

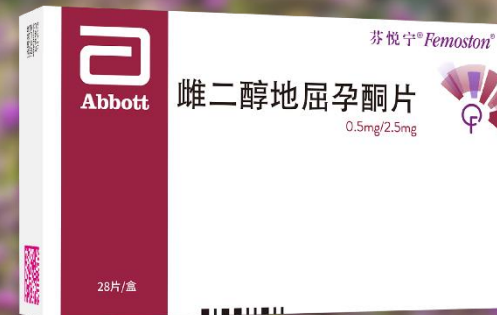


Abbott
雅培

芬悦宁®
雌二醇地屈孕酮片

申报药品：雌二醇地屈孕酮片（芬悦宁®）

申报企业：上海雅培制药有限公司



新获批5.1类进口原研，申请独家谈判准入

目录

01

未被满足的需求

✓ 绝经后女性亟需**有效且更安全**的绝经激素治疗药物^{1,2}

02

有效性

✓ **显著改善**绝经相关症状，疗效与替勃龙**相当**^{3,4}

03

安全性

✓ 获国内外**权威机构优先推荐**^{2,5,6}
✓ 子宫内膜、乳腺、心血管的安全性**显著优于**替勃龙^{5,6}

04

创新性

✓ 含**指南优选**的**天然**雌激素和**最接近天然**的孕激素
✓ 中国**首款且唯一**含有指南优选的雌孕激素成份的**连续联合制剂**^{2,7}

05

公平性

✓ 满足绝经后女性及家庭成员**健康需求**和**心理需求**
✓ 一日一次，适老性患者用药方案，**提升患者依从性**

1. Gao L, Wu X, Liu X, et al. Awareness of hormone replacement therapy in medical care personnel in Jiaying, China: a questionnaire survey. Gynecol Endocrinol. 2018;34(4):332-335.
2. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版. 中华妇产科杂志. 2023, 58(01):4-21.
3. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas. 2010;67(3):227-232.
4. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG. 2007;114(12):1522-1529.
5. Panay N, Ang SB, Cheshire R, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2024;27(5):441-457.
6. Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar SS, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. Int J Gynaecol Obstet. 2024;164(2):516-530.
7. 雌二醇地屈孕酮片说明书. 修改日期: 2025年2月19日.

雌二醇地屈孕酮片是中国首款且唯一含有指南优选成份的连续联合制剂，适用于绝经后女性的雌孕激素治疗

药物基本信息			
通用名	雌二醇地屈孕酮片		
规格	雌二醇（按C ₁₈ H ₂₄ O ₂ 计）0.5mg 和地屈孕酮2.5mg		
适应症	本品为激素替代治疗（HRT）药物，适用于治疗绝经后至少12个月的女性的雌激素缺乏症状。 本品在65岁以上女性中的治疗经验有限。		
用法用量	每天口服 1 片，每 28 天为一个治疗周期。 治疗周期应连续不间断，一个治疗周期 28 天结束后，应于第 29 天起继续开始下一个治疗周期。		
是否为独家	独家	是否为OTC	否
中国首次上市	2024年8月	全球首次上市国家及时间	荷兰/2011年



参照药品建议及理由：替勃龙

参照药选择的理由

- ① 目录内唯一同适应症药品*：替勃龙与雌二醇地屈孕酮片适用于临床绝经后1年以上不希望有月经样出血的女性
 - 适用于绝经后女性的绝经激素治疗的药物包括：替勃龙（医保乙类）、雌二醇屈螺酮片（自费）
 - 替勃龙是唯一医保目录内用法一致的绝经后激素治疗方案
- ② 临床最常用的治疗药物：根据艾昆纬数据，2024年院内绝经后女性的绝经激素治疗药物中，替勃龙的市场销售份额达95%

无法通过单方配伍得到成份相同的连续联合制剂

- 临床上存在单方地屈孕酮片，但无口服单方17β-雌二醇片
- 其它雌激素（包括不同剂型）存在血药浓度低或吸收不稳定的情况

1.雌二醇地屈孕酮片说明书 修改日期：2025年2月19日。
2.中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版. 中华妇产科杂志, 2023, 58(01):4-21.
3.替勃龙说明书 修改日期：2021年11月17日

*替勃龙使用方法：自然绝经的妇女应在末次经至少12个月后将开始服用替勃龙治疗3。
雌二醇地屈孕酮片的适应症：适用于治疗绝经后至少12个月的女性的雌激素缺乏症状1。

