

申报目录类别：基本医保目录

棕榈酸帕利哌酮注射液（Ⅱ）

中美双报，全球唯一首月仅需**1针**的帕利哌酮长效针剂



Pharma
绿叶制药

山东绿叶制药有限公司

目录

01

基本信息 中美双报，全球**唯一首月仅需1针**的帕利哌酮长效针剂

02

创新性

工艺创新，优化起始给药模式：单次给药、无需第8天二次注射
耐受性与安全有效性更优，降低漏药风险

03

安全性

安全性表现优于参照药品，起始给药**停药率下降42%**
精神分裂症重点关注的**锥体外系不良反应、高催乳素血症发生率更低**

04

有效性

显著降低患者复发率，稳定控制疾病状态，持续维持治疗效果
且**棕榈酸帕利哌酮注射液（II）改善趋势更优**

05

公平性

中美双报，品质保障，**优化给药模式（首月1针）**，**减少漏药风险**
提升患者用药安全性和依从性，替代参照药，**节约医保基金支出**

全球唯一首月仅需1针的帕利哌酮长效针剂，中美双报，已在美国商业化上市

通用名	棕榈酸帕利哌酮注射液（Ⅱ）			注册分类	2.2类		
注册规格	按棕榈酸帕利哌酮计算：（1）0.25ml：39mg （2）0.5ml：78mg （3） 0.75ml：117mg（主品规） （4）1.0ml：156mg （5）1.5ml：234mg （6）2.25ml：351mg						
适应症	本品用于 精神分裂症 急性期和维持期的治疗。			申报目录类别	基本医保目录		
用法用量	对于从未使用过帕利哌酮口服制剂或注射剂、利培酮口服制剂或注射剂的患者，建议在开始本品治疗前，先通过口服帕利哌酮或口服利培酮确定患者对帕利哌酮的耐受性。 建议患者在起始治疗首日注射本品 351 mg ，注射部位为三角肌。起始给药后，每月给药一次， 建议维持剂量为 117 mg ，根据患者的耐受情况和/或疗效，可在 39 mg ~ 234 mg 的范围内增加或降低每月的注射剂量，维持剂量注射的部位可以为三角肌或臀肌（详细请见药品说明书）。						
中国大陆首次上市时间	2025年06月24日	目前中国大陆同通用名药品上市情况	独家	全球首次上市国家/地区及上市时间	2024年07月美国	是否为OTC药品	否
建议参照药品	棕榈酸帕利哌酮注射液						
相似程度高	适应症相同 ：均用于治疗精神分裂症 注射间隔相似 ：首月起始治疗后，维持治疗给药均为一月一针 给药途径一致 ：均为预填充注射器，肌肉注射						
指南推荐、应用广泛的医保目录内药品	标准治疗药物 ：棕榈酸帕利哌酮注射液被《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》I级推荐用于治疗精神分裂症 ¹ 临床应用广泛 ：棕榈酸帕利哌酮注射液属医保药品，第二代抗精神病药注射剂中市场份额第一， 占比87.83% ²						

1. 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组,中华医学会全科医学分会. 中国全科医学,2022,25(29):3587-3602.; 2. 数据来源：IQVIA data YTD2024M12

本品首月仅需一针，无需第8天补打，规避第二针漏打风险，更符合医患单次注射意愿，提高患者依从性，降低疾病负担

- 2019年**全球**精神分裂症的患病率估计为**23.6(百万例)**¹；**我国**精神分裂症及相关精神病性障碍的加权终生患病率达**0.7%**²

超过80%的患者和医疗专业人员更倾向于通过单次注射完成药物转换³



一项横断面调查显示：**86%的患者和90%的医疗专业人员更倾向于通过单次注射完成药物转换，而非通过口服补充药物或针剂的负荷剂量**；大多数医疗专业人员(90%)认为，启动治疗时无需采用口服或注射补充剂，也无需使用负荷剂量，这是有益的

漏打第二针，导致血药浓度变为亚治疗水平⁴



棕榈酸帕利哌酮，需采用推荐的第1天/第8天启动方案，才能得以维持治疗药物浓度。若错过了第8天注射1针，在第1天注射后的2周，药物浓度开始下降，并可能在下一次给药之前降至亚治疗水平

