

新增通用名，拟谈判调入

被列入中国《第一批罕见病目录》& CDE优先审评、1类创新药

利司扑兰口服溶液用散（艾满欣®）

——适用于治疗2月龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）

儿童罕见病：

SMA是好发于婴幼儿的神经系统罕见病，位居2岁以下儿童致死性遗传病首位

中枢外周双获益：

可穿透血脑屏障，实现中枢和外周全身分布，可获得更大临床获益

SMA唯一口服药：

草莓味，首个*靶向RNA的SMA小分子疾病修正治疗药物

经济性更优：

阶梯剂量给药、小年龄低体重经济性更优，居家治疗节约医疗资源、降低成本



申报企业：上海罗氏制药有限公司

目录



利司扑兰
口服溶液用散

1

药品基本信息

- **更适合SMA患儿给药**：开创SMA口服治疗时代，唯一*获批的小分子疾病修正治疗药物
- **满足对临床治疗结局的期待**：改善系统功能，中枢神经系统 and 外周器官组织全面获益

2

安全性

- **安全性良好**，中国上市后不良反应发生情况与说明书中基本保持一致

3

有效性

- **为更广泛患者实现全面获益**：显著改善生存，全面提高或稳定运动功能，对广泛临床表型的患者同样有效
- 既往接受过现有药物治疗（包括诺西那生钠）的患者换用利司扑兰后，疗效维持稳定且具有良好的耐受性

4

创新性

- **创新机制**：小分子化合物，可穿透血脑屏障，有效提高全身功能性SMN蛋白水平，解决直接病因
- **创新剂型**：草莓味口服溶液用散，在充分保留药物活性的同时带来极大便利，提供喂药器，提高尤其是儿童依从性、提高药物可及和患者、照护者满意度

5

公平性

- 填补针对严重脊柱弯曲或接受脊柱手术患者的保障短板
- 罕见病用药，目标人群数量有限；临床管理难度低，有助于医保基金精准管理

利司扑兰全球同步上市，是全球首个*靶向RNA小分子疾病修正治疗药物，将SMA带入口服治疗时代 创新剂型“口服溶液用散”更适合儿童给药

基本信息

通用名： 利司扑兰口服溶液用散

注册规格： 每瓶含利司扑兰60 mg

适应症： 适用于治疗2月龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）

用法用量： **口服，每日一次。** 推荐剂量取决于年龄和体重，具体如下¹：

年龄和体重	每日剂量
2月龄至<2岁	0.20 mg/kg
≥2岁 (<20 kg)	0.25 mg/kg
≥2岁 (≥20 kg)	5 mg

有效期： 24 个月。配制后溶液有效期64 天。配置后溶液放置冰箱2-8℃保存。可满足所有剂量给药需求，**不会产生浪费。**

中国大陆及全球首个上市国家及上市时间：



专利期： 2035年5月

目前大陆地区同通用名药品的上市情况： 无； **是否为OTC药品：** 否

参照药选择建议： 诺西那生钠注射液

参照药品选择理由： 诺西那生钠注射液是SMA治疗领域的目录内唯一治疗药物：①相同适应症；②医保目录内；③同为疾病修正治疗药物

1. 利司扑兰药品说明书，核准日期：2021.06.16，修改日期：2022.05.23
*首个：利司扑兰口服溶液用散全球首次获批时间为2020年8月；中国获批时间为2021年6月



部分脊柱侧凸患者无法常规使用目录内现有治疗方案，同时SMA患者及照护者更期待便捷口服给药和改善系统功能（中枢神经系统+外周组织）的治疗方案。利司扑兰作为口服小分子药物，可为更广泛患者带来更大的临床获益，弥补临床未满足需求

SMA基本情况

☑ 是一种危及全身多系统、高致死致残的罕见神经疾病，被列入中国《第一批罕见病目录》¹。基于19省真实世界数据探查结果，推算2022年全国实际医院就诊患者约为7500人

☑ 临床表现差异较大，超过85%的患儿在婴幼儿期发病，1型占比最高，约47%，中位生存期约10个月，位居2岁以下儿童致死性遗传病的首位^{2,3}



☑ 并发症严重：1型和2型患者早期即出现脊柱侧凸的比例高达60%-90%³。依据19个省份共1729位病人真实世界数据探查，医院端就诊患者中，17%的2型患者和25%的3型患者存在脊柱侧凸。患者因吞咽功能障碍，误吸的风险更大，进而引起重症肺炎，导致高住院率^{2,4}

