



# 马立巴韦片（抑泰之®）

武田（中国）国际贸易有限公司

美国 “**First in class**”  
创新药物认定

同时获得中美两国  
“**突破性治疗品种**” 认定

欧美国家**孤儿药资**  
**格**认定

# 目录

## 1. 基本信息

全球**首个且唯一**获批移植后**难治性/耐药性**巨细胞病毒感染/疾病适应症的药物

## 2. 安全性

治疗相关**骨髓抑制**和**肾毒性风险低**，整体安全性良好

## 3. 有效性

**病毒清除率翻倍**，降低移植后患者**死亡率**，**CSCO指南唯一推荐用药**

## 4. 创新性

**全新靶点**，**三重作用机制**，抑制病毒活性，中美**突破性治疗品种**认定

## 5. 公平性

**填补临床及医保目录空白**，改善患者无药可用的困境

# 马立巴韦是全球**首个且唯一**获批用于治疗难治性/耐药性巨细胞病毒（CMV）感染/疾病的治疗药物，填补临床用药空白

## 马立巴韦片基本信息<sup>1</sup>

通用名	马立巴韦片		
注册规格	0.2g		
适应症	用于治疗造血干细胞移植（HSCT）或实体器官移植（SOT）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） <b>难治</b> （伴或不伴基因型耐药）的成人患者		
用法用量	口服给药；推荐剂量为每次0.4g（2片0.2g片剂），每日两次； <b>推荐给药8周</b> 。		
中国获批时间	2023年12月19日	独家品种	是
全球首次上市时间及国家/地区	美国，2021年11月	同通用名药品	无
药品注册分类	化学药品5.1类	是否为OTC药物	否



## 建议**无**参照药品

**无**同适应症药物

**唯一获批**<sup>#</sup>用于治疗移植后**难治性/耐药性**CMV感染/疾病的治疗药物

**无**同作用机制药物

**唯一靶向**<sup>#</sup>并抑制CMV pUL97蛋白激酶并通过**三重作用机制**抑制病毒复制的抗病毒制剂

临床**无**标准疗法

本品用于传统药物治疗之后的难治患者，**存在临床治疗空白**

**突破性**治疗品种

获得中美两国**突破性治疗品种**认定

指南**唯一**推荐

CMV耐药患者**CSCO指南唯一推荐用药**<sup>2</sup>

# CMV感染是移植术后常见并发症，其中CMV肺炎死亡率高达70%，难治性/耐药性CMV感染患者死亡风险更高

## CMV感染可导致患者死亡，严重威胁移植患者生存

- **死亡风险**：CMV感染可累及肺部、胃肠道、神经系统等，其中最常见CMV肺炎病死率高达**70%**<sup>1</sup>
- **排斥反应**：增加移植物抗宿主病（GVHD）或移植物丢失（graft loss）风险**2-9倍**<sup>2</sup>
- **机会感染**：增加细菌、真菌等病原体机会性感染风险**2-5倍**<sup>3</sup>
- **经济负担**：额外延长患者住院时间长达**48天**<sup>4</sup>，增加再入院率，增加患者直接经济负担**1.7倍**<sup>5</sup>

## 难治性/耐药性CMV感染/疾病的死亡率更高

- 相比于非难治患者，难治性CMV感染患者：



✓ **非复发死亡率、CMV相关死亡率、全因死亡率显著更高**<sup>7,8</sup>



✓ **CMV终末器官疾病风险显著更高**<sup>9</sup>



✓ **显著增加患者再入院和医疗资源利用**<sup>9</sup>

**难治性CMV感染**<sup>6</sup>是指患者接受合理的抗病毒治疗2周后，CMV病毒载量上升、维持不变或下降  $< 1\log_{10}$



**移植后难治性/耐药性CMV感染患者病情危重且人群较为罕见，据估算每年仅约2000余人**

# 目前缺乏针对难治性/耐药性CMV感染/疾病的标准治疗方案，传统超说明书用药存在严重毒副作用，患者存在巨大未满足需求

传统药物均为**预防用药**；马立巴韦为当前唯一获批**治疗**难治性/耐药性CMV感染/疾病的药物

药品 <sup>1-4</sup>	移植后相关适应症	难治性/耐药性CMV
<b>更昔洛韦</b> (1996年上市, 医保报销)	预防SOT后CMV感染	
<b>膦甲酸钠</b> (1998年上市, 医保报销)	无	
<b>缙更昔洛韦</b> (2005年上市, 自费药品)	预防SOT后CMV感染	
<b>来特莫韦</b> (2022年谈判药物)	预防HSCT后CMV感染/疾病	
<b>马立巴韦<sup>5</sup></b> (2023年上市, 自费药品)	HSCT/SOT后 <b>难治性/耐药性</b> CMV感染/疾病	

