

2023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：注射用头孢他啶阿维巴坦

企业名称：齐鲁制药有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-14 16:37:59	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因,单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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,且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023年6月30日前经国家药监部门批准上市,说明书适应症或功能主治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)	注射用头孢他啶阿维巴坦	医保药品分类与代码	XJ01DDT188B001010104021
药品类别	西药	是否为独家	否
药品注册分类	化药4类		
核心专利类型1	制备专利	核心专利权期限届满日1	2036-03
核心专利类型1	制备专利	核心专利权期限届满日1	2036-03
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	2.5g(头孢他啶2.0g与阿维巴坦0.5g)		
上市许可持有人(授权企业)	齐鲁制药有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	1、复杂性腹腔内感染(cIAI):本品适用于联合甲硝唑治疗18岁及以上患者中由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的复杂性腹腔内感染:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌复合体和铜绿假单胞菌。2、医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎(HAP/VAP):本品适用于治疗18岁及以上患者中由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎:肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、粘质沙雷菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌。3、在治疗方案选择有限的成人患者中治疗由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的感染:肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌。本适应症是基于头孢他啶单独用药经验以及对头孢他啶/阿维巴坦的药代动力学-药效学关系的分析。具有丰富治疗感染性疾病经验的医生方可使用本品用于本适应症的治疗。为了减少耐药细菌的出现并维持本品及其他抗菌药物的有效性,本品仅适用于治疗确诊或高度怀疑由敏感细菌所致的。		
说明书用法用量	1、肌酐清除率 $\geq 50\text{ml}/\text{min}$ 患者推荐的静脉给药剂量:复杂性腹腔内感染[与甲硝唑联用]2.5g q8h,医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎2.5g q8h,治疗方案选择有限的成人患者中需氧型革兰阴性菌引起的感染2.5g q8h。以上输注时间均为2h(详见完整说明书)2、特殊人群:老年人无需调整剂量;轻度肾功能损伤患者无需调整剂量($50\text{ml}/\text{min} < e\text{CrCL} \leq 80\text{ml}/\text{min}$);肝功能损伤患者无需调整剂量;尚未确立在18岁以下儿童及青少年中的有效性和安全性3、 $e\text{CrCL} \leq 50\text{ml}/\text{min}$ 患者的推荐剂量调整,对于肾功能处于变化的患者中,应至少每天监测CrCL,并相应地调整本品剂量(详见完整说明书)。		
所治疗疾病基本情况	随着广谱抗菌剂的广泛应用,多重耐药革兰阴性菌,尤其是耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的分离率不断升高。CRE感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和(或)长期反复使用广谱抗菌药物的患者,预后差,尤其是CRE血流感染患者,其病死率高达50%以上。此外,由于CRE菌株通常还携带对其他抗菌药物耐药的基因,对抗菌药物呈现广泛耐药甚至全耐药,临床抗感染治疗药物选择有限。		
中国大陆首次上市时间	2019-05	注册证号/批准文号	国药准字H20213758
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2015-02
是否为OTC	否		

同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	同治疗领域情况：1、注射用硫酸多黏菌素B，2017年上市，医保乙类 2、注射用硫酸黏菌素，2019年上市，医保乙类 3、注射用多黏菌素E甲磺酸钠，2021年上市，医保乙类 优势：1、肠杆菌科细菌对头孢他啶/阿维巴坦的敏感率高于多黏菌素 2、G-菌对多黏菌素产生异质性耐药，导致临床效果不好，通常需要联合用药，但联合用药失败率并未降低，且增加了肾损率 3、头孢他啶/阿维巴坦的组织分布情况优于多黏菌素，可静脉应用于肺部、血流、腹腔、尿路及颅内感染，组织穿透性良好 4、头孢他啶/阿维巴坦常规剂量下PK/PD靶值达标率更高，最高为99.6% 5、头孢他啶/阿维巴坦对肝功能损伤的患者不需要调整剂量 6、多黏菌素肾毒性和神经毒性明显，影响其临床应用；多黏菌素的色素沉积不良事件需注意 7、治疗CRE感染，头孢他啶/阿维巴坦疗效与安全性优于多黏菌素E 不足：多黏菌素B很少经过肾脏代谢，无需根据肾功能差异调整剂量
企业承诺书	↓ 下载文件 承诺书-齐鲁.pdf
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 注射用头孢他啶阿维巴坦钠说明书.pdf
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	↓ 下载文件 药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 泰定平医保申报PPT含价格信息.ppt
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	↓ 下载文件 泰定平医保申报PPT不含价格信息.pptx

