

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：注射用甲磺酸萘莫司他

企业名称：江苏杜瑞制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 16:42:51	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）	注射用甲磺酸萘莫司他	医保药品分类与代码	XB01AXN121B001010110101
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	10mg、50mg	上市许可持有人	江苏杜瑞制药有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于预防血液体外循环时灌流血液凝固（血液透析及血浆置换）。尚无本品用于国内有出血性病变或出血倾向患者的临床试验数据。		
说明书用法用量	通常，在体外循环开始前，将甲磺酸萘莫司他20mg溶解（见溶解方法）后注入0.9%氯化钠注射液500ml中，预充血液体外循环回路。体外循环开始后，将甲磺酸萘莫司他溶解后以每小时20~50mg的速度，通过抗凝剂注入管持续注入。溶解方法：用5%葡萄糖注射液溶解本品，取不少于1ml，加到规格10mg的药瓶中；或取不少于5ml，加到规格50mg的药瓶中，使其完全溶解。		
说明书中联合用药规定	本品应避免与其它蛋白酶抑制剂如抑肽酶、乌司他丁、甲磺酸加贝酯等合用，与肝素等抗凝药合用时应减少用量。		
中国大陆首次上市时间	2020-09		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	1986-04
注册证号/批准文号	国药准字H20203508（10mg）、国药准字H20203509（50mg）	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
肝素钠注射液	是

参照药品选择理由：《血液净化标准操作规程2021版》没有出血性疾病发生和风险；没有显著脂代谢和骨代谢异常；血浆抗凝血酶活性50%以上；血小板计数、APTT、PT、INR、D-二聚体正常或轻度异常患者，推荐选择普通肝素

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	肝素钠注射液
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	主要疗效指标为抗凝的有效率，结果显示本品的抗凝疗效非劣效于肝素钠注射液；次要疗效指标为透析前后ACT、凝血五项、血路压力、动脉穿刺出血情况等变化及动脉穿刺点压迫止血时间，结果显示本品与肝素钠注射液相比，透析结束后对体内凝血指标几乎无影响，不会造成透析后患者的出血，且不良反应发生率更低，具有更高的安全性。因此，经随机、单盲、阳性对照平行对照、多中心临床研究显示，本品用于血液透析抗凝安全且有效。
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	肝素类药物
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	在以具有出血性病变更或出血倾向的患者为对象的对照性临床试验中，有效率：血液透析95.7%（176/184例）、血浆置换100%（31/31例），合计96.3%（207/215例）。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	日本《AKI（急性肾损伤）诊疗指南》2016年版，推荐在高出血风险的情况下，甲磺酸萘莫司他可用作AKI血液净化疗法中的抗凝剂（证据强度：C，推荐强度：无）。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	日本《血液净化疗法手册第2版》2013年版（北京科学技术出版社）：甲磺酸萘莫司他因为快速的代谢速度及透析性，所以具有局部抗凝的特点，即仅在体外循环回路内发挥抗凝作用，而对体内循环不发生抗凝作用。对围手术期及有出血倾向时，甲磺酸萘莫司他为体外循环抗凝剂的第一选择。特点：仅在体外循环回路内发挥抗凝作用；抑制体外循环中各种酶活性；与肝素不同，不会出现对脂质代谢及骨钙的影响；抑制血小板活化。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	日本《2021年卒中诊疗指南》：指出与慢性肾病和终末期肾病相关的脑出血患者血液透析治疗：甲磺酸萘莫司他可作为血液透析中的抗凝血剂，与普通肝素相比，半衰期更短，出血并发症风险更低（推荐强度：C，证据强度：低）。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	韩国肾脏病学会（KSN）2021年12月最新血液透析（HD）治疗临床实践标准：对于出血风险较高的HD患者，建议使用甲磺酸萘莫司他代替肝素抗凝（推荐强度：B，证据强度：低）。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	中国《重症血液净化学》2015年版（浙江大学出版社），指出甲磺酸萘莫司他半衰期短，能达到单纯的体外抗凝效应，适用于具有出血倾向和手术后的血液净化患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	《连续性肾脏替代疗法专家共识》（2022年内待发布）指出：甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂时，可应用与出血高危患者（II B），推荐首剂量为0.1-0.5mg/kg，维持剂量为0.1-0.5mg/kg/h，推荐维持APTT延长至基础值的1.2-1.5倍，或达到45-60s（II C）。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	《抗凝技术在危重症肾替代疗法治疗中应用的中国专家共识》（2022年内待发布）指出：重度出血风险及活动性出血患者：推荐RCA，建议使用甲磺酸萘莫司他等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂。
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	本品按照化学药品3类申请注册，无《技术审评报告》。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	在国内临床试验中，219例使用本品进行血液透析抗凝的终末期肾病患者报告了6例（5.5%）不良反应，包括体温升高、嗜酸性粒细胞计数升高、血小板计数降低、血甘油三酯升高、透析器动脉压升高、透析器静脉压升高。国外文献报道，用于血液体外循环时的抗凝，4053例患者中有48例（1.18%）出现不良反应，主要包括恶心、呕吐等消化道症状41例
---------------	---

