

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： 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液

企业名称： 诺和诺德（中国）制药有限公司

申报信息

申报时间	2022-07-14 15:40:53	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）	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	医保药品分类与代码	XA10AED356B002010178997
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	每支3ml,含300单位德谷胰岛素和10.8mg利拉鲁肽（剂量调拨型预填充注射笔）	上市许可持有人	丹麦诺和诺德公司（Novo Nordisk A/S）
当前是否存在专利纠纷	专利200480021733.8受到来自第三方的专利无效挑战，目前正在国家知识产权局的审理之中。诺和诺德已就专利有效性做出答复，该专利仍合法有效		
说明书全部适应症/功能主治	本品适用于血糖控制不佳的成人2型糖尿病患者，在饮食和运动基础上联合其他口服降糖药物，改善血糖控制		
说明书用法用量	【用法】本品仅供皮下注射使用。不可静脉或肌内注射。本品应在大腿、上臂或腹部皮下注射给药。应始终在同一区域内轮换注射部位，以降低脂肪营养不良和皮肤淀粉样变性风险。应指导患者始终使用新的针头。胰岛素笔针头重复使用可增加针头堵塞风险，从而可能导致用药剂量不足或用药过量。【用量】本品每日一次皮下注射给药。可在一天中的任何时间进行给药，最好在每天相同时间给药。两次注射之间应至少保证间隔8小时。这也适用于无法在每天的同一时间点给药的患者。本品按剂量单位进行给药。每剂量单位含1单位德谷胰岛素和0.036mg利拉鲁肽。1) 联合口服降糖药：本品推荐起始剂量为10剂量单位（10单位德谷胰岛素和0.36mg利拉鲁肽）。本品可以联合现有口服降糖药物。当本品联合磺脲类药物时，应考虑减少磺脲类药物的剂量。2) 从胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂转换：在起始本品之前，应停止使用GLP-1受体激动剂。从GLP-1受体激动剂转换时，本品的推荐起始剂量为16剂量单位（16单位德谷胰岛素和0.6mg利拉鲁肽）。不应超过推荐起始剂量。如果从长效GLP-1受体激动剂转换（例如每周一次给药），则应考虑其延长的作用时间。应在拟定的下次使用长效GLP-1受体激动剂时，起始本品治疗。建议在转换期间以及随后数周内密切监测血糖。3) 从含基础胰岛素成分的任意胰岛素治疗转换：起始本品之前，应停止其它胰岛素治疗。从含有基础胰岛素成分的任意胰岛素治疗转换时，本品的推荐起始剂量为16剂量单位（16单位德谷胰岛素和0.6mg利拉鲁肽）。不应超过推荐起始剂量，但在特定患者中为避免低血糖可降低起始剂量。建议在转换期间及随后数周内密切监测血糖。4) 特殊人群：a) 老年患者（≥65岁）：本品可用于老年患者。应加强血糖监测，并进行个体化剂量调整；b) 肾功能不全：当本品用于轻度、中度或重度肾功能不全的患者时，应加强血糖监测，并进行个体化剂量调整。不建议终末期肾病的患者使用本品；c) 肝功能不全：本品可用于轻度或中度肝功能不全的患者。应加强血糖监测，并进行个体化剂量调整。由于包含利拉鲁肽组分，不建议将本品用于重度肝功能不全的患者。本品的剂量应视患者个体需求而定。建议根据空腹血糖进行剂量调整来优化血糖控制。如果患者体力活动增加、日常饮食改变或发生伴随疾病，可能需要调整剂量		
说明书中联合用药规定	本品可以联合现有口服降糖药物治疗。当本品用于联合磺脲类药物时，应考虑减少磺脲类药物的剂量，以降低低血糖的风险		
中国大陆首次上市时间	2021-10		
全球首个上市国家/地区	瑞士	全球首次上市时间	2014-09
注册证号/批准文号	国药准字SJ20210026	是否为OTC	否

参照药品信息

说明:

- 1、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。
- 2、中成药：一律填写日均费用。
- 3、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。
 - ① 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - ② 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
利拉鲁肽+德谷胰岛素联用	是

参照药品选择理由：国内尚无同类药品。指南认为基础胰岛素+GLP-1RA联用与本品可相互替代，为最接近的治疗方案。参照药单价397.47元为利拉鲁肽315.27元/支与德谷(畅充)带采中选价82.2元/支的单支价格之和

