

脯氨酸恒格列净片 (瑞沁[®])

首个中国自主研发化药1类SGLT-2i

(本次新增“恒格列净+瑞格列汀+Met”三药联合适应症)

江苏恒瑞医药股份有限公司

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

恒格列净是首个中国自主研发化药1类SGLT-2i



【通用名】 脯氨酸恒格列净片
【规格】 5mg; 10mg
【药品注册分类】 **化药1类**
【专利类型及到期时间】 恒格列净化合物专利, 2031年到期
【中国大陆首次上市时间】 2021年12月31日
 新增三药联合适应症2024年6月25日获批

【大陆地区同通用名药品的上市情况】 无, 独家

【说明书适应症】

- **本次目录调整拟新增适应症:** 与**盐酸二甲双胍和磷酸瑞格列汀联合使用**: 在单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时, 本品可与盐酸二甲双胍和磷酸瑞格列汀联合使用, 配合饮食和运动改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。
- **现行医保支付范围:** 限成人2型糖尿病患者。

【用法用量】

推荐起始剂量为5mg, **每日一次**, 建议晨服, 不受进食限制。对于需要加强血糖控制且耐受5mg每日一次的患者, 本品剂量可增加至10mg每日一次。

【参照药选择及理由】 艾托格列净片

- 理由:**
- 恒格列净基于艾托格列净化学结构优化开发;
 - 二者均为SGLT-2i, 在化学结构、药理机制、临床应用等方面均相近。

【疾病情况】

- 糖尿病患病率高 (11.2%), 2糖尿病 (T2DM) 占90%¹;
- 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²。

【临床未满足需求】

- T2DM合并心肾疾病是其致残和致死的主要原因, 为T2DM防治带来沉重负担;
- 早期严格血糖控制可降低大血管和微血管并发症风险, 但中国T2DM控制率低, 仅49.2%³;
- T2DM发病机制复杂, 单药治疗难以有效维持血糖控制。

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. Arnold SV, et al. Diabetes Obes Metab 2018,20(8):2000-2003. 3. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. JAMA. 2017;317(24):2515-2523. 1

➤ 药品说明书记载的安全性信息

本品2项II期和3项III期临床试验的汇总分析显示，发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂的不良反应包括：尿酮体检出、体重降低、糖尿病酮症、脂肪酶升高、甲状旁腺素增高、尿白蛋白/肌酐比率升高、尿路感染、尿糖检出。

【禁忌】

1. 对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。
2. 重度肾损害、终末期肾病或需要透析的患者禁用。

【注意事项】

血容量不足、酮症酸中毒、急性肾损伤及肾功能损害、尿路感染、下肢截肢、会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）、尿糖试验阳性、心血管影响。药物相互作用详见说明书相关章节。

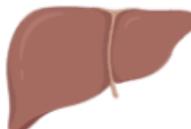
➤ 与目录内其他SGLT-2i类药物相比的安全性优势

- ✓ **“恒格列净+瑞格列汀+Met”三联方案低血糖事件发生率低：**
 - 不同于磺脲类和格列奈类降糖药，DPP-4i不增加低血糖风险；
 - “恒格列净+瑞格列汀+Met”三药联合低血糖事件发生率低：1级低血糖事件3.2% (5/155)，2级低血糖事件0.6% (1/155)，未见3级低血糖事件。
- ✓ **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)
- ✓ **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2.6%和1.1%，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)

➤ 与目录内其他SGLT-2i类药物相比:



- ✓ 重度肝功能不全患者，仅恒格列净可减量使用。
- ✓ 3b期肾功能不全患者 (eGFR: 30-45 mL/min/1.73 m²)，仅恒格列净可使用且无需调整剂量。

类型	肝肾功能不全患者用量调整					
	恒格列净	艾托格列净	达格列净	恩格列净	卡格列净	
 肝功能不全患者	轻度	√	√	√	√	√
	中度	-	√	√	√	√
	重度	-	×	×	×	×
 肾功能不全患者	89 > eGFR > 60 (2期)	√	√	√	√	√
	59 > eGFR > 45 (3a期)	√	√	√	√	-
	44 > eGFR > 30 (3b期)	√	×	×	×	×
	29 > eGFR > 15 (4期)	×	×	×	×	×
	14 > eGFR (5期)	×	×	×	×	×

