

申报目录类别：商保创新药目录

# 注射用罗替高汀微球

**全球唯一**治疗帕金森病的长效针剂



Innomind  
绿叶嘉奥

绿叶嘉奥制药石家庄有限公司

# 目录

- 01 基本信息** 全球唯一用于治疗帕金森病的长效针剂，罗替高汀微球是最符合持续多巴胺能刺激（CDS）理念的药物，每周一针，填补临床治疗空白
- 02 有效性** 本品明显改善PD患者日常活动和运动症状，相比已上市DA受体激动剂，疗效优势更优  
日波动Swing在0.22~0.94之间，真正意义上实现了CDS
- 03 安全性** 注射用罗替高汀微球安全耐受性良好，不良反应多为轻度或中度，且呈一过性  
相比已上市DA受体激动剂发生率更低，安全性更优
- 04 创新性** 采用专利技术平稳血药浓度突破临床局限，真正实现CDS策略，达成全程症状管理目标，  
纳入优先审评与重大新药创制科技专项
- 05 公平性** 罗替高汀微球作用时间长，真正实现CDS，改善帕金森患者运动症状，属临床必需  
助力“健康老龄化”战略，弥补目录短板，降低临床管理难度

# 国内尚无长效抗帕金森药物，无法实现持续性多巴胺能刺激（CDS）治疗理念

## 罗替高汀微球是全球唯一治疗帕金森病的长效针剂，真正实现CDS

通用名	注射用罗替高汀微球			注册分类	2.2类		
注册规格	14mg, 28mg, 42mg, 56mg (主规格)			申报目录类别	商保创新药目录		
适应症	本品适用于早期特发性 <b>帕金森病</b> 症状及体征的单药治疗(不与左旋多巴联用), 或与左旋多巴联合用于病程中的各个阶段, 直至疾病晚期左旋多巴的疗效减退、不稳定或出现波动时(剂末现象或“开关”现象)						
用法用量	本品应使用包装中提供的专用溶剂并严格按照【使用和操作指南】混悬药物粉末和注射给药。本品混悬均匀后应立即使用。本品应肌肉注射给药, 建议每周更换注射部位, 严禁静脉给药。 <b>推荐起始剂量为14mg每周一次</b> , 然后以周为单位逐渐增加剂量, 每次增加14mg, 经临床医生评估, 如果患者没有出现不可耐受的不良反应, 应增加剂量以达到有效剂量。最大剂量为56mg每周一次。如果需要停止本品治疗, 应遵循临床医生建议, 至少以一周的间期逐渐降低用药剂量。						
中国大陆首次上市时间	2024年06月18日	目前中国大陆同通用名药品上市情况	独家	全球首次上市国家/地区及上市时间	2024年06月18日, 中国	是否为OTC药品	否
参照药品	无参照药						
参照药品选择理由	本品是治疗帕金森的长效针剂, 是唯一实现持续性多巴胺能刺激（CDS）的药物, 目前临床上无真正实现CDS治疗理念的抗帕金森药物。						

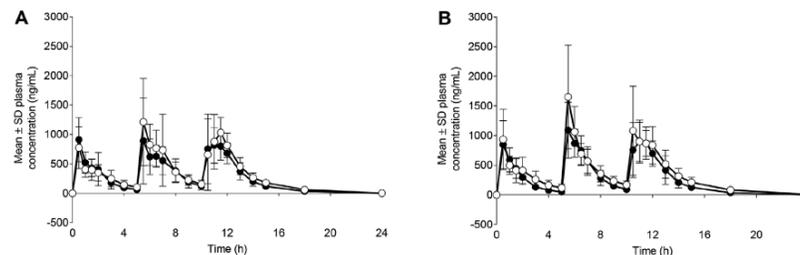
# 帕金森病患者高，负担重，常用标准疗法存在半衰期短、夜间药物浓度波动、口服药物吸收差等问题，导致脉冲样多巴胺能刺激，进而引发运动并发症