三、有效性信息

试验类型1	非RCT队列研究
试验对照药品	GLP-1RA+胰岛素；或GLP-1RA；或胰岛素多次注射；或基础胰岛素；或非注射治疗
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	真实世界研究共纳入5个国家61个中心611例2型糖尿病患者，评估德谷胰岛素利拉鲁肽注射液在真实世界的有效性：既往使用其他治疗方案的患者，转用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后，HbA1c降低0.9%，低血糖发生率降低82%，体重减少0.7kg；其中GLP-1RA+胰岛素组转用本品后，HbA1c降低0.6%，胰岛素日剂量减少2.5U（6%），GLP-1RA剂量显著减少，限定日剂量（DDD）下降0.2
试验类型2	非RCT队列研究
试验对照药品	GLP-1RA+胰岛素；或GLP-1RA；或胰岛素多次注射；或基础胰岛素；或非注射治疗
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	真实世界研究共纳入2432例2型糖尿病患者，评估德谷胰岛素利拉鲁肽注射液在真实世界的有效性：既往使用其他治疗方案的患者，转用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液治疗后，HbA1c降低1%，体重下降1.1kg，BMI降低0.36kg/m ² ；其中，GLP-1RA+胰岛素组转用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后，HbA1c降低0.6%，其他组转用后HbA1c降低9.2mmol/mol~14.9mmol/mol
试验类型3	非RCT队列研究
试验对照药品	GLP-1RA+胰岛素；或GLP-1RA；或胰岛素多次注射；或基础胰岛素；或口服降糖药
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	真实世界研究共纳入413例2型糖尿病患者，评估德谷胰岛素利拉鲁肽注射液在真实世界的有效性：既往使用其他治疗方案的患者，转用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液治疗后，HbA1c降低0.65%，空腹血糖降低25.61mg/dL，体重下降0.38kg；其中，GLP-1RA+胰岛素组转用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后，HbA1c降低0.42%，其他组转用后HbA1c降低0.39%~1.87%
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	利拉鲁肽或德谷胰岛素
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	中国临床3期研究DUAL I 共纳入720例口服降糖药治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者，与对照组比：德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可使HbA1c分别多降低0.59%和0.63%；血糖达标率（HbA1c<7%）达77%，比单药增加30.6%和28.7%；不伴低血糖的达标率达73.4%，比单药多28.7%和26.7%；日剂量减少5.49U（18%）和0.9mg（50%）；与德谷比，体重增加减少1.08kg
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	德谷胰岛素
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	中国临床3期研究DUAL II 共纳入453例基础胰岛素治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者，与德谷胰岛素比较：德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可使HbA1c多降低0.92%，空腹血糖多降低0.42mmol/L，9点血糖谱平均值多降低0.98mmol/L，血糖达标率（HbA1c<7%）增加35.8%；低血糖发生率降低50%，体重多降低1.1kg；胰岛素日剂量减少3.4U（9%）
试验类型6	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液每周1次剂量调整与每周2次调整剂量比较
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	全球临床3期研究DUAL VI 共纳入9个国家80个中心420例口服降糖药治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者，研究显示德谷胰岛素利拉鲁肽注射液每周1次与每周2次剂量调整的疗效和安全性相似：其中德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可使高达89.9%的患者血糖达标（HbA1c<7%）；低血糖风险低，患者安全达标比例最高达85.7%（HbA1c<7%且不伴确证性低血糖）；具有体重获益，平均体重下降最高达2.0kg
试验类型7	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	甘精胰岛素+门冬胰岛素联用
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	全球临床3期研究DUAL VII 纳入12个国家89个中心506例2型糖尿病患者：与对照组比，德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可使HbA1c数值上多降0.02%；低血糖发生率降低89%，其中夜间和严重低血糖降低92%和72%；有效控制体重，平均下降0.9kg，而对照组增加2.6kg；胰岛素日剂量减少44.5U（53%）；每日注射减少1~3次，其中本品每日1次，对照组90%患者每日至少3次，66.5%每日4次
试验类型8	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	甘精胰岛素
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	全球临床3期研究DUAL VIII 纳入15个国家130个中心1012例2型糖尿病患者，比较本品与对照药的疗效持久性：本品使血糖达标率（HbA1c<7%）增加27%，空腹血糖多降0.48mmol/L，餐后血糖增幅减少0.63 mmol/L；本品疗效更持久，可使63%的患者2年治疗期的HbA1c持续达标，对照组仅为34%；低血糖风险降低56%，体重增加减少1.7kg；胰岛素日剂量减少14.94U(29%)
试验类型9	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	GLP-1受体激动剂（GLP-1RA）
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	全球临床3期研究DUAL III 共纳入5个国家81个中心438例2型糖尿病患者，与维持原GLP-1RA治疗比较：德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可使HbA1c多降低0.94%，空腹血糖多降低2.64mmol/L；9点血糖谱均显著下降，平均值多降低1.78mmol/L；血糖达标率（HbA1c<7%）达75%，比对照组高39%；恶心发生率降低（3.1% vs.4.1%）；患者健康状况及治疗满意度评分均更高