传统药物**超说明书用药**存在严重**骨髓抑制**和**肾毒性**等毒副作用，且交叉**耐药风险高**

- **骨髓抑制**和**肾毒性**是两类临床比较关注的移植后患者用药安全性问题，其中：
  -  缙更昔洛韦/更昔洛韦**中性粒细胞减少**发生率**33%**，**血小板减少**发生率**39%**<sup>6</sup>，可导致造血干细胞移植后延迟植入风险及感染风险增加
  -  膦甲酸钠治疗期间高达**51.2%**的患者发生肾功能损伤<sup>7</sup>
- **交叉耐药**：传统药物均为CMV DNA聚合酶抑制剂，机制相似，部分耐药位点相同，因此易出现交叉耐药



## 2023 综述<sup>8</sup> (IF=13.31)

Narrative review

Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium

Fareed Khawaja<sup>1</sup>, Amy Spallone<sup>1</sup>, Camille N. Kotton<sup>2</sup>, Roy F. Chemaly<sup>1,\*</sup>

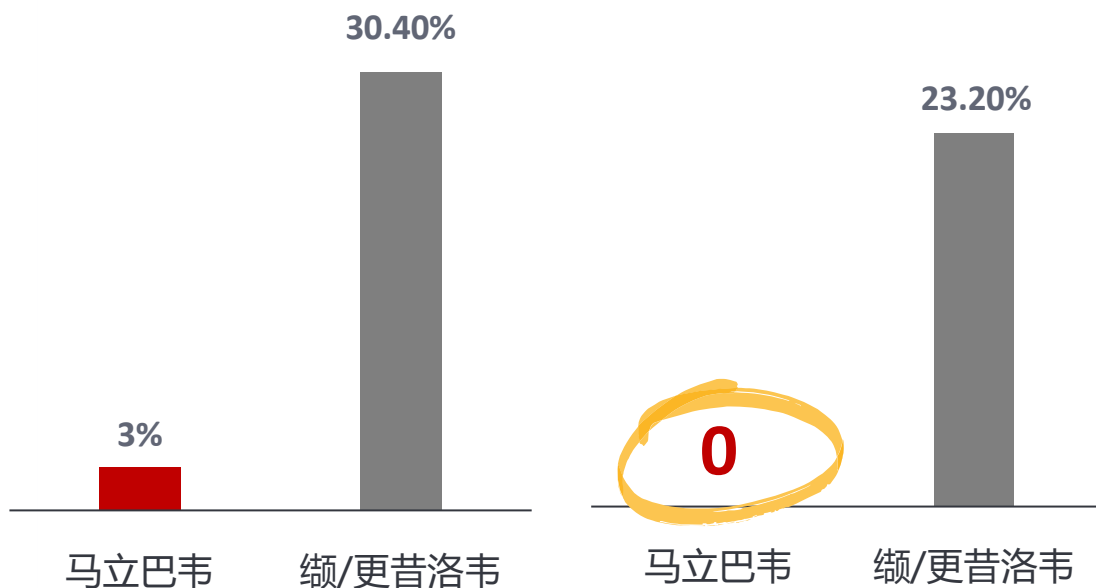
“ 尽管在移植受者中CMV的预防和治疗方面取得了进展，但**难治性/耐药性CMV感染**往往难以控制，因为**抗病毒药物方案有限**，而且往往伴有**严重的副作用** ”