## 帕金森病患者率高，疾病负担重

- ① **患者群体庞大**：帕金森病（PD）是一种常见的中老年神经系统退行性疾病，目前在中国有超过300万的帕金森病患者<sup>1</sup>
- ② **患病率高**：随年龄增长升高，65岁以上人群患病率为1.7%<sup>2</sup>
- ③ **疾病负担重**：随着疾病的进展，帕金森病的运动和非运动症状会逐渐加重，一方面会损害患者本身的日常活动，另一方面，也会带来巨大的社会和医疗负担<sup>2</sup>

## 现有疗法易引发运动并发症、睡眠障碍问题

- ✓ 目前常用标准疗法是左旋多巴，**半衰期短，导致脉冲样多巴胺能刺激**，长期应用后引发运动并发症



- ✓ 脉冲样刺激导致运动并发症，使患者疾病严重程度更高，功能丧失更严重，生活质量更差
- ✓ 夜间药物浓度不足和运动波动，可引起夜间症状和睡眠问题
- ✓ 70% ~ 100%的PD患者易受胃肠问题困扰，影响口服抗PD药物的吸收，进而引发症状波动

# 罗替高汀微球真正实现持续性多巴胺能刺激 (CDS) 疗法

## 消除脉冲式多巴胺能刺激，可改善患者运动症状，并实现运动并发症有效管理

### 多巴胺能诱导的运动并发症的原因<sup>1</sup>

左旋多巴长期治疗

脉冲式多巴胺能刺激

突触内多巴胺浓度异常，突触后多巴胺受体失去正常的持续刺激

左旋多巴水平波动

运动并发症：异动症和严重症状波动<sup>1</sup>

脉冲样刺激也可能引发非运动症状波动<sup>2</sup>

### The Significance of Continuous Dopaminergic Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease

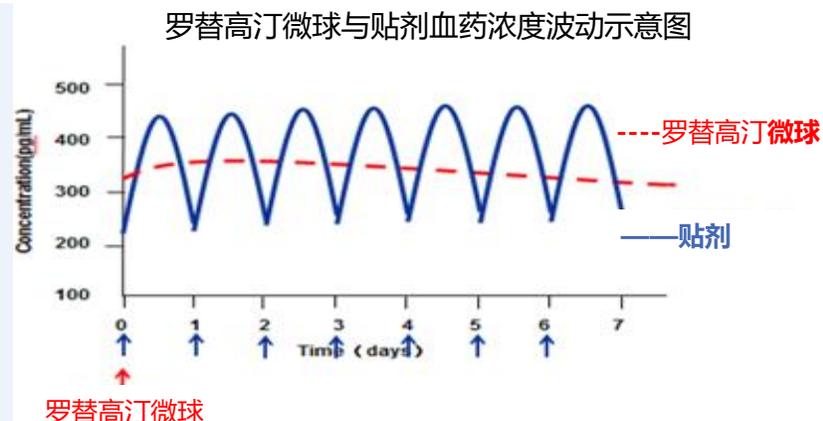
Thomas N. Chase  
Experimental Therapeutics Branch, NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, USA

1998年, Chase等提出: 通过**作用时间长**的多巴胺能药物从理论上提供**持续性多巴胺能刺激 (CDS)** 可以预防和逆转运动并发症的概念和理论<sup>1,2</sup>

### CDS是改善患者运动症状并实现运动并发症有效管理的突破口

- CDS理论: 持续性多巴胺能刺激 (CDS) 的疗法可能以更生理的方式恢复纹状体多巴胺能, 可能降低运动并发症的风险。
- 指南推荐: 通过提供持续性多巴胺能刺激的药物或手段, 可延缓和治疗运动并发症
- 尽管市场上有多种剂型改良, 但都没有完全达到CDS效果, **罗替高汀微球真正实现CDS**

- **注射用罗替高汀微球**, 将药物包埋于生物可降解高分子材料中, 形成1-250 $\mu$ m的微小球状实体。
- 给药后, 通过扩散及高分子降解实现药物持续、缓慢地释放药物。
- 注射1次, 可维持7天稳定的罗替高汀释放, **作用时间长, 真正实现CDS**



