

依库珠单抗注射液

(舒立瑞®)

阿斯利康 (无锡) 贸易有限公司

- 目前中国获批**三个**适应症均被纳入中国《第一批**罕见病**目录》
- 疗效与安全性已有**超15年**国外临床使用经验
- 国内外权威指南/共识推荐

中国**唯一***获批的C5补体抑制剂，荣获**2次盖伦奖**，**填补**三个获批适应症的靶向药物**治疗空白**

审批编号：CN-118526

过期日期：2023-12-31

仅用于医保沟通，供相关专家参考，严禁用于产品推广

目录

1	药品基本信息	含 儿童 用药，且获批三个适应症均为 罕见病
2	安全性	有 超15年 循证医学证据及临床使用经验
3	有效性	国内外权威指南/共识推荐
4	创新性	中国 唯一 *获批C5补体抑制剂， 填补 获批适应症靶向药物 治疗空白
5	公平性	填补医保目录空白 ，可帮助患者 回归正常生活 ，社会回报高

*截止日期为2023年7月11日，中国内地唯一

全球首个且中国唯一*获批C5补体抑制剂，填补三个获批罕见病适应症的靶向药物治疗空白

基本信息

- 通用名：**依库珠单抗注射液**
- **说明书适应症（均为中国第一批罕见病目录病种）：**
 - ✓ 适用于**儿童**及成人以下疾病的治疗：
阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)-主适应症, 非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)
 - ✓ 适用于成人以下疾病的治疗：
抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的难治性全身型重症肌无力(gMG)
- 注册规格：**300 mg (30 ml)/瓶**
- **用法用量：**
 - ✓ 在**PNH成人**患者中：起始期：前4周每周一次静脉(IV)输注600 mg，维持期：第5周及后续每14±2天IV输注900 mg
 - ✓ 在**aHUS和难治性 gMG成人**患者中：起始期：前4周每周一次IV输注900 mg，维持期：第5周及后续每14±2天IV输注1200mg
 - ✓ 在体重小于40 kg的**PNH和aHUS儿童**患者中，基于体重给药
- 中国大陆首次上市时间：**2018年9月**
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**无**
- 全球首个上市国家及上市时间：**美国，2007年3月**
- 是否为OTC药品：**否**
- 药品注册分类：**治疗用生物制品 3.1类**

参照品建议

空白对照

参照药品选择理由

从各角度评估均无适当参照药品：

1. 三个适应症**均无国家医保目录内药品**，且临床应用中无其他针对性靶向治疗药物
2. 依库珠单抗是**中国唯一***获批的C5补体抑制剂，**填补**PNH、aHUS、难治性gMG^a三个罕见病适应症靶向**药物治疗空白**
3. 临床试验均为**单臂研究**或对照药品为**安慰剂**

获批适应症均为第一批罕见病目录病种，阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)为主适应症

所治疗疾病基本情况 - PNH

- **阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)为中国第一批罕见病目录病种** (编号88)
- 是一种**致死性**的溶血性疾病，20~40岁**青壮年患者占77%**¹，**五年死亡率高达35%**²
- 临床病理改变由补体过度激活引起，累及多器官
 - **慢性溶血、40%血栓形成、64%肾功能受损、50%肺动脉高压、66%呼吸困难**³.....
- 目前缺乏中国全国性的流行病学研究，来自中国牡丹江的研究显示⁴，PNH标准化患病率为**9.1/100万**，**预估目前中国PNH患者约1.2万人***

弥补的未满足治疗需求 - PNH

- **疾病负担重：**
 - 70%** 输血需求⁵
 - 23%** 因PNH并发症**住院**⁶
 - 17%** 因PNH**失业**⁷
- **传统PNH治疗方案局限性较大：**

主要为**对症支持治疗**³，但**溶血无法得到有效控制**，且**长期使用副作用大**⁵，无法显著提高患者生存率，**迫切需求**疗效确切且安全性良好的治疗药物

