

酒石酸艾格司他胶囊

申报单位：北京凯莱天成医药科技有限公司

申报条件：目录外条件1，目录外条件4
目录外条件5（罕见病治疗用药）

戈谢病**唯一**国产治疗用药，**重大新药创制**支持上市品种，指南推荐**一线**选择
让中国戈谢病患者**买得起、用的足、用得好、用的方便**

目录

1. 基本信息

2. 有效性

3. 安全性

4. 创新性

5. 公平性

1-1. 药品基本信息

中国上市的戈谢病治疗药物中**唯一的国产特效药、唯一的口服药、唯一的底物减少疗法(SRT)**，是国内外指南推荐**一线治疗选择之一**

通用名

酒石酸艾格司他胶囊

(该名为药典委及药监局最终命名，审评审批期间又名**依利格鲁司他胶囊**)

注册规格

84mg(按 $C_{23}H_{36}N_2O_4$ 计)

获批国家及时间

中国，2022年10月25日

同通用名上市情况

独家品种，目前尚无其他同通用名药物审评登记排队

适应症

本品适用于经CYP2D6基因型检测*为**弱代谢型(PMs)**、**中间代谢型(IMs)**或**快代谢型(EMs)**的**I型戈谢病(GD1)成年患者**的长期治疗。

*CYP2D6基因检测为针对代谢状态的检测，有利于精准用药。超快代谢型(URMs)因可能无法达到有效血药浓度不建议用药(亚洲人群占比极少¹)。

用法用量

- CYP2D6 **EMs和IMs**，推荐**每日2次，每次84mg**
- CYP2D6 **PMs**，推荐**每日1次，每次84mg (剂量减半)** (占全人群5%-10%²)

参照药建议

由于艾格司他临床价值突出，作用机制独特，建议医保评审**为空白参照**，理由如下：

- 现中国获批戈谢病适应症的**特异性疗法**药物包括基于**底物减少疗法(SRT)**的**艾格司他**及基于**酶替代疗法(ERT)**的**伊米苷酶及维拉苷酶α**，都未列入目录。目前目录内无适宜治疗药物可比。

[1] 朱志慧. 药物代谢酶 CYP2D6 基因多态性及表型的研究进展

[2] 艾格司他的说明书

1-2. 疾病信息及未满足需求

戈谢病是一种罕见遗传代谢性疾病，严重程度高，但治疗方式确切，有效干预可逆转病程

- **戈谢病** (Gaucher disease, GD) 是一种罕见常染色体隐性遗传代谢病，**因患者溶酶体中葡萄糖脑苷脂酶 (GBA) 功能缺陷导致其底物葡萄糖脑苷脂在多器官贮积**，形成典型的贮积细胞即“戈谢细胞”，临床表现为**多脏器受累并呈进行性加重¹**，常见表现包括：
 - **肝脾肿大**：**脾脏最高可增大至75倍，平均增大15.2倍；肝脏可增大至2-3倍¹**。
 - **血液系统**：**血小板减少和贫血**。
 - **骨骼受累**：**76%~94%的 I 型患者有骨病的影像学表现，骨病进展后对戈谢病患者的生活质量影响极大¹，大约50%的患者可能会出现骨坏死，骨损害严重的患者需要进行关节置换术²**。
- **酶替代疗法 (ERT) 及底物减少疗法 (SRT) 是两种主要的治疗思路，为国内外推荐一线治疗方案选择。**

I 型成人患者人数非常有限，自儿童时期发病生存到成人的患者，其生存质量更差

- 戈谢病已被纳入2018年中国《第一批罕见病目录》。**中国人群的患病率低于全球平均水平，发病率在1/50万~1/20万之间¹**。目前中国**已确诊的戈谢病患者约不到500人**，2023患者调研显示**成人占比约43.4%³**。
- 临床分型无神经受累为 I 型戈谢病，约占95%¹。**I 型戈谢病可能在全年龄人群发病³**。
- 儿童时期发病且存活到成人的，因误诊或疾病进展**可能进行过脾切除，且骨骼生长往往受到损害，成年后生存质量更差**。最新患者调研显示，在已使用ERT的患者中，17%患者认为骨痛问题尚未得到改善³。

