

新获批5.1类进口原研，申请竞价准入



二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (唯思沛®)

申报企业：苏州西克罗制药有限公司（亿腾集团）

上市许可持有人：Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.（阿马里纳制药爱尔兰有限公司）

唯思沛®：二十碳五烯酸乙酯 (Icosapent Ethyl, IPE) 软胶囊

1 基本信息

- 中国已获批适应症：降低重度高甘油三酯血症
- 迄今FDA唯一批准的可以降低ASCVD事件的甘油三酯治疗药物

2 安全性

- 总体安全性良好，临床试验整体不良反应与安慰剂相似
- 全球处方超2000万次，无安全性警告发布

3 有效性

- 多项III期临床试验证实有效性
- 临床价值明确，全球共50多部指南/共识/声明推荐，含中国11部

4 创新性

- 创新技术：乙酯化高纯度 (≥96%) EPA，不含DHA，不升高LDL-C水平
- 创新机制：降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重心血管获益机制
- 创新理念：LDL-C以外新治疗靶点，降低ASCVD剩余风险

5 公平性

- 满足他汀治疗后TG仍升高患者的降ASCVD风险需求，填补目录空白
- 重度高甘油三酯血症 (TG≥500mg/dL) 患者诊断标准明确且易管理，医保审核方便



二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (唯思沛®) : 迄今全球FDA唯一批准可降低心血管事件风险的甘油三酯治疗药物

通用名	二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 软胶囊
注册规格	1.0g
适应症	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
用法用量	4g/日, 与食物同服, 一次2粒, 一日2次
药品注册分类	化药5.1类, 进口原研
中国获批时间	2023年5月29日
全球首次上市时间及国家/地区	2012年7月26日美国
目前大陆地区同通用名药品上市情况	1家同通用名仿制药
是否为OTC药品	否

参照药品建议: 无

- ① 目录内无同作用机制药品
 - IPE独特的降TG、抗炎、抗氧化、抗栓、逆转斑块等多重获益机制
- ② 目录内没有可以降低ASCVD风险的TG治疗药物
 - 贝特类、烟酸类药物未被证明可降低ASCVD风险
- ③ 国际 (加拿大、英国) 典型HTA使用参照药均为安慰剂

与目录内同治疗领域药品相比的优势

- ① IPE是唯一可降ASCVD风险的TG治疗药物
 - 贝特、烟酸类药物无降低心血管事件风险证据
- ② IPE可在慢性肾脏病患者中安全使用、在妊娠患者中相对安全地使用*
 - 贝特类在严重肾功能受损患者中禁用; 烟酸类在妊娠期患者中禁用;
 - *中国血脂管理指南 (2023) 、高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识(2023) 均表示对重度高TG的妊娠患者可考虑使用高纯度 ω -3脂肪酸 (包括IPE)

二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 全球主要国家/地区获批时间线



未满足的治疗需求： LDL-C 以外降脂靶点 (TG) ， 降低心血管剩余风险

疾病基本情况

- ASCVD是严重公卫问题。大量流调研究表明高甘油三酯血症（HTG，TG \geq 2.3mmol/L或TG \geq 200mg/dL）是ASCVD及急性胰腺炎的危险因素。对于他汀治疗后LDL-C达理想水平（40-100mg/dL）但TG升高的ASCVD或ASCVD高危患者，其心血管剩余风险仍显著增加。
- 中国成人HTG患病率已上升至15%。对于重度高甘油三酯血症（VHTG，TG \geq 5.6mmol/L或TG \geq 500mg/dL），目前国内尚缺乏大规模患病率流行病学资料。预计我国大陆地区当前VHTG患病人群为1000万人左右*，其中包括他汀治疗后仍存在VHTG的患者约150万左右**。