参照药品信息

说明：

- 1、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。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、西药：（1）慢性病用药，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。
（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周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
注射用硫酸黏菌素	是	50万单位	2200	成人常用量： 每日10万~150万单位，分2~3次静脉滴注。最大剂量不得超过每日150万单位	日均费用	10-14天	4400-6600

参照药品选择理由： 多项研究表明，黏菌素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、克雷伯杆菌等革兰阴性杆菌具有强大的抗菌活性，在临床用于治疗MDR革兰阴性菌严重的感染患者。黏菌素在我国也是临床急需的耐药菌感染治疗药物之一。

其他情况请说明： -

联系人信息

联系人	赵翔	联系电话	13270885512
-----	----	------	-------------

二、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗培南
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	该研究为头孢他啶/阿维巴坦在医院感染性肺炎（包括呼吸机相关肺炎）的成人住院患者疗效和安全性的全球多中心Phase III临床研究，来自23个国家136个研究中心的879例患者随机纳入，在临床改良意向治疗（CMITT）和CE人群在TOC访视时的临床治愈率头孢他啶/阿维巴坦不劣于美罗培南，研究结果支持头孢他啶/阿维巴坦可以作为碳青霉烯类的潜在替代药物治疗严重的革兰阴性菌引起的医院感染性肺炎。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 试验数据结果证明文件.pdf
试验类型2	实效性临床研究(PCT)
试验对照药品	黏菌素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	该研究为一项前瞻性病例对照研究，对比头孢他啶/阿维巴坦与黏菌素治疗CRE感染的疗效，研究纳入137例CRE感染患者，38例患者初始治疗选择了头孢他啶/阿维巴坦，99例初始治疗选择了黏菌素，结果显示30天全因死亡率-头孢他啶/阿维巴坦组为9%，黏菌素组为32%（ $p=0.001$ ），头孢他啶/阿维巴坦治疗有效率优于黏菌素的概率为64%（95%CL：57%-71%）。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
试验类型3	实效性临床研究(PCT)
试验对照药品	最佳可及治疗
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在美国匹兹堡大学医学中心进行的回顾性病例对照研究，对比头孢他啶/阿维巴坦与其他治疗[碳青霉烯联合氨基糖苷类、碳青霉烯联合黏菌素，或其他]在CRKP菌血症的临床结局。总共纳入109例CRKP引起的菌血症患者，头孢他啶/阿维巴坦的临床疗效和存活率显著高于其他药物治疗组（ $p=0.006$ ， $p=0.01$ ）。这一研究提示对于CRKP菌血症，头孢他啶/阿维巴坦是有效治疗选择。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
试验类型4	无对照病例研究
试验对照药品	无

