

# 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：           注射用左亚叶酸          

企业名称：           南京海纳医药科技股份有  
                                  限公司

## 申报信息

申报时间	2024-07-11 14:41:37	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)	注射用左亚叶酸	医保药品分类与代码	XV03AFZ106B001010180537; XV03AFZ106B001020180537
药品类别	西药	是否为独家	否
④ 药品注册分类	原化学药品3.1类		
核心专利类型1	一种左亚叶酸中有关物质的检测方法	核心专利权期限届满日1	2041-05
核心专利类型2	一种左亚叶酸晶体的制备方法	核心专利权期限届满日2	2042-05
核心专利类型3	左亚叶酸原料药中有关物质的检测方法	核心专利权期限届满日3	2042-09
核心专利类型1	一种左亚叶酸中有关物质的检测方法	核心专利权期限届满日1	2041-05
核心专利类型2	一种左亚叶酸晶体的制备方法	核心专利权期限届满日2	2042-05
核心专利类型3	左亚叶酸原料药中有关物质的检测方法	核心专利权期限届满日3	2042-09
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	25mg,50mg		
上市许可持有人(授权企业)	南京海纳医药科技股份有限公司		
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,治疗转移性结肠直肠癌。		
说明书用法用量	1.用于高剂量甲氨蝶呤后解救的推荐剂量。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 <sup>2</sup> )。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 <sup>6</sup> mol/L(0.05μmol)。2.叶酸拮抗剂过量或甲氨蝶呤消除下降时的推荐剂量。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 <sup>6</sup> mol/L(0.05μmol)。3.与5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结肠直肠癌的推荐剂量。两周方案:静脉推注100mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸2小时以上,然后静脉推注5-氟尿嘧啶400mg/m <sup>2</sup> 随后22小时内静脉输注5-氟尿嘧啶600mg/m <sup>2</sup> 。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/m <sup>2</sup> 左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> 。一月方案:静脉推注10mg/m <sup>2</sup> 左亚叶酸或者静脉输注100-250mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> ,连续5天。具体详见说明书。		
所治疗疾病基本情况	2022年中国癌症患者新发病例482.47万,世标发病率201.61/10万,男性世标率高于女性;其中结肠直肠癌在全部恶性肿瘤中排名第五,新发病例51.71万,发病率为20.10/10万,白血病新发病例8.19万,发病率为4.54/10万。结肠直肠癌致病		

因素可能与溃疡性结肠炎、结直肠息肉等疾病相关，早期症状不明显，白血病与感染、辐射、遗传等因素相关，症状主要表现为发热、进行性贫血等。

中国大陆首次上市时间	2022-09	注册证号/批准文号	国药准字H20220020、国药准字H20220021
该通用名全球首个上市国家/地区	美国	该通用名全球首次上市时间	2018-10
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	目前在医保目录内且使用较为广泛的仅为亚叶酸钙注射剂和亚叶酸钙氯化钠注射剂，该类药品作为第一代亚叶酸盐类产品，存在诸多局限性，如肾脏代谢负担重，毒性易蓄积；溶解度低，易产生沉淀等问题。注射用左亚叶酸作为新一代迭代升级亚叶酸盐类产品，一方面去除了原消旋体中的无效成分“右旋体”，减轻肾脏代谢负担，一半剂量即可达到同等疗效；另一方面去除了容易产生沉淀的“钙离子”，可与氟尿嘧啶同时输注，无体内外结晶沉淀风险，全程增效，延长患者生命周期，缩短输液时间，节约护理资源，多方面提高患者依从性，给患者提供一个更安全、更有效、更易用的临床用药新选择。		
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a>	企业承诺书.pdf	
药品最新版法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a>	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	<a href="#">↓ 下载文件</a>	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）	<a href="#">↓ 下载文件</a>	注射用左亚叶酸PPT1.pdf	
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	<a href="#">↓ 下载文件</a>	注射用左亚叶酸PPT2.pdf	

## 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0.8m<sup>2</sup>。  
② 成人：18周岁及以上，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	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:氯化钠0.45g)	292.85	1.高剂量甲氨蝶呤解救：一般静脉注射甲	疗程费用	5次/5天	11714

氨嘌呤2  
4小时  
后，剂  
量按体  
表面积1  
0mg/  
m<sup>2</sup>，每6  
小时1  
次，共1  
0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10m  
g；3.叶  
酸缺乏  
引起的  
巨胞性  
贫血，  
一般每  
天1m  
g；4.结  
直肠  
癌：用  
于5-Fu  
合用增  
放，每  
次20-5  
00mg/  
m<sup>2</sup>，静  
滴，每  
日1次，  
连用5  
天。具  
体用法  
用量详  
见说明  
书。



