

• 药事管理 •

国家医保谈判药品诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散的数字化 Mini 卫生技术评估

李宵, 邱志宏, 于泽芳, 董占军* (河北省人民医院, 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051)

摘要: 目的 积极推进用于治疗罕见病脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 的国家医保谈判药品诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散的临床准入工作, 促进二者临床合理用药。方法 通过运用《中国医疗机构药品评价与快速遴选指南(第二版)》, 对诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散进行有效性、药学特性、安全性、经济性、其他属性 5 大项内容量化评价。结果 经优化后的评价体系评价后, 诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散药学特性得分分别为 24、22.8 分, 有效性得分分别为 25、23 分, 安全性得分分别为 13、14.9 分, 经济性得分分别为 13、12.67 分, 其他属性得分分别为 5.3、5 分, 总分分别为 80.3、78.37 分。结论 利司扑兰口服溶液用散为口服给药, 需严格按照体质量计算给药剂量进行每日给药, 长期用药经济性不及诺西那生钠注射液。利司扑兰上市较晚, 推荐的指南共识少于诺西那生钠, 证据级别及强度均低于诺西那生钠。评价结果为医疗机构准入及临床合理使用 2 种药物提供有价值的参考。

关键词: Mini 卫生技术评估; 国家医保谈判药品; 诺西那生钠; 利司扑兰

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)04-0653-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233226

引用本文: 李宵, 邱志宏, 于泽芳, 等. 国家医保谈判药品诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散的数字化 Mini 卫生技术评估[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(4): 653-664.

Digital Mini Health Technology Assessment of the Nationally Negotiated Drugs Nusinersen Sodium Injection and Risdiplam Powder for Oral Solution

LI Xiao, QIU Zhihong, YU Zefang, DONG Zhanjun* (Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To actively promote the clinical access of nusinersen sodium injection and risdiplam powder for oral solution for the treatment of spinal muscular atrophy(SMA), a rare disease, and to promote the rational use of these two drugs in clinical practice. **METHODS** By applying the "Guidelines for Drug Evaluation and Rapid Selection in Chinese Medical Institutions(Second Edition)", the effectiveness, pharmacological properties, safety, economy, and other attributes of nusinersen sodium injection and risdiplam powder for oral solution were quantitatively evaluated in 5 major components. **RESULTS** After the evaluation of the optimized evaluation system, the scores of pharmacological properties of nusinersen sodium injection and risdiplam powder for oral solution were 24 and 22.8 points respectively; the scores of effectiveness were 25 and 23 points respectively; the scores of safety were 13 and 14.9 points respectively, the scores of economy were 13 and 12.67 points respectively; the scores of other attributes were 5.3 and 5 points respectively; and the total scores were 80.3, 78.37 points respectively. **CONCLUSION** Risdiplam powder for oral solution is administered orally in powder form, and the dosage needs to be calculated strictly according to the body weight for daily administration. The economy is not as good as that of nusinersen sodium injection in terms of long-term medication. Risdiplam is marketed at a later stage, and the consensus of the recommended guideline is less than that of nusinersen sodium, and the level and strength of the evidence are lower than that of nusinersen sodium. The results of the evaluation provide valuable references for the access to healthcare organizations and the rational use of both drugs in clinical practice.

KEYWORDS: Mini health technology assessment(Mini-HTA); nationally negotiated drugs; nusinersen sodium; risdiplam

2022—2023 年, 昂贵的诺西那生钠注射液和利司扑兰口服溶液用散先后纳入国家医保谈判药品目录, 让脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 患儿获得更多的生存希望^[1]。SMA

基金项目: 河北省自然科学基金项目 (H2022307063); 河北省卫生健康委医学科学研究课题 (20230312)

作者简介: 李宵, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 379346168@qq.com *通信作者: 董占军, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: 13313213656@126.com

是一种常染色体隐性遗传病，运动神经元存活基因 1(survival motor neuron gene 1, *SMN1*) 基因纯和缺失或突变使运动神经元存活 (survival of motor neuron, SMN) 蛋白水平不足，导致细胞死亡、运动神经元功能障碍以及脊髓前角运动神经元退化^[2]，是导致 <2 岁婴幼儿死亡的主要遗传因素，活产婴儿全球发病率为 1/12 000^[3]，SMA 被纳入 121 种《第一批罕见病目录》。约 96% SMA 患者为 5q *SMN* 基因突变导致，即 5q SMA。研究表明^[4]，>90% 未接受治疗的 SMA I 型患儿 2 岁之前会死亡或需要永久性通气支持。

一方面国家医疗保障局、国家卫生健康委要求及时合理配备使用国家医保谈判药品，切实提高国家医保谈判药品的可及性；另一方面药政司不断深化药品临床综合评价工作的开展，2023 年 3 月，《中国医疗机构药品评价与快速遴选指南(第二版)》发布^[5]，因药品评价细则更为客观精细且便于实施，成为国内 Mini 卫生技术评估 (Mini health technology assessment, Mini-HTA) 的典范。本研究采用《中国医疗机构药品评价与快速遴选指南(第二版)》中的最新药品评价方法对儿科诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散进行综合评价，一方面期望能促进 2 种国家医保谈判药品的常态化落地实施，提升国家医保谈判药品的供应保障水平；另一方面期望为按病种分值付费 (diagnosis-intervention packet, DIP)^[6] 等各项决策提供参考。

1 资料与方法

采用《中国医疗机构药品评价与快速遴选指南(第二版)》中医疗机构药品评价与遴选量化记录表(表 1)，对诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散按照“药学特性”“有效性”“安全性”“经济性”和“其他属性”5 方面进行综合评价。

2 评价结果

2.1 药学特性(30 分)

2.1.1 药理作用(5 分) 通过该项评价内容，可知被评价药品疗效及作用机制是否确切，体现与同类药物作用机制的优劣势。评分细则共分 4 档，最高分 5 分，最低分 1 分，详见表 1。

运动元存活基因 *SMN1* 正常表达的 SMN 蛋白可维持脊髓运动神经元的存活，而运动元存活基因 *SMN2* 表达的 SMN 蛋白中约 90% 为无功能性

表 1 医疗机构药品评价与遴选量化记录表

Tab. 1 Quantitative record form for drug evaluation and selection in medical institutions