试验类型10	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	GLP-1受体激动剂（GLP-1RA）或基础胰岛素
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	一项系统评价及meta分析共纳入8项随机对照临床试验（RCT），研究显示，与GLP-1RA或基础胰岛素比较：德谷胰岛素利拉鲁肽注射液降糖更显著，HbA1c分别多降低0.8%和0.76%，空腹血糖分别多降2.05mmol/L和0.33mmol/L。与GLP-1RA相比，胃肠道不良事件发生率显著降低40%~61%；与基础胰岛素相比，低血糖风险降低24%，体重多降低2.64kg

临床指南/诊疗规范推荐情况1	2021年中华医学会糖尿病学分会发布《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》：高血糖控制策略强调，一种降糖药治疗血糖不达标者，应采用2种甚至3种不同作用机制的药物联合治疗，也可加用胰岛素治疗（A级）。指南首次将联合制剂德谷胰岛素利拉鲁肽注射液纳入治疗选择，在胰岛素使用剂量相同或更低的情况下，降糖效果优于基础胰岛素，并且能减少低血糖风险，避免胰岛素带来的体重增加等不良反应。
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2022年美国糖尿病协会（ADA）《糖尿病医学诊疗标准》：治疗策略强调，应及时进行联合治疗，一些患者在起始降糖治疗时即需要考虑早期联合治疗，以改善治疗效果，延缓治疗失败（A级）。如果使用胰岛素，建议联合GLP-1RA，以获得更好疗效和持久治疗效果。GLP-1RA联合基础胰岛素，可强效降糖，且疗效持久，体重增加少、低血糖发生少，治疗方案简化。联合治疗患者可考虑联合制剂如德谷胰岛素利拉鲁肽注射液。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2022年中国《2型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识（2021年版）》发布：推荐在短期胰岛素强化治疗后，可选择GLP-1RA联合基础胰岛素作为短期强化治疗的后续长期治疗方案。GLP-1RA联合基础胰岛素进行长期血糖管理，可兼顾空腹和餐后血糖，减少胰岛素剂量，减少胰岛素治疗相关的低血糖风险和体重增加等不良反应。
临床指南/诊疗规范推荐情况4	2020年中华医学会内分泌学分会和糖尿病学分会发布《GLP-1RA用于治疗2型糖尿病的临床专家共识》：认为GLP-1RA联合基础胰岛素治疗，可进一步优化血糖控制，减少胰岛素用量，减轻胰岛素治疗所致的体重增加。与基础胰岛素联合其他降糖药物相比，可显著降低HbA1c和体重，但未增加低血糖事件；与基础-餐时胰岛素方案相比，可显著降低HbA1c和体重，减少胰岛素用量，且低血糖发生风险更低。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	2020年《成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议（2020版）》发布：指出GLP-1RA与基础胰岛素联用治疗，具有机制互补、减少胰岛素使用剂量和减少体重增加的益处。推荐当GLP-1RA治疗血糖不达标时，加用基础胰岛素，可进一步改善血糖控制；当基础胰岛素治疗血糖不达标时，加用GLP-1RA，可改善血糖控制，且在不增加低血糖情况下改善体重。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	2020年美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学会发布《关于2型糖尿病综合管理路径的共识声明》：推荐对于二甲双胍不耐受患者考虑两种其他类别的作用机制互补药物，包括GLP-1RA和基础胰岛素的联合制剂。对于基础胰岛素方案治疗血糖控制不佳的患者，可以从联合GLP-1RA中获益，二者联合可以强效降糖，降低餐后高血糖，最小化体重增加，不增加低血糖风险。
临床指南/诊疗规范推荐情况7	2022年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究协会《2型糖尿病高血糖管理共识（草案）》：新型药物GLP-1RA和胰岛素的联合制剂，结合了GLP-1RA和胰岛素的作用，具有降糖作用显著或非常显著、低血糖风险低于胰岛素、比单用GLP-1RA恶心更少、比起始基础胰岛素更持久控糖的特点及优势。
临床指南/诊疗规范推荐情况8	2020年美国和欧洲糖尿病协会《2型糖尿病高血糖管理共识（2019版）》：推荐具有动脉粥样硬化性心血管疾病或高风险患者GLP-1RA血糖不达标时，联合具有CV安全性的基础胰岛素，如德谷胰岛素；需要减少低血糖的患者GLP-1RA联合口服药血糖不达标时，联合低血糖风险低的基础胰岛素，其中低血糖风险德谷胰岛素<甘精胰岛素<人胰岛素；需要控制体重的患者如使用GLP-1RA血糖不达标可加用基础胰岛素。
临床指南/诊疗规范推荐情况9	2020年日本糖尿病临床实践指南工作组发布的《日本糖尿病临床实践指南（2019年版）》：胰岛素和GLP-1受体激动剂联合治疗可改善2型糖尿病患者的血糖控制，减少胰岛素剂量。

