

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：马来酸依那普利口服溶液

企业名称：四川百利药业有限责任公
司

申报信息

申报时间	2023-07-10 13:43:20	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)	马来酸依那普利口服溶液	医保药品分类与代码	XC09AAY074X001010102120
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化学药品3类		
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	150ml:0.15g		
上市许可持有人(授权企业)	四川百利药业有限责任公司		
说明书全部适应症/功能主治	1.高血压 2.症状性心力衰竭,通常与利尿剂和洋地黄类药物联用;提高生存率、延缓心衰的进展、减少因心衰而导致的住院 3.无症状性左心室功能障碍(射血分数 \leq 35%),延缓心衰的进展,减少因心衰而导致的住院		
说明书用法用量	1、高血压 成人初始剂量为每日5mg,每日一次服用。可根据需要逐渐增加到最大剂量每日40mg以实现降压目标。如果出现给药时间间隔末端降压效果减弱则可将每日剂量分成每天两次服用。与利尿剂一起使用:如果需要达到更大的降压效果,本品可以和低剂量的利尿剂联用,建议使用利尿剂的患者初始剂量每日2.5mg。肾功能受损患者剂量可以根据需要逐渐增加到最大每日40mg。正常或轻度肾功能受损患者(>30 mL/min) 5mg/日 中度至严重肾功能受损(\leq 30 mL/min) 2.5mg/日 透析患者* 2.5mg/日*:透析当天需在血液透析后服药;用理想体重计算。2、心力衰竭 成人初始剂量建议为2.5mg,一天两次。在患者可耐受情况下逐渐增加剂量。常用维持剂量为每日总剂量20mg。最大剂量不超过20mg,一天两次。常与利尿剂和洋地黄联用。低钠血症(血清钠小于130mEq/L)患者或血肌酐大于1.6mg/dL患者,建议初始剂量为2.5mg,一天一次。利尿剂剂量应调整以使低血容量和低血压效应最小化。本品若在首剂后出现低血压反应,在有效控制后,不妨碍随后的剂量调整。3、无症状性左心室功能障碍 成人初始剂量建议为2.5mg,每日两次,在患者可耐受情况下可调整剂量至最大10mg,每日两次。利尿剂剂量可能需要调整。		
所治疗疾病基本情况	【儿童高血压】患病率为3.7% 发病因素:20%为原发性高血压多伴有家族史,80%为继发性高血压 临床症状:前期没有明显症状,后期出现头晕、头痛、呕吐等症状,损害心脏等器官,导致心力衰竭等 【儿童心力衰竭】患病率约为83.3/100000 发病因素:病因:先天性心脏病、心肌病、心肌炎等 诱因:感染、血容量过多、心律失常、电解质紊乱等 临床表现:呼吸急促、发绀、水肿、精神萎靡、乏力、多汗等		
中国大陆首次上市时间	2022-06	注册证号/批准文号	H20223438
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2016-09
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	上市情况:(时间为全球首次上市时间) 卡托普利片-1981年上市,医保甲类。半衰期6-8h,一天给药3-4次;半衰期短,给药次数多;增加医护人员和家长给药困难,患儿依从性差 依那普利片-1984年上市,医保甲类。半衰期14h,一天一次		

给药方便；贝那普利片-1990年上市，医保乙类。没有儿童相关证据及儿童用法用量；只能用于大于6岁以上儿童 福辛普利片-1991年上市，医保乙类。没有儿童相关证据及儿童用法用量；后续研究证实只能使用在>50kg以上 以上上市的ACEI类药物均为片剂，临床主要用于成人高血压和心力衰竭的治疗，但是缺乏儿童专用剂型。儿童只能使用成人的片剂，需要复杂的拆分；常用的拆分方式不精准，易污染，影响疗效和安全性；剂量偏大：容易引起低血压，眩晕，肝肾功能损害等不良反应的发生，剂量偏小：无法确保疗效，耽误疾病治疗，危害儿童生长发育。同时儿童生长发育快，更需要频繁的调整剂量，片剂无法实现。传统片剂口感欠佳，儿童依从性差，儿童容易出现抗拒服药，家长给孩子用药时，也会存在孩子抵触情绪，反应强烈，灌药，吐药，补药；药物吸入气管，引起支气管炎，肺炎等不良事件的发生

