

# 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： 吸入用一氧化氮

企业名称： 广州兆科联发医药有限公司

## 申报信息

申报时间	2023-07-14 12:35:26	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)	吸入用一氧化氮	医保药品分类与代码	XR07AXY336L017010184091, XR07AXY336L017010284091
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化学药品5.1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	无		
说明书全部注册规格	规格：800ppm 包装规格1：D型:含有353L压缩气体,可递送气体体积为344L 包装规格2：88型:含有1963L压缩气体,可递送气体体积为1918L		
上市许可持有人(授权企业)	INO Therapeutics LLC		
说明书全部适应症/功能主治	本品与通气支持及其它合适药物联合，用于有低氧性呼吸衰竭合并临床或超声心动图证据支持的肺动脉高压的新生儿（胎龄≥34周），改善患儿氧合功能，降低对外膜肺氧合的需要。		
说明书用法用量	用法: 本品适用于需要24小时以上呼吸支持的新生儿。本品仅在呼吸支持方法达到优化后使用，这包括优化潮气量/压力和肺复张（表面活性剂、高频呼吸器和呼气末正压通气）。本品应由有新生儿重症监护经验的医生使用。本品应在有条件进行新生儿人工通气和抢救复苏的诊室使用。用量: 建议起始剂量为20ppm。通常，在开始给药后4小时内保持剂量20ppm,之后4-24小时内，随着氧合作用的改善，经医生评估认为降低剂量足以保障充分的氧合作用，可减少剂量至5ppm,并维持5ppm至吸入氧浓度（FiO2）<0.60。需要维持治疗直至潜在的缺氧得到解决，或经医生评估认为患儿不再需要使用本品时。维持治疗时间通常小于4天（96小时）。维持治疗4天后氧合水平仍未明显改善时，应重新评估诊疗方案的适宜性。经医生评估后认为需要继续使用本品时，本品的最长给药时间应不超过14天。建议剂量不超过20ppm（见说明书【注意事项】）。		
所治疗疾病基本情况	新生儿持续性肺动脉高压是一种由多因素所致的临床综合征，由于肺血管阻力持续性增高，肺动脉压超过体循环动脉压，使胎儿型循环过渡至正常“成人”型循环发生障碍，引起心房及（或）动脉导管水平血液的右向左分流，临床表现为严重及难以纠正的低氧血症等。本病多见于足月儿或过期产儿，其发生率在国外为1.9%（活产儿），病死率高达10.0%~20.0%。本病发病凶险，死亡率较高，是新生儿期危重疾病及死亡原因之一。		
中国大陆首次上市时间	2022-03	注册号/批准文号	国药准字HJ20220015
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	1999-12
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	无		

企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 企业承诺书兆科联发.pdf
药品最新版法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮说明书.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	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮注册文件.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮PPT1.pptx
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	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮PPT2.pptx

### 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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。  
（2）急抢救、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0.8m<sup>2</sup>。  
② 成人：18周岁及以上，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	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
无	否	-	-	-	-	-	-

参照药品选择理由：无参照药品

其他情况请说明：无

### 联系人信息

联系人	潘瑞清	联系电话	15626069921
-----	-----	------	-------------

## 二、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	100%氧气
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	一氧化氮组死亡率和/或体外膜肺氧合需求率联合指标显著低于氧气组（46% vs 64%, p=0.006）。一氧化氮组需要体外膜肺氧合的新生儿明显少于氧气组（39% vs 55%, p=0.014）。一氧化氮组的PaO <sub>2</sub> 升幅和氧合指数降幅均显著大于对照组。（PaO <sub>2</sub> ：增加58.2±85.2 mm Hg vs 9.7±51.7 mm Hg 氧合指数：减少14.1±21.1 vs 增加 0.8±21.1）

