



脯氨酸恒格列净片

(瑞沁[®])



江苏恒瑞医药股份有限公司

01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

1. 药品基本信息



中国创新

独家品种

【通用名】	脯氨酸恒格列净片	【药品类别】	化药1类
【注册规格】	5mg; 10mg	【中国大陆首次上市时间】	2021年12月31日
【是否OTC药品】	否	【全球首个上市国家及时间】	中国, 2021年
【参照药建议】	艾托格列净片: 恒格列净基于艾托格列净化学结构开发, 二者均为SGLT-2抑制剂, 在化学结构、药理机制、临床应用等各方面均相近。		
【适应症】	本品适用于改善 成人2型糖尿病患者 的血糖控制。 单药 : 可配合饮食控制和运动, 改善2型糖尿病患者的血糖控制。 与盐酸二甲双胍联合使用 : 在单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不住时, 本品可与盐酸二甲双胍联合使用, 配合饮食控制和运动, 改善2型糖尿病患者的血糖控制。		
【疾病情况】	我国成人2型糖尿病患病率高达10% ¹ , 超90%患者常合并心、肾代谢疾病等并发症 ² 或危险因素 ³ , 具有多重获益的恒格列净助力广大2型糖尿病患者综合控制血糖、血压、体重等危险因素以改善患者远期预后的综合管理 ⁴ 需求。		
【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。肝肾功能不全患者用法用量详见产品说明书。		

1. Wang L, et al. JAMA. 2017 Jun 27;317(24):2515-2523
2. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. JAMA. 2017;317(24):2515-2523.
3. Ji L, et al. Am J Med 2013;126(10):e11-22
4. Gaede P, et al. N Engl J Med 2008; 358: 580-91

2. 安全性



■ 恒格列净常见不良反应 (说明书中收载) :

4项安慰剂对照研究中 $\geq 2\%$ 本品治疗受试者报告的不良反应 (%)

不良反应	安慰剂 (N=400)	恒格列净5 mg (N=399)	恒格列净10 mg (N=393)
尿酮体阳性	2.8	6.5	9.4
糖尿病酮症	1.0	2.5	7.1
甲状旁腺素增高	1.5	3.8	4.1
体重降低	1.0	2.8	4.3
尿白蛋白/肌酐比率升高	1.0	3.8	2.3
尿路感染	3.0	3.3	3.3

1. 糖尿病酮症包括以下不良反应, 按发生频率的高低顺序为: 糖尿病酮症、酮症、血酮体升高、血酮体阳性。
2. 甲状旁腺素升高包括以下不良反应, 按发生频率的高低顺序为: 血甲状旁腺素升高、血甲状旁腺素异常。治疗低24周, 安慰剂组、本品5mg组和本品10mg组的血清甲状旁腺素较基线变化的平均百分比分别为6.5%、18.7%、12.1%。
3. 尿白蛋白/肌酐比率升高包括以下不良反应, 按发生频率的高低顺序为: 尿白蛋白/肌酐比率升高、尿白蛋白/肌酐比率异常。
4. 尿路感染包括一下不良反应, 按发生频率的高低顺序为: 尿路感染、无症状性菌尿、尿路炎症。

汇总的分析人群中, 本品比安慰剂更常见的其他重要不良反应包括:

- **血容量不足**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有0%、0.5%、0.5%
- **排尿增加**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有0.3%、0.8%、0.5%
- **肾功能损害**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有0.3%、1.3%、0.3%
- **低血糖**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有1.5%、1.8%、2.5%
- **生殖器感染**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有0.3%、0.8%、0.8%
- **超敏反应**
安慰剂和本品5mg、10mg组分别有0%、0%、0.5%

2. 安全性



■ 临床研究显示恒格列净在肝肾功能不全受试者中具备良好的安全性

肝肾功能不全患者恒格列净及其同类药物的适用情况						
类型	用量	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)	×	×	×	×	×



