

小剂量广谱3CL蛋白酶抑制剂

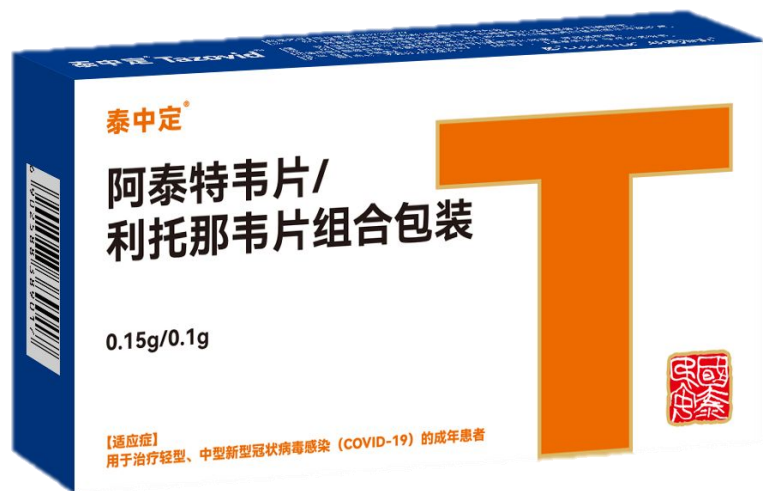
阿泰特韦片/利托那韦片组合包装

(泰中定[®])

申报人：福建广生中霖生物科技有限公司



目录



01 基本信息

02 有效性

03 安全性

04 创新性

05 公平性

阿泰特韦片/利托那韦片 基本信息 (1/3)

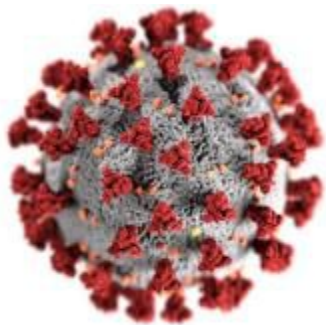
通用名	阿泰特韦片/利托那韦片组合包装		
注册规格	阿泰特韦片0.15g/利托那韦片0.1g		
适应症	用于治疗轻型、中型新型冠状病毒感染 (COVID-19) 的成年患者		
用法用量	推荐剂量为阿泰特韦0.15g (1片) 联用利托那韦0.1g (1片)，每日两次，连续服用5天		
中国获批时间	2023年11月23日	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无
全球首次上市时间及国家/地区	2023年11月23日 中国	是否为OTC药品	否

参照药品建议：**先诺特韦片/利托那韦片组合包装**

参照药品选择理由

- ✓ 作用机制一致，均属于3CL抑制剂
- ✓ 药物适应症一致，患者群体重合
- ✓ 治疗疗程一致，效果评估指标一致
- ✓ 均被收录于《抗新型冠状病毒小分子药物临床应用专家共识》

阿泰特韦片/利托那韦片 基本信息 (2/3)



疾病基本情况

新冠病毒感染自2019年12月底爆发以来，目前全球累计确诊人数超过7.6亿例，死亡人数超过690万例。

新冠病毒在流行和传播中不断变异，肺部致病力逐渐减弱，目前引起的临床表现以上呼吸道感染为主，表现为咽干、咽痛、咳嗽、发热等；部分患者伴有肌肉酸痛、嗅觉味觉减退或丧失、鼻塞、流涕、腹泻等，少数可出现肺炎相关表现。重症患者可出现呼吸困难和（或）低氧血症，甚至进展为急性呼吸窘迫综合征等。

临床未满足的需求

• **临床需求：** 剂量更低，抗病毒活性更强，肺部暴露量更高

• **患者需求：** 普通人群感染以更快恢复症状，降低病毒载量以减少传播，减少长新冠后遗症为需求，需要具有更强抗病毒活性，能更快缩短病程的药物

阿泰特韦片/利托那韦片 基本信息 (3/3)

