

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： 达依泊汀 α 注射液

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 | 2022-07-13 18:48:54 | 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） | 达依泊汀 α 注射液 | 医保药品分类与代码 | XB03XAD343B001010180022 |
| 药品类别 | 西药 | 是否为独家 | 是 |
| 说明书全部注册规格 | 20 μ g、40 μ g、60 μ g | 上市许可持有人 | 协和发酵麒麟株式会社, Kyowa Kirin 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 | 本品用于治疗接受血液透析的成人慢性肾病患者（CKD）的贫血。 | | |
| 说明书用法用量 | 初始剂量：当血红蛋白水平低于10 g/dL时，开始本品治疗。初始剂量为20 μ g/次，每周1次静脉注射。从其他促红细胞生成素(EPO- α ,EPO- β)制剂转换治疗时初始剂量：计算出转换前一周的促红细胞生成素制剂总剂量，参考表1本品的推荐剂量替换原促红细胞生成素的治疗。本品初始给药频率为每周1次。表1：替换促红细胞生成素的剂量换算表 替换前1周促红细胞生成素制剂总剂量 \rightarrow 本品剂量 \leq 3,000IU \rightarrow 10 μ g/周 4,500 IU \rightarrow 20 μ g/周 \geq 6,000 IU \rightarrow 30 μ g/周 维持剂量：治疗期间应根据患者Hb浓度变化情况调整剂量（见剂量调整），如Hb浓度达到目标范围（目标Hb浓度可参考临床指南进行个体化调整），则以该剂量进行维持治疗。给药间隔的调整：接受本品每周1次给药的患者，如果Hb浓度稳定在目标范围内，经医生评估后，可用每周维持剂量的2倍作为单次剂量，并改为每2周给药1次。每2周给药1次时如单次给药剂量达180 μ g也无法使血红蛋白浓度达到目标范围时，则应将剂量减半，变更为每周1次给药。剂量调整：参考表2和表3进行剂量调整。可根据贫血程度、血红蛋白升高速度调整剂量，最大单次给药量为180 μ g。如果治疗4周Hb升高 $<$ 1.0g/dL或低于目标范围下限连续2周时，应参考表2或表3提高1个剂量级别。增加剂量时应逐级提高。如果治疗4周内Hb浓度升高 $>$ 2.0g/dL或高于目标范围上限连续2周时，应参考表2或表3降低1个剂量级别。经医生评估，必要时也可降低2个或以上级别。对于在12周递增期内疗效不佳的患者，进一步增加本品剂量不太可能改善疗效，并可能增加风险。表2：给药频率为每周1次时剂量调整 剂量级别 每周1次给药 1 10 μ g/周 2 20 μ g/周* 3 30 μ g/周 4 40 μ g/周 5 50 μ g/周 6 60 μ g/周 表3：给药频率为每2周1次时剂量调整 剂量级别 每2周1次给药 1 10 μ g 2 20 μ g 3 30 μ g 4 40 μ g 5 50 μ g 6 60 μ g 7 80 μ g 8 100 μ g 9 120 μ g 10 140 μ g 11 160 μ g 12 180 μ g 治疗前及治疗期间评估：在开始本品治疗前，应纠正或排除其他贫血原因（如维生素缺乏、代谢或慢性炎症疾病、出血等）。治疗开始后和每次剂量调整后，应每周监测血红蛋白，直至血红蛋白平稳。所有患者在治疗前和治疗期间均需评估铁储备状态。当血清铁蛋白低于100 μ g/L或转铁蛋白饱和度低于20%时，需给予补铁治疗。治疗期间，应定期监测血钾水平。如血钾升高，应考虑停用本品，直至血钾恢复。 | | |
| 说明书中联合用药规定 | 无 | | |
| 中国大陆首次上市时间 | 2020-06 | | |
| 全球首个上市国家/地区 | 澳大利亚 | 全球首次上市时间 | 2001-05 |
| 注册证号/批准文号 | S20200012 | 是否为OTC | 否 |

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，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。

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 |
|--------------|---------|
| 罗沙司他胶囊（爱瑞卓®） | 是 |

参照药品选择理由：罗沙司他是该治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，2021年销售金额12.45亿元，市场份额34%，远超其他药品。每周三次口服罗沙司他与每周一次静脉注射达依泊汀α在疗效、安全性方面无显著差异。