负荷剂量可能会导致住院成本增加⁵



以上海市为例，精神分裂症的住院床日费用(住院总费用/住院天数)为403.93元，如若需要进行第8天(第2针)的注射，可能会延长住院时间，增加医疗费用支出

阿立哌唑长效针剂，需补充口服制剂，且药物相互作用风险高⁶



- 阿立哌唑长效针剂首次注射前需口服14天，适合长期口服患者，治疗群体**范围受限**
- 强依赖CYP3A4/2D6代谢，联用强诱导剂（如卡马西平）或抑制剂（如氟西汀）时需调整剂量或禁用，并频繁监测血药浓度加重临床负担，**增加临床管理难度**
- 规格有限，剂量调整空间小，多药联合使用**增加了临床治疗方案的复杂性**



棕榈酸帕利哌酮注射液（Ⅱ） 起始给药，首月仅需1针

- ✓ **首月单针完成治疗：**彻底取消第8天注射，简化启动流程
- ✓ **间隔规律无间断：**规律注射周期，漏针风险降低
- ✓ **医患双赢决策：**超80%医患倾向单次注射方案换药
- ✓ **依从性+便捷性双提升：**患者用药阻力↓，治疗持续性↑
- ✓ **医疗资源高效利用：**住院周期缩短，减轻医疗系统负担
- ✓ **灵活安全覆盖更广人群**
 - 无需口服补充，药物相互作用风险低
 - 多规格精准滴定，适用复杂病例

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Lancet Psychiatry. 2022 Feb;9(2):137-150. 2. 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组.等. 中华精神科杂志, 2024, 57(7):397-406. 3. Robinson, D.G., et al. Adv Ther 40, 2249-2264 (2023). 4. Samtani MN, et al. CNS Drugs. 2011 Oct 1;25(10):829-45. 5. 郑丽英.等.中国医疗保险, 2023,(12):31-36. 6. 注射用阿立哌唑说明书

工艺创新升级，采用微晶熟化工艺，药物释放更稳定 中美双报，品质保障，获美国专利

工艺创新升级，中美双报，品质保障

- 通过调整活性成分、辅料及溶剂的含量与体积，开发**全新处方**
- 工艺升级**，创新微晶熟化工艺，稳定药物释放，预防疾病复发
- 中美双报，品质保障，首月给药仅需1针**，该给药方案获美国专利 (US 11,666,573 B2)

升级前 湿法研磨

不足：

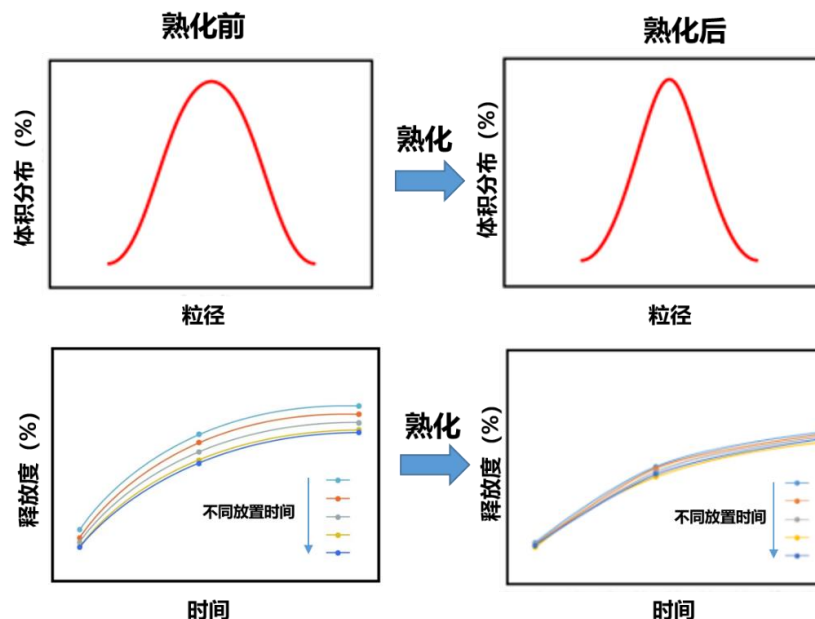
- 湿法研磨工艺微晶粒径分布宽、含极小粒子，**易致药物突释，影响血药浓度稳定**
- 湿法研磨工艺会使药物在保质期内持续熟化，造成**产品批次间质量不稳定**

升级后 熟化工艺

优势：

- 减少湿法研磨工艺的颗粒黏连及大粒子分布，改善粒径分布（跨度更窄），**提升质量可控性**
- 熟化后微晶药物释放度更接近，**血药浓度更稳定**，更利于预防疾病复发