未满足的治疗需求

- 目前血脂干预以LDL-C作为首要靶点，以他汀类药物作为治疗首选策略。但他汀治疗后，平均高达70%的心血管剩余风险仍持续存在，即使在此基础上联合依折麦布或PCSK9抑制剂，也仅进一步降低6%-15%的ASCVD风险***。中国血脂管理指南（2023）指出，应重视 LDL-C 以外靶点的干预及心血管剩余风险的管理。
- 近年新准入降脂类创新药如PCSK9抑制剂，主要干预靶点均为LDL-C；针对LDL-C以外靶点（如TG），并能降低ASCVD风险的治疗方案仍存在大量未满足需求

	药品类型	主要干预靶点		是否能降ASCVD风险
		LDL-C	TG	
本次申报药品	二十碳五烯酸乙酯		✓	✓
	贝特类		✓	
	烟酸类		✓	
目录内降血脂药品	他汀类	✓		✓
	胆固醇吸收抑制剂 (如依折麦布)	✓		✓
	PCSK9 抑制剂	✓		✓

***依折麦布或PCSK9抑制剂，也仅进一步降低6%-15%的ASCVD风险，即使PCSK9抑制剂FOURIER-OLE延长研究中位数随访时间长达5年，与FOURIER双盲期研究随访时间相加，整体中位数随访时间7.1年，最长随访时间8.4年。

1. 中国血脂管理指南（2023年）2. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识（2023）
 *我国尚缺乏大规模VHTG患病率流行病学资料，此处为根据中国35-74岁成年人HTG患病率13.8%，HTG中VHTG占比约16.9%，VHTG治疗率60.2%估算得出
 **根据VHTG他汀治疗率17.82%，其中他汀治疗后仍VHTG的患者比例88%（根据本品中国三期试验得出）计算得出
 3. Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018.
 4. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;
 5. 翟婷. 对三甲医院重度高甘油三酯血症治疗状况的初步调查研究[D]. 遵义医科大学, 2019.

二十碳五烯酸乙酯(IPE)整体安全性良好，可在特殊人群中使用

说明书：整体不良反应与安慰剂相似

高甘油三酯血症：

- IPE治疗HTG的安全性特征是基于两项临床试验：在甘油三酸酯水平为200-2000mg/dL的患者中进行的临床试验中，二十碳五烯酸乙酯软胶囊治疗12周，比安慰剂组发生比例高1%以上的不良反应有关节痛和口咽痛。
- 二十碳五烯酸乙酯**不良反应与安慰剂相似**，且多数与基础疾病或原患疾病进展相关；这些不良反应一般可以缓解。

不良反应监测：无安全性警告发布

- 2012年以来，二十碳五烯酸乙酯（唯思沛®）已在全球超15个国家/地区获批，自上市以来，**唯思沛已被处方超过2000万次**。
- 唯思沛于已上市的国家在评审期间**未识别出任何安全性风险**，且在进行的上市后**安全性监测中也未采取任何措施**。

与目录内同治疗领域药品相比的安全性优势

- 相比贝特、烟酸类药物，**IPE可在慢性肾脏病患者中安全使用，可在妊娠患者中相对安全地使用** [1,2] *

[1] 《中国血脂管理指南 (2023年)》

□ 对于妊娠患者：

- 对于妊娠的血脂管理重点是筛查，药物选择非常有限。对于严重高TG血症 (>5.6 mmol/L) 患者可考虑使用高纯度 ω -3脂肪酸。

[2] 中国《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识(2023年)》

□ 对于妊娠期患者：

- 可选用的降TG药物有限，在充分改变生活方式的基础上，处方级 ω -3脂肪酸能有效并相对安全地降低TG，是妊娠合并重度或极重度HTG的可选药物。
- 贝特类药物尚无充分的安全性证据支持其在妊娠期使用，需权衡利弊后在妊娠中晚期谨慎使用。妊娠期因有致畸性而禁忌使用的降脂药物包括他汀类药物、依折麦布和烟酸类药物。

