

# 地西泮鼻喷雾剂（维图可®）

深圳市康哲药业有限公司

# 目录



01 基本信息



02 安全性



03 有效性



04 创新性



05 公平性

# 地西洋鼻喷雾剂——国内首个且目前唯一的SC院外急救用药

适应症	本品适用于 <b>6岁及以上儿童和成人</b> 癫痫患者的丛集性癫痫发作/急性反复性癫痫发作的急性治疗。其与患者通常的癫痫发作模式不同，表现为间歇、刻板、频繁的癫痫发作特点 <sup>1</sup> 。		
规格	0.1ml:10mg, 0.1ml:7.5mg, 0.1ml:5mg		
中国大陆首次上市时间	2023年	全球首个上市国家及时间	美国, 2020年1月
大陆同通用名药品上市情况	无	是否OTC药品	否
用法用量	无需组装装置。本品是一种即用型鼻喷雾装置。在按压激活后将喷出全部药物。本品仅供单次使用，请勿试喷或尝试多次使用。 根据患者的年龄和体重，本品推荐剂量为0.2mg/kg或0.3mg/kg。由于本品以固定剂量 5、10、15和 20mg 提供，因此实际建议剂量请参阅说明书。患者将可能接受推荐计算剂量的 90%~180%，该固定剂量用药方案的安全有效性已在临床试验中确证。		

## 参照药品建议：无参照

1

填补临床空白：指南推荐苯二氮草类药物为**治疗SC首选**<sup>2</sup>，本品是国内唯一获批的6岁及以上儿童和成人SC患者院外急救药，地西洋注射液仅院内使用，目录内仅咪达唑仑口颊黏膜溶液用于18岁以下癫痫患者院外急救。本品和咪达唑仑口颊黏膜溶液适应症不同，故填补院外SC急救治疗空白。

2

同治疗领域情况：目录内癫痫院外急救治疗仅有咪达唑仑口颊黏膜溶液，但本品和咪达唑仑口颊黏膜溶液**适应症不同**<sup>3</sup>

3

临床试验：地西洋鼻喷雾剂的关键III期长期安全性研究为**单臂试验**，无对照方案<sup>4</sup>。

## 与同治疗领域药品相比的优势

1. 给药更便捷高效，即用即抛，患者或家属可院外自行给药<sup>1</sup>
2. 更快终止癫痫发作<sup>5</sup>，显著延长SC发作间隔<sup>6</sup>、改善患者生活质量
3. 更低二次给药率，6-18岁患者中，4h内二次给药率为4.3%<sup>7</sup>
4. 更长的药效，半衰期长<sup>8</sup>
5. 更高的安全性，上市前临床研究中无呼吸抑制相关报道，在美国上市后仅报告2例，报告发生率为0.0005%<sup>9</sup>

3

来源：1. 地西洋鼻喷雾剂说明书；2. 中国抗癫痫协会·临床诊疗指南-癫痫病分册（2023修订版）；3. 咪达唑仑口颊黏膜说明书；4. Wheless, James W., et al. Epilepsia 62.10 (2021): 2485-2495; 5. Wheless, James W, et al. Epilepsy & Behavior 128 (2022); 6. Misra, Sunita N et al. Epilepsia vol. 63,10 (2022): 2684-2693; 7. Tarquinio D et al. Pediatric Neurology 132 (2022): 50-55; 8. Bioavailability Study Report (Study No.: DIAZ-PK-002) Neurelis, Inc; 9. 内部资料，来自2020年1月至2023年1月提交至FDA的定期药品不良反应报告（PADERS）。

# SC院外急救存在治疗空白，亟需使用便利、安全有效的治疗方案

## 患者疾病负担重

### • SC基本情况

- 成人24小时内（儿童12小时内）出现3次及以上（发作间歇期小于等于8小时）且两次发作之间意识恢复正常水平的癫痫发作，也称急性重复性癫痫发作。**SC如果不及时治疗，部分将会演变为癫痫持续状态（SE），危及患者的生命<sup>1</sup>**

