

Hai

苯磺酸克利加巴林胶囊（思美宁®）

中国首个获批成人糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）适应症的1类新药

填补DPNP治疗领域空白，填补目录内无该适应症药物空白

海思科医药集团股份有限公司

Hai

目录

1.药品基本信息

中国首个获批“成人糖尿病性周围神经病理性疼痛”（DPNP）适应症的1类新药，填补该适应症药物空白

2.创新性

第三代钙离子通道调节剂，独特并三环笼状化学结构，结构创新解决未满足的临床需求

3.有效性

无需滴定，使用便捷，第2天快速起效，缓解疼痛，改善睡眠，具有持续镇痛作用

4.安全性

与同机制药物相比，常见不良反应发生率更低，唯一无戒断反应药物，整体安全性良好

5.公平性

填补DPNP治疗领域空白，满足患者报销需求，填补目录空白



药品基本信息—中国首个获批“成人糖尿病性周围神经病理性疼痛”适应症的1类新药

药品通用名	苯磺酸克利加巴林胶囊（思美宁®）
注册规格	20mg
适应症①（主适应症）	成人糖尿病性周围神经病理性疼痛
适应症②	带状疱疹后神经痛
中国大陆首次上市时间	2024年5月
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无，独家产品， 化学药品1类
全球首个上市国际/地区及上市时间	中国，2024年5月
是否为OTC药品	否
用法用量（详见说明书）	①糖尿病性周围神经病理性疼痛：本品推荐剂量为每次20mg，每日2次 ②带状疱疹后神经痛：本品推荐剂量为每次20mg或每次40mg，每日2次

参照药品建议

无参照药品

参照药品选择理由

- ①糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）是本品主适应症；
- ②**目录内无该适应症药物；**
- ③目前临床常用药物均为超说明书适应症用药。

与已上市同类药品相比优势

- ①医保目录内无该适应症药物（指南推荐药物在中国患者人群中临床研究失败）；
- ②**克利加巴林**在中国DPNP患者中显示，**临床有效率和临床显效率更优**，与安慰剂组比均有显著统计差异。**在普瑞巴林疗效耐受不佳的人群中仍能显著缓解疼痛；**
- ③**克利加巴林**安全性良好，无需滴定，**第2天快速起效，缓解疼痛**，在同机制药物中**是唯一一个无需滴定的品种；**
- ④目录外药品：美洛加巴林2024年6月国内上市，化药5类，需要滴定。

药品基本信息—指南推荐常用药物在我国无DPNP适应症获批，患者无法医保报销

疾病情况

- 我国约有2000万糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）患者，诊治率低且不规范，治疗率不足20%，仅有不到400万患者接受治疗，并存在诊疗用药不规范¹
- 荟萃分析数据显示：据估计我国约有400万的带状疱疹后神经痛（PHN）患者，PHN人群每年发病率为3.9~42.0/10万。带状疱疹的年发病率约为3‰~5‰，约9%~34%的带状疱疹患者会发生PHN²

未满足需求

- 国内外指南推荐DPNP治疗药物主要为钙离子通道调节剂，目前常用药物**普瑞巴林、加巴喷丁**等存在以下问题：
- 上述药物**DPNP适应症均未在国内获批（中国人群III期临床试验失败），临床存在超说明书适应症用药，患者无法医保报销**。克利加巴林于2024年6月获批上市，未纳入医保
- **上述药物和美洛加巴林均需滴定，需要至少一周缓慢爬升到有效治疗剂量，导致起效慢，无法快速缓解疼痛；克利加巴林，无需滴定，第2天快速起效，缓解疼痛**

1.DPNP的疾病2000万和治疗率不足20%的来源

1)IDF Diabetes Atlas10th edition. www.diabetesatlas

2)Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. J Diabetes Investig. 2019 Sep;10(5):1148-115

3)Pop-Busui R, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154.

