



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

氯巴占片 (依诺思®)

宜昌人福药业有限责任公司

2024年 7月



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

目录

CONTENTS

01 药品基本信息

02 安全性信息

03 有效性信息

04 创新性信息

05 公平性信息



01 药品基本信息

- ◆ **通用名称:** 氯巴占片 **注册规格:** 10mg (主规格)、20mg **是否为OTC药品:** 否
- ◆ **适应症:** **2岁及以上Lennox-Gastaut综合征(LGS)**患者癫痫发作的联合治疗。
- ◆ **用法用量:** 每一推荐剂量 (例如 $\leq 30\text{kg}$ 体重组5至20mg), 剂量递增间隔时间不应小于1周。日剂量大于5mg时分次服用, 每日两次: 日剂量为5mg时可单次服用。
体重 $\leq 30\text{kg}$ 的患者:初始剂量为5mg/d, 从第14天开始可增量至最高耐受剂量20mg/d;
体重 $> 30\text{kg}$ 的患者:初始剂量为10mg/d, 从第14天开始可增量至最高耐受剂量40mg/d。
- ◆ **中国大陆首次上市时间:** 2022.09 **全球首个上市国家/地区及上市时间:** 法国 (1981.12)
- ◆ **目前大陆地区同通用名药品的上市情况:** **独家化药3类**

◆ 大陆地区发病率、年发病患者总数:

中国约900万癫痫患者, 其中活动性癫痫患者约600万, 在所有癫痫患者中, LGS占比1%~2%, 预估中国目前有6万的LGS患者^[1]。

Lennox-Gastaut综合征(LGS)被纳入《第二批罕见病目录》

[1]Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识 (2022年)



01 药品基本信息

◆ 参照药品建议：拉莫三嗪片

➤ 参照品选择依据

➤ 专家共识推荐：

(1) 拉莫三嗪和氯巴占同为添加治疗药物。

(2) LGS一线治疗用药方案：**丙戊酸钠作为一线用药，添加药物为拉莫三嗪/氯巴占^[1-3]。**

➤ **适应症相同：**氯巴占和拉莫三嗪均具有LGS适应症。

◆ 参照药品选择理由：

➤ **医保目录内、具有LGS适应症、可用于联合治疗、多部指南推荐**的药物为：**拉莫三嗪**

➤ 根据米内网数据，拉莫三嗪2023年癫痫药物市场份额占比5.96%，排名前五，用于LGS添加治疗，排名第一

2022年《Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识》推荐

·指南与共识·

氯巴占治疗难治性癫痫专家共识（2022）

北京协和医院罕见病多学科协作组，中国罕见病联盟

通信作者：张波^{1,3}，E-mail: zhangbopumch@163.com

张抒扬^{2,3}，E-mail: zhangshuyang103@163.com

中国医学科学院北京协和医院，¹药剂科；²心内科；³疑难重症及罕见病国家重点实验室，北京 100730

点实验室，北京 100730

2020年加拿大《成人及儿童癫痫管理临床指南》推荐

First-line ASDs	Adjunctive ASDs	Other ASDs that may be considered	Do not offer ASDs (may worsen seizures)
Lennox-Gastaut syndrome LGS			
Rufinamide Valproic acid ^s	丙戊酸 Clobazam Lamotrigine Perampanel Rufinamide Topiramate	氯巴占 拉莫三嗪	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

[1] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. CNS Drugs. 2021 Jan; 35(1): 61-83.

