

注射用**维拉苷酶 α** (**维葡瑞[®]**)

申报目录：基本医保目录及商业保险创新药品目录

《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》

《第一批罕见病目录》所收录罕见病治疗药物

武田（中国）国际贸易有限公司

1

基本信息

2

创新性

3

安全性

4

有效性

5

公平性

1 基本信息

——医保目录内无戈谢病酶替代治疗药物，且无针对儿童1型戈谢病的治疗药物，故无合适参照药物

药品基本信息

- **通用名：**注射用维拉昔酶α
- **注册规格：**400U/瓶
- **说明书适应症：**适用于1型戈谢病患者的长期酶替代治疗（ERT）
- **用法用量：**静脉滴注给药，经临床试验验证的剂量范围为15-60U/kg；剂量可根据每例患者治疗目标的达成和维持情况进行调整
- **中国大陆首次上市时间：**2021年4月27日
- **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/地区及上市时间：**美国，2010年2月26日
- **是否为OTC药品：**否

参照药品建议：无参照药物

- **目录内无相同适应症的产品，相比于目录外产品有显著优势：**
 - **对比艾格司他（医保目录内产品）：**艾格司他仅能用于**成人**1型戈谢病患者的特定代谢类型的患者，且具有诸多禁忌症。维拉昔酶α适应症人群包括**儿童和成人**患者
 - **对比伊米昔酶（医保目录外产品）：**1) 维拉昔酶α是在**人**细胞系中生产的酶替代治疗药物，免疫原性低。伊米昔酶是**仓鼠**卵巢细胞系生产，在头对头HGT-GCB-039研究中维拉昔酶α初治患者产生抗药物抗体**0%**，而伊米昔酶有**23.5%**患者产生**抗体**；2)完全等效情况下，维拉昔酶α上市价格**低约38%**；3)对从伊米昔酶转换至维拉昔酶α的患者疗效存在“**加强针效应**”，患者临床参数可进一步改善
 - **对比维拉昔酶β（医保目录外产品）：**1) 维拉昔酶α和维拉昔酶β化学结构式完全相同，但维拉昔酶α是在**人**细胞系中生产的酶替代治疗药物，维拉昔酶β是**仓鼠**卵巢细胞系生产。2) 维拉昔酶α可用于4岁以上儿童，维拉昔酶β适用于12岁青少年及成人。3) 维拉昔酶α临床数据丰富，维拉昔酶α I-II期研究显示60U/kg 治疗9个月后脾脏体积减少**49.5%**，血小板计数增加**67.6%**。血红蛋白浓度升高19.2%，肝脏体积减少18.2%。维拉昔酶β III期研究显示60U/kg 治疗9个月后，脾脏体积减少 35.3%；血小板计数增加 48.2%，血红蛋白浓度升高 20%；肝脏体积减少 18.5%。4) 维拉昔酶α全球上市**15年**，真实世界大样本长期随访GOS研究，疗效持续改善。维拉昔酶β数据极为有限，且尚无长期随访、真实世界研究

