

# 盐酸替洛利生片 (铎可思®)

针对成人发作性睡病的治疗：  
唯一在中国获批的药物、  
唯一非精神管控药物、  
唯一同时获中美欧权威指南一线推荐的药物

琅铎医药（上海）有限公司



1

## 药品基本信息

发作性睡病是全球公认的罕见病  
替洛利生是唯一在中国获批的治疗药物

2

## 安全性

>3000例临床试验受试者和上市后>36000患者年，长至5年随访的安全性数据  
非精神管制药品，全球5年内无任何安全性警告、黑框警告、撤市信息

3

## 有效性

显著改善日间过度嗜睡（EDS），降低猝倒发作频率  
中美欧权威指南一致推荐，可单药一线治疗多个核心症状

4

## 创新性

选择性H3受体拮抗剂/反向激动剂的首个成药化合物  
不会引起精神运动兴奋、无潜在成瘾性，可单药使用、无需联用

5

## 公平性

目录内尚无治疗发作性睡病的药品，纳入替洛利生可直接填补目录空白  
罕见病人群小，对医保基金影响有限

# 目录

# 盐酸替洛利生片基本信息：针对成人发作性睡病的治疗，是唯一在中国获批的药物、唯一非精神管控药物、唯一同时获中美欧权威指南推荐的单药一线治疗药物

药品通用名称	<b>盐酸替洛利生片</b>		
注册规格	4.5mg; 18mg		
说明书适应症/功能主治	<b>用于治疗发作性睡病成人患者的日间过度嗜睡（EDS）或猝倒</b>		
用法用量	<p>口服。每日一次，在早晨醒来时马上服用。推荐剂量范围为9~36mg。</p> <p>采用逐渐增量方案，剂量滴定如下：            第1周：起始剂量为每天9mg（2片4.5mg片剂）。            第2周：可将剂量增加至每天18mg（1片18mg片剂）或降至每天4.5mg（1片4.5mg片剂）。            第3周：可增加至最大推荐剂量每天36mg（2片18mg片剂）。            根据医生的评估和患者的反应和耐受性，在任何时候，剂量都可以减少（最低减少到每天4.5mg）或增加（最高增加到每天36mg）。</p>		
中国大陆首次上市时间	2023年6月30日	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	<b>无</b>
全球首个上市国家/地区及上市时间	2016年3月31日，欧洲	是否为OTC药品	否

## 参照药品建议：**无**

针对成人发作性睡病的治疗，盐酸替洛利生片是：

### ① 唯一在中国获批上市的药物。

无同适应症药品，也无同作用机制药品。

### ② 唯一的非精神管控药物，没有成瘾性和滥用风险，无需“麻精一处方（红处方）”管理。

### ③ 唯一同时获中美欧权威指南一线推荐的药物，唯一可单药使用，同时作用于发作性睡病多个核心症状（如：日间过度嗜睡、猝倒、入睡前幻觉和睡眠瘫痪）的药物，无需联用其它药物。

备注：日间过度嗜睡，又称“日间过度思睡”。EDS=Excessive Daytime Sleepiness;

资料来源：盐酸替洛利生片药品说明书；中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南（2022版）[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (5) : 406-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211228-00934.

# 发作性睡病：是全球公认的罕见病，严重影响患者的身心健康和学习、工作能力，为社会带来不可估量的劳动力损失和公共安全影响，未被满足的治疗需求极大

## 发作性睡病基本情况

- ① 发作性睡病**是全球公认的罕见病**<sup>1,2</sup>，是一种罕见的终身性睡眠/觉醒障碍疾病，多于儿童期起病，临床上以日间过度嗜睡、猝倒、入睡前幻觉、睡眠瘫痪和夜间睡眠紊乱为核心症状。
- ② 我国台湾地区的患病率为0.0129%<sup>1</sup>，据此估算，我国理论患病人数约18.4万人，**其中成人患者占比近40%，约7.36万人**。目前在患者组织“觉主家”明确登记姓名的患者仅有**1600人**（包括成人和儿童）。
- ③ **发作性睡病严重影响患者的学习、工作能力以及身心健康，为社会带来不可估量的劳动力损失和公共安全影响。患者随时面临白天过度嗜睡和猝倒带来的生命威胁**，交通等意外伤害的入院风险是健康人群的6.7倍<sup>3</sup>。43%的成人患者仅接受过高中及以下教育<sup>2</sup>，就业率较无患病人群降低30%<sup>4</sup>。
- ④ **发作性睡病患者生命质量显著低于常见慢性病人群、经济负担沉重**：患者合并患有精神疾病的风险是健康人群的3.8倍，常见的共病有精神分裂、抑郁和焦虑等<sup>5,6</sup>。半数患者存在中重度及以上程度的抑郁<sup>2</sup>。患者的直接与间接医疗支出是无患病人群的8~9倍<sup>4</sup>。