*仅基于流行病学数据进行推算，暂未考虑基本医保覆盖率、就诊率、诊断率、治疗率等

所获批三个适应症均为中国第一批罕见病目录病种

所治疗疾病基本情况和未满足需求 - aHUS

- **非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)为第一批罕见病目录病种** (编号8)
- 作为**危及生命的超罕见**疾病, 除肾脏外, 广泛累及神经、心脏、肝脏、胰腺、消化道和眼部等多个部位, 发病**1年内高达56%死亡**或进展为终末期肾病(ESRD), **复发率高**⁸
- 疾病负担重: 我国**再入院率最高**的十大罕见病之一, 高达**38.5%**⁹, 因aHUS进行透析的ESRD住院风险是因其他原因进行透析的终末期患者**2.3倍**¹⁰
- 传统治疗方案**复发率高, 预后欠佳**^{11,12}
- 目前缺乏大陆地区流行病学研究, 据国外流病数据估计, aHUS每年儿童中发病率仅3.3/100万、成人中发病率仅2/100万¹³, **预估目前中国aHUS年发儿童患者约0.1万*、年发成人患者约0.2万***

所治疗疾病基本情况和未满足需求 – 难治性gMG

- **全身型重症肌无力(gMG)为第一批罕见病目录病种** (编号32)
- **难治性gMG约占gMG的5-15%**¹⁴⁻¹⁷, 发病年龄**更年轻、女性**居多、临床症状表现**更严重**^{18,19}
- 疾病负担重: 发生急性加重风险是非难治的**4.7倍**²⁰, **28%**难治性gMG患者每年发生至少1次MG危象²¹, **17%** 1年内发生**呼吸衰竭**²², 平均住院时长**22.19天/年**²²
- 我国重症肌无力(MG)发病率约为6.8/100万²³, 其中抗乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体阳性的**难治性全身型重症肌无力**约占其2-7%^{14-17,22,24-25}, **预估目前中国年发患者约500人***

*仅基于流行病学数据进行推算, 暂未考虑基本医保覆盖率、就诊率、诊断率、治疗率等

安全性经15年循证医学证据及临床使用经验检验

在国内外不良反应发生情况

- **上市后10年药物警戒安全性数据显示**：依库珠单抗**安全性良好**，大多数不良事件为轻中度，未发现影响依库珠单抗获益-风险的新发安全性信号²⁶
- 其获益已被与**临床研究及上市后使用**中的安全性经验进行权衡，积极的获益风险特征**得到广泛验证**
- 药品上市后，各国家或地区药监部门5年内**未**发布安全性警告、黑框警告、撤市信息

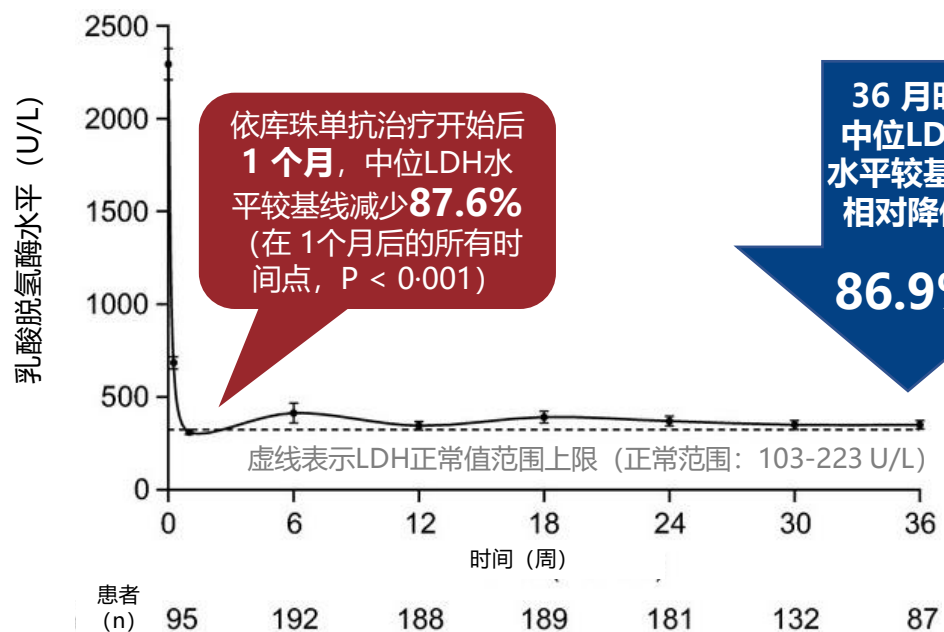
药品说明书收载的安全性信息

- 支持性安全性数据来自**33项临床研究**，其中包含了**1,555例**暴露于依库珠单抗的补体介导疾病的患者，涉及的疾病包括PNH、aHUS、难治性gMG和NMOSD^{27a}
- **最常见**的不良反应是**头痛**（主要发生在给药初期），最严重的不良反应是脑膜炎球菌感染²⁷

