

# 地拉罗司颗粒 (文帝平®)

西藏奥斯必秀医药有限公司

# 目录

CONTENTS

- 01 基本信息
- 02 安全性
- 03 有效性
- 04 创新性
- 05 公平性

# 基本信息

**药品通用名称:** 地拉罗司颗粒

**药品商品名:** 文帝平®

**注册规格:** 180mg, 360mg

## 适应症:

- 用于治疗年龄大于2岁的  $\beta$ -地中海贫血患者因频繁输血（每月浓缩红细胞的给予量  $\geq 7$  mL/kg）所致慢性铁过载；对于其它输血依赖性疾病所致的铁过载，本品中国患者的安全有效性数据有限，建议遵医嘱使用。
- 也用于治疗10岁及10岁以上非输血依赖性地中海贫血综合征患者的慢性铁过载。

## 用法用量:

- 输血依赖性铁过载：推荐起始日剂量为 14 mg/kg。对于每月接受低于 7 mL/kg或超过 14 mL/kg 浓缩红细胞输注和需要维持体内铁平衡的患者可以考虑起始剂量分别为 7 mg/kg/天和 21 mg/kg/天。
- 非输血依赖性地中海贫血（NTDT）综合征：推荐的起始日剂量为7 mg/kg。
- 儿童患者的剂量推荐和成人患者一致。

## 配制:

- 地拉罗司颗粒可空腹服用或便餐时服用（脂肪含量少于7%，约250卡路里）。
- 或将全剂量地拉罗司颗粒铺在软性食物（如，酸奶或苹果泥）上后立即吃下。

**中国大陆首次上市时间:** 2024年6月

**目前大陆地区同通用名药品的上市情况:** 无

**全球首个上市国家/地区及上市时间:** 美国, 2017年5月18日

**是否为OTC药品:** 否

# 基本信息

**参照药品建议** 地拉罗司分散片（恩瑞格） 125mg

## 与参照药品相比优势

- 中国首个且唯一获批治疗铁过载的颗粒剂，儿童患者治疗依从性（适口性、服用便利性）更优，尤其**适用于幼儿期患者**。

**与参照药品相比不足** 无

## 疾病基本情况及未满足的治疗需求

- **地中海贫血（重型）已被纳入《第二批罕见病目录》**。地中海贫血是一种严重的可**致残、致死**的遗传性血液病；重型β-地贫患者通常在出生3-6个月后开始出现症状，若不加以治疗，患儿多于**5岁前死亡**<sup>[1]</sup>。非输血依赖性地贫也可进展为输血依赖性<sup>[1]</sup>。铁过载是地中海贫血的常见并发症，过多的铁沉积在心、肝、胰腺及下丘脑等组织器官，可导致组织细胞损伤和器官功能受损，甚至导致死亡<sup>[2]</sup>。
- 现有去铁治疗药物包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司，但仍有大量未满足的临床需求：①**药物可及性有待提高**，药物费用高和可选药物太少是重要原因<sup>[1]</sup>；②**用药依从性不足**，我国广西省百色市的调研显示，大部分患儿每周去铁剂使用频率和维持时间都是不正常的，还有41.08%的患儿不正常使用去铁剂<sup>[3]</sup>。

## 大陆地区发病率及年发病患者总数

- 目前我国中间型和重度地贫患者约有**30万**<sup>[1]</sup>，其中约**90%**为儿童<sup>[4]</sup>，需要输血和去铁治疗的重型地贫患者约**1.5万**<sup>[5]</sup>。
- 我国20岁以下β-地贫发病占比约97%，其中**0-5岁患儿占28.03%**<sup>[4]</sup>。

1. 北京天使妈妈慈善基金会, 北京师范大学中国公益研究院. 中国地中海贫血蓝皮书——中国地中海贫血防治调查报告(2020)[M].北京: 中国社会科学出版社, 2021

2. 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 572-574.

