

# 重组人凝血酶（泽普凝®）

- ✓ 国内唯一采用基因重组技术生产，可对血浆来源无临床确证类似品种更新换代
- ✓ 国内唯一疗效和安全性通过III期临床试验确证并批准上市的局部止血药物
- ✓ 国家科技重大专项，突破多项国际技术壁垒，保障短缺药物供应，具有重要战略价值

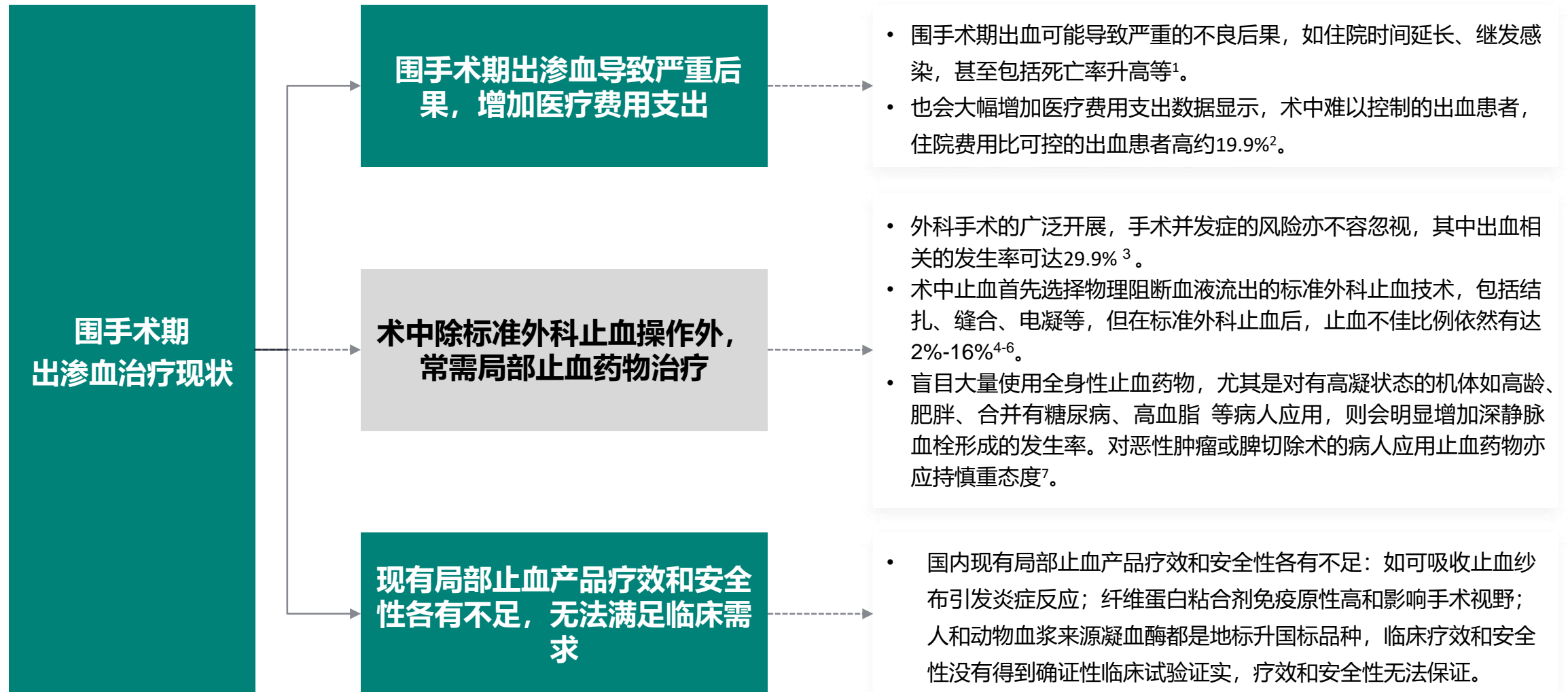
**申报单位：苏州泽璟生物制药股份有限公司**

## 1. 基本信息 (重组人凝血酶适应症及参照药建议)

通用名	重组人凝血酶
注册规格	5000 IU/支
说明书适应症	本品用于成人经标准外科止血技术（如缝合、结扎或电凝）控制出血无效或不可行，促进手术创面渗血或毛细血管和小静脉出血的止血
用法用量	仅用于出血组织的表面。本品用量取决于出血创面的大小、创面数量以及使用方法。 使用前每支用5mL无菌生理盐水溶解成1000 IU/mL的重组人凝血酶溶液
中国大陆首次上市时间	2023年12月26日
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	中国独家上市品种
全球首个上市国家/地区及上市时间	美国，2008年，Recothrom (Baxter) 中国未进口
是否为OTC药品	否

参照品建议：血浆来源凝血酶	
适应症	<p>人血浆来源凝血酶：局部止血药。辅助用于处理普通外科腹部切口，肝脏手术创面和扁桃腺手术创面的渗血，或遵医嘱使用本品</p> <p>动物血浆来源凝血酶：用于手术中不易结扎的小血管止血、消化道出血及外伤出血等</p>
主要活性成分	重组人凝血酶氨基酸序列与人血浆来源凝血酶相同，与动物血浆来源凝血酶的氨基酸序列存在差异

# 1. 基本信息 (疾病情况、治疗现状及未满足临床需求)



1. 李静, 孙国庆, 宣建伟. 尖吻蝮蛇血凝酶与氨基己酸氯化钠防治围手术期出血的有效性和经济性比较: 基于溯直医疗数据库的回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(7): 737-744.

2. Corral M, Ferko N, Hollmann S, Broder MS, Chang E. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: a retrospective analysis of the Premier Perspectives Database. Clinicoecon Outcomes Res. 2015;7:409-421.

