



尼替西农胶囊

(爱喜丁®)

广州汉光药业股份有限公司

目录

CONTENTS

01 药品基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

药品基本信息

通用名：尼替西农胶囊。

注册规格：2mg、5mg、10mg。

中国大陆首次上市时间：2021年6月。

目前大陆地区同通用名的药品的上市情况：仅本品1家。

全球首个上市的国家/地区及上市时间：2002年，美国。

是否为OTC药品：否。

参照药品建议：无。

未满足的治疗需求：目前全球唯一有效治疗药物，填补临床治疗空白，挽救幼小生命。

适应症：

本品为一种羟基苯丙酮酸双加氧酶抑制剂，结合酪氨酸和苯丙氨酸饮食限制，用于治疗成人和儿童酪氨酸血症I型（HT-1）。

疾病基本情况：

酪氨酸血症I型为常染色体隐性遗传病，也被称为肝肾酪氨酸血症（HT-1），为延胡索酰乙酰乙酸水解酶（FAH）缺陷所致，以肝、肾和周围神经病变为特征，依发病年龄可分为急性型、慢性型和亚急性型。急性型在生后数周内发病，未经治疗多在1岁内死亡，亚急性型和慢性型患者2年生存率可达74%~96%。未得到合理治疗的患儿肝细胞癌的发病率为17%~37%，远高于正常人群。未被发现或未治疗的慢性型儿童大多在10岁以前死亡，死因通常是肝功能衰竭、神经系统受累或肝细胞癌。

大陆地区发病率：

全球发病率约为1/120,000—1/100,000^[1]。我国应用串联质谱法进行新生儿筛查7,819,662人，发现酪氨酸血症14人^[注]，新生儿患病率为1/558,547^[2]。浙江省新生儿筛查2,188,784人，发现酪氨酸血症I型1人^[3]。

年发病患者总数：

按我国2021年出生人口1062万人计算，年发病患者总数约20人（按大陆地区新生儿患病率）——107人（按全球发病率）。

用法用量：

用法：在尼替西农治疗期间必须限制饮食中酪氨酸和苯丙氨酸摄入量。建议咨询有先天代谢缺陷儿童管理经验的营养师或医生，配制限制酪氨酸和苯丙氨酸的低蛋白饮食。

起始剂量：本品在成人及儿童的推荐起始剂量为1mg/kg/天，口服，分两次口服。应根据患者具体情况调整剂量。

维持方案：5岁及以上且体重≥20kg的患者在给予稳定剂量至少4周后，对于血清和尿液中未检出琥珀酰丙酮者，每日总剂量可一次口服给药。

[1] 《罕见病诊疗指南(2019年版)—酪氨酸血症》

[2] 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (1): 13-19

[3] 《新生儿酪氨酸血症筛查及基因谱分析》

[注] 酪氨酸血症含I、II、III型

据说明书记载的不良反应情况：

尼替西农进行了一项国际多中心、开放标签、非对照临床研究。研究报告的最常见不良反应为血小板减少、白细胞减少和视觉系统病症，包括结膜炎、角膜混浊、角膜炎和畏光。没有患者因药物不良反应而停止治疗。

上市后药物不良反应：神经系统疾病：认知功能障碍、学习困难。

国外不良反应情况：

本品自2016年9月在加拿大获批上市后，陆续在欧盟、阿尔及利亚、中国获批上市。2021年度的定期安全性更新报告显示，估计共146名患者暴露于本品（10266瓶，60粒/瓶），均未发现与本产品有关的不良反应的报道，也未发现任何表明缺乏疗效的数据。

国内不良反应情况：尚未收到药品不良反应报告。

与对照药品疗效方面优势和不足：无对照药品。尼替西农是全球批准用于治疗HT-1的唯一有效药物，国内临床无可替代药品，未经尼替西农治疗的患儿，会因肝肾功能衰竭而死亡。

