

# 盐酸曲恩汀胶囊

**罕见病用药**，提高肝豆状核变性患者用药可及性  
**第三批鼓励研发申报儿童药**，提升儿童用药保障  
**填补医保目录空白**，为青霉胺不耐受患者带来用药保障



珠海津之敦医药科技

# 目录

---

01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

## 1 基本信息

# 盐酸曲恩汀胶囊是罕见病药物，用于治疗肝豆状核变性病

通用名	盐酸曲恩汀胶囊		
注册规格	250mg（以盐酸曲恩汀计）		
适应症	用于治疗青霉胺不耐受的肝豆状核变性。		
用法用量	口服。本品推荐的初始剂量，成人为750~1250mg/天，儿童为500~750mg/天，每天分2~4次给药。最大剂量成人为2000mg/天，12岁以下儿童1500mg/天。		
中国获批时间	2024年6月28日	目前大陆地区同通用名药品上市情况	无， <b>独家</b>
全球首次上市时间及国家/地区	美国，1985年10月	是否为OTC药品	否

## 疾病基本情况

- ◆ **肝豆状核变性病**（又称Wilson病，WD）是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍所引起的全身性疾病，被纳入《**第一批罕见病目录**》<sup>1</sup>。
- ◆ 肝豆状核变性病是一种典型的**儿童和青少年疾病**，5~35岁多发，全球患病率约0.25/10 000~4/10 000，**我国预估患病率为0.587/10 000**。考虑到一些无症状患者没有临床表现和生化指标异常，推测实际患病率可能更高。<sup>2</sup>
- ◆ 本病是ATP7B 基因突变导致体内**铜离子转运及排泄障碍**，铜在肝脏、神经系统等脏器蓄积，出现一系列临床表现。如果不治疗，疾病发展可致命；如果早期诊断和治疗，患者可有正常的生活和寿命。因此，该病**早诊断、早治疗、终身治疗**是与患者预后相关的重要因素。

## 1 基本信息

# 对于不耐受青霉胺的WD患者，目前国内还缺少有效替代药物

### 现有药物尚不能满足临床需求<sup>1</sup>

- ◆ 肝豆状核变性的药物治疗目的是减少体内蓄积的铜，维持体内铜代谢平衡。我国现有治疗肝豆状核变性病的药物主要有锌剂、D-青霉胺、二巯类药物等，但各自有其局限性。
- ◆ **D-青霉胺**：有大约**20%的不耐受率**；**不良反应较高且较为严重**，约**30%的患者因不良反应停药**，其中最严重的不良反应是免疫系统性红斑狼疮和免疫复合物性肾炎；**神经系统症状加重的风险**较高。
- ◆ **锌剂**：**降铜作用相当缓慢**，只能作为维持治疗手段配合螯合剂使用。
- ◆ **二巯类**：**驱铜效果较弱**，若要达到相同的驱铜效果，不良反应会比青霉胺更高。**不能完全替代青霉胺，只能交替使用**。在欧美指南中均无推荐，目前在国际几乎无临床应用。



### 曲恩汀可填补青霉胺不耐受的用药空白

- ◆ 对于不耐受青霉胺的WD患者，目前医保目录内还缺少有效的替代药物。而**曲恩汀是国际公认的理想替代药物**，在欧美国家已取代D-青霉胺成为治疗WD的首选药<sup>1</sup>。
- ◆ **曲恩汀耐受性优于D-青霉胺，D-青霉胺不耐受的大部分症状可在改用曲恩汀后得到缓解或解除。**

### 建议参照物：无

- ◆ **医保目录内的药品均无“治疗青霉胺不耐受的肝豆状核变性”适应症**

# 曲恩汀在国际上市应用多年，安全性得到充分验证

### 欧美上市前及真实世界研究： 安全性良好，不良反应发生率极低

- ◆ Syprine® (美国) 上市前研究<sup>3-5</sup>：41例患者除铁缺乏外，未发现其他不良反应。
- ◆ Syprine® (美国) 上市后研究<sup>6</sup>：未出现不良事件，严重不良事件和其他不良事件发生率均为0%。
- ◆ Cufence® (欧盟) 上市临床试验<sup>7-8</sup>：与曲恩汀相关的不良事件发生率低，最常见的不良反应为胃肠道症状、肌肉骨骼和结缔组织症状。在儿童患者中也具有良好耐受性。