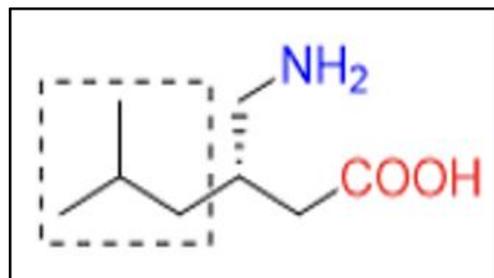
4)中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组,时立新,朱大龙,等.糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J].中华糖尿病杂志, 2021, 13(6):18.DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210310-00143.

5) Zhang Yuanjin,Zhang Shaowei,Pan Liya et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Study of Chinese Outpatients (PDNSCOPE): A Multicentre Cross-Sectional Registry Study of Clinical Characteristics and Treatment in Mainland China.[J].Pain Ther, 2021, 10: 1355-1373.

2.PHN来源:

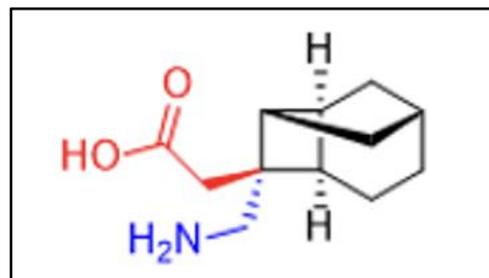
1)带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组.带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志, 2016, 022(003):161-167.DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.001.

创新性1—独特并三环笼状结构创新，靶点结合力更强，靶点选择性更高



普瑞巴林-开环

环系增加
刚性增加
靶点结合紧密
从而活性提升

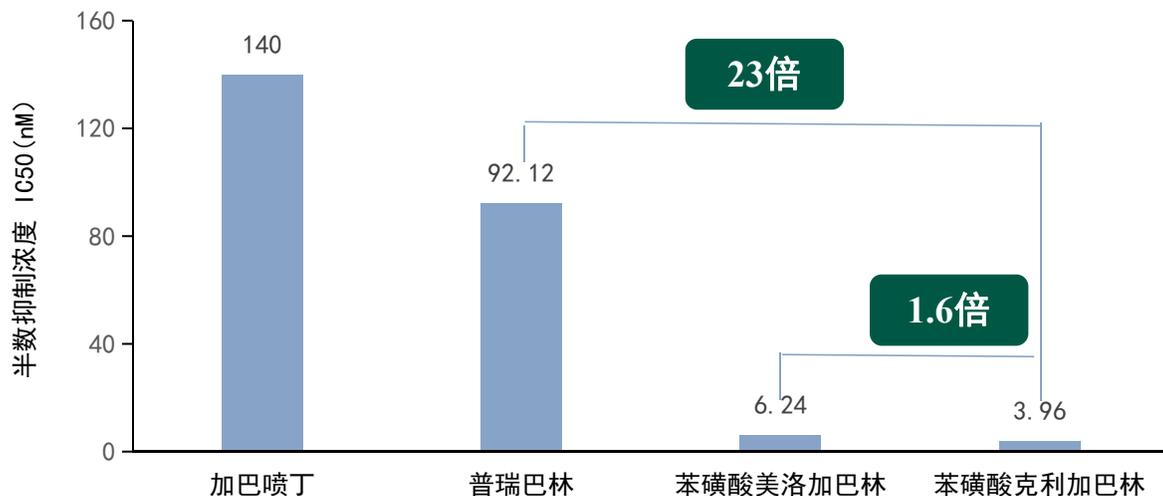


克利加巴林-并三环笼状

全球首发的自主知识产权创新药

- 药品注册分类：**化学药品1类**
- **自主研发，具有独立知识产权，三大专利**
 - 化合物：稠合三环 γ -氨基酸衍生物及其制备方法和在医药上的应用
 - 晶型：稠合三环 γ -氨基酸衍生物的盐的晶型及制备和应用
 - 工艺：稠合三环 γ -氨基酸衍生物的制备方法及其中间体