## 未被满足的治疗需求

- ① 替洛利生获批前，可用的治疗药物均无发作性睡病适应症，**患者只能“超说明书”用药**。
- ② 替洛利生获批前，可用的治疗药物多数为第一类精神管制药物，有成瘾和药物滥用风险，需在指定医疗机构少数有权限的医师**开具“麻精一处方（红处方）”后才能获得**，可及性极差。
- ③ 替洛利生获批前，**患者只能联用多个药物**，用以控制发作性睡病的多个核心症状（日间过度嗜睡、猝倒、入睡前幻觉、睡眠瘫痪和夜间睡眠紊乱）。

资料来源：1.中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南（2022版）[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55（5）:406-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211228-00934.;

2.中国罕见病联盟, 北京大学医药管理国际研究中心, 北京大学药学院药事管理与临床药理学系. (2022). 《中国发作性睡病患者疾病经济负担与生命质量研究》; 3. Tzeng NS, et al. J Clin Sleep Med . 2019 Jun 15;15

(6) :881-889; 4. Jennum P, et al. J Clin Sleep Med . 2009 Jun 15;5（3）:240-5; 5. Black J, et al. Sleep Med. 2017 May;33:13-18. 8; 6. Cremaschi RC, Hirotsu C, Tufik S, et al. Arq Neuropsiquiatr. 2020 Jun 29;78（8）:488-493. · 2

**盐酸替洛利生片的安全性：>3000例临床试验受试者和上市后>36000患者年的数据，证实了本品良好的安全性和耐受性；我国的真实世界研究也与全球数据相一致**

### 国内外不良反应发生情况

- 全球上市7年，>3000例临床试验受试者和上市后>36000患者年的安全性数据，在最长至5年的随访期中，证实了替洛利生良好的耐受性和长期安全性。
- 各国家或地区药监部门5年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息。
- 国内不良反应发生情况：**中国博鳌特许用药真实世界研究项目\*表明，所有30例治疗患者，未发生严重不良事件（SAE），共有8例（26.7%）患者报告了18例次AE，均为轻至中度，最常见的AE为失眠、头痛和头晕。总体来看，观察到的安全性结果与在海外已知的安全性特征相一致。**

### 药品说明书收录的安全性信息

- 最常发生的药物不良反应（ADR）包括：失眠（8.4%）、头痛（7.7%）、恶心（4.8%）、焦虑（2.1%），此外易激惹、头晕、抑郁、震颤、睡眠障碍、疲乏、呕吐、眩晕、消化不良、体重增加和上腹痛的发生率皆小于2%。
- 最严重的不良反应为：异常的体重减轻（0.09%）和自发流产（0.09%）。
- 报告的多数 ADR 发生率小于2%。