### • 患者基数较大，治疗率很低

- 我国活动性癫痫患病率4.6‰，约640万活动性癫痫患者，年发病率在30/10万左右，每年新增约30万癫痫患者<sup>1</sup>
- 活动性癫痫治疗缺口高达60%<sup>2-4</sup>，接受正规治疗的癫痫患者中有**44.2%**患者会经历SC<sup>5</sup>，由于国内较少汇报经历SC的患者人数，基于流行病学数据预测约为**60-70**万人

### • 并发症多，费用高

- SC如未终止，可能会进展至SE并导致多种并发症<sup>6</sup>，增加患者疾病负担

## 临床未满足需求大

### • 成人SC患者无用药选择

- 国内未获批适用于成人SC患者的院外急救用药

### • 儿童SC患者用药选择少

- 儿童SC患者有使用咪达唑仑口颊粘膜溶液的情况

### • 给药途径不便利，用药体验差

- 咪达唑仑口颊粘膜溶液给药需照护者现场组装，给药时间长，且存在药液可能意外吸入的情况<sup>7,8</sup>
- 在正处于癫痫发作的患者口中给药放置异物可能会损伤牙齿和下巴<sup>9</sup>

### • SC院外急救用药治疗率低 (<5%)<sup>10</sup>

来源：1.中国抗癫痫协会.临床诊疗指南-癫痫病分册（2023修订版）；2.王文志,等.中华医学杂志,2002(07):20-23; 3. Zheng, Guoxian, et al. Epilepsia Open 6.2 (2021): 323-330; 4. Hu, Jia, et al. Seizure 23.5 (2014): 333-337; 5. Zhong, Rui, et al. Frontiers in Neurology (2021): 2255; 6. Walton, Nancy Y. Epilepsia 34 (1993): S54-S58; 7. 咪达唑仑口颊粘膜说明书; 8. 咪达唑仑口颊粘膜溶液2022年国家医保目录调整申报材料（公示版）；9. Centers for Disease Control and Prevention website. 2022. <https://www.cdc.gov/epilepsy/about/first-aid.htm>; 10. 专家咨询.

缩写：SC，丛集性癫痫发作.

## 安全性及长期耐受性良好，具有良好的风险-获益特征

### 说明书刊载的安全性信息<sup>1</sup>

- 地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫丛集性、急性反复性发作最常见的不良反应为鼻部不适（6%）、味觉障碍（3%）、鼻衄（2%）和嗜睡（1%）
- 不良反应程度为缓和至轻微，多数可自行缓解，无需医学干预，未有重度不良反应报告
- 上市前临床研究中未有呼吸抑制报告
- 开放标签安全性研究报告的其他不良反应与地西洋直肠凝胶类似

### 与目录内同类药品安全性方面的主要优势和不足



成人患者，目录内尚无同适应症药品



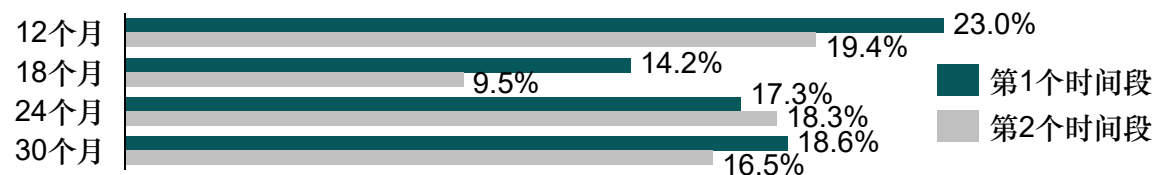
儿童及青少年患者（6-18岁），目录内咪达唑仑口颊粘膜溶液，两者同属苯二氮草类药物，安全性相似；已发表的临床研究中：咪达唑仑口颊粘膜溶液呼吸抑制为5%<sup>2</sup>，地西洋鼻喷雾剂呼吸抑制为0%<sup>3</sup>

### 国内外不良反应发生情况<sup>4</sup>

目前本品仅在美国上市销售，根据2020年1月至2023年1月提交至FDA的定期药品不良反应报告（PADERS）：

- 共收到2例呼吸抑制的不良事件报告，**无与任何呼吸事件相关的致命结局的报告**；
- 对美国上市后三年内获得的安全性信息总体分析表明本品**具有良好的风险-获益特征**，相关风险都已经在说明书中进行了提示
- 国内尚未销售，无不良反应反应报道