- 阿泰特韦是广谱3CL蛋白酶抑制剂，日治疗剂量仅0.3g，低于其他3CL蛋白酶抑制剂，抗病毒活性强，与同类产品相比新冠病毒载量降幅更大，能显著缩短核酸转阴时间，肺部暴露量更高，更快达到11项症状持续恢复

药物类别	3CL蛋白酶抑制剂			
商品名	泰中定	先诺欣	Paxlovid	乐睿灵
活性成分	阿泰特韦/利托那韦 ¹	先诺特韦/利托那韦 ²	奈玛特韦/利托那韦 ^{3,4}	来瑞特韦 ⁵
适应症	用于治疗轻型、中型新型冠状病毒感染(COVID-19)的成年患者	治疗轻中度新型冠状病毒感染的成年患者	治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染患者	治疗轻中度新型冠状病毒感染的成年患者
缩短症状时间	目标症状持续恢复中位时间较安慰剂组缩短2天	11种症状较安慰剂组缩短 约1.5天	以症状消失为终点的SR研究未达到主要终点	11种症状较安慰剂组缩短约0.85天
病毒载量下降	第5天病毒载量降幅与安慰剂相比差异高达1.75 log ₁₀ 拷贝/mL	第5天病毒载量降幅与安慰剂相比差异为1.43 log ₁₀ 拷贝/mL	第5天病毒载量降幅与安慰剂相比差异为0.9 log ₁₀ 拷贝/mL	第4天病毒载量降幅与安慰剂相比差异为0.82 log ₁₀ 拷贝/mL
安全性	常见不良反应主要为血脂异常、中性粒细胞计数降低等，血肌酐及肝功能异常发生率与安慰剂相当，无严重肝肾损害不良反应发生	高甘油三酯血症2.8%、高脂血症0.2%、腹泻、瘙痒等，未发生严重不良反应	味觉倒错，腹泻，消化不良，胃食管反流病，呕吐，头晕等	整体药物相关不良反应发生率32.3%：包括高甘油三酯血症12.4%、高脂血症7.1%、高尿酸血症2.85%、高胆固醇血症1%、中性粒细胞计数降低1.5%等
医保报销	临时医保	正式医保	非医保，自费	正式医保
与同类产品相比的优势	有效性：以11种症状消失为临床终点的药物，且缩短症状消失最快（缩短48h）为同类3-CL蛋白酶抑制剂产品中抗病毒活性更强、肺部暴露量更高、唯一与Paxlovid（奈玛特韦片/利托那韦片）在临床头对头研究中显示优效 安全性：相比RdRp抑制剂具有安全性优势，氢溴酸氩瑞米德韦片（RdRp抑制剂）在临床前研究具有胚胎发育毒性；阿泰特韦治疗剂量最低，不良反应发生率与安慰剂相当			

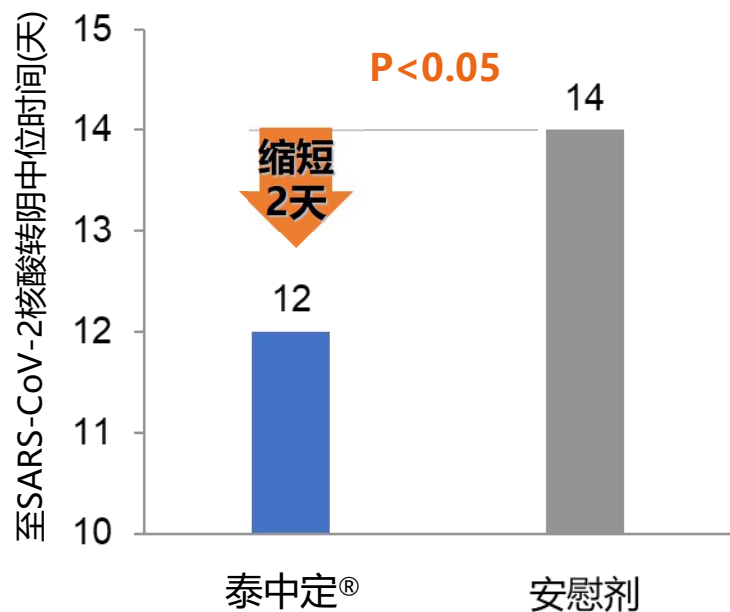
1. 泰中定®药品说明书
 3. Paxlovid™药品说明书
 4. Hammond J, et al. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408

