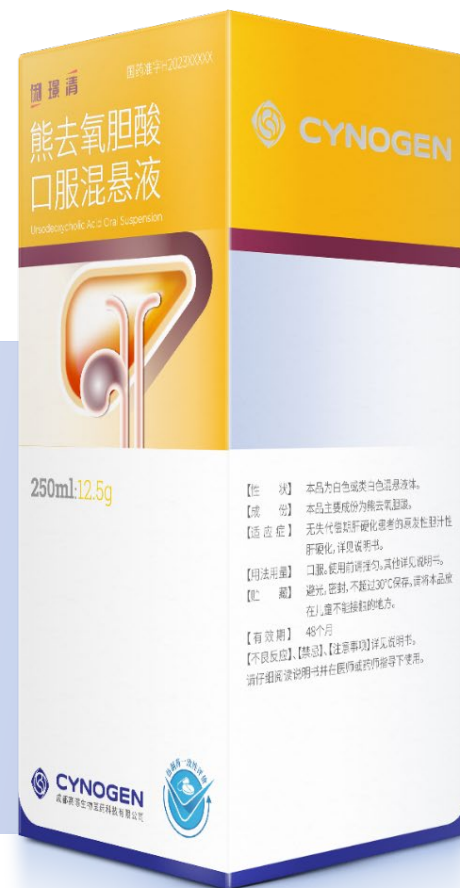


熊去氧胆酸口服混悬液

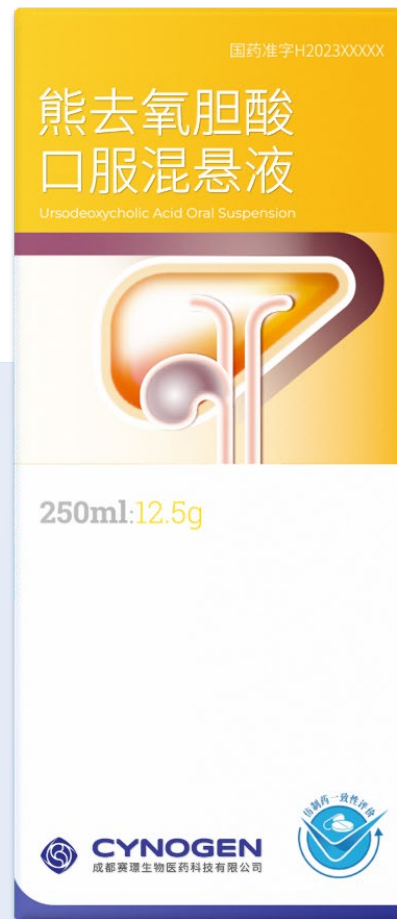
「俐璟清®」

- ✓ 首批鼓励研发申报儿童药品，适应症在《第一批罕见病目录》、《第二批罕见病目录》内
- ✓ 对比胶囊/片剂，新增**罕见病**囊性纤维化相关肝病适应症，为该疾病**唯一治疗药物**
- ✓ 对比胶囊/片剂，新增**儿童适应症和用法用量**
- ✓ 中国**首家过评**的熊去氧胆酸**口服液体剂**，开启本药物**儿童精准**给药新时代



目录

- 01 药品基本信息
- 02 创新性
- 03 有效性
- 04 安全性
- 05 公平性



通用名	熊去氧胆酸口服混悬液		
注册规格	250ml:12.5g		
适应症 ¹	①胆囊胆固醇结石(必须是X射线能穿透的结石，同时胆囊收缩功能须正常)。 ②胆汁淤积性肝病（如：原发性胆汁性肝硬化PBC，罕见病2-63）。 ③胆汁反流性胃炎。 ④1月龄至18岁患者的囊性纤维化相关肝病（罕见病1-101）。		
用法用量 ¹	新增儿童用法用量： 适应症①和②：每日剂量为10mg/kg；适应症③：每日剂量为5ml； 适应症④：每日剂量为20~30mg/kg。		
注册分类	化学药品3类		
上市时间	2025.04.01	是否为OTC药品	否
中国大陆首次上市时间	2024.07.16	目前大陆地区同通用名药品的上市情况	仅原研药以及本企业两家获准上市
全球首个上市国家及上市时间	德国 1999.03		

