

# COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选专家共识

(广东省药学会 2023 年 9 月 19 日发布)

## 1 COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选的背景

新型冠状病毒感染 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19), 曾用名新型冠状病毒肺炎, 是指 2019 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染引起的急性呼吸道感染。COVID-19 自 2019 年底爆发以来对人类健康造成严重威胁, 截止 2023 年 8 月 16 日, 全球已报告超过 7.69 亿例确诊病例和超过 695 万例死亡病例<sup>[1]</sup>。目前, COVID-19 虽然不再构成“国际关注的突发公共卫生事件”, 但全球疫情仍处于“小波浪”式流行, 感染 SARS-CoV-2 的总体死亡率仍要远高于季节性流感。

为了满足人民医疗健康需求, 我国国家药监局自 2022 年 2 月起根据《药品管理法》相关规定, 按照药品特别审批程序, 进行应急审评审批, 先后附条件批准了 6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物的进口注册、上市或适应证增加。虽然这 6 种药物主要适应证相同, 但由于应急审批导致的药物研究不完善, 给临床用药选择带来了不确定性, 可能增加患者的用药风险; 另外, 药物间的药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等方面可能存在差异, 也为医疗机构引进新药品种造成了选择压力。

目前尚未见这 6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物的临床综合评价的研究报道。本共识基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版)》评价体系<sup>[2]</sup>, 结合 COVID-19 小分子抗病毒药物的药学信息和临床应用特点, 建立了一套科学、客观、量化的 COVID-19 小分子抗病毒药物综合评价方法, 旨在加强此类药物的临床合理使用, 为医疗机构新药遴选、优化用药目录提供依据, 也为各医疗机构后续开展 COVID-19 小分子抗病毒药物临床快速综合评价提供参考。

## 2 COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选的方法与目的

本共识基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》, 从药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性五个方面对 COVID-19 小分子抗病毒药物进行百分制量化评分。目的是客观综合评价 COVID-19 小分

子抗病毒药物卫生技术指标，为医疗机构遴选药物、合理使用提供科学依据。

### 3 COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选指标和细则

3.1 药学特性（28 分）：主要从药理作用（5 分）、体内过程（5 分）、药剂学与使用方法（12 分）、贮藏条件（4 分）以及药品有效期（2 分）共 5 个方面考察待遴选药品药学特性。

3.2 有效性（27 分）：重点考察待遴选药品的临床使用效果，考察其在诊疗规范、临床指南、专家共识等相关权威专业资料中给出的推荐级别及临床科室使用的实际治疗效果。

3.3 安全性（25 分）：重点考察待遴选药品在临床应用的安全属性，主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文（CTCAE-V5.0）分级（8 分）、特殊人群（11 分）、药物相互作用（3 分）和其他（3 分）共 4 个方面进行考察。

3.4 经济性（10 分）：考察待遴选药品与同通用名药品（3 分）及主要适应证可替代药品（7 分）的日均治疗费用差异。

3.5 其他属性（10 分）：考察待遴选药品被国家医保、国家基本药物目录的收录情况、是否国家集中采购中标、是否为原研药、参比制剂或是否通过一致性评价、生产企业状况以及全球使用情况共 6 个方面的属性。

医疗机构 COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选量化记录表见表 1。

表 1 医疗机构 COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选量化记录表

| 指标体系及权重系数         | 细则（指标信息和数据来源）                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>一、药学特性（28）</b> |                                                                                           |
| 药理作用（5）           | 5 临床疗效确切，作用机制明确，作用机制或作用靶点有创新性<br>4 临床疗效确切，作用机制明确<br>2 临床疗效尚可，作用机制尚不明确<br>1 临床疗效一般，作用机制不明确 |
| 体内过程（5）           | 5 体内过程明确，药代动力学参数完整                                                                        |

- 3 体内过程明确，药代动力学参数不完整
- 1 体内过程尚不明确，或无药代动力学相关研究
- 药剂学与使用方法 (12)
- 2 主要成分与辅料 (均明确 2，一项明确 1)
- (可多选)
- 2 规格与包装 (均适宜临床应用/剂量调整 2，一项适宜 1)
- 2 剂型 (口服/吸入/外用制剂 2，皮下/肌肉注射剂 1.5，静脉滴注/静脉注射剂 1)
- 2 给药剂量 (固定剂量 2，使用过程中需调整用药剂量 1.5，根据体质量或体表面积计算用药剂量 1)
- 2 给药频次 ( $\leq 1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$  2;  $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$  1.5;  $\geq 3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$  1)
- 2 使用方便 (无需辅助、可自行给药 2，无需辅助、在他人帮助或训练后自行给药 1.5，医务人员给药 1)
- 贮藏条件 (4) (可多选)
- 3 常温贮藏
- 2 阴凉贮藏
- 1 冷藏/冷冻贮藏
- 1 无需遮光/避光
- 药品有效期 (2)
- 2  $\geq 60$  个月
- 1.5  $\geq 36$  个月， $< 60$  个月
- 1  $\geq 24$  个月， $< 36$  个月
- 0.5  $\geq 12$  个月， $< 24$  个月
- 0.3  $< 12$  个月
- 二、有效性 (27)
- 适应证 (5)
- 5 临床必需，首选
- 3 临床需要，次选
- 1 可选药品较多
- 指南推荐 (12)
- 12 诊疗规范/临床路径、国家卫生行政机构发布共识/管理办法等、指南 I 级推荐 (A 级证据 12，B 级证据 11，C 级证据及其他 10)
- 9 指南 II 级及以下推荐 (A 级证据 9，B 级证据 8，C 级证据及其他 7)

- 6 专家共识推荐(由学会组织基于系统评价发布的共识 6, 学会组织发布的共识 5, 其他 4)
- 3 系统评价/Meta 分析(大样本、高质量的系统评价/Meta 分析 3, 小样本、低质量的系统评价/Meta 分析 2, 非 RCT 研究的系统评价/Meta 分析 1)
- 临床疗效 (10)
- 6 以主要疗效终点指标评分
- 4 以次要疗效终点指标评分
- 三、安全性 (25)
- 不良反应 (8) (可多选)
- 中度不良反应 (3)
- 3 发生率 $<1\%$
- 2 发生率  $1\% \sim <10\%$
- 1 发生率  $\geq 10\%$
- 0 未提供 ADR 发生数据
- 重度不良反应 (5)
- 5 发生率 $<0.01\%$
- 4 发生率  $0.01\% \sim <0.1\%$
- 3 发生率  $0.1\% \sim <1\%$
- 2 发生率  $1\% \sim <10\%$
- 1 发生率  $\geq 10\%$
- 0 未提供 ADR 发生数据
- 特殊人群 (11)
- (可多选)
- 2 儿童可用(均可用 2, 3 个月以上可用 1.9, 6 个月以上可用 1.8, 9 个月以上可用 1.7, 1 岁以上可用 1.6, 2 岁以上可用 1.5, 3 岁以上可用 1.4, 4 岁以上可用 1.3, 5 岁以上可用 1.2, 6 岁以上可用 1.1, 7 岁以上可用 1.0, 8 岁以上可用 0.9, 10 岁以上可用 0.7, 11 岁以上可用 0.6, 12 岁以上可用 0.5)
- 1 老人可用(可用 1, 慎用 0.5)
- 1 妊娠期妇女可用(妊娠早期可用 1, 妊娠中期可用 0.8, 妊娠晚期可用 0.5)
- 1 哺乳期妇女可用(可用 1, 慎用 0.5)
- 3 肝功能异常可用(重度可用 3, 中度可用 2, 轻度可用 1)



|                    |     |                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | 3   | 肾功能异常可用(重度可用 3, 中度可用 2, 轻度可用 1)                                                                                                                                                                    |
| 药物相互作用 (3)         | 3   | 无需调整用药剂量                                                                                                                                                                                           |
|                    | 2   | 需要调整用药剂量                                                                                                                                                                                           |
|                    | 1   | 禁止在同一时段使用                                                                                                                                                                                          |
| 其他 (3) (可多选)       | 1   | 不良反应均为可逆性                                                                                                                                                                                          |
|                    | 1   | 无致畸、致癌                                                                                                                                                                                             |
|                    | 1   | 无特别用药警示                                                                                                                                                                                            |
| 四、经济性 (10)         |     |                                                                                                                                                                                                    |
| 同通用名药品 (3)         | 3   | 评价方法: 日均治疗费用最低的药品为 3 分, 评价药品<br>评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用 × 3                                                                                                                                         |
| 主要适应证可替代药品<br>(7)  | 7   | 评价方法: 日均治疗费用最低的药品为 7 分, 评价药品<br>评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用 × 7                                                                                                                                         |
| 五、其他属性 (10)        |     |                                                                                                                                                                                                    |
| 国家医保 (3)           | 3   | 国家医保甲类, 没有支付限制条件                                                                                                                                                                                   |
|                    | 2.5 | 国家医保甲类, 有支付限制条件                                                                                                                                                                                    |
|                    | 2   | 国家医保乙类, 没有支付限制条件                                                                                                                                                                                   |
|                    | 1.5 | 国家医保乙类, 有支付限制条件                                                                                                                                                                                    |
|                    | 1   | 不在国家医保目录                                                                                                                                                                                           |
| 国家基本药物 (3)         | 3   | 国家基本药物, 没有△要求                                                                                                                                                                                      |
|                    | 2   | 国家基本药物, 有△要求                                                                                                                                                                                       |
|                    | 1   | 不在国家基本药物目录                                                                                                                                                                                         |
| 国家集中采购药品 (1)       | 1   | 国家集中采购中选药品                                                                                                                                                                                         |
| 原研/参比/一致性评价<br>(1) | 1   | 原研药品/参比药品                                                                                                                                                                                          |
|                    | 0.5 | 通过一致性评价仿制药品                                                                                                                                                                                        |
| 生产企业状况 (1)         | 1   | 世界销量前 50 的制药企业/工信部医药工业百强榜企业<br>(世界销量前 50 的制药企业 1-10 名 1, 11-20 名 0.8,<br>21-30 名 0.6, 31-40 名 0.4, 41-50 名 0.2; 工信部医<br>药工业百强榜企业 1-20 名 1, 21-40 名 0.8, 41-60 名<br>0.6, 61-80 名 0.4, 81-100 名 0.2) |