[2] Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识, 2022

[3] 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识（2022）



01 药品基本信息

◆ 所治疗疾病基本情况--临床表现:

- (1) 难治性癫痫在儿童以Lennox-Gastaut综合征为代表, 成人以颞叶癫痫最为常见。
- (2) LGS是一种罕见的癫痫性脑病, 是一种儿童期发病的严重发育性癫痫性脑病, 主要表现为多种类型的癫痫发作和智力障碍/发育迟缓, 智力障碍/发育迟缓多呈进行性加重。

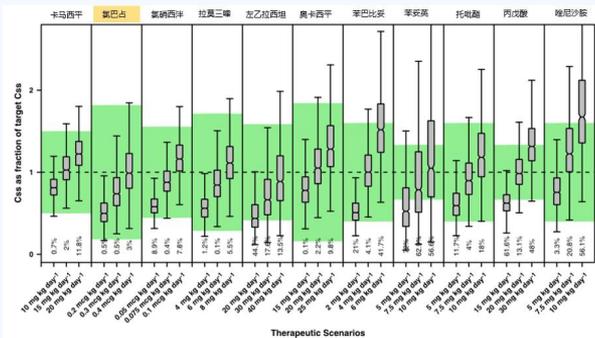
◆ 未满足的治疗需求:

- (1) 2017年氯巴占片剂被列入《第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单》。
- (2) 2022年国家卫健委发布了<氯巴占临时进口工作方案>, 临时采购一批进口氯巴占片满足患者用药需求。
- (3) 目前市场上的抗癫痫药物主要满足14岁及以上患者的治疗需求, 由此导致了“铁马冰河”事件。 氯巴占作为一线治疗无效或不耐受的2岁及以上Lennox Gastaut综合征添加治疗药物。
- (4) 全球儿童中的临床试验数据丰富。安全性高, 有效性好, 药物相互作用小。

02 安全性信息

- ◆ **不良反应发生情况：**截止目前共监测到11例药品不良反应报告，均为常见正常不良反应。
- ◆ **说明书收载的安全性信息：**不良反应：常见(发生率>5%)且对乙酰氨基酚组高于安慰剂组的不良反应为恶心、呕吐、头痛和失眠。

➢ 结果显示^[1]，氯巴占10-30mg/天VS拉莫三嗪200-400mg/天，**氯巴占治疗窗口更大，更安全。**



➢ 结果显示^[2]，**与其他抗癫痫发作药物相比，氯巴占药物不良反应发生率较低**

总体不良反应：氯巴占 (6.5%) VS拉莫三嗪 (16.9%)

嗜睡发生率：氯巴占 (2.6%) VS拉莫三嗪 (3.6%)

头晕/急躁发生率：氯巴占 (2.6%) VS拉莫三嗪 (3.6%)

胃肠道不良反应发生率：氯巴占 (0%) VS拉莫三嗪 (1.1%)

皮肤不良反应发生率：氯巴占 (0.9%) VS拉莫三嗪 (6.6%)

Table 4. Overall ADR incidence and top 10 most frequent ADRs per AED

AED	Patients with ADR (%)	Lethargy/drowsiness (%)	Dizziness/vertigo/ataxia (%)	Blurred vision/diplopia (%)	Behavioral/emotional ADRs (%)	Weight change (%)	Cutaneous ADRs (%)	Cognitive impairment (%)	Tremor (%)	Gastrointestinal ADRs (%)	Depression (%)
奥卡西平	50 (35.7)	9 (6.4)	13 (9.2)	15 (10.6)	4 (2.8)	0 (0)	6 (4.3)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)
托吡酯	94 (30.9)	17 (5.5)	10 (3.2)	0 (0)	20 (6.5)	18 (5.8)	2 (0.6)	32 (10.4)	0 (0)	7 (2.3)	13 (4.2)
替马西平	20 (27.4)	4 (5.5)	4 (5.5)	0 (0)	1 (1.4)	4 (5.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.7)	1 (1.4)
丙戊酸	100 (21)	13 (2.6)	3 (0.6)	0 (0)	3 (0.6)	28 (5.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	35 (6.9)	14 (2.8)	2 (0.4)
卡马西平	115 (18.7)	28 (4.2)	39 (5.9)	38 (5.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	13 (2)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.3)
左乙拉西坦	74 (17.5)	31 (7.2)	12 (2.8)	0 (0)	29 (6.7)	0 (0)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	6 (1.4)	16 (3.7)
氯巴占	39 (16.9)	3 (1.3)	0 (0)	5 (2.1)	0 (0)	5 (2.1)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	4 (1.7)
拉莫三嗪	76 (16.6)	17 (3.6)	23 (4.9)	14 (3)	2 (0.4)	0 (0)	31 (6.6)	2 (0.4)	0 (0)	5 (1.1)	1 (0.2)
加巴喷丁	17 (8.9)	7 (3.6)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	5 (2.6)	2 (1)
氯巴占	15 (6.5)	6 (2.6)	0 (0)	0 (0)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)

