



汇伦医药
HUILUN PHARMACEUTICAL

注射用西维来司他钠 (希为纳®)

中国唯一

获批用于改善全身性炎症反应综合征的急性呼吸窘迫综合征的
中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂

上海汇伦江苏药业有限公司



目录

1、基本信息

中国**唯一**获批全身性炎症反应综合征的ALI/ARDS的药品

2、安全性

西维来司他钠安全性与安慰剂相当，临床用药风险小

3、有效性

显著提高氧合指数、机械通气脱离率，缩短ICU住院时间，降低死亡风险，获得国内外多项权威指南推荐

4、创新性

高度专一的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂，作用机制创新

5、公平性

填补目录空白，提高患者健康获益，降低经济负担

西维来司他钠作为弹性蛋白酶抑制剂，是中国唯一获批治疗“全身性炎症反应综合征的ALI/ARDS”患者的创新药品，填补临床治疗空白，为患者带来显著获益

药品通用名 (商品名)	注射用西维来司他钠 (希为纳®)		
注册规格	0.1g (以 C ₂₀ H ₂₁ N ₂ NaO ₇ S·4H ₂ O 计)		
说明书适应症	用于改善全身性炎症反应综合征的 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征		
用法用量	<ul style="list-style-type: none"> 采用生理盐水 250-500ml 进行配伍，现配现用 将1日剂量 (4.8mg/kg) 用 250-500ml 生理盐水稀释，24 小时持续静脉给药 (相当于0.2mg/kg/h)，最长持续给药14 天 中国III期随机对照试验中位用药时间为7天，平均用药时长为6.8天¹；真实世界调研结果平均用药时长为7.2 天 (来自21个省市、796例ARDS患者的平均使用时长) 		
中国大陆首次上市时间	2020年3月	全球首个上市国家/地区及上市时间	日本, 2002年4月
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无 (独家药品)	是否为 OTC 药品	否

参照药品建议：无参照药品

无同适应症

中国唯一获批治疗ALI/ARDS适应症的药物，**填补临床治疗空白**

无同作用机制药物

高度专一的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂，**医保目录内无同作用机制药物**

临床无标准用药

当前传统治疗方案多基于经验用药 (**超说明书用药**)，均为缺少治疗选择时的**补救用药**

III期为安慰剂对照

国内外III期试验**均为安慰剂对照**

备注：因为 2012年柏林标准取消了 ALI的概念，改为了 ARDS，但国内临床这两个概念依然在混用，所以适应症批准了两个，可以粗略认为在和相关的疾病描述中，这两个疾病名称是等同概念。

来源：1. 中国上市III期验证性临床试验 (n=227)，为企业内部数据。

ARDS是一种危及生命的非心源性肺水肿，发病率和死亡率均较高，西维来司他钠是临床亟需的治疗药物，能帮助患者缓解缺氧状态、脱离机械通气、改善预后

ARDS是ICU常见危重症，可由多种危险因素诱发，死亡率高，单纯机械通气支持治疗效果有限

发病率高

- ARDS在中国ICU患者中的**发病率高达27.1%**¹
- 以**进行性低氧血症、呼吸窘迫**等为主要临床表现

诱导因素众多

- **ARDS可由多种危险因素诱发**，包括肺内因素（肺炎、误吸等）和肺外因素（脓毒症、外伤等）²
- 其中**肺炎（59.4%）**和**脓毒症（16%）**是导致ARDS最多的危险因素³

死亡率高

- 中国人群ARDS的ICU死亡率高达**44.0%**；住院患者死亡率高达**46.3%**⁴

机械通气治疗效果有限

- **有创机械通气可能带来呼吸机相关感染及肺损伤**，极易出现撤机困难的风险，额外增加患者医疗费用，**患者满意度低**
- **无创机械通气使用场景有限**，对于疾病严重程度高的患者**治疗效果有限**，且不能减少后续再插管的可能性

ARDS存在高度未满足的临床需求

- ① 医保内**无获批ARDS**适应症的药物，临床及基金监管亟需获批ARDS适应症的药物
- ② 当前传统治疗方案多基于**经验用药**，均为缺少治疗选择时的**补救用药**
- ③ 当前临床经验用药循证证据少，ARDS治疗疗效存在**不确定性**
- ④ 当前临床经验用药存在**严重不良反应**