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 | 利血宝 |
| 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 | 一项达依泊汀α注射液替换利血宝的对照试验，血透患者入选前接受利血宝治疗且Hb浓度稳定在10~12 g/dL。研究期间接受达依泊汀α注射液或利血宝治疗，根据Hb浓度变化调整药物剂量，使Hb浓度维持在目标范围。结果显示，达依泊汀α组和利血宝组Hb变化量分别为-0.07 g/dL和-0.15 g/dL，组间差为0.08g/dL，高于预设非劣效界值（-1.0 g/dL），非劣效成立。 |
| 试验类型2 | 单个样本量足够的RCT |
| 试验对照药品 | 利血宝 |
| 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 | 在既往未接受过ESAs治疗的血透患者中给予利血宝或达依泊汀α治疗贫血。根据受试者的Hb浓度变化调整药物剂量，使受试者的Hb浓度维持在目标范围（10.0~12.0 g/dL）。主要疗效指标是两组评价期的平均Hb浓度。结果显示，达依泊汀α组平均Hb浓度为11.3g/dL，相比利血宝®组（10.7 g/dL）组间差为0.60 g/dL，高于预设非劣效界值（-1.0 g/dL），非劣效成立。 |
| 试验类型3 | 单个样本量足够的RCT |
| 试验对照药品 | 利血宝 |
| 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 | 在日本开展临床研究，120名血透患者连续给予28周静脉注射达依泊汀α或rHuEPO，达依泊汀α每周1次，rHuEPO每周2或3次。达依泊汀α在10~60μg的范围内调整，Hb目标范围（9~12 g/dL）。对90例符合方案集患者进行初步疗效分析。本品组Hb水平的平均变化为-0.04 g/dL，而rHuEPO组Hb水平的平均变化为-0.11 g/dL。Hb水平变化为0.07g/dL。非劣效成立。 |
| 试验类型4 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 无 |
| 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 | 一项日本的临床研究，513名血透患者每周接受rHuEPO 2次或3次改为达依泊汀α每周一次，每周1次的患者改为达依泊汀α两周1次。达依泊汀α 滴定维持Hb在10-13 g/dL。第0周Hb值在11 - 12 g/dL的百分比为23.6%，第11 - 22周为46.1%-51.9%，第52周为45.6%。达依泊汀α在延长剂量间隔时维持Hb浓度具有良好的耐受性和有效性。 |

| | |
|---------------------|---|
| 试验类型5 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 无 |
| 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 | 一项在德国的临床研究，1502名透析患者，连续给予24周达依泊汀 α 。接受rHuEpo一周两次或一周三次的患者转换为达依泊汀 α 一周一次，接受rHuEpo一周一次的患者转换为达依泊汀 α 两周一次。结果显示，Hb均值变化从基线到评估期+0.10 g/dl。接受静脉达依泊汀 α 患者，平均Hb浓度增加了0.19g /dl。结果表明，使用达依泊汀 α 注射液延长剂量间隔治疗肾性贫血既有效又耐受良好。 |
| 试验类型6 | 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或替代性指标改善情况 | 一项欧洲的临床研究，341名稳定接受短效促红素治疗的透析患者，短效促红素一周两次或三次转换为达依泊汀 α 一周一次，短效促红素一周一次转换为达依泊汀 α 两周一次。结果显示，平均Hb变化是0.13g /dl，平均Hb增加了0.58g /dl，达依泊汀 α 基线25.2 μ g/周，评价期21.5 μ g/周（P=0.004）。结果：达依泊汀 α 一周一次或两周一次给药能有效维持Hb浓度且安全耐受。 |
| 试验类型7 | 单个样本量足够的RCT |
| 试验对照药品 | 短效促红素 |
| 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 | 一项美国和加拿大的研究，507名用短效促红素的透析患者，随机为两组，一组继续用短效促红素，每周3次，另一组用达依泊汀 α ，每周1次。结果：达依泊汀 α 组从基线到评估期的Hb水平变化为（2.4 \pm 1.0）g/L，短效促红素组为（1.1 \pm 0.7）g/L，两组差异1.3 g/L。表明：达依泊汀 α 维持Hb浓度与短效促红素一样有效安全，但给药频率降低。 |
| 试验类型8 | 单个样本量足够的RCT |
| 试验对照药品 | 罗沙司他 |
| 试验阶段 | 上市后 |
| 对主要临床结局指标或替代性指标改善情况 | 一项日本3期、24周、双盲、双模拟研究评价了罗沙司他在治疗血透患者贫血方面非劣效于达依泊汀 α 。随机分配日本患者口服罗沙司他每周3次或达依泊汀 α 每周注射1次，递增剂量至维持血红蛋白在10-12 g/dl之间。将患者随机分配到罗沙司他组或达依泊汀 α 组。罗沙司他组和达依泊汀 α 组之间 Δ Hb18-24的差异为-0.02g/dl，证实了罗沙司他非劣效于达依泊汀 α 。治疗中出现的不良事件与既往报告一致。 |

| | |
|----------------|---|
| 临床指南/诊疗规范推荐情况1 | 2021中国指南：达依泊汀 α 有两条与N端相连的糖链，稳定性增加，半衰期约是短效ESAs的2~3倍，（皮下48.8、静脉25.3 h）。与短效ESAs相比，能减少给药次数，安全性相似。皮下与静脉给药疗效相当。推荐剂量：0.45 μ g/kg，每1~2周给药1次。 |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况2 | 2015日本指南：为预防纯红细胞再生障碍，静脉注射（IV）对HD患者更优，是由于达依泊汀 α （DA）皮下注射（SC）相比IV剂量相当。而短效rHuEPO的SC更有优势。DA剂量（15-60 μ g/周）。也可每2周1次，范围30 ~ 120 μ g，单次给药最大剂量180 μ g。 |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况3 | 2012KDIGO指南：对于Hb水平维持较为稳定的患者为提高临床资源利用，建议使用给药间隔更长的ESA达依泊汀 α ，其推荐起始剂量通常为0.45 μ g/kg体重皮下注射或静脉注射，或0.75 μ g/kg体重皮下注射，每2周注射一次。 |

