

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： 艾地骨化醇软胶囊

企业名称： 日健中外制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-12 16:41:11	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022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。
- 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药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022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》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	艾地骨化醇软胶囊	医保药品分类与代码	XA11CCA351E002010179189
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	0.5μg；0.75μg	上市许可持有人	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	治疗绝经后女性骨质疏松症		
说明书用法用量	通常，成人口服艾地骨化醇0.75 μg，一日一次。可根据症状适当减量为0.5μg，一日一次		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2020-12		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2011-04
注册证号/批准文号	HJ20200057，HJ20200058	是否为OTC	否

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，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0.8m²。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内
骨化三醇	是

参照药品选择理由：艾地骨化醇是在骨化三醇基础上引入一个新的羟基，而阿法骨化醇则需要体内羟化为骨化三醇起作用。同时在中国，骨化三醇的销售金额高于阿法骨化醇。因此参照品选择骨化三醇的原研品：罗盖全

三、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿法骨化醇
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	日本三期临床试验结果显示, 相比阿法骨化醇 (ALF) 组, ELD组在腰椎/股骨颈骨密度增幅更高; ELD可更好抑制前腕骨折, 3年骨折发生风险减少了71%, 有预防骨折的长期疗效, 尤其是对于胸椎/腰椎的骨折具有更突出的抑制效果; 在生活质量方面, ELD改善患者生理功能、躯体疼痛等指标程度比ALF更高; 还可显著降低骨转换指标。
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿法骨化醇
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	中国三期临床试验结果显示, 在未补充维生素D或钙剂的中国骨质疏松患者中, 艾地骨化醇 (ELD) 组患者的腰椎骨密度升高2.51%, 而对照药物阿法骨化醇 (ALF) 组提升仅为0.46%, ELD较ALF可显著提高腰椎骨密度; 总髌骨和股骨颈骨密度提升幅度高于ALF组; 较ALF组, ELD组可以降低骨转换指标; 在整个实验中, ELD组血清血钙尿钙水平稳定, 与ALF组无显著性差异。
试验类型3	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿法骨化醇
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	治疗3年时, 艾地骨化醇 (ELD) 组下椎体骨折发生率低于ALF组 (P=0.029)。3年内严重椎体骨折 (3级) 累积发生率在ELD组显著低于阿法骨化醇 (ALF) 组 (3.8% vs. 6.7%; HR, 0.53; 95% CI 0.29-0.96, P=0.036)。与基线相比, ELD组在12个月时显著改善了生理功能、生理职能、躯体疼痛和活力, 在36个月时显著改善躯体疼痛的健康相关生活质量评分。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	阿法骨化醇
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	艾地骨化醇与高水平的股骨颈BMD有关 (WMD: 0.92; 95% CI: 0.24-1.60; P=0.008) 艾地骨化醇与预防所有骨质疏松性骨折 (RR: 0.70; 95% CI: 0.55-0.88; P = 0.003) 和椎体骨折 (RR: 0.74; 95% CI: 0.55-0.98; P = 0.038) 有关
试验类型5	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	阿法骨化醇
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	所有治疗组的每日尿钙排泄量增加, 在第4周时达到峰值, 并在ELD 1 μg组和ALF 1 μg组保持高水平; 治疗12周时, ALF 1 μg组和ELD (0.5 μg, 1 μg) 组的尿NTX分别降低6%, 30%和35%; 三组 (ALF 1 μg, ELD 0.5 μg和1 μg) 的血清BALP变化相似, 分别下降22%, 22%和29%。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	名称: 日本预防和治疗骨质疏松指南 年份: 2011 推荐级别: 相关表述: 艾地骨化醇被推荐给椎体和非椎体骨折发生高风险的人群
临床指南/诊疗规范推荐情况2	名称: 日本骨质疏松症指南 年份: 2015 推荐级别: 相关表述: 艾地骨化醇可有效提高骨密度、降低不同部位骨折发生率在日本指南中被推荐用于所有骨质疏松患者
临床指南/诊疗规范推荐情况3	名称: 原发性骨质疏松诊疗指南 年份: 2017 相关表述: 艾地骨化醇作为骨质疏松治疗药物中的活性维生素D及其类似物

	被推荐
临床指南/诊疗规范推荐情况4	名称：中国老年骨质疏松症诊疗指南 年份：2018 相关表述：与 α -骨化醇相比，艾地骨化醇能够更大程度地抑制骨转换标志物NTX 的表达
临床指南/诊疗规范推荐情况5	年份：2021 相关表述：治疗骨质疏松性椎体压缩骨折（OVCFs）的常用药物中的活性维生素D包括艾地骨化醇
临床指南/诊疗规范推荐情况6	名称：骨转换生化标志物临床应用指南 年份：2021 相关表述：钙剂与维生素D是治疗骨质疏松症的基础药物。钙剂、维生素D制剂（包括普通维生素D、骨化三醇、阿法骨化醇、艾地骨化醇等）及降钙素治疗均可使BTMs轻度下降，尤其是骨吸收指标。