当前临床经验用药均为超适应症用药：人血白蛋白（非医保）、乌司他丁（急性循环衰竭的抢救辅助用药为非医保）、血必净（中成药，ARDS临床疗效不确切）、糖皮质激素（小剂量和大剂量均导致患者死亡率增加⁵⁻⁷）、托珠单抗、巴瑞替尼（ARDS临床疗效不确切）



在机械通气的基础上加用“药物治疗”可以尽早改善患者缺氧状态及长期预后，但目前尚缺乏有效药物

西维来司他钠安全性与安慰剂相当，临床研究数据显示其与对照组相比不良反应发生率无统计学差异，**临床用药风险小**

药品说明书记载的安全性信息¹

不良反应类型	不良反应	发生率
严重不良反应	呼吸困难	0.2%
	白细胞减少、血小板减少	0.2%
	肝功能损伤	0.2%
	黄疸	发生频率不明
其他不良反应	胆红素、AST、ALT、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GTP)、ALP 升高	$\geq 1\%$ 且 $< 10\%$
	尿胆原阳性、乳酸脱氢酶升高	$< 1\%$
	嗜酸性粒细胞升高、血小板减少、血小板升高、贫血、出血倾向	$< 1\%$
	尿素升高、肌酐升高、多尿、尿蛋白升高	$< 1\%$
	高钾血症、总蛋白减少、注射部位静脉炎、皮疹	$< 1\%$

药品不良反应监测情况

日本、韩国、中国上市至今，无药监机构发布关于西维来司他钠的安全性警告、黑框警告及撤市等相关信息

备注：说明书记载的不良反应信息来自日本原研药品上市临床试验；说明书中推荐用量为0.2mg/kg/h

来源：1.西维来司他钠中国说明书；2.中国上市III期验证性临床试验 (n=227)，为企业内部数据；3.Ding Q, et al. Intensive Care Res, 2023；4. Li K, et al. Eur J Pharm Sci. 2024;195:106723.

临床试验安全性信息：未增加不良反应发生风险

1 **中国III期RCT安全性数据²显示，西维来司他钠**不良**反应发生率与对照组**无显著性差异****



2 **一项纳入15项研究的meta分析 (n=2050) 显示³，西维来司他钠不良事件发生率**低于**对照组 (常规治疗)**

(RR = 0.91, 95% CI = 0.85-0.98)

3 **一项随机、双盲的剂量递增安全性研究⁴显示，单次给药总剂量递增至临床日剂量的8.4倍和多次给药总剂量递增至临床日剂量的4.2倍，**患者均未出现严重不良反应，不良反应程度均较轻，停药后绝大多数可恢复，患者耐受性和安全性均较好****

西维来司他钠临床循证证据丰富，多项研究显示其能显著改善Murray肺损伤评分，显著降低死亡率

显著提高Murray肺损伤评分的改善率

中国脓毒症伴ARDS患者 RCT (n=70) ¹显示，Murray肺损伤改善有效率* 相较对照组显著提高****



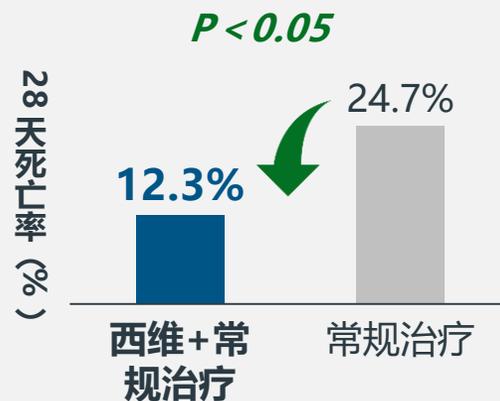
中国ARDS患者III期RCT (n=227) ²显示，ARDS患者Murray肺损伤改善有效率 相较对照组显著提高****



