

# 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： 他克莫司颗粒

企业名称： 安斯泰来制药（中国）有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 12:05:27	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）	他克莫司颗粒	医保药品分类与代码	XD11AXT002N001010179406
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	0.2mg, 1mg	上市许可持有人	Astellas Pharma Europe 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	预防儿童肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应。治疗儿童肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。		
说明书用法用量	本品为每日两次给药的他克莫司颗粒剂。预防儿童肝移植排斥反应：本品口服初始剂量应为0.15-0.30 mg/kg/天，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续24小时静脉滴注，剂量为0.05 mg/kg/天。预防儿童肾移植排斥反应：本品口服初始剂量应为0.15-0.30 mg/kg/天，分两次口服（如早晨和晚上）。如不能口服给药，则连续24小时静脉滴注，剂量为0.1mg/kg/天。详见说明书。		
说明书中联合用药规定	本品与潜在相互作用的药物尤其是强CYP3A4抑制剂或CYP3A4诱导剂合用时，应监测他克莫司血药浓度，适时调整剂量以维持相似的暴露量。其他联合用药规定详见说明书。		
中国大陆首次上市时间	2020-08		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2001-07
注册证号/批准文号	国药准字HJ20200033，国药准字HJ20200034	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）急救抢救、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0.8m<sup>2</sup>。
  - 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
他克莫司胶囊	是

参照药品选择理由：他克莫司胶囊为医保目录内产品，与本品都涵盖儿童移植适应症，用法相同。

### 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	环孢素微乳剂
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	185例儿童肝移植受者按照1:1随机进入他克莫司颗粒组（n=93，他克莫司颗粒+激素）或者环孢素微乳剂组（n=92，环孢素微乳剂+激素+硫唑嘌呤）。研究结果表明，他克莫司颗粒组12个月经活证实的无急性排斥反应存活率显著高于环孢素微乳剂组（55.5% vs 40.2%）；而且，他克莫司颗粒组治疗结束时经活证实的无激素抵抗性急性排斥反应存活率显著高于环孢素微乳剂组（94.0% vs 70.4%）。
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	实验共纳入52例初次接受肝、肾、心脏移植的儿童受者。首次给药和稳态时，儿童移植受者给予他克莫司颗粒后约1小时全血他克莫司浓度即达到峰值；稳态时，肝移植儿童受者每个给药间隔的平均AUC水平为195hour*ng/mL，肾移植受者为208hour*ng/mL；首次给予他克莫司颗粒及达到稳态时，全血他克莫司AUC水平与谷浓度强相关（泊松系数： $r=0.81$ （首次给药后） $r=0.87$ （稳态时））。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2009年《KDIGO肾移植受者管理临床实践指南》他克莫司推荐如下，推荐强度分1级recommend、2级suggest或未分级，证据质量分AHigh、BModerate、CLow或DVery low
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年1月发表的《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》中，关于他克莫司颗粒有如下推荐：他克莫司颗粒适用于儿童受者，也适用于吞咽困难或需精准剂量调整的成人受者。用于器官移植适应症的他克莫司有注射液、口服液、胶囊、片剂、缓释胶囊、缓释片剂和颗粒剂等剂型，应根据受者治疗需要和药品保障情况选择。
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	本品申请的儿童肝肾移植适应症已在海外进行了临床试验并获批。申请人提供了他克莫司胶囊剂和颗粒剂用于儿童肝肾移植的国外上市临床研究数据。在欧洲儿童肝移植患者中开展的颗粒剂III期试验FG-506-01-13为他克莫司颗粒用于儿童肝移植提供了关键疗效数据。在欧洲儿童肾移植患者中开展的胶囊剂III期研究FG 506-02-03为他克莫司胶囊用于儿童肾移植提供了关键疗效数据。日本胶囊剂和颗粒剂转换研究显示两种剂型的PK以及疗效无显著差异，可以为颗粒剂桥接胶囊剂临床数据提供支持。

### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	由于患者的基础疾病和同时使用多种药物，通常很难确立与免疫抑制剂相关的不良反应。最常报告的不良反应（发生率>10%）为震颤、肾损害、各种高血糖状况、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠，详见说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	目前的累积数据和公司核心安全数据保持一致，他克莫司的获益-风险特征保持有利。各国家或地区监管部门未发布任何黑框警告或撤市信息。中国说明书用法用量中，详细记录了本品用量及与他克莫司其他剂型间的转换事宜。最常报告的不良反应（发生率>10%）为震颤、肾损害、各种高血糖状况、糖尿病、高钾血症、感染、高血压和失眠。跟环孢素微乳剂组相比，他克莫司颗粒组容貌方面的副作用（多毛、牙龈增生）发生率更低（多毛，1% vs 28%， $p<0.0001$ ；牙龈增生，1% vs 9%， $p=0.0182$ ）；两组之间的其他不良反应发生率相似。

### 五、创新性信息

创新程度	2018年本品获得CDE优先评审和免临床资格。2019年纳入NHC《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》。他克莫司颗粒是目前国内唯一获批的专用于儿童肝肾移植的免疫抑制剂，作为创新的颗粒剂，本品兼具儿童适宜的最小规格（0.2mg）和良好的口感，有效填补了临床空白。
------	---

应用创新	目前国内儿童移植以肝为主，80%的肝移植儿童为3岁以下，创新的颗粒剂型和混悬液满足了低龄儿童患者用药需求，提高患者依从性。他克莫司是狭窄治疗指数药物，浓度过低可导致免疫抑制不足引起排斥反应；浓度过高则导致不良事件的发生。随着儿童患者的生长发育和体重增长，经常需要调整药物剂量，本品利于儿童精准给药，提高儿童患者的服药依从性和长期存活。口感较好（甜味）更贴近低龄儿童的口感，利于提高患者的服药适宜性。
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	中国是全世界儿童肝移植年开展例数最多的国家。以胆道闭锁、遗传代谢性疾病为主的3岁以下婴幼儿逐渐成为国内儿童肝移植手术最主要的受者群体。如果不及时治疗，多数胆道闭锁病人将在一年内因为肝功能衰竭而死亡，而肝移植是其最终治疗手段。
符合“保基本”原则描述	儿童移植受者是特殊的用药群体，需要更精准地用药。目前可开展儿童器官移植的医院极少，配备本品的医院数量更少，患者购药困难。进入医保后将能迅速提高患者可及性，降低患者负担。
弥补目录短板描述	他克莫司作为NTI类药物，且儿童移植受者药代动力学与成人差异较大，用药依从性较差，易导致急性排斥反应，同时受到服药便利性、药物味道等多种因素的影响。目前，目录内尚未存在专用于儿童移植受者的免疫抑制剂型。
临床管理难度描述	本品属于特药范围，处方管理严格，人群及适应症定义明确，便于临床用药管理，降低超说明书滥用风险。



中国医疗保障  
CHINA HEALTHCARE SECURITY