## 全球使用情况 (1)

1 中国、美国、欧洲、日本均已上市

0.5 国内外均有销售

注：“△”号表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价。

## 4 COVID-19 小分子抗病毒药物的评价与遴选

本共识遴选评价的药品是已在中国上市的 6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物，分别为奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦、莫诺拉韦、阿兹夫定、氢溴酸氩瑞米德韦。以上 6 种药物目前均为原研药，具体品种情况详见表 2。

表 2 中国上市的 COVID-19 小分子抗病毒药物

| 中文通用名     | 英文通用名                     | 中文商品名 | 药品企业                             |
|-----------|---------------------------|-------|----------------------------------|
| 奈玛特韦/利托那韦 | Nirmatrelvir/Ritonavir    | 瑞派乐   | Pfizer Limited                   |
| 先诺特韦/利托那韦 | Simnotrelvir/Ritonavir    | 先诺欣   | 海南先声药业有限公司                       |
| 来瑞特韦      | Leritrelvir               | 乐睿灵   | 广东众生睿创生物科技有限公司                   |
| 莫诺拉韦      | Molnupiravir              | 利卓瑞   | Merck Sharp & Dohme (UK) Limited |
| 阿兹夫定      | Azvudine                  | 捷倍安   | 河南真实生物科技有限公司                     |
| 氢溴酸氩瑞米德韦  | Deuremidevir Hydrobromide | 民得维   | 上海旺实生物医药科技有限公司                   |

## 4.1 药学特性评分

### 4.1.1 药理作用评分

根据药品说明书,6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物的临床疗效确切,作用机制明确。

其中奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦均为 3-糜蛋白酶样蛋白酶 (3CLpro) 抑制剂。奈玛特韦/利托那韦为首个 SARS-CoV-2 的 3CLpro 靶点抑制剂,得 5 分;先诺特韦/利托那韦的作用机制及靶点与奈玛特韦/利托那韦相似,故得 4 分;来瑞特韦是首款无需联用利托那韦的拟肽

类 3CLpro 靶点抑制药，得 5 分。

莫诺拉韦、阿兹夫定和氢溴酸氙瑞米德韦均为 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRp）抑制剂。目前我国已上市的 RdRp 药物作用机制分为两类，一种抗病毒机制为诱导突变，通过参与病毒 RNA 复制过程并诱导 RNA 复制突变体的产生，最终导致病毒复制终止，如莫诺拉韦，因此莫诺拉韦的作用机制具有创新性，得 5 分；另一种抗病毒机制为插入终止，通过插入 RNA 合成链引起病毒 RNA 合成终止，如阿兹夫定和氢溴酸氙瑞米德韦；阿兹夫定是我国自主研发的首个核苷类逆转录酶和辅助蛋白 Vif 双靶点抑制剂<sup>[3]</sup>，得 5 分；氢溴酸氙瑞米德韦是从瑞德西韦母体核苷结构优化而来，故得 4 分。COVID-19 小分子抗病毒药物的药理作用详见附表 1。

#### 4.1.2 体内过程评分

根据药品说明书，阿兹夫定的药代动力学研究仅涉及 HIV 患者的吸收和 SD 大鼠的吸收、分布、排泄，参数不完整，得 3 分；其余 5 种药物均在健康受试者中开展药代动力学研究，体内过程及参数完整明确，均得 5 分。

#### 4.1.3 药剂学与使用方法评分

主要成分与辅料评分：奈玛特韦/利托那韦的中、英文说明书只提供主要活性成份，未提供辅料的具体成份，故得 1 分。其余 5 种药物的主要活性成份及辅料明确，各得 2 分。

规格与包装评分：在患者无法吞服的情况下，6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均可以碾碎进行鼻饲<sup>[4-6]</sup>，故可进行剂量调整，均得 2 分。

剂型评分：6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均为口服剂型，均得 2 分。

给药剂量评分：氢溴酸氙瑞米德韦使用过程中需调整剂量，得 1.5 分；其余 5 种药物均为固定剂量，均得 2 分。

给药频次：阿兹夫定为每日一次，得 2 分；奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦、先诺特韦/利托那韦和氢溴酸氙瑞米德韦每 12 小时一次，得 1.5 分；来瑞特韦每日三次，得 1 分。

使用方便评分：6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均可自行服用，均得 2 分。

#### 4.1.4 贮藏条件评分

贮藏温度评分：6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均为常温贮藏，均得 3 分。

遮光/避光评分：氢溴酸氖瑞米德韦需遮光保存，得 0 分；其余 5 种药物均无需遮光或避光，得 1 分。

#### 4.1.5 药品有效期

奈玛特韦/利托那韦有效期为 24 个月，莫诺拉韦有效期为 24 个月，均得 1 分。阿兹夫定、来瑞特韦、先诺特韦/利托那韦和氢溴酸氖瑞米德韦有效期为 12 个月，均得 0.5 分。COVID-19 小分子抗病毒药物药学特性评分详见表 3。





表 3 COVID-19 小分子抗病毒药物药学特性评分

| 药学特性（28 分）       |                                            | 评分<br>标准 | 奈玛特韦/利<br>托那韦 | 先诺特韦/利<br>托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸氖瑞<br>米德韦 |
|------------------|--------------------------------------------|----------|---------------|---------------|------|------|------|--------------|
| 药理作用             | 临床疗效确切，作用机制明确，作用机制或作用靶点有创新性                | 5        | 5             |               | 5    | 5    | 5    |              |
|                  | 临床疗效确切，作用机制明确                              | 4        |               | 4             |      |      |      | 4            |
|                  | 临床疗效尚可，作用机制尚不明确                            | 2        |               |               |      |      |      |              |
|                  | 临床疗效一般，作用机制不明确                             | 1        |               |               |      |      |      |              |
|                  |                                            |          |               |               |      |      |      |              |
| 体内过程             | 体内过程明确，药代动力学参数完整                           | 5        | 5             | 5             | 5    | 5    |      | 5            |
|                  | 体内过程明确，药代动力学参数不完整                          | 3        |               |               |      |      | 3    |              |
|                  | 体内过程尚不明确，或无药代动力学相关研究                       | 1        |               |               |      |      |      |              |
| 药剂学与使用<br>方法（多选） | 主要成分与辅料（均明确 2，一项明确 1）                      | 2        | 1             | 2             | 2    | 2    | 2    | 2            |
|                  | 规格与包装（均适宜临床应用/剂量调整 2，一项适宜 1）               | 2        | 2             | 2             | 2    | 2    | 2    | 2            |
|                  | 剂型（口服/吸入/外用制剂 2，皮下/肌肉注射剂 1.5，静脉滴注/静脉注射剂 1） | 2        | 2             | 2             | 2    | 2    | 2    | 2            |

|              |                                                                             |      |      |     |      |      |      |      |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|
|              | 给药剂量（固定剂量 2，使用过程中需调整用药剂量 1.5，根据体质量或体表面积计算用药剂量 1）                            | 2    | 2    | 2   | 2    | 2    | 2    | 1.5  |
|              | 给药频次（≤1 次 d <sup>-1</sup> 2；2 次 d <sup>-1</sup> 1.5；≥3 次 d <sup>-1</sup> 1） | 2    | 1.5  | 1.5 | 1    | 1.5  | 2    | 1.5  |
|              | 使用方便（无需辅助、可自行给药 2，无需辅助、在他人帮助或训练后自行给药 1.5，医务人员给药 1）                          | 2    | 2    | 2   | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 贮藏条件<br>（多选） | 常温贮藏                                                                        | 3    | 3    | 3   | 3    | 3    | 3    | 3    |
|              | 阴凉贮藏                                                                        | 2    |      |     |      |      |      |      |
|              | 冷藏/冷冻贮藏                                                                     | 1    |      |     |      |      |      |      |
|              | 无需遮光/避光                                                                     | 1    | 1    | 1   | 1    | 1    | 1    | 0    |
| 药品有效期        | ≥60 个月                                                                      | 2    |      |     |      |      |      |      |
|              | ≥36 个月，<60 个月                                                               | 1.5  |      |     |      |      |      |      |
|              | ≥24 个月，<36 个月                                                               | 1    | 1    |     |      | 1    |      |      |
|              | ≥12 个月，<24 个月                                                               | 0.5  |      | 0.5 | 0.5  |      | 0.5  | 0.5  |
|              | <12 个月                                                                      | 0.25 |      |     |      |      |      |      |
| 药学特性评分       |                                                                             |      | 25.5 | 25  | 25.5 | 26.5 | 24.5 | 23.5 |

## 4.2 有效性评分

### 4.2.1 适应证评分

对于伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者，中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案（第十版）》推荐奈玛特韦/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦，并注明国家药品监督管理局批准的其他抗新冠病毒药物也为治疗推荐，但未对推荐强度及证据等级进行说明<sup>[7]</sup>；美国国家卫生研究院（NIH）发布的《Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines》推荐，对于成人患者首选疗法为奈玛特韦/利托那韦（AIIa），替代疗法为莫诺拉韦（CIIa），对于 12-17 岁儿童患者，优先推荐奈玛特韦/利托那韦（BIII）<sup>[8]</sup>；世界卫生组织（WHO）发布的《A Living WHO guideline on drugs for COVID-19》推荐奈玛特韦/利托那韦（强推荐）、莫诺拉韦（弱推荐）<sup>[9]</sup>。因此，在适应证方面，奈玛特韦/利托那韦为临床首选，得 5 分；其余 5 种药品为临床需要的次选，得 3 分。

### 4.2.2 指南推荐评分

COVID-19 小分子抗病毒药物在诊疗规范/方案、指南、专家共识推荐情况如附表 2 所示<sup>[3-5,7-12]</sup>。因此，奈玛特韦/利托那韦为 NIH 指南推荐的 A 级证据，得 12 分；莫诺拉韦为 C 级证据，得 10 分；其余 4 种药物为国家卫生行政机构发布共识/管理办法推荐的其他证据，均得 10 分。

