

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： 司替戊醇干混悬剂

企业名称： 石家庄四药有限公司

申报信息

申报时间	2024-07-13 17:52:03	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)	司替戊醇干混悬剂	医保药品分类与代码	XN03AXS296X006010102763、 XN03AXS296X006020102763
药品类别	西药	是否为独家	是
④ 药品注册分类	化学药品3类		
核心专利类型1	司替戊醇中间体杂质和司替戊醇杂质的合成方法和应用	核心专利权期限届满日1	2040-08
核心专利类型2	一种司替戊醇异构体的检测方法	核心专利权期限届满日2	2043-07
核心专利类型1	司替戊醇中间体杂质和司替戊醇杂质的合成方法和应用	核心专利权期限届满日1	2040-08
核心专利类型2	一种司替戊醇异构体的检测方法	核心专利权期限届满日2	2043-07
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	(1)250mg (2)500mg		
上市许可持有人(授权企业)	石家庄四药有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	与氯巴占和丙戊酸盐联合使用，用于婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI, Dravet综合征)患者癫痫发作时，氯巴占和丙戊酸盐无法充分控制的难治性全身强直阵挛发作的添加治疗。		
说明书用法用量	婴幼儿应在治疗癫痫经验丰富的儿科专家或儿科神经医生的指导下及监督下使用。使用剂量司替戊醇给药剂量应依据体重(mg/kg)确定，每日剂量分2-3次服用。开始使用司替戊醇辅助治疗时，应逐渐增加剂量，以达到与氯巴占和丙戊酸盐联合给药的50mg/kg/日的推荐剂量。司替戊醇的使用剂量递增应逐步递增，起始剂量为20mg/kg/日，持续给药1周后，调整剂量为30mg/kg/日，持续给药1周后，再次依据患者年龄调整剂量：-6岁以下儿童第3周给药剂量应增加20mg/kg/日，从而在3周内达到50mg/kg/日的推荐剂量；-6至12岁以下儿童每周给药剂量应增加10mg/kg/日，从而在4周内达到50mg/kg/日的推荐剂量；-12岁及以上的儿童和青少年每周给药剂量应增加5mg/kg/日，直至根据临床判断达到最佳剂量。基于现有的临床研究结果，50mg/kg/日的推荐剂量是关键研究中的唯一评估剂量。司替戊醇必须与食物同服，因为它在酸性环境中会迅速降解(例如在空腹时暴露于胃酸)。司替戊醇不应与牛奶或乳制品(酸奶、软奶油酪等)、碳酸饮料、果汁或含有咖啡因或茶碱的食物和饮料一起服用。3岁以下儿童司替戊醇关键性的临床评估主要在患有DRAVET综合征的3岁及以上儿童中进行。3岁以下患有DRAVET综合征的儿童使用司替戊醇时，应依据患者情况充分考虑患者个体潜在的临床受益与风险。在这些年纪较小的患者群体中，应确诊患者患有DRAVET综合征后方可使用司替戊醇联合治疗。因12个月以下患者中使用本品数据有限，此类患者应在医生的监护下使用本品。18岁以上患者尚未在此类人群中收集足够数据以确认本品的有效性。使用本品过程中如有疗效，应继续使用本品治疗。与司替戊醇联合使用的其他抗癫痫药物的剂量调整 尽管缺乏关于潜在药物相互作用的全面药理学数据，但根据临床经验，提供了以下有关修改与司替戊醇联合给药的其他抗癫痫药物的剂量和给药方案的建议。氯巴占在关键性研究中，当开始使用司替戊醇时，氯巴占的日剂量为0.5mg/kg/日，通常分次给药，每日两次。如果出现不良反应或氯巴占过量的临床体征(即幼		