弥补临床未满足需求

☑ SMA患者存在未满足的临床需求



CDE技术评审报告指出“对于无法接受重复鞘内注射的患者，例如肺功能受损患者、严重的脊柱侧凸或进行过脊柱融合术或固定术的患者，也存在较大的医疗需求”

CDE技术评审报告指出“鞘内注射将影响SMA患者的转化获益”
1型SMA患者在使用诺西那生钠后仍容易出现喂养和吞咽问题⁵
SMA患者及照护者更关注运动与呼吸功能的改善⁶

CDE技术评审报告指出“更为便利给药的口服剂型仍存在临床需求”
SMA患者及照护者更偏好*口服给药⁶

口服（一位照护者居家操作）



VS



鞘内注射（多个医护人员医院操作）

☑ 利司扑兰作为具有口服生物利用度的小分子化合物，增加中枢组织和外周组织的功能性SMN蛋白的产生，可以让2月龄及以上的所有SMA患者获益

CDE技术评审报告指出：

- “口服给药途径，可能为无法接受重复鞘内注射的患者提供获益”
- “可产生全身暴露，预期除CNS外，还会影响外周肌肉和组织，可获得更大的临床获益”



1. 国家卫健委《关于公布第一批罕见病目录的通知》
2. Ge X, et al. J Child Neurol. 2012; 27(4): 471-477
3. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识. 中华医学杂志. 2019;99(19): 1460-1467
4. 倪啸晓等. 实用医学杂志. 2015;(13):37-39
5. Harriet Weststrate, et al. Developmental Medicine & Child Neurology. 2022; 64(7)
6. Monette, Alisha, et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16.1

SMN蛋白：运动神经元存活蛋白，CNS，中枢神经系统 *选择口服给药的可能性是鞘内注射给药的2倍

利司扑兰安全性良好，全球已有超过5000例患者临床使用经验证实耐受性良好，中国上市后不良反应发生情况与说明书中基本保持一致

药品说明书刊载的安全性信息

☑ 说明书刊载的不良反应大多与基础疾病或原患疾病进展相关

- 利司扑兰的安全性特征是基于两项临床试验，常见不良反应为¹：腹泻、恶心、口腔溃疡和阿弗他溃疡、皮疹、头痛、发热、尿路感染、关节痛，多为轻中度，且**大多与基础疾病或原患疾病进展相关**；持续进行利司扑兰的治疗，这些不良反应一般**可以缓解**

☑ 在广泛SMA患者中安全性良好

- 多项国际临床试验中的**460+**例接受利司扑兰治疗**长达3+**年的广泛SMA患者²⁻⁴中，**未发现导致患者退出研究的与利司扑兰相关的安全性问题**

国内外不良反应发生情况

☑ 全球超过5000例患者的临床使用经验证实耐受性良好

- 全球已有**超过5000例患者**接受利司扑兰治疗，患者最长使用接近**6年**[#]。定期对全球安全数据库的信号探测和安全性分析显示利司扑兰在已批准适应症中的**获益-风险特征仍然有利**
- 总体安全性良好**，各国家或地区药监部门**未发布任何影响安全性的警告、黑框警告、撤市信息**

☑ 在中国上市后不良反应发生情况与说明书中基本保持一致

与目录内同类药品安全性方面的主要优势和不足

利司扑兰 VS. 诺西那生钠

【说明书】

利司扑兰 ¹	诺西那生钠 ⁵
最常见不良反应（发生率≥10%），在婴儿型 SMA 患者为：发热、皮疹和腹泻，在迟发型 SMA 患者为发热、头痛、腹泻和皮疹。 持续进行利司扑兰的治疗，这些不良反应一般可以缓解	最常见腰椎穿刺术相关的不良反应（发生率≥10%），（迟发型SMA患者）：头痛、呕吐、背痛。还可能发生与 腰椎穿刺术相关并发症 ，包括严重感染（如脑膜炎）等不良反应
免疫原性不适用	观察到其他反义寡核苷酸（ASO）， 存在发生肾毒性、血小板减少和凝血异常的风险具有免疫原性