粒度分布示意图



释放度示意图

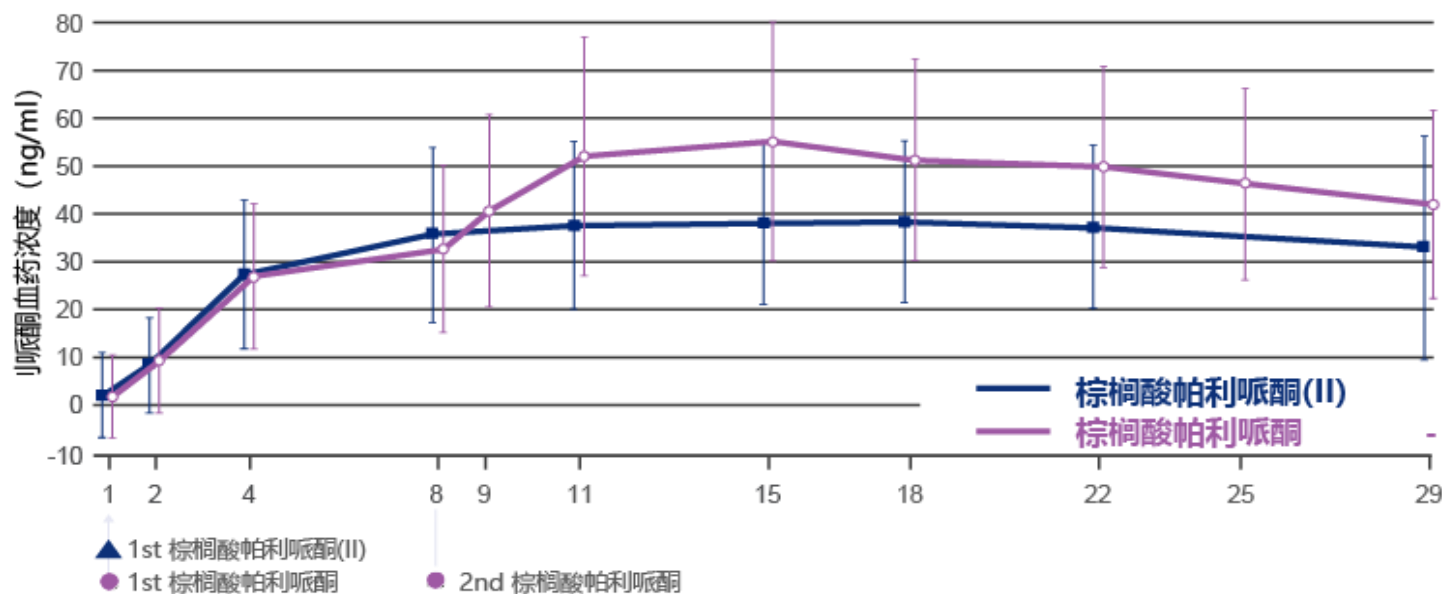
(12) United States Patent Li et al.	(10) Patent No.: US 11,666,573 B2 (45) Date of Patent: Jun. 6, 2023
(54) DOSAGE REGIMEN OF PALIPERIDONE PALMITATE EXTENDED-RELEASE INJECTABLE SUSPENSION	(52) U.S. CL. CPC: A61K 31/519 (2013.01); A61K 9/0019 (2013.01)
(71) Applicant: Genera Pharma (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang (CN)	(58) Field of Classification Search CPC: A61K 31/519; A61K 9/0019 See application file for complete search history.
(72) Inventors: Youxin Li, Shandong (CN); Changjie Sha, Shandong (CN); Fengjun Zhao, Shandong (CN); Changbing In, Shandong (CN); Kewang Sun, Shandong (CN); Wanhui Liu, Shandong (CN); Liang Sun, Shandong (CN); Ying Meng, Shandong (CN)	(56) References Cited U.S. PATENT DOCUMENTS 6,555,544 B2 4/2003 François et al. 9,320,707 B2* 4/2016 François et al. A61K 9/145 9,470,006 B2 9/2016 Vermeulen et al. 2009/016319 A1 6/2009 Vermeulen et al. 2017/0281629 A1 10/2017 Goyel et al.
(73) Assignee: Genera Pharma (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang (CN)	FOREIGN PATENT DOCUMENTS CA 2 655 333 A1 6/2009 WO 2010/091070 A2 12/2010 WO 2010/091070 A2* 12/2010 A61K 9/30
(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 333 days.	OTHER PUBLICATIONS Greenberg, Neural Ther. Dec. 2015, 4(2): 81-91, (Year: 2015)* "Dosing & Administration - Once Monthly Intragastric System," retrieved Jan. 26, 2019, from URL: http://www.intragastricsystem.com/site/www.intragastricsystem.com/files/Intragastric_System_Administration_Guide.pdf , (12 pages). "Intragastric System of paliperidone palmitate New Zealand Datasheet," retrieved Jan. 26, 2019, from URL: http://www.janssen.com/newzealand/sites/www.janssen.com/newzealand/files/prod_files/IntragastricSystem.pdf , May 2017, (31 pages). Chen et al., "A review of paliperidone palmitate," Expert Review of Neurotherapeutics 12(12):1831-1837, 2012, (Abstract Only). International Search Report and Written Opinion, dated Feb. 11, 2019, of International Application No. PCT/US2018/057858, 16 pages.
(21) Appl. No.: 16/759,287	
(22) PCT Filed: Oct. 26, 2018	
(86) PCT No.: PCT/US2018/057858 [371] (c)(1), [2] Date: Apr. 24, 2020	
(87) PCT Pub. No.: WO2019/084501 PCT Pub. Date: May 2, 2019	
(65) Prior Publication Data US 2020/0297729 A1 Sep. 24, 2020	
Related U.S. Application Data (60) Provisional application No. 62/647,333, filed on Mar. 23, 2018, provisional application No. 62/578,082, filed on Oct. 27, 2017.	
(51) Int. CL. A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)	* cited by examiner Primary Examiner — Jean P. Cornet (74) Attorney, Agent, or Firm — Seed IP Law Group LLP (57) ABSTRACT Provided herein are simplified dosing regimens for administering paliperidone palmitate to a patient in need of treatment of schizophrenia or schizoaffective disorders. 17 Claims, 9 Drawing Sheets