### 其它安全性优势

- 替洛利生停药后无戒断综合征风险，没有任何信号提示药物成瘾或滥用可能。

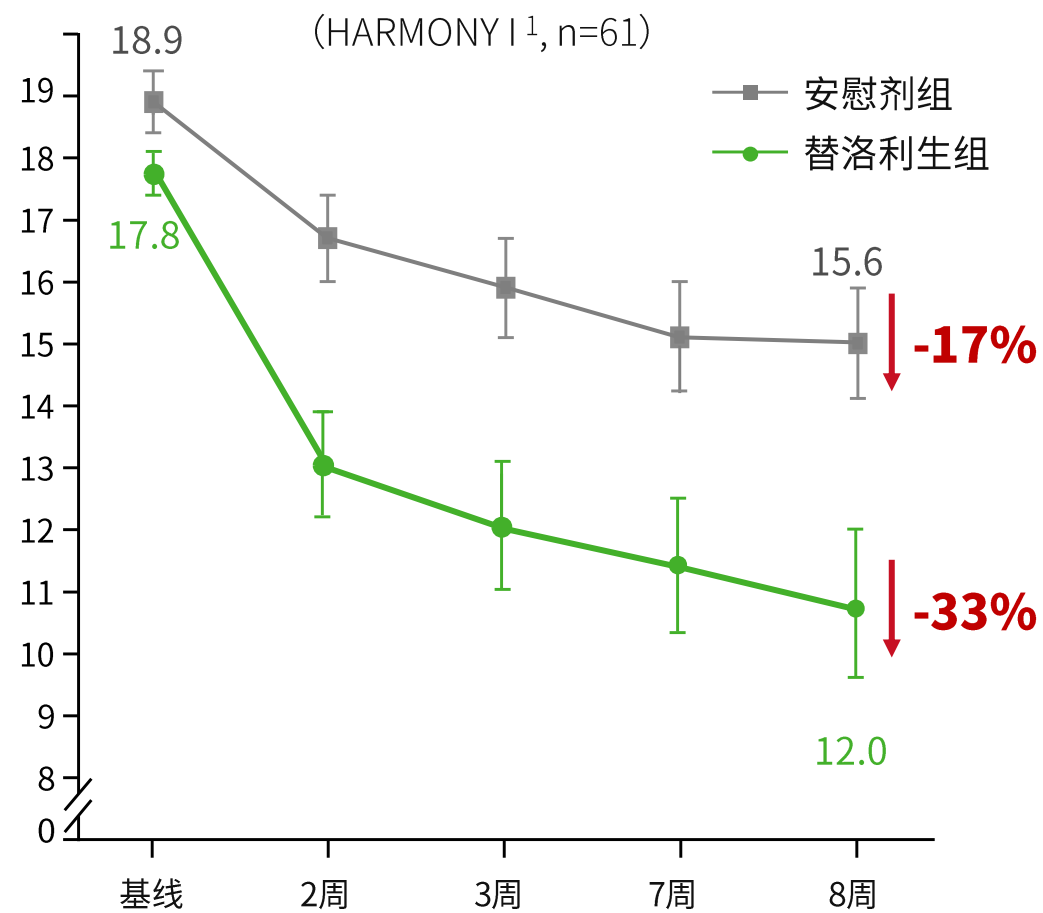
备注：\* 基于中国海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区的特许政策，由海南省卫健委和药监局审评通过，在替洛利生获得国家药监局审批上市前，以临床急需进口的方式在先行区内为确诊发作性睡病的患者进行临床治疗。通过本项目，中国发作性睡病患者可以获得与境外同步的治疗方案。基于该项目，产生了30例样本的真实世界研究分析报告。