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件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入性NO用于低氧性呼吸衰竭的足月和近足月婴儿_原文译文.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	一氧化氮组需要体外膜肺氧合的新生儿显著少于氮气组（38%vs64%,p=0.001）。两组的死亡率相似（一氧化氮组：3%；氮气组：6%），但一氧化氮组死亡率和/或体外膜肺氧合需求率联合指标显著低于氮气组（33%vs58%,p<0,001）。与对照组相比，接受一氧化氮治疗的新生儿慢性肺病的发生率较低（7%vs20%，P=0.02）
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件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 低剂量NO治疗新生儿持续性肺高压_原文与译文.pdf
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	胎龄（GA）<34周与GA≥34周两组与基线氧合指数（OI）相比，平均下降幅度相似。在基线OI≥25，GA<34周的亚组中，OI降幅更明显。将基线OI分层，GA<34周与GA≥34周两组在各层的生存率近似（OI<15，89%对93%；15≤OI<25，85%对91%；25≤OI≤40，73%对79%；OI>40，64%对66%。
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件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮对新生儿低氧呼吸衰竭和肺动脉高压的疗效日本的经验_原文与译文.pdf
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	100%氧气
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	一氧化氮组死亡率和/或体外膜肺氧合需求率联合指标显著低于氧气组（46% vs 64%,p=0.006）。一氧化氮组需要体外膜肺氧合的新生儿明显少于氧气组（39% vs 55%, p=0.014）。一氧化氮组的PaO2升幅和氧合指数降幅均显著大于对照组。（PaO2：增加58.2±85.2 mm Hg vs 9.7±51.7 mm Hg 氧合指数：减少14.1±21.1 vs 增加 0.8±21.1）
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件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入性NO用于低氧性呼吸衰竭的足月和近足月婴儿_原文译文.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	一氧化氮组需要体外膜肺氧合的新生儿显著少于氮气组（38%vs64%,p=0.001）。两组的死亡率相似（一氧化氮组：3%；氮气组：6%），但一氧化氮组死亡率和/或体外膜肺氧合需求率联合指标显著低于氮气组（33%vs58%,p<0,001）。与对照组相比，接受一氧化氮治疗的新生儿慢性肺病的发生率较低（7%vs20%，P=0.02）
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件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 低剂量NO治疗新生儿持续性肺高压_原文与译文.pdf

1+)	
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	胎龄 (GA) < 34周与GA≥34周两组与基线氧合指数 (OI) 相比, 平均下降幅度相似。在基线OI≥25, GA < 34周的亚组中, OI降幅更明显。将基线OI分层, GA < 34周与GA≥34周两组在各层的生存率近似 (OI<15, 89%对93%; 15≤OI<25, 85%对91%; 25≤OI≤40, 73%对79%; OI>40, 64%对66%)。
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 吸入用一氧化氮对新生儿低氧呼吸衰竭和肺动脉高压的疗效日本的经验_原文与译文.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》：吸入性一氧化氮是选择性肺血管扩张剂, 应用后不显著影响体循环血压; iNO分布于有通气的肺泡, 故能改善V/Q比值; 临床研究已证明吸入性一氧化氮能改善新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN) 的氧合, 减少体外膜肺氧合的使用, 故已属于足月或近月儿PPHN的标准治疗手段。
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 新生儿肺动脉高压诊治专家共识2016版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南(2019版)》：1. 应用NO吸入治疗的指征推荐意见1：存在PPHN的低氧性呼吸衰竭新生儿, 氧合指数 (oxygenation index, OI) ≥16, 应考虑NO吸入治疗 (强推荐, 高质量); 2. 应用NO吸入治疗的适应证推荐意见2：特发性PPHN (强推荐, 高质量); 3. 继发于胎粪吸入综合征 (MAS) 的PPHN (强推荐, 高质量); 等等
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	美国心脏协会和美国胸科学会儿童肺动脉高压指南:对于氧合指数大于25的新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN) 或低氧性呼吸衰竭的足月和近足月新生儿, 吸入性一氧化氮治疗 (iNO) 可减少对外膜肺氧合 (ECMO) 的需要。(I类推荐, 证据级别:A)
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 美国心脏协会和美国胸科学会儿童肺动脉高压指南-翻译与原文.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2019年更新的儿童肺动脉高压诊断和治疗共识声明: 吸入性一氧化氮适用于需要机械通气的足月和近足月新生儿持续性肺动脉高压治疗, 以改善氧合, 减少对外膜肺氧合 (ECMO) 的需要 (i) 如果血氧分压小于100毫米汞柱 (同时接受100%氧气), 或 (ii) 如果氧合指数超过25。(I类推荐, 证据级别:A)
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲儿童肺动脉高压诊断与治疗共识-翻译与原文.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》：吸入性一氧化氮是选择性肺血管扩张剂, 应用后不显著影响体循环血压; iNO分布于有通气的肺泡, 故能改善V/Q比值; 临床研究已证明吸入性一氧化氮能改善新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN) 的氧合, 减少体外膜肺氧合的使用, 故已属于足月或近月儿PPHN的标准治疗手段。
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)	<a href="#">↓ 下载文件</a> 新生儿肺动脉高压诊治专家共识2016版.pdf