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020). 中华医学杂志

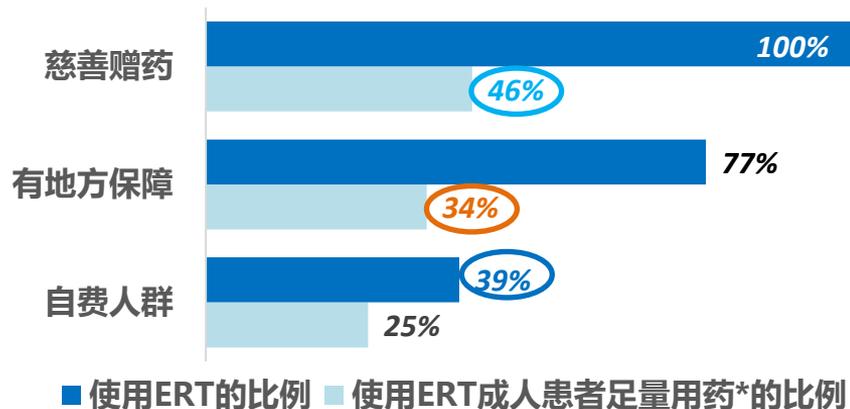
[2] 周维军. 戈谢病骨髓造血发病机制及诊治的研究进展. 中国临床药理学杂志

[3] 李群. 中国戈谢病患者诊疗状况及疾病负担调研报告2023

1-2. 疾病信息及未满足需求

政策差异带来显著的用药机会不公平，成人患者即使在有政策支持地区，自付金额仍非常高昂，亟待通过全国政策促进公平可及。

不同政策类型患者用药比例及足量用药比例对比



*该数据指成人足量用药占成人患者总数比例。且调研统计以成人使用30U/kg（2周1次）作为足量标准，该剂量为治疗最低维持剂量，如按说明书建议剂量45U/kg足量比例会更低。

- 慈善赠药、有地方保障及无地方保障对是否用药影响极大。自费人群因经济原因，仅有**39%**使用过ERT。
- 在使用了ERT的成人患者中，**在有政策支持类别中也仅有34%**达到足量用药最低剂量的比例，自费成人患者更难足量用药。
- 慈善赠药群体也仅有**46%**的成人患者达到维持剂量，主要原因为随年龄及体重增加，需重新申请用量造成剂量滞后，且赠药政策延续存在不确定性。

费用负担情况

- ERT剂量随体重调整，使用ERT治疗成人患者自付支出金额显著高于未成年患者。
- 有地方保障的群体中，未成年人个人自付平均8万，成人患者自付平均27万，有42%成人患者年均支出仍达到10万以上，14%超过30万。同时，医保方支出在成人患者中可高达百万。
- 因经济原因未使用ERT药物的患者，仍有23%自付超过10万元，但疗效难以保证。

1-3.艾格司他相对于已上市药物的优势和不足

优势

有效性

- 艾格司他在长达4年的试验中疗效**非劣于伊米苷酶**，且对未使用过或者使用过ERT的患者，均**获益明显**¹⁻³。
- SRT药物及ERT药物在国内外指南/专家共识均**做一线推荐**。