建议参照药

熊去氧胆酸胶囊

- ✓ 药物活性成分一致
- ✓ 医保甲类且为国家集采药品
- ✓ 胆汁淤积性肝病一线用药，PBC的唯一一线用药
- ✓ 同治疗领域内临床应用最广泛

与参照药对比情况

- ✓ **新增**囊性纤维化相关肝病适应症，该罕见病无替代药物
- ✓ **新增**儿童适应症，细化用法用量

1.熊去氧胆酸口服混悬液说明书

疾病基本情况

- **囊性纤维化(CF)**：罕见病1-101，患病率约1/12 万¹，约1/3累及肝脏，该部分统称囊性纤维化相关肝病(CFLD)
- **胆汁淤积性肝病 (CLD)**：总体发病率数据不全，其中原发性胆汁性肝硬化患病率约20.5/10万²（PBC，罕见病2-63），原发性胆汁性胆管炎患病率约1/10 万³（PSC，罕见病2-68）；婴儿发病率较明确，约20-40/10万⁴
CFLD、CLD长期未治疗可进展为肝硬化、肝衰竭，终末期需肝移植治疗
- **胆囊胆固醇结石 (CG)**：胆结石患病率2.3% ~ 6.5%⁵，其中CG占70%，不宜手术患者推荐使用UDCA
- **胆汁反流性胃炎 (BRG)**：患病率具体不详，UDCA可减轻胃和食管黏膜的损伤，改善临床症状

未满足的临床需求

- **CFLD患者无药可用**：本混悬液是**唯一**治疗药物，无替代药物
- **儿童/吞咽困难患者适宜剂型缺失**
 - ✓ 胶囊/片剂**无法精准调整剂量**，需拆分使用。说明书无具体的儿童用法用量，儿科医生多为经验用药，普遍存在低龄患儿剂量过大，大龄患儿剂量不足的现象⁶，影响疗效与安全性，**易产生医患矛盾**
 - ✓ 胶囊/片剂需拆分，按儿童体重称取药物服用，医院配药极为不便，且造成人力物力以及药物浪费
 - ✓ 多个适应症为慢病，疗程6-12个月，胶囊/片剂拆分后**味道极苦**，儿童及吞咽困难患者依从性差

1.Ni Q, et al. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):129.

2.Zeng N, et al. Hepatol Int,2019,13(6):788-799.

3.中华医学会肝病学分会，中华肝病杂志,2022,30(2):169-189.

4.Feldman AG,et al. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4):150945.

5.中华消化杂志编辑委员会等，中华消化杂志，2019（39）2:73-79.

6.中国医药工业信息中心关于真实世界住院患儿熊去氧胆酸使用的回顾性研究，数据未发表.

填补罕见病CFLD用药空白 惠及多种罕见病患者

- ✓ 本混悬液是**唯一**治疗罕见病CFLD的药物
- ✓ UDCA是原发性胆汁性肝硬化（2-63）、原发性胆汁性胆管炎（2-68）、Alagille综合征（2-5）、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症（2-6）、进行性家族性肝内胆汁淤积症（1-97）等多种罕见病的**首选药物**

填补儿童用药空白

- ✓ 胶囊/片剂**无法精准调整剂量**，需拆分使用。说明书无具体的儿童用法用量，儿科医生多为经验用药，易产生医患矛盾。本混悬液新增儿童用法用量(1月龄至18岁患者均适用)
- ✓ 胶囊/片剂需拆分后按儿童体重称取药物，医院配药相当不便，且给药不精准
- ✓ 本混悬液可精准给药至最低剂量5mg，**适合低龄儿童使用（最小体重为4kg）**

打破儿童/吞咽困难患者临床用药障碍

- ✓ 多个适应症为慢病，**疗程6~12个月**，儿童/吞咽困难患者无法吞服固体制剂，胶囊/片剂拆分后**味道极苦**，患者长期用药的依从性差。本混悬液易于吞咽，打破上述患者用药障碍
- ✓ 本混悬液采用多重独特掩味技术，大幅改善口感，提升顺应性
- ✓ 独特防腐技术，开瓶后可保存4个月，无微生物污染风险