- 肝功能不全患者均可使用恒格列净，轻度肝功能不全患者无需调整用量，中重度患者需减量。
- eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²的肾功能不全患者均可使用恒格列净。

eGFR: 肾小球滤过率, 单位为mL/min/1.73 m²

√: 可以使用

-: 减量使用

×: 禁用

注: 来自恒格列净、艾托格列净、达格列净、恩格列净、卡格列净 中文说明书。

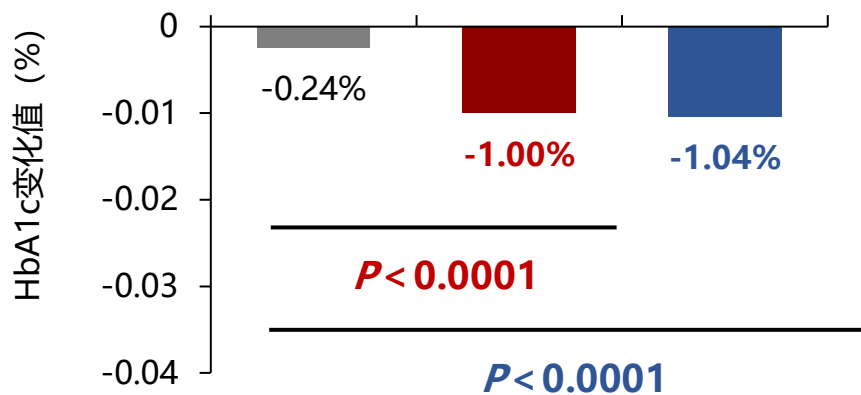
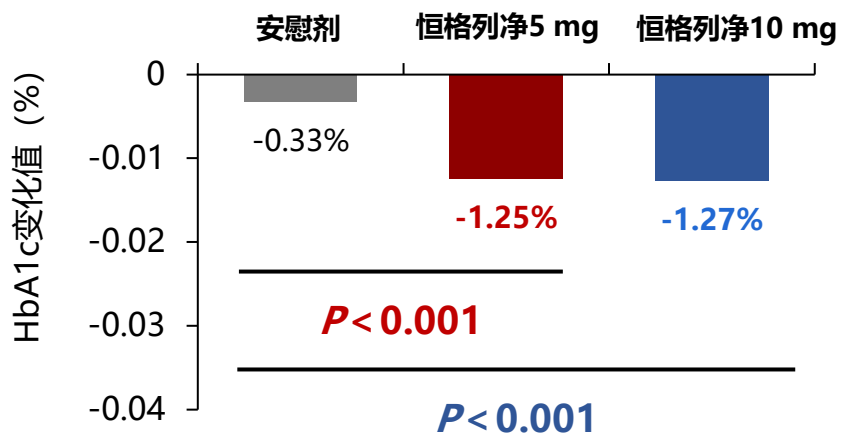
原研原创 中国证据
IN CHINA FOR CHINA

3. 有效性

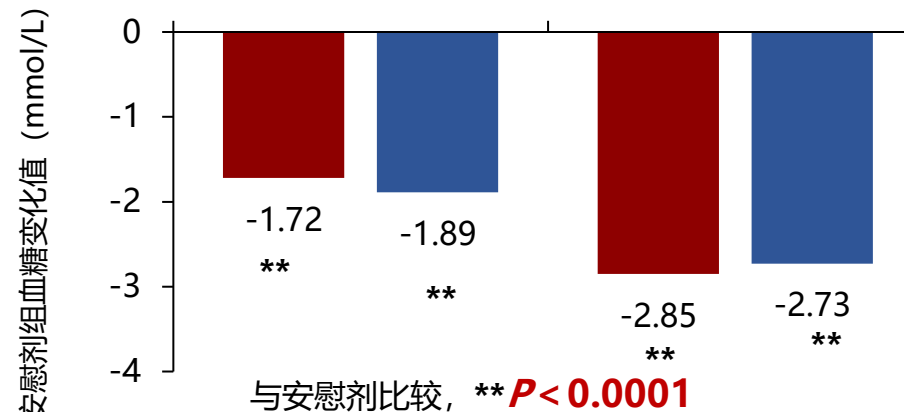
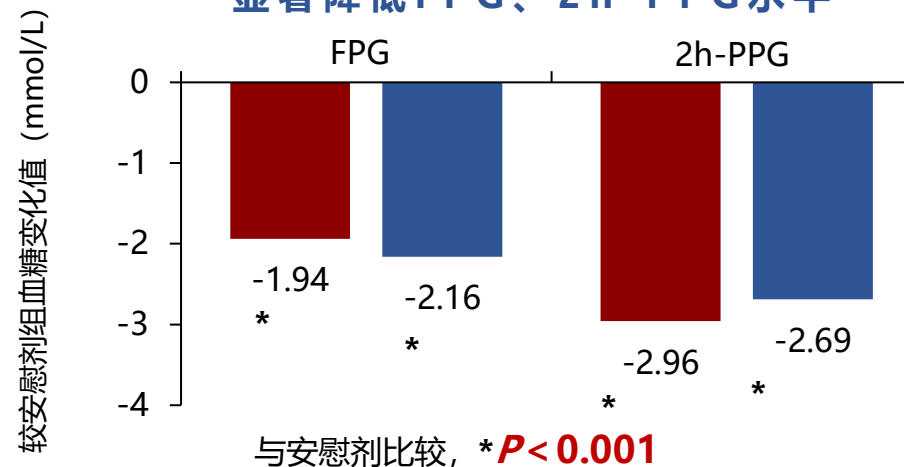


