

# 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：ω-3脂肪酸乙酯90软胶囊

企业名称：四川国为制药有限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 10:02:17	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）	ω-3脂肪酸乙酯90软胶囊	医保药品分类与代码	XC10AXU011E002010180937, XC10AXU011E002010280937
药品类别	西药	是否为独家	否
说明书全部注册规格	1g	上市许可持有人	四川国为制药有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	在控制饮食的基础上：本品用于降低重度高甘油三酯血症（ $\geq 500\text{mg/dL}$ ）成年患者的甘油三酯（TG）水平。本品对于胰腺炎风险的影响尚未评估。本品对于心血管死亡率与发病率的影响尚不确定。		
说明书用法用量	口服。一次2粒，一日2次或一次4粒，一日一次。使用注意事项：患者在开始治疗前仔细评估甘油三酯水平。同时应注意合理饮食、适量运动，肥胖患者还应注意控制体重，患有可导致甘油三酯异常的疾病（如糖尿病、甲状腺功能减退症、药物治疗等）患者应采取适当的治疗以控制甘油三酯水平。在采用降低甘油三酯的药物进行治疗前，如有必要，需停止或者换用可加剧高甘油三酯血症的药物（如 $\beta$ -阻断剂、噻嗪类药物和雌激素）。患者在接受本品治疗前应食用低脂饮食，在使用期间应保持低脂饮食。随餐或餐后服用，整粒吞服，不可破开、压碎、溶解和咀嚼。		
说明书中联合用药规定	与辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀联用，其稳定状态之AUC范围或 $C_{\text{max}}$ 速率都不受影响。		
中国大陆首次上市时间	2021-06		
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2004-11
注册证号/批准文号	国药准字H20213547	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）急救抢救、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 $0.8\text{m}^2$ 。
  - 成人：18周岁以上，体重60公斤，体表面积 $1.6\text{m}^2$ 。

参照药品名称	是否医保目录内
阿昔莫司分散片	是

参照药品选择理由：阿昔莫司是高甘油三酯治疗领域临床应用最广泛的目录内药品，被中外权威指南推荐；2021年阿昔莫司全国销售额3.38亿元，为该治疗领域销售额第一（咸达数据库）。