本混悬液2016年纳入首批鼓励研发儿童药品清单，仿制难度极大，十年无人仿制成功，赛璟首先打破原研垄断
原研胶囊1994年进口，仿制难度极大，国内2021年才成功仿制，赛璟生物胶囊剂为全国前三获批

本混悬液必须独特设计生产线和工艺，生产成本低

- 原料药在pH7.5以下极微溶解，很难进行处方筛选
- 与普通混悬液不同，本品原料药具**表面活性剂特征**，生产极易产生**大量致密泡沫**，极难去除
 - **多重原因导致生产过程极难控制含量均匀性：**
 - ✓ 原料药在药液中易**下沉**，配液罐底层含量高，需搅拌混匀，但**搅拌可产生大量泡沫**
 - ✓ 泡沫携带原料药**上浮**，配液罐上层含量远高于中间层
 - ✓ 原料药疏水性极强，极难润湿；粒径极低（几微米），易带静电致聚团难分散
 - ✓ 药液极其黏稠
 - **成品含量极易偏低：**原料药极易粘附在配液罐、搅拌桨、管道等部位
 - **灌装难度极大：**药液极其粘稠；消泡技术复杂；原料药在生产时易下沉

苦胆类药物，原料药味极苦（阈值低至1μg/ml），处方设计挑战大

- 采用物理屏障、化学抑制和感官掩蔽三重掩味技术

质量标准自主创新，大幅提升质控标准，切实保障儿童药品安全

- UDCA口服固体制剂中国药典无杂质控制项；本品新增杂质控制不超过2.0%。总体质控大幅提升
- 自主开发分析方法，控制杂质胆石酸
 - ✓ 胆石酸具有肝毒性¹，国内外药典均未控制该杂质，且无可参考的分析方法
 - ✓ 自主开发方法，将本品毒性杂质胆石酸严控至0.1%以下
- 洋葱伯克霍尔德菌群危害性大
 - ✓ 中国药典未收载检查方法
 - ✓ 参考美国药典自主开发检测方法，增加该菌群的检查和控制

生物等效性难度极大：研究方法自主创新

- BE要求**原型及其与两种主要代谢产物之和同时生物等效**，相当于**三组分复方制剂**生物等效，难度极大
- UDCA为内源性胆汁酸，人体有100余种胆汁酸，生物检测时需区分
- UDCA为高变异，长半衰期药物
- 混悬剂在胃中遇酸形成果冻状凝胶，缓慢释放，与胶囊剂释放显著不同，难度更大

UDCA国内外已上市多年，有效性得到充分验证，并受到指南的广泛推荐
赛璟生物的UDCA口服混悬液与原研药品生物等效，且产品质量有保障

指南/共识/专家建议	推荐意见
2022年中华医学会儿科分会 《婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识》	优先推荐 ：广泛应用于各种婴儿胆汁淤积症 对于除外胆道闭锁的婴儿胆汁淤积症，推荐UDCA等利胆退黄治疗
2021年中华医学会肝病分会 《胆汁淤积性肝病管理指南》	UDCA是胆汁淤积性肝病的主要药物 CFLD尚无有益的治疗药物， UDCA是唯一推荐 家族性肝内胆汁淤积症（FIC）目前尚无治疗药物，常用治疗方法有UDCA Alagille 综合征缺乏满意治疗，推荐UDCA对症治疗
2018版中华医学会小儿外科肝胆外科组等 《胆道闭锁诊断及治疗指南》	术后用药： 唯一推荐 的利胆药
2019年 专家编写组 《新生儿黄疸规范化用药指导专家建议》	胆汁淤积综合征（高结合胆红素血症）：UDCA是FDA 唯一批准 用于治疗胆汁淤积的 药品，新生儿特别是早产儿疗效、安全性肯定
2018年中华医学会儿科分会 《儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识》	对儿童NAFLD 伴肝功能异常或经组织学证实为NASH者根据疾病活动度及病期合理 选择护肝药物： 推荐UDCA