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2	《一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南(2019版)》：1. 应用NO吸入治疗的指征推荐意见1：存在PPHN的低氧性呼吸衰竭新生儿，氧合指数（oxygenation index, OI）≥16，应考虑NO吸入治疗（强推荐，高质量）；2. 应用NO吸入治疗的适应证推荐意见2：特发性PPHN（强推荐，高质量）；3. 继发于胎粪吸入综合征（MAS）的PPHN（强推荐，高质量）；等等
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	美国心脏协会和美国胸科学会儿童肺动脉高压指南:对于氧合指数大于25的新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）或低氧性呼吸衰竭的足月和近足月新生儿，吸入性一氧化氮治疗（iNO）可减少对体外膜肺氧合（ECMO）的需要。（I类推荐，证据级别：A）
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 美国心脏协会和美国胸科学会儿童肺动脉高压指南-翻译与原文.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2019年更新的儿童肺动脉高压诊断和治疗共识声明：吸入性一氧化氮适用于需要机械通气的足月和近足月新生儿持续性肺动脉高压治疗，以改善氧合，减少对体外膜肺氧合（ECMO）的需要（i）如果血氧分压小于100毫米汞柱（同时接受100%氧气），或（ii）如果氧合指数超过25。（I类推荐，证据级别：A）
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 欧洲儿童肺动脉高压诊断与治疗共识-翻译与原文.pdf

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	在足月和近足月新生儿中进行了本品用于各种病因导致低氧性呼吸衰竭的有效性研究。试验结果显示，本品治疗可降低氧合指数(OI= 平均气道压力(cm H2O)*吸入氧浓度分数[FiO2] * 100/动脉血氧分压 [PaO2, mmHg])，并增加 PaO2。低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压属于新生儿急危重症，如未得到有效控制，可危及患儿生命。我国儿科临床实践中，已有采用NO吸入给药治疗有低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压新生儿的经验，但长期没有标准质控药品（部分使用工业用NO替代），临床用药需求迫切。本品已在境外上市，具备较为充分的临床研究证据及上市后应用资料，支持本品临床使用的安全性和有效性，并且，从目前获得的临床研究证据看，本品相比于其他治疗手段具有明显临床优势。
《技术审评报告》原文（可节选）	<a href="#">↓ 下载文件</a> INOmax技术审评报告-国家药监局药审中心-5月31日发布.pdf
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	在足月和近足月新生儿中进行了本品用于各种病因导致低氧性呼吸衰竭的有效性研究。试验结果显示，本品治疗可降低氧合指数(OI= 平均气道压力(cm H2O)*吸入氧浓度分数[FiO2] * 100/动脉血氧分压 [PaO2, mmHg])，并增加 PaO2。低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压属于新生儿急危重症，如未得到有效控制，可危及患儿生命。我国儿科临床实践中，已有采用NO吸入给药治疗有低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压新生儿的经验，但长期没有标准质控药品（部分使用工业用NO替代），临床用药需求迫切。本品已在境外上市，具备较为充分的临床研究证据及上市后应用资料，支持本品临床使用的安全性和有效性，并且，从目前获得的临床研究证据看，本品相比于其他治疗手段具有明显临床优势。
《技术审评报告》原文（可节选）	<a href="#">↓ 下载文件</a> INOmax技术审评报告-国家药监局药审中心-5月31日发布.pdf

### 三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	汇总所有临床研究数据，在使用本品5-80ppm剂量治疗的325例受试者和使用安慰剂的251例受试者中，安慰剂组的总死亡率为11%，本品治疗组的总死亡率为9%。对278例接受本品治疗的受试者和212例接受安慰剂的受试者进行了至少6个月的随访。在这些患者中，未见需要再入院治疗、需要特殊医疗服务、肺病或神经系统后遗症的报告。说明书不良反应列表如下：十分常见：血小板减少症；常见：低血压、肺不张；偶见：高铁血红蛋白血症；未知（根据已有数据无法评估）：心动过缓（突然中断治疗后）、缺氧、呼吸困难、胸部不适、咽干、头痛、头晕。特别关注的不良反应：突然中断本品给药可能引起反跳现象，表现为氧合下降和中心静脉压升高，随后全身血压下降。反跳现象是本品使用中常
---------------	---

