

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： 环孢素滴眼液（III）

企业名称： 参天制药（中国）有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-11 12:16:22	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022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。
- 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药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022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。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症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）	环孢素滴眼液（III）	医保药品分类与代码	XS01XAH121G010010178831
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	0.3ml：0.3mg（0.1%）	上市许可持有人	Santen Oy
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗4岁及以上儿童和青少年的严重性春季角结膜炎。		
说明书用法用量	发病季节及之后的维持治疗推荐剂量为每次1滴，每日4次（早晨、中午、下午和晚上），在症状和体征得到充分控制后可减至每次1滴，每日2次，症状和体征消失后停用本品，复发时再开始用药。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2022-04		
全球首个上市国家/地区	法国	全球首次上市时间	2018-07
注册证号/批准文号	国药准字HJ20220043	是否为OTC	否

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，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
无	-

参照药品选择理由：严重性春季角结膜炎主要发病于儿童，目录内无该适应症儿童用药。环孢素滴眼液（III）为国内首个且唯一获批儿童专用眼科免疫抑制剂，国内外指南共识首选推荐，临床急需境外新药，临床价值突出，填补目录儿童用药短板。

三、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	赋形剂（无环孢素成分的溶剂）
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	入组4岁及以上儿童和青少年严重性春季角结膜炎患儿，4个月治疗期，高剂量组（每日四次）和低剂量组（每日两次）疗效复合评分（角膜上皮损伤改善为决定因素）改善程度分别比赋形剂组高54%和44%；抢救药物（激素）使用疗程数比赋形剂组分别低50%和47%。高剂量组畏光、瘙痒和粘液性分泌物症状的视觉模拟量表评分、与症状相关的生活质量评分均在第一个月显著改善。两治疗组应答率均高于57%，治疗满意率均超过85%。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	赋形剂（无环孢素成分的溶剂）
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	入组4岁及以上儿童和青少年严重性春季角结膜炎患儿，12个月研究期。前4个月治疗期有效改善角膜上皮损伤、减少激素用量，首月即显著缓解主要症状。后8个月随访期高剂量组（每日四次）和低剂量组（每日两次）角膜上皮损伤评分得到持续改善；超过80%患者未使用抢救药物（激素）；畏光、流泪、瘙痒和粘液性分泌物四种关键症状显著改善；生活质量稳定提高。两治疗组治疗满意率分别为91.7%和84.4%。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识（2018年）》中明确提出：环孢素A滴眼液可作为严重性春季角结膜炎首选用药，待结膜充血减轻，可逐渐减量。环孢素A局部点眼，具有抑制多种炎症反应介质的作用，并可抑制由肥大细胞和T淋巴细胞介导的结膜过敏性炎症反应。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年《春季角结膜炎发病机制及治疗研究进展》指出免疫抑制剂为治疗严重性春季角结膜炎的首选，中国获批免疫抑制剂包括0.1%环孢素A阳离子乳剂。其搭载Novasorb®递送系统在眼部的生物利用度更高，患者耐受性良好，不含防腐剂，儿童用药更安全。其可控制严重性春季角结膜炎的进展，减少糖皮质激素药物的使用量，对治疗儿童严重性春季角结膜炎安全、有效。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2020年《国际专家共识：过敏性结膜炎的诊断和治疗》（ICON）中提出：免疫抑制剂是控制由T细胞介导反应的春季角结膜炎的首选用药。并提到0.1%环孢素已在欧盟和加拿大获批用于治疗严重性春季角结膜炎。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2018年美国眼科学会的《结膜炎首选治疗模式》认为环孢素短期内即可缓解春季角结膜炎患者症状及体征，推荐环孢素用于严重性春季角结膜炎的治疗（证据质量：I+，高，推荐强度：强），认为其可减少激素使用。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2017年英国眼科学院（UK College of Optometrists）发布的《春季角结膜炎临床管理指南》（Clinical Management Guideline, CMG）中明确推荐环孢素用于春季角结膜炎的治疗。

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	VEKTIS关键性研究（NVG09B113）共计对169名患者进行随机分组，最终分析中保留168名患者，其中56名接受高剂量治疗、54名接受低剂量治疗、58名接受溶媒（赋形剂）治疗。对4个月的综合疗效评分，两剂量组均达到了主要终点，经校正后的角膜上皮损伤（CFS）评分增加在高剂量组中最为显著，与溶媒（赋形剂）相比的变化为0.76（ $p=0.007$ ）。在严重性春季角结膜炎症状、角膜上皮损伤（CFS）应答者比例、抢救药物（激素）的使用率上，两个试验药物组相对溶媒（赋形剂）均表现出显著的效果。对4个月内每月的统计分析表明，高剂量组较低剂量组，更早的，在第一个月严重性春季角结膜炎症状及患者生活质量（HRQoL）出现改善。在对8个月安全随访期的观察效果显示，最初4个月内获得的改善在阶段II期间得以维持，从溶媒（赋形剂）组转换为活性治疗的患者的体征和症状明显改善。
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	不良反应：临床试验中最常见的不良反应是眼痛和眼部瘙痒，通常都是一过性的，并在滴药期间发生。禁忌：对原料药或任一辅料过敏者；眼或眼周恶性肿瘤或癌前病变者；活动性或疑似眼部或眼周感染者。注意事项：不推荐本品与隐形眼镜同时使用等。药品相互作用：目前尚未进行本品的相互作用研究。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	1) 自环孢素滴眼液（III）2018年首次上市后，至今未有任何已上市国家发布安全警告、黑框警告或撤市信息。2) 环孢素滴眼液（III）在中国获批以来，按照药物警戒质量管理规范要求，自获得药品批准证明文件后的30日内在国家药品不