2. 先诺欣药品说明书
 5. 来瑞特韦说明书

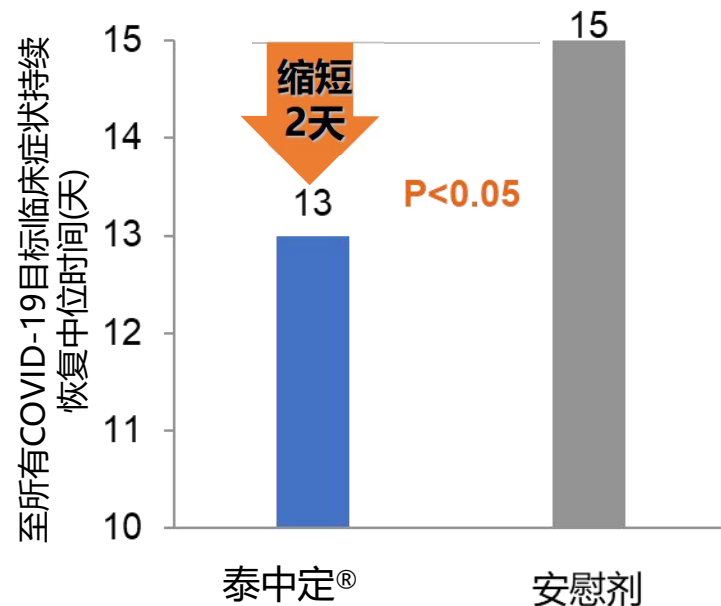
阿泰特韦片/利托那韦片 有效性

- 在1213例mITT人群中，试验组至核酸转阴时间较安慰剂组**提前2天**，中位时间分别为12.0天和14.0天
- 至所有11个COVID-19目标临床症状持续恢复时间**显著缩短2天**，中位时间分别为13.0天和15.0天
- 至发热和呼吸道症状(咳嗽、鼻塞或流涕、咽痛或咽干、呼吸短促或呼吸困难)、头痛、肌肉或全身酸痛恢复时间**缩短1天**，中位时间分别为13.0天和14.0天，**均具有统计学意义**

