

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： 来特莫韦注射液

企业名称： 默沙东（中国）投资有限
公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 16:58:21	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）	来特莫韦注射液	医保药品分类与代码	无
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	12ml:240mg, 24ml:480mg	上市许可持有人	Merck Sharp & Dohme B.V.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于接受异基因造血干细胞移植（HSCT）的巨细胞病毒（CMV）血清学阳性的成人受者[R+]预防巨细胞病毒感染和巨细胞病毒病。		
说明书用法用量	<p>一般信息 • 本品必须通过无菌0.2µm或0.22µm聚醚砜（PES）串联过滤器给药。• 通过外周导管或中心静脉通路静脉输注给药，给药时间约60分钟。• 不得静脉推注给药。来特莫韦注射液含有羟丙基倍他环糊精，仅适用于无法接受口服治疗的患者。一旦患者可以口服药物，应立即改为口服来特莫韦。本品注射液和片剂可根据医生的判断互换使用，更换剂型时无需调整剂量。漏用剂量 如果漏用一剂，应尽快对患者补用。如果已到下次给药时间，应略过漏用的剂量，并按给药时间表正常给药。不得将下次给药剂量加倍，或者超处方剂量给药。推荐成人剂量 本品的推荐剂量为480mg每日一次。本品应在行HSCT后开始给药。可在移植当天或不晚于移植后28天开始给药。本品可在植入前或植入后开始给药。应持续使用本品至移植后100天。成人剂量的调整 如本品与环孢素合用，本品的剂量应减少至240mg每日一次（参见表3）。• 如在开始本品治疗后开始给予环孢素，则本品的下次给药剂量应减少至240mg每日一次。• 如在开始本品治疗后停止给予环孢素，则本品的下次给药剂量应增加至480mg每日一次。• 如因环孢素血药浓度较高而暂时中断环孢素给药，则无需调整本品的剂量。CMV DNA监测 在CMV DNA检测结果为阴性的患者中，来特莫韦用于预防的安全性和有效性已明确。每周监测一次CMV DNA，直至移植后第14周，随后每两周监测一次，直至第24周。在出现具有临床意义的CMV DNA血症或疾病的情况下，则停止来特莫韦预防，并启用标准抢先治疗（PET）或开始治疗。对于已进行来特莫韦预防且随后发现基线CMV DNA检测结果为阳性的患者，如果未满足PET标准，则可继续进行预防（参见【临床研究】）。特殊人群用药 儿童患者：本品在18岁以下的儿童患者中的安全性和有效性尚不明确。老年患者：无需根据年龄进行剂量调整（参见【老年用药】）。肾功能损害的患者：无需对轻度、中度或重度肾功能损害的患者调整剂量（参见下文“肝功能损害的患者”小节）。暂无患终末期肾病（CrCl<10ml/min）患者（无论患者是否接受透析）的数据。在接受本品注射液给药的中度或重度肾功能损害（CrCl<50 mL/min）患者中，可能会出现静脉注射液辅料羟丙基倍他环糊精的蓄积。应密切监测这些患者的肌酐水平。肝功能损害的患者：无需对轻度（Child-Pugh A级）至中度（Child-Pugh B级）肝功能损害的患者调整剂量。不建议重度（Child-Pugh C级）肝功能损害的患者使用本品。不建议中度肝功能损害合并中度或重度肾功能损害的患者使用本品。注射液的制备和给药 本品装于容量为30ml的单剂量注射剂瓶中，每瓶含来特莫韦240mg（12ml/瓶）或480mg（24ml/瓶）。两种规格注射液的制备和给药方法相同。每瓶注射液仅供单次给药使用。未用尽的部分应丢弃。制备 • 本品在静脉注射前应首先稀释。• 稀释前应首先检查瓶内内容物是否变色或出现颗粒物。本品为无色的澄明液体，可能含有少量与产品相关的半透明或白色小颗粒。• 如果瓶内溶液出现浑浊、变色或含有少量透明或白色小颗粒以外的物质，则不得使用。• 本品不得使用含聚氨酯或增塑剂邻苯二甲酸二乙基己酯（DEHP）的输液袋和注射器给药。不含邻苯二甲酸盐的材料也不含DEHP。• 不得摇晃注射剂瓶。• 将一瓶本品单剂量注射液加入250ml 0.9%氯化钠或5%葡萄糖袋装注射液中，轻轻混匀。不得摇晃。• 稀释后，本品溶液应为澄清、无色至黄色液体。在此颜色范围内的不同颜色不影响药品质量。给药前应目视检查稀释后的溶液是否有颗粒物或变色的情况。• 如稀释后的溶液出现浑浊、变色或含有少量透明或白色小颗粒以外的物质，则应立刻丢弃。稀释溶液的贮藏 稀释后的溶液在室温下最多可保存24小时，在2-8°C冷藏条件下最多可保存48小时。该保存时间包括静脉注射给药的时间。给药 • 稀释后的溶液必须通过无菌0.2µm或0.22µm聚醚砜（PES）串联过滤器给药。• 不得通过无菌0.2µm或0.22µm聚醚砜（PES）串联过滤器以外的过滤器给药。• 本品仅供静脉滴注给药。不得静脉推注或团注。• 稀释后，通过外周导管或中心静脉通路静脉滴注给药约60分钟。应将输液袋中的全部内容物用尽。配伍溶剂、药品和其他用于静脉注射给药的材料 配伍溶剂 本品可与0.9%氯化钠和5%葡萄糖溶液配伍。配</p>		