3. 潘廷将,等. 右江民族医学院学报, 2024, 46 (02): 215-220

4. Wang WD, et al. Blood Rev. 2023 Jul;60:101074

5. 乔静怡,等. 中国公共卫生, 2023, 39 (10): 1354-1358

## 去铁治疗依从性差严重缩短患者预期寿命 临床亟需能改善患者依从性的去铁药物优化剂型

- 一项纳入20项研究的系统综述<sup>[1]</sup>：铁螯合剂总体治疗依从率**20.93%-75.3%**，且**治疗依从性差与疗效差（铁蛋白水平高）存在显著相关关系。**
- 一项针对输血依赖性地贫患儿（平均12岁，其中2-6岁占12%）的铁螯合剂依从性研究<sup>[2]</sup>：去铁治疗（平均治疗时间5.97年）**依从性差，导致铁蛋白降幅不明显。**
- 一项纳入18项研究的系统综述<sup>[3]</sup>：与去铁治疗充分依从相比，依从性不足将**增加心脏病、糖尿病风险，预期无心脏病寿命和总寿命分别缩短至22.2岁和28岁。**



**欧洲血液学协会发布的《2021地中海国际联合会：输血依赖性地中海贫血管理指南》指出：铁螯合剂治疗的一个关键方面是优化患者依从性；相对于肠外螯合，口服螯合治疗获益更多<sup>[4]</sup>。**

1.Lee WJ, et al. Health Qual Life Outcomes. 2024 Feb 2;22(1):14

2.Tanphaichitr A, et al. Hemoglobin. 2014;38(5):345-50.

3.Delea TE, et al. Transfusion. 2007 Oct;47(10):1919-29

4.Farmakis D, et al. Hemasphere. 2022 Jul 29;6(8):e732

# 安全性

## 国内外不良反应发生情况：尚无颗粒剂的不良反应报告

**国内：**因地拉罗司颗粒于2024年6月获批，在国家不良反应监测系统中还没有相关数据。

**国外：**尚未查询到地拉罗司颗粒的不良反应监测报告。

## 药品说明书刊载的安全性信息

### 【安全性特性的总结】：大多为轻到中度，一般为一过性的

- 在输血依赖性铁过载患者进行的临床研究中应用地拉罗司长期治疗的成人和儿童患者中，最常见的副作用包括：26%的患者出现胃肠道功能紊乱（主要为恶心、呕吐、腹泻和腹痛），7%的患者出现皮疹。这些反应是剂量依赖性的，大多为轻到中度，一般为一过性的，而且大多数即使继续治疗也能缓解。

### 【黑框警告】：肾、肝功能衰竭和/或胃肠道出血

- 可能引起：肾损害，包括肾功能衰竭；肝损害，包括肝功能衰竭；胃肠道出血。
- 某些报告的病例中，上述反应有可能是致命性的。上述反应较常见于高龄、高危骨髓增生异常综合征（MDS）、基础肾损害或肝损害或血小板计数低（ $< 50 \times 10^9/L$ ）的患者。

## 与目录内同类药品相比，地拉罗司用于儿童治疗的安全性更好

### 指南或说明书中记载的需要关注的不良反应事件<sup>[1-5]</sup>

	地拉罗司	去铁胺	去铁酮
生长发育迟缓/ 骨不良事件		√	
粒细胞减少			√
大关节疼痛			√
视力减退		√	√
听力减退	√	√	√
皮肤反应/ 过敏		√	
ALT升高/ 胃肠道反应	√		√
肌酐升高	√		

### 指南或说明书中记载的用药年龄限制<sup>[1-5]</sup>

	地拉罗司	去铁胺	去铁酮
0-2岁		√	
2-6岁*	√	√	
> 6岁	√	√	√

\*铁过载诊断与治疗的中国专家共识（2011）：

铁螯合剂治疗方案：**2岁以上**患儿如诊断铁过载，应开始去铁治疗，治疗目标为维持SF < 1000μg/L<sup>[7]</sup>

## 地拉罗司颗粒安全性与分散片和片剂相当

- 黑框警告与安全性特征总结内容，与分散片和片剂说明书一致<sup>[3-5]</sup>。
- 颗粒 vs 分散片头对头II期研究：两组总体不良事件发生率**相似**（90.9% vs 97.3%），均无死亡病例<sup>[6]</sup>。