# CDS策略被国内外指南及共识推荐，提出长效制剂可维持稳定的多巴胺能刺激减少运动并发症，罗替高汀微球作为长效制剂，契合CDS策略，且被指南推荐

## 国际帕金森和运动障碍学会（MDS）指南（2018）

- 提及CDS理念是减少运动波动和异动症的理论基础，**推荐通过长效多巴胺能药物**或多次小剂量给药模拟生理性多巴胺释放。
- 罗替高汀已列入指南推荐**

## 欧洲神经病学会（EAN）指南（2022）

- 推荐持续多巴胺能给药作为中晚期PD伴运动波动的一线治疗选择，**强调CDS对稳定症状的作用。**

## 中国帕金森病治疗指南（第四版，2020）

- 明确推荐CDS策略：**
- 指出“通过调整给药方式（如分次小剂量左旋多巴或**长效制剂**）尽可能维持稳定的多巴胺能刺激，减少运动并发症”。
- 罗替高汀已列入指南推荐**

## 专家共识《Journal of Parkinson's Disease》2023

- 持续多巴胺能刺激（CDS）策略，包括持续输注疗法和长效口服制剂，对于最大程度地减少晚期帕金森病患者的运动症状波动至关重要。这些方法旨在复制生理性多巴胺输送，从而减少运动障碍和“关”期。

1. 国际帕金森和运动障碍学会（MDS）指南（2018）

2. 欧洲神经病学会（EAN）指南（2022）

3. 中国帕金森病治疗指南（第四版，2020）

4. 专家共识《Journal of Parkinson's Disease》2023

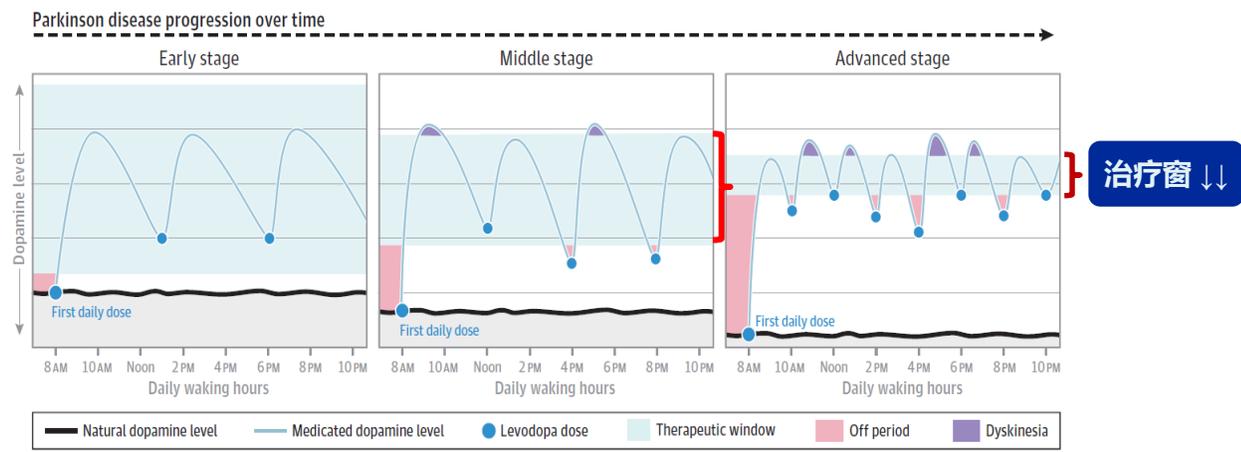
# 本品日波动Swing在0.22~0.94之间，远小于现有多巴胺能受体激动剂日制剂 克服了短效多巴胺能药物诱导的非生理性脉冲式刺激，真正意义上实现了CDS

- **多巴胺受体激动剂の日波动Swing与疗效密切相关**
- 注射用罗替高汀微球的日波动Swing在0.22~0.94之间，远小于现有上市DA受体激动剂日制剂（优普洛®、普拉克索、罗匹尼罗日波动Swing分别为1.41、1.67和1.22），实现了真正意义上的CDS
- 克服了短效多巴胺能药物产生诱导的非生理性脉冲式刺激，可持续稳定改善运动功能，预防和减少运动并发症，**预期显著缩短PD患者的“关”期时间。**

