

2024年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称：_____盐酸曲恩汀片_____

企业名称：_____欧瑞兰医药（上海）有限
公司_____

申报信息

申报时间	2024-07-12 17:51:27	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024年6月30日(含，下同)期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》《第四批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	盐酸曲恩汀片	医保药品分类与代码	XA16AXQ181A001010185290
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化药5.1		
核心专利类型1	三亚乙基四胺四盐酸盐的新晶型(1)	核心专利权期限届满日1	2039-05
核心专利类型2	三亚乙基四胺四盐酸盐的新晶型(2)	核心专利权期限届满日2	2039-05
核心专利类型1	三亚乙基四胺四盐酸盐的新晶型(1)	核心专利权期限届满日1	2039-05
核心专利类型2	三亚乙基四胺四盐酸盐的新晶型(2)	核心专利权期限届满日2	2039-05
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	150mg		
上市许可持有人(授权企业)	Orphalan		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗青霉胺不耐受的≥5岁儿童及成人的肝豆状核变性		
说明书用法用量	起始剂量通常为剂量范围内的最低剂量，随后根据患者临床反应调整剂量。成人推荐剂量为每天450~975mg(3~6.5片薄膜衣片)，分2~4次口服；儿童的起始剂量低于成人，具体取决于年龄和体重。剂量一般为每天225~600mg(1.5~4片薄膜衣片)，分2~4次服用。		
所治疗疾病基本情况	肝豆状核变性(威尔逊病)是ATP7B基因突变导致体内铜蓄积过多的罕见病，已纳入国家第一批罕见病目录。该病神经症状包括震颤、肌肉僵硬、语言困难、焦虑及视听幻觉等，进而致残；肝脏症状包括呕吐、无力、腹水等。我国患病率约0.587/万人，漏诊误诊率高，仅2.5万例患者在接受治疗，其中10~30%青霉胺不耐受。未经治疗或肝移植导致的急性肝衰竭死亡率高达95%。若长期规范治疗，大多患者可延缓甚至避免并发症		
中国大陆首次上市时间	2023-12	注册证号/批准文号	国药准字HJ20230149
该通用名全球首个上市国家/地区	欧盟	该通用名全球首次上市时间	2017-09
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	对于本品获批的适应症“青霉胺不耐受的肝豆状核变性”，我国暂无铜螯合剂可用。已有的铜螯合剂均不是针对青霉胺不耐受患者：1.青霉胺片，1995年上市，2009年纳入常规甲类；2.二巯丁二酸胶囊，1994年上市(仅在中国获批)，2009年纳入常规甲类；3.二巯丙磺钠注射液，中国指南推荐的超说明书使用药物，全球均未获批。综上，该适应症上我国近三十年无创新药，现有药品上市时间很早，缺乏可证实疗效和安全性的真实临床证据。相对于现有药品，本品具		

有多方面优势：1.唯一开展全球多中心RCT研究的威尔逊病治疗药物，并发表高质量文献于《柳叶刀—胃肠病学与肝脏病学》（影响因子35.7），研究结果有力支持本品具有确切的疗效和安全性优势；2.已在全球超35个国家上市使用，疗效得到临床广泛认可，真实世界长期随访研究显示曲恩汀长期疗效优于其他螯合剂；3.本品已得到国内外权威指南一致推荐用于威尔逊病初始治疗及维持治疗；4.现有螯合剂均为单一作用机制，本品具有双重作用机制，既可以螯合铜离子，又可阻断肠道对铜的吸收。

企业承诺书

↓ 下载文件

企业承诺书及上市许可持有人授权书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件

盐酸曲恩汀片最新版法定说明书.pdf

所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传

↓ 下载文件

四盐酸曲恩汀片药品注册证书.pdf

申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）

↓ 下载文件

四盐酸曲恩汀片PPT1.pptx

申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将同其他信息一同向社会公示

↓ 下载文件

四盐酸曲恩汀片PPT2.pptx

参照药品信息

说明：

- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
- 中成药：一律填写日均费用。
- 西药：（1）慢性病用药，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。（3）肿瘤、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
 - ① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - ② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额 (元)
无参照	-	-	-	-	-	-	-

参照药品选择理由：对于本品适应症，我国暂无铜螯合剂获批，本品填补了青霉胺不耐受患者治疗空白，无参照药品。临床妥协使用的二巯丁二酸疗效不佳，需住院与注射用二巯丙磺酸钠（未获批）联用，且二者均非国际认可的标准治疗方案