不同药物对电压门控钙通道 $\alpha 2 \delta$ 亚基结合力 IC50^{1,2}



- **更高的靶点结合力²：**
- **克利加巴林的IC50值（半数抑制浓度）为3.96nM最低，因此对 $\alpha 2 \delta$ 亚基靶点结合力在同类药物中最强，克利加巴林的活性约为普瑞巴林的23倍。**
- **更强的靶点选择性²：**
- **同时对105个其他安全性靶点均无明显作用，克利加巴林无脱靶作用，靶点选择性更强。**

1. He, Jinyan, et al. Design, Synthesis and Bioactivity of [3.3.3]Propellane-Based Voltage-Gated Calcium Channel $\alpha 2 \delta$ Subunit Ligands. Chin. J. Org. Chem. 2023, 43, 2226 ~ 2238

2. Gou X, et al. Pharmacology and Mechanism of Action of HSK16149, a Selective Ligand of $\alpha 2 \delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channel with Analgesic Activity in Animal Models of Chronic Pain. J Pharmacol Exp Ther. 2021 Mar;376(3):330-337.

创新性2—结构创新带来针对性治疗DPNP适应症，无需滴定，使用便捷 第2天快速起效，长期缓解疼痛，解决未满足临床需求

中国原研，首个获批“成人糖尿病性周围神经病理性疼痛”适应症的1类新药

主要创新点：苯磺酸克利加巴林为抑制性神经递质 γ -氨基丁酸（GABA）的结构衍生物，**独特化学结构**带来新的临床获益，该药品上市为成人糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）患者提供了**针对性的药物治疗**。

结构创新，满足指南推荐常用药物无法满足的临床需求



无需滴定

直接使用目标剂量，使用便捷



耐受良好

头晕、眩晕、嗜睡发生率低，轻中度，无需处理；在普瑞巴林耐受不佳患者中仍持续缓解疼痛



快速起效

第2天即显著缓解疼痛，改善睡眠



持续有效

具有长期缓解疼痛的作用

有效性1—无需滴定，快速起效，第2天快速缓解疼痛、改善睡眠

● 用药第2天即显著缓解DPNP患者疼痛¹:

在克利加巴林治疗DPNP的注册III期研究中，克利加巴林40mg/d组相较于安慰剂在用药第2天即显著缓解DPNP患者疼痛，同时**显著改善睡眠¹**。

● 克利加巴林临床使用无需滴定:

