

2023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：_____恩那度司他片_____

企业名称：_____深圳信立泰药业股份有限
公司_____

申报信息

| | | | |
|------|---------------------|------|-------|
| 申报时间 | 2023-07-14 15:11:53 | 药品目录 | 药品目录外 |
|------|---------------------|------|-------|

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因，单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023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》所收录罕见病的药品。

| | | | |
|----------------------|---|-------------|-------------------------|
| 药品通用名称(中文、含剂型) | 恩那度司他片 | 医保药品分类与代码 | XB03XAE097A001010100553 |
| 药品类别 | 西药 | 是否为独家 | 是 |
| 药品注册分类 | 化药3类 | | |
| 核心专利类型1 | 化合物 | 核心专利权期限届满日1 | 2030-07 |
| 核心专利类型1 | 化合物 | 核心专利权期限届满日1 | 2030-07 |
| 当前是否存在专利纠纷 | 否 | | |
| 说明书全部注册规格 | 4mg, 2mg, 1mg | | |
| 上市许可持有人(授权企业) | 深圳信立泰药业股份有限公司 | | |
| 说明书全部适应症/功能主治 | 本品适用于非透析的成人慢性肾脏病(CKD)患者的贫血治疗。 | | |
| 说明书用法用量 | 本品的起始治疗需在专业医疗人员监督下进行。推荐起始剂量 非透析慢性肾脏病(CKD)患者 通常成人以每次2mg的恩那度司他作为起始剂量，每日1次，餐前或睡前口服。之后可根据患者临床情况适当增减剂量，但最大剂量不超过1次8mg。如果漏服药物，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。剂量调整 贫血的症状和结局会因年龄、性别和疾病的总体负担不同而表现不同，如需调节剂量，医生应根据患者具体情况进行评估，根据剂量调整时的Hb浓度及过去4周Hb浓度变化量，参考剂量阶梯1/2/4/6/8mg逐级增减给药剂量(详见说明书表1、表2)。增加剂量时，间隔期应不小于4周。如有停药，重新开始给药时，必须以比停药前至少小1级的剂量开始。在起始治疗阶段，建议每2周监测1次血红蛋白(Hb)水平，直至达到目标范围并维持稳定，随后每4周监测1次Hb。特殊人群 肝功能不全患者：尚未在肝功能不全的患者中开展恩那度司他的临床药理学研究，肝功能不全患者不推荐使用本品。参见说明书【临床药理】。老年患者：65岁以上患者无需调整起始剂量，详见说明书【老年用药】。儿童患者：18岁以下患者中使用恩那度司他的安全性和有效性尚未确立。 | | |
| 所治疗疾病基本情况 | 肾性贫血是指各种肾脏疾病导致红细胞生成素绝对或相对生成不足，以及尿毒症毒素影响红细胞生成及其寿命而发生的贫血。贫血是肾脏疾病患者常见的临床表现，既是肾脏疾病重要的并发症，也是常见的合并疾病。贫血影响肾脏疾病患者的生活质量，增加肾脏疾病进展、终末期肾脏病、心血管事件及死亡的风险。我国贫血患病率 普通人群：9.7% 非透析CKD患者：28.5~70.2% 透析CKD患者：91.6%~98.2% | | |
| 中国大陆首次上市时间 | 2023-06 | 注册证号/批准文号 | 国药准字H20233662 |
| 全球首个上市国家/地区 | 日本 | 全球首次上市时间 | 2020-09 |
| 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 | 罗沙司他胶囊：2018年12月17日在中国获批，2019年通过谈判纳入医保药品目录。恩那度司他片与罗沙司他胶囊相比的优势和不足：1、精准：恩那度司他高选择性抑制PHD1，精准稳定HIF-2，改善铁代谢作用明确，专注促进红细胞生成。2、高效：小剂量即可高效改善贫血，单次推荐剂量仅约为罗沙司他的1/20。3、适度：适度激活HIF，促进内源性 | | |

EPO释放在生理水平，不影响脂代谢，脱靶风险小。4、稳定：量效关系明确，平稳升高Hb，升速符合指南要求，升速超标比例低，Hb波动小，减少血栓及心血管事件；疗效持久稳定，调药次数少。5、简便：量效关系明确，调药呈倍数阶梯，调药方便；每日一次口服，不易错服漏服。

企业承诺书

↓ 下载文件 恩那度司他企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件 恩那度司他药品说明书.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 恩那度司他药品注册批件.pdf

申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）

↓ 下载文件 恩那度司他片PPT改.pptx

申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将同其他信息一同向社会公示

↓ 下载文件 恩那度司他片PPT改.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）急抢救、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) |
|--------|---------|-----------|------------|------------------------|-----------|-------|----------------|
| 罗沙司他胶囊 | 是 | 50mg/20mg | 162 | 70-100 mg1次 每周3次 | 疗程费用 | 1周 | 242.34- 324 |