其他情况请说明：-

二、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	青霉胺
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	四盐酸曲恩汀是目前唯一拥有III期RCT研究证据的威尔逊病药物。主要终点指标非铜蓝蛋白结合铜水平显示，48周研究时限内，两组血清非铜蓝蛋白结合铜的组间差距及95% CI的下限值均未达到预先设定的非劣边界值(-50µg/L)，证实四盐

	<p>酸曲恩汀的疗效与青霉胺相当。次要终点指标24h尿铜显示，48周研究时限内，相较于青霉胺，接受四盐酸曲恩汀的患者平均24h尿铜排泄量较低，证实其症状得到改善</p>
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<p>↓ 下载文件 III期RCT临床试验CHELATE研究.pdf</p>
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	二盐酸曲恩汀
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	<p>自1970年起四盐酸曲恩汀作为医院制剂在法国使用。一项法国回顾性队列研究显示，四盐酸曲恩汀组患者平均持续治疗时间（DoT）达12.6年，12.6年内患者神经或肝脏症状恶化率均为0%；二盐酸曲恩汀组患者DoT为7.6年，7.6年内肝脏症状恶化率为4.55%，神经症状恶化率为2.27%。上述研究显示出四盐酸曲恩汀相较于二盐酸曲恩汀在症状控制率方面更优。此外在依从性方面，四盐酸曲恩汀亦优于二盐酸曲恩汀</p>
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<p>↓ 下载文件 四盐酸曲恩汀和二盐酸曲恩汀的疗效和安全性回顾性队列研究.pdf</p>
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	-
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	文件为递交给CDE的临床综述研究报告
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<p>↓ 下载文件 产品临床研究综述.pdf</p>
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	二盐酸曲恩汀
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	<p>在健康男性和女性受试者中，与参比制剂二盐酸曲恩汀相比，四盐酸曲恩汀以600 mg（游离碱）剂量单次给药后曲恩汀吸收速率（Cmax）和程度（AUC0-inf）更大（Cmax和AUC0.inf分别增加约68%和56%）。试验制剂和参比制剂之间曲恩汀的终末消除率（λz）和终末半衰期（t1/2）相似。</p>
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<p>↓ 下载文件 四盐酸曲恩汀Triumph研究.pdf</p>
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	青霉胺
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	<p>四盐酸曲恩汀是目前唯一拥有III期RCT研究证据的威尔逊病药物。主要终点指标非铜蓝蛋白结合铜水平显示，48周研究时限内，两组血清非铜蓝蛋白结合铜的组间差距及95% CI的下限值均未达到预先设定的非劣边界值(-50μg/L)，证实四盐酸曲恩汀的疗效与青霉胺相当。次要终点指标24h尿铜显示，48周研究时限内，相较于青霉胺，接受四盐酸曲恩汀的患者平均24h尿铜排泄量较低，证实其症状得到改善</p>

试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 III期RCT临床试验CHELATE研究.pdf
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	二盐酸曲恩汀
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	自1970年起四盐酸曲恩汀作为医院制剂在法国使用。一项法国回顾性队列研究显示，四盐酸曲恩汀组患者平均持续治疗时间（DoT）达12.6年，12.6年内患者神经或肝脏症状恶化率均为0%；二盐酸曲恩汀组患者DoT为7.6年，7.6年内肝脏症状恶化率为4.55%，神经症状恶化率为2.27%。上述研究显示出四盐酸曲恩汀相较于二盐酸曲恩汀在症状控制率方面更优。此外在依从性方面，四盐酸曲恩汀亦优于二盐酸曲恩汀
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 四盐酸曲恩汀和二盐酸曲恩汀的疗效和安全性回顾性队列研究.pdf
试验类型3	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	-
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	文件为递交给CDE的临床综述研究报告
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 产品临床研究综述.pdf
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	二盐酸曲恩汀
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	在健康男性和女性受试者中，与参比制剂二盐酸曲恩汀相比，四盐酸曲恩汀以600 mg（游离碱）剂量单次给药后曲恩汀吸收速率（C _{max} ）和程度（AUC _{0-inf} ）更大（C _{max} 和AUC _{0.inf} 分别增加约68%和56%）。试验制剂和参比制剂之间曲恩汀的终末消除率（λ _z ）和终末半衰期（t _{1/2} ）相似。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 四盐酸曲恩汀Triumph研究.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国肝豆状核变性诊治指南（2021年版）》：推荐曲恩汀用于有轻中、重度肝脏损害和神经精神症状的患者以及不能耐受青霉胺的患者。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 2021年中国肝豆状核变性诊治指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《肝豆状核变性诊疗指南（2022年版）》：WD确诊后即应开始抗铜治疗，并终生维持治疗【1级推荐；证据等级：A】。有症状者初始治疗应包括螯合剂【1级推荐；证据等级：A】；无症状或进入维持治疗的患者可用螯合剂或锌剂治疗【1级推荐；证据等级：B】。曲恩汀在欧美国家已取代青霉胺成为治疗WD的首选药。曲恩汀可用于各型WD患者，特别是有神经精神症状的患者，以及对青霉胺过敏或不耐受的患者。

