

申报类型：新增适应症



# 注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活剂

## (简称：rhTNK-tPA)



**石药集团明复乐药业（广州）有限公司**

# 目录

01

药品基本信息

rhTNK-tPA是**中国首个获批**脑梗适应症的第三代特异性溶栓药

02

有效性

III期注册临床研究显示：使用rhTNK-tPA高达**62%**脑卒中患者完全恢复正常工作和生活

03

安全性

III期注册临床研究显示：表现出良好的安全性，不良反应发生率低

04

创新性

rhTNK-tPA通过基因工程在rt-PA的基础上进行改造，半衰期更长、特异性更强、抗PAI-1更强

05

公平性

rhTNK-tPA显著降低脑卒中患者的死亡率和致残率，提升公共健康水平，减轻社会医疗负担

# 注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活剂申请**新增脑梗适应症**



通用名	注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活剂（简称rhTNK-tPA）				
注册规格	1.0X10 <sup>7</sup> IU /16mg /支				
注册分类	治疗用生物制品				
适应症	<p>1.用于发病 6小时以内的急性心肌梗死患者的溶栓治疗（现医保适应症）</p> <p>2.用于急性缺血性卒中患者的溶栓治疗（本次拟新增）</p>				
用法用量	<p>1.本品应当由具有溶栓治疗经验的医师开具处方。用于ST段抬高型急性心肌梗死的溶栓治疗时，应当在发病6小时以内尽早开始给予本品治疗，<b>单次给药16mg</b>。</p> <p>2.用于<b>急性缺血性卒中</b>的溶栓治疗时，应当在发病4.5小时以内尽早开始按<b>推荐剂量0.25mg/kg体重（最大剂量为25mg）</b>给予本品治疗。按照剂量表指导剂量，单次静脉推注给药，在5-10秒完成注射。</p>				
上市许可持有人	石药集团明复乐药业（广州）有限公司				
中国大陆首次上市时间	2015年1月	目前大陆地区同通用名药品上市情况	<b>独家</b>	是否OTC	否
参照药物	<b>注射用阿替普酶</b> （简称rt-PA）				
参照药物选择理由	<p>1、<b>作用机制相同</b>：均为特异性纤溶酶原激活剂</p> <p>2、<b>适应症重合度最高</b>：均获批急性心肌梗死、急性缺血性卒中适应症，且均纳入医保</p> <p>3、<b>指南/共识推荐</b>：均为急性缺血性卒中静脉溶栓推荐治疗方案（I级推荐、A级证据）</p> <p>4、<b>临床应用最广泛</b>：目前rt-PA为主流溶栓药物，市场份额占比最大</p>				

## 疾病基本情况

## 现有治疗方案及未被满足的需求

- ✓ **急性缺血性卒中 (AIS)**，即脑梗，是最常见的卒中类型，占我国新发卒中的 69.6%~72.8%<sup>1</sup>；《中国卒中报告2020》数据显示，2019年中国新发缺血性卒中287万例<sup>2</sup>；据23年中国脑卒中大会报道，我国卒中中心23年溶栓人数大约为**28万人**
- ✓ **特点**：高发、突发、高致残致死率、高复发风险
- ✓ **发病机制**：急性缺血性卒中发病机制复杂，主要包括血管狭窄、血栓形成、栓子栓塞、血流动力学改变、血管炎症及基础疾病等多重因素导致的脑血管阻塞和脑组织缺血坏死

- ✓ **静脉溶栓**是目前最主要恢复血流的措施，国内外临床指南均给予了 **I级推荐、A级证据**
  - 现有溶栓药半衰期较短，临床应用时需长时间滴注，增加医疗资源投入
  - rhTNK-tPA 提供了新的治疗选择
- ✓ **神经介入**逐步成为急性缺血性卒中血管再通的重要手段，但技术门槛高、获益患者少且治疗费用较高
- ✓ **其他药物治疗**无法直接实现血流再通，指南推荐级别相对较低

1、中华医学会神经病学分会脑血管病学组. (2024). 中国急性缺血性卒中诊治指南2023. 中华神经科杂志, 57(6), [523-559]

2、Wang et al. (2022). 中国卒中报告2020. 中国卒中杂志, 17(5), [433-447]

