

达格列净二甲双胍缓释片 (安达释®)

阿斯利康（无锡）贸易有限公司

审批编号：CN-118494

仅供按需提供给医保相关领导和专家参考，仅用于医保沟通，严禁用于产品推广目的



01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性



✓ 独家原研复方缓释制剂，双一线联合，唯一*“1天1次1片”

【通用名】 达格列净二甲双胍缓释片(I) **【药品类别】** 化学药 **【同通用名上市情况】** 独家

【注册规格】 5mg/500mg, 10mg/1000mg **【中国大陆首次上市时间】** 2023年6月 **【是否有专利纠纷】** 无

【是否OCT药品】 否 **【全球首个上市国家及时间】** 澳大利亚,2014

【适应症】 本品配合饮食控制和运动，适用于适合接受达格列净和盐酸二甲双胍治疗的**2型糖尿病**成人患者改善血糖控制。

【用法用量】 用药建议（详见说明书）本品在早晨或晚上随餐服用，每日一次。

【疾病情况】 我国成人2型糖尿病患病率高达11.2%，**患者总数约为1.298亿人²**。糖尿病人群发生心血管疾病的风险约为非糖尿病人群的2.5倍、心血管死亡风险为非糖尿病人群的2.1倍³。

参照药建议选择 “达格列净、缓释二甲双胍” 自由联合，理由：

【参照药建议】

1. 获批适应症明确适用于适合接受达格列净和盐酸二甲双胍治疗的2型糖尿病成人患者改善血糖控制。
2. 达格列净和二甲双胍均在**医保目录⁴**内，且在**2018版药品基药目录⁵**内。
3. 二甲双胍释缓微粒体亲水聚合物遇水形成凝胶⁶，凝胶骨架通过扩散/溶蚀缓慢释放⁷。原研达格列净缓慢解离24小时持久作用。

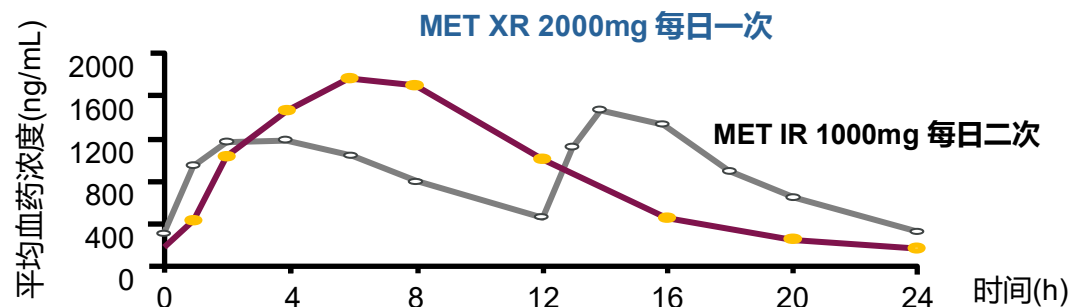


- ✓ 不良反应与安慰剂基本相似⁸，无因安全问题撤市记录，具有有利的获益-风险特征
- ✓ 较普通片相比，血药浓度变化更平缓⁹，胃肠道不良反应发生率低23%¹⁰

□ 与目录内普通剂型降糖药安全性方面的主要优势：

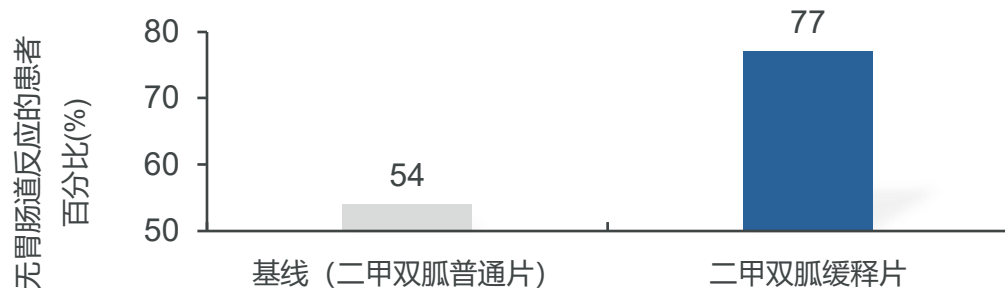
缓释二甲双胍血药浓度变化更平缓

平均血药浓度随时间变化



- 二甲双胍XR与IR_{max}无差异(1763ng/mLvs1297;90%CI:1.29-1.44)，但二甲双胍XR达峰时间更长，意味着二甲双胍XR血药浓度变化更平缓