- 2项III期临床试验（**单药**治疗单纯饮食运动控制不加的T2DM¹、**联合二甲双胍**治疗二甲双胍控制不加的T2MD²）均显示恒格列净治疗24周可实现**全面降糖**，且疗效均可**持续至52周**

显著降低HbA1c水平



显著降低FPG、2h-PPG水平



1. Lu J, Fu L, Li Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1111-1120;

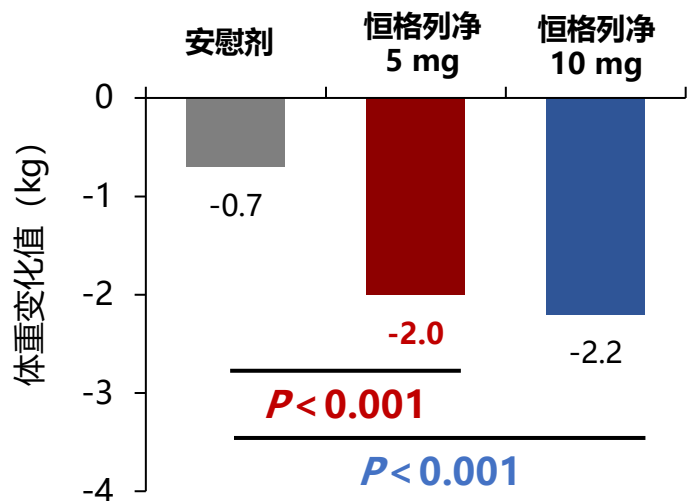
2. Weng J, Zeng L, Zhang Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(8):1754-1764.

3. 有效性

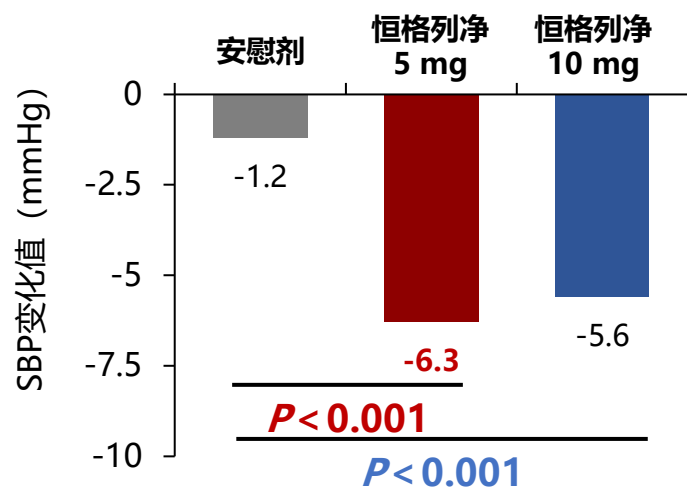


■ 2项III期临床试验（单药治疗单纯饮食运动控制不加的T2DM¹、联合二甲双胍治疗二甲双胍控制不加的T2MD²）均显示恒格列净具有**减重减压**多重效益，且疗效均可**持续至52周**