<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2022年中国肝豆状核变性诊疗指南.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况3</p>	<p>《美国肝病研究学会威尔逊病实践指导（2022年）》：曲恩汀是威尔逊病的有效治疗药物，尤其对于青霉胺不耐受的患者。当曲恩汀代替青霉胺时，此前由青霉胺引起的不良反应会消退，并且不再复发。对于伴严重血小板减少或中性粒细胞减少并可能发生脾肿大的患者，曲恩汀是优选方案。伴失代偿性肝病的患者也能够使用曲恩汀。曲恩汀对儿童患者安全有效。四盐酸曲恩汀在室温下稳定，每日一次的给药方案安全有效，且能够提高服药依从性。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2022年美国肝病研究学会AASLD威尔逊病实践指导.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况4</p>	<p>《英国肝脏研究协会实践指南—威尔逊病的调查和管理（2022年）》：曲恩汀可用于对青霉胺不耐受或发生不良反应风险较高的儿童和成人患者【100%推荐；证据等级：中】。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2022年英国肝脏研究协会BASL威尔逊病实践指南.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况5</p>	<p>《欧洲肝脏研究协会临床实践指南—威尔逊病（2012年）》：有症状患者的初始治疗应使用螯合剂（青霉胺或曲恩汀），曲恩汀的耐受性优于青霉胺【强烈推荐；证据等级：中】。曲恩汀虽然被开发用于对青霉胺不耐受的患者，但已被证明可以作为有效的初始治疗，即使伴有失代偿性肝病的患者也能使用。一般而言，青霉胺引起的不良反应在换用曲恩汀时会消退，并且在曲恩汀长期治疗期间不会复发。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2012年欧洲肝脏研究协会EASL威尔逊病临床实践指南.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p>	<p>《中国肝豆状核变性诊治指南（2021年版）》：推荐曲恩汀用于有轻中、重度肝脏损害和神经精神症状的患者以及不能耐受青霉胺的患者。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2021年中国肝豆状核变性诊治指南.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p>	<p>《肝豆状核变性诊疗指南（2022年版）》：WD确诊后即应开始抗铜治疗，并终生维持治疗【1级推荐；证据等级：A】。有症状者初始治疗应包括螯合剂【1级推荐；证据等级：A】；无症状或进入维持治疗的患者可用螯合剂或锌剂治疗【1级推荐；证据等级：B】。曲恩汀在欧美国家已取代青霉胺成为治疗WD的首选药。曲恩汀可用于各型WD患者，特别是有神经精神症状的患者，以及对青霉胺过敏或不耐受的患者。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2022年中国肝豆状核变性诊疗指南.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况3</p>	<p>《美国肝病研究学会威尔逊病实践指导（2022年）》：曲恩汀是威尔逊病的有效治疗药物，尤其对于青霉胺不耐受的患者。当曲恩汀代替青霉胺时，此前由青霉胺引起的不良反应会消退，并且不再复发。对于伴严重血小板减少或中性粒细胞减少并可能发生脾肿大的患者，曲恩汀是优选方案。伴失代偿性肝病的患者也能够使用曲恩汀。曲恩汀对儿童患者安全有效。四盐酸曲恩汀在室温下稳定，每日一次的给药方案安全有效，且能够提高服药依从性。</p>
<p>临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）</p>	<p>↓ 下载文件 2022年美国肝病研究学会AASLD威尔逊病实践指导.pdf</p>