√: 可以使用 -: 减量使用 ×: 禁用; eGFR: 肾小球滤过率, 单位为mL/min/1.73 m²

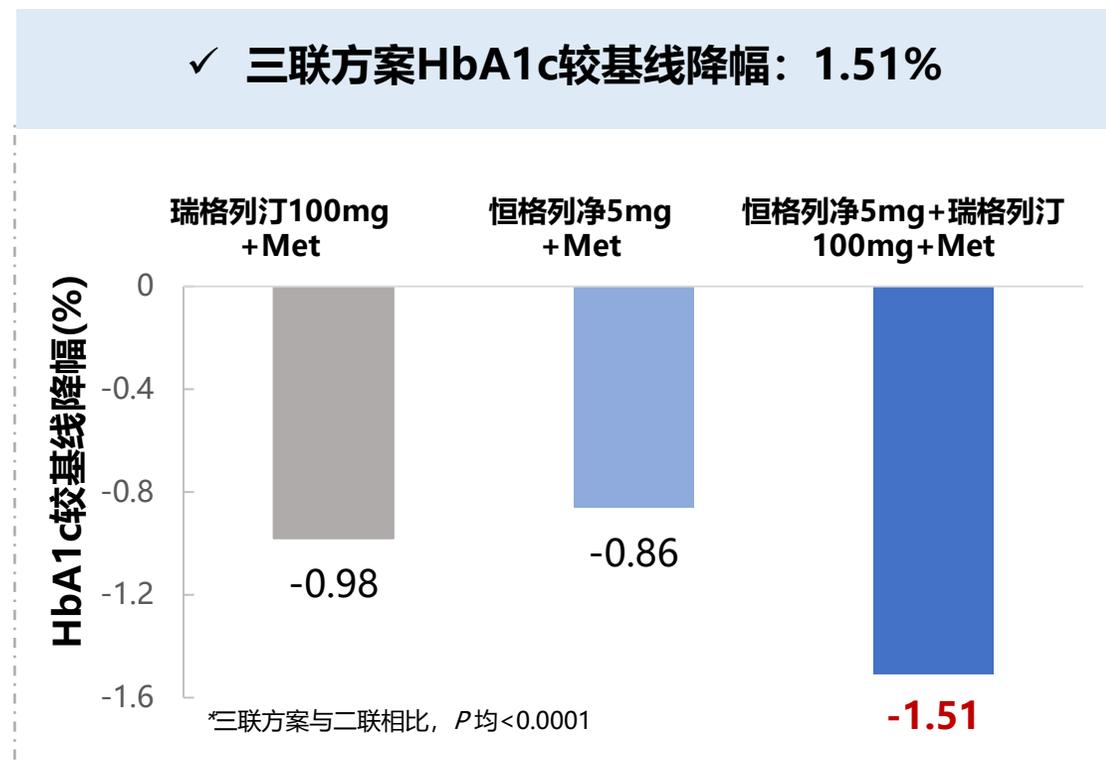
“恒格列净+瑞格列汀+Met” 三联方案显著改善血糖控制



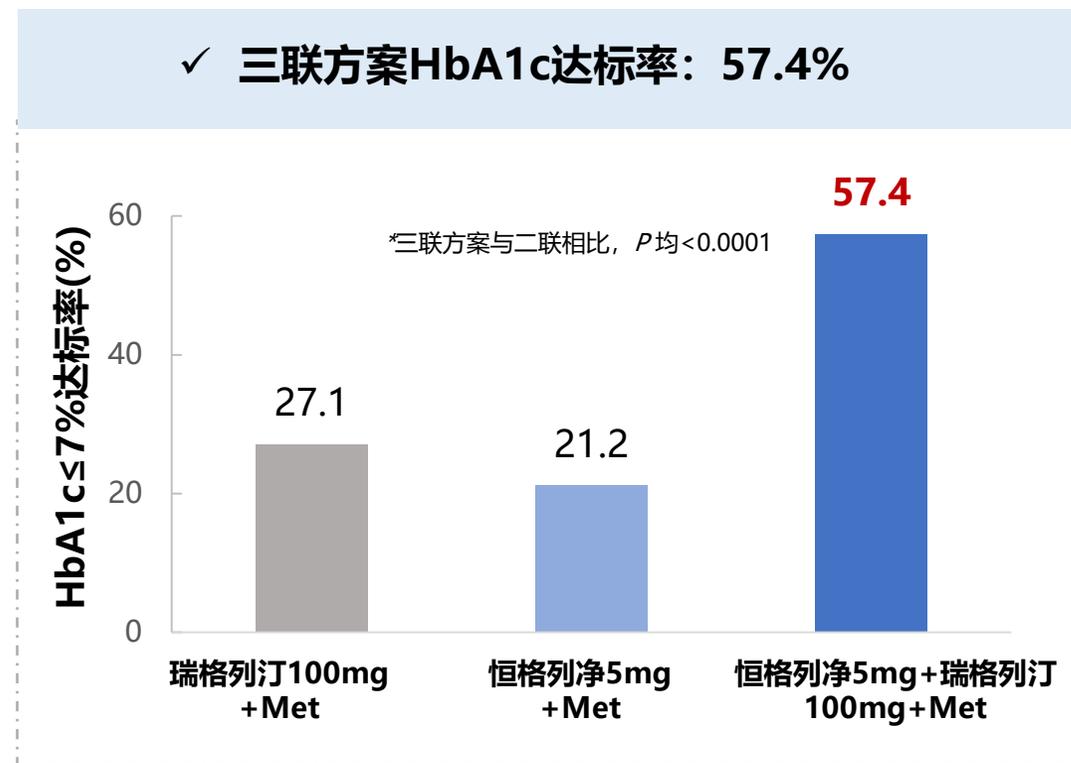
恒格列净III期临床试验¹显示:

