

# 妥布霉素吸入溶液

## (健可妥)

健康元药业集团股份有限公司

# 目录

01 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

# 基本信息：国内唯一获批的吸入抗生素，填补临床空白



通用名	妥布霉素吸入溶液	注册分类	化药2.4类
适应症	成人伴肺部铜绿假单胞菌感染的支气管扩张症，控制感染和改善症状		
所获奖项	国家“十三五”重大新药创制专项		
特殊人群	儿童、老人、肝肾功能异常患者可使用		
参照药品	注射用多黏菌素E甲磺酸钠		
两项发明专利	一种妥布霉素吸入组合物及其制备方法和用途（201610115495.1） 一种包含妥布霉素吸入溶液的药物组件及其用途（202111095755.0） (唯一经过III期临床验证的、配套专利雾化器，可应对 <b>重大突发公共卫生事件</b> 医疗设备储备，在家中使用)		
注册规格	5ml:300mg		
用法用量	推荐剂量为每次一支（300mg），每日两次		
中国上市情况	<b>独家（全球首个获批支扩症的吸入抗生素）</b> ，2022年10月		
该通用名全球首个上市国家及上市时间	美国（仅有囊性纤维化适应症），1997年12月		



# 参照药品：注射用多黏菌素E甲磺酸钠

均用于治疗铜绿假单胞菌（PA）感染的吸入抗生素

1. 国内外**指南仅推荐**吸入妥布霉素和多黏菌素E甲磺酸钠用于治疗支扩症合并PA感染
2. 两者**说明书**均明确指出可用于治疗PA感染
3. 多重耐药PA感染的支扩症，现有治疗方案推荐**雾化吸入**联合全身抗生素，以提高肺部药物浓度
4. 两者原研说明书及指南明确指出均可雾化吸入
5. 参照药已被纳入医保目录

PA：铜绿假单胞菌

指南/共识：

2021年《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》

2019年《欧洲成人支扩症管理指南》

2017年《英国成人支扩症管理指南》



# 临床迫切性：中国患者亟需抗生素吸入剂型

## 疾病的基本情况

- 中国支扩症患者约**2000万**，合并铜绿假单胞菌（PA）感染的**成人患者约600万人，儿童患者约31万人**
- PA感染急性期难控制，稳定期难清除
- 临床常用抗PA药物耐药率均超过10%（氟喹诺酮类、碳青霉烯类、青霉素类）
- 相比其他支扩症患者，PA感染患者**症状更重，预后更差，反复住院**

预后	PA感染 vs. 无PA感染
咯血风险	1.5倍
<b>住院率</b>	<b>6.57倍</b>
死亡率	2.95倍

## 临床未满足的需求

- **未满足的治疗需求：**
  - **中国支扩症患者无吸入抗生素可用**
  - **抗生素静脉给药，肺部药物浓度低，无法有效抑制PA；增加剂量或长期给药，毒副作用大，易耐药，依从性差**
  - **抗生素注射剂院外使用困难，难以应对重大突发公共卫生事件**
  - 抗生素静脉制剂多数含**防腐剂**和**抗氧化剂**，雾化吸入将造成纤毛损伤，降低患者呼吸道黏液清除能力

# 安全性：吸入给药——无全身毒副作用

## 说明书收录的 安全性信息

大多数不良反应的严重程度为1级，转归情况为80%症状消失

常见（发生率>1%）的不良反应包括哮喘、咳嗽、发声困难、口咽疼痛、咽干、头晕等

**无耳毒性、肾毒性不良事件发生**

血药峰浓度为0.86 $\mu$ g/ml，仅为毒性阈值(12 $\mu$ g/ml)的**1/14**；谷浓度为0.22 $\mu$ g/ml，仅为毒性阈值(2 $\mu$ g/ml)的**1/9**

安全性分析数据来自III期临床研究

## 国内外不良反应 发生情况

国内外上市后常见不良反应（发生率>1%）：咳嗽、呼吸困难、支气管痉挛等

国内外临床研究：**未发生耳毒性和肾毒性**

各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息

## vs. 多黏菌素E 甲磺酸钠

**肾毒性发生率低：**

妥布霉素吸入溶液远低于多黏菌素E甲磺酸钠（**0%<sup>1</sup>** vs. **26.7%<sup>2</sup>**）

1.Wei-jie Guan, et al. Chest. 2023;163(1):64-76.

2.Ana F, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;94(1):41-49.