指标体系	细则(指标信息和数据来源)
一、药学特性(30 分)	
药理学(5 分)	5 分: 临床疗效确切, 作用机制明确, 作用机制或作用靶点有创新性 4 分: 临床疗效确切, 作用机制明确 2 分: 临床疗效尚可, 作用机制尚不明确 1 分: 临床疗效一般, 作用机制不明确
体内过程(5 分)	5 分: 体内过程明确, 药动学参数完整 3 分: 体内过程明确, 药动学参数不完整 1 分: 体内过程尚不明确, 或无药动学相关研究
药剂学和使用方法(多选, 12 分)	主要成分与辅料(2 分: 均明确; 1 分: 1 项明确) 规格与包装(2 分: 均适宜临床应用/剂量调整; 1 分: 1 项适宜) 剂型(2 分: 口服/吸入/外用制剂; 1.5 分: 皮下/肌肉注射剂; 1 分: 静脉滴注/静脉注射剂) 给药剂量(2 分: 固定剂量; 1.5 分: 使用过程中需调整用药剂量; 1 分: 根据体质量或体表面积计算用药剂量) 给药频次(2 分: ≤ 1 次·d ⁻¹ ; 1.5 分: 2 次·d ⁻¹ ; 1 分: ≥ 3 次·d ⁻¹) 使用方便(2 分: 无需辅助、可自行给药; 1.5 分: 无需辅助、在他人帮助或训练后自行给药; 1 分: 医务人员给药)
贮藏条件(多选, 4 分)	3 分: 常温贮藏; 2 分: 阴凉贮藏; 1 分: 冷藏/冷冻贮藏 1 分: 无需遮光/避光
药品有效期(4 分)	4 分: ≥ 60 个月 3 分: ≥ 36 个月, <60 个月 2 分: ≥ 24 个月, <36 个月 1 分: ≥ 12 个月, <24 个月 0.5 分: <12 个月
二、有效性(25 分)	
适应证(3 分)	3 分: 临床必需, 首选 2 分: 临床需要, 次选 1 分: 可选药品较多
指南推荐(12 分)	诊疗规范/临床路径、国家卫生行政机构发布共识/管理办法等、指南 I 级推荐(12 分: A 级证据; 11 分: B 级证据; 10 分: C 级证据及其他) 指南 II 级及以下推荐(9 分: A 级证据; 8 分: B 级证据; 7 分: C 级证据及其他) 专家共识推荐(6 分: 由学会组织基于系统评价发布的共识; 5 分: 学会组织发布的共识; 4 分: 其他) 系统评价/Meta 分析(3 分: 大样本、高质量的系统评价/Meta 分析; 2 分: 小样本、低质量的系统评价/Meta 分析; 1 分: 非随机对照试验研究的系统评价/Meta 分析)
临床疗效(多选, 10 分)	6 分: 以主要疗效终点指标评分 4 分: 以次要疗效终点指标评分
三、安全性(25 分)	
不良反应(多选, 8 分)	中度不良反应(3 分: 发生率 <0.1%; 2 分: 发生率 0.1%~<1%; 1 分: 发生率 $\geq 1\%$; 0 分: 未提供不良反应数据) 重度不良反应(5 分: 发生率 <0.01%; 4 分: 发生率 0.01%~<0.1%; 3 分: 发生率 0.1%~<1%; 2 分: 发生率 1%~<10%; 1 分: 发生率 $\geq 10\%$; 0 分: 未提供不良反应数据)

续表 1

指标体系	细则(指标信息和数据来源)
特殊人群 (可多选, 11分)	儿童(2分:均可用;1.9分:>3~6个月可用;1.8分:>6~9个月可用;1.7分:>9~12个月可用;1.6分:>1~2岁可用;1.5分:>2~3岁可用;1.4分:>3~4岁可用;1.3分:>4~5岁可用;1.2分:>5~6岁可用;1.1分:>6~7岁可用;1.0分:>7~8岁可用;0.9分:>8~9岁可用;0.8分:>9~10岁可用;0.7分:>10~11岁可用;0.6分:>11~12岁可用;0.5分:>12岁可用) 老人(1分:可用;0.5分:慎用) 妊娠期妇女(1分:妊娠早期可用;0.8分:妊娠中期可用;0.5分:妊娠晚期可用) 哺乳期妇女(1分:可用;0.5分:慎用) 肝功能异常(3分:重度可用;2分:中度可用;1分:轻度可用) 肾功能异常(3分:重度可用;2分:中度可用;1分:轻度可用)
药物相互作用所致不良反应(3分)	3分:无需调整用药剂量 2分:需要调整用药剂量 1分:禁止在同一时段使用
其他(可多选,3分)	1分:不良反应均为可逆性 1分:无致畸、致癌 1分:无特别用药警示
四、经济性(10分)	同通用名药品(3分) 3分:日均治疗费用最低的药品为3分,评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3 主要适应证可替代药品(7分) 7分:日均治疗费用最低的药品为7分,评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×7
五、其他属性(10分)	国家医保(3分) 3分:国家医保甲类,没有支付限制条件 2.5分:国家医保甲类,有支付限制条件 2分:国家医保乙类,没有支付限制条件 1.5分:国家医保乙类,有支付限制条件 1分:不在国家医保目录 基本药物(3分) 3分:国家基本药物,没有△要求(“△”号表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并加强使用监测和评价) 2分:国家基本药物,有△要求 1分:不在国家基本药物目录 集中采购药品(1分) 1分:集中采购中选药品 原研/参比一致性评价(1分) 1分:原研药品/参比药品 0.5分:通过一致性评价仿制药品 生产企业状况(1分) 世界销量前50的制药企业/工信部医药工业百强榜企业(世界销量前50的制药企业1~10名为1分,11~20名为0.8分,21~30名为0.6分,31~40名为0.4分,41~50名为0.2分;工信部医药工业百强榜企业1~20名为1分,21~40名为0.8分,41~60名为0.6分,61~80名为0.4分,81~100名为0.2分) 全球使用情况(1分) 1分:中国、美国、欧洲、日本均已上市 0.5分:国内外均有销售

SMN 蛋白,不足以维持脊髓运动神经元的存活^[7]。健康人 SMN1 与 SMN2 均能正常表达,但 SMA 患者先天 SMN1 基因纯和缺失或突变,仅存的 SMN2 基因表达 10% 正常功能的 SMN 蛋白只能允许胚胎发育,最终因 SMN 蛋白的缺乏导致细胞死亡和运动神经元功能障碍,引发脊髓前角运动神经元退化,表现为肌肉无力与肌张力减低、肌肉萎缩等^[8]。

诺西那生钠为一种 18 聚体的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO),分子量为 7 501.0,分子式为 $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$,如图 1 所示,序列与 SMN2 基因的 mRNA 外显子 7 上的内含子剪接沉默子 N1(intron splicing silencer N1, ISS-N1)序列高度互补,通过与 ISS-N1 杂交而和核不均一核糖核蛋白 A1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNP A1)竞争结合该位点^[9],因长度为 15 聚体以上的 ASO 通常在人类基因组中具有唯一的靶点,故能实现靶向性促进 SMN2 mRNA 外显子 7 保留,增加全长功能性 SMN 蛋白生成,延缓 SMN 蛋白缺乏导致的脊髓前角运动神经元退化^[10]。

利司扑兰是一种小分子的 SMN2 前 mRNA 剪接修饰剂,结构式见图 2。该化合物结合在 SMN2 基因上的 mRNA 外显子 7 上的 2 个位点,即外显子剪接增强子 2(exonic splicing enhancer, ESE2)和 5' 剪接位点(5' splice site, 5'ss)。通过与 ESE2 的相互作用导致 hnRNP 错位,与 5'ss 的结合增强了与 RNA 的结合。可促进 mRNA 外显子 7 的保留和全长 SMN2 的产生,增加全长功能性 SMN 蛋白生成,代偿 SMN1 的损失^[11]。

综上,诺西那生钠、利司扑兰药理作用均明确(作用机制见图 3),最终目的均为保留 SMN2 基因 mRNA 外显子 7,增加 SMN 蛋白生成,结合位点不同,因诺西那生钠为 18 聚体大分子物质,靶向性高于小分子的利司扑兰,故该项诺西那生钠注射液给予 5 分,利司扑兰口服溶液用散给予 4 分。

2.1.2 体内过程(5分) 通过该项评价内容,可知被评价药品体内吸收、分布、代谢、排泄是否确切,参数是否完整,重要参数在同类药品中的优劣势。该评分细则分 3 档,最高分 5 分,详见表 1。