	伍药品 进行了一项旨在评价本品与其他注射用药品的物理相容性的研究。通过目视观察、浊度测定和颗粒物测定来确定相容性。可配伍的药品见下文所列。除下列药品外，本品不得与其他药品和稀释液使用同一条注射管（或留置针）共同给药。		
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	美国	全球首次上市时间	2017-11
注册证号/批准文号	国药准字HJ20220047；国药准字HJ20220048	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
安慰剂	-

参照药品选择理由：全球首个且唯一用于HSCT成人血清阳性受者预防巨细胞感染和巨细胞病,全球无同适应症无同机制用药 基于三期临床试验,英德等国卫生技术评估机构对来特莫韦的评估及已发表的来特莫韦成本效果分析均采用安慰剂对照

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	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	移植后第24周发生临床显著CMV感染的受试者比例为研究主要有效性终点：来特莫韦组37.5%低于安慰剂组60.6% (p<0.001) 移植后第24周全因死亡率：来特莫韦组10.2% 低于安慰剂组15.9% (p=0.0327)；(请见附件第2433, 2436, 2437, 2439页)
试验类型2	真实世界数据
试验对照药品	空白
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	在有效性分析的患者中，allo-HSCT 后第 14 周的总体 CMV 抗原阳性率为 21.2%，第 24 周为 37.5%。这项真实世界研究的中期数据证实了来特莫韦在日本 allo-HSCT 受者中预防 CMV 的有效性，与来特莫韦的 III 期临床试验研究结果一致。(请见附件首页, 1076, 1080页)

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《2017欧洲白血病毒感染(ECIL7)指南》：推荐来特莫韦为Allo-HSCT移植后CMV感染预防药物，推荐等级(A- I) (请见附件第e264页)
----------------	--

临床指南/诊疗规范推荐情况2	《2019意大利多学科共识》：来特莫韦可作为Allo-HSCT CMV血清阳性受者移植后最佳预防药物，在移植后早期植入阶段即可启动，并持续至第100天(A-1)（请见附件第9页）
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2021年美国移植和细胞治疗协会（ASTCT）指南》：CMV血清阳性成人Allo-HSCT受者移植后不迟于28天开始来特莫韦预防，并持续到第100天(A-1)（请见附件第709页）
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《2021年NCCN指南》：建议Allo-HSCT后CMV感染高风险受者监测期间采用来特莫韦作为一级预防方案（请见附件第INF-4页）

