

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： 拉考沙胺注射液

企业名称： 江西青峰药业有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 15:49:22	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）	拉考沙胺注射液	医保药品分类与代码	XN03AXL371B002010105337
药品类别	西药	是否为独家	否
说明书全部注册规格	20ml:0.2g	上市许可持有人	江西青峰药业有限公司
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4岁及以上癫痫患者部分性发作的联合治疗。		
说明书用法用量	拉考沙胺的治疗可以从口服或静脉注射开始给药。当口服给药不可行时，本品注射液是患者的一种替代给药选择。拉考沙胺静脉注射治疗的总持续时间由医生酌情决定；口服与静脉给药之间可以直接进行转换，无需剂量调整。应维持每日总剂量和每日二次给药。本品须每日使用二次（通常为早上一次，晚上一次）。1.成人（17岁及以上）推荐起始剂量为每次50mg、每日二次，一周后应增加至每次100mg、每日二次的初始治疗剂量。基于疗效和耐受性，可每周增加维持剂量，每次增加50mg，每日二次（每周增加100mg），直至增至最高推荐日剂量400mg（每次200mg、每日二次）。采用负荷剂量开始拉考沙胺治疗，本品治疗的起始剂量也可以为200mg单次负荷剂量，约12小时后采用每次100mg、每日二次（200mg/日）维持剂量方案。2.4岁及以上儿童和青少年人群 体重 ≥ 50 kg的青少年和儿童 体重为 ≥ 50 kg的青少年和儿童的剂量与成人患者相同（请参照成人推荐剂量）。体重 < 50 kg的青少年和儿童 推荐的起始剂量为2 mg/kg/日，一周后应增加至初始治疗剂量4 mg/kg/日。基于疗效和耐受性，可每周增加维持剂量，每次增加2 mg/kg/日。逐步调整剂量直到获得最佳疗效。体重 ≥ 11 kg且 < 30 kg的儿童，由于清除率较成人增加，推荐的最大剂量不超过12 mg/kg/日。对于体重为 ≥ 30 kg，但 < 50 kg的儿童，推荐的最大剂量为8 mg/kg/日。本品推荐静脉滴注，每次输注持续时间为30至60分钟；但在必要时，最快输注持续时间可以为15分钟。每次输注剂量 > 200 mg时（即 > 400 mg/日时），输注持续时间不宜少于30分钟。本品静脉内给药可以无需进一步稀释，也可以用0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸林格注射液进行稀释。其他相关内容：如特殊人群用药、停药、使用方法等详见说明书。		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2019-12		
全球首个上市国家/地区	欧盟	全球首次上市时间	2008-08
注册证号/批准文号	YBH11762020/国药准字H20203549	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0.8m²。

② 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
注射用丙戊酸钠（德巴金）	是

参照药品选择理由：注射用丙戊酸钠（德巴金）于2000年由赛诺菲公司在中国上市，近20年来是临床使用最广的抗癫痫注射剂，2021年该品类销售额市场占有率达88%（米内数据），目前是临床治疗癫痫的一线药物。

