

氯苯唑酸葡胺软胶囊

(翊安[®])

NJCTTQ New Plant 2.0

南京正大天晴制药有限公司

2024年7月

目录:



1

基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性



1、基本信息

参照药品建议：

氯苯唑酸软胶囊（维万心®）

选择理由：

- 1、含有同种活性成分（Tafamidis）；氯苯唑酸葡胺为微粉化葡甲胺盐、氯苯唑酸为游离酸形式。
- 2、同为转甲状腺素蛋白淀粉样变性（ATTR）**罕见病治疗药物**；均为TTR稳定剂。
- 3、氯苯唑酸软胶囊医保目录内国谈药品。

与参照药品或已上市的同类药物相比优势：

- 1、**全球首个**口服转甲状腺素蛋白稳定剂；**国内唯一**获批治疗**ATTR-PN**药物。（氯苯唑酸软胶囊未获批ATTR-PN适应症）
- 2、纳入国家药监局发布《2020年度药品审评报告》“重点治疗领域品种”名单。
- 3、已在英国、德国、法国、日本等全球超过45个国家和地区获批治疗ATTR-PN。

- **通用名：**氯苯唑酸葡胺软胶囊
- **规格：**20mg
- **用法用量：**20mg/每日一次，口服；氯苯唑酸和氯苯唑酸葡胺不能按1mg互换。
- **适应症：**治疗成人转甲状腺素蛋白淀粉样变性**多发性神经病**早期症状患者，延缓周围神经功能损害。
- **中国首次上市时间：**2020年2月5日
- **目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**1家原研+2家仿制（南京天晴、齐鲁）；共3家
- **全球首次上市时间及地区：**2011年；欧盟
- **是否为 OTC 药品：**否

治疗疾病基本情况：

- 1、TTR淀粉样变性是一种罕见进行性疾病，多发性神经病（ATTR-PN）和心肌病（ATTR-CM）是该病两种表现。
- 2、ATTR-PN是一种全身性疾病，表现为由肢体神经功能障碍，累及运动、感觉及自主神经，并伴其他脏器功能障碍。疾病进展迅速，如不治疗，会引发进行性失能性神经病变、恶病质等，于起病后7-12年内死亡。
- 3、ATTR-PN流行国家和非流行国家之间的全国患病率差异较大（范围0.31-204/百万）。**中国ATTR-PN患者人数约2000人；中国ATTR-CM患者人数约12-16万人。**

弥补未满足的治疗需求情况：

- 1、国内目前唯一获批治疗罕见病ATTR-PN药物，填补临床治疗ATTR-PN药物的空白，属临床急需境外新药名单品种。
- 2、ATTR-PN由于疾病认知程度低，临床症状不具特异性，呈现低发病率、低患病率、低生存率。

说明书记载的安全性信息

- 常见不良反应为尿路感染、腹泻、上腹痛。
- 临床数据结果：ATTR-PN患者每天服用20mg氯苯唑酸葡胺，平均538天，**不良反应的严重程度通常为轻度或中度。**