参照药品选择理由：罗沙司他胶囊是国家医保药品目录内唯一与恩那度司他片同疾病治疗领域、同药理作用的药品。

其他情况请说明：-

联系人信息

| | | | |
|-----|----|------|-------------|
| 联系人 | 邓艳 | 联系电话 | 18513453143 |
|-----|----|------|-------------|

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 | 安慰剂 |
| 试验阶段 | 上市前 |

| | |
|-------------------------------|---|
| 对主要临床结局指标改善情况 | 恩那度司他中国III期非透析CKD人群研究试验显示：恩那度司他组第7-9周平均Hb浓度水平相对基线变化为15.9g/L。安慰剂组7-9周平均Hb浓度水平相对基线的变化为-0.2g/L，恩那度司他组与安慰剂的组间差值16.0g/L，恩那度司他组7-9周平均Hb浓度水平相对基线的变化明显高于安慰剂组，且与安慰剂组相比较差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。 |
| 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 1中国三期临床双盲期报告摘要.pdf |
| 试验类型2 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 安慰剂 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 52周每次访视的平均 Hb 水平在治疗期间均保持在目标范围（100–120 g/L）内，治疗结束时平均Hb水平及Hb水平在目标范围内的患者比例分别为107.4g/L和79.2%。 |
| 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 日本临床III期合并.pdf |
| 试验类型3 | 其他 |
| 试验对照药品 | - |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 恩那度司他对比罗沙司他的MAIC结果显示，在有效性方面，恩那司他组与安慰剂组在第7-9周平均Hb ≥ 10.0 g/dL的受试者比例上的差值优于罗沙司他组与安慰剂组该比例的差值（73.5% vs 61.0%，平均差值=12.5%， $P < 0.001$ ）。使用恩那度司他的患者在第5、7、9周的Hb水平与基线期的差值均略低于罗沙司他的患者的，接受恩那度司他的患者Hb水平的变化小于接受罗沙司他患者的Hb水平的变化 |
| 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 恩那度司他匹配调整间接比较结论报告.pdf |
| 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 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 恩那度司他中国III期非透析CKD人群研究试验显示：恩那度司他组第7-9周平均Hb浓度水平相对基线变化为15.9g/L。安慰剂组7-9周平均Hb浓度水平相对基线的变化为-0.2g/L，恩那度司他组与安慰剂的组间差值16.0g/L，恩那度司他组7-9周平均Hb浓度水平相对基线的变化明显高于安慰剂组，且与安慰剂组相比较差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。 |
| 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 1中国三期临床双盲期报告摘要.pdf |
| 试验类型2 | 单臂临床实验 |
| 试验对照药品 | 安慰剂 |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 52周每次访视的平均 Hb 水平在治疗期间均保持在目标范围（100–120 g/L）内，治疗结束时平均Hb水平及Hb水平在目标范围内的患者比例分别为107.4g/L和79.2%。 |

| | |
|--------------------------------|---|
| 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 日本临床三期合并.pdf |
| 试验类型3 | 其他 |
| 试验对照药品 | - |
| 试验阶段 | 上市前 |
| 对主要临床结局指标改善情况 | 恩那度司他对比罗沙司他的MAIC结果显示，在有效性方面，恩那司他组与安慰剂组在第7-9周平均Hb \geq 10.0 g/dL的受试者比例上的差值优于罗沙司他组与安慰剂组该比例的差值（73.5% vs 61.0%，平均差值=12.5%，P<0.001）。使用恩那度司他的患者在第5、7、9周的Hb水平与基线期的差值均略低于罗沙司他的患者的，接受恩那度司他的患者Hb水平的变化小于接受罗沙司他患者的Hb水平的变化 |
| 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 恩那度司他匹配调整间接比较结题报告.pdf |