3. Michael E Stokes, Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients [J]. Stokes et al. BMC Health Services Research 2011, 11:135

4. 王炳煌. 胰腺手术后创面渗血的处理[J]. 中国现代手术学杂志, 2004, 8(4):202-202.

5. 王继红, 许文英, 李永, 等. 凝血酶用于扁桃体术后创面渗血73例临床观察[J]. 沈阳部队医药, 1997, 10(6):1..

6. 中华医学会胸心血管外科学分会. 心脏大血管外科止血材料、药物及血液制品应用专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(9):513-535.

7. 蔡建强. 重大手术后应用止血药物与防止高凝栓塞的关系[J]. 中国实用外科杂志 2010 年2月 第30卷 第2期, 152.

# 1. 基本信息 (国内现有局部止血产品比较差异)

局部止血产品	疗效确切性	安全性	残留性	局部炎症反应	组织愈合影响	临床顺应性
人/动物血浆来源 凝血酶	无确证性临床研究	有传染病风险 有免疫原性风险	杂质蛋白残留	无	无	方便
纤维蛋白 粘合剂	无确证性临床研究	有传染病风险 有免疫原性风险	杂质蛋白残留	无	无	使用前需将2种成分 混合; 干燥创面使用; 影响手术视野
可吸收 止血纱布	确证性临床研究	有免疫原性风险	有	有	有	方便
明胶海绵	确证性临床研究	有免疫原性风险	有	有	有	影响手术视野
止血粉	确证性临床研究	有免疫原性风险	有	有	有	影响手术视野; 遇水之后容易堵塞
重组人凝血酶	确证性临床研究	无传染病风险 无免疫原性风险	无	无	无	方便

1. J Artif Organs . 2005;8(3):137-42

2. 李玉基, 史玉清. MAUDE数据库中速即纱不良事件报告分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5):312-314.

3. 郭偲, 刘宏, 周萌萌. 医用纤维蛋白粘合剂的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(17):4.

4. Cheng, Christine M et al. "A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis." Clinical therapeutics vol. 31,1 (2009): 32-41.