在美专利证书

首月单次给药，无需第8天二次注射，降低漏药风险 血药浓度更加稳定，减少波动引发的不良反应，耐受性与安全有效性更优

起始剂量方案（第1-29天）棕榈酸帕利哌酮血药浓度

- 棕榈酸帕利哌酮注射液（II）实现单次起始给药模式，无需第8天二次注射，相较参照药负荷起始模式，血药浓度更平稳



临床获益：安全与依从性提升

✓ 改善安全性

起始给药阶段，棕榈酸帕利哌酮注射液（II）血药浓度更平稳，减少波动引发的不良反应，**耐受性与安全有效性更优**，规避额外安全性风险（如：锥体外系不良反应）

✓ 提高依从性

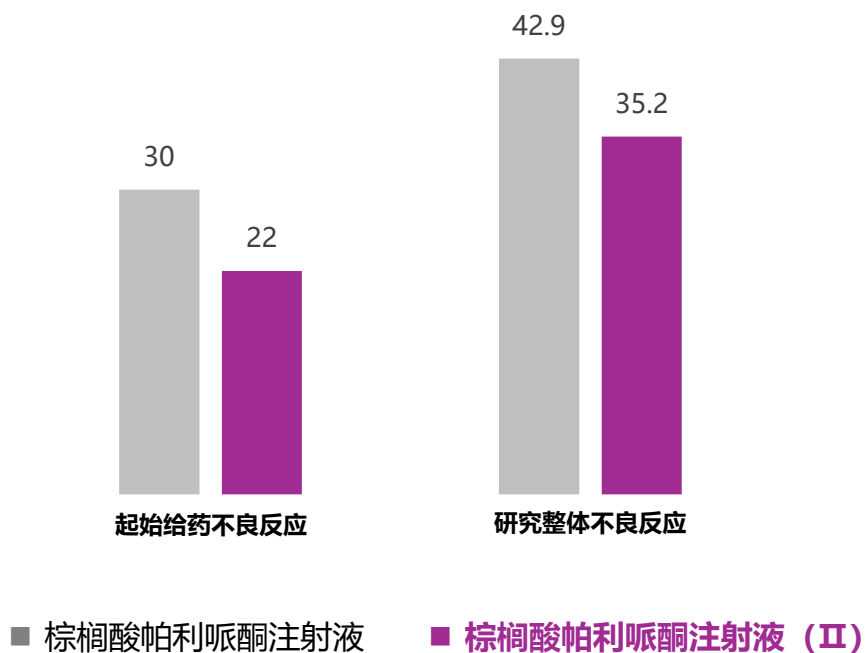
优化给药方案，省去第8天再次给药次数，注射时间间隔更规律，**降低漏药风险**，提高患者依从性与用药便捷性

