

# 2022年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



## 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称：利司扑兰口服溶液用散

企业名称：上海罗氏制药有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 11:57:52	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022年6月30日（含，下同）期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品。
- 2.2017年1月1日至2022年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化的药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	利司扑兰口服溶液用散	医保药品分类与代码	XM09AXL393P001010182529
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	每瓶含利司扑兰60mg	上市许可持有人	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	适用于治疗2月龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）。		
说明书用法用量	口服。对于SMA患者，利司扑兰的每日一次推荐剂量取决于年龄和体重，具体如下：①2月龄-2岁：0.20 mg/kg；②≥2岁（<20 kg）：0.25 mg/kg；③≥2岁（≥20 kg）：5 mg		
说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-06		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2020-08
注册证号/批准文号	国药准字 HJ20210045	是否为OTC	否

### 参照药品信息

- 说明：
- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
  - 中成药：一律填写日均费用。
  - 西药：（1）慢性病用药，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（3）肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
    - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m<sup>2</sup>。
    - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内
诺西那生钠注射液	是

参照药品选择理由：诺西那生钠注射液是SMA治疗领域的目录内唯一治疗药物：①相同适应症；②医保目录内；③同为疾病修正治疗药物

### 三、有效性信息

试验类型1	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	FIREFISH研究证实利司扑兰明显增加临床重要运动里程碑获益，提高生存率。治疗12个月时已达到主要研究终点。治疗36个月，75%患儿实现无支撑独坐，运动功能显著改善，达成在自然病史研究中从未达到的运动里程碑如坐和支撑站立；无事件生存期延长，91%患儿存活，84%患儿实现无事件生存（无需永久性通气），89%能经口喂养。在1型SMA患者中具有良好耐受性。自然史下，80%1岁内死亡，很少活过2岁。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	SUNFISH研究证实利司扑兰持续改善和维持2/3型患者运动功能，提高日常独立生活能力，降低对照护理者的依赖。治疗12个月时已达到主要研究终点。治疗12个月至36个月间的MFM32总分可维持较基线的增加，而在自然史中可见其总分下降。治疗36个月，患者RULM和HFMSE总分较基线持续增加。经照护者和患者报告，治疗36个月后，SMAIS上肢模块总分持续改善或稳定。利司扑兰在所有年龄组均具有良好耐受性。
试验类型3	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	JEWELFISH研究在广泛SMA患者群中证实既往接受过其他药物治疗(包括诺西那生钠)患者换用利司扑兰后运动功能维持稳定。研究纳入人群广泛(6个月-60岁)，异质性强，基线运动功能障碍程度高，反映了真实世界SMA人群。结果显示，既往接受过其他药物治疗的患者换用利司扑兰后治疗12个月时MFM32总分较基线维持稳定。利司扑兰治疗12个月中位SMN蛋白水平自基线提升>2倍，且具有良好的耐受性。
试验类型4	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	诺西那生钠注射液
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	通过系统评价及匹配调整间接比较，将来自利司扑兰临床试验的数据与已发表的诺西那生钠临床试验数据进行分析。与诺西那生钠相比，使用利司扑兰1型SMA患者：①更高的无事件生存可能，发生死亡或永久通气的可能性降低80%②更显著的运动功能改善和达到无支撑独坐里程碑③报告严重不良事件的可能性更低。在2/3型SMA患者中临床试验纳入人群差异大，利司扑兰SUNFISH研究第2部分入组人群更广泛，更符合真实世界

临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国《脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识（2022）》提出：利司扑兰是目前全球首个用于治疗SMA的口服小分子化合物，可穿过血脑屏障分布于中枢和外周。利司扑兰的呼吸相关临床研究终点为无事件生存率（无死亡或使用永久辅助通气）。研究显示，接受利司扑兰治疗12个月后，患儿的存活率显著提高，85%~90%存活且无需永久性辅助通气。同时，大部分存活患儿保留吞咽功能。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	SMA在第一批罕见病病种目录。《卫健委罕见病诊疗指南（2019）》提出旨在提升SMN蛋白水平小分子药物已取得初步可喜疗效。目前利司扑兰已成为可及选择。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	中国《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识（2019）》提出：小分子化合物如SMN-C3，正在进行II/III期临床试验。利司扑兰是基于SMN-C3基础结构上进行化合物优化产生的。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	英国NICE《利司扑兰治疗脊髓性肌萎缩症技术评估指南》：利司扑兰被推荐作为2月龄及以上临床诊断为5q 脊髓性肌萎缩症的一种治疗选择。SMA 是一种罕见的遗传病，对可以减缓疾病进展的有效治疗方法的需求尚未得到满足。临床证据

