

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： 氢溴酸伏硫西汀片

企业名称： 灵北（北京）医药信息咨询有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 10:46:51	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）	氢溴酸伏硫西汀片	医保药品分类与代码	XN06AXF704A001010278996
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	5mg, 10mg, 20mg (以C18H22N2S计)	上市许可持有人	H. Lundbeck 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	本品用于治疗成人抑郁症		
说明书用法用量	本品应口服给药，可以与食物同服或空腹服用。本品初始剂量和推荐剂量均为10mg，每日一次。根据患者个体反应进行调整，剂量可增加至最大20mg，每日一次，或最低可降低至5mg，每日一次。		
说明书中联合用药规定	禁止将本品与不可逆性非选择性MAOIs联用；禁止将本品与可逆性、选择性MAO-A抑制剂（例如吗氯贝胺）联用；禁止与弱可逆性、非选择性MAOIs（例如抗生素利奈唑胺）联用。		
中国大陆首次上市时间	2017-11		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2013-09
注册证号/批准文号	H20170383;H20170384; H20170382;国药准字HJ20202001	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
度洛西汀	是

参照药品选择理由：多个大型国际多中心临床试验均选择度洛西汀作为参照药品，度洛西汀在丹麦，意大利2个国家被当作上市评价和医保准入评价的参照药品。复旦大学发表的《伏硫西汀治疗抑郁症的药物经济学评价》选择度洛西汀作为对照药。

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	文拉法辛
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	在第6周的MADRS总分与基线的平均变化上, 与安慰剂组 (n=105) 相比, 治疗组的平均差异为5.9 (5 mg, n=108)和5.7 (10 mg, n=100), 差异有统计学意义($p<0.0001$, LOCF)。
试验类型2	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
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	1、与安慰剂相比, 伏硫西汀5、10和20mg/天的MADRS总分显著下降(分别为 Δ - 2.27, Δ -3.57, Δ - 4.57; $p<0.01$)。2、伏硫西汀10和20mg/天与MADRS量表的10个单项评分显著降低均有关。3、与安慰剂相比, 伏硫西汀治疗的有效率和治愈率显著提高。
试验类型3	系统评价或荟萃分析
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	1、平均MADRS总分(7个标准差)从维持治疗开始时的 17.1 ± 10.2 分改善至52周时的 7.6 ± 8.2 分(观察病例[OC])或 10.3 ± 9.9 分(末次观察值结转[LOCF]), HAM-A总分均值由 11.3 ± 6.9 改善至 6.0 ± 6.0 (OC)或 7.5 ± 6.7 (LOCF), CGI-S总分均值由 3.11 ± 1.20 改善至 1.94 ± 1.08 (OC)或 2.27 ± 1.26 (LOCF)。
试验类型4	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	文拉法辛
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	1、在第8周的主要疗效终点, 伏硫西汀非劣效性被确定, 差异为-1.2 个MADRS评分(95% CI: 3.0至0.6)。MADRS总分降低: 从基线 32.3 ± 4.6 到 13.6 ± 9.6 (伏硫西汀, n= 209)和从基线 32.3 ± 4.5 到 14.8 ± 10.4 (文拉法辛缓释剂: n= 215) (FAS, LOCF)。
试验类型5	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	安慰剂
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	1、伏硫西汀在DSST ($P<0.05$)、PDQ ($P<0.01$)、CGI-I ($P<0.001$)、MADRS ($P<0.05$)、UPSA ($P<0.001$)方面均优于安慰剂。2、路径分析表明, 伏硫西汀的认知获益主要是直接治疗效果, 而非经由减轻抑郁症状获得。3、度洛西汀在DSST或UPSA上与安慰剂无显著差异, 但在PDQ、CGI-I和MADRS上优于安慰剂。
试验类型6	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指	1、在预设的主要疗效分析中, 伏硫西汀的两种剂量均明显优于安慰剂, 复合认知评分与安慰剂治疗的平均差异为0.36(伏

