

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：_____ 依伏卡塞片 _____

企业名称：_____ 协和发酵麒麟（中国）制
药有限公司 _____

申报信息

申报时间	2024-07-12 14:10:26	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)	依伏卡塞片	医保药品分类与代码	-
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化药5.1类		
核心专利类型1	含有芳基烷基胺化化合物的药物组合物 ZL201680058580.7	核心专利权期限届满日1	2036-10
核心专利类型1	含有芳基烷基胺化化合物的药物组合物 ZL201680058580.7	核心专利权期限届满日1	2036-10
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	1mg, 2mg		
上市许可持有人(授权企业)	Kyowa Kirin Co., Ltd.		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于治疗维持性透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症。		
说明书用法用量	本品应口服，通常起始剂量为成人1 mg，每日一次。根据患者的病情，起始剂量可为2 mg，每日一次。此后，剂量应在1~8 mg每日一次的范围内进行调整，并仔细监测患者的甲状旁腺激素(PTH)和血清钙浓度。如果患者对治疗的反应不充分，应当调整剂量，可调整至12 mg每日一次。		
所治疗疾病基本情况	中国透析患者数逐年上升，2025年高达87万，SHPT患病率达60%，iPTH水平达标率低，患者全因死亡风险增加。拟钙剂是透析患者一线用药，西那卡塞片脱靶效应强，胃肠道不良反应发生率50.5%，用药依从性差，仅29%患者坚持服药，有效剂量不足，中国透析患者iPTH达标率仅为21.6%。西那卡塞生物利用度低，剂量高；对CYP2D6强抑制，药物相互作用风险大，亟待全新一代拟钙剂纳入医保满足治疗需求。		
中国大陆首次上市时间	2024-06	注册证号/批准文号	JX20240049
该通用名全球首个上市国家/地区	日本	该通用名全球首次上市时间	2018-05
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	当前医保目录内拟钙剂仅有盐酸西那卡塞。中国上市时间：2014年8月；2017年进入国家医保目录，依伏卡塞与盐酸西那卡塞相比的整体优势：依伏卡塞对钙敏感受体选择性更高，脱靶效应更弱，不影响胃排空，显著减少胃肠道不良反应发生率；依伏卡塞生物利用度大幅提高，降低临床使用剂量，以低剂量(2mg/天)可达到与西那卡塞(25mg/天)相同疗效，大大减少透析患者的药物负荷；透析患者往往需要多种药物联用，依伏卡塞对CYP2D6无显著抑制作用，药物间相互作用风险明显降低，提高iPTH达标率：日本III期长期研究显示从西那卡塞转换为依伏卡塞后，患者iPTH达标率提高了43%。		

企业承诺书	↓ 下载文件 企业承诺书签字扫描件20240710.pdf
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 依伏卡塞片说明书.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 依伏卡塞片药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 依伏卡塞含经济性0712.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 依伏卡塞不含经济性0712.pptx

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，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。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 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)	用法用量	费用类型	疗程/周期	金额(元)
盐酸西那卡塞片	是	25mg/片	20.03	60mg/1次/1日	日均费用	长期	48.07

参照药品选择理由：依伏卡塞和西那卡塞同属于拟钙剂。适应症完全相同，且西那卡塞为国内治疗该适应症使用最广泛的药物。西那卡塞为依伏卡塞国际/中国多中心三期临床研究的对照药物。国家医保目录内暂无其他拟钙剂类药物。

其他情况请说明：根据世界卫生组织药物统计方法学合作中心的测算，西那卡塞治疗继发性甲旁亢的日均剂量(DDD)为60mg。
www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology

二、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	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	东亚（其中中国大陆、中国台湾和中国香港的样本总量占79.7%）多中心、随机双盲III期研究，共纳入531例患者。主要疗效终点为第50-52周（iPTH）水平相对于基线的平均变化百分比。结果显示：依伏卡塞组iPTH水平较基线的平均变化百分比为34.7%，西那卡塞组为30.2%，组间差异-4.4%，低于15%的非劣效性界值，P < 0.001，依伏卡塞显示出不劣于西那卡塞。
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	↓ 下载文件 东亚3期.pdf