□ 对于 CKD (慢性肾脏病) 患者：

- 不建议贝特类药物用于CKD 3b~5期患者和透析患者，肾移植患者需警惕贝特类药物与免疫抑制剂联用的风险。对于接受他汀类药物治疗后TG仍高的CKD患者，建议联用处方级 ω -3脂肪酸。

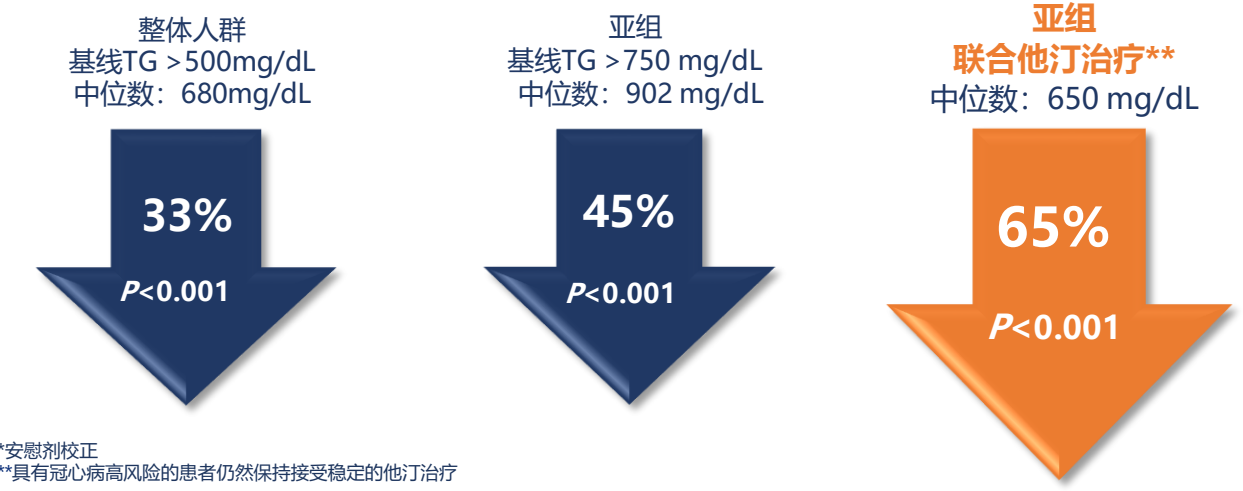
- 处方级 ω -3 脂肪酸包括三类：(1) 单一成分的EPA乙酯 (IPE) (2) ω -3 脂肪酸乙酯，含EPA和DHA；(3) ω -3 羧酸，包含EPA、DHA和二十二碳五烯酸 (DPA) 。

二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 4g/d 可显著降低TG水平, 联合他汀最高可降低TG 65%*

国际III期研究MARINE

一项多中心安慰剂对照随机研究, 纳入229例空腹TG > 500mg/dL且 < 2,000mg/dL (伴或不伴他汀类药物治疗) 的患者, 随机分配IPE 4g/天组、2g/天组或安慰剂组。

主要终点: 治疗12周后甘油三酯水平与安慰剂组相比的中位变化百分比, 降低TG 33%



*安慰剂校正
**具有冠心病高风险的患者仍然保持接受稳定的他汀治疗

次要终点: 改善其他脂质指标, 且不升高LDL-C



中国III期研究

一项多中心安慰剂对照随机研究, 纳入326例空腹TG水平 ≥ 500 mg/dL且 ≤ 2000 mg/dL的患者, 随机分配IPE 4g/天组、2g/天组或安慰剂组。除了TG水平外, 还研究了对其他脂质变化的影响。