# 盐酸替洛利生片在海外开展的关键临床研究：显著改善患者的日间过度嗜睡，并显著降低每周猝倒发作率

## 替洛利生显著改善患者日间过度嗜睡 相比安慰剂显著降低ESS评分

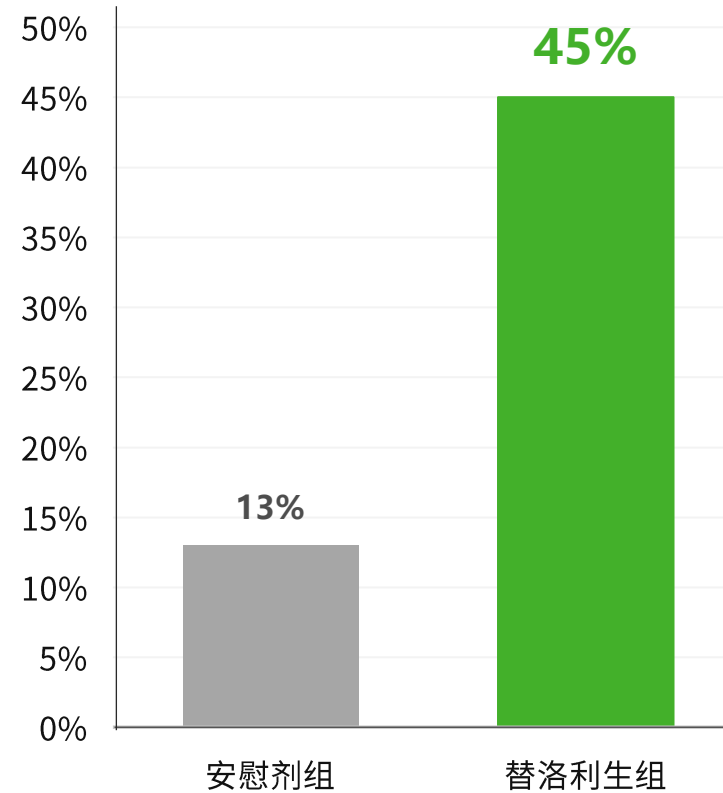
ESS (Epworth嗜睡量表) 评分变化



## 替洛利生组ESS评分改善的机会 是安慰剂组的9倍

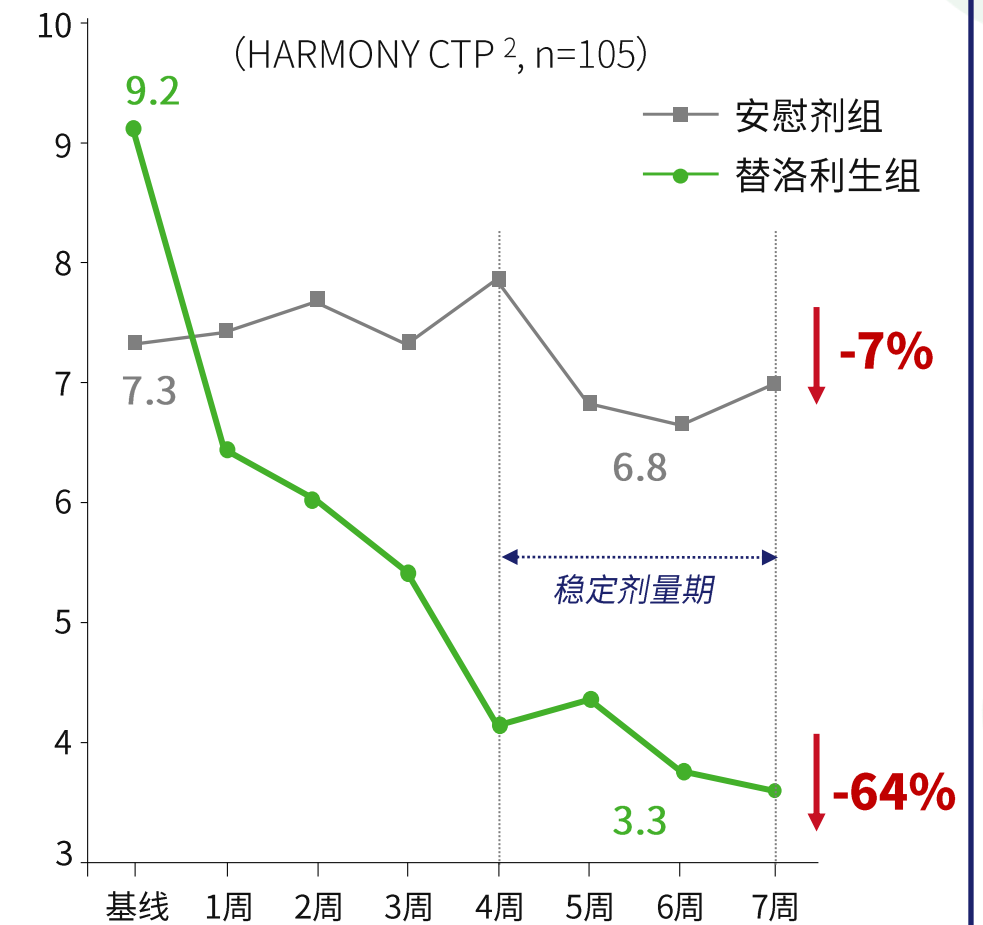
ESS应答率  
(最终ESS ≤ 10, 即降至正常)

(HARMONY I<sup>1</sup>, n=61)



## 替洛利生显著降低每周猝倒发作率， 治疗结束时为安慰剂组的一半

每周猝倒发作率 (WRC)



