

恒格列净二甲双胍缓释片(II) (瑞沁达[®])

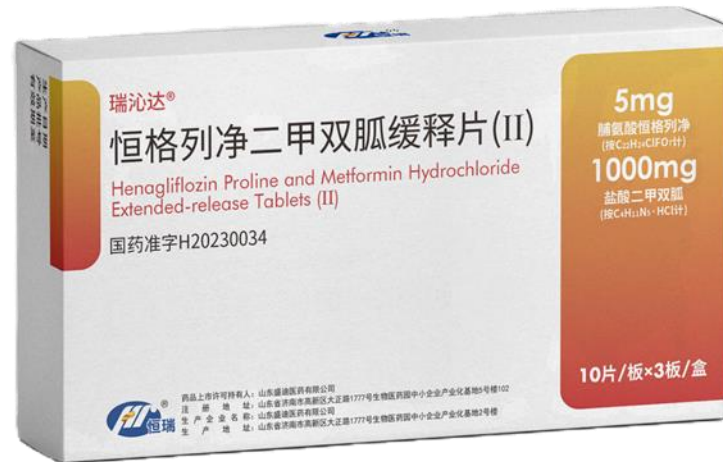
首个中国自主研发 “双一线” 缓释复方制剂

申报单位：江苏恒瑞医药股份有限公司

MAH：山东盛迪医药有限公司

目 录

CONTANTS



01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

首个中国自主研发“双一线”缓释复方制剂，优化T2DM治疗选择



【通用名】 恒格列净二甲双胍缓释片（II）

【规格】 脯氨酸恒格列净5mg与盐酸二甲双胍1000mg

【适应症】 本品配合饮食控制和运动，适用于适合接受脯氨酸恒格列净和盐酸二甲双胍治疗的**2型糖尿病**成人患者改善血糖控制。

【用法用量】

本品通常早晨随餐服用，**每日一次**。应该根据患者现在使用的治疗方案，个体化决定本品起始剂量，推荐本品中脯氨酸恒格列净起始剂量为5mg，每日一次，对于需要加强血糖控制且耐受脯氨酸恒格列净5mg每日一次的患者，本品中脯氨酸恒格列净剂量可增加至10mg。每日剂量不超过脯氨酸恒格列净10mg/盐酸二甲双胍2000mg。

【专利类型及到期时间】 恒格列净化合物专利，2031年到期

【是否为OTC药品】 否

【中国大陆首次上市时间】 2023年12月29日

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】 无，**独家**

【参照药选择及理由】

脯氨酸恒格列净片（5mg）+盐酸二甲双胍缓释片（1000mg）联用方案

理由：

1. 本品是脯氨酸恒格列净与二甲双胍缓释片的复方制剂；
2. 本品注册RCT研究对照组为二者联用，试验结果证明二者生物等效；
3. 本品与脯氨酸恒格列净+二甲双胍缓释片联用的药理机制、适用人群、用药剂量均一致，临床应用最为相近，且二者均在医保目录内。

【疾病情况】

- 糖尿病患病率高 (11.2%)，2糖尿病占90%，控制率低 (49.2%)^{1,2}；
- 糖尿病患者心血管疾病风险增加2~4倍，心衰住院风险增加2倍¹；
- 93.6%患者常合并心、肾代谢疾病³

