

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： 注射用硫酸艾沙康唑

企业名称： 辉瑞投资有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-13 23:55:15	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）	注射用硫酸艾沙康唑	医保药品分类与代码	XJ02ACA370B001010183103
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	200mg	上市许可持有人	Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	治疗成人患者下列感染：侵袭性曲霉病、侵袭性毛霉病		
说明书用法用量	①负荷剂量：前48小时内，每8小时一瓶（相当于200mg的艾沙康唑），在复溶和稀释后给药，共给药6次（前48小时共6支）；②维持剂量：从末次负荷剂量给药后12至24小时开始每日一次，每次一瓶（相当于200mg的艾沙康唑），在复溶和稀释后给药；③治疗的持续时间应根据临床反应确定（三期临床实验中曲霉中位注射天数为5天、毛霉中位注射天数为10天：因此曲霉5天共给药9支、毛霉10天共给药14支）④轻至重度肾损患者不需要调整剂量⑤轻至中度肝损患者不需要调整剂量⑥霉菌感染的患者病情危重，注射剂治疗起效迅速，更能满足危急重症患者抢救治疗的迫切性和用药需求。2019全球毛霉病诊疗指南也建议，对于侵袭性毛霉病患者，建议以注射剂作为起始治疗，待病情稳定之后转为口服治疗		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2022-06		
全球首个上市国家/地区	美国（中国参与全球多中心三期临床试验）	全球首次上市时间	2015-03
		注册证号/批准文号	HJ20220054
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
注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物	是

参照药品选择理由：①医保内，价格可参照：通过谈判，降价80%进入2021年医保，价格有可参照性 ②临床应用广泛：同时有曲霉和毛霉适应症，临床主要选择 ③适应症相同：同时治疗曲霉和毛霉 ④三期临床对照：属于三期临床参照药

三、有效性信息

试验类型1	单臂临床实验
试验对照药品	两性霉素B（含两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物）
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	【艾沙康唑降低毛霉患者全因死亡率，疗效得以改善，且具有良好耐受性，中位注射仅10天】：与两性霉素B脂质体相比，侵袭性毛霉病患者使用艾沙康唑治疗后，第42天和第84天全因死亡率均降低（第42天全因死亡率：33% vs. 39%；第84天全因死亡率：43% vs. 50%；毛霉病患者对艾沙康唑具有良好的耐受性
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	伏立康唑
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	【三期临床研究显示，艾沙康唑降低曲霉患者死亡率、提高临床应答率，且更具显著安全性优势，中位注射仅5天】：与伏立康唑相比，艾沙康唑的第42天全因死亡率较低（19% vs. 20%），临床应答率较高（62% vs. 60%），药物相关不良反应显著降低（42% vs. 60%），治疗相关不良事件显著减少（14% vs. 23%），尤其是皮肤、眼部和肝胆系统不良反应均显著降低
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	伏立康唑
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	曲霉三期临床的中国人人群中，艾沙康唑的第42天全因死亡率比伏立康唑低15%（10% vs. 25%），更具安全性优势。严重治疗相关不良反应发生比例比伏立康唑低30.7%（22.2% vs. 52.9%），且艾沙康唑在肝胆异常、皮肤和皮下组织异常、精神疾病和眼部异常中发生严重不良反应比例更低，中国人结论与三期临床总体人群中结论一致。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	两性霉素B脂质体类（含两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物）、两性霉素B
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	【艾沙康唑治疗曲霉患者疗效显著优于两性霉素B，与两性霉素B脂质体和伏立康唑疗效一致】：结果显示：在全因死亡率和总体应答率方面，艾沙康唑显著优于两性霉素B。在全因死亡率或总体应答率上，艾沙康唑与标准剂量脂质体两性霉素B、高剂量脂质体两性霉素B及伏立康唑无显著统计学差异
试验类型5	真实世界数据
试验对照药品	无
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	【颅内感染是毛霉患者第二常见、但死亡率最高的感染器官，缺乏有效治疗药物】：基于中国患者的真实研究证实，毛霉患者存在着强烈的未满足需求，导致患者死亡。研究发现，在所有毛霉感染类型中，鼻脑型毛霉感染的发生率位居第