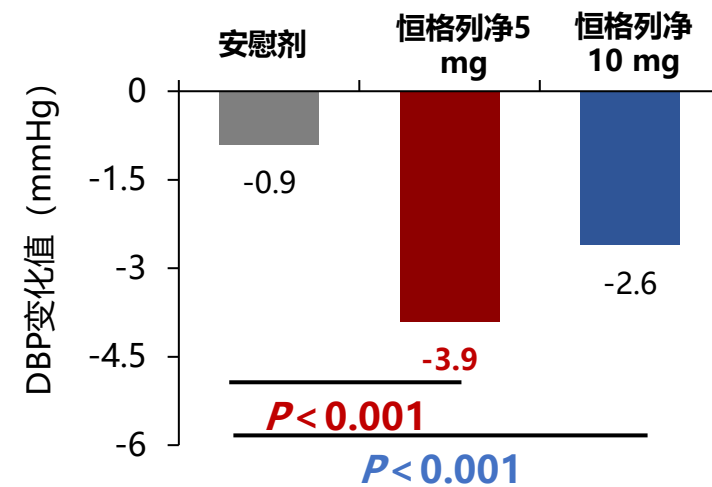
显著减轻体重



显著降低SBP

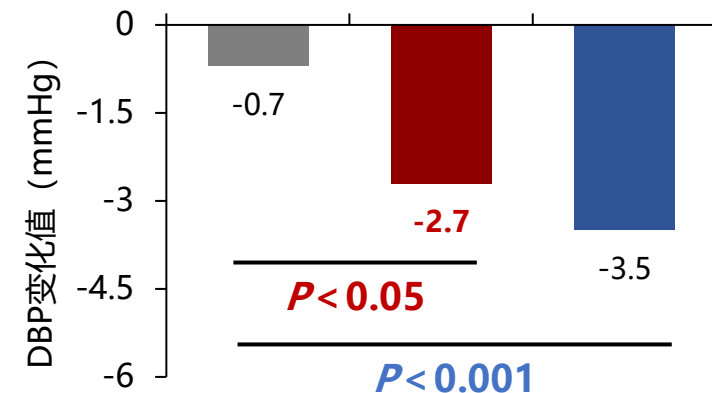
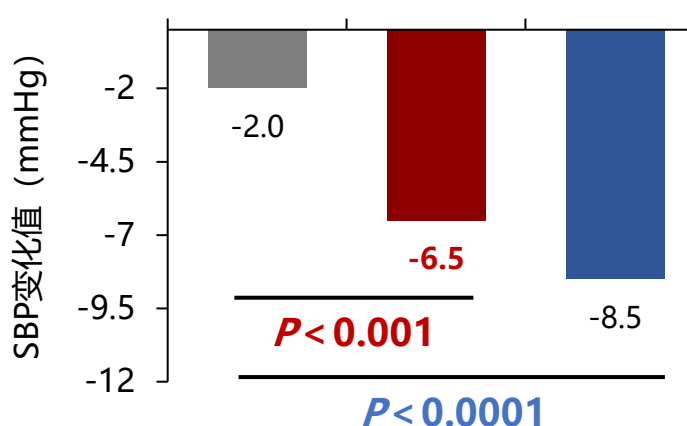
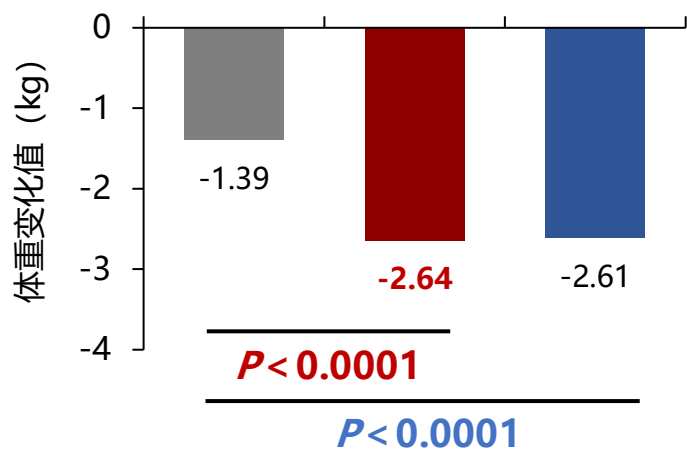


显著降低DBP



单药

联合二甲双胍



1. Lu J, Fu L, Li Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1111-1120;

2. Weng J, Zeng L, Zhang Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(8):1754-1764.

3. 有效性



■ 一项网状META分析结果显示¹: 恒格列净有效性显示出与同类SGLT2is的**类效应**, 且具有**更强的降糖、降压趋势**

HbA1c疗效排序

Treatment	SUCRA	Rank
Luseogliflozin	90.9	1
Henagliflozin	82.4	2
Ipragliflozin	77.9	3
Remogliflozin	70.2	4
Canagliflozin	69.6	5
Ertugliflozin	63.8	6
GLP-1RAs	57.5	7
TZD	55.5	8
DPP-4Is	51.7	9
Metformin	50.4	10
Sulfonylurea	50.4	11
Tofogliflozin	48	12
Empagliflozin	39.6	13
Sotagliflozin	28.2	14
Licogliflozin	27	15
Dapagliflozin	23.5	16
Insulin	11.8	17
Placebo	1.6	18

