

# 醋酸格拉替雷注射液 (固派松®)

梯瓦医药信息咨询（上海）有限公司

# 目录

- 1 药品基本信息
- 2 安全性
- 3 有效性
- 4 创新性
- 5 公平性

## 药品基本信息与疾病情况

通用名称	醋酸格拉替雷注射液 <sup>1</sup>
注册规格	(1) 1ml:40mg; (2) 1ml:20mg
用法用量	本品仅供皮下注射给药，请勿静脉给药。给药方案取决于选择的产品规格。推荐剂量为： <b>醋酸格拉替雷 1ml: 40mg规格：每周三次，间隔至少48小时。</b> 醋酸格拉替雷1ml: 20mg规格：每日一次。
中国大陆首次获批上市时间	2023年6月21日
全球首个上市国家/地区以及上市时间	美国；1996年12月20日
是否为OTC药品	否
目前大陆同通用名药品的上市情况	无

### 适应症

本品适用于治疗**复发型多发性硬化 (MS) 成人患者**，包括临床孤立综合征、复发缓解型多发性硬化和活动性继发进展型多发性硬化

- 本品是由四种**天然**氨基酸组成的合成多肽的醋酸盐。该混合物在抗原性方面**与神经髓鞘的成分——髓鞘碱性蛋白相似**
- 多发性硬化已被列入《第一批罕见病目录》，患病率约2.44/100,000<sup>2</sup>，**总患病人数约3万人，DMT药物治疗比例仅约为18%<sup>3</sup>**

# 多发性硬化 (MS) 高发于育龄期女性，但国内尚无适合妊娠期和哺乳期患者的安全药物，本品填补了该人群的治疗空白

## » 医保目录内DMT药物未满足的治疗需求

### ✘ 所有药物均不建议在妊娠和哺乳期使用<sup>1</sup>

- MS患者中约**70%为女性患者**，其中超**60%处于育龄期**<sup>2,3</sup>。35%的患者<sup>4</sup>表示疾病及治疗严重影响其生育计划。部分患者还会因生育计划放弃治疗，增加疾病进展风险
- 目录内DMT药物均具有不同程度的生殖毒性。**女性意外妊娠率高达40%**<sup>5</sup>，一旦意外怀孕会造成胎儿的药物暴露风险。已接受治疗的患者**妊娠前需停药并需要洗脱**
- 产后患者还需在哺乳与重启治疗之间艰难选择，治疗 and 安全性较难兼顾

### ✘ 目录内药物不能满足患者对安全性的更高要求

- 目录内DMT药物均有免疫抑制作用，长期使用可能增加机会性感染和恶性肿瘤的风险，甚至可引起免疫抑制相关的严重不良反应（如PML风险等），还存在肝损伤或心脏安全方面的风险，及特殊病生理人群禁忌症
- 目录内DMT药物均需在用藥前及用藥期间进行安全性监测

## » 企业建议参照品:

### 特立氟胺片

- 1 适应症完全一致
- 2 为我国目前临床应用最广泛的DMT药物<sup>2,6</sup>
- 3 为目前在售最早获批的产品，在国内临床使用经验最丰富

## 醋酸格拉替雷与参照药相比的优势

- ✓ **安全性-妊娠人群:** 本品是中国指南**唯一推荐应用于妊娠期患者的DMT药物**。特立氟胺存在致畸风险，且停用后自然洗脱期超过8个月<sup>7</sup>
- ✓ **安全性-整体人群:** 一项荟萃研究显示<sup>8</sup>，**本品整体不良反应事件发生风险低于特立氟胺**。特立氟胺由于肝毒性，受到美国FDA和中国CDE“黑框警告”
- ✓ **有效性:** 无头对头研究。本品具有长期疗效和安全性数据（27年）<sup>9</sup>，是全球应用最广泛、临床使用时间最长的DMT药物
- ✓ **经济性:** 本品相比特立氟胺具有**价格优势**

# 作为全球最广泛使用的、最安全的MS DMT药物，27年长期随访未出现说明书收载外的安全问题



## 说明书收载的安全性信息

不良反应	醋酸格拉替雷 (n=943) 发生率%	安慰剂 (n=461) 发生率%
注射部位红斑	22	2
鼻咽炎	11	9
注射部位疼痛	10	2
呼吸道病毒感染	3	2

醋酸格拉替雷最常见的不良反应为注射部位反应，不良反应的严重程度**通常为轻度**<sup>1</sup>



## 上市后长期安全性研究结果

Johnson OLE研究结果显示:

- **随访27年，未出现说明书收载外的安全问题**<sup>2</sup>
- 随访15年的数据显示，无明显时间依赖性不良反应，**未观察到**血液学、肝肾功能障碍、免疫抑制、恶性肿瘤、或其他自身免疫性疾病发生的证据<sup>3</sup>

## 不良反应监测

药品上市后，中国、美国及欧洲等没有任何国家/地区的药品监管机构发布的安全性警告，黑框警告和撤市信息。

# 特殊人群适用：指南推荐，目前国内**唯一**可用于妊娠、备孕和哺乳期女性的DMT药物



**妊娠期：**说明书<sup>1</sup>载明，目前关于孕妇的数据表明，**本品无畸形或胎儿/新生儿毒性**。动物试验**未显示生殖毒性**。总数近一万人的两项药物警戒数据研究<sup>2,3</sup>显示，妊娠期暴露于醋酸格拉替雷的活产胎儿中，**先天畸形的发生率低于一般人群**。另一项德国前瞻性研究<sup>4</sup>显示，妊娠早期暴露于本品**不会增加自然流产和早产的风险**

**哺乳期：**说明书<sup>1</sup>载明，本品**可在哺乳期使用**

**备孕期：****无需洗脱、换药<sup>5</sup>**

## 国内外权威指南

中国	唯一被中国MS指南 <b>推荐用于孕妇</b> 的多发性硬化疾病缓解期药物
欧洲	应告知所有具有生育潜力的女性， <b>除本品外，DMT药物在妊娠期的使用均未获批</b>
英国	目前 <b>只有原研醋酸格拉替雷获批可用于妊娠期</b>
美国	本品被FDA <b>唯一B级推荐</b> ，所有其他DMT药品均进行 <b>C级推荐</b>
阿根廷	<b>醋酸格拉替雷可能是安全的</b> ，可以考虑 <b>在哺乳期使用</b>

## 国内获批的、FDA妊娠分级中**唯一B级**推荐的DMT药物\*

醋酸格拉替雷	B级	在动物模型中 <b>没有观察到与该药物相关的变化</b> 。孕妇人群研究报告了与 <b>一般人群中相似的胎儿畸形率</b> ，证明了该药物的安全性
富马酸二甲酯	C级	在动物中，在妊娠期和哺乳期按临床相关剂量服用富马酸二甲酯时，观察到 <b>其对后代存活、生长、性成熟和神经行为功能产生不良影响</b>
芬戈莫德/西尼莫德	C级	动物研究表明存在 <b>生殖毒性</b> ，包括流产和器官缺损，主要为持续性动脉干和室间隔缺损，且致畸作用发生的剂量低于人体推荐剂量
奥法妥木单抗	C级	根据动物研究的结果，奥法妥木单抗可能会 <b>穿过胎盘屏障并导致胎儿B细胞耗竭</b>
特立氟胺	X	由于对胎儿存在潜在危害，因此已怀孕女性及未使用有效避孕措施的育龄女性 <b>禁用特立氟胺片</b>

# 所有人群适用，无禁忌症，可用于有心脏和肝脏等基础疾病的患者

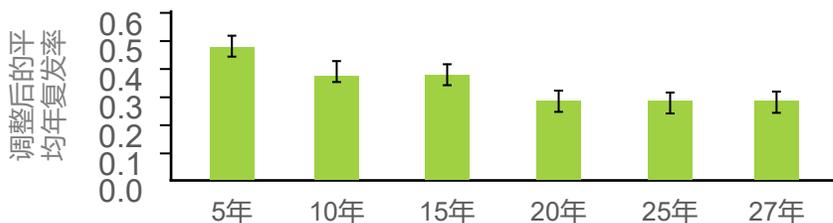
药品名称	无需肝功能筛查	无需感染筛查	无心脏安全性方面不良反应	无潜在PML风险	无生殖毒性	禁忌症	一般人群主要监测项目
醋酸格拉替雷	✓	✓	✓	✓	✓	无 (除对本品活性成分或甘露醇过敏的患者禁用)	无需监测
特立氟胺	✗	✗	✓	✓	✗	<b>黑框警告：肝毒性和致畸性；</b> 禁忌症：有重度肝损伤；怀孕女性和未使用有效避孕措施的育龄女性可能导致胎儿危害	妊娠风险/ALT/LFT/TB测试
芬戈莫德	✗	✗	✗	✗	✗	10个禁忌症，主要在免疫缺陷、肝损伤、肿瘤和心脏方面有问题的病人	水痘病毒IgG/首次心电图/首次心率与血压/首次前黄斑水肿/CBC/LFT
西尼莫德	✗	✗	✗	✗	✗	心脏疾病患者	淋巴细胞计数/LFT/血压/视力/皮肤癌筛查
奥法妥木单抗	✗	✗	✓	✗	✗	活动性HBV感染、PML的患者	定量血清免疫球蛋白/PML/感染风险/治疗前HBV
富马酸二甲酯	✗	✓	✓	✗	✗	禁用于已知对原、辅料具有超敏反应的患者,反应包括速发过敏反应和血管性水肿。	治疗前淋巴细胞计数/LFT/CBC/血清肌酐