标改善情况	硫西汀10mg, $p < 0.0001$)和0.33(伏硫西汀20mg, $p < 0.0001$)。 2、与安慰剂相比,伏硫西汀在大多数次要终点和患者报告的主观认知测量方面都有显著改善。
试验类型7	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	不同的抗抑郁药物
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	1、与安慰剂相比,伏硫西汀是唯一一种改善认知功能障碍(使用DSST评估)的抗抑郁药(标准化差异:0.325(95% CI=0.120; 0.529, $P = .009$))。 2、与其他抗抑郁药物相比,伏硫西汀在DSST改善上比艾司西酞普兰、去甲阿米替林、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药在统计学上更有效。
试验类型8	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
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	与安慰剂($n = 911$)相比,伏硫西汀改善了SDS总分(伏硫西汀5 mg, $n = 564$, 较基线变化vs安慰剂 $[\Delta] -0.24$, $p = NS$; 10 mg, $n = 445$, $\Delta -1.68$, $p \leq .001$; 15mg, $n = 204$, $\Delta -0.91$, $p = NS$; 20mg, $n = 340$, $\Delta -1.94$, $p \leq .01$)。
试验类型9	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿戈美拉汀
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	1、伏硫西汀($n=252$)不劣于且优于阿戈美拉汀($n=241$) (2.2 MADRS 评分, $p < 0.01$)。 2、伏硫西汀在如下方面也获得显著优势,包括第8周和第12周的有效率和治愈率;在第4周评估的MADRS, Hamilton焦虑评分量表,临床整体印象, Sheehan残疾量表和EuroQol 5维度评分;第8周的工作受限问卷,第8周和第12周的抑郁和家庭功能量表。
试验类型10	真实世界数据
试验对照药品	- CHINA HEALTHCARE SECURITY
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	在中国真实世界研究过程中,所有终点指标均有统计学上显著提升,并且贯穿整个研究。SDS总分从基线到24周减少8.7,HAM-D17从基线到24周下降12.0,PHQ-9从基线到24周减少8.1,PDQ-D从基线到24周下降15.2,以及GAD-7从基线到24周减少6.2。超过一半(57.1%)的患者在接受伏硫西汀治疗6个月后症状缓解。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国《精神障碍诊疗规范(2020版)》以伏硫西汀为代表的多模式抗抑郁药是抑郁症治疗的常用药物,伏硫西汀可提高脑内5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、谷氨酸能神经元的神经传递功能,产生抗抑郁疗效,还可改善认知症状。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《2016加拿大情绪和焦虑治疗网络成人抑郁症管理临床指南》推荐伏硫西汀用于成人抑郁症患者一线治疗(1级证据),使用剂量10-20mg;对于伴认知功能损害的抑郁患者,推荐使用伏硫西汀治疗(1级证据),而其他抗抑郁药物的疗效证据有限。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2020澳大利亚与新西兰皇家精神科医师学会心境障碍临床实践指南》推荐伏硫西汀等七种抗抑郁药作为抗抑郁治疗首选药物,其中伏硫西汀推荐用于以认知症状(学习、记忆、决策)为突出症状的抑郁患者。
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	经专家咨询会讨论认为:本品在国外进行了多个大型的国际多中心临床试验,给药剂量5mg-20mg,结果表明10mg和20mg均有效;美国因为其相关法规的特殊要求,仅承认北美的数据认为20mg有效;而欧盟是根据全球汇总的数据,证明本品10mg是具有改善抑郁病情的疗效;本品在中国完成的临床试验应用了10mg,结果表明本品非劣于阳性对照药文拉法新;综合本品全球和中国受试者完成的临床试验,可以支持本品10mg用于中国抑郁患者的安全有效性,但鉴于中国

受试者未应用过 20mg 的剂量，故中国抑郁患者应用本品 20mg 的安全性尚不明确。申报单位对非劣效性临界值的确定，理由合理、充分，予以认可。对于本品的有效性申报单位提交了三项上市后研究及研究 13926A 予以证实，审评后认可以上试验结果。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	本品最常见的不良反应是恶心。根据临床试验信息和上市后的经验，常见的不良反应有梦境异常，头晕，腹泻，便秘，呕吐和瘙痒（包括全身瘙痒）；偶见的不良反应有潮红和盗汗；罕见的不良反应有瞳孔散大（可能导致急性闭角型青光眼）；未知的不良反应有过敏反应，低钠血症，失眠，激越、攻击，5-羟色胺综合征，出血（包括血肿，瘀斑，鼻衄，胃肠道或阴道出血），血管性水肿，荨麻疹和皮疹。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	-

五、创新性信息

创新程度	本品具有创新的多模式作用机制。被纳入了“第十四批优先审评程序药品注册申请”，属于“与现有治疗手段相比具有明显治疗优势”的药品。
应用创新	口服给药，每日一次。接受本品治疗的患者停药时无需逐步减量；肾或肝功能损害：无需根据肾功能或肝功能调整剂量。不良反应少，最常见的不良反应时恶心。老年用药：对于65岁及以上的患者，本品的初始剂量为最低有效剂量每日5mg，每日一次。（详见说明书）
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	抑郁症严重影响患者的学习、工作和社会生活，成为家庭和沉重的负担。超过90%的患者出现了功能障碍，影响学习，就业和收入。伏硫西汀全新多模式作用机制全面改善情感、认知和躯体症状，使患者回归家庭社会。
符合“保基本”原则描述	相对于抑郁症未满足的临床需求和其所带来的严重社会及经济负担，将伏硫西汀纳入医保目录的整体获益将远大于对医保基金的影响，且伏硫西汀无需联合用药，不会增加额外的基金负担。且对目录内日均治疗费用较高的药品形成替代作用，将整体上带动抑郁症治疗费用的降低，节省医保基金支出。
弥补目录短板描述	伏硫西汀是第一个，也是唯一一个在产品说明书中加入其对认知症状疗效数据的新型抗抑郁药物。其对认知症状持续改善，提升整体功能并提高生命质量弥补目录中抗抑郁药品的短板。
临床管理难度描述	与其他抑郁产品说明书相比较，伏硫西汀时安全性最好的抗抑郁药，患者停药无需逐步减量。目前没有其他适应症在研或已发表的研究，不会滥用和超适应症使用。患者主观性滥用精神疾病药物的可能性极低。