 $< 5$  BU/ml时，如发生危及生命的出血，可选择加大剂量的FVIII治疗。在抑制物滴度升高至 $\geq 5$  BU/ml或止血疗效欠佳时再选择旁路制剂。也可直接选择旁路制剂，其中**首选rFVIIa**

✓ 高滴度抑制物患者在发生出血时，**建议直接选择旁路制剂，其中首选rFVIIa治疗**

血友病治疗中国指南 (2020年版)<sup>3</sup>

✓ **推荐rFVIIa**用于高滴度抑制物 ( $> 5$  BU/ml) 或诱导免疫耐受治疗 (ITI) 失败或ITI治疗中出血的患者

✓ 艾美赛珠单抗预防治疗期间发生突破性出血，**首选rFVIIa治疗**

WFH血友病管理指南 (2020年第三版)<sup>4</sup>

✓ 对于有抑制物的血友病A患者，需要治疗急性出血并发症或手术，**WFH建议使用旁路制剂rFVIIa或aPCC**进行治疗

✓ 对于血友病B和有对含有FIX的凝血因子浓缩物过敏史的抑制物患者，**必须使用rFVIIa**，因为aPCC不能使用

1. 中华血液学杂志,2024,45(10): 889-896.

2. 中华血液学杂志,2023,44(11): 881-889.

3. 中华血液学杂志,2020,41(04): 265-271.

4. Haemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.

### 药品说明书中记载的安全性信息

- Ⅲ期临床试验<sup>1,2</sup>中仅16例(26.67%)发生药物相关不良反应，**大多为1级**；
- 发生率 > 5%的药物相关不良反应仅有：
  - 纤维蛋白D-二聚体升高 (10.00%)
  - 谷草转氨酶升高 (6.67%)
  - 低密度脂蛋白升高 (6.67%) ；
- **未发生与本品相关的3级及以上不良反应**；
- **治疗全程未发生弥散性血管内凝血 (DIC) 和血栓事件**；
- 与药物相关的特别关注不良事件 (AESI) 发生率仅为1.67%，表现为红斑性皮疹；
- **抗药抗体 (ADA) 阳性率为1.69%，无患者出现抑制物阳性。**

## 首个国产rFVIIa，拥有分离纯化+制剂处方两大“独创”专利

- rFVIIa的分子结构复杂，降解和氧化位点较多，杂质种类较多，生产制备工艺难度大
- 全球范围内，此前仅有国外企业掌握rFVIIa生产技术，本品为**国内首家、全球第二家攻克rFVIIa全流程生产技术**的产品，拥有分离纯化+制剂处方两大“独创”专利
- **首个国产rFVIIa**，大大提高药品供应的稳定性与安全性，解决进口rFVIIa供应短缺、患者可及性不佳的现状



### 分离纯化技术

专利：人凝血因子VIIa的纯化方法  
(专利号：ZL202010330060.5)



创新性地采用离子交换层析替代了亲和层析，未引入配基蛋白杂质，一步获得95%以上纯度的目的蛋白，同时大幅降低了HCP和HCD等工艺杂质。



### 制剂处方

专利：重组人凝血因子VIIa的药物组合物  
(专利号：ZL202410278314.0)



本品相较于进口rFVIIa，创新优化了制剂处方，有效降低了因原液振摇引发的稳定性风险，显著提升了产品质量。

# 创新性

## 质控体系相比于参照药更为完善严格，提高产品质量

检测指标		重组人凝血因子VIIa N01 标准	参照药品标准	对比结果	
鉴别 试验	肽图	应与理化对照品一致	/	参照药品仅有一项鉴别，本品采用更为量化的两种分析方法作为鉴别项	
	凝血酶原时间	应在11.0~17.0秒范围内	/		
	鉴别	/	样品应发生凝集，为阳性反应		
理化 检定	溶液颜色	≤黄色2号标准比色液	/	参照药品无此项，本品更为完善	
	溶液的澄清度	≤2号浊度标准液	/	参照药品无此项，本品更为完善	
	溶解时间	≤1分钟	≤3分钟	本品限度更严格	
纯度和 杂质	反相高效液相色谱法	重链降解物	≤11.5%	≤12.3%	本品增加主峰含量控制，且相关物质限度更严格
		氧化物	≤4.5%	≤4.5%	
		主峰	≥82.7%	/	
	分子排阻色谱法	多聚体	≤1.5%	≤2.0%	本品增加主峰含量控制，且聚体限度更严格
		二聚体+寡聚	≤5.0%	≤6.0%	
		主峰	≥93.5%	/	
聚山梨酯80含量		0.50~1.00mg/ml	/	参照药品无此项，本品更为完善	
效价		44000~83200IU/瓶	/	参照药品无此项，本品更为完善	
组氨酸含量		1.4~1.8mg/ml (换算后 9.0~11.6mmol/L)	8~12mmol/L	本品限度更严格	
钙离子含量		8.6~12.4mmol/L	8.0~12.0mmol/L	本品限度更严格	

- ◆ **建立更严格的质量标准，新增6个检验指标**，保障产品质量：肽图、凝血酶原时间、溶液颜色、溶液澄清度、聚山梨酯80、效价
- ◆ **限度控制更为严格**，主要包括溶解时间、重链降解物、多聚体、二聚体+寡聚、组氨酸及钙离子含量

注：“/”代表质量标准中无该项研究指标

## 公平性

# 提高血友病患者用药可及性

### 提高罕见病患者医疗保障水平

- ✓ 血友病是一种罕见遗传性疾病，已被纳入《第一批罕见病目录》，临床表现为全身各部位的自发性出血，会伴有剧烈疼痛，**严重时危及患者生命**
- ✓ 本品可及时止血，降低患者残疾风险，延长患者生存获益，**保持社会生产力**
- ✓ 《“健康中国2030”规划纲要》提出“完善罕见病用药保障政策”

### 打破进口依赖，提高患者药品可及性

- ✓ 打破目录内rFVIIa类药物的进口依赖，**解决进口rFVIIa供应短缺问题，提高患者用药可及性**
- ✓ 助力血友病伴抑制物阳性患者的规范化治疗，实现指南疾病管理目标

### 符合“保基本”原则

- ✓ 本品的适应症患者人数非常少，仅约1.3万人，对**医保基金支出影响小**
- ✓ **替代进口rFVIIa的使用，不会给医保基金造成额外负担**
- ✓ 本品可减少出血和关节病变等严重事件，减少药物不良反应处理成本，**降低疾病整体治疗负担，提高基金使用效率**

### 临床管理难度小

- ✓ 本品为**罕见病治疗药品**，**血友病诊断标准明确**，且已建立全国性血友病病例信息登记管理制度，**临床滥用风险小**
- ✓ 本品**适应症描述明确**，易于临床管理

恳请您支持

注射用重组人凝血因子VIIa N01

纳入国家医保目录！  
惠及血友病患者！