件)	
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本III期多中心、随机、双盲研究，共纳入634例患者。主要疗效终点是在第28周至第30周，平均iPTH水平在60至240 pg/mL之间的患者比例。结果显示：依伏卡塞和西那卡塞组平均iPTH水平处于60-240pg/ml之间的患者比例分别为76.7%和72.7%，组间差异：-4.4%(95%CI：-13.1%~4.3%)，低于15%的非劣效性界值，P < 0.001，依伏卡塞非劣于西那卡塞。
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 日本3期.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本III期纳入137例患者，其中113例从西那卡塞换用至依伏卡塞。结果显示：平均iPTH水平达到60-240pg/ml的患者比例为87.6%，其中，西那卡塞预防治疗组的目标达成率也从基线时的49.6%增加至第52周时的70.8%；iPTH浓度较基线变化的平均百分比(SD)为82%±15%；结论：从西那卡塞转换后，iPTH浓度及达标患者百分比均较基线改善。
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 依伏卡塞在接受血液透析的继发性甲旁亢日本长期疗效和安全性.pdf
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本长期真实世界前瞻性队列研究纳入147例患者，既往使用西那卡塞治疗，换用最低剂量的依伏卡塞治疗并进行长达5年的随访结果显示：依伏卡塞在开始治疗后1-5年内剂量稳定维持在2mg/天，iPTH、校正钙、磷和ALP水平与转换时的水平相比无显著变化，并且在5年内保持稳定。结论：本研究显示只有少数患者需要高剂量依伏卡塞治疗，并且低剂量依伏卡塞即可有效治疗SHPT5年。
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 依伏卡塞真实世界数据.pdf
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	东亚（其中中国大陆、中国台湾和中国香港的样本总量占79.7%）多中心、随机双盲III期研究，共纳入531例患者。主要疗效终点为第50-52周（iPTH）水平相对于基线的平均变化百分比。结果显示：依伏卡塞组iPTH水平较基线的平均变化百分比为34.7%，西那卡塞组为30.2%，组间差异-4.4%，低于15%的非劣效性界值，P < 0.001，依伏卡塞显示出劣于西那卡塞。
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 东亚3期.pdf

件)	
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本III期多中心、随机、双盲研究，共纳入634例患者。主要疗效终点是在第28周至第30周，平均iPTH水平在60至240 pg/mL之间的患者比例。结果显示：依伏卡塞和西那卡塞组平均iPTH水平处于60-240pg/ml之间的患者比例分别为76.7%和72.7%，组间差异：-4.4%(95%CI：-13.1%~4.3%)，低于15%的非劣效性界值，P < 0.001，依伏卡塞非劣于西那卡塞。
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 日本3期.pdf
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本III期纳入137例患者，其中113例从西那卡塞换用至依伏卡塞。结果显示：平均iPTH水平达到60-240pg/ml的患者比例为87.6%，其中，西那卡塞预处理组的目标达成率也从基线时的49.6%增加至第52周时的70.8%；iPTH浓度较基线变化的平均百分比(SD)为82%±15%；结论：从西那卡塞转换后，iPTH浓度及达标患者百分比均较基线改善。
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 依伏卡塞在接受血液透析的继发性甲旁亢日本长期疗效和安全性.pdf
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	盐酸西那卡塞片
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	日本长期真实世界前瞻性队列研究纳入147例患者，既往使用西那卡塞治疗，换用最低剂量的依伏卡塞治疗并进行长达5年的随访结果显示：依伏卡塞在开始治疗后1-5年内剂量稳定维持在2mg/天，iPTH、校正钙、磷和ALP水平与转换时的水平相比无显著变化，并且在5年内保持稳定。结论：本研究显示只有少数患者需要高剂量依伏卡塞治疗，并且低剂量依伏卡塞即可有效治疗SHPT5年。
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 依伏卡塞真实世界数据.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《2017 KDIGO临床实践指南：慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱的诊断，评估，预防和治疗》中对于CKD G5D期患者拟钙剂治疗推荐级别为2B。推荐意见：需降PTH治疗的CKD G5D 期患者，建议使用拟钙剂、骨化三醇或维生素D 类似物，或拟钙剂和骨化三醇或维生素D类似物联合治疗。拟钙剂、骨化三醇或维生素D类似物均为G5D患者的一线治疗选择。
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 2017年改善全球肾脏病临床实践指南更新.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《2019 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》中对于CKD 5D期患者拟钙剂治疗推荐级别为2B。推荐意见：CKD G5D期需要降PTH治疗的患者，建议使用活性维生素D及其类似物、拟钙剂，或使活性维生素D及其类似物联合拟钙剂治

