



氯马昔巴特口服溶液 (迈芮倍®)

北海康成 (苏州) 生物制药有限公司

目录页

1 药品基本信息	03
2 安全性	05
3 有效性	06
4 创新性	10
5 公平性	11

1 药品基本信息 (1/2)

通用名	氯马昔巴特口服溶液	
适应症	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	
注册规格	30ml: 285mg (按C ₄₀ H ₅₆ N ₃ O ₄ S 计)	
用法用量	推荐剂量为380μg/kg, 每日一次	
中国大陆首次上市时间	2023年5月29日	
全球首个上市国家/地区及时间	2021年9月29日, 美国	
目前大陆地区同通用名上市情况	无, 本品为独家	
	是否为OTC药品	否

参照药品建议

无参照药

理由如下:

- 首个且唯一获批:** 本产品是**全球唯一获批**用于阿拉杰里综合征患者胆汁淤积性瘙痒的药物。
- 新作用机制:** 医保目录内无相同机制的治疗药物, 本产品是唯一获批的回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂。

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，可导致终末期肝病和死亡¹，属于第二批罕见疾病目录疾病

- 估计发病率1/30,000-1/50,000(活产儿中)²，国内年新发患者约320人（2022年新生儿956万人³）
- 肝内胆管的异常是该疾病重要病理特征，约100%患者发生胆汁淤积⁴

严重威胁儿童的生命健康和生活质量

- 中国患者基本为儿童，18岁以下患者占98%⁵
- 死亡率11-35%，中位死亡年龄2.3-4岁（范围2个月至31岁）⁶
- 50-90%患儿生长迟缓⁷，约60%在18岁前需肝移植⁸

临床未满足的需求

过去无获批药可用，临床急需

- 没有药物获批用于ALGS相关的肝病治疗
- 临床常用药物均为超适应症治疗，无法控制疾病进展且存在一定副作用
- 42%的患儿家长认为现有治疗方案对瘙痒治疗效果不佳⁹

儿童侵入性治疗风险大、负担重

- 肝脏移植手术预后差，术后1年生存率低于80%¹⁰，移植后存活患者需终生使用免疫抑制剂

1. 中华医学会肝病学会. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69.

3. 国家统计局2022年公报 http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html

5. 中国患者组织阿拉杰里天使宝贝关爱之家/寇德罕见病关爱中心登记患者

7. Pate J, et al. BMJ Open Gastroenterol. 2019 Feb 1;6(1):e000256.

9. Sanchez P, et al. 2021 Aug 23;12:704586.

2. Leonard LD, et al. Eur J Hum Genet. 2014;22(3). (欧洲数据)

4. Kamath BM, et al. Liver Int. 2020;40(8):1812-1822

6. Kamath et al, JPGN 2018; 67: 148-156.

8. Vandriel SM., et al. Hepatology. 2023 Feb 1;77(2):512-529.

10. Emerick KM, et al. Hepatology. 1999 Mar;29(3):822-9.

1 说明书和长期综合安全分析显示，不良反应基本轻微可控，安全性及耐受性良好

- 本品整体安全性特征良好，未发现重要的已识别风险或潜在风险。2021年9月29日全球首次获批以来，全球监管机构和上市许可持有人未因安全性问题而采取任何措施。
 - ✓ 说明书中¹最常见的不良反应($\geq 5\%$)是腹泻、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。
 - ✓ 安全数据汇总分析²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**。
 - ✓ 长期疗效证据显示³，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%
- 2022年3-10月期间，5名中国患儿（中位年龄1.9岁）在海南乐城药物先行先试区接受氯马昔巴特口服溶液治疗，未发生严重不良事件的报告，**该药物对中国患者安全性良好**⁴

2 药理性抑制胆汁酸肠肝循环，避免加剧脂溶性维生素（FSV）缺乏

- 脂溶性维生素（FSV）缺乏是该疾病主要症状之一，会导致患儿的生长缺陷。氯马昔巴特的特殊机制靶向性阻断IBAT，抑制胆汁酸的重吸收，该作用机制未干扰胆汁在肠道内的正常消化功能，不会加剧FSV缺乏。