*Murray肺损伤改善有效率：“明显改善+中度改善”为有效，“轻度改善+无改善”为无效

显著降低28天死亡率

中国SIRS伴ARDS患者RCT (n=162) ³显示，西维来司他钠相较对照组显著降低患者28天死亡率 (-12%)****



中国新冠病毒感染ARDS患者真实世界研究 (n=158) ⁴显示，西维来司他钠相较对照组显著降低患者28天死亡率 (-19%)****



备注：*Murray肺损伤改善有效率：给药 7、14 日后 1 天内或中途停药后 1 天内计算肺损伤评分，与给药前肺损伤评分相比、评价改善情况，以“明显改善+中度改善”为有效，计算有效率。

来源：1. 针对脓毒症ARDS患者的RCT研究 (n=70) . Wu TJ, et al. MedRxiv. 2024: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.05.30.24308242v1>; 2. 针对伴SIRS的ARDS患者的中国多中心验证性随机对照试验 (n=227) , 随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究; 3. 针对SIRS伴ARDS患者的RCT研究 (n=162) . 黄晓波等人研究, 待发表 (NCT04909697) ; 4. 针对新冠病毒感染ARDS患者的多中心、回顾性真实世界研究 (n=158) . Li Y, et al. Research Square. 2024: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr803972>

西维来司他钠能显著提高机械通气脱离率，缩短ICU住院时间，极大降低患者经济负担；同时可显著降低死亡风险

发表年份	国家	试验类型	研究人群	样本量	试验组	对照组	缩短机械通气时间	缩短ICU住院时间	降低死亡率/死亡风险
2024	中国	上市后、多中心、 双盲随机对照试验 ¹	脓毒症伴 ARDS患者	70	西维来司他钠 +常规治疗	安慰剂+ 常规治疗	-1天	-7天	28天死亡风险 HR=0.32 (P<0.05)
2024		上市后、随机对照 试验 ²	伴有SIRS的 ARDS患者	162			-2.8天	/	90天死亡风险 HR=0.51 (P<0.05)
2024		多中心、回顾性 真实世界研究 ³	新冠病毒感染 ARDS患者	158			-11.5天	-2天	28天死亡率 -19% (P<0.05)
2017	日本	回顾性 真实世界研究 ⁴	ARDS患者	4276	(西维来司他 钠的用药时长 最长不超过 14天，平均 为~7天)	常规治疗	/	/	90天死亡风险 HR=0.83 (P<0.05)
2011		IV期、开放标签、 非随机、多中心 研究 ⁵	伴有SIRS的 ALI患者	581			-3.6天	/	180天生存比例 +15.5% (P<0.05)
2010		回顾性研究 ⁶	伴有ARDS和 DIC的脓毒症 患者	167			/	-10天	/
1998		III期 随机对照试验 ⁷	ARDS患者	221			安慰剂 +常规治疗	-8天	-12.5天

ARDS的发病机制复杂，当前缺少标准治疗方案，临床用药多基于经验疗法，且ICU通气方式、用药和液体治疗管理、患者发病时间、病理生理条件、基础疾病和病变等因素均会影响疗效改善，因此临床研究结果差异较大

备注：常规治疗指机械通气、容量复苏、强效抗感染、血管活性药物、营养支持、维持内环境平衡等治疗

来源：1. Wu TJ, et al. MedRxiv. 2024: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.05.30.24308242v1>; 2. 黄晓波等人研究，待发表 (NCT04909697) ; 3. Li Y, et al. Research Square.

2024: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr803972>; 4. Takashi, et al. Respiriology, 2017; 5. Aikawa N, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2011; 6. Hayakawa M, et al. Shock. 2010; 7. Tamakuma S, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2004.

最新高质量meta分析显示，西维来司他钠在提高氧合指数、缩短机械通气脱离时间及ICU住院时间、降低死亡风险方面给患者带来显著改善

2023年Meta分析结果¹



研究人群	ARDS患者 (含中国人群)
纳入研究数量	共15项研究 (6项RCT研究+9项队列研究)
总样本量	2050
治疗方案	西维来司他钠+常规治疗 vs. 常规治疗

1 氧合指数显著提高

SMD = **+1.06**
(*P* < 0.01) ↑

2 死亡率显著降低

RR = **0.81**
(*P* < 0.05) ↓

3 机械通气天数显著缩短

SMD = **-0.32**
(*P* < 0.05) ↓

4 ICU住院时间显著缩短

SMD = **-0.72**
(*P* < 0.01) ↓

2024年Meta分析结果²



研究人群	ARDS患者 (含中国人群)
纳入研究数量	共16项研究 (7项RCT研究+9项队列研究)
总样本量	9202
治疗方案	西维来司他钠+常规治疗 vs. 常规治疗