验证在中国人群中安全性及有效性, 与 MARINE 研究结果具有一致性

主要终点: 治疗12周后甘油三酯水平与基线相比的中位变化百分比

- 与基线相比, IPE 4g/天能降低中位TG 28.35%
- IPE 降低 TG 水平的同时, 不升高 LDL-C 水平

1. Bays HE, Ballantyne CM et al. Am J Cardiol. 2011 Sep 1;108(5):682-90.
2. Wang et al. Lipids in Health and Disease (2023) 22:71 https://doi.org/10.1186/s12944-023-01838-8

IPE可显著降低主要不良心血管事件风险25%，亚组具更明显且一致的心血管获益

国际三期研究REDUCE-IT

发表于全球顶级期刊新英格兰杂志

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 3, 2019 VOL. 380 NO. 1

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl
for Hypertriglyceridemia

纳入来自11个国家473个中心的8179例TG升高 (1.5-5.6mmol/L或135-499mg/dl) 的ASCVD或ASCVD高危患者，在他汀类药物基础上随机给予口服二十碳五烯酸乙酯 (IPE, 4 g/d) 或安慰剂治疗，中位随访时间4.9年。

主要疗效终点* 次要疗效终点



*心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、冠状动脉血运重建或因不稳定型心绞痛住院的复合终点

REDUCE-IT亚组分析

亚组获益**与主要终点具有一致且更明显的结果

- 既往心梗患者：首次主要终点发生风险降低26% (NNT=17)
- PCI术后患者：主要终点发生风险降低34% (NNT=12)
- CABG患者：主要终点发生风险降低24% (NNT=16)
- 近期ACS患者：主要终点发生风险降低37% (NNT=11)
- 糖尿病患者：主要终点发生风险降低23% (NNT=7.9)

上述获益结果P值均具有显著的统计学差异*12个月内心梗或不稳定型心绞痛

NNT：预防一例心血管事件需要被治疗的人数 (值越小越好)

与目录内同治疗领域药品相比的有效性优势

贝特、烟酸类药物无降低心血管事件风险证据

《美国糖尿病学会 (ADA) 糖尿病诊疗指南 (2023)》

- 他汀类药物联合贝特类药物未显示可改善动脉粥样硬化性心血管疾病的结局，一般不推荐使用。

中国《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识(2023)》

- 尽管临床上可选用贝特类药物、处方级ω-3 脂肪酸和烟酸类药物等来治疗HTG，但除REDUCE-IT研究(IPE, 二十碳五烯酸乙酯 4g/d)外，目前尚缺乏降TG药物改善心血管预后的直接研究证据。

中国已获11部国内指南/共识积极推荐, 全球超50部指南/共识/科学声明一致推荐

《中国血脂管理指南(2023)》积极推荐IPE

表 11 高 TG 的管理

推荐建议	推荐类别	证据等级
TG > 5.6 mmol/L 时, 可采用贝特类药物、高纯度 ω-3 脂肪酸或烟酸类药物, 减少胰腺炎风险 ^[131]	I	C
ASCVD 患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG > 2.3 mmol/L, 应考虑给予大剂量 IPE (2 g, 2 次/d) ^[11, 129] 以降低 ASCVD 风险	II a	B
ASCVD 患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG > 2.3 mmol/L, 可给予高纯度 ω-3 脂肪酸 ^[11, 129] , 或非诺贝特、苯扎贝特进一步降低 ASCVD 风险 ^[87, 127]	II b	C

注: TG: 甘油三酯; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; IPE: 二十碳五烯酸乙酯

**他汀 + IPE单列
积极推荐**

其他降TG药物无充足证据证明降ASCVD风险的有效性

- 11部中国指南/共识积极推荐**
- 2023 中国《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识》
 - 2023 中国脑血管病临床管理指南（第2版）
 - 2023 中国血脂管理指南（2023年）
 - 2022 老年人血脂异常管理中国专家共识
 - 2022 中国台湾血脂异常一级预防
 - 2022 动脉粥样硬化斑块的筛查与临床管理专家共识
 - 2022 Omega-3脂肪酸在心血管疾病防治中的作用中国专家共识
 - 2021 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识（2020版）
 - 2021 中国高血压患者血压和血脂异常管理的共识声明
 - 2021 中国糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识
 - 2020 中国心血管病一级预防指南