### 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	受试者服用试验药物12周后，与基线值相比，试验药组TG的变化率（%）为-35.19±32.79，与安慰剂组的比较差异有统计学意义（P<0.0001）；协方差分析结果显示，相对基线组间变化（ $\mu$ A- $\mu$ B）的95%CI下限>0，说明有效性假设成立，认为试验药组疗效优于安慰剂组。说明服用欧米加-3-酸乙酯90软胶囊对高甘油三酯患者的TG有明显降低作用。
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	玉米油
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	纳入42例重度高TG(5.65~22.60 mmol/l)受试者，给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d(年龄45±9岁)或安慰剂(年龄46±11岁)治疗4个月后，与基线相比， $\omega$ -3组TG水平显著降低(-45%，P<0.00001)，TC(-15%，P<0.001)水平显著降低，HDL-C(13%，P=0.014)水平显著升高。安慰剂对各指标无影响。本品耐受性良好，无受试者因副作用而停药。
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	玉米油
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	纳入40例严重高TG(5.65~22.60 mmol/l)受试者，给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d(年龄51.4±1.9岁)或安慰剂(年龄50.7±2.1)治疗6周后，与基线相比， $\omega$ -3组TG水平显著降低(-38.9%，P=0.001)，TC(-9.9%，P=0.004)水平显著降低。安慰剂组各指标较基线无显著变化。 $\omega$ -3组TG降幅显著优于安慰剂组(P=0.001)。
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	橄榄油
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	纳入253例高TG(2.3~11.5mmol/L)台湾受试者(基线他汀使用率35.2%，平均年龄54岁)，给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d或安慰剂治疗8周后， $\omega$ -3 4g/d组TG水平下降显著优于安慰剂组(-32.1% vs -5.4%，P<0.001)。在重度高TG亚组， $\omega$ -3 4g/d治疗后TG水平显著降低(-47.7%，P=0.001)。 $\omega$ -3 4g/d组和安慰剂组均未发生药物相关AE。
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	EPA乙酯
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	纳入503例高TG(1.7~8.5mmol/L)日本受试者(基线他汀使用率38.8%，平均年龄55.9岁，≥65岁比例22.7%)，给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d或EPA乙酯1.8g/d治疗52周。 $\omega$ -3 4g/d组和EPA乙酯组药物相关AE发生率分别为9.9%、12.6%。52周后， $\omega$ -3 4g/d组TG水平下降显著优于对照组(-25.5% vs -12.1%)。本品长期使用安全且耐受性良好
试验类型6	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	纳入201例他汀治疗后高TG(1.7~8.5mmol/L)韩国患者(CKD占14.4%)，予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d联合瑞舒伐他汀或瑞舒伐他汀单药治疗8周，联用组TG(-26.3%vs-11.4%, $P<.001$ )和non-HDL-C(-10.7%vs-2.2%, $P=.001$ )降幅优于单用组。 $\geq 65$ 岁人群，联用组TG降幅优于单用组(-27.5%vs-7.5%, $P=.004$ )。不良事件组间无差异
试验类型7	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	玉米油
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	纳入245例高TG(2.9~6.9mmol/L)受试者(平均年龄56岁)，给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 4g/d联用阿托伐他汀或安慰剂联用阿托伐他汀治疗16周，non-HDL-C降幅显著优于安慰剂组(-50.4% vs -46.3%， $P<.001$ )。8周后 $\omega$ -3组TG水平下降显著优于安慰剂组(-45.4% vs -26.9%， $P<0.001$ )。各类不良事件组间无差异。
试验类型8	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	他汀类药物
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	2022年北大三院发表 $\omega$ -3脂肪酸类药物联用他汀用于血脂异常的系统评价，纳入11篇临床研究，研究发现与单用他汀相比，联用 $\omega$ -3脂肪酸类药物显著降低TG (SMD=-4.91%, $p=0.03$ )、TC (SMD=-1.16%, $p=0.050$ )，联用不增加总不良事件(RR=0.88, $p=0.10$ )。对于TG基线较高的亚组患者，联用疗效更显著。
试验类型9	系统评价或荟萃分析
试验对照药品	无
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	中国医科大学附属院肾内科2016年发表的荟萃分析，纳入20项RCT，包括1461例终末期肾脏病患者数据，结果显示给予 $\omega$ -3脂肪酸类制剂可降低终末期肾脏病患者TG(标准化均数差：-0.61，95%CI：-1.01~-0.22, $P=0.002$ )和CRP(标准化均数差：-0.56, 95%CI: -1.01~-0.11, $P=0.016$ )水平。
试验类型10	真实世界数据
试验对照药品	无
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	纳入344例接受 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90 (1、2、4g/d)治疗高TG(均值4.72mmol/L)的韩国T2DM患者数据(基线他汀类使用率61.3%，平均年龄56.8岁)，基线GFR：76.1 $\pm$ 25.9mL/(min $\cdot$ 1.73m $^2$ )，平均治疗1.9年后TG水平降低46%( $P<0.001$ )，且有50.0%患者未出现肾功能丧失(GFR下降)，36.3%患者GFR呈正斜率，剂量4g/d肾功能维持率最高。

临床指南/诊疗规范推荐情况1	1) 2017年美国AACE/ACE血脂异常管理指南：推荐使用处方级 $\omega$ -3 2-4g/天治疗重度高TG血症 (TG $>500$ mg/dl)。(A级推荐, 1级证据) (注：5.65mmol/L=500mg/dl)
临床指南/诊疗规范推荐情况2	2) 2016年中国成人血脂异常防治指南：对于严重高TG血症患者，即空腹TG $\geq 5.7$ mmol/L (500mg/dl)，应首先考虑使用主要降低TG和VLDL-C的药物(如贝特类、高纯度鱼油制剂或烟酸)。
临床指南/诊疗规范推荐情况3	3) 2020年美国TES内分泌病患者血脂管理指南：对于成人TG $>500$ mg/dl时，建议在饮食和运动基础上加用药物治疗(他汀、贝特和 $\omega$ -3)以预防急性胰腺炎。(1 $\oplus$ 000) (1级推荐, 证据级别低)

