

协议期内申请调整支付范围

利司扑兰口服溶液用散（艾满欣®）

——申请新增“治疗16日龄至<2月龄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



上海罗氏制药有限公司

目录



利司扑兰
口服溶液用散

01

基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

利司扑兰口服溶液用散于2021年6月首次上市用于治疗2月龄及以上患者的SMA 2023年6月获批新增16日龄至 < 2月龄适应症，满足儿童SMA患者基本用药需求

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
- 说明书全部适应症：适用于治疗16日龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）
- 本次目录调整中拟新增适应症：治疗16日龄至 < 2月龄患者的SMA
- 现行现行医保目录的限定支付范围：**2月龄及以上SMA已纳入医保报销范围**
- 拟新增适应症获批时间：2023年6月13日
- 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
16日龄- <2月龄	0.15 mg/kg
2月龄至 <2岁	0.20 mg/kg
≥2岁 (<20 kg)	0.25 mg/kg
≥2岁 (≥20 kg)	5 mg

- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：无
- 专利期：2035年5月
- 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治疗领域的目录内该年龄段唯一治疗药物，同为疾病修正治疗药物



SMA发病年龄越早病情越重，早期治疗是关键。利司扑兰作为口服小分子药物，可弥补小月龄婴儿SMA临床未满足需求，让患儿尽早获益

中国《第一批罕见病目录》病种¹，**16日龄至<2月龄SMA人群占比极小²**


> 85%患儿在婴幼儿期发病，**发病年龄越早疾病越重**，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³

并发症严重，自身及其家庭生活质量较低，平均1位患者需要至少2位照护者，父母因照护完全放弃工作，**疾病负担重^{4,5}**


早期治疗是关键，在0~3个月，会经历快速神经元丢失。在出现永久性神经元丢失之前需及时药物干预，不仅可以挽救生命，也有助于运动能力恢复⁶

鞘内注射通常需麻醉镇静，小月龄婴儿存在一定风险和难度⁷。亟需更安全、更便捷、无创的治疗药物，减轻治疗痛苦，同时降低就医复杂度

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）



1. 《罕见病诊疗指南（2019年版）》. 中国国家卫生健康委员会
 2. 脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022版)[J]
 3. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识2019版[J].
 4. Julio López-Bastida et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017; 12(141):1-7
 5. Available at <https://smauk.org.uk/files/files/Research/Summary%20of%20Results%202019.pdf>
 6. Prior, T.W. Genetics in Medicine.2010.12,145-152
 7. 陈寿毅,et al.临床麻醉学杂志.2023.2(39)

利司扑兰安全性良好，全球已有超过9000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

药品说明书记载的安全性信息

☑ 说明书记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9000例患者的临床使用经验证实耐受性良好

- 全球已有**超过9000例***患者接受利司扑兰治疗。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
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、脑积水的风险具有免疫原性

1. 利司扑兰药品说明书，核准日期：2021.06.16，修改日期：2023年6月
 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，修改日期：2023年3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2023年6月，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

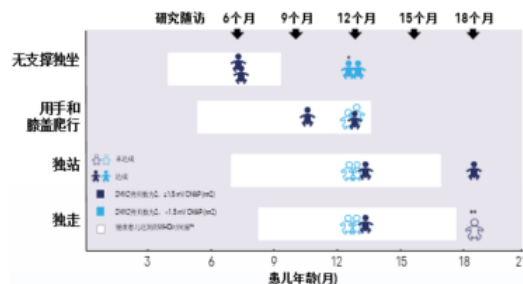
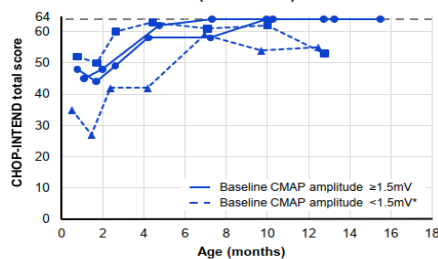


