

2023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：二甲双胍恩格列净片
(Ⅲ)

企业名称：勃林格殷格翰（中国）投
资有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-14 11:19:25	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2018年1月1日至2023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。但仅因为转产、再注册等原因，单纯更改通用名的药品除外。符合本条件的新冠抗病毒用药可按程序申报。
- 2.2018年1月1日至2023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，且针对此次变更获得药品批准证明文件的通用名药品。
- 3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2023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。
- 5.2023年6月30日前经国家药监部门批准上市，说明书适应症或功能主治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)	二甲双胍恩格列净片(Ⅲ)	医保药品分类与代码	-
药品类别	西药	是否为独家	是
药品注册分类	化药注册分类 3.2		
核心专利类型1	晶型专利	核心专利权期限届满日1	2026-05
核心专利类型1	晶型专利	核心专利权期限届满日1	2026-05
当前是否存在专利纠纷	是。专利号：ZL 200680011591.6。专利在—项国家知识产权局做出的的无效决定中被认定为无效，专利权人提起了行政诉讼。目前案件在二审审理过程中，尚未做出最终法院生效判决。		
说明书全部注册规格	(1)二甲双胍恩格列净片(Ⅲ)：盐酸二甲双胍 850mg 与恩格列净 5mg；(2)二甲双胍恩格列净片(Ⅳ)：盐酸二甲双胍 850mg 与恩格列净 12.5mg；(3)二甲双胍恩格列净片(Ⅴ)：盐酸二甲双胍 1000mg 与恩格列净 5mg；(4)二甲双胍恩格列净片(Ⅵ)：盐酸二甲双胍 1000mg 与恩格列净 12.5mg；		
上市许可持有人(授权企业)	Boehringer Ingelheim International GmbH		
说明书全部适应症/功能主治	本品配合饮食控制和运动，适用于适合接受恩格列净和盐酸二甲双胍治疗的2型糖尿病成人患者，用于改善这些患者的血糖控制。		
说明书用法用量	应该根据患者现在使用的治疗方案个体化决定本品起始剂量：- 如果患者是从盐酸二甲双胍更换为本品，则起始剂量为含恩格列净5mg的本品；同时盐酸二甲双胍的每日总剂量与原治疗方案近似，分为每日2次随餐服用。- 如果患者是从恩格列净更换为本品，则起始剂量为含盐酸二甲双胍500mg的本品；同时恩格列净的每日总剂量与原治疗方案近似，分为每日2次随餐服用。- 如果患者是从恩格列净与二甲双胍的联合用药更换为本品，则应保持恩格列净和二甲双胍每日总剂量与原治疗方案一致。每日2次随餐服用，逐渐递增剂量，以减轻二甲双胍的胃肠道不良反应。应该根据治疗的有效性 & 耐受性调整剂量，但是不可以超出每日推荐的最大剂量(盐酸二甲双胍2000mg和恩格列净25mg)。		
所治疗疾病基本情况	我国18岁及以上人群糖尿病患病率为11.2%，最常见的类型为2型糖尿病，其特征为胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损和葡萄糖生成增多。糖尿病作为一种慢性疾病，可引起全身多器官并发症，其中心血管及肾脏并发症是患者主要的致死因素。目前，我国糖尿病患者治疗后血糖达标率仅49.4%，生活方式干预和使用降糖药物是治疗2型糖尿病的主要手段，其中多数患者需要联合多种降糖药物长期控制血糖，改善临床预后。		
中国大陆首次上市时间	2019-02	注册证号/批准文号	H20190025；H20190026；H20190027；H20190028
全球首个上市国家/地区	欧盟	全球首次上市时间	2015-05
是否为OTC	否		
同疾病治疗领域内或同药理作用药品上市情况	国内上市以二甲双胍为基础的复方制剂包括西格列汀二甲双胍、利格列汀二甲双胍、维格列汀二甲双胍、沙格列汀二甲双胍、吡格列酮二甲双胍、马来酸罗格列酮二甲双胍、瑞格列奈二甲双胍、格列吡嗪二甲双胍、和格列苯脲二甲双胍，		

以及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)二甲双胍。SGLT2i二甲双胍的复方制剂有恩格列净二甲双胍与达格列净二甲双胍。

企业承诺书

↓ 下载文件 企业承诺书.pdf

药品最新版法定说明书

↓ 下载文件 二甲双胍恩格列净片说明书.pdf

所有《药品注册证书》(国产药品)或《进口药品注册证》(进口药品),包括首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册、再注册批准证明文件,请扫描成一个文件后上传