临床指南/诊疗规范推荐情况4	4) 2021欧洲动脉硬化化学会共识声明：高剂量 $\omega$ -3脂肪酸[3-4 g/d, 通常为二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)的联合制剂], 可使VLDL-TG和Apo B的分泌减少25~30%。
临床指南/诊疗规范推荐情况5	5) 2021美国心脏病学会专家共识决策途径关于持续性高甘油三酯血症患者ASCVD风险降低的管理：对于TG水平严重升高的患者(TG $\geq$ 500 mg/dL或5.6 mmol/L, 特别是TG $\geq$ 1,000 mg/dL或11.3 mmol/L), 建议首先降低TG作为降低与高TG相关胰腺炎风险的合理选择, 推荐给予 $\omega$ -3脂肪酸乙酯治疗。
临床指南/诊疗规范推荐情况6	6) 2018 韩国脂质和动脉粥样硬化化学会血脂异常管理指南：如TG持续 $\geq$ 500mg/dL, 应启动药物治疗, 如贝特类和 $\omega$ -3脂肪酸来预防急性胰腺炎(II A)。(II级推荐, A级证据)
临床指南/诊疗规范推荐情况7	7) 2017台湾血脂及动脉硬化化学会高风险患者血脂指南：推荐 $\omega$ -3脂肪酸用于极高TG水平患者( $\geq$ 500mg/dl)。(II a, B)(II a级推荐, B级证据) (注：5.65mmol/L=500mg/dl)
临床指南/诊疗规范推荐情况8	8) 基层心血管病综合管理实践指南2020：ASCVD高危及以上患者LDL-C达标后仍存在持续TG水平轻中度升高者, 可考虑联合高纯度鱼油4g/d或贝特类药物治疗, 以进一步降低ASCVD风险(II, B)。
临床指南/诊疗规范推荐情况9	9) 2021糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南：如果患者TG $>$ 5.6mmol/L时, 可在生活方式干预的基础上首选降TG药物(如贝特类、高纯度鱼油), 以减少发生急性胰腺炎的风险。(C级证据)。

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	本品按化学仿制药新3类获批, 在国内开展的验证性临床试验已通过药品审评中心的审评, 四川国为制药为国内首家通过审评, 国家药监局药品审评中心(CDE)未发布该产品的《技术审评报告》。
---------------------------------	---

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	临床试验常见不良反应：胃肠道疾病（包括腹胀、腹痛、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、嗝气、胃食管反流病、恶心或呕吐）；不常见或罕见：超敏反应、高血糖症、痛风、头晕、味觉障碍、头痛、低血压、鼻衄、消化道出血、肝脏疾病、皮疹、荨麻疹。上市后不良反应：过敏反应、出血性倾向、荨麻疹；禁忌：对本品活性成份、大豆、花生或其他辅料过敏者禁用；注意事项：血液生化值监测；对鱼类或/和贝类过敏者使用应谨慎；阵发性或持续性房颤患者，本品的使用与频繁出现有症状的复发性心房颤动或心房扑动之间存在可能的关联；监测接受抗凝治疗患者。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	$\omega$ -3脂肪酸乙酯90在中国大陆上市后暂未收到不良反应报道。中国、英国、澳大利亚、日本、新加坡药监部门近5年未发布安全性变更信息。2019年美国FDA“Lovaza药品说明书不良反应部分新增‘荨麻疹’”。2017年欧盟EMA“ $\omega$ -3酯产品特性摘要应包含‘对鱼类过敏的患者应谨慎使用’”的描述，对于不良反应尚未包含“瘙痒症、荨麻疹”的产品，应将这两者纳入频率未知的不良反应部分”。 $\omega$ -3脂肪酸乙酯90与他汀类、依折麦布可安全联用，可安全用于肝肾功能不全、糖尿病患者，在各地的临床应用中安全且耐受。目录内现有降TG药物由于安全性问题不能完全满足混合血脂异常或伴肝肾功能损伤高TG人群的需求。非诺贝特说明书注意非诺贝特肌病和横纹肌溶解风险，特别是与他汀联用时、尤其是老年、糖尿病、肾衰竭等患者；严重肾功能损伤患者禁用，轻中度肾功能损伤患者需调整剂量。2021年FDA要求修改非诺贝特说明书，上市后不良反应增加严重药物性肝损伤、胰腺炎、超敏反应、静脉栓塞性疾病等部分描述。阿昔莫司说明书，因结构与烟酸相关，同时服用烟酸与他汀类药物，肌毒性风险将增加，严重肾损伤、消化道溃疡禁用。

