

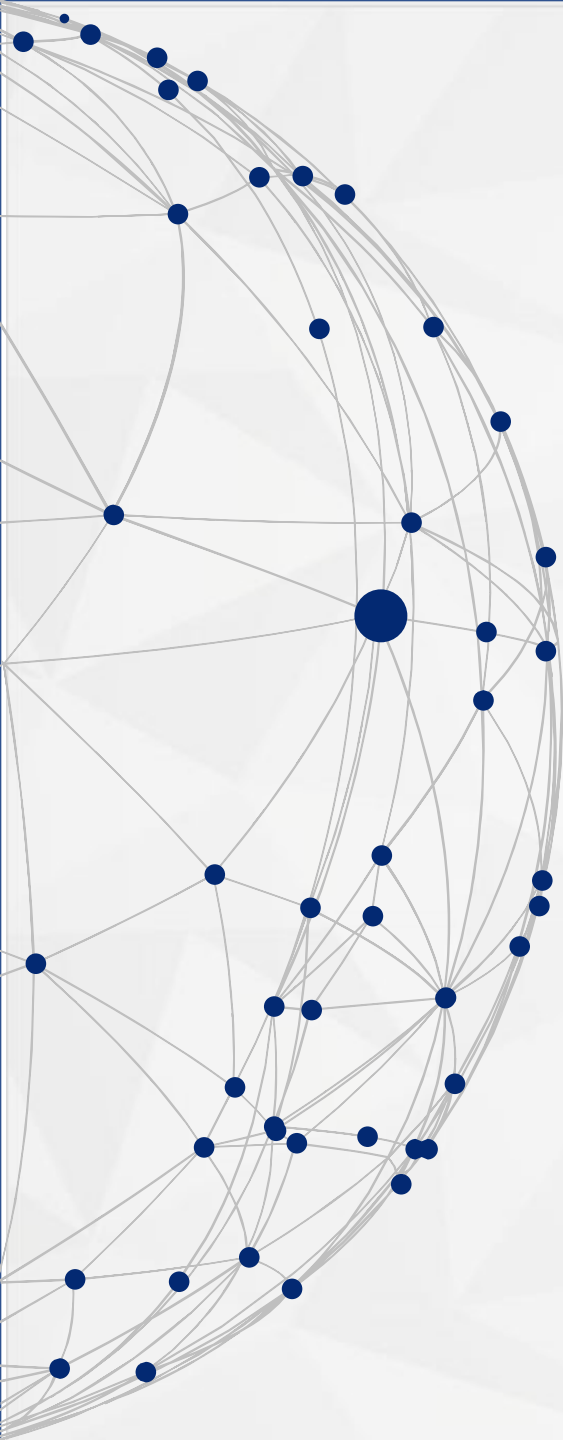
被纳入《**第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单**》并通过**优先审评审批**获批

口服用苯丁酸甘油酯（**瑞维安[®]**）

——覆盖6种尿素循环障碍（UCDs）亚型的新一代氮清除剂



申报企业：**浙江医学科技开发有限公司**



目录

CONTENTS



药品基本信息



安全性



有效性



创新性



公平性



苯丁酸甘油酯是目前唯一覆盖6种尿素循环障碍（UCDs）亚型的新一代氮清除剂，其中四种亚型纳入《第一批罕见病目录》；被纳入《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》并通过优先审评获批

- 通用名称：口服用苯丁酸甘油酯
- 商品名：瑞维安®
- 规格：25mL
- 是否为OTC药品：否
- 药品注册分类：化学药品5.1类
- 适应症：适用于不能通过限制蛋白质的摄入和/或单纯补充氨基酸控制的尿素循环障碍（UCDs）患者的长期治疗，包括：
 - 氨甲酰磷酸合成酶I缺乏*
 - 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏（罕见病目录85号）
 - 瓜氨酸血症1型（罕见病目录18号）
 - 精氨酸琥珀酸尿症*
 - 精氨酸血症（罕见病目录6号）
 - HHH[高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症]综合征（罕见病目录48号）
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：无
- 参照药品建议：无参照
- 较参照药品优势：弥补国家医保药品目录空白