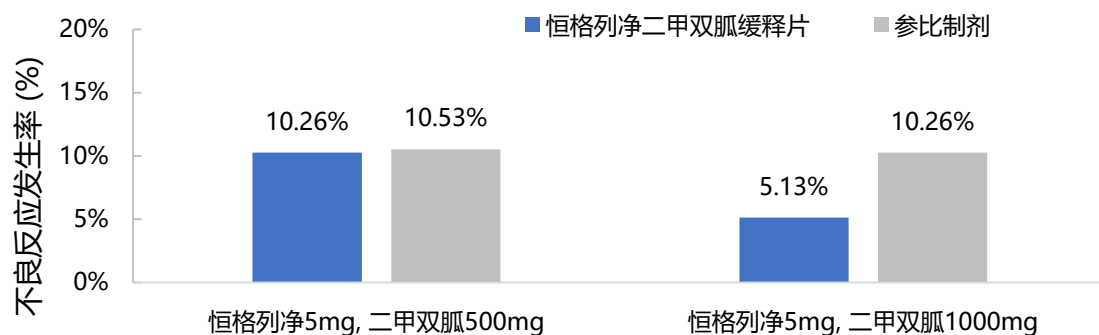
【临床未满足需求】

- 单药治疗机制单一，无法持久稳定控糖；
- 联合治疗方案复杂，患者用药依从性差；
- **同类复方品规单一，临床剂量调整受限。**

文献来源/说明：1.中国2型糖尿病防治指南（2020年版）（上）[J].中国实用内科杂志,2021,41(08):668-695. 2. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. JAMA. 2017;317(24):2515-2523. 3. Arnold SV, et al. Diabetes Obes Metab 2018,20(8):2000-2003.

➤ 生物等效性研究¹显示本品安全性良好

与同等剂量的参比制剂（恒格列净+二甲双胍缓释片联用）不良反应发生率相当；低剂量组与高剂量组无剂量相关不良反应。



➤ 药品说明书收录的安全性信息

本品尚未在2型糖尿病患者中开展安全性研究，说明书不良反应数据来自于脯氨酸恒格列净和盐酸二甲双胍联用的III期临床试验和脯氨酸恒格列净II、III期临床试验。

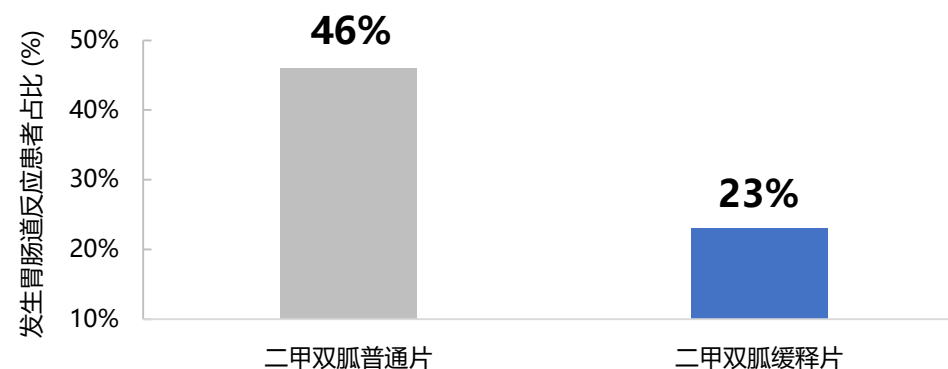
包括二甲双胍缓释片相关发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂的不良反应：腹泻、恶心、呕吐。

恒格列净相关发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂的不良反应：尿酮体阳性、糖尿病酮症、甲状旁腺素增高、体重降低、尿蛋白/肌酐比率升高、尿路感染。

