

2022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： 碳酸司维拉姆片

企业名称： 赛诺菲（北京）制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 12:42:10	药品目录	药品目录内
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2022年12月31日协议到期的谈判药品。协议有效期包括谈判协议有效期和续约协议有效期。
- 2.2017年1月1日至2022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的谈判药品和目录内其他药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	碳酸司维拉姆片	药品类别	西药
是否为独家	否	说明书全部注册规格	0.8g
上市许可持有人	Genzyme Europe B.V.		
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	用于控制正在接受透析治疗的慢性肾脏病（CKD）成人患者的高磷血症。用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症。本品应在多种治疗方法背景下使用，其中包括用于控制肾性骨病进展的钙补充剂，1,25-二羟维生素D3或其中一种类似物。		
现行医保目录的限定支付范围	限透析患者高磷血症		
说明书中联合用药规定	无		

新增适应症或功能主治	获批时间	用法用量
用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症。	2021-07-20	起始剂量：推荐起始剂量为每次0.8g或1.6 g，每日三次，随餐服药。具体剂量根据临床需要和患者血清磷水平确定。血清磷水平： ≥ 1.78 mmol/l且 ≤ 2.42 mmol/l（ ≥ 5.5 且 ≤ 7.5 mg/dL）：1片 每日三次 随餐服用 血清磷水平： > 2.42 mmol/l（ > 7.5 mg/dL）：2片 每日三次 随餐服用

新增适应症或功能主治参照药品

- 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，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（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。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积 $0.8m^2$ 。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积 $1.6m^2$ 。

参照药品名称	是否医保目录内
无	-

参照药品选择理由：目录内无获批用于未透析CKD患者的同类非金属或非含钙磷结合剂药品

三、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	安慰剂
试验阶段	获批前
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	RECOVER研究是一项3期、多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究，旨在评价在中国非透析慢性肾病患者中，碳酸司维拉姆相对安慰剂治疗的有效性和安全性。使用碳酸司维拉姆8周可以显著降低血磷水平，司维拉姆较安慰剂组血磷变化的均数之差为 -0.261 mmol/L (0.81 mg/dl)，中位数之差为 -0.210 mmol/L (0.65 mg/dl)， $p < 0.0001$ 。患者的血磷水平差异从第2周开始显现
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	碳酸钙
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项多中心随机对照研究的亚组事后分析纳入113例限磷饮食的CKD3-4期患者，随机分配为司维拉姆或碳酸钙治疗。相比司维拉姆组，碳酸钙组全因死亡率显著更高（Log-rank检验： 5.18 ； $P = 0.0229$ ；开始进入透析患者显著增加（Log-rank检验： 4.84 ， $P < 0.0278$ ）；碳酸钙组开始透析的患者较司维拉姆组高 48.9% vs. 27.3%
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	碳酸钙
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项纳入3-4期CKD患者研究对比司维拉姆（ $n = 107$ ）和碳酸钙（ $n = 105$ ）治疗的全因死亡率等终点。结果显示，司维拉姆组的患者全因死亡比例显著低于碳酸钙组（ 11.2% vs. 21.0% ， $P < 0.05$ ）；校正协变量后，司维拉姆较碳酸钙显著降低全因死亡风险（ $HR = 0.36$ ； 95% CI： $0.15 - 0.83$ ）以及复合终点即全因死亡+透析（ $HR = 0.62$ ； 95% CI： $0.40 - 0.97$ ）
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	含钙磷结合剂
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项为期3年的前瞻性多中心开放队列研究纳入966名非透析CKD 4-5期成年患者。结果显示，接受司维拉姆的患者总体全因死亡率显著降低 53% （ $HR 0.47$ ； 95% CI $0.27 - 0.84$ ； $P = 0.01$ ），接受含钙磷结合剂患者的全因死亡风险未显著降低。
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	醋酸钙
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项随机前瞻性开放标签研究纳入了110例患有高磷血症的CKD 4期患者，按1:1随机分配司维拉姆和醋酸钙治疗8周。治疗8周后，对比醋酸钙，司维拉姆组FGF23水平较基线显著降低（ -27.1% vs. 3.5% ； $p = 0.002$ ）；血流介导的血管舒张(FMD)较基线显著增加（ $+1.0\%$ vs. 0% ）；降磷更显著： $(-31.3\%$ vs. $-14.9\%)$ ， $p < 0.001$

