

苯磺酸美洛加巴林片 (德力静®)

申报企业: **第一三共** (中国) 投资有限公司

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考

目录

1. 药品基本信息

- 中国**首个且唯一***获批成人糖尿病性周围神经病理性疼痛 (DPNP) 适应症的进口原研药物

2. 有效性

- **快速**镇痛, **持久**有效, 改善睡眠等共病, 为患者带来**多重获益**, 国内外权威指南一致推荐

3. 安全性

- **长期**研究中**安全性良好**, 特殊人群 (如肾损害患者) 用药方案明确且**耐受性良好**

4. 创新性

- 第三代钙离子通道调节剂, **高选择性结合** $\alpha 2\delta$ -1亚基, **镇痛效果更强, 不良反应较少**

5. 公平性

- 符合“保基本”原则, 可有效**填补目录空白**, 保障医疗公平性
- 适应症明确、用法用量清晰, 整体**临床和医保管理难度低**

苯磺酸美洛加巴林于24年6月在中国获批治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛 (DPNP) ; 独家进口原研产品

药品基本信息

通用名	苯磺酸美洛加巴林片																													
注册规格	5mg (主规格) , 2.5mg																													
说明书适应症	用于治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛 (DPNP)																													
用法用量	<p>通常情况下, 开始服用苯磺酸美洛加巴林片时需要进行剂量滴定, 初始口服剂量为每次5mg、每日两次, 间隔至少1周后, 每次用药剂量增加5mg, 直至增加至每次15mg、每日两次维持。如不良反应不能耐受, 可减少剂量至每次10mg、每日两次维持。 (每日20mg~30mg) 对于存在肾功能损害的患者, 应参考如下表格进行剂量调整。</p> <table border="1" data-bbox="1437 658 2339 933"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">肾功能损害严重程度等级 (肌酐清除率[CLcr]: ml/min)</th> </tr> <tr> <th>轻度 (90 > CLcr ≥ 60)</th> <th>中度 (60 > CLcr ≥ 30)</th> <th>重度 (包括接受血液透析的患者) (30 > CLcr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">每日剂量</td> <td>10mg-30mg</td> <td>5mg-15mg</td> <td>2.5mg-7.5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">起始剂量</td> <td>5mg, 每日两次</td> <td>2.5mg, 每日两次</td> <td>2.5mg, 每日一次</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">有效剂量</td> <td>最低剂量</td> <td>10mg, 每日两次</td> <td>5mg, 每日两次</td> <td>5mg, 每日一次</td> </tr> <tr> <td>推荐剂量</td> <td>15mg, 每日两次</td> <td>7.5mg, 每日两次</td> <td>7.5mg, 每日一次</td> </tr> </tbody> </table>					肾功能损害严重程度等级 (肌酐清除率[CLcr]: ml/min)			轻度 (90 > CLcr ≥ 60)	中度 (60 > CLcr ≥ 30)	重度 (包括接受血液透析的患者) (30 > CLcr)	每日剂量		10mg-30mg	5mg-15mg	2.5mg-7.5mg	起始剂量		5mg, 每日两次	2.5mg, 每日两次	2.5mg, 每日一次	有效剂量	最低剂量	10mg, 每日两次	5mg, 每日两次	5mg, 每日一次	推荐剂量	15mg, 每日两次	7.5mg, 每日两次	7.5mg, 每日一次
		肾功能损害严重程度等级 (肌酐清除率[CLcr]: ml/min)																												
		轻度 (90 > CLcr ≥ 60)	中度 (60 > CLcr ≥ 30)	重度 (包括接受血液透析的患者) (30 > CLcr)																										
每日剂量		10mg-30mg	5mg-15mg	2.5mg-7.5mg																										
起始剂量		5mg, 每日两次	2.5mg, 每日两次	2.5mg, 每日一次																										
有效剂量	最低剂量	10mg, 每日两次	5mg, 每日两次	5mg, 每日一次																										
	推荐剂量	15mg, 每日两次	7.5mg, 每日两次	7.5mg, 每日一次																										
中国大陆首次上市时间	2024年6月	全球首个上市国家/地区及上市时间	日本 2019年1月																											
大陆地区同通用名药品的上市情况	无 (独家产品)	是否为OTC药品	否																											