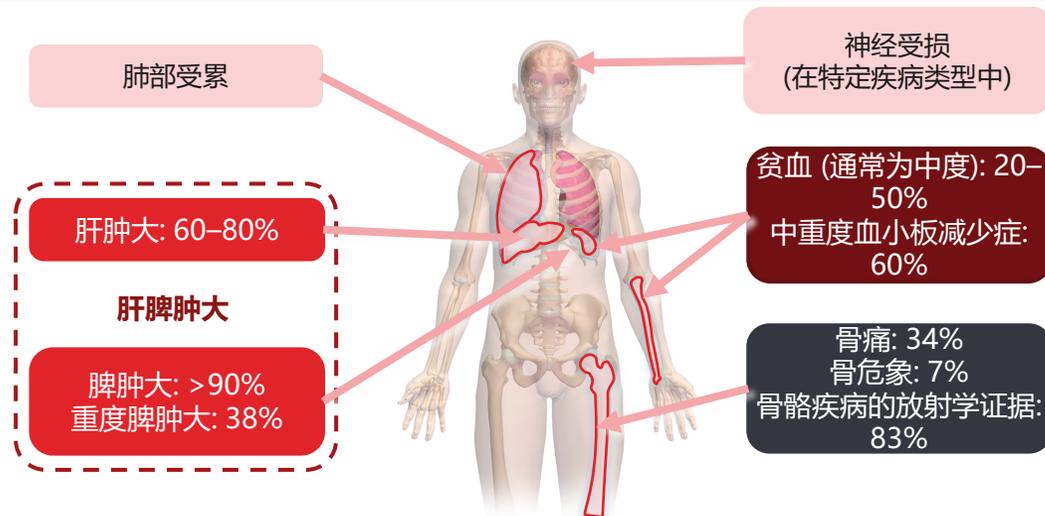
1 基本信息

——戈谢病患者数量极少，患病率**1/50 万~1/20万**，且多数累及**儿童患者**

疾病介绍及未满足治疗需求

- 戈谢病是一种溶酶体贮积症，由于β-葡糖脑苷脂酶基因突变导致该溶酶体酶缺乏活性，造成其底物在肝、脾、骨骼、肺，甚至脑的巨噬细胞溶酶体中贮积，后续引发组织器官损伤
- 戈谢病为第一批罕见病目录中的疾病，大陆地区患病率约为1/50 万~1/20万，**目前全国累计确诊人数仅500余人**
- 戈谢病多累及儿童患者。**1型戈谢病约2/3患者在儿童期发病。发病越早，症状越重**，若无及时治疗，患儿的生命质量将受到显著影响，甚至出现严重畸形或早期死亡
- 医保目录内无任何针对儿童的治疗药物，患者仅能接受一些脾切除、止痛、人工关节置换等对症治疗，预后极差，临床未满足需求高

戈谢病临床表现



- 内脏受累主要表现为肝脾肿大，尤以脾肿大显著（5-15倍），常伴脾功能亢进，甚至出现脾梗死、脾破裂等
- 血液系统受累主要表现为血小板减少和贫血
- 多数患者有骨骼受累，患者常有急性或慢性弥漫性骨痛，严重者可出现骨坏死、骨危象
- 生长发育迟缓：61.2%的患者出现生长发育落后的症状

2 创新性

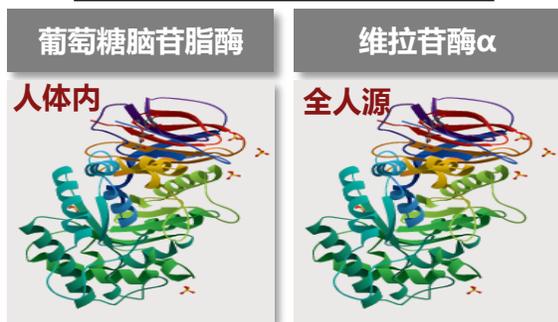


——维拉昔酶 α 具有**与天然葡萄糖脑苷脂酶完全相同的氨基酸序列**，免疫原性低

独特创新 (注册分类: 治疗用生物制品3.1类)

- **生产工艺**: 维拉昔酶 α 是在源于**人的细胞系**中使用基因激活技术生产的; 而伊米昔酶和维拉昔酶 β 采用传统的克隆技术, 将修饰的基因插入**仓鼠卵巢细胞系**中生产
- **氨基酸序列**: 维拉昔酶 α 具有与天然人葡萄糖脑苷脂酶完全相同的氨基酸序列; 而伊米昔酶的氨基酸序列在R495H位点上与天然人葡萄糖脑苷脂酶不同

体外研究数据中的酶结构图比较²



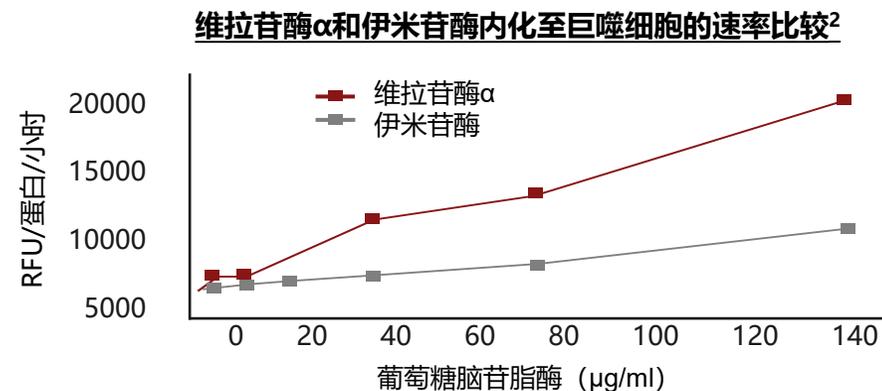
- **分子结构**: 晶体结构中高甘露糖型聚糖链更长, 对巨噬细胞甘露糖受体亲和力更高
- **15年前上市的维拉昔酶 α 与2025年刚刚上市的维拉昔酶 β 化学结构完全相同**