#### 五、创新性信息

创新程度	本品是16年来国内上市的首个治疗高TG也是唯一一个针对严重高TG的药物，具有全新作用机制和靶点，唯一具备双重降TG机制，既抑制肝内TG合成，又增加LPL活性，促进TG分解。本品 $\omega$ -3脂肪酸乙酯含量超90%，经10多道精炼纯化工序，对约40种不同结构和分子量脂肪酸进行鉴别与含量控制，对各种杂质的控制标准仅为常规食品和保健食品的1/15，先进的质量控制策略为中国首创，保障慢病患者长期服药的有效和安全。
应用创新	本品是唯一可与他汀类药物安全联用的降TG药物，填补临床使用空白，满足混合血脂异常患者治疗需求，提高治疗依从性。本品是唯一可安全用于肾功能不全伴严重高TG的药物，解决此类人群无降脂药可用的困境。针对老年患者，本品是唯一无需调整剂量，有效性和安全性均与常规人群无差异。对于儿童孕妇，美国儿童血脂异常临床实践建议指出儿童可安全选择 $\omega$ -3，美国国家脂质协会血脂异常管理建议指出妊娠期可选择 $\omega$ -3治疗。
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	重度高TG患病率约1%，他汀治疗后仍存在的重度高TG患者健康风险大，可导致全因死亡、脑卒中、心梗、急性胰腺炎
-----------------	--

述	风险分别增加1倍、2倍、4倍、9倍。目录内现有药物无法满足他汀治疗后仍然存在的高TG患者的治疗需求。本品是唯一可与他汀安全联用的药物，并可安全用于肝肾功能不全的患者，有效降低心血管风险，降低肾病患者透析风险，降低社会及患者的疾病负担和经济负担。
符合“保基本”原则描述	现有目录内药物无法完全满足严重高TG患者降脂治疗需求，尤其是混合血脂异常联用他汀的患者、肾功能不全患者。长期严重高TG增加心血管疾病、终末期肾病负担和全因死亡率。本品可降低TG水平，在他汀治疗基础上进一步减少心血管疾病风险、延缓肾脏疾病进展，健康产出更优，成本效果分析显示ICER值在我国1倍人均GDP以内。
弥补目录短板描述	现有目录内尚无专门用于严重高TG患者的降脂药物，同时现有目录内降TG药物存在与他汀联用增加肌病和横纹肌溶解的风险，且禁用于肾功能不全患者。本产品属于各国指南共识均推荐的三类降TG药物之一，已在全球50多个国家地区上市使用超过10年。本品是目前唯一专用于严重高TG患者的降脂药物，可与各种药物安全联用，无药物相互作用，不增加各自不良反应，是唯一可安全用于肾功能不全、糖尿病患者的降TG药物。
临床管理难度描述	“他汀治疗后伴重度高甘油三酯血症 ( $\geq 500\text{mg/dL}$ 或 $\geq 5.65\text{mmol/L}$ ) 成年患者”的临床指征，国内外指南对重度高TG一致定义为 $\geq 500\text{mg/dL}$ 或 $\geq 5.65\text{mmol/L}$ ，通过患者的常规血脂检测即可获得，指标客观可量化，以该指标判定是否纳入医保支付，可避免临床滥用。



中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY