

# 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：注射用多黏菌素E甲磺酸钠

企业名称：正大天晴药业集团股份有  
限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 10:30:19	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）	注射用多黏菌素E甲磺酸钠	医保药品分类与代码	XA07AAD355B001010101523, XA07AAD355B001010201523
药品类别	西药	是否为独家	否
说明书全部注册规格	150mg（按多黏菌素E计）	上市许可持有人	正大天晴药业集团股份有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于革兰氏阴性杆菌敏感菌株引起的急性或慢性感染，特别是由铜绿假单胞菌敏感菌株所致者。本品不适用于由变形杆菌或奈瑟菌属细菌所致的感染。本品对于由产气肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌所致感染的临床有效性已经获得证实。本品亦可用于疑为革兰氏阴性杆菌所致严重感染的初始治疗和敏感革兰氏阴性杆菌感染的治疗。为减少耐药细菌的产生并保持本品及其它抗菌药的有效性，本品应仅用于治疗确诊或高度怀疑由敏感细菌引起的感染。当获得培养和药物敏感性结果，应考虑选择或者更改抗菌治疗方案。如果没有此类数据，当地流行病学和药物敏感性资料有助于经验性治疗的选择。		
说明书用法用量	肾功能正常的成人和儿科患者，依据感染的严重程度，每日总剂量为2.5~5mg/kg，分2~4次给药。每日最大给药剂量不超过5mg/kg。对于肥胖患者，给药剂量应以理想体重计算。肾功能不全患者应减少每日给药剂量和给药频率。肾功能不全成人患者中多黏菌素E甲磺酸钠剂量调整方案：肌酐清除率 $\geq$ 80mL/min，日剂量2.5~5mg/kg，分2~4次给药；肌酐清除率50~79mL/min，日剂量2.5~3.8mg/kg，分2次给药；肌酐清除率30~49mL/min，日剂量2.5mg/kg，分1~2次给药；肌酐清除率10~29mL/min，日剂量1.5mg/kg，36小时给药一次。本品给药剂量以mg（按多黏菌素E基质计）为单位，与按国际单位（IU）表示的注射用多黏菌素E甲磺酸钠不可互换使用。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-10		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	1970-06
注册证号/批准文号	国药准字H20213773	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。

① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m<sup>2</sup>。

② 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内
注射用硫酸多黏菌素B	是

参照药品选择理由：多黏菌素B与多黏菌素E是临床最主要的两类多黏菌素药物，硫酸多黏菌素B与多黏菌素E甲磺酸钠作用机制相同，是目前临床应用最多的多黏菌素，且已纳入医保多年，因此是合适的目录内参照药品。

### 三、有效性信息

试验类型1	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	CMS单药治疗
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	纳入32项研究共2328例耐药革兰阴性菌感染患者，感染类型包括HAP/VAP、血流感染、尿路感染、腹腔感染等；分为CMS单药治疗组（884例）和含CMS的联合治疗组（1444例，主要联合药物为碳青霉烯和替加环素）。联合用药组中，含>6MIU/天CMS联合用药相比单药治疗，患者死亡率显著降低（RR,0.80, 95%CI 0.69-0.93），表明CMS联合用药显著降低耐药革兰阴性菌感染患者死亡率。
试验类型2	单臂临床实验
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	研究共入组23例多重耐药铜绿假单胞菌（MDR-PA）感染危重患者，其中18例肺炎感染、5例腹腔感染；所有患者均接受CMS静脉滴注挽救治疗（10例接受CMS单药治疗，13例同时接受阿米卡星或β-内酰胺类联合治疗）。结果表明，CMS的临床有效率为61%（14/23），为其它药物治疗无效的铜绿假单胞菌（MDR-PA）引起的严重感染患者提供了一种重要的挽救治疗选择。
试验类型3	非RCT队列研究
试验对照药品	CMS、替加环素、庆大霉素等单药治疗
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	纳入产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌（KPC-KP）血流感染患者125例，其中46例患者接受单药治疗（CMS、替加环素、庆大霉素等），其余79例患者接受≥2种抗生素联合治疗（主要联合方案：CMS+替加环素、CMS+替加环素+美罗培南）。结果显示，CMS联合治疗组患者的30天死亡率显著低于单药治疗组（34.1% vs. 54.3%, P=0.02），CMS联合用药可显著提高KPC-KP血流感染患者的生存率。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	碳青霉烯类、四环素类、头孢类、复方酶抑制剂类、替加环素等
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	纳入11项研究（1项腹腔感染、2项颅内感染、5项HAP/VAP、3项混合感染），均为耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌（CRAB）感染，分为多黏菌素治疗组（496例，单药治疗236例，联合治疗237例）和其他药物治疗组（556例）。结果表明，CMS治疗组临床有效率显著高于其它药物治疗组（OR, 1.99; 95% CI, 1.31-3.03; P=0.001），对于CRAB感染，CMS是有效的治疗选择。
试验类型5	非RCT队列研究