[1]van Dijkman SC, Rauwé WM, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jan;84(1):97-111.

[2]Androsova G, Krause R et al. Epilepsia. 2017 Oct;58(10):1734-1741.



03 有效性信息

◆ 临床试验中与对照药品疗效方面的主要优势和不足：

该产品被国家药监局药品审评中心纳入了优先审评范围。

➢ 一篇纳入5项随机对照试验（RCT）的荟萃分析显示^[1]：

比较了**氯巴占**、非氨酯、**拉莫三嗪**、托吡酯和卢非酰胺用于LGS 辅助治疗的效果。

➢ 主要结局指标：

(1) **高剂量氯巴占组使跌倒发作频率降低至50%的几率大约是拉莫三嗪的3.6倍**[OR=3.6(1.185, 10.870)]；

(2) 基于主要研究终点，高剂量氯巴占与拉莫三嗪相比，其**效应量具有优势**[均差 = 0.31 (0.192, 0.812)]；

➢ **结论：总发作次数和强直-失张力发作次数(“跌倒发作”)：不同氯巴占给药剂量均优于其他药品（包含拉莫三嗪）。高剂量和中剂量组氯巴占比其他药物更有效。**

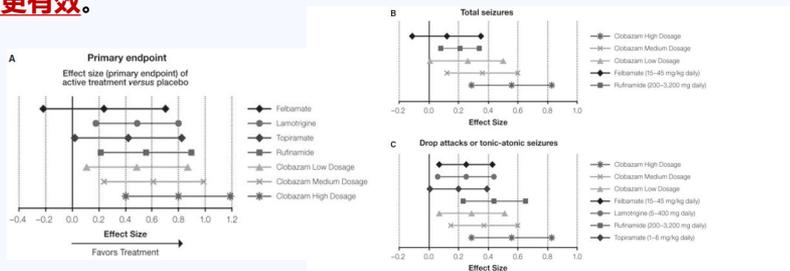


Figure 2. Effect sizes of clobazam and comparators vs placebo in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Estimated effect sizes with 95% confidence intervals for (A) primary study endpoint, (B) percentage decrease in total seizures frequency, and (C) percentage decrease in frequency of drop attacks or tonic-clonic seizures.

➢ 一项多中心临床研究进一步评价了氯巴占治疗LGS的有效性^[2]。

➢ **结论：平均每周总癫痫发作率和单次癫痫发作率均呈剂量依赖性下降，而反应率随剂量增加而增加(除了这些结果外，根据临床的总体评估，所有剂量氯巴占均可改善症状)。**

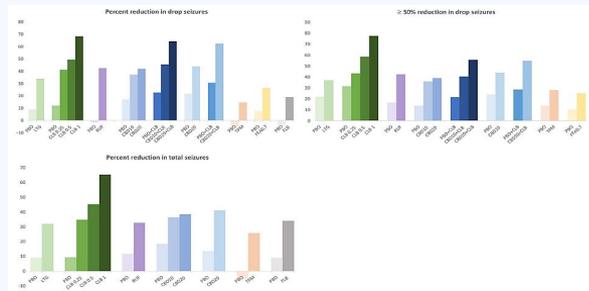


Figure 4. Seizure efficacy of pharmacotherapies from RCTs in Lennox-Gastaut syndrome (LGS). CBD cannabidiol, CLB clobazam, FFA felbamate, FLB felbamate, LTG lamotrigine, PRO placebo, RCT randomised controlled trial, RUF rufinamide, TPM topiramate

[1]Cramer J A,Sapin C,François C,Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome.[J].Acta Neurol Scand, 2013, 128: 91-9.