国内外不良反应发生情况

- 各国家/地区药监部门未收到黑框警告及撤市信息。
- 我司翊安®氯苯唑酸葡胺软胶囊上市时间较短，目前暂未搜集到不良反应相关数据。

氯苯唑酸葡胺安全性优势

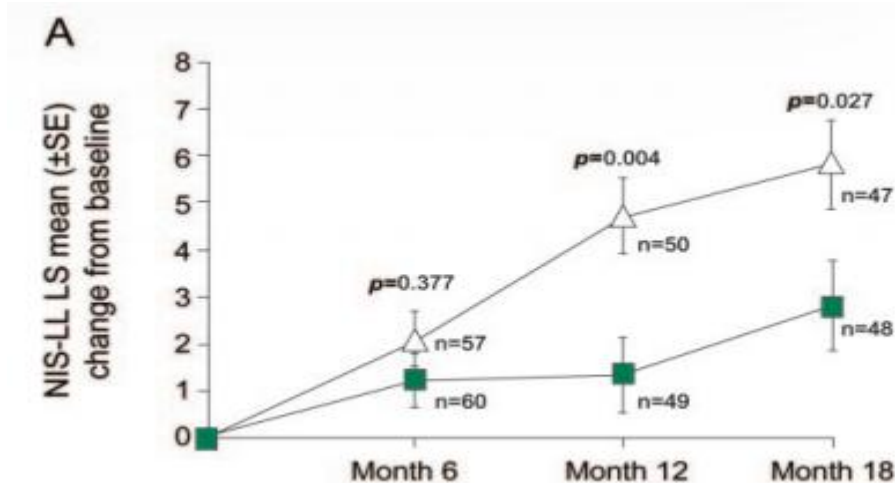
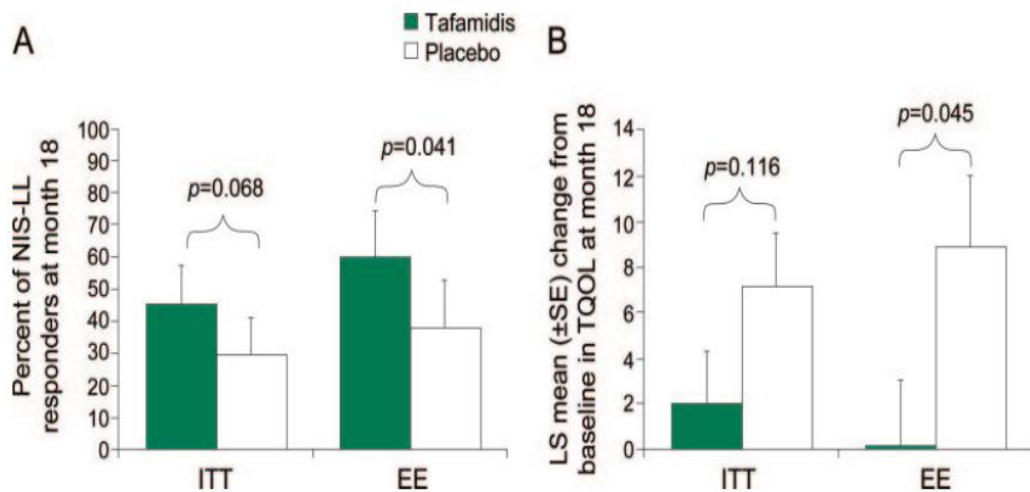
- 在18个月随机对照III期及12个月扩展临床研究中，治疗期间氯苯唑酸和安慰剂不良事件发生率(84.1%vs97.6%)，无危及生命的安全事件，也没有患者因不良事件停止治疗；接受氯苯唑酸葡胺组受试者耐受性普遍良好。

3-1 有效性

III期临床 (FX-005) : 18月、多中心、随机、双盲、安慰剂对照

入组标准:

- ✓ 128名患者; 18-75岁; 氯苯唑酸葡胺20mg QD或安慰剂
- ✓ 主要终点包括神经病变损害评分-下肢(NIS-LL)、诺福克生活质量-糖尿病神经病变总分(TQOL)的基线平均变化的差异



➤ (氯苯唑酸 vs 安慰剂) INS-LL应答率更高

ITT人群 (45.3% vs 29.5%;p=0.068) ; EE人群 (60.0% vs 38.1%; p =0.041)

➤ (氯苯唑酸 vs 安慰剂) TQOL评分更低

ITT人群(2.0分 vs 7.2分;组间差异-5.2;p=0.116) ;EE人群(0.1分vs 8.9分;组间差异-8.8分; P = 0.045)

➤ 氯苯唑酸葡胺在18个月时下肢神经损害评分降低3分 (2.81 vs 5.83; p=0.027)

神经功能恶化比接受安慰剂患者降低52% (P=0.027)

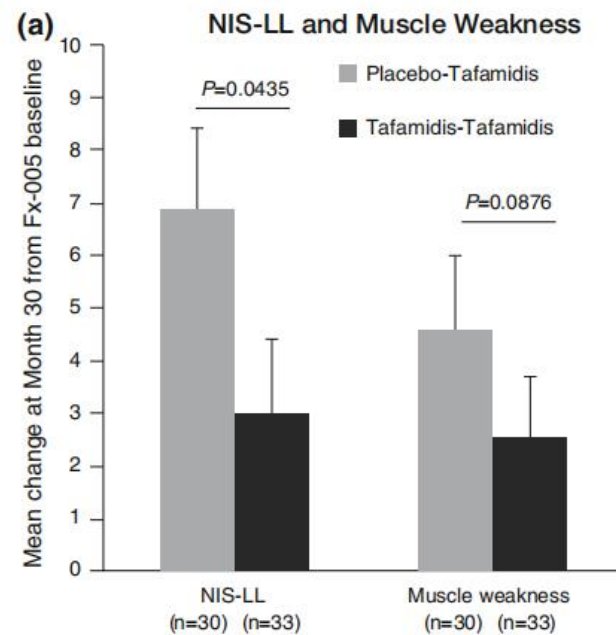
结论: 氯苯唑酸葡胺显著减少TTR-FAP患者神经恶化, 保护神经纤维功能, 缓解疾病进展