# 有效性：局部给药——直达病灶、精准优效

## vs. 多黏菌素E甲磺酸钠

急性期减少**单次住院时长1.3天**<sup>1</sup>

稳定期减少**年急性加重次数2次**<sup>2,3</sup>

## vs. 安慰剂

III期临床研究中<sup>4</sup>，妥布霉素吸入溶液组：

**耐药风险较低 (MIC: -2.52 vs. -0.84, P=0.431)**

PA负荷显著下降 (-2.50 vs. -0.76 log<sub>10</sub> cfu/ml)

生活质量显著改善 (8.48 vs. 0.56 分)

## 局部给药获益

雾化给药肺泡上皮衬液药物浓度是静脉给药的

**250倍**，解决全身给药肺部浓度不足问题；

**低剂量、高浓度的局部给药方式，有效杀灭细菌，**

**极大减少耐药及全身性不良反应**

## 其他获益

妥布霉素吸入溶液还可降低患者痰量，提高患者生活质量

1. 缙剑, 等. 广东省医学会第二十六次呼吸病学学术会议暨2023岭南呼吸论坛论文汇编[C].2023.  
2. 关伟杰, 等. 广东省医学会第二十六次呼吸病学学术会议暨2023岭南呼吸论坛论文汇编[C].2023.  
3. Martínez-García MÁ, et al. J Clin Med. 2020;9(7):2317.

4. Wei-jie Guan, et al. Chest. 2023;163(1):64-76.  
5. Marchand S, et al. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2015, 59(10):6646.

# 有效性：审评报告——专为中国支扩症患者研发的创新药



## 有效性

**两项主要终点：**PA负荷降低（组间差值1.74  $\text{Log}_{10}\text{cfu/ml}$ ， $P < 0.001$ ）和生活质量（QOL-B-RSS）改善（组间差值为7.91分， $P < 0.001$ ），试验组较对照组达到**优效**

**次要终点：**与对照组相比，大幅降低微生物负荷、显著缓解咳痰症状，生活质量明显提高

QOL-B-RSS：生活质量呼吸症状维度问卷评分

BHQ：支气管扩张症健康问卷

## 耐药性

III期临床研究耐药指标显示，**耐药风险较低**

在两项临床研究中，使用妥布霉素吸入溶液治疗6个月，对大多数受试铜绿假单胞菌菌株的**敏感性几乎未见影响**

本品根据我国临床实际需求，探索用于支气管扩张症患者的疗效，符合针对**新适应症**的临床优势定位



# 有效性：获国内外9部权威支扩症指南/共识推荐

时间	国家	分类	指南/共识	推荐内容	
2022	中国	成人	中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识	支扩症合并PA感染，推荐4~12周的 <b>妥布霉素吸入</b> 治疗	
2021			中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识	对于首次分离出铜绿假单胞菌且病情进展的支扩症患者，建议行病原体清除治疗，推荐 <b>吸入妥布霉素</b> 3个月	
2021			成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识	对于支扩症患者，推荐药物 <b>妥布霉素雾化吸入</b> ，300 mg/次，2次/d，疗程28d，可延长至6个月	
2019			英国	英国胸科学会成人支气管扩张症诊治指南	建议对新分离铜绿假单胞菌的支扩症成人患者给予清除治疗：一线治疗推荐 <b>雾化吸入妥布霉素</b> 3个月
2017			欧洲	欧洲呼吸学会成人支气管扩张症管理指南	建议对新分离铜绿假单胞菌的支扩成人患者给予清除治疗，推荐 <b>吸入妥布霉素</b> 3个月
2021	欧洲	儿童	欧洲呼吸学会 <b>儿童和青少年</b> 支气管扩张症管理指南	建议对新分离铜绿假单胞菌的支扩症儿童患者给予清除治疗，推荐 <b>吸入妥布霉素</b> 4-12周	

# 创新性：攻克技术壁垒，全球首个获批支扩症的吸入抗生素

## 技术创新

- **国家“十三五”重大新药创制专项支持品种**
- 两项发明专利：  
一种妥布霉素吸入组合物及其制备方法和用途  
一种包含妥布霉素吸入溶液的药物组件及其用途

## 应用创新

- **儿童患者可用：**
  - 国外说明书提示可用于6岁及以上患者
  - 国外临床研究可用到6个月以上患者
- **老人及肝、肾功能异常患者可用**

## 产品创新

- **填补临床空白：**
  - 全球首个获批支扩症的吸入抗生素
  - 注册分类2.4类

## 雾化器创新

- **药械组合：专利雾化器**
- **微细粒子递送总量高达77%<sup>1</sup>**，远超其他雾化器（欧姆龙42%，鱼跃40%，飞利浦37%），有效提高效率
- **可大幅减少院内场景的使用，从而节约医疗资源**

# 公平性：抗生素吸入剂型，丰富医保目录结构

## 符合“保基本”原则

- 可替代多黏菌素E甲磺酸钠，用于肺部感染，**尤其适用于儿童和肾功能异常的患者**

## 弥补药品目录短板

- 目录内**抗生素无吸入剂型**
- **妥布霉素吸入溶液是国内迄今唯一获批的吸入抗生素**

## 对公共健康的影响

- 减少抗生素耐药性的发生
- 配套专利雾化器，可在家中治疗，减少公共医疗资源挤兑，提高依从性

## 降低药事管理难度

- 说明书中适应症、用法用量明确，医保基金支出可控

国家**十三五**重大新药创制**重磅**成果

国内唯一获批的吸入抗生素，**填补临床空白**

# 妥布霉素吸入溶液 (健可妥)