1. 氯马昔巴特说明书

3. Shneider BL, et al. Hepatol Commun. 2022 Aug;6(8):1922-1933.

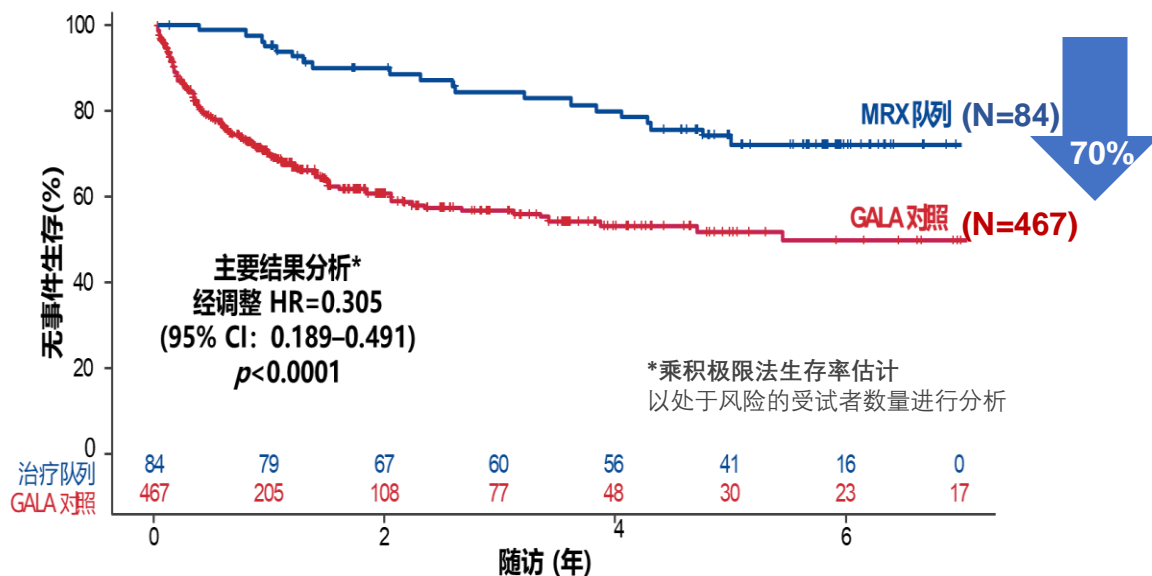
5. Venkat et al.2014.

2. Raman RK, et al. Presented at EASL 2021;

4. 张祯祯, et al., 2023年5月, 新型肠道胆汁酸转运体抑制剂应用于Alagille综合征患儿的回顾性研究

1

- 与自然病程相比，氯马昔巴特治疗的患者**6年**临床事件发生**风险降低了70%¹**
- 临床事件包括：**肝移植、外科胆汁分流手术、肝功能失代偿、死亡**



GALA
The Global ALagile Alliance Study

- GALA是全球唯一且权威的ALGS儿童和青年临床研究数据库。目前涉及来自35个国家的**超过1600名**ALGS患者
- **主要研究终点**: 氯马昔巴特队列与GALA对照组相比较, 首次发生临床事件时间 (即无事件生存情况)
- **HR=0.305, $p < 0.0001$**

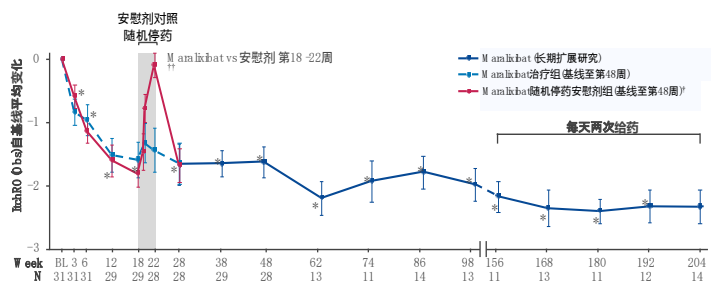
2 缓解ALGS患者瘙痒症状:

- 84%的患者在前48周瘙痒评分ItchRO(obs)产生具有临床意义的下降(≥ 1 分)¹
- 在204周研究随访中, 临床搔抓评分 (CSS) 为4分 (严重搔痒) 的患者比例从基线的51.6%下降到0