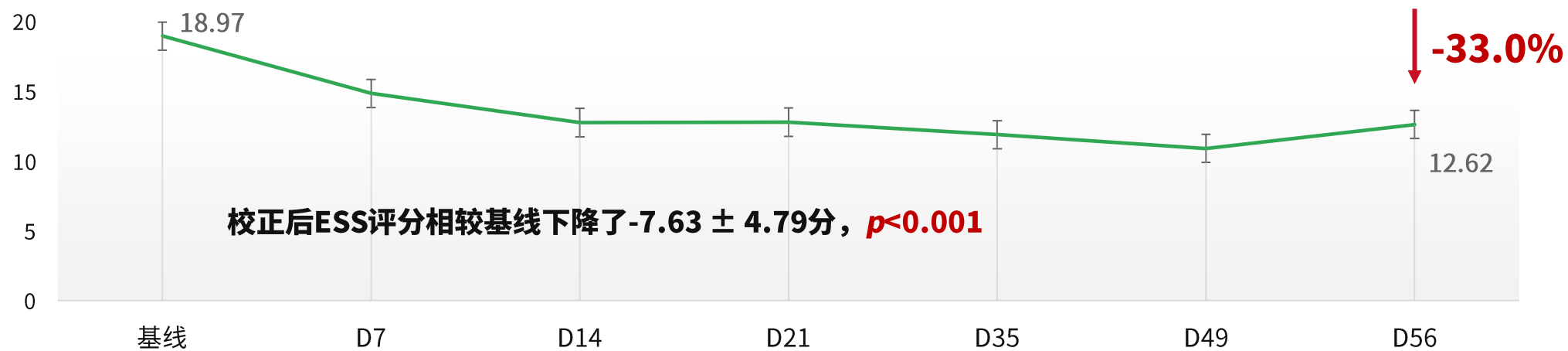
备注：OR: 比值比；rR: 率比；资料来源：1. 一项评估BF2.649治疗发作性睡病患者日间过度嗜睡疗效的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心试验（“HARMONY I”）CSR报告；

2. 一项在两个平行组中比较BF2.649（Pitolisant）与安慰剂对猝倒型发作性睡病患者每周猝倒发作频率和日间过度嗜睡的影响的随机、双盲研究（“HARMONY CTP”）CSR报告

# 盐酸替洛利生片在中国开展的博鳌特许用药真实世界研究：与海外关键性研究结果相一致，显著改善患者的日间过度嗜睡，并显著降低每日猝倒发作次数

## 替洛利生显著改善中国患者日间过度嗜睡，显著降低ESS评分

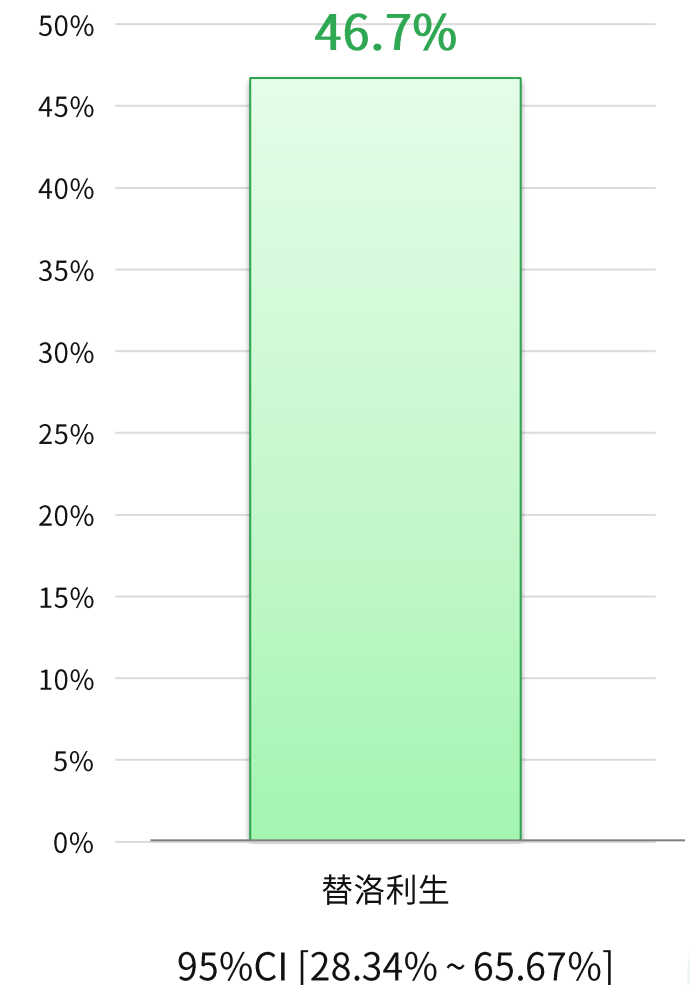
ESS (Epworth嗜睡量表) 评分变化 (n=30)