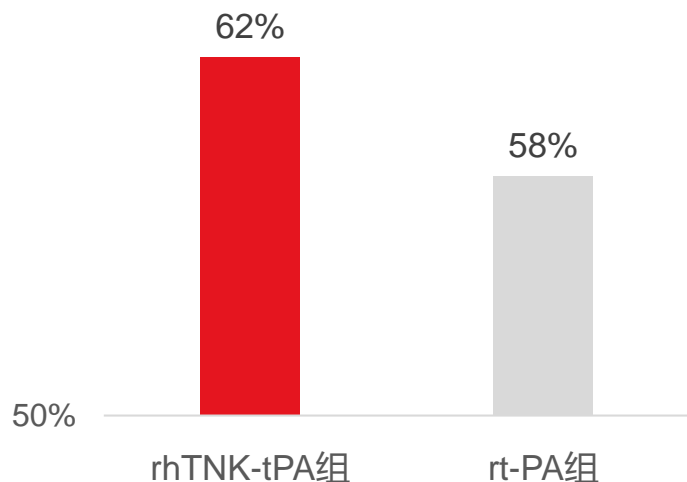
# 关键III期头对头临床试验：rhTNK-tPA治疗组获得良好功能预后的受试者比例为62%，rt-PA治疗组为58%

TRACE-II研究（迄今为止，最大规模的比较rhTNK-tPA与rt-PA在亚洲AIS人群中使用的临床研究）：

- **目的：**验证发病4.5小时内AIS患者的溶栓治疗中，rhTNK-tPA非劣效于rt-PA
- **方法：**多中心、开放标签、III期、随机对照、非劣效性研究
- **结果：**rhTNK-tPA的主要疗效指标及其他次要疗效指标均呈现**更好的疗效趋势**
  - ✓ rhTNK-tPA治疗组获得良好功能预后（90天mRS评分0-1分）的受试者比例为**62%**，rt-PA治疗组为**58%**



## 主要疗效指标：良好功能预后 (mRS评分0-1)



rhTNK-tPA治疗AIS患者III期注册临床结果发表于国际顶级权威医学杂志《柳叶刀》

# 真实世界研究显示：

## rhTNK-tPA组良好预后（90天mRS评分0-1分）的比例72%，rt-PA组67%

TTT研究（迄今为止，最大规模的比较rhTNK-tPA与rt-PA在中国治疗AIS的多中心真实世界研究）：

- **目的：**评估真实世界临床中rhTNK-tPA的安全性和有效性
- **方法：**收集全国多中心2019.3-2023.10的AIS患者数据，分析其发病4.5小时内使用rhTNK-tPA与rt-PA的静脉溶栓情况
- **结果：**表明TNK可以更好改善患者90天功能预后（rhTNK-tPA与rt-PA治疗组各纳入患者1112例）
  - ✓ rhTNK-tPA组良好预后（90天mRS评分0-1分）的比例：72%，rt-PA组67%（P=0.04）
  - ✓ rhTNK-tPA组功能独立（90天mRS评分0-2分）的比例：89%，rt-PA组75%（P=0.01）