### 安全性优于青霉胺 尤其是在儿童患者中安全性良好

- ◆ 青霉胺不良反应较多，约30%的患者因不良反应停药<sup>1</sup>，有类似青霉素的过敏反应，青霉素皮试阴性方可使用。本品耐受性良好，不良反应少于青霉胺，无青霉素过敏担忧。
- ◆ 与青霉胺相比，曲恩汀的早发性超敏反应较少<sup>9</sup>。
- ◆ 最新研究显示<sup>10</sup>：曲恩汀在儿童患者中的“神经症状异常恶化”发生率低于青霉胺。

### 国外上市多年来未收到任何安全性警告

- ◆ 盐酸曲恩汀胶囊1985年在美国上市，2017年在欧盟上市，上市多年来未收到各国家或药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息，安全性良好。

### 3 有效性

## 曲恩汀在国际上市应用多年，有效性得到充分验证

#### FDA审评结论<sup>3</sup>：盐酸曲恩汀对于儿童和成年 Wilson 病患者均有效，可阻止病情的快速进展

- ◆ Syprine<sup>®</sup>(美国) 被FDA批准是基于两项单独的研究<sup>4-5</sup>：  
**41 例患者中有 34 例得到改善，4 例临床总体反应无变化，2 例失去随访，1 例表现为临床情况恶化。**
- ◆ 其中Scheinberg 的研究<sup>5</sup>以非治疗组为对照，**曲恩汀治疗组在实验室指标、神经症状、生存时间等方面表现出显著优势**。盐酸曲恩汀治疗组的所有患者均在数据截止日期仍生存（平均治疗时间 4.1 年）；而在未治疗组患者中（平均无治疗时间 2.7 年），12 例中有 9 例死于肝病。

#### 欧盟注册研究<sup>7-8</sup>：曲恩汀在大多数患者中对肝以及神经系统症状有改善，且耐受性良好

- ◆ UNV-TRI-002 研究是Cufence<sup>®</sup>（欧洲）开展的欧盟注册研究，评估曲恩汀用于撤出 D-青霉胺的威尔逊病患者的螯合治疗长期结果，共纳入77例患者。
- ◆ 肝症状：**将近一半的患者（49%）肝病症状得到改善**，其中17 例（22.1%）患者改善至正常。
- ◆ 神经症状：**15%的患者神经症状得到改善**，其中2例（2.6%）患者改善至正常。

#### 最新随机对照试验：曲恩汀的疗效非劣于青霉胺，且对于Wilson病患者具有良好耐受性<sup>11</sup>

- ◆ 53 例患者被随机分配（27 例为青霉胺组，26 例为曲恩汀组）。
- ◆ 24周后，青霉胺组和曲恩汀组的血清NCC（血清游离铜）平均差异为-9.1  $\mu\text{g/L}$ （95%CI [-24.2,6.1]，95%CI的下限在定义的非劣效性范围内。
- ◆ 48周后，曲恩汀在NCC方面仍然不劣于青霉胺（平均差NCC -15.5  $\mu\text{g/L}$  [95%CI -34.5,3.6]）
- ◆ 青霉胺与3起严重不良反应相关，而恩曲汀未报告严重不良反应。

发布单位	指南名称	推荐内容
中华医学会	中国肝豆状核变性诊疗指南 (2022版)	曲恩汀在欧美国家已取代D-青霉胺成为治疗WD的首选药。可用于各型WD患者，特别是有神经精神症状的WD患者，以及对D-青霉胺过敏或不耐受的患者。
国家卫健委	罕见病诊疗指南 (2019版)	曲恩汀：常作为青霉胺不耐受的二线用药。 副作用：相对青霉胺较少。
欧洲肝脏研究协会 (EASL)	Wilson 病临床实践指南 (2012)	曲恩汀是治疗 Wilson 病的有效方法。曲恩汀虽然研发用于对青霉胺不耐受的患者，但也已证明可以用于患有活动性失偿期肝病初始治疗。整体来说，当 D-青霉胺换用曲恩汀时，由 D-青霉胺引起的不良反应会消退，并且在长期使用曲恩汀治疗期间不会复发。
美国肝病研究协会 (AASLD)	Wilson 病诊治指南 (2008)	曲恩汀是治疗WD的有效药物，尤其适用于对青霉胺不耐受或具有表明潜在不耐受的临床特征（任何类型的肾病病史、导致严重血小板减少的充血性脾肿大、自身免疫倾向）的患者。一般而言，当曲恩汀替代青霉胺时，青霉胺引起的不良反应会消退，并且在长期使用曲恩汀治疗期间不会复发。
欧洲儿童胃肠病、肝病和营养学会肝病委员会	儿童 Wilson 疾病立场声明 (2018)	当D-青霉胺出现血液学毒性的时候需要立即停用，并改用曲恩汀。当青霉胺相关不良事件发生时，应暂停用药，并根据肝病的严重程度改用曲恩汀。