国际权威指南/共识/科学声明一致推荐IPE

- 美国心脏病学会(ACC)持续性高甘油三酯血症患者降低ASCVD风险的专家共识(2021年)**
- 对于大于20岁严重高甘油三酯血症的人群, 甘油三酯≥500mg/dL甚至≥1000mg/dL有理由通过添加处方Omega-3脂肪酸 (IPE或者Omega-3脂肪酸乙酯) 和贝特类治疗来降低甘油三酯水平, 尤其是在预防急性胰腺炎中。
- 美国糖尿病学会 (ADA) 糖尿病诊疗指南 (2023年)**
- 对于患有ASCVD或其他心血管危险因素且使用他汀类药物、LDL-C得到控制但甘油三酯升高 (135~499 mg/dl) 的患者, 可以考虑添加IPE以降低心血管风险。(A级证据)
 - 应该注意的是, 其它 n-3 脂肪酸缺乏数据, REDUCE-IT 试验的结果不应外推至其他产品。他汀类药物联合贝特类药物未显示可改善动脉粥样硬化性心血管疾病的结局, 一般不推荐使用。(A级证据)
- 欧洲心脏病学会(ESC) 和欧洲动脉粥样硬化协会(EAS)血脂指南(2019年)**
- 在接受他汀类药物治疗后 TG 仍为 1.5 至 5.6 mmol/L (135-499 mg/dL) 的高危 (或更高) 患者中, 应考虑 n-3 PUFA (二十碳五烯酸乙酯IPE 2X2g/天) 与他汀类药物联合使用。(IIa,B推荐)
- JAS动脉粥样硬化疾病预防指南 (2022年)**
- 对于冠状动脉疾病、既往缺血性卒中或糖尿病等高危患者, 在经他汀类药物控制LDL-C的基础上, 建议联用二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 治疗高甘油三酯血症, 以预防心脑血管事件。(证据强度: 1+; 推荐级别: A)

创新治疗理念&创新机制：超越传统降脂概念，多重机制降低ASCVD剩余风险

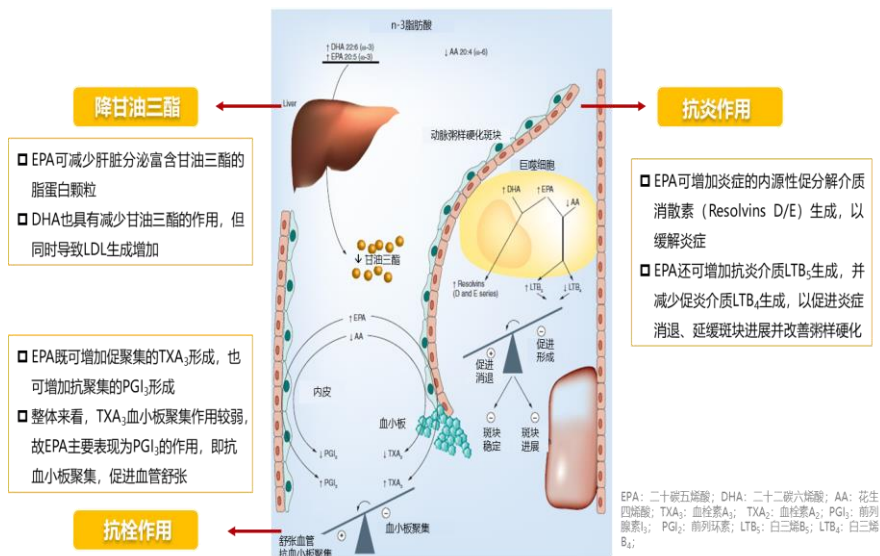
创新机制：多重心血管获益机制

□ IPE具降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重心血管获益机制

□ IPE可以缩小冠状动脉低衰减（不稳定）斑块体积17%

EVAPORATE研究：随机双盲安慰剂对照的影像学试验，纳入80名接受他汀类药物治疗，TG升高并伴有冠状动脉粥样硬化的患者，随机给予IPE（4 g/d）或安慰剂，随访时间18个月，主要终点为IPE组和安慰剂组在低衰减斑块(LAP)体积的变化。