参照药品选择理由：亚叶酸钙氯化钠注射液是在医保目录内且在临床广泛使用的亚叶酸盐类药品，两者主要成分左亚叶酸与亚叶酸钙是光学异构体的关系，适应症相同，因此选择该类药品作为本品的参照药。

其他情况请说明：选择疗程费用作为费用类型，理由如下：以治疗结直肠癌患者为例，说明书中明确提到每次20-500mg/m<sup>2</sup>，静滴，每日1次，连用5天，因此5天为一个疗程（按临床常用剂量成人每次400mg计算）。

## 二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	左亚叶酸钙、亚叶酸钠
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	受试制剂（注射用左亚叶酸）与参比制剂（注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠）的C <sub>max</sub> 、AUC <sub>0-t</sub> 和AUC <sub>0-∞</sub> 的90%置信区间皆在80.00%~125.00%（包括边界值）范围内，受试制剂与参比制剂等效。受试者给药后均完成了安全性观察，总体耐受性良好。试验研究结果表明：本品与参比制剂具有生物等效性且安全性良好。

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文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件一.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	左亚叶酸钙
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	一项200例的结直肠癌患者的单中心回顾性研究试验将入组患者分为左亚叶酸钙/5-FU序贯输注组105例和左亚叶酸钠/5-FU同时输注组95例，主要研究终点为PFS和OS。研究结果表明：左亚叶酸钠同时输注组相对对照组延长 PFS 7.5个月（12.8月VS20.3月），延长 OS 4.3个月（33.4月VS37.7月）。本品使混合同时输注成为可能，延长肿瘤患者生命周期，带来更多临床获益。
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文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件二.pdf
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	左亚叶酸钙
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	一项非随机对照研究，共纳入60例胃肠肿瘤患者，分为左亚叶酸钠/5FU同时输注组(n=30)和左亚叶酸钙/5FU序贯输注组(n=30)，主要终点为比较两组的安全性，次要终点为评估同时输注方案对药品配置和给药时间的影响。左亚叶酸钠同时输注组与对照组在不良反应表现上无差异，左亚叶酸钠同时输注组相对对照组减少配置时间12.5min，减少输注管理时间2h。
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文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件三.pdf
试验类型1	其他
试验对照药品	左亚叶酸钙、亚叶酸钠
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	受试制剂（注射用左亚叶酸）与参比制剂（注射用左亚叶酸钙和注射用亚叶酸钠）的Cmax、AUC0-t和AUC0-∞的90%置信区间皆在80.00%~125.00%（包括边界值）范围内，受试制剂与参比制剂等效。受试者给药后均完成了安全性观察，总体耐受性良好。试验研究结果表明：本品与参比制剂具有生物等效性且安全性良好。
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文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件一.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	左亚叶酸钙
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	一项200例的结直肠癌患者的单中心回顾性研究试验将入组患者分为左亚叶酸钙/5-FU序贯输注组105例和左亚叶酸钠/5-FU同时输注组95例，主要研究终点为PFS和OS。研究结果表明：左亚叶酸钠同时输注组相对对照组延长 PFS 7.5个月（12.8月VS20.3月），延长 OS 4.3个月（33.4月VS37.7月）。本品使混合同时输注成为可能，延长肿瘤患者生命周期，带来更多临床获益。

