

目录外药品符合申报条件为：

2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品



海复坦® 富马酸替诺福韦二吡呋酯颗粒

全年龄段精准给药治疗方案

申报企业：南京海纳医药科技股份有限公司



通用名	富马酸替诺福韦二吡呋酯颗粒	规格	0.3g*30袋
中国大陆首次上市时间	2022年12月 (化药3类)	大陆地区同通用名药品上市情况	无
全球首个上市国家及上市时间	美国 2012年1月	是否为OTC	否
适应症	<p><u>HIV-1 感染</u> 适用于与其他抗逆转录病毒药物联用，治疗2岁及以上体重至少10公斤的儿童和成人HIV-1感染患者；</p> <p><u>慢性乙型肝炎</u> 适用于治疗2岁及以上体重至少10公斤的儿童和成人慢性乙肝(HBV)患者。</p>		
用法用量	成人和体重至少10kg的岁及以上儿科患者的推荐剂量为：每日一次，每次8mg/kg（最大剂量300mg），10kg以上的患者服用剂量在80mg-300mg之间，每日一次。轻度肾功能损害的患者无需调整剂量，具体详见说明书。		

参照药品建议：富马酸替诺福韦二吡呋酯片

- ✓ 富马酸替诺福韦二吡夫酯片为医保乙类药品，临床应用广泛；
- ✓ 本品为独家颗粒剂型，弥补了目录内2-12岁儿童患者适应症的短板；
- ✓ 颗粒剂采用聚合物包衣掩味技术，提高儿童、老年患者及无法吞咽的患者的用药依从性。



儿童乙肝用药值得关注

- 我国一般人群 HBsAg 流行率为 6.1%，慢性 HBV 感染者高达 8600 万例
- 1~4岁、5~14岁流行率分别为0.32%、0.94%，
儿童感染者约为200万例

最新指南对儿童慢乙肝治疗态度非常积极

- 儿童（进展期）：**无论年龄大小均应及时进行抗病毒治疗**，但需考虑长期治疗的安全性及耐药性问题。1岁及以上儿童可考虑普通干扰素- α 治疗，2岁以上可选用ETV或TDF治疗。
- 儿童（免疫耐受期）：对于年龄**1~7岁**的免疫耐受期患儿，及时缺少肝组织学检测证据，**也可考虑抗病毒治疗**。使用抗病毒药物和方案参照儿童进展期CHB。

但目前针对儿童的乙肝抗病毒药物极度匮乏

药物	使用年龄	制剂	上市状态
恩替卡韦	年龄 \geq 2岁，且体重 \geq 10kg	口服溶液/颗粒剂	已上市，已进医保
富马酸替诺福韦	年龄 \geq 2岁，且体重 \geq 10kg	口服粉剂（国内叫颗粒剂）	FDA2018年12月增加了2-12岁儿童乙型肝炎治疗的适应症 颗粒剂目前南京海纳独家上市



替诺福韦二吡呋酯被国内外指南推荐一线抗病毒治疗药物



中国慢乙肝抗病毒药物发展迅速，目前有2-12岁儿童适应症的药物只有TDF, ETV

普通干扰素
1992

LAM
1999

聚乙二醇干扰素
α-2a
ADV
2005

ETV
2006

聚乙二醇干扰素
α-2b
LdT
2007

TDF
2013
(国际2008)