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	一项在中国和日本进行的RCT研究，入组548例癫痫患者，随机分为安慰剂组、拉考沙胺200mg/d组、400mg/d组 1.从基线到维持期每28天癫痫发作频率下降的中位数分别1.22、3.33和4.50 2.维持治疗期拉考沙胺200mg/d和400mg/d组每28天癫痫发作频率相比安慰剂组显著下降了29.4%和39.6%（P<0.001） 3.拉考沙胺治疗组观察到更高的应答率和无发作率。
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	拉考沙胺片
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	一项开放性多中心研究，入组160名癫痫患者，评估拉考沙胺30、15、10分钟静脉输注的安全耐受性 1.大多数患者生命体征、体格和神经系统检查结果都在正常范围内。2.血药浓度与每日给药剂量成正比，不同组之间相似。3.心率和血压的综合评估显示，输注时间对这些参数基本无影响。4.不良事件严重程度和发生率不会随着输注时间的缩短而增加。
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	其他
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	研究共评估了522次癫痫持续状态（SE）发作，其中包括486例成人和36例儿童及青少年发作，拉考沙胺（LCM）的总体效力为57%。LCM 对非惊厥性57%和全面痉挛性61%，SE的效力相似，对局灶运动性SE的总体有效率高达92%。LCM 的优势在于没有潜在的药物相互作用，并且在紧急情况需迅速增加剂量时可静脉使用。
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	卡马西平
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	635例患者随机分为拉考沙胺（LCM）组和卡马西平(CBZ)组 1.无癫痫发作：LCM为90%，CBZ为91%。2.不良反应的比较：突发严重AE，LCM为7%，CBZ为10%。在≥65岁亚组中，拉考沙胺组AE发生率为35%，比卡马西平组53%少。3.LCM因不良事件的停药率为11%，CBZ则为16%。4.结论：疗效方面拉考沙胺不劣于卡马西平，安全性更好。
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	拉考沙胺片
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	拉考沙胺注射液与拉考沙胺片60分钟静脉滴注的生物等效性分析, C _{max} 的几何均值比值为 110.97%; AUC _{0-t} 的几何均值比值为 103.73%; AUC _{0-∞} 的几何均值比值为 103.99%。30分钟静脉滴注的生物等效性分析, C _{max} 的几何均值比值为 120.52%, AUC _{0-t} 的几何均值比值为 103.36%, AUC _{0-∞} 的几何均值比值为 103.40%。两药物生物等效。
试验类型6	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	试验共随机分为: 200mg/d低剂量、400mg/d高剂量、安慰剂三组: 1.维持期平均4周发作频率较基线期的变化: 低、高剂量、安慰剂三组减少的中位数分别为 14.26%、42.25%、17.48%(P=0.0012) 2.低、高剂量、安慰剂三组维持期应答率分别为 45.16%、64.58%、34.41% (P=0.0001) ; 无发作天数率分别为 44%、60%、48%。
试验类型7	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	在欧洲、北美、拉丁美洲和亚太地区的114个研究中心入组306名儿童患者随机分为拉考沙胺组, 安慰剂组。1.发作频率降低的百分比: 拉考沙胺组、安慰剂组分别为51.7%和21.7%。降低了31.7% (p=0.0003) 。2.50%应答率分别为52.9%和33.3% (p= 0.0006) 。3.不良事件停药率: 拉考沙胺4.1%; 安慰剂5.8%。
试验类型8	非RCT队列研究
试验对照药品	拉考沙胺片
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	100名患者入组, 分为200 mg/天组, 300 mg/天组, 400 mg/天组。大多数治疗期间的不良事件 (TEAE) 发生在输注后4小时内; TEAE包括头晕、嗜睡和恶心, 7名患者因此退出试验。基线后心电图、临床实验室参数或生命体征未观察到临床意义的变化。单次静脉注射负荷剂量可达到接近稳态的血药浓度。这支持了快速启动拉考沙胺注射液辅助治疗的可行性。

CHINA HEALTHCARE SECURITY

临床指南/诊疗规范推荐情况1	1, 英国国家卫生与临床优化研究所 (NUCE) 指南 2020年 儿童、青少年和成人新诊断局灶性癫痫的单药治疗, 儿童、青少年和成人难治性局灶性癫痫的添加治疗;
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2, 美国神经学学会和美国癫痫学会 (AAN/AES) 实践指南 2018年 在成人耐药性局灶性癫痫治疗中, 循证医学证据为B级; 在四岁以上儿童新诊断和耐药性局灶性癫痫治疗中, 也具有明确疗效;
临床指南/诊疗规范推荐情况3	3, 苏格兰校际指南网络(SIGN)指南 2015年 用于局灶性癫痫的添加治疗, B级推荐静脉用于确定性癫痫持续状态的治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况4	4, 香港癫痫指南 2017年 联合用药有效控制癫痫发作, 循证医学证据达甲级水平; 单药治疗疗效好, 安全性高, 循证医学证据达乙级水平
临床指南/诊疗规范推荐情况5	5, 美国神经危重症护理协会癫痫持续状态评估和管理指南 2012年 难治性癫痫持续状态治疗, IIb级证据, C级推荐
临床指南/诊疗规范推荐情况6	6, 比利时成人和儿童癫痫治疗推荐 2020年 4岁及以上癫痫患者局灶性发作的添加治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况7	7, 韩国神经肿瘤学会(KSNO)脑肿瘤抗癫痫药物使用指南 2021年 拉考沙胺单药或添加治疗都能有效控制脑肿瘤患者癫痫发作, 耐受性好, 药物间相互作用少, 对接受化疗的脑肿瘤患者更安全;
临床指南/诊疗规范推荐情况8	8, 成人弥漫性胶质瘤相关癫痫诊断与治疗临床指南 2019年 在胶质瘤相关癫痫 (GRE) 治疗中, 拉考沙胺具有更强的疗效和更少的副作用, 其他抗癫痫药物治疗失败或不能耐受时, 可以尝试使用拉考沙胺

