

硫酸氢司美替尼胶囊

(科赛优®)

阿斯利康（无锡）贸易有限公司

适应症：适用于3岁及3岁以上伴有症状、无法手术的**丛状神经纤维瘤(PN)的I型神经纤维瘤病(NF1)儿童患者**

- 1. 全球唯一：**全球唯一*获批的用于**儿童NF1-PN**的治疗药物，**填补药物治疗空白**
- 2. 双效保护：****持续**缩瘤，**延缓**进展
- 3. 三重推荐：**指南、共识、诊疗规范均获推荐

目录

① 药品基本信息

② 安全性 安全性良好，积极的获益风险特征得到验证

③ 有效性 疗效显著、持续缩瘤且延缓进展，指南、共识、诊疗规范均获推荐

④ 创新性 全球唯一*获批的用于儿童NF1-PN的治疗药物，填补药物治疗空白

⑤ 公平性 可弥补国家医保目录空白，帮助患儿及家庭回归正常生活，社会回报高

全球唯一*获批的用于儿童 I 型神经纤维瘤病-丛状神经纤维瘤 (NF1-PN) 的治疗药物, 填补药物治疗空白

基本信息

- 通用名称: **硫酸氢司美替尼胶囊**
- 适应症: 适用于3岁及3岁以上伴有症状、无法手术的**丛状神经纤维瘤 (PN) 的I型神经纤维瘤病 (NF1) 儿童患者**
- 注册规格: 按 $C_{17}H_{15}BrClFN_4O_3$ 计 (1) **10 mg (主规格)**, (2) **25mg**
- 用法用量: 本品按**体表面积**(BSA)给药, 单次推荐剂量为**25mg/m²**, **每日口服两次**(约每12小时1次)
- 中国大陆首次上市时间: 2023年4月28日
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况: **无 (独家)**
- 全球首个上市国家及上市时间: 美国, 2020年4月
- 是否为OTC药品: 否
- 药品注册分类: 化学药品5.1类

参照药品建议

空白对照

参照药品选择理由

1. **无**已上市的同治疗领域药品
2. 手术是此前唯一治疗NF1-PN的手段, **硫酸氢司美替尼胶囊是全球唯一*获批用于儿童NF1-PN的治疗药物, 填补临床药物治疗空白**
3. 临床试验是单臂研究, **无对照药品**

儿童 I 型神经纤维瘤病-丛状神经纤维瘤 (NF1-PN) 患者疾病负担重，平均寿命显著降低

所治疗疾病的基本情况

- 作为常染色体显性**遗传性罕见疾病**¹，**I 型神经纤维瘤病(NF1)**在美国、欧洲、亚洲多国均**被认定为罕见病**²⁻⁵
- **儿童NF1-PN**累及全身，可导致患儿**躯体、认知、心理**多层面严重受损，包含毁容、疼痛、功能障碍、终生认知障碍、学习障碍和社交功能受损等⁶⁻¹⁰
 - **恶性肿瘤风险升高**：恶性肿瘤风险增加**2~5倍**，患高级别肿瘤的风险增加**50倍**¹¹
 - **住院风险升高**：20岁以下患者住院率是普通人的**4倍**¹²
 - **平均寿命减少**：生存年数较健康人群平均减少**20年**¹¹
- 中国流病数据暂无，根据国外发布数据NF1新生儿发病率约1/3000¹²，其中伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤患者约占20-35%¹³⁻¹⁵，预估**年发患者约0.1万人***

临床未满足需求

- 在硫酸氢司美替尼出现之前，手术是唯一治疗NF1-PN的手段，但**手术局限性较大**：
 - **仅15%**的NF1-PN可完全切除¹⁴
 - 手术切除难度大、术中出血多¹⁷
 - 术后**复发率达50%**¹⁷
 - 手术可能会使患者出现神经功能缺失、四肢活动受限等¹⁷
- **疾病负担重**¹⁸：患儿学业损失达**58.2天/年**，照护者工作损失达**91.2天/年**，带来严重后果和高昂经济负担



*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

临床研究表明，硫酸氢司美替尼安全性良好

在国内外不良反应发生情况

- 硫酸氢司美替尼**安全性良好**¹⁹，在I期和II期临床研究中，**绝大多数**不良反应为**低级别**不良反应(CTCAE分级I级和II级)。
- 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
- 硫酸氢司美替尼的获益已被与**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**得到验证**