企业承诺书

↓ 下载文件 四川百利药业有限责任公司企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件 马来酸依那普利口服溶液说明书国家审核版本.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 马来酸依那普利口服溶液药品注册证书.pdf

申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）

↓ 下载文件 马来酸依那普利口服溶液PPT1.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 马来酸依那普利口服溶液PPT2.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)
卡托普利片	是	25mg,100片	2.3	12.5mg/ 次,每日 2~3次	日均费用	180天	0.023~0.034

参照药品选择理由：卡托普利片为目前国内儿童治疗高血压、症状性心力衰竭，无症状性左心室功能障碍最为常用药物，且在医保目录内
其他情况请说明：原研依那普利口服溶液未在中国上市，价格为636.67美元/瓶（150ml:0.15g）折合4611.71元/瓶，日治疗费用30.75元/日

联系人信息

联系人	袁泽中	联系电话	15528390617
-----	-----	------	-------------

二、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
-------	---------------------

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改善情况	依那普利对 6-16 岁的儿童似乎是一种有效且普遍耐受性良好的抗高血压药物。体重<50kg 的儿童初始剂量为 2.5mg，体重≥50kg 的儿童（平均 0.08 mg/kg），每日一次，有效降低了许多受试者 2 周内的血压。血压以剂量依赖的方式降低，剂量越大，降低幅度越大。因此，对于依从性治疗、对低剂量无反应、未发生任何不良事件的儿童，依那普利的剂量可能会增加。
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 依那普利治疗高血压儿童的有效性和安全性的双盲安慰剂对照剂量反应研究.pdf
试验类型2	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
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改善情况	2569名HFrEF（LVEF≤35%）患者被随机分配到低于目标（5-10 mg/day）剂量的安慰剂组（n=1284）或依那普利组（n=1285）。1个月后，对两组进行盲滴定至目标剂量（20 mg/day）。结果显示，在接受依那普利治疗的患者中，达到或未达到目标剂量时，相较于安慰剂患者的心力衰竭住院或全因死亡率均有降低。使用低于目标剂量和目标剂量的ACEI时临床益处似乎是相似的。
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 在SOLVD治疗试验中低于目标剂量和目标剂量的依那普利对心力衰竭患者有类似的临床益处.pdf
试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
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改善情况	依那普利对 6-16 岁的儿童似乎是一种有效且普遍耐受性良好的抗高血压药物。体重<50kg 的儿童初始剂量为 2.5mg，体重≥50kg 的儿童（平均 0.08 mg/kg），每日一次，有效降低了许多受试者 2 周内的血压。血压以剂量依赖的方式降低，剂量越大，降低幅度越大。因此，对于依从性治疗、对低剂量无反应、未发生任何不良事件的儿童，依那普利的剂量可能会增加。
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 依那普利治疗高血压儿童的有效性和安全性的双盲安慰剂对照剂量反应研究.pdf
试验类型2	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
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改善情况	2569名HFrEF（LVEF≤35%）患者被随机分配到低于目标（5-10 mg/day）剂量的安慰剂组（n=1284）或依那普利组（n=1285）。1个月后，对两组进行盲滴定至目标剂量（20 mg/day）。结果显示，在接受依那普利治疗的患者中，达到或未达到目标剂量时，相较于安慰剂患者的心力衰竭住院或全因死亡率均有降低。使用低于目标剂量和目标剂量的ACEI时临床益处似乎是相似的。
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 在SOLVD治疗试验中低于目标剂量和目标剂量的依那普利对心力衰竭患者有类似的临床益处.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《2017年美国儿童和青少年高血压筛查和管理临床时间指南》 1.对于生活方式干预控制血压失败的高血压儿童和青少年,临床医生应开始使用 ACEI、ARB、长效钙通道阻滞剂或噻嗪类利尿剂等药物进行治疗 (B 级, 中度推荐) 2.对于患有高血压合并慢性肾脏病、蛋白尿或糖尿病的儿童,除非有绝对的禁忌症,否则建议使用 ACEI 或 ARB 作为最初的抗高血压药物;
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)	↓ 下载文件 《2017年美国儿童和青少年高血压筛查和管理临床时间指南》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《中国高血压预防和治疗指南 (2018 年)》 ACEI 的作用机制是抑制血管紧张素转换酶,阻断肾素血管紧张素 II 的产生和激肽酶的降解,从而在降压治疗中发挥作用。各种大规模临床试验表明,它们对靶器官有良好的保护作用,对心血管终点有预防作用。
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)	↓ 下载文件 《2018年中国高血压预防和治疗指南》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2020年加拿大成人和儿童高血压预防、诊断、风险评估和治疗指南》 建议:起始治疗应采用单药治疗;推荐的单药 ACEI、ARB、长效 CCB。
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)	↓ 下载文件 《2020年加拿大成人和儿童高血压预防诊断风险评估和治疗指南》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	所有症状性HFrEF患儿在利尿剂治疗基础上均应尽早使用ACEI,无症状HFrEF和杜氏肌营养不良的慢性心衰患儿亦应常规给予ACEI,从小剂量开始增至最大安全剂量。ACEI应用数周或数月后才能显示临床效果,应长期应用,直至心脏结构和功能正常后可逐渐减量至停药,应避免突然停药。长期应用需定期监测血钾和肝、肾功能。
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)	↓ 下载文件 《儿童心力衰竭诊断和治疗建议-2020年修订版》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	1.推荐在 HFrEF 患者中应用 ACEI (I , A) 或 ARB (I , A) 2.ACEI 能降低 HFrEF 患者的住院风险和死亡率,改善症状和运动能力。随机对照试验证实,在HFrEF患者中,无论轻、中、重度心衰,无论有无冠心病,都能获益
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)	↓ 下载文件 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	《2017年美国儿童和青少年高血压筛查和管理临床时间指南》 1.对于生活方式干预控制血压失败的高血压儿童和青少年,临床医生应开始使用 ACEI、ARB、长效钙通道阻滞剂或噻嗪类利尿剂等药物进行治疗 (B 级, 中度推荐) 2.对于患有高血压合并慢性肾脏病、蛋白尿或糖尿病的儿童,除非有绝对的禁忌症,否则建议使用 ACEI 或 ARB 作为最初的抗高血压药物;
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)	↓ 下载文件 《2017年美国儿童和青少年高血压筛查和管理临床时间指南》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《中国高血压预防和治疗指南 (2018 年)》 ACEI 的作用机制是抑制血管紧张素转换酶,阻断肾素血管紧张素 II 的产生和激肽酶的降解,从而在降压治疗中发挥作用。各种大规模临床试验表明,它们对靶器官有良好的保护作用,对心血管终点有预防作用。
临床指南/诊疗规范中含申报适应	↓ 下载文件 《2018年中国高血压预防和治疗指南》.pdf

