

# 2024年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



## 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称：    氯马昔巴特口服溶液    

企业名称：    北海康成（苏州）生物制  
                  药有限公司

## 申报信息

申报时间	2024-07-12 14:52:01	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024年6月30日(含，下同)期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品，仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》《第四批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	氟马昔巴特口服溶液	医保药品分类与代码	XA05AXL414X001010184793
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化学药品5.1类		
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
核心专利类型1	无	核心专利权期限届满日1	-
当前是否存在专利纠纷	无		
说明书全部注册规格	30ml : 285mg (按C40H56N3O4S计)		
上市许可持有人(授权企业)	Mirum Pharmaceuticals, Inc.		
说明书全部适应症/功能主治	用于治疗3月龄及以上阿拉杰里综合征(Alagille Syndrome, ALGS)患者的胆汁淤积性瘙痒。		
说明书用法用量	1、剂量：推荐剂量为380µg/kg 每日一次，于每日第一餐前约30分钟服药。起始剂量为190µg/kg 口服，每日一次；一周后如果可以耐受，剂量可增加至380µg/kg，每日一次。70kg 以上患者的最大日剂量体积为每日3ml 或28.5 mg。选择适当的口服给药器，按给药剂量要求给药。2、药物漏服：如果漏服一次药物，且处于常规服药时间后的12小时内，则尽快补服，并恢复原来的给药方案。如果漏服时间超过12小时，则可忽略该次给药，并恢复原给药方案。3、用法：对于服用胆汁酸结合树脂的患者，在给予本品至少4小时之前或4小时之后再给予胆汁酸结合树脂。4、管理不良事件的剂量调整：在开始使用本品治疗前，应确定肝功能指标变异的基线模式，以便于识别潜在的肝损伤迹象。在本品治疗期间监测肝功能(例如ALT[丙氨酸氨基转移酶]、AST[天门冬氨酸氨基转移酶]、TB[总胆红素]、DB[直接胆红素]和国际标准化比值[INR])。如果在没有其他原因的情况下出现新的肝功能检查异常，则应中断本品治疗。一旦肝功能指标异常值恢复到基线值或稳定在新的基线值，可考虑以190µg/kg 的剂量重新开始本品治疗，并在可耐受的情况下增加至380µg/kg。如果再次出现肝功能指标异常或观察到与临床肝炎相符的症状，应考虑永久停用本品。尚未在肝功能失代偿患者中开展本品临床研究。如果患者发生肝功能失代偿事件(例如静脉曲张破裂出血、腹水、肝性脑病)，应永久停用本品。5、特殊人群用药：肝功能损害患者。本品的临床研究纳入了基线时肝功能受损的ALGS患者。尚未确定在ALGS伴有临床意义的门静脉高压患者和失代偿期肝硬化患者中的疗效和安全性。		
所治疗疾病基本情况	ALGS是一种常染色体显性遗传的胆汁淤积性肝病，导致终末期肝病和死亡。全球估算发病率1/30000-50000，目前中国患者18岁以下占98%。死亡率11-35%，中位死亡年龄2.3-4岁，50-90%患儿生长迟缓，18岁患者自肝生存率仅为40.3%。发病机制是由JAG1/NOTCH2变异导致的Notch通路信号异常，造成肝内胆管发育不良，长期胆汁淤积造成肝脏组织受损，同时胆汁酸水平升高导致瘙痒。		
中国大陆首次上市时间	2023-05	注册证号/批准文号	国药准字HJ20230061
该通用名全球首个上市国家/地区	美国	该通用名全球首次上市时间	2021-09
是否为OTC	否		

同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	该产品为独家，目前没有其他用于阿拉杰里综合征相关肝病的药物正式获批上市。 参照药品信息
企业承诺书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 企业承诺书北海康成苏州.pdf
药品修改前法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 氯马昔巴特修改前法定说明书.pdf
药品修改后法定说明书	<a href="#">↓ 下载文件</a> 氯马昔巴特修改后法定说明书.pdf
所有《药品注册证书》（国产药品）或《进口药品注册证》（进口药品），包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件，请扫描成一个文件后上传	<a href="#">↓ 下载文件</a> 药品注册证书及补充申请.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 氯马昔巴特摘要幻灯片终版-含价格信息.pdf
申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将同其他信息一同向社会公示	<a href="#">↓ 下载文件</a> 氯马昔巴特摘要幻灯片终版-不含价格信息.pdf