图1. IPE降TG、抗炎、抗栓机制



该创新带来的疗效或安全优势

1. 创新治疗理念：干预LDL-C以外靶点，降低心血管剩余风险

□ 他汀治疗的普及虽然带来了25%-35%心血管获益，但平均高达70%的心血管疾病剩余风险持续存在；

□ 即使他汀联合了依折麦布或PCSK9抑制剂，仅进一步降低6%-15%风险

□ 目录内可降ASCVD风险降脂药物均主要干预LDL-C靶点，IPE满足他汀治疗后LDL-C达理想水平但TG升高患者的降ASCVD风险需求，填补目录空白

2. 多重作用机制带来显著心血管获益

□ 仅降TG无法带来显著的心血管获益，目录内降TG药物（贝特、烟酸）均未被研究证明可降低心血管事件风险

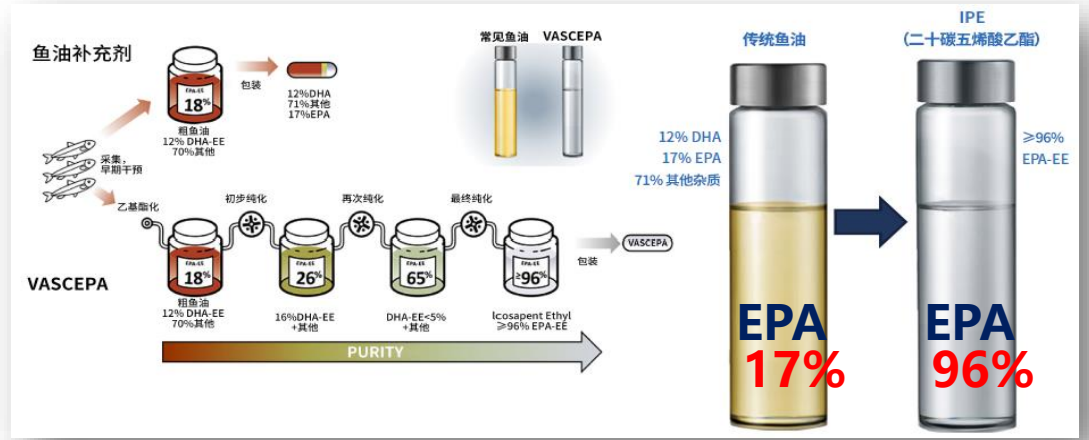
□ IPE的显著心血管获益并不完全依赖于降低TG，而是通过多重机制发挥心血管保护作用

1. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. Eur Heart J.
 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97;
 3. Sabatine MS et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22;
 4. Steg PG. Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ODYSSEY OUTCOMES. March 10, 2018.

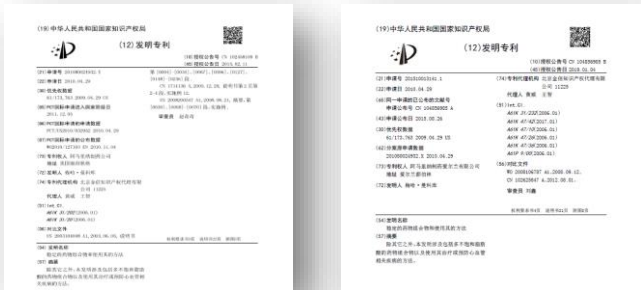
化药5.1类，创新提纯技术，心血管获益更安全有效

创新技术：严格复杂的提纯技术

高纯度二十碳五烯酸 (EPA) 乙酯单分子处方药 (EPA纯度≥96%)