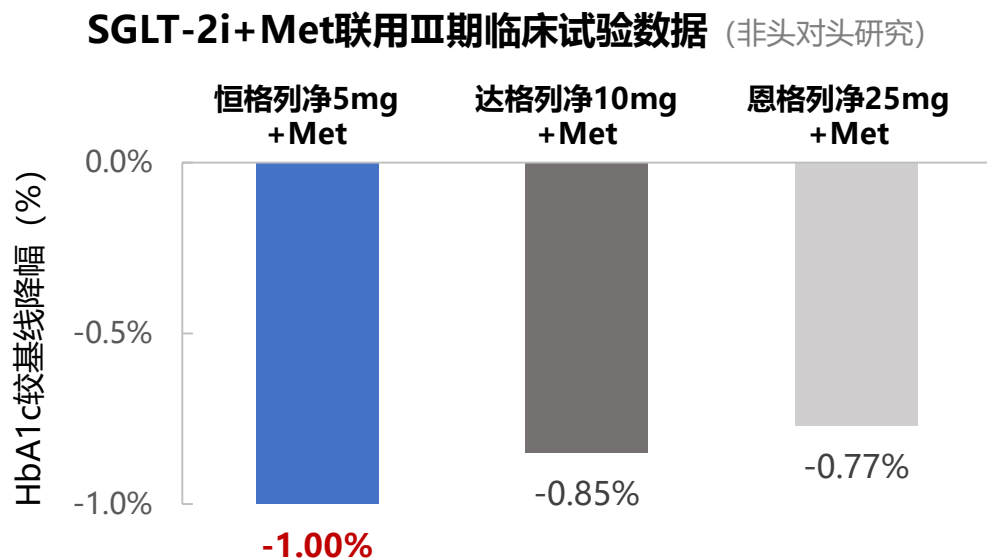
➤ 与目录内药品相比的安全性优势

- ✓ 恒格列净尿路感染、女性生殖器真菌感染发生率低于其他SGLT-2i，分别为3.3%和0.8%，低于恩格列净（7.6%和6.4%）与达格列净（4.3%和6.9%）¹⁻³（非头对头研究）
- ✓ 恒格列净III期研究未见酮症酸中毒发生，低于达格列净临床研究结果（0.3%，27/8574）^{1,2}（非头对头研究）

- ✓ 二甲双胍缓释片胃肠道反应比例下降23%³



- ✓ 恒格列净+Met联用HbA1c降幅达1%，高于同类SGLT-2i+Met联用Ⅲ期临床研究结果¹⁻³



备注：SGLT-2i类药物Ⅲ期临床研究均纳入经二甲双胍治疗血糖控制不佳的T2DM患者，研究期间接受二甲双胍(1500mg/d)背景治疗，联用SGLT-2i类药物，用药24周

- ✓ 恒格列净在SGLT-2i中降低HbA1c疗效排序第一，具有更优的降糖疗效趋势⁴

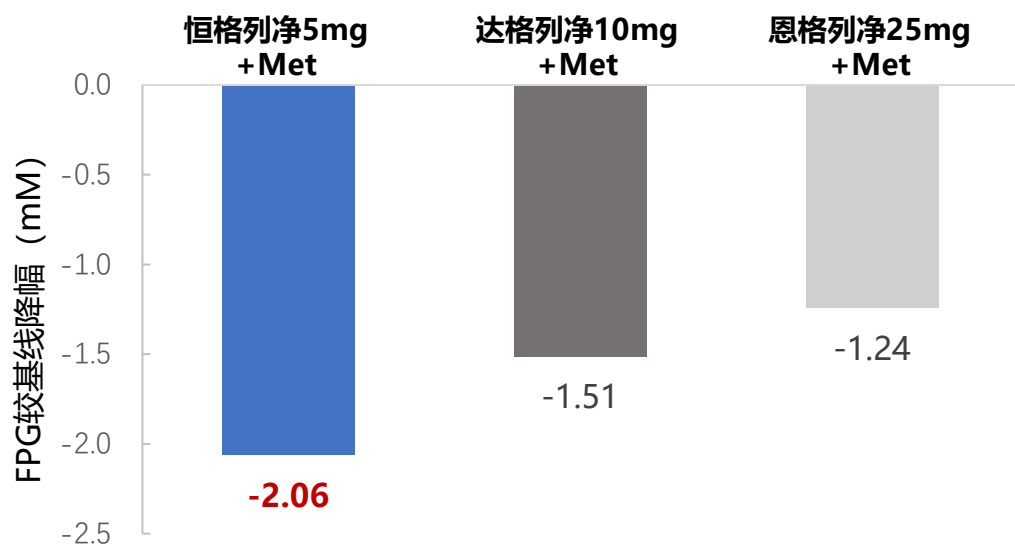
降低HbA1c疗效排序 (网状Meta结果)

SGLT-2i类药物	Effect(95% CI)	疗效排序
恒格列净	-0.93%(-1.38%~-0.63%)	1
卡格列净	-0.67%(-0.83%~-0.56%)	2
艾托格列净	-0.65%(-0.87%~-0.44%)	3
恩格列净	-0.61%(-0.72%~-0.52%)	4
达格列净	-0.54%(-0.68%~-0.43%)	5

