

2024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： 左亚叶酸注射液

企业名称： 湖北海美纳医药科技有限
公司

申报信息

申报时间	2024-07-12 15:58:50	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024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,仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024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。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市,纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024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》《第四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》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024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》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	左亚叶酸注射液	医保药品分类与代码	XV03AFZ106B002010180537
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化学药品3类		
核心专利类型1	晶型	核心专利权期限届满日1	2041-04
核心专利类型1	晶型	核心专利权期限届满日1	2041-04
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	1ml:50mg		
上市许可持有人(授权企业)	湖北海美纳医药科技有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	1、使用高剂量甲氨蝶呤后的解救。2、减少由叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降引起的毒性。3、与5-氟尿嘧啶联用,治疗转移性结直肠癌。使用限制:本品不能用于治疗恶性贫血和维生素B12缺乏引起的巨幼红细胞性贫血,因为虽然血液学会出现缓解,但神经系统表现依然会有进展的风险。		
说明书用法用量	1、重要用药信息 本品只能用于静脉给药。严禁鞘内给药。左亚叶酸的等效剂量为亚叶酸的1/2。2、用于高剂量甲氨蝶呤后解救的推荐剂量 甲氨蝶呤的治疗方案规定了左亚叶酸解救剂量。因此最好参考甲氨蝶呤中剂量或高剂量用药方案确定左亚叶酸用法用量。左亚叶酸解救的剂量和周期首先取决于甲氨蝶呤治疗的类型和剂量,毒性症状的发生状况和个体排泄甲氨蝶呤的能力。甲氨蝶呤开始注射24小时后,开始给予左亚叶酸每6小时静脉注射7.5mg(约5mg/m ²)。至少每天1次监测血清肌酐和甲氨蝶呤水平。持续使用本品、水化治疗、碱化尿液(pH≥7)直到甲氨蝶呤浓度低于5×10 ⁻⁸ mol/L(0.05μmol)。参照表1调整剂量或延长治疗时间。表1 基于血清甲氨蝶呤和肌酐水平的本品推荐剂量 临床情况一、甲氨蝶呤消除正常;试验检查:给药后24小时,血清甲氨蝶呤水平约为10μmol,48小时约为1μmol,72小时低于0.2μmol。推荐剂量和疗程:60小时内,每6小时静脉注射7.5mg(甲氨蝶呤开始静脉注射后24小时开始用药,共用药10次)。临床情况二、甲氨蝶呤晚期消除延迟;实验室检查:给药后72小时,血清甲氨蝶呤水平高于0.2μmol,96小时高于0.05μmol。推荐剂量和疗程:持续每6小时静脉注射7.5mg,直到甲氨蝶呤水平低于0.05μmol。临床情况三、甲氨蝶呤早期消除延迟和/或有证据证明的急性肾损伤*;实验室检查:给药后24小时,血清甲氨蝶呤水平≥50μmol或48小时≥5μmol。或甲氨蝶呤给药后24小时,血清肌酐水平升高≥100%(例如,从0.5mg/dL升高到1mg/dL)。推荐剂量和疗程:每3小时静脉注射75mg,直到甲氨蝶呤水平低于1μmol;然后每3小时静脉注射7.5mg,直到甲氨蝶呤水平低于0.05μmol。*这些患者的肾损伤通常是可逆的。除了适当的本品治疗,持续水化治疗和碱化尿液,监测液体和电解质情况,直到血清甲氨蝶呤水平低于0.05μmol,肾损伤也会恢复。甲氨蝶呤消除下降或肾功能损伤 使用甲氨蝶呤后可能会出现甲氨蝶呤消除下降或肾功能损伤,虽然严重程度不及表1中所列的情况但仍具有临床意义。如果出现甲氨蝶呤相关毒性,后续疗程的本品解救治疗需延长24小时(即:84小时内共用药14次)。第三间隙积液和甲氨蝶呤消除延迟引起的其他结果第三间隙液体蓄积(即腹水、胸腔积液)、肾功能不全或水化治疗不充分会使甲氨蝶呤消除延迟。此种情况下,需增加本品剂量或延长治疗时间。3、叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降时的推荐剂量成年患者和儿童患者使用甲氨蝶呤过量后需尽快开始本品治疗,或存在甲氨蝶呤消除下降时,在甲氨蝶呤开始给药后24小时内开始本品治疗。随着甲氨蝶呤开始用药和本品开始用药之间的间隔时间延长,本品降低甲氨蝶呤毒性的作用会降低。每6小时静脉注射7.5mg本品,直到血清甲氨蝶呤水平低于5×10 ⁻⁸ mol/L(0.05μmol)。至少每24小时监测血清肌酐和甲氨蝶呤水平。当出现以下情况时,增加本品剂量到50mg/m ² ,每3小时静脉给药一次,直到甲氨蝶呤水平低于5×10 ⁻⁸ M:□和基线相比,24小		