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	见的不良反应。反跳现象在治疗的早期和晚期均可能发生。对本品任何成分过敏者禁用。依赖于右向左分流的新生儿禁用。
相关报导文献	<a href="#">↓ 下载文件</a> 定期获益风险评估报告摘要及翻译.pdf 吸入用一氧化氮在1999年12月23日在美国首次获批上市。汇总1999年上市以来主管当局（全球）和文献收到的累计不良反应主要有血氧饱和度降低285例、心脏停搏107例、头痛86例、心脏呼吸骤停62例、缺氧47例、头晕44例、多器官功能不全综合征38例、肺出血38例、呼吸衰竭37例、肺性高血压37例、高铁血红蛋白血症36例、新生儿心脏停搏36例、血压降低33例等。汇总1999年上市以来非干预性研究和其他来源累计的严重不良反应主要有代谢性酸中毒47例、缺氧39例、新生儿低血压35例、低血压29例、急性肾损伤28例、肺出血25例等。

#### 四、创新性信息

创新程度	1.吸入用一氧化氮气体是国内唯一获得批准的医用一氧化氮气体。2.吸入用一氧化氮被美国药监局认定为孤儿药。3.创新的作用机理：1）靶向作用于肺血管，迅速降低肺动脉压力。2）改善通气血流比（V/Q），从而迅速纠正患儿缺氧状态。3）一氧化氮与血红蛋白结合后迅速失活，半衰期短，因此对体循环影响小，安全性高。4.吸入用一氧化氮是《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》中的项目。
创新性证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 创新程度证明材料.pdf
应用创新	1.新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）是新生儿期的临床急危重症，诊疗过程中往往需要呼吸支持系统，相对于其他方式（口服或者静脉注射）来说，吸入治疗更便捷，更符合新生儿的用药需求。2.一氧化氮吸入治疗比口服靶向治疗的起效更迅速。3.一氧化氮半衰期短，其吸入治疗更容易精准控制剂量，进一步保证患儿的用药安全。
应用创新证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 应用创新证明材料.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	婴儿死亡率是反映一个国家和民族的居民健康水平和社会经济发展水平的重要指标。近年来，我国政府高度重视新生儿救治和工作，先后出台多项政策，投入大量人力物力，全面提升新生儿救治水平，降低新生儿死亡率。新生儿持续性肺动脉高压是新生儿的危急重症，起病隐匿，病情凶险，是导致新生儿死亡的重要原因。但该病若能获得及时、正确的治疗，抢救成功的患者临床预后良好；若抢救不及时，可能导致患儿死亡的风险增加。
符合“保基本”原则描述	新生儿肺动脉高压占活产新生儿的0.2%，中国每年发病人数约2万人。目前医保目录内没有针对新生儿肺动脉高压治疗的靶向药物，迫使临床使用工业一氧化氮产品替代药物，或者超适应症用药。吸入用一氧化氮为抢救药物，平均治疗时长为4天，人均治疗药品费用预计5639元，占用医保资源较少。该产品进入医保目录，有利于保障患病人群的整体健康水平与合理用药需求。
弥补目录短板描述	吸入用一氧化氮弥补了医保目录内缺少一氧化氮药品的空白，解决了临床对于新生儿肺动脉高压的抢救药品的迫切需求。吸入用一氧化氮为选择性肺血管扩张剂，不影响体循环血压，开辟了持续性肺动脉高压的新型治疗手段，该治疗手段符合危重新生儿的病理生理特点与用药需求。
临床管理难度描述	吸入用一氧化氮的适应症为低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压的新生儿，国内已发布相关指南和专家共识，普遍能够准确诊断。全国已建立3070个危重新生儿救治中心，完善了区域危重新生儿转运网络，使该疾病得到规范化、系统化的管理。两种包装规格，适合不同的治疗时长，方便临床处方选择，避免浪费。在ICU应用过程中，需经专业的医生指导下使用。故该产品的适应症、适用人群、应用场景均比较局限，无临床滥用风险。