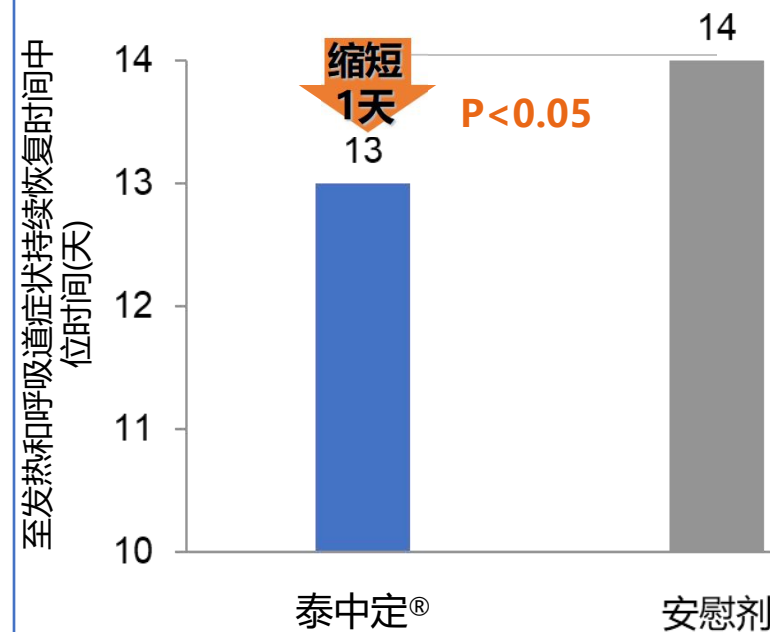
至SARS-CoV-2核酸转阴中位时间



至所有COVID-19目标临床症状持续恢复中位时间



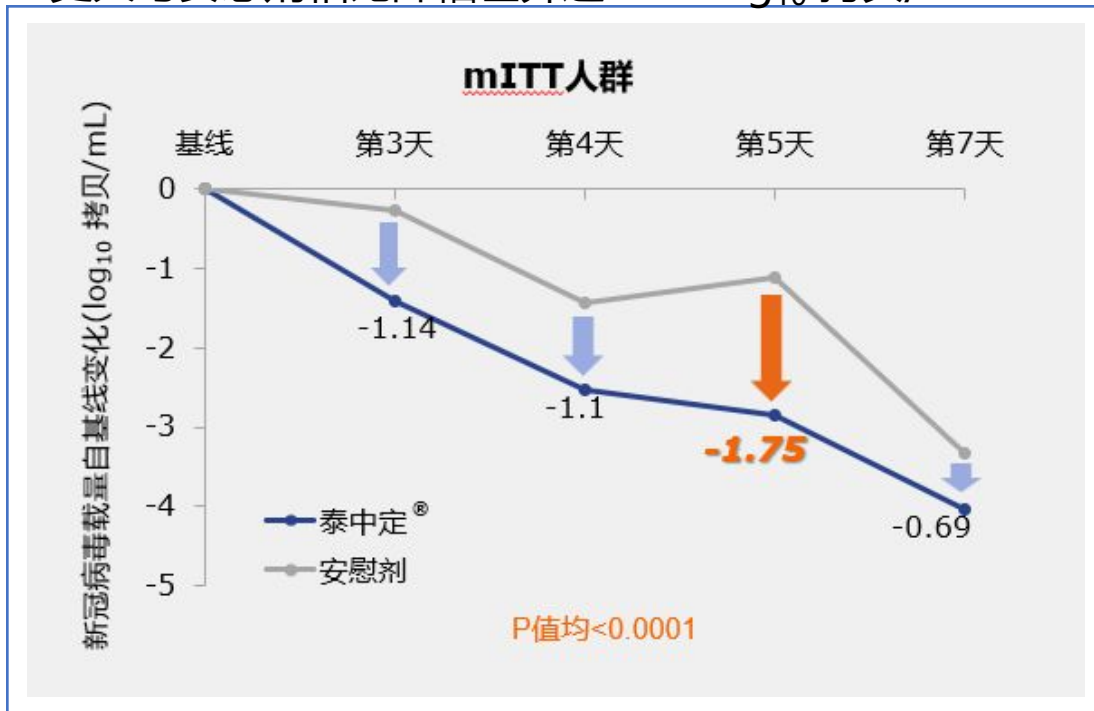
有效缩短至发热和呼吸道症状、头痛、肌肉或全身酸痛持续恢复时间



- 泰中定® II/III期研究：在轻型/中型新冠患者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，受试者随机分为泰中定®组(n=617)和安慰剂组(n=610)，分别给予阿泰特韦片0.15g联合利托那韦片0.1g和阿泰特韦片安慰剂0.15g联合利托那韦片安慰剂0.1g，每天2次，连续用药5天

阿泰特韦片/利托那韦片 有效性

- mITT人群治疗第4天病毒载量较基线下降**2.7** log₁₀ 拷贝/mL，下降程度显著高于安慰剂组，第5天病毒载量下降更大与安慰剂相比降幅差异达**1.75** log₁₀ 拷贝/mL¹



临床诊疗指南推荐

抗新型冠状病毒小分子药物临床应用专家共识

新型冠状病毒感染诊疗方案
(试行第十版)

新型冠状病毒感染基层诊疗和服务指南
(第一版)

- 2024年最新发表的《抗新型冠状病毒小分子药物临床应用专家共识》：推荐阿泰特韦片/利托那韦片组合包装
- 2023年发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》：在抗病毒治疗部分推荐使用国家药品监督管理局批准的其他抗新冠病毒药物
- 2023年发表的《《新型冠状病毒感染基层诊疗和服务指南（第一版）》》：在抗病毒治疗部分推荐使用国家药品监督管理局批准的其他抗新冠病毒药物