绝经相关症状严重影响绝经后女性的健康、工作和生活

影响健康

- 近期危害：**血管舒缩症状（潮热出汗是特征性绝经相关症状，持续的中位时间是4.5年¹）、睡眠障碍、情绪变化¹⁻³（血管舒缩症状未治疗患者的医疗直接和间接费用显著增加⁴）
- 远期危害：**骨质疏松症、心血管病变、绝经生殖泌尿综合征等^{1,3,5}（绝经激素治疗方案可增加1.16质量调整生命年，早期启动还可节省更多治疗成本⁶）

影响工作

- 法定退休年龄由50-55岁渐进延迟至55-58岁⁷
- 40%绝经女性的绝经相关症状影响工作⁸
- 25%女性因绝经相关症状考虑离职⁹

影响生活

- 绝经相关症状**显著降低患者生活质量**¹⁰，影响患者与家庭成员的关系^{11,12}

绝经激素治疗是唯一能够一揽子解决由于绝经后雌激素缺乏所带来的各种相关问题的方案¹
中重度绝经相关症状女性更有可能就诊并接受治疗¹³

1. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版. 中华妇产科杂志, 2023, 58(01):4-21.

2. Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. Br Med J 1980;281(6234): 181-183.

3. 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学第9版, 人民卫生出版社, 2018.

4. Sarrel P, Portman D, Lefebvre P, et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. Menopause. 2015;22(3):260-266.

5. Van Keep PA. The history and rationale of hormone replacement therapy. Maturitas 1990;12(3): 163-170.

6. Tamlyn Anne R, Downes M, et al. Evaluating the cost utility of estradiol plus dydrogesterone for the treatment of menopausal women in China. J Med Econ. 2024;27(1):16-26.

7. https://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/ztzl/zt202409/zcmdm/202409/t20240913_525754.html.

8. https://www.menopauseatwork.org/_files/ugd/982b52_22e637b20629407e90381f9be2ae8410.pdf.

9. Quarter of women going through menopause 'considered leaving work', Nov, 2016, <https://www.itv.com/news/2016-11-23/quarter-of-women-going-through-menopause-considered-leaving-work/>.

10. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binka L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas. 2000;34(1):17-23.

11. Myra Hunter, Dr Melanie Smith in collaboration with British Menopause Society, Cognitive Behaviour Therapy for Menopausal Symptoms, <https://www.womens-health-concern.org/help-and-advice/factsheets/cognitive-behaviour-therapy-cbt-menopausal-symptoms/>.

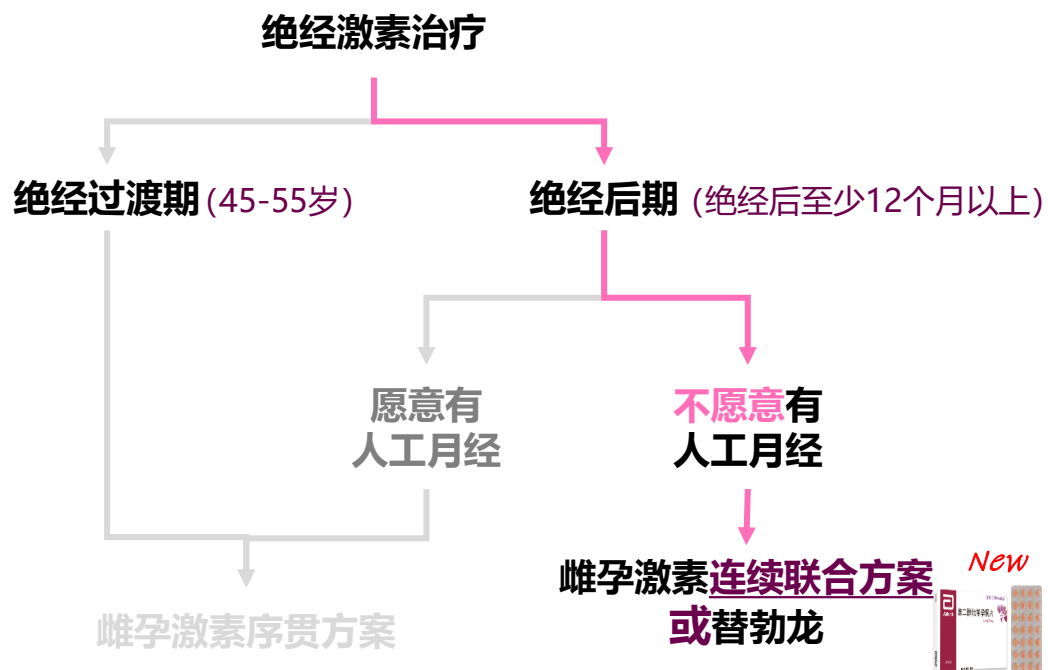
12. Zhang X, Wang G, Wang H, et al. Spouses' perceptions of and attitudes toward female menopause: a mixed-methods systematic review. Climacteric. 2020;23(2):148-157.