克利加巴林是同机制药物中唯一一个无需滴定的品种，直达有效剂量，使用便捷。

DPNP: 糖尿病性周围神经病理性疼痛

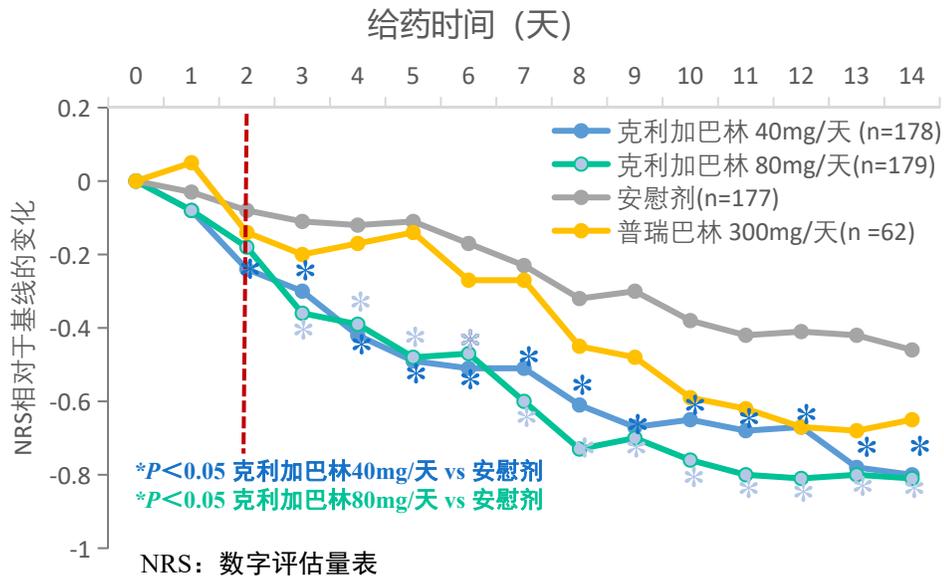
克利加巴林对比同机制药物，能直达有效剂量，用药便捷

药物	用法用量			
	第1周	第2周	第3周	第4周
普瑞巴林 ²	50mg tid	100mg tid	维持剂量	
美洛加巴林 ³	5mg bid	10mg bid	15mg bid	维持剂量
克利加巴林 ⁴	20mg bid			

