

# 卡谷氨酸分散片(卡巴谷®)



- 以“符合儿童生理特征的**儿童用药**新品种、剂型和规格”纳入CDE**优先审评**
- 中国获批的**四个**适应症均被纳入中国《第一批**罕见病**目录》
- 被列入国家药监局发布的**参比制剂**目录
- 全球50+国家/地区获批，疗效与安全性有**超20年**临床使用经验
- 国内外**权威指南/共识推荐**
- 被列入美国FDA、欧盟EMA、日本等**孤儿药品目录**

全球**首个获批**的特异性激活CPS-1的降血氨**原研**药物

**填补**四个罕见病的药物**治疗空白**，为高氨血症患儿**争取更多抢救时间**，为生命**争取更多可能**!

# 目录

01	基本信息	儿童用药为主，且获批四个适应症均为 <b>罕见病</b>
02	安全性	有 <b>超20年</b> 循证医学证据及临床使用经验
03	有效性	国内外 <b>权威指南/共识</b> 推荐
04	创新性	<b>首个</b> 获批 <b>特异性</b> 激活CPS-1的降血氨药物
05	公平性	<b>填补医保目录空白</b> ，可帮助患儿及家庭，社会回报高

# 基本信息

【通用名】卡谷氨酸分散片

【注册规格】200mg/片

【适应症及对应罕见病目录编号-第一批】

- 甲基丙二酸血症引起的高氨血症-MMA (#71)
  - 丙酸血症引起的高氨血症-PA (#99)
  - 异戊酸血症引起的高氨血症-IVA (#58)
  - N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症引起的高氨血症-NAGSD (#79)
- 有机酸血症

【用法用量】急性期的短期治疗为主

说明书描述用量及给药时间<sup>1</sup>:

1. 异戊酸血症 (IVA)、甲基丙二酸血症 (MMA) 和丙酸血症患者 (PA)
  - 有机酸血症患者应在**发生高氨血症时开始治疗**。起始剂量应为每日100mg/kg/天，必要时可增加至250mg/kg/天。然后应个体化调整剂量，以维持患者正常血氨水平。
2. N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症患者 (NAGSD)
  - 起始剂量应为每日100mg/kg，必要时可增加至250mg/kg。然后应个体化调整剂量，以维持患者正常血氨水平。
  - **长期治疗时，只要达到充分地代谢控制，可以不根据体重增加剂量**，每日剂量范围为10mg/kg至100mg/kg。

【中国大陆首次上市时间】 2023年

【目前中国大陆同通用名药品的上市情况】 2家

【全球首个上市国家/地区及上市时间】 2003年 欧盟

【是否为OTC药品】 否



## 患者人群信息

4个罕见病适应症，预估中国约有**2567**名患者(详见下页)



## 参照品建议

空白对照



## 参照品选择理由

从各角度评估均无适当参照药品:

- 四个适应症引发的高氨血症**均无国家医保目录内药品**，且临床无其他针对适应症获批的药物；
- 临床试验均为**单臂**或**空白对照**研究；
- **域外审评机构**（澳大利亚、法国、波兰等）在卡谷氨酸医保准入时，认可参照品为**空白对照**
- **被列入**美国FDA、欧盟EMA、日本等**孤儿药品目录**
- 卡谷氨酸是**全球首个获批**特异性激活CPS-1的降血氨原研药物，**填补**NAGSD/MMA/PA/IVA四个罕见病的**药物治疗空白**