(1.01%)，过敏症状9例(0.22%)。严重不良反应：休克、过敏症状(0.16%)，高钾血症(0.02%)，血小板减少(0.02%)，低钠血症、白细胞减少、肝功能异常、黄疸(发生率不明)。禁忌：对本品在任何成份过敏者禁用。注意事项：本品可能出现高钾血症、低钠血症，休克、过敏症状，血小板减少、白细胞减少，谷草转氨酶、谷丙转氨酶、转氨酶升高等情况，应停止给药。药物相互作用：本品应避免与其它蛋白酶抑制剂如抑肽酶、乌司他丁、甲磺酸加贝酯等合用，与肝素等抗凝药合用时应减少用量。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

日本新药再审查结束时的安全性研究结果(日本IF文件，见附件7)：有出血倾向患者体外循环抗凝：不良反应发生率1.18%(48/4053例)，主要为恶心、呕吐、过敏。2020年一项发现，CRRT患者中，蔡莫司他可能会抑制利奈唑胺代谢、两种药物同时使用，会产生高浓度利奈唑胺的不良事件。

五、创新性信息

创新程度	本品与现有抗凝剂作用机制不同：对凝血纤溶系统、激肽释放酶-激肽系统、补体系统及胰酶、磷脂酶A2等具有很强的抑制作用。药代动力学独特：半衰期仅8分钟，血液肝脏双通道代谢，代谢产物无活性，40%药物在滤器中消除，仅在体外循环回路中抗凝。临床上更适合肝素、枸橼酸钠禁忌症、围手术期患者的体外抗凝。获2项发明专利，《甲磺酸蔡莫司他的研发与产业化》(BA2013045)2013年获得江苏省科技厅成果转化奖。
应用创新	肝素抗凝方案不适用于出血或高危出血、AT-III活性低、HIT患者；枸橼酸抗凝方案不适用感染性休克、肝功能衰竭、乳酸中毒患者，长时间无置换液的治疗模式(HP/CPFA等)不适用于ECMO、ECCO2R；无抗凝方案存在有效治疗时间缩短、血细胞凝血因子消耗增加，管路更换及机器维护频率增加，院感风险增加。本品抗凝方案对以上特殊人群有良好的临床适用性，护理监测操作方便，只需监测APTT或ACT。
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	当前血液净化治疗已从肾脏替代发展到多脏器支持的转变。据报道在大陆地区肾脏替代治疗2018年120万例次，预计到2030年达240万例次，复合增长率6%；体外膜肺氧合2018年1.1万例次，预计到2030年增至6.1万例次，复合增长率15%。蔡莫司他是现有抗凝剂的必要补充，可降低药品不良反应/不良事件的发生率及后续处理费用。
符合“保基本”原则描述	蔡莫司他已被日本、韩国收录医疗保险药品目录。连续肾脏替代治疗中，本品抗凝方案较无抗凝剂方案，治疗总费用约降低40%(无抗凝剂方案：抗凝剂0元，耗材4675±1182.7元，消耗血液6573±1851.8元，总费用11248±3034.5元；蔡莫司他抗凝方案：抗凝剂1176.1±228.3元，耗材2025.8±524.2元，消耗血液3689±1147.5元，总费用6890.9±1900元)。
弥补目录短板描述	现行医保目录中血液体外循环抗凝剂仅有肝素类药物，血液净化SOP规定：既往存在肝素或低分子量肝素过敏史；既往诊断过肝素诱发的血小板减少症；合并明显的出血性疾病；血浆抗凝血酶活性<50%的患者，均不宜选择肝素类药物。蔡莫司他可以用于肝素类、枸橼酸禁忌症，围手术期患者的治疗，满足临床实际需求，弥补目录短板。
临床管理难度描述	注射用甲磺酸蔡莫司他为注射剂，有效期36个月，仅在医院内重症医学科(CRRT/ECMO)、肾内科(CRRT)用于血液体外循环抗凝，无滥用风险。