医保目录内无获批DPNP适应症产品，建议给予美洛加巴林“空白对照”认定

建议给予美洛加巴林空白对照

药品基本信息

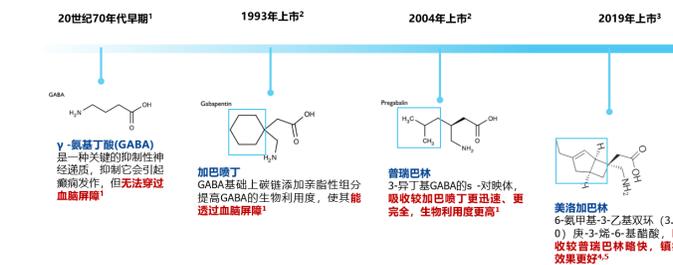
理由：医保目录内无合适的参照药物

- 中国**首个且唯一***获批成人DPNP适应症的进口原研药物，医保目录内**无**获批相同适应症的药物，填补医保目录空白
- 机制创新**，显著提升疗效和安全性
- 亚洲及中国III期研究设计均为**安慰剂对照**

1 医保内现有治疗药物均无DPNP适应症

类别	抗惊厥药		抗抑郁药		
作用机制	钙离子通道调节剂		选择性的 5-羟色胺(5-HT)与去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRI)		三环类抗抑郁药
化学名	加巴喷丁	普瑞巴林	度洛西汀	文拉法辛	阿米替林
中国适应症	PHN; 癫痫**	PHN; FM	抑郁症; CMP	抑郁症	抑郁症

2 第三代钙离子通道调节剂，吸收较前代药品更快，高选择性结合，镇痛效果和安全性更好¹⁻⁵



3 亚洲及中国III期研究设计均为安慰剂对照⁶

一项在亚洲糖尿病性周围神经病理性疼痛(DPNP)患者中开展的14周美洛加巴林治疗的III期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照随后为52周开放标签扩展期的研究(DS5565-A-J303)——双盲期

美洛加巴林在糖尿病性周围神经病理性疼痛中国患者中的III期多中心、随机、双盲、安慰剂对照的14周研究(DS5565-A-A315)

SCI-CNP, 脊髓损伤相关中枢神经病; PHN, 带状疱疹后神经痛; GAD, 广泛焦虑症; DPNP, 糖尿病性周围神经病理性疼痛; FM, 纤维肌痛; CMP, 慢性骨骼肌痛; OA, 骨关节炎; PNP, 周围神经病理性疼痛

*截至2024年7月14日 **用于成人和12岁以上儿童伴或不伴继发性全身发作的部分性发作的辅助治疗。也可用于3-12岁儿童的部分性发作的辅助治疗

1. Mahindra Chincholkar. Br J Pain. 2020 May;14(2):104-114. 2. Bockbrader HN, et al. Clin Pharmacokinet. 2010 Oct 1;49(10):661-9. 3. Kim JY, et al. Korean J Pain. 2021 Jan 1;34(1):4-18. 4. Emma D Deeks. Drugs. 2019 Mar;79(4):463-468. 5. Aaron Vinik, et al. Diabetes Care. 2014;37:3253-3261 6. 美洛加巴林说明书.