服用二甲双胍缓释剂型77%的患者无胃肠道反应



□ 药品说明书收载的安全性信息

不良反应：重要不良反应为乳酸酸中毒、血容量不足、酮症酸中毒、尿脓毒症和肾盂肾炎、与胰岛素或胰岛素促泌剂合用引起低血糖、会阴坏死性筋膜炎（福尼尔坏疽）、维生素B12缺乏、生殖器真菌感染。

禁忌：eGFR低于45mL/min/1.73 m²患者、对达格列净有严重超敏反应史，如速发严重过敏反应或血管性水肿，或对盐酸二甲双胍有超敏反应史的患者、急性或慢性代谢性酸中毒患者（包括伴或不伴昏迷的糖尿病酮症酸中毒，糖尿病酮症酸中毒应使用胰岛素治疗）禁用本品。

撤市记录：各国无因安全性问题的撤市记录

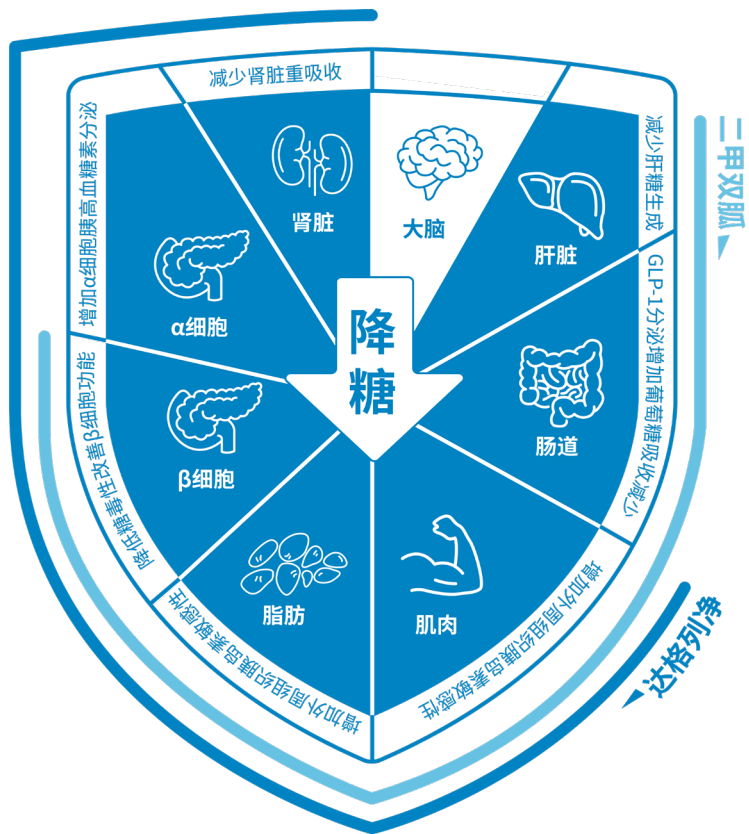
□ 药品不良反应监测情况

综合药品安全性研究、上市后使用的安全性经验，以及对现有累积疗效和安全性数据的分析，达格列净二甲双胍缓释片在已获批的适应症中具有有利的获益-风险特征。

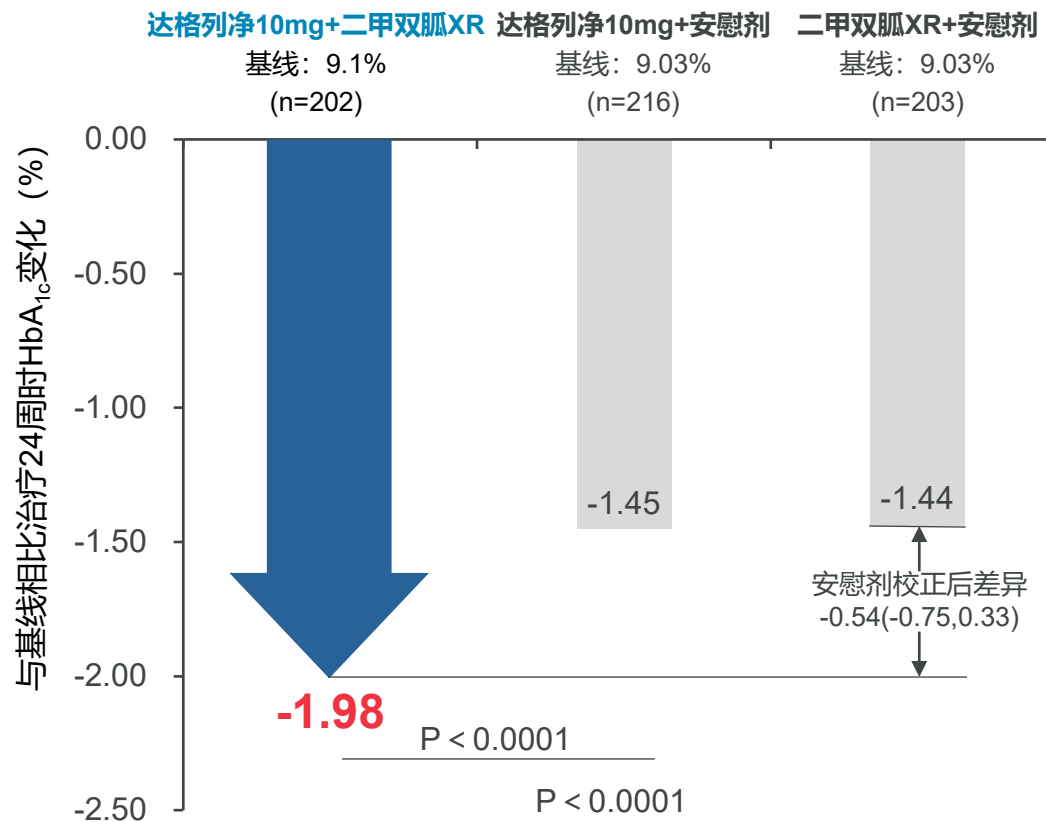


✓ 达格列净联合缓释二甲双胍，7重降糖¹¹，降低HbA_{1c} 1.98%¹²，效果优于单药

达格列净联合二甲双胍XR，覆盖2型糖尿病基础病理缺陷，直击7重病因



达格列净联合二甲双胍XR治疗24周时 HbA_{1c}较基线降低**1.98%**



✓ 糖心肾三护：达格列净机制创新，降糖、护心、护肾

1 创新排糖

SGLT2i
降糖机制
示意图¹³



2 保护心脏

- DAPA-DECLARE¹⁴:达格列净降低合并ASCVD或MRF的2型糖尿病患者心血管死亡或心衰住院风险**17%**，不增加MACE风险

17%

3 保护肾脏

- DAPA-CKD¹⁵:达格列净显著降低CKD患者心肾复合终点**39%**，延缓进入终末期肾病约**7年**

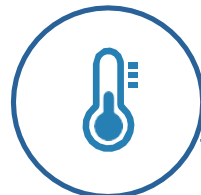
39%

4 其他获益



降低体重

- 达格列净联合二甲双胍XR治疗24周：较基线可显著降低体重**3.33kg**，较二甲双胍XR单药额外降低**1.97kg¹²**；治疗102周：较二甲双胍单药显著降低体重**4.54kg¹⁶**



改善血压¹⁷

- 达格列净可改善T2DM合并血压控制不佳患者的血压，并在常规降压药的基础上加用达格列净可**进一步降低血压**



改善胰岛功能¹⁸

- T2DM患者在二甲双胍治疗基础上加用达格列净2周，**显著改善胰岛素敏感性**，改善T2DM患者胰岛β细胞功能

1、上述均为达格列净片（安达唐）的研究数据。达格列净片（安达唐）获批适应症：1）单药治疗、与盐酸二甲双胍或胰岛素联合使用用于2型糖尿病成人患者改善血糖控制；2）用于射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）成人患者 NYHA II-IV 级；3）用于慢性肾脏病成人患者。