# 基本信息

## 疾病负担重、疾病罕见、以儿童为主、患者人数有限

疾病类型	适应症	罕见病目录	疾病负担	流行病学数据	预测人数	预测总人数
有机酸血症	MMA (甲基丙二酸血症)	第一批罕见病目录病种 (编号71) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>疾病负担重:</li><li>98%为儿童、85%于1岁以内起病, 40%神经认知功能受损、25%死亡<sup>2</sup></li><li>儿童多在1岁以内发病, 新生儿期发病者多在生后数小时至1周内出现急性脑病样症状, 严重可导致中毒性脑病、脑水肿、脑疝、肝坏死。存活患儿常存在生长不良、神经发育障碍<sup>1</sup>。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>根据《罕见病诊疗指南(2019年版)》: 中国目前缺乏全国性的患病率数据, 参考中国台湾地区为1/86000 (即11.6/100万)<sup>1</sup>;</li><li>其中0-14岁儿童约占14亿人的18%<sup>3</sup></li><li>MMA引发高氨血症的占比约为42.7% (61/129)<sup>4</sup></li></ul>	预估MMA引起高氨血症患者约1248人*	预估中国约有2567名患者
	PA (丙酸血症)	第一批罕见病目录病种 (编号99) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>疾病负担重:</li><li>丙酸血症其相关代谢物异常蓄积, 造成一系列生化异常、神经系统和其他脏器损害症状<sup>1</sup></li><li>多数患儿在出生1个月内起病, 急性期典型临床表现为喂养困难、反复呕吐和嗜睡等<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>根据《罕见病诊疗指南(2019年版)》: 中国患病率为0.6/10,0000~0.7/10,0000 (即6-7/100万)<sup>1</sup></li><li>其中0-14岁儿童约占14亿人的18%<sup>3</sup>,</li><li>PA引发高氨血症的占比暂无数据(假设与MMA类似, 为42.7%<sup>4</sup>)</li></ul>	预估PA引起高氨血症患者约646人*	
	IVA (异戊酸血症)	第一批罕见病目录病种 (编号58) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>疾病负担重:</li><li>异戊酸血症可引起脑损伤等多脏器损害。IVA患者中超过半数在新生儿期发生急性脑病, 婴儿和儿童期可有反复呕吐、昏睡或昏迷及智力发育落后<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>根据《罕见病诊疗指南(2019年版)》: 我国缺少多地区大规模流行病学筛查数据, 单中心50万例新生儿血串联质谱筛查数据结果推测中国发病率为1/160 000 (即6.25/100万)<sup>1</sup></li><li>其中0-14岁儿童约占14亿人的18%<sup>3</sup></li><li>IVA引发高氨血症的占比暂无数据(假设与MMA类似, 为42.7%<sup>4</sup>)</li></ul>	预估IVA引起高氨血症患者约673人*	
尿素循环障碍	NAGSD (N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症)	第一批罕见病目录病种 (编号79) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>疾病负担重:</li><li>NAGSD是一种非常罕见的疾病<sup>1</sup>, 存活率极低</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>根据《罕见病诊疗指南(2019年版)》: 在世界范围内仅有少数病例报道, 总体发病率尚不清楚<sup>1</sup></li><li>产品中国上市至今, 临床专家反馈未遇到1例现存患者</li></ul>	预估NAGSD引起高氨血症基本无患者	

\*仅基于流行病学数据进行推算, 暂未考虑基本医保覆盖率、就诊断治疗等

1. 《罕见病诊疗指南(2019年版)》

2. Liang L, et al. J Med Genet. 2023 Dec 21;61(1):8-17. (原始数据)

3. 第七次全国人口普查数据

4. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30: 490-494

# 基本信息

## 填补临床空白，弥补未满足的需求

### ➤ 临床对症治疗局限大：卡谷氨酸上市前，临床常用对症治疗为静注盐酸精氨酸

#### 1. 盐酸精氨酸无适应症、儿童用药无任何临床证据

- ① **无获批适应症**：精氨酸用于肝性脑病、适用于忌钠的患者，也适用于其他原因引起血氨增高所致的**精神症状治疗**<sup>1</sup>
- ② 儿童患者**应慎用**：儿童患者中应用的安全性及有效性尚未见确切报道/未进行该项试验且无可靠参考文献
- ③ 用法用量描述：**4小时以上滴注**<sup>1</sup>。加上入院时间及配置，对急性高氨血症患者，**严重耽误治疗时机**