# 马立巴韦治疗相关的骨髓抑制与肾毒性罕有发生，因不良反应导致的停药率低，总体安全性良好

----- 三期临床试验数据<sup>1</sup> -----

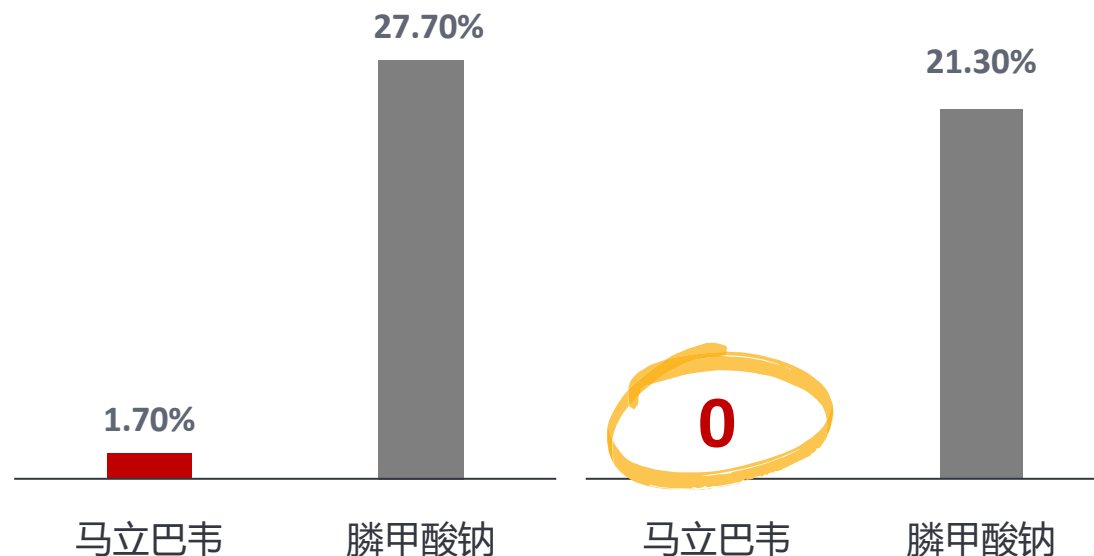
马立巴韦治疗相关的骨髓抑制发生率**不到缬/更昔洛韦1/10**

治疗相关的骨髓抑制<sup>a</sup>发生率      治疗相关的骨髓抑制停药率



马立巴韦治疗相关的肾毒性发生率**不到磷甲酸钠的1/16**

治疗相关的肾毒性<sup>b</sup>发生率      治疗相关的肾毒性停药率



<sup>a</sup>骨髓抑制包括贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和血小板减少症

<sup>b</sup>肾毒性包括急性肾损伤、肾功能损害、中毒性肾病和肾衰竭

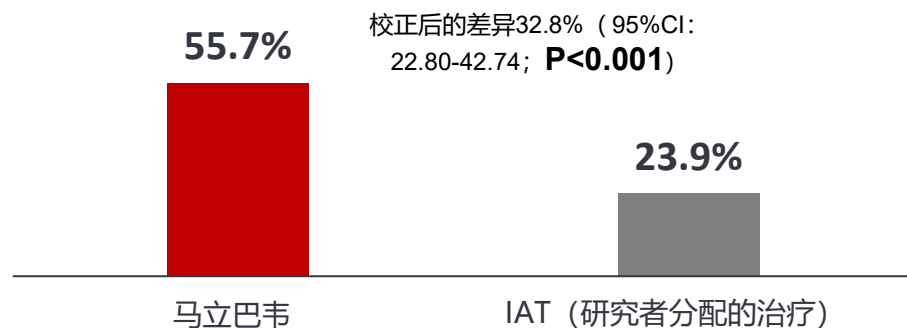
# 马立巴韦可实现病毒清除率翻倍，并可降低移植后患者死亡率

马立巴韦**病毒清除率翻倍**，耐药患者中高达**3倍以上**

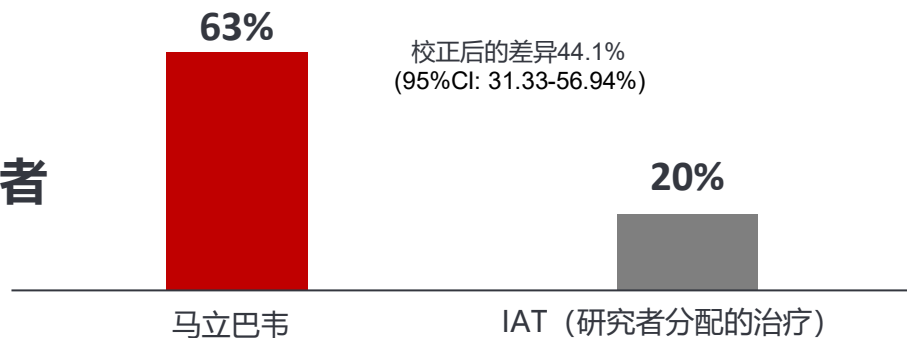
马立巴韦组12个月**死亡率低于既往报道<sup>#</sup>**

III期临床主要终点<sup>1</sup>：CMV病毒血症清除的患者比例 (第8周)