### 4.2.3 临床疗效评分

由于各个药物有多个临床试验，此共识主要以药物上市的三期临床试验，即药品说明书中涉及的临床试验为准。来自药品说明书、临床研究<sup>[13]</sup>及文献<sup>[14,15,16,17]</sup>，得到附表 3 COVID-19 小分子抗病毒药物的主要终点与次要终点研究结果。由于各 COVID-19 小分子抗病毒药物临床研究存在主要疗效终点设置不完全一致、终点定义不完全一致、患者纳入基线不完全一致、对比手段不统一等，导致无法做到完全统一水平的主要疗效终点指标评分。

先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦、氢溴酸氩瑞米德韦的主要终点均含“11 项目标 COVID-19 症状首次持续临床消失/恢复的时间（11 项 COVID-19 相关临床症状评分为 0）”，相对于安慰剂组，试验组的中位时间分别缩短了

1.46、0.85、2 天，考虑到不同临床试验对恢复持续时间要求有所差别，故氢溴酸氈瑞米德韦得 6 分，先诺特韦/利托那韦得 5 分，来瑞特韦得 4 分。在一项头对头的三期临床研究中发现，氢溴酸氈瑞米德韦与奈玛特韦/利托那韦“至第 28 天的持续临床症状恢复”中位时间分别为 4 和 5 天<sup>[17]</sup>，结合另一项临床研究的次要终点“截止第 28 天达到所有目标体征/症状持续缓解及消退的时间”中，奈玛特韦/利托那韦相对于安慰剂组，缓解及消退的时间分别缩短了 3 天和 2 天<sup>[13]</sup>，故奈玛特韦/利托那韦得 5.5 分。在主要终点“至第 28/29 天因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比”，奈玛特韦/利托那韦至第 28 天相关住院或任何原因死亡的发生率，试验组和安慰剂组分别为 0.8%和 6.3%，降低 5.5%，住院/全因死亡风险降低 89.1%；莫诺拉韦至第 29 天因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比，试验组和安慰剂组分别为 6.8%和 9.7%，降低 2.9%，住院/全因死亡风险降低 31%。由于住院/全因死亡风险为主要终点的金指标，而临床状态改善是主要终点的替代指标，故莫诺拉韦得 5 分。阿兹夫定的主要终点“受试者临床状态改善的中位时间（受试者首次出现改善即 WHO 评分筛查降低 2 分及以上的中位时间）”为 10 天，相比对照组缩短 3 天。此临床研究评价使用的是 WHO 临床进展量表（8 分法）<sup>[16]</sup>，而其它药物的临床研究涉及的 11 项目标 COVID-19 相关症状的每项评分范围为 0-3 分，总分为 0-33 分，评分越高表示病情越严重，如氢溴酸氈瑞米德韦。同时，对比阿兹夫定与先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦、氢溴酸氈瑞米德韦的临床症状恢复/改善中位时间，阿兹夫定并无优势，故阿兹夫定得 2 分。

COVID-19 小分子抗病毒药物临床研究的次要疗效终点均含“病毒载量较基线的变化”。与对照组相比，奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦、莫诺拉韦的“病毒载量较基线的变化”下降差异最大分别可达到 0.868、1.38、0.82、0.24log<sub>10</sub> 拷贝/mL；阿兹夫定的中国三期临床数据解读中显示试验组受试者与对照组受试者病毒载量变化无显著性差异<sup>[16]</sup>；氢溴酸氈瑞米德韦说明书显示其病毒载量较基线变化数值上优于安慰剂组，与主要疗效终点趋势一致，但未给出具体数值；故先诺特韦/利托那韦得 4 分，奈玛特韦/利托那韦与来瑞特韦得 3.5 分，莫诺拉韦与氢溴酸氈瑞米德韦得 3 分，阿兹夫定得 2 分。COVID-19 小分子抗病毒药物有效性评分详



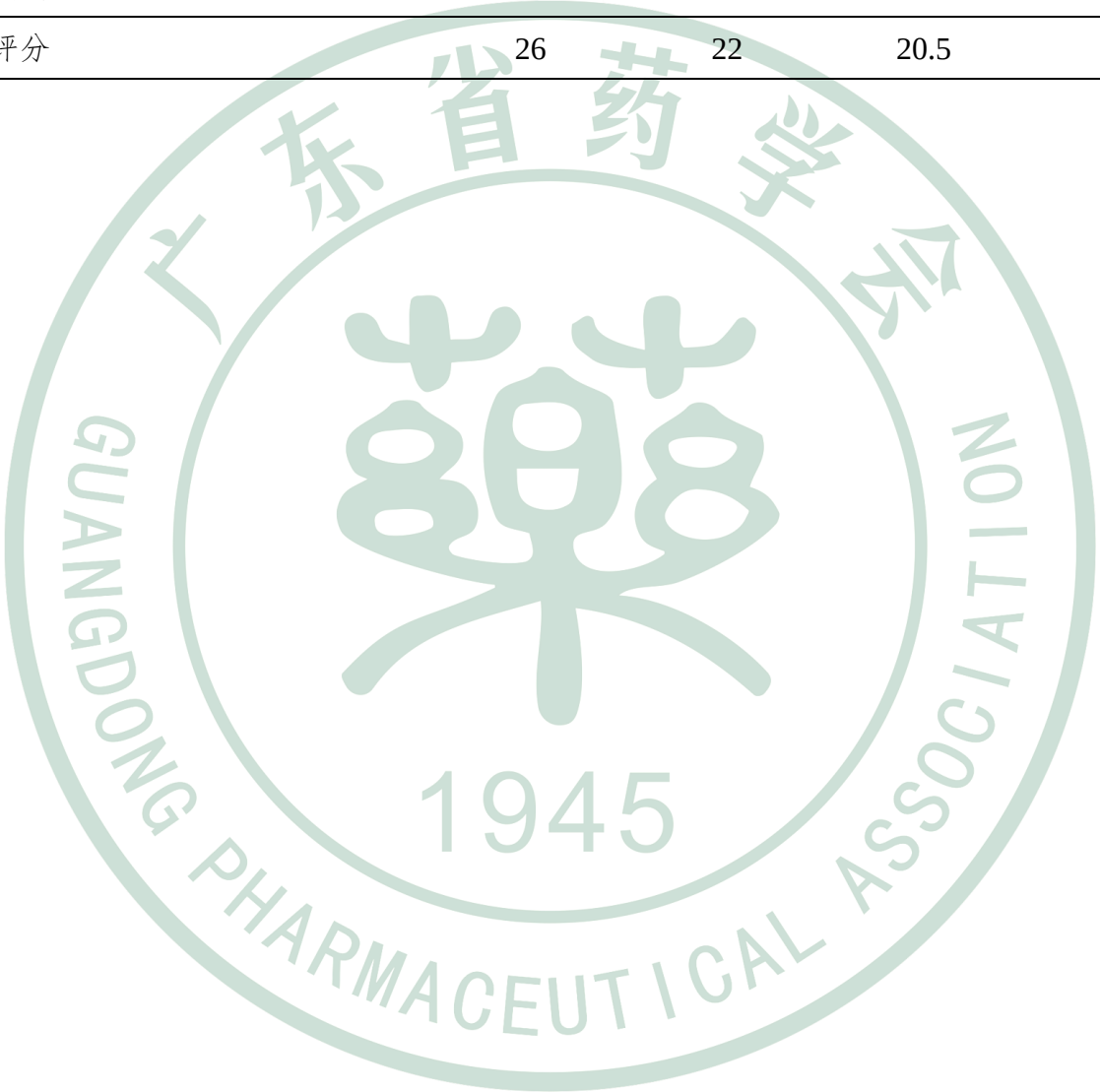
见表 4。



表 4 COVID-19 小分子抗病毒药物有效性评分

| 有效性 (27 分) |                                                                                        | 评分标准 | 奈玛特韦/利托那韦 | 先诺特韦/利托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸胍瑞米德韦 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|-----------|------|------|------|----------|
| 适应证        | 临床必需, 首选                                                                               | 5    | 5         |           |      |      |      |          |
|            | 临床需要, 次选                                                                               | 3    |           | 3         | 3    | 3    | 3    | 3        |
|            | 可选药品较多                                                                                 | 1    |           |           |      |      |      |          |
| 指南推荐       | 诊疗规范/临床路径、国家卫生行政机构发布共识/管理办法等、指南 I 级推荐 (A 级证据 12, B 级证据 11, C 级证据及其他 10)                | 12   | 12        | 10        | 10   | 10   | 10   | 10       |
|            | 指南 II 级及以下推荐 (A 级证据 9, B 级证据 8, C 级证据及其他 7)                                            | 9    |           |           |      |      |      |          |
|            | 专家共识推荐 (由学会组织基于系统评价发布的共识 6, 学会组织发布的共识 5, 其他 4)                                         | 6    |           |           |      |      |      |          |
|            | 系统评价/Meta 分析 (大样本、高质量的系统评价/Meta 分析 3, 小样本、低质量的系统评价/Meta 分析 2, 非 RCT 研究的系统评价/Meta 分析 1) | 3    |           |           |      |      |      |          |
| 临床疗效       | 以主要疗效终点指标评分                                                                            | 6    | 5.5       | 5         | 4    | 5    | 2    | 6        |

|             |   |     |    |      |    |    |    |
|-------------|---|-----|----|------|----|----|----|
| 以次要疗效终点指标评分 | 4 | 3.5 | 4  | 3.5  | 3  | 2  | 3  |
| 有效性评分       |   | 26  | 22 | 20.5 | 21 | 17 | 22 |



## 4.3 安全性评分

### 4.3.1 不良反应评分

由于某些药品的不同临床研究中各项不良反应发生情况并完全一致，故以各药品说明书【不良反应】所涉及的临床研究为准，根据药品说明书及 ClinicalTrials.gov 网站公示结果进行不良反应评价。

中度不良反应评分：阿兹夫定药品说明书未对不良反应严重程度进行说明，且相关临床研究结果未公布。参考阿兹夫定在基于健康人和 HIV 感染的临床研究经验，将说明书中其在治疗 COVID-19 患者的临床研究中列举的不良反应归为中度不良反应。6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物的中度不良反应集中在胃肠系统疾病、各类神经系统疾病、各类检查、代谢及营养类疾病、肝胆系统疾病、心脏器官疾病、皮下及皮下组织类疾病和呼吸系统、胸及纵膈疾病。其中来瑞特韦的高甘油三酯血症发生率为 12.4%，其余不良反应发生率均<10%，故来瑞特韦得 1 分，其余 5 种药品得 2 分。