**CCCD 2024 中华医学会第二十四次脑血管病大会**

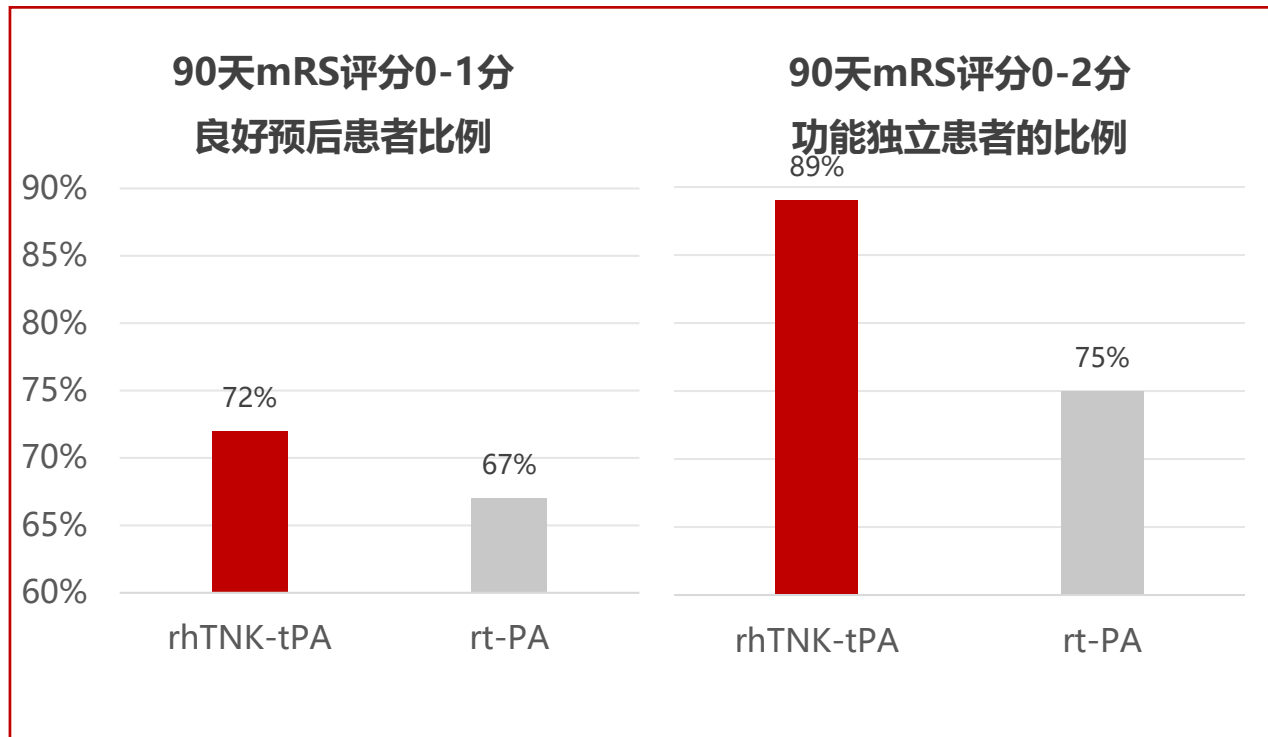
### 总结

- ❖ 急性缺血性卒中患者发病4.5小时内使用TNK静脉溶栓是安全的
  - 症状性颅内出血（1.7% v.s. 2.1%），系统性出血，PH2型出血，90天全因死亡均无显著差异，任何颅内出血可能更少
- ❖ 急性缺血性卒中患者发病4.5小时内使用TNK静脉溶栓可能改善早期神经功能
  - 24小时NIHSS评分改善≥4分或≤1分（51% v.s. 45%）
- ❖ 急性缺血性卒中患者发病4.5小时内使用TNK静脉溶栓可能改善90天功能预后
  - 90天mRS 0-2（89% v.s. 75%），90天mRS 0-1（72% v.s. 67%）