[2]Strzelczyk Adam,Schubert-Bast Susanne,Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies.[J].CNS Drugs, 2021, 35: 61-83.

03 有效性信息

一项探讨氯巴占辅助治疗LGS患者的长期安全性和有效性研究^[1]。

结果：

- ✓ 基线癫痫跌倒发作率：第1年癫痫跌倒发作下降中位数为85%，第2年为87%，第3年为92%，第4年为97%，第5年患者下降91%。
- ✓ 在总癫痫发作方面：第1年和第2年减少79%，第3年减少82%，第4年减少75%，第5年减少85%。
- ✓ 从基线到第3个月，中位跌倒发作频率降低≥50%的患者中，86%的患者在第3年仍有这种程度的跌倒发作减少，47%的患者无跌倒发作。

结论：在LGS患者中进行的**为期6年**的开放性试验的数据表明，氯巴占长期有效，可以安全地用于治疗这种慢性疾病。**稳定的剂量以及稳定、可预测的安全性证明氯巴占是LGS的有价值的长期治疗选择。**

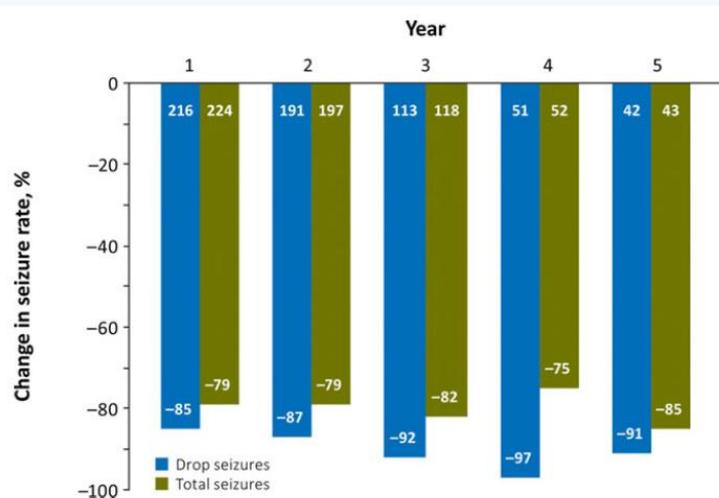


Figure 2.

Median percentage reduction from baseline in average weekly seizure rate (Efficacy Analysis Subsets). Number of patients is indicated at the base of each column.

Epilepsia © ILAE

03 有效性信息-国内指南/诊疗规范推荐



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

指南	推荐内容
2022《氯巴占治疗难治性癫痫专家共识》	<ul style="list-style-type: none">● 年龄≥ 2岁LGS综合征患者治疗无效时，可添加氯巴占作为辅助治疗，尤其适用于跌倒发作的治疗。
2022《Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的 中国专家共识》	<ul style="list-style-type: none">● 推荐LGS 的药物治疗方案：丙戊酸作为一线药物，拉莫三嗪、托吡酯、芦非酰胺、氯巴占、大麻二酚等可作为添加治疗药物。
2022英国NICE《Epilepsies in children, young people and adults》	<ul style="list-style-type: none">● Lennox-Gastaut 综合征单用或联合使用丙戊酸钠和拉莫三嗪不成功，可考虑氯巴占作为添加治疗选择，儿童超过 2 岁，可考虑将大麻二酚联合氯巴占作为添加治疗选择。
2020加拿大《Clinical Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and children》	<ul style="list-style-type: none">● 在成人局灶性癫痫、儿童全身强直阵挛发作、Dravet综合征、LGS综合征，氯巴占可考虑作为添加治疗。
2018美国《Practice guideline update summary-Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II-Treatment- resistant epilepsy》	<ul style="list-style-type: none">● 可考虑使用氯巴占降低难治性局灶性癫痫中的癫痫发作频率。