- 泰中定® II/III期研究：在轻型/中型新冠患者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，受试者随机分为泰中定®组(n=617)和安慰剂组(n=610)，分别给予阿泰特韦片0.15g联合利托那韦片0.1g和阿泰特韦片安慰剂0.15g联合利托那韦片安慰剂0.1g，每天2次，连续用药5天

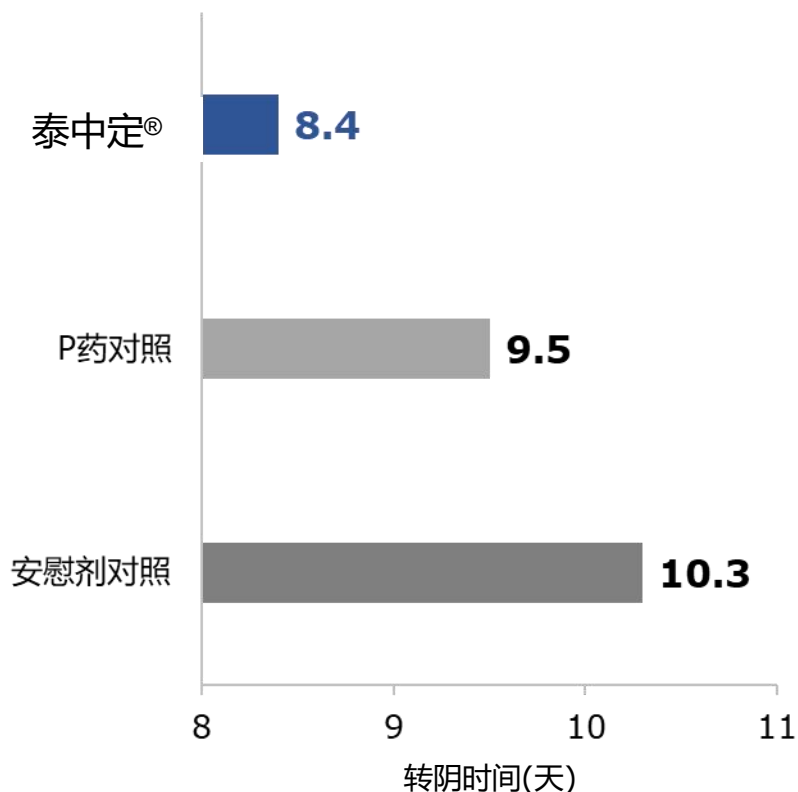
1. 泰中定® II/III期研究.
2. 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书.
3. 先诺特韦片/利托那韦片组合包装说明书.
4. 陆磊,等. 药学进展. 2023;47(7): 484-488.
5. 来瑞特韦片说明书.
6. Zhu KW. Front Pharmacol. 2023 Aug 24;14:1228548.
7. 莫诺拉韦胶囊说明书.
8. Fan X, et al. Lancet Infect Dis. 2023 Nov 22:S1473-3099(23)00577-7.