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](#) 肾脏病临床实践指南更新.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况3

《2018 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识》：在血液透析患者中使用拟钙剂可控制SHPT；拟钙剂对腹膜透析患者SHPT无论是短期还是长期应用都有效，在控制血清钙的同时可改善患者的诸多终点事件的发生如死亡、心血管事件、血管及瓣膜钙化和骨折。

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](#) 肾脏病临床实践指南更新.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1

《2017 KDIGO临床实践指南：慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱的诊断，评估，预防和治疗》中对于CKD G5D期患者拟钙剂治疗推荐级别为2B。推荐意见：需降PTH治疗的CKD G5D 期患者，建议使用拟钙剂、骨化三醇或维生素D 类似物，或拟钙剂和骨化三醇或维生素D类似物联合治疗。拟钙剂、骨化三醇或维生素D类似物均为G5D患者的一线治疗选择。

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](#) 2017年改善全球肾脏病临床实践指南更新.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况2

《2019 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》中对于CKD 5D期患者拟钙剂治疗推荐级别为2B。推荐意见：CKD G5D期需要降PTH治疗的患者，建议使用活性维生素D及其类似物、拟钙剂，或使活性维生素D及其类似物联合拟钙剂治疗。

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](#) 肾脏病临床实践指南更新.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况3

《2018 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识》：在血液透析患者中使用拟钙剂可控制SHPT；拟钙剂对腹膜透析患者SHPT无论是短期还是长期应用都有效，在控制血清钙的同时可改善患者的诸多终点事件的发生如死亡、心血管事件、血管及瓣膜钙化和骨折。

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](#) 肾脏病临床实践指南更新.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

因本品2024年6月4日刚获得批准上市，药审中心尚未完成《技术审评报告》的撰写和审核工作，当前本品的技术审评报告尚未发布公开，故企业根据本品的上市申请技术资料及说明书进行有效性总结，以供医保申报参考评估。有效性评估结果显示，在主要终点（即评价期内全段PTH水平相对于基线的平均变化百分比）以及关键次要终点（即评价期内全段PTH水平相对于基线降低 $\geq 30\%$ 的患者百分比）方面均证明了依伏卡塞非劣于西那卡塞。从这两个终点的点估计值来看，依伏卡塞组的全段PTH的降低趋势较西那卡塞组更大。两个治疗组中全段PTH在评价期内达到KDOQI指南规定的治疗目标范围（150-300 pg/mL）的患者比率相当，均超过30%。血清钙、血清磷以及全段PTH水平的控制与管理对于SHPT的治疗具有重要意义。试验治疗期间，多数患者的血清磷水平与血清钙水平相对于治疗开始前有所降低。上述结果证明了，在亚洲地区接受血液透析的SHPT患者中，依伏卡塞治疗的有效性。

《技术审评报告》原文（可节选）

[↓ 下载文件](#) 依伏卡塞片技术审评报告.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

因本品2024年6月4日刚获得批准上市，药审中心尚未完成《技术审评报告》的撰写和审核工作，当前本品的技术审评报告尚未发布公开，故企业根据本品的上市申请技术资料及说明书进行有效性总结，以供医保申报参考评估。有效性评估结果显示，在主要终点（即评价期内全段PTH水平相对于基线的平均变化百分比）以及关键次要终点（即评价期内全段PTH水平相对于基线降低 $\geq 30\%$ 的患者百分比）方面均证明了依伏卡塞非劣于西那卡塞。从这两个终点的点估计值来看，

