

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： 利鲁唑口服混悬液

企业名称： 广州兆科联发医药有限公司

申报信息

| | | | |
|------|---------------------|------|-------|
| 申报时间 | 2022-07-12 14:33:12 | 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） | 利鲁唑口服混悬液 | 医保药品分类与代码 | - |
| 药品类别 | 西药 | 是否为独家 | 是 |
| 说明书全部注册规格 | 300ml:1.5g | 上市许可持有人 | ITALFARMACO, S.A. |
| 当前是否存在专利纠纷 | 否 | | |
| 说明书全部适应症/功能主治 | 本品适用于延长肌萎缩侧索硬化(ALS)患者的生命或延长其发展至需要机械通气支持的时间。临床试验已经证明利鲁唑可延长ALS患者的存活期。存活定义为不需插管进行机械通气也未接受气管切开的存活患者。没有证据表明利鲁唑对运动功能、肺功能、肌束震颤、肌力和运动症状具有治疗作用。在晚期ALS患者中利鲁唑未显示出疗效。仅在ALS中研究了利鲁唑的安全性和有效性。因此，利鲁唑不得用于任何其他类型的运动神经元病。 | | |
| 说明书用法用量 | 具有运动神经元病治疗经验的专科医师才可启用本品治疗。剂量 成人和老年人：成人或老年人每日推荐剂量为100mg（每12小时50mg）。增加每日剂量并不能显著提高预期益处。推荐每天分两次给药，每次给药10ml（10ml相当于50mg利鲁唑）。如漏服一次，按原计划时间服用下一次。根据药代动力学数据，本品在老年人群中使用无特殊说明。儿童：由于缺乏利鲁唑治疗儿童或青少年任何神经退行性疾病的安全性和有效性的数据，故不建议儿童使用本品。肾功能损伤患者：由于未在肾功能损伤患者中进行重复给药研究，故不建议该类人群使用本品（参见【注意事项】）。肝功能损伤患者：参见禁忌、注意事项和药代动力学。给药方法：本品不需要其他液体进行稀释，摇匀后口服给药，通过带刻度的给药注射器进行给药。应在餐前至少1小时或餐后2小时给药，给药前将药瓶轻轻摇晃至少30s。给药前和给药期间需测定血清转氨酶水平。 | | |
| 说明书中联合用药规定 | 无 | | |
| 中国大陆首次上市时间 | 2022-05 | | |
| 全球首个上市国家/地区 | 法国 | 全球首次上市时间 | 2013-11 |
| 注册证号/批准文号 | 国药准字HJ20220053 | 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 |
|---------------------|---------|
| 利鲁唑片（赛诺菲（北京）制药有限公司） | 是 |

参照药品选择理由：利鲁唑口服混悬液与利鲁唑片（赛诺菲（北京）制药有限公司）同为用于肌萎缩侧索硬化治疗的原研产品；利鲁唑片（赛诺菲（北京）制药有限公司）是目前疗效得到临床认可，应用最早、最广泛的药物。

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 |
| 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 | 利鲁唑延缓肌萎缩侧索硬化症的病情进展，改善肌力下降，可改善球部症状起病类型的ALS患者的生存率。 |
| 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 |
| 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 | 100mg/d利鲁唑具有最佳的效益风险比，且利鲁唑具有良好的耐受性，可延长ALS患者的生存期。 |
| 试验类型3 | RCT随机对照试验的系统评价或 |
| 试验对照药品 | 安慰剂 |
| 试验阶段 | 上市后 |
| 对主要临床结局指标或替代性指标改善情况 | 利鲁唑100mg/d的治疗是相当安全，可能会延长肌萎缩侧索硬化症患者的生存期约2个月。 |
| 试验类型4 | 真实世界数据 |
| 试验对照药品 | 空白对照 |
| 试验阶段 | 上市后 |
| 对主要临床结局指标或替代性指标改善情况 | 长期使用利鲁唑治疗的ALS患者生存率显著性改善，而短期使用对生存影响不大。 |
| 试验类型5 | RCT随机对照试验的系统评价或 |
| 试验对照药品 | 空白对照 |
| 试验阶段 | 上市后 |
| 对主要临床结局指标或替代性指标改善情况 | 伴有吞咽困难的ALS患者，服用利鲁唑口服混悬液的患者死亡率相较未服用利鲁唑的患者有显著改善($p < 0.05$)。 |

| | |
|----------------|---|
| 临床指南/诊疗规范推荐情况1 | 2012年《肌萎缩侧索硬化症诊断与治疗指南》指出，ALS是一种无法被治愈的疾病，应早期诊断，早期治疗，尽可能延缓生存期。利鲁唑是在上市后经多个国家的临床研究表明可以在一定程度上有效延缓病情进展的药物，并且具有较高的耐受性及安全性，目前国内仅利鲁唑为ALS患者的唯一口服用药。 |
|----------------|---|