试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	头孢他啶/阿维巴坦治疗患者OXA-48碳青霉烯酶肠杆菌感染的临床特征及预后：对头孢他啶/阿维巴坦治疗的OXA-48 CRE引起的感染回顾性评估，分析从感染诊断到治疗结束后90天收集的数据。头孢他啶/阿维巴坦在15例（62.5%）中被用作初始根治性治疗，在9例（37.5%）中抢救治疗。30天和90天死亡率分别为8.3%和20.8%。62.5%的在30天时达到临床治愈。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	美罗培南
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	该研究为头孢他啶/阿维巴坦在医院感染性肺炎（包括呼吸机相关肺炎）的成人住院患者疗效和安全性的全球多中心Phase III临床研究，来自23个国家136个研究中心的879例患者随机纳入，在临床改良意向治疗（CMITT）和CE人群在TOC访视时的临床治愈率头孢他啶/阿维巴坦不劣于美罗培南，研究结果支持头孢他啶/阿维巴坦可以作为碳青霉烯类的潜在替代药物治疗严重的革兰阴性菌引起的医院感染性肺炎。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #007bff; color: white; padding: 2px 5px; margin-right: 5px;">↓ 下载文件</div> <div>试验数据结果证明文件.pdf</div> </div> 
试验类型2	实效性临床研究(PCT)
试验对照药品	黏菌素
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	该研究为一项前瞻性病例对照研究，对比头孢他啶/阿维巴坦与黏菌素治疗CRE感染的疗效，研究纳入137例CRE感染患者，38例患者初始治疗选择了头孢他啶/阿维巴坦，99例初始治疗选择了黏菌素，结果显示30天全因死亡率-头孢他啶/阿维巴坦组为9%，黏菌素组为32%（ $p=0.001$ ），头孢他啶/阿维巴坦治疗有效率优于黏菌素的概率为64%（95%CL：57%-71%）。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
试验类型3	实效性临床研究(PCT)
试验对照药品	最佳可及治疗
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在美国匹兹堡大学医学中心进行的回顾性病例对照研究，对比头孢他啶/阿维巴坦与其他治疗[碳青霉烯联合氨基糖苷类、碳青霉烯联合黏菌素，或其他]在CRKP菌血症的临床结局。总共纳入109例CRKP引起的菌血症患者，头孢他啶/阿维巴坦的临床疗效和存活率显著高于其他药物治疗组（ $p=0.006$ ， $p=0.01$ ）。这一研究提示对于CRKP菌血症，头孢他啶/阿维巴坦是有效治疗选择。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
试验类型4	无对照病例研究

试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	头孢他啶/阿维巴坦治疗患者OXA-48碳青霉烯酶肠杆菌感染的临床特征及预后：对头孢他啶/阿维巴坦治疗的OXA-48 CRE引起的感染回顾性评估，分析从感染诊断到治疗结束后90天收集的数据。头孢他啶/阿维巴坦在15例（62.5%）中被用作初始根治性治疗，在9例（37.5%）中抢救治疗。30天和90天死亡率分别为8.3%和20.8%。62.5%的在30天时达到临床治愈。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2022 IDSA ESBL-E/CRE/DTR-PA指南：头孢他啶-阿维巴坦作为CRE及DTR-PA引起的肾盂肾炎、cUTI和尿路外感染首选治疗方案之一，也是MDR-PA感染的首选抗生素方案之一
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 IDSA2022指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2021 热病：桑福德抗微生物治疗指南 一线推荐：产 ESBL 肠杆菌引起的肺/支气管/肺炎，且碳青霉烯类耐药患者；复杂性尿路感染患者（MDR革兰阳性菌风险 $\geq 20\%$ ）；严重危及生命的继发性腹膜炎、直肠周围脓肿的 ICU 患者；产碳青霉烯酶的克雷伯菌所致菌血症患者。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 热病50原版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	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：针对我国流行的碳青霉烯酶（主要是KPC酶），推荐头孢他啶阿维巴坦用于治疗CRE所致的HAP/VAP的治疗。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 中国医院2018指南节选.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2022 IDSA ESBL-E/CRE/DTR-PA指南：头孢他啶-阿维巴坦作为CRE及DTR-PA引起的肾盂肾炎、cUTI和尿路外感染首选治疗方案之一，也是MDR-PA感染的首选抗生素方案之一
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 IDSA2022指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2021 热病：桑福德抗微生物治疗指南 一线推荐：产 ESBL 肠杆菌引起的肺/支气管/肺炎，且碳青霉烯类耐药患者；复杂性尿路感染患者（MDR革兰阳性菌风险 $\geq 20\%$ ）；严重危及生命的继发性腹膜炎、直肠周围脓肿的 ICU 患者；产碳青霉烯酶的克雷伯菌所致菌血症患者。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 热病50原版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	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：针对我国流行的碳青霉烯酶（主要是KPC酶），推荐头孢他啶阿维巴坦用于治疗CRE所致的HAP/VAP的治疗。

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	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-
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	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-