吸收:①诺西那生钠注射液迅速被中枢神经系统组织(颈、胸和腰椎脊髓低水平)吸收^[12],脑

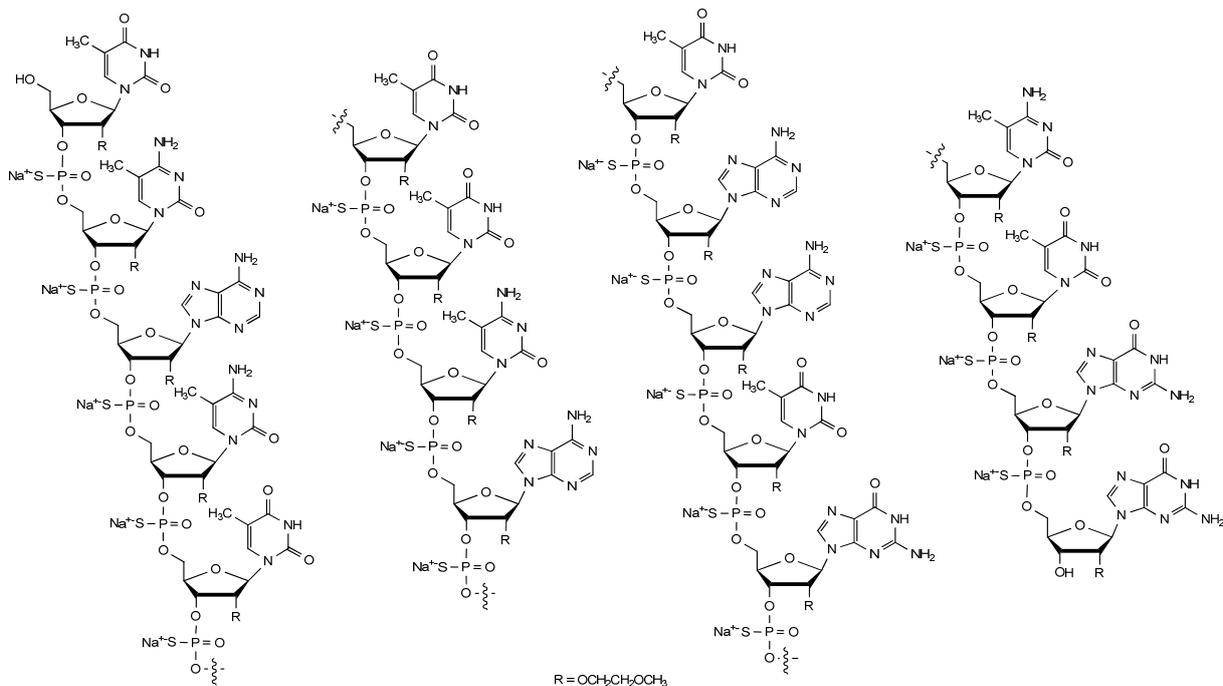


图1 诺西那生钠分子结构式

Fig. 1 Molecular structural formula of nusinersen sodium

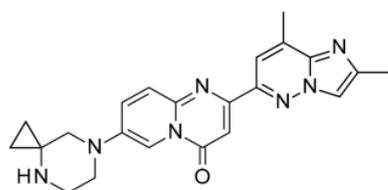


图2 利司扑兰分子结构式

Fig. 2 Molecular structural formula of risdiplam

脊液 (cerebro-spinal fluid, CSF) 谷浓度高于血浆谷浓度。多次给予负荷剂量和维持剂量后, 平均 CSF 谷浓度累计升高约 1.4~3 倍, 并在大约 24 个月内达到稳态。中位血浆 t_{max} 范围为 1.7~6.0 h。
 ②利司扑兰口服溶液用散在禁食状态下口服后迅

速吸收, 血浆达峰时间 t_{max} 为 1~4 h, 食物 (高脂/高热量早餐) 对利司扑兰的暴露无影响。

分布: ①诺西那生钠注射液经鞘内给药, 广泛分布于中枢神经系统中, 在目标脊髓组织达到治疗水平。此外分布在脊髓和大脑中的神经元和其他类型细胞以及外周组织 (如骨骼肌、肝脏和肾脏) 中。②利司扑兰口服溶液用散表现中央分布容积 98 L, 外周分布容积 93 L, 隔室间清除率 $0.68 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。主要结合血清白蛋白, 不结合任何 a-1 酸性糖蛋白, 游离药物比例为 11%。

代谢: ①诺西那生钠注射液代谢缓慢, 不是 CYP450 酶的底物、抑制剂或诱导剂, 主要通过核

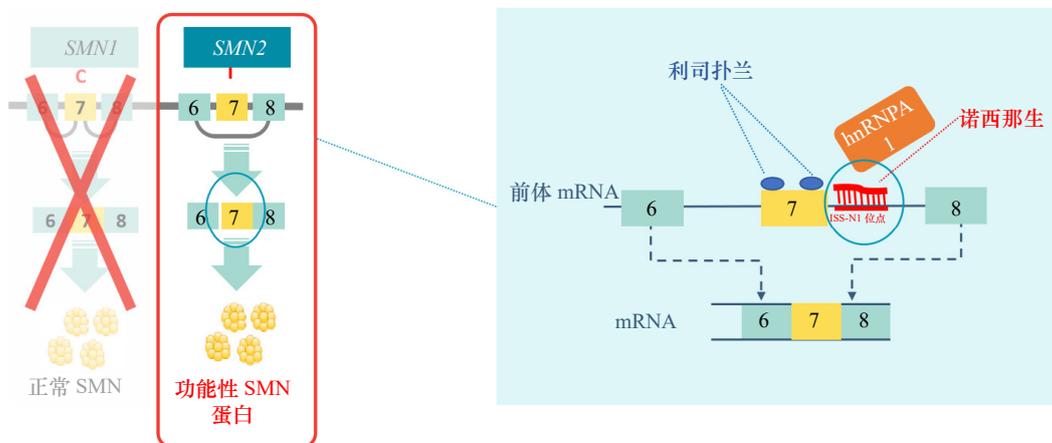


图3 诺西那生钠与利司扑兰作用机制图

Fig. 3 Mechanism of action of nusinersen versus risdiplam

酸外切酶介导的水解作用代谢。药物进入中枢神经系统组织后,必须先回到 CSF,然后被清除,进入全身。②利司扑兰口服溶液用散血浆中主要以原型药物存在,占循环中药物相关物质的 83%。主要通过黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenase, FMO)1、FMO3、CYP1A1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A7 代谢。

排泄:①诺西那生钠注射液从 CSF 分布到中枢神经系统组织的速度在清除阶段比从这些组织扩散的速度快 4~20 倍,因此诺西那生钠在 CSF 中的长期中位半衰期为 163 d(135~177 d),支持每隔 4~6 个月给药 1 次。CSF 中的平均终末消除半衰期估计为 135~177 d。②诺西那生钠及其代谢物预期是经尿排出体外。利司扑兰口服溶液用散表观清除率 CL/F 为 2.6 L·h⁻¹。终末消除半衰期约为 50 h。大约 53% 给药剂量(14% 为利司扑兰原形药)经粪便排出,28% 给药剂量(8% 为利司扑兰原形药)经尿液排出。

综上所述,诺西那生钠注射液体内过程明确,药动学参数确切,消除半衰期长,该项得分 5 分。利司扑兰口服溶液用散体内过程明确,药动学参数确切,消除半衰期较诺西那生钠注射液短,该项得分 4.5 分。