DPNP是糖尿病最常见的并发症之一，带来严重健康危害，但大多数患者未能及时诊断和有效治疗，亟需疗效确切且获批适应症相符的药物

糖尿病性周围神经病理性疼痛 (DPNP) 疾病负担沉重

DPNP是由糖尿病周围神经病变导致的病理性疼痛¹

- 带来严重健康危害：**35.2%**DPNP患者伴随**糖尿病足**。DPNP患者**截肢比例**是非痛性糖尿病周围神经病变患者的**8倍**，**全因死亡率为2倍**²
- 缺乏及时诊断和治疗，**确诊患者仅占糖尿病神经病变患者的4.5%**²：DPNP是糖尿病最常见的慢性并发症，预估**确诊患者总数约为315万**

DPNP存在极大的未满足需求

现有治疗药物包括加巴喷丁、普瑞巴林、度洛西汀、阿米替林等，临床未满足需求巨大：

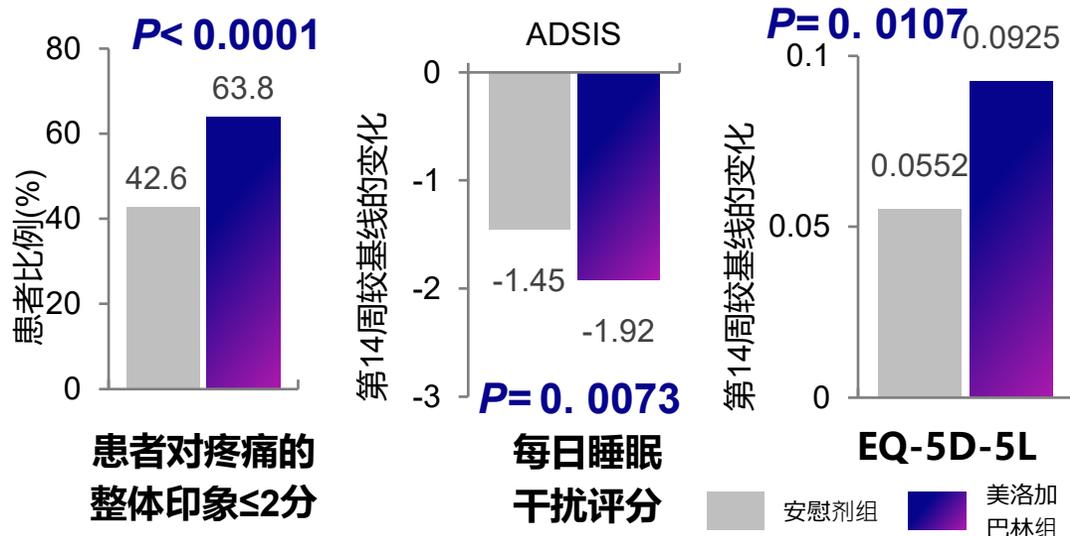
- 1 医保内**无获批DPNP适应症的治疗药物**，临床及基金监管亟需**获批DPNP适应症**的药物
- 2 现有治疗药物**疗效有限**，**应答率仅30%左右**³
- 3 现有治疗的**严重不良反应影响疗效及患者健康状况**⁴