5. Voils, Stacy A. "Thrombin products: economic impact of immune-mediated coagulopathies and practical formulary considerations." Pharmacotherapy vol. 29,7 Pt 2 (2009): 18S-22S.

6. 各产品说明书

## 2. 安全性 (说明书收载信息及III期临床数据)

### • 药品说明书收载的安全性信息

重组人凝血酶在两项随机对照临床试验 (分别为III期临床试验和 I /II期临床试验) 中评价了安全性, 其中, 313例使用1000 IU/mL或2000 IU/mL剂量重组人凝血酶药物的受试者中, 3例 (1.0%) 发生过至少一次不良反应, 分别为: 纤维蛋白D-二聚体升高 (1例, 0.3%)、血乳酸脱氢酶升高 (1例, 0.3%)、恶心 (1例, 0.3%)。上述不良反应均为轻中度, 未发生重度及以上的不良反应。

### 治疗期间与研究药物相关的不良事件

	重组人凝血酶 (N=232)	对照组(N=116)
指标	例数(%)	例数(%)
治疗期间与研究药物相关的AE	3 (1.3%)	4 (3.4%)

### 抗药抗体检测

指标	重组人凝血酶 (N=232)		对照组(N=116)	
	例数	%	例数	%
基线检测阳性	27/222	12.2	11/111	9.9
用药后抗体阳性 (包括基线水平增强、抗体转阳)	0/222	0	3/111	0.0364

### 不良反应结果

- ✓ 药物相关的不良事件发生率: 重组人凝血酶组3例 (1.3%) vs. 对照组4例(3.4%)
- ✓ 未发生与研究药物相关的 $\geq 3$ 级不良事件
- ✓ 未发生与研究药物相关的死亡事件

### 免疫原性结果

- ✓ 无免疫增强ADA发生 (基线检测抗体为阳性的患者, 用药后抗体水平未发生进一步升高的情况)
- ✓ 无免疫诱导ADA发生 (基线检测抗体水平为阴性的患者, 用药后未发生抗体产生的情况)

**本品III期临床研究显示良好的安全性, 未出现局部炎症反应、免疫原性及相关副作用**

\* 安慰剂组有3例给药前ADA检测为阴性的受试者, 在给药后ADA检测结果为阳性, 滴度均为5 (MRD=5), 从给药前后样品原始的S/N (样品平均信号值/板的阴性质控) 来看, 并无很大的差异, 该3例受试者的血清转换有可能是由于样品信号在阈值附近产生波动所导致的

\* ADA: 抗药抗体

## 2. 安全性 (境外重组人凝血酶和动物源凝血酶的安全性信息)

### 重组人凝血酶 Recothrom (美国Baxter公司)

- ✓ 重组人凝血酶在国外III期临床研究中均无免疫增强或免疫诱导抗药抗体
  - ✓ 基线时便检测到了抗体存在的患者中：重组人凝血酶组的198例的3例患者中，有0例患者的抗体滴度在基线后增加
  - ✓ 基线时抗体检测为阴性的患者中：重组人凝血酶组的195例患者中，有3例（1.5%）患者用药后出现抗体（但这3例均不能中和天然人凝血酶抗体）

### 牛凝血酶THROMBIN-JMI<sup>2</sup> (美国KING制药公司)

- ✓ 基线时便检测到了抗体存在的患者中
  - ✓ 牛凝血酶组的10例患者中，有8例患者的抗体滴度在基线后增加。
- ✓ 基线时抗体检测为阴性的患者中：
  - ✓ 牛凝血酶组的190例患者中，有35例（18.4%）患者用药后出现抗体。
- ✓ FDA在1996年对牛凝血酶发布黑框警告提示“具有牛凝血酶制剂抗体的患者不应再暴露于这些产品”，这可能与抗牛凝血酶和/或因子V抗体形成有关，这些抗体可能与人因子V发生交叉反应，进而导致出血、血栓、超敏反应、凝血指标异常发生<sup>3</sup>

#### WARNING

#### 牛凝血酶FDA黑框警告 ⚠

The use of topical bovine thrombin preparations has occasionally been associated with abnormalities in hemostasis ranging from asymptomatic alterations in laboratory determinations, such as prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT), to severe bleeding or thrombosis which rarely have been fatal. These hemostatic effects appear to be related to the formation of antibodies against bovine thrombin and/or factor V which in some cases may cross react with human factor V, potentially resulting in factor V deficiency. Repeated clinical applications of topical bovine thrombin increase the likelihood that antibodies against thrombin and/or factor V may be formed. Consultation with an expert in coagulation disorders is recommended if a patient exhibits abnormal coagulation laboratory values, abnormal bleeding, or abnormal thrombosis following the use of topical thrombin. Any interventions should consider the immunologic basis of this condition. Patients with antibodies to bovine thrombin preparations should not be re-exposed to these products.

1. 泽普凝药理毒理研究 (审评资料)

2. William C Chapman, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. J Am Coll Surg, 2007, 205(2): 256-65.

3. THROMBIN-JMI说明书

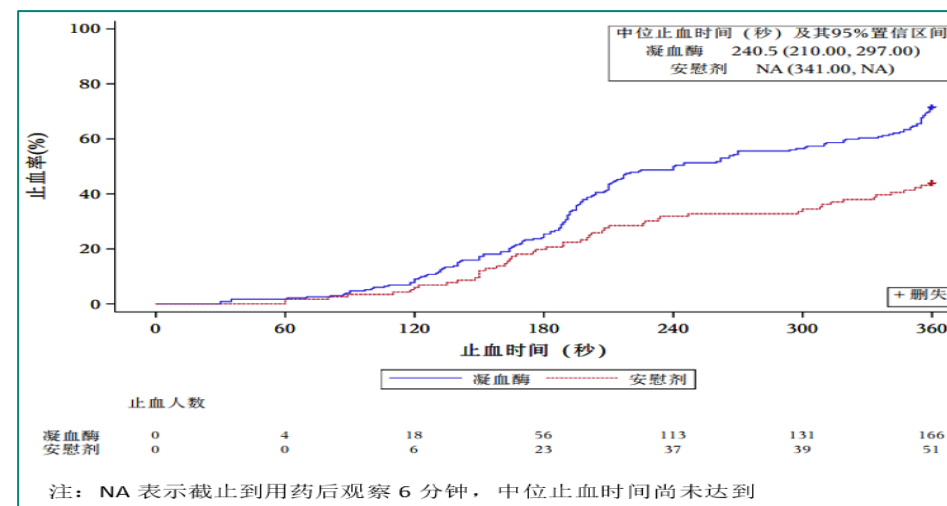
### 3. 有效性 (国内唯一通过III期临床试验确证并批准上市的局部止血药物)

III期临床研究显示：重组人凝血酶30秒起效、高效止血

可评价出血点完全止血率 (mITT)

	重组人凝血酶 (N=232)	对照组(N=116)
指标	可评价出血点完全止血率 (mITT)	
止血率及95% CI	71.6% (65.75%, 77.36%)	44.0% (34.93%, 53.00%)
校正分层因素后止血率差 (凝血酶-安慰剂)及其95% CI	27.6% (16.92%, 38.36%)	
p值	< 0.0001	

可评价出血点的止血时间曲线图 (mITT)



#### 疗效结果

- ✓ 重组人凝血酶相较于安慰剂表现出了显著的止血疗效 (71.6% vs. 44%)，止血率差为27.6% (95% CI [16.92%, 38.36%])，止血率差的95% CI下限达16.92%，超过预设的优效界值 (10%)；
- ✓ 分层COX比例风险模型分析结果显示：重组人凝血酶组可评价出血点的止血成功率是安慰剂组的2.036倍，且随着时间的延长，重组人凝血酶组止血成功率较安慰剂组的优势逐渐扩大。