| | |
|--|---|
| 临床指南/诊疗规范推荐情况1 | 《中国肾性贫血诊治临床实践指南》2021年 HIF-PHI有效治疗肾性贫血，包括非透析与透析CKD患者（1A）；口服治疗可增加非透析CKD患者和腹膜透析患者治疗便利性（2，未分级）。患者Hb<100g/L，可考虑HIF-PHI治疗（2，未分级）。HIF-PHI治疗肾性贫血应监测铁代谢状态，需要时联合铁剂治疗。建议初始治疗时Hb增速控制在每月10~20 g/L。 |
| 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 中国肾性贫血诊治临床实践指南.pdf |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况2 | 日本《HIF-PH抑制剂适当使用的推荐意见》2020年 肾性贫血在充分补充铁后，使用ESA或HIF-PH抑制剂进行治疗。由于HIF-PH抑制剂能改善消化道对铁的吸收，在使用HIF-PH抑制剂期间口服铁的效果比以往更值得期待。 |
| 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 日本学会HIF推荐指南.pdf |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况3 | 《亚太肾病学会关于合理使用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的建议》2021年 无论是否透析依赖，治疗肾性贫血都可考虑HIF-PHI替代ESA纠正或维持Hb水平。若患者药物依从性好，考虑到去医院次数、注射的有创性等原因后希望口服治疗，HIF-PHI可能优于ESA。如ESA低反应原因未知或由于铁利用及其他原因而难以管理，可考虑换为HIF-PHI。 |
| 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 亚太肾病学会.pdf |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况4 | 《最佳贫血管理的争议：肾脏疾病的结论：改善全球结果（KDIGO）会议》2021年 肯定了HIF-PHI类药物在肾性贫血中的治疗作用，并指出：“与静脉注射的传统ESA相比，HIF-PHIs的有效治疗与相对较低的EPO增长水平有关。” |
| 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 肾脏疾病的结论改善全球结果KDIGO.pdf |
| 临床指南/诊疗规范推荐情况5 | 我国《基层医生慢性肾脏病管理中最常见的问题及专家建议》2022年 HIF-PHI能够快速纠正贫血，减轻肾脏缺血缺氧状态，延缓CKD进展并减少并发症。HIF-PHI的疗效不受炎症状态影响，可以口服，更便于临床使用。 |
| 临床指南/诊疗规范中含申报适应 | |

| | |
|--|--|
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 基层医生慢性肾脏病管理中最常见的问题及专家建议.pdf</p> |
| <p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> | <p>《中国肾性贫血诊治临床实践指南》2021年 HIF-PHI有效治疗肾性贫血，包括非透析与透析CKD患者（1A）；口服治疗可增加非透析CKD患者和腹膜透析患者治疗便利性（2，未分级）。患者Hb<100g/L，可考虑HIF-PHI治疗（2，未分级）。HIF-PHI治疗肾性贫血应监测铁代谢状态，需要时联合铁剂治疗。建议初始治疗时Hb增速控制在每月10~20g/L。</p> |
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 中国肾性贫血诊治临床实践指南.pdf</p> |
| <p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> | <p>日本《HIF-PH抑制剂适当使用的推荐意见》2020年 肾性贫血在充分补充铁后，使用ESA或HIF-PH抑制剂进行治疗。由于HIF-PH抑制剂能改善消化道对铁的吸收，在使用HIF-PH抑制剂期间口服铁的效果比以往更值得期待。</p> |
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 日本学会HIF推荐指南.pdf</p> |
| <p>临床指南/诊疗规范推荐情况3</p> | <p>《亚太肾病学会关于合理使用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的建议》2021年 无论是否透析依赖，治疗肾性贫血都可考虑HIF-PHI替代ESA纠正或维持Hb水平。若患者药物依从性好，考虑到去医院次数、注射的有创性等原因后希望口服治疗，HIF-PHI可能优于ESA。如ESA低反应原因未知或由于铁利用及其他原因而难以管理，可考虑换为HIF-PHI。</p> |
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 亚太肾病学会.pdf</p> |
| <p>临床指南/诊疗规范推荐情况4</p> | <p>《最佳贫血管理的争议：肾脏疾病的结论：改善全球结果（KDIGO）会议》2021年 肯定了HIF-PHI类药物在肾性贫血中的治疗作用，并指出：“与静脉注射的传统ESA相比，HIF-PHIs的有效治疗与相对较低的EPO增长水平有关。”</p> |
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 肾脏疾病的结论改善全球结果KDIGO.pdf</p> |
| <p>临床指南/诊疗规范推荐情况5</p> | <p>我国《基层医生慢性肾脏病管理中最常见的问题及专家建议》2022年 HIF-PHI能够快速纠正贫血，减轻肾脏缺血缺氧状态，延缓CKD进展并减少并发症。HIF-PHI的疗效不受炎症状态影响，可以口服，更便于临床使用。</p> |
| <p>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）</p> | <p>↓ 下载文件 基层医生慢性肾脏病管理中最常见的问题及专家建议.pdf</p> |
| <p>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</p> | <p>-</p> |
| <p>《技术审评报告》原文（可节选）</p> | <p>-</p> |
| <p>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</p> | <p>-</p> |