## ▶ 全样本分析



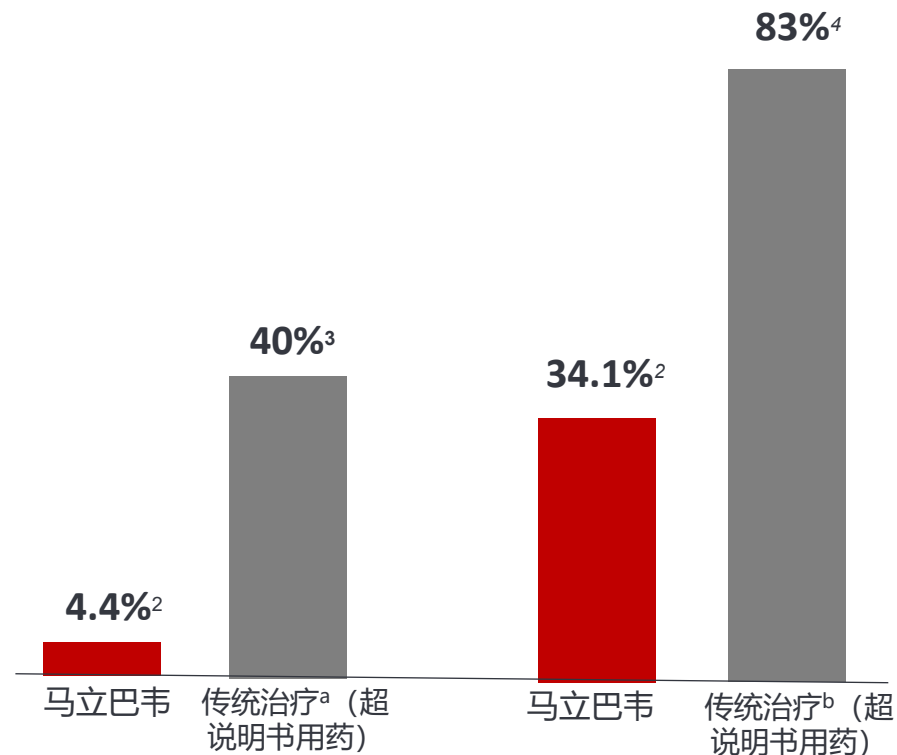
## ▶ 基因型耐药患者



- IAT (研究者分配的治疗)：即研究者根据具体情况按照最佳临床实践酌情决定，包括传统超说明书用药方案（更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦）剂量调整、药物联用或者换药；
- 三期临床试验中，IAT组有**18.8%的受试者进入了使用马立巴韦的挽救治疗组**

SOT

HSCT



<sup>#</sup> 非直接比较

<sup>a</sup> 西多福韦治疗难治性/耐药性CMV感染/疾病患者

<sup>b</sup> 膦甲酸钠治疗更昔洛韦耐药或难治性的CMV感染/疾病患者

# 马立巴韦为CSCO指南针对CMV耐药患者唯一推荐用药，并获国际指南一致推荐



## CSCO指南唯一推荐#用药

《中国CSCO造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南（2023）》

推荐马立巴韦用于CMV耐药\*患者的治疗<sup>1</sup>

\***CMV耐药**：包括基因突变所致的耐药和缺乏基因突变的临床耐药，定义为**难治性CMV感染、临床诊断难治性CMV感染、难治性CMV终末器官疾病、临床诊断难治性CMV终末器官疾病、抗病毒药物耐药（与马立巴韦获批适应症一致）**

#截止2024年6月



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）<sup>2</sup>



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）<sup>3</sup>



# 马立巴韦是唯一靶向并抑制CMV pUL97蛋白激酶及其天然底物的抗病毒制剂，通过三重作用机制发挥抗病毒活性，获得First-in-class 和突破性治疗品种认定

**新靶点**

唯一靶向并抑制CMV pUL97蛋白激酶的药物，安全性更优 (传统药物均作用CMV DNA聚合酶, 可影响正常细胞导致骨髓抑制等多种不良反应)