### 药品长期安全性研究结果<sup>5</sup>



注：研究将每一个时间节点累计发生的二次给药平均分为前后两段时间进行比较

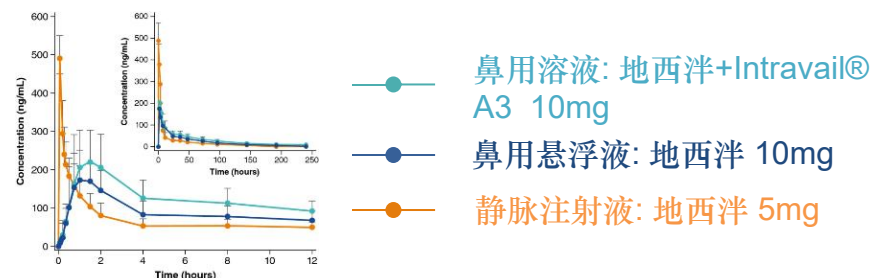
- 长期临床研究显示，地西洋鼻喷雾剂在各时间节点的**第1个和第2个时间段的二次给药率无显著差异，表明地西洋鼻喷雾剂的长期耐受性良好**

# (1/3) 地西洋鼻喷雾剂疗效确切，患者获益显著

## 绝对生物利用度高，半衰期长

- 一项美国健康成人受试者的药代动力学研究显示<sup>1</sup>，地西洋鼻腔用药：
  - ✓ 吸收快，1.5小时达到最高血浆浓度
  - ✓ 绝对生物利用度高达97%，吸收良好
  - ✓ 半衰期较长，平均消除半衰期为49.2小时

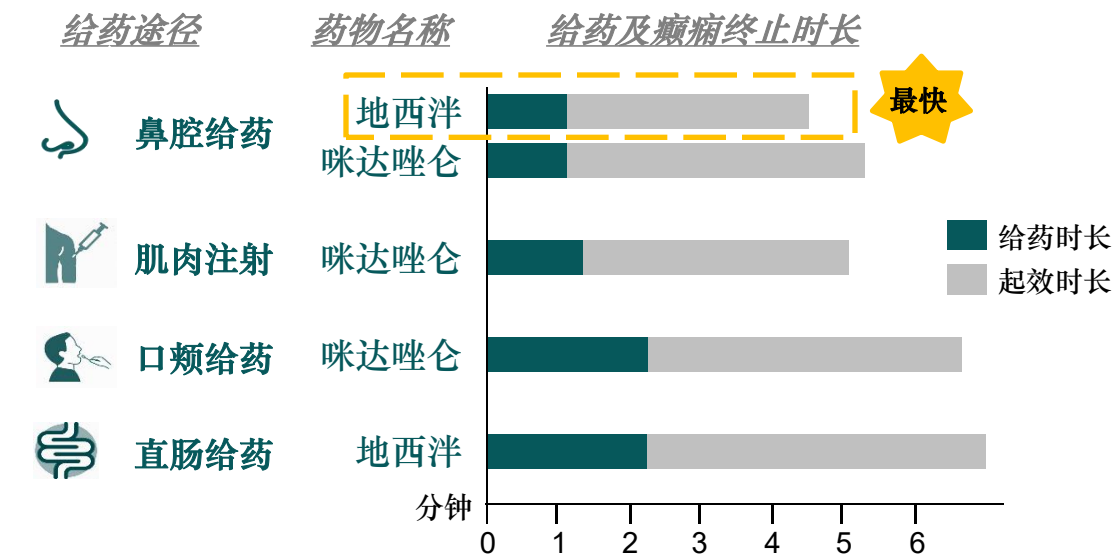
比较地西洋鼻内不同给药方式的平均血浆药物浓度-时间曲线



- 中国人群桥接试验<sup>2</sup>表明：
  - ✓ 单次鼻腔给药后吸收迅速且完全
  - ✓ 具有较高的生物利用度且安全性良好
  - ✓ 平均血浆消除半衰期为85小时