【间接比较结果】

- 通过匹配调整间接比较，结果显示⁶：治疗1型SMA患者，与诺西那生钠相比，**利司扑兰组报告严重不良事件的可能性降低**

1. 利司扑兰药品说明书，核准日期：2021.06.16，修改日期：2022.05.23
 2. New three-year data for Roche's Evrysdi (risdiplam) show long-term improvements in survival and motor milestones in babies with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Retrieved April 29, 2022, from <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-04-29>
 3. John W Day, et al. Neurology. 2022; 98 (18 Supplement)
 4. CA Chiriboga, et al. Presented at the WMS 2021 Virtual Congress, September 20-24, 2021
 5. 诺西那生钠注射液说明书，2020年11月
 6. Ribero VA, et al. J. Comp. Eff. Res.

*临床截止日期：FIREFISH 第1部分和第2部分、SUNFISH 第1部分和第2部分以及JEWELFISH：分别为2021年11月23日、2021年9月6日和2021年1月29日
 #截至2022年3月1日，包括商业保险患者、预先批准的患者准入项目和临床试验参与者



利司扑兰为更广泛患者实现全面获益：延长1型SMA患者生存，改善运动功能，保持呼吸、吞咽、进食等功能；持续改善或维持2/3型患者运动功能，提高日常独立生活能力，降低对照护者的依赖。获得全球多个权威指南/共识推荐

【关键临床试验】

01 FIREFISH研究¹：
可延长1型SMA患者生存，改善运动功能，保持呼吸、吞咽、进食等功能

延长患者生存 | 自然病程中：**80% 1年内死亡，很少活过2岁** VS **91%** 存活率 **84%** 无永久通气下存活率

获得运动里程碑 | 自然病程中，婴儿型患儿永远无法实现独坐的运动里程碑

0	29%	61%	75%
	治疗12个月	治疗24个月	治疗36个月

治疗36个月有助于持续保留关键的吞咽、进食功能

89% 能够经口进食比例达 **96%** 维持吞咽能力的比例达

- 中国亚组利司扑兰组的疗效与全球人群利司扑兰组的疗效相似

02 SUNFISH研究²：
持续改善或维持2/3型患者运动功能，提高日常独立生活能力（包括用手或勺子吃饭、刷牙、写字等精细运动），降低对照护者的依赖

随访时间(月)	利司扑兰组(n)	安慰剂组(n)
0	115	59
6	112	57
12	113	58
18	112	58
24	107	
30	103	
36	84	
93	93	

【CDE技术审评报告】

- 两项关键性研究SUNFISH和FIREFISH在1型、2型和3型患者中显示了本品的有效性
- 总体安全性来看耐受性良好
- 在1型SMA患儿的FIREFISH研究中，中国亚组的疗效与总人群一致，多个疗效终点在数值上优于总人群
- SUNFISH研究在总人群中显示了本品在2型和3型患者中的疗效

【权威指南/共识推荐】

- 中国《脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识》
- 中国《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》
- 中国《罕见病诊疗指南（2019年版）》
- 俄罗斯《5q 脊髓性肌萎缩症临床指南》
- 英国NICE《利司扑兰治疗脊髓性肌萎缩症技术评估指南》
- NICE报告指出“利司扑兰可改善1至3型SMA的运动功能。一些证据表明，使用利司扑兰的1型SMA患者具有更长的寿命。”



1. 国际多中心试验FIREFISH研究：全球41例，其中11例中国患者（第2部分）。New three-year data for Roche's Evrysdi (risdiplam) show long-term improvements in survival and motor milestones in babies with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Retrieved April 29, 2022, from <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-04-29>

2. 国际多中心、随机对照双盲SUNFISH研究：全球180例，其中18例中国患者（第2部分）。John W Day, et al. Neurology. 2022; 98 (18 Supplement)

间接比较结果表明利司扑兰对于1型SMA的治疗更具优势

既往接受过现有药物治疗（包括诺西那生钠）的患者换用利司扑兰后，疗效维持稳定且具有良好的耐受性

☑【系统评价-间接比较】

• 目前尚无比较利司扑兰和诺西那生钠的头对头研究，匹配调整间接比较方法（MAIC）¹结果表明与使用诺西那生钠相比，**利司扑兰对于1型SMA的治疗更具优势：**

1. **更高的无事件生存可能**，发生死亡或永久通气的可能性降低**80%**
2. **更显著的运动功能改善**（基于CHOP-INTEND²）和**达到无支撑独坐里程碑**（基于HINE-2³）
3. **报告严重不良事件的可能性降低**