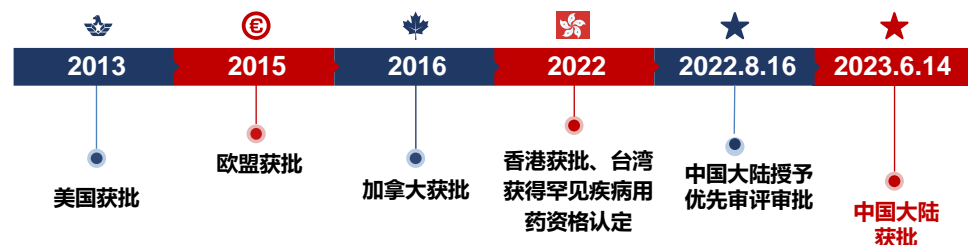
*氨甲酰磷酸合成酶I缺乏中国患病率:1/1,954,916；精氨酸琥珀酸尿症中国患病率:1/977,458¹

- 列入《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》²

药物政策与基本药物制度司				
公文				
关于第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示				
17	苯丁酸甘油酯	Glycerol Phenylbutyrate	溶液剂	1.1g/ml



- 2022年8月被国家药品监督管理局药品审批中心授予**优先审评资格**³
- 全球近10年以来问世的唯一无色无味的口服液体氮清除剂，被列入国家药品监督管理局发布的**参比制剂目录**⁴
- 32**个国家和地区已获批上市，**17**个国家获得医保准入



批准文号：国药准字HJ20230071



根据博鳌真实世界数据计算患者维持日剂量 < 根据文献系统综述计算日剂量 < 说明书推荐日剂量，
博鳌数据更能反映中国患者实际用药情况，实际起始剂量较说明书更低，与实际维持剂量相当

用法 每日总剂量平均分为3~6份，随餐服用

用量 日推荐总剂量需根据体表面积计算，范围为4.5 ml/m²/天至11.2 ml/m²/天

说明书推荐剂量

对未使用过苯丁酸盐患者的推荐起始剂量：

- 体表面积(BSA)<1.3m²的患者，**8.5ml/m²/天**
- 体表面积≥1.3m²的患者，**7ml/m²/天**

根据说明书推荐剂量建议剂量如下：

	体重 (kg)	体表面积 (m ²)	按体表面积 日剂量 (ml/m ² /天)	推荐日总剂 量(ml)
儿童	20	0.8	8.5	6.8
成人	60	1.6	7	11.2

从苯丁酸钠转换为苯丁酸甘油酯患者的起始剂量：

苯丁酸甘油酯总日剂量 (ml) = 苯丁酸钠颗粒总日剂量 (g) × 0.81

回顾既往已发表文献通过系统综述得到的按体表面积平均日剂量低于说明书剂量*

儿童 文献综述平均日剂量**8.0ml/m²/天** < **说明书**推荐8.5ml/m²/天

成人 文献综述平均日剂量6.8ml/m²/天 < **说明书**推荐7ml/m²/天

15例患儿通过“海南临床急需进口药品申报”在博鳌未来医院接受苯丁酸甘油酯治疗的真实世界数据显示：按体表面积平均日剂量低于说明书剂量

➢ 实际平均起始日剂量**7.8ml/m²/天** < **说明书推荐**8.5ml/m²/天

➢ 实际平均**起始**日剂量7.8ml/m²/天 = 实际平均**维持**日剂量7.8ml/m²/天**

*通过11篇儿童文献及4篇成人文献系统综述获得的平均日剂量

**博鳌接受苯丁酸甘油酯治疗患儿年龄范围为3月~7岁；维持剂量计算取第一次随访时间点：平均1.28月

UCDs是一组**儿童**为主体的罕见遗传代谢性疾病，以急、慢性高氨血症引起的神经和消化系统症状为主要表现，死亡率高、致残率高、症状反复且需长期管理，**少于500例**患者急需苯丁酸甘油酯长期治疗