有效性结局可能受到部分中心的偏倚影响

**TTT研究结果在2024年中华医学会第二十四次脑血管病大会上发布**

（该研究已被Stroke and Vascular Neurology杂志录用（IF:5.9）预计9月份正式发表）





## 中华医学会神经病学分会—指南推荐

中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023

**I** 级推荐 **A** 级证据

## 国家卫健委—指导规范推荐

中国脑卒中防治指导规范（2021年版）

## 中国医师协会神经内科医师分会—共识推荐

急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识

专家共识（2022）

**I** 级推荐 **A** 级证据

## 国内外权威指南一致推荐

2023年 ESO快速建议：替奈普酶治疗急性缺血性卒中

2023年 SIGN国家卒中临床指南

2023年 中国脑血管病临床管理指南

2022年 急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识

2022年 澳大利亚和新西兰卒中临床管理指南

2022年 法国神经血管学会替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中专家共识

2021年 缺血性卒中基层诊疗指南（2021年）

2021年 中国脑卒中防治指导规范（2021年版）

2021年 中国急性缺血性脑卒中静脉溶栓指导规范

2021年 穿支动脉粥样硬化病中国最新共识

2021年 ESO脑卒中静脉溶栓指南

2019年 中国脑血管病临床管理指南

2019年 2019AHA/ASA急性缺血性卒中早期管理指南

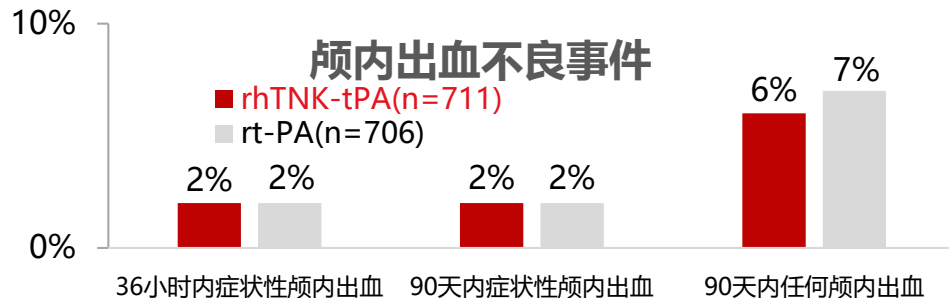
2019年 急性缺血性卒中机械取栓2019ESO/ESMINT指南

2018年 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018

2018年 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018

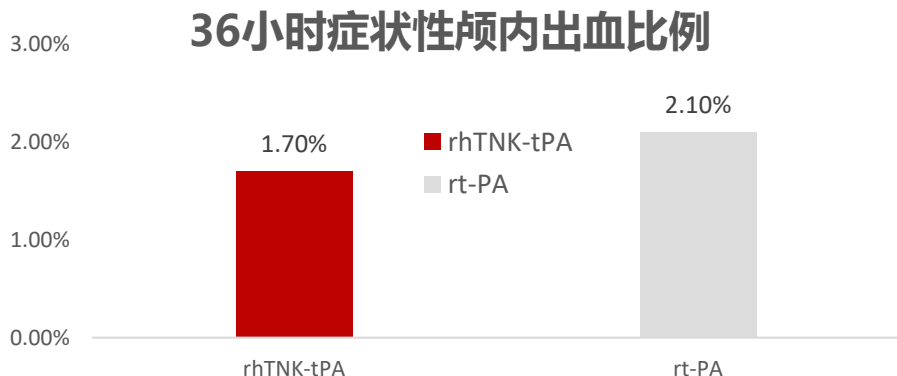
III期临床试验结果

III期临床试验：rhTNK-tPA组 vs. rt-PA组  
安全性相当，无统计学差异



真实世界研究结果

TTT研究显示：rhTNK-tPA组 vs. rt-PA组  
36小时症状性颅内出血更低 (1.7% vs. 2.1%)



药品说明书：rhTNK-tPA不良反应发生率更低

rhTNK-tPA十分常见不良反应**牙龈出血**；rt-PA十分常见不良反应**颅内出血**

不良反应发生率	rhTNK-tPA	rt-PA
<b>十分常见</b> ≥1/10	<ul style="list-style-type: none"> <li>牙龈出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>颅内出血</b> (如脑出血, 脑血肿, 出血性脑卒中, 脑卒中的出血性转变, 颅内血肿, 蛛网膜下腔出血) 可达15%</li> <li>血管损伤处出血 (如血肿)</li> </ul>
<b>常见</b> ≥1/100 ~ < 1/10	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>颅内出血</b></li> <li>泌尿道出血</li> <li>尿潜血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治疗急性心肌梗死和急性肺栓塞患者时发生的<b>颅内出血</b> (如脑出血, 脑血肿, 出血性脑卒中, 脑卒中的出血性转变, 颅内血肿, 蛛网膜下腔出血)</li> <li>咽部出血</li> <li>胃肠道出血 (如胃出血, 胃溃疡出血, 直肠出血, 呕血, 黑便, 口部出血, 牙龈出血)</li> <li>瘀斑泌尿生殖器出血 (如血尿, 泌尿道的出血)</li> <li>注射部位处出血 (穿刺部位处出血, 导管放置部位处血肿, 导管放置部位处出血)</li> </ul>
<b>偶见</b> ≥1/1000 ~ < 1/100	<ul style="list-style-type: none"> <li>舌出血、胃肠出血、口腔出血、上消化道出血、鼻衄、渗血、尿红细胞阳性、胃液潜血阳性、潜血、青紫、下消化道出血</li> <li>黏膜与皮肤出血、咯血、出血、血肿、眼出血、耳出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺出血 (如咯血, 胸腔积血, 呼吸道出血)、</li> <li>鼻出血</li> <li>耳出血</li> </ul>

