

2022年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称： 氢溴酸替格列汀片

企业名称： 天津田边制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-11 15:22:02	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2017年1月1日至2022年6月30日（含，下同）期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品。
- 2.2017年1月1日至2022年6月30日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化的药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。
- 5.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称（中文、含剂型）	氢溴酸替格列汀片	医保药品分类与代码	XA10BHT196A001010179327
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	20mg	上市许可持有人	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于成人2型糖尿病患者改善血糖控制。单药治疗：本品可配合饮食控制和运用，用于改善成人2型糖尿病患者的血糖控制；与二甲双胍联用：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。		
说明书用法用量	通常成人2型糖尿病患者的推荐剂量为20mg，口服，每日1次。如血糖控制不佳，可在进行充分观察后，增加剂量至40mg每日一次。		
说明书中联合用药规定	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。		
中国大陆首次上市时间	2021-08		
全球首个上市国家/地区	日本	全球首次上市时间	2012-06
注册证号/批准文号	国药准字HJ20210064	是否为OTC	否

参照药品信息

- 说明：
- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品，最终参照药品认定以专家评审意见为准。
 - 中成药：一律填写日均费用。
 - 西药：（1）慢性病用药，若说明书中有治疗周期，请按说明书计算疗程费用；若无治疗周期，请按365天计算年费用。（2）急抢救、麻醉、检验等用药，请按一个治疗周期计算疗程费用。（3）肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。（4）其它情况请按说明书用法用量计算费用，并详细说明。（5）计算过程中如涉及以下指标，请统一按以下标准计算上述费用，如未按以下标准，请说明。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内
利格列汀片（欧唐宁）	是

参照药品选择理由： 本品在2012年批准进入日本医保目录时所选的参照药品为利格列汀片（欧唐宁®）。利格列汀片临床应用广泛，与替格列汀片相比，两者疗效和安全性无显著性差异。

三、有效性信息

试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	单药治疗对饮食和运动无法有效控制血糖的中国T2DM患者（n=254），24周后，替格列汀组与安慰剂组相比，糖化血红蛋白（HbA1c）变化为-0.95% VS -0.14%，其LSM差值为-0.80%（p<0.0001）；空腹血糖（FPG）的变化为-21.9 mg/dL VS -1.4 mg/dL，其LSM差值为-20.5 mg/dL（p<0.0001），均优于安慰剂组（p<0.0001）。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	对二甲双胍单药治疗无法有效控制的T2DM患者（n=247），加用替格列汀可显著降低HbA1c和FPG水平。24周时，替格列汀组与安慰剂组相比，HbA1c和FPG自基线变化的差异分别为-0.71% ± 0.11%（p < 0.0001）和-16.5 ± 4.7 mg/dL（p = 0.0005）；达到HbA1c < 7.0%的患者比例分别为（41.7% VS 16.1%；p < 0.0001）。
试验类型3	RCT随机对照试验的系统评价或
试验对照药品	—
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	长期使用替格列汀作为单药或联合治疗均可降低HbA1c，且维持52周（n=702）；第52周时HbA1c较基线的变化值：替格列汀组为-0.63 ± 0.65%，联合格列奈类组为-0.76 ± 0.70%，联合双胍类组为-0.78 ± 0.75%，联合α-葡萄糖苷酶抑制剂组为-0.89 ± 0.64%，联合磺酰脲类组为-0.81 ± 0.76%（p < 0.001）；所有治疗组的体重均无变化或略有增加。
试验类型4	真实世界数据
试验对照药品	—
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	在2型糖尿病（T2DM）患者（n=11677）中进行的为期3年的PMS中期结果：中位给药期为731天，三个患者亚组（<65岁、65 - <75岁和≥75岁）的中期分析表明，老年和非老年患者之间替格列汀的安全性无显著差异。在2年内观察到HbA1c持续降低（-0.72%至-0.77%），且三个年龄组均未见体重明显变化。
试验类型5	真实世界数据
试验对照药品	—
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	对日本11,677例2型糖尿病患者为期3年的随访，替格列汀治疗期间，HbA1c持续降低（第3年时为-0.70%±1.36%，p < 0.001）。肾功能不全患者亚组（G1-G5）HbA1c较基线变化为-0.76%至-0.66%，透析患者糖化白蛋白水平变化-2.92% ± 4.78%；任何分期肾功能损害阶段的T2DM患者在真实世界中使用替格列汀疗效确切，无新的安全性问题。
试验类型6	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	西格列汀