	二（占全部毛霉感染患者的27.3%），但死亡率排名第一（122/185, 68.5%）。而研究也发现，有48.8%的毛霉病患者在治疗阶段未接受任何抗毛霉菌治疗。因此，显著提升毛霉病患者死亡风险
试验类型6	其他
试验对照药品	无
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	【艾沙康唑可强效治疗曲霉和毛霉患者颅内感染，生存率高达80.6%，挽救生命】研究发现，艾沙康唑对颅内感染的曲霉和毛霉患者具备强效的抗真菌治疗能力。在使用艾沙康唑治疗后，第42天总生存率高达80.6%，其中曲霉导致颅内感染患者第42天生存率高达87.5%；因毛霉导致颅内感染患者第42天和第84天生存率高达62.5%和63.6%；因曲霉和毛霉共感染导致颅内感染患者第42天和第84天生存率高达100%
试验类型7	其他
试验对照药品	无
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	【曲霉肾损患者高达40%，对伏立及泊沙康唑无法耐受，但轻至重度肾损患者对艾沙康唑均安全耐受，填补医保空白】：曲霉患者40%患不同程度肾损，而中至重度肾损患者对于伏立康唑及泊沙康唑无法耐受。但艾沙康唑对肾损患者安全耐受，三期临床中侵袭性曲霉病且存在肾损的患者在接受艾沙康唑治疗后的第42天全因死亡率与非肾损患者接受艾沙康唑治疗后的效果一致（13% vs. 19%）
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	无
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	【艾沙康唑治疗曲霉和毛霉患者具有较高的有效性及耐受性】：研究共纳入32例成人曲霉和毛霉病患者，其中血液疾病（44%）是患者最常见的基础疾病、其次是器官移植（13%）和呼吸道疾病（9%）；研究证实，艾沙康唑在血液疾病患者及非血液疾病患者中均具有良好的疗效和耐受性，治疗曲霉和毛霉患者的临床应答率高达87%，且耐受性良好，未发生因不良反应停药或换药的患者
试验类型9	真实世界数据
试验对照药品	无
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	【艾沙康唑可单药，强效治疗对于其他抗真菌药物治疗不耐受或无效患者】：在既往接受其他抗真菌药物初始治疗后切换至艾沙康唑进行挽救患者，其中66%由于初始治疗无效、29%由于初始治疗不耐受。在切换至艾沙康唑治疗后第42天和第84天，艾沙康唑单药治疗的临床反应率均高于艾沙康唑联合其他抗真菌药物（第42天临床应答率：52% vs. 37%；第84天临床应答率：44% vs. 24%）
试验类型10	真实世界数据
试验对照药品	无
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	【艾沙康唑治疗泊沙和伏立康唑不耐受或无效患者，具有良好的疗效和耐受性】：对因伏立康唑或泊沙康唑不耐受而换用艾沙康唑的患者数据进行分析的研究。研究证实，艾沙康唑治疗其他抗真菌药物不耐受的曲霉和毛霉患者，具有良好的疗效及耐受性。转氨酶升高、视神经毒性、心脏毒性、药物间相互作用及皮肤光敏是导致患者切换至艾沙康唑的主要原因。研究发现，艾沙康唑总治疗应答率82%，仅1例患者出现短暂的转氨酶升高，但未导致停药

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2017年《欧洲ECIL-6（欧洲白血病抗感染协会）临床指南》中，艾沙康唑用于治疗侵袭性曲霉病获得A1级推荐，且对比伏立康唑具备同样的有效性、但更好的耐受性
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2017年《ESCMID（欧洲临床微生物和感染病学学会指南-曲霉诊断和管理）》中推荐，艾沙康唑用于侵袭性曲霉病患者的第一线治疗，且患者在接受伏立康唑或泊沙康唑时，需同时进行密切的治疗药物监测。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2019年《全球毛霉病诊治指南》中，艾沙康唑推荐用于侵袭性曲霉病的一线治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2022年《中国重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识》中，艾沙康唑推荐作为侵袭性曲霉病患者的一线治疗，为侵袭性毛霉病患者的挽救治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2021年《中国血液肿瘤免疫及靶向药物治疗相关性感染预防及诊治中国专家共识》中表明，艾沙康唑为CYP3A4弱抑制剂，药物相互作用最少，抗菌谱广。而泊沙康唑与伏立康唑均为CYP3A4强抑制剂，与双抗类药物、TKI抑制剂、BTK抑制剂、JAK抑制剂、BCL-2抑制剂、FLT3抑制剂及PI3K抑制剂联用时均具有较多的药物相互作用，需减量且密切监测。