^a 目前舒立瑞产品的NMOSD适应症在中国尚未获批，具体可参考药品说明书不良反应部分，详细处方资料备索

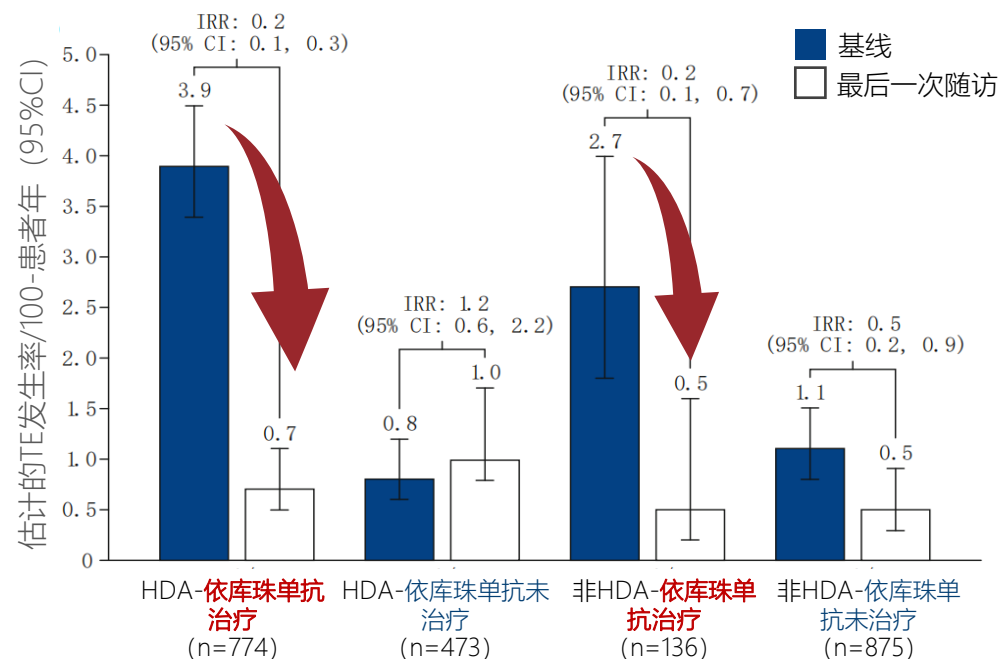
依库珠单抗治疗快速持续改善PNH血管内溶血及其危害^b，延长生存期，3年生存率达**97.6%**^{28e} 疗效在**真实世界**也得到广泛检验^{31,32}，**8年生存率与一般人群无显著差异**^{30a}

TRUMPH和SHEPHERD等研究：依库珠单抗治疗快速持续减少血管内溶血^b，中位LDH值降低**86.9%**²⁸；血栓栓塞事件相对减少**92%**^{29c}，脱离输血相对增加**90%**^{28d}



依库珠单抗治疗36个月期间平均LDH水平变化情况²⁸

真实世界研究显示，依库珠单抗治疗与改善溶血、降低主要不良血管事件和血栓栓塞发生、减少输血次数有关³¹



从基线到最后一次随访，接受依库珠单抗治疗的HDA患者的TE发生率从每100患者年**3.9降低到0.7** (IRR: 0.2: 95% CI: 0.1, 0.3)³³