1 氧合指数显著提高

MD = **+33.08 ~ 39.74**
(*P* < 0.01) ↑

2 死亡率显著降低

RR = **0.86** (队列)
(*P* < 0.01) ↓

RCT~队列

3 机械通气天数显著缩短

MD = **-2.90 ~ -2.32**
(*P* < 0.01) ↓

队列~RCT

西维来司他钠获得国内外多项权威指南推荐，在常规治疗基础上加用西维来司他钠可改善ARDS症状，缩短机械通气和ICU住院时间

国内外急性呼吸窘迫综合征（ARDS）治疗指南



2023年《中国ARDS诊断与非机械通气治疗指南》¹中指出，“在常规治疗的基础上，加用**中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂**辅助治疗 ARDS 患者能降低**短期和中期的死亡风险**，缩短**机械通气时间**以及**改善氧合指数**”



2021年《日本ARDS临床实践指南》²高度认可了西维来司他钠缩短机械通气和ICU住院时间的优势，但因指南纳入的研究开展时间较早（多数为2010年以前），当时ICU通气设备、用药及液体管理、医护技术、患者基础疾病治疗等情况均与现在存在区别，因此死亡率结果存在不确定性

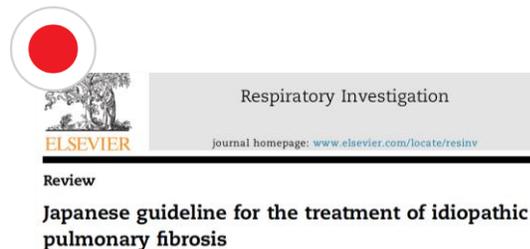
国内外ARDS原发病治疗指南



2014年《脓毒症管理日本指南》³推荐意见中指出，“西维来司他钠推荐用于伴有ALI/ARDS的脓毒症患者”



2017年《肺叶切除术患者机械通气的临床实践指南》⁴推荐意见中指出，“静脉注射西维来司他钠对于**限制炎症反应和改善氧合**方面是有效的（IIa类，B级）”



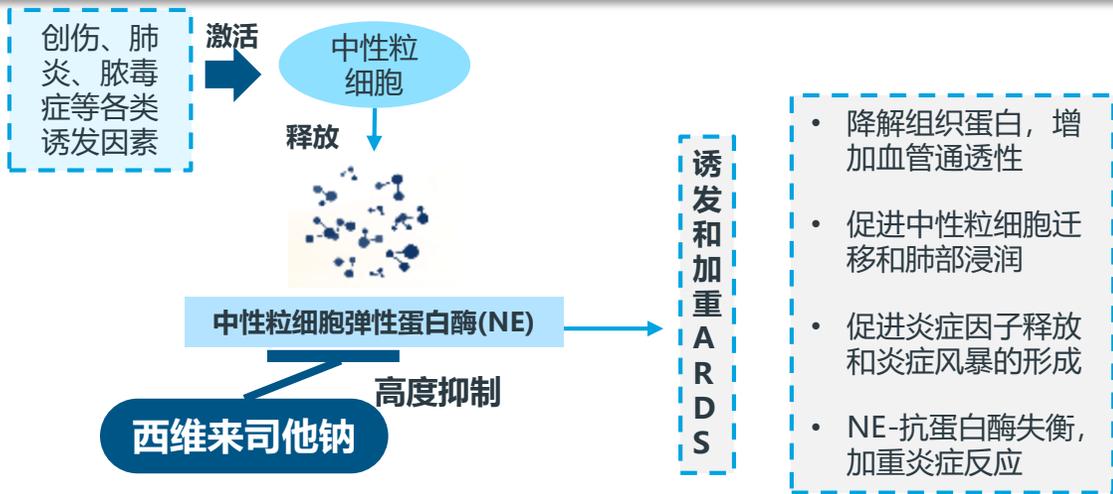
2018年《日本特发性肺纤维化治疗指南》⁵中提出，“西维来司他钠可用于**抑制肺部炎症**，并可**改善临床过程中的ARDS**”

备注：除中日韩外，全球其他国家无 ARDS 适应症药物，且 ARDS 属于急危重症常见综合征，本身治疗难度大，指南更新缓慢，尤其欧美近 20 年突破性治疗药物循证匮乏，因此缺乏相关指南推荐情况。
来源：1. 中国研究型医院学会危重症医学专委会，中国研究型医院. 2023; 2. Tasaka S, et al. J Intensive Care. 2022; 3. Oda S, et al. J Intensive Care. 2014; 4. Gao S, et al. J Thorac Dis. 2017; 5. Homma S, et al. Respir Investig. 2018.