**新机制**

三重作用机制发挥强效抗病毒活性作用 (传统药物仅抑制病毒DNA合成)

**新代谢途径**

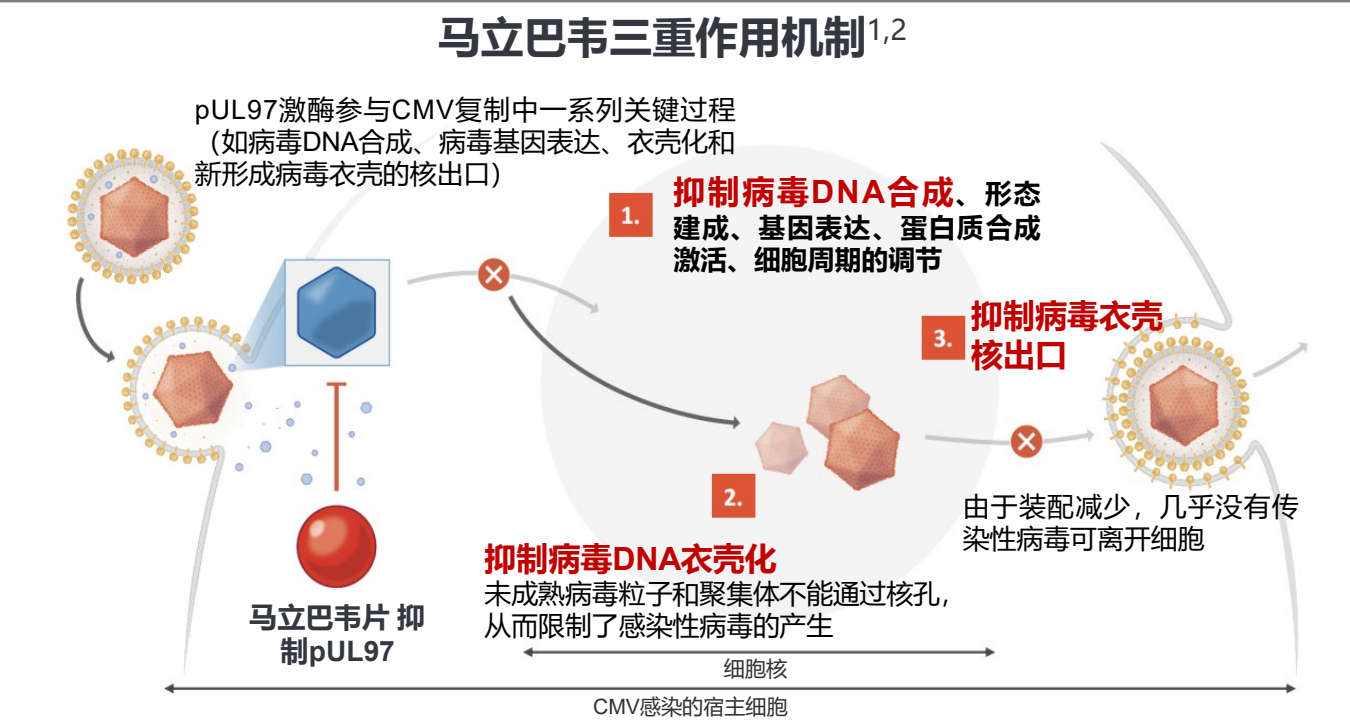
目前唯一通过肝代谢的CMV治疗药物，可减少对于肾脏的损害 (传统药物均通过肾代谢)