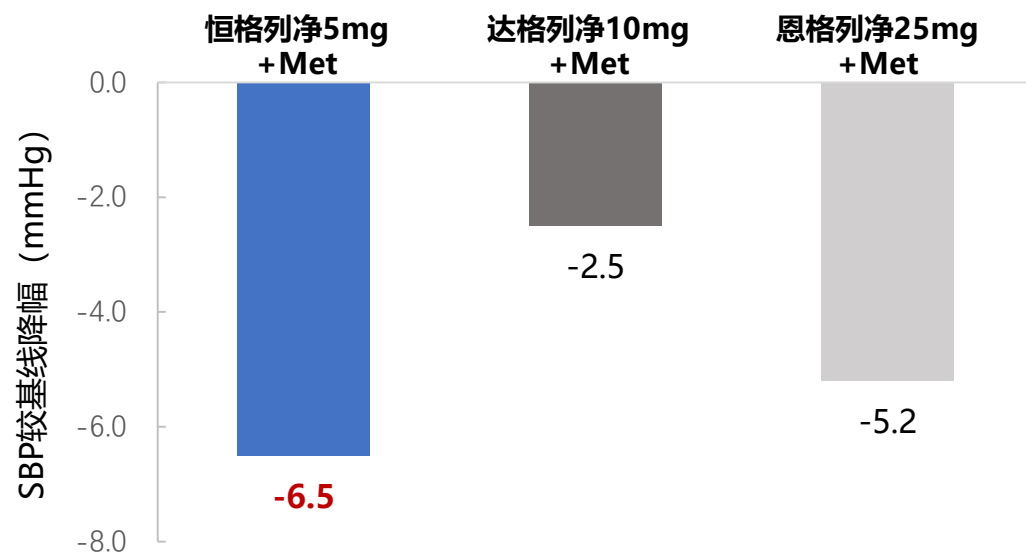
恒格列净+二甲双胍全面降糖降压，且本品与单组分生物等效



✓ **空腹血糖 (FPG) 降幅: 2.06mM, 恒格列净+二甲双胍高于同类SGLT-2i+Met Ⅲ期临床研究结果¹⁻³**



✓ **收缩压 (SBP) 降幅: 6.5mmHg, 恒格列净+二甲双胍高于同类SGLT-2i+Met Ⅲ期临床研究结果¹⁻³**



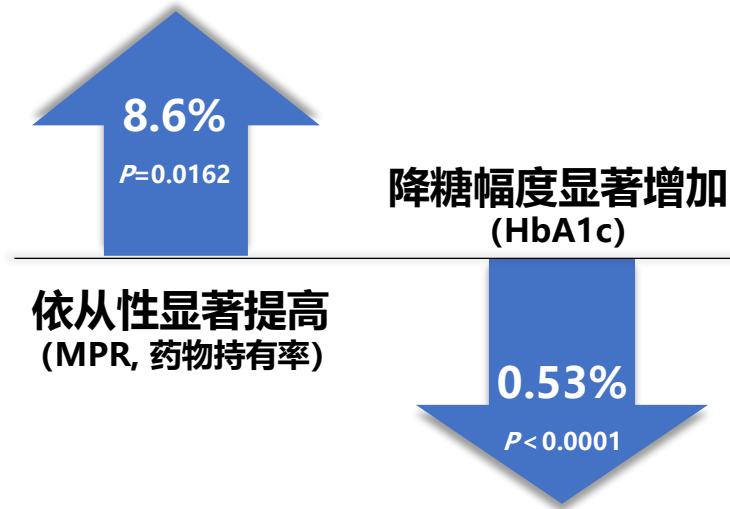
备注: SGLT-2i+二甲双胍联用Ⅲ期临床试验数据 (非头对头研究), 均纳入经二甲双胍治疗血糖控制不佳的T2DM患者, 研究期间接受二甲双胍(1500mg/d)背景治疗, 联用SGLT-2i类药物, 用药24周; FPG, 空腹血糖; SBP, 收缩压