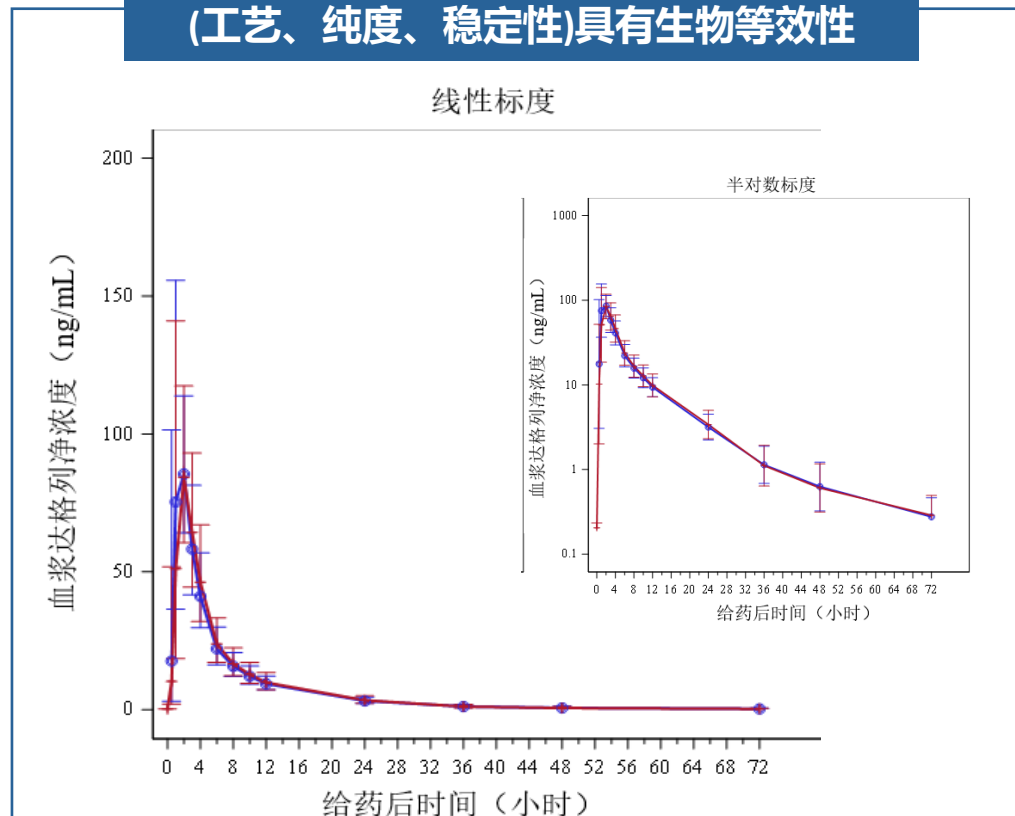
2、达格列净二甲双胍缓释片（安达释[®]）获批适应症：本品配合饮食控制和运动，适用于适合接受达格列净和盐酸二甲双胍治疗的2型糖尿病成人患者改善血糖控制。