具有2个中国专利权书



“稳定的药物组合物和使用其的方法”
有效期至2030/4/29

该创新带来的疗效或安全优势

1. 更稳定：乙酯化不易被氧化，常规储存无需冷藏
2. 不含DHA，不升高LDL-C，不影响他汀降LDL-C效果
3. 高EPA水平是心血管获益的关键
 - 前瞻性研究结果：EPA水平升高与心血管不良事件风险降低相关
 - REDUCE-IT研究事后分析：心血管获益依赖于治疗后EPA的水平
 - JELIS、RESPECT-EPA两项研究进一步支持，EPA水平是心血管获益的关键
 - 15项荟萃分析：非致死性MI（心梗）的风险降低与EPA呈剂量依赖性

4. Evaporate研究：IPE可缩小冠脉低衰减斑块体积17%，荟萃研究：EPA+DHA混合制剂无法缩小斑块

1. Lázaro J, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 3;76(18):2089-2097. 2. Bhatt DL. ACC/WCC 2020, Chicago (virtual).
 3. Hiroeyuki Daida, et al. AHA2022. Nov 6. 2022. 4. Philip Sarajlic, et al. Cardiovascular Drugs and Therapy (2021) 35:1079–1081
 5. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. Eur Heart J.
 6. EPA Versus Mixed EPA/DHA Plus Statin for Coronary Atherosclerosis. JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING

所治疗疾病对公共健康的影响

- ASCVD为主的CVD是我国居民第一位死因，血脂管理刻不容缓。目前血脂干预靶点以LDL-C为主，但即使LDL-C干预后至理想水平，心血管剩余风险仍持续存在，**LDL-C以外靶点的干预及心血管剩余风险的管理需求仍未满足**。TG升高是ASCVD的危险因素，他汀治疗后仍TG升高的患者心血管风险增加。重度TG更需同时关注ASCVD风险和急性胰腺炎风险。本品可干预LDL-C外多个靶点，通过降TG、抗血栓、逆转斑块等多重机制，**降低他汀治疗后仍存在重度TG患者的ASCVD风险**，降低疾病负担。

符合“保基本”原则

- 目前临床血脂干预靶点以LDL-C为主，但即使他汀与PCSK9抑制剂干预LDL-C至理想水平，心血管剩余风险仍持续存在。《中国血脂管理指南（2023）》也指出，应重视LDL-C以外靶点的干预及心血管剩余风险的管理。本品在降TG基础上不升高LDL-C，并可与他汀安全联用，满足目前未被满足的他汀治疗后仍存在重度高TG的患者的降ASCVD风险需求。**本品意向支付价格处于本品全球最低价格，且希望通过医保惠及更多患者。**

弥补目录短板

- 当前目录内可降ASCVD风险的降脂药均主要干预LDL-C（他汀类、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂），而目录内降TG药物（贝特、烟酸类）未被证明可降ASCVD风险，**目录内仍缺少可干预LDL-C外血脂靶点且能降ASCVD风险的药物**。本品是目前唯一可降ASCVD风险的TG治疗药物，通过降TG、抗栓、逆转斑块等多重机制降低ASCVD风险。满足他汀治疗后仍存在重度高TG的患者的降ASCVD风险需求；**相比目录内降TG药物，本品可在慢性肾脏病、妊娠患者中相对安全地使用**，满足此类特殊患者需求。

临床管理难度

- 本品稳定不易氧化，常温储存即可，无需冷藏，临床使用便利、患者依从性强。**重度高甘油三酯血症人群指标客观可量化（ $TG \geq 500mg/dl$ 或 $TG \geq 5.6mmol/L$ ），且通过患者的常规血脂检测即可获得，限制明确，不会导致临床滥用，医保经办审核方便。**