## 地西洋鼻腔给药方式耗时短，起效迅速

研究设计：回顾性综述研究以评估苯二氮草类药物用于治疗普通癫痫、SC及SE的有效性、安全性及不同给药方式的临床使用情况<sup>3</sup>



- 从起效速度看，地西洋鼻腔给药起效**最快**
- 从给药耗时看，**鼻腔给药最便捷**，短于其他三种给药途径

来源：1. Agarwal, Suresh K et al. Epilepsy research vol. 105,3 (2013): 362-7; 2. Bioavailability Study Report (Study No.: DIAZ-PK-002) Neurelis, Inc; 3. Kienitz, Ricardo, et al. CNS drugs 36.9 (2022): 951-975.

缩写：SC，丛集性癫痫发作；SE，癫痫持续状态。

# (2/3) 地西洋鼻喷雾剂疗效确切，患者获益显著（关键 III期临床试验）



## 地西洋鼻喷雾剂关键 III期临床试验<sup>1</sup>

研究设计：单臂、多中心、开放标签、重复剂量

研究方案：地西洋鼻喷雾剂：5, 10, 15, 20 mg（根据体重给药）

给药时长：1-1.5年

患者人群：163名6-65岁丛集性癫痫发作患者纳入分析

### 4分钟迅速起效<sup>4</sup>

SC发作到地西洋鼻喷雾剂给药

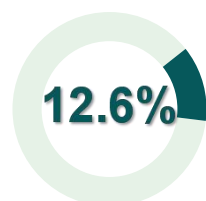
中位**2分钟**给药

地西洋鼻喷雾剂给药到癫痫终止

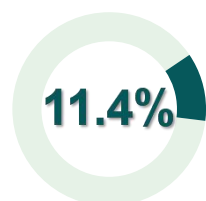
中位**4分钟**起效

### 二次给药率低<sup>2,3</sup>

全人群患者，发作24h内  
二次给药率仅**12.6%**



儿童及青少年患者，发作24h内  
二次给药率仅**11.4%**



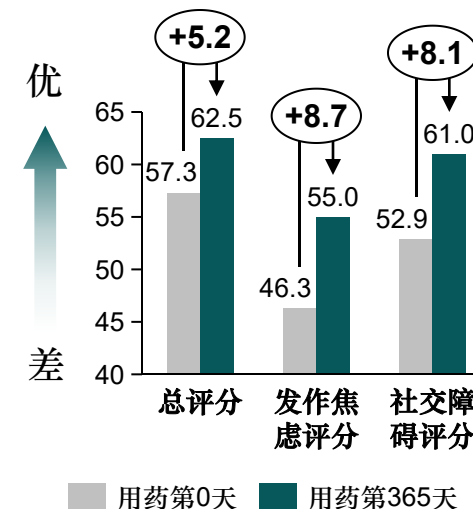
### SC发作间隔延长<sup>5</sup>

第一阶段(90天)\* 第四阶段(90天)\*  
vs.



### 改善生活质量<sup>6</sup>

发作焦虑评分及社交障碍评分  
等均**达到临床重要改善标准**



来源：1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721069>; 2. Tarquinio, Daniel et al. Pediatric neurology vol. 132 (2022): 50-55; 3. Wheless, James W et al. Epilepsia vol. 62,10 (2021): 2485-2495; 4. Wheless, J. et al. 2022. Epilepsy & Behavior; 5. Misra, Sunita N et al. Epilepsia vol. 63,10 (2022): 2684-2693; 6. Cramer, Joyce A et al. Epilepsy & behavior : E&B vol. 134 (2022): 108811.