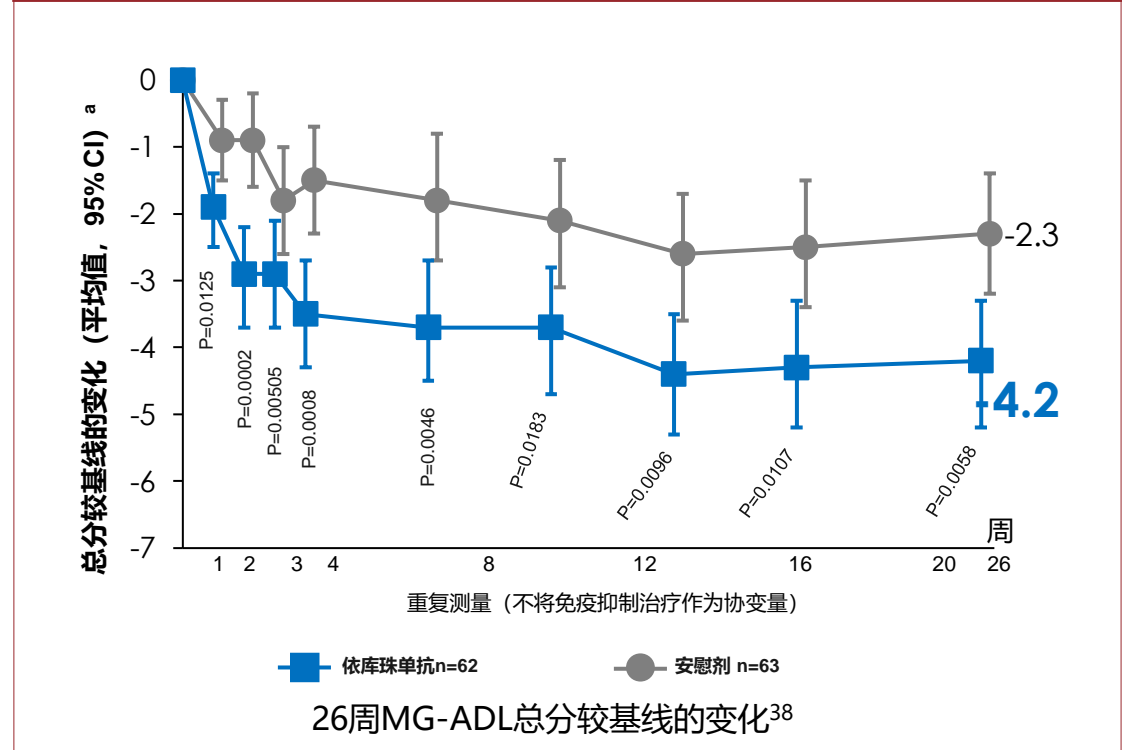
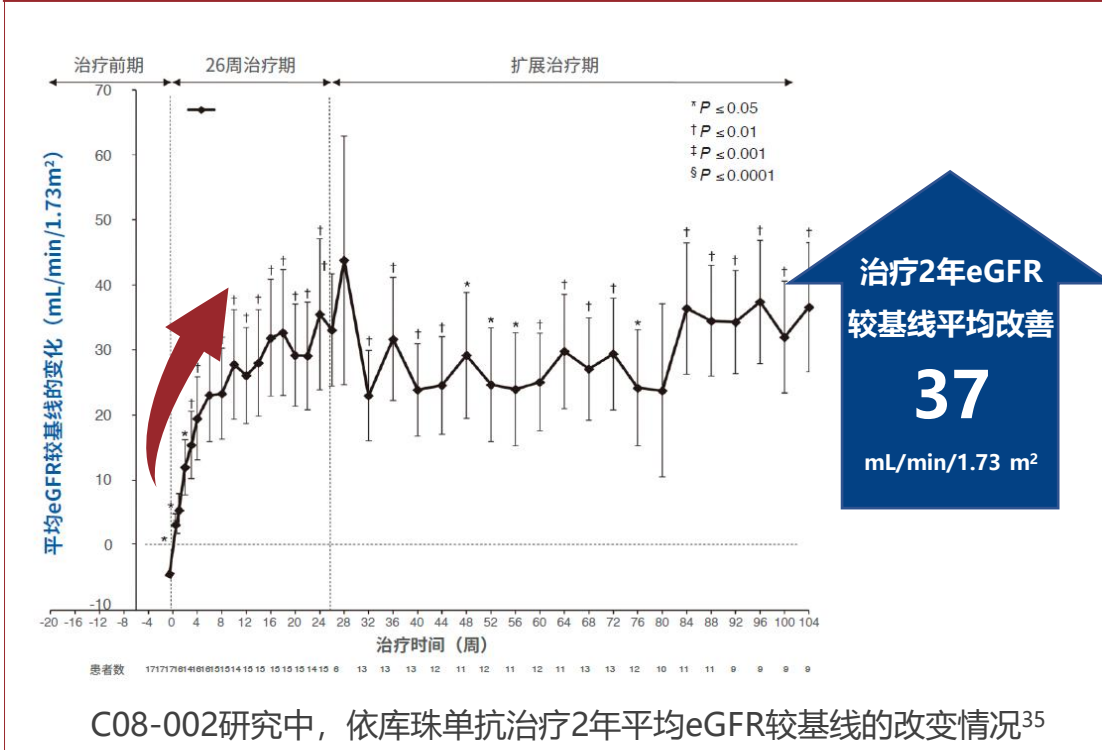
a 与性别和年龄相匹配的一般人群无显著差异
 b 通过血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平评估
 c 与使用依库珠单抗注射液治疗前相比
 d 脱离输血定义为患者是在过去6个月内不需要输血
 e 195例患者中的4例在接受依库珠单抗治疗时死亡，36个月时患者生存率的Kaplan-Meier估计值为97.6%，并持续至第66个月