美洛加巴林获批DPNP单一适应症；起效迅速，强效镇痛，疗效维持超52周，给予患者多重获益：显著改善抑郁和焦虑评分、睡眠障碍等共病

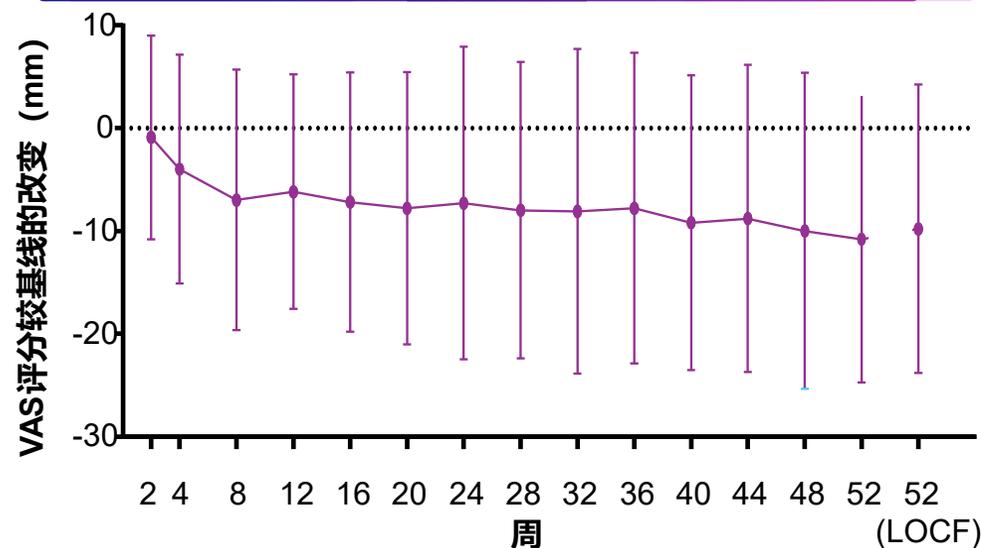
- 显著改善患者的疼痛症状，起效快，**2天显著改善ADPS疼痛评分¹**，第14周时，ADPS较基线变化 -2.19 (vs. 对照组 -1.81)，**存在统计学显著差异²**
- 14周显著**改善抑郁和焦虑评分³**，**改善患者对疼痛的整体印象、睡眠、患者生活质量等²**
- 在**长期研究中疼痛VAS评分持续下降**，第52周时与基线相比的平均变化为**-9.8mm** (SD 14.06) ⁴

有效性

14周改善患者对疼痛的整体印象、睡眠、生活质量等



镇痛效果维持超52周，SF-MPQ VAS评分持续改善



ADPS: 平均每日疼痛评分; SF-MPQ: 简版麦吉尔疼痛问卷; VAS, 视觉模拟量表; PGIC: 患者对疼痛的整体变化印象; ADSIS: 每日睡眠干扰评分; EQ-5D-5L: 欧洲五水平五维健康量表; LOCF: 最后一次观察采用的归因方法。

*PGIC评分≤2分：“改善明显”或“改善非常明显”

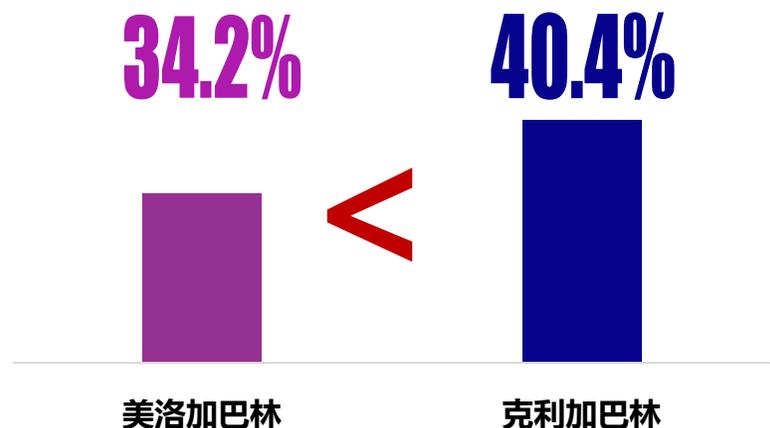
1. Baba M, et al. J Diabetes Investig. 2020;11(3):693-698. 2. Guo, et al. Pain Ther (2024). 3. Kato J, et al. Pain. 2019;160(5):1175-1185. 4. Baba M, et al. J Diabetes Investig. 2019;10(5):1299-1306.