13. Du L, Xu B, Huang C, Zhu L, He N. Menopausal Symptoms and Perimenopausal Healthcare-Seeking Behavior in Women Aged 40-60 Years: A Community-Based Cross-Sectional Survey in Shanghai, China. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2640.

雌二醇地屈孕酮片是国内首款且唯一指南优选成份的连续联合制剂，可弥补绝经后女性个体化绝经激素治疗医保用药的短板

中国绝经指南推荐：绝经1年以上且不希望有月经样出血女性推荐雌孕激素连续联合方案或替勃龙⁶

含有指南优选的雌孕激素成份的雌二醇地屈孕酮片可弥补绝经后女性个体化绝经激素治疗医保用药的短板



中华医学会妇产科学分会
绝经学组



国际绝经学会



国际妇产科联合会

- 我国绝经激素治疗使用率为2.1%-6.7%¹，使用率低的主要原因是：**医患担心绝经激素治疗带来的风险^{2,3}**。
- 临床需要有效且安全性高的药物，国内外权威指南强调绝经激素治疗**优先选择天然或最接近天然的雌孕激素**。指南优选雌孕激素成份的雌二醇地屈孕酮配伍在子宫内膜、乳腺和心血管的安全性优于替勃龙。
- 雌二醇地屈孕酮片**我国唯一含指南优选成份、适用于绝经后女性的绝经激素治疗药物**，有效更安全，可弥补绝经后女性个体化绝经激素治疗医保用药的短板。

1. 罗敏, 崔小娟, 郭璟然, 王亚平, 张多多, 唐瑞怡, 郁琦. 从活着到生活——绝经健康管理的发展沿革. 中国科学: 生命科学. 2021;51(08):1024-1030.

2. Gao L, Wu X, Liu X, et al. Awareness of hormone replacement therapy in medical care personnel in Jiaying, China: a questionnaire survey. Gynecol Endocrinol. 2018;34(4):332-335.

3. Li R, Zhang H, Feng Y, et al. Knowledge and Awareness Toward Menopausal Hormone Therapy in a Fourth-Tier City of China. Med Sci Monit. 2024;30:e942577.

4. Panay N, Ang SB, Cheshire R, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2024;27(5):441-457.

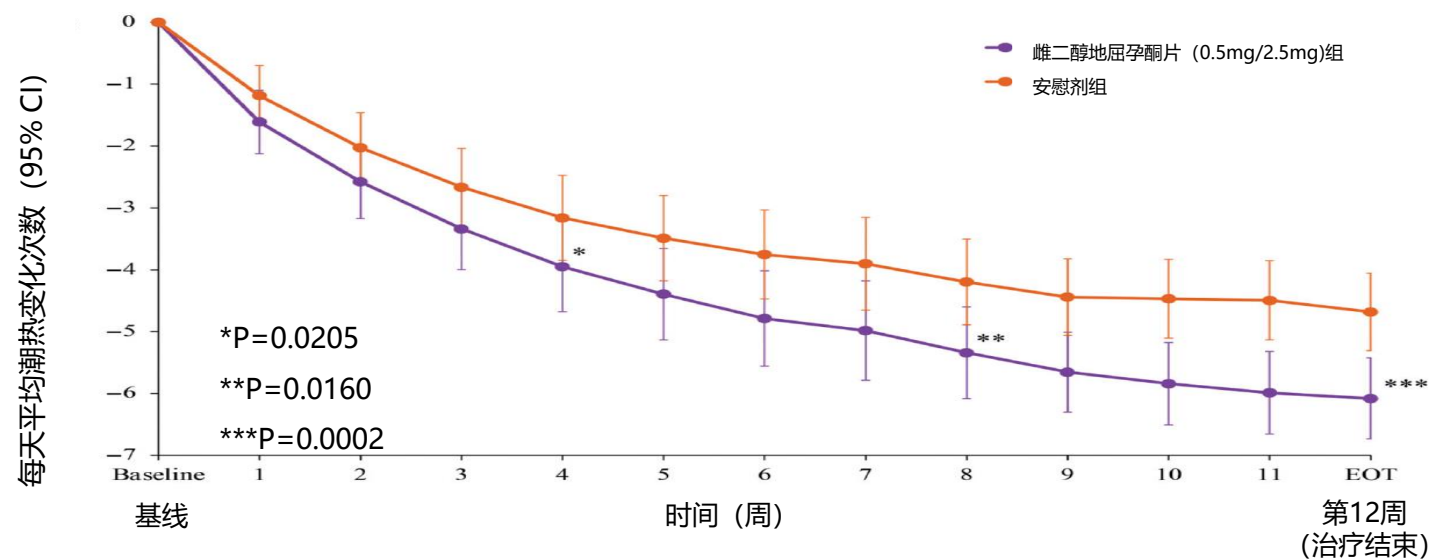
5. Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar SS, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. Int J Gynaecol Obstet. 2024;164(2):516-530.

6. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版. 中华妇产科杂志. 2023, 58(01):4-21.

雌二醇地屈孕酮片快速起效，降低潮热次数达5.9次/天，显著改善绝经相关症状，治疗效果与替勃龙相当

疗效确切

中国三期临床研究：雌二醇地屈孕酮片快速起效，平均每天潮热次数降低5.9次，较安慰剂组显著降低¹



与替勃龙相比疗效相当

雌二醇地屈孕酮片改善绝经后女性绝经相关症状效果与替勃龙相当 (非直接对比)

雌二醇地屈孕酮片改善平均中重度潮热变化次数达6.3次/天²，替勃龙改善中位潮热变化次数达5.17次/天³

1. Ren M, Ruan X, Gu L, Pexman-Fieth C, Kahler E, Yu Q. Ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone: a phase III study for vasomotor symptoms in China. Climacteric. 2022;25(3):286-292.

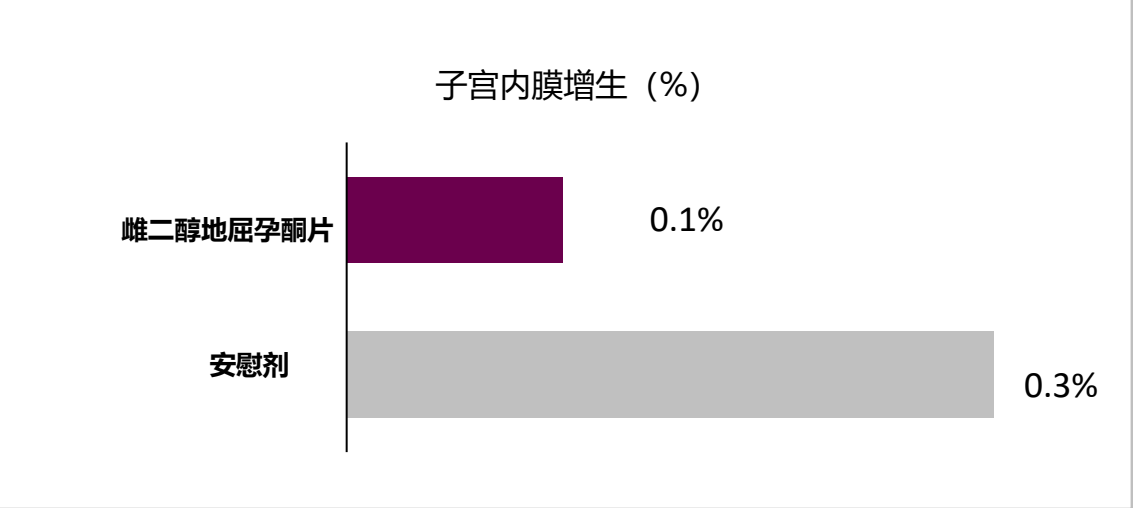
2. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas. 2010;67(3):227-232.

3. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG. 2007;114(12):1522-1529.