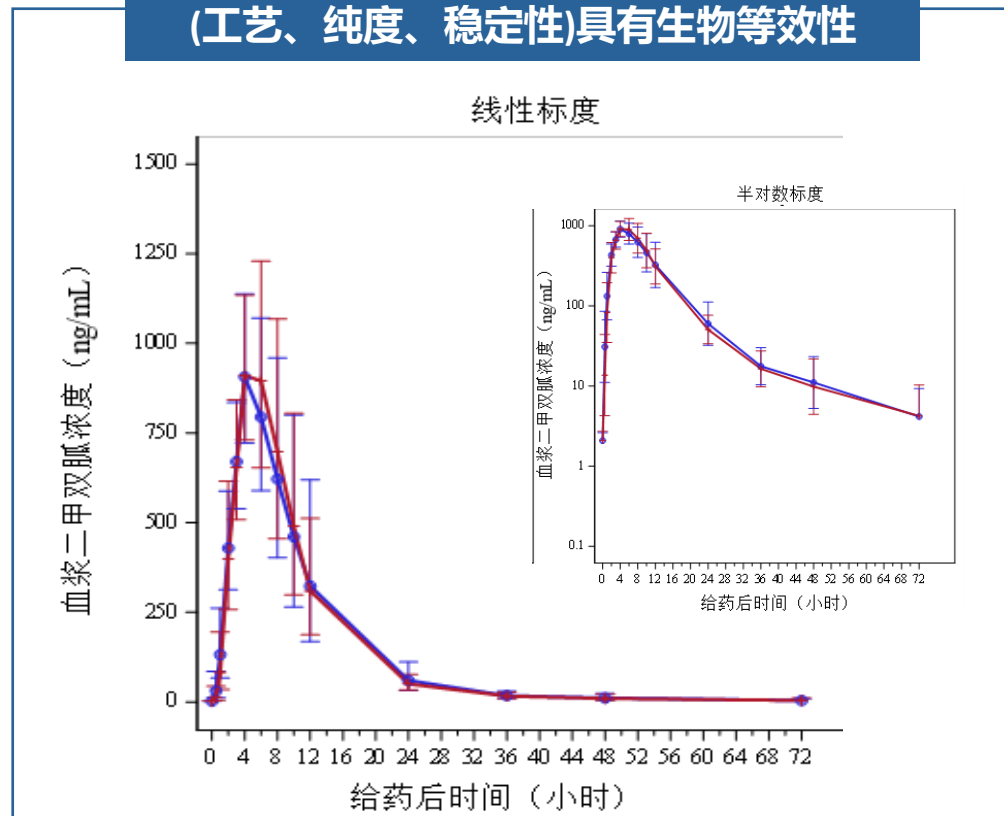
✓ 健康人群数据：达格列净二甲双胍缓释片与单组分具有生物等效性¹⁹

✓ 中国健康人群的生物等效性研究已通过CDE审批*

达格列净二甲双胍缓释片与达格列净单药 (工艺、纯度、稳定性)具有生物等效性



达格列净二甲双胍缓释片与二甲双胍单药 (工艺、纯度、稳定性)具有生物等效性



为便于显示，对于给药后时间点，当几何平均值=NC且gSD=NC时，将原始数据中的“<LLOQ”设定为LLOQ值，计算gmean和gSD，并在图中给出。对于给药前，线性标度图的几何平均值和gSD均被设为0。治疗方案C=10 mg达格列净与1000 mg二甲双胍联合给药，治疗方案D=达格列净/二甲双胍XR 10 mg/1000 mg FDC。PK：药代动力学；SD：标准差；gSD：几何标准差；FDC，固定剂量复方制剂。

