

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：咪达唑仑口颊粘膜溶液

企业名称：吉林四环澳康药业有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-12 15:19:23	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）	咪达唑仑口腔粘膜溶液	医保药品分类与代码	XN05CDM084X017020109871
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	0.5ml: 2.5mg, 1ml: 5mg, 1.5ml: 7.5mg, 2ml: 10mg	上市许可持有人	吉林四环澳康药业有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）持续的急性惊厥发作。父母/护理者给药时，只能给确诊为癫痫的患者使用。3-6个月的患儿应在具备监测条件和复苏设备的医院治疗。		
说明书用法用量	标准剂量如下：婴儿、幼儿、儿童及青少年：3-6个月住院患儿，2.5mg；>6个月至<1岁，2.5mg；1岁至<5岁，5mg；5岁至<10岁，7.5mg；10岁至<18岁，10mg。护理者只能给患儿单剂量的咪达唑仑。如果咪达唑仑给药后10分钟内发作未停止，应寻求紧急医疗救助，将空注射器交给专业医护人员，以获得患儿用药剂量的信息。初次给药后再次发作的，在未获得医疗指导前，不能第二次给药或重复给药。给药方法：本品供颊粘膜给药用。将安装口腔给药器后的注射器插入到面颊和牙龈之间，缓慢注入全部药液。应避免将注射器插入到喉气管中，防止意外吸入药液。在给药体积较大和/或患儿年龄较小时，如有必要，应在一侧嘴边缓慢注入大约一半的剂量，随后在另一侧缓慢注入另一半的剂量。		
说明书中联合用药规定	CYP3A4抑制剂和诱导剂可能分别增加或降低咪达唑仑的血药浓度，应据此调整咪达唑仑的剂量。药效学相互作用：咪达唑仑与其他镇静/催眠药及CNS抑制剂合用（包括酒精），可能导致镇静及呼吸抑制作用增强。		
中国大陆首次上市时间	2019-11		
全球首个上市国家/地区	英国	全球首次上市时间	2011-12
注册证号/批准文号	H20193337; H20193338; H20193339; H20193340	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
-	-

参照药品选择理由：-

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	地西洋直肠给药
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	观察177例患儿的219次发作，患儿首次发病的中位年龄为3岁（IQR1-5）。咪达唑仑口腔黏膜溶液给药组中有效率56%（61/109），地西洋直肠给药组中有效率27%（30/110）（95% CI = 16%-41%）。两组患儿的呼吸抑制率无显著差异。对两组患儿的基线资料进行 Logistic回归校正后，显示咪达唑仑口腔黏膜溶液较地西洋直肠给药治疗有效。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	地西洋直肠给药
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	一项随机单盲临床实验中，330名患儿随机分配至咪达唑仑口腔黏膜溶液或地西洋直肠给药组，患者年龄从3个月到12岁。165例接受地西洋直肠给药的患者中71例(43.0%)出现治疗失败，而接受咪达唑仑口腔黏膜溶液的患者中50例(30.3%)出现治疗失败，呼吸抑制在两组治疗中均不常见。咪达唑仑口腔黏膜溶液与地西洋直肠给药一样安全，而且更有效，
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	地西洋静脉给药
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	120例出现惊厥至急诊的患者随机接受咪达唑仑口腔黏膜溶液(0.2 mg/kg)或静脉注射地西洋(0.3 mg/kg)治疗。咪达唑仑口腔黏膜溶液组和静脉地西洋组5 min内惊厥发作的总控制率分别为85%和93.3%，差异没有统计学意义($p = 0.142$)。咪达唑仑口腔黏膜溶液控制惊厥发作的平均时间明显少于静脉注射地西洋($p = 0.004$)。两组患者均未出现明显的副作用。
试验类型4	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	地西洋
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	一项纳入6项研究，共774名受试者的Meta分析证明，治疗癫痫发作，非IV咪达唑仑与IV地西洋同样有效（RR 0.79;95% CI = 0.19 ~ 3.36），咪达唑仑口腔黏膜溶液控制癫痫发作优于直肠给予地西洋(RR 1.54;95% CI = 1.29 ~ 1.85)。咪达唑仑给药比地西洋快（平均差2.46分钟;95% CI=1.52~ 3.39min）。各种给药途径中呼吸相关并发症相似。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国《临床诊疗指南-癫痫病分册》（2015年修订版）推荐：儿童CSE（惊厥性癫痫持续状态）药物治疗流程 初始治疗5Min（第二步）如有咪达唑仑粘膜制剂可由父母/照料者或急救人员在抵达医院前给药。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2016美国癫痫协会（AES）《儿童和成人惊厥性癫痫持续状态的诊疗》循证指南推荐：在初始治疗阶段（5-20 min），若无静脉/肌注通路情况可选用咪达唑仑口腔黏膜给药（B级证据）。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	咪达唑仑口腔黏膜溶液是首个经欧盟儿科用药上市许可（PUMA）批准的药物，在现行《WHO儿童基本药物目录》（2021年，第8版）抗惊厥药项下。

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】安全性总结：公开的临床研究数据表明，大约443例患儿在发作时经颊粘膜服用咪达唑仑。呼吸抑制发生率高达5%，但这是惊厥发作已知的并发症，并与使用苯二氮革类药物有关。瘙痒可能与颊粘膜给予咪达唑仑有关。【禁忌】1、对活性成分、苯二氮革类药物或任何辅料过敏的患者禁用。2、重症肌无力3、严重呼吸功能不全4、睡眠呼吸暂停5、严重肝功能损伤。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	-

五、创新性信息

创新程度	咪达唑仑口腔粘膜溶液是国内唯一获批的口腔粘膜剂型，创新的给药方式，是国家“首批鼓励研发申报儿童药品清单”中产品。
应用创新	“咪达唑仑口腔粘膜溶液”口腔给药器获得外观专利和使用新型专利，创新的给药方式，使“父母/护理者”针对患儿院前给药成为现实，极大的缩短了治疗时间，避免了因错过最佳治疗窗口期带来的永久性脑损伤。4个剂量规格，分别满足3个月至<18岁年龄段之间患儿用药需求，剂量精准，确保疗效和安全性。
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	儿童惊厥急性发作期（惊厥发作大于5分钟），需要使用药物止惊，否则会对大脑造成不可逆的永久损伤。在临床实践中，5分钟内很难完成从患儿发病到送到医疗机构完成治疗，给很多患儿和家庭带来终生遗憾。
符合“保基本”原则描述	咪达唑仑口腔粘膜溶液是持续急性惊厥发作治疗药物，可用于院外急救。目前无其他急性惊厥发作院外急救药物上市，咪达唑仑口腔粘膜给药液被列入现行《WHO儿童基本药物目录》（2021）。
弥补目录短板描述	当前医保目录中无针对婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）急性惊厥发作药物。目前咪达唑仑口腔粘膜溶液是国内唯一正式获批的此类产品，特殊给药方式，填补临床空白。
临床管理难度描述	-