试验类型6	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	含钙磷结合剂
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项纳入25项临床研究的meta分析结果显示：对比含钙磷结合剂 1. 司维拉姆显著降低全因死亡风险(RR, 0.54; 95% CI, 0.32 - 0.93); 2. 司维拉姆可显著降低高钙血症风险: RR 95%CI: 0.30 (0.19 - 0.48); 3. 司维拉姆组显著降脂: 如 LDL-C平均值-21.6 mg/dl, $p < 0.001$
试验类型7	真实世界数据
试验对照药品	含钙磷结合剂CPB
试验阶段	获批后
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	一项基于美国数据库的真实世界研究纳入9047例接受司维拉姆或CPB治疗高磷血症的未透析CKD患者, 随访3年内, 司维拉姆组和CPB组分别有: 65%和70.3%患者进入血透、腹透或肾脏移植 (HR 0.84, 95%CI 0.79-0.91, $P < 0.001$); 59.1%和51.9%患者发生MACE事件 (卒中、心衰等) (HR 0.88, 95%CI 0.81-0.95, $P = 0.0009$)

临床指南/诊疗规范推荐情况1	相比含钙制剂, 司维拉姆明显降低高钙血症的发生风险,血管钙化进展相对缓慢;部分证据显示, 非钙磷结合剂能改善透析患者预后。与不含钙磷结合剂相比, 碳酸钙和醋酸钙增加高钙血症、异位钙化风险, 建议对CKD G3a~G5D 期患者, 限制含钙磷结合剂使用
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
临床指南/诊疗规范推荐情况2	目前常用的不含钙磷结合剂主要有司维拉姆和碳酸镧。含钙磷结合剂显著增加高钙血症、血管钙化和心血管事件的发生风险, 应限制含钙磷结合剂的使用; 推荐不含钙磷结合剂作为一线磷结合剂,
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症
临床指南/诊疗规范推荐情况3	据Di Iorio等人报道, 在透析前和透析患者中进行的随机对照试验(RCT)显示, 接受司维拉姆治疗的患者与接受含钙磷结合剂治疗的患者相比, 在3年的时间间隔内获得了显著的生存益处 (2B推荐等级)。总体而言, 研究结果表明, 对于治疗高磷血症, 与含钙磷结合剂相比, 非含钙磷结合剂可能有益或无害。对于接受降磷治疗的CKD 3a-5D期患者, 我们建议限制含钙磷结合剂的使用剂量 (2B)
本次新增的适应症或功能主治	用于控制血清磷 ≥ 1.78 mmol/L但并未进行透析的慢性肾脏病成人患者的高磷血症

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	获益：1. 在透析患者和未接受透析的CKD患者的所有研究中, 碳酸司维拉姆均有效降低血磷水平。2. CKD患者的心血管钙化严重影响CKD预后。与含钙磷酸盐结合剂相比, 已有研究显示盐酸司维拉姆可减缓冠状动脉和主动脉钙化的进展 3. 与含钙磷酸盐结合剂相比, 碳酸司维拉姆可降低接受或未接受透析的CKD患者的全因死亡风险 4. 在司维拉姆中观察到了其他次要获益。盐酸司维拉姆和碳酸司维拉姆均可降低CKD高磷血症患者的LDL-C和总胆固醇, 长期治疗可维持这种作用 安全性 司维拉姆治疗期间不良事件外, 碳酸司维拉姆组死亡、严重不良事件、导致停药的不良事件发生率均低于安慰剂组
---------------------------------	--