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	纳入33例广泛耐药铜绿假单胞菌（XDR-PA）引起的症状性尿路感染患者，所有患者均接受CMS治疗（19例接受单药治疗，14例同时接受美罗培南、阿米卡星和头孢他啶联合治疗）。结果显示，CMS的临床治愈率为89.5%，微生物清除率为76.9%，CMS治疗由XDR-PA引起的尿路感染疗效好。
试验类型6	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	CMS单药治疗
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	纳入10项研究共481例CRKP菌感染患者。结果显示多黏菌素联合用药组的全因死亡率显著低于单药治疗组、生存获益显著。亚组分析：多黏菌素+替加环素组全因死亡率显著低于单药治疗组（OR 1.88, 95%CI 1.05–3.37, P = 0.03）；多黏菌素+碳青霉烯组全因死亡率显著低于单药治疗组（OR 3.11, 95%CI 1.25–7.74, P = 0.01）。
试验类型7	非RCT队列研究
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	纳入153例巴基斯坦新生儿感染患者，其中93例为耐多药革兰阴性菌感染（84例对CMS敏感）。所有患者均接受含CMS治疗方案。结果显示，111例（72.5%）新生儿存活并出院，微生物清除率为82.6%。对CMS敏感的新生儿和早期开始CMS治疗的新生儿更有可能存活。表明CMS可用于儿童患者，治疗多重耐药脓毒症新生儿的生存率高。
试验类型8	非RCT队列研究
试验对照药品	青霉素类、哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松、氟喹诺酮
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	236例泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)感染肺炎患者，中位年龄70岁，分为CMS治疗组和非活性抗菌药物治疗组。结果显示，CMS+替加环素治疗组、CMS+碳青霉烯治疗组和CMS+舒巴坦治疗组的28天生存率均显著高于非活性治疗组（53% vs 0%、60% vs 0%、65% vs 0%;P<0.001）。表明CMS可用于老年患者，含CMS的联合方案治疗XDR-AB肺炎显著提高患者生存率。
试验类型9	非RCT队列研究
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	纳入208例由广泛耐药革兰氏阴性菌导致的呼吸机相关性肺炎（VAP）患者，104例接受CMS静脉滴注+雾化吸入，其余104例仅接受静脉滴注。结果显示，与“CMS静注”组患者相比，CMS“静注+雾化”组的临床治愈率更高（69.2% vs. 54.8%; P=0.03），微生物清除率更高（63.4% vs. 50%; P=0.08），表明相比于静脉单用，静注辅助雾化吸入CMS用于VAP更有效。
试验类型10	非RCT队列研究
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	纳入40例由耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌（CRAB）导致的神经外科术后脑膜炎/脑膜炎成人患者，其中33例接受含CMS治疗方案：17例接受静脉滴注+鞘内注射，16例仅接受静脉滴注。结果显示，与CMS静注组患者相比，CMS静注+鞘注组的30