2.1.3 药剂学与使用方法(12分) 通过该项评价内容可知被评价药品药剂学有无优势,给药剂量与使用方法是否便于掌握及操作,详见表 1。

主要成分及辅料:诺西那生钠注射液主要成分为诺西那生钠,辅料为磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氢氧化钠、盐酸、注射用水。利司扑兰口服溶液用散主要成分为利司扑兰,辅料为甘露醇、异麦芽、草莓香精、酒石酸、苯甲酸钠、聚乙二醇 6000、三氯蔗糖、抗坏血酸、依地酸二钠。故二者主要成分及辅料均明确该项得分均为 2 分。

规格与包装:诺西那生钠注射液为无色澄明溶液,每瓶 5 mL,含诺西那生钠 12 mg。利司扑兰口服溶液用散为干粉散剂,每瓶 60 mg,附带 12、6 mL 的口服喂药器,以满足不同体质量所需药品剂量,故二者规格与包装适宜,该项得分为 2 分。

剂型:诺西那生钠注射液为注射剂,仅用于经腰椎穿刺鞘内给药,该项得分为 1 分。利司扑

兰口服溶液用散为口服剂型,该项得分 2 分。

给药剂量:诺西那生钠推荐剂量为每次 12 mg(5 mL)。诺西那生钠直接中枢给药,不受年龄和体质量的影响,在不同患者中 CSF 分布均匀且一致性高^[12],无需调整给药剂量,该项得分 2 分。利司扑兰每日给药剂量取决于年龄和体质量[16 d~<2 月龄,0.15 mg·kg⁻¹;2 月~<2 岁,0.20 mg·kg⁻¹;≥2 岁(<20 kg),0.25 mg·kg⁻¹;≥2 岁(≥20 kg),5 mg·kg⁻¹],该项得分 1 分。

给药频次:诺西那生钠于第 0、14、28、63 天给予 4 次负荷剂量,此后每 4 个月给予 1 次维持剂量。利司扑兰需每日给药 1 次。尽管二者给药频次≤1 次·d⁻¹,由于 SMZ 疾病需长期治疗,以长远的使用看,诺西那生钠的给药频次远小于利司扑兰,该项给予诺西那生钠注射液 2 分,利司扑兰口服溶液用散 1.8 分。

使用方便性:诺西那生钠注射液给药途径仅鞘内注射,由医务人员给药,该项得分为 1 分。利司扑兰口服溶液用散使用时需将药品溶解,后依据月龄和体质量计算给药剂量后使用喂药器吸取相应剂量使用,需经过医师或药师告知后进行使用,该项得分 1.5 分。

综上,诺西那生钠注射液主要成分及辅料均明确,规格包装适宜,注射剂型,无需调整给药剂量,但给药途径为鞘内注射,需注意 4 次负荷剂量,需医务人员给药,使用相对不方便,药剂学与使用方法得分为 10 分。利司扑兰口服溶液用散主要成分及辅料均明确,规格包装适宜,口服剂型,需依据年龄体质量调整给药剂量,经过医师或药师告知后可在家中自行使用,该项得分为 10.3 分。

2.1.4 贮藏条件(4分)、有效期(4分) 通过该项评价内容可知被评价药品贮藏条件及有效期是否严苛,是否有利于医疗机构药库及患者家中贮藏管理。贮藏条件评分细则共分 2 档,分别为温度和光照,有效期依据时间长短分为 4 档,详见表 1。

诺西那生钠因其为寡肽类成分需 2~8 ℃ 密闭保存,小瓶置于外包装盒中,避光保存,如果无法冷藏,将诺西那生钠置于原纸盒,可在 30 ℃ 或更低温度下避光储存长达 14 d。有效期为 36 个月。故“贮藏条件”项得分 1 分,“有效期”项得分为 3 分。

利司扑兰未使用前 25 ℃ 保存可保存 24 个

月，但配制后的溶液在原装玻璃瓶中需在 2~8 ℃ 避光保存。有效期为 64 d。因该项主要考察医疗机构中的药品管理的便利性，给予“贮藏条件”2分，“有效期”2分。

2.2 有效性 (25 分)

2.2.1 适应证 (3 分) 通过该项评价内容可知该药在临床治疗需求地位为首选还是次选，是否可被其他同类药品替代。评分细则分 3 档，最高分为 3 分，最低分为 1 分，详见表 1。

诺西那生钠注射液国内批准适应证用于治疗 5q SMA。国内有多部专家共识指出诺西那生钠可用于 SMA 新生儿筛查以及 I 型、II 型 SMA 的治疗。利司扑兰口服溶液用散适用于治疗年龄 ≥ 16 d 的 SMA 患者。二者均为治疗 SMA 的临床首选药物，故“适应证”项均得分 3 分。

2.2.2 指南推荐情况 (12 分) 通过该项评价内容可知该药是否被高质量指南推荐，推荐级别的强弱以及推荐证据级别的高低。评分细则共分 4 档，最高分 12 分，最低分 3 分，详见表 1。

目前国内上市治疗 SMA 的药物仅诺西那生钠

与利司扑兰 2 种药物，《青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南 (2023 版)》等多部指南、共识中推荐诺西那生钠用于 SMA 的治疗，利司扑兰上市较晚，推荐的指南共识少于诺西那生钠，详见表 2。指南中给予诺西那生钠“IA”推荐级别，给予利司扑兰“IB”推荐级别，该项得分分别为 12、11 分。

2.2.3 临床疗效 (10 分) 通过该项评价内容，可知该药临床试验研究类型及研究水平，分别以主要终点指标与次要终点指标进行评价。评分细则共分 2 档，最高分 10 分，无最低分下限，详见表 1。

通过检索诺西那生钠、利司扑兰临床试验研究及系统评价可知，主要终点指标大部分为运动里程碑、呼吸干预等，次要终点指标包括复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential, CMAP) 意图评分等，二者用于 SMA 患儿后，运动里程碑基本均有改善，呼吸干预较用药前好转，如表 3~4 所示。以二者共同的“哈默史密斯功能运动量表扩展 (Hammersmith functional motor scale expanded, HFMSE) 总评分与基线相比的变

表 2 诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散的指南、共识推荐汇总

Tab. 2 Summary of recommendations and consensus for guidance on nusinersen sodium injection and risdiplam powder for oral solution