阿泰特韦片/利托那韦片 有效性

• IIT研究显示：阿泰特韦片联合利托那韦试验组核酸转阴时间短于安慰剂组和P药阳性对照组

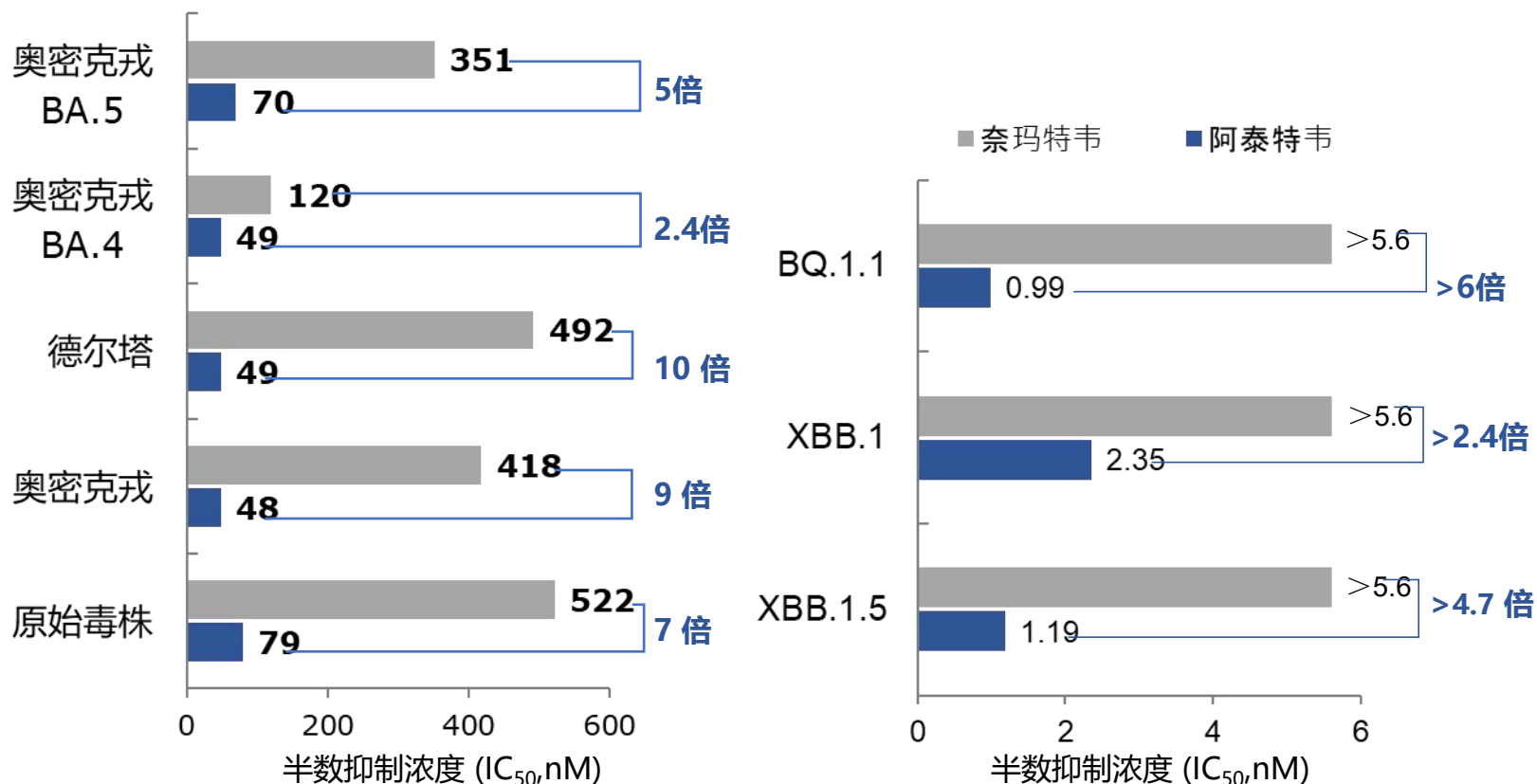
• 体外研究显示：阿泰特韦具有广谱抗新冠病毒活性，对多种新冠病毒变异株的体外抗病毒活性较奈玛特韦强

阿泰特韦 vs 奈玛特韦、安慰剂组至核酸转阴时间



IIT研究采用随机、对照、平行组设计，在轻型/普通型 COVID-19 成人受试者中比较泰中定®(阿泰特韦片联合利托那韦片)与安慰剂联合利托那韦空白片、阳性对照药P药(奈玛特韦/利托那韦)的有效性 与安全性，入组61例患者

阿泰特韦 vs 奈玛特韦 在不同新冠病毒变异株中的细胞活性结果



1. Zhang G, Mao J, He H, Xu K, Zhou J, et al. (2023) Discovery of GST-HQ171, A Potent and Selective Oral 3CL Protease Inhibitor for the Treatment of COVID-19. *SM J Infect Dis* 6: 9
 2. 临床研究研究报告
 3. IIT研究报告