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	主要随机、对照研究概述如下：IIa期试验（P019）确立了该药的概念验证（抗病毒活性），IIb期试验以剂量依赖性方式证实了该药在异基因HSCT受者中预防CMV的安全性和有效性（P020）。最后进行了关键III期试验（P001），以确定来特莫韦在异基因HSCT移植受者中作为CMV预防的安全性和有效性。（请见附件第22页）
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】常见：恶心、腹泻、呕吐；不常见：超敏反应、食欲减退、味觉倒错、头痛、眩晕、腹痛、ALT升高、AST升高、肌痉挛、血肌酐升高、疲乏、外周水肿【药物相互作用】与OATP1B1/3转运体抑制剂或底物联用、与转运体（如P-gp）和/或酶（如UGT）的强效/中效诱导剂联用、与CYP3A底物联用、与环孢素联用时对CYP3A和OATP1B1/3底物的联合作用可能与本品单药给药时的作用不同【禁忌】注意药物相互作用【注意事项】药物相互作用导致的不良反应或治疗效果下降
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	根据公司全球定期安全性更新报告，自全球首次获批（2017-11-1）至2022-5-1，来特莫韦已在全球62个国家/地区获批，未因安全性原因对本品采取任何措施。在此期间，接受来特莫韦治疗的累积患者数约为111,957人（其中使用注射剂的约为18,045人），全球累积自发报告不良反应806例次（其中严重不良反应413例次），粗略估算全球不良反应接报率约为0.72%（806/111957）。自来特莫韦注射液国内获批（2022-5-10）至2022-6-30，公司尚未收到本品来自于境内的不良事件报告。

五、创新性信息

创新程度	1.来特莫韦机制创新：全球首个且目前唯一（First in disease）上市的靶向CMV病毒末端酶的药物 2.全球首个且目前唯一获批用于异基因造血干细胞移植血清阳性成人受者预防巨细胞感染及巨细胞病 3.荣获全球诸多权威指南一线推荐，包括美国ASTCT, NCCN, 欧洲ECIL7指南创新性
应用创新	特殊人群用药 老年患者：无需根据年龄进行剂量调整 肾功能损害的患者：无需对轻度、中度或重度肾功能损害的患者调整剂量。暂时无患终末期肾病（CrCl<10ml/min）患者（无论患者是否接受透析）的数据。肝功能损害的患者：无需对轻度（Child-Pugh A级）至中度（Child-Pugh B级）肝功能损害的患者调整剂量。不建议重度（Child-Pugh C级）肝功能损害的患者使用本品。
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	2023年预计中国异基因造血干细胞移植R+受者为12297人，其中成人受者为8608人，若不进行充分预防，>80%患者会发生CMV感染，如发展成CMV肺炎，患者病死率达50% 来特莫韦可为造血干细胞移植R+成人受者提供更优治疗方案，提高患者回归社会的能力
符合“保基本”原则描述	接受造血干细胞移植的CMV R+患者易发生CMV感染，加剧患者经济负担，间接成本高昂 来特莫韦将以更为合理的价格保障中国患者可及可负担
弥补目录短板描述	全球首个且目前唯一上市的靶向CMV病毒末端酶的药物，填补目录中预防巨细胞感染和巨细胞病毒病的药物空白；无骨髓抑制和肾损伤不良事件增加（vs 安慰剂）、无交叉耐药，满足患者的基本用药需求和临床需求。
临床管理难度描述	根据来特莫韦说明书适应症，仅应用于血液科接受异基因造血干细胞移植且巨细胞病毒血清学阳性的成人受者预防CMV感染和CMV病，且该适应症是来特莫韦全球唯一适应症，临床管理难度小 不良反应安全可控，无骨髓抑制和肾毒性、无交叉耐药，便于临床管理 中国患者90%以上与环孢素连用，更符合中国临床免疫抑制剂方案