本品不良反应发生率低于棕榈酸帕利哌酮，安全性更优

起始给药停药率*下降42%，持续给药无不良反应停药

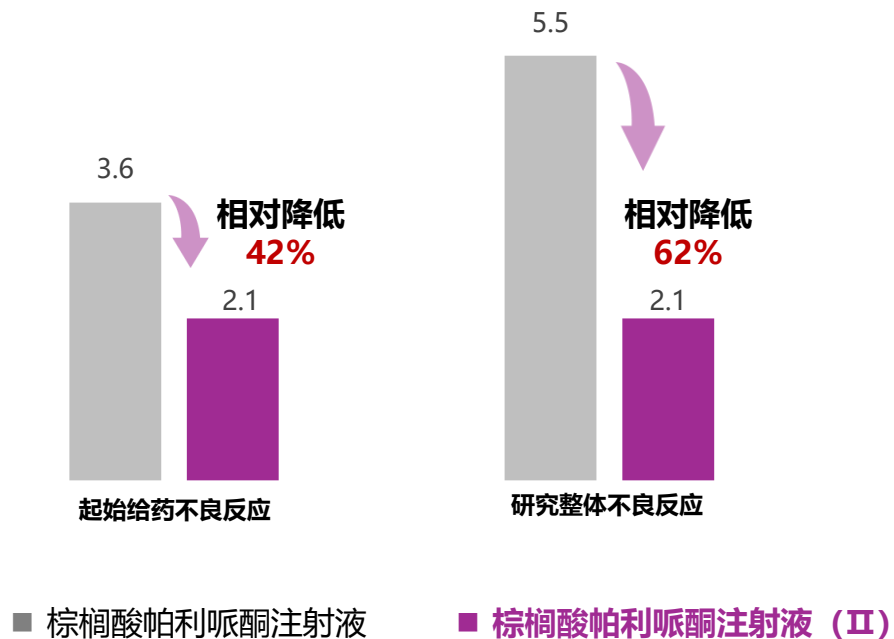
本品安全性更佳¹

治疗相关不良反应发生率 (%)



本品因不良反应停药率更低¹

因不良反应停药率 (%)