天死亡率更低（29%vs.56%, P<0.05），住院时长更短（29天vs.47天, P<0.05），表明CMS静注辅以鞘内注射疗效更优。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2021《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》：对于CRAB、CRPA、CRE导致的严重感染，推荐以多黏菌素为基础的两药或三药联合应用；严重耐药革兰阴性菌感染的HAP/VAP患者，推荐静脉联合雾化吸入多黏菌素类药物。雾化吸入，CMS、硫酸多黏菌素B或者硫酸多黏菌素E都是合适的，但CMS可以优先选择。对于CRO导致的颅内感染，推荐在静脉联合脑室内或鞘内注射多黏菌素类药物。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2019《多黏菌素优化使用国际共识指南》：对于CRAB、CRPA、CRE导致的严重感染，推荐以多黏菌素为基础的两药或三药联合应用，强烈推荐；怀疑或确诊广泛耐药（XDR）革兰阴性菌HAP或VAP患者，推荐多黏菌素静脉辅助雾化吸入，多黏菌素E或多黏菌素B都适合；“多重耐药（MDR）或XDR革兰阴性菌引起的脑室炎或脑膜炎患者，静脉应用多黏菌素辅助脑室/鞘内注射，更推荐CMS用于脑室内注射或鞘内注射。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2016《IDSA/ATS：成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南》：耐碳青霉烯类细菌导致的HAP/VAP：如果仅对多黏菌素类敏感，建议静脉输注多黏菌素类，同时辅以吸入CMS。备注：与硫酸多黏菌素B相比，吸入CMS有潜在药动学优势。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2018《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》：HAP/VAP具XDR-G-菌感染风险时，可联合下列药物：多黏菌素B/E或替加环素。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2018《ASCO/IDSA临床实践指南：中性粒细胞缺乏伴发发热门诊成人肿瘤患者治疗及管理》：初始经验性治疗的调整：针对CRKP感染，考虑尽早使用多黏菌素E甲磺酸钠/硫酸多黏菌素B，作为一种毒性更低，疗效更好的替代选择。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	2017《美国感染病协会（IDSA）临床实践指南：医疗保健相关脑室炎和脑膜炎的诊治》：医疗保健相关脑室炎和脑膜炎患者：当存在鲍曼不动杆菌感染时，可选方案：多黏菌素E（最常用的剂型为多黏菌素E甲磺酸钠）或多黏菌素B，静脉给药，同时辅以脑室内注射。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	2017《腹腔感染管理指南-外科感染学会修订版》：医疗保健或医院获得性腹腔内MDR-PA感染,氨基糖苷类联合多黏菌素/头孢洛芬-他唑巴坦/头孢他啶-阿维巴坦进行经验性治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况8	2020《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》：对于CRE、XDR-PA、XDR-AB引起的感染，推荐以多黏菌素为主的两药/三药联合方案。
临床指南/诊疗规范推荐情况9	2021《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识》：对泛耐药、全耐药革兰阴性杆菌引起的感染，建议联合2种或3种药物进行治疗，其中肠杆菌科细菌推荐多黏菌素+阿米卡星/替加环素；鲍曼不动杆菌推荐多黏菌素+美罗培南/替加环素；铜绿假单胞菌推荐多黏菌素+抗假单胞菌β-内酰胺类、环丙沙星或利福平。（低等级，强推荐）
临床指南/诊疗规范推荐情况10	2020《血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌（CRE）感染的诊治与防控中国专家共识》：CRE引起血流感染常用的抗菌药物包括：多黏菌素、替加环素、碳青霉烯类。

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品的有效性的描述

-

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	不良反应：已报道的不良反应涉及胃肠道、神经系统、皮肤、全身反应、实验室检查异常、呼吸系统、肾脏系统，不良反应表现有：胃肠道不适、肢体末端和舌头的刺痛感、口齿不清、头晕、眩晕、感觉异常、癫痫、全身瘙痒、荨麻疹、皮疹、发热、过敏、血尿素氮升高、肌酐升高、肌酐清除率下降、呼吸困难、呼吸暂停、肾毒性、尿量减少。禁忌：对多黏菌素E甲磺酸钠或本品中任何成份过敏者禁用。注意事项：对于肾功能正常的患者，最大给药量不能超过5mg/kg/日，药物过量可能会导致肾功能不全、肌无力和呼吸困难；本品主要经肾排泄，使用本品时宜严密观察肾毒性发生的可能；可能会出现短暂的一过性的神经系统异常；呼吸停止在接受肌肉注射多黏菌素E甲磺酸钠的患者中有报道；几乎所有抗菌药包括多黏菌素E甲磺酸钠用药后都有发生艰难梭菌相关性腹泻的报道。药物相互作用：某些其他抗菌药（氨基糖甙类和多黏菌素）有报道干扰神经肌肉接头处的神经传递，通常不应与本品同时使用；箭毒类肌肉松弛剂（如筒箭毒碱）和其他药物（包括乙醚、琥珀酰胆碱等），可增强本品的神经肌肉阻滞作用，使用本品时应慎用；头孢噻吩钠可能会加重本品所致的肾毒性，应避免与本品同时使用。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	不良反应：已报道的不良反应涉及胃肠道、神经系统、皮肤、全身反应、实验室检查异常、呼吸系统、肾脏系统，不良反应表现有：胃肠道不适、肢体末端和舌头的刺痛感、口齿不清、头晕、眩晕、感觉异常、癫痫、全身瘙痒、荨麻疹、