指南、共识名称	制定者	推荐内容
罕见病诊疗指南 (2019 版)	中华人民共和国国家卫生健康委员会	诺西那生钠临床结果非常好，但由于是通过鞘内给药，因此要求医疗机构具备相应设施才能完成给药并实施有效的术后监测
脊髓性肌萎缩症的临床实践指南 (2020 版)	中华医学会医学遗传学分会	诺西那生钠能促进 SMN2 基因 mRNA 前体剪接为可翻译成全长 SMN 蛋白的 mRNA，增加全长 SMN 的表达量，以弥补 SMN1 基因突变所导致 SMN 蛋白表达不足，改善患者症状
脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识 (2019 版)	北京医学会罕见病分会、中华医学会等	诺西那生钠因药物无法透过血脑屏障，需鞘内注射给药，由于药物随时间发生降解，需每 4 个月给药 1 次，终身治疗
脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识 (2020 版)	北京医学会罕见病分会、中华医学会等	诺西那生钠临床试验证实出现在症状前开始治疗的患者在存活率和运动里程碑达成等方面都得到了更大获益
Onasemnogene Apeparovovec for Treating Spinal Muscular Atrophy (2021 版)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	诺西那生钠是治疗 SMA 的有效方法，被推荐用于治疗症状前 SMA 和 I、II、III 型 SMA 患者
Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 2: Pulmonary and Acute Care; Medications, Supplements and Immunizations; Other Organ Systems; and Ethics (2018 版)	The SMA Care Group	诺西那生钠对早期患者及其家庭的临床结果非常有利，但因为对新生儿给药途径是鞘内注射，需要一个基础设施完善的机构，为给药方式提供可靠的术后监测
青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南 (2023 版)	中国研究型医院学会罕见病分会、中国罕见病联盟等	诺西那生钠多个随机对照临床试验及真实世界研究结果、荟萃分析均证实其用于 SMA 治疗的有效性和安全性 (I 级推荐, A 级证据); 利司扑兰拥有年龄跨度大及不同疾病状态患者的高质量随机对照临床试验结果，且其中包含中国 SMA 患者数据，初步证实了有效性和安全性 (I 级推荐, B 级证据)
脊髓性肌萎缩症康复管理专家共识 (2022 版)	中华医学会儿科学分会康复学组、中国康复医学会物理治疗专委会等	诺西那生钠为鞘内给药，需长期给药，推荐剂量为每次 12 mg (5 mL)，第 0、14、28 和 63 天均给予 1 次负荷剂量，随后每 4 个月给予 1 次维持剂量; 利司扑兰为口服给药，每日 1 次，长期给药，根据患儿年龄和体质量确定剂量
脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识 (2022 版)	中国医师协会儿科医师分会	诺西那生钠通过鞘内注射给药，无法穿过血脑屏障，SMN 蛋白含量的提高主要分布在中枢神经系统; 利司扑兰是目前全球首个用于治疗 SMA 的口服小分子化合物，可穿过血脑屏障分布于中枢和外周

表 3 诺西那生钠注射液临床试验及系统评价汇总

Tab. 3 Summary of premarket clinical trials of nusinersen sodium injection

研究类型	研究方案				主要终点		次要终点	
	纳入例数	纳入年龄	纳入疾病类型	给药剂量	主要终点指标	结果	次要终点指标	结果
III期随机、双盲、假对照的疗效和安全性试验 ^[13]	51	30~262 d	SMN1 基因的纯合子缺失或突变	12 mg 鞘内给药组或假手术组	运动里程碑反应和无事件生存期	诺西那生组患者无事件生存率显著高于假手术对照组 ($P=0.005$)	总生存期	诺西那生组患者总生存率显著高于假手术对照组 ($P=0.004$)
II期开放标签临床研究 ^[14]	19	3周~6月	有 2 或 3 个 SMN2, 婴儿期发病	6 mg 多次鞘内负荷剂量或 12 mg 剂量, 随后 12 mg 维持剂量	达到运动里程碑	12 例 (63%) 达到了 Hammersmith 婴儿神经学检查量表 2(HINE-2) 发育运动里程碑逐步改善的主要终点	安全性和耐受性	16 例 (80%) 报告了 101 起严重不良事件; 所有 (5 例) 死亡可能与 SMA 疾病进展有关
II期开放标签临床研究 ^[15]	19	3周~7月	有 SMN1 纯合子基因缺失或突变	单次鞘内剂量 (1、3、6 或 9 mg)	HINE-2 的运动里程碑评估	与基线婴儿相比, 大多数婴儿 (19 例中有 16 例) 在运动里程碑项目上表现出了渐进式的改善, 在所有 8 个运动功能领域均得到改善	CMAP 意图评分	CMAP 意图评分的改善与 CMAP 振幅之间存在中度相关性, CMAP 振幅增加大于 0.5 mV
II期、开放标签、单臂、多国研究 ^[16]	25	中位年龄为 22.0(3~42)d	2、3 个 SMN2 拷贝	单次鞘内注射 12 mg, 4 个负荷剂量 (在第 1、15、29、64 天给药), 然后在 5 年内每 119 d 给予 1 次维持剂量	生存和呼吸干预	没有人需要永久通气, 4 例 (16%) 患儿 (2 个 SMN2 拷贝) 使用呼吸干预 ≥ 6 h, 连续 ≥ 7 d, 其中 2 例患儿不再使用呼吸干预	运动里程碑的实现	所有婴儿达到了世卫组织的运动里程碑, 而 23/25(92%) 实现了“辅助行走”, 22/25(88%) 实现了“独自行走”
I b/II a 期、85 d(+168 d 随访)、开放标签、多中心、多剂量、剂量递增研究 ^[17]	14	2~15 岁	均为 SMA III 型	单次鞘内剂量 (3、6、9 或 12 mg) 4 个剂量水平	基线和第 1 050 天的 6MWT 距离与疲劳之间的相关性	1 例 SMA II 型参与者达到独立行走能力, 并进行了 6MWT; 在第 253 天, 中位步行距离随着时间的推移增加了 17.0 m, 在第 1 050 天增加了 98.0 m	比较 ≤ 11 岁和 >11 岁的参与者的结果	年龄 ≤ 11 岁的比年龄 >11 岁的参与者走得更远, 6MWT 疲劳更少
I b/II a 期、253 d、上升剂量 (3、6、9、12 mg)、多剂量、开放标签、多中心研究 ^[18]	28	2~15 岁	11 例 (39%) II 型 SMA, 17 例 (61%) III 型 SMA	第 1 组在第 1、29 和 85 天服用 3 mg ($n=8$); 第 2 组服用 6 mg ($n=8$); 第 3 组服用 9 mg ($n=9$); 第 4 组服用 12 mg ($n=9$)	HFMSE、上肢模型 (ULM)、6 M W T、CMAP 和定量多点增量运动单位数	平均 HFMSE 评分、ULM 评分和 6MWT 距离改善了 1 150 d; CMAP 均值保持相对稳定	安全性	没有儿童因不良事件而停止治疗; 所有儿童在研究期间均经历了 ≥ 1 个不良反应事件 ($n=28; 100%$); 5 例 (18%) 儿童报告了严重不良事件
随机、双盲、假手术对照、14 个月的研究 ^[19]	26	1.8~11 月	II 型 SMA, III 型 SMA	第 1、15、29 和 64 天通过鞘内腰椎穿刺 12 mg, 183 和 302 d 每 4 个月 1 次	不良事件和严重不良事件的发生率, 以及临床实验室参数和神经系统检查结果	最常见的不良事件是发热、咳嗽、肺炎、上呼吸道感染; 腰椎穿刺后 72 h 内最常见的不良事件是呕吐 (29%)	血浆和脑脊液中的诺西那生钠浓度	前脑脊液浓度第 15 天 $3.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 第 898 天 $11.32 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 婴儿期和晚发性 SMA 患者的剂量前脑脊液浓度和浓度-时间分布一致
前瞻性、多中心、观察性研究 ^[20]	173	16~65 岁	5q SMA, 外显子 7、8 或两者纯合子缺失, 或杂合突变	第 1、14、28 和 63 天鞘内注射 12 mg	第 6、10、14 个月, HFMSE 总评分相比基线的变化	平均 HFMSE 评分与基线相比显著升高	RULM 从基线到第 6、10 和 14 个月变化	第 6、10、14 个月, 手臂运动功能也与基线相比显著改善
首次在人体内进行、开放标签、逐步增加剂量的 I 期研究 ^[21]	28	2~14 岁	II/III 型 SMA	单次鞘内剂量 (1、3、6 或 9 mg)	安全性、耐受性和药动学	鞘内给药可行, 安全, 耐受性良好	-	-