tid: 一日三次; bid: 一日两次

克利加巴林从第2天开始显著、持续缓解疼痛

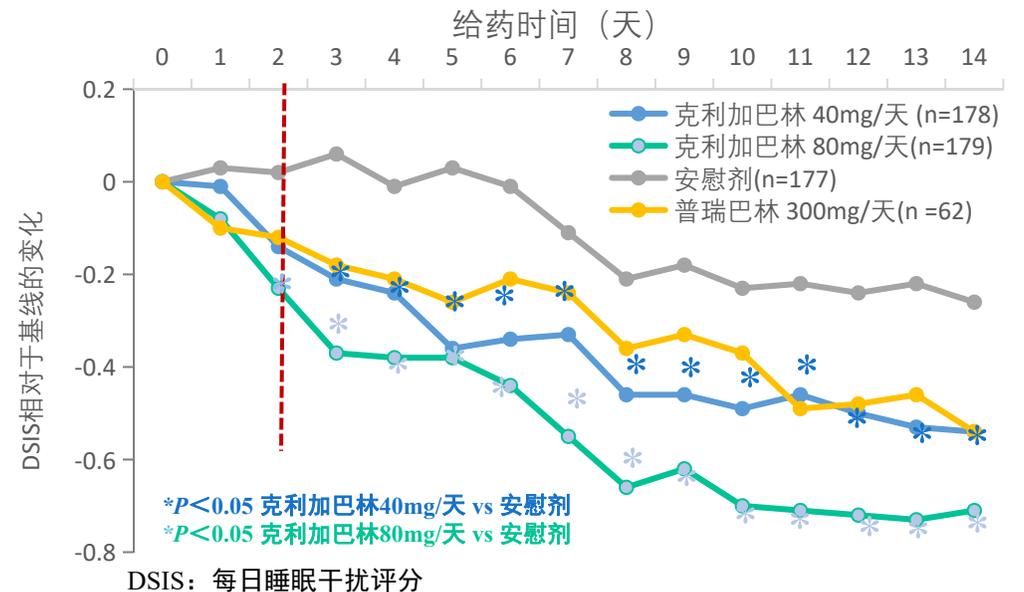
NRS较基线的每天变化图-FAS



NRS相较于基线的变化，曲线下下降幅度越大，患者疼痛缓解越多。克利加巴林 > 普瑞巴林 > 安慰剂

克利加巴林从第2天开始显著、持续改善睡眠

DSIS较基线的每天变化图-FAS

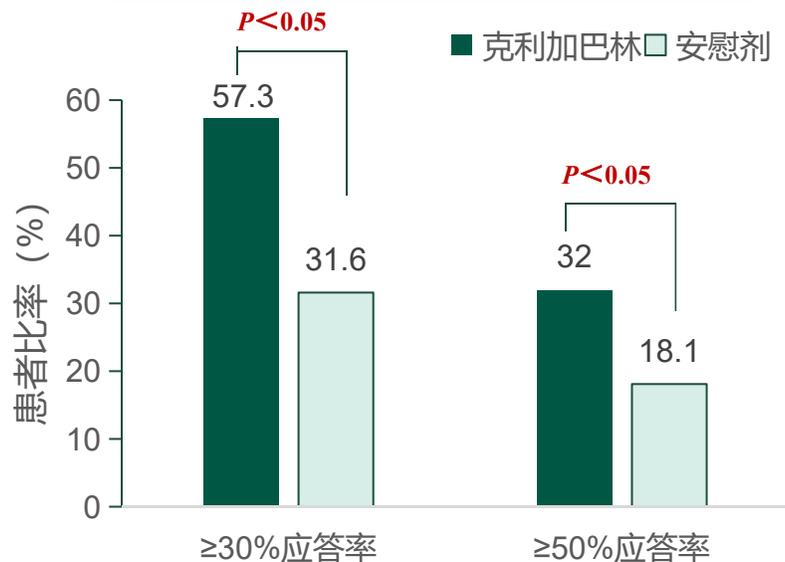


1. HSK16149-201/301临床研究 (一项采用适应性设计评估 HSK16149 胶囊在中国糖尿病周围神经病患者中有效性和安全性的多中心、随机、双盲双模拟、安慰剂和普瑞巴林胶囊对照、13 周的 II/III 期研究) 报告
 2. pregabalin-label-FDA
 3. 美洛加巴林-说明书-2026.6.28 获批
 4. 克利加巴林说明书-2024.6.28获批

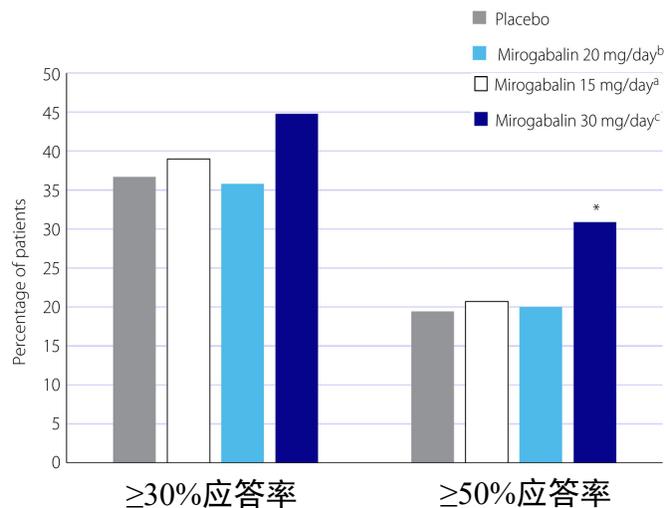
有效性2—对比同机制药物，临床疗效更显著，获指南一线推荐

- 克利加巴林在中国DPNP患者中显示，临床有效率57.3%，临床显效率32.0%，远高于美洛加巴林、普瑞巴林临床有效率、临床显效率（详见下图），对比同机制药物，临床疗效更显著。

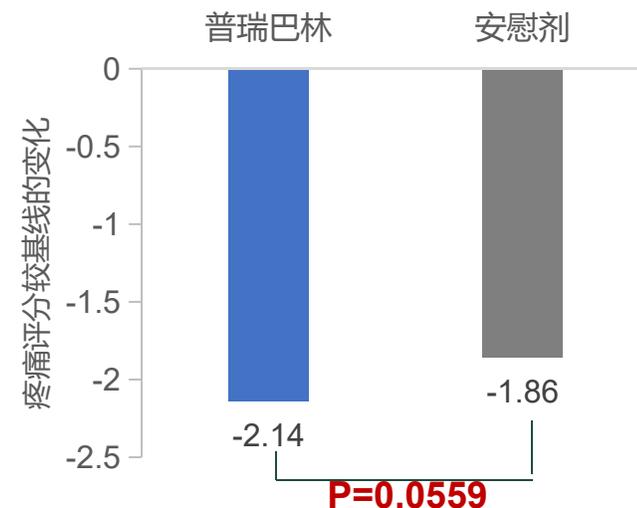
克利加巴林30%与50%临床应答率均有显著差异³



美洛加巴林30%应答率均无显著差异，仅在50%缓解率时，最高剂量组有显著差异⁴



普瑞巴林终点（NRS）较基线的变化无显著差异⁵



- 获指南一线推荐：

《国家基层糖尿病神经病变诊治指南（2024版）》，克利加巴林可以作为DPNP的有效初始治疗药物¹

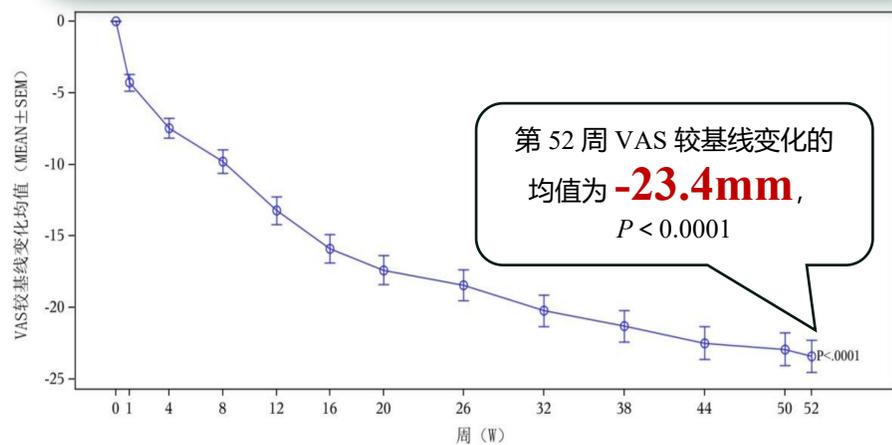
《神经病理性疼痛评估与管理中国指南（2024版）》，克利加巴林是靶点亲和力和体内代谢更稳定、使用更便利的药物²

1. 中华医学会糖尿病学分会神经病学组, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病神经病变诊治指南 (2024版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(05): 496-511.
2. 国家疼痛专业质控中心神经病理性疼痛专家组. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024版). 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1): 5-14.
3. HSK16149-201/301 临床研究 (一项采用适应性设计评估 HSK16149 胶囊在中国糖尿病周围神经病患者中有效性和安全性的多中心、随机、双盲、双模拟、安慰剂和普瑞巴林对照、13 周的 II/III 期研究) 报告
4. Baba Masayuki, Matsui Norimitsu, Kuroha Masanori et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. [J] J Diabetes Investig, 2019, 10: 1299-1306.
5. Mu Y, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. J Diabetes. 2018 Mar;10(3):256-265.

有效性3—持续有效，具有长期缓解疼痛作用

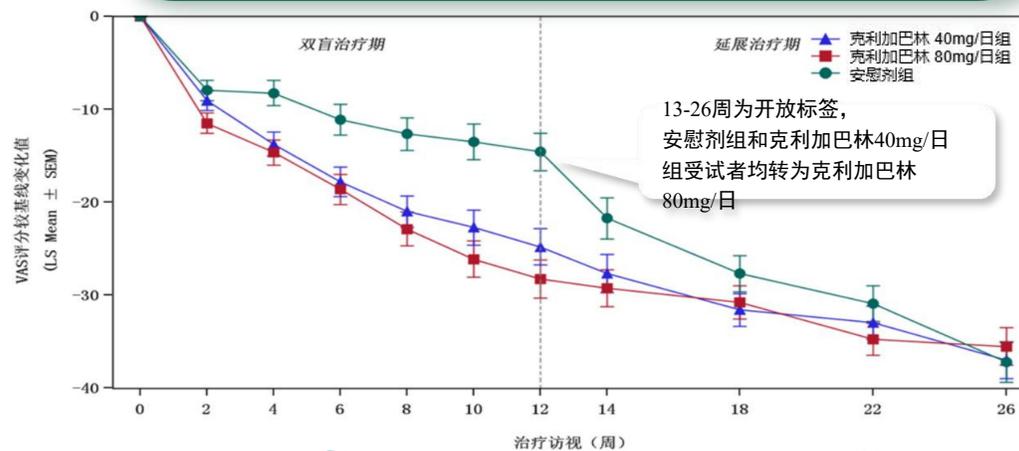
- 在糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）与带状疱疹后神经痛（PHN）的两项开放标签长期研究表明：**克利加巴林疼痛缓解幅度大于美洛加巴林（23.4mm vs 9.8mm），能持续缓解患者疼痛，长期获益。**