依库珠单抗是经10年临床力证的儿童和成人 aHUS一线治疗方案

依库珠单抗降低难治性gMG患者急性发作风险^a，4年长期研究显示持续获益³⁷

C10-003/C10-004/C08-002/C08-003研究：依库珠单抗2年持续改善血小板计数和TMA³⁵；治疗26周83%患者脱离透析^{36f}，2年内76%患者肾功能改善³⁴

REGAIN/REGAIN OLE研究：60%患者26周实现MG-ADL评分临床应答³⁸；疾病加重发生率降低65%，MG相关住院率降低72%^{39a}



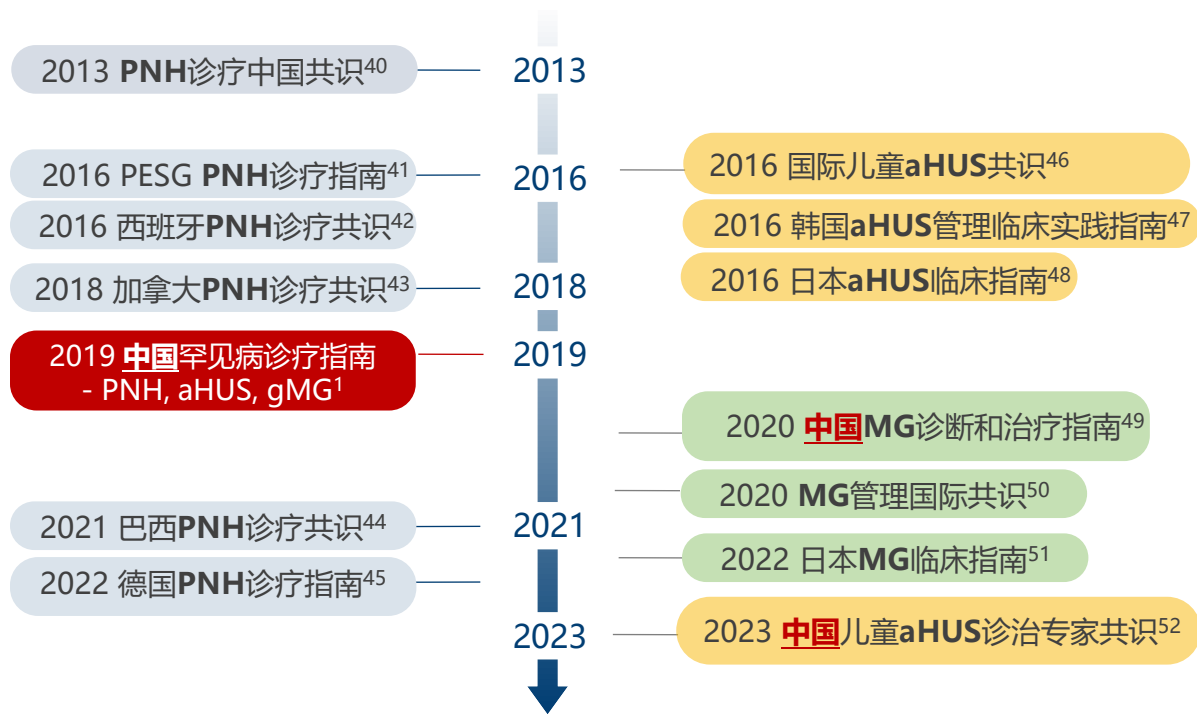
^f 24例患者中，20例脱离透析
^a 在REGAIN OLE中期分析中，与REGAIN安慰剂组相比，接受依库珠单抗治疗组的gMG患者加重发生率降低了65%，需要急救治疗的病情加重事件显著减少66%，与MG相关的住院率显著降低了72%