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

无

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	不良反应：本品治疗组最常报告的不良反应为头晕、头痛、恶心和复视。这些不良反应通常为轻至中度。一些反应与剂量相关，且减少剂量后能够缓解，发生率和严重程度随时间延长而下降。拉考沙胺治疗用于4岁及以上儿童时，其安全性特征与在成人中观察到的安全性特征一致。药物禁忌：对本品有效成份或本品中任一辅料过敏者禁用。已知有II度或III度房室传导阻滞者禁用。注意事项：临床研究中曾观察到使用拉考沙胺后出现剂量相关的PR间期延长。拉考沙胺应慎用于已知有传导问题、重度心脏疾病的患者（例如心肌梗塞或心脏衰竭）、老年患者、或与已知可引起PR间期延长的产品联合使用。药物相互作用：本品应慎用于接受已知可引起PR间期延长药物（例如卡马西平、拉莫三嗪、艾司利卡西平、普瑞巴林）治疗的患者，以及接受I类抗心律失常药物治疗的患者。然而，临床试验亚组分析未发现接受卡马西平或拉莫三嗪合并给药的患者出现PR间期延长的幅度增加。多项研究数据总体提示，拉考沙胺抑制或诱导CYP2C19和CYP3A4的程度没有临床意义，拉考沙胺发生药物相互作用的可能性较低。其他安全性信息，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	拉考沙胺注射液，自上市以来，未收到过主动上报的ADR信息。安全性研究结果：在拉考沙胺上市前的临床多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床试验研究中，其低、高剂量组、安慰剂组不良事件发生率分别为19.39%、37.76%、14.00%。本品治疗组最常报告的不良反应为头晕、头痛、恶心和复视。这些反应通常为1级至2级。

五、创新性信息

创新程度	机制创新：拉考沙胺拥有唯一的钠离子慢失活机制，通过选择性促进钠通道缓慢失活，从而终止癫痫发作时的长时、高频放电。其对钠离子通道慢失活的选择性比卡马西平高40-50倍，强效终止癫痫发作期间的长时、高频放电，而对正常状态下脑部的短时、高频放电几乎无影响，对正常脑功能影响小。合成工艺创新：2021年青峰药业《合成拉考沙胺的新方法》专利荣获第23届中国专利优秀奖！为高质量的批量生产提供保证。
应用创新	本品适用于4岁及以上癫痫患者，老年患者不需要降低剂量，轻中度肾功能受损患者不需要调整剂量，对合并肝病的癫痫患者推荐为一线选择。本品不诱导或抑制肝酶，与临床常用药物（其他抗癫痫药，抗凝药，降压药，降糖药，抗生素等）无药物相互作用，患者依从性好；一级药代动力学，无需药物浓度监测，静脉滴注两次/日（紧急情况可以不稀释使用），与本品口服剂型等效转换，方便序贯治疗，减少输液泵成本，医护成本及实验室检测成本。
传承性（仅中成药填写）	无

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	癫痫急性发作是神经科第二大急症，其中癫痫持续状态发病率为10.3~41.0/10万，死亡率高达20%，危害性高；癫痫急性发作可直接引起的脑功能损害，会导致更高的意外伤害和致死率，如不能快速控制发作，给患者个人、家庭和社会带来更严重影响，将会占用更多医疗资源；
符合“保基本”原则描述	安全性好，满足儿童，女性，老年患者的治疗需求；强效控制发作，减少其他抗癫痫药物使用，避免副作用，使综合治疗成本降低，参保人员可以承担并获益；当患者不能口服应用时，如癫痫急性发作，注射剂是必需的药物。
弥补目录短板描述	癫痫发病机制复杂，癫痫综合征多达几十种，超过30%患者在现有机制的药品治疗下无法控制发作，需要更多新机制的药物；中国静脉用抗癫痫药物共3种，拉考沙胺注射液是最新一代，唯一未纳入医保的药品。既往20余年，注射用丙戊酸钠是唯一被广泛使用的抗癫痫注射液，帮助了众多患者。近年来，丙戊酸钠说明书上增加了肝毒性、致畸性、急性胰腺炎等黑框警告，临床亟需新机制及更安全的药品补充。
临床管理难度描述	拉考沙胺注射液每天2次给药，而注射用丙戊酸钠需要24小时持续给药，或者一天4次给药。拉考沙胺使用更加便捷。拉考沙胺注射液不需要血药浓度及肝功能监测，而注射用丙戊酸钠要求监测血药浓度及肝功能，增加了临床管理难度。药品适应症明确，临床诊断癫痫以临床症状及脑电检查为依据，不易误诊，从而不易发生临床滥用及超说明书使用风险，经办审核简单明确。