

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： 托伐普坦片

企业名称： 南京正大天晴制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 09:11:05	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）	托伐普坦片	医保药品分类与代码	XC03XAT151A001010101606
药品类别	西药	是否为独家	否
说明书全部注册规格	15mg	上市许可持有人	南京正大天晴制药有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	1、低钠血症 用于治疗临床上明显的高容量性和正常容量性低钠血症(血清钠浓度 $<125\text{mEq/L}$ ，或低钠血症不明显但有症状并且限液治疗效果不佳)，包括伴有心力衰竭、肝硬化以及抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)的患者。重要限制事项需要紧急升高血钠以防或治疗严重神经系统症状的患者不应使用本品进行治疗。尚未确定使用本品使血清钠浓度升高后对症状改善的益处。2、心力衰竭引起的体液潴留 用于袢利尿剂等其他利尿剂治疗效果不理想的心力衰竭引起的体液潴留。本品可与其他利尿剂（袢利尿剂、噻嗪类利尿剂、抗醛固酮制剂）合并应用。但没有与人心房利尿肽（hANP）合并应用的经验。		
说明书用法用量	1.成人常用剂量 由于过快纠正低钠血症可引起渗透性脱髓鞘作用，导致构音障碍、缄默症、吞咽困难、昏睡、情感变化、痉挛性四肢瘫痪、癫痫发作、昏迷和死亡，因此患者的开始给药和再次开始给药治疗应在医院内进行，服药当日应多次监测血清钠浓度，以评估其治疗的反应。（1）治疗低钠血症：本品通常的起始剂量是15mg、每日1次，餐前餐后服药均可。根据需要，服药至少24小时以后，可将服用剂量增加至30mg，每日1次，最大可增加至60mg，每日1次，以升高血清钠浓度，为降低肝损害的风险，服用本品不得超过30天。在初次服药和增加剂量期间，要经常监测血清电解质和血容量的变化情况。避免在治疗最初的24小时内限制液体摄入。指导服用本品的患者，口渴时应及时摄入液体。患者停止服用本品后，应指导患者重新限制液体摄入，并对患者的血清钠浓度以及血容量的变化进行监测。如果血清钠不能得到适当的改善，应考虑用其他治疗方法替换托伐普坦治疗或者在托伐普坦治疗的基础上再增加其他治疗。对于血清钠浓度有适当改善的患者，应该定期监测其基础疾病和血清钠浓度，以评价是否需要进一步给予托伐普坦治疗。在低钠血症的情况下，治疗持续时间取决于基础疾病及其治疗情况。预计托伐普坦治疗可持续至基础疾病得到妥当治疗或者低钠血症不再是一个临床问题为止。（2）治疗心力衰竭引起的体液潴留：每次15mg，每日1次。		
说明书中联合用药规定	与强效CYP3A抑制剂合并应用时，血药浓度明显增高；避免和中效CYP3A抑制剂合并应用；与强效CYP3A诱导剂合并应用可使托伐普坦血浆药物浓度降低85%；与P糖蛋白抑制剂合并应用时，需要减少本品的用量。		
中国大陆首次上市时间	2011-09		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2009-05
注册证号/批准文号	国药准字H20213392	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。

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
注射用托拉塞米	是

参照药品选择理由：托拉塞米注射剂是临床上使用最为广泛的袪利尿剂，近三年占目录内利尿剂药品中近一半（约45.5%）的市场。托拉塞米注射剂生物利用度高，是《心力衰竭合理用药指南》（第2版）2019推荐用药。