MG=重症肌无力；gMG=全身型重症肌无力；PY=患者年；OLE=开放标签扩展；MG-ADL，重症肌无力日常生活活动能力评分量表

REGAIN 研究是一项为期26周的双盲、随机、安慰剂对照、多中心、3期研究，将125例患者以1:1比例随机分组至依库珠单抗 (n=62) 或安慰剂 (n=63) 组，旨在评估依库珠单抗治疗抗AChR抗体阳性的难治性gMG成人患者的安全性和有效性。REGAIN研究主要终点基于最差秩ANCOVA分析，依库珠单抗和安慰剂之间MG-ADL评分的变化没有显著差异 (p=0.0698)。REGAIN研究中，临床应答者定义为MG-ADL总分改善至少3分，是更严格的标准，而其它研究中通常定义的临床应答是MG-ADL评分降低至少2分

REGAIN 开放性扩展研究 (OLE) 是 REGAIN的3期开放性扩展研究，旨在评估依库珠单抗治疗抗AChR抗体阳性的难治性gMG成人患者的安全性和有效性。完成REGAIN研究的患者有资格参与开放性扩展研究。为了维持REGAIN的盲态设计，所有患者需完成盲态诱导阶段方可进入OLE的开放性维持阶段。对于主要和次要有效性终点，前26周的次要有效性评估时间与REGAIN相同，之后每3个月进行一次有效性评估，直至第1年，此后每6个月进行一次有效性评估。在OLE中117例患者接受了≥1次依库珠单抗给药，其中分配至依库珠单抗组n=56，分配至安慰剂组n=61。
^{*} 研究中的数据截止至2017年12月31日。REGAIN 开放性扩展 (OLE) 研究现有的观察结果基于中期分析，该研究主要目标是评估安全性。由于该研究是开放性研究且缺乏对照组，因此应谨慎解读任何对有效性或临床意义的干扰。

依库珠单抗治疗PNH、aHUS、难治性gMG获国内外权威指南/共识一致推荐



- 推荐意见总结**
- **PNH**: 推荐的PNH**标准治疗方案**⁴⁰⁻⁴⁵之一
 - **aHUS**: 推荐的成人/儿童aHUS患者**的一线治疗**^{46-48,52}
 - **难治性gMG^a**: 推荐用于中重度及难治性AChR抗体阳性gMG患者⁴⁹⁻⁵¹

依库珠单抗《技术评审报告》

- ✓ **PNH**: C4-002研究: 对成年PNH患者在本试验所述剂量下, **依库珠单抗安全性良好**; 与基线相比, **主要有效性指标LDH AUC和所有次要终点都得到统计学显著性改善**: 以LDH相对基线的变化为指标的溶血; FACIT-疲劳工具衡量的QoL; 伴有QoL指标 (EORTC QLQ-C30衡量) 显著改善, PNH III型红细胞显著增多, 溶血显著减轻 (LDH相对基线的变化、天冬氨酸转氨酶、游离血红蛋白减少为依据)
- ✓ **aHUS**: C10-004研究: 26周治疗, **63%达到完全TMA缓解**。82%达到血液学终点, LDH正常化患者达82%。与基线相比, 73%患者肌酐降低≥25%, 86%eGFR达到较基线的改善≥15mL/min/1.73m²。90%从基线到26周达到无PE/PI事件, 显示**依库珠单抗治疗期间不再需要PE/PI**。
- ✓ **难治性gMG^a**: 暂未发布《技术审评报告》

^a 抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的难治性全身型重症肌无力(gMG)