备注：\*，第1-4阶段时期内患者两次SC的时间间隔（以每90天作为一个治疗周期）  
缩写：SC，癫痫丛集性发作

# (3/3) 地西洋局部制剂**疗效确切** (RCT试验) ; 国内外指南**广泛/一线推荐**



美国FDA接受地西洋鼻喷雾剂通过505(b)(2)途径申请上市，免除了地西洋鼻喷雾剂的III期疗效临床试验，并**允许借鉴同为局部制剂的地西洋直肠凝胶的临床疗效和安全性数据**<sup>1,2</sup>；最终于2020年1月批准地西洋鼻喷雾剂上市并授予最长的**7年孤儿药独占权**<sup>3</sup>。

## 地西洋直肠凝胶可减少发作频次，疗效更优

■ 地西洋直肠凝胶  
■ 安慰剂

1 中位发作频次显著低于安慰剂

1 地西洋直肠凝胶  
临床试验<sup>14</sup>

0.0 vs. 0.3  
(次/小时)  
p<0.05

2 地西洋直肠凝胶  
临床试验<sup>25</sup>

0.0 vs. 2.0  
(次/12小时)  
p<0.05

2 无癫痫发作比例高于安慰剂

62% vs. 20%  
(12小时)

55% vs. 34%  
(12小时)

3 护理人员对疗效的评估显著优于安慰剂

总体情况好转的患者比例  
82% vs. 33%  
p<0.05

➢ 根据10厘米视觉模拟量表，护理人员判断地西洋直肠凝胶比安慰剂更有效\*

## 国内外临床指南/诊疗规范推荐

临床诊疗指南

癫痫病分册

(2023修订版)

中国抗癫痫协会 编著

中国·《2023修订版临床诊疗指南 - 癫痫病分册》<sup>6</sup>

推荐苯二氮草类药物作为治疗丛集性发作的首选药物；用药途径包括肌内、口服、鼻饲以及直肠给药。

Epilepsies in children, young people and adults

NICE guideline  
Published 27 April 2022  
www.nice.org.uk/guidelines/2237

NICE National Institute for Health and Care Excellence

英国《2022儿童、青少年和成人癫痫》<sup>7</sup>

推荐使用苯二氮草类药物用于癫痫反复发作或丛集性癫痫发作。

EPILEPSY CURRENTS

American Epilepsy Society Guideline

Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society

Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.  
Glaser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61.

AES  
AMERICAN EPILEPSY SOCIETY

美国·《2016儿童和成人的惊厥性癫痫持续状态治疗指南》<sup>8,9</sup>

推荐地西洋直肠凝胶（证据等级B级）用于治疗惊厥性癫痫持续状态和癫痫长时间发作的初始治疗。

Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007

James W. Wheless<sup>1</sup>, Dave F. Clarke<sup>1</sup>, Alexis Arzimanoglou<sup>2</sup>, Daniel Carpenter<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Division of Pediatric Neurology, The Bonheur Comprehensive Epilepsy Program, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA  
<sup>2</sup> University Hospital of Saint-Denis, Paris, and Institute for Children and Adolescents with Epilepsy, Lyon, France  
<sup>3</sup> Comprehensive NeuroScience, Inc., White Plains, NY, USA

欧洲《2007儿童癫痫治疗：欧洲专家共识》<sup>10</sup>

推荐使用地西洋直肠凝胶和地西洋静脉注射用于长期热性惊厥或癫痫丛集性发作及所有类型的癫痫持续状态的治疗。

来源：1. FDA. NAD Approval. 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2020/211635Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/211635Orig1s000ltr.pdf); 2. FDA. Product quality review. 2020.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/211635Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211635Orig1s000ChemR.pdf); 3. FDA. Orphan Drug Designations and Approvals. 2020.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=382512>; 4. Dreifuss, Fritz E., et al. New England Journal of Medicine 338.26 (1998): 1869-1875; 5. Cereghino, J. J., et al. Neurology 51.5 (1998): 1274-1282; 6. 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南 - 癫痫病分册(2023年修订版); 7. Gonzalez-Viana E. et al., bmj. 2022 Jul 5;378; 8. Glauser, Tracy, et al. Epilepsy currents 16.1 (2016): 48-61; 9. American Epilepsy Society [Internet]. 2016.

Available from: <https://www.aesnet.org/clinical-care/clinical-guidance/guideline-prolonged-seizures>; 10. Wheless, James W., et al. Epileptic Disorders 9.4 (2007): 353-412.