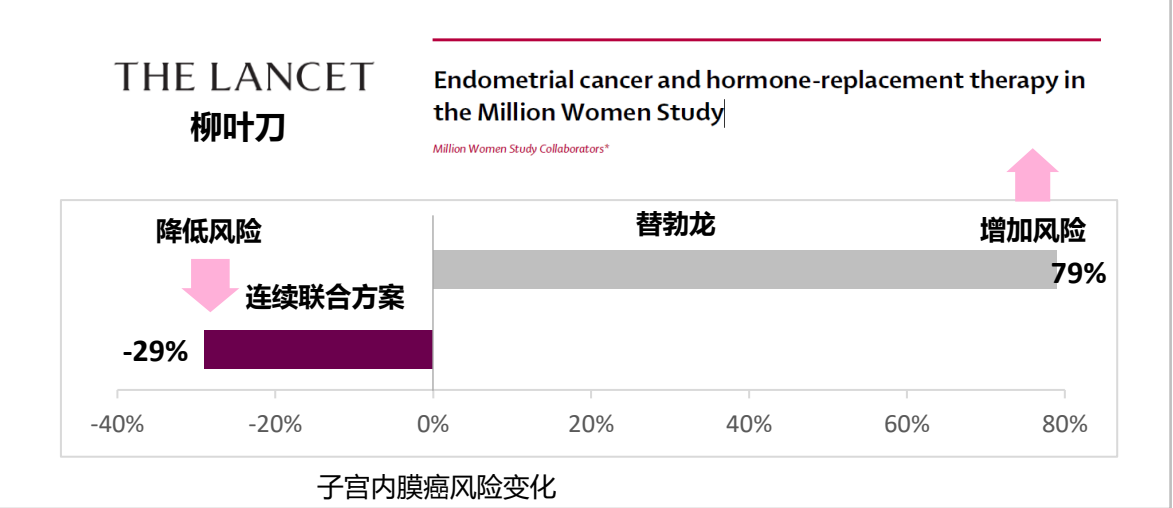


雌二醇地屈孕酮片子宫内膜安全性良好，替勃龙显著增加子宫内膜癌风险达79%

中国三期、欧洲三期、欧洲观察性研究三项临床研究汇总分析：
雌二醇地屈孕酮片治疗组子宫内膜增生发生率与安慰剂相当¹



百万女性研究：雌孕激素连续联合方案显著降低子宫内膜癌风险达29%，替勃龙显著增加子宫内膜癌风险达79%³



E3N研究：雌激素地屈孕酮不增加子宫内膜癌风险²

绝经激素治疗类型	HR	95%CI
雌激素地屈孕酮	1.05	0.76,1.45

替勃龙说明书：替勃龙治疗1年绝对风险每万人增加8例⁴

LIFT研究，经过2.9年随访，安慰剂组（n=1733）中没有被诊断为子宫内膜癌的病例，而替勃龙治疗组（n=1746）有4例被诊断为子宫内膜癌。即，每1000名使用替勃龙治疗1年的妇女中，子宫内膜癌的患者增加0.8例