↓ 下载文件 二甲双胍恩格列净片首次上市的批准注册证明文件和历次补充注册再注册批准证明文件.pdf

申报药品摘要幻灯片(含经济性/价格费用信息)

↓ 下载文件 二甲双胍恩格列净片III PPT1.pdf

申报药品摘要幻灯片(不含经济性/价格费用信息)将要同其他信息一同向社会公示

↓ 下载文件 二甲双胍恩格列净片III PPT2.pdf

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,原则上计算日费用,如有治疗周期,标注治疗周期。

(2)急救、麻醉、检验等用药,请按一个治疗周期计算次均费用。

(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周岁及以上,体重60公斤,体表面积1.6m²。

参照药品名称	是否医保目录内	规格	单价(元) ①	用法用量	费用类型 ①	疗程/周 期	金额 (元)
达格列净	是	5mg	2.56	推荐起始剂量为5mg,每日一次,晨服,不受进食限制。对于需加强血糖控制且耐受5mg每日一次的患者,剂量可增加至10mg每日一次。	日均费用	-	5.12

参照药品选择理由:达格列净为临床上应用最广泛的钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i),且在医保目录内。

其他情况请说明： -

联系人信息

联系人	陈春在	联系电话	13001261973
-----	-----	------	-------------

二、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	二甲双胍+安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	经过24周治疗后，相比二甲双胍+安慰剂的治疗方案，接受恩格列净10 mg+二甲双胍的患者HbA1c相对基线的变化治疗差异为-0.58% (95% CI: -0.71, -0.45)；经过24周治疗后，相比二甲双胍+安慰剂的治疗方案，接受恩格列净10 mg+二甲双胍的患者FPG相对基线的变化治疗差异为-26.2 mg/dL (95% CI:-31.1, -21.3)。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 临床有效性总结-欧双静的既往NDA申报资料.pdf
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	二甲双胍+安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	经过24周治疗后，相比二甲双胍+安慰剂的治疗方案，接受恩格列净10 mg+二甲双胍的患者HbA1c相对基线的变化治疗差异为-0.58% (95% CI: -0.71, -0.45)；经过24周治疗后，相比二甲双胍+安慰剂的治疗方案，接受恩格列净10 mg+二甲双胍的患者FPG相对基线的变化治疗差异为-26.2 mg/dL (95% CI: -31.1, -21.3)。
试验数据结果证明文件（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	↓ 下载文件 临床有效性总结-欧双静的既往NDA申报资料.pdf
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）》推荐合并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SGLT2i。合并CKD或心力衰竭的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SGLT2i。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
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）》推荐合并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SGLT2i。合并CKD或心力衰竭的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SGLT2i。
临床指南/诊疗规范中含申报适应症的药品推荐情况的章节（外文资料须同时提供原文及中文翻译件）	-
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	恩格列净 3mg/kg 和二甲双胍 300mg/kg 合用可以显著增加胰岛素、瘦素等水平，降低血糖、HbA1c、葡萄糖 AUCB 等水平。二甲双胍和恩格列净联合的子研究 A 结果显示，恩格列净 10mg 和 25mg 在主要疗效、次要疗效指标方面均优于安慰剂，同时中国亚组与总体人群在疗效方面的趋势一致。本品在国外已经证明了有效性，并明确了安全性特

征,已完成的心血管终点事件临床试验结果显示,与安慰剂相比恩格列净显著降低了至心血管死亡。国外临床试验结果表明恩格列净与二甲双胍联合治疗具有良好的疗效、安全性和耐受性。中国参与恩格列净与二甲双胍联合治疗的全球国际多中心临床试验 1245.23 结果显示,二甲双胍治疗不佳的患者添加恩格列净治疗 24 周均优效于安慰剂组,25mg 组 HbA1c 较基线降幅高于 10mg 组,中国亚组与整体研究结果一致。此外,恩格列净组体重有一定程度下降。

《技术审评报告》原文(可节选)

