

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： 异麦芽糖酐铁注射液

企业名称： 科思莫斯医药科技（北京）有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 13:02:03	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）	异麦芽糖酐铁注射液	医保药品分类与代码	XB03ACY325B002010179334; XB03ACY325B002010279334
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	按铁Fe计（1）1ml：100mg；（2）5ml：500mg；（3）10ml：1000mg	上市许可持有人	Pharmacosmos A/S
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于治疗以下情况的缺铁：口服铁剂无效或无法口服补铁时；或临床上需要快速补充铁时。缺铁诊断必须基于实验室检查。		
说明书用法用量	本品可静脉滴注、静脉推注或直接注入连接透析器的静脉端。一、用量：遵循分步方法：1). 确定个体铁需求；2). 计算铁剂量并给药；3). 补铁后评估。按简化表来确定累计铁需求量(以mg铁元素表示)：a). 体重<50kg，需500mg。b). 体重50kg-<70kg，Hb≥10g/dl时需1000mg；Hb<10g/dl时需1500mg。c). 体重≥70kg，Hb≥10g/dl时需1500mg；Hb<10g/dl时需2000mg。或给予固定剂量1000mg。并4周后进行“补铁后评估”。二、用法：1). 静脉滴注：单次剂量达1000mg时给药时间≥15分钟；单次超过1000mg时给药时间≥30分钟。单次滴注最大剂量为20mg/kg。最多使用500ml的0.9%无菌氯化钠稀释。2). 静脉推注：单次最大剂量500mg，每周最多3次。给药速率最大为250mg铁/分钟。可不稀释或最多20ml 0.9%氯化钠稀释后推注。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-01		
全球首个上市国家/地区	丹麦	全球首次上市时间	2009-12
注册证号/批准文号	国药准字HJ20210005；国药准字HJ20210006；国药准字HJ20210007	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
维乐福-原研蔗糖铁注射液	是

参照药品选择理由： 静脉铁剂为非生物复合药，属难以仿制的复杂药物，疗效取决于生产工艺、制备过程产生的Fe³⁺与糖的聚合度，研究显示蔗糖铁类似物与维乐福疗效安全性不相当；且国内蔗糖铁尚无过评产品。本品研究均以维乐福为参照

