

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： 马立巴韦片，片剂

企业名称： 武田（中国）国际贸易有
限公司

申报信息

申报时间	2024-07-13 14:19:42	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)	马立巴韦片,片剂	医保药品分类与代码	XJ05AXM184A001010184503
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	化合物专利	核心专利权期限届满日1	-
核心专利类型1	化合物专利	核心专利权期限届满日1	-
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	0.2g		
上市许可持有人(授权企业)	Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.		
说明书全部适应症/功能主治	本品用于治疗造血干细胞移植或实体器官移植后巨细胞病毒(CMV)感染和/或疾病,且对一种或多种既往治疗(更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸钠)难治(伴或不伴基因型耐药)的成人患者。		
说明书用法用量	用法:本品口服给药,空腹或餐后服用。本品可以整片或者压碎后口服,也可压碎后通过鼻胃管或者口胃管给药。用量:成人患者的推荐剂量为每次0.4g(2片0.2g片剂),每日两次;推荐给药8周。		
所治疗疾病基本情况	巨细胞病毒感染是移植后常见并发症,可导致CMV病、急/慢性移植抗宿主病、机会感染、骨髓抑制等多种不良事件。其中CMV病临床上最受关注,最常见的CMV肺炎病死率高达70%。49%的异基因造血干细胞移植患者和21%的实体器官移植患者术后会发生CMV感染,经药物治疗后分别有32%和20%的患者会进展为难治性/耐药性CMV感染。据此估算我国2022年移植后难治性/耐药性CMV成人患者数约2000余人。		
中国大陆首次上市时间	2023-12	注册号/批准文号	国药准字HJ20230146
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	2021-11
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	①医保目录内外均无同适应症同作用机制药物。马立巴韦是全球首个且唯一用于治疗成人移植后难治/耐药CMV的药物,填补临床空白;获得中国CSCO指南CMV耐药治疗唯一推荐。马立巴韦同时获得中美突破性治疗品种认定,应用全新靶点-全球首个且唯一靶向抑制CMV pUL97蛋白激酶及其天然底物的抗病毒制剂;其独有的三重作用机制发挥强效抗病毒活性作用。②难治性/耐药性CMV感染长期无药可用,临床只能超说明书使用上市超过20年的药物(更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠)进行经验性治疗,效果极其有限且毒副作用严重:(缙)更昔洛韦大幅增加骨髓抑制风险,膦甲酸钠大幅增加肾毒性风险,常导致停药无法继续治疗,显著影响移植成功率。马立巴韦治疗相关的骨髓抑制停药率和肾毒性停药率均为0,实现病毒清除率提高2-3倍,大幅降低移植后患者发生难治/耐药CMV感染/疾病后的死亡率。马立巴韦疗效显著,安全性突出,且为口服,显著提高移植后患者生存率,具有突破性临床价值。③2021年获批用于异基因造血干细胞		

移植后CMV感染的来特莫韦，仅为预防用药，不可用于难治/耐药CMV的治疗。马立巴韦是唯一获批治疗难治性/耐药性CMV感染/疾病的药物

企业承诺书

↓ 下载文件 TCIT企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件 1-2-马立巴韦最新版法定说明书.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

↓ 下载文件 1-3-马立巴韦进口药品注册证.pdf

申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）

↓ 下载文件 1-4-1-马立巴韦片申报幻灯-含费用信息.pdf

申报药品摘要幻灯片（不含经济性/价格费用信息）将要同其他信息一同向社会公示

↓ 下载文件 1-4-2-马立巴韦片申报幻灯-不含费用信息.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0.8m²。
② 成人：18周岁及以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

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)
无合适参照药物	-	-	-	-	-	-	-

参照药品选择理由：医保目录内无同适应症同作用机制药物；其主要用于难治耐药患者，该领域无标准疗法，存在临床空白；其为CSCO指南针对CMV耐药治疗的唯一推荐用药；并被中美两国认定为突破性品种，无可直接比较药品。