中国大陆急需苯丁酸甘油酯长期治疗UCDs患者不足500人

中国UCDs各亚型患病率： 1/1,954,916 到 1/68,594¹

已发表的所有中国UCDs研究，**儿童患者占比：98.6%**²

183篇全球文献系统综述显示，欧美国家/地区在过去40多年氮清除剂可及，患儿生存率显著提高的情况下，儿童占比仍高达**84%**

中国UCDs患者数约7000人¹

苯丁酸甘油酯适应症6个亚型
约2550人¹

不能通过限制蛋白质的摄入
和/或单纯补充氨基酸控制
不足500人*

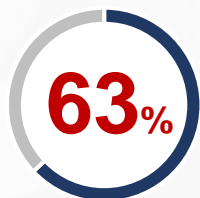


*结合中国UCDs就诊率、治疗率、治疗率现状推算

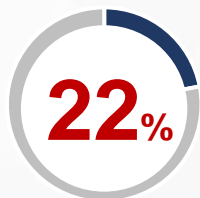
UCDs死亡率高，致残率高，给患者、家庭和社会带来极大疾病负担



上海新华医院数据：新生儿起病的鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症**死亡率** 80.0%³



一项系统综述：2000年前34%的UCDs患者存在智力障碍，2000年后精氨酸血症患者**智力障碍**仍高达63%⁴



一项日本研究：41%UCD患者发生抽搐，48%智力受损，35%脑MRI或CT异常，22%患者**脑瘫**⁵

苯丁酸甘油酯长期治疗

✓ 提高中国UCDs儿童存活率⁶⁻⁷

✓ 保障中国UCDs儿童正常生长发育、学习生活、回归社会⁸

1. 顾学范, 等. 罕见病研究. 2022;1(1):13-19.

2. 回顾2023年5月前所有中国UCDs患者文献进行系统综述所得

3. Lu D, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):340.

4. Waisbren SE, et al. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1176-1191.

5. Kido J, et al. Mol Genet Metab Rep. 2021; 7:27:100724.

6. Longo N, et al, Mol Genet Metab. 2021;132(1):19-26.

7. Kaczmarczyk A, et al. Mol Genet Metab Rep. 2022, 16;31:100857. .

8. Yeowell G, et al. J Patient Rep Outcomes. 2021;5(1):110..



苯丁酸甘油酯不良事件多为轻中度，儿童人群中安全性良好，各国家均未发布安全性黑框警告；且不良事件较苯丁酸钠少，长期使用不会导致影响儿童生长发育的支链氨基酸（BCAA）水平降低

说明书中全年龄段人群的不良事件多为轻中度且2月龄以下患儿安全性良好，被纳入适用人群¹

说明书基于全人群安全性特征总结：

苯丁酸甘油酯治疗期间最常见的不良反应（>5%）包括腹泻、胃肠气胀和头痛（各8.8%）；食欲减退（7.0%）、呕吐（6.1%）；以及疲劳、恶心和皮肤气味异常（各5.3%）

说明书关于<2月龄患儿不良反应描述¹

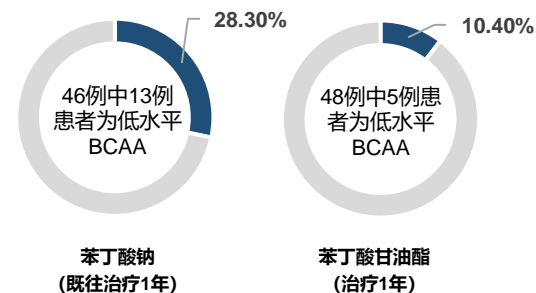
系统器官分类、首选术语	总计(N=16)
血液及淋巴系统	2 (12.5%)
贫血	1 (6.3%)
血小板增多症	1 (6.3%)
代谢及营养	1 (6.3%)
摄食量减少	1 (6.3%)
胃肠系统	3 (18.8%)
腹泻	2 (12.5%)
便秘	1 (6.3%)
肠胃气胀	1 (6.3%)
胃食管反流病	1 (6.3%)
皮肤及皮下组织	3(18.8%)
皮疹	3(18.8%)
各类检查	4 (25%)
氨基酸水平降低	1 (6.3%)
γ-谷氨酰转移酶升高	1 (6.3%)
肝酶升高	1 (6.3%)
转氨酶升高	1 (6.3%)