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品的有效性的描述	本品在日本完成的一项1054例原发性骨质疏松症患者中开展的随机、双盲、平行对照试验，研究以阿法骨化醇（ALF）为对照药，艾地骨化醇（ELD）组528例、ALF组526例。研究结果显示，ELD组非外伤性新发椎体骨折发生率，相对风险降低率为26%；非外伤性前臂骨折发生率方面，相对风险降低率为71%。本品在我国完成了一项以ALF为阳性对照药的多中心、随机、双盲双模拟、平行对照试验。研究共纳入265例原发性骨质疏松患者，其中ELD组共137例，ALF共128例。主要疗效指标FAS结果显示，治疗12个月后，患者的腰椎1-4骨密度相对基线值的变化率优于ALF。次要疗效指标如腰椎1-4骨密度T score及全髌骨密度变化率等方面，较ALF相比，本品在数值的改善方面具有优势。临床与统计评价：在日本证实了本品较ALF相比，在降低新发椎体骨折发生风险方面，具有优越性，同时在降低非外伤性前臂骨折发生风险及骨密度改善方面，本品疗效也优于对照药ALF。本品在我国开展的临床研究结果证实了艾地骨化醇0.75 μ g，一日一次给药，患者的12个月的腰椎1-4骨密度相对基线值的变化率优于ALF 1.0 μ g，每日一次。
----------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	安全性评价对象802例中，出现309例（38.5%）456件不良反应，主要不良反应为尿钙上升163件（20.3%）、血钙上升120件（15.0%）、血中尿酸上升（包括高尿酸血症）15件（1.9%）以及高钙血症12件（1.5%）等。孕妇，可能已妊娠妇女及哺乳期妇女禁止用药。给药期间（定期）或发生高钙血症相关症状时，需测定血钙，观察病情。可能患高钙血症的患者、重度肝功能障碍患者、尿路结石患者和存在尿路结石既往史的患者需谨慎用药。合并洋地黄制剂、钙制剂、维生素D及其衍生物、PTH抑制剂和含镁制剂等时需谨慎
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	2011年4月11日至2022年6月23日期间共收集了艾地骨化醇的不良反应10,393件（包括以下使用成绩调查中的数据）。其中，严重不良反应为2,227件，按发生率高低的顺序依次为高钙血症723件、肾功能损伤315件、急性肾损伤193件。非严重不良反应为8,166件，按发生率高低的顺序依次为高钙血症1,162件、血钙升高420件、口渴228件。截至2022年4月30日使用艾地骨化醇的患者数估计约为10,693,640人。本品在日本开展了一项以研究上市后实际使用情况下的安全性和有效性为目的的使用成绩调查（2011年7月~2015年9月）。安全性评价对象3,285例中用药第12个月时的不良反应发生率为3.92%（129例142件），主要不良反应为高钙血症0.73%（24例）、肾功能损伤0.27%（9例）、腹部不适、便秘、瘙痒各0.24%（8例）。严重不良反应发生率为0.27%（9例10件），其中高钙血症0.12%（4例）、死亡0.06%（2例）、心肺骤停、肾结石、肾功能损伤、桡骨骨折各0.03%（1例）。2例死亡病例的死因均为不明，病例过程详情及与本品的因果关系均不明确。

五、创新性信息

创新程度	艾地骨化醇结构上是在 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 基础上,于 2β 位引入了3-羟基丙氧基1,引入通过三方面的作用,帮助艾地骨化醇更稳定持久地作用靶器官:与DBP结合更牢固,是骨化三醇的4倍,增强血液中的稳定性;在细胞中难被CYP24A1代谢,增强细胞中的稳定性;在细胞内,与维生素D受体（VDR）结合更稳定。艾地骨化醇还有“迷你型塑造”骨形成和和改善骨胶原的作用,其促骨形成效力约是骨化三醇的10倍。
应用创新	艾地骨化醇半衰期长,由于不经过肾脏 $1-\alpha$ 羟化酶羟化,因此适用于肾脏功能不全者用药。有效提高骨质疏松患者的肠道钙吸收率。一日一次,依从性好,无需额外补充钙剂
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	绝经后妇女作为骨质疏松症防控的重点人群，其骨骼健康的改善对健康中国2030提出的“骨骼健康”具有重要意义。因此及时将更多的骨质疏松类药物纳入医保目录，可以满足不同的临床治疗需求，改善绝经后妇女的骨骼健康。同时我们药品生产企业必将会投入更多的人财力到疾病知识和治疗选择的教育上，提高大家对疾病的认知和建立健康的生活方式，共同助力健康中国2030目标的实现
-----------------	--

符合“保基本”原则描述	成本效果分析结果显示，艾地骨化醇日费用为5.8元/天时，和现有目录内相同治疗领域药物相比均是经济性更好的治疗方案：1、与骨化三醇相比，艾地骨化醇是成本低、效果好的优势方案；2、与阿法骨化醇相比，二者的ICER值仅为0.25倍人均GDP。预算影响分析结果显示，艾地骨化醇纳入医保后能节省医保总支出。
弥补目录短板描述	艾地骨化醇作用机制独特，更好提高骨密度和减少骨折发生风险。艾地骨化醇不经肾脏1- α 羟化酶羟化，适用于肾功能不全者用药，弥补了现有目录内产品的不足。一天一次一片，服用方便，依从性更好。同时能够促进肠道钙吸收，无需额外补充钙剂，节省医保费用，是新一代替代产品。
临床管理难度描述	艾地骨化醇仅用于绝经后妇女的骨质疏松治疗，适应症明确，便于医保经办审核管理。一日一次，依从性好，便于患者长期用药管理。相关指标检查次数更少，方便监测和管理。