3-2 有效性

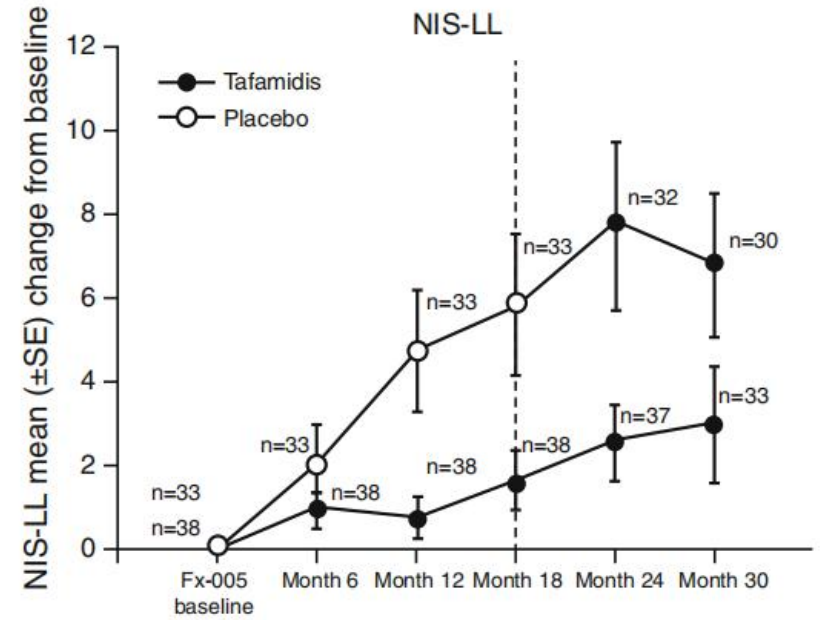
III期临床 (FX-006) : 30个月、开放、临床扩展研究 (延长“FX-005”12个月研究)

入组标准:

- ✓ 47名ATTR患者接受FX-005安慰剂治疗18个月, 改用氯苯唑酸葡胺 (20mg QD) -安慰剂组
- ✓ 44名ATTR患者接受FX-005氯苯唑酸葡胺治疗18个月, 接受延长期12个月氯苯唑酸葡胺 (20mg QD) -氯苯唑酸葡胺组



➢ NIS-LL评分相对于基线的变化而言, 氯苯唑酸组-安慰剂 (3.0分vs 6.8分; p = 0.04)



➢ 早期开始接受药物治疗的患者在30个月时的神经损伤比延迟18个月
后开始治疗的患者更少

氯苯唑酸葡胺神经功能损伤更小

结论: 早期启动氯苯唑酸葡胺治疗效果更佳; 与安慰剂相比, 氯苯唑酸葡胺治疗ATTR-PN进展和生活质量的恶化明显减缓

NIS-LL评分相对于基线的变化: 测量患者神经功能稳定状态, 分数越高代表越神经功能保留不稳定

一项在**中国成年受试者**中进行单中心、随机、开放、两周期、两序列、双交叉人体空腹/餐后状态下生物等效性试验 (受试制剂: 翊安®20mg/日; 参比制剂: 维达全®20mg/日)

药动学参数 (单位)	餐前				餐后			
	受试制剂 (N=27)	参比制剂 (N=25)	受试制剂/参比制剂 (%)	90%CI (%)	受试制剂 (N=28)	参比制剂 (N=28)	受试制剂/参比制剂 (%)	90%CI (%)
C_{max} (ng/mL)	1469.86	1426.06	103.07	100.09 ~ 106.14	1376.37	1323.67	103.98	100.35 ~ 107.75
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	77350.48	79033.56	97.87	92.85 ~ 103.17	65826.72	64943.53	101.36	97.34 ~ 105.55
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	83240.38	84213.15	98.84	92.33 ~ 105.82	68487.88	67349.69	101.69	97.29 ~ 106.29

餐前/餐后受试制剂与参比制剂的氯苯唑酸 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比均落在等效区间内