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	蔗糖铁（维乐福）
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	美国114个中心参与的多中心、前瞻性随机对照研究，纳入1512例不同病因缺铁性贫血患者，随机分配到异麦芽糖酐铁组1次1000mg给药与蔗糖铁组单次200mg，5次给药(最终平均4.5次),观察8周 a)本品在第1、2周血红蛋白水平升高显著优于蔗糖铁,p<0.0001 b)第一周比蔗糖铁更显著改善疲劳症状, p=0.04 c)相对蔗糖铁，本品不仅更快提升血红蛋白，还可更快减轻疲劳而提高患者生活质量
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	蔗糖铁（维乐福）
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	美国III期、多中心、前瞻开放性随机对照研究，48个中心纳入511例不同病因缺铁性贫血患者，随机接受异麦芽糖酐铁或蔗糖铁治疗，观察5周 a)本品每个时点血红蛋白升高均高于蔗糖铁组(p<0.0001) b)血红蛋白升高≥2g/dl患者比率显著高于蔗糖铁（70.1% vs 53.8%）， p<0.0001 c)血红蛋白升高≥2g/dl中位时间显著快于蔗糖铁(26 vs 37天), p<0.0001
试验类型3	非RCT队列研究
试验对照药品	/
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	19个中心参与的多中心、前瞻性观察性研究，共纳入698例慢性肾病（包括透析及非透析）缺铁性贫血且异麦芽糖酐铁治疗的患者，随访9个月，结果显示： a)治疗后血红蛋白低于10g/dl的比例减少了12.2% b)患者促红细胞生成素用量明显下降，以EPO α为例，治疗后用量下降了13.7%,p<0.001 c)完全摆脱EPO治疗的比例增加了6.6% d)医生对整体疗效评估为“非常好”或“好”的高达98%
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	口服铁
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	一项对产后出血患者开展的单中心、随机对照研究。患者随机接受异麦芽糖酐铁(97例)或口服铁剂(99例)治疗，并进行多维度疲劳评分，主要终点为治疗后12周与基线相比疲劳评分的改变 a)两组身体疲劳评分差异为-0.97(p=0.006)，异麦芽糖酐铁更优 b)在出血量>1000ml的患者中优势更为明显(-1.13) c)异麦芽糖酐铁血红蛋白提升更为迅速，疲劳和抑郁评分改善均优于口服铁(p<0.05)
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	蔗糖铁（维乐福）
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	美国随机、多中心前瞻性对照研究，纳入248例妇科缺铁性贫血患者，随机接受异麦芽糖酐铁及蔗糖铁治疗，两组累计剂量分别为1687mg及1154mg，观察5周 a)任何时间点异麦芽糖酐铁组血红蛋白升高均明显高于蔗糖铁组 ($p \leq 0.0005$) b)血红蛋白升高 $\geq 2\text{g/dl}$ 患者比率高于蔗糖铁， $p=0.031$ c)血红蛋白升高 2g/dl 的中位时间显著短于蔗糖铁，风险比(HR)1.71， $p=0.0026$
试验类型6	非RCT队列研究
试验对照药品	/
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	一项前瞻性、观察性研究，10个中心共纳入282例消化科缺铁性贫血患者包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、失血、营养不良及消化道肿瘤，观察至少一年，应用异麦芽糖酐铁治疗，平均剂量1100mg。治疗后75%达到完全反应（即血红蛋白恢复正常或升高 $\geq 2\text{g/dl}$ ）；此外，应用1000mg以上的患者相较1000mg的患者需要再次治疗的风险下降了65%
试验类型7	非RCT队列研究
试验对照药品	/
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	回顾性研究，纳入1144例大手术患者，分为贫血且异麦芽糖酐铁治疗组、贫血未治疗组及非贫血组。异麦芽糖酐铁平均剂量1200mg，结果显示以下指标在治疗组明显低于未治疗组接近非贫血组：输血比例低(13.5% vs 43.2%)；平均输血量少(1.7U vs 3.4U)；住院日更短(9.1天vs14.8天)；感染发生率(14.3% vs 27.3%)；ICU患者比例少(44.7% vs 72.7%)
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	/
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	观察性研究，纳入髌部骨折手术且术后第3天血红蛋白 $\leq 6.5\text{ mmol/L}$ (10.5g/dl)的老年患者。按照术后1-3天所接受的治疗分为四组：不治疗组52例，输血组38例、异麦芽糖酐铁组80例、输血+异麦芽糖酐铁组40例；结果显示：30天死亡率在异麦芽糖酐铁组最低，与不治疗组相比，异麦芽糖酐铁组的死亡风险显著降低83% (HR 0.17, $p=0.041$)
试验类型9	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	口服铁
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	单中心随机试验，纳入201例孕中期持续铁缺乏孕妇，随机分配至异麦芽糖酐铁组（固定剂量1000 mg）或口服铁剂组 a)研究结束时本品治疗组不贫血孕妇比例显著高于口服铁剂(91% vs 73%) b)Hb提升本品治疗组在第6、12和18周均显著高于口服铁剂，第18周提升分别为0.8g/dl及0.5g/dL c)FACIT疲劳评分在第3周(3.3 vs 7.6) 和第6周(3.7vs7.1) 改善均更明显
试验类型10	无对照病例研究
试验对照药品	/
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	上市后观察性研究，持续收集异麦芽糖酐铁治疗的混合病因缺铁性贫血患者，截至会议投稿共有23例患者纳入分析，平均基线血红蛋白为71g/L (7.1g/dl)，异麦芽糖酐铁平均使用剂量为1203mg，结果显示： a)78.3%的患者一次注射就完成了足量补铁 b)血红蛋白在第2周时平均升高34g/L(3.4g/dl)，第4周平均升高46g/L c)2例轻微不良反应发生，表现为恶心及皮疹，均自行恢复
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《静脉铁剂应用中国专家共识2019》：常用静脉铁剂包括低分子右旋糖酐铁、羧基麦芽糖铁、蔗糖铁和异麦芽糖酐铁。

