

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： 注射用尖吻蝮蛇血凝酶

企业名称： 北京康辰药业股份有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 14:21:37	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 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谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	注射用尖吻蝮蛇血凝酶	药品类别	西药
是否为独家	是	说明书全部注册规格	1单位/瓶
上市许可持有人	北京康辰药业股份有限公司		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于外科手术浅表创面渗血的止血，是否使用需要根据外科医生对伤口出血情况的判断。		
现行医保目录的限定支付范围	限出血性疾病治疗的二线用药；预防使用不予支付。		
说明书中联合用药规定	尚无与其他药物相互作用的报道。为防止药效降低，不宜与其它药物混合静注。		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
申请调整医保支付范围	2008-09-22	无

新增适应症或功能主治参照药品

- 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）急救抢救、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0.8m²。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内
注射用白眉蛇毒血凝酶	是

参照药品选择理由：注射用尖吻蝮蛇血凝酶为国谈续约产品，2020年“14种目录内药品纳入谈判范围”时国家医保局给定参照药品为：注射用白眉蛇毒血凝酶。

三、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	安慰剂（对照组）
试验阶段	获批后

本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	12个RCT，共1031例患者，手术方式涉及腹部、甲状腺、骨科等手术，Meta分析结果显示：与安慰剂（对照组）比较，注射用尖吻蝮蛇血凝酶可以明显缩短切口平均止血时间（ $p=0.01$ ），减少切口出血量、术中出血量和术后24h引流量（ $p<0.00001$ ），并不影响凝血及肝肾功能，未增加不良事件发生率，具有明显安全性。尖吻蝮蛇血凝酶对于外科切口的止血效果确切，可明显减少术中渗血及术后血性引流。
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	安慰剂或空白对照
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	纳入14篇文献，共1382个患者。Meta分析结果显示与对照组比较，术前给予尖吻蝮蛇血凝酶2单位，可明显减少患者手术切口创面出血量、减少术后引流量、减少切口单位面积出血量、缩短止血时间，两组差异均有统计学意义。尖吻蝮蛇血凝酶控制创面渗血、确保术野清晰、进而提高手术效率，缩短手术时间，减少失血和输血，有利于避免并发症的发生，对促进患者术后恢复，减轻医疗费用有重要意义。
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	注射用白眉蛇毒血凝酶，注射用矛头蝮蛇血凝酶，氨甲环酸，注射用二乙酰胺乙酸乙二胺
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	在接受尿道前列腺等离子双极电切术（TUPKP）的良性前列腺增生（BPH）患者中，在减少患者住院时间、导尿管留置时间和膀胱冲洗时间，注射用尖吻蝮蛇血凝酶均优于注射用白眉蛇毒血凝酶、注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用二乙酰胺乙酸乙二胺；与氨甲环酸比较，排尿通畅率具有优势。注射用尖吻蝮蛇血凝酶止血效果更优，加速术后康复，符合ERAS理念。
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	注射用白眉蛇毒血凝酶（邦亭注射液）
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	结直肠癌手术患者，平均分为苏灵和邦亭组，结果：苏灵和邦亭2组治疗后总有效率分别为93.3%和73.3%，两组比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；不良反应发生率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。注射用尖吻蝮蛇血凝酶在止血治疗方面更具有优势，具有用量小、有效率高的特点，还能缩短出血时间、减少出血量、并且无明显不良反应，可减轻患者家庭经济负担，是一种安全、可靠、高效、可常规应用于临床的止血药。
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂（0.8%右旋糖酐）
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	180例外科腹部择期手术患者，高剂量组（3单位）、低剂量组（2单位）和安慰剂组各60例，高剂量组和低剂量组分别于术前15min静脉注射给药，结果：高、低剂量组疗效相似，切口平均止血时间、出血量和单位面积出血量均优于安慰剂组（ $P<0.01$ ），注射用尖吻蝮蛇血凝酶对切口毛细血管出血有较好止血作用，疗效不随药物剂量增加而增加。肝肾等主要脏器功能无明显变化，有良好安全性。