• **在2/3型SMA患者中的临床试验纳入人群差异大，利司扑兰SUNFISH研究第2部分入组的人群在年龄、疾病严重程度和重度脊柱侧凸方面比诺西那生钠CHERISH研究入组人群更广泛，更符合真实世界分布**

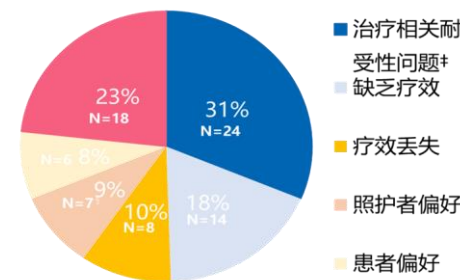


☑【在反映真实世界SMA人群的临床试验中，既往接受过其他药物治疗（包括诺西那生钠*）的患者换用利司扑兰后，运动功能维持稳定】

目前SMA临床试验中**纳入人群年龄最广**、异质性最高（6个月-60岁，不同疾病严重程度）的多中心试验JEWELFISH研究⁵，**反映了真实世界的SMA人群**，结果显示：

1. 既往接受过其他药物治疗的患者换用利司扑兰后，治疗12个月时MFM32&总分较基线**维持稳定**
2. 无论既往治疗如何，利司扑兰治疗12个月后，中位SMN蛋白水平自基线提升>2倍，且**具有良好耐受性**

JEWELFISH研究中，既往接受诺西那生钠治疗的患者[†] (n=77) 使用利司扑兰的主要原因为**治疗相关耐受性问题等**

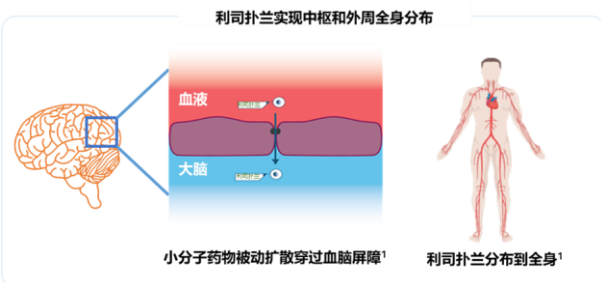


1. 基于利司扑兰临床试验 (FIREFISH) 和诺西那生钠临床试验 (ENDEAR)，使用匹配调整间接比较方法 (Marching adjusted indirect comparison, MAIC)。Riberio VA, et al. J. Comp. Eff. Res. (Epub ahead of print)
 2. 基于CHOP-INTEND评分≥40分的患者比例OR值为2.86; CHOP-INTEND评分，费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试
 3. 基于HINE-2，患者比例OR值为4.29; HINE-2，Hammersmith婴儿神经系统检查模块2，评估婴儿运动里程碑的实现，包括抓握、坐立、踢腿、爬行、头部控制、站立、翻滚和行走
 4. HFMSE，汉默史密斯功能运动量表扩展量表 & MFM32, 运动功能量表-32
 5. CA Chiriboga, et al. Presented at the WMS 2021 Virtual Congress, September 20-24, 2021. †耐受性通常是指与脊柱侧凸患者或接受过脊柱手术且无法接受腰椎穿刺的患者中，鞘内给药相关的挑战
 *入组174例患者，其中77例既往使用诺西那生钠的患者

利司扑兰作为全球首个*靶向RNA小分子疾病修正治疗药物，穿透血脑屏障，全身性增加SMN蛋白水平，患者全面获益；口服给药便捷、提高患者依从性和患者及照护者满意度

主要创新点 & 优势

1 分子量 < 500Da，可穿透血脑屏障，分布于中枢神经系统 and 外周组织器官，有效提高全身功能性SMN蛋白水平，患者全面获益，提高生命质量及减少照护者依赖