创新性

- **给药方式创新**。ERT药物需每2周输注一次，每次1-2小时，且**需要根据患者体重计算给药量**⁴⁻⁵。艾格司他**口服给药**，不需要额外的配药及输注培训，可减少医护人员负担，减少直接医疗负担。
- **管理贮存成本低**。艾格司他可**常温贮存和管理**，ERT需要**2-8摄氏度保存**⁴⁻⁵。艾格司他**更适合双通道药店配备**，更有利于偏远地区使用，减少患者非医疗经济负担。
- **作用机制独特**。唯一的**SRT药物**，**国产重大新药创制**支持上市品种。艾格司他为小分子口服制剂，体内转运扩散速度快，可迅速到达各组织，有助于治疗骨髓并发症患者⁶（骨病进展后对戈谢病患者的生活质量影响极大）；ERT类药物对无法有效地吸收外源性酶的器官（如骨骼）改善效果较差⁶。

安全性

- 目前确定的AEs大多是轻度的¹⁻³，与已上市的ERT药物相比，**口服用药无输注反应及输注过程监测需求**。

不足

- 艾格司他**目前尚未获批用于18岁以下患者**（针对未成年人群，国际上已于2018年启动相关临床试验⁷）

[1] Timothy M. Blood 2017

[2] Mistry PK. Am J Hematol. 2021 Sep 1.

[3] Charrow J. Mol Genet Metab. 2018 Mar.

[4] 伊米苷酶说明书

[5] 维拉苷酶说明书

[6] 周维军. 治疗戈谢病的药物研究进展. 中国临床药理学杂志

[7] NCT03485677

2-1. 有效性

艾格司他在**首次用药**的患者和**使用过ERT药物**的患者中，**疗效确切且长期稳定**



戈谢病的治疗目标主要包括：通过用药缩小脾脏体积、肝脏体积、提高血红蛋白水平、增加血小板计数、减少骨痛和骨髓受累等^{1,2}。

艾格司他起效迅速，肝脾体积及血液指标改善明显，长期用药获益更佳

安慰剂对照

- 13周血红蛋白水平显著提升；26周血小板计数显著提升，脾脏体积显著缩小³
- 9个月试验期各项疗效指标改善明显⁴
 - 脾脏体积较安慰剂组显著减少30.03%；肝脏体积较安慰剂组显著减少6.64%。
 - 血液指标明显改善：血小板计数较安慰剂组增加41.06%；血红蛋白水平较安慰剂组提升1.22 g/dL。
 - 骨髓负担(BMB)评分显示患者骨髓浸润有显著逆转。
- 4.5年长期试验数据证明，各项疗效指标获得持续改善⁵
 - 脾脏体积平均缩小66%；肝脏体积平均缩小23%。
 - 血红蛋白水平提升1.4 g/dL；血小板计数增加87%。

一项III期临床试验证明：经伊米苷酶治疗患者改用口服艾格司他疗效长期稳定

伊米苷酶对照

- 治疗1年，艾格司他治疗组患者85%以上达到治疗稳态，与伊米苷酶治疗组相比，达到非劣的预设试验目标。98%的患者因便利性原因倾向于选择口服用药⁶。
- 血红蛋白水平、血小板计数、脾体积、肝体积和骨密度z值的绝对值在4年内保持稳定⁷。

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国人戈谢病诊治专家共识 (2020). 中华医学杂志

[2] 周维军. 治疗戈谢病的药物研究进展. 中国临床药理学杂志

[3] Lukina BLOOD. 12 AUGUST 2010

[4] Mistry PK. JAMA. 2015 Feb 17

[5] Mistry PK. Am J Hematol. 2021 Sep 1

[6] Timothy M. TheLancet. June 13, 2015

[7] Timothy M. Blood 2017

2-2. 有效性

艾格司他**真实世界**数据表现与临床试验**一致**，**多项国家政策**支持上市

ICGG*研究显示艾格司他真实世界有效性表现与临床试验一致¹

- **首次用药患者**：平均脾脏体积**减少53%**，平均血小板**增加38%**，**血红蛋白水平提升1g/dL**。
- **使用过ERT的患者**：转换为艾格司他后**疗效稳定**，部分指标有进一步改善。
 - a) **未**经过脾切除的患者，平均脾脏体积**继续减少15%**
 - b) **经**过脾切除的患者，平均血小板计数**增加9%**