#### 2. 欧洲MMA和PA诊断及治疗**指南不推荐**：当MMA或PA确诊后，**应停用**盐酸精氨酸<sup>2</sup>

#### 3. 精氨酸**降氨效果差**：对高血氨浓度患者，使用精氨酸后仍可能昏迷，继而需转向透析等治疗—**延误时间、加重病情、费用更高、甚至增加死亡风险**

### ➤ 临床未满足的需求：临床急需可高效降氨且方便服用的药物

- 急性高氨血症来势凶猛、进展迅速，患儿能否在**发作第一时间得到有效救治**至关重要；
- 卡谷氨酸**获批**针对MMA/PA/IVA/NAGSD引起的高氨血症的**适应症**；
- 卡谷氨酸在儿童用药有**充分的临床证据**、**口服**给药方便、急性期可**快速降低血氨**（3小时血药浓度达峰）、**降氨幅度大**（对严重新生儿高氨血症，可从1089 $\mu\text{mol/L}$ 降至正常<sup>3</sup>）、**避免透析**并可维持正常血氨水平；

[新闻直播间]今天是第17个国际罕见病日  
“柠檬宝宝”：罕见的酸中毒患者



## 结论

- 盐酸精氨酸的对症治疗无法有效控制疾病进展，更无法提高患者生存率；
- 卡谷氨酸**疗效确切，安全性良好，维持患者生命并最大限度降低神经系统后遗症**

1. 盐酸精氨酸注射液说明书

2. Matthias R Baumgartner, et al. Orphanet J Rare Dis. 2014 Sep 2;9:130.

3. Yap, et al. Neonatology 2016;109:303–307

# 安全性：超20年国内外临床使用经验

## 说明书记载的最常见不良反应<sup>1</sup>

- 有机酸血症 (MMA/PA/IVA) 说明书记载的最常见不良反应包括：食欲减退、困倦/木僵、电解质失衡、中性粒细胞减少症、低血糖等
- NAGSD患者：呕吐、腹痛、发热、扁桃体炎、头痛等

(详见说明书)

大部分不良反应与基础疾病相关

## 上市后临床研究与不良反应监测

- **可安全用于婴儿或儿童**
- 积极的获益风险比得到广泛验证<sup>2</sup>;
- 2024年最新发表的中国真实世界研究显示，**卡谷氨酸治疗有机酸血症安全性较好<sup>3</sup>**。
- 国内外不良反应监测：全球54个国家上市，至今中国、美国、欧洲等药监机构**五年内未发布任何关于本品的安全性警告、黑框警告或撤市信息**

1. 卡谷氨酸分散片说明书

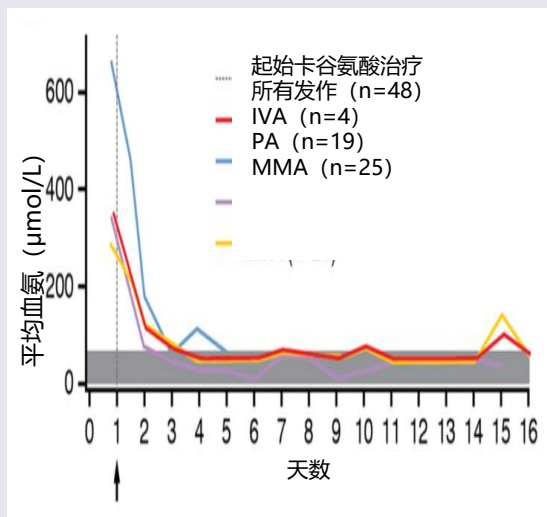
2. Valayannopoulos et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:32

3. 李东晓等, 罕见疾病杂志, 2024, 31(6)

# 有效性：快速降氨，48小时左右恢复正常：维持血氨，减少51%急诊次数

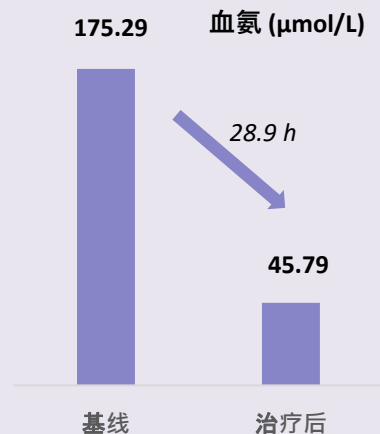
## 国际三期临床试验 平均2.4天恢复正常

一项国际多中心、三期临床研究显示，纳入41名有机酸血症患者的48次失代偿发作，评价接受卡谷氨酸治疗后血氨水平较基线的变化，**患者血氨平均2.4天恢复正常**<sup>1</sup>