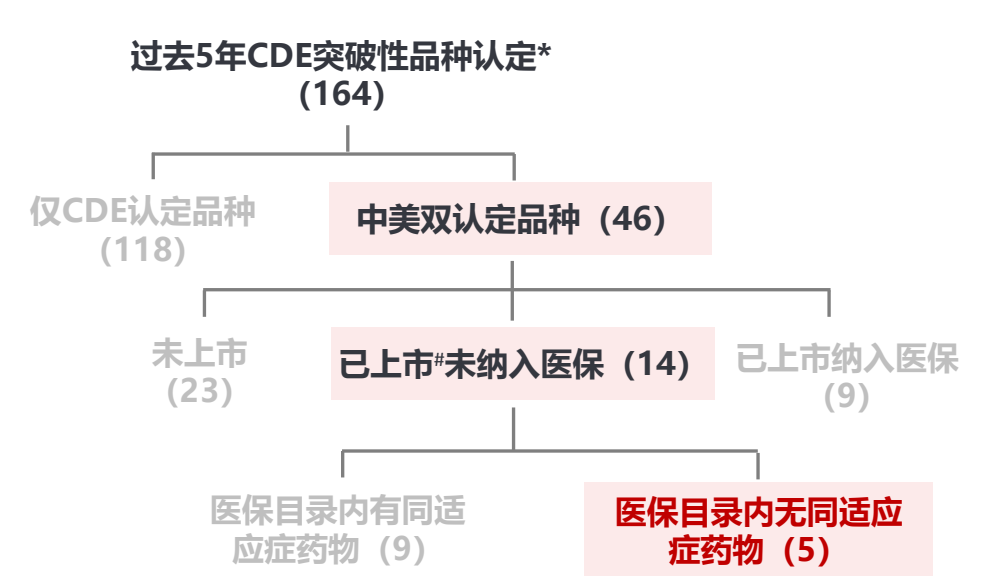
获得我国CDE **突破性治疗品种** 认定



获得美国FDA**突破性疗法**, First-in-class, 孤儿药认定



仅有5款已上市、医保内无同适应症且获得双突破认定的创新药物未纳入医保，仅占CDE突破性治疗品种的**3.0%**



\*2020年8月5日至2024年6月30日被中国CDE认定为突破性治疗品种个数,同一药物不同适应症认证按照一个品种计算; #指在中国上市

唯一描述均以药监部门审批为准，截至2024年06月

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19(4):215-229; 2. 王少华,王凌霄. 临床药物治疗杂志,2021,19(7):7-10.

# 马立巴韦可填补临床空白，弥补医保目录短板

## 弥补医保目录短板

- 马立巴韦为目前首个且唯一获批#的针对移植后难治性/耐药性CMV感染/疾病的治疗药物，全新作用机制及靶点，疗效、安全性获益明确，**填补临床和医保药品目录该治疗领域空白**

## 降低临床管理难度

- 马立巴韦适应症明确，**用药指征明确，无药物滥用风险**
- 马立巴韦疗效卓越，安全性良好，可减少移植患者术后严重并发症（如CMV肺炎）和死亡事件的发生，**降低移植患者临床管理难度**
- 口服给药**，减少住院和输注治疗，降低临床用药管理难度

## 促进公共健康

- 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，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难度

## 符合“保基本”原则

- 难治性/耐药性CMV患者死亡率极高，马立巴韦可提高CMV病毒清除率，挽救更多移植患者生命
- 2022年预计移植后难治/耐药成人患者仅约2000余人，**人群极其有限，医保基金影响可控**；并可降低患者的住院率及住院时间，节约医疗费用

# 建议马立巴韦无参照药品，医保价值评级为突破性

马立巴韦靶点和机制突破创新，疾病治疗实现从无到有的突破，且疗效安全性突出，为疾病负担沉重的移植后难治性/耐药性CMV感染患者提供了突破性解决方案

## 疾病负担重

- 难治性/耐药性CMV感染/疾病危及患者生命，CMV肺炎病死率高达70%，患者病情危重且无有效方案，临床管理存在极大挑战

## 治疗“从无到有”

- 马立巴韦是目前唯一#获批难治性/耐药性CMV感染/疾病适应症的治疗药物，使得患者从“无药可用”变成“有药可用”，填补了该领域的临床治疗空白

## 疗效安全性突出

- 马立巴韦可实现病毒清除率**翻倍**，对于传统超说明书治疗耐药的患者依然有效
- 马立巴韦可**降低移植后患者死亡风险**，提高患者长期生存
- 马立巴韦安全性良好，治疗相关骨髓抑制和肾毒性发生率**不到传统超说明书药物的1/10**

## 靶点和作用机制突破

- **唯一#靶向**并抑制CMV pUL97蛋白激酶的治疗药物，并通过三重作用机制发挥强效抗病毒活性作用

## 中美突破性治疗品种认定

- 马立巴韦用于治疗严重危及生命且缺乏有效治疗手段的疾病，同时获得**中美两国突破性认定**