*国际戈谢病合作组织

III b期多中心临床试验包含**25名中国患者**²，与其他人群疗效结局表现一致

基于多学科综合审评结果，艾格司他获NMPA批准上市

- 艾格司他临床疗效及安全性确切，2017年列入《**首批专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请的药品清单**³》，2018年列入**首批《境外已上市临床急需新药名单**⁴》（仅7个品种），2021年列入《**第二批鼓励仿制药品目录**⁵》，鼓励国内企业研发生产，提高公众用药可及性。
- 艾格司他2019年申报后列入CDE优先审评范围，我司开展的**生物等效性临床试验**⁶表明：**艾格司他胶囊受试制剂与原研参比制剂在空腹及餐后给药时具有生物等效性，且安全性良好。**

已启动国内小样本上市后研究，将产生更多中国人群使用数据

[1] Mistry PK. Am J Hematol. 2020 Sep;95(9):1038-1046

[2] Charrow J. Mol Genet Metab. 2018 Mar

[3] 关于发布《首批专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请的药品清单》的通知 (cde.org.cn)

[4] 关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知 (cde.org.cn)

[5] 关于印发第二批鼓励仿制药品目录的通知

[6] 我司艾格司他生物等效性试验数据节选

2-3.有效性-临床/指南推荐情况

国内外权威指南/专家共识一致推荐艾格司他作为成人戈谢病一线治疗选择

	名称	推荐内容
国内	戈谢病多学科诊疗专家共识 (2020) ¹	与ERT相比, SRT 为口服制剂, 应用相对方便, 减少了治疗所需时间。艾格司他是一种新型SRT口服药, 作为神经酰胺类似物, 发挥GBA活性抑制作用, 从而减少葡萄糖脑苷脂的堆积。 美国于2014年, 欧盟于2015年批准该药用于成人I型戈谢病一线治疗。 艾格司他可改善血小板计数、血红蛋白、肝脾体积及骨骼相关临床指标。
	中国成人戈谢病诊治专家共识 (2020) ²	艾格司他是一种葡萄糖脑苷脂合成抑制剂, 分别于2014年被FDA和2015年被欧洲批准用于成年 I 型戈谢病患者。
国际	艾格司他治疗美国成人1型戈谢病推荐建议 (2015) ³	艾格司他可用于CYP2D6快代谢型、中间代谢型与慢代谢型成人I型戈谢病的 一线治疗 。
	欧洲戈谢病工作组专家共识: 1型戈谢病的管理目标 (2016) ⁴	艾格司他 在风险与获益上均有提升 , 已被批准作为 一线治疗药物 。
	欧洲成人1型戈谢病患者应用艾格司他治疗和监测建议 (2016) ⁵	作为1型戈谢病的 一线治疗药物 , 艾格司他为符合条件的患者提供每日口服治疗, 可替代每两周输注一次的酶替代疗法 。

[1] 北京协和医院罕见病多学科协作组.戈谢病多学科诊疗专家共识.协和医学杂志

[2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.中国成人戈谢病诊治专家共识.中华医学杂志

[3] Manisha Balwani. Molecular Genetics and Metabolism(2015)

[4] M.Blegstraeten,Blood Cell(2016)

[5] Nadia Belmatoug.European Journal of Internal Medicine37(2017)

3. 安全性

说明书及临床试验安全性数据

- 艾格司他的总体不良反应概况基于治疗暴露的**1400患者-年**，包括II期及III期共计**4项研究**，共有**393名年龄在16-75岁之间的患者接受了艾格司他治疗**，中位持续时间为3.5年（最长达到9.3年）¹。
- 临床研究中最常见不良反应是消化不良（仅6%）¹。**
 - III期ENCORE试验²4年试验中**仅2.5%患者因为与艾格司他相关的原因退组**。
 - III期ENGAGE试验³包含40人，最长时间为6年，**99%的不良事件都是轻度或中度**，83%与艾格司他无关。
 - IIIb期 EDGE试验⁴包含170人，**大多数不良事件都是轻度（72%）或中度（24%）**。
 - II期304试验⁵：最长治疗时间8年，**98%的不良事件是轻度或中度**，94%与艾格司他无关。