## 中国真实世界研究 平均28.9小时(1.2天)恢复正常

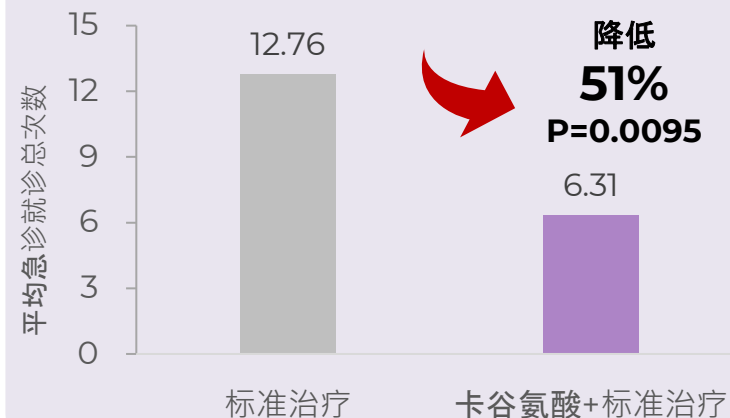
一项中国真实世界研究，纳入14名急性期接受卡谷氨酸治疗的有机酸血症患者，治疗后平均**28.9小时**复查血氨，血氨平均值从基线175.3 $\mu\text{mol/L}$ ，降至45.8 $\mu\text{mol/L}$  (正常范围)<sup>2</sup>



## 国际三期临床试验 降低急诊就诊次数51%

一项IIIb期、前瞻性、多中心、随机平行组、开放标签、对照研究，纳入38例有机酸血症患者，随访24个月，以急诊就诊次数为主要结果指标，结果显示，**卡谷氨酸组显著降低急诊就诊次数51%**<sup>3</sup>

### 随访期间平均总急诊就诊次数组间比较



1. Valayannopoulos et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:32

2. 李东晓等, 罕见疾病杂志, 2024, 31(6)

3. Alfadhel M, et al. 2021 Oct 11;16(1):422.

# 有效性：国内外指南与共识的一致推荐

基于充足的循证医学证据，卡谷氨酸获得国内外指南与共识的一致推荐



## 中国《罕见病诊疗指南（2019年版）》<sup>1</sup>

- 推荐卡谷氨酸用于**MMA急性期治疗，PA急性期与长期治疗。**
- 推荐卡谷氨酸用于**NAGSD**的降血氨治疗。



## 中国《丙酸血症筛查及诊治专家共识》2024<sup>4</sup>

- 卡谷氨酸可作为PA**丙酸血症**急性发作期和稳定期的降血氨药物。



## 中国《单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识》2018<sup>2</sup>

- 推荐卡谷氨酸用于**MMA急性期药物治疗。**



## 《中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南》2022<sup>5</sup>

- 卡谷氨酸可作为**NAGSD**的一线治疗药物**(1B)**，稳定期的单药治疗**(1A)**



## 欧洲《甲基丙二酸血症和丙酸血症的诊断和管理指南：第一修订版》2021<sup>3</sup>

- 推荐卡谷氨酸用于**MMA、PA急性期降氨药物治疗。**



## 欧洲《尿素循环障碍的诊断和管理建议指南：第一修订版》2019<sup>6</sup>

- 建议使用卡谷氨酸作为**NAGSD**的一线治疗药物。

1. 罕见病诊疗指南（2019年版）.

2. 中国实用儿科杂志, 2018, 33 (7): 481-486.

3. FORNY et al. J Inherit Metab Dis. 2021;44:566–592.

4. 中国实用儿科杂志. 2024,39(4):241-248..

5. 中华儿科杂志, 2022, 60 (11): 1118-1126.

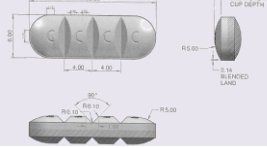
6. Häberle et al. J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230.