TAF
2018

迄今为止，尚未检测到替诺福韦相关耐药



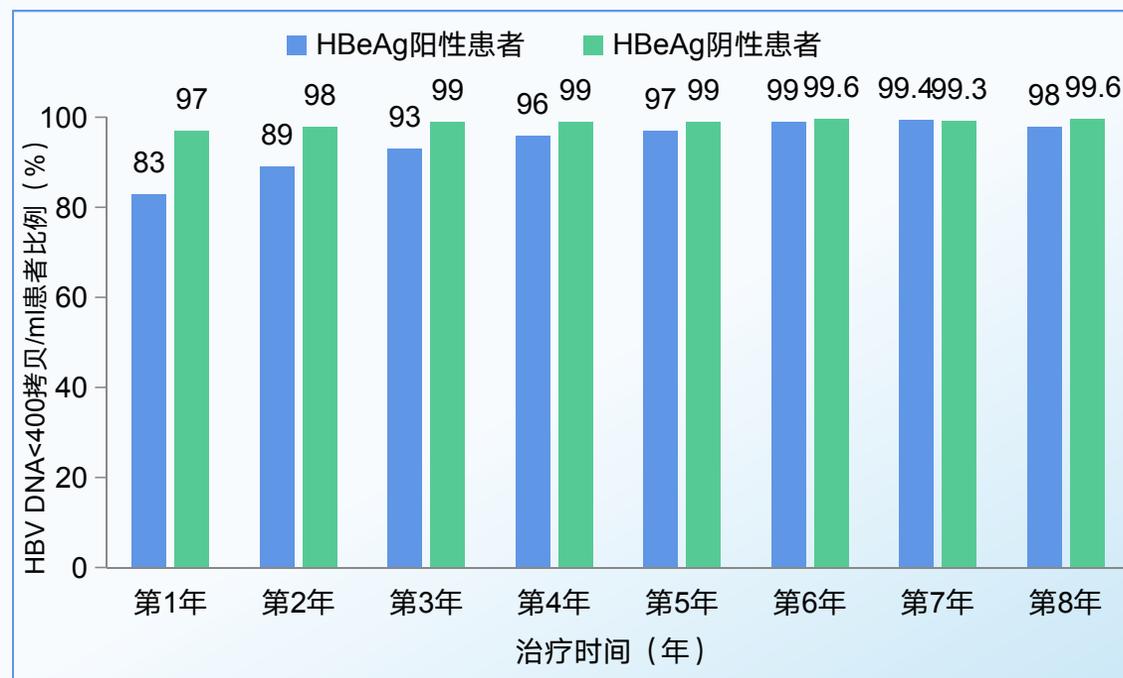
替诺福韦治疗慢性乙肝患者8年，强效抑制病毒复制， 针对2-12岁儿童亦疗效显著

144研究显示：针对2-12岁儿童疗效显著

第48周的终点	富马酸替诺福韦 二吡呋酯 N=60	安慰剂组 N=29
HBV DNA<400 copies/ml (69IU/ml)	46/60 (77%)	2/29 (7%)
ALT 正常化	38/58 (66%)	4/27 (15%)
HBeAg 清除	17/56 (30%)	8/29 (28%)
HBeAg 血清转化	14/56 (25%)	7/29 (24%)

试验144中，89名HBeAg阳性（96%）和阴性（4%）2-12岁慢性HBV患者给药富马酸替诺福韦二吡呋酯 8mg/kg最高剂量为300mg（N=60）或安慰剂（N=29）每日一次共48周。第48周，与安慰剂组相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯组中HBV DNA <400copies/mL（69 IU/mL）和ALT正常化的比例总体更高。HBeAg清除和HBeAg血清转化组之间无差异。

102, 103研究显示替诺福韦治疗8年，98%以上的患者达到HBV DNA<400拷贝/ml



1. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468-75;
2. 11 Tsai N, Buti M, Edward Gane E, et al. Six Years of Treatment With Tenofovir DF for Chronic Hepatitis B Virus Infection is Safe and Well Tolerated and Associated With Sustained Virological, Biochemical, and Serological Responses With No Detectable Resistance. *Hepatol Int*.2013; 7 (Suppl 1):11.abstract:1888



富马酸替诺福韦二吡呋酯颗粒（海复坦®）-与原研等效

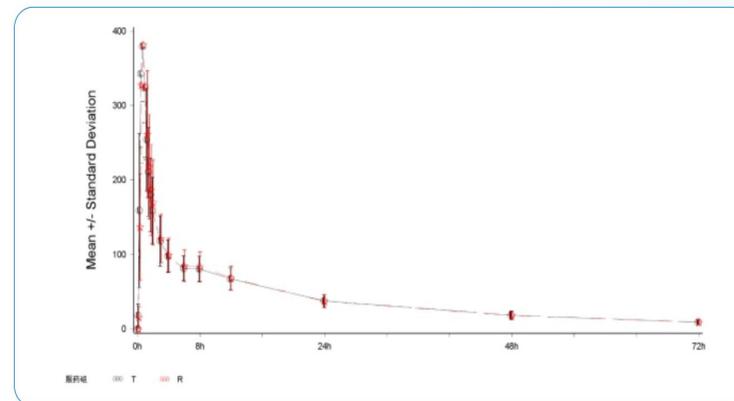
严格遵守新版化学药品注册分类要求开展BE试验

- 随机、开放、双周期、双交叉设计评价中国健康受试者空腹和餐后单次口服的人体生物等效性研究，48例，各24例
 - 受试制剂：富马酸替诺福韦二吡呋酯颗粒
 - 参比制剂：美国上市Viread（40mg/g）

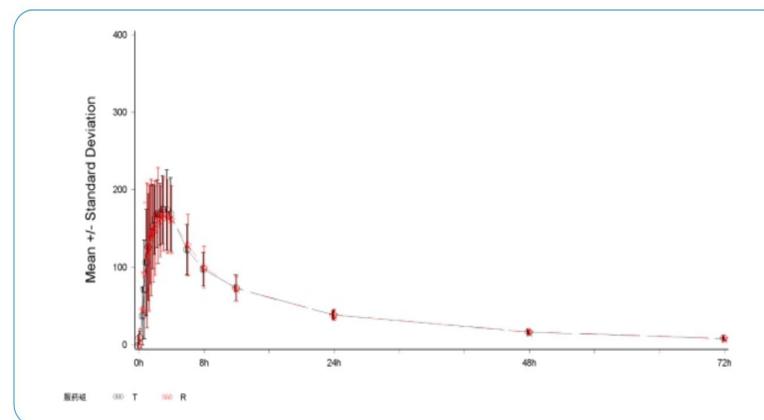
结果：

- **等效性良好**：C_{max}、AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞}的 90%置信区间皆在 80.00% ~125.00%等效区间内，等效
- **安全性良好**：未发生SAE或需特殊关注的其他重要不良事件