苯丁酸甘油酯不良事件较苯丁酸钠少²

由苯丁酸钠转换为苯丁酸甘油酯治疗一年：

- 支链氨基酸水平低的患者比例降低
- 不良事件比苯丁酸钠治疗时少

支链氨基酸水平低的患者比例



不良事件	苯丁酸钠 (n=46)	苯丁酸甘油酯 (n=48)
胃肠道疾病		
腹痛	5	
腹胀	4	
呕吐	2	
便秘	4	
口腔不适	2	
味觉异常	2	
消化不良	1	
食欲下降	1	
其他症状		
体味	1	
体重增加不佳		1
头晕	1	
头发稀疏		1
实验室指标异常 (包括血细胞数量和重要器官功能)		
高转氨酶血症	2	
总计	25	2

- 一项观察性、回顾性、多中心研究，纳入首次使用苯丁酸甘油酯的48名UCDs患者的所有随访数据，评估直接使用苯丁酸甘油酯替换其他氮清除剂短期、长期疗效和安全性以及患者用药偏好

1. 口服用苯丁酸甘油酯中国说明书

2. Martín-Hernández, E, et al. J. Clin. Med. 2022, 11, 5045.

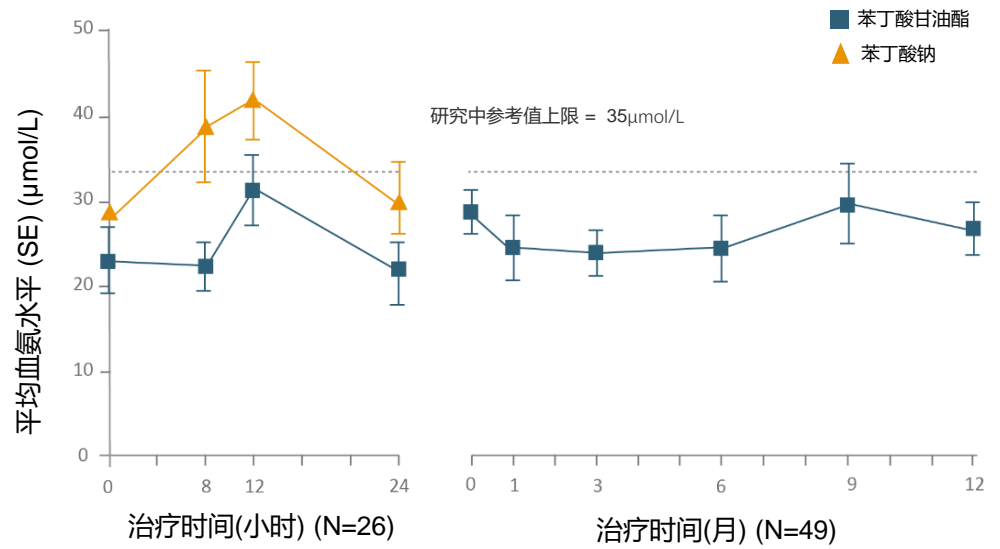


苯丁酸甘油酯在短期、长期研究中显示有效控制儿童患者血氨水平

- **2月龄至 17 岁患者：**短期研究显示苯丁酸甘油酯比苯丁酸钠在24小时血氨控制更优（24小时曲线下面积显著降低 [627 vs. 872 $\mu\text{mol/L}$; $P=0.008$]）；**长期研究显示：**在苯丁酸甘油酯治疗的**12 个月期间，平均血氨水平保持在正常范围内¹**