克利加巴林在 DPNP 的开放标签长期研究（52周给药）中疼痛持续缓解¹



美洛加巴林长期研究缓解只有 **9.8mm³**

克利加巴林在 PHN 的开放标签长期研究（26周给药）中疼痛持续缓解²



84.4%
未出现剂量调整

90.4%
完成52周治疗

80.1%
未出现剂量调整

94.7%
完成26周治疗

- 《技术审评报告》：国家药品监督管理局药品审评中心至今尚未完成可公开的技术审评报告。

1. HSK16149-303临床研究（一项评估 HSK16149 胶囊在中国周围神经痛患者中长期安全性和有效性的 52 周、开放性 III 期临床研究）报告
2. HSK16149-302临床研究（一项评估 HSK16149 胶囊治疗中国患者带状疱疹后神经痛的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期研究）报告
3. Baba M, et al. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. J Diabetes Investig. 2020 May;11(3):693-698.



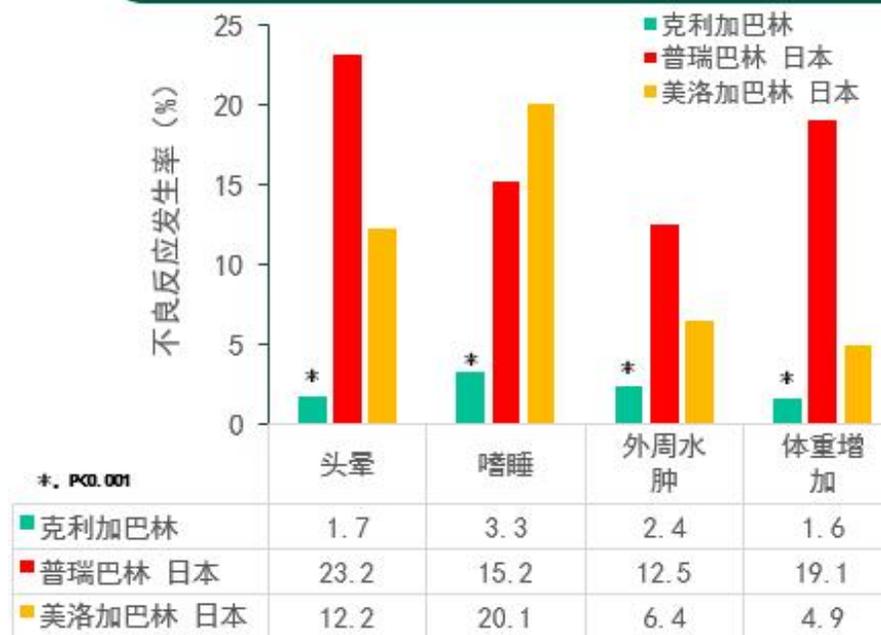
安全性1—与同机制药物相比，常见不良反应发生率更低 唯一无戒断反应药物，整体安全性良好

- 克利加巴林与同机制药物（美洛加巴林、普瑞巴林）在DPNP与PHN的III期临床研究常见不良反应数据对比显示：**克利加巴林常见不良反应发生率更低，整体安全性良好。**