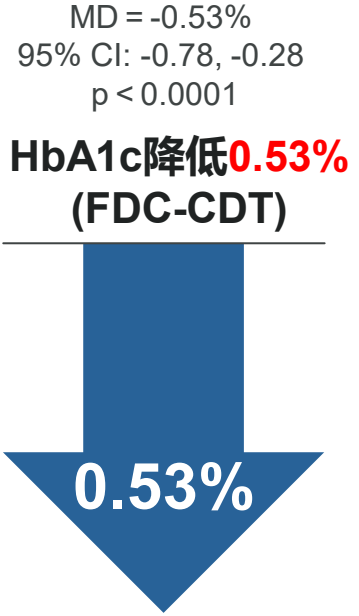
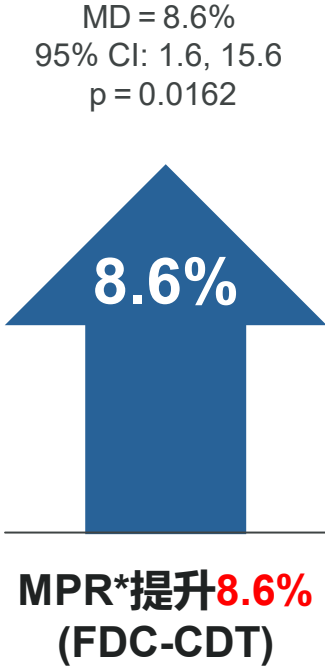
为便于显示，对于给药后时间点，当几何平均值=NC且gSD=NC时，将原始数据中的“<LLOQ”设定为LLOQ值，计算gmean和gSD，并在图中给出。对于给药前，线性标度图的几何平均值和gSD均被设为0。治疗方案C=10 mg达格列净与1000 mg二甲双胍联合给药。治疗方案D=达格列净/二甲双胍XR 10 mg/1000 mg FDC。PK：药代动力学；SD：标准差；gSD：几何标准差；FDC=固定剂量复方制剂。

*达格列净二甲双胍缓释片（安达释®）生物等效性研究数据及提交CDE注册文件



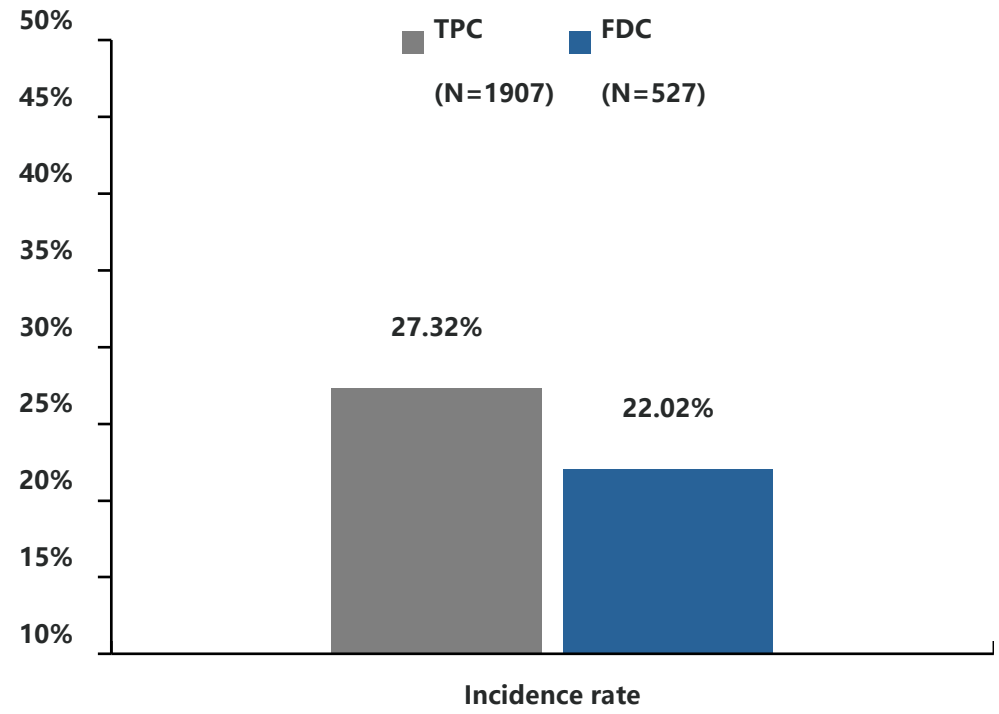
✓ 固定复方制剂助力提高患者依从性，比自由联合显著降低糖化血红蛋白0.53%²⁰，有益于改善临床结局