# 多项突破性创新技术，患者获益显著

## 主要创新点和优势

**技术壁垒高：**鼻腔给药容量有限，且苯二氮草类药物水溶性差导致药物吸收有限，从而导致药物有效性低<sup>1</sup>。因此开发苯二氮草类药物有效性高的经鼻给药剂型技术壁垒高，难度大

### 地西洋鼻喷雾剂 通过三大专利克服技术壁垒



#### • Intravail®促进吸收技术

- ✓ 提高药物生物利用度



#### • 维生素E增溶剂<sup>2</sup>

- ✓ 增加地西洋的溶解度
- ✓ 实现小体积大容量
- ✓ 根据患者体重年龄个性化用药



#### • 鼻喷装置给药器

- ✓ 全角度单手驱动，单次给药
- ✓ 少量精确，操作简单，即用即抛
- ✓ 保质期长

## 创新带来的患者获益



**快速**起效<sup>4</sup>

对比口服给药途径，鼻腔给药途径有利于避开肠道首过效应，从而将药物直接输送至中枢神经系统<sup>3</sup>，**4分钟即可起效<sup>4</sup>**



**便捷**操作

单手给药，即用即抛  
患者或照护者可快速给药



**低**二次给药率<sup>5</sup>

半衰期49.2小时，对比咪达唑仑口颊粘膜溶液(3.4小时)<sup>6</sup>显著更长，**药效维持时间长，二次给药率低**



**低**变异性

在血浆浓度峰值和血药浓度-时间曲线下面积的变异性较低，**鼻喷给药的吸收剂量可靠稳定<sup>7</sup>，疗效稳定，安全性可控<sup>8</sup>**

- 药品注册分类：**5.1化药**
- 获得美国FDA**授予孤儿药资格**，通过FDA快速审批通道获批上市

来源：1. Kapoor M, et al. J Control Release.2016;237:147-159; 2. Yang C, et al. Theranostics 8.2 (2018): 464; 3. Arora, Priyanka et al. Drug discovery today vol. 7,18 (2002): 967-75; 4. Wheless, J. et al. 2022. Epilepsy & Behavior; 5. Wheless, James W et al. Epilepsia vol. 62,10 (2021): 2485-2495; 6. BUCCOLAM oromucosal solution. EMC. 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7460/smppc>; 7. Hogan, R Edward et al. Epilepsia vol. 61,3 (2020): 455-464; 8. Eusuf, Danielle V., and Elizabeth Thomas. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 20.2 (2019): 126-129.

## (1/2) 填补SC院外急救用药空白，保障儿童用药，弥补目录短板



### 弥补目录短板

- **首个**在国内获批用于SC院外急救的用药选择，**弥补6岁及以上SC患者院外急救空白**，弥补医保目录保障的短板
- **保障儿童用药**，给儿童患者提供更有效、便利的院外急救选择
- **首个苯二氮草类药物的创新性鼻喷雾剂型**，起效迅速，给药便利，患者接受度高



### 临床易于管理

- 精神二类处方药品，说明书严格规定用法用量，使用本品治疗**每5天不超过1次，每月不超过5次**，且适应症及目标患者人群明确
- 鼻喷给药，整支为单次治疗用量，即用即抛，不能二次使用；**有效期长且易储存，易于临床管理**
- **常温保管，产品稳定性数据可支持40°C条件下稳定储存6个月<sup>2</sup>**



### 符合“保基本”原则

- **保障院外急救的基本用药需求**，符合“保基本”原则
- 减轻患者经济负担，符合“保基本”原则：
  - **显著减少SC单次发作时因控制不当后续入院治疗费用**
  - **减少患者发作频次**（从治疗第1阶段到第4阶段：**9.0次 vs. 6.6次<sup>1)</sup>**



### 对公共健康的影响

- 我国**活动性癫痫患者基数大**。患者SC若未即时停止，进展为SE伴随多种并发症<sup>3</sup>，且死亡率提高，相当于未经历SC的2.5倍<sup>4</sup>，**疾病负担沉重**。
- SC院外急救率低，**患者面临缺药、少药的困境**，且SC发作使患者产生**病耻感<sup>5</sup>**，严重影响患者及照顾者生活各个方面，包括教育、就业和婚恋等<sup>6</sup>，**给患者和家庭带来终生遗憾。急需院外急救用药及时控制发作，提高患者生活质量**