# 创新性：全球首个获批特异性激活CPS-1的原研降血氨药物，填补临床空白

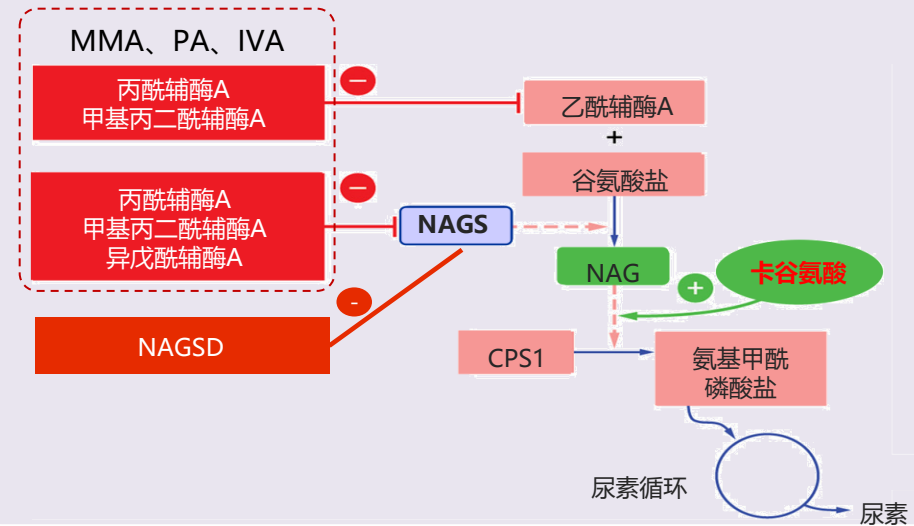
## 创新点<sup>1</sup>

- 在**美国、欧盟、日本**等获得**孤儿药**资格认定
- 以“符合儿童生理特征的**儿童用药品**新品种、剂型和规格”纳入**CDE优先审评**
- **分散片剂型优势**：入水分散、生物利用度高、达峰峰度增加、达峰时间缩短，便于服用、**利于急救**
- 给药途径多种：可**口服或鼻饲给药**
- 保质期长：**3年**降低医院管理成本
- **专利**仍在有效期：制剂和应用专利（2037、2040年）
- 片剂表面三条**刻痕**，一面有凹印，可均分成小片，利于临床精准调整剂量



## 创新机制<sup>1</sup>

卡谷氨酸是N-乙酰谷氨酸（NAG）的结构类似物，靶向激活尿素循环关键酶CPS1，特效作用于MMA/PA/IVA/NAGSD异常通路，**重建尿素循环，高效降氨**



## 创新带来的患者获益

- **快速起效、挽救生命** 快速降低血氨水平（平均**1-2天**恢复正常<sup>2, 3</sup>）、降氨幅度大、避免神经系统不可逆损伤、**减少透析风险、缩短住院天数、提高患者生存率**
- **适用于多种特殊人群** 1. 昏迷患者可鼻饲服药 2. 新生儿及儿童患者无需调整剂量 3. 肾功能损害患者可使用

1. 卡谷氨酸分散片说明书  
2. Valayannopoulos et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:32  
3. 李东晓等, 罕见疾病杂志, 2024, 31(6)

# 公平性：

## 促进公共健康

- 被列入 **《第一批罕见病目录》** 病种的创新药物
- **减轻患者和家庭的疾病负担**：频繁发作的高氨血症致残、致死率高。
- 患者绝大部分是儿童，急性期用药可快速降低血氨，减少透析风险、缩短住院天数、**维持患儿生命并最大限度降低神经系统后遗症**；
- 助力患儿和家长回归学习和工作，更具患者价值和社会意义

## 填补临床未被满足需求

- 卡谷氨酸是N-乙酰谷氨酸的结构类似物，靶向激活尿素循环关键酶CPS1，重建尿素循环，高效降氨为患者带来更为全面的临床获益和价值
- **全球首个获批**特异性激活CPS-1的降血氨**原研**药物
- 弥补目前国家医保**目录内**此治疗领域**空白**

## 符合“保基本”

- 四个罕见病适应症，**临床必须且人数有限**，对医保基金药品费用支出**可控**
- **减少急救、住院、透析、治疗**并发症等相关费用，降低疾病相关管理成本，节省患者和医保基金支出

## 用药管理明确

- 无滥用风险：适应症明确，指南/规范的诊疗路径明确，**无超适应症使用的滥用风险**
- 患者依从性高：**口服药**
- 有效期久：**36个月**