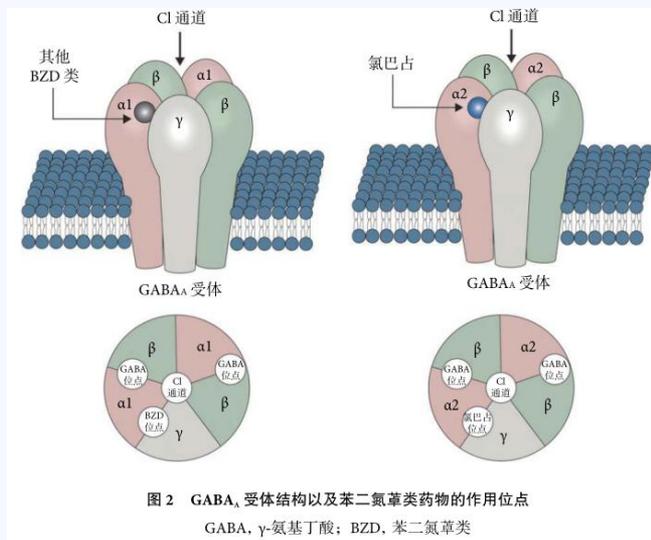
04 创新性信息

➤ 创新程度：

- ✓ 氯巴占属于**新型**1,5-苯二氮卓类药物^[1,2]。
- ✓ 被列入《**第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单**》。
- ✓ LGS综合征收入至《**第二批罕见病目录**》。

➤ 该创新带来的疗效或安全性方面的优势：

- (1) **唯一**批准2岁及以上LGS患者添加（联合）治疗药物。
- (2) **依从性好**。
- (3) **生物利用度高**。
- (4) **药物相互作用少**。
- (5) 抗焦虑作用可让患者额外获益。
- (6) 镇静及其它中枢不良反应小且耐受性好。
- (7) 氯巴占可显著降低癫痫发作频率，降低跌倒发作疗效更佳。



1. 翟菲菲, 卢强. 氯巴占在癫痫治疗中的研究进展. 癫痫杂志, 2022, 8(2): 133-137.

2. Gauthier A C, Mattson R H. Cns Neuroscience & Therapeutics, 2015, 21(7):543-548.



05 公平性信息（一）

◆ 弥补目录短板

- (1) 国内**首个**新型1,5-苯二氮卓类抗癫痫药物。
- (2) **唯一**批准2岁及以上LGS患者添加（联合）治疗药物。
- (3) 疗效明确，镇静副作用小，同时具有抗焦虑作用。
- (4) 生物利用度高。
- (5) 药物代谢相互作用少。

◆ 提升药品可及，可减少患者用药负担

- (1) <氯巴占临时进口工作方案> 50家临时进口氯巴占的医院**无法满足患者“家门口”就医，取药需求。**
- (2) LGS患者在二三线城市的LGS患者购药渠道不通畅，**可帮助有效分流一部分LGS患者到基层医院就诊开药。**

➢ 针对LGS罕见病的一场爱的接力——“铁马冰河”事件

罕见病LGS和治疗药物氯巴占因“铁马冰河”事件走入公众视野。网名为“铁马冰河”在国内没有氯巴占的情况下，从海外代购氯巴占（二类精神药品），被控走私贩卖毒品罪。在审判日之前，法院却收到了一份132位罕见癫痫病患者母亲，盖满了鲜红手印的请愿书，面对情与法的冲突，天平也不得不向患儿倾斜让他免于刑事处罚。

氯巴占上市成为国内无数癫痫病患者的救命药，作为民族企业，我们会竭力将这份爱接力下去，我们愿意为中国癫痫病患者和家庭减轻疾病负担，提升药品可及性。