本品拟上市制剂与优普洛®日波动Swing比较

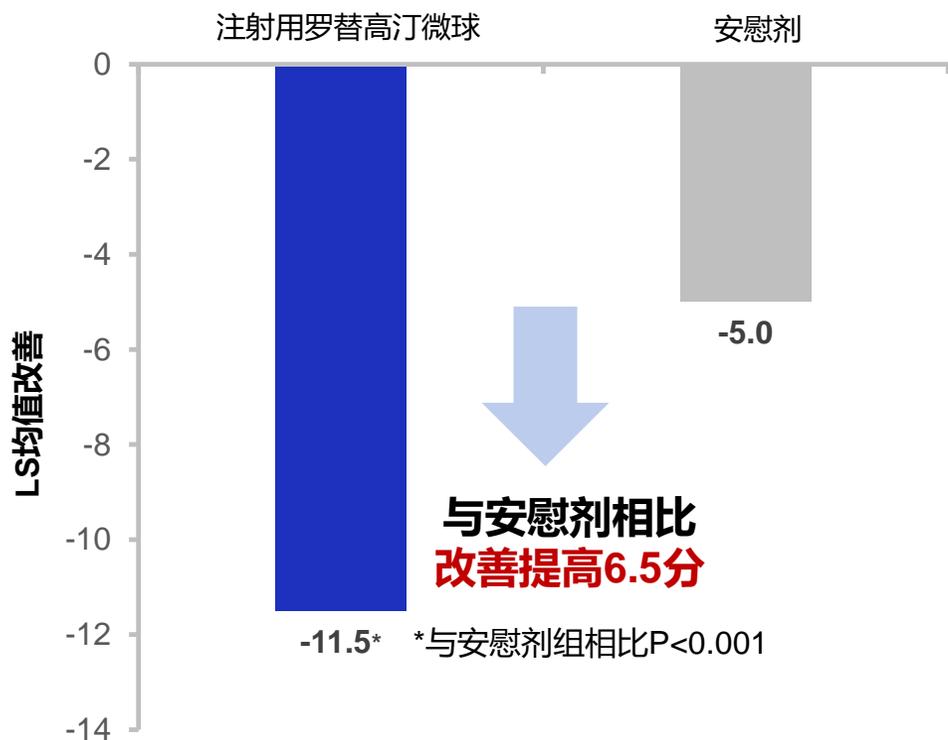
	日波动Swing均值						
	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
罗替高汀微球	0.52	0.23	0.94	0.22	0.26	0.30	0.40
优普洛®上臂给药				1.41			
普拉克索缓释片				1.67			
罗匹尼罗缓释片				1.22			