CFLD：囊性纤维化相关肝病；FIC：家族性肝内胆汁淤积症；NAFLD:非酒精性脂肪性肝病；UDCA：熊去氧胆酸

熊去氧胆酸口服混悬液在全球上市20 多年，安全性已得到充分验证

UDCA口服混悬液原研说明书收录的安全性信息

■ 胃肠道功能紊乱：

临床试验中，用UDCA进行治疗时稀便或腹泻报告常见
在治疗原发性胆汁性肝硬化时，发生严重右上腹疼痛十分罕见

■ 肝胆功能紊乱：

用UDCA进行治疗时，发生胆结石钙化的病例十分罕见
治疗晚期原发性胆汁性肝硬化时，发生肝硬化失代偿的情形十分罕见，停止治疗后部分恢复

■ 皮肤及皮下组织疾病：

发生荨麻疹十分罕见

不良反应的评估基于下列频率：

十分常见 ($\geq 1/10$)

常见 ($\geq 1\% \sim < 10\%$)

偶见 ($\geq 0.1\% \sim < 1\%$)

罕见 ($\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$)

十分罕见 (< 0.01)

弥补目录短板

- ✓ 医保目录内**无治疗CFLD的药品**，本混悬液可弥补原目录的空白，保障罕见病患者用药可及
- ✓ 医保目录内仅有胶囊/片剂，无具体的儿童用法用量，本混悬液**适合低龄患儿/吞咽困难患者**，可弥补目录短板

符合“保基本”原则

- ✓ 保障**罕见病、儿童、吞咽困难患者**公平用药需求，为实现《健康中国 2030》规划，做到“一个都不能少”
- ✓ 罕见病、儿童、吞咽困难患者人数有限，治疗费用与参保人经济承受能力相适应，对医保基金影响小
- ✓ 胶囊/片剂需拆分，存在药物浪费和医疗操作；本混悬液减少药物损耗和医疗成本，节省医保基金

对公共健康的影响

- ✓ **CFLD为罕见病**，患者无药可用，本混悬液填补药品空缺
- ✓ 胆汁淤积类疾病进展后需住院甚至肝移植，患者和社会的经济负担重，本品可延缓疾病进展，降低负担
- ✓ 胶囊/片剂**无法精准调整剂量**，无具体的儿童用法用量，儿科医生多为经验用药。本混悬液细化了儿童用法用量，剂量精准，避免安全性和有效性风险

临床易于管理

- ✓ 混悬剂临床用于儿童无超说明书使用风险，**降低医患矛盾**；给药剂量精准，调整便利，简化临床管理；
- ✓ 胶囊/片剂需拆分后称重服用，**医院配药极为不便**，且产生粉尘不利保护医护人员；拆分后味道极苦，患者顺应性差，混悬剂无此问题
- ✓ 混悬剂效期长，常温保存，开瓶后可服用4个月，临床易管理

■ 机制创新:

- ✓ 本混悬液是唯一治疗罕见病CFLD治疗的药物，突破无药可治的困境
- ✓ UDCA是原发性胆汁性肝硬化（2-68）、原发性胆汁性胆管炎（2-63）、Alagille综合征（2-5）等多种罕见病首选治疗药物

■ 应用创新:

- ✓ 首批鼓励研发申报儿童药品
- ✓ 我国仅有胶囊/片剂上市，无具体的儿童用法用量，儿科医生多为经验用药，易产生医患矛盾。混悬液新增儿童适应症并细化了用法用量，填补儿童用药空白
- ✓ 胶囊/片剂需拆分使用，剂量调整不精准；本品可精确调整剂量，提高服药依从性
- ✓ 慢病治疗，疗程6~12月，采用多重独特掩味技术，突破胶囊/片剂拆分后味道极苦的难题，提高依从性

■ 技术创新-打破原研垄断

- ✓ 独特生产管线、设备和工艺，解决生产易产生泡沫、含量均匀性不合格、含量偏低、灌装困难等多重技术难题
- ✓ 质量标准自主创新，大幅提升质控标准，切实保障儿童药品安全