	表明，利司扑兰可改善 1 至 3 型 SMA 的运动功能。一些证据表明，使用利司扑兰的 1 型 SMA 患者具有更长的寿命。还有一些证据表明利司扑兰可能对症状前 SMA 患者有效。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	马其顿《脊髓性肌萎缩症诊断、治疗和管理国家共识》提出：利司扑兰是一种口服药物。它是剪接修饰剂，与 SMN2 pre-mRNA 内含子 7 和外显子 7 上的两个特定位点结合，这可以更好地识别和促进外显子 7 保留，产生成熟的全长 SMN2 mRNA。利司扑兰能够快速和持久地增加血液中的功能性 SMN 蛋白。利司扑兰是一种小分子，可穿过血脑屏障，口服后全身分布于中枢神经系统和体内其他组织。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	俄罗斯《5q 脊髓性肌萎缩症临床指南》建议：在确诊为 5q SMA 且具有 2 个或更多 SMN2 基因拷贝的 1 型 SMA 患者中使用利司扑兰，作为该疾病的发病机制治疗。建议在基因确诊为 5q SMA，临床表现符合 2 型或 3 型的 SMA 患者中使用利司扑兰作为该疾病的发病机制治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	保加利亚《神经肌肉疾病的诊断、治疗和遗传预防国家共识》提出：利司扑兰是一种口服药物。它是一种 SMN2 mRNA 剪接修饰剂，将被排除的外显子 7 包含到 mRNA 转录本中，增加功能性的稳定的 SMN 蛋白的产生。利司扑兰可穿过血脑屏障分布到中枢神经系统和体内其他组织中。

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	利司扑兰是一种具有口服生物利用度的小分子化合物，直接靶向疾病的潜在分子缺陷，从而增加中枢组织和外周组织的功能性 SMN 蛋白的产生，预期除中枢神经系统外，还会影响外周肌肉和组织，可获得更大的临床获益。口服给药途径，可能为无法接受重复鞘内注射的患者提供获益，也适合 SMA 所有年龄组经皮胃造瘘插管或经鼻胃管喂食的患者。两项关键性研究 SUNFISH 和 FIREFISH 在 1 型、2 型和 3 型患者中显示了本品的有效性。总体安全性来看耐受性良好。中国患者的药代动力学和药效学与非中国患者无明显差异。在 1 型 SMA 患儿的 FIREFISH 研究中，中国亚组的疗效与总人群一致，多个疗效终点在数值上优于总人群。SUNFISH 研究在总人群中显示了本品在 2 型和 3 型患者中的疗效。
---------------------------------	--

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	临床试验表明利司扑兰具有良好的安全性：至今无利司扑兰治疗相关导致退出研究的安全性发现。与其治疗相关的不良反应（ADR）通常为轻中度，无需中断治疗即可缓解。利司扑兰的安全性特征基于两项临床试验，常见不良反应为：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。婴儿型 SMA 和迟发型 SMA 患者人群之间的不良事件特征差异可能归因于相应年龄组中常见的疾病和状况。利司扑兰在广泛 SMA 患者中长期安全性好。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	全球已有超过 5000 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。各国家或地区药监部门未发布任何影响安全性的警告、黑框警告或撤市信息。

#### 五、创新性信息

创新程度	①全球首个靶向 RNA 的小分子 SMA 疾病修正治疗药物，分子量 < 500Da，可穿透血脑屏障，分布于中枢神经系统和外周组织器官，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 ②我国注册分类为化学药品新注册分类 1 ③被多个国家或地区认定为具有极大临床价值治疗手段，纳入 FDA/EMA/NMPA 优先审评且实现全球同步上市
应用创新	①更便捷：居家治疗，疫情期间更凸显出便捷性；无需住院鞘注治疗，脊柱侧凸患者更无需多学科合作鞘注，且节约医疗资源和患者直接/间接医疗成本 ②依从性高：草莓味道溶液，显著提高尤其是儿童依从性；口服治疗简单，提高患者及照护者满意度 ③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 ④补短板：更适用于发展为严重脊柱侧凸、关节挛缩或接受脊柱手术的 SMA 患者
传承性（仅中成药填写）	-

#### 六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	①SMA 为致死致残严重罕见病，儿童更严重，越早有效治疗，预后越好 ②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
符合“保基本”原则描述	①目前年费用与我国基本医保保障水平相匹配，按年龄体重给药，低龄小体重患者经济性更优且占比更大 ②纳入医保后，可替代目录内现有治疗，同时节省并发症治疗及鞘内注射产生的医保费用支出
弥补目录短板描述	①填补针对严重脊柱弯曲或接受脊柱手术患者的保障短板 ②提供更优的治疗方案、优化患者的选择：目录内治疗方案选择有限，利司扑兰可带来更大临床获益 ③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

临床管理难度描述

①SMA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 ②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 ③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