重度不良反应评分：奈玛特韦/利托那韦临床研究结果显示实验组无死亡，有偶见发生的重度不良反应<sup>[13,14]</sup>，得 3 分；莫诺拉韦临床研究结果显示实验组有 2 例死亡（<1%），严重不良事件发生率为 7%（研究者认为均与药物无关，多数与 COVID-19 有关），得 2 分；阿兹夫定治疗新型冠状病毒感染患者的临床研究中未提及重度或导致死亡的不良反应发生情况，得 0 分；来瑞特韦、氢溴酸氩瑞米德韦临床研究结果显示无严重或导致死亡的不良反应，先诺特韦/利托那韦临床研究结果显示未发生与研究药物相关的严重不良事件，均得 5 分。

COVID-19 小分子抗病毒药物的部分临床试验（2023.8.30）和不良反应评价详情见附表 4、附表 5。

### 4.3.2 特殊人群评分

儿童患者评分：奈玛特韦/利托那韦被 FDA 紧急授权用于治疗 12 岁及以上且体重 ≥40kg 的轻度至中度且伴有进展为重型高风险因素的儿童患者，《浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第一期）》共识根据一项针对 18 岁以下儿童的 II/III 期临床研究正在进行（2022 年 4 月 7 日开始，中间经历暂停入组，2023 年 6 月 9 日更新后正在招募中），6-17 岁少年儿童的用法用量根据辉瑞公司官方及 Clinical Trails 网站信息推荐，建议 6-17



岁且体重 20-40kg 的可将剂量减少至每次奈玛特韦/利托那韦 150mg/100mg 进行使用<sup>[5]</sup>，故得 1.1 分；莫诺拉韦可能影响儿童骨和软骨生长，其余 4 种药品尚未在 18 岁以下患者中开展临床研究，均得 0 分。

老年患者评分：奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦不建议对老年患者进行剂量调整，得 1 分。阿兹夫定尚无相关研究且无可靠参考文献，其余 3 种药品的临床研究纳入了 60 岁及以上老年患者，但样本量有限，结合各药品说明书的适应证中并未对成年患者的年龄上限作限定说明，均得 0.5 分。

妊娠期患者评分：根据药品说明书，先诺特韦/利托那韦禁用于妊娠期患者。根据药品说明书和专家共识<sup>[5]</sup>，氢溴酸氈瑞米德韦禁用于妊娠期患者。根据药品说明书和多个专家共识<sup>[3,4,11]</sup>，阿兹夫定可能对胎儿造成伤害，不建议在妊娠期使用。先诺特韦/利托那韦、氢溴酸氈瑞米德韦、阿兹夫定均得 0 分。莫诺拉韦、奈玛特韦/利托那韦、来瑞特韦对妊娠妇女使用时，医务人员须告知妊娠妇女妊娠期使用的已知和潜在获益及潜在风险，且仅在确定获益大于风险时才能使用。药品说明书中指出，莫诺拉韦基于动物生殖研究的发现，妊娠个体接受本品给药可能会对胎儿造成伤害。奈玛特韦/利托那韦的药品说明书提及，在大鼠或兔胚胎-胎仔发育毒性研究中检测的任何剂量水平下，奈玛特韦对胎仔形态或胚胎-胎仔存活率无相关影响，动物实验数据显示利托那韦具有生殖毒性。而来瑞特韦的药品说明书提及尚无临床数据，在大鼠生殖毒性实验未见胚胎-胎仔发育毒性和胎仔致畸毒性。因此莫诺拉韦、奈玛特韦/利托那韦、来瑞特韦均得 0.5 分。

哺乳期患者评分：阿兹夫定不建议在哺乳期使用，得 0 分；莫诺拉韦在治疗期间和末次给药后 4 天内不要进行母乳喂养，其余 4 种药品在治疗期间及结束后 7 天内应停止哺乳，均得 0.5 分。

肝功能不全患者评分：根据药品说明书，奈玛特韦/利托那韦在轻中度肝损伤患者无需调整剂量，重度肝损伤患者不应使用（尚未在重度肝损伤患者中开展临床研究）；莫诺拉韦不建议对肝功能损害患者调整剂量；阿兹夫定在中重度肝损伤患者中慎用，但尚未进行临床研究，也未给出剂量调整数据；其余 3 种药品显示无相关临床资料。根据专家共识<sup>[5,11]</sup>并参考药品药代动力学数据中的消除/排泄数据，在肝功能不全患者中，先诺特韦/利托那韦参考奈玛特韦/利托那韦相关使用剂量给药，并根据肝损伤程度列出

了具体给药剂量<sup>[5, 11]</sup>；来瑞特韦和氢溴酸氘瑞米德韦在使用期间无需调整剂量，但需要密切监测肝功能<sup>[5, 11]</sup>。奈玛特韦/利托那韦和先诺特韦/利托那韦均在轻中度肝损伤患者无需调整剂量，重度肝损伤患者不应使用。但奈玛特韦/利托那韦是说明书提出，且对轻中度肝损伤患者有临床试验；而先诺特韦/利托那韦仅为专家共识<sup>[5, 11]</sup>提出，其说明书指出未开展临床试验。因此，奈玛特韦/利托那韦得 2.5 分，先诺特韦/利托那韦得 2 分，来瑞特韦、阿兹夫定和氢溴酸氘瑞米德韦得 1.5 分，莫诺拉韦得 3 分。

肾功能不全患者评分：根据药品说明书，莫诺拉韦无需在肾功能损害的患者调整剂量；奈玛特韦/利托那韦在轻度肾损伤患者无需调整剂量，中度肾损伤患者中有明确的剂量调整推荐，重度肾损伤患者不应使用；阿兹夫定在中重度肾损伤患者中慎用；其余 3 种药品显示无相关临床资料。根据专家共识<sup>[3, 4, 5, 11]</sup>并参考药品药代动力学数据中的消除/排泄数据，在肾功能不全患者中，先诺特韦/利托那韦参考奈玛特韦/利托那韦相关使用剂量给药，并根据肾小球滤过率列出了具体给药剂量<sup>[5]</sup>；来瑞特韦在使用期间无需调整剂量<sup>[5]</sup>；阿兹夫定给出了中度肾功能损伤患者的具体用量<sup>[3, 4, 11]</sup>；氢溴酸氘瑞米德韦在使用期间无需调整剂量，但尚无剂量调整依据<sup>[5]</sup>。故奈玛特韦/利托那韦得 2 分，莫诺拉韦得 3 分，先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦、阿兹夫定得 1.5 分，氢溴酸氘瑞米德韦得 1 分。

COVID-19 小分子抗病毒药物的特殊人群用药情况详见附表 6。

#### 4.3.3 药物相互作用评分

奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦是 CYP3A 的抑制剂，可升高由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度，不得与高度依赖 CYP3A 进行清除且其血浆浓度升高可能导致严重和/或危及生命的不良反应的药物联用，得 1 分。来瑞特韦是 CYP3A 和 P-gp 的底物，同时是 CYP3A 抑制剂，联合用药可能导致有临床意义的不良反应，可能导致严重、危及生命或致命性事件，得 1 分。莫诺拉韦及其代谢产物 N4-羟基胞苷均不是主要的药物代谢酶或转运体的抑制剂或诱导剂，不太可能与合用药物发生相互作用，得 3 分。阿兹夫定为 P-gp 底物及弱效 P-gp 诱导剂，合用 P-gp 底物、P-gp 抑制剂及 P-gp 诱导剂时需谨慎<sup>[4]</sup>，得 2 分。氢溴酸氘瑞米德韦的体外研究结果表明，其与经过 CYP450 酶代谢的药物发生相互作用的可能性较低，氢溴酸氘瑞米德

韦的主要代谢产物 116-N1 是 P-gp 底物，合并使用 P-gp 诱导剂或抑制剂时应谨慎<sup>[5]</sup>，得 2 分。

#### 4.3.4 其他评分

不良反应可逆性评分：奈玛特韦/利托那韦的 EPIC-HR 研究（NCT04960202）表明大部分不良反应可消退<sup>[14]</sup>，来瑞特韦临床研究表明不良反应大多可自行恢复，氢溴酸氈瑞米德韦临床数据表明肝功能异常大部分可自行恢复，故此 3 种药品得 0.5 分；其余 3 种药品未见对不良反应可逆性的说明，得 0.2 分。

致畸、致癌评分：根据药品说明书，奈玛特韦无遗传毒性、生殖毒性、和致癌性。药品说明书的动物实验数据显示利托那韦具有生殖毒性，但其生殖毒性发生在大鼠母体毒性的剂量（约人推荐治疗剂量下的 4-5 倍），在推荐治疗剂量下未见利托那韦的遗传毒性和致畸性证据；且根据利托那韦片药品说明书，其妊娠分级为 B 级，提示动物实验有生殖毒性，但人体试验无生殖毒性，故奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦得分为 0.4 分；来瑞特韦动物实验未发现发育毒性和致畸毒性，未开展致癌研究，得 0.5 分；莫诺拉韦、阿兹夫定、来瑞特韦的动物实验显示有可能导致生殖毒性或发育毒性，且致癌研究未开展或正在进行中，得 0 分。

特别用药警示评分：奈玛特韦/利托那韦在 FDA 说明书中添加关于过敏反应和超敏性反应警示声明，莫诺拉韦在 FDA 上有相关的用药警示，阿兹夫定说明书中有警示语，故此 3 种药品得 0 分；其余 3 种药品无特别用药警示，得 1 分。