试验类型6	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	注射用血凝酶（立芷雪）
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	腹部手术患者432例，研究组324例，对照组108例，两组分别于术前15~20min静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶和注射用血凝酶2单位，结果：两组间切口止血时间、切口出血量和单位面积出血量差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），尖吻蝮蛇血凝酶与进口止血药物疗效相似；两组凝血功能和肝肾功能结果相似；未发现与药物相关ADR，注射用尖吻蝮蛇血凝酶对切口毛细血管出血有较好的止血作用和安全性。
试验类型7	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂（0.8%右旋糖酐）
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	宫颈锥切和阴道分娩病人269例，研究组134例，安慰剂组135例，宫颈锥切术前15~20min静注2单位，阴道分娩在第三产程结束、伤口缝合完毕后5min内静注2单位，结果：研究组宫颈锥切出血时间缩短了53.23%，出血量减少了53.03%，阴道分娩产后2h内出血量减少了47.23%，差异均有统计学意义（ $P<0.01$ ），未发现药物安全性事件。注射用尖吻蝮蛇血凝酶对妇产科局部创面有止血作用且安全有效。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南》，2021年，综合描述：止血药物被认为可以限制血肿扩大而用于ICH，注射用血凝酶在临床中应用也较多。其通过在血管破损处加速正常凝血机制而促进止血，可用于非创伤性出血性疾病的早期止血和围手术期止血。
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《中国儿科可弯曲支气管镜术指南（2018年版）》，2018年，综合描述：急救药品：急救药品4℃生理盐水，肾上腺素，支气管舒张剂，止血药物（凝血酶、血凝酶、垂体后叶素等），糖皮质激素（静脉应用糖皮质激素、雾化应用布地奈德混悬液等）及利尿剂等。
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《支气管镜诊疗操作相关大出血的预防和救治专家共识》，2016年，综合描述：预防和救治所需相关器械和药品的准备，需配置药品：蛇毒血凝酶，同时配成1~2单位，全身及局部使用。紧急止血治疗：蛇毒血凝酶，缩短出血时间，减少出血量，静脉用药方法1~2单位静脉注射，5~10分钟起效，必要时可重复注射。其他止血药物，如氨甲环酸、酚磺乙胺等，起效较慢且止血效果相对较弱，对支气管镜诊疗操作相关大出血的救治作用甚微。
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《心脏外科手术血液管理专家共识》，2015年，综合描述：围术期血液保护相关药物：血凝酶，具有类凝血酶样作用，激活凝血酶，并加速其形成，从而促进凝血。
本次新增的适应症或功能主治	申请调整医保支付范围

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	-
---------------------------------	---

四、安全性信息

--	--

药品说明书记载的安全性信息	<p>【不良反应】I-IV期临床研究共入组患者3054例，研究中未发现本品对患者生命体征、血常规、尿常规、全血黏度、血生化、凝血功能、肝功能、肾功能、电解质的影响，未发现对患者心电图的改变。在研究条件下，未发现不良反应的发生。上市后不良反应监测收集到的不良事件，其发生率小于十万分之一（非常罕见），过敏反应症状轻微，及时停药，症状可逐渐缓解。如出现严重过敏反应或过敏性休克：立即停药并抗过敏治疗。【禁忌】1.对本品任何成份过敏者禁用。2.有血栓病史者禁用。【注意事项】1.推荐静脉滴注给药，静脉滴注时不宜与其他药物混合。2.DIC及血液病所致的出血，不宜使用本品。3.缺乏血小板或某些凝血因子时，宜在补充血小板和缺乏的凝血因子或输注新鲜血液的基础上应用本品。4.本品溶解后应当日用完。5.动脉、大静脉受损的出血，必须及时外科手术处理。6.使用期间应注意观察患者的出、凝血时间。7.本品为蛋白类物质，不能排除重复给药诱导产生抗体的可能性。上市后的IV期临床试验中，部分患者有重复用药的经验，参见【临床试验】。【药物相互作用】尚无与其他药物相互作用的报道。为防止药效降低，不宜与其他药物混合静注。</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	<p>自产品上市至今无相关安全性警告信息。ADR自发报告数据分析及报道显示其风险信号主要为过敏性休克和过敏样反应。32203例注射用尖吻蝮蛇血凝酶相关变态反应自动监测研究结果：最终皮肤损害发生率为1.00‰，属于罕见，32例阳性ADR病例，其中皮疹15例，斑疹4例，局部瘙痒3例，红斑2例，斑丘疹2例，荨麻疹2例，水疱、过敏性皮炎、药物性皮炎、神经性皮炎各1例；其中31例为一般ADR，1例严重ADR表现全身皮疹、风团并伴有瘙痒，停药并给予抗过敏治疗后好转。过敏样反应发生率为0.09‰，属于非常罕见，2例为一般ADR，1例严重的过敏样反应表现为呼吸急促、干咳、潮红、出汗增多，立即滴注地塞米松磷酸钠注射液10mg救治好转。未监测到过敏性休克病例。注射用尖吻蝮蛇血凝酶变态反应的发生原因可能是因其化学结构复杂，含有异种蛋白造成；也可能是其辅料右旋糖酐20的抗原性引起。</p>