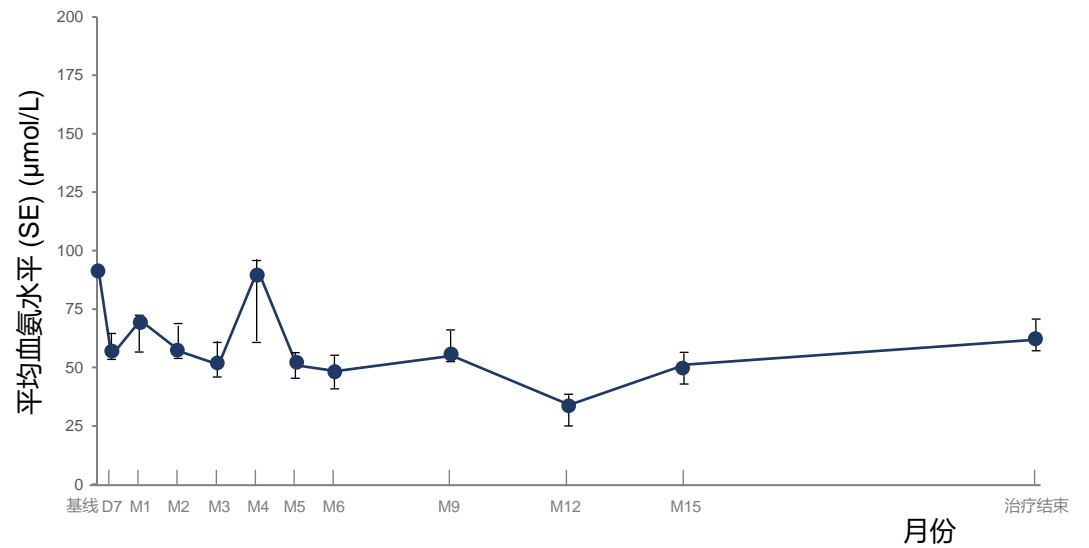
- **<2月龄患者：**在苯丁酸甘油酯的长期治疗期间，平均血氨水平处于正常范围内（治疗期间患儿血氨范围为：35-94 $\mu\text{mol/L}$ ²，新生儿正常血氨水平为 50-159 $\mu\text{mol/L}$ ³）

短期及长期血氨达标情况



- 一项对两项短期研究(24h)和三项长期研究(12个月)的汇总分析，纳入的UCDs患儿分别在短期研究中接受苯丁酸甘油酯和苯丁酸钠治疗，在长期研究中接受苯丁酸甘油酯维持治疗，通过检测患儿血氨水平、高氨危象、氨基酸水平等指标，评估苯丁酸甘油酯治疗UCDs患儿的有效性和安全性

血氨水平变化情况



- 一项长期（24个月）、单臂、开放标签研究中，纳入16例UCDs患儿，其中10名患儿从苯丁酸钠直接转换为苯丁酸甘油酯、3名患儿既往未经治疗、另外3名患儿从静脉苯甲酸钠和苯乙酸钠逐步转换为苯丁酸甘油酯，评估苯丁酸甘油酯治疗UCDs患儿的有效性及安全性

1. Berry SA, et al. Mol Genet Metab. 2014; 112(1):17-24.
 2. Longo N, et al, Mol Genet Metab. 2021; 132(1):19-26.
 3. Häberle J. Eur J Pediatr. 2011;170:21-34.