COVID-19 小分子抗病毒药物安全性评分详见表 5。



表 5 COVID-19 小分子抗病毒药物安全性评分

| 安全性 (25 分) |                                                                                                                           | 评分标准 | 奈玛特韦/利托那韦 | 先诺特韦/利托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸氖瑞米德韦 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|-----------|------|------|------|----------|
| 不良反应 (可多选) |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |
| 中度不良反应     | 发生率<1%                                                                                                                    | 3    |           |           |      |      |      |          |
|            | 发生率 1%~<10%                                                                                                               | 2    | 2         | 2         |      | 2    | 2    | 2        |
|            | 发生率≥10%                                                                                                                   | 1    |           |           | 1    |      |      |          |
|            | 未提供 ADR 发生数据                                                                                                              | 0    |           |           |      |      |      |          |
| 重度不良反应     | 发生率<0.01%                                                                                                                 | 5    |           | 5         | 5    |      |      | 5        |
|            | 发生率 0.01%~<0.1%                                                                                                           | 4    |           |           |      |      |      |          |
|            | 发生率 0.1%~<1%                                                                                                              | 3    | 3         |           |      |      |      |          |
|            | 发生率 1%~<10%                                                                                                               | 2    |           |           |      | 2    |      |          |
|            | 发生率≥10%                                                                                                                   | 1    |           |           |      |      |      |          |
|            | 未提供 ADR 发生数据                                                                                                              | 0    |           |           |      |      | 0    |          |
| 特殊人群 (可多选) |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |
|            | 儿童可用 (均可用 2, 3 个月以上可用 1.9, 6 个月以上可用 1.8, 9 个月以上可用 1.7, 1 岁以上可用 1.6, 2 岁以上可用 1.5, 3 岁以上可用 1.4, 4 岁以上可用 1.3, 5 岁以上可用 1.2, 6 | 2    | 1.1       | 0         | 0    | 0    | 0    | 0        |
|            |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |
|            |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |
|            |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |
|            |                                                                                                                           |      |           |           |      |      |      |          |

|          |                                                                                |   |      |      |      |      |     |     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|---|------|------|------|------|-----|-----|
|          | 岁以上可用 1.1, 7 岁以上可用 1.0, 8 岁以上可用 0.9, 10 岁以上可用 0.7, 11 岁以上可用 0.6, 12 岁以上可用 0.5) |   |      |      |      |      |     |     |
|          | 老人可用 (可用 1, 慎用 0.5)                                                            | 1 | 1    | 0.5  | 0.5  | 1    | 0.5 | 0.5 |
|          | 妊娠期妇女可用 (妊娠早期可用 1, 妊娠中期可用 0.8, 妊娠晚期可用 0.5)                                     | 1 | 0.5  | 0    | 0.5  | 0.5  | 0   | 0   |
|          | 哺乳期妇女可用 (可用 1, 慎用 0.5)                                                         | 1 | 0.5  | 0.5  | 0.5  | 0.5  | 0   | 0.5 |
|          | 肝功能异常可用 (重度可用 3, 中度可用 2, 轻度可用 1)                                               | 3 | 2.5  | 2    | 1.5  | 3    | 1.5 | 1.5 |
|          | 肾功能异常可用 (重度可用 3, 中度可用 2, 轻度可用 1)                                               | 3 | 2    | 1.5  | 1.5  | 3    | 1.5 | 1   |
| 药物相互作用   | 无需调整用药剂量                                                                       | 3 |      |      |      | 3    |     |     |
|          | 需要调整用药剂量                                                                       | 2 |      |      |      |      | 2   | 2   |
|          | 禁止在同一时段使用                                                                      | 1 | 1    | 1    | 1    |      |     |     |
| 其他 (可多选) | 不良反应均为可逆性                                                                      | 1 | 0.5  | 0.2  | 0.5  | 0.2  | 0.2 | 0.5 |
|          | 无致畸、致癌                                                                         | 1 | 0.4  | 0.4  | 0.5  | 0    | 0   | 0   |
|          | 无特别用药警示                                                                        | 1 | 0    | 1    | 1    | 0    | 0   | 1   |
| 安全性评分    |                                                                                |   | 14.5 | 14.1 | 13.5 | 15.2 | 7.7 | 14  |



## 4.4 经济性评分

### 4.4.1 同通用名药品评分

目前，COVID-19 小分子抗病毒药物均无同通用名药品上市，故均得 3 分。

### 4.4.2 主要适应证可替代药品评分

所评价药品的价格以广州药品集团采购平台（GPO）挂网价格计入，取值保留小数点后两位（查询日期：2023.5.26）。以药品说明书中的“用法用量”为参考，进行主要适应证可替代药品评分。其中，奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦治疗时是两类药物的联合使用，故按照给药组合进行计算评分。具体评分依据详见附表 7。

COVID-19 小分子抗病毒药物经济性评分详见表 6。

表 6 COVID-19 小分子抗病毒药物经济性评分

| 经济性（10 分）  |               |    | 评分标准 | 奈玛特韦/利托那韦 | 先诺特韦/利托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸氘瑞米德韦 |
|------------|---------------|----|------|-----------|-----------|------|------|------|----------|
| 同通用名药品     | 最低日均治疗费用/评价药品 | ×3 | 3    | 3         | 3         | 3    | 3    | 3    | 3        |
| 主要适应证可替代药品 | 最低日均治疗费用/评价药品 | ×7 | 7    | 0.5       | 1.4       | 1.4  | 0.6  | 7    | 1.4      |
| 经济性评分      |               |    |      | 3.5       | 4.4       | 4.4  | 3.6  | 10   | 4.4      |

## 4.5 其他属性评分

### 4.5.1 国家医保评分

根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022）》及更新信息<sup>[19]</sup>，阿兹夫定片、来瑞特韦、先诺特韦片/利托那韦片组合包装、氢溴酸氘瑞米德韦片为国家医保乙类，且没有支付限制条件，各得 2 分。奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦为不在国家医保目录，各得 1 分。

#### 4.5.2 国家基本药物评分

6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均不在《国家基本药物目录》<sup>[20]</sup>，各得 1 分。

#### 4.5.3 国家集中采购药品评分

阿兹夫定片为国家集中采购中选药品，得 1 分，其他 5 种药物非国家集中采购中选药品，各得 0 分。

#### 4.5.4 原研/参比/一致性评价评分

6 种 COVID-19 小分子抗病毒药物均为原研药品，一致性评价各得 1 分。

#### 4.5.5 生产企业状况

根据医药企业排名<sup>[21,22]</sup>，奈玛特韦/利托那韦的生产企业辉瑞制药，为 2022 年世界销量前 50 的制药企业的第 1 名，得 1 分。莫诺拉韦的生产企业默沙东，为 2022 年世界销量前 50 的制药企业的第 7 名，得 1 分。先诺特韦/利托那韦的生产企业先声药业为工信部医药工业百强榜企业第 58 名，得 0.6 分，其他的 COVID-19 小分子抗病毒药物生产企业均非世界销量前 50 的制药企业/工信部医药工业百强榜企业，各得 0 分。

#### 4.5.6 全球使用情况

奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦在美国、欧洲、日本及国内均已上市，各得 1 分；阿兹夫定、来瑞特韦、先诺特韦/利托那韦、氢溴酸氩瑞米德韦仅在国内上市，得 0 分。

COVID-19 小分子抗病毒药物其他属性评分详见表 7。

表 7 COVID-19 小分子抗病毒药物其他属性评分

| 其他属性（10 分）      |                                                                                 | 评分<br>标准 | 奈玛特韦/<br>利托那韦 | 先诺特韦/<br>利托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸氖<br>瑞米德韦 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|---------------|------|------|------|--------------|
| 国家医保            | 国家医保甲类，没有支付限制条件                                                                 | 3        |               |               |      |      |      |              |
|                 | 国家医保甲类，有支付限制条件                                                                  | 2.5      |               |               |      |      |      |              |
|                 | 国家医保乙类，没有支付限制条件                                                                 | 2        |               | 2             | 2    |      | 2    | 2            |
|                 | 国家医保乙类，有支付限制条件                                                                  | 1.5      |               |               |      |      |      |              |
|                 | 不在国家医保目录                                                                        | 1        | 1             |               |      | 1    |      |              |
| 国家基本药物          | 国家基本药物，没有△要求                                                                    | 3        |               |               |      |      |      |              |
|                 | 国家基本药物，有△要求                                                                     | 2        |               |               |      |      |      |              |
|                 | 不在国家基本药物目录                                                                      | 1        | 1             | 1             | 1    | 1    | 1    | 1            |
| 国家集中采购药品        | 国家集中采购中选药品                                                                      | 1        | 0             | 0             | 0    | 0    | 1    | 0            |
| 原研/参比/一致性<br>评价 | 原研药品/参比药品                                                                       | 1        | 1             | 1             | 1    | 1    | 1    | 1            |
|                 | 通过一致性评价仿制药品                                                                     | 0.5      |               |               |      |      |      |              |
| 生产企业状况          | 世界销量前 50 的制药企业/工信部医药<br>工业百强榜企业（世界销量前 50 的制药<br>企业 1-10 名 1，11-20 名 0.8，21-30 名 | 1        | 1             | 0.6           | 0    | 1    | 0    | 0            |

0.6, 31-40 名 0.4, 41-50 名 0.2; 工信部  
医药工业百强榜企业 1-20 名 1, 21-40 名  
0.8, 41-60 名 0.6, 61-80 名 0.4, 81-100  
名 0.2)

|        |                 |     |   |     |   |   |   |   |
|--------|-----------------|-----|---|-----|---|---|---|---|
| 全球使用情况 | 中国、美国、欧洲、日本均已上市 | 1   | 1 | 0   | 0 | 1 | 0 | 0 |
|        | 国内外均有销售         | 0.5 |   |     |   |   |   |   |
|        | 其他属性评分          |     | 5 | 4.6 | 4 | 5 | 5 | 4 |

△：药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价

## 5 COVID-19 小分子抗病毒药物五维度总体评分结果总结

COVID-19 小分子抗病毒药物评分结果显示，奈玛特韦/利托那韦得分 74.5，得益于其在有效性方面的突出优势。其余 COVID-19 小分子抗病毒药物排名依次为莫诺拉韦、先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦和氢溴酸氖瑞米德韦、阿兹夫定。

在新药引进时，根据《中国医疗机构药品评价与遴选快选指南（第二版）》“用于新品种引进时，70 分以上为强推荐”，建议奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦、先诺特韦/利托那韦推荐引入医疗机构用药目录。在调整药品时，如医疗机构 COVID-19 小分子抗病毒药物较多（ $\geq 3$  种）时，可根据得分排名及医疗机构实际收治患者人群特点进行药物遴选，得分较低的药品，建议暂时保留或调出。具体打分情况详见表 8。