	铁剂选择受患者就诊频率影响。无法频繁就诊的患者更愿选用只输液1-2次的铁剂，如异麦芽糖酐铁。预期失血量>500 ml的手术或6周内行外科手术的铁缺乏患者，宜首选静脉补铁，以更快提升Hb, 加速术后恢复，缩短住院时间
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《中国CSCO肿瘤相关性贫血临床实践指南2022》：蔗糖铁受单次用药剂量限制，足量补铁需要多次输注，部分患者会影响依从性，导致无法完成足量补铁，影响疗效。异麦芽糖酐铁为三代静脉铁剂，由于其矩阵式分子结构的创新，碳水化合物可以更为紧密的结合铁原子并控释，安全性进一步得到提升，可以实现单次1000mg或以上的大剂量输注（单次≤20mg/kg体重），提高了临床应用的便利性，并可以确保足量补铁。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《中国围术期出血管理麻醉专家共识2020》：术前贫血与增加异体输血、增加术后并发症等风险相关，故应充分评估并尽快治疗。有多种静脉铁剂可供使用，包括异麦芽糖酐铁，低分子右旋糖酐铁，羧基麦芽糖铁，蔗糖铁等。铁剂的使用剂量取决于治疗目标，通常采用每日1000-1500mg的剂量，1-2次缓慢静脉输注。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《英国妊娠缺铁管理2020》：推荐用简化量表计算铁需求。蔗糖铁单次输注剂量低，需多次输注。异麦芽糖酐铁可单次大剂量给药。其铁元素与球形碳水化合物颗粒有很强铁结合，在网状内皮系统控释铁离子，随后与蛋白结合为铁蛋白和转铁蛋白成为生理状态铁。网状内皮系统快速结合铁的效果使游离铁风险最小化。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《NATA产后患者血液管理：产后出血的预防和治疗共识 2019》：一旦出血得到控制，对于中至重度产后贫血(Hb 6-9g/dL)患者应接受静脉铁治疗。医务人员应根据指南监测、评估和管理静脉铁的超敏反应。推荐使用静脉铁剂治疗中至重度贫血(Hb 6-9g/dL)患者，推荐根据计算出的个体总铁缺乏量(1B)使用静脉铁剂以弥补中至重度产后贫血妇女铁缺乏总量(1B)
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《ESMO肿瘤贫血与铁缺乏患者临床指南 2018》：化疗贫血合并铁缺乏患者应接受注射铁剂治疗[I, A]。单剂1000mg或多次给药，并参照说明书直到铁缺乏纠正[I, A]。异麦芽糖酐铁最大剂量为20mg/kg
临床指南/诊疗规范推荐情况7	《围术期贫血与铁缺乏国际共识 2017》：推荐静脉铁剂对口服铁剂无效或不耐受、及6周内计划手术的铁缺乏患者为一线选择。一次1000mg-1500mg对大多数患者来说为足量。异麦芽糖酐铁最大剂量为20mg/kg。
临床指南/诊疗规范推荐情况8	《ECCO炎症性肠病IBD贫血铁缺乏指南 2015》：活动性IBD口服铁不耐受，血红蛋白低于10g/dL的患者，静脉铁剂为一治疗[I级]。静脉铁剂更快速有效耐受性更好。IBD大型试验来自异麦芽糖酐铁等。
临床指南/诊疗规范推荐情况9	中国血液管理术前贫血共识 2018》：术前静脉铁剂适用于4周内需手术者、不耐受口服铁、胃肠道吸收障碍、口服铁无效等患者。其更能达到Hb目标，并在需快速纠正贫血时更有优势。即使术前应用静脉铁剂时间<2周也可减少围手术期红细胞需求。大部分外科缺铁性贫血者可补充1000-1500mg铁。
临床指南/诊疗规范推荐情况10	《加速康复外科协会择期结直肠手术围术期护理国际指南2018》：在慢性贫血如炎症性肠病患者中，铁调节性蛋白(铁调素)由于炎症反应而被激活。铁调素会抑制铁从消化道的吸收并降低骨髓用于红细胞生成的储存铁的生物利用度，导致口服铁剂治疗不够有效。静脉铁剂尤其新型静脉铁剂可克服口服铁剂疗效不佳且不良反应发生率低。通常单次或多次给予总量1-1.5g可使铁储量恢复。

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	<p>异麦芽糖酐铁是一种氢氧化铁与异麦芽糖酐络合而成的强复合物。因为铁从碳水化合物复合物逐渐释放，产生最低游离铁水平。中国的III期注册研究为一项在国内开展的评价异麦芽糖酐铁1000注射液治疗慢性肾病缺铁性贫血有效性和安全性的多中心、随机、开放、阳性药(蔗糖铁注射液-维乐福®)平行对照、非劣性临床试验。研究在全国21个研究中心开展，320例符合入组条件的受试者按1:1比例分别接受异麦芽糖酐铁1000注射液或蔗糖铁注射液治疗，观察8周。研究显示，异麦芽糖酐铁组第2/4/8周时血红蛋白水平较基线最大变化的最小二乘均数(LSMeans)为20.83g/L，非劣于蔗糖铁。在研究早期的第1、2周时，异麦芽糖酐铁组血红蛋白水平较基线的升高幅度明显高于蔗糖铁注射液组(P=0.05、0.029)；并第2周时，异麦芽糖酐铁组血红蛋白水平较基线升高≥10g/L的受试者比例明显高于蔗糖铁组(35.95% vs. 24.18%，P=0.0248)；同时，异麦芽糖酐铁组血红蛋白水平较基线升高≥10g/L所需中位时间为33天，对照组为55天，尽管统计学无明显差异，但显示出良好的趋势。</p>
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	<p>一、本品不良反应多为轻、中度，多数症状可自行缓解。常见不良反应包括恶心、皮疹及注射部位反应。二、禁忌症主要包括对活性成分、异麦芽糖酐铁注射液及任意辅料发生超敏反应、已知对其他肠外铁剂发生过严重超敏反应、非缺铁性贫血、铁过载或铁利用障碍、肝病失代偿期。三、注意事项：1. 严重超敏反应：所有非肠道铁剂均可发生，通常出现在给药最初几分钟内，突发呼吸困难和/或心源性休克，也可能发生其他不太严重的超敏反应如荨麻疹和瘙痒。类过敏反应/过敏反应的早期症状可为面部潮红、胸背痛、胸闷等，停止输注后这些症状会迅速消失，降低输注速率重新给药后通常不会复发。应确保在有可用的急救设备下，并且有处理超敏反应经验的医务人员在场时，才能进行本品给药。2. 铁过载：迟发性皮肤卟啉病及肝功能损害患者易发生铁过载。3. 感染：在急或慢性感染的情况下慎用。4. 本品静脉注射过快可能引发低血压。5. 注射部位反应：本品治疗时应注意避免发生静脉渗漏。四、药物相互作用仅有与口服铁剂合用时会降低</p>
---------------	---