罕见病用药<sup>1</sup>

## 第一批罕见病目录

序号	中文名称	英文名称
37	肝豆状核变性	Hepatolenticular Degeneration(Wilson Disease)

- ◆ 曲恩汀有优异的驱铜疗效，同时安全性优于青霉胺。
- ◆ 特别是对于有肝病症状和神经症状的患者，曲恩汀的疗效优异，获得众多指南推荐。
- ◆ 在欧美国家已取代青霉胺成为肝豆状核变性病的一线治疗药物。

鼓励研发申报儿童药品<sup>12</sup>

## 第三批鼓励研发申报儿童药品清单

序号	药品通用名	剂型	规格
25	盐酸曲恩汀	胶囊剂	250mg

纳入CDE优先审评审批<sup>13</sup>

## 优先审评公示详细信息

受理号	JYHS2300011	药品名称	盐酸曲恩汀胶囊
剂型	胶囊剂	规格	250mg (以C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> ·2HCl计)
申请人	珠海津之敦医药科技有限公司	申请日期	2023-03-31



# 填补医保目录内肝豆状核变性患者二线治疗药物空白



### 公共健康影响显著，为罕见病患者、儿童患者带来用药保障

- 本品为**罕见病治疗用药、儿童用药**，可为青霉胺不耐受的肝豆状核变性患者带来用药保障，填补临床用药空白。



### 填补医保目录空白

- 目前**医保目录内尚无“治疗青霉胺不耐受的肝豆状核变性”适应症的药物**，纳入本品可填补医保目录空白，为罕见病患者、儿童患者带来用药保障，提高其医疗保障水平。



### 临床管理难度低

- 本品用于对青霉胺不耐受的肝豆状核变性病，适应症范围及使用人群精准，无临床滥用和超说明书使用风险。
- 口服，给药便利，副作用较低且可控，临床用药管理方便。



### 符合医保“保基本”原则

- 本品为罕见病用药，全国患者人数约8万人，患者基数小；且本品为二线用药，使用本品的患者人群也少。因此本品对医保基金影响小。
- 本品国内定价远低于国际价格，且愿诚意降价纳入医保，提高患者的用药公平性和可及性。

提高**肝豆状核变性患者**的医疗保障，  
恳请支持**盐酸曲恩汀胶囊**纳入医保！

谢谢！



## 参考文献

1. 卫生健康委 科技部 工业和信息化部 药监局 中医药局关于公布第一批罕见病目录的通知.  
[https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content\\_5338244.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm)
2. 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组.肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志, 2022, 30(1):12.
3. FDA. Syprine®盐酸曲恩汀胶囊 (250mg) 审评报告. 1985.11.8.
4. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride.Lancet. 1982 Mar 20;1(8273):643-7
5. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):209-13
6. Ala A, Aliu E, Schilsky M L. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease[J]. Digestive diseases and sciences, 2015, 60: 1433-1439.
7. EMA. Cufence - Assessment Report. EMA/330602/2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cufence>
8. Weiss KH, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease.Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):1028-35.e1-2.
9. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease[J]. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2018, 8.
10. Kerkar N, Rana A. Wilson disease in children[J]. Clinics in Liver Disease, 2022, 26(3): 473-488.
11. Schilsky M L, Czlonkowska A, Zuin M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(12): 1092-1102.
12. 关于印发第三批鼓励研发申报儿童药品清单的通知(国卫办药政函〔2019〕642号) . [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content\\_5453049.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content_5453049.htm)
13. 国家药品监督管理局药品审评中心: 纳入优先评审品种, 名单.<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/b40868b5e21c038a6aa8b4319d21b07d>
14. 美国VA (美国退伍军人医疗体系) 医保药品.<https://www.vendorportal.ecms.va.gov/NAC/Pharma/List?cboContractNumbers=&cboContractorNames=&txtCriteria1=TRIENTINE+HCL+250MG+CAP+%3A%3A+TRIENTINE+HCL+250MG+CAP&TxtNDC=&txtPackage=&cboVAClass=&Sort=1&search=%E6%90%9C%E7%B4%A2>
15. 法国公共药品数据库.<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65919229>
16. 台湾健保署.<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S02>