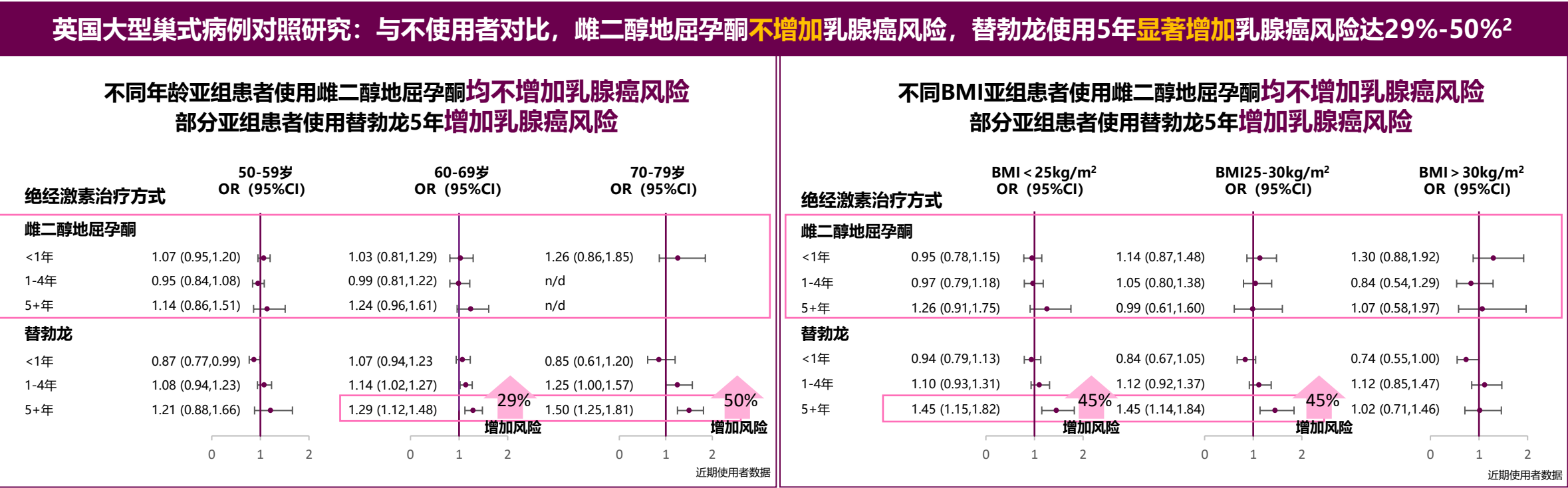
注：雌二醇地屈孕酮片属于雌孕激素连续联合方案⁵。

1. Tatarchuk T, Stevenson JC, Yu Q, et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. Gynecol Endocrinol. 2024;40(1):2375577.
2. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol. 2014;180(5):508-517.
3. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Lancet. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005;365(9470):1543-1551.
4. 替勃龙说明书
5. 雌二醇地屈孕酮片说明书. 修改日期：2025年2月19日.



纳入60多万例数据的真实世界研究结果显示：雌二醇地屈孕酮不增加乳腺癌风险，安全性高于替勃龙

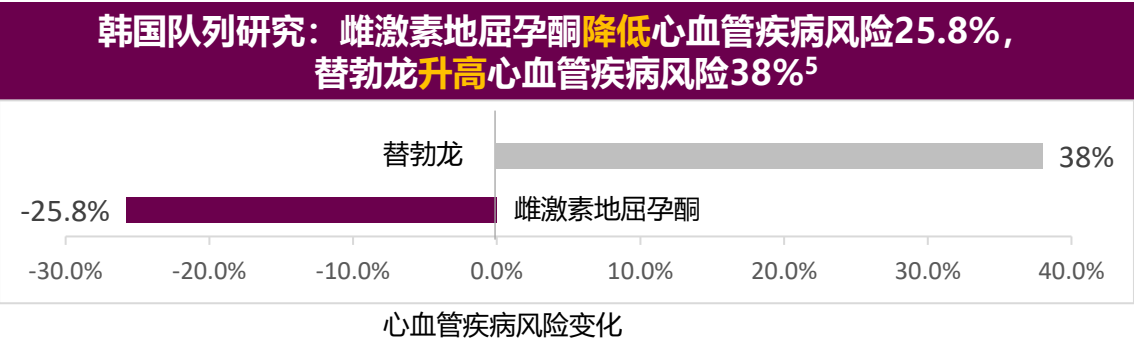
中国三期、欧洲三期、欧洲观察性研究三项临床研究汇总分析：雌二醇地屈孕酮片治疗组无乳腺癌发生 ¹		
雌二醇地屈孕酮片 (n=736)	0	乳腺癌 (%)
安慰剂 (n=291)		0.3%



1. Tatarchuk T, Stevenson JC, Yu Q, et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. Gynecol Endocrinol. 2024;40(1):2375577.
2. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2020;371:m3873.

雌二醇地屈孕酮片的成份显著降低心血管疾病风险，不增加卒中风险；替勃龙显著增加心血管疾病风险达38%，显著增加卒中风险达119%

雌二醇地屈孕酮片 不增加 心血管疾病相关风险因素， 而替勃龙 增加 心血管疾病相关风险因素	
雌二醇地屈孕酮片	替勃龙
- 不增加总胆固醇水平¹ - 不增加空腹血糖水平¹	- 显著降低高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平² - 降低胰岛素敏感性³，糖尿病前期或糖尿病女性不应使用⁴