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	与司维拉姆可能或很可能相关的最频繁发生的 ($\geq 5\%$ 患者) 不良反应均为胃肠道疾病。这些不良反应的严重程度大部分为轻度到中度。其中胃肠道不良反应中, 十分常见的有恶心、呕吐、上腹部疼痛、便秘; 常见的有腹泻、消化不良、腹胀和腹痛。免疫系统十分罕见的有超敏反应。禁忌: 1. 对本品任何成分过敏者禁用; 2. 禁用于低磷血症患者; 3. 禁用于肠梗阻患者 注意事项: 在患有以下疾病的患者中尚未确定本品的安全性和有效性: • 吞咽困难 • 吞咽障碍 • 重度胃肠道紊乱, 包括未经治疗的或严重的胃轻瘫、胃内容物滞留, 或者肠道运动异常或不规律 • 活动性炎症性肠病 • 胃肠道大手
---------------	---

	术 药物相互作用：不能与环丙沙星同时使用；与环孢素、吗替麦考酚酯、他克莫司、左旋甲状腺素、质子泵抑制剂同时使用时，应慎重
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	无5年内发布的国内外(如中国、美国、欧洲)药监部门发布安全性警告、黑框警告、撤市信息等。中国关键临床研究的安全性特征与目前已知的碳酸司维拉姆的安全性特征一致。除了治疗期间不良事件外，碳酸司维拉姆组死亡、严重不良事件、导致停药的不良事件发生率均低于安慰剂组。在研究过程中发生的不良事件与患者的基础肾脏疾病一致，包括恶心呕吐等胃肠道系统疾病、慢性肾病及终末期肾病、动静脉瘘手术及高钾血症等。

五、创新性信息

创新程度	碳酸司维拉姆是中国唯一具有非透析CKD患者高磷血症适应症的非金属磷结合剂, 碳酸司维拉姆是一个高度交联的聚合物, 不含钙或其它金属, 不被人体吸收; 含多个胺根, 这些胺根各通过一个碳原子连接到聚合体主链上, 胺根以质子化形式存在于肠道中, 并通过离子键和氢键与磷酸分子相互作用。碳酸司维拉姆通过结合消化道中的磷酸根降低其吸收, 可降低血清中的磷酸根浓度
应用创新	碳酸司维拉姆是一个高度交联的聚合物, 不含钙或其它金属, 不会增加患者的高钙血症和血管钙化风险, 更加适合血钙水平高的高磷血症患者使用; 肝功能损伤患者, 使用司维拉姆没有影响; 有效期36个月, 较钙剂更长12个月
传承性 (仅中成药填写)	-

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	慢性肾病是一种严重的疾病, 如不及时治疗, 患者会逐步进展, 需要透析或者肾脏移植, 疾病负担巨大。血磷是CKD进展的强启动因子。司维拉姆可以降低患者血磷水平, 延缓患者进入透析的时间, 降低心血管事件和全因死亡风险
符合“保基本”原则描述	未透析的高磷血症患者使用司维拉姆降磷, 可显著延缓进入透析的时间, 从而降低透析、肾移植、心血管事件等带来的巨大的疾病负担, 降低患者和医保基金的支出。将司维拉姆纳入目录, 可保障未透析患者对非含钙或非金属磷结合剂的基本需求
弥补目录短板描述	1. 目前目录中缺乏用于未透析CKD患者的非含钙磷结合剂。使用钙剂降磷, 有较高的高钙血症和血管钙化风险, 因此, 指南建议限制使用含钙结合剂降磷。司维拉姆是唯一不含金属离子和钙离子的磷结合剂, 不会增加患者的高钙血症和血管钙化风险, 可有效填补目录空白。2. 司维拉姆相比目录内产品可提供多重获益 - 降低全因死亡和MACE事件风险, 显著延缓肾衰、透析和肾移植, 降低LDL-C水平, 是对目录短板的补充
临床管理难度描述	未透析慢性肾病患者并发高磷血症的诊断依赖客观指标, 处方条件明确, 降磷药物无滥用风险; 司维拉姆已在常规目录, 纳入新适应症不增加医保管理难度。本品新适应症纳入医保基金的新增药品支出小于5千万元, 基金支出有限