	口服铁剂吸收。五、异麦芽糖酐铁是一种氢氧化铁与异麦芽糖酐络合而成的强复合物。因为铁从碳水化合物复合物逐渐释放，产生最低游离铁水平
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	一、5年内全球无相关警告发布。二、上市后不良反应监测：上市至今，12年全球上报的严重不良反应发生率为0.008%，中国上市后上报的严重不良反应发生率0.013% 三、安全性临床研究结果： a. 一项超过8000例患者荟萃分析显示异麦芽糖酐铁严重输液反应风险比二代铁剂蔗糖铁降低49%，比同类三代铁剂羧基麦芽糖铁（未上市）降低59% b. 另一项3050例患者事后分析显示相对蔗糖铁，异麦芽糖酐铁累计不良反应风险比为0.67， $p < 0.001$ ，复合心血管不良事件发生率更低（2.5%vs4.1%），慢性肾病差异更为明显（4.1%vs 6.9%） c. 基础研究显示异麦芽糖酐铁游离铁释放比蔗糖铁低9倍，认为异麦芽糖酐铁是体内分子最稳定的铁剂

五、创新性信息

创新程度	异麦芽糖酐铁，是一种通过氢氧化铁与平均分子量约为1000道尔顿的异麦芽糖酐络合而成的强复合物。异麦芽糖酐为线性无支链，表现出低的免疫原性。通过独特复合技术与铁结合形成创新的矩阵式结构，使得铁原子紧密结合于异麦芽糖酐之间或其内部的空隙中，使 Fe^{3+} 可缓慢控释，产生最低游离铁水平，其不稳定铁释放比蔗糖铁低9倍，从而解决了二代铁剂因不稳定铁毒性而无法一次安全足量输注的难题。化合物专利至2029年。
应用创新	本品突破了二代铁剂需5-10次给药局限，可一次性安全、足量输注 $\geq 1000mg$ ，确保足量。创新给药模式实现了对：①不便多次往返孕产妇、老人、肿瘤患者；②6周内需快速补铁Hb未达手术指征又不够输血指征或预期失血量 $> 500ml$ 的围术期患者的有效治疗。患者更便捷，医护更高效；同时节约往返医院时间、缩短住院时长；降低多次输注风险与费用，降低输血与EPO使用。疫情及血源紧张时，价值更突出。本品无需遮光贮存
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	缺铁性贫血全球疾病负担排名第四，中国患病率高达10%，但目前治疗率很低，极重患者不到50%，达标率更低。本品可一次确保足量纠正铁缺乏，降低贫血预后不佳导致的疾病负担；并可减少输血，在疫情时缓解血供压力
符合“保基本”原则描述	对于不便多次往返输注的老人、产妇、肿瘤患者以及术前需要快速提升Hb达到手术要求又不够输血指征的患者。本品可1次治疗实现足量补铁，仅1680元；并较传统铁剂可减少其的频繁输注、不良反应等医疗成本674元
弥补目录短板描述	目录内产品因制剂限制只能低剂量多次给药，中国200余家医院真实世界研究显示蔗糖铁平均剂量仅511mg，只有12.2%患者完成足量补铁。唯有本品可1次1000mg+，弥补现有注射铁剂难以足量补铁的短板
临床管理难度描述	缺铁性贫血检查和评估快捷成熟，口服铁剂无效的诊断明确，注射铁剂输注指征清晰，便于医保审核，无滥用风险；本品一次即可足量，节约医护时间；减少多次输注可能的不良反应与处理，使得临床管理更高效。