## 参照药品信息

说明：

- 1、参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、西药：（1）慢性病用药，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。  
（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算次均费用。  
（3）肿瘤、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。  
（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。  
（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
  - ① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m<sup>2</sup>。
  - ② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周期	金额(元)
无	-	-	-	-	-	-	-

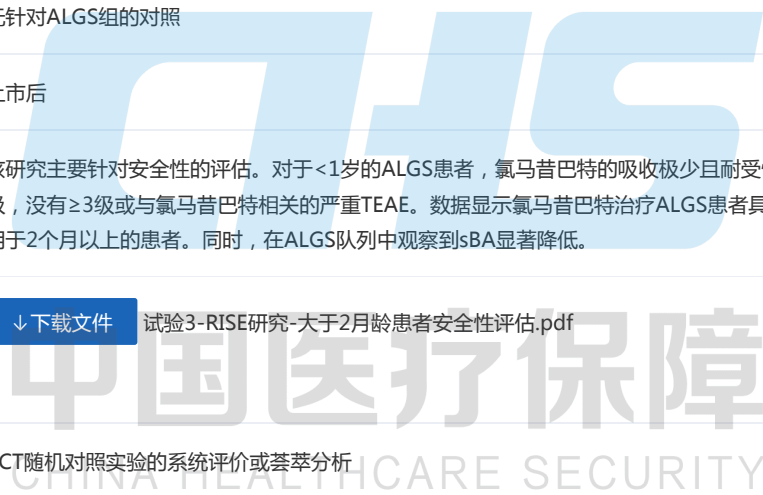
参照药品选择理由：无参照药。医保目录内无相同适应症药物，本产品是唯一获批用于阿拉杰里综合征患者胆汁淤积性瘙痒的药物。医保目录内无同治疗领域内相同机制药物，本产品是唯一获批的回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂。

其他情况请说明：-

## 二、有效性信息

试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	治疗对ALGS主要临床负担衰弱性瘙痒症状的改善：1、84%的患者在前48周期间瘙痒评分ItchRO(obs)获得了具有临床意义的下降(≥1分)。2、从基线到第12周或第18周，sBA降低至少50%的15名受试者中，氯马昔巴特(maralixibat)

	组和安慰剂组之间sBA的最小二乘平均差异为-117 $\mu$ mol/L
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 试验1-Iconic研究报告-II期临床研究中英文.pdf
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	临床基础治疗（真实世界数据）
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	治疗对ALGS肝脏结局方面的改善：1、氯马昔巴特（Maralixibat）治疗的ALGS患者在治疗开始6年后保持无事件和无移植生存率分别为76%和79%。2、与自然病史（真实世界数据）对照队列相比，氯马昔巴特（Maralixibat）治疗临床事件风险降低了70%。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 试验2-利用RWD评估氯马昔巴特对ALGS治疗的无事件生存结局影响.pdf
试验类型3	非RCT队列研究
试验对照药品	无针对ALGS组的对照
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	该研究主要针对安全性的评估。对于<1岁的ALGS患者，氯马昔巴特的吸收极少且耐受性良好；TEAE的严重程度大多为1级，没有 $\geq$ 3级或与氯马昔巴特相关的严重TEAE。数据显示氯马昔巴特治疗ALGS患者具有安全性和耐受性，表明MRX适用于2个月以上的患者。同时，在ALGS队列中观察到sBA显著降低。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 试验3-RISE研究-大于2月龄患者安全性评估.pdf
试验类型1	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	治疗对ALGS主要临床负担衰弱性瘙痒症状的改善：1、84%的患者在前48周期间瘙痒评分ItchRO(obs)获得了具有临床意义的下降（ $\geq$ 1分）。2、从基线到第12周或第18周，sBA降低至少50%的15名受试者中，氯马昔巴特（maralixibat）组和安慰剂组之间sBA的最小二乘平均差异为-117 $\mu$ mol/L
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 试验1-Iconic研究报告-II期临床研究中英文.pdf
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	临床基础治疗（真实世界数据）
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	治疗对ALGS肝脏结局方面的改善：1、氯马昔巴特（Maralixibat）治疗的ALGS患者在治疗开始6年后保持无事件和无移植生存率分别为76%和79%。2、与自然病史（真实世界数据）对照队列相比，氯马昔巴特（Maralixibat）治疗临床事件风险降低了70%。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）	