1. 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 中华血液学杂志,2022,43(11):889-896.  
2. 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 中华血液学杂志,2018,39(9):705-708  
3. 地拉罗司颗粒说明书

4. 地拉罗司分散片说明书  
5. 地拉罗司片说明书  
6. Taher AT, et al. Haematologica. 2024 May 1;109(5):1413-1425  
7. 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 中华血液学杂志,2011,32(8):572-574.

# 有效性

国际高质量III期临床研究证实：地拉罗司疗效与目录内同类药品相当，且地拉罗司的儿童用药起始年龄低至2岁，满足更多重症地贫儿童患者用药需求

## 地拉罗司疗效与去铁胺相当

- $\beta$ -地贫患者（6岁以下占10%）多中心、随机III期研究：当基线肝铁浓度 $\geq 7\text{mg Fe/g}$ 时，地拉罗司（20 或 30 mg/kg）治疗成功率**非劣于**去铁胺（ $\geq 35\text{ mg/kg}$ ）<sup>[1]</sup>。

## 地拉罗司疗效与去铁酮相当

- 输血依赖性血红蛋白病儿童患者的多中心、随机开放性、III期、非劣效性研究DEEP-2：去铁酮的治疗成功率**非劣于**地拉罗司<sup>[2]</sup>。

## 地拉罗司颗粒有效性与分散片和片剂相当

- 颗粒 vs 分散片头对头II期研究显示，两组（初治患者中位年龄**2岁**）主要疗效终点（铁蛋白较基线变化）**无显著差异**（ $P=0.255$ ）<sup>[3]</sup>。



## 地拉罗司是国内外指南推荐的地中海贫血铁过载治疗药物，可用于儿童患者一线治疗

指南	学会/机构	推荐内容	推荐级别	儿童用药
铁过载诊断与治疗的中国专家共识 (2011)	中华医学会血液学分会 / 中国医师协会血液科医师分会	<ul style="list-style-type: none"> <li>对去铁胺依从性不好或不耐受的患者，如尚未达到严重铁过载，建议换用<b>地拉罗司</b>或去铁酮</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>适用于<b>2岁</b>以上的β地中海贫血患儿的慢性铁过载以及其他输血依赖性疾病所致铁过载患者，研究显示其<b>对儿童生长发育没有影响</b></li> </ul>
儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识 (2018)	广东省地中海贫血防治协会	<ul style="list-style-type: none"> <li>当LIC≥5 mg Fe/g或SF≥800 μg/L时应启动去铁治疗，治疗<b>首选地拉罗司</b>10 mg/ (kg·d) 起始</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>儿童年龄未明确说明</li> </ul>
中国输血依赖型β地中海贫血诊断与治疗指南 (2022年版)	中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>地拉罗司</b>可用于输血依赖型β地中海贫血患者的预防 (SF &lt; 2500 μg/L)、强化 (SF &gt; 2500 μg/L, 心脏T2 &gt; 20 ms)、挽救 (心脏T2 &lt; 20 ms, 无心衰) 治疗</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>适用于<b>2岁</b>以上的患儿</li> </ul>
地中海国际联合会：输血依赖性地中海贫血管理指南 (2021)	欧洲血液学协会	<ul style="list-style-type: none"> <li>去铁胺、去铁酮和<b>地拉罗司</b>均可有效降低全身铁负荷和LIC</li> </ul>	<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>儿童年龄未明确说明</li> </ul>

1.中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 中华血液学杂志,2011,32(8):572-574.

2.广东省地中海贫血防治协会,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 中国实用儿科杂志,2018,33(12):929-934.