指南推荐：

尼替西农是国内外指南推荐用于治疗HT-1的一线药物和首选治疗方案。

1、中国：《罕见病诊疗指南（2019年版）》第115号酪氨酸血症I型中提及“一旦诊断酪氨酸血症I型，应尽快开始NTBC（尼替西农）治疗”。

2、美国和加拿大：2017年《酪氨酸血症I型诊疗指南：美国和加拿大共识小组评论和建议》提及“一旦新生儿筛查确诊或临床表现怀疑为HT-1，应立即开始使用NTBC（尼替西农）治疗”。

据FDA尼替西农临床部分审评报告：

尼替西农胶囊治疗可显著提高患者长期生存率。尼替西农胶囊治疗酪氨酸血症I型（HT-1）患者和历史对照组患者的长期存活率分别为：0-2月龄，2年存活率88%、29%，4年存活率，88%、29%；0-6月龄，2年存活率，94%、74%，4年存活率，94%、60%；大于6月龄，2年存活率97%、95%，4年存活率93%、96%。与历史对照相比，尼替西农胶囊治疗6月龄以下患者的长期存活率显著提高，2月龄以内患者存活率提高尤其显著。

根据酪氨酸血症I型用药管理相关文献综述：

患儿开始尼替西农治疗后临床症状可迅速逆转，大多数患儿的肝功能快速改善，凝血功能障碍迅速恢复，尿和血琥珀酰丙酮分别在数天或数月内降至正常水平；肾功能亦可较快改善，通常1个月内血磷酸盐浓度恢复正常，肾小管功能持续改善； δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶活性1个月内恢复，尿 δ -氨基- γ -酮戊酸水平降至正常，卟啉症样神经系统症状消失。尼替西农治疗还可显著降低肝细胞癌的发生率，患者存活率提高至90%以上，但治疗效果与开始治疗的时机密切相关。

创新点：

- ①尼替西农是目前全球范围内批准用于治疗酪氨酸血症 I 型的唯一有效药物。
- ②2018年发布《第一批罕见病目录》，原发性酪氨酸血症为第115种。尼替西农为中国首个批准上市用于治疗成人和儿童酪氨酸血症 I 型的药物。
- ③2019年纳入《第一批鼓励仿制药目录》，尼替西农位列其中，是国家明确鼓励研发的临床急需药物。

尼替西农是4-羟基苯丙酮酸双加氧酶的竞争性抑制剂，可抑制HT-1患者体内酪氨酸的常规分解代谢，阻止毒性代谢产物在体内蓄积，从而避免肝肾功能损害，提高患者存活率。

在尼替西农应用治疗之前，患者多由肝衰竭并发症早期死亡或通过肝移植治疗。应用尼替西农治疗后，患儿出现肝或肾脏并发症的风险降低，可显著提高HT-1患者的存活率和生命质量。

尼替西农填补了我国在该治疗领域的空白，为中国HT-1患儿带来了生的希望。

年发病患者总数：按我国2021年出生人口1062万人计算，年发病患者总数约20人（按大陆地区新生儿患病率）——107人（按全球发病率）。

所治疗疾病对公共健康的影响：HT-1是高度致死性疾病。在尼替西农上市批准前，患者多由肝衰竭并发症早期夭折。尼替西农治疗后，患儿出现肝或肾脏并发症的风险降低，可显著提高HT-1患者的存活率和生命质量。

符合“保基本”原则：尼替西农是目前治疗HT-1唯一有效药物，填补国内治疗HT-1临床药物空白，挽救中国HT-1患者生命，具有重要临床和社会意义。本品价格昂贵，列入医保目录将有效保障HT-1患者合理用药需求。

弥补目录短板：2018年HT-1纳入《第一批罕见病目录》，2019年尼替西农纳入《第一批鼓励仿制药品目录》，尼替西农是国内急需药物，有效填补药品目录空白。

临床管理难度：①本品适应症单一明确，治疗成人和儿童HT-1。临床确诊应进行生化检测和基因检测等，误诊率极低。②本品属于罕见病用药，按照《药品注册证书》要求：本品在三甲医院应用，应用医院需提前备案以及对处方医生进行培训。用药患者需严格登记及追踪，临床滥用风险低。

公平建立于生命的平等，中国HT-1患儿从无药可用到有药却用不起，期待纳入国家医保为HT-1患儿带来公平的生存机会！