阿泰特韦片/利托那韦片 安全性

II/III期临床研究发表于《柳叶刀》子刊《eClinicalmedicine》，数据显示，泰中定®组的不良反应发生率为51.9%，安慰剂组为48.9%，**两组的不良反应发生率相似，无严重或导致死亡的不良反应。**

泰中定® 常见不良反应主要为血脂异常、中性粒细胞计数降低等，症状较轻，均可自行恢复，与其他3CL蛋白酶抑制剂的常见不良反应基本一致。III期临床研究安全性结果显示泰中定® 对肝肾影响小，血肌酐及肝功能异常发生率与安慰剂相当，无严重肝肾损害不良反应发生。

说明书收录的安全性信息

系统器官分类	常见（发生率≥1%）
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高、中性粒细胞计数降低、血肌酐升高
代谢及营养类疾病	血脂异常*、高尿酸血症、低磷血症、低钠血症、低钾血症
胃肠道系统疾病	腹泻
血液及淋巴系统疾病	血小板增多症
心脏器官疾病	窦性心动过缓、窦性心律失常
肝胆系统疾病	肝功能异常

* 血脂异常：包括研究中报告为高甘油三酯血症（12.5%和8.5%）、高脂血症（6.2%和4.6%）、高胆固醇血症（5.3%和2.5%）的不良反应。

阿泰特韦片/利托那韦片 创新性

拥有**自主知识产权**，阿泰特韦化合物专利已获中国等多国授权，还入选了国家项目“**高端外国专家引进计划**”

1. 化合物创新

- 结构创新：抗新冠病毒口服小分子1类创新药，属于3CL蛋白酶抑制剂，抑制SARS-CoV-2 Mpro使其无法加工多蛋白前体，阻断病毒复制，治疗新冠病毒感染
- 活性成份阿泰特韦具有良好的构效关系、优异的抗病毒活性和良好的PK特性

II/III期临床研究显示，泰中定®在低剂量即可显著缩短新冠感染患者的转阴时间，显著降低病毒载量，安全有效

2. 应用创新

- 适用于轻、中度肝损伤患者：目前本品已完成在肝功能损害和正常肝功能受试者中进行的I期临床试验，评价了肝功能损害受试者中的安全性。肝功能正常和轻度、中度肝功能损害受试者单次口服本品后安全性和耐受性良好，无需调整本品剂量。
- 随着肝功能损害程度增加，不良反应发生率增加，未观察到有临床意义的其他异常

肝功能损害患者中应用时，可注意监测血常规、肝功能等指标变化

阿泰特韦片/利托那韦片 公平性

新冠病毒传染性高，致病性强，反复流行，阿泰特韦片/利托那韦片作为**强效、低剂量**国产3CL新冠口服药，可以多方面促进国家重大公共卫生事件防控

对公共健康的影响

1. 缓解新冠相关症状，提高人群生活质量，抑制病情恶化，从而降低重症和死亡率
2. 有效降低患者病毒载量，降低病毒人群传播和感染风险
3. 缓解医疗资源压力，减少重症，ICU使用
4. 降低因新冠流行影响社会生产，工作

符合“保基本”原则

1. 阿泰特韦片/利托那韦片作为一款强效低剂量抗新冠病毒药品，满足参保人员更多的选择，增加人民群众的获得感
2. 纳入医保目录后，提高新冠患者的可及性，减少患者未及时治疗导致的医疗资源消耗，节约医保基金

弥补目录短板

1. 有效性：本品在同类3-CL蛋白酶抑制剂产品中剂量更低，抗病毒活性更强，肺部暴露量更高，唯一与Paxlovid（奈玛特韦片/利托那韦片）在临床头对头研究中显示优效的新冠口服药
2. 安全性：目前本品已完成在肝功能损害和正常肝功能受试者中进行的I期临床试验，评价了肝功能损害受试者中的安全性。肝功能正常和轻度、中度肝功能损害受试者单次口服本品后安全性和耐受性良好，无需调整本品剂量

便于临床管理

阿泰特韦片/利托那韦片组合包装适应症明确、临床诊疗方案明确，按照乙类传染病管理，不存在滥用风险，无超说明书用药的可能性。

敬候佳音