疗效安全性优势

- 免疫原性低, 不易产生药物抗体, 可持续有效



人巨噬细胞对维拉昔酶的吸收速率是伊米昔酶的2.5倍



3 安全性



——维拉昔酶α是在人细胞系中生产的酶替代治疗药物，**抗体产生风险低，安全性更好**

整体安全性情况

- 维拉昔酶α在1型戈谢病患者中**总体安全性良好**
 - **常见不良反应为输注相关反应，大多数输注相关不良事件的严重程度为轻中度**
 - 临床研究中，未发生因维拉昔酶α治疗导致的死亡事件
 - 大部分严重不良事件与研究药物无关
- 维拉昔酶α上市后**未发现安全性特征发生明显变化**
 - 上市后注册登记研究GOS数据显示，维拉昔酶α治疗期间，不良事件、与本品相关的不良事件和输注相关不良事件与注册研究报告的情况一致
 - **各国家或地区药监部门 5 年内未发布任何安全性警告、黑框警告、撤市信息**，截至2024年2月25日，维拉昔酶α已在71个国家获批，拥有超过十年的真实世界使用经验

各酶替代疗法临床安全性表现：维拉昔酶α具有较低免疫原性

- **维拉昔酶α**：在临床试验中，**94例患者中有1例（1%）产生了针对维拉昔酶α的IgG抗体**，被确定为中和抗体。该患者未报告输液相关反应。没有患者产生针对维拉昔酶α的IgE抗体。在头对头HGT-GCB-039研究中维拉昔酶α初治患者产生抗药物**抗体0%**，而伊米昔酶有23.5%患者产生抗体
- **伊米昔酶**：约15%的患者在第一年治疗期间出现抗伊米昔酶IgG抗体，**约46%的IgG抗体阳性的患者出现过敏症状**
- **维拉昔酶β**：35例患者中有7例（**20%**）检测出针对维拉昔酶的IgG抗体，其中6例（17.1%）患者在治疗后产生阳性

4 有效性



——维拉昔酶α疗效**卓越**，国内外权威指南均推荐维拉昔酶α为**特异性治疗**：《美国戈谢病德尔菲共识（2021）》、《美国戈谢病治疗指南（2018）》、《中国儿童戈谢病诊治专家共识（2021）》、《中国戈谢病多学科诊疗专家共识（2020）》

治疗达标

- 持续治疗后关键指标血小板计数和脾脏体积**100%**可以达到治疗目标，远离危及生命的并发症（严重出血、破裂、骨危象、发育畸形）



- 一项最长达5年的开放标签扩展研究（Ⅲ期044扩展研究维拉昔酶α治疗4年时关键指标血小板计数和脾脏体积100%达标，血红蛋白浓度95%达标，肝脏体积94%达标）

持续达标

- 全球戈谢病随访时间最长的GOS研究显示，长达**16年**的治疗关键指标仍**持续达标**。助力儿童恢复正常发育，极大提高人成人生活质量



- 一项国际注册研究GOS，旨在评估确认患有戈谢病患者的长期数据，包括评估接受维拉昔酶α治疗患者的长期数据，这项分析纳入了376例未接受治疗的戈谢病儿童和成人，平均治疗时间为6.6年。研究显示，患者贫血和血小板减少持续达标，第16年贫血率为0%，92.3%的患者血小板计数达到正常范围

加强针效应

- 从伊米昔酶转换至维拉昔酶α后，底物Lyso-Gb1水平还能进一步**下降52%**，超过4成的患者血小板计数进一步**增加20%**、脾体积进一步**缩小15%**



- 研究前至少连续30个月持续接受伊米昔酶治疗（剂量在**15-60U/kg**之间，每两周一次），入组前6个月内使用相同的剂量，随后在5年的开放标签扩展研究中进行了数据收集和事后分析。研究显示，在同等治疗剂量下，从伊米昔酶转换至维拉昔酶α治疗，患者Lyso-Gb1水平进一步下降52%



- 一项在以色列进行的早期使用项目(EAP)。共纳入71名初治或接受过伊米昔酶治疗的I型戈谢病成人和儿童患者。旨在评估接受维拉昔酶α **15-30U/kg** 每两周一次初治或同等剂量转换治疗6个月、9个月或12个月的安全性和有效性