雌二醇地屈孕酮 不增加 血栓性脑卒中风险 ⁶ ，替勃龙显著 增加 卒中风险 ⁷	
雌二醇地屈孕酮	替勃龙
巢式病例对照研究： 雌二醇地屈孕酮不增加血栓性脑卒中风险 OR=0.50 (0.21-1.22),P=0.13	替勃龙研究： 替勃龙显著增加卒中风险 RR=2.19 (1.14-4.23), P=0.02

上市前药品安全性信息

✓ 相关研究表明雌二醇地屈孕酮片治疗具有良好的耐受性。当按建议使用时，雌二醇地屈孕酮片继续保持了良好的获益-风险比。

✓ 在临床试验中接受雌二醇地屈孕酮片治疗的患者报告的最常见的药物不良反应是头痛、腹痛、乳房疼痛/压痛和背痛。

上市后药品安全性信息

✓ 药品上市后，雅培按照中国药物警戒相关法规开展药物警戒活动，收集并报告药品不良反应，并对个案报告进行医学审查，且执行科学、持续的安全信号监测活动。

✓ 目前，所有来源的药品不良反应评估证实了多年来已确定的雌二醇地屈孕酮片的安全性特征。

1. Piróg M, Jach R, Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;217:77-82.

2. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(6):708-717.

3. Manassiev N, Godsfand IF, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol/norethisterone acetate on glucose and insulin metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):297-302.

4. Genazzani AR, Divakar H, Khadlikar SS, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. Int J Gynaecol Obstet. 2024;164(2):516-530.

5. Yuk JS, Kim GS, Kim DG, et al. Association of menopausal hormone therapy with risk of cardiovascular disease in Korean women. Eur J Endocrinol. 2025;192(2):73-80.

6. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric. 2009;12(5):445-453.

7. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2006;359(7):697-706.

本品中的雌二醇成分为天然雌激素，无需转化直接利用；雌二醇地屈孕酮片的创新工艺为绝经后女性的绝经激素治疗提供了更安全的选择

绝经激素治疗应优选天然或最接近天然的雌孕激素

《妇女健康倡议(WHI)》
(n=27,347)

- 合成孕激素增加乳腺癌风险
- 单用雌激素不增加乳腺癌风险^{1,2}

法国E3N队列研究
(n=80,377)

- 乳腺癌风险与孕激素种类有关
- 地屈孕酮不增加乳腺癌风险，安全性优于其他合成孕激素³⁻⁵

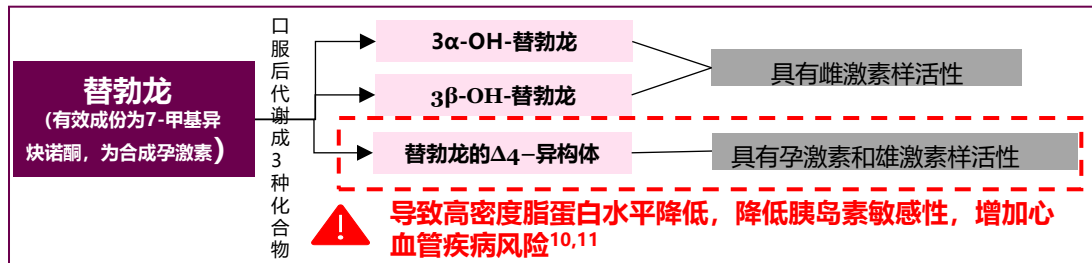
Finnish研究
(n=221,551)

英国大型巢式病例对照研究
(n=605,932)

国内外权威指南

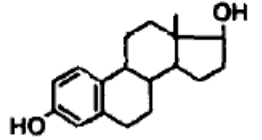
- 绝经激素治疗应优选天然或最接近天然的雌孕激素，地屈孕酮是最接近天然的孕激素⁶⁻⁸

