

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：多种微量元素注射液
(Ⅲ)

企业名称：费森尤斯卡比华瑞制药有
限公司

申报信息

申报时间	2023-07-14 16:07:11	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)	多种微量元素注射液(Ⅲ)	医保药品分类与代码	XV02DXD352B002010178432;XV02DX
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化学药品5.1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	10ml.		
上市许可持有人(授权企业)	Fresenius Kabi Norge AS		
说明书全部适应症/功能主治	满足患者静脉营养时对微量元素的基本和中等需要。		
说明书用法用量	成人:对微量元素有基本和中等需要的患者,推荐剂量为一日10ml(一支)。对于肾功能受损、肝或轻微的胆汁淤积患者,应调整剂量。体重≥15kg的儿童:按0.1ml/kg体重/天给药。		
所治疗疾病基本情况	微量元素具有多种生理功能,是人体新陈代谢中不可或缺的重要营养素。在各种疾病状态下,由于微营养素摄入不足、吸收障碍、以及创伤应激带来的消耗增加等,大多数需要营养支持治疗的患者都存在不同程度的多种微量元素缺乏,并因此可导致疾病进展和影响临床结局,如免疫功能受损,增加炎症,伤口愈合减慢等。		
中国大陆首次上市时间	2021-07	注册号/批准文号	国药准字HJ20210060
全球首个上市国家/地区	瑞典	全球首次上市时间	2014-01
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	多种微量元素注射液(Ⅲ)同类产品:多种微量元素注射液(Ⅰ)(儿童专用)和多种微量元素注射液(Ⅱ)(成人专用)均于1985年在中国上市,多种微量元素注射液(成人专用)于2011年在中国上市,以上三个通用名均在医保目录内。多种微量元素注射液(Ⅲ)(成人儿童均可用),于2021年在中国上市,与同类产品相比,本品配方升级优化后更加合理,是目前唯一完全符合最新指南(2022 ESPEN及2019 ASPEN)的产品(增加了碘和硒的含量,可降低因缺碘导致的甲状腺重大,甲状腺功能减退以及自主性甲状腺结节风险,有助于避免因缺硒导致的病毒感染性和发病率的增加以及患癌症和2型糖尿病风险的增加;减少了锰、氟、铜的含量,降低了神经毒性、氟骨症以及患者器官功能受损风险)。多种微量元素注射液(Ⅱ)及多种微量元素注射液参比制剂申请,经一致性评价专家委员会审议,不予通过。原因:不符合目前国际专家共识。目前本品微量元素含量完全符合最新的国际指南(2022 ESPEN及2019 ASPEN)推荐,且审议通过为参比制剂。		
企业承诺书	↓ 下载文件 企业承诺书.pdf		

药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 安达文说明书.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 安达文注册证.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 安达文申报幻灯含经济性.pdf
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示	↓ 下载文件 安达文申报幻灯不含经济性.pdf

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，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)
无	-		-	-	-	-	-

参照药品选择理由：1.前两代成人产品因不符合国际专家共识而未通过参比制剂申请。2.本品有效性与安全性符合国际专家共识，是当前唯一的成人参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量。因此其他产品不具有可参照性。

其他情况请说明：1.相较前两代产品，本品同时适用于成人与儿童，便于临床使用与管理。2.本品完全符合最新国际指南（2022 ESPEN及2019 ASPEN）推荐，配方实现升级优化，有效性与安全性更优。

联系人信息

联系人	雷蕾	联系电话	13683494413
-----	----	------	-------------

二、有效性信息

试验类型1	其他
试验对照药品	4种肠外营养液
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	用分光光度法测量这些溶液中的碘含量，并与标签上的含量进行比较。发现PN配方含有少量的、未标记的碘，平均为27 µg/L。 研究者认为需要长期TPN的病人可能有碘缺乏的风险。
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	↓ 下载文件 文献1.pdf