药品说明书刊载的安全性信息

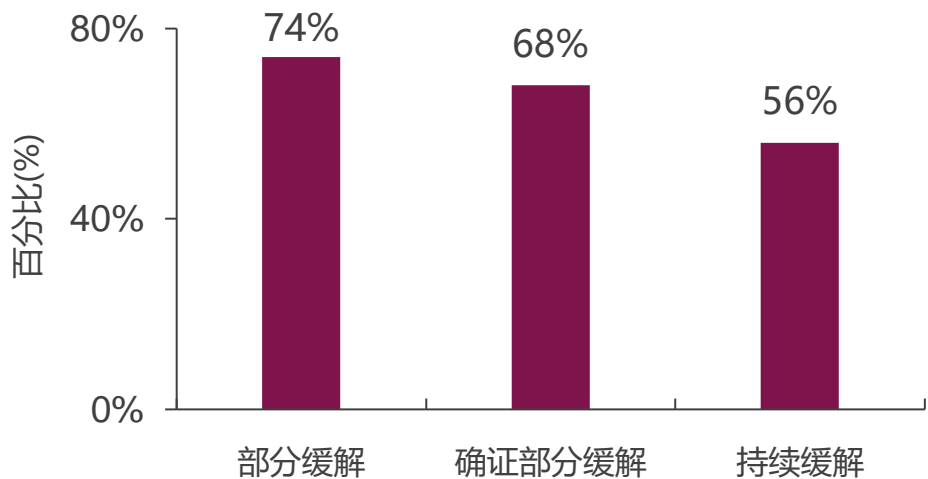
- 在74 例儿童患者 (20-30mg/m² 每日两次) 中确定了本品单药治疗在患有不能手术的NF1 PN 儿童患者中的**安全性特征**。
- **最常见**的任何级别不良反应 (发生率≥45%) 为胃肠道症状 (恶心、呕吐或腹泻)、皮疹、血肌酸磷酸激酶升高、乏力事件、皮肤干燥、发热、痤疮样皮疹、低蛋白血症、天门冬氨酸氨基转移酶升高和甲沟炎

硫酸氢司美替尼是目前全球唯一*获批用于丛状神经纤维瘤病患者的药物治疗

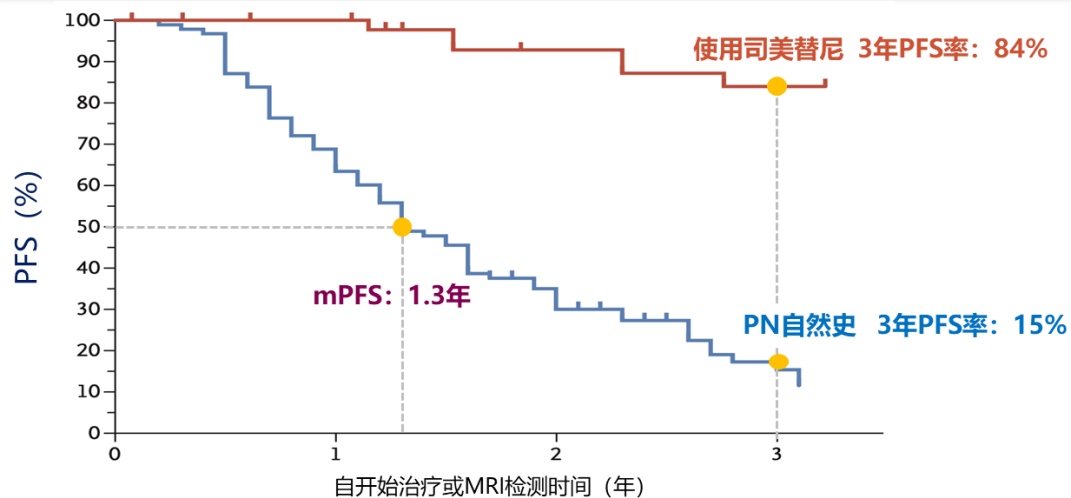
SPRINT研究表明：硫酸氢司美替尼治疗NF1-PN患者 肿瘤总体缓解率ORR达68%，3年无进展生存率PFS 84%（自然史组仅15%）¹⁹

- 最佳响应时中位**缩瘤**体积为**27.9%**
- **74%**患者疼痛显著缓解
- **48%**儿童患者以及**58%**家长报告生活质量显著提高
- **56%**患者体力得到临床显著提高

2期临床试验纳入50例儿童NF1-PN患者¹⁹，
37例(74%)患者达部分缓解，34例(68%)达确证部分缓解ORR



硫酸氢司美替尼组患者3年PFS率高达 84%¹⁹，相比自然史患者获益明确，中位无进展生存期(mPFS)远未达到



SPRINT II期试验纳入50例患有NF1和有症状的不能手术的PN儿童，每天两次口服 selumetinib, 25 mg/m²，连续给药方案（28天周期）。至少每4个周期进行一次MRI成像和临床结果评估。以0（无痛）到10（可想象的最严重疼痛）的等级评定肿瘤疼痛强度。

硫酸氢司美替尼已经被国内外指南共识推荐用于NF1-PN的药物治疗

国内外指南、共识、诊疗规范均获推荐

- 2023版《I型神经纤维瘤病多学科诊治指南》**推荐司美替尼**用于治疗有症状/或进行性、不可手术的NF1相关丛状神经纤维瘤²⁰
- 2021版《儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范》**推荐使用司美替尼**可用于不能手术的NF1儿童患者的长期治疗¹
- 2021版《I型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识》**推荐使用司美替尼**治疗不宜行手术切除的NF1儿童患者²¹
- 2020版《法国I型神经纤维瘤病国家指南》**推荐使用司美替尼**长期治疗不能手术的NF1儿童患者²²