恒格列净、瑞格列汀和二甲双胍三药联合相较于恒格列净或瑞格列汀分别联合二甲双胍治疗，可显著改善血糖控制，且安全耐受性良好。**三联方案24周糖化血红蛋白 (HbA1c) 降幅1.51%，达标率57.4%，显著优于二联方案。**

✓ 三联方案HbA1c较基线降幅: 1.51%



✓ 三联方案HbA1c达标率: 57.4%



备注: 多中心、随机、双盲、平行设计的III期临床试验, 患者在筛选前至少8周内, 接受稳定剂量的二甲双胍治疗且二甲双胍剂量≥1500 mg/d。主要终点为治疗24周后, HbA1c相对基线的变化。

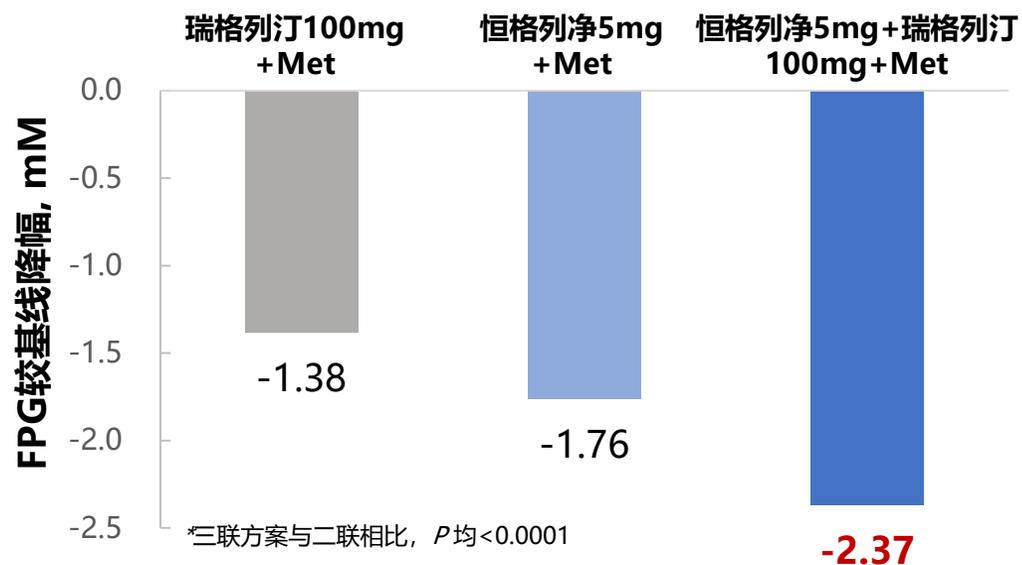
“恒格列净+瑞格列汀+Met” 三联方案显著改善血糖控制



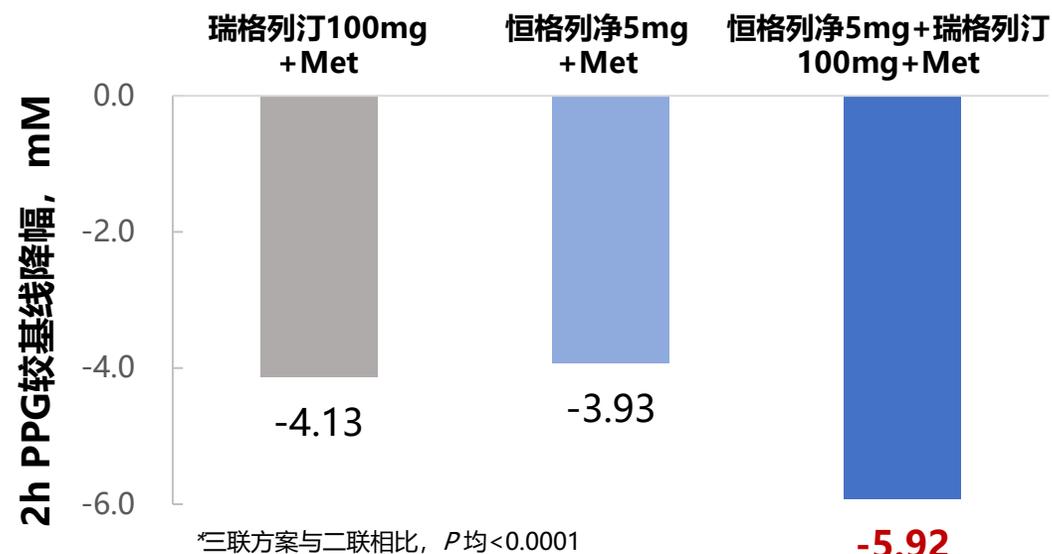
恒格列净III期临床试验¹显示:

恒格列净、瑞格列汀和二甲双胍三药联合相较于恒格列净或瑞格列汀分别联合二甲双胍治疗，可显著改善血糖控制，且安全耐受性良好。**三联方案24周空腹血糖(FPG)、餐后2小时血糖(2h PPG)降幅分别为2.37和5.92mM，显著优于二联方案。**

✓ FPG较基线降幅2.37mM，显著优于二联方案



✓ 2h PPG较基线降幅5.92mM，显著优于二联方案



备注: 多中心、随机、双盲、平行设计的III期临床试验, 患者在筛选前至少8周内, 接受稳定剂量的二甲双胍治疗且二甲双胍剂量 ≥ 1500 mg/d。主要终点为治疗24周后, HbA1c相对基线的变化。

◆ SGLT-2i类药物心肾获益明确，获得《ADA糖尿病诊疗指南》¹和《中国2型糖尿病防治指南》² 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

◆ “SGLT-2i+DPP-4i+Met” 三联方案获得《成人2型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案中国专家共识》³ I级推荐：

1. Met与DPP-4i或SGLT-2i联合治疗3个月后HbA1c仍未达标，若无使用禁忌或不耐受，**建议添加SGLT-2i**或DPP-4i。（I A）