其他情况请说明：-

二、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	研究者分配的治疗：传统方案（更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦）剂量调整、药物联用或者换药
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	马立巴韦治疗移植后难治性（伴/不伴耐药）CMV感染患者8周后，CMV病毒血症清除率可达55.7%，是研究者分配的治疗（23.9%）的2倍，显著优于对照组（ $p < 0.001$ ）。针对基因型耐药患者，马立巴韦病毒血症清除率是研究者分配的治疗的3倍以上（62.8% vs. 20.3%）。
试验数据结果证明文件（外文资料）	↓ 下载文件 2-1-马立巴韦片三期临床试验.pdf

料须同时提供原文及中文翻译文件)	
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	针对三期临床试验中马立巴韦组的109例移植后难治性(伴/不伴耐药)CMV感染移植受者随访至52周,其中造血干细胞移植后患者总体死亡率为34.1%(传统方案:83%),实体器官移植后患者总体死亡率为4.4%(传统方案:40%);接受马立巴韦治疗的患者死亡率均低于接受传统方案治疗的相似人群报告死亡率。
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 2-2-马立巴韦组12个月长期结局.pdf
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	研究者分配的治疗:传统方案(更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦)剂量调整、药物联用或者换药
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	马立巴韦治疗移植后难治性(伴/不伴耐药)CMV感染患者8周后,CMV病毒血症清除率可达55.7%,是研究者分配的治疗(23.9%)的2倍,显著优于对照组($p < 0.001$)。针对基因型耐药患者,马立巴韦病毒血症清除率是研究者分配的治疗的3倍以上(62.8% vs. 20.3%)。
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 2-1-马立巴韦片三期临床试验.pdf
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	针对三期临床试验中马立巴韦组的109例移植后难治性(伴/不伴耐药)CMV感染移植受者随访至52周,其中造血干细胞移植后患者总体死亡率为34.1%(传统方案:83%),实体器官移植后患者总体死亡率为4.4%(传统方案:40%);接受马立巴韦治疗的患者死亡率均低于接受传统方案治疗的相似人群报告死亡率。
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 2-2-马立巴韦组12个月长期结局.pdf

中国医疗保障
CHINA HEALTHCARE SECURITY

临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国CSCO造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南(2023):针对于CMV耐药,马立巴韦是指南中唯一推荐药物。“最新的一项马立巴韦治疗难治性CMV感染的3期RCT研究显示:马立巴韦治疗组的CMV转阴率明显优于研究者指定的治疗组(IAT),且副作用较IAT组明显降低,由于马立巴韦尚未在中国上市,推荐级别为2A类。”
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)	↓ 下载文件 2-3-中国CSCO造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南-2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国移植和细胞治疗协会造血细胞移植后耐药或难治性感染的巨细胞病毒治疗和管理(2021):“对于UL54突变且对更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦耐药的患者,考虑通过参与临床试验来使用替代药物,例如来氟米特或马立巴韦;对于未知耐药突变的难治性CMV,可参与马立巴韦的临床研究。”

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）	↓ 下载文件 2-4-美国移植和细胞治疗协会造血细胞移植后耐药或难治性感染的巨细胞病毒治疗和管理.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	美国实体器官移植巨细胞病毒管理国际共识指南（第三版）（2018）：马立巴韦是一种口服药物，可抑制CMV UL97，并在抑制病毒成熟和逃逸方面发挥作用。它也具有良好的安全性，没有表明其导致骨髓抑制或肾毒性的迹象。
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）	↓ 下载文件 2-5-美国实体器官移植巨细胞病毒管理国际共识指南-第三版.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国CSCO造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南（2023）：针对于CMV耐药，马立巴韦是指南中唯一推荐药物。“最新的一项马立巴韦治疗难治性CMV感染的3期RCT研究显示：马立巴韦治疗组的CMV转阴率明显优于研究者指定的治疗组（IAT），且副作用较IAT组明显降低，由于马立巴韦尚未在中国上市，推荐级别为2A类。”
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）	↓ 下载文件 2-3-中国CSCO造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南-2023.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国移植和细胞治疗协会造血细胞移植后耐药或难治性感染的巨细胞病毒治疗和管理（2021）：“对于UL54突变且对更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦耐药的患者，考虑通过参与临床试验来使用替代药物，例如来氟米特或马立巴韦；对于未知耐药突变的难治性CMV，可参与马立巴韦的临床研究。”
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）	↓ 下载文件 2-4-美国移植和细胞治疗协会造血细胞移植后耐药或难治性感染的巨细胞病毒治疗和管理.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况3	美国实体器官移植巨细胞病毒管理国际共识指南（第三版）（2018）：马立巴韦是一种口服药物，可抑制CMV UL97，并在抑制病毒成熟和逃逸方面发挥作用。它也具有良好的安全性，没有表明其导致骨髓抑制或肾毒性的迹象。
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）	↓ 下载文件 2-5-美国实体器官移植巨细胞病毒管理国际共识指南-第三版.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	尚未发布
《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	尚未发布
《技术审评报告》原文（可节选）	-