III期临床研究，入组拟行肝脏楔形切除或解剖性切除（开腹或腹腔镜均可）患者。接受随机并使用研究药物的受试者共348例，按2:1分为重组人凝血酶+明胶海绵组和安慰剂组+明胶海绵，两组分别接受重组人凝血酶1000 IU/mL或安慰剂联合明胶海绵局部应用于出血部位，给予研究药物后，每30秒评价一次止血疗效，直至出血点完全止血或完成观察，记录止血观察时间

注：治疗组=重组人凝血酶+明胶海绵；对照组=安慰剂+明胶海绵

# 3. 有效性 (国内外指南及专家共识推荐)

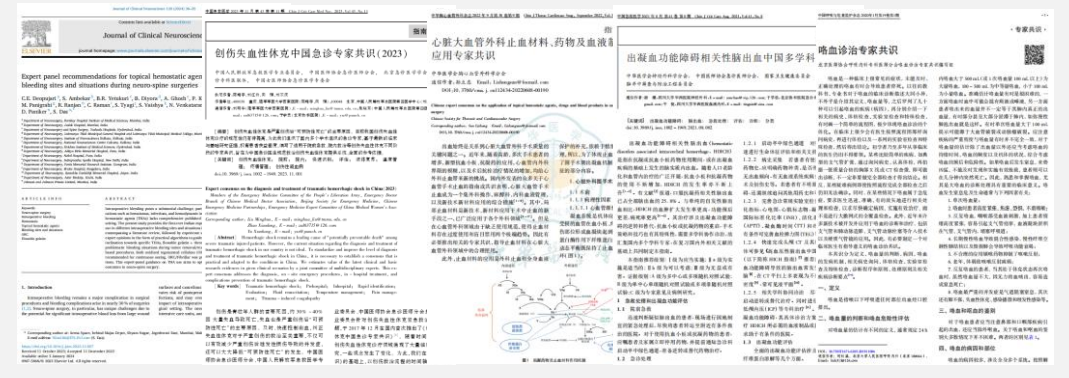
已被多部临床诊疗规范、指南或专家共识 (如神经外科、血管外科、急诊、心脏外科、呼吸等学科) 推荐

## 近五年诊疗规范&指南&专家共识描述:

- ✓ 2024年《重组人凝血酶临床应用指导原则》
- ✓ 2024年《专家建议：局部止血剂在神经脊柱手术中各种出血部位和情况下的应用》
- ✓ 2022年《IUA立场声明:血管外科围手术期药物及止血管理》
- ✓ 2023年《创伤失血性休克中国急诊专家共识》
- ✓ 2022年《心脏大血管外科止血材料、药物及血液制品应用专家共识》
- ✓ 2021年《出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南》
- ✓ 2020年《咯血诊治专家共识》



**2022年 IUA (国际血管联盟): 重组人凝血酶作为局部止血药推荐**





# 4. 创新性 (首次实现了我国凝血酶基因重组产品的重大技术突破)

## ■ 主要创新点

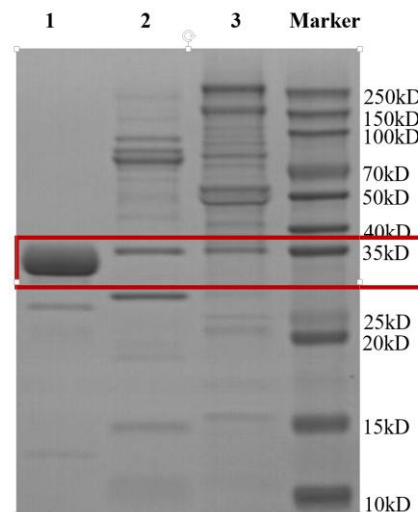
- ✓ 国内首家采用基因重组技术生产，首次实现大规模工业化生产的重组人凝血酶
- ✓ 生产技术和产品质量达到国际先进水平，填补了该领域我国空白现状
- ✓ 先进的制剂配方，可室温储存，方便运输及储存
- ✓ 重组人凝血酶在动物细胞内的高效表达载体和生产工艺已获得全球专利授权
- ✓ 本品为国内首家获批上市的境外已上市、境内未上市生物制品