## 近一半中国患者ESS评分降至正常

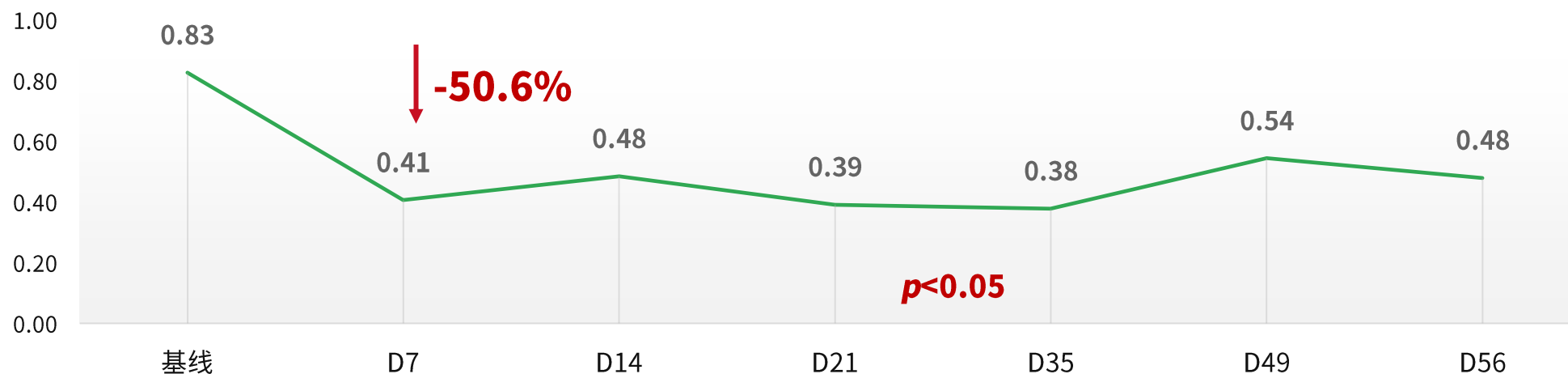
ESS应答率

(最终ESS ≤ 10, 即降至正常)  
(n=30)



## 替洛利生显著降低中国患者每日猝倒发作次数，治疗1周后降幅为50.6%

日均猝倒发作次数 (n=28)



# 盐酸替洛利生片已获国内外权威指南一致推荐，可单药一线治疗多个核心症状，无需联用其它药物

## 国内外权威指南一致推荐替洛利生

### 《中国发作性睡病诊断与治疗指南（2022版）》<sup>1</sup>

中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组

**针对发作性睡病的多个核心症状，替洛利生作为首选药物，获得了最高推荐和证据级别**

- ✓ 日间过度嗜睡：I级推荐、A级证据
- ✓ 猝倒：I级推荐、A级证据
- ✓ 入睡前幻觉和睡眠瘫痪：I级推荐、A级证据

### 《2021 AASM 临床实践指南：中枢性嗜睡障碍的治疗》<sup>2</sup>

美国睡眠医学会

- ✓ 日间过度嗜睡：**强推荐**
- ✓ 猝倒：**强推荐**
- ✓ 疾病严重的患者：**强推荐**

### 《2021年欧洲成人及儿童发作性睡病治疗指南及专家共识》<sup>3</sup>

欧洲神经病研究会/欧洲睡眠研究学会/  
欧洲发作性睡病协作网

- ✓ 日间过度嗜睡 + 猝倒：**单药一线治疗**
- ✓ 日间过度嗜睡：**单药一线治疗**



## 盐酸替洛利生片上市申请时递交的临床试验数据有效性描述节选（拟）：

探索性研究和关键性对照研究均已证实：

### ➤ 替洛利生每日一次治疗可显著改善日间过度嗜睡（EDS）：

- HARMONY I（临床III期研究）：治疗8周后，替洛利生组（n=31）和安慰剂组（n=30）平均Epworth嗜睡量表评分（ESS）较基线分别下降-5.8和-3.4分，降幅分别为32.6%和17.5%；期末ESS应答率（ESS≤10，即降至正常）分别为45%（14/31）和13%（4/30），替洛利生组ESS评分改善的机会是安慰剂组的9倍。
- HARMONY CTP（临床III期研究）：治疗7周后，替洛利生组（n=54）和安慰剂组（n=51）平均Epworth嗜睡量表评分（ESS）较基线分别下降-5.4和-1.9分，降幅分别为31.0%和11.0%；期末ESS应答率（ESS≤10，即降至正常）分别为39%（20/51）和18%（9/50）。