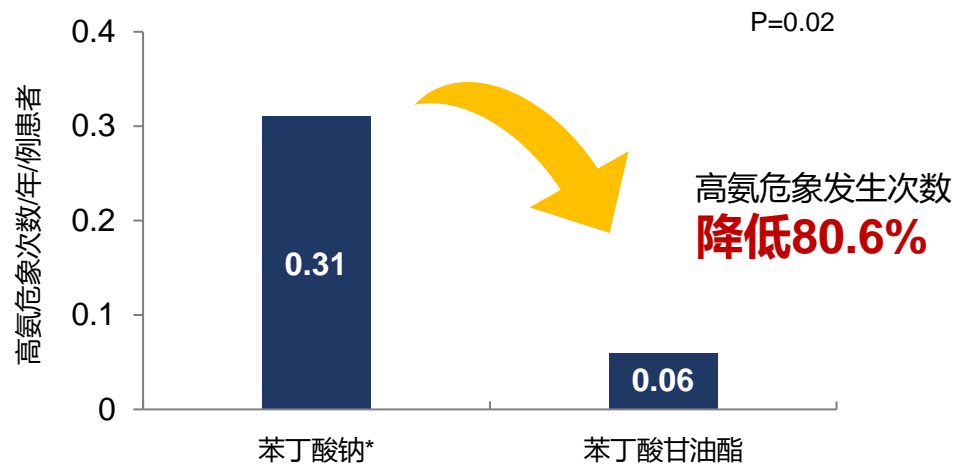


苯丁酸甘油酯能有效降低高氨危象发生次数及急诊就诊率

- 使用苯丁酸钠患者换用苯丁酸甘油酯治疗后，高氨危象人均年发生次数由既往的0.31降低为0.06；高氨危象发生次数**降低80.6%**

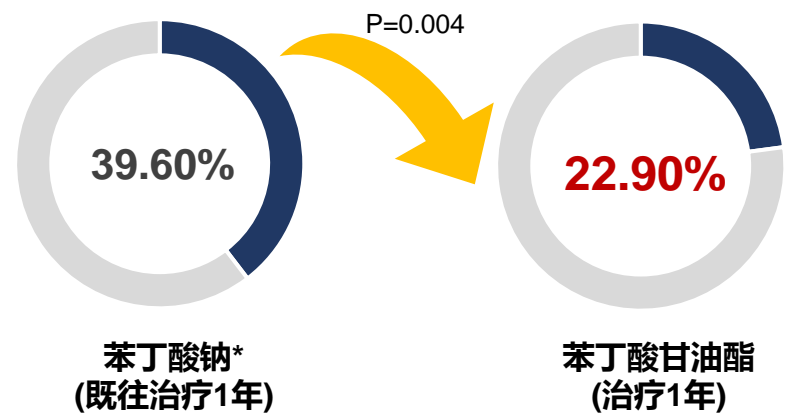
- 使用苯丁酸钠患者换用苯丁酸甘油酯治疗后，**急诊就诊患者比例由既往的39.6%降低为22.9%**

苯丁酸甘油酯治疗1年后，高氨危象发生次数显著降低



*96%患者使用苯丁酸钠，4%（2例）患者使用苯甲酸钠

苯丁酸甘油酯治疗期间，急诊就诊患者比例显著降低



*96%患者使用苯丁酸钠，4%（2例）患者使用苯甲酸钠

一项观察性、回顾性、多中心研究，纳入首次使用苯丁酸甘油酯的48名UCDs患者的所有随访数据，评估直接使用苯丁酸甘油酯替换其他氮清除剂短期、长期疗效和安全性以及患者用药偏好



国内外指南共识推荐

氮清除剂是儿童及成人UCDs患者长期治疗的基石

2020

苯丁酸甘油酯作为新型药物在临床试验中表现出比苯丁酸钠更好的稳定代谢作用

《鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症诊治专家共识》²:



2022

苯甲酸钠、苯丁酸钠因口感较差可能影响治疗依从性，无色无味的苯丁酸甘油酯可解决此问题，平稳控制代谢

《中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南》⁴:



2019

欧洲遗传代谢性疾病专家组制定的《尿素循环障碍的诊断和管理指南》¹:

- 苯丁酸甘油酯的使用能避免钠盐的摄入，并且是一种无味道的液体
- 苯丁酸甘油酯表现出良好的代谢控制，且可能比苯丁酸钠盐表现出更有利的药代动力学结果，这种新的药物制剂为改善UCDs患者的管理提供了机会



2021

《尿素循环障碍的三级防控专家共识》³:

- 稳定期治疗的药物治疗：苯丁酸钠及苯丁酸甘油酯是广谱降氨药物



1. Häberle J, et al. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1192-1230.

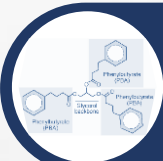
2. 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(5): 539-547.

3. 北京医学会罕见病分会, 等. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 725-730.

4. 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会, 等. 中华儿科杂志. 2022; 60(11): 1118-1126.



苯丁酸甘油酯作为全球近10年以来问世的唯一口服液体氮清除剂，更适合儿童UCDs患者，被纳入FDA快速审评及NMPA优先审评¹⁻²



苯丁酸甘油酯是由3分子苯丁酸与1分子甘油结合构成的一种甘油三酯，是新一代氮清除剂³

疗效优势

01

- ✓ **降氨效率更高**：单分子苯丁酸甘油酯是单分子苯丁酸钠氮清除量3倍（1mol 苯丁酸甘油酯可清除6mol 氨，1mol 苯丁酸钠可清除2mol 氨⁴）
- ✓ **缓慢释放，平稳控氨**：苯丁酸甘油酯以甘油三酯形式释放的苯丁酸进入循环的速度比苯丁酸钠慢约75%，可全天更持久的控制血氨⁵