接受FDC治疗患者的药物持有率更长（依从性更高），糖化血红蛋白降幅更显著



*MPR: Medication Possession Ratio, 药物持有率, 评估患者依从性的重要指标; MD, 均值差异; ¹最初接受单一疗法的队列; ²最初接受双联治疗的队列

接受FDC治疗患者，不良临床结局风险*比接受两药自由联合治疗的患者低5.3%²¹



FDC, 固定剂量复方制剂; HR, 风险比; TPC, 两药联合治疗
*主要终点定义为全因死亡和因卒中、急性心肌梗死或心力衰竭住院的复合终点



✓ T2DM患者合并心肾疾病或心肾风险，SGLT2i和二甲双胍均是国内外权威指南中推荐的初始联合治疗之一

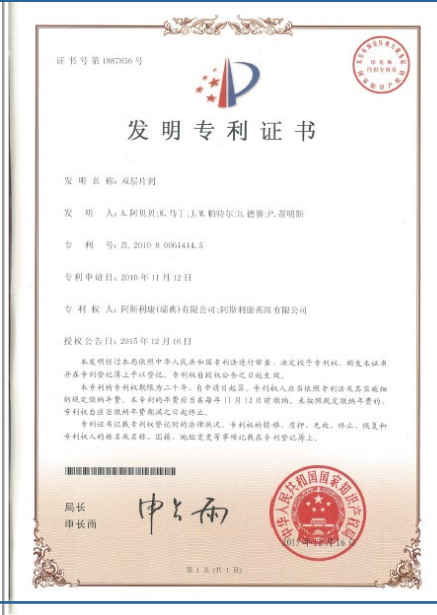
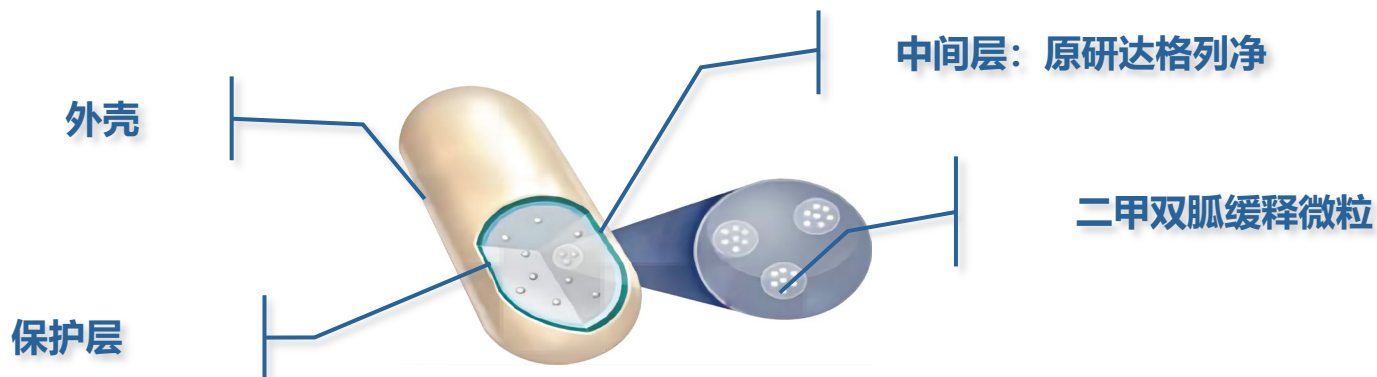
指南名称	推荐级别
美国糖尿病协会（ADA）糖尿病诊疗标准(2023版) ²²	A
2020KDIGO 临床实践指南：慢性肾脏病患者的糖尿病管理 ²³	IA/ IB
中国2型糖尿病防治指南（2020年版） ²⁴	A
中国糖尿病肾脏病防治指南（2021年版） ²⁵	A
国家标准化代谢性疾病管理中心(MMC) 代谢病管理指南（第二版） ²⁶	该指南无推荐级别
中国老年糖尿病诊疗指南（2021年版） ²⁷	A