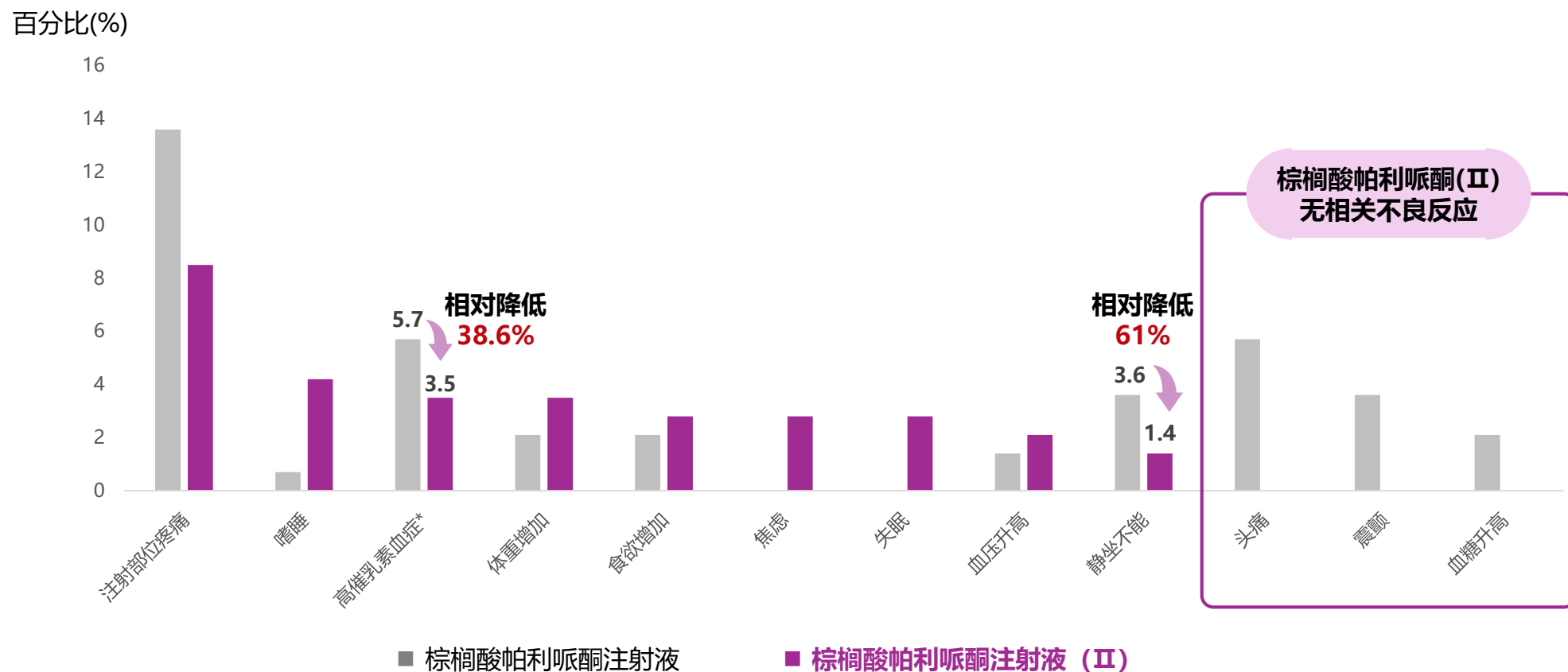


1. 数据来源：棕榈酸帕利哌酮(II)NDA申报资料。

注：*停药率指因不良反应停药率；起始给药阶段：棕榈酸帕利哌酮(II)首次给药和棕榈酸帕利哌酮前 2 次给药

本品未观察到血糖升高、头疼、震颤等治疗相关不良反应 临床重点关注的静坐不能、高催乳素血症*等不良反应发生率更低

发生率≥2%的治疗相关不良反应发生率 (TEAE, %)¹



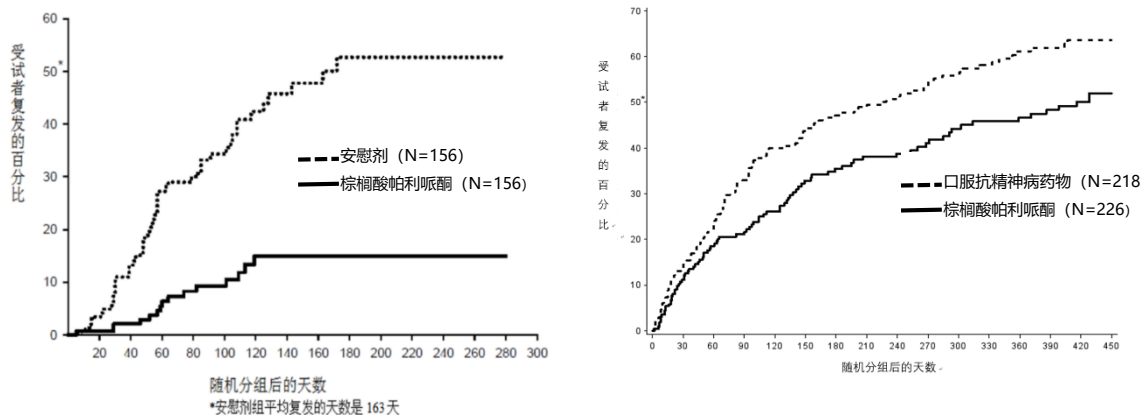
*高催乳素血症和血催乳素升高

1. 数据来源: 棕榈酸帕利哌酮注射液 (II) NDA申报资料

帕利哌酮可显著降低患者复发率，稳定控制疾病状态，持续维持治疗效果

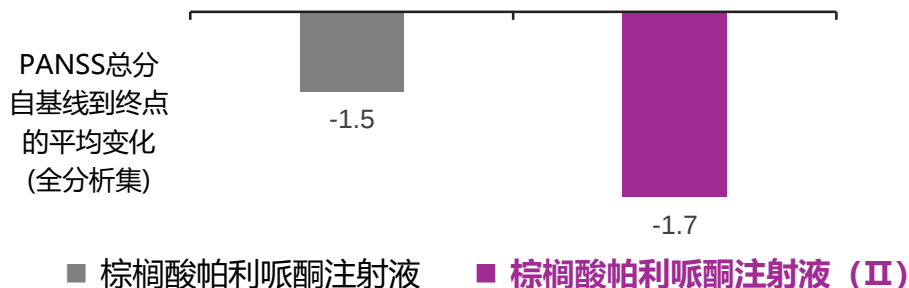
棕榈酸帕利哌酮（II）改善趋势更优

帕利哌酮可显著患者降低复发率

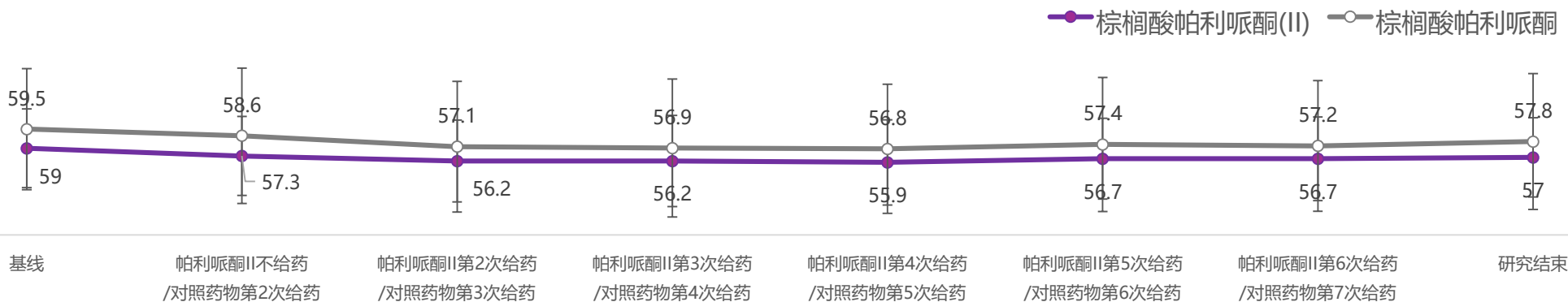


棕榈酸帕利哌酮（II）改善趋势更优

- 在整个研究过程中，两个治疗组的平均PANSS总分评分自基线的平均变化相似，**棕榈酸帕利哌酮（II）改善趋势更优**