美洛加巴林安全性良好，大多数不良事件为轻至中度，无需治疗即可缓解；肾功能不全患者依从性高，耐受性良好

安全性

- 与美洛加巴林相关的最常见不良事件 (AEs) 分别为嗜睡、头晕、眩晕、外周水肿和体重增加，**大多数AEs为轻至中度，无需治疗即可缓解^{1,2}**。与同类产品克利加巴林相比，**未新增不良反应类型**
- 在52周的**长期研究**中，美洛加巴林展现出了良好的安全性，与既往临床试验**结果一致³**
- 我国**27.1%~83.6%** 2型糖尿病患者伴随肾脏疾病⁴，**肾功能不全患者使用美洛加巴林耐受性良好：中度肾损害患者平均治疗依从率高达99.9%，重度肾损害患者达78.7%⁵**
- 自2019年以来，在日本、韩国、中国台湾、泰国等地区陆续上市，**亚洲人群循证丰富**，实际临床使用中展示出良好的安全性
- 大陆地区和境外国家/地区批准的说明书中**均无黑框警告**

01 临床试验中至少发生1例的不良反应发生率低于同类产品克利加巴林^{6,7}



02 较同类产品克利加巴林显著降低头晕、嗜睡等不良反应^{*6,7}

	嗜睡		头晕	
	比例 (%)	RR (较安慰剂)	比例 (%)	RR (较安慰剂)
美洛加巴林 30mg/d	6.1%	2.44	4.6%	1.53
克利加巴林 40mg/d	3.4%	5.67	11.8%	2.95
克利加巴林 80mg/d	6.1%	10.17	23.3%	5.83

*非头对头比较；美洛加巴林A315安慰剂组嗜睡和头晕比例分别为2.5%和3.0%，克利加巴林随机对照研究安慰剂组分别为0.6%和4.0%；RR = 干预组不良反应发生比例/安慰剂组不良反应发生比例

1. Baba, et al. J Diabetes Investig 2019; 10: 1299–1306. 2. Guo, et al. Pain Ther (2024). 3. Baba M, et al. J Diabetes Investig. 2020;11(3):693-698. 4. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019年更新版). 中国医师协会内分泌代谢科医师分会中华内分泌代谢杂志, 2019,35(6): 447-454. 5. Baba M, et al. J Pain Res. 2020 Jul 17;13:1811-1821. 6. 美洛加巴林说明书. 7. 克利加巴林说明书.

由于显著的疗效和良好的安全性，美洛加巴林获得国内外权威指南一致推荐，且在中国获批前已受到国内指南推荐



国家卫生健康委能力建设和继续教育中心
疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组

中国慢性创伤后疼痛诊疗指南 (2023版)

(证据等级: A, 推荐强度: 1)

药物名称

证据级别

推荐强度

美洛加巴林

A

1



美国糖尿病学会
(ADA)

ADA糖尿病诊疗标准 (2024版) (A级推荐)

推荐将加巴喷丁类药物 (**美洛加巴林**)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药和钠通道阻滞剂作为糖尿病神经性疼痛的初始药物治疗 (**A级**)

指南推荐

除《中国慢性创伤后疼痛诊疗指南 (2023版)》和《ADA糖尿病诊疗标准 (2024版)》外，获得其他国内外指南推荐：

- **中国**：《国家基层糖尿病神经病变诊治指南 (2024版)》
- **美国**：《2022 AAN实践指南：痛性糖尿病性多发性神经病的口服药物和局部治疗》
- **日本**：《日本神经病理性疼痛药物疗法指南 (2022年修订)》、《日本糖尿病诊疗指南 2019》

ADA, 美国糖尿病学会; AAN, 美国神经病学学会

1.国家基层糖尿病神经病变诊治指南 (2024版) 2.中国慢性创伤后疼痛诊疗指南 (2023版) 3. ADA糖尿病诊疗标准 (2024版) 4. 2022 AAN实践指南：痛性糖尿病性多发性神经病的口服药物和局部治疗. 5.日本糖尿病诊疗指南 2019. 6. 日本神经病理性疼痛药物疗法指南 (2022年修订)