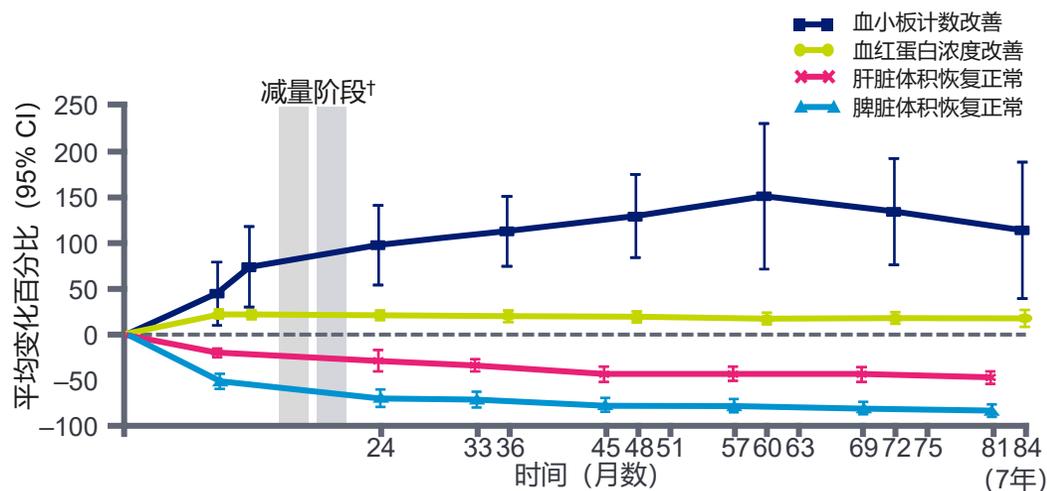
- 在同等治疗剂量下，维拉昔酶α治疗3.1年Lyso-Gb1**下降幅度**vs基线**达82.7%**；伊米昔酶治疗3.6年，患者Lyso-Gb1水平vs基线仅降低49.0%

4 有效性

——关键临床研究和共识表明维拉昔酶a治疗剂量可维持在**30U/kg**且疗效持久有效

使用维拉昔酶α一年后**逐步减量**，关键临床参数仍可持续改善并**维持长达7年**

- **维拉昔酶α**一项开放性扩展研究 (TKT025EXT)，经过至少12个月的维拉昔酶α连续治疗后，**所有患者均符合剂量降低标准**，剂量从60 U/kg逐步**减量至30U/kg**，治疗期间持续的临床有效性得以继续被证实。**关键临床参数仍可持续改善并维持长达7年**，血红蛋白+18%，血小板计数+115%，脾脏体积-78%，肝脏体积-42%



维拉昔酶说明书及中国共识推荐ERT维持剂量

- 酶替代疗法的治疗剂量和实际用量存在较大的个体化差异，需要根据患者的病情严重程度、治疗目标达成情况进行调整



1) 维拉昔酶α说明书：“剂量可根据每例患者治疗目标的达成和维持情况进行调整”

2) 共识推荐维持ERT剂量调整**20U/30U/kg**

共识	ERT剂量推荐
《中国儿童戈谢病诊治专家共识》(2021)	建议戈谢病患者 起始治疗剂量为60U/kg，维持剂量为30U/kg ，每两周一次
《中国成人戈谢病诊治专家共识》(2020)	推荐高风险的成人患者起始治疗剂量为60U/kg， 维持剂量为30U/kg ，每两周一次；低风险成人患者维持剂量最低为 20U/kg ，每两周一次

5 公平性



- 戈谢病为**危及儿童**健康的**罕见疾病**，**目录内无任何针对儿童的治疗药物**，为社会关注的痛点问题，亟待纳入保障



- 对于成人戈谢患者，现有医保目录内产品艾格司他仅适用于CYP2D6基因检测为弱代谢型、中间代谢型或快代谢型的患者，**超快代谢型患者不适用**。美国和欧洲SRT管理建议均**不建议**艾格司他在合并心脏疾病（如心衰、心律失常等）、肝脏损伤、肾脏损伤的患者中使用。说明书明确指出，中重度肝损伤者（无论代谢型）、任何肝损伤的IMs/PMs、轻度肝损伤EMs 联用强 / 中度CYP2D6 抑制剂均**禁用**。终末期肾病EMs 不推荐、IMs/PMs **禁用**；IMs/PMs 轻中重度肾损均**禁用**。

总结：建议将维拉苷酶 α 纳入保障，解决社会痛点，填补目录空白



疾病负担重 目录存在空白

- 戈谢病为**危及儿童健康的罕见疾病**，也是社会关注的痛点问题，**目录内尚无任何针对儿童戈谢病患者的治疗药物**
- 现有医保目录内产品艾格司他**仅适用于部分成人戈谢病患者**，且**禁用或不推荐用于合并心脏疾病、肝肾损伤的患者**，仍需特异性治疗纳入保障

疗效安全性 突出

维拉苷酶 α 是截至目前在国内上市的所有酶替代治疗中**唯一**在人细胞系中生产的酶替代治疗药物，免疫原性低，疗效显著

已被纳入多个 惠民保项目

维拉苷酶 α 已被纳入多个惠民保项目，积累数年经验，**理赔成本有限**，建议纳入保障，进一步惠及更多患者