五、创新性信息

创新程度	<p>国家一类新药，国内首个自主研发的单一组分血凝酶类止血药。获全球PCT氨基酸序列及结构发明专利（视同化合物专利）授权、国家“十五”重大科技专项，国家重点新产品。与其他血凝酶比较：全部氨基酸序列及空间结构清晰；不含凝血酶原激活物，不激活XIII因子，无病理性血栓形成的潜在风险；起效快和安全性高。尖吻蝮蛇血凝酶术前1次给药便可达到良好效果，结束了全球血凝酶止血需要术前、术后6次给药的复杂操作的历史。</p>
应用创新	<p>1.注射用尖吻蝮蛇血凝酶给药后起效迅速（5-10分钟）；2.颠覆传统血凝酶临床应用：术前1次给药可实现围手术期良好的止血效果，优于其他血凝酶围手术期需要术前、术后6次给药；3.唯一系统性的对老年、儿童用药安全性进行了研究；4.常规贮藏条件（“凉暗处保存”）即可，优于其它血凝酶制剂需要遮光、部分还要求冷暗处（2-10℃）、密封，适合大多数医疗机构的药品贮藏环境。</p>
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	<p>《2021年世界卫生组织统计报告》显示：全世界年手术量达3.14亿台，围术期死亡>400万，主因是术中大失血，合理应用止血药物非常重要。苏灵列入全军战备药材技术储备及武警应急救援医疗物资药品；苏灵可控制广泛的创面渗血，尤其是器械不易到达的部位；保证术野清晰，提高手术效率，缩短手术时间；减少大面积使用电凝设备而造成的脂肪液化以及组织感染等风险；减少输血、感染、二次手术及潜在风险；减少术后组织渗血。</p>
符合“保基本”原则描述	<p>全国年手术约6663万人次，止血药物是围术期出血防治的基础保障及手术室需配备的药品之一。注射用尖吻蝮蛇血凝酶可有效防治创面渗血，使用简便，其疗程药品费用124.4元，在血凝酶中费用最低，是注射用白眉蛇毒血凝酶的48.69%（255.48元），占全国居民人均年可支配收入比例约0.35%（2021年全国居民人均可支配收入35128元）。个人单次手术支付药费约18.66元，患者可负担。</p>
弥补目录短板描述	<p>填补目录空白，目录中唯一一个仅针对外科手术止血、且为原研创新的止血药。</p>
临床管理难度描述	<p>注射用尖吻蝮蛇血凝酶作用机制明确、适应症、用法用量均精准，半衰期明确，不良反应发生率非常罕见，便于临床合理用药选择及监测。全军不良反应中心对32203例尖吻蝮蛇血凝酶相关变态反应自动监测中，给药情况：以说明书推荐剂量(2单位)给药的最多，为27165例，占84.36%；小于2单位的4071例，占12.64%；小于1单位的959例，占2.98%；4单位及以上8例，占0.02%。</p>