皮疹、发热、过敏、血尿素氮升高、肌酐升高、肌酐清除率下降、呼吸困难、呼吸暂停、肾毒性、尿量减少。禁忌：对多黏菌素E甲磺酸钠或本品中任何成份过敏者禁用。注意事项：对于肾功能正常的患者，最大给药量不能超过5mg/kg/日，药物过量可能会导致肾功能不全、肌无力和呼吸困难；本品主要经肾排泄，使用本品时宜严密观察肾毒性发生的可能；可能会出现短暂的一过性的神经系统异常；呼吸停止在接受肌肉注射多黏菌素E甲磺酸钠的患者中有报道；几乎所有抗菌药包括多黏菌素E甲磺酸钠用药后都有发生艰难梭菌相关性腹泻的报道。药物相互作用：某些其他抗菌药（氨基糖甙类和多黏菌素）有报道干扰神经肌肉接头处的神经传递，通常不应与本品同时使用；箭毒类肌肉松弛剂（如筒箭毒碱）和其他药物（包括乙醚、琥珀酰胆碱等），可增强本品的神经肌肉阻滞作用，使用本品时应慎用；头孢噻吩钠可能会加重本品所致的肾毒性，应避免与本品同时使用。

## 五、创新性信息

创新程度	1、多黏菌素E通过破坏细菌外膜、增加膜通透性实现杀菌；因此对生长静止期和繁殖期细菌均有杀灭作用，且是唯一具抗内毒素活性的抗生素。2、多黏菌素E甲磺酸钠因甲磺酸钠根的修饰使其急性毒性较低，安全性更高；其6号位上是亮氨酸取代基，无色素沉着不良反应。3、我司生产的CMS（天韵®）原料药从头自研，打破了国际多黏菌素原料药市场垄断局面；荣获多项发明专利，并已获得美国和欧洲出口认证。
应用创新	相比于已进入医保的另外两款多黏菌素：硫酸多黏菌素E和硫酸多黏菌素B，①唯一具有肾损患者剂量调整方案的多黏菌素；②唯一已确定儿科患者（新生儿、婴儿、儿童和青少年）的用法用量；③唯一可常温保存的多黏菌素，降低药品管理、贮存转运和使用成本，其余两款均需冷处避光保存。④多黏菌素硫酸盐肌内注射较疼痛，甲磺酸盐较大程度减轻患者疼痛感。
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	当前我国耐药形势严峻，严重威胁患者健康。研究表明，CRE所致侵袭性感染的死亡率可达40%~50%，CRAB所致感染的全因死亡率达38%~64%，MDR-PA感染组患者的死亡率高达44.6%。且国内对抗多重耐药菌可选择的治疗药物极为有限，而多黏菌素现阶段对于多重耐药革兰阴性菌可实现广覆盖，耐药率最低。
符合“保基本”原则描述	作为国内首家上市的多黏菌素E甲磺酸钠，相较于国内已上市多年、已在医保多年的硫酸多黏菌素B和硫酸多黏菌素E，单价及治疗费用均是最低，相信纳入医保后，价格会更加可及，极大减轻患者经济负担及医保基金压力。
弥补目录短板描述	临床应用的多黏菌素类药物包括多黏菌素B（硫酸盐）和多黏菌素E（甲磺酸盐、硫酸盐），硫酸多黏菌素B与硫酸多黏菌素E均已纳入医保目录多年，多黏菌素E甲磺酸钠相比于上述两类药品：①是国际应用最广泛、循证证据最充分的多黏菌素；②急性毒性、细胞毒性更低，安全性最好；③无皮肤色素沉着不良反应；④对于多重耐药革兰阴性菌引发的尿路感染具有独特优势。将本药纳入医保有助于丰富目录结构、提高患者用药可及性与可支付性。
临床管理难度描述	1、多黏菌素E甲磺酸钠的临床应用需要结合炎症指标、影像学等方面，用于有明确药敏结果的病原菌目标治疗。2、抗菌药物实行分级管理，目前多个省份制定的抗菌药物分级管理目录中均将多黏菌素列为特殊使用级，临床应用要求严格，不存在滥用风险。