利司扑兰可全面改善或稳定2月龄以下SMA患儿运动功能，保持吞咽、进食等功能 获得权威专家共识推荐

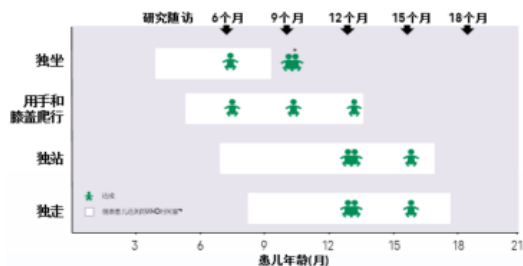
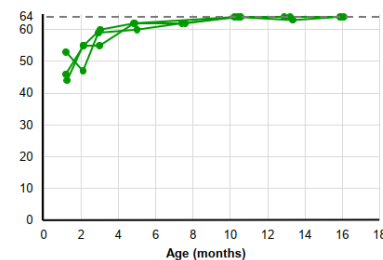
关键临床试验证实2月龄以下 SMA患儿疗效获益¹

全面改善或稳定运动功能

- 接受利司扑兰≥12个月的SMN2拷贝数为2的患儿中，大多数患儿达到接近最高CHOP-INTEND评分，**大多数**患儿在WHO健康时间窗内**达到运动里程碑**



- 接受利司扑兰≥12个月的SMN2拷贝数 > 2的患儿中，所有患儿达到最高CHOP-INTEND评分，**大多数**患儿在WHO健康时间窗内**达到运动里程碑**



保持吞咽、进食功能



100%患儿能够吞咽固体食物



100%患儿能够经口进食

获权威专家共识推荐

中国《脊髓性肌萎缩症临床实践指南（2023）》²

中国《脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022)》³

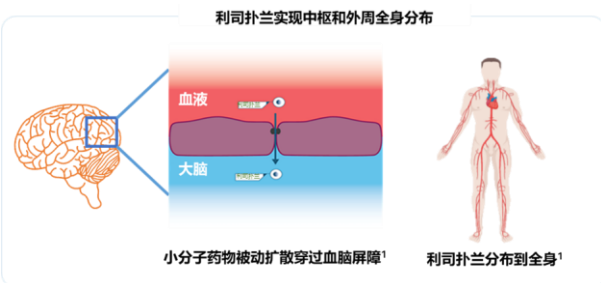
1. Richard S, et al. Neurology.2022.98.1636
2. 脊髓性肌萎缩症临床实践指南(2023版)[J].
3. 脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022版)[J].



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；临床适用性高：更适用于儿童、口服无痛苦、提高患儿依从性、降低使用成本

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
- 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

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（每瓶配备 1 mL、6ml、12ml 口服喂药器）给予利司扑兰每日剂量



更便捷、依从性高

口服帮助患儿实现居家治疗，
草莓味道溶液，患儿依从性好
治疗简单无痛苦，提高照护者满意度

更适合儿童

小月龄婴儿尚在发育中，口服更适用

降低贮存转运和使用成本

全新升级，配制后的溶液可在40°C以下避光保存累计不超过5天；无需住院鞘注治疗，节约医疗资源和患儿直接/间接医疗成本

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 99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

利司扑兰能满足小月龄婴儿SMA未尽之需，填补保障短板，保障16日龄-2月龄儿童用药公平性，进一步提高儿童基本医疗保障水平；新增人群占比小，基金影响极小；临床管理难度低

弥补目录短板

- **补短板**：小月龄婴儿尚在发育中，口服更适用，利司扑兰提供**更优**的治疗方案，优化患者的选择，更好地**满足临床实际用药需求**
- 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**

符合保基本原则

- **发病年龄越早疾病越重，越早有效治疗，预后越好，小月龄婴儿SMA亟需更安全、更便捷、无创的治疗药物，减轻患儿治疗痛苦，同时降低就医复杂度**
- 2月龄以上SMA适应症通过2022年谈判降价纳入医保，进一步提高可负担性。16日龄至 < 2月龄SMA患者人群占比极小，此次新增适应症，纳入后**保障**这部分儿童用药**公平性**，进一步**提高儿童基本医疗保障水平**

公共健康影响显著

- SMA为致死致残严重罕见病，> 85%患儿在婴幼儿期发病。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**

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**