依伏卡塞组的全段PTH的降低趋势较西那卡塞组更大。两个治疗组中全段PTH在评价期内达到KDOQI指南规定的治疗目标范围(150-300 pg/mL)的患者比率相当,均超过30%。血清钙、血清磷以及全段PTH水平的控制与管理对于SHPT的治疗具有重要意义。试验治疗期间,多数患者的血清磷水平与血清钙水平相对于治疗开始前有所降低。上述结果证明了,在亚洲地区接受血液透析的SHPT患者中,依伏卡塞治疗的有效性。

《技术审评报告》原文(可节选)

[↓ 下载文件](#) 依伏卡塞片技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】临床显著不良反应主要包括低钙血症引起的症状(QT间期延长、麻木、肌肉痉挛、不适、心律失常、血压降低、抽搐等)。其整体发生率为16.2%,其中QT间期延长的发生率为0.6%。【禁忌】禁用的患者包括1)对本品成分有过敏史的患者;2)怀孕或可能怀孕的女性。【注意事项】重要的注意事项包括:1)在使用本品治疗期间应定期测定血清钙浓度,并注意防止低钙血症的发生;2)在本品治疗给药初期和剂量调整阶段,应密切观察患者的病情,注意药物不良反应的发生。【药物相互作用】有联合慎用的药物(如个别双膦酸盐、个别皮质类固醇等)。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	本品上市后,境内外无安全性警告,无黑框警告,无撤市。临床显著不良反应主要为低钙血症及低钙血症引起的症状,如QT间期延长、麻木、肌肉痉挛、不适、心律失常、血压降低、抽搐等。其他不良反应主要为胃肠道反应,发生率≥1%的有恶心、呕吐、腹部不适、腹泻、食欲减退;其他发生率≥1%的不良反应只有瘙痒。
相关报导文献	↓ 下载文件 依伏卡塞片说明书.pdf

四、创新性信息

创新程度	依伏卡塞是一种创新型吡咯烷类似物,作为全新一代拟钙剂,经分子结构迭代后具有以下优势:①优化、筛选三维结构及基团:减少了脱靶效应、大幅减少胃肠道副作用;②将三氟甲基替换为羧基:生物利用度(BA)提升至62.7%,以低剂量可达到与西那卡塞相当疗效;③将直链连接结构优化为吡咯环:减少对CYP2D6的抑制作用,药物相互作用少,不影响其他药物代谢。
创新性证明文件	↓ 下载文件 evocalcet的发现.pdf
应用创新	依伏卡塞对钙感受受体选择性更高,脱靶效应更弱,不影响胃排空,显著减少胃肠道不良反应发生率,提升用药安全性和依从性;依伏卡塞生物利用度大幅提高,降低临床使用剂量,大大减少透析患者的药物负荷;透析患者往往需要多种药物联用,依伏卡塞对CYP2D6无显著抑制作用,药物间相互作用风险明显降低;提高iPTH达标率:日本III期长期研究显示从西那卡塞转换为依伏卡塞后,患者iPTH达标率提高了43%。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 evocalcet体内体外药理.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	继发性甲状旁腺功能亢进在接受透析的肾衰竭患者中发病率高达60%以上,2021年血液透析患者近749573人;拟钙剂可模拟钙的生理作用,通过调节PTH的分泌,改善透析患者的生活质量和生存预后。
符合“保基本”原则描述	终末期肾病属于国家规定的三十六种重大疾病,而继发性甲旁亢是终末期肾病最常见并发症之一,是透析患者致死致残的主要病因,严重影响透析患者生存预后。现有医保目录内治疗手段仍不足以满足临床需求。
弥补目录短板描述	目前医保目录中,拟钙剂品类仅西那卡塞一种,但目前CKD-MBD指标达标率低的问题仍存在。且很多患者因无法耐受西那卡塞的胃肠道副作用而停止治疗,临床期待有更好的药物选择。依伏卡塞显著提高中国透析SHPT患者的iPTH达标率,同时,为重度SHPT提供一种新的治疗选择。
临床管理难度描述	依伏卡塞片为口服常释片剂,无论是血液透析,还是没有建立血管通路的腹膜透析患者都可以方便服用。依伏卡塞片所有使用患者均为门诊透析尿毒症患者,剂量调整非常方便,几乎无临床滥用风险或潜在超说明书用药的可能性。