	<p>儿嗜睡、张力减退和易怒)，每日剂量每周减少25%。据报道，在患有Dravet综合征的儿童中，与司替戊醇联合给药时，氯巴占的血浆浓度分别增加了约2到3倍，去甲氯巴占的血浆浓度增加了5倍。丙戊酸 司替戊醇和丙戊酸盐之间代谢相互作用的可能性被认为是适度的，因此，除临床安全原因外，当添加司替戊醇时，不需要改变丙戊酸盐的剂量。在出现食欲不振、体重减轻等胃肠道不良反应的关键研究中，丙戊酸盐的每日剂量每周减少约30%。实验室异常发现 如果血细胞计数或肝功能检查结果异常，则需要根据个体患者的情况，并考虑临床获益和风险，做出继续使用或调整司替戊醇剂量以及调整氯巴占和丙戊酸盐剂量的临床决定。剂型影响 干混悬制剂的Cmax略高于胶囊剂，因此两制剂并不是生物等效的。如果需要更换制剂，建议在临床监督下进行，以防出现耐受性问题。 肾脏及肝脏损伤 不建议肝和/或肾功能损伤患者服用司替戊醇。 使用方法：口服：将粉末溶解在水中，混合后立即服用。关于司替戊醇与食物的相互作用，详见【药物相互作用】。</p>		
所治疗疾病基本情况	<p>Dravet综合征为儿童神经系统罕见病，国家第一批罕见病目录：第105号。患儿通常在 3~9 月龄起病，高峰年龄为6月龄，以发作形式多样、精神运动发育迟滞、药物难治性 etc 为主要特征，此外共病多、发作重（易出现癫痫持续状态、致残、致死等）给社会以及患者和家属带来严重的负担。Dravet综合征的患病率为 1/40 900~1/15 700，患者死亡率可高达 10%~15%，死亡高峰年龄为3~7岁。</p>		
中国大陆首次上市时间	2023-07	注册证号/批准文号	国药准字H20233969/国药准字H20233970
该通用名全球首个上市国家/地区	法国	该通用名全球首次上市时间	2007-04
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	<p>1.司替戊醇干混悬剂是目前国内唯一获批适应症用于婴儿严重肌阵挛性癫痫（Dravet综合征）的药物。国家医保目录内无获批治疗Dravet综合征适应症的药品。目前临床治疗用药包括丙戊酸钠口服溶液（2004年上市，医保乙类）、氯巴占片（2023年上市，非医保）托吡酯片（2002年上市，医保乙类），以及发作急救适宜剂型药物地西洋鼻喷雾剂（2023年上市，医保乙类）、咪达唑仑口腔粘膜溶液（2019年上市，医保乙类）2.相比优势在于：①三重独特作用机制，与其他抗癫痫药物联用协同增效 ②司替戊醇+丙戊酸钠+氯巴占方案治疗DRAVET综合征应答率高达71%，相对于丙戊酸钠+氯巴占方案组应答率提高了66%，癫痫无发作率提高了43%。通过司替戊醇长期治疗，急诊住院率降低幅度高达79% ③6个月及以上婴幼儿可用，更适用于Dravet综合征始发病幼儿，本品为干混悬剂型，水果口味，儿童服用方便易接受。</p>		
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 司替戊醇干混悬剂.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 司替戊醇干混悬剂.pdf		
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 司替戊醇申报医保材料PPT1.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 司替戊醇申报医保材料PPT2.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)
空白	否	空白	0	空白	次均费 用	空白	空白