三、安全性信息

| | |
|----------------------|--|
| 药品说明书载载的安全性信息 | 不良反应：高血压、肾性高血压、动静脉闭塞、呼吸道感染、胃肠出血、边缘区淋巴瘤、纤维蛋白D-二聚体升高等 禁忌-以下患者禁用：对本品成份有过敏史的患者。妊娠或怀疑妊娠的女性。 注意事项 过高血红蛋白及血红蛋白上升过快风险；高血压；血栓栓塞事件（包括心肌梗死、卒中、深静脉血栓形成、血管通路血栓形成等）；心力衰竭；视网膜出血；肿瘤恶化；ESAs转换为本品后出现Hb水平的波动（建议转换前进行充分的获益风险评估，谨慎转换）；由于造血需要铁，缺铁时应补充铁制剂；本品不应与ESAs同时使用；运动员慎用。 药物相互作用：其他药物对本品的作用：碳酸司维拉姆：设定适当给药间隔，可避免或大幅度降低对本品药代影响。 BCRP抑制剂：一项国外临床研究表明，血液透析患者同时服用本品与BCRP抑制剂拉帕替尼，本品的Cmax和AUCinf分别增加28.5%和32.1%。 本品对其他药物的作用：CYP450酶的底物：体外研究结果表明，恩那度司他通过抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6或3A4/5酶而引起药物相互作用的可能性很低。（详见说明书） |
| 药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果 | 截至2023年2月，恩那度司他在全球（包括中国、美国、日本）已经完成了25项临床试验。纳入安全性评价的分别是9项日本研究及1项中国研究。日本开展的9项研究：含3项II期研究和6项III期研究，共885例受试者服用了恩那度司他，其中非透析CKD人群受试者436例，日本非透析CKD人群52周发生率≥1%及≥3级的不良反应为纤维蛋白D-二聚体升高6（1.4%）例，高血压8（1.8%）例。中国III期临床研究：双盲期恩那度司他组不良反应的发生率为18.4%，安慰剂组为15.1%，双盲期发生率≥1%且≥3级的不良反应为：高血压1（1.0%）例、肾性高血压1（1.0%）例、动静脉闭塞1（1.0%）例。开放期恩那度司他组不良反应发生率为14.3%；开放期发生率≥1%及≥3级的不良反应包括：呼吸道感染2（1.4%）例、高血压2（1.4%）例、胃肠出血1（0.7%）例、边缘区淋巴瘤1（0.7%）例。 |
| 相关报导文献 | ↓ 下载文件 恩那度司他片CYHS2102354说明书.pdf |

四、创新性信息

| | |
|-------------|---|
| 创新程度 | 化合物创新：1、增强靶点活性，以更高PHD抑制活性筛选化合物，优化骨架，新骨架对PHD抑制增强2-4倍。2、以理化性质筛选化合物，优化吸收分布特性，优化取代基，改进理化参数以保证合理的吸收分布。3、优化安全性，排除发生AE的化合物。4、以量效关系筛选化合物，优化药理药代，选定剂量依赖性更稳定、治疗窗更宽的化合物。机制创新：选择性抑制PHD1精准稳定 HIF-2 |
| 创新性证明文件 | ↓ 下载文件 创新化合物发现2017DiscoveryofJTZ951.pdf |
| 应用创新 | 无需按公斤体重调整初始剂量；4mg带刻痕的薄膜衣片，单规格即可满足调药需求。每日1次口服，用药依从性高，不易错服漏服，确保疗效。（与目录内同疾病治疗领域内、同药理作用药品相比） |
| 应用创新证明文件 | ↓ 下载文件 恩那度司他对比罗沙说明书.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 | 增加肾性贫血患者的治疗选择，延缓疾病进展；有效纠正CKD患者贫血，降低CKD患者的住院率和死亡率，提高生活质量和机体活动能力；解决了传统治疗方法的多个局限性。 |
| 符合“保基本”原则描述 | 使用恩那度司他片，可提高CKD患者医疗支出及医保基金的使用效率，理由包括：1、疗效确切，达标率高，持久稳定，获益/支出比值高；2、用法为每日1次口服，用药依从性高，不易错服漏服，确保疗效，进一步保证高获益/支出比；3、安全性高、不良反应发生率低，从而降低因不良反应发生带给患者不适或痛苦以及由此产生额外费用支出的可能性。 |
| 弥补目录短板描述 | 可以弥补医保目录短板。目前国内HIF-PHI类药物仅有罗沙司他一个，尽管罗沙司他疗效确切，但仍存在一些局限性：①对HIF调控作用过强，生成EPO浓度过高，升高Hb速度过快，增加血栓及CV事件；②影响脂代谢等潜在脱靶风险；③量效关系非线性，调药复杂，引起Hb波动；④TIW给药不符合常规服药规律，增加管理难度等。恩那度司他则在确保疗效的同时优化了上述局限性，是广大肾性贫血患者的治疗优选。 |

临床管理难度描述

针对患者：恩那度司他：每日1次口服，用药依从性高，不易错服漏服，确保疗效，无须频繁调药；罗沙司他：每周3次服药，容易错服。 针对医生：恩那度司他：处方简便，无需按体重给药；罗沙司他：须根据体重选择起始剂量，非透析患者为每次70mg (40-<60kg) 或100mg (≥60kg)。 针对医院：只需准入1个规格，配药方便；罗沙司他：需同时准入2个规格，配药取药均不方便