全球首个且中国唯一*获批的C5补体抑制剂，填补获批适应症靶向药物治疗空白

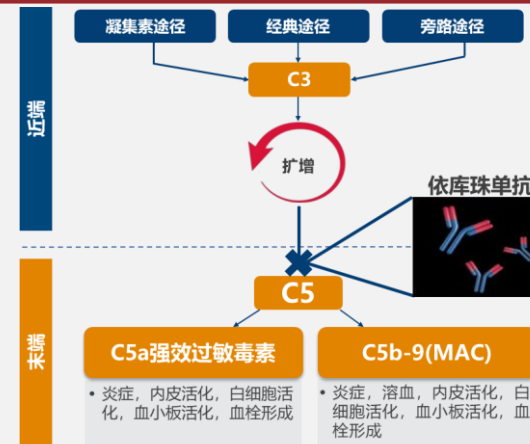
主要创新点

1. 纳入**CDE优先审评**，并豁免注册临床试验获批
2. 纳入我国**临床急需**罕见病用药和儿童用药
3. FDA**突破性疗法**认定
4. 美国、欧盟、日本等多国**孤儿药认定**⁵³⁻⁵⁵
5. 荣获**2次盖伦奖**⁵⁶

创新机制

**靶向结合补体蛋白C5，
阻断末端补体过度激活**

- 抑制C5裂解为C5a和C5b并防止末端补体复合物C5b-9的形成



创新点带来的患者获益

- 减少**PNH**血管内溶血²⁸，显著降低溶血引起的严重和致死性并发症，**提高患者生存率**²⁸
- 快速改善**aHUS**血栓性微血管病和**进展性肾损伤**³⁵
- 持续改善**难治性gMG**的ADL评分，**降低疾病加重、急诊及住院风险**³⁹
- **特殊人群也可使用**²⁷：适用于**儿童PNH**和**aHUS**患者；**未发现胎儿畸形**或胎儿-新生儿毒性风险增加；**65岁及以上患者**可使用；**肾功能不全**患者无需调整剂量

*截止日期为2023年7月11日，中国内地唯一

填补国家医保目录针对PNH、aHUS和难治性gMG^a三个罕见病的靶向药物空白，且人群有限，对医保基金影响可控，帮助儿童和成人患者回归正常生活，社会回报高

对公共健康的影响

依库珠单抗治疗可提升全民健康水平：

- **PNH**：血栓栓塞事件相对减少**92%**^{29c}，脱离输血患者相对增加**90%**^{28d}，3年生存率达**97.6%**^{28e}
- **aHUS**：**83%**患者脱离透析^{36f}，2年内**76%**患者肾功能改善³⁴
- **难治性gMG^a**：疾病加重发生率降低**65%**，与MG相关的住院率降低**72%**^{39b}

弥补药品目录短板

- 现国家医保目录内无其他针对PNH、aHUS和难治性gMG^a的靶向治疗药物，也无C5补体抑制剂
- 可有效**填补现医保目录内药品保障的空白**，以及临床靶向药物治疗空白

符合“保基本”原则

- 三个**罕见病**适应症的**临床必需药物**，人群相对有限，**对医保基金影响安全可控**
- 降低疾病相关管理成本，**减少**输血、透析、急救、住院、治疗并发症等相关**治疗费用和医保基金支出**
- **国外已有超15年**临床使用经验，纳入国家基本医保目录将保障中国参保人的合理用药需求

临床管理难度

- PNH、aHUS和难治性gMG^a的疾病诊断明确，临床路径较清楚，**临床管理难度较小**，**无**临床滥用或超说明书用药的风险

^c 与使用依库珠单抗注射液治疗前相比

^d 脱离输血定义为患者是在过去 6 个月内不需要输血

^f 24例患者中，20例脱离透析

^a 抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的难治性全身型重症肌无力(gMG)

^b 在REGAIN OLE中期分析中，与REGAIN安慰剂组相比，接受依库珠单抗治疗组的gMG患者加重发生率降低了65%，需要急救治疗的病情加重事件显著减少66%，与MG相关的住院率显著降低了72%