随着疾病进展，帕金森病患者治疗窗进一步变窄

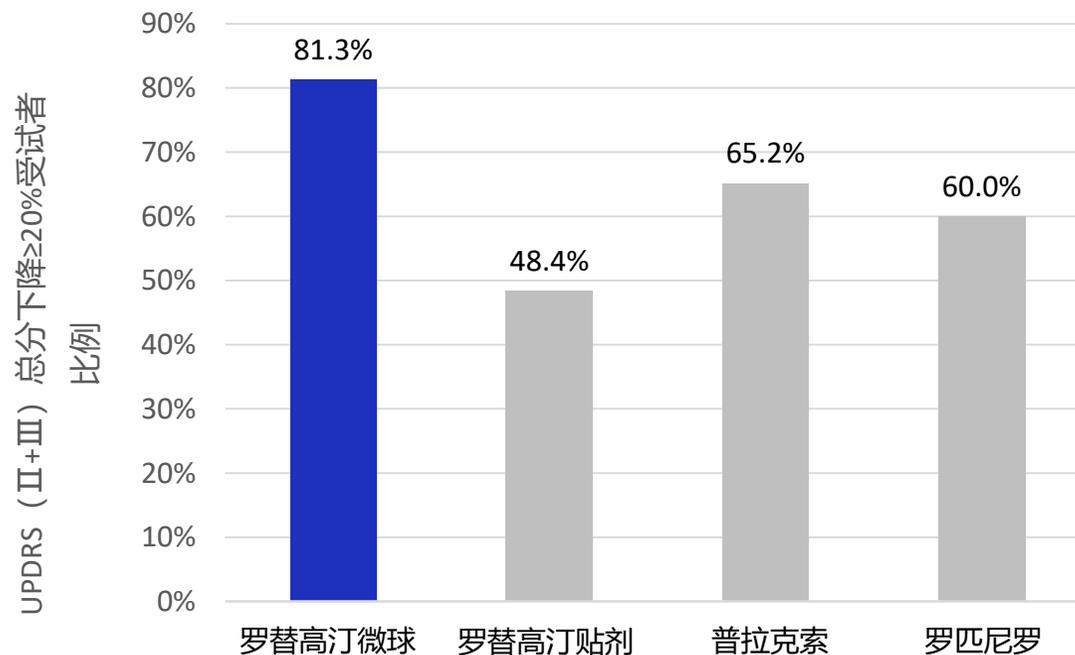


# 本品明显改善PD患者日常活动和运动功能，与现有上市DA受体激动剂相比具有更明显的疗效优势

罗替高汀微球可显著改善日常活动和运动功能  
UPDRS (II+III) 总分的改善作用更优



罗替高汀微球UPDRS (II+III) 总分下降≥20%的患者比例更高，与已上市DA受体激动剂相比疗效有更优趋势



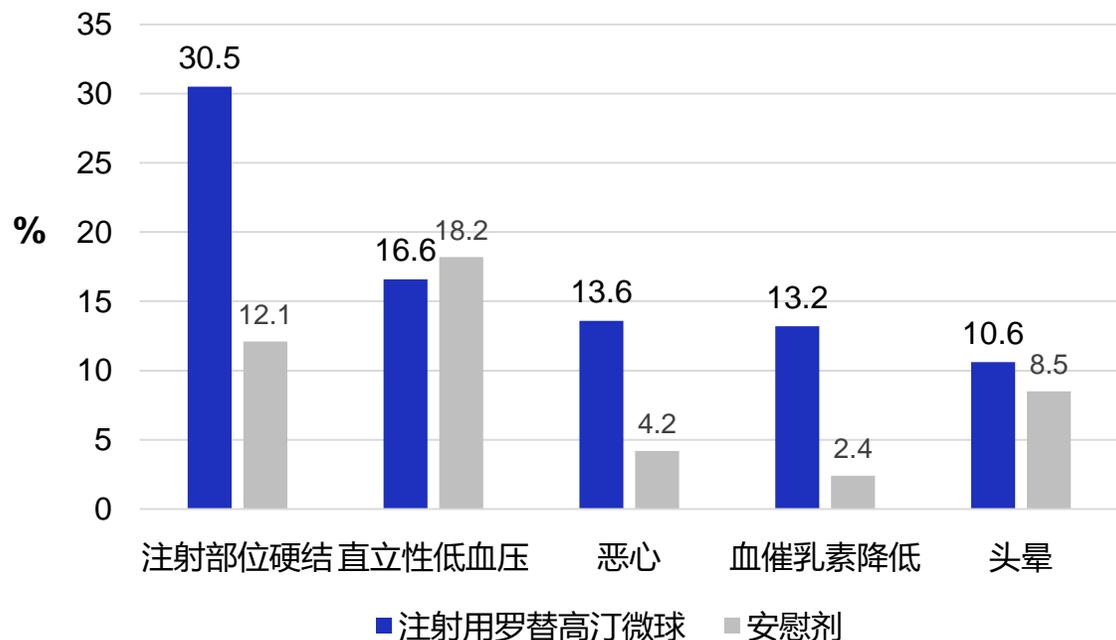
# 注射用罗替高汀微球安全耐受性良好，不良反应多为轻度或中度，且呈一过性 相比已上市DA受体激动剂发生率更低，安全性更优



安全性

根据本品帕金森病患者临床试验的安全性汇总分析，**安全耐受性良好**，TEAE和ADR的严重程度**多为轻度或中度，且呈一过性**，仅0.7%的接受本品治疗的患者因不良反应终止治疗

治疗中注射用罗替高汀微球发生率前五位的不良反应



罗替高汀微球与上市DA受体激动剂部分TEAE发生率比较 (荟萃分析)