2. 患者已接受至少3个月足量Met单药治疗，HbA1c高于目标值1~2%，若无使用禁忌或不耐受，**建议同时联合DPP-4i与SGLT-2i**。（I A）

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}



化学稳定性更好



增加药物溶解度



所用结晶溶剂低毒性



提高代谢稳定性



改善药物理化性质



晶型稳定性更好



渗透调节作用



结合维C促进心血管健康



增强药物膜通透性



提高药物活性

对公共健康的影响

我国超半数T2DM患者血糖未达标¹，多数患者合并心、肾代谢疾病或危险因素，T2DM早期、长期管理尤为紧迫。恒格列净是新型SGLT-2i，具有降糖、降压等多重获益，安全性良好，助力中国患者糖尿病综合管理。

符合“保基本”原则

“恒格列净+瑞格列汀+Met”联合治疗方案覆盖多重病理生理机制，具有显著降糖、心肾获益及胰岛β细胞功能保护等作用。恒格列净新适应症纳入医保支付范围，可满足T2DM个体化用药需求，降低大血管和微血管并发症风险，减轻医保基金负担。

弥补目录短板

“SGLT-2i+DPP-4i+Met”联合治疗方案已被临床广泛使用，恒格列净新适应症获批，填补国内该联合治疗方案适应症的空白，促进T2DM合理用药。

便于临床管理

恒格列净用法用量明确，临床使用条件、监测和剂量调整规定明确，口服给药，每日1次，安全性良好，便于临床管理。

- **有效性:** “恒格列净+瑞格列汀+Met” 三联方案HbA1c降幅1.51%， HbA1c达标率57.4%，显著优于二联方案。
- **安全性:** 相较于其他SGLT-2i，恒格列净酮症酸中毒、尿路感染、女性生殖器真菌感染发生率低，在肝肾功能不全患者中安全性更优。
- **创新性:** 1类新药，首个中国自主研发的SGLT-2i，获国家重大新药创制专项支持，拥有8个国家或地区的药品专利。具有诸多理化优势，有效性、安全性更优。
- **公平性:** 首个中国自主研发SGLT-2i，新适应症弥补医保目录空白。