在维持期治疗时，两组PANSS评分显示，均可稳定控制疾病状态，持续维持治疗效果



减少起始给药频率，仍可实现与棕榈酸帕利哌酮相似的药代动力学特征

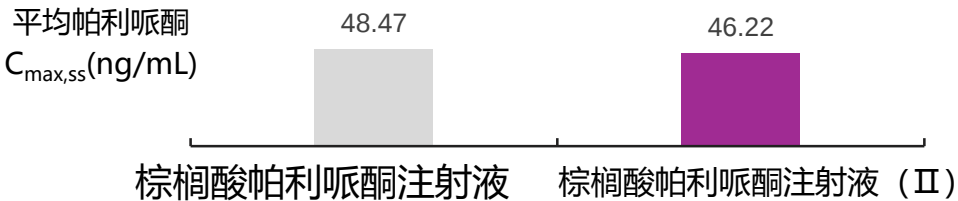
- 在稳态下，棕榈酸帕利哌酮注射液（II）与棕榈酸帕利哌酮注射液具有生物等效性，帕利哌酮 $C_{mas,ss}$ 和 $AUC_{tau,ss}$ 的GLSMRs的90% CI均在生物等效性范围内(80%-125%)

稳态下生物利用度相似¹

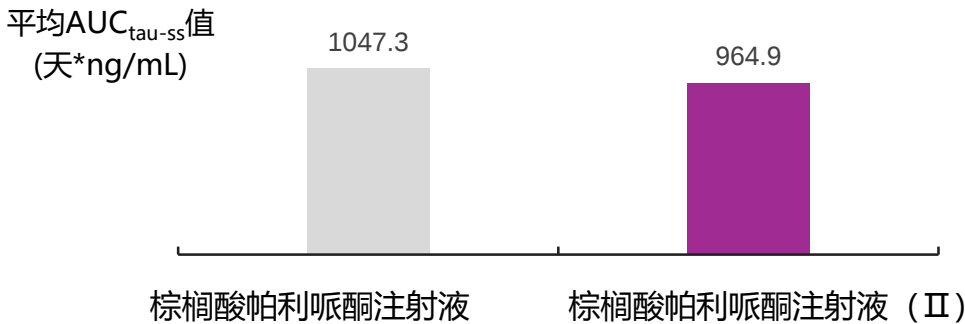
参数	棕榈酸帕利哌酮注射液(II)		棕榈酸帕利哌酮注射液		GLSMR(90%CI), % (棕榈酸帕利哌酮注射液(II): 棕榈酸帕利哌酮注射液)
	n	GLSM	n	GLSM	
AUC_{tau-ss} (d*ng/ml)	99	909.53	92	950.60	95.68 (86.90,105.34)
C_{max-ss} (ng/ml)	101	43.08	96	43.80	98.36 (89.02,108.67)