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	【曲霉三期临床研究显示】艾沙康唑降低曲霉患者死亡率、提高临床应答率，且更具安全性优势，中位注射仅5天。与伏立康唑相比，艾沙康唑的第42天全因死亡率较低（19% vs. 20%），临床应答率较高（62% vs. 60%），药物相关不良反应显著降低（42% vs. 60%），治疗相关不良事件显著减少（14% vs. 23%），尤其是皮肤、眼部和肝胆系统不良反应均显著降低。【毛霉三期临床研究显示】艾沙康唑降低毛霉患者死亡风险，且具有良好的耐受性：与两性霉素B脂质体相比，侵袭性毛霉病患者使用艾沙康唑治疗后，第42天和第84天全因死亡率均显著降低（第42天全因死亡率：33% vs. 39%；第84天全因死亡率：43% vs. 50%；毛霉病患者对艾沙康唑具有良好的耐受性
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	最常见的治疗相关不良反应包括肝脏生化检查结果升高、恶心、呕吐、呼吸困难、腹痛、腹泻、注射部位反应、头痛、低钾血症和皮疹。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	①无安全性警告、无黑框警告、无撤市信息 ②整体安全性更佳：与建议参照药相比显著降低不良反应发生比例 ③更少的药物相互作用：更适合需要同时服用其他治疗药物的重症患者抗真菌急救治疗 ④肝肾损伤患者耐受：唯一轻至重度肾损、轻至中度肝损患者安全耐受的药物治疗，无需调整剂量

五、创新性信息

创新程度	①独特侧壁结构，更强抗菌活性：毛霉发病率逐年上涨，延迟治疗死亡率极高，是唯一同时治疗曲霉和毛霉的三唑类药物，挽救毛霉患者生命 ②高水溶性前体药物，不含赋形剂，轻至重度肾损伤患者耐受 ③强效血脑屏障穿透：唯一强效且安全治疗致死性颅内感染 ④CYP3A4中效抑制剂，更少的药物相互作用：与重症和肿瘤患者常用肿瘤药物联用无需调整剂量 ⑤线性可预测药代动力学，个体间差异很小，因此更低的治疗药物监测需求
应用创新	【适合特殊人群】 ①唯一轻至重度肾损、轻至中度肝损患者安全耐受注射药 ②更少药物相互作用，适合需要同时服用其他治疗药物的重症/肿瘤等患者 ③注射剂更适合丧失自主吞咽功能的重症患者 【提高依从性】 ①对比建议参照药，艾沙康唑无需联用激素、无需糖溶，无需根据体重调整剂量、无需预给药、无需剂量爬坡，降低糖尿病风险、更少的输液反应 ②维持剂量一天一次，缩短给药时间 ③线性药代动力学，无需治疗药物监测
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	①曲霉和毛霉是致死率极高的真菌感染（曲霉死亡率30-70%，毛霉死亡率高达83-100%），艾沙康唑是曲霉和毛霉患者急救用药，挽救生命 ②真菌感染常见于血液恶性肿瘤、移植和ICU患者，严重危及重症患者生命 ③新冠是曲霉和毛霉易感人群：新冠合并曲霉发病率高达33%，死亡率高达74%；新冠合并毛霉遍布全球超18个国家，74%患者发生致死性颅内感染，疾病进展迅速（从确诊新冠到颅内感染中位8天）
符合“保基本”原则描述	①尽早有针对性地治疗致死性真菌感染，是重症、血液恶性肿瘤、移植术后及新冠或流感患者的基本医疗需求 ②艾沙康唑作为唯一治疗曲霉和毛霉的三唑类注射治疗药物，实现对毛霉病患者更早期精准的治疗，降低死亡风险和治疗成本 ③显著降低患者治疗天数、住院天数、及相关治疗费用（详见经济性论述）
弥补目录短板描述	①弥补无毛霉患者可耐受且强效治疗的急救药物空白 ②弥补无强效且耐受治疗曲霉和毛霉菌引发的致死性颅内感染的

急抢救治疗药物短板 ③弥补医保目录无曲霉肾损患者可安全耐受的治疗药物短板 ④弥补无可同时满足重症患者急抢救抗真菌治疗并可兼顾基础疾病治疗的药物不足

临床管理难度描述

①注射用艾沙康唑适应症明确表明用于侵袭性曲霉和毛霉病治疗而非预防，且抗菌谱明确，而非广谱抗真菌治疗；②抗真菌药物耐药率 $\leq 5\%$ （细菌高达40%），不易发生耐药 ③基于影像学或实验室诊断驱动治疗，抗真菌药物使用严格按照抗菌药物分级管理规定，不易发生滥用现象，便于医保管理 ④治疗周期可控，注射剂仅用于曲霉和毛霉感染患者初期急抢救治疗 ⑤缩短疗程天数，降低疗程费用