三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	不良反应：很常见（≥ 1/10）的不良反应包括直接库姆斯试验阳性；常见（≥ 1/100 且 < 1/10）的不良反应包括念珠菌病、头痛、头晕、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等。用药禁忌：对活性物质或本品中的任何辅料过敏者；对头孢菌素类抗菌药物过敏者；对其他类型β-内酰胺类抗菌药物的严重超敏者。注意事项：1、超敏反应已明确β-内酰胺类抗菌药物之间存在交叉过敏2、艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）：几乎所有全身用抗菌药（包括本品）均报告过CDAD 3、中枢神经系统反应：接受头孢他啶治疗的患者，特别是有肾功能损伤的患者，曾报告了癫痫发作、脑病、昏迷等4、对实验室检查的干扰：头孢他啶可干扰检测尿糖的铜还原法，导致假阳性结果，不会干扰尿糖的酶检测法。可能导致直接抗球蛋白试验结果阳性。药物相互作用：在体外，阿维巴坦对细胞色素P450酶无明显的抑制作用。临床相关浓度的阿维巴坦和头孢他啶在体外对细胞色素P450无诱导作用。在临床相关的暴露范围内，阿维巴坦和头孢他啶不会抑制主要的肾脏或肝脏转运蛋白。在体外，丙磺舒可抑制56-70%阿维巴坦的摄取，不建议同时使用本品和丙磺舒。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	在7项II期和III期临床试验中，2024例成人接受注射用头孢他啶阿维巴坦钠治疗，发生率≥5%最常见不良反应为直接库姆斯（Coombs）试验阳性、恶心和腹泻，且均为轻中度。
相关报导文献	- CHINA HEALTHCARE SECURITY

四、创新性信息

创新程度	1、全新机制：抑酶作用更强、抑酶谱更广。由头孢他啶和阿维巴坦组成的首个非β-内酰胺类的β-内酰胺酶抑制剂复合制剂，有效覆盖产ESBL、AmpC和KPC等酶的多种耐药革兰阴性菌。2、阿维巴坦的抑酶谱更广，效价比其他β-内酰胺酶抑制剂高10-100倍。阿维巴坦独特的作用机制是通过共价（缓慢可逆）结合和失活β-内酰胺酶来阻止头孢他啶的水解。
创新性证明文件	-
应用创新	1有效对抗CRE和CRPA等多重耐药菌感染，提高临床治愈率。相比现有药物，治疗CRE感染的临床反应率更高、死亡率更低、耐受性好，挽救治疗MDR非肺炎克雷伯菌感染的临床成功率高达70% 2治疗多重耐药菌感染有良好的药物经济学优势，缩短住院天数，节省住院费用，治疗CRE感染相比黏菌素具有成本-效果优势 3以原型经肾脏排泄，肝功能不全患者无需调整剂量，对肝脏药物代谢酶无明细的诱导或抑制作用
应用创新证明文件	-
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描	目前CRE分离率逐年升高，细菌耐药已成为21世纪严峻的公共卫生威胁，但临床可选治疗药物有限，且存在价格高、不
----------------	--

述	良反应发生率高、组织分布欠佳等问题，WHO已将CRE列入新抗生素研究开发优先解决的危急名单。头孢他啶阿维巴坦抗菌谱广、组织分布广，对CRE等多种耐药菌感染疗效显著，为目前对抗CRE感染提供了新选择，有效降低患者疾病负担。
符合“保基本”原则描述	泰定平®作为国内首仿，经过各类市场调查及临床医师咨询，定价仅为原研品55%，极大幅度降低患者疾病负担。与同治疗领域的注射用多黏菌素E甲磺酸钠相比，泰定平®日治疗费用仅为60%左右。
弥补目录短板描述	1目前CRE感染治疗药物有限，治疗方案仍存在问题，如不良反应发生率高、组织分布欠佳等 2头孢他啶/阿维巴坦以抗菌谱广、抗菌活性强、组织分布广、不良反应发生率低等优势，弥补了此类不足，可有效对抗CRE和MDRPA等多重耐药菌感染，提高临床治愈率 3给药简便，在不同感染类型的患者或亚组患者中的给药方案一致 4血浆蛋白结合率低，组织穿透性好，推荐给药方案下的PK/PD目标达成率 > 95%
临床管理难度描述	1、用药精准：为了减少耐药细菌的出现并维持本品及其他抗菌药物的有效性，本品仅适用于治疗确诊或高度怀疑由敏感细菌所致的感染，具有丰富治疗感染性疾病经验的医生方可用于适应症的治疗。 2、特殊使用级管理：处方审核严格，管理规范，临床滥用风险小。