件)	
试验类型2	其他
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	汇总了7项家庭肠外营养研究共103例患者，静脉硒摄入量32-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，结果发现为使血浆浓度达到目标范围，静脉补硒应至少达到60-100 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。
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 文献2.pdf
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	9例家庭肠外营养患者，其中包含多种微量元素注射液（锰含量是5 μmol ，即0.3 mg），每6-8周在诊所接受一次复查，发现其中3名患者血锰严重超出正常范围，其中两名患者出现神经系统症状以及影像学改变
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 文献3.pdf
试验类型4	非RCT队列研究
试验对照药品	提供0、2或20微摩尔锰/天的全肠外营养液
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	接受家庭肠外营养（HPN）的患者，提供0、1、2或20微摩尔锰/天的全肠外营养液，之后测定全血和血浆中锰的浓度等检测，发现接受HPN成年患者锰的最佳剂量是1微摩尔/天，即55 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。
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 文献4.pdf
试验类型5	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改善情况	接受家庭肠外营养（3.4 \pm 1.2次/周）患者，每天提供0.9或1.47mg的氟，包含口服总氟摄入量平均为8.03 \pm 7.71mg/天，102/120患者血清氟超过了正常水平，两名患者有氟中毒的症状，如小腿裂缝，骨间钙化，或股骨颈骨质疏松。
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 文献5.pdf
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改善情况	对长期HPN患者肠外微量元素剂量、血清浓度和监测频率进行研究，发现1mg/天的铜输注使几乎四分之一患者血清浓度超过正常范围。
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 文献6.pdf
试验类型1	其他
试验对照药品	4种肠外营养液
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	用分光光度法测量这些溶液中的碘含量，并与标签上的含量进行比较。发现PN配方含有少量的、未标记的碘，平均为27 µg/L。 研究者认为需要长期TPN的病人可能有碘缺乏的风险。
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 文献1.pdf
试验类型2	其他
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	汇总了7项家庭肠外营养研究共103例患者，静脉硒摄入量32-200µg/d，结果发现为使血浆浓度达到目标范围，静脉补硒应至少达到60-100µg/d。
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 文献2.pdf
试验类型3	真实世界数据
试验对照药品	无
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	9例家庭肠外营养患者，其中包含多种微量元素注射液（锰含量是5µmol，即0.3 mg），每6-8周在诊所接受一次复查，发现其中3名患者血锰严重超出正常范围，其中两名患者出现神经系统症状以及影像学改变
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 文献3.pdf
试验类型4	非RCT队列研究
试验对照药品	提供0、2或20微摩尔锰/天的全肠外营养液
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	接受家庭肠外营养（HPN）的患者，提供0、1、2或20微摩尔锰/天的全肠外营养液，之后测定全血和血浆中锰的浓度等检测，发现接受HPN成年患者锰的最佳剂量是1微摩尔/天，即55ug/d。
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 文献4.pdf

料须同时提供原文及中文翻译 (件)	
试验类型5	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改善情况	接受家庭肠外营养 (3.4±1.2次/周) 患者, 每天提供0.9或1.47mg的氟, 包含口服总氟摄入量平均为8.03±7.71mg/天, 102/120患者血清氟超过了正常水平, 两名患者有氟中毒的症状, 如小腿裂缝, 骨间钙化, 或股骨颈骨质疏松。
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 文献5.pdf
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改善情况	对长期HPN患者肠外微量元素剂量、血清浓度和监测频率进行研究, 发现1mg/天的铜输注使几乎四分之一患者血清浓度超过正常范围。
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 文献6.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	ESPEN《微营养素指南》(2022)-家庭或长期肠外营养每日微量元素推荐量: 钴10-15μg, 铜0.3-0.5mg, 氟0-1mg, 碘130μg, 铁1.1mg, 锰55μg, 钼19-25μg, 硒60-100μg, 锌3-5mg (本品完全符合)
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 指南1.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	ASPEN《向成人患者提供微营养素的静脉注射: 专家共识文件》(2019)-微量元素每日推荐量: 锌39-100μmol, 铜4.7-9.6μmol, 硒0.25-1.25μmol, 锰1-1.8μmol, 铁1-1.2mg, 铬0.2-0.3μmol, 碘0.5-1.2μmol (70-150μg) (本品完全符合)
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 指南2.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	CSPEN《中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023版)》-推荐意见55: PN处方中应添加常规剂量的多种维生素和微量元素及电解质; 添加时应考虑与营养液中其他成分相容性和制剂的稳定性。
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 指南3.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	ESPEN《微营养素指南》(2022)-家庭或长期肠外营养每日微量元素推荐量: 钴10-15μg, 铜0.3-0.5mg, 氟0-1mg, 碘130μg, 铁1.1mg, 锰55μg, 钼19-25μg, 硒60-100μg, 锌3-5mg (本品完全符合)

