

申请目录外药品竞价准入



- 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**！

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

【包装规格】5片/瓶, 60片/瓶

【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

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6月

【目前中国大陆同通用名药品的上市情况】 1家同通用名仿制药

【药品注册分类】 化学药品5.1类

【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~2000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;
- 核心三期临床试验均为**单臂**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) ¹	<ul style="list-style-type: none">中国单纯型甲基丙二酸血症和丙酸血症患者生存状况调研阶段报告显示:受访者100%为儿童、88.28%于1岁以内起病, 其中83.6%患者出现代谢危象, 77.3%患者出现消化系统症状等⁴。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¹。	<ul style="list-style-type: none">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)¹;其中0-14岁儿童约占14亿人的18%²MMA引发高氨血症的占比约为42.7% (61/129)³	预估中国约有~ 2000 名患者
	PA (丙酸血症)	第一批罕见病目录病种 (编号99) ¹	<ul style="list-style-type: none">疾病负担重: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¹	<ul style="list-style-type: none">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)¹其中0-14岁儿童约占14亿人的18%²,PA引发高氨血症的占比暂无数据 (假设与MMA类似, 为42.7%³)	
	IVA (异戊酸血症)	第一批罕见病目录病种 (编号58) ¹	<ul style="list-style-type: none">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)¹其中0-14岁儿童约占14亿人的18%²IVA引发高氨血症的占比暂无数据 (假设与MMA类似, 为42.7%³)		
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) ¹	<ul style="list-style-type: none">疾病负担重:NAGSD是一种非常罕见的疾病¹, 存活率极低	<ul style="list-style-type: none">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¹产品中国上市至今, 临床专家反馈未遇到1例现存患者	

*仅基于流行病学数据进行推算, 暂未考虑基本医保覆盖率、就诊治疗等

1. 《罕见病诊疗指南 (2019年版)》
2. 第七次全国人口普查数据
3. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30: 490-494

4. 上海交通大学医学院附属新华医院、上海市卫生和健康发展研究中心、柠檬宝宝关爱中心和北京病痛挑战公益基金会联合开展我国单纯型甲基丙二酸血症和丙酸血症患者生存状况调查。该调查于2024年12月末启动, 已调查全国300多名患者, 涵盖28个省 (自治区、直辖市), 阶段报告于2025年2月26日发布, 纳入已回访并完成数据质控的154名患者情况
https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3MTk2MDQ0Mw==&mid=2247520900&idx=4&sn=6079b743aeb9eaab9fd6f82900a70c9f&chksm=9e664b3398a5a576acad1ddbcd0551c2ec253e9f4c00042a1ab90f7de052d6fd597a1f6606cb&scene=27

基本信息

填补临床空白，弥补未满足的需求

➤ 患儿发病早，影响生活质量，经济负担重

我国单纯型甲基丙二酸血症和丙酸血症患者生存状况调查阶段性报告显示¹:



患者平均年龄为**3.4岁**，年龄分布0~15岁



1岁内确诊占**88.28%**



学龄儿童因疾病影响上学（未能入学/延迟上学/休学）的比例为**67.86%**



有灾难性卫生支出的家庭的比率为**48.05%**

➤ 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²）、**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：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. 上海交通大学医学院附属新华医院、上海市卫生和健康发展中心、柠檬宝宝关爱中心和北京病痛挑战公益基金会联合开展我国单纯型甲基丙二酸血症和丙酸血症患者生存状况调查。该调查于2024年12月末启动，已调查全国300多名患者、涵盖28个省（自治区、直辖市），阶段报告于2025年2月26日发布，纳入已回访并完成数据质控的154名患者情况
https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzA3MTk2MDQ0Mw==&mid=2247520900&idx=4&sn=6079b743aeb9eaab9fd6f82900a70c9f&chksm=9e664b3398a5a576acad1ddbcd0551c2ec253e9f4c00042a1ab90f7de052d6fd597a1f6606cb&scene=27

2. Yap, et al. Neonatology 2016;109:303-307

安全性：超20年国内外临床使用经验

说明书收录的最常见不良反应¹

- 有机酸血症（MMA/PA/IVA）说明书收录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²;
- 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³**。
- 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

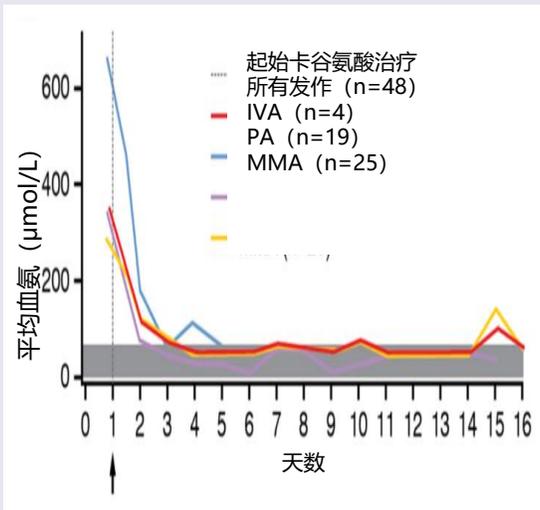
2. Valayannopoulos et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:32

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**¹



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175.3μmol/L，降至45.8μmol/L (正常范围)²



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%**³

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）》¹

- 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》2024⁴

- 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》2018²

- 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》2022⁵

- 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》2021³

- 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》2019⁶

- 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..

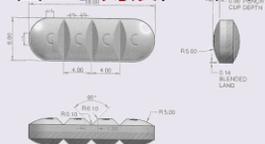
5. 中华儿科杂志, 2022, 60 (11): 1118-1126.

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

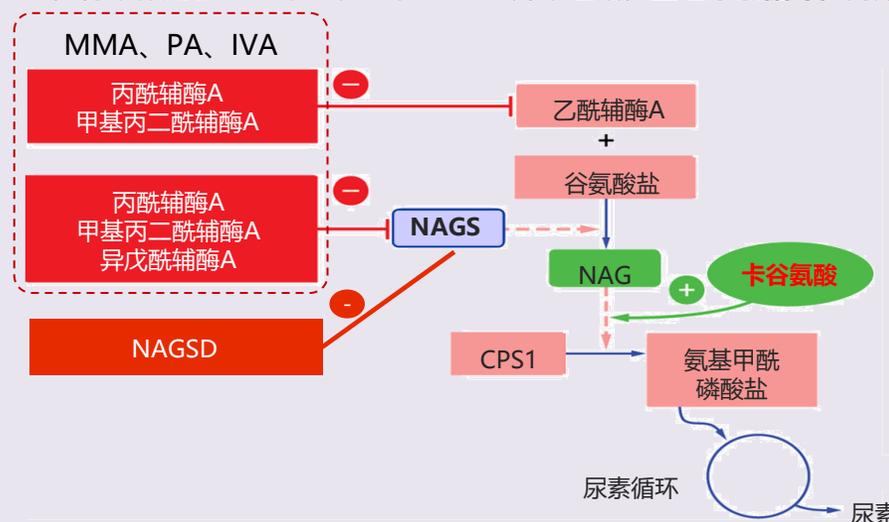
创新点¹

- 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¹

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^{2, 3}）、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

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

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**

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**