### ➤ 替洛利生显著降低了猝倒发作，日猝倒率降幅65.4%，周猝倒率降幅64.2%：

- HARMONY I（临床III期研究）：替洛利生组较安慰剂组使猝倒发作风险显著降低62%，治疗8周后，替洛利生组日猝倒率从0.52降至0.18，降幅65.4%，安慰剂组从0.43降至0.39，降幅9.3%。
  - HARMONY CTP（临床III期研究）：替洛利生显著降低每周猝倒发作率，治疗结束时（D49）为安慰剂组的一半，替洛利生组每周猝倒发作频率从9.15降至3.28次（降幅64.2%），安慰剂组从7.31降至6.79次（降幅7.1%）。
- 经统计学验证，替洛利生在**海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区临床特许药品替洛利生真实世界研究中**（n=30），对成人发作性睡病患者日间过度嗜睡和猝倒发作方面的**疗效与全球关键临床研究趋势一致。**

**CDE尚未发布技术评审报告，此处以上市申请时递交 CDE 的临床试验报告中的有效性描述代替**

# 盐酸替洛利生片的创新性：全球首个成药的H3受体反向激动剂，FDA突破性疗法认定，无成瘾性，单药使用可同时改善发作性睡病的多个核心症状

## 机制创新

- ① 替洛利生是一种口服有效的新型、高效、选择性组胺H3受体拮抗剂/反向激动剂，通过阻断组胺自身受体发挥促醒作用，同时还调节其他多种神经递质系统。**替洛利生是该作用机制首个成药的化合物。**
- ② 不同于精神兴奋药，替洛利生不在伏隔核中释放多巴胺，多项研究表明**无潜在成瘾性**。
- ③ 替洛利生被多个国家或地区认定为具有极大临床价值的治疗手段：
  - ✓ 中国 NMPA：
    - 成人适应症：基于境外临床数据所展现的充分临床价值与治疗优势，**豁免中国验证性临床，非附条件完全批准上市**
    - 儿童适应症：上市申请已被纳入**优先审评审批程序**
  - ✓ 美国 FDA：**突破性疗法认定\*\*\***、**孤儿药认定**、优先审评和快速审评通道
  - ✓ 欧洲 EMA：**孤儿药认定**

## 创新带来的患者和社会获益

- ① 疗效获益：替洛利生**单药使用**，可**同时改善发作性睡病的多个核心症状**（日间过度嗜睡、猝倒、入睡前幻觉和睡眠瘫痪），**无需联用其它药品**。替洛利生是获得中国指南推荐级别最高的一线用药，也是唯一获得该推荐的药品。
- ② 安全获益：替洛利生是唯一获批的非精神管控药品，**不会引起精神运动兴奋，无潜在成瘾性，没有药物滥用风险**，患者长期用药安全性好。
- ③ 社会获益：替洛利生**无需麻精处方（红处方）管理**，为医疗系统降低了管理成本。

替洛利生纳入医保，将直接填补目录空白，符合“保基本”的原则，降低患者用药负担的同时，有助于加强罕见病用药保障，维护公共安全，减少社会劳动力损失

## 加强罕见病用药保障

### 目录内无发作性睡病药品 亟待填补医保空白

- 替洛利生是唯一有发作性睡病适应症的药品
- 纳入医保后将直接填补目录内的用药空白
- 解决患者超说明书用药无法获得报销的问题

填补  
目录  
空白

临床  
管理  
便利

### 唯一非精神管控药品， 无滥用风险、无需红处方管理

- 替洛利生不是兴奋剂或镇静剂，无药物滥用风险，减轻国家禁毒工作负担
- 无需麻精处方特殊管理，降低医疗系统管理成本
- 诊断路径清晰，治疗集中，医保管理方便

### 唯一适应症内治疗药品 单药治疗，无需联用

- 替洛利生是唯一有发作性睡病适应症的药品
- 唯一能单药一线使用的药品，能同时改善发作性睡病的多个核心症状，无需联用其它药品，降低患者用药负担
- 罕见病人群小，对医保基金的整体影响有限

符合  
“保基本”  
原则

促进  
公共  
健康

### 减少意外事故，维护公共安全 降低社会劳动力损失

- 疾病严重影响患者的学习/工作能力和身心健康
- 患者随时面临过度嗜睡和猝倒带来的生命威胁
- 交通等意外伤害的入院风险是健康人群的6.7倍<sup>1</sup>
- 43%的成人患者仅接受过高中及以下教育<sup>2</sup>
- 就业率较无患病人群降低30%<sup>3</sup>