表 8 COVID-19 小分子抗病毒药物的评价得分结果

### 6 结果应用说明

| 药品名称 | 奈玛特韦/<br>利托那韦 | 先诺特韦/利<br>托那韦 | 来瑞特韦 | 莫诺拉韦 | 阿兹夫定 | 氢溴酸氖<br>瑞米德韦 |
|------|---------------|---------------|------|------|------|--------------|
| 药学特性 | 25.5          | 25            | 25.5 | 26.5 | 24.5 | 23.5         |
| 有效性  | 26            | 22            | 20.5 | 21   | 17   | 22           |
| 安全性  | 14.5          | 14.1          | 13.5 | 15.2 | 7.7  | 14           |
| 经济性  | 3.5           | 4.4           | 4.4  | 3.6  | 10   | 4.4          |
| 其他属性 | 5             | 4.6           | 4    | 5    | 5    | 4            |
| 总分   | 74.5          | 70.1          | 67.9 | 71.3 | 64.2 | 67.9         |

本共识的评价结果只作为药品遴选、优化医疗机构药品目录的参考，在临床实际应用中仍需结合指南共识、患者实际病情及经济状况等方面综合考虑。此外，本共识基于现有的各属性证据进行了较科学、客观、真实的搜集、整合、评估，但由于大部分 COVID-19 小分子抗病毒药物上市时间晚、临床应用时间短，其在适应证、指南推荐、医保政策、基药目录等评分处于劣势，因此，对于 COVID-19 小分子抗病毒药物的药品评价工作尚需不断完善、动态调整，纳入新的循证医学证据、医保政策、价格信息等，以便实时反映药品特性。此外，对于后续新上市的 COVID-19 小分子抗病毒药物的新药、仿制药，建议参考此评价标准，完善说明书资料及各



类属性的证据，以供后续医疗机构进行更科学、客观、真实的药品临床快速综合评价及遴选。



## 参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus Disease (Covid-19) Situation Dashboard [EB/OL]. (2023-6-10)/[2023-6-10]. <https://covid19.who.int>.
- [2] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J]. 医药导报, 2023, 42(4):447-456.
- [3] 广东省药学会, 关于发布《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引(更新版)》的通知[EB/OL]. (2022-12-07)/[2023-6-10]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2627.html>.
- [4] 浙江省医院药事管理质控中心, 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议(第一期) [EB/OL]. (2023-01-08)/[2023-6-10]. [http://zjyszk.com/ZXDT/ShowContent\\_11817.htm](http://zjyszk.com/ZXDT/ShowContent_11817.htm).
- [5] 浙江省医院药事管理质控中心, 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议(第三期) [EB/OL]. (2023-06-09)/[2023-6-10]. [http://zjyszk.com/ZXDT/ShowContent\\_11832.htm](http://zjyszk.com/ZXDT/ShowContent_11832.htm).
- [6] 新型冠状病毒感染主要治疗药物超说明书应用专家共识编写组, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 国家呼吸医学中心. 新型冠状病毒感染主要治疗药物超说明书应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(05): 444-453.
- [7] 中华人民共和国卫生健康委, 国家中医药局管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. (2023-01-05)/[2023-6-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-earch/downFiles/02ec13aadff048ffae227593a6363ee8.pdf>.
- [8] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [EB/OL]. (2023-06-10)/[2023-6-10]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [9] Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 (last updated: 13 January 2023). BMJ 2020; 370 :m3379. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
- [10] 中华预防医学会老年病预防与控制专业委员会, 中华医学会老年医学分会, 中国医师协会老年医学科医师分会. 中国老年人新型冠状病毒感染诊疗专家共识(基层医生版) [J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(4): 371-385.
- [11] 张福杰, 王卓, 王全红, 等. 新型冠状病毒感染者抗病毒治疗专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(01): 10-20.
- [12] 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗建议多学科专家组. 北京协和医院新型

冠状病毒感染基层诊疗建议(2023)[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(01): 60-74.

[13] ClinicalTrial.gov.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04960202?term=NCT04960202&draw=2&rank=1>.

[14] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022, 386(15):1397-1408.

[15] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients[J]. N Engl J Med. 2022, 386(6):509-520.

[16] 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识专家组. 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识[J]. 中国药业, 2023, 32(3):1-6.

[17] Cao Z, Gao W, Bao H, et al. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. N Engl J Med. 2023;388(5):406-417.

[18] Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2022, 175(8):1126-1134.

[19] 国家医保局人力资源社会保障部, 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022)》的通知[EB/OL]. 医保发[2023]5号. (2023-01-18)/[2023-6-10]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art\\_104\\_10078.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art_104_10078.html).

[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL]. 国卫药政发[2018]31号. (2018-10-25)/[2023-6-10].

<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.

[21] Christel M. 2023 Pharm Exec Top 50 Companies[J]. Pharm Exec, 2023, 43(6): 16-21.

[22] 中国医药统计网. 工信部 2021 年度中国医药工业百强榜 [Z/OL]. <https://www.yytj.org.cn/enterpriseTop.aspx>.

附表：

附表 1 COVID-19 小分子抗病毒药物的药理作用

| 药品名称 | 奈玛特韦/利托那韦                                                                                                         | 先诺特韦/利托那韦                                                                                                         | 来瑞特韦                                                                                                                  | 莫诺拉韦                                                                                                                 | 阿兹夫定                                                                                                               | 氢溴酸氖瑞米德韦                                                                            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 作用机制 | 奈玛特韦：3CLpro 抑制剂<br>利托那韦：HIV-1 蛋白酶抑制剂                                                                              | 先诺特韦：3CLpro 抑制剂<br>利托那韦：HIV-1 蛋白酶抑制剂                                                                              | 3CLpro 抑制剂                                                                                                            | RdRp 抑制剂<br>(诱导突变)                                                                                                   | RdRp 抑制剂<br>(插入终止)                                                                                                 | RdRp 抑制剂<br>(插入终止)                                                                  |
| 药理作用 | 奈玛特韦是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro (也称为 3C-样蛋白酶, 3CLpro) 的拟肽类抑制剂, 抑制 SARS-CoV-2 Mpro 可使其无法处理多蛋白前体, 从而阻止病毒复制。<br>利托那韦抑制 | 先诺特韦是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro (也称为 3C-样蛋白酶, 3CLpro) 的拟肽类抑制剂, 抑制 SARS-CoV-2 Mpro 可使其无法加工多蛋白前体, 从而阻止病毒复制。<br>利托那韦抑制 | 来瑞特韦是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro (也称为 3C-样蛋白酶, 3CLpro) 的拟肽类抑制剂, 可抑制 SARS-CoV-2 Mpro, 使其无法加工多蛋白前体, 从而阻止病毒复制。<br>为首款无需联用利托 | 莫诺拉韦是一种具有抗 SARS-CoV-2 活性的前药, 可代谢为胞苷核苷类似物 NHC, NHC 可分布至细胞中, 并在细胞内经磷酸化形成具有药理活性的核糖核苷三磷酸酯 (NHC-TP)。NHC-TP 通过一种称为病毒错误灾变的机 | 阿兹夫定是 HIV 逆转录酶与辅助蛋白 Vif 双靶点抑制剂, 为人工合成的核苷类似物, 可在细胞内磷酸化, 成为有活性的 5'-三磷酸盐代谢物 (阿兹夫定三磷酸盐)。阿兹夫定三磷酸盐能抑制重组 HIV 逆转录酶活性, 导致病毒 | 氢溴酸氖瑞米德韦以核苷三磷酸活性形式作用于 SARS-CoV-2 的 RdRp, 通过结合到 RdRp 催化亚基活性中心阻断病毒 RNA 链的复制, 发挥抗病毒作用。 |

---

CYP3A 介导的奈玛特韦代谢，从而升高奈玛特韦血药浓度。 CYP3A 介导的先诺那韦的拟肽类 3CL 靶制发挥作用。NHC-TP DNA 链合成中止。

特韦代谢，从而升高特韦代谢，从而升高向新冠治疗药。

奈玛特韦血药浓度。 先诺特韦血药浓度。

通过病毒 RNA 聚合

酶掺入 SARS-CoV-2

RNA，导致病毒基因

组中错误累积，从而

抑制病毒复制。

---





附表 2 COVID-19 小分子抗病毒药物的诊疗规范/方案、指南、专家共识推荐情况

| 诊疗规范/指南/专家共识                                                                                    | 制定组织             | 推荐药品                                       | 推荐内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 新型冠状病毒感染诊疗方案(第十版)(2023.1.6) <sup>[7]</sup><br>(国家卫生行政机构发布共识/管理办法)                               | 中华人民共和国国家卫生健康委员会 | 奈玛特韦/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦、先诺特韦/利托那韦、氢溴酸氖米德韦、来瑞特韦 | 抗病毒治疗: 1.奈玛特韦片/利托那韦片组合包装 2.阿兹夫定片 3.莫诺拉韦胶囊 7.国家药品监督管理局批准的其他抗新冠病毒药物<br>未对推荐强度及证据等级进行说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (2023.6.10) <sup>[8]</sup><br>(NIH 指南) | 美国国家卫生研究院 (NIH)  | 奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Adults Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 (Nonhospitalized or Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19)</li> <li>➤ Preferred therapies. Listed in order of preference: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ • Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) (Alla)</li> <li>➤ • Remdesivir (Blla)</li> </ul> </li> <li>➤ Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ • Molnupiravir (Clla)</li> </ul> </li> <li>➤ Children (aged 12-17 years) Who Are at High Risk of Progressing<br/>(Nonhospitalized or Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19)</li> </ul> |