^e 195例患者中的4例在接受依库珠单抗治疗时死亡，36个月时患者生存率的Kaplan-Meier估计值为97.6%，并持续至第66个月

- 1.国家卫生健康委.2019罕见病诊疗指南.
2. Hillmen P,et al.N Engl J med 1995; 333:1253-1258
3. Schubert J,et al.Eur J Haematol. 2015;94(6):464-473.
- 4.牡丹江医学院学报,1997,18(3):5-7.
- 5.Lee JW,et al. Blood (2014) 124 (21): 5151.
- 6.Schrezenmeier H, et al. Haematologica, 2014, 99(5): 922-929.
- 7.Weitz I,et al. Intern Med J.2013;43(3):298–307.
8. Fremeaux-Bacchi V, et al.Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):554-562.
- 9.石鑫淼 等,中华医学Q杂志2018;98(40):3274-3278
10. Brunelli, Steven M.Claxton, AmiMehta, SunilAnum, Emmanuel A. [J].Journal of nephrology. 2015, 28(3).
11. Noris,M,et al. N Engl J Med 2009;361:1676-87.
12. Le Quintrec, et al. American Journal of Transplantation 2013; 13: 663–675.
13. Yan K,et al.Clin Epidemiol . 2020 Mar 12;12:295-305.
14. Harris L, et al. BMC neurology, 2022, 22(1): 1-10.
15. Suh J et al. Yale J Biol Med 2013;86:255–60
16. Silvestri NJ and Wolfe GI. J Clin Neuromusc Dis 2014;15:167–78; 4 (review)
17. Murai H , Hasebe M , Murata T ,et al. Clinical and Experimental Neuroimmunology 10 (2019) 61–68
18. Boscoe A N, et al. J Clin Neuromuscul Dis. 2019;20(4):173-181.
19. Sudulagunta S R, et al. GMS German Medical Science, 2016, 14. Doc12
20. Engel-Nitz NM, et al. Muscle Nerve 2018;58(1):99-105.
21. Neurohospitalist. 2011 Jan; 1(1): 16–22.
- 22.Murai H, et al. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 2019, 10(1): 61-68.
- 23.Chen J, et al. Lancet Reg Health West Pac. 2020;5:100063.
24. Chao Zhang, Bitao Bu et,al, CNS Neurosci Ther. 2020;26:1241–1254.
25. Michael K. Hehir, Nicholas J. Silvestri, Neurol Clin 36 (2018) 253–260
26. Br J Haematol. 2019; 185(2): 297–310.
- 27.依库珠单抗说明书.NMPA.2023年.
- 28.Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Br J Haematol. 2013;162(1):62–73.
- 29.HillmenP et al.Blood 2007;110:4123–4128.
30. Hill A, Kelly R J, Kulasekararaj A G, et al.Blood (2012) 120 (21): 3472.
31. Höchsmann B et al. Eur J Haematol. 2022 Sep;109(3):197-204.
32. Ikezoe T, et al. Int J Hematol. 2022 Apr;115(4):470-480.
33. Eur J Haematol. 2022 Apr 7.doi: 10.1111/ejh.13773.
34. Fakhouri F,et al.Am J Kidney Dis. 2016;68(1):84-93.
- 35.Licht C, Greenbaum L A, Muus P, et al.Kidney Int.2015;87(5):1062-1073.
36. Radhakrishnan J. N Engl J Med 2013; 368:2169-2181.
37. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Muscle Nerve. 2019;60(1):14-24.
- 38.Howard JF, et al. Lancet Neurol 2017;16(12):976-986 (main article and supplementary appendix)
- 39.Howard J F,et al.Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.
40. 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 中华血液学杂志, 2013;34(3) 276-279.
- 41.Sahin F, et al. Am J Blood Res. 2016;6(2) 19-27
- 42.Villegas A, et al. Medicina Clínica (English Edition), 2016, 146(6): 278. e1-278. e7.
- 43.Patriquin CJ, et al. Eur J Haematol. 2019;102(1) 36-52.
44. Cançado RD, et al. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;43(3) 341-348.
- 45.<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#7>
46. Loirat, C., et al. Pediatr Nephrol 31, 15–39 (2016).
47. Cheong HI,et al.J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1516-1528
48. Kato H,et al.Clin Exp Nephrol. 2016;20(4):536-543.
- 49.中国免疫学会神经免疫分会. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021;28(1):1-16.
- 50.Narayanaswami P, et al. Neurology, 2021, 96(3): 114-122.
51. Hiroyuki Murai , et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2023;14:19–27.
52. 中国罕见病联盟儿童非典型溶血尿毒综合征专业委员会, 等. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(6) : 401-412.
53. Caetano R,et al.PLoS One . 2021 Mar 5;16(3):e0247853
54. <https://media.alexion.com/news-releases/news-release-details/european-commission-grants-orphan-drug-designation-soliris-1>
55. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=434214>
56. <https://alexion.com/en/our-medicines/medicines/soliris>