参照药品选择理由:无

其他情况请说明:无

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	安慰剂 + 氯巴占+丙戊酸盐
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	①与丙戊酸+氯巴占+安慰剂组相比,丙戊酸+氯巴占+司替戊醇组可显著降低年龄≥3岁 DRAVET 患儿癫痫的发作频率 ②司替戊醇组每月全身性阵挛性或强直性阵挛癫痫发作频率降低(大于50%)的患者比例为66.7%,而对照组仅为6% ③司替戊醇组无发作为36.4%,而对照组仅为3.2%
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)	↓ 下载文件 附件1司替戊醇系统评价综述.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂 + 氯巴占+丙戊酸盐
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	1) 试验组为司替戊醇+氯巴占+丙戊酸盐显著降低婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI, Dravet综合征)患儿发作频率,应答率高达71%。而对照组为安慰剂+氯巴占+丙戊酸盐应答率仅为5% 2) 司替戊醇组相对于安慰剂组每月平均癫痫发作次数降低9次 3) 司替戊醇组相对于安慰剂组癫痫无发作为率提高了43% 4) 75%的病例在随访期间的耐受性良好
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)	↓ 下载文件 附件2-司替戊醇Lancet杂志的随机双盲安慰剂对照研究.pdf
试验类型3	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改善情况	1) 司替戊醇长期治疗,强直阵挛发作(TCS) 5-30min 和 >30min 发作频率显著降低(p<0.01): ①发作频率降低>50%的患者分别为67%和71%。 ②无发作患者比例分别为62%和67%。 2) 经司替戊醇长期治疗急诊住院率从91%降至12%。
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)	↓ 下载文件 附件3-Dravet综合征患者在2岁前开始使用司替戊醇对癫痫持续状态.pdf
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	安慰剂 + 氯巴占+丙戊酸盐
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	①与丙戊酸+氯巴占+安慰剂组相比，丙戊酸+氯巴占+司替戊醇组可显著降低年龄≥ 3 岁 DRAVET 患儿癫痫的发作频率 ②司替戊醇组每月全身性阵挛性或强直性阵挛癫痫发作频率降低（大于50%）的患者比例为66.7%，而对照组仅为6% ③司替戊醇组无发作为36.4%，而对照组仅为3.2%
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 附件1司替戊醇系统评价综述.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂 + 氯巴占+丙戊酸盐
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	1) 试验组为司替戊醇+氯巴占+丙戊酸盐显著降低婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI, Dravet综合征)患儿发作频率，应答率高达71%。而对照组为安慰剂+氯巴占+丙戊酸盐应答率仅为5% 2) 司替戊醇组相对于安慰剂组每月平均癫痫发作次数降低9次 3) 司替戊醇组相对于安慰剂组癫痫无发作为率提高了43% 4) 75%的病例在随访期间的耐受性良好
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件）	↓ 下载文件 附件2-司替戊醇Lancet杂志的随机双盲安慰剂对照研究.pdf
试验类型3	单臂临床试验
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	1) 司替戊醇长期治疗，强直阵挛发作（TCS）5-30min 和 > 30min 发作频率显著降低（ $p < 0.01$ ）： ①发作频率降低 > 50%的患者分别为67%和71%。 ②无发作患者比例分别为62%和67%。 2) 经司替戊醇长期治疗急诊住院率从91%降至12%。
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 附件3-Dravet综合征患者在2岁前开始使用司替戊醇对癫痫持续状态.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	Dravet综合征诊断与治疗的专家共识（2024）：司替戊醇可作为DS的一线添加治疗（I级证据，A级推荐）
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 附件4-Dravet综合征诊断与治疗的专家共识.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年：关于 Dravet 综合征诊断和管理的国际共识：氯巴占、芬氟拉明或司替戊醇可作为一线或二线用药
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 附件5-2022年关于Dravet综合征的诊断和管理的国际共识.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《中国癫痫诊疗指南》——癫痫病分册（2023）：Dravet 综合征治疗的添加药物司替戊醇
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 附件6《中国癫痫诊疗指南》.pdf

资料须同时提供原文及中文翻译文件)	
临床指南/诊疗规范推荐情况1	Dravet综合征诊断与治疗的专家共识(2024):司替戊醇可作为DS的一线添加治疗(I级证据,A级推荐)
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文件)	↓ 下载文件 附件4-Dravet综合征诊断与治疗的专家共识.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年:关于Dravet综合征诊断和管理的国际共识:氯巴占、芬氟拉明或司替戊醇可作为一线或二线用药
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文件)	↓ 下载文件 附件5-2022年关于Dravet综合征的诊断和管理的国际共识.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《中国癫痫诊疗指南》——癫痫分册(2023):Dravet综合征治疗的添加药物司替戊醇
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文件)	↓ 下载文件 附件6《中国癫痫诊疗指南》.pdf