	TEAE发生率 (%)			
	注射用罗替高汀微球	优普洛®	普拉克索	罗匹尼罗
导致停药的TEAE	0	12.7	10.3	9.8
导致提前退出的TEAE	0	13.4	12.8	15.6
消化系统TEAE				
恶心	11.5	32.7	26	30.5
呕吐	3.8	10.3	2.1	7.5
腹泻	0	5.3	3.7	3.1
消化不良	1.9	3.8	6	6.2
精神障碍TEAE				
幻觉	0	1.1	5	3.2
焦虑	0	4.6	2.6	7.3
抑郁	0	-	5	6.6
头痛	1.9	15.9	7.2	9.3
头晕	5.8	17.1	10.8	12.9
睡眠相关TEAE				
失眠	1.9	8.5	12.8	7.6
嗜睡	3.8	16.5	22.9	20.3

# 采用专利技术平稳血药浓度突破临床局限，真正实现CDS策略 达成全程症状管理目标，纳入优先审评审批与重大新药创制科技专项

## ✓ 技术创新：技术改进，控制药物平稳释放，获重大新药创制

本品采用可降解微球专利技术显著降低突释，并通过载体材料的缓慢降解控制药物持续平稳释放，无药物爆发释放风险，从而显著降低临床不良反应，提高疗效。获得重大新药创制专项。

## ✓ 制剂创新：长效作用，真正实现CDS策略，纳入优先审评

通过1次注射，维持7天稳定的释放，突破口服首过效应与贴剂皮肤刺激问题；获得更佳平稳血药浓度，真正实现CDS策略，纳入“优先审评审批”

## ✓ 应用创新：改善生活能力和运动症状，实现全程症状管理

**实现全程症状管理：**本品可改善日常生活能力和运动症状，预期可通过平稳血药浓度减少运动并发症，如“开关”现象，实现全程症状管理

**提高用药依从性：**传统口服或贴剂需每日给药，本品每周一次肌注，降低给药频次，提高患者依从性

**兼顾特殊人群适用：**轻中度肝功能不全、肾功能不全（包括肾透析）患者及80岁以上高患病群体无需调整剂量。

The collage includes two patent certificates for '罗替高汀微球技术专利' and '罗替高汀微球组合物专利', a '国家科技重大专项(民口)课题任务合同书', and a screenshot of the '国家药品监督管理局药品审评中心' (NMPA) website. The website screenshot shows the '信息公开' (Information Disclosure) section with a table of '拟优先审评品种公示' (Proposed Priority Review Products Publicity).

序号	受理号	药品名称	注册申请人	承办日期	申请日期	公示日期	状态	是否为罕见病药物
1	CXHS2300063	注射用罗替高汀缓释微球	嘉奥制药(石家庄)有限公司	2023-08-02	2023-08-10	2023-09-08	已纳入	
2	CXHS2300064	注射用罗替高汀缓释微球	嘉奥制药(石家庄)有限公司	2023-08-02	2023-08-10	2023-09-08	已纳入	
3	CXHS2300065	注射用罗替高汀缓释微球	嘉奥制药(石家庄)有限公司	2023-08-02	2023-08-10	2023-09-08	已纳入	
4	CXHS2300062	注射用罗替高汀缓释微球	嘉奥制药(石家庄)有限公司		2023-07-10	2023-07-24	已纳入	

# 罗替高汀微球作用时间长，真正实现CDS，改善帕金森患者运动症状 属临床必需，助力“健康老龄化”战略，弥补目录短板，降低临床管理难度

## 对公共卫生有积极影响

- 帕金森病是一种常见的中老年神经系统退行性疾病，发病率和患病率随年龄增长而上升。
- 运动和非运动症状是其显著临床表现，加重后严重影响患者日常活动和生活质量，进一步损害患者功能，给社会和医疗带来沉重负担。
- 注射用罗替高汀微球长效缓释，可改善日常生活能力和运动症状，提升患者的生活质量，有助于实施“健康老龄化”战略，助力达成“健康中国2030”降低慢性病致残率目标。

## 弥补目录短板

- 目录内抗帕金森药物存在运动并发症风险，患者依从性差等问题，本品可弥补传统口服和贴剂不足，一周一次给药，提高患者依从性。
- 采用长效微球缓释技术稳定血药浓度，可实现持续性多巴胺能刺激治疗帕金森病，预期可有效改善患者运动并发症，为患者提供了更优的治疗选择。

## 降低临床管理难度

- 适应症明确，临床滥用风险低。
- 长效缓释技术和一周一次的给药方式，简化了患者的用药管理，降低临床管理难度。