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）	
临床指南/诊疗规范推荐情况3	《2020年加拿大成人和儿童高血压预防、诊断、风险评估和治疗指南》建议：起始治疗应采用单药治疗；推荐的单药ACEI、ARB、长效CCB。
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）	↓ 下载文件 《2020年加拿大成人和儿童高血压预防诊断风险评估和治疗指南》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况4	所有症状性HFrEF患者在利尿剂治疗基础上均应尽早使用ACEI，无症状HFrEF和杜氏肌营养不良的慢性心衰患儿亦应常规给予ACEI，从小剂量开始增至最大安全剂量。ACEI应用数周或数月后才能显示临床效果，应长期应用，直至心脏结构和功能正常后可逐渐减量至停药，应避免突然停药。长期应用需定期监测血钾和肝、肾功能。
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）	↓ 下载文件 《儿童心力衰竭诊断和治疗建议-2020年修订版》.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	1.推荐在 HFrEF 患者中应用 ACEI（I，A）或ARB（I，A）2.ACEI 能降低 HFrEF 患者的住院风险和死亡率，改善症状和运动能力。随机对照试验证实了在HFrEF患者中，无论轻、中、重度心衰，无论有无冠心病，都能获益
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）	↓ 下载文件 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》.pdf

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	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-
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	-
《技术审评报告》原文（可节选）	-