[↓ 下载文件](#) 二甲双胍恩格列净片申请上市技术审评报告.pdf

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

恩格列净 3mg/kg 和二甲双胍 300mg/kg 合用可以显著增加胰岛素、瘦素等水平,降低血糖、HbA1c、葡萄糖 AUCB 等水平。二甲双胍和恩格列净联合的子研究 A 结果显示,恩格列净 10mg 和 25mg 在主要疗效、次要疗效指标方面均优效于安慰剂,同时中国亚组与总体人群在疗效方面的趋势一致。本品在国外已经证明了有效性,并明确了安全性特征,已完成的心血管终点事件临床试验结果显示,与安慰剂相比恩格列净显著降低了至心血管死亡。国外临床试验结果表明恩格列净与二甲双胍联合治疗具有良好的疗效、安全性和耐受性。中国参与恩格列净与二甲双胍联合治疗的全球国际多中心临床试验 1245.23 结果显示,二甲双胍治疗不佳的患者添加恩格列净治疗 24 周均优效于安慰剂组,25mg 组 HbA1c 较基线降幅高于 10mg 组,中国亚组与整体研究结果一致。此外,恩格列净组体重有一定程度下降。

《技术审评报告》原文(可节选)

[↓ 下载文件](#) 二甲双胍恩格列净片申请上市技术审评报告.pdf

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息

恩格列净二甲双胍不良反应包括乳酸酸中毒、酮症酸中毒、血容量不足、尿酸毒症和肾盂肾炎、与胰岛素和胰岛素促泌剂合并用药时低血糖、会阴部坏死性筋膜炎(Fournier's 坏疽)、生殖器真菌感染、超敏反应、维生素B12缺乏等。在了一项盐酸二甲双胍基础上联合恩格列净10 mg和25 mg每日一次治疗的24周安慰剂对照临床试验中,不管研究者评估的因果关系如何,不良反应的报告率均小于5%,而且均不超过安慰剂组的报告率。

药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

一项纳入了7项研究评估恩格列净作为二甲双胍的添加治疗方案的有效性与安全性的荟萃研究发现,使用恩格列净组患者和对照组患者的总的不良事件、严重不良事件、因不良事件而停药、低血糖和尿路感染的发生率无明显差异,但与对照组相比,恩格列净组患者的生殖器感染风险增加。恩格列净与二甲双胍的联合治疗方案患者耐受性较好。

相关报导文献

[↓ 下载文件](#) 临床安全性总结-欧双静的既往NDA申报资料.pdf

四、创新性信息

创新程度

恩格列净是一种可逆、高效、选择性的竞争性SGLT2抑制剂,通过减少肾葡萄糖重吸收改善血糖,肾排糖总量取决于血糖和GFR。二甲双胍通过减少葡萄糖生成、增加葡萄糖摄取和利用、延迟肠道吸收葡萄糖三个途径降低血糖。恩格列净与二甲双胍联合治疗较单药治疗进一步降低糖化血红蛋白,且具有心肾保护等多重临床获益。二甲双胍恩格列净片是我国首个获批用于治疗T2DM的二甲双胍/SGLT2i复方制剂。

创新性证明文件

-

应用创新

T2DM常合并心肾并发症,其恩格列净成分可降低心肾并发症发生和发展。另外,目前已有的胰岛素促泌剂以不依赖糖的方式促进胰岛素分泌增加,存在胰岛素分泌过量而低血糖的风险。现有研究显示恩格列净在T2DM血糖控制及并发症防治方面均具有积极的临床意义,可弥补T2DM重要的未满足的医疗需求。恩格列净盐酸二甲双胍复方制剂通过减少服用的药片数量简化了降糖治疗,并且预期能够提高患者的治疗依从性。

应用创新证明文件

-

传承性(仅中成药填写)

-

传承性证明文件

-

五(一)、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述

糖尿病发病率逐年上升,且患者多合并多种并发症/伴发症,对公众健康造成严重影响。多数研究均显示恩格列净具有明确的心血管及肾脏获益,可有效降低血糖、降低并发症发生风险,联合二甲双胍可全面管理疾病,提升公众健康水平。

符合“保基本”原则描述

恩格列净和二甲双胍均为T2DM的常用药物,且均纳入医保;二甲双胍恩格列净片是一种简便的复方单片剂,两种降糖

	成分机制互补，可提供更高效、持久的降糖作用，且可减少患者服药片数，提高患者依从性，从而改善血糖控制。
弥补目录短板描述	恩格列净10mg日剂量已获批用于成人T2DM，二甲双胍850mg与恩格列净5mg复方片剂，每日服用2片，弥补了目录内尚无850mg二甲双胍和5mg恩格列净复方制剂的空白，给临床需求不同的T2DM患者多一种选择。
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口服给药，每日2次，患者依从性好，便于临床管理。