空腹口服 海复坦® 与原研TDF的平均血浆浓度 (±SD) -时间曲线



餐后口服 海复坦® 与原研TDF的平均血浆浓度 (±SD) -时间曲线



TDF长期治疗的安全性、耐受性良好；针对2-18岁儿童亦安全性良好

替诺福韦治疗8年耐受性良好：

- 各项肾脏不良事件发生率均 $\leq 2.2\%$ 。
- 从第4年开始，每年均通过DXA扫描对骨密度（BMD）进行评估，结果显示，平均**BMD（T评分）持续保持稳定**。
- TDF治疗组**儿科受试者**中的不良反应与**成人临床试验中观察结果一致**。

不良事件	例数	发生率
导致停用研究药物	13	2.2%
死亡	12	2.1%
药物相关不良事件	7	1.2%
药物相关3或4级不良事件	6	1.0%
血肌酐高于基线 $\geq 0.5\text{mg/dL}$	13	2.2%
$\text{PO}_4 < 2.0\text{mg/dL}$	10	1.7%
肌酐清除率 $< 50\text{mL/min}$	6	1.0%
由于肾脏事件降低用药剂量，中断治疗或停止治疗	20	3.4%
原发性肝细胞癌（HCC）	14	2.2%

2岁及以上儿科HBV感染患者临床试验中的不良反应

对于慢性HBV感染儿科受试者不良反应评估基于两项随机试验：106名受试者（12至18岁以下）接受富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=52）或安慰剂（N=54）72周治疗的试验GS-US-174-0115和89名受试者（2至12岁以下）接受富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=60）或安慰剂（N=29）48周治疗的试验GS-US-174-0144。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组儿科受试者中不良反应与成人富马酸替诺福韦二吡呋酯临床试验中观察结果一致。

1. Marcellin P, et al.[J]. Hepatology, 2014; 60(S1): 313A, Abs.229.

2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. Journal of Hepatology, 2017, 67(2):370-398.



国内首个获批儿童适应症的替诺福韦颗粒剂

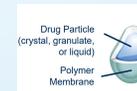
- ✓ 2024WHO《慢性乙型肝炎感染者的预防和治疗》等国内外权威指南均提出要积极进行儿童感染患者的抗病毒治疗；
- ✓ 富马酸替诺福韦片剂无儿童适应症，本品弥补了目录内片剂2-12岁儿童适应症的短板；

独家颗粒剂，配备量勺，精准给药

- ✓ 2022《慢性乙型肝炎防治指南》明确推荐儿童感染患者选用配备量勺的粉剂；
- ✓ 颗粒剂服用方便，精准给药，提高患者服药依从性；

独有聚合物包衣掩味技术

- ✓ 本品采用凝聚法聚合物微囊化包衣技术实现有效掩味而不影响药物释放，特别适合老人和儿童患者服用，提高患者服药依从性；



获两项发明专利

- ✓ 一种富马酸替诺福韦二吡啶酯的制备方法；
- ✓ 一种富马酸替诺福韦二吡啶酯颗粒及其制备方法；



全龄段精准给药，惠及广大儿童、老年患者、吞咽困难患者

- 我国慢乙肝儿童感染者约有200万例，本品适应症涵盖2岁以上儿童群体，可实现全龄段精准给药。
- 我国老龄化趋势加剧，据统计65岁以上人群吞咽障碍发生率15%-30%。本品作为颗粒剂，方便服用。

价格合理，企业愿拿出最大诚意

- 目前企业已自主降低价格，谈判阶段也愿意最大诚意降价服务患者。
- 量勺精准给药可避免浪费，如对于体重12kg以下儿童，1袋可满足近4天药量，日治疗费用大大降低。
- 儿童制剂工艺更复杂，成本更高。

弥补目录短板，提高慢乙肝儿童患者用药保障

- 目前有慢性乙肝2-12岁儿童适应症的只有TDF、ETV，TDF颗粒是最新一代的抗病毒药物，独特包衣掩味技术和独家颗粒剂型更适于儿童，亟需纳入目录弥补儿童患者用药空缺的短板。

适应症明确，临床管理便利



恳请您支持替诺福韦二吡呋酯颗粒进入国家医保，
帮助更多儿童及服药困难的乙肝患者获益！

