

盐酸曲恩汀胶囊

治疗肝豆状核变性（威尔逊病），纳入《第一批罕见病目录》
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有限公司

目录

- 1 基本信息** 治疗肝豆状核变性（威尔逊病），**填补青霉胺不耐受的用药空白**
- 2 有效性** 有效性良好，**在欧美国家已取代青霉胺成为治疗肝豆状核变性的首选药**
- 3 安全性** **安全性优于青霉胺，可长期服用，尤其是在儿童患者中安全性良好**
- 4 创新性** **罕见病用药、第三批鼓励研发申报儿童药；纳入优先审评审批**
全新作用机制：促进铜排泄、抑制胃肠道铜吸收
- 5 公平性** **填补医保目录空白；提高罕见病患者、儿童患者用药可及性**

基本信息

罕见病治疗药物，肝豆状核变性被纳入《第一批罕见病目录》

通用名	盐酸曲恩汀胶囊		
注册规格	250mg（以盐酸曲恩汀计）		
注册分类	化学药品5.2类		
申报目录类别	基本医保目录		
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	2家
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**（又称威尔逊病，WD）是一种遗传性罕见病，被纳入《第一批罕见病目录》¹。
- ◆ 肝豆状核变性是一种典型的**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**。²
- ◆ 公众认知有限，漏诊及误诊高：目前中国约有8万例威尔逊病病例，仅25,000例患者正在接受治疗³。
- ◆ 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。若诊断较晚或未经治疗，可导致**肝脏疾病、中枢神经系统功能障碍、残疾甚至过早死亡**。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.关于公布第一批罕见病目录的通知（国卫医发〔2018〕10号）
2.中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. J.中华肝脏病杂志, 2022, 30(1):12.
3. 中华医学会神经病学分会神经遗传学组.[J]. 中华神经科杂志,2021,54(04):310-319;

基本信息

国内威尔逊病患者的用药现状急需与国际同步

- ◆ 青霉胺作为威尔逊病治疗的一线治疗药物：不良反应较高且较为严重，约30%的患者因不良反应停药¹；治疗初期约10%~50%患者出现神经系统症状恶化，神经系统症状加重的风险高；肾脏毒性常见，偶见急性肾功能衰竭。
- ◆ 对于青霉胺不耐受的患者，美国及欧盟均选用曲恩汀替代，国内的替代治疗药物尚不能满足临床需求。

治疗药品	作用机制	给药方式	威尔逊病适应症获批情况	临床未满足需求
二巯基丙磺酸钠 (DMPS)	金属螯合剂：促进铜排泄	静脉	中国及国际均未获批	需住院治疗；不良反应发生率高；在欧美指南中均无推荐，目前在国际几乎无临床应用。
二巯基丁二酸 (DMSA)	金属螯合剂：促进铜排泄	口服	中国已获批，国际未获批	驱铜效果弱，单用疗效不够；不能完全替代青霉胺，只能交替使用；在国际无临床应用
锌剂	抑制肠道对铜吸收	口服	已获批	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
曲恩汀	铜螯合剂，双重作用机制：促进铜排泄、抑制胃肠道铜吸收	口服	美国、欧盟、国内均已获批	国内刚刚上市，处于自费，患者经济负担重

青霉胺上市后唯一获批的铜螯合剂

全新作用机制
排铜效果优越

在欧美国家已取代青霉胺成为治疗威尔逊病的首选药

1. 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. J. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1):12.

参照药品建议：空白参照

- **填补空白**：曲恩汀是**唯一**获批用于青霉胺不耐受的铜螯合剂
- **全新作用机制**：曲恩汀作为铜螯合剂，**具有双重作用机制**，既可促进铜排泄、又能抑制胃肠道铜吸收；而其他螯合剂仅可促进铜排泄。
- **曲恩汀为国际主流药物**：对于不耐受青霉胺的威尔逊病患者，国内长期缺少有效的替代药物。而曲恩汀是国际公认的理想的替代药物，**在欧美国家已取代青霉胺成为治疗威尔逊病的首选药¹**。
- **疗效优**：曲恩汀耐受性优于青霉胺，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。

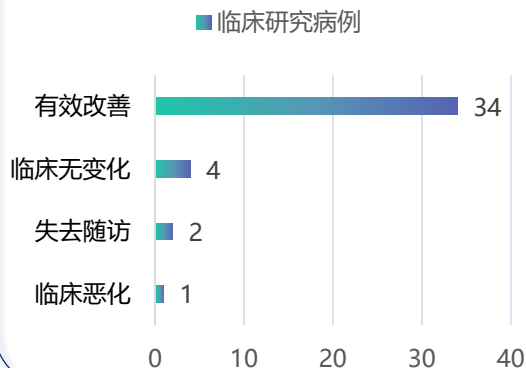
有效性

曲恩汀在国际上市应用多年，有效性得到充分验证

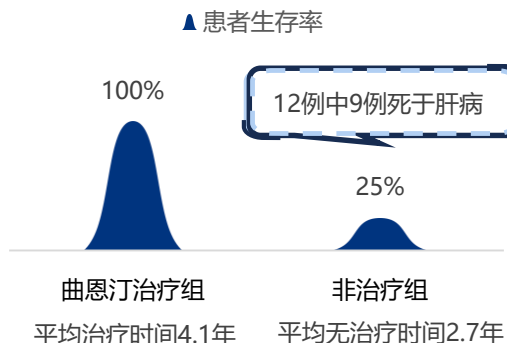
FDA审评结论¹：盐酸曲恩汀对于儿童和成年威尔逊病患者均有效，可阻止病情的快速进展