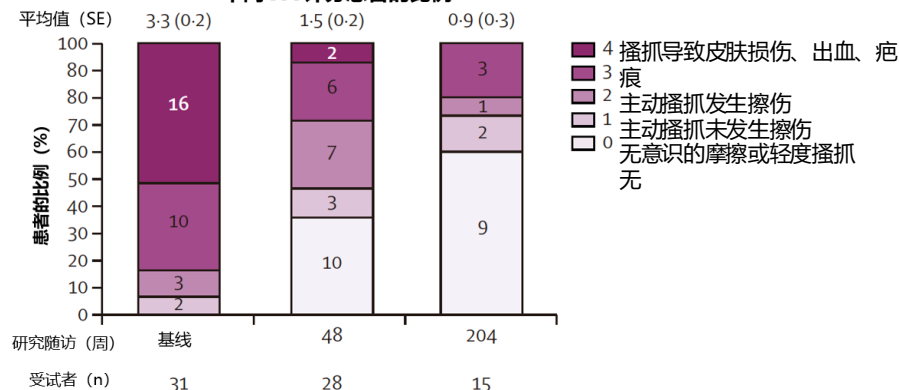
多维度生活质量量表显示:

- 约50%受试者的评分改善 ≥ 10 分, 睡眠方面的改善尤为显著, 帮助患儿生长获益, 同时也提高了患儿家长的生活质量²

MRX治疗对ALGS患者瘙痒ItchRO(Obs)评分的影响



不同CSS评分患者的比例



睡眠相关项目改善

HRQoL 项目	睡眠困难	感到疲倦	嗜睡	夜间入睡困难	醒来后感到疲倦	经常打盹
从基线到第48周的变化 (应答者 vs. 非应答者)	45.4	40.1	55.2	52.9	72.4	40.4
p-value	0.001	0.03	0.014	0.003	<0.001	0.02

ItchRO(obs) 瘙痒 (照护者) 评分; HRQoL, Health-Related Quality of Life, 健康相关生活质量

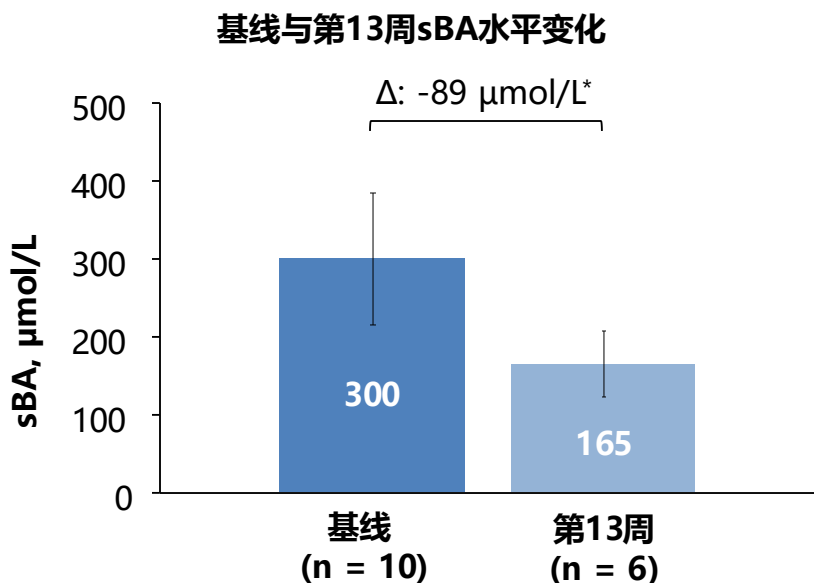
1. Gonzales E, et al. Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

2. Shneider BL, et al. Hepatol Commun. 2022 Aug;6(8):1922-1933.

3

数据显示MRX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**

- 在ALGS队列中观察到sBA显著降低
- 对于<1岁的ALGS患者，MRX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MRX相关的严重TEAE



患者数, n (%)	ALGS (n=10)
发生≥1次TEAE的患者数	9 (90.0)
与Maralixibat相关的TEAE	3 (30.0)
≥3级的TEAE	5 (50.0)
与Maralixibat相关的≥3级的TEAE	0
严重TEAE	4 (40.0)
与Maralixibat相关的严重TEAE	0
导致Maralixibat停药的TEAE	0
导致死亡的TEAE	0