✓ **BE研究⁴显示恒格列净二甲双胍缓释片与单组分 (工艺、纯度、稳定性) 具有生物等效性**

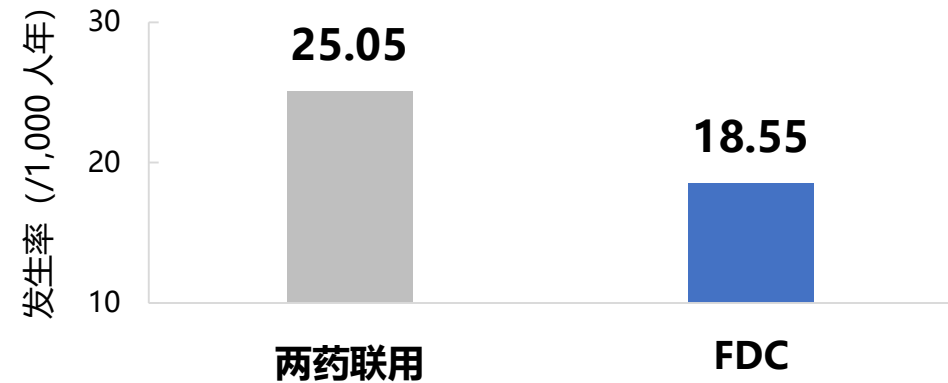
文献来源/说明: 1. Weng, Jianping et al. *Diabetes, obesity & metabolism* vol. 23,8 (2021): 1754-1764. 2. Yang, Wenying et al. *Journal of diabetes* vol. 8,6 (2016): 796-808. 3. Häring, Hans-Ulrich et al. *Diabetes care* vol. 37,6 (2014): 1650-9. 4. 恒格列净二甲双胍缓释片 (I) 生物等效性研究数据及提交CDE注册文件

固定复方制剂 (FDC) 较联用方案提高依从性, 改善临床结局

- ✓ 美国一项Meta分析纳入10项临床研究共计70573例T2DM患者, 研究结果显示: 固定复方制剂 (FDC) 使患者**依从性提高8.6%**, 较两药联用进一步**降低HbA1c达0.53%**¹



- ✓ 韩国一项队列研究纳入10286例T2DM患者, 研究结果显示, 相较于两药联用治疗, FDC组**不良临床结局** (全因死亡和因卒中、急性心梗或心衰住院) **风险下降27%**²



*主要终点定义为全因死亡和因卒中、急性心肌梗死或心力衰竭住院的复合终点, HR(95% CI): 0.73(0.57-0.93)

SGLT-2i类药物心肾获益明确, 获得《ADA糖尿病诊疗指南》、《中国2型糖尿病防治指南》A类推荐:

《ADA糖尿病诊疗指南》: 对合并或伴有ASCVD、HF、CKD高风险的T2DM成人患者, 应使用可降低心血管和肾脏疾病风险的药物 (如**SGLT-2i**和/或GLP-1RA), 用于血糖管理和全面降低心血管风险。 (A)

《中国2型糖尿病防治指南》: 合并CKD、HF、ASCVD或心血管风险高危的T2DM患者, 不论其HbA1c是否达标, 只要没有禁忌证, 都应在二甲双胍的基础上加用具有ASCVD获益证据的GLP-1RA或**SGLT-2i**。 (A)

备注: ASCVD, 动脉粥样硬化性心血管疾病; HF, 心力衰竭; CKD, 慢性肾脏病

恒格列净是首个中国自主研发的SGLT-2i，具有诸多理化优势

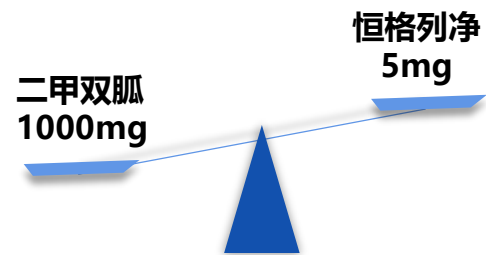
- 恒格列净是“十二五”国家科技重大专项中糖尿病领域唯一获批上市的1类化学创新药；
- 首个中国自主研发SGLT-2i，获得化合物专利，拥有8个国家或地区的药品专利证书；
- 恒格列净结构优化，具有诸多理化优势，安全性更优。