3.中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中华血液学杂志,2022,43(11):889-896.

4.Farmakis D, et al. Hemasphere. 2022 Jul 29;6(8):e732

## 应用创新：地拉罗司颗粒是国内首个且唯一获批的治疗铁过载的颗粒剂型

1. 相比目录内同类药品，地拉罗司是**口服制剂**，且**每日仅需服用1次**，用药依从性大幅改善（表1）；
2. 地拉罗司颗粒 vs 分散片头对头II期研究：颗粒组总体依从性高于分散片组（**87.8%** vs 85.7%）；儿童（2-18岁）患者对颗粒组依从性和满意度更好，用药顾虑更少，适口性更好<sup>[5]</sup>，因此**更适合于儿科用药**；
3. 与分散片相比，地拉罗司颗粒在**药代动力学、配制**方面具有更多优势（表2）。

**表1 地拉罗司 vs 去铁胺/去铁酮剂型和用法**

组别	剂型	用法 <sup>[1-4]</sup>
地拉罗司 (DFX)	分散片 片剂 颗粒	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每日服用一次</li> </ul>
去铁胺 (DFO)	注射剂	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 需长时间缓慢静脉或皮下注射给药</li> <li>• 皮下注射部位首选腹部，且每天应更换腹部注射部位</li> </ul>
去铁酮 (DFP)	片剂 口服溶液	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每日分3次服用</li> </ul>

**表2 地拉罗司颗粒于分散片剂型比较**

组别	药代动力学	配制 <sup>[4,6]</sup>
颗粒	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 颗粒的生物利用度比地拉罗司分散片高<b>52%</b>。<b>因此本品服用剂量相比分散片减少30%即可达到同样生物等效。</b></li> <li>• 颗粒剂吸收速度更快</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>空腹服用或便餐时服用均可</b>（脂肪含量少于7%，约250卡路里）。</li> <li>• 可将全剂量地拉罗司颗粒铺在<b>软性食物</b>（如，酸奶或苹果泥）上后立即吃下。</li> </ul>
分散片		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品应当在<b>进餐前至少30分钟空腹服用</b>，每天一次。不能将药片嚼碎或整片吞下。</li> <li>• 通过搅拌将药片完全溶解在水、苹果汁或橙汁（100~200ml）中，直到得到均匀的混悬液后饮服，<b>残余药物必须再加入少量水、苹果汁或橙汁混匀后服入。</b></li> <li>• <b>不推荐溶于碳酸饮料或牛奶中</b>，因为会引起泡沫和延缓分散速度。</li> </ul>

1.中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 中华血液学杂志,2018,39(9):705-708

2.去铁酮片说明书

3.中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 中华血液学杂志,2022,43(11):889-896.

4.地拉罗司颗粒说明书

5. Taher AT, et al. Haematologica. 2024 May 1;109(5):1413-1425

6.地拉罗司分散片说明书

# 公平性

## 健康公平:

- **地中海贫血（重型）已被纳入我国《第二批罕见病目录》，我国中间型和重度地贫患者约有30万，现有需要输血和去铁治疗的重型地贫患者约1.5万。其中，幼儿期患者占比约20%-30%。重症地贫患者通常在幼儿期即出现症状，需要终身输血和去铁治疗，否则严重影响患者生长发育并危及生命。**

## 弥补药品目录短板:

- 本品填补目前医保目录内地拉罗司颗粒剂型的空白，满足患者用药需求。我国需要输血和去铁治疗的重型地中海贫血患者中，约有20%-30%处于幼儿期。应用颗粒剂型，患儿依从性和适口性更好。本品空腹和便餐时皆可服用，冲服和流体食物同服皆可。本品与分散片必须空腹服用以及反复多次冲服相比大大提高幼儿患者服药的便利性。

## 临床管理难度:

- 适应症明确，国内诊疗标准已明确，不存在临床滥用的情况；相比分散片或片剂，地拉罗司颗粒有效提高儿童患者服药的依从性与便利性。