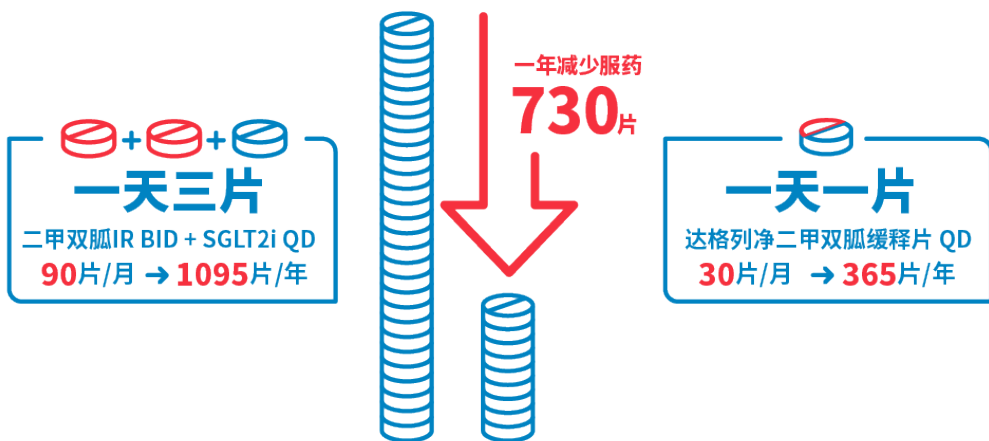
- ✓ 原研复方缓释制剂，采用专利缓释技术*，品质稳定，技术可靠
- ✓ 实现“一天一次一片”，减低患者用药负担，提高血糖达标率

双层片剂制剂工艺

- 原研达格列净缓慢解离24小时持久作用+二甲双胍缓释微粒体亲水聚合物遇水形成凝胶⁶，凝胶骨架通过扩散/溶蚀缓慢释放⁷
- 专利有效期：2030年11月



有助提高患者依从性



- 相同剂量对比，大大减轻患者用药负担
- 90片/月降低到30片/月
- 1095片/年降低到365片/年

*制药专利. 专利号: ZL201080061414.5



• 2型糖尿病患病率及合并心血管死亡风险高

- **糖尿病人群发生心血管疾病**的风险约为非糖尿病人群的**2.5倍**、**心血管死亡风险**为非糖尿病人群的**2.1倍**³。
- 2型糖尿病是重大公共卫生问题，我国成人2型糖尿病患病率高达**11.2%**，患者总数约为**1.298亿人**²。

• 原研缓释复方制剂，弥补目录短板

- 目前**医保目录**⁴**内无缓释二甲双胍/SGLT2抑制剂的固定复方制剂**
- 达格列净二甲双胍缓释片一天一次一片

• 本品双一线指南推荐，符合保基本原则

- 达格列净二甲双胍缓释片是唯一*一个原研SGLT2抑制剂和二甲双胍复方缓释制剂，**一天一片，疗效明确，安全性好**，有助改善患者用药依从性的同时，降糖以降低心肾并发症风险，助力实现“糖、心、肾”联防联治，**节约医保基金**。

• 用法用量明确，便于临床管理

- 目前获批适应症**用法用量明确**，临床使用条件、监测和剂量调整规定明确，口服给药，**每日1片**，有助于**提高患者依从性，便于临床管理，无临床滥用风险**。