试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	二甲双胍和格列美脲治疗控制不佳的T2DM患者 (n = 201) 联合替格列汀治疗的疗效和安全性均不劣于西格列汀: 24周时, 两组的HbA1c均较基线显著降低, 替格列汀组和西格列汀组分别为-1.03%±0.10%和-1.02%±0.10% (P < 0.0001), 且在24周时, 达到HbA1c目标的患者比例或空腹血糖、体重或脂质水平较基线的变化在组间无显著差异。
试验类型7	真实世界数据
试验对照药品	——
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	血糖水平控制不佳的T2DM患者 (n=3093) 从其他DPP-4抑制剂转换为替格列汀治疗后具有显著的血糖改善且可维持长达52周, 未发生安全性问题。在第12、24和52周: HbA1c值分别显著降低了-0.39%, -0.44%和-0.52% (p < 0.0001); 分别有40.1%、46.5%和52.4%的患者的HbA1c至少下降了0.5%。
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	——
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	利格列汀转换为替格列汀有助于维持老年T2DM患者 (n=164) 的肾功能并安全降糖: 12周时血糖参数显著改善, 空腹血糖由148.1 ± 47.1降至139.6 ± 43.4 mg/dL、糖化血红蛋白由7.9 ± 1.3%降至7.5 ± 1.2%、餐后血糖由224.8 ± 77.4降至205.8 ± 70.8 mg/dL (所有P < 0.05)。未控制的高血糖和慢性肾脏疾病患者血糖水平改善更明显。
试验类型9	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	替格列汀治疗可以改善老年T2DM患者HbA1c水平以及血糖变异性而不会增加低血糖: 治疗12周后, 与安慰剂组 (-0.08%) 相比, 替格列汀组观察到HbA1c水平降低-0.84%; 与安慰剂组相比, 接受替格列汀治疗的受试者的变异系数、标准差和血糖波动的平均幅度显著降低; 替格列汀组在第12周时TIR70-180的平均时间百分比为82%±16%。
试验类型10	非RCT队列研究
试验对照药品	——
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	通过多变量回归模型分析5种DPP-4抑制剂用药者(西格列汀 (n = 879)、维格列汀 (n = 253)、替格列汀 (n = 260)、阿格列汀 (n = 237) 和利格列汀 (n = 180))实验室检测指标, 包括HbA1c浓度和血清肌酐浓度、估计肾小球滤过率, 高密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酸酯、天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶, 结果表明任何实验室检测指标浓度的平均变化均无显著差异。
临床指南/诊疗规范推荐情况1	中国2型糖尿病防治指南 (2020年版): 如单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标, 则应进行二联治疗, 如DPP-4抑制剂。二联治疗的药物可根据患者病情特点选择。如果患者低血糖风险较高或发生低血糖的危害大 (如独居老人、驾驶者等) 则尽量选择 not 增加低血糖风险的药物, 如DPP-4抑制剂等。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	中国老年糖尿病诊疗指南 (2021年版): 二肽基肽酶IV (DPP-4) 抑制剂是近年来国内外指南和 (或) 共识推荐的老年糖尿病一线降糖药之一。该类药物单独应用时一般不出现低血糖, 对体重影响中性, 胃肠道反应少, 较适用于老年患者。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	日本糖尿病诊疗指南 (2019版): 指南指出, 替格列汀的药代动力学不易受到肾功能的影响, 故肾功能损害 (包括透析) 患者, 无需调整该药物的用法用量, 对于其他经肾脏排泄的DPP-4抑制剂药物, 则需要根据肾功能调整相应药物的用药剂量。