时的血清肌酐升高 $\geq 50\%$ ； $\square 24$ 小时的甲氨蝶呤水平高于 5×10^{-6} mol/L； $\square 48$ 小时的甲氨蝶呤水平高于 9×10^{-7} mol/L。需要持续合并使用水化治疗（每天3L）和碳酸氢钠碱化尿液。调整碳酸氢盐剂量使尿液pH维持 ≥ 7 。4、与5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结直肠癌的推荐剂量该疗法有多种方案和多种剂量。下列治疗方案用于治疗成人和老年人晚期或转移性结直肠癌，并用作举例。两周方案：静脉输注100mg/m²左亚叶酸2小时以上，然后静脉推注5-氟尿嘧啶400mg/m²，随后22小时内静脉输注5-氟尿嘧啶600mg/m²。连续2天给药，在每2周的第1天和第2天进行。一周方案：静脉推注10mg/m²左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m²左亚叶酸2小时以上，在左亚叶酸静脉输注中期或结束时静脉推注5-氟尿嘧啶500mg/m²。一月方案：静脉推注10mg/m²左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m²左亚叶酸2小时以上，随后立即静脉推注5-氟尿嘧啶425或370mg/m²，连续5天。与5-氟尿嘧啶联合用药，必须根据病人情况、临床反应和5-氟尿嘧啶说明书中叙述的剂量限制毒性调整5-氟尿嘧啶剂量和治疗间隔期，无需减少左亚叶酸用量。5-氟尿嘧啶的剂量和出现不良反应时5-氟尿嘧啶剂量的调整请参阅5-氟尿嘧啶的说明书信息。由临床医生决定重复几个疗程。

所治疗疾病基本情况

成人和儿童白血病的发病机理与感染、辐射、化学、遗传等因素相关；症状及表现：发热、进行性贫血、出血倾向或骨关节疼痛等相关，大陆地区发病率为4/10万，每年新增死亡病例6万人。结直肠癌的发病机理与烟酒、遗传、饮食、慢性炎症、精神、年龄、内分泌因素等相关；症状及表现：便血、腹泻、贫血、体重减轻；大陆地区发病率65/10万，每年新增患者56万人，每年新增死亡病例29万人。

中国大陆首次上市时间

2022-04

注册号/批准文号

国药准字H20223261

该通用名全球首个上市国家/地区

英国

该通用名全球首次上市时间

2008-03

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

亚叶酸钙氯化钠注射液，2005年上市，医保目录内药品。相比之下，左亚叶酸注射液去除了亚叶酸钙氯化钠中无效且有惰性的右旋体，只保留了有效部分左旋体；左旋体用药剂量减半，对肾功能不良患者特别儿童，减轻用药风险；去除“钙离子”，无CaCO₃结晶沉淀，不会堵塞输液管，可以与5-FU同时输注，增加疗效。

企业承诺书

↓ 下载文件

企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件

左亚叶酸注射液药品最新版法定说明书.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

左亚叶酸注射液药品注册证书及附件.pdf

申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）

↓ 下载文件

左亚叶酸注射液申报含经济性2024.pptx

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

左亚叶酸注射液申报不含经济性2024.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、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。
（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)
亚叶酸钙氯化钠注射液	是	50ml:亚叶酸钙50mg与 氯化钠 0.45g	292.85	1.高剂 量甲氨 喋呤治 疗后亚 叶酸钙 “解 救”疗 法：根 据甲基 喋呤的 务药浓 度决定 亚叶酸 钙的剂 量。一 般静脉 注射甲 氨喋呤2 4小时 后，剂 量按体 表面积1 0mg/ m ² ，每6 小时1 次，共1 0次。不 要销内 注射本 品。亚 叶酸钙 使用指 导剂 量：临 床情况 实验室 检查亚 叶酸钙 剂量和 疗程甲 氨喋呤 常规消 除给药 后24小 时，血 浆甲氨 喋呤水 平大约1 0μmol, 48小时 后大约1 μmol,7 2小时后 低于0.2 μmol. 6 0小时 内，肌 注或静 脉注射1 5mg， 每6小时	次均费 用	1次用量	1757.1



中国医疗保

CHINA HEALTHCARE SECURITY

1次（在使用甲氨喋呤24小时后开始，共给药10次）。2.甲氨喋呤消除不畅或不慎超剂量使用时：一般每6小时肌注或静脉注射亚叶酸钙10mg，直到血中甲氨喋呤水平低于10-8M（0.01μmol）。

参照药品选择理由：1.两者适应症一致；2.国家医保目录已收录亚叶酸钙氯化钠注射液。

其他情况请说明：-

二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	亚叶酸钙
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	左亚叶酸组与亚叶酸钙组比较延长OS 11个月。
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 含左亚叶酸的治疗方案可有效延长患者生命周期.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	1.左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液对比，中位总生存期分别为22.9个月和11个月；无进展生存期分别为11.5个月和8.0个月。2.左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液具有生物等效性。
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 三期生物等效性研究左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液.pdf
试验类型1	其他

试验对照药品	亚叶酸钙
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	左亚叶酸组与亚叶酸钙组比较延长OS 11个月。
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 含左亚叶酸的治疗方案可有效延长患者生命周期.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	1.左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液对比，中位总生存期分别为22.9个月和11个月；无进展生存期分别为11.5个月和8.0个月。2.左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液具有生物等效性。
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 三期生物等效性研究左亚叶酸注射液与左亚叶酸钙注射液和亚叶酸钠注射液.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	ESMO转移性结直肠癌临床实践诊断指南（2022年）已将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药
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 ESMO指南一线化疗方案用药.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	ASCO转移性结直肠癌指南（2022年）已经将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药
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 ASCO指南一线化疗方案用药.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	ESMO转移性结直肠癌临床实践诊断指南（2022年）已将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药
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 ESMO指南一线化疗方案用药.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	ASCO转移性结直肠癌指南（2022年）已经将左亚叶酸纳入一线化疗FOLFOX、FOLFIRI方案用药
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 ASCO指南一线化疗方案用药.pdf

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	已开展的人体生物等效性临床研究结果表明，受试制剂与江苏恒瑞医药股份有限公司生产的注射用左亚叶酸钙、武汉人福药业有限责任公司生产的注射用亚叶酸钠相比，均具有生物等效性。注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠已经过上市后临床的验证，具有良好的有效性和耐受性。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 国家药监局药品审评中心技术审评报告.pdf

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	已开展的人体生物等效性临床研究结果表明，受试制剂与江苏恒瑞医药股份有限公司生产的注射用左亚叶酸钙、武汉人福药业有限责任公司生产的注射用亚叶酸钠相比，均具有生物等效性。注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠已经过上市后临床的验证，具有良好的有效性和耐受性。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 国家药监局药品审评中心技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	针对所有适应症：罕见或非常罕见；针对5-FU联合用药：安全性取决于5-FU的使用方案
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	国内外文献报道左亚叶酸毒性轻微，安全性较高，有较好的安全性和耐受性，不良反应较低；各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息。
相关报导文献	↓ 下载文件 左亚叶酸安全性研究文献.pdf

四、创新性信息

创新程度	去除原消旋体中的无效成分“右旋体”和去除了容易产生沉淀的“钙离子”，临床应用更有效、更安全、更易用。获国家发明专利-专利名称：“一种左亚叶酸晶体制备方法”
创新性证明文件	↓ 下载文件 一种左亚叶酸晶体的制备方法.pdf
应用创新	欧美国家已将左亚叶酸纳入FOLFOX、FOLFIRI方案用药，肯定其有效性和安全性，左亚叶酸去掉无效成分右旋体，仅需一半的剂量即可达到亚叶酸相同甚至更好的疗效；用药剂量减半，降低了用药风险，提高了治疗指数；减轻肾脏代谢负担，增加儿童白血病治疗的安全性；避免了钙制剂易引起的临床不良反应。临床与更多药物可配伍合理使用，输液速度不受限制，缩短治疗时间。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 左亚叶酸应用创新证明文件.pdf
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述	本品能减轻肾脏代谢负担，增加儿童白血病治疗的安全性；药物剂量减半可达到相同甚至更好的疗效。
符合“保基本”原则描述	为患者提供最新一代更安全、更有效、更易用的MTX解毒剂和亚叶酸制剂基础上，响应医保“保基本”原则。
弥补目录短板描述	目录内目前有亚叶酸钙氯化钠注射液，亟需新一代左亚叶酸注射液优化目录结构，进一步提高我国患者的用药可及性。
临床管理难度描述	适应症明确，不存在临床滥用；用药剂量减少、毒副作用少；降低临床用药风险；配伍、输注更方便，缩短化疗用药时间。