料须同时提供原文及中文翻译文件)

↓ 下载文件

试验2-利用RWD评估氯马昔巴特对ALGS治疗的无事件生存结局影响.pdf

试验类型3

非RCT队列研究

试验对照药品

无针对ALGS组的对照

试验阶段

上市后

对主要临床结局指标改善情况

该研究主要针对安全性的评估。对于<1岁的ALGS患者，氯马昔巴特的吸收极少且耐受性良好；TEAE的严重程度大多为1级，没有≥3级或与氯马昔巴特相关的严重TEAE。数据显示氯马昔巴特治疗ALGS患者具有安全性和耐受性，表明MRX适用于2个月以上的患者。同时，在ALGS队列中观察到sBA显著降低。

试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

↓ 下载文件

试验3-RISE研究-大于2月龄患者安全性评估.pdf

如适应症或功能主治发生重大变化，是否有临床试验数据支持：在试验3中，对于<1岁的ALGS患者，氯马昔巴特的吸收极少且耐受性良好；TEAE的严重程度大多为1级，没有≥3级或与氯马昔巴特相关的严重TEAE。数据显示氯马昔巴特治疗ALGS患者具有安全性和耐受性，表明MRX适用于2个月以上的患者。同时，在ALGS队列中观察到sBA显著降低。

临床指南/诊疗规范推荐情况1

《胆汁淤积性肝病管理指南（2021）》中称“Alagille综合征缺乏满意的治疗方法。”并公布了氯马昔巴特的最新获批信息：“近期FDA已批准LIRVMARLI (Maralixibat)口服溶液用于治疗1岁及以上的Alagille综合征患者的胆汁淤积性瘙痒”

↓ 下载文件

胆汁淤积性肝病管理指南-2021.pdf

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

临床指南/诊疗规范推荐情况2

2022年《婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识》将氯马昔巴特归类为利胆退黄治疗方案，除公布了FDA获批信息外，还介绍了其主要临床获益“降低患者胆汁酸水平，改善瘙痒，减少皮肤黄瘤，改善患儿的生长”及治疗剂量

↓ 下载文件

婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识-2022.pdf

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

临床指南/诊疗规范推荐情况3

即将发表的2024年《阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识》明确将氯马昔巴特列为针对胆汁淤积及瘙痒的药物治疗之一。

↓ 下载文件

阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识\_已接收将于《中华儿科杂志》8月刊发表.pdf

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

临床指南/诊疗规范推荐情况1

《胆汁淤积性肝病管理指南（2021）》中称“Alagille综合征缺乏满意的治疗方法。”并公布了氯马昔巴特的最新获批信息：“近期FDA已批准LIRVMARLI (Maralixibat)口服溶液用于治疗1岁及以上的Alagille综合征患者的胆汁淤积性瘙痒”

↓ 下载文件

胆汁淤积性肝病管理指南-2021.pdf

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

临床指南/诊疗规范推荐情况2

2022年《婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识》将氯马昔巴特归类为利胆退黄治疗方案，除公布了FDA获批信息外，还介绍了其主要临床获益“降低患者胆汁酸水平，改善瘙痒，减少皮肤黄瘤，改善患儿的生长”及治疗剂量

↓ 下载文件

婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识-2022.pdf

临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译文件）

临床指南/诊疗规范推荐情况3	即将发表的2024年《阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识》明确将氯马昔巴特列为针对胆汁淤积及瘙痒的药物治疗之一。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	<a href="#">↓ 下载文件</a> 阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识_已接收将于《中华儿科杂志》8月刊发表.pdf

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	该产品于2023年5月29日获得国家药品监督管理局上市批准，截止线上申报日期还未获得。
《技术审评报告》原文（可节选）	-
国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述	该产品于2023年5月29日获得国家药品监督管理局上市批准，截止线上申报日期还未获得。
《技术审评报告》原文（可节选）	-