FPG疗效排序

Treatment	SUCRA	Rank
Henagliflozin	87.6	1
Luseogliflozin	83.6	2
Ipragliflozin	76.8	3
Remogliflozin	72.7	4
Ertugliflozin	71.4	5
Sulfonylurea	58	6
Canagliflozin	57.6	7
Empagliflozin	56	8
Dapagliflozin	52.7	9
Tofogliflozin	52.6	10
Bexagliflozin	51.6	11
GLP-1RAs	43.9	12
Metformin	42.1	13
Sotagliflozin	39.1	14
Insulin	28.7	15
Licogliflozin	27.8	16
DPP-4Is	25.9	17
TZD	18.9	18
Placebo	2.9	19

体重疗效排序

Treatment	SUCRA	Rank
Licogliflozin	96.4	1
Ertugliflozin	89.9	2
Canagliflozin	78.5	3
Empagliflozin	77.9	4
Sotagliflozin	70.1	5
Dapagliflozin	70	6
Ipragliflozin	63.7	7
Tofogliflozin	60.3	8
Luseogliflozin	56.8	9
Henagliflozin	54.3	10
GLP_1RAs	54.2	11
Metformin	28.8	12
DPP_4Is	28.2	13
Placebo	27.7	14
Remogliflozin	23.3	15
TZD	11.8	16
Insulin	7.1	17
Sulfonylurea	1.1	18

SBP疗效排序

Treatment	SUCRA	Rank
Henagliflozin	89.2	1
Luseogliflozin	86.1	2
Canagliflozin	83.1	3
Tofogliflozin	77.8	4
Ertugliflozin	73.6	5
Dapagliflozin	65.8	6
Ipragliflozin	65.4	7
Bexagliflozin	63	8
Empagliflozin	62.7	9
GLP-1RAs	58.9	10
Sotagliflozin	51.2	11
DPP-4Is	33.4	12
αGI	31.3	13
Metformin	29.2	14
TZD	24.6	15
Placebo	24.4	16
Sulfonylurea	13.6	17
Insulin	13.4	18
Licogliflozin	3.3	19

DBP疗效排序

Treatment	SUCRA	Rank
Ertugliflozin	81.1	1
Henagliflozin	81.1	2
Luseogliflozin	80.7	3
Tofogliflozin	80.6	4
Ipragliflozin	70.7	5
Canagliflozin	70.1	6
TZD	56.7	7
Empagliflozin	52.1	8
Sotagliflozin	49.3	9
Licogliflozin	44.7	10
Dapagliflozin	40.9	11
Placebo	28.9	12
DPP-4Is	27.5	13
Insulin	12.9	14
Sulfonylurea	12.6	15
Metformin	10.1	16

■ SGLT-2i是**中外指南一致推荐**治疗T2DM的标准药物

《中国2型糖尿病防治指南》

A级推荐

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**

《ADA糖尿病诊疗指南》

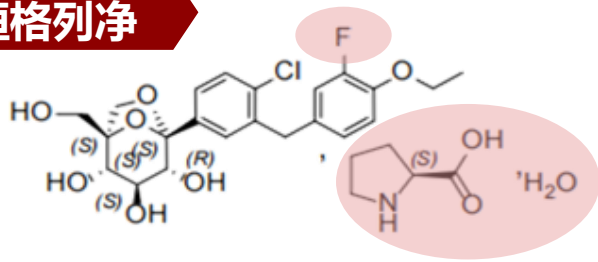
9.4 降糖药物GLP-1RA、**SGLT-2i**是T2DM合并ASCVD或高危因素、HF和/或CDK患者的**初始治疗药物**, 根据控糖需求添加/不添加二甲双胍

1.恒格列净治疗2型糖尿病患者疗效的系统综述与网状Meta分析结果报告.北京大学公共卫生学院

4. 创新性

■ 作为第一个中国原研SGLT-2i, 恒格列净结构优化, 具有诸多理化优势

恒格列净



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

■ 恒格列净对SGLT-2受体的选择特异性更高^{1,3}

受试药物	IC ₅₀ (nM)		选择比 (SGLT2/SGLT1)
	SGLT-2	SGLT-1	
恒格列净	2.38	4340	1823.53
达格列净	1.09	820	752.29
艾托格列净	1.76	1076	611.36