安全性优势

02

- ✓ **无辅料、不增加代谢负担**⁶
- ✓ **无钠盐，不增加高血压、心血管疾病风险**⁷⁻⁸
- ✓ **产品纯度高、杂质少**⁹，**儿童长期服用安全性好**¹⁰：反应条件温和，合成工艺中未使用氯化剂或磺酸类等高毒性的催化剂，未使用1类或2类毒性较高的溶剂

依从性优势

03

- ✓ **无气味、无味道**⁵：适口性好，儿童接受度高¹¹
- ✓ **液体制剂，取药精准，且用药体积小**^{5, 11-12}

《口服苯丁酸甘油酯申请上市技术审评报告》

国家药品监督管理局药品审评中心

2023年07月

对四项短期研究（HPN-100-006、UP 1204-003、HPN-100-005 和 HPN-100-012）汇总分析，支持本品在控制血氨水平（AUC₀₋₂₄）方面优于苯丁酸钠（NaPBA），有临床意义和统计学显著性的差异（分别为 774.11 vs 991.19 μmol·h/L）。本品在控制最大血氨水平（C_{max}）方面的治疗获益优于 NaPBA。与 NaPBA 治疗相比，本品治疗后平均 24 小时血氨水平在大多数时间点更低，平均血液谷氨酰胺浓度水平更低。在长期治疗期间，本品的疗效持续存在。在儿科患者中，本品治疗的短期和长期氨控制与成人相似。

在研究 HPN-100-006 中，UCD 亚型仅限于 CPS、OTC 或 ASS；即，活性比较药物 NaPBA 已被批准使用的疾病亚型。而在 II 期和长期研究中，纳入了除希特林蛋白缺乏症和 NAGS 缺乏症以外的所有 UCDs 疾病亚型。

综上，境外完成的 UCDs 临床研究支持本品在我国 UCDs 患者中具有相似的有效性。

- ◆ 被列入国家药品监督管理局发布的**参比制剂目录**
- ◆ 被列入**《第四批鼓励研发申报儿童药品建议清单》**
- ◆ 被国家药监局药品审评中心纳入**优先审评审批程序**

1. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203284orig1s000toc.cfm
3. Monteleone J, et al. J Clin Pharmacol. 2013;53: 699-710.

4. Lee B, et al. Mol Genet Metab. 2010 July ; 100(3) 221-228.
5. Longo N, et al. Expert Opin. Orphan Drugs 2017, 5, 999-1010.
6. 口服苯丁酸甘油酯中国说明书

7. Oishi K, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2014;9(5) 427-434
8. Lee B, et al. Mol Genet Metab. 2010 July ; 100(3) 221-228
9. 中国食品药品检定研究院注册检验报告

10. Diaz GA, et al. Mol Genet Metab. 2019;127(4)_336-345.
11. Yeo M, et al. JIMD Rep. 2022 Feb 2;63(2)137-145
12. Yeowell G, et al. J Patient Rep Outcomes. 2021;5(1)110



苯丁酸甘油酯可以填补国家医保药品目录内无氮清除剂药物的空白，口感更优、能有效且平稳控氨，更适合儿童，提高患者治疗依从性

对公共健康影响重大

- **UCDs以儿童为主**，慢性高氨血症患儿可出现生长发育迟滞、认知功能障碍
- 死亡率高 (30-80%)、脑损伤率极高 (22-63%)¹⁻³
- 苯丁酸甘油酯长期使用提高儿童存活率，**保障患儿正常回归社会**

弥补原目录短板

- 本品为弥补临床及目录空白的原研新药物，医保目录内无同适应症药品
- 苯丁酸甘油酯**覆盖6种UCDs亚型（比苯丁酸钠颗粒多3个亚型适应症）**，能够惠及更多罕见病患者
- 苯丁酸甘油酯适口性好、取药精准、长期管理方便，可弥补目前临床药物治疗上的不足

符合“保基本”原则

- 苯丁酸甘油酯更优的疗效和安全性**可大幅降低医疗资源利用与费用**
- **可保障患儿正常生长发育、正常学习生活**

患者长期管理难度低

- 苯丁酸甘油酯说明书中的适应症标明针对6种亚型，**其诊断方法明确，便于医保经办机构审核执行**
- 在医疗专业人员指导下用药，**无临床滥用风险**
- **UCDs为罕见病，患者人数少**，且诊疗集中于三甲医院，便于医保基金准确管理

谢谢