### 三、安全性信息

药品说明书刊载的安全性信息	1、不良反应：在ALGS临床开发项目中，接受本品治疗的ALGS患者最常见的不良反应（≥5%）包括：胃肠道不良反应、脂溶性维生素缺乏、转氨酶升高等。2、用药禁忌：对本品中任何成份过敏者。3、注意事项：1）纳入临床试验的患者在基线时肝功能检查异常。相对于基线，观察到治疗后出现的肝功能指标升高。在开始治疗之前，应进行肝功能检查获得基线水平，并在治疗期间进行监测。如果在没有其他原因的情况下发生异常，可以考虑减少剂量或中断治疗。对于持续性或反复肝功能异常的患者，权衡继续使用本品的潜在风险与治疗获益。如果患者进展为门静脉高压或发生肝功能失代偿事件，应永久停用本品。2）如发生胃肠道不良反应，且未发现其他病因，应考虑减少剂量或暂停给药。如果患者出现持续性腹泻或腹泻并伴有便血、呕吐、需要治疗的脱水或发烧等体征和症状，应考虑中断给药。4、药物相互作用：1）胆汁酸结合树脂可能与肠道中的氯马昔巴特结合。在给予本品时需要与胆汁酸结合树脂间隔4小时以上。2），氯马昔巴特是一种OATP2B1抑制剂。不排除胃肠道中OATP2B1抑制剂会引他汀类药物的口服吸收减少。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	说明书中最常见的不良反应(≥5%)包括腹泻、腹痛、呕吐、恶心、脂溶性维生素缺乏、肝检查异常、胃肠道出血、骨折。2、安全数据汇总分析显示，大多数TEAE的严重程度为轻度至中度。最常见的TEAE是腹泻和腹痛；在治疗的前4周发生率最高，大多数胃肠道事件持续时间<1周。13周安慰剂对照研究的安全性数据显示，任何不良反应事件发生率与安慰剂组相似。3、长期疗效证据显示：中位随访时间3.9年，研究中无死亡病例；74%的患者出现胃肠道不良反应，90%的不良反是轻微的，严重不良反应事件2.6%
相关报导文献	<a href="#">↓ 下载文件</a> 安全性信息报道文献.pdf

### 四、创新性信息

创新程度	获得国内外多项认证：1、FDA孤儿药资格认定；2、FDA突破性疗法认证及优先审评；3、EMA孤儿药资格认定；4、国家知识产权局发明专利认证（用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的胆汁酸再循环抑制剂）；5、国家知识产权局发明专利认证（用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的胆汁酸再循环抑制剂）
创新性证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 创新性证明文件.pdf
应用创新	1、适用于儿童患者：国家药品监督管理局纳入优先审评品种名单（理由：“符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格”）2、创新性优势：脂溶性维生素（FSV）缺乏是ALGS的主要症状之一，会导致患儿的生长缺陷。氯马昔巴特的独特机制，靶向性阻断IBAT，抑制胆汁酸的重吸收的同时，未干扰胆汁在肠道内的正常生理功能，不会造成FSV缺乏加剧。

应用创新证明文件	<a href="#">↓ 下载文件</a> 应用创新证明文件.pdf
传承性（仅中成药填写）	-
传承性证明文件	-

### 五（一）、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	氯马昔巴特口服溶液降低包括死亡在内的临床事件风险，提升儿童的生命健康和生活质量：阿拉杰里综合征是罕见疾病，发病早，患者基本为儿童，中位死亡年龄仅2.3-4岁。使用本药物6年内发生包括死亡在内的肝病相关临床事件风险降低约70%，延缓患者肝脏病变进展至肝移植，减少患儿早亡。
符合“保基本”原则描述	氯马昔巴特口服溶液适应症明确，且为唯一获批用药，阿拉杰里患者人数少，动用的医保基金可控，符合目前经济发展阶段的“保基本原则”，体现对儿童和罕见弱势群体基本生存权的关爱。
弥补目录短板描述	本品弥补目录内没有阿拉杰里综合征相关的肝病治疗药物的短板。氯马昔巴特口服溶液是中国唯一一款获批用于阿拉杰里综合征患者的胆汁淤积性瘙痒的治疗药物，能强效缓解患者的瘙痒症状，改善患儿生活质量，显著降低血清胆汁酸水平。
临床管理难度描述	临床管理操作简便：阿拉杰里综合征是第二批罕见目录疾病，经办审核对象少且易操作，基因诊断明确，无临床滥用风险；本药物是葡萄味口服溶液，儿童接受程度高，门诊处方即可回家操作，每日一次用药，使用给药器取药给药精准便捷。