续表 3

研究类型	研究方案			主要终点		次要终点		
	纳入例数	纳入年龄	纳入疾病类型	给药剂量	主要终点指标	结果	次要终点指标	结果
回顾性荟萃分析 ^[22]	147	≤210 d	I 型 SMA	贝叶斯单纯间接治疗比较	无事件生存期、总生存期和运动里程碑成就	接受单独治疗的患者实现独立坐着的运动里程碑的可能性更具有统计学意义	不良事件	腰痛后头痛、呕吐、背痛、出血和感染, 呕吐; 新生儿组是发热和上呼吸道感染
系统评价与荟萃分析 ^[23]	274	5.3~33.6 月龄	SMA	-	运动里程碑反应和HINE-2 评分	运动里程碑反应的显著风险差异	不良事件	发热、呕吐、便秘、咳嗽、上呼吸道感染和肺炎
回顾性研究 ^[24]	24	≥18 岁	II ~ IV 型 SMA	-	75% 的患者表示在治疗下肌肉力量、耐力和独立性的改善, 这与在 10 个月的观察期间的量位数运动评分的轻微改善相一致			

表 4 利司扑兰口服溶液用散临床试验及系统评价汇总

Tab. 4 Summary of premarket clinical trials of risdiplam powder for oral solution

研究类型	研究方案			主要终点		次要终点		
	纳入例数	纳入年龄	纳入疾病类型	每日给药剂量	主要终点指标	结果	次要终点指标	结果
多中心、随机、双盲、安慰剂对照、分两部分的 II/III 期研究 ^[25-26]	180	2~25 岁	II 型和 III 型 SMA	0~5 月龄: 0.08 mg·kg ⁻¹ qd; 5 月龄~2 岁: 0.2 mg·kg ⁻¹ qd; >2 岁: ≥20 kg, 5 mg 或 <20 kg, 0.25 mg·kg ⁻¹	运动功能: 32 项运动功能评估量表 (MFM32)、HFMSE、RULM	MFM32 和 RULM 总分有所改善, HFMSE 总分保持稳定; 利司扑兰与对照组之间有统计学意义的临床相关差异为 3.99 分, 改善显著	呼吸功能: 用力肺活量、1 秒用力呼气量、咳嗽流量峰值和嗅鼻吸气压	运动功能稳定或改善的比例更大 (81.3% vs. 44.4%, P=0.001 6); 24 个月后, 呼吸功能无明显的临床变化
多中心的、开放标签的、分两部分的研究 ^[27]	174	1~7 月龄	2 个 SMN2 基因拷贝	0~5 月龄: 0.08 mg·kg ⁻¹ qd; 5 月龄~2 岁: 0.2 mg·kg ⁻¹ qd; >2 岁: ≥20 kg, 5 mg 或 <20 kg, 0.25 mg·kg ⁻¹	独立端坐时间	18 例患儿 (44%) 能够在没有支持的情况下坐 ≥30 s	≥30 s 没有支撑而坐着的患儿比例、婴儿单独站立行走的比例	在治疗 24 个月后, 没有患儿不能单独站立或单独行走
多中心、探索性、非比较性、开放标签的研究 ^[28]	174	6 月龄~60 岁	5q-常染色体隐性 SMA	0~5 月龄: 0.08 mg·kg ⁻¹ qd; 5 月龄~2 岁: 0.2 mg·kg ⁻¹ qd; >2 岁: ≥20 kg, 5 mg 或 <20 kg, 0.25 mg·kg ⁻¹	安全性和耐受性	83% 患有脊柱侧凸; 在第 2~6 个月期间, 不良事件和严重不良事件发生率均低于第 1 次治疗期间; 利司扑兰治疗后血液中 SMN 蛋白增加	利司扑兰与 PK/PD 的关系	全身良好分布, 包括中枢神经系统, 利司扑兰诱导的大脑 SMN 蛋白的增加与血液中观察到的情况一致
多国、III 期、双盲、随机、安慰剂对照试验 ^[29]	180	2~25 岁	II 型或 III 型 5q 常染色体隐性	0~5 月龄: 0.08 mg·kg ⁻¹ qd; 5 月龄~2 岁: 0.2 mg·kg ⁻¹ qd; >2 岁: ≥20 kg, 5 mg 或 <20 kg, 0.25 mg·kg ⁻¹	第 12 个月时, 32 项运动功能测量总分与基线相比的变化	12 个月时, MFM32 总分与基线变化有显著差异	MFM32、RULM 和 HFMSE 稳定或改善的比例	在 RULM 和 HFMSE 上, 有 4 个拷贝的患者比有 3 个拷贝的患者改善大, 但在 MFM32 上没有
开放标签的、分两部分的研究 ^[30-31]	41	1~7 月龄	I 型 SMA 婴儿	0~5 月龄: 0.08 mg·kg ⁻¹ qd; 5 月龄~2 岁: 0.2 mg·kg ⁻¹ qd; >2 岁: ≥20 kg, 5 mg 或 <20 kg, 0.25 mg·kg ⁻¹	治疗 12 个月后, 能够在无支撑下坐着 ≥5 s	在 41 例患儿中, 共有 12 例 (29%) 在治疗 12 个月后能够独立坐着 ≥5 s	婴儿神经肌肉疾病测试 (Chop) 意图评分、运动里程碑反应	41 例患儿中有 23 例 (56%) 的 Chop 意图得分为 40 或更高, 41 例患儿中有 37 例 (90%) Chop 意图评分比基线增加了 ≥4 分
系统文献综述和间接治疗比较 ^[32]	563	-	5 篇临床研究纳入分析	对比诺西那生钠与利司扑兰的治疗效果	①与诺西那生钠相比, 利司扑兰发生严重不良事件的可能性降低; ②由于不同研究人群之间巨大差异, 无法得出利司扑兰与诺西那生钠治疗 II 型和 III 型 SMA 之间的具体差异; ③总的来说, 这些结果支持使用利司扑兰作为治疗 I 型 SMA 新生儿患者的优越替代方案			

化”主要终点指标及“CMAP 意图评分”次要终点指标进行评价,平均 HFMSE 评分均显著改善。由于不同研究人群之间存在巨大差异,无法得出利司扑兰与诺西那生钠治疗 II 型和 III 型 SMA 之间的具体差异。总之,这些结果支持使用利司扑兰作为新生儿治疗 I 型 SMA 患者的优越替代方案。该项给予诺西那生钠注射液 10 分,给予利司扑兰口服溶液用散 9 分。

综上所述,“有效性”项下,诺西那生钠注射液合计得分为 25 分,利司扑兰口服溶液用散 23 分。

2.3 安全性 (25 分)

2.3.1 不良反应 (8 分) 通过该项评价内容,可知被评价药品中度与重度不良反应的发生率及与同类药物相比的优劣势。共分为 3 个子项目,依据各级不良反应发生率,中度不良反应分 4 档,最高分 3 分,最低分 0 分;重度不良反应分为 6 档,最高分 5 分,最低分 0 分,详见表 1。

中度不良反应:诺西那生钠试验中显示最常见的不良反应包括发热、呕吐、便秘、咳嗽、上呼吸道感染和肺炎^[22-23],最常见的轻、中度不良反应($\geq 20\%$)为头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、穿刺部位疼痛、背痛、脊柱侧凸、发热、关节挛缩、鼻漏和呕吐^[18],该项得分 1 分。利司扑兰试验中^[27]显示婴儿型 SMA 患者中最常见的轻、中度不良反应包括发热(54.8%)、皮疹(29.0%)、腹泻(19.4%),该项得分 1 分。