DPNP III期 临床研究常见不良反应发生率比同类药物更低



PHN III 期临床研究常见不良反应发生率比同类药物更低



- **克利加巴林无戒断反应报道。**普瑞巴林在欧美的DPNP与PHN患者临床研究中有**0.5%~3.28%**的戒断反应报道。美洛加巴林在欧美、拉丁美洲的纤维肌痛临床研究中有**0.16%~9.56%**的戒断反应报道。

1、 HSK16149-201/301 临床研究报告
2、 Yiming, Mu,Xiaomin, Liu,Quanmin, Li et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial.[J] J Diabetes, 2017, 10: 0.
3、 Ogawa Setsuro,Satoh Jo,Arakawa Akio et al. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west.[J] Drug Saf, 2012, 35: 793-806.
4、 Masayuki, Baba,Norimitsu, Matsui,Masanori, Kuroha et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients.[J] J Diabetes Investig, 2019, 10: 0.

1、 HSK16149-302 临床研究报告
2、 Quanzhong, Liu,Haibo, Chen,Liyan, Xi et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients.[J] Pain Pract, 2015, 17: 0.
3、 Ogawa Setsuro,Satoh Jo,Arakawa Akio et al. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west.[J] Drug Saf, 2012, 35: 793-806.
4、 Jitsu, Kato,Norimitsu, Matsui,Yoshihiro, Kakehi et al. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients.[J] Pain, 2019, 160: 0.

安全性2—耐受性良好，肝功能不全、轻度肾功能不全患者无需调整剂量 与多种常见药物无明显药物相互作用，合用无需调整剂量

说明书记载 的安全性 信息

三项临床III期试验（两项对照试验和一项长期观察试验）汇总分析中，试验组共计585例，其中457例受试者达到至少6个月的暴露，274例受试者达到至少12个月的暴露。

5%以上的常见的不良反应有头晕、嗜睡、体重增加，绝大多数为轻到中度，无需处理，整体耐受性与安全性良好

- **肝功能不全患者：无需调整剂量**
- 肾功能不全患者：
- **轻度肾功能不全患者**（ $60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$ ）**无需**进行**调整剂量**
- 中度和重度肾功能不全患者需分别调整剂量为肾功能正常患者临床治疗剂量的1/2和1/4
- 老年人：建议根据临床情况和实验室检查指标，酌情调整65岁以上老年人的用药剂量

无明显药物 相互作用

- 人体内主要以原形形式存在，几乎不与其它药物发生药物相互作用
- 对人肝微粒主要CYP酶亚型无明显抑制作用与诱导作用
- 作为OAT3和OCT2转运体的底物，在临床上与转运体抑制剂无药物相互作用
- 与该疾病人群常用药物二甲双胍没有明显的相互作用，合用无需调整剂量

国内外不良反应发生情况：本品2024年5月上市，尚无国内外不良反应发生。

公平性—填补DPNP治疗领域空白，满足患者报销需求，填补目录空白

弥补目录不足

中国首个获批用于治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）的1类新药，目录内无针对性治疗DPNP的药物，DPNP患者医保报销无法满足，本品纳入将填补DPNP治疗领域空白，满足患者医保报销需求，填补目录空白。

符合“保基本”原则

合并DPNP患者诊断后1年内下肢截肢风险是未合并DPNP糖尿病患者的16.24倍，下肢感染风险增加87%，其中治疗感染或截肢手术的费用约30000-50000元，且后续仍需承担并发症带来的治疗负担。本品可有效缓解DPNP患者疼痛，降低截肢、感染等风险带来的相关医疗卫生费用支出，符合“保基本”原则。

对公共健康的影响

克利加巴林可有效缓解DPNP患者疼痛，改善睡眠，提高患者生活质量，提高患者健康水平，促进“健康中国2030”中糖尿病防治行动的实施。

降低临床管理难度

适应症明确，临床使用有明确使用条件、使用次数、监测和剂量调整等要求，无滥用或超说明书用药风险。
用法用量明确，无需滴定，特殊患者使用无需调整剂量，方便规范管理并改善患者治疗依从性，提升患者就医体验。