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	通过全球多项关键研究及两项中国患者有效性、安全性研究，证明对于中国和全球2型糖尿病人群：1）在使用口服降糖药无效患者中（4148研究），与德谷胰岛素（IDeg）或利拉鲁肽（Lira）比，德谷胰岛素利拉鲁肽注射液（IDegLira）可使长期血糖控制得到更大改善；2）在基础胰岛素使用者中（4166研究），与IDeg治疗比，IDegLira可使长期血糖控制得到更大改善。IDegLira在控制血糖方面的有效性成立，整体有效性特征与全球关键性试验结果基本一致，可支持在我国注册上市。两项中国研究的主要结果。1）4148研究：主要疗效指标HbA1c，IDegLira比IDeg和Lira分别多降低0.59%和0.63%，支持IDegLira疗效优于IDeg和Lira；空腹血糖改善程度和血糖达标率均优于IDeg和Lira；与IDeg比，胰岛素日剂量
---------------------------------	--

显著降低。2) 4166研究：主要疗效指标HbA1c, IDegLira比IDeg多降低0.92%，支持IDegLira疗效优于IDeg；空腹血糖改善更优，血糖达标率更高；胰岛素日剂量显著降低，低血糖事件更少。两项研究均支持IDegLira体重改善优于IDeg。

四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	【不良反应】说明书中安全性特征总结,本品临床开发项目共包含大约1900例受试者接受本品治疗。本品治疗期间，最常报告的不良反应为低血糖和胃肠道不良反应。【禁忌】对任一种或两种活性成分或者本品中任何一种辅料过敏者；存在甲状腺髓样癌（MTC）既往史或家族史的患者，或罹患多发性内分泌腺瘤病2型（MEN 2）的患者；发生低血糖期间。 【注意事项】本品不能用于1型糖尿病患者，也不能用于治疗糖尿病酮症酸中毒
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	说明书所示“黑框警告：甲状腺C细胞肿瘤风险”沿袭单方GLP-1RA利拉鲁肽说明书的描述，但利拉鲁肽中国上市11年以来没有相关不良反应报告。该药不良反应类型与单方相同，且因创新互补机制，低血糖发生率低于胰岛素，胃肠道不良反应低于GLP-1RA，安全性更优

五、创新性信息

创新程度	治疗机理及作用机制创新：双受体，机制互补，多靶点，覆盖2型糖尿病多重病理生理机制，实现综合获益。相比单方或联用，实现增效减副,同时未增额外风险；药物创新：①首个不同肽类活性分子结合的新型糖尿病药物，保持各自独立的药代动力学特征；②获化合物及制剂专利；③两个优异生物制剂以适宜比例实现更好的治疗效果；④不同于口服化药复方制剂，本品通过制剂工艺创新，打破生物制剂联合药物稳定性差和物理隔离困难的技术壁垒
应用创新	增效：糖化达标高达89.9%，其中无确证低血糖安全达标率85.7%；无论既往降糖方案，转换为本品均能有效降低HbA1c；减副：降低低血糖发生率高达89%；胃肠道不良事件发生率比GLP-1低40%~61%；减少胰岛素带来体重增加；优化治疗方案：每日一次注射，对比参照药全年至少减少365次，简化治疗方案，提高依从性，患者可便捷控糖；减少GLP-1和胰岛素剂量，且GLP-1成分用量更精细，患者耐受性更好
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	糖尿病防控是健康中国重大行动，疾病负担沉重，87%的糖尿病医疗成本来自并发症。该药血糖达标率高达89.9%，减少低血糖发生和体重增加，长期使用实现综合获益，延缓并发症，保护患者生产力，提高生命质量
符合“保基本”原则描述	糖尿病是基本医保重点保障疾病，患病率高，达标率低，临床需创新药实现更好管理。国内外指南均推荐该药，可实现两种治疗机制，比联用更具临床优势，优化治疗，满足基本用药需求，与参照药费用相当，居民可承受
弥补目录短板描述	本品是全球首个、国内唯一基础胰岛素GLP-1RA注射液。对于GLP-1RA或基础胰岛素治疗不达标患者，国内外指南均推荐使用该类药，以提高达标率和糖尿病管理，目录内尚无该类产品；该药安全达标率达85.7%，有效改善药物治疗达标率低现状
临床管理难度描述	无临床滥用及超说明书用药风险：①说明书适应症明确；②临床医生对于含胰岛素成份的注射类降糖药物使用谨慎；提高临床管理效率，患者依从性高：一支笔实现两种机制药品的有效治疗，一天一针，减少注射