重度不良反应:诺西那生钠试验中显示严重不良事件发生率约为 18%,包括急性呼吸衰竭、呼吸窘迫、呼吸道合胞病毒性肺炎、膀胱输尿管反流、肾盂肾炎、腰痛后综合征等^[18,21-23],该项得分为 1 分;利司扑兰临床试验显示^[28],最常见的重度不良反应为肺炎,发生率约为 2%,该项得分 2 分。

2.3.2 药物相互作用所致不良反应 (3 分) 通过该项评价内容可知被评价药品是否为代谢酶及转运体的底物,是否存在药物相互作用,与其他药物合用是否需要调整剂量。评分细则共分 3 档,最高分 3 分,最低分 1 分,详见表 1。

体外研究显示,诺西那生钠不会诱导和抑制 CYP450 介导的代谢过程,也不是人 BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 或 BSEP 转运蛋白的底物或抑制剂,因此与其他药物发生竞争转运蛋白的相互作用可能性很

低^[11],合用无需调整给药剂量。该项得分 3 分。

利司扑兰主要通过 FMO1、FMO3、CYP1A1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A7 代谢。利司扑兰不是人类多药耐药相关蛋白 1 的底物。CYP3A4 抑制剂对利司扑兰的药动学无显著影响^[33]。利司扑兰与 CYP3A 抑制剂联用时,无需调整剂量。该项得分 3 分。

2.3.3 特殊人群 (11 分) 通过该项评价内容,可知被评价药品在儿童、老人、孕妇及哺乳期妇女、肝/肾功能异常者的用药安全性。共分为 6 个子项目:儿童按年龄分为 17 档,最高分 2 分,最低分 0 分;老人、哺乳期妇女均分为 2 档,最高分为 2 分,最低分为 0 分;孕妇依据妊娠前、中、后期分为 3 档,肝/肾功能异常者依据异常程度分为 3 档,最高分 3 分,最低分 0 分,详见表 1。

儿童:诺西那生钠对于 0~18 岁儿童和青少年的安全性和有效性已确证,该项得分 2 分。利司扑兰未确定在<16 日龄的儿童患者中的安全性和有效性,该项得分 1.9 分。

老人:因诺西那生钠、利司扑兰主要针对儿童或青少年,暂无基于>65 岁老年人的试验数据,该项得分 0 分。

孕妇及哺乳期妇女:因诺西那生钠、利司扑兰在动物试验均可检测到生育毒性及乳汁中分泌,对于孕妇及哺乳期妇女,禁用。该项得分 0 分。

肝/肾功能异常患者:诺西那生钠不经肝脏代谢,因此肝功能异常患者不建议剂量调整。诺西那生钠存在于肾脏中,并由肾脏排泄,临床试验显示给药后曾观察到肾毒性,但说明书及指南中并未提及调整给药剂量,建议基线和每次给药前监测尿蛋白。因此,诺西那生钠肝肾功能异常患者暂不给予剂量调整,该项得分 6 分。利司扑兰在轻、中度肝功能损伤患者无需调整给药剂量,重度肝功能损伤患者尚无数据,对于肾功能损伤患者中无需进行调整剂量^[34],该项得分 5 分。

2.3.4 其他 (3 分) 诺西那生钠部分不良反应不可逆,有用药警示,有致畸致癌性,该项得分为 0 分。利司扑兰为可逆,无用药警示,有致畸致癌性,该项得分 2 分。

综上,“安全性”诺西那生钠注射液得分为 13 分,利司扑兰口服溶液用散 14.5 分。

2.4 经济性 (10 分)

通过该项评价内容,可知被评价药品日均治

疗费用在同通用名中及主适应证可替代药品中的位次。共分为2个子项目：同通用名药品最高分为3分，评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3；主适应证可替代药品最高分为7分，评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×7，详见表5。

因该药需终身给药，诺西那生钠注射液首年需给予4次负荷剂量，故按使用5年的药品花费计算日均治疗费用。

2.5 其他属性(10分)

医保属性：诺西那生钠注射液纳入2021年国家医保谈判药品目录，于2022年1月1日执行，限5q SMA。利司扑兰口服溶液用散纳入2022年国家医保谈判药品目录，于2023年3月1日执行，限≥2月龄患者的SMA。二者该项得分均为1.5分。

基药属性：均未纳入2018年版《国家基本药物目录》，该项得分均为1分。

集中采购药品：均未纳入集中采购药品目录，该项得分均为0分。

原研/参比制剂/一致性评价：二者均为原研药品，该项得分均为1分。

生产企业状况：渤健(Biogen)、罗氏(Roche)制药分别位列2022年度全球前50强榜单中第24、5名，诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散分别得分0.8、1分。

全球使用情况：诺西那生钠注射液自2017年12月获得美国FDA批准、2018年2月获得欧美批准以来，已在全球52个国家和地区批准商业上市，包括英国、美国、日本等。该项得分为1分。利司扑兰口服溶液用散在欧、美、中国上市，尚无日本上市信息，该项得分为0.5分。

综上所述，“其他属性”项，诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散得分分别为5.3、5分。

最终，诺西那生钠注射液的总分数为80.3分，暂给予“强推荐”的决策意见，利司扑兰口服溶液用散78.37分，暂给予“推荐”的决策意见。结果见表6。

3 讨论

3.1 SMA治疗药物的评价

随着DIP模式的深入推广，各级医疗机构决策方式由扩面增量向提质增效转变，对包括药品在内的医疗资源提质、增效、降成本，才能在新型医保支付方式下实现经济效益的最大化^[35]，基于国家医保谈判药品的卫生技术评估结果，可实现国家医保谈判药品的多维度价值判断，有利于促进国家医保谈判药品落地实施^[36]。

SMA的治疗药物诺西那生钠注射液与利司扑兰口服溶液用散分别为2022年与2023年纳入国家谈判的药品，经过谈判后的价格让更多SMA患儿受益，本次对二者药物的Mini-HTA从药学特性、有效性、安全性、经济性等多方位对二者药物进行对比，尽管利司扑兰口服溶液用散为口服给药，仍需每日给药且需严格按照体质量计算给药剂量，从长远用药来看经济性不及诺西那生钠注射液，利司扑兰上市较晚，推荐的指南共识少于诺西那生钠，证据级别及强度均低于诺西那生钠。评价结果为医疗机构准入及临床合理使用二者药物提供有价值的参考。

3.2 局限与不足

中国HTA发展起步较晚，面临“更新快”“人才缺”等系列挑战，本次Mini-HTA运用的评价体系较前细化程度与成熟度均有了明显提升^[37]，将政策导向的带量采购药品纳入评价范围，同时弱化其他属性的分数占比，提升前3项核心属性的分数占比，但仍存在个别指标细化程度不够等问题，仍需不断弥补指标中的缺陷。此外，由于本次Mini-HTA为笔者所在医院评价小组得出的结果，本研究结论尚需进一步验证。毋庸

表5 诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散日均治疗费用汇总

Tab. 5 Summary of nusinersen sodium injection versus risdiplam powder for oral solution