# 长达27年拓展试验等临床证据证实，本品疗效全面：1.降低复发率 2.延缓残疾进展 3.减少MRI病灶数 4.减少脑容量丢失



## 1.显著降低年复发率且长期稳定

- **亚裔人群**临床试验<sup>1</sup>：经52周随访，与基线相比，本品可显著降低亚裔患者年复发率达**42%**
- **27年**拓展试验<sup>2</sup>：患者年复发率在第10~25年仍能保持相对稳定



## 3.明显减少MRI病灶数

- **亚裔人群**临床试验<sup>1</sup>：**MRI病灶数减少65.66%**



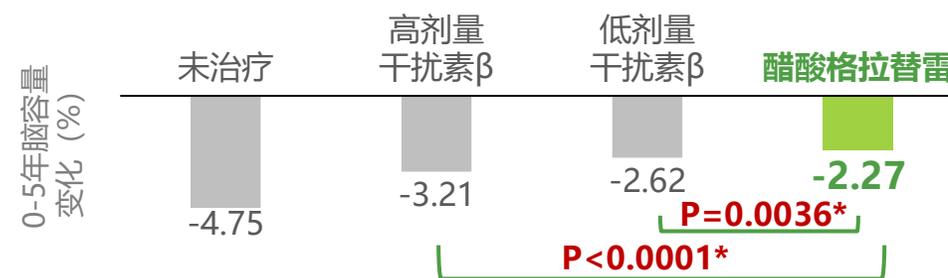
## 2.持续延缓残疾进展

- 经本品治疗**15年**，可**独立行走的患者比例达82%**<sup>3</sup>
- **27年**拓展试验<sup>2</sup>：本品可有效延缓患者发生6个月确认的残疾进展（CDP），**中位时间可长达9.8年**



## 4.有效减少脑容量丢失

- 一项随访5年的回顾性队列研究<sup>4</sup>：使用本品可有效减少患者**脑容量丢失量**



# 本品可延缓早期患者疾病转化、提高生存质量，并获国内外权威指南**一线**推荐



## 降低早期患者疾病转化风险达45%

- 全球III期随机双盲试验<sup>1</sup>：3年随访，本品**显著降低临床孤立综合征患者转化为临床确诊的MS风险达45%**，有效延迟转化时间



## 提升患者生活质量

疲劳、认知障碍、痉挛是影响MS患者生活质量的主要症状，发生率分别高达96%、81%及91%<sup>2</sup>

- 改善疲劳**：疲劳评分显著降低25%<sup>3</sup>
- 改善认知功能**：认知障碍的患者比例显著下降32%<sup>4</sup>
- 改善痉挛**：痉挛显著改善 (痉挛频率、肌肉紧张度、疼痛等)<sup>5</sup>