结论: 受试制剂 (翊安®20mg/日) 与参比制剂 (维达全®20mg/日) 具有生物等效性、安全性良好

临床诊疗规范 / 指南

- 《转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病的诊治共识（2021）》（**北京**医学会罕见病分会）：“氯苯唑酸能够稳定转甲状腺素蛋白的四聚体结构，抑制其解离为不稳定单体，减少淀粉样物质形成；**推荐氯苯唑酸（通用名为氯苯唑酸葡胺软胶囊）应用于周围神经病**分期为1期的患者；ATTR-PN 的对因治疗药物包括转甲状腺素蛋白稳定剂（氯苯唑酸和二氟尼柳），1期患者首选氯苯唑酸治疗。”
- 《遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性合并多发神经病诊断和治疗（2024）》（**美国**）：“基于早期III期临床患者疗效证据，欧洲和拉丁美洲氯苯唑酸被批准用于治疗涉及神经系统ATTRv淀粉样变性治疗。”
- 《转甲状腺素蛋白家族性淀粉样变性多发神经病诊断、管理和治疗首个欧洲共识（2016）》（**欧洲**）：“氯苯唑酸是一线治疗药物，通过稳定突变的TTR四聚体来减缓其淀粉样蛋白生成的进程”；“氯苯唑酸不仅对出现Val30Met突变患者有效；在TTR稳定方面，它也被证明对非Val30-Met患者超过12个月有效。”
- 《转甲状腺素蛋白相关遗传性淀粉样变性临床指南（2013）》（**日本**）：“**氯苯唑酸葡胺**可以减缓进展阶段疾病的患者，早期（I期）疾病患者耐受性良好。在美国、欧洲被**指定为TTR-FAP孤儿药**。”
- 《转甲状腺素蛋白淀粉样变性治疗和监测指南（2022）》（**国际**）：“氯苯唑酸被EMA和其他国家批准用于ATTR-PN I期治疗。”

4、创新性



2020 Prix Galien USA Award Winners

"Best Biotechnology Product"

VYNDAQEL® (tafamidis meglumine)



当前位置: 新闻中心 >> 工作动态 >> 通知公告 >> 新闻正文

关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知

发布日期: 20181101

附件

临床急需境外新药名单 (第一批)

序号	药品名称 (活性成分)	企业名称 (持证商)	首次批准地	欧美日首次 批准日期	治疗领域	治疗靶点	适应症	列为临床急需原因
22	Tafamidis	Pfizer Ltd	欧盟	2011/11/16	神经系统	TTR	转甲状腺素蛋白家族性淀粉样多发性神经病为一种罕见病, 由于基因突变而导致常染色体显性遗传的淀粉样变性疾病。目前无有效治疗手段。FDA 和 EMA 因其可延缓神经损害优于安慰剂, 批准其上市。	

创新程度

- 1、**全球首个**TTR稳定剂。可特异性结合并稳定TTR, 阻止由于TTR四聚体解离、错误折叠、聚集引起的淀粉样沉淀级联反应, 从而延缓疾病进展, 降低死亡率。
- 2、**国内唯一**获批治疗ATTR-PN药物, **填补医保药品目录空白。**

应用创新

- 1、2018年, 列入 **《临床急需境外新药名单 (第一批) 》 (序号22)。**
- 2、老年患者 (**≥65岁**) **无需调整剂量**、肾功能损害或轻度和中度肝功能损害患者无需调整剂量。
- 3、患者在家服药治疗, 一天一粒, 空腹或餐后服用均可, 依从性好。

2020年获制药界国际最高荣誉**盖伦奖**

“最佳生物技术产品”

翊安®药品注册分类:
化学药品4类

对公共健康的影响

- ✓ 转甲状腺素蛋白淀粉样变性已被纳入国家卫健委等 **《第二批罕见病目录》**。
- ✓ **国内唯一**获批ATTR-PN治疗用药，**改变“无药可医”状况**，填补治疗空白，提升患者对疾病治疗的信心。
- ✓ **ATTR-PN早期诊断、早期治疗**对改善患者预后至关重要。

符合“保基本”原则

- ✓ 相比其它许多昂贵的罕见病药品，目前年治疗费用已充分考虑医保支付负担。
- ✓ ATTR-PN确诊患者人数极少，**占用医保基金实际支出金额有限**。

可以弥补目录短板

- ✓ 可以**弥补医保**目录内没有ATTR-PN治疗药物**空白**。
- ✓ 氯苯唑酸葡胺是ATTR-PN**标准治疗的一部分**，纳入医保后可有效化解该罕见病患者 **“用药贵、保障难”** 困境。

无临床管理难度

- ✓ 说明书中明确药品应由具有ATTR-PN患者治疗经验的医师启动治疗。药品适应症定义明确，方便诊断。
- ✓ ATTR-PN确诊患者**人数极少，不易滥用**。
- ✓ 国家卫健委指导的罕见病患者登记系统中，患者诊疗可管理，用药可追溯，便于医保管理。