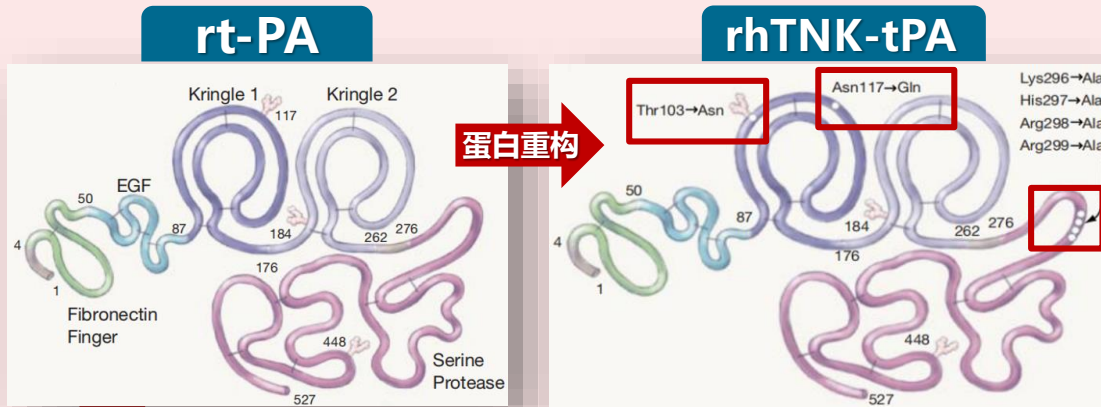
注：治疗急性缺血性脑梗死患者时颅内出血是最主要的不良反应



rhTNK-tPA是rt-PA的变构体，**半衰期更长、溶栓能力更强，突破需60分钟持续输注短板，减少医护工作量，提升整体救治效率，更符合临床急救的治疗需求**

实现一针推注溶栓

框架图先



通过基因工程技术，对特定位点进行针对性改造

- 103位点、117位点氨基酸替换：**扩大分子量，降低清除率** → • 半衰期延长↑
- 296-299位点的氨基酸替换：**提高PAI-1抵抗性及Fb特异性** → • 溶栓能力增强↑
- 出血风险降低↓
- 纤溶酶原消耗更少↓

	用法用量	负荷剂量	纤维蛋白特异性	PAI-1抗性	全身纤维蛋白原消耗	血浆半衰期 (min)	溶栓后TIMI3级血流
rhTNK-tPA	单次静脉推注 (16mg)	无需	+++	+++	极少	20~24	66%
rt-PA	静脉推注+静脉滴注 (50mg/100mg)	需	++	++	轻度	4~5	54%

rhTNK-tPA

静脉推注 (仅需5-10秒)

rt-PA

+ 先静脉推注，再静脉滴注 (>60min)

- ✓ 便捷性更佳，不延误取栓，不浪费药物
- ✓ 院内提速，更能提升DNT/DPT质控指标
- ✓ 优化院前/转运，提升整体救治效率
- ✓ 减少医护工作量，无需输液泵，不新增静脉通道

更符合临床急救的治疗需求

## 弥补目录短板

当前医保目录中，急性缺血性卒中的高效治疗药物选择有限。rhTNK-tPA是**国内首个**获批**脑梗**适应症的**第三代特异性溶栓药**，以其独特的溶栓机制和优异的临床疗效，更好地满足患者急需，为急性缺血性卒中患者提供了更为高效和安全的治疗选择。

## 临床管理便利

- ① **适应症明确**，不存在同类溶栓药物合并使用情况，无临床滥用和超说明书使用风险，**便于临床与医保规范管理**
- ② **用法用量明确**，临床应用更方便，**减轻医务人员负担，降低医疗质量管理难度**

## 符合“保基本”原则

- ① **更符合急救场景的迭代产品**，可更好保障脑梗患者的基本需求，**存量替代**同类进口药品市场份额，**对医保基金影响小**
- ② **次均费用低于目录内同类药品**，可减少综合治疗成本，纳入医保将惠及更多患者，**进一步降低疾病负担**

## 对公共卫生有积极影响

急性缺血性卒中是一种严重威胁公共健康的疾病，其发病率和致残率高，给患者和家庭带来沉重负担。rhTNK-tPA可显著降低脑梗患者的死亡率和致残率，将该药纳入医保，将极大提升公共健康水平，减轻社会医疗负担，让更多患者受益。

# 恳请支持纳入医保



石药集团

做好药 为中国 善报天下人