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	安慰剂+标准治疗
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	《美国医学会杂志》2007年3月28日第297卷《口服托伐普坦对心力衰竭加重住院患者的影响》指出，针对住院心衰患者，托伐普坦可显著改善患者第1天呼吸困难、第1天体重和第7天水肿。托伐普坦可引起口渴和口干，但两组之间主要不良事件发生率相当。
试验类型2	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	托拉塞米
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	西南国防医药2017年4月第27卷第4期《托伐普坦与托拉塞米治疗慢性心衰急性发作的疗效比较》指出，口服托伐普坦，患者肌酐恢复至正常值，而静脉滴注托拉塞米，肌酐水平高于正常值；口服托伐普坦，患者血钠维持正常水平，而静脉滴注托拉塞米，血钠则呈下降趋势；口服托伐普坦，患者尿量排出明显高于静脉滴注托拉塞米。故与静脉滴注托拉塞米治疗比较，服用托伐普坦治疗慢性心衰急性发作效果更好，也可更有效去除患者体液滞留。
试验类型3	RCT随机对照试验的系统评价或
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或替代性指标改善情况	《美国医学会杂志》2004年4月28日第291卷《抗利尿激素拮抗剂托伐普坦对心力衰竭加重住院患者的影响》指出，针对左心室射血分数低于40%的住院心力衰竭患者，与常规治疗相比，托伐普坦30、60和90 mg/d显著降低体重，体重下降与心率或血压变化无关，也不会导致低钾血症或肾功能恶化。在事后分析中，接受托伐普坦治疗的肾功能障碍或严重全身充血患者的60天死亡率较低。
试验类型4	RCT随机对照试验的系统评价或
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或替代性指标改善情况	《美国心脏病学学会杂志》2007年第49卷No.22《多中心、随机、双盲、安慰剂对照的口服托伐普坦对心衰和收缩功能障碍患者左室扩张和功能的影响研究》指出，针对射血分数低于30%的慢性心力衰竭患者，托伐普坦组有6例死亡(5%)和21例心衰住院(18%)，而安慰剂组有11例死亡(9%)和34例心衰住院(28%)。在事件发生时间分析中，托伐普坦对死亡率或心力衰竭住院率的组合有显著的有利影响。

试验类型5	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	安慰剂
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	《托伐普坦减少了长期总医疗费用和在水通道蛋白定义的反应者中的住院时间》2016指出, 针对连续住院接受托伐普坦组治疗的D期HF患者, 托伐普坦组明显降低总医疗费用(托伐普坦组11.2 (1.2-33.3) × 105日元, 对照组31.2 (2.2-71.4) × 105日元, P<0.001) 和住院时间(托伐普坦组30 (0-304)天, 对照组70 (20-221)天 P=0.030)。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国国家药品处方集》(化学药品与生物制品卷)第2版, 北京科学出版社, 2020年9月, 指出对慢性心力衰竭, 新型利尿药托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症有较好的疗效; 对急性心力衰竭, 如其他利尿药效果不明显, 尤其伴有低钠或肾功能损害, 可选用托伐普坦。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《心力衰竭合理用药指南》(第2版) 2019 指出, 对于急性、慢性心衰以及射血分数降低、射血分数保留、射血数中间值的心衰, 托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症的疗效更显著, 同时也推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向的患者; 利尿剂抵抗的发生率为20% ~ 35%, 处理措施包括加用托伐普坦; 托伐普坦对于老年、低血压、低蛋白血症、肾功能损伤等高危人群依然有效。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组、中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会《中国心力衰竭诊断和治疗指南》中华心血管病杂志 2018, 指出对于慢性射血分数降低的心力衰竭, 推荐托伐普坦的初始剂量是7.5~15 mg、1次/天, 每天常用剂量是15mg, 每天最大剂量是30mg; 推荐托拉塞米的初始剂量是10 mg、1次/天, 每天常用剂量是10~40 mg, 每天最大剂量是100mg。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会《慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识》2022, 指出在急性失代偿性心衰早期使用托伐普坦, 可明显缓解淤血症状。在使用常规利尿剂治疗后仍有液体潴留的心衰患者, 在常规治疗基础上联用托伐普坦片, 可显著减轻水肿, 安全性良好。EVEREST 研究事后分析显示心衰合并低钠血症患者长期应用托伐普坦能降低病死率。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	中国医师协会心力衰竭专业委员会、国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会等《中国心力衰竭患者离子管理专家共识》2020, 指出AVP(血管加压素)受体拮抗剂临床最常用的是托伐普坦, 抑制AVP与肾脏集合管V2受体结合, 增加不含电解质的自由水排出, 发挥利尿保钠作用。同时能够升高血钠、减轻体重、缓解呼吸困难且安全性良好。EVEREST 研究发现心衰合并低钠血症患者长期应用托伐普坦能减少死亡率。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	欧洲心脏病学会(ESC)急性和慢性心力衰竭诊断和治疗工作组《ESC急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》2021, 推荐托伐普坦是一种口服活性选择性精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂, 在持续低钠血症和充血的患者中, 可考虑使用以增加血清钠和利尿。

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	无
---------------------------------	---