## 国内外权威指南有效性推荐

### 醋酸格拉替雷已在全球50多个国家获批上市

1

#### 中东MENACTRIMS指南<sup>6</sup>

七款DMT药物被批准用于复发型MS**一线**治疗，包括醋酸格拉替雷

2

#### 英国NICE指引<sup>7</sup>

作为**一线药物**，多数患者在转换其他治疗方案前会先使用醋酸格拉替雷

3

#### 中华医学会的中国专家共识 (2018版)<sup>8</sup>

未获批即被《中国专家共识》收录，并**唯一**可用于孕妇

4

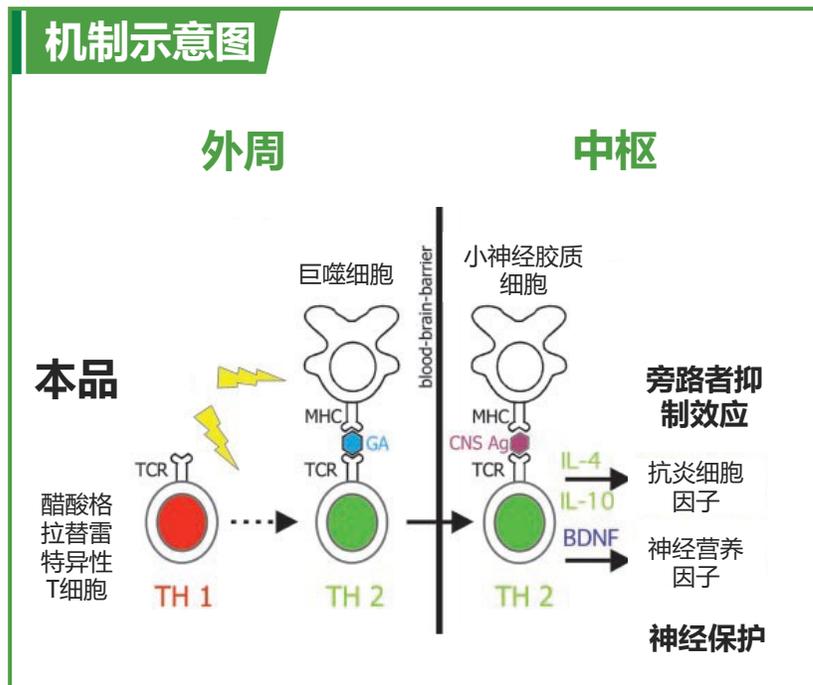
#### 欧洲ECTRIMS/EAN指南<sup>9</sup>

醋酸格拉替雷为活动性复发型MS患者的治疗药物之一

建议对于患有临床孤立综合征 (CIS) 且磁共振成像显示疑似MS病变但不符合MS诊断标准的患者，提供干扰素或醋酸格拉替雷治疗 (强推荐)

# “外周/中枢免疫调节”，“独特抗炎机制”，“神经保护”的三重作用

## 机制示意图



## 机制创新

### 外周、中枢免疫调节作用<sup>1,2</sup>

- **外周调节** (下调IFN、增加Th2细胞和调节Treg分化)
- **中枢调节** (诱导外周Th2细胞穿过血脑屏障发挥作用)

### 安全可控的抗炎作用<sup>1,2</sup>

- 作用于先天性免疫细胞, 进而调节B细胞和T细胞的适应性功能, 其**诱导和活化**醋酸格拉替雷特异抑制性T细胞, **下调**Th1促炎细胞因子, **上调**Th2抗炎细胞因子, 发挥抗炎作用, 但不降低外周淋巴细胞数量。<sup>3</sup>

### 多机制神经保护作用<sup>1,2</sup>

- **增加神经营养因子分泌**, 产生**神经保护**和**髓鞘再生**作用
- 抑制髓鞘降解, 促进髓鞘修复
- 通过抗炎作用**保护髓鞘和神经元**



**患者获益:**  
疗效和安全性兼顾

1

双重的免疫调节

2

通过抗炎作用, 有效减少疾病复发, 延缓残疾进展, 改善脑萎缩

3

通过多重神经保护作用, 改善疲劳、认知、痉挛等症状

# 可满足育龄期女性患者生育需求，弥补目录内妊娠和哺乳期患者用药空白，符合“保基本”原则，临床管理难度低



## 对公共健康的影响

- MS女性患者约占70%，**育龄期女性患者占比高达60%**，35%的MS患者因疾病影响生育计划<sup>1-2</sup>，本品可**满足育龄期女性患者从备孕、怀孕到哺乳的全程生育需求**



## 符合“保基本”原则

- MS属于第一批罕见病目录病种，**对医保基金影响较小**
- 药品费用高是影响MS药物可及性的主要原因之一，本品较目录内现有产品**经济性更优，可提升患者的药物可及性及MS治疗率**



## 弥补目录短板

- 本品无致畸性，是**指南唯一推荐可用于妊娠和哺乳期患者的必要性药品，填补了该类患者的用药空白**
- 与同疾病领域其他药品相比，本品是唯一拥有超过27年长期疗效和安全性数据和临床使用经验的DMT药物
- 本品无特殊禁忌人群，可用于特殊病生理患者**，满足对安全性要求更高的患者的治疗需求



## 临床易于管理

- MS诊断清晰，本品适应症明确，**无临床滥用风险**
- 本品**安全性高**，治疗前、首剂量和治疗后均**无需特殊监测**，而目录内现有产品均需进行定期用药监测