替勃龙有效成份为7-甲基异炔诺酮，为合成孕激素^{9,10}

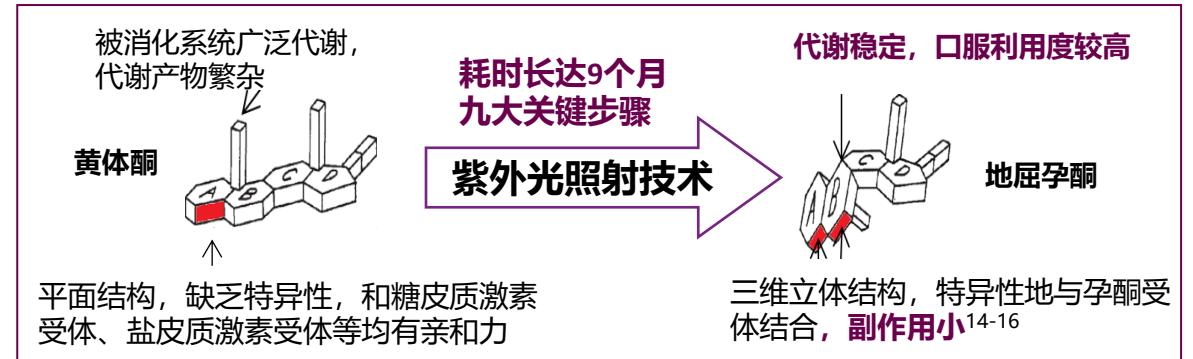


工艺创新：优选成份填补绝经后的绝经激素治疗药物的短板

1 **17 β -雌二醇为天然雌激素**，在体内无需转化直接利用¹²，具有与人体内源性雌二醇相同的化学和生物特性¹³



2 **工艺创新**：九大关键步骤合成代谢稳定，口服利用度较高的地屈孕酮



3 **雌二醇匹配地屈孕酮组成连续联合方案**，含指南优选成份，兼顾疗效与安全性⁶；复方制剂依从性佳¹⁷。

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-333.
2. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020;324(4):369-380.
3. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008;107(1):103-111.
4. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol. 2009;113(1):65-73.
5. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2020;371:m3873.
6. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版. 中华妇产科杂志. 2023, 58(01):4-21.
7. Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar SS, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. Int J Gynaecol Obstet. 2024;164(2):516-530.

8. Panay N, Ang SB, Cheshire R, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2024;27(5):441-457.
9. 替勃龙临床应用指导建议[J]. 中国实用妇科与产科杂志. 2013;29(11):911-913.
10. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. Maturitas. 1998;30(3):295-305.
11. Manassiev N, Goddard IF, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol/norethisterone acetate on glucose and insulin metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):297-302.
12. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas. 1990;12(3):171-197.
13. 雌二醇地屈孕酮片说明书. 修改日期: 2025年2月19日.
14. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric. 2005;8 Suppl 1:3-63.
15. 张以文. 新型孕激素抑制地屈孕酮及其临床应用. 第二届全国不育症研讨会论文集, 2007: 7-10.
16. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol Endocrinol. 2012;28(12):983-990.
17. 唐瑞怡. 绝经激素治疗的诊疗管理. 中国计划生育和妇产科. 2022;14(01):26-28.

雌二醇地屈孕酮片为绝经激素治疗提供了更安全的治疗新选择，不增加基金负担，助力中老年女性保障升级



所治疗疾病对公共健康的影响

- 积极响应《“健康中国2030”规划纲要》，着力**解决好妇女、老年人的健康**问题。首款且唯一含有指南优选的雌孕激素成份的连续联合制剂，安全性高，助力绝经激素治疗个体化方案的完善，**维护女性健康权益**。
- 随着社会老龄化，女性绝经后的健康问题突显，**满足绝经后女性及家庭成员的健康及心理需求**。
- 延迟退休政策实施，女性绝经期与退休年龄重叠比例更高，中国女性就业人员3.2亿，占就业人口的43%，**减轻绝经相关症状对女性工作的影响，帮助女性回归正常的社会生活**。



弥补目录短板

- 弥补目录短板，医保目录内**缺少**临床指南优选的雌孕激素成份的连续联合治疗药物用于绝经后女性。
- 绝经后女性的绝经激素治疗需精细化管理，**医保需增补遵循个体化治疗方案的创新治疗药物**
- 绝经后女性亟需**有效且更安全**的绝经激素治疗药物，雌二醇地屈孕酮片较目录内唯一同适应症药物（替勃龙）在子宫内膜、乳腺、心血管的安全性更高，弥补绝经后女性绝经激素治疗医保用药短板。



符合“保基本”原则

- 日均治疗费用患者可负担，预估谈判后更具经济性，进一步**减轻患者负担**
- **与参照药适应症相同，可存量替代**；因安全性更高，**降低因安全性问题带来的额外医疗支出**，有助于节约医保基金。



降低临床管理难度

- 口服剂型，一日一粒，适老性用药设计，易于中老年患者理解，**降低因用药复杂导致的治疗中断风险，便于药学管理**