中国医疗保障
CHINA HEALTHCARE SECURITY

三、安全性信息

药品说明书刊载的安全性信息	<p>【不良反应】·血管神经性水肿；低血压；肝功能衰竭；肾损害；【禁用】·过去使用血管紧张素转化酶抑制剂治疗有血管神经性水肿史或过敏史患者·有遗传或特发性血管神经性水肿患者·糖尿病患者不能合用本品和阿利吉仑·禁止与脑啡肽酶抑制剂联用（如，沙库巴曲）。不得在服用沙库巴曲/缬沙坦（一种脑啡肽酶抑制剂）后36小时内服用本品或服用本品36小时内服用沙库巴曲/缬沙坦【注意事项】·一旦检测到怀孕，立即停用本品·接受本品治疗的患者应当监控血钾浓度</p> <p>【药物相互作用】·非甾体类抗炎药可能会减弱血管紧张素转化酶抑制剂的抗高血压作用·应避免联用RAS抑制剂·糖尿病患者不能同时使用本品和阿利吉仑·肾功能受损（GFR <60 mL /min）患者应避免本品和阿利吉仑同用·本品能够减弱噻嗪类利尿剂的排钾作用。患者同时使用mTOR抑制剂治疗，可能增加血管神经性水肿的风险·同时使用脑啡肽酶抑制剂，可能增加血管神经性水肿的风险</p>
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	<p>依那普利已在超过10000名患者中进行了安全性评估，包括超过1000名用药时间1年及以下的患者。在临床试验中，因不良反应中止治疗的高血压患者为3.3%，心力衰竭患者为5.7% 高血压：临床对照试验中，高血压患者发生率在1%以上的不良反应包括：疲劳（3.0%）、直立性反应（1.2%）、虚弱（1.1%）、咳嗽（1.3%）、皮疹（1.4%）心力衰竭：患者临床试验中观察到的不良反应与高血压相似。心衰患者中低血压反应发生率为6.7%，眩晕发生率为7.9% 血管神经性水肿：一</p>

	<p>旦发生神经血管性水肿，应立即停用本品，并进行适当的检查和治疗直至症状和体征完全消失 低血压：本品能导致症状性低血压。有以下情况或特征的患者会有过度低血压风险：心力衰竭伴收缩压低于100mmHg、缺血性心脏病、脑血管疾病、低钠血症、高剂量利尿剂治疗、透析或严重低血容量和/或任何因素引起的盐缺乏 肾功能受损：对于使用本品有显著肾功能减退的患者，应减少剂量或停止使用本品治疗 高钾血症：抑制RAS的药物会导致高钾血症。使用本品患者应监控血钾浓度</p>
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	国家重大新药创制专项品种 国家《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》纳入品种
创新性证明文件	↓ 下载文件 马来酸依那普利口服溶液-国家重大新药创制专项品种-鼓励研发申报儿童药品清单第3批.pdf
应用创新	<p>更适合儿童患者（需从小剂量根据公斤体重逐步增加到目标剂量） 溶液剂型：根据儿童体重及病情变化，精确调整用药剂量；无需配制，方便使用；减轻医护人员及家长分药的负担；解决孩子吞咽不便，降低服药抵触情绪，避免吐药 草莓口味：患儿愿意配合服药，长期服药依从性高；避免医护人员和家长灌药，保障长期治疗疗效；降低患者或家属自行停药风险 为患儿提供更好的治疗，延缓疾病进展，降低住院率，总体治疗成本更低</p>
应用创新证明文件	-
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	儿童高血压和心力衰竭发病人数逐年增多，严重危害儿童健康。提升儿童药物使用规范及用药安全，可有效治疗疾病，降低并发症及不良反应发生率，改善远期预后，为儿童健康成长保驾护航。
符合“保基本”原则描述	保障儿童高血压和心力衰竭患儿的基本用药需求、促进用药安全、科学合理使用。马来酸依那普利口服溶液在医保覆盖后能让超过90%患者承受治疗费用，且不增加基本医疗保险负担。
弥补目录短板描述	目录内没有儿童可使用的ACEI口服溶液，依那普利口服溶液可以根据儿童体重及病情变化精准给药和调整剂量；草莓口味，儿童依从性高，确保患儿长期治疗的疗效和安全性，减少医护人员和家长负担。
临床管理难度描述	因只用于儿童相关疾病治疗，不存在审核难度大、临床滥用等相关风险，且这类型患者高度集中在省级儿专科医院，便于审核和监管。