### 重组人凝血酶质量标准显著优于人血浆来源凝血酶<sup>1</sup>

	重组人凝血酶 <sup>1</sup>	人血浆来源凝血酶 <sup>2</sup>
生物学比活性	2600 ~ 4000 IU/mg	不低于100 单位/mg
溶解性	复溶为1000 IU/mL后应为无色透明液体或略带乳光；复溶时间小于3分钟	溶解成500-1000单位/mL，复溶时间小于10分钟
反相HPLC纯度	≥92.0% 相关蛋白总和应≤8.0%	药典无要求 <10.0%
宿主蛋白残留	应≤0.010%	含90%以上的血浆蛋白质
宿主DNA残留	应≤15 pg/mg	药典无要求
磷酸三丁酯残留	应≤2.5 μg/mL	应10 μg/mL
存储温度	2 ~ 25°C	2 ~ 8°C

### 重组人凝血酶纯度显著优于市售动物血来源凝血酶<sup>2</sup>



样品名称 (非还原)	泳道	上样样品量
重组人凝血酶 泽璟 批号: 5120221102	Lane 1	5 μg
凝血酶冻干粉 市售1 批号: 230704-1	Lane 2	5 μg
凝血酶冻干粉 市售2 批号: 159231001	Lane 3	5 μg

从SDS-PAGE电泳图上可见，另两种畜血来源凝血酶杂蛋白较多，目的蛋白很少(35kD处)，而重组人凝血酶目的蛋白条带单一，且下方几个弱条带在先前研究结果中显示均为重组人凝血酶相关蛋白( $\beta$ -Thrombin和 $\gamma$ -Thrombin)，纯度显著优于市售畜血来源凝血酶。

1. 重组人凝血酶质量标准；2. 人血浆来源凝血酶中国药典2020版标准

## 5. 公平性

<p><b>符合“保基本” 医保基本原则</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 凝血酶属于《国家基本药物目录》（2018版）、《国家临床必需易短缺药品重点监测清单》药品，属于临床必须治疗药物。</li> <li>✓ 重组人凝血酶作为血源性凝血酶的替代升级版本，有更确切的疗效和安全性，符合医保“保基本”的基本原则。</li> </ul>
<p><b>弥补医保目录 局部止血药短板</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 目前医保目录内的局部止血药仅有血浆来源凝血酶，其中目前国内动物源凝血酶均为地标升国标品种，产品质量、疗效及安全性无法保证，人源凝血酶还受到血浆来源紧张问题，成本高昂，无法保障市场供应。</li> <li>✓ 国内首款采用创新基因重组技术且实现大规模工业化生产的重组人凝血酶产品，打破国际技术垄断，相较目录内同类产品，具有更高的生物学比活性，且极大降低了传染性、免疫原性、生物安全性风险，疗效、安全性更优，弥补了当前医保目录短板。</li> </ul>
<p><b>不增加医保 经办管理难度</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 重组人凝血酶适应症人群明确，经标准外科止血技术控制出血无效或不可行后使用，只局限于外科手术患者使用，在当前医保智能监控越来越完善的情况下，与目录内凝血酶说明书范围包括“消化道出血及外伤出血等”相比，更宜实现精准管理，避免临床滥用。</li> <li>✓ 在医保全面推行DRG/DIP政策指引下，医疗机构及医护人员对手术药品的使用更加趋于临床必须为前提，不宜滥用和浪费。</li> </ul>
<p><b>获国家大力支持 具重要战略意义</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 重组人凝血酶纳入“重大新药创制科技重大专项”，获得了国家的大力支持，为国内首次突破凝血因子关键基因重组技术，解决基因重组“卡脖子”关键技术。</li> <li>✓ 能够进入医保目录，惠及广大手术患者群众，是当前有能力扩大产能，保障未来紧急供应的前提，也是为进一步研发符合国家战略需求的新产品打下坚实基础。</li> </ul>