在开放标签II期 RISE (Maralixibat婴儿安全评估) 研究中评估MRX对ALGS或PFIC<1岁婴儿的安全性和耐受性

指南共识明确提及且一致认可氯马昔巴特口服溶液用于ALGS患者的相关治疗



《胆汁淤积性肝病管理指南 (2021)》¹

“近期 FDA 已批准 LIRVMARI (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”

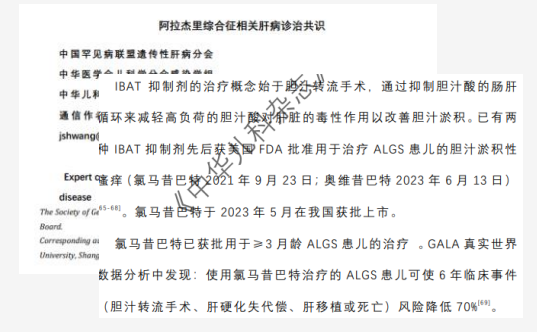
编委会: 中华医学会肝病学分会



《婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识》²

“2021年FDA批准氯马昔巴特口服溶液用于治疗1岁及以上的阿拉杰里综合征患儿的胆汁淤积性瘙痒,可显著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。”

编委会: 中华医学会儿科学分会感染学组 中华医学会儿科学分会消化学组 中华儿科杂志编辑委员会



《阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识》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之一。

编委会: 中国罕见病联盟遗传性肝病分会 中华医学会儿科学分会感染学组 中华儿科杂志编辑委员会

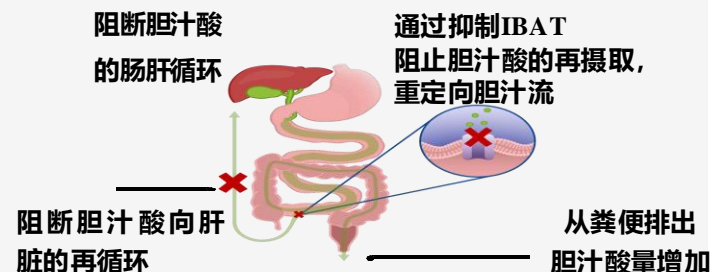
1. 陆伦根等.中华内科杂志, 2021, 60(12):1075-1087.
2. 婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识. 中华儿科杂志, 2022, 60(10):990-997.
3. 阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识.中华儿科杂志, 2024 (即将发表)

资格认定

- FDA孤儿药资格认定
- FDA突破性疗法认证及优先审评
- EMA孤儿药资格认定
- 国家药品监督管理局纳入优先审评品种名单（“符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格”）
- 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）

机制创新

- **第一且唯一**填补ALGS临床用药空白的药物，**唯一一种回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂**
 - ✓ **疗效显著**：靶向抑制胆汁酸转运体来阻断胆汁酸的肠肝循环，缓解肝内胆汁淤积负担
 - ✓ **安全性优势**：靶向性抑制胆汁酸转运体为特异性抑制胆汁酸的重吸收，未对胆汁中其它成分造成影响。**不易引发便秘、腹痛等相关症状，避免加剧ALGS患者脂溶性维生素吸收不良而导致的对患儿生长的影响**^{1,2}



1. Mirum Pharmaceuticals, Inc. LIVMARLI™ (maralixibat) Prescribing Information. 2021.

2. FDA, United States Food and Drug Administration; IBAT(i), ileal bile acid transporter (inhibitor).

罕见病用药，儿童患者 获益巨大

- 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。

补充医保目录的短板

- 氯马昔巴特口服溶液是中国唯一获批用于阿拉杰里综合征患者的胆汁淤积性瘙痒的治疗性药物，填补了无药可用的空白。
 - ✓ 强效缓解患者的瘙痒症状，改善患儿生长发育和生活质量，显著降低血清胆汁酸水平，同时也为患者带来长期无事件生存的获益。

符合保基本原则

- 该药物适应症明确，且为唯一获批用药，患者人数少，基金可控，符合目前经济发展阶段的“保基本原则”，体现对儿童和罕见群体生命健康的关注。

临床管理操作简便

- 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。

Thanks

感谢观看