中国医疗保障
CHINA HEALTHCARE SECURITY

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	<p>①【不良反应】:本品最常见的不良反应是食欲不振、体重下降、失眠、倦怠、共济失调、张力减退、肌张力障碍。</p> <p>【禁忌】对司替戊醇或本品中任何辅料成份有过敏反应者禁用;有谵妄发作病史者禁用。【注意事项】卡巴咪唑、苯妥英和苯巴比妥不应与司替戊醇联合治疗Dravet综合征氯巴占和/或丙戊酸盐的日剂量应根据司替戊醇治疗期间出现的副作用相应减少。儿童成长速度:司替戊醇与丙戊酸联合治疗时会发生胃肠道不良反应,在这种联合治疗的情况下应该格外关注儿童的成长速度。血细胞计数:中性粒细胞减少可能与司替戊醇、氯巴占和丙戊酸的服用有关。应该在司替戊醇开始服用前进行血细胞的计数。除非有其他的临床状况,否则应每6个月进行一次血细胞计数。肝功能:应在开始使用司替戊醇治疗之前对肝功能进行评估。除非另有临床指征,否则应每6个月检查一次肝功能。肝/肾功能受损:不建议将司替戊醇用于肝和/或肾功能受损患者 CYP酶抑制剂:司替戊醇是CYP2C19、CYP3A4和CYP2D6酶的抑制剂,司替戊醇与抑制或诱导以上一种或多种代谢酶的其他物质联合使用时慎用。</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	在≥3岁 Dravet 患者中开展的一项三期、双盲、安慰剂、随机对照试验显示:75%的病例在随访期间的耐受性良好,司替戊醇常见副作用为嗜睡、食欲不振,减少药物剂量后,副作用消失。
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	1) 司替戊醇干混悬剂获国家药品监督管理局优先审评审批 2) 司替戊醇治疗Dravet综合征的独特机制:上调GABA受体
------	--

	能神经元活性对抗SCN1A突变所致癫痫发作，与氯巴占的药物相互作用增强疗效
创新性证明文件	-
应用创新	1) 6个月及以上婴幼儿可用，更适用于Dravet综合征初始发病幼儿；干混悬剂型，儿童服用方便易接受。2) 水果口味，口感佳，依从性高3) 显著降低患儿癫痫发作频率和持续时间，减少患儿神经系统损伤以及疾病加重、就诊和住院等风险，减少家庭看护和社会负担，早期添加司替戊醇治疗对于癫痫远期预后具有积极影响。4) 无潜在成瘾性，与氯巴占联用可降低氯巴占剂量及成瘾风险，患者长期用药安全性好。
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	Dravet综合征为第一批罕见病目录品种，患儿起病早、发作重、发作形式多样、精神运动发育迟滞、药物难治性给社会以及患者和家属带来严重的负担。司替戊醇减少患儿癫痫发作次数和时长，减少患儿神经系统损伤等风险，降低癫痫持续状态发生率以及急诊就诊/住院率，有利于提高患儿生活质量，减少家庭看护和社会负担。
符合“保基本”原则描述	Dravet综合征为难治性癫痫脑病，司替戊醇为临床指南/共识A级推荐，I级证据用药，人群相对有限对医保基金影响安全可控。降低疾病相关管理成本，减少癫痫（持续）发作、急救、住院、治疗并发症等相关治疗费用/医保基金支出。国外已有多年临床使用经验，纳入医保目录将保障中国参保人的合理用药需求。
弥补目录短板描述	本品是目前国内唯一适应症明确用于Dravet综合征的治疗用药填补医保空白。添加司替戊醇治疗可与其他抗癫痫药物联用协同增效，应答率提高66%，癫痫无发作率提高43%。通过司替戊醇长期治疗，急诊住院率降低幅度高达79%。6个月及以上婴幼儿可用，可用于Dravet综合征刚发病幼儿。
临床管理难度描述	1) 无滥用风险：适应症明确，处方管理严格，指南共识推荐清晰，无滥用的风险，患者数量有限，方便医保审核和基金监管。2) 储运便捷：遮光，密闭，不超过30℃保存。500mg品规有效期36个月，方便医疗机构存放。