通用名	厂家	规格	价格(元/盒)	给药剂量	每盒使用时间/d	日均费用/元	使用5年日均治疗费用/元	与通用名药品相比	与主要适应证可替代药品相比	合计
诺西那生钠注射液	渤健	5 mL : 12 mg	33 180	第 0、14、28、63 日均给药 1 次 12 mg(1 支), 后每 4 个月给予 12mg(1 支)	28	首年 (33 180×6+33 180/2)/365=590.88; 次年后 227.26	299.98	3	7	10
利司扑兰口服溶液用散	上海罗氏	每瓶 60 mg	3 780	最大 5 mg·d ⁻¹	14	3 780×(5/60)=315	315.00	3	299.98/315×7=6.67	9.67

表6 诺西那生钠注射液、利司扑兰口服溶液用散各项得分汇总

Tab.6 Summary of individual scores of nusinersen sodium injection versus risdiplam powder for oral solution 分

一级指标	二级指标	三级指标	诺西那生钠注射液	利司扑兰口服溶液用散	
药学特性	药理作用		5	4	
		体内过程	5	4.5	
	药剂学与使用方法	主要成分及辅料		2	2
			规格与包装	2	2
		药品剂型		1	2
			给药剂量	2	1
		给药频次	2	1.8	
		给药方便性	1	1.5	
	贮藏条件		1	2	
	药品有效期		3	2	
有效性	适应证		3	3	
	指南推荐		12	11	
	临床疗效		10	9	
安全性	不良反应	中度不良反应	1	1	
		重度不良反应	1	2	
	特殊人群	老人	0	0	
		孕妇	0	0	
		哺乳期妇女	0	0	
		肝功能异常	3	2	
	肾功能异常		3	3	
		儿童	2	1.9	
	药物相互作用所致不良反应		3	3	
	其他		0	2	
经济性	同通用名药品相比		3	3	
	主适应证可替代药品相比		10	9.67	
其他属性	国家医保属性		1.5	1.5	
	基本药物属性		1	1	
	带量采购药品		0	0	
	原研/参比/一致性评价		1	1	
	全球使用情况		1	0.5	
	生产企业状况		0.8	1	
总分			80.3	78.37	

置疑的是,通过 Mini-HTA 对药品研究数据进行综合分析决策,在决策层面着实发挥了重要的、不可或缺的作用^[38]。

REFERENCES

[1] Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for spinal muscular atrophy[J]. Chin J Med Genet(中华医学遗传

学杂志), 2020, 37(3): 263-268.

[2] Recommendations for prevention and management of children with neuromuscular disorders during the epidemic period of corona virus disease(COVID-19)[J]. Chin J Appl Clin Pediatr(中华实用儿科临床杂志), 2020, 35(2): 125-129.

[3] ERHAART I E C, ROBERTSON A, WILSON I J, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 124.

[4] GOVONI A, GAGLIARDI D, COMI G P, et al. Time is motor neuron: Therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6307-6318.

[5] ZHAO Z G, DONG Z J, LIU J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions(the second edition)[J]. Her Med(医药导报), 2023, 42(4): 447-456.

[6] LI W, CHEN H D, LIN A H, et al. Effect comparison of two payment patterns DRG and DIP on drug expense settlement[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2022, 42(7): 762-764.

[7] HUA Y M, SAHASHI K, HUNG G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model[J]. Genes Dev, 2010, 24(15): 1634-1644.

[8] YOSHIDA T, NAITO Y, SASAKI K, et al. Estimated number of off-target candidate sites for antisense oligonucleotides in human mRNA sequences[J]. Genes Cells, 2018, 23(6): 448-455.

[9] RIGO F, HUA Y M, KRAINER A R, et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy[J]. J Cell Biol, 2012, 199(1): 21-25.

[10] COREY D R. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(4): 497-499.

[11] MARKATI T, FISHER G, RAMDAS S, et al. Risdiplam: An investigational survival motor neuron 2(SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy(SMA)[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(5): 451-461.

[12] EDINOFF A N, NGUYEN L H, ODISHO A S, et al. The antisense oligonucleotide nusinersen for treatment of spinal muscular atrophy[J]. Orthop Rev, 2021, 13(2): 24934.

[13] FINKEL R S, RYAN M M, PASCUAL PASCUAL S I, et al. Scientific rationale for a higher dose of nusinersen[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9(6): 819-829.

[14] FINKEL R S, MERCURI E, DARRAS B T, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(18): 1723-1732.

[15] FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, VAJSAR J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study[J]. Lancet, 2016, 388(10063): 3017-3026.

[16] BISHOP K M, MONTES J, FINKEL R S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study[J]. Muscle Nerve, 2018, 57(1): 142-146.

[17] DE VIVO D C, BERTINI E, SWOBODA K J, et al.

- Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(11): 842-856.
- [18] MONTES J, YOUNG S D, MAZZONE E S, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(4): 409-414.
- [19] DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, IANNACCONE S T, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies[J]. *Neurology*, 2019, 92(21): e2492-e2506.
- [20] ACSADI G, CRAWFORD T O, MÜLLER-FELBER W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(5): 668-677.
- [21] HAGENACKER T, WURSTER C D, GÜNTHER R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 317-325.
- [22] HACHÉ M, SWOBODA K J, SETHNA N, et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 899-906.
- [23] BISCHOF M, LORENZI M, LEE J, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1[J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(10): 1719-1730.
- [24] ABBAS K S, ELTARAS M M, EL-SHAHAT N A, et al. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicina*, 2022, 58(2): 213.
- [25] MERCURI E, BARANELLO G, BOESPFLUG-TANGUY O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(7): 1945-1956.
- [26] OSKOU M, DAY J W, DECONINCK N, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy(SMA)[J]. *J Neurol*, 2023, 270(5): 2531-2546.
- [27] MASSON R, MAZURKIEWICZ-BELDZIŃSKA M, ROSE K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy(FIREFISH part 2): Secondary analyses from an open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1110-1119.
- [28] CHIRIBOGA C A, BRUNO C, DUONG T, et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: An interim analysis from the JEWELFISH study[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(2): 543-557.
- [29] MERCURI E, DECONINCK N, MAZZONE E S, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy(SUNFISH part 2): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1): 42-52.
- [30] DARRAS B T, MASSON R, MAZURKIEWICZ-BELDZIŃSKA M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(5): 427-435.
- [31] BARANELLO G, DARRAS B T, DAY J W, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(10): 915-923.
- [32] RIBERO V A, DAIGL M, MARTÍ Y, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: A systematic literature review and indirect treatment comparison[J]. *J Comp Eff Res*, 2022, 11(5): 347-370.
- [33] PAIK J. Risdiplam: A review in spinal muscular atrophy[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(4): 401-410.
- [34] CORATTI G, CUTRONA C, PERA M C, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: A critical review and meta-analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 430.
- [35] ZHENG W B, ZHENG C, SUN Q. International experience and enlightenment on the dynamic adjustment of Medical Insurance Drug Catalog[J]. *Health Economics Res(卫生经济研究)*, 2023, 40(12): 62-67.
- [36] ZHONG J, DAI J Y, ZHOU J D. Economic benefit analysis of hospital infection management quality from DIP perspective[J]. *Mod Hosp Manag(现代医院管理)*, 2021, 19(6): 69-72.
- [37] SHI X Y, ZHAO R, LI F, et al. Reflections on the establishment of clinical comprehensive evaluation mechanism for drugs in China[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(23): 2828-2833.
- [38] ZUO S N, HE C L, ZHAO J Z. Benefit-risk assessment in drugs evaluation[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2021, 37(13): 1757-1763.

收稿日期: 2023-11-06

(本文责编: 蔡珊珊)