| | |
|---------------------------------|--|
| 临床指南/诊疗规范推荐情况2 | 罕见病诊疗指南(2019年版)中第4种疾病就是肌萎缩侧索硬化,其中第23页指出“(1)利鲁唑:化学名为2-氨基-6(三氟甲氧基)-苯并噻唑。其作用机制包括稳定电压门控钠通道的非激活状态、抑制突触前谷氨酸释放、激活突触后谷氨酸受体以促进谷氨酸的摄取等。该药是目前唯一证实可以在一定程度上延缓病情发展的药物,用法为50mg,每日2次口服。” |
| 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 | 不良反应 在利鲁唑治疗ALS患者的III期临床研究中,最常报道的不良反应为乏力、恶心、肝功能检查异常。禁忌:对利鲁唑或其任何成份过敏的患者。肝脏疾病或基线转氨酶高于正常上限3倍者。妊娠或哺乳期。注意事项 肝损害:利鲁唑慎用于肝功能异常患者或血清转氨酶(ALT、AST升至正常上限(ULN)3倍)、胆红素和/或γ-谷氨酰胺转移酶(GGT)轻度升高的患者。肝功能检测的基线增高(尤其是胆红素升高)须禁止利鲁唑的使用。因为有肝炎的风险,在利鲁唑治疗前和治疗期间需测定血清转氨酶,包括ALT。在治疗的前3个月,需每月检测ALT,在第1年每3个月检测一次,以后每年一次。对于发生ALT水平增高的患者,需进行更为频繁的ALT水平检测。若出现功能障碍的迹象(如胆红素升高),则停止使用本品。药物相互作用: CYP1A2的抑制剂(如咖啡因、双氯芬酸、地西洋、尼麦角林、氯米帕明、丙咪嗪、氟伏沙明、非那西丁、茶碱、阿米替林和喹诺酮类)可潜在降低利鲁唑的清除率,而CYP1A2的诱导剂(如香烟、炭烤食品、利福平、奥美拉唑)可增加利鲁唑的清除率。接受本品治疗的患者服用其他肝毒性药物可能会增加肝毒性的风险。 |
| 药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果 | 自产品上市销售(2014年3月)到2021年12月12日,企业共收到了317个个例安全性报告(557例次ADR)。其中,63例为严重ICSR(95例次ADR),其余254例ICSR为非严重的ICSR(462例次ADR)。涉及最多的系统器官分类(SOC)包括胃肠系统疾病(ADR=200),全身性疾病及给药部位各种反应(ADR=85),各类神经系统疾病(ADR=50),呼吸系统、胸及纵隔疾病(ADR=49)。 |

五、创新性信息

| | |
|-------------|---|
| 创新程度 | 该产品已获得中国专利,专利名称:利鲁唑水性悬浮液,专利申请日2010年3月2日;专利摘要:本发明涉及理化性质稳定的利鲁唑水性悬浮液及其制备方法。该水性悬浮液包含颗粒形式的利鲁唑,和至少一种润湿剂,优选表面活性剂形式。利鲁唑的用量在约0.1%至约20% w/v之间且平均粒径小于200um;该悬浮液完全避免了利鲁唑已知的局部(嘴部)麻醉作用。 |
| 应用创新 | 目前纳入医保的是利鲁唑片剂或胶囊剂,对于一些肌萎缩侧索硬化症患者,进展过程中会出现吞咽困难或行经皮内镜胃造口术(PEG)的情况,存在着给药困难或者改变药品性状(研碎药片)的给药方式,甚至有些患者中断治疗的情况存在。利鲁唑口服混悬液目前是唯一的水性混悬液剂型,并且获得中国专利,解决了以上患者的给药困难问题,同时该混悬液剂型也避免了利鲁唑片研碎导致的局部麻醉作用,使患者能够得到更充分的治疗。 |
| 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 | 做好罕见病防治工作对于提高全民健康水平、建设健康中国具有重大意义,有效防控罕见病是建设健康中国的重要组成部分。肌萎缩侧索硬化是被纳入卫健委发布的《第一批罕见病目录》中的第4种罕见病;利鲁唑是目前对于肌萎缩侧索硬化治疗的临床证据最充分的治疗药;但目前纳入医保的剂型是片剂和胶囊剂,存在很多患者服药困难而得不到充分治疗的问题。利鲁唑口服混悬液能够使肌萎缩侧索硬化患者得到充分治疗,降低并发症,延长生存期。 |
| 符合“保基本”原则描述 | 肌萎缩性侧索硬化症(ALS)是罕见病,已经被国家医保所覆盖,治疗药品是利鲁唑片剂和胶囊剂已经纳入国家医保目录,利鲁唑口服混悬液年治疗费用(预期)为43,555.45元,利鲁唑片(赛诺菲(北京)制药有限公司)年治疗费用46,150.60元,两者相比,利鲁唑口服混悬液价格更便宜,年治疗费用可降低5.62%。利鲁唑口服混悬液进入医保后,主要是替换服用片剂剂型的患者,对医保基金不会带来增加。 |
| 弥补目录短板描述 | 在肌萎缩侧索硬化症进展过程中,高达85%的患者出现吞咽困难,大多数ALS患者最终需要经皮内镜胃造口术(PEG),目前医保目录内的利鲁唑为片剂或胶囊剂,存在给药困难或者改变药品性状(研碎药片)的给药方式,甚至有些患者中断治疗的情况。利鲁唑口服混悬液目前是唯一的水性混悬液剂型,并且获得中国专利,解决了以上患者的给药困难问题,使患者能够得到更充分的治疗。 |
| 临床管理难度描述 | 2012年出版了《中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南》,2019年中国《罕见病诊疗指南》都对肌萎缩侧索硬化症都给了 |

规范化的诊疗标准；目前在全国的综合性三甲医院都有该类疾病的诊治中心和专家，对该类疾病能够做到精确诊断和治疗；肌萎缩侧索硬化是罕见病，患者人群数量少，对这类患者大部分会登记管理；利鲁唑口服混悬液说明书的适应症只有肌萎缩侧索硬化一种疾病，不存在临床滥用问题。