两组平均帕利哌酮 C_{max-ss} 相似

- 在给药后约10天(中位 t_{max-ss})，两组的帕利哌酮浓度达到峰值，平均帕利哌酮 C_{max-ss} 相似



两组稳态下的平均 $AUC_{tau,ss}$ 值相似¹



1. 数据来源：棕榈酸帕利哌酮注射液（II）NDA申报资料 AUC_{tau-ss} : 稳态下给药间隔内的药时曲线下面积； C_{max-ss} : 稳态峰浓度； t_{max-ss} : 达到 C_{max-ss} 的时间；GLSM: 几何均值比的最小二乘估计

帕利哌酮长效针剂是治疗精神分裂症及预防复发的重要手段，获多国指南推荐

国外指南

2020 英国精神药理学学会(BAP)指南¹

2020 国际神经精神药理学学会(CINP)指南²

2020 美国精神病学学会(APA)指南³

2021 日本临床神经精神药理学学会(JSCNP)指南⁴

国内指南/共识

2015 中国精神分裂症防治指南(第二版)⁵

2020 中华医学会专家共识⁶

2021 中国台湾生物精神病学与神经精神药理学学会共识(TSBPN)⁷

2021 中国香港专家共识⁸

2022 中华医学会专家共识(社区)⁹

中国《社区应用抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症专家共识》指出⁹：



- 大量数据显示长效针剂治疗可以显著降低患者再住院风险、延缓复发，而且即使在停药后，仍能在较长时间内降低复发风险，是治疗精神分裂症及预防复发的重要手段
- 与普通口服抗精神病药相比，长效针剂有改善患者依从性、减轻管理负担等独特的优势，也和社区管理需求相吻合

1. Barnes TR, et al. J Psychopharmacol. 2020 Jan;34(1):3-78. 2. CINP SCHIZOPHRENIA GUIDELINE. 2020. 3. Keepers GA, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Third edition. 2020. 4. Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacol Rep. 2021 Sep;41(3):266-324. 5. 赵靖平, 施慎逊主编. 中国精神分裂症防治指南(第二版). 中华医学电子音像出版社. 2015. 6. 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 中华精神科杂志. 2020;53(2):99-110. 7. Yang KC, et al. CNS Drugs. 2021 Aug;35(8):893-905. 8. Wong MMC, et al. CNS Neurosci Ther. 2021 Mar;27 Suppl 1(Suppl 1):5-11. 9. 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组, 中华医学会全科医学分会. 中国全科医学, 2022, 25(29):3587-3602.

中美双报，品质保障，优化给药模式（首月1针），减少漏药风险 提升患者用药安全性和依从性，替代参照药使用，可节约医保基金支出

公共卫生积极影响

- 精神分裂症为慢性重性精神病，复发、致残、自杀风险高，给家庭和社会带来沉重负担。
- 本品作为第二代长效针剂，优化给药方案可减少漏药、提升依从性、改善社会功能、减少肇事肇祸，助力患者回归社会，契合“精神卫生服务年”行动方案，提升精神卫生防控效能与国民精神健康水平。

符合“保基本”原则

- 本品可替换棕榈酸帕利哌酮注射液，不增加医保支出，且价格更低，能节约医保基金。
- 优化方案实现每月1针，无需第8天补打，可提患者依从性、降复发与住院风险，减家庭及医疗资源支出，助升医保基金使用效率。

弥补目录短板

- 目录内的棕榈酸帕利哌酮注射液，初始治疗给药方案复杂，漏药管理难度大，本品真正实现每月1次给药，简化了用药方案，进一步提高精神分裂症患者长期规范性用药的依从性，可弥补目录短板。

临床管理难度低

- 说明书适应症、用法用量明确，每月仅需注射1次，降低注射频率，优化医疗资源利用，便于临床和医保规范管理。