- ◆ Syprine®(美国) 被FDA批准是基于两项单独的研究²⁻³：

盐酸曲恩汀有效率达**83%**



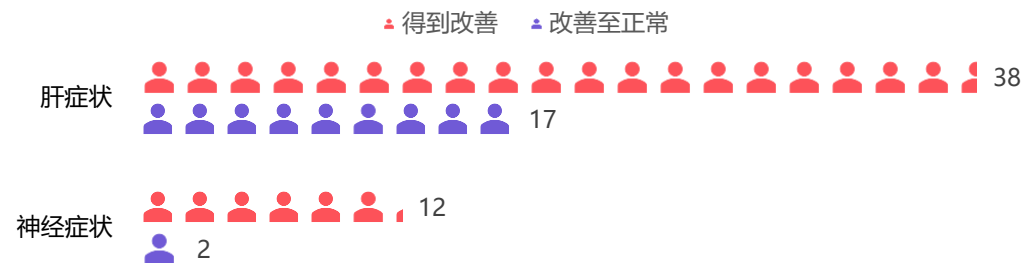
曲恩汀治疗组在实验室指标、生存时间等具有显著优势



欧盟注册研究⁴⁻⁵：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® (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整合治疗长期结果，共纳入77例患者。

49%患者肝症状改善，15%患者神经症状改善



最新随机对照试验：曲恩汀的疗效非劣于青霉胺，且对于威尔逊病患者具有良好耐受性⁶

- ◆ 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，而曲恩汀未报告严重不良反应。

1. FDA. Syprine®盐酸曲恩汀胶囊 (250mg) 审评报告. 1985.11.8.

2. Walshe J M. [J]. The Lancet, 1982, 319(8273): 643-647.

3. Scheinberg I H, et al. [J]. New England Journal of Medicine, 1987, 317(4): 209-213.

4. EMA. Cufence - Assessment Report. EMA/330602/2019.

5. Weiss K H, et al. [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013, 11(8): 1028-1035. e2.

6. Schilsky M L, et al. [J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(12): 1092-1102.

临床指南	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-青霉胺成为治疗威尔逊病的首选药。 ● 可用于各型威尔逊病患者，特别是有神经精神症状的威尔逊病患者，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。
 美国肝病研究协会-肝豆状核变性实践指导（2022 年）	● 曲恩汀是治疗肝豆状核变性的有效药物，尤其是对于D-青霉胺不耐受的患者。 ● 当使用曲恩汀作为青霉胺的替代治疗时，此前由青霉胺引起的不良反应会消退且不再复发。 ● 现有数据表明，曲恩汀对儿童威尔逊病患者是安全有效的。
 欧洲肝脏研究协会-肝豆状核变性临床实践指南（2025 年）	● 与青霉胺相比，曲恩汀的耐受性更好，停药次数更少，非常适合长期使用，推荐不耐受青霉胺的患者使用。
 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会肝病委员会共识-儿童肝豆状核变性（2018年）	● 曲恩汀是治疗青霉胺不耐受的肝豆状核变性儿童患者的有效螯合剂
 英国肝脏研究协会实践指南-肝豆状核变性的调查和管理（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肝豆状核变性患者

安全性

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¹⁻³：41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⁴：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⁵⁻⁶：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，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⁷。
- ◆ 最新研究显示⁸：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。

1. FDA. Syprine®盐酸曲恩汀胶囊（250mg）审评报告. 1985.11.8.

2. Walshe J M. [J]. The Lancet, 1982, 319(8273): 643-647.

3. Scheinberg I H, et al.. [J]. New England Journal of Medicine, 1987, 317(4): 209-213.

4. Ala A, et al.. [J]. Digestive diseases and sciences, 2015, 60: 1433-1439.

5. EMA. Cufence - Assessment Report. EMA/330602/2019.

6. Weiss K H, et al. [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013, 11(8): 1028-1035. e2.

7. Aggarwal A, et al. [J]. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2018, 8.

8. Kerkar N, et al.. [J]. Clinics in Liver Disease, 2022, 26(3): 473-488.

创新性

急临床所急，为罕见病患者、儿童患者带来更优用药选择

全新作用机制，填补空白

- **双重作用机制：**铜离子螯合剂，既可增加尿铜排泄、又可抑制胃肠道铜吸收。而其他金属螯合剂仅可促进铜排泄。
- **唯一获批用于治疗青霉胺不耐受威尔逊病的铜螯合剂。**

口服用药依从性高、儿童用药

- **口服用药，**每日服药2~4次，**无需住院治疗，提高患者依从性。**
- **适用于儿童，**临床中已将本品用于6岁儿童患者，安全性有效性均良好，无特殊不良反应报道。

罕见病用药

第一批罕见病目录

37	肝豆状核变性	Hepatolenticular Degeneration(Wilson Disease)
----	--------	---

鼓励研发申报儿童药品

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

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? H? ? N? ·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

公共健康影响显著

- 威尔逊病为**罕见病**，且**多发于儿童及青少年**。
- 若患者未经有效治疗，可导致严重肝脏或神经系统障碍，甚至**致残、致死**。我国威尔逊病患者中领取伤残证明的患者比例约27.84%；需要日常生活支持的患者约57%；约50%的患者未就业¹。
- 《“健康中国2030”规划纲要》提出 **“完善罕见病用药保障政策”**。

符合“保基本”原则

- 本品为罕见病用药，且为二线用药，患者人群少。因此本品对医保基金影响非常小。
- 整体治疗负担可控，通过用药可减轻患者神经及肝脏功能恶化的风险，**减轻患者后续额外治疗的经济负担，提高基金使用效率。**

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，提高**罕见病患者、儿童患者的用药保障**，提高其医疗保障水平。

临床易于管理

- 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。

恳请支持**盐酸曲恩汀胶囊**纳入医保！

提高**肝豆状核变性患者**的医疗保障！

谢谢！