引入L-脯氨酸基团及F原子后带来的优势^{1,2}

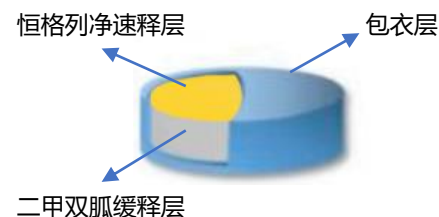


双相双层工艺，突破技术壁垒，实现“双一线”缓释复方

◆ 两组分药物剂量差别大



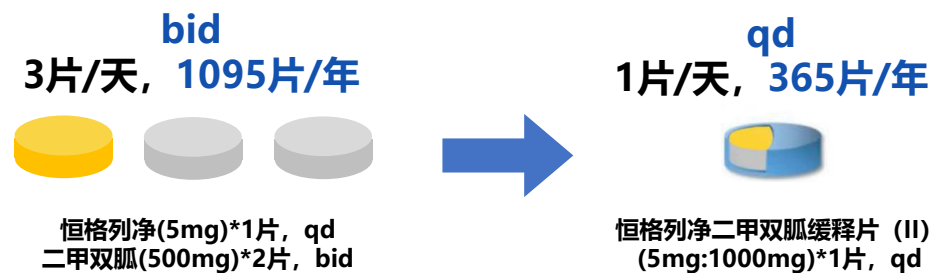
◆ 两组分压缩特性差别大



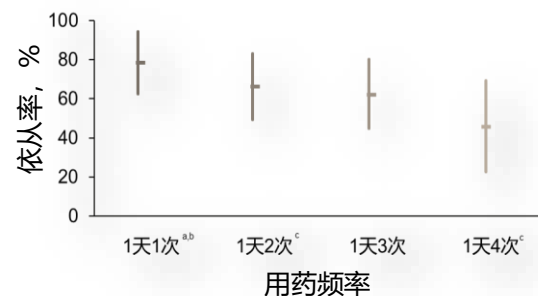
- 中国自主研发的首个SGLT-2i与盐酸二甲双胍的缓释复方，采用双相双层（速释层和缓释层）技术；
- 二甲双胍层采用亲水凝胶骨架型缓释材料，药物通过溶蚀和扩散两种机制释放，实现“一天一次”用药；
- 基因毒性杂质（N-亚硝基二甲胺）订入货架期标准，保证患者用药安全；
- 专利申请号：CN 202311765953.2