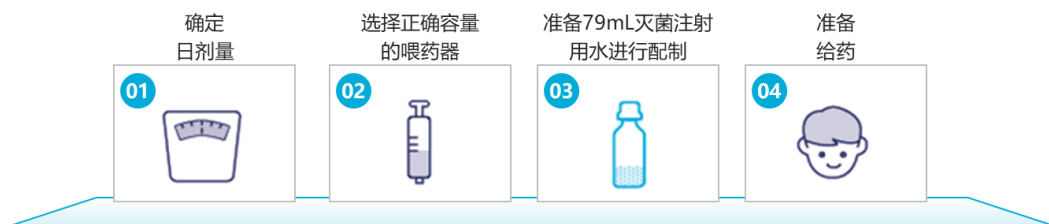


- CDE技术评审报告指出有研究表明，SMN 蛋白在外周组织中的表达与其在中枢组织中的表达同样重要，非运动神经细胞对疾病发病可能也具有重要的意义
- 独特作用机制：利司扑兰通过双位点特异性结合SMN2前体mRNA，产生足量功能性蛋白
- 全身SMN蛋白增加能够更好的改善结局¹⁻³：利司扑兰作为小分子药物，通过被动扩散穿过血脑屏障，与人类MDR1无相互作用¹，这使利司扑兰可以分布到CNS以及全身

应用创新

2 口服溶液用散创新剂型，在充分保留药物活性的同时带来极大便利，无需住院或多学科合作鞘注，提高药物可及和患者、照护者满意度

使用方法：将 60 mg 利司扑兰配制成口服溶液 (0.75 mg/mL)，使用提供的可重复使用的口服喂药器给予利司扑兰每日剂量



更便捷
居家治疗，疫情期间更凸显出便捷性；
无需住院鞘注治疗，脊柱侧凸患者更无需多学科合作鞘注，且节约医疗资源和患者直接/间接医疗成本

依从性高
草莓味道溶液
显著提高尤其是儿童依从性；
口服治疗简单，提高患者及照护者满意度

更安全
避免腰椎穿刺术相关并发症等
不良反应发生的风险

补短板
更适用于发展为严重脊柱侧凸、关节挛缩或接受脊柱手术的SMA患者

其他

- ✓ 全球同步申请上市（与全球首次获批时间差仅为10个月），已有超过 80个国家/地区获批
- ✓ 先后获得美国、欧盟等授予孤儿药、优先审评、快速审批通道，在中国纳入优先审评、1类创新药
- ✓ 先后获得2021药物研究学会药物发现奖、2022英国药理学会年度药物发现奖



1. Poirier A et al. Pharmacol Res Perspect 2018;6:1-12;
2. Bowerman M et al. Dis Model Mech 2017;10(8):943-954;
3. Sahashi K et al. EMBO Mol Med 2013;5(10):1586-601.
*首个：利司扑兰口服溶液用散全球首次获批时间为2020年8月；中国获批时间为2021年6月

CNS：中枢神经系统；MDR1：多药耐药蛋白1；SMN：运动神经元存活

利司扑兰能满足SMA未尽之需，填补针对严重脊柱弯曲或接受脊柱手术患者的保障短板；罕见病用药，目标人群数量有限；临床管理难度低，有助于医保基金精准管理



目标人群数量有限

- 基于19省真实世界数据探查结果，推算2022年全国实际医院就诊患者约为**7500人**



弥补目录短板

- **填补**针对严重脊柱弯曲或接受脊柱手术患者的保障**短板**
- 提供**更优**的治疗方案、**优化**患者的选择：目录内治疗方案选择有限，利司扑兰可带来更大临床获益
- 口服居家治疗**难度低**、可**提高药物可及**，让患儿及照护者**更有获得感**



临床管理难度低

- SMA诊断明确，利司扑兰精准靶向SMA致病基因，人群明确，由医疗卫生专业人士配制后分发居家使用，**无临床滥用风险**
- 诊断基于基因检测结果，适应症明确，便于**医保经办机构审核执行**
- 患者诊疗较为集中，在核心三甲医院，便于实行定点管理或双通道管理，**有助于医保基金精准管理**



公共健康影响显著

- SMA为致死致残严重罕见病，儿童更严重，**越早有效治疗，预后越好**
- 对于SMA患者尤其是儿童的医保投入，将为其改善生命质量、延长生命提供希望，能够让患者及家庭正常融入社会并创造价值，社会效应更高



符合保基本原则

- 当前年费用与基本医保保障水平**相匹配**，按年龄体重给药，**低龄小体重患者经济性更优且占比更大**
- 纳入医保后，可**替代**目录内现有治疗，同时**节省**并发症治疗及鞘内注射产生的医保费用支出