*截止2023年6月，达格列净二甲双胍缓释片是中国唯一获批的SGLT2抑制剂和二甲双胍缓释片的固定复方制剂



1. 达格列净二甲双胍缓释片中国说明书 修改日期：2023年06月21日版
2. Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes
3. Ninomiya T. et al. J Am Soc Nephrol.2009 Aug;20(8):1813-21.
4. 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（2022年版）
5. 《国家基本药物目录》（2018年版）
6. Timmins P, et al. Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):721-9.
7. 王博,等. 中国医药工业杂志,2009,40(10):782-786.
8. Yang, W., et al. J Diabetes, 8: 796– 808.
9. Peter Timmins,et al. Clin Pharmacokinet 2005; 44 (7): 721-729.
10. 一项前瞻性研究，评估二甲双胍缓释制剂的耐受性。研究收集35例T2DM患者完整数据，将二甲双胍普通片转换成二甲双胍缓释片，分析两组患者胃肠道反应的发生情况。
Levy J ,et al.Diabetol Metab Syndr. 2010. 2: 16.
11. (1) Schwartz SS,et al. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Mar 15;9:71-82. (2) DeFronzo RA. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95.
12. 两项随机、双盲、三组24周试验的研究，纳入598例和638例18-77岁基线时HbA_{1c}为7.5-12%的T2DM患者，每项研究分为达格列净加二甲双胍XR、达格列净单药和二甲双胍XR单药治疗三组，两项研究达格列净剂量分别为5mg和10mg，二甲双胍XR滴定至2000mg。主要终点为HbA_{1c}较基线变化，次要终点包括FPG和体重的变化，旨在评价达格列净加二甲双胍XR、单独使用达格列净和单独使用二甲双胍XR对于患者的影响。
Henry RR, et al. Int J Clin Pract. 2012 May;66(5):446-56.
13. Vivian EM. Drugs Context. 2014 Dec 19;3212264.
14. DECLARE-TIMI 58是一项随机、双盲、多国、安慰剂对照的3期研究，17160例2型糖尿病、HbA_{1c} 6.5 ~ 12.0%、已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病或有多种危险因素、肌酐清除率≥60 mL/min /1.73m²的患者被随机分为达格列净组(10 mg，每日1次)和安慰剂组(1 : 1)治疗，旨在评估达格列净对2型糖尿病患者(包括有或没有ASCVD患者)的CV和肾脏结局的影响，两个主要疗效终点分别为MACE以及心血管死亡或因心力衰竭住院的复合终点。
Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
15. DAPA-CKD是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，4300名CKD 2-4期和尿白蛋白排泄升高的患者将被纳入研究。绝大多数人在入组时将接受肾素-血管紧张素系统抑制剂的最大耐受剂量。评估在ACEi/ARB等标准治疗的基础上，加用达格列净对降低2型糖尿病或非糖尿病。CKD患者肾脏和心血管风险的作用是否优于安慰剂。研究的主要终点：eGFR持续下降 ≥50%，ESKD，肾病或CV死亡的复合终点。
Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383:1436-1446
16. Diabetes Obes Metab. 2014 Feb;16(2):159-69.
17. Weber M A, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. Published Online: 24 November 2015.
18. Merovci A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β-cell function. J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):1927-32.
19. 该研究是一项在俄罗斯单一中心进行的随机、开放标签、2期交叉研究。纳入18至45岁的40名健康受试者并随机分为两组。旨在评估标准口服条件下达格列净/二甲双胍XR (10/1000 mg) FCDP与单药片剂（达格列净 [10 mg] 加二甲双胍XR [2 × 500 mg]）的生物等效性。
Khomitskaya Y, et al.Clin Ther. 2018 Apr;40(4):550-561.
20. 一项荟萃分析，纳入符合标准的10篇文章，70573名患者，以比较FDC(固定复方制剂)和CDT(Coadministered Dual Therapy 双联疗法)这两种治疗方案下，T2DM患者的HbA_{1c}降幅和依从性差异
Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Curr Med Res Opin. 2012 Jun;28(6):969-77
21. 一项全国回顾性队列研究，使用韩国的医疗保健数据库 (2002-2015)，纳入5143对开始FDC和TPC治疗的2型糖尿病患者，旨在比较FDC和TPC疗法的治疗模式和临床结果，结果显示，FDC治疗与TPC治疗相比，患者的坚持治疗时间明显更长，依从性更高，不良临床结局风险更低。
22. ADA. Diabetes Care. 2023; 46(Suppl. 1).
23. Kidney International (2020) 98, S1–S115
24. 中华医学会糖尿病学分会. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(04):315-409.
25. 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中华糖尿病杂志, 2021;13(8):762-784
26. 2023国家标准化代谢性疾病管理中心 (MMC) 代谢病管理指南第二版 <https://mp.weixin.qq.com/s/37UzevGe8SetiLeEhZjFA> 查询日期：2023.06.12
27. 中华糖尿病杂志2021年1月第13卷第1期Chin J Diabetes Mellitus, January 2021, Vol. 13, No. 1