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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件二.pdf
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	左亚叶酸钙
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	一项非随机对照研究，共纳入60例胃肠肿瘤患者，分为左亚叶酸钠/5FU同时输注组(n=30)和左亚叶酸钙/5FU序贯输注组(n=30)，主要终点为比较两组的安全性，次要终点为评估同时输注方案对药品配置和给药时间的影响。左亚叶酸钠同时输注组与对照组在不良反应表现上无差异，左亚叶酸钠同时输注组相比对照组减少配置时间12.5min，减少输注管理时间2h。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 有效性证明文件三.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2023版CSCO结肠癌诊疗指南推荐左亚叶酸纳入一线FOLFOX、FOLFIRI化疗方案用药
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023CSCO结直肠癌诊疗指南提取版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2023版中国结直肠癌诊疗规范推荐5-FU/LV用于对于有高危因素的II期结肠癌的辅助化疗和III期结直肠癌的辅助化疗。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023版中国结直肠癌诊疗规范提取版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2023版中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南中明确提出采用5-FU/LV治疗方案能延长III期结肠癌患者的5年无病生存率及总生存率；FOLFOX、FOLFIRI化疗方案对于肝转移灶始终无法达到NED状态的患者是首选治疗方案。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南提取版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	2023版CSCO结肠癌诊疗指南推荐左亚叶酸纳入一线FOLFOX、FOLFIRI化疗方案用药
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023CSCO结直肠癌诊疗指南提取版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2023版中国结直肠癌诊疗规范推荐5-FU/LV用于对于有高危因素的II期结肠癌的辅助化疗和III期结直肠癌的辅助化疗。
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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023版中国结直肠癌诊疗规范提取版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2023版中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南中明确提出采用5-FU/LV治疗方案能延长III期结肠癌患者的5年无病生存率及总生存率；FOLFOX、FOLFIRI化疗方案对于肝转移灶始终无法达到NED状态的患者是首选治疗方案。

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）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 2023中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南提取版.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	一项24例的采用单中心、三制剂、三周期、交叉试验设计的生物等效性研究结果显示：受试制剂 T（南京海纳医药科技股份有限公司研制的注射用左亚叶酸钠），与 R1（江苏恒瑞医药股份有限公司生产的注射用左亚叶酸钙）、R2（武汉人福药业有限责任公司生产的注射用亚叶酸钠）相比，左亚叶酸和 5-甲基四氢叶酸左旋体基线校正前、后的 Cmax，AUC0-t，AUC0-∞的几何均值比的90% CI 结果符合药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则中生物等效性的等效范围要求（80.00%-125.00%），具有生物等效性。
《技术审评报告》原文（可节选）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 申请上市技术审评报告节选部分.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	一项24例的采用单中心、三制剂、三周期、交叉试验设计的生物等效性研究结果显示：受试制剂 T（南京海纳医药科技股份有限公司研制的注射用左亚叶酸钠），与 R1（江苏恒瑞医药股份有限公司生产的注射用左亚叶酸钙）、R2（武汉人福药业有限责任公司生产的注射用亚叶酸钠）相比，左亚叶酸和 5-甲基四氢叶酸左旋体基线校正前、后的 Cmax，AUC0-t，AUC0-∞的几何均值比的90% CI 结果符合药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则中生物等效性的等效范围要求（80.00%-125.00%），具有生物等效性。
《技术审评报告》原文（可节选）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 申请上市技术审评报告节选部分.pdf

### 三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	针对全身疾病和给药部位情况，偶见左亚叶酸注射用药后发烧；针对免疫系统障碍，精神障碍、神经系统障碍、胃肠障碍，罕见或非常罕见；针对5-氟尿嘧啶联合用药，安全性取决于5-氟尿嘧啶的使用方案，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	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	-

### 四、创新性信息

创新程度	与传统的亚叶酸钙类相比，新一代的左亚叶酸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，获多项国家发明专利。
创新性证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 专利证书.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	-
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	消化道癌是我国恶性肿瘤发病率和死亡率较高的肿瘤之一，2022年结直肠癌在全部恶性肿瘤中排名第五，新发病例51.71万。左亚叶酸已被多个国内外权威指南纳入FOLFOX、FOLFIRI中，作为共同推荐的一线化疗方案，本品支持与氟尿嘧啶相容，一半剂量即可达到同等疗效，降低用药风险，提高了治疗指数。
-----------------	--

符合“保基本”原则描述	本品用于抗肿瘤患者的解毒增效，支持与氟尿嘧啶同时输注，一半剂量即可达到同等疗效，多方面提高其有效性和经济性，能保障参保人员合理的用药需求。
弥补目录短板描述	本品作为新一代迭代升级亚叶酸盐类药物，一方面去除了原消旋体中的无效成分“右旋体”，减轻肾脏代谢负担，一半剂量即可达到同等疗效；另一方面去除了容易产生沉淀的“钙离子”，可与氟尿嘧啶同时输注，无体内外结晶沉淀风险，全程增效，延长患者生命周期，缩短输液时间，节约护理资源，多方面弥补了医保目录内（亚叶酸钙注射剂和亚叶酸钙氯化钠注射剂）的短板。
临床管理难度描述	可支持与氟尿嘧啶同时输注，缩短输液时间，节约护理资源；毒副作用减少，安全性提高，降低临床用药风险，多方面降低临床管理难度。