|                                                                          |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                                                  | Use 1 of the following options (listed in order of preference):                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          |                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset (BIII)</li> <li>• Remdesivir within 7 days of symptom onset (CIII)</li> </ul>                                                                   |
| A Living WHO guideline on drugs for COVID-19 (2023.1.13) [9]<br>(WHO 指南) | 世界卫生组织<br>(WHO)                                  | 奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                          |                                                  | For those with highest risk of hospital admission (non-severe)                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                          |                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirmatrelvir and ritonavir (strong recommendations in favour)</li> <li>• Molnupiravir (mitigation strategies to reduce potential harms should be implemented) (weak or conditional recommendations in favour)</li> </ul> |
| 中国老年人新型冠状病毒感染诊疗专家共识（基层医生版）（2023.4.14） <sup>[10]</sup><br>(专家共识)          | 中华预防医学会老年病预防与控制专业委员会，中华医学会老年医学分会，中国医师协会老年医学科医师分会 | 奈玛特韦/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          |                                                  | 抗病毒药物：1.奈玛特韦/利托那韦片组合包装 2.阿兹夫定片 3.莫诺拉韦胶囊<br>此外，还有两款我国新近批准上市的国产小分子抗病毒药：先诺特韦/利托那韦组合包装（商品名：先诺欣）及氢溴酸胍瑞米德韦（商品名：民得维），均用于治疗轻中度新型冠状病毒感染的成年患者。有待于临床进一步研究与实践，暂不做进一步的推荐                                                                                                       |

|                                                                 |                            |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗建议（2023）（2023.1.13） <sup>[11]</sup><br>（专家共识） | 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗建议多学科专家组 | 奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦、阿兹夫定                          | 抗病毒治疗具体药物：1.奈玛特韦/利托那韦 2.莫诺拉韦 3.阿兹夫定                                                                                                                                                                                                                    |
| 新型冠状病毒感染者抗病毒治疗专家共识（2023.1.12） <sup>[12]</sup><br>（专家共识）         | 国家传染病医学中心                  | 奈玛特韦/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦                          | 小分子 COVID-19 抗病毒药物：1.奈玛特韦/利托那韦 2.阿兹夫定片 3.莫诺拉韦<br>推荐在有发展为重症风险的高危患者中应尽早应用，同时注意合并用药的禁忌证                                                                                                                                                                   |
| 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（2023.1.9、2023.6.9） <sup>[4,5]</sup><br>（专家共识） | 浙江省医院药事管理质控中心              | 奈玛特韦片/利托那韦、莫诺拉韦、阿兹夫定、先诺特韦/利托那韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦 | 分别陈述了六种药物的临床问题及药学建议                                                                                                                                                                                                                                    |
| 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（2022.12.7） <sup>[3]</sup>              | 广东省药学会                     | 奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦、阿兹夫定                          | 目前，国内外新冠肺炎药物疗法研发取得了重大进展，大分子单克隆抗体药物 Casirivimab/Imdevimab 、 Bamlanivimab/Etesevimab 、 Sotrovimab 、 Tixagevimab/Cilgavimab、Bebtelovimab、安巴韦单抗/罗米司韦单抗，以及小分子药物瑞德西韦（Remdesivir）、巴瑞替尼（Baricitinib）、奈玛特韦片/利托那韦片（Nirmatrelvir/Ritonavir）、莫努匹韦（Molnupiravir）、阿兹 |

---

夫定（Azvudine）等相继上市，为控制新冠肺炎疫情提供了更多选择和有力武器。

---



附表 3 COVID-19 小分子抗病毒药物的主要终点与次要终点研究结果

| 药品名称 | 奈玛特韦/利托那韦                               | 先诺特韦/利托那韦                                                                          | 来瑞特韦                                                                | 莫诺拉韦                                 | 阿兹夫定                                                                                                | 氢溴酸氩瑞米德韦                                                                                                                                 |
|------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要终点 | 截至第 28 天内发生 COVID-19 相关住院或任何原因死亡的受试者比例。 | 从首次给药至 11 种目标 COVID-19 症状首次持续临床恢复的时间，持续恢复定义为受试者的 11 种目标 COVID-19 症状评分均为 0 且持续 2 天。 | 11 项目标症状至持续临床恢复时间，定义为从首次服药至首次观察到 11 项目标症状/体征均恢复正常(症状评分为 0)且持续至少 3 天 | 至第 29 天因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比         | 1.首次给药后第 7 天临床病情改善的受试者比例<br>2.受试者临床状态改善的中位时间(受试者首次出现改善(WHO 评分筛查降低 2 分及以上)的中位时间)<br>WHO 临床进展量表(8 分法) | 1.至持续临床症状消失的时间(连续 2 天 11 项 COVID-19 相关临床症状评分=0 的第一天)。<br>2.至第 28 天的持续临床症状恢复时间(所有 COVID-19 相关症状的总分为 0-1，持续 2 天)<br>每项评分范围为 0-3 分，总分为 0-33 |
| 研究结果 | 至第 28 天相关住院或任何原因死亡的发生率，试验组和安慰剂组分别为 0.8% | 试验组和安慰剂组的 11 种目标症状首次持续恢复中位时间为 180.63 和                                             | 本品组和安慰剂组的 11 项目标症状至持续临床恢复中位时间为 251.02 和                             | 至第 29 天因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比，试验组和安慰剂 | 1.首次给药后第 7 天临床病情改善的受试者比例，试验组和安慰剂组分别为                                                                | 1.至持续临床症状消失的中位时间(连续 2 天 11 项 COVID-19 相关临床症状评分                                                                                           |



|        |                                            |                                          |                                            |                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 和 6.3%，<br>降低 5.5%                         | 215.68 小时（7.53 和<br>8.99 天）<br>缩短 1.46 天 | 271.33 小时（10.46<br>和 11.31 天）<br>缩短 0.85 天 | 组分别为 6.8% 和<br>9.7%，降低 2.9%。 | 40.43%和 10.87%，<br>具有统计学意义<br>（P<0.001）。<br>2.受试者临床状态改<br>善的中位时间，试验<br>组和安慰剂组分别<br>为 10 和 13 天，缩短<br>3 天。 | =0 分的第一天），<br>试验组和安慰剂组<br>分别为 10.9 天<br>vs12.9 天，缩短 2 天<br>2.实验组（氢溴酸氖<br>瑞米德韦）与对照组<br>（奈玛特韦/利托那<br>韦）的至第 28 天的<br>持续临床症状恢复<br>中位时间分别为 4 和<br>5 天。 |
| 次要终点 1 | 截止第 28 天达到所<br>有目标体征/症状持<br>续缓解及消退的时<br>间。 | COVID-19 体征/症<br>状持续缓解或改善<br>的时间         |                                            |                              |                                                                                                           | 至持续临床症状消<br>失及缓解的时间。                                                                                                                              |

|        |                                                                                                                                                                                        |            |            |            |            |                                                                                           |                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究结果   | <p>截止第 28 天达到所有目标体征/症状持续缓解的时间（连续 4 天所有目标 COVID-19 症状持续缓解的第一天），试验组和安慰剂组分别为 12 和 15 天；截止第 28 天达到所有目标体征/症状持续消退的时间（连续 4 天所有目标 COVID-19 症状消退的第一天），试验组和安慰剂组分别为 16 和 18 天。<sup>[13]</sup></p> |            |            |            |            | <p>根据 WHO 临床进展量表，在第五天，莫诺拉韦组的自我报告的改善参与者百分比高于安慰剂组，在第 10 天和第 15 天观察到最大差异。<sup>[15]</sup></p> | <p>至持续临床症状消失的时间（连续 3 天 11 项症状评分=0 的第一天）、至持续临床症状缓解的时间（连续 2 天 11 项症状评分≤1 的第一天）、至持续临床症状缓解的时间（连续 3 天 11 项症状评分≤1 的第一天），试验组和安慰剂组分别为 12.5 天 vs13.8 天、5.9 天 vs7.6 天、6.8 天 vs7.9 天，均有显著性差异。</p> |
| 次要终点 2 | 病毒载量较基线的变化                                                                                                                                                                             | 病毒载量较基线的变化 | 病毒载量较基线的变化 | 病毒载量较基线的变化 | 病毒载量较基线的变化 | 病毒载量较基线变化                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <p>研究结果</p> <p>在第5天时，本品治疗与安慰剂相比使鼻咽样本中病毒载量下降 <math>0.868\log_{10}</math> 拷贝/mL，<math>P&lt;0.001^{[14]}</math>。</p> | <p>病毒载量较基线的变化于第四天即达到最大，试验组和安慰剂组分别下降 <math>3.48\log_{10}</math> 拷贝/mL 和 <math>2.1\log_{10}</math> 拷贝/mL，两组间的下降差异为 <math>1.38\log_{10}</math> 拷贝/mL。</p> <p>本品组和安慰剂组的病毒载量较基线分别下降 <math>2.25\log_{10}</math> 拷贝/mL 和 <math>1.43\log_{10}</math> 拷贝/mL，两组间的下降差异为 <math>0.82\log_{10}</math> 拷贝/mL。</p> | <p>与安慰剂相比，在试验组受试者与对照组受试者病毒载量变化无显著性差异，如将试验组受试者按基线病毒载量 <math>\log</math> 值<math>&gt;2</math>、<math>3</math>、<math>4</math> 进行了亚组分析可以看到在基线高病毒载量是下降明显。<math>^{[15]}</math></p> <p>试验组受试者与对照组受试者病毒载量变化无显著性差异，如将试验组受试者按基线病毒载量 <math>\log</math> 值<math>&gt;2</math>、<math>3</math>、<math>4</math> 进行了亚组分析可以看到在基线高病毒载量是下降明显。<math>^{[16]}</math></p> | <p>病毒载量较基线变化数值上本品优于安慰剂组，与主要疗效终点趋势一致。</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|

附表 4 COVID-19 小分子抗病毒药物的部分临床试验 (2023.8.30)

| 药品名称      | 临床研究                                      | 分期     | 研究状态 | 结果公布 | 发表论文       |
|-----------|-------------------------------------------|--------|------|------|------------|
| 奈玛特韦/利托那韦 | NCT04960202 (EPIC-HR 研究) *                | II/III | 完成   | 有    | 参考文献 14    |
|           | NCT05011513 (EPIC-SR 研究)                  | III    | 终止   | 无    |            |
|           | NCT05047601 (EPIC-PEP 研究)                 | II/III | 完成   | 有    |            |
|           | NCT05261139 (EPIC-Peds 研究)                | II/III | 招募中  | 无    |            |
| 先诺特韦/利托那韦 | NCT05506176 (SIM0417-301 研究) *            | II/III | 完成   | 无    |            |
| 来瑞特韦      | NCT05620160 (RAY1216-22-02 研究) *          | III    | 完成   | 无    |            |
| 莫诺拉韦      | NCT04405570                               | II     | 完成   | 有    |            |
|           | NCT04575597 (MOVE-OUT 研究) *               | II/III | 完成   | 有    | 参考文献 15,18 |
|           | NCT04746183                               | III    | 招募中  | —    |            |
| 阿兹夫定      | NCT04425772                               | III    | 未知   | 无    |            |
| 氢溴酸氩瑞米德韦  | NCT05582629 (JT001-015-III-COVID-19 研究) * | III    | 招募中  | —    |            |
|           | NCT05341609 (JT001-010-COVID-19 研究)       | III    | 完成   | 无    | 参考文献 17    |