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	(1) 常见的不良反应口渴、口干、乏力、便秘、尿频或多尿以及高血糖等。(2) 用药禁忌: 对本品任何成分或类似化合物有过敏史的患者、急需快速升高血清钠浓度、患者对口渴不能感知或不能对口渴产生正常反应、无尿的患者、低容量性低钠血症、高钠血症患者、难以给予适当补水的肝性脑病患者、与强效CYP3A抑制剂合并应用、常染色体显性遗传多囊肾病患者。(3) 注意事项: 应在医院进行开始给药和再次开始给药并对血清钠、肝转氨酶和胆红素进行监测; 托伐普坦片的开始给药和再次开始给药应在能够密切监测患者血清钠的医院里进行; 严重营养不良、酒精中毒或者晚期肝病, 建议减慢纠正速度应该在开始服药的2周内进行多次肝功能检查; 不推荐与高渗盐水合并应用; 服药开始后应监测血清钾浓度; 接受托伐普坦治疗的糖尿病患者应谨慎管理; 有罕见的遗传性半乳糖不耐受、缺少乳糖酶或者葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应服用本品; 肝硬化患者可能出现伴有意识障碍的肝性脑病应注意观察等共15条。(4) 药物相互作用: 6类合并用药对托伐普坦的影响; 托伐普坦对3类药物的影响; 3条药效学的相互作用。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	(1) 相关报导文献Uemura《2017长期使用托伐普坦治疗心力衰竭合并慢性肾病患者安全性和有效性》: 托伐普坦在102名心力衰竭(HF)和慢性肾病(CKD)患者中的长期安全性和有效性。在1年的随访期间, 肾功能或电解质没有变化。接受托伐普坦的患者的心脏相关无死亡或心衰相关的无住院生存率显著高于未接受托伐普坦的倾向评分匹配患者。在HF和CKD患者中, 长期服用托伐普坦具有良好的耐受性, 相对安全和有效, 表明其可用于长期管理这些疾病。(2) 对于

慢性低钠血症的纠正不宜过快，避免血浆渗透压迅速升高造成脑组织脱水而继发渗透性脱髓鞘综合征；为降低肝损伤风险，密切监测肝转氨酶和胆红素的变化，进行肝功能检测。（3）通过搜索国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局网站等，未获知任何国家药监发布的关于托伐普坦的安全性警告。

五、创新性信息

创新程度	可以填补医保目录空白。托伐普坦片是全球首个且国内唯一上市的选择性血管加压素（AVP）2型受体拮抗剂。对于利尿剂抵抗或常规利尿剂疗效不理想患者，这种新型利尿剂可以选择性作用于AVP的V2受体，减少水的重吸收，且不增加排钠，进一步改善体液潴留，延缓心力衰竭发展。托伐普坦是具有加压素拮抗活性的新的苯并杂环化合物，发明专利名称《苯并杂环化合物的制备方法》（ZL90108449.2）
应用创新	托伐普坦片不需要根据患者的年龄、性别、种族、心功能情况、轻度或中度肝功能损伤情况、轻度至重度肾功能损害情况调整用量。国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国药师协会《心力衰竭合理用药指南（第2版）》指出：托伐普坦对于老年、低血压、低蛋白血症、肾功能损伤等高危人群依然有效。本品每日仅口服一次。本品可在30℃以下保存，有效期36个月，长效疗程（30天）安全。
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	我国人口老龄化加剧，冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病呈上升趋势，导致我国心衰患病率呈持续升高趋势。目前心血管患病人数3.3亿人，据估算其中心衰患者达1205万人，每年新发297万人。利尿剂是心衰标准治疗中必不可少的组成部分，针对常规利尿剂效果不佳患者更推荐使用托伐普坦片。托伐普坦片可减少再住院患者人次和当次住院时间，减轻患者负担，有助力“健康中国2030”早日实现。
符合“保基本”原则描述	医生及患者对托伐普坦片认可度非常高，该药品用法用量明确且为口服制剂，适合基层医疗机构用药。托伐普坦片药品费用合理，使用后可以减少再住院患者人次和当次住院时间，从而减少总的医疗费用支出，使患者和医保基金可负担、可持续，因此符合“保基本”原则。
弥补目录短板描述	目前医保目录内利尿剂仅有袢利尿剂、噻嗪类利尿剂和保钾利尿剂。托伐普坦是全球首个且国内唯一上市的选择性血管加压素（AVP）2型受体拮抗剂，纳入医保后可以很好地弥补这一目录空白。并且托伐普坦推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者，纳入医保后能够更好地满足临床实际需求。
临床管理难度描述	托伐普坦片临床管理没有难度。其适应症和用法用量明确，经办审核难度不大，临床滥用风险低；本品不需要根据患者的年龄、性别、种族、心功能情况、轻度或中度肝功能损伤情况调整用量；本品属口服制剂，每日仅服用一次，全程无需冷链，有效期可达36个月。