不良反应监测系统中完成信息注册，并已经在安全数据库维护本品信息，一旦收到本品相关安全信息，会按照国家法规要求和内部流程，进行处理，如果符合上报要求，会按时上报。截至目前，中国区未收到本品的相关安全性病例。3) 说明书中主要不良反应为眼痛和眼部瘙痒，通常都是一过性的。4) 入组4岁及以上儿童和青少年严重性春季角结膜炎患儿，为期12个月的三期临床试验数据表明：未发生任何与本品相关的严重不良反应；无任何患者的全身环孢素浓度高于安全上限；无肝肾毒性，未报告使用前丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血压、脉搏和呼吸频率的临床相关变化；改善“最佳矫正视力”并保持稳定；不影响眼压，无眼压升高风险；裂隙灯检查结果没有任何安全隐患。5) 不含防腐剂，角膜毒性低，更好地保证角膜已损害的儿童的用药安全。

五、创新性信息

创新程度	环孢素滴眼液（III）被纳入第三批《临床急需境外新药名单》，纳入理由为“严重性春季角结膜炎可致角膜功能损害甚至导致视力丧失。本品可为对现有疗法不耐受或无效的患者提供新的有效治疗手段。”本品为中国该治疗领域首个且唯一儿童专用免疫抑制剂，填补临床儿童用药空白。中国共识推荐免疫抑制剂为治疗严重性春季角结膜炎首选。环孢素滴眼液（III）通过阻断Th2淋巴细胞增殖和白细胞介素的产生，有效控制眼部炎症。
应用创新	国内首个且唯一获批严重性春季角结膜炎的儿童专用免疫抑制剂，三期试验入组4岁及以上儿童和青少年，研究期长达12个月，结果表明安全性良好，无眼压升高风险。阳离子水包油纳米乳剂递送系统获三项中国专利；解决了疏水性环孢素在眼表组织的通透性问题，阳离子乳剂与眼表负电荷产生静电吸引，增加药液在眼表的覆盖和扩散，延长停留时间，提升角膜药物浓度，提高生物利用度；稳定泪膜，提高舒适度；无防腐剂，儿童用药更安全。
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	《十四五眼健康规划》提出关注儿童青少年重点人群，聚焦角膜盲重点眼病。《国务院关于儿童健康促进工作情况的报告》指出：“儿童用药存在制度短板。儿童用药总体规模较小，儿童用药适宜剂型、规格依然有限”。严重性春季角结膜炎80%发病于10岁以下儿童，伴角膜损害，可致儿童视力损伤甚至永久丧失。给学龄期患儿及照护者带来沉重负担。本品专为儿童青少年研发，符合国家促进儿童健康导向，对儿童眼健康意义深远。
符合“保基本”原则描述	本品适用人群明确（4岁及以上儿童和青少年），疾病严重程度定义清晰，诊断方式明确，纳入医保后预计使用人数、销量及销售额有限；适用人群均为城乡居民医保，门诊报销实际药品基金支出非常有限，基金及患者可负担；可有效节约因角膜并发症、手术治疗及激素使用带来的其他直接医疗费用支出；避免视力下降甚至角膜盲带来的沉重社会负担和损失。综上本品符合“保基本”原则。
弥补目录短板描述	严重性春季角结膜炎主要发病于儿童，国内外多个指南共识均推荐免疫抑制剂为严重性春季角结膜炎的首选用药。目前在该疾病治疗领域，医保目录内尚无法定儿童适应症或标明儿童用法用量的免疫抑制剂滴眼液，环孢素滴眼液（III）为国内首个且唯一获批儿童专用眼科免疫抑制剂，专为儿童青少年研发，弥补现有目录短板，充分满足儿童用药对安全、有效、适宜的迫切需求。
临床管理难度描述	春季角结膜炎发病年龄、症状、体征均典型，临床易与其他过敏性结膜炎区分。“严重性”定义明确，出现角膜损害是判断严重性的表现，角膜损害包括点状角膜炎，片状角膜脱落等，临床使用角膜荧光染色或手检即可诊断，不易误诊。环孢素滴眼液（III）为唯一获批有法定儿童适应症及明确疾病严重程度的眼科免疫抑制剂，适应症明确，临床诊断标准明确、无临床滥用风险，医保基金管理难度小。