注：\*指此临床研究为该药品说明书【不良反应】所涉及的临床研究。

附表 5 COVID-19 小分子抗病毒药物的不良反应评价详情

| 不良反应                      | 奈玛特韦/利托那韦                                                                        | 先诺特韦/利托那韦                                  | 来瑞特韦                                                                                                                     | 莫诺拉韦                                                       | 阿兹夫定                                                                      | 氢溴酸氖瑞米德韦                                                   |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 中度不良反应<br>(发生率 $\geq$ 1%) | 腹泻 (3.16%)<br>味觉倒错 (5.59%)                                                       | 中性粒细胞计数降低<br>血脂异常<br>腹泻、恶心<br>瘙痒<br>窦性心动过缓 | 高甘油三酯血症 (12.4%)<br>高脂血症 (7.1%)<br>高尿酸血症 (2.8%)<br>高胆固醇血症 (1.0%)<br>中性粒细胞计数降低 (1.5%)<br>丙氨酸氨基转移酶升高 (1.6%)<br>肝功能异常 (1.6%) | 腹泻 (1.7%)<br>恶心 (1.4%)<br>头晕 (1.0%)                        | 丙氨酸氨基转移酶升高<br>天门冬氨酸氨基转移酶升高<br>血小板计数升高<br>$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高<br>腹泻<br>呼吸衰竭 | 肝功能异常 (7.4%)<br>高脂血症 (3.3%)<br>高尿酸血症 (1.9%)<br>血压升高 (1.3%) |
| 重度不良反应                    | 发生率 $\geq$ 0.1%:<br>COVID-19 性肺炎 (0.63%)<br>COVID-19 (0.18%)<br>肌酐肾清除率下降 (0.18%) | 未发生与研究药物相关的严重不良事件                          | 无严重或导致死亡的不良反应                                                                                                            | 严重不良事件 (7%, 研究者认为均与药物无关, 多数与 COVID-19 有关)<br>死亡 (<1%, 2 例) | 阿兹夫定治疗新型冠状病毒感染患者的临床研究中未提及重度或导致死亡的不良反应发生情况                                 | 无严重或导致死亡的不良反应                                              |



---

呼吸困难（0.18%）

[13]

---



附表 6 COVID-19 小分子抗病毒药物的特殊人群用药情况

| 特殊人群 | 奈玛特韦/利托那韦                                                                                 | 先诺特韦/利托那韦          | 来瑞特韦               | 莫诺拉韦               | 阿兹夫定                             | 氢溴酸氖瑞米德韦           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| 儿童   | 12 岁及以上，体重超过 40kg（FDA 说明书）<br>共识建议 6-17 岁，体重 20-40kg 的可调整剂量使用（减少为每次奈玛特韦/利托那韦 150mg/100mg） | 无临床资料              | 无临床资料              | 不推荐（影响儿童骨和软骨生长）    | 无临床资料                            | 无临床资料              |
| 老人   | 无需调整                                                                                      | 临床研究样本量有限          | 临床研究样本量有限          | 无需调整               | 无临床资料                            | 临床研究样本量有限          |
| 妊娠期  | 仅在确定获益大于风险时                                                                               | 禁用                 | 仅在确定获益大于风险时        | 仅在确定获益大于风险时        | 不建议（可能对胎儿造成伤害）                   | 禁用                 |
| 哺乳期  | 治疗期间及结束后 7 天内应停止哺乳                                                                        | 治疗期间及结束后 7 天内应停止哺乳 | 治疗期间及结束后 7 天内应停止哺乳 | 治疗期间及结束后 4 天内应停止哺乳 | 不建议（对大鼠乳汁的研究结果显示，其可通过血乳屏障，经乳汁排出） | 治疗期间及结束后 7 天内应停止哺乳 |

|       |                                                                       |                                                                   |                                  |                                                    |                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 肝功能异常 | 药品说明书及专家共识:轻中无需调整剂量;重度不应使用;尚未在重度肝损伤受试者中开展临床研究                         | 药品说明书:无临床资料,现阶段无法详细说明剂量调整方面的建议;专家共识:肝功能不全患者在使用期间无需调整剂量,但需要密切监测肝功能 | 药品说明书及专家共识:尚未进行临床研究,中重度肝功能损伤患者慎用 | 药品说明书:无临床资料;专家共识:肝功能不全患者在使用期间无需调整剂量,但需要密切监测肝功能     |                                             |
| 肾功能异常 | 药品说明书及专家共识:轻度无需调整剂量<br>中度需调整剂量(每次剂量减少至奈玛特韦/利托那韦150mg/100mg)<br>重度不应使用 | 药品说明书:无临床资料;专家共识:参考奈玛特韦/利托那韦相关使用剂量给药                              | 药品说明书:无临床资料;专家共识:肾功能不全患者无需调整剂量   | 药品说明书:中重度慎用;专家共识:肾功能不全者根据肌酐清除率来调整给药剂量,中度需调整剂量为 3mg | 药品说明书:无临床资料;专家共识:肾功能不全患者在使用期间需调整剂量,尚无剂量调整依据 |

附表 7 COVID-19 小分子抗病毒药物的主要适应症可替代药品评分依据

| 药品名称      | 标准治疗方案                                                              | 包装价（元） | 包装数量 | 日均治疗费用 | 得分  |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|--------|------|--------|-----|
| 奈玛特韦/利托那韦 | 奈玛特韦 2 片联用利托那韦片 1 片，每 12 小时一次，连服 5 天                                | 1790   | 30   | 358.00 | 0.5 |
| 先诺特韦/利托那韦 | 先诺特韦 2 片联用利托那韦 1 片，每 12 小时一次，连服 5 天                                 | 630    | 30   | 126.00 | 1.4 |
| 来瑞特韦      | 每次 2 片，每日 3 次，连服 5 天                                                | 628    | 30   | 125.60 | 1.4 |
| 莫诺拉韦      | 每次 4 粒，每 12 小时一次，连服 5 天                                             | 1426   | 40   | 285.20 | 0.6 |
| 阿兹夫定      | 每次 5 片，每日 1 次，疗程最多不超过 14 天                                          | 174.7  | 35   | 24.96  | 7.0 |
| 氢溴酸氩瑞米德韦  | 每 12 小时一次，连续服用 5 天。<br>第一天（前两次）：每次 6 片，<br>第 2-5 天（第 3-10 次）：每次 3 片 | 630    | 36   | 126.00 | 1.4 |

# 《COVID-19 小分子抗病毒药物评价与遴选专家共识》

## 起草专家组

### 顾问:

|     |                |               |
|-----|----------------|---------------|
| 郑志华 | 广东省药学会         | 副理事长兼秘书长、主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学附属南方医院   | 主任药师          |
| 伍俊妍 | 中山大学附属孙逸仙医院    | 主任药师          |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院   | 主任药师          |
| 吴新荣 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任药师          |

### 执笔:

|     |                |      |
|-----|----------------|------|
| 杨晨  | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任药师 |
| 安会杰 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主管药师 |
| 黄琳琅 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主管药师 |

### 医学专家 (以姓氏拼音为序):

|     |                |      |
|-----|----------------|------|
| 李理  | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任医师 |
| 李伟峰 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任医师 |
| 潘志国 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任医师 |

### 药学专家 (以姓氏拼音为序):

|     |                |       |
|-----|----------------|-------|
| 常惠礼 | 清远市人民医院        | 主任药师  |
| 陈杰  | 中山大学附属第一医院     | 主任药师  |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院   | 主任药师  |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三医院     | 主任药师  |
| 陈新  | 中国人民解放军南部战区总医院 | 副主任药师 |
| 陈艳芳 | 广州市第八人民医院      | 主任药师  |
| 邓凯文 | 中国人民解放军西部战区总医院 | 副主任药师 |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院     | 主任药师  |



|     |                   |       |
|-----|-------------------|-------|
| 郭 丹 | 南方医科大学南方医院        | 主任药师  |
| 贺 娟 | 桂林联勤保障中心第 920 医院  | 副主任药师 |
| 刘春霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院 | 主任药师  |
| 梁嘉碧 | 中山大学附属第五医院        | 主任药师  |
| 李丽明 | 广州市中医院            | 主任药师  |
| 劳海燕 | 广东省人民医院           | 主任药师  |
| 刘锐锋 | 中山市人民医院           | 主任药师  |
| 刘 韬 | 中山大学肿瘤防治中心        | 主任药师  |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院        | 主任药师  |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院         | 主任药师  |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院         | 主任药师  |
| 邱 洪 | 桂林联勤保障中心第 925 医院  | 副主任药师 |
| 丘振文 | 广州中医药大学第一附属医院     | 主任药师  |
| 仇志坤 | 广东药科大学附属第一医院      | 主任药师  |
| 唐 哲 | 桂林联勤保障中心第 923 医院  | 副主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院        | 主任药师  |
| 王颖彦 | 广东省中医院            | 主任药师  |
| 魏 理 | 广州医科大学附属第一医院      | 主任药师  |
| 吴 雪 | 桂林联勤保障中心第 924 医院  | 副主任药师 |
| 夏 伟 | 桂林联勤保障中心第 920 医院  | 副主任药师 |
| 叶飞强 | 武警广东省总队医院         | 副主任药师 |
| 余靖华 | 佛山市南海区人民医院        | 主任药师  |
| 喻珊珊 | 南方医科大学珠江医院        | 主任药师  |
| 杨西晓 | 南方医科大学深圳医院        | 主任药师  |
| 张国庆 | 桂林联勤保障中心第 922 医院  | 主任药师  |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院            | 主任药师  |
| 郑 萍 | 南方医科大学南方医院        | 主任药师  |