| | |
|------------------------------|---|
| 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 | 在中国开展的一项随机、开放、对照非劣效试验中，受试者为未接受过ESAs治疗的慢性肾衰血透患者，给予重组人促红素注射液或达依泊汀 α 注射液治疗贫血。试验期间根据患者的Hb浓度变化调整药物剂量，使Hb浓度维持在目标范围内。 |
|------------------------------|---|

| | |
|-----|---|
| 的描述 | 主要疗效指标是两组评价期的平均Hb浓度。结果显示，达依泊汀α组平均Hb浓度为11.3g/dL，与对照组（10.7 g/dL）比较组间差为0.60 g/dL，高于预设非劣效界值（-1.0 g/dL），非劣效成立。在中国开展的另一项达依泊汀α注射液替换重组人促红素注射液的随机、开放、对照非劣效试验中，受试者为入选前接受ESAs治疗的慢性肾衰血透患者，血红蛋白浓度在10 g/dL-12 g/dL之间，给予达依泊汀α注射液或重组人促红素注射液治疗贫血。试验期间根据患者的Hb浓度变化调整药物的剂量，使Hb浓度维持在目标范围内。主要疗效指标是两组评价期相比基线期的Hb浓度变化量，结果显示，达依泊汀α组和对照组Hb变化量分别为 -0.07 g/dL和-0.15 g/dL，组间差为0.08g/dL，高于预设非劣效界值（-1.0 g/dL），非劣效成立。 |
|-----|---|

四、安全性信息

| | |
|----------------------|---|
| 药品说明书记载的安全性信息 | 不良反应：主要的不良反应为高血压、卒中、血栓栓塞事件、惊厥、过敏反应、皮疹/红斑和纯红细胞再生障碍性贫血。禁忌：高血压未控制的患者；本品或其他红细胞生成素蛋白药物治疗后出现纯红细胞再生障碍性贫血的患者；对本品成分或红细胞生成素蛋白药物有过敏史的患者。注意事项：高血压；癫痫发作；治疗后血红蛋白的应答缺乏或丧失，纯红再障；严重过敏反应；重度皮肤不良反应等。相互作用：迄今临床结果未表明达依泊汀α与其他物质存在任何相互作用。本品可能与红细胞高度结合的物质发生相互作用，例如环孢菌素、他克莫司。如果本品与任何这些治疗同时给药，应监测这些药物的血液浓度，并随血红蛋白的变化调整剂量。 |
| 药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果 | 全球范围内无任何安全警告或撤市信息。临床应用副作用情况：常见（发生率≥1/100, < 1/10）及十分常见（≥1/10）的不良反应有超敏反应，卒中，高血压，皮疹/红斑，注射部位疼痛。 |

五、创新性信息

| | |
|-------------|---|
| 创新程度 | 首次应用定点突变技术改造人类EPO cDNA，将人肝细胞来源的促红素cDNA的修饰体导入CHO细胞内表达产生的5个氨基酸残基被置换的人促红素衍生物，血浆半衰期延长三倍，延长作用时间，提高体内活性，大幅减少给药频率，稳定血药浓度。 |
| 应用创新 | 目前国内促红素均为短效制剂，每周需注射2~3次，本品通过延长血浆半衰期和作用时间，大幅降低给药频率，缩短至1~2周一次，年注射次数从156次最多可减少至26次，大幅降低医护人员工作时间，提高患者依从性。专为血透患者设计的预充式针筒，避免注射疼痛，提高患者依从性。可降低医院整体成本，节省储存空间，减少医疗垃圾，减少环境污染。改善铁代谢，减少铁剂用量，提升用药安全，降低治疗费用。 |
| 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 | 目前中国透析患者贫血治疗达标率仅为37.7%，贫血患者（Hb<105g/L）死亡率会增加5.27倍，心血管住院率会增加2.18倍，严重影响患者生存质量、透析质量和预后。中国现有血液透析患者69.2万，其中约95%患者会发生肾性贫血，总数约65.8万人，属于重大公共卫生事件。 |
| 符合“保基本”原则描述 | 血液透析患者人数庞大，病程长，经济负担重，是医保重点保障人群。达依泊汀α是指南明确推荐治疗贫血药物，该药同时改善贫血、降低铁剂使用量，降低管理费用，实现综合获益。随着贫血治疗的改善，其维持剂量越来越少，节约治疗费用。本品为原研进口药品，疗效及达标率更优，满足临床基本用药需求，价格合理。 |
| 弥补目录短板描述 | 达依泊汀α疗效、安全性明确，长期临床应用循证充分，可有效弥补现有治疗方案的不足，提升肾性贫血治疗达标率的同时节约医保基金费用。 |
| 临床管理难度描述 | 达依泊汀α在中国适应症明确，大部分患者在血透中心集中管理、集中给药，无超适应症使用风险，方便临床统筹管理。 |