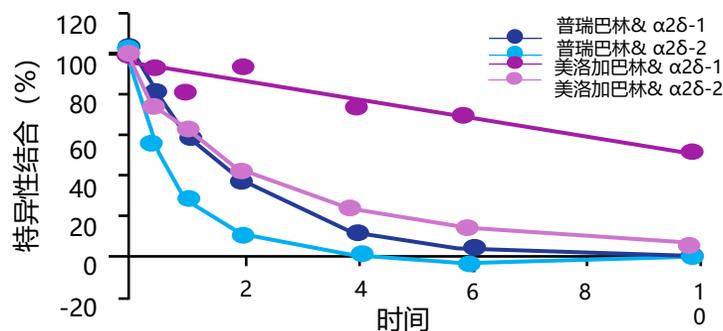
机制创新，拥有多个自主知识产权：选择性结合 $\alpha 2\delta$ 亚基，从而起效迅速，强效镇痛，疗效持久，给予患者多重获益，且安全系数更高

研究发现，电压门控钙通道 $\alpha 2\delta$ -1亚基是起镇痛作用的关键，而 $\alpha 2\delta$ -2亚基是引起中枢神经系统不良反应的主要原因¹。美洛加巴林高选择性结合 $\alpha 2\delta$ -1亚基，镇痛有效持久，同时安全系数更高

作用机制创新，拥有多个专利

- 化合物专利，有效期至28年9月
- 组合物专利，有效期至34年4月

美洛加巴林和普瑞巴林对 $\alpha 2\delta$ -1 和 $\alpha 2\delta$ -2 亚基的解离曲线 (人)¹



美洛加巴林
= 更宽的治疗窗
= 更高的安全系数

- **镇痛有效持久：**对 $\alpha 2\delta$ -1亚基亲和力较高、解离慢
- **安全性良好：**对 $\alpha 2\delta$ -2亚基亲和力较低、解离快



药品注册分类：化药5.1类

美洛加巴林纳入医保符合“保基本”原则，可有效填补目录空白，提升公共健康获益，降低整体临床和医保管理难度

填补医保目录空白

- 医保目录内无获批DPNP适应症的药物
- 美洛加巴林获批DPNP适应症，弥补高度未满足的临床需求，减少疾病相关的直接和间接成本，填补国家医保目录空白

降低临床和医保管理难度

- 超适应症用药引发临床用药及基金监管等多方面的问题和顾虑
- 美洛加巴林**单一适应症，范围明确，用法用量清晰**，国内指南及共识可提供明确的诊断和治疗依据，不易误诊，**药物滥用的可能性很低¹**

符合“保基本原则”

- 糖尿病作为“两病”之一受到国家的高度重视。DPNP是糖尿病最常见的慢性并发症，其最基本的治疗需求不容忽视，且诊断清晰，基金支出可控
- 美洛加巴林是DPNP临床必需药品，**显著降低患者疾病负担，提升患者生活质量**，增加幸福感和满意度，维持社会稳定

提升公共健康获益

- DPNP严重影响生活质量，造成患者抑郁、焦虑、睡眠障碍，甚至截肢；**现有治疗方案患者满意度低²**
- 美洛加巴林能够**有效持续缓解疼痛，减少不良反应的发生**，助力患者尽快恢复正常生活

建议给予美洛加巴林空白对照及突破性评级

建议参照药给予“空白对照”

理由：医保目录内无同适应症的药物

1. 中国**首个且唯一***获批成人DPNP适应症的进口原研药物，医保目录内**无**获批相同适应症的药物，**填补医保目录空白**
2. **机制创新**，显著提升疗效和安全性
3. 亚洲及中国**III期研究**设计均为**安慰剂对照**

建议给予“突破性”评级

理由：突破性疗效及安全性获益，解决当前巨大的未满足需求

1. **获批DPNP适应症**：填补目录空白，降低临床和医保管理难度
2. **疗效显著**：起效迅速，强效镇痛，疗效持久，改善共病，提升患者生活质量
3. **安全系数更高**：不良反应较同类产品克利加巴林显著降低，肾损患者依从性高