“一天一次”用药，提高依从性，降低不良结局事件发生

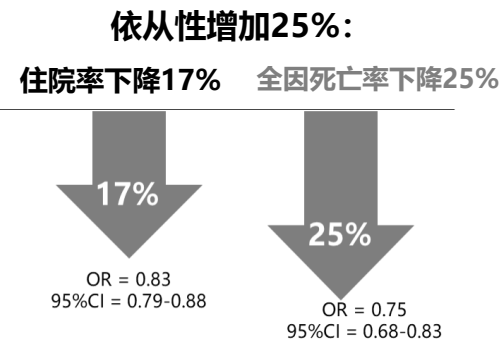
◆ “一天一次”用药，全年减少服药730片*



提高依从性，降低不良结局事件发生^{1,2}，节约医疗费用

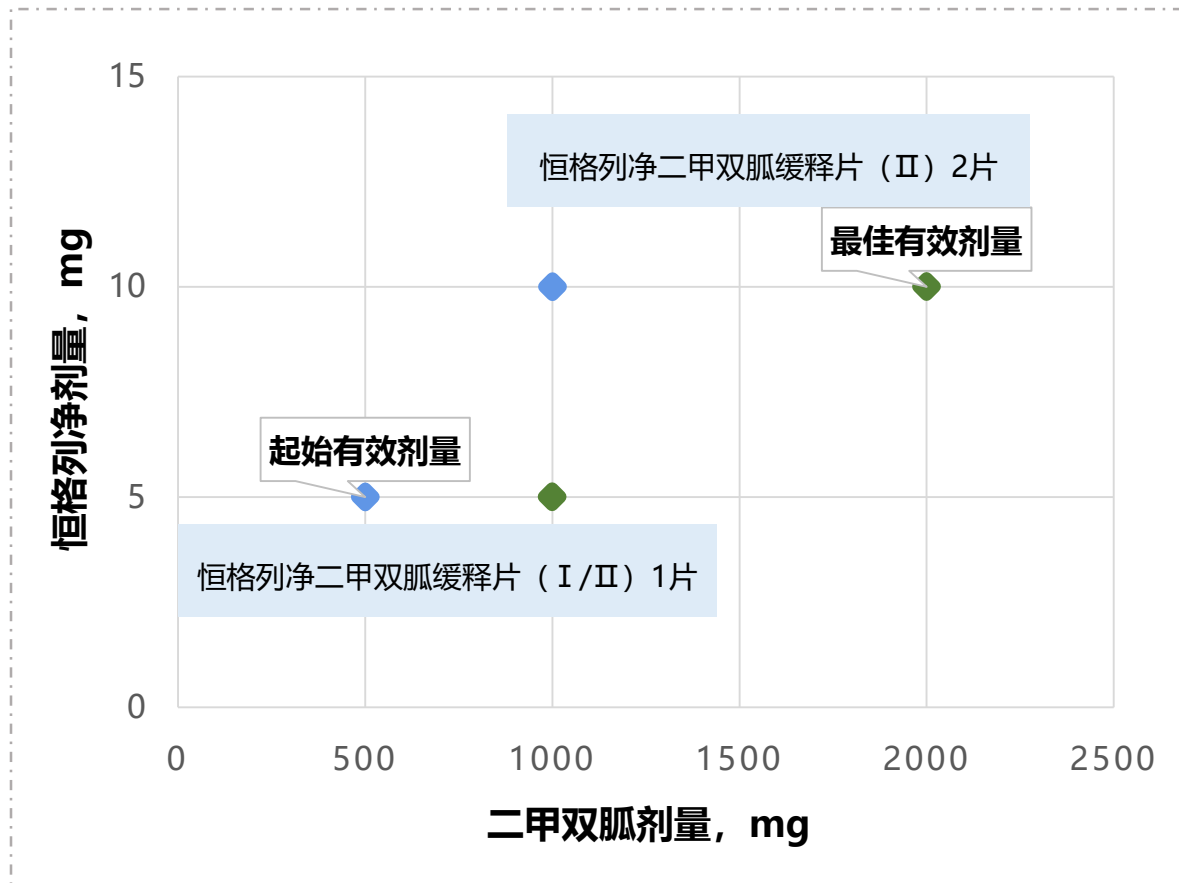


^a 1天1次 vs. 1天3次, $P=0.008$; ^b 1天1次 vs. 1天4次, $P<0.001$;
^c 1天2次 vs. 1天4次, $P=0.001$



2种规格4个剂量梯度，满足不同患者、不同剂量阶段的用药需求

- **本品规格剂量设计科学合理**：全面覆盖两个单药的起始剂量至最佳有效剂量，满足不同患者、不同剂量阶段的用药需求
- **弥补目录短板**：同类复方制剂品规单一、无法灵活调整剂量



保基本

我国T2DM患者存在并发症或危险因素多发、服药依从性不足等疾病管理难题。本品为“双一线”固定复方制剂，双机制协同降糖，安全有效。实现“一天一次”用药，提高依从性，具有减重降压等多重代谢获益，降低心血管等并发症风险，助力T2DM患者综合管理，提升公共健康获益。

便于临床管理

T2DM临床管理个体差异大，本品为固定复方缓释制剂，“一天一次”口服给药，用法简单、用量明确、规格剂量设计合理、安全性良好，患者依从性高，便于临床管理。适应症及用法用量明确，无临床滥用风险。

- **有效性：** 恒格列净较其他SGLT-2i联合方案具有更优的疗效趋势；本品为复方缓释制剂，可进一步提高依从性，增强降糖疗效，改善患者临床结局
- **安全性：** 本品安全性良好；恒格列净较其他SGLT-2i安全性更优；缓释复方显著降低胃肠道反应，耐受性良好
- **创新性：** 解决了两药剂量和压缩特性差异大的工艺难题，实现了首个中国自主研发“双一线”缓释复方制剂，简化治疗，提高依从性
- **公平性：** 规格剂量设计科学合理，全面覆盖不同患者类型、不同剂量阶段的用药需求，弥补目录内同类复方缓释制剂品规单一的短板