- 恒格列净内部研究, 采用瞬时表达SGLT2的HEK293细胞和放射性同位素标记的葡萄糖类似物进行实验, 检测恒格列净对SGLT2抑制活性。
- 结果显示, 恒格列净对SGLT-2有显著抑制作用(IC₅₀=2.38nM), 对SGLT-1的抑制作用很低(IC₅₀=4340nM), 选择比高达1823.53倍。

1. 缪正兴,张仲明,李宝忠.L-脯氨酸的生产及其应用[J].发酵科技通讯,2004(02):21-22.
2. 邢莉,陈明杰,张翱.特殊基团在药物分子结构优化中的应用[J].中国药物化学杂志,2021,31(07):541-555.
3. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2344-53.

4. 创新性



■ 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

■ 恒格列净拥有8个国家或地区的药品专利证书



领域/时间	2011	2012	2013	2014	2015
糖尿病	-	恒格列净	-	-	-
抗肿瘤	埃克替尼	双环铂	-	阿帕替尼	西达本胺
抗炎镇痛	艾瑞昔布 艾拉莫德	-	-	-	-
抗感染	-	-	阿德福韦 帕拉米韦	吗啉硝唑	-
其他	托伐普坦	-	海姆泊芬	-	-

恒格列净拥有8个国家或地区的药品专利证书

原研原创 中国证据
IN CHINA FOR CHINA

5. 公平性



广大T2DM患者的综合管理需求未满足

国内T2DM患者基数大

1.2亿

合并症及危险因素

合并心、肾代谢疾病: **93.6%**¹

合并心血管危险因素: **70.1%**²

代谢指标达标率

血糖、血压、血脂同时达标: **5.6%**²

糖尿病综合管理重要性

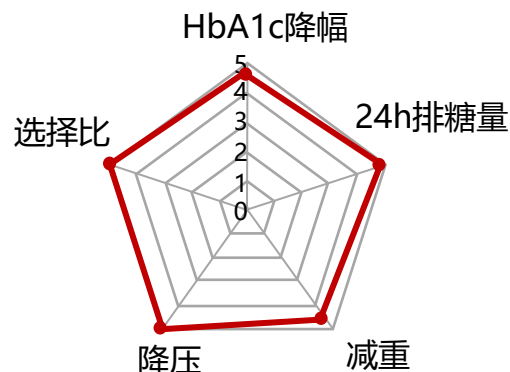
显著降低心血管事件发生风险: **59%**³

显著降低死亡风险: **46%**³

- 至2021年,我国成人T2DM患者超1.2亿,其中多数患者合并心、肾代谢疾病或危险因素,T2DM患者血糖、血压、血脂等代谢指标达标率普遍较低。
- STENO-2研究显示综合管理可显著降低患者心血管事件发生风险及死亡风险,中外权威指南也均强调糖尿病综合管理的重要性。
- 仅作用于降糖的传统药物无法满足广大合并症患者的综合管理需求。



恒格列净助力中国T2DM患者综合管理



综合效益

drug naïve人群

二甲双胍单药控制不佳人群

胰岛素控制不佳人群

研究显示⁴, 恒格列净在不同治疗背景下均显示出**一致的有效性与安全性, 无论一线、二线以及三线治疗。**

- ✓ 恒格列净具有降糖、降压、减轻体重**多重获益**, 安全性良好, **助力广大中国患者的糖尿病综合管理。**
- ✓ 若进入医保目录, 恒格列净将以**更优惠价格**惠及广大患者, 同时进一步增加目录内同类药品的**良性竞争**, 减轻医保基金负担。此外, 恒格列净若**以说明书适应症纳入目录**将满足广大患者用药及报销需求, 弥补目录中SGLT2is均限二线的短板。
- ✓ 恒格列净临床使用规定明确, 口服用药, 每日1次, 患者服药依从性高, **便于临床管理。**

1. Arnold SV, et al. Diabetes Obes Metab 2018;20(8):2000-2003

2. Ji L, et al. Am J Med 2013;126(10):e11-22

3. Gaede P, et al. N Engl J Med 2008; 358: 580-91

4. 恒格列净治疗2型糖尿病患者疗效的系统综述与网状Meta分析结果报告.北京大学公共卫生学院