件)	
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《英国肝脏研究协会实践指南—威尔逊病的调查和管理（2022年）》：曲恩汀可用于对青霉胺不耐受或发生不良反应风险较高的儿童和成人患者【100%推荐；证据等级：中】。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 2022年英国肝脏研究协会BASL威尔逊病实践指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《欧洲肝脏研究协会临床实践指南—威尔逊病（2012年）》：有症状患者的初始治疗应使用螯合剂（青霉胺或曲恩汀），曲恩汀的耐受性优于青霉胺【强烈推荐；证据等级：中】。曲恩汀虽然被开发用于对青霉胺不耐受的患者，但已被证明可以作为有效的初始治疗，即使伴有失代偿性肝病的患者也能使用。一般而言，青霉胺引起的不良反应在换用曲恩汀时会消退，并且在曲恩汀长期治疗期间不会复发。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 2012年欧洲肝脏研究协会EASL威尔逊病临床实践指南.pdf

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	暂未收到《技术审评报告》
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 关于盐酸曲恩汀片未收到药品技术审评报告的说明.pdf
国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	暂未收到《技术审评报告》
《技术审评报告》原文（可节选）	↓ 下载文件 关于盐酸曲恩汀片未收到药品技术审评报告的说明.pdf

CHINA HEALTHCARE SECURITY

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	说明书记载的不良反应：曲恩汀给药后最常见的不良反应为恶心（发生率 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；偶见铁粒幼红细胞性贫血、皮疹、瘙痒症、红斑（发生率 $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）。用药禁忌：对活性成份或任何辅料过敏者禁用本品。注意事项和药物相互作用：曲恩汀是一种螯合剂，研究发现其可降低血清铁水平。缺铁性贫血患者可能需要补充铁剂，且铁剂用药时间应不同于曲恩汀给药时间。不建议曲恩汀和锌合并用药。具体内容详见说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	自2017年欧盟首次获批以来，全球无安全性警告、无黑框警告，所有研究未报告本品有严重不良事件，副作用小，耐受性良好
相关报导文献	↓ 下载文件 药品安全性结果.pdf

四、创新性信息

创新程度	本品是首个中国获批用于治疗威尔逊病的曲恩汀螯合剂，也是首个中国获批用于治疗青霉胺不耐受患者的铜螯合剂，被CDE授予优先审评，在美国获得了FDA孤儿药认定。本品是唯一一拥有III期RCT证据的威尔逊病治疗药物，临床疗效证据等级高。从作用机制来看，本品具有增加铜排泄以及抑制铜吸收的创新双重作用机制：传统螯合剂仅可通过形成稳定的复合物消除体内过量的铜，再通过尿液排泄，本品除此之外还可抑制患者肠道中对铜的吸收
创新性证明文件	↓ 下载文件 四盐酸曲恩汀具有排铜和抑制铜吸收的双重作用机制-中英文.pdf
应用创新	特殊人群：本品可用于 ≥ 5 岁儿童，满足儿童群体用药。储存便利性：本品无需冷藏，可在室温下储存，储存便利性强，降低贮存成本。给药方式：本品每日给药2-4次（可仅给药2次）且为小型片剂，大大提升患者用药依从性。相较于二巯

	丙磺酸钠（静脉注射），本品为口服，无需住院进行静脉注射；相较于其它口服药品：1）青霉胺每日4次，2）二巯丁二酸和二盐酸曲恩汀均为胶囊，每日给药3次。本品给药次数少，药丸负担小
应用创新证明文件	↓ 下载文件 三亚乙基四胺四盐酸盐的晶形及其医药用途.pdf
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	威尔逊病属于罕见病，发病年龄小，且多发于儿童及青少年。未经正规治疗的患者常面临严重的肝脏或神经症状，通常是致残或致命的；患者可能发展为失代偿性肝衰竭，并需要肝移植，其相关的发病率和费用非常高；未经治疗或肝移植的急性肝衰竭患者死亡率高达95%
符合“保基本”原则描述	整体治疗费用可控，符合“保基本”原则。可通过用药，减轻患者神经及肝脏功能恶化的风险，降低肝移植的风险，减轻患者住院以及后续额外治疗的经济负担，符合“保基本”原则
弥补目录短板描述	威尔逊病被列入《第一批罕见病目录》（目录编号：37）。目前，对于青霉胺不耐受的患者，国际指南中推荐的其他治疗并不可用；本品为首个在国内获批用于治疗不耐受青霉胺治疗的威尔逊病的铜螯合剂，弥补了该罕见病人群的治疗空白。此外，本品保障了儿童用药，为儿童患者提供更有效、安全、便利性的治疗选择
临床管理难度描述	说明书适应症明确，目标患者人群明确，诊疗标准清晰，临床路径较清楚。临床管理难度较小，无临床滥用或超说明书用药的风险。此外，本品为在室温下稳定的口服剂型，给药及使用便利，且无需住院治疗，本品作为单药治疗可改善患者依从性