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

本品已于2012年6月在日本上市，通过在日本开展的多项临床试验，证实了本品单药以及与多种不同降糖药物联合用药时，可有效改善2型糖尿病患者的血糖控制。本品在中国按化药5.1类申报进口注册，申请适应症为用于成人2型糖尿病患者改善血糖控制：1) 单药治疗；2) 与二甲双胍联用。本品在我国完成了一项健康人药代动力学研究、两项III期临床试验（包括一项单药研究，以及一项与二甲双胍联合用药研究），两项III期研究均采用随机、双盲、安慰剂对照设计，替格列汀给药方案为20mg,每日一次。在本品有效性方面，两项研究中主要疗效终点（第24周时HbA1c相对于基线的变化方面），均达到替格列汀组优于安慰剂组的假设，其他次要疗效终点，例如第24周FPG相对基线变化、HbA1c<7.0%的受试者比例等方面均观察到与主要疗效终点一致的获益。敏感性分析结论与主要有效性分析结论一致。安全性方面，本品整体安全性特征良好。目前我国已有多种DPP-4抑制剂获批上市用于2型糖尿病患者改善血糖控制。本次提交的临床研究数据显示本品在2型糖尿病患者单药及二甲双胍联合用药时获益大于风险。本品将为2型糖尿病患者带来多一种治疗选择。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	临床试验中共纳入1645例2型糖尿病患者，不良反应发生率为9.5%（156/1645），共计232例次（包括临床检查值的异常）。主要的不良反应为低血糖2.6%（43/1645）、便秘0.9%（14/1645）等。用药禁忌：对本品的成分过敏或有过敏史的患者；重度酮症、糖尿病昏迷或前驱昏迷、1型糖尿病患者；重度感染、手术前后、严重外伤的患者。其他注意事项和药物相互作用等信息因字数太多，请详见说明书。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	日本上市后真实世界研究表明本品整体安全性特征良好，未发现新的安全性风险。无安全性警告、无黑框警告、无撤市信息。

五、创新性信息

创新程度	本品拥有化合物专利且为仿制药一致性评价参比制剂；具有连续5个环的“J形”结构，容易占据活性口袋，通过活性口袋（S2延伸口袋）的相互作用增强DPP-4抑制活性；血浆半衰期24.2小时，1日给药1次；通过肝脏和肾脏两种途径消除，代谢不受肾功能降低的影响。
应用创新	每日口服一次，24小时稳定控制血糖水平；适用于任何肾功能损害阶段的T2DM患者的长期使用且无需调整剂量；适用于老年T2DM患者的长期使用，可有效降低老年患者的血糖变异性；疗效不佳时可以增加剂量至40mg每日一次，包括肾功能不全的T2DM患者，临床给药方案选择更灵活和多样；有效期60个月，高于其他已上市同类DPP-4抑制剂，易于贮存转运。
传承性（仅中成药填写）	-

六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	T2DM是重大公共卫生事件之一，2019年的数据显示，中国≥65岁的老年糖尿病患者数约3550万，居世界首位，占全球老年糖尿病患者的1/4，且呈现上升趋势；替格列汀应用时不出现低血糖，对体重影响中性，胃肠道反应少，且肾功能损害时（包括透析）无需调整剂量，尤其适用于老年患者和肾功能不全的患者；这对糖尿病防治起到积极作用。
符合“保基本”原则描述	同类药品均已进入医保；本品优势明显：1天1片、肾病更安全、同类产品中唯一可增加服用剂量；若能进入医保目录，将进一步降低药价，降低患者经济负担，已进行药价测算（CMA和BIA研究），具有成本效果优势，对基金影响明确可控。
弥补目录短板描述	与其同类医保产品相比，本品每日口服一次，肾功能损害时（包括透析）无需调整剂量，尤其适用于老年患者和肾功能不全的患者，疗效不佳时可以增加剂量至40mg，包括肾功能不全的T2DM患者，临床给药方案选择更灵活。
临床管理难度描述	本品为口服片剂，每日一次，患者依从性好；说明书对适应症和用法用量有明确说明，联合用药时无需调整剂量，无临床滥用风险。