真实世界安全性表现与临床试验及说明书一致

- 2014年在美国首次获批，2015欧盟获批**，相继已在全球**55个国家/地区**获批上市。上市后国内外近5年内**无安全性警告、黑框警告、撤市等信息**。
- 一项5年真实世界数据研究显示⁶：**所有29名从ERT转换为艾格司他的患者没有产生任何与药物相关的严重不良反应**。

[1] 艾格司他说明书

[2] Timothy M. Blood 2017

[3] Mistry PK. Am J Hematol. 2021 Sep 1.

[4] Charrow J. Mol Genet Metab. 2018 Mar.

[5] Lukina Am J Hematol.2019

[6] Istaiti.Med. 2022, 11

4. 创新性

创新程度

作用机理创新

艾格司他是我国**唯一获批的SRT疗法药物**。该类药物是**小分子口服制剂，体内转运扩散速度快，可迅速到达各组织中**。其作用机制是竞争性抑制葡萄糖脑苷脂的合成，降低溶酶体内葡萄糖脑苷脂蓄积含量¹。

国家重大新药创制及北京市科技课题支持上市

药品注册分类：化学药品3类

临床急需境外新药品种，**专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请药品，国家鼓励仿制药品**。我公司响应国家号召，突破技术壁垒率先研发仿制成功，提升患者可及性。

拥有1项晶型专利，专利有效期至2036年

应用创新

- **口服给药依从性高**。由伊米苷酶转换为艾格司他的患者4年用药数据显示²：**艾格司他长期用药依从性好，96%的患者服用了80%以上的说明书建议用量**。
- **减少患者用药成本与医疗系统负担**。艾格司他可居家服用，而ERT需每两周在医疗机构输注，每次输注耗时1-2小时^{3,4}。
- **剂量确认简便，无需额外配置培训**。ERT需根据体重谨慎调整剂量，且配置操作较为繁琐。
- **常温贮存管理，贮存和运输成本低，利于双通道药店配备**。ERT需要2-8℃冷藏保存^{3,4}。

[1] 周维军. 治疗戈谢病的药物研究进展. 中国临床药理学杂志

[2] Timothy M. Blood 2017

[3] 伊米苷酶说明书

[4] 维拉苷酶说明书

5. 公平性

对公共健康影响巨大

戈谢病已被列入2018年发布的国家《第一批罕见病目录》，疾病严重程度高，临床表现为多脏器受累并呈进行性加重，**患者生存质量差，不及时治疗将会致残或致死**。戈谢病临床诊断标准明确，目前多数患者可在1年内确诊，**使用艾格司他及时治疗可有效逆转病程，挽救生命，显著提升生活质量**。

弥补药品目录短板

目录内尚未纳入任何一款戈谢病治疗药物。**艾格司他是首个国产戈谢病治疗口服药物**，治疗效果确切，对于首次用药和使用过ERT的患者均获益明显，安全性好，**纳入目录可弥补目录短板，提升产业信心**。

符合“保基本”原则

I型成人戈谢病患者人数非常有限，如考虑赠药群体可能会继续使用伊米苷酶（其中因用药时间很长，约有70%患者已经成年），实际艾格司他能够治疗的患者更少，**纳入医保后对医保基金影响极小**。

临床管理难度低

该疾病诊断标准和特异性治疗方案明确。**艾格司他为小分子口服药，依从性高，可在家用药；常温贮存和管理，适合双通道药店配备**，提升偏远地区患者使用便利性和获得感。