



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

尼替西农胶囊



- **罕见病治疗药物**，所治疗疾病**酪氨酸血症 I 型**被列入**《第一批罕见病目录》**；
- 2019年纳入**《第一批鼓励仿制药目录》**；
- **全球唯一有效治疗酪氨酸血症 I 型药物**，**填补临床治疗空白**，**挽救患者生命**。

药品基本信息

- **药品通用名称**：尼替西农胶囊。
- **注册规格**：2mg、5mg、10mg。
- **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）。
- **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**：2家（含本品）。
- **全球首个上市的国家/地区及上市时间**：美国，2002年1月。
- **是否为OTC药品**：否。
- **参照药品建议**：无。
- **与参照药品或已上市的同治疗领域药品相比的优势和不足**：无。

药品基本信息

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。

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**^[1]。

大陆地区发病率

据研究显示，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：酪氨酸血症含 I、II、III型），预估**酪氨酸血症 I 型新生儿患病率低于1/558,547**^[2]。据浙江省2013年至2018年新生儿串联质谱筛查数据，期间共筛查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**2022年**出生人口**956万人**计算^[4]，年发病患者总数**约17人**（按大陆地区新生儿患病率1/558,547）。汉光药业尼替西农胶囊自**2021年6月**上市以来，**两年间共13名确诊患儿**的家长联系到我司，由于**家庭经济原因**，**仅8名**患儿接受了尼替西农胶囊治疗。

[1] 《罕见病诊疗指南(2019年版)—酪氨酸血症》

[3] 《新生儿酪氨酸血症筛查及基因谱分析》

[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

[4] http://www.ce.cn/xwzx/gnsz/gdxw/202301/18/t20230118_38353400.shtml

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。研究中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。**

在开放标签、非对照临床研究中，不考虑因果关系评估，报告少于1%的不良事件包括：贫血、白细胞增多、紫绀、低血糖、视网膜疾病、支气管炎、呼吸功能不全、红斑疹等。

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。

国外不良反应监测

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。2022年度的定期安全性更新报告显示，估计共135名患者暴露于本品（11,624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。经检索，**未发现各国家5年内发布的有关本产品安全性警告、黑框警告、撤市信息等。**

我国不良反应监测

自国内上市以来，我司主动监测患者不良反应情况。截至2023年7月初，共收到一名患者的不良反应报告，该患者在用药的第一个月内，出现三次支气管炎，并且嘴角出现红疹，该不良反应收录在说明书内。患者经对症治疗后，情况好转，之后未出现支气管炎情况及嘴角红疹。

尼替西农是国内外指南推荐用于治疗酪氨酸血症 I 型(HT-1)的一线药物和首选治疗方案。

指南/共识推荐：

地区	指南名称	年份	推荐意见
中国	《罕见病诊疗指南（2019年版）》	2019年	一旦诊断酪氨酸血症 I 型(HT-1)，应尽快开始NTBC（尼替西农）治疗”。
美国和加拿大	《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》	2017年	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。**

据真实世界研究数据

据欧洲一项跨度15年的多中心研究，该研究共纳入315例患者，中位治疗时间11.2年(范围0.7~28.4年)；尼替西农的累积暴露量为3172.7患者年。结果提示**尼替西农长期治疗耐受性好，大多数患者在治疗过程中临床状况总体良好**，仅4%(12/315)的患者最终接受肝移植治疗或因治疗无效死亡，1%(4/315)的患者发生肝细胞癌。肝、肾、眼、血液系统的不良事件发生率很低。^[1]

注册分类：化学药品5.2类

创新点

- 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(HT-1)的**唯一有效药物**。
 - 2018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。
 - 2019年纳入《**第一批鼓励仿制药目录**》，尼替西农位列在第1位，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，可抑制酪氨酸血症 I 型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**。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，可显著提高酪氨酸血症 I 型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，为中国酪氨酸血症 I 型患儿带来了生的希望。**

所治疗疾病对公共健康的影响：酪氨酸血症 I 型是**儿童高度致死性疾病**。在尼替西农上市批准前，**患儿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**酪氨酸血症 I 型患者的**存活率和生命质量**。

符合“保基本”原则：尼替西农是目前治疗酪氨酸血症 I 型**唯一有效药物**，填补国内临床药物空白，挽救中国酪氨酸血症 I 型患者生命，具有重要临床和社会意义。**我国年发病患者总数少**，按2022年出生人口956万人计算，年发病患者总数**约17人**（按大陆地区新生儿患病率1/558,547），**对医保基金影响小**。自我司尼替西农胶囊2021年6月上市以来，**两年间共13名**确诊患儿的家长联系到我司，由于家庭经济原因，**仅8名**患儿接受了尼替西农胶囊治疗。若本品能列入医保目录将**有效保障**酪氨酸血症 I 型患者**急切用药需求**。

弥补目录短板：2018年酪氨酸血症 I 型纳入《**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**，治疗成人和儿童酪氨酸血症 I 型（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**。基于患者误诊率极低以及需对患者进行严格跟踪，**临床滥用风险低**。

- 尼替西农胶囊属于**罕见病用药**，将本品**纳入医保目录**，体现了党和国家对罕见病患者**这部分少数和弱势人群**的**关爱和呵护**。将罕见病用药纳入医保，本身就是医保在**公平性方面**的最佳体现。
- 酪氨酸血症 I 型是**高度致死性疾病**，没有机会获得尼替西农胶囊治疗的**急性型患儿将会在出生后半年内甚至 2-3 月内死亡**。
- 而尼替西农胶囊是**挽救**酪氨酸血症 I 型患者**生命唯一有效药物**，患儿确诊后服用尼替西农胶囊，可以和其他健康孩子一样**长大成人**。比起只能延长患者几个月生命的其他众多癌症用药，尼替西农胶囊是一个非常**有意义有价值的救命药**，这也是体现**公平性用药**方面的典范之一！
- 自尼替西农获批上市21年以来，跟踪到国外确诊后立即服用尼替西农治疗的患者，目前已经健康成长至23岁。
- 公平建立于生命的平等，中国酪氨酸血症 I 型患儿**从无药可用到有药却用不起**，期待纳入国家医保为酪氨酸血症 I 型患儿带来**公平的生存机会**！