三、安全性信息

药品说明书载载的安全性信息	不良反应：在临床研究中，常见药物不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、疲劳和味觉异常。味觉异常很少导致马立巴韦片停药（1%）；禁忌：对马立巴韦或本品中任何非活性成分过敏的患者禁用；注意事项：与更昔洛韦和缙更昔洛韦合并用药时抗病毒活性降低的风险、治疗期间由于耐药发生的病毒学失败和治疗后病毒学复发、药物相互作用导致不良反应
---------------	--

	或病毒学应答丧失的风险；药物相互作用：与更昔洛韦或缙更昔洛韦合并用药时抗病毒活性降低；不建议本品与CYP3A4强效诱导剂合并用药；本品与CYP3A、P-gp和BCRP的敏感底物类药物合并用药可能导致这些底物的血浆浓度出现有临床意义的升高。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	马立巴韦自首次上市后，已在多国获批（美国、加拿大、欧洲等），各国家或药监部门均未发布过任何安全性警告、黑框警告和撤市信息；基于上市前和上市后累积的临床和安全性信息，在已批准的适应症中，马立巴韦的总体效益-风险状况良好。
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	①靶点创新：全球首个且唯一靶向并抑制UL97蛋白激酶的抗病毒制剂，安全性更优，可降低骨髓抑制等不良事件发生率；②机制创新：作用于病毒DNA复制、衣壳化和核逃逸三个环节，多重机制强效降低病毒复制，对传统疗法耐药的CMV仍有活性；③代谢途径创新：目前唯一通过肝代谢的CMV治疗药物，可减少对肾脏的损害，降低肾损伤等不良事件；④已获中美两国突破性认定，并获得美国First-in-class创新药物认定。
创新性证明文件	↓ 下载文件 4-1-马立巴韦片创新程度说明.pdf
应用创新	①马立巴韦片为口服治疗方案，针对轻中度肝功能损伤及轻中重度肾功能损伤等多种特殊人群使用无需剂量调整；治疗相关的骨髓抑制及肾毒性罕见，无需对移植术后生化指标频繁监测；可整体提升临床适用性、使用便利性及治疗依从性，降低临床管理难度；②马立巴韦的使用可降低住院率（降低34.8%），缩短住院时间（缩短53.8%），降低患者相关医疗支出以及临床管理成本。
应用创新证明文件	↓ 下载文件 4-2-马立巴韦片应用创新说明.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	移植后难治性/耐药性CMV感染患者疾病负担沉重，存在移植失败乃至死亡的风险（CMV肺炎病死率高达70%），住院时间长；马立巴韦可帮助改善移植患者术后结局，降低移植失败率和死亡风险，降低移植后患者临床管理挑战。
符合“保基本”原则描述	①难治性/耐药性CMV患者死亡率极高，马立巴韦可有效提高CMV病毒血症清除率，挽救更多移植患者生命；②马立巴韦可以降低患者的住院率及住院时间，为患者及医保节约相关费用；③2022年预计中国移植后难治性/耐药性CMV成人患者约有2000余人，人群极其有限，对医保基金影响安全可控。
弥补目录短板描述	马立巴韦是目前首个且唯一获批用于治疗成人移植后难治性/耐药性巨细胞病毒感染/疾病的药物，全新作用机制及靶点，疗效、安全性获益明确，填补临床和医保目录此领域空白。
临床管理难度描述	①马立巴韦适应症明确，用于传统抗病毒药物治疗后病毒载量仍维持原来水平甚至升高的患者，用药指征明确，无药物滥用风险；②减少移植患者术后严重并发症（如CMV终末器官疾病）的发生，降低移植患者临床管理难度；③马立巴韦可口服给药，可减少患者住院频次，降低医护人员输注操作和管理难度。