国家药监局药品审评中心尚未发布《技术审评报告》

硫酸氢司美替尼是全球唯一*获批用于儿童NF1-PN的药物，填补临床空白

主要创新点

- 在美国、欧盟、瑞士、日本等获得**孤儿药**资格认定²³⁻²⁶
- 获FDA**优先评审**和**突破性疗法**认定²³
- 以“符合儿童生理特征的**儿童用药品**新品种、剂型和规格”纳入**CDE优先审评**²⁷

创新点带来的患者获益

- 通过选择性结合MEK1/2蛋白，靶向MAPK通路²⁸⁻³⁰提供药物**治疗NF1-PN的新思路**
- **疗效获益**：持续缩瘤，延缓进展；ORR达到68%，可有效缩小瘤体，3年无进展生存率84%，而自然队列组仅15%，可有效控制瘤体复发与进展¹⁹
- **安全性获益**：安全性高，依从性好

应用创新

- **特殊人群可适用**：适用于**儿童NF1-PN**患者，对于轻、中、重度肾功能不全或终末期肾病患者**无需调整剂量**
- 贮存条件简单，**降低医院管理成本**
- 胶囊上带有规格字迹对于患者**用药简单，操作方便**，避免出现错服的风险

硫酸氢司美替尼可填补国家医保目录空白和临床空白，帮助儿童患者回归正常生活，减轻经济和社会负担

公共健康影响

- 所治疗疾病为**儿童**适应症，在美国、欧洲、亚洲多国均被认定为**罕见病**²⁻⁵
- 预期寿命减少约21年，恶性肿瘤风险增加2~5倍，患高级别肿瘤的风险增加50倍¹¹，使用硫酸氢司美替尼可**持续缩小瘤体体积**，**3年无进展率高达84%**¹⁹，改善患儿和家庭生活质量³¹，助力患儿和家长**回归学习和工作岗位**

符合“保基本”原则

- 唯一*NF1-PN的**儿童用药**，临床必需
- **儿童专用药**
- **降低疾病管理、手术及住院等相关患者费用和医保基金支出**

弥补目录短板

- 目前中国乃至全球**无其他**获批药物
- 弥补目前国家医保**目录内此**治疗领域**空白**
- 弥补**儿童专用药**少的短板

临床管理难度

- 国家卫健委、NF1多中心协作组发布相关诊疗规范¹，**诊疗路径明确**
- 说明书规定明确，且规定3岁及以上的儿童，**临床管理无难度**

参考文献

1. 儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范 (2021年版). 中华人民共和国国家卫生健康委员会官网. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202105/3c18fec8a37d452b82fe93e2bcf3ec1e.shtml> 访问日期: 2023年5月
2. U.S.FOOD&DRUG ADMINISTRATION. Rare Diseases at FDA. [https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda#oopd\(2020-02-20\)](https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda#oopd(2020-02-20)) accessed Mar 1st, 2022 访问日期: 2023年5月
3. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/filieres_rapport_activite_des_filieres_2018. 访问日期: 2023年5月
4. Australia Government Department of Health. National Strategic Action Plan for Rare Diseases. <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-strategic-action-plan-for-rare-diseases> accessed Mar 1st, 2022. 访问日期: 2023年5月
5. <https://www.mfds.go.kr/index.do> accessed Mar 1st, 2022. 访问日期: 2023年5月
6. Buono FD, et al. J Pain Res. 2019 Aug 22;122555 2561.
7. Bellampalli SS, et al. Pain. 2019 May;160(5)1007 1018.
8. Hirbe AC, et al. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8)834 43.
9. Blakeley JO et al. Neuro Oncol. 2016;18(5)624 638.
10. Yang X, et al. Childs Nerv Syst. 2022 May 17.
11. Masocco M et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:11.
12. Zheng R, et al. Cancer letters, 2015, 363(2):176-180.
13. Kenborg L, et al. Genet Med. 2020 Jun;22(6):1069-1078.
14. Needle MN, et al. J Pediatr. 1997 Nov;131(5):678-82.
15. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. J Pediatr. 2012;160(3):461-467.
16. 国家统计局. 第七次全国人口普查数据. 2023.4.7
17. 李皓桓, 等. 临床外科杂志. 2013;21(4)-305-306.
18. M.M. Wanxian Lianga, et, al. ISPOR 2023, Economic and Humanistic Burden of Neurofibromatosis Type 1 in China
19. Gross AM, et al. N Engl J Med, 2020, 382(15): 1430-1442.
20. I型神经纤维瘤病多学科诊疗指南 (2023版) [J], 2023
21. I型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识 (2021)
22. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. (2020)
23. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease>
24. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo#authorisation-details-section>
25. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/publications/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-koselugo.html>
26. <https://www.pmda.go.jp/files/000250463.pdf>
27. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/2f78f372d351c6851af7431c7710a731>
28. Anderson MK, et al. Ann Pharmacother. 2022 Jun;56(6):716-726.
29. Harder A, et al. Biomark Res. 2021 Apr 16;9(1):26.
30. Campagne O, et al. Clin Pharmacokinet. 2021 Mar;60(3):283-303.
31. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20>