西维来司他钠作为高度专一的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂，作用机制创新，可以直接抑制炎症反应核心，疗效佳且安全性可控，填补药物治疗空白

机制创新：高度专一的中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）抑制剂

- 中性粒细胞是驱动ARDS炎症状态的核心¹，中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）是肺炎性损伤级联反应的主要终效应因子，诱发和加重SIRS、ARDS的发生、发展^{2,3,4}
- 西维来司他钠与NE结合，直接抑制NE的活性，从而抑制IL-6、IL-8等多种炎症因子的释放，阻断炎症风暴，改善肺损伤
- NE靶点是近年全球炎症性疾病研发热点，国内外有多个新药在研



应用创新：中国人群循证证据丰富，疗效获益显著

- ✓ 2020年纳入国家药监局优先审评审批通道获批
- ✓ 获批后在中国继续开展疗效和安全性的上市后研究，目前已积累大量明确的循证证据：约68篇临床试验（其中22篇RCT研究），8篇系统性综述及meta分析，多篇中国真实世界研究



各项研究证明西维来司他钠的疗效及安全性：

- 改善肺损伤，提高氧合指数
- 缩短机械通气和ICU住院时间
- 提高患者生存率，降低死亡风险
- 降低患者整体医疗费用
- 良好的安全性和患者耐受性

- ✓ 药品注册分类：3.1类新药（中国独家首仿药品），NDA临床试验8年，临床试验风险大、周期长、费用高、技术门槛高

《2020年度药品审评报告》的重点治疗领域品种提到：“注射用西维来司他钠，是全球唯一用于ALI/ARDS的药物，其获批上市填补了我国ALI/ARDS药物治疗领域的空白，为我国呼吸系统危重症患者提供用药选择。”

缩写：ARDS：急性呼吸窘迫综合征；ALI：急性肺损伤；SIRS：全身炎症性反应；NE：中性粒细胞弹性蛋白酶。

来源：1. Potey P M D ,et al. J Pathol, 2019; 2.梁霜霜 等. 中华急诊医学杂志. 2021; 3. 第九版《病理生理学》4. 高冬娜 等 . 中国危重病急救医学, 2006, 18(8):510

西维来司他钠是目前唯一获批用于ARDS适应症的药物，纳入医保后可填补目录空白，提高患者健康获益，降低经济负担

弥补医保目录 短板

- 当前医保目录内无ARDS适应症药品，西维来司他钠是目前**唯一获批用于ALI/ARDS适应症**的药品，作为高度专一的**中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）特异性抑制剂**，可以有效发挥抗炎及肺保护作用，准入后将满足临床患者用药需求，**填补目录空白**

符合“保基本” 原则

- 西维来司他钠**使用时长有限**，纳入医保后对**医保基金预算影响可控**
- 同时可缩短患者机械通气和ICU住院时间，从而显著**减少目录内其他药品和呼吸支持治疗的医保基金支出**，**降低住院、检验检查等医疗资源利用费用**，提高医保基金使用效率

提升公共健康 获益

- 机械通气是ARDS基础治疗手段，但可能进一步加重ARDS症状，尽早使用西维来司他钠干预有助于**帮助患者缓解缺氧状态、脱离机械通气、改善预后，同时节约医疗资源**
- 同时，西维来司他钠有利于**降低ICU中ARDS患者整体死亡率**，**应对如新冠肺炎等重大公共卫生事件**

临床和医保管 理难度低

- 西维来司他钠**适应症人群、用法用量明确**，临床使用经验丰富，**不会产生滥用风险**
- 安全性可控**，临床治疗和管理难度低