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 指南1.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	ASPEN《向成人患者提供微营养素的静脉注射：专家共识文件》（2019）-微量元素每日推荐量：锌39-100μmol，铜4.7-9.6μmol，硒0.25-1.25μmol，锰1-1.8μmol，铁1-1.2mg，铬0.2-0.3μmol，碘0.5-1.2μmol（70-150μg）（本品完全符合）
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 指南2.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	CSPEN《中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南（2023版）》-推荐意见55：PN处方中应添加常规剂量的多种维生素和微量元素及电解质；添加时应考虑与营养液中其他成分相容性和制剂的稳定性。
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 指南3.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	本品为国内外已上市产品处方更新，含9种微量元素，国外上市多年，配方基本符合我国指南推荐。各种微量元素作用机制明确，用于维持或补充营养。目前没有证据证明肠外营养中微量元素的补充存在明显种族差异。我国相关研究较少，国内共识多采用国际通用标准。国际各营养学会肠外营养微量元素补充的推荐剂量基本适用于中国人群。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 安达文申请上市技术审评报告.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	本品为国内外已上市产品处方更新，含9种微量元素，国外上市多年，配方基本符合我国指南推荐。各种微量元素作用机制明确，用于维持或补充营养。目前没有证据证明肠外营养中微量元素的补充存在明显种族差异。我国相关研究较少，国内共识多采用国际通用标准。国际各营养学会肠外营养微量元素补充的推荐剂量基本适用于中国人群。
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 安达文申请上市技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】 尚未见关于本品不良反应的报道。如有疑似不良反应，应及时报告。【禁忌】 1. 对本品任何成份过敏的患者。 2. 总胆道梗阻患者、严重胆汁郁积患者 血胆红素水平 >140μmol/l)。 3. 威尔森病、血色素沉着病患者。 4. 体重低于 15kg 的儿童。 5. 本品中某一成份在患者血液中浓度过高者。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	药品不良反应监测：多种微量元素注射液（III）(商品名：安达文) 2014年1月首次在瑞典获批上市，2021年7月，该产品在中国获批上市。自该产品上市以来，未收到监管部门反馈的安全性警告或因安全性原因采取撤市的情况。2018年6月至2023年5月期间，患者暴露量约为304万患者日，共收到了41例个案安全性报告，涉及113例不良事件，多为非严重事件且患者转归均为痊愈。本品在广泛临床应用中未发现明显的安全风险，其临床获益/风险评估结果积极。药品安全性研究 本品创新独有聚丙烯包材，无铝污染风险。前两代产品均为玻璃瓶，有研究表明，含有微量元素的玻璃瓶包装产品，经121℃，30min高温灭菌后，铝浓度高达1129~1854μg/L。远超出2004年FDA对于肠外营养铝最大安全浓度的限定值25μg/L。
相关报导文献	↓ 下载文件 安达文包材安全性优势说明及文献资料.pdf

四、创新性信息

创新程度	1.本品是当前唯一的成人参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量（前两代成人参比制剂申请未通过）。 2. 本品同时适用于成人与儿童，便于临床使用管理。 3.本品完全符合最新国际指南（2022 ESPEN及2019 ASPEN）推荐，配方升级优化，增加了碘和硒的含量，减少了锰、氟、铜的含量。 4.本品辅料为木糖醇与注射用水，相较于一代产品，不含山梨醇，可用于不耐受果糖患者，使用范围更广泛。
------	--

创新性证明文件	↓ 下载文件 安达文创新程度证明材料.pdf
应用创新	1.本品包材为聚丙烯，前两代产品为玻璃瓶。在高温灭菌/长期储存后铝将从玻璃瓶中析出，患者有铝中毒风险，铝中毒将导致新生儿及儿童中枢神经系统、骨骼及肝脏受损等。 2.稀释后理化稳定性经证明可在 25°C放置 24小时。 3.本品无滴注时间限制，一代产品要求输注时间在6至8小时或8小时以上。 4.相较于前两代产品，本品无须避光储存，对温度耐受性更高（30°CVS25°C），且有效期更长（36个月VS24个月）
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	微量元素是人体新陈代谢不可或缺的重要营养素。各疾病状态下，由于微量元素营养摄入补足、吸收障碍、以及创伤应激增加所带来的消耗增加等，大多数需要营养支持的患者都存在不同程度的多种微量元素缺乏。多种微量元素缺乏可导致疾病进展，影响临床结局，如免疫功能受损，增加炎症，伤后愈合减慢等
符合“保基本”原则描述	本品是同时适用于成人与儿童，且唯一完全满足最新国际指南（2022 ESPEN及2019 ASPEN）推荐的第三代多种微量元素注射液，疗效与安全性更优，可有效弥补现有治疗方案的不足，更好的满足多种微量元素缺乏患者的用药需求。
弥补目录短板描述	1.本品有效性与安全性符合国际专家共识，是当前唯一的成人多种微量元素注射液参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量（前两代成人参比制剂申请未通过） 2.相较于前两代产品，本品可同时适用于成人与儿童，便于临床使用管理
临床管理难度描述	1.本品使用时要求稀释后与肠外营养液合用，肠外营养治疗在临床使用上具有严格的营养风险筛查，诊断标准清晰，指标明确，易于审核，无滥用与超说明书用药风险，临床管理难度低。 2.本品稀释后理化性质稳定性经证明可在25°C放置24小时，无需避光保存，储藏便利，便于管理。