

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：二十碳五烯酸乙酯软胶囊

企业名称：苏州西克罗制药有限公司

申报信息

申报时间	2023-07-10 19:17:57	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)	二十碳五烯酸乙酯软胶囊	医保药品分类与代码	XC10AXE095E002010184791
药品类别	西药	是否为独家	否
药品注册分类	化学药品5.1类		
核心专利类型1	稳定的药物组合物和使用其的方法(专利号:CN201080024932.X)	核心专利权期限届满日1	2030-04
核心专利类型2	稳定的药物组合物和使用其的方法(专利号:CN201510013141.1)	核心专利权期限届满日2	2030-04
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	1.0g		
上市许可持有人(授权企业)	Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.		
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。尚未评估本品对重度高甘油三酯血症患者发生胰腺炎风险的影响。		
说明书用法用量	4g/日,与食物同服,一次2粒,一日2次。		
所治疗疾病基本情况	高TG($\geq 200\text{mg/dL}$)是ASCVD及急性胰腺炎的危险因素,与心肌梗死、缺血性心脏病、缺血性脑卒中、全因死亡等密切相关,且相关性独立于LDL-C水平。研究表明对于他汀治疗后LDL-C达理想水平但TG升高的ASCVD或高危患者,其心血管剩余风险仍显著增加。近年来中国成人HTG患病率已上升至15%,重度高TG($\geq 500\text{mg/dL}$)国内尚缺乏大规模流病资料。他汀治疗后仍存在重度TG的患者约150万人		
中国大陆首次上市时间	2023-05	注册证号/批准文号	国药准字HJ20230058
全球首个上市国家/地区	美国	全球首次上市时间	2012-07
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	LDL-C达标后仍存在剩余心血管风险,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未满足需求。目前可治疗重度高TG的药物有:贝特类(苯扎贝特、非诺贝特等已在医保目录内),烟酸类,处方级Omega-3脂肪酸类(已上市 ω -3脂肪酸乙酯90软胶囊未被纳入医保目录),但以上药物均无降低ASCVD风险证据。与目录内贝特类、烟酸类药物相比:①二十碳五烯酸乙酯(IPE)更安全。IPE可在慢性肾脏病患者中安全使用,中国血脂管理指南(2023)、中国高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识(2023)建议可在妊娠期患者中考虑使用IPE。②IPE是唯一可降低ASCVD风险的TG治疗药物,有临床试验证实且全球多项指南推荐(贝特类、烟酸类无降低ASCVD风险证据)。与 ω -3脂肪酸乙酯90软胶囊比较,IPE是高纯度EPA(二十碳五烯酸)单分子处方药(EPA纯度 $\geq 96\%$),可降低ASCVD风险、逆转斑块,且IPE不含DHA,不会升高患者LDL-C水平(ω -3脂肪酸乙酯90软胶囊是EPA与DHA的混合制剂,无降低ASCVD风险证据,且荟萃研究表明EPA与DHA混合制剂无法逆转斑块)。		

企业承诺书	↓ 下载文件 1-二十碳五烯酸乙酯-企业承诺书-苏州西克罗制药.pdf
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 2-二十碳五烯酸乙酯-最新法定说明书.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 3-二十碳五烯酸乙酯-进口药品注册证书.pdf
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 二十碳五烯酸乙酯软胶囊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 二十碳五烯酸乙酯软胶囊PPT2.pdf

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，原则上计算日费用，如有治疗周期，标注治疗周期。
（2）急抢救、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）
无	-	-	-	-	-	-	-

参照药品选择理由：目录内无同作用机制药品：IPE独特的降TG、抗炎、抗氧化、抗栓、逆转斑块等多重机制；目录内无可降ASCVD风险的TG药物：贝特、烟酸类药物未被证明可降ASCVD风险；国际典型HTA参照药均为安慰剂。

其他情况请说明：-

联系人信息

联系人	杨志勇	联系电话	18911801798
-----	-----	------	-------------

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	安慰剂
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	MARINE是一项国际多中心随机双盲安慰剂对照III期研究，共纳入229例严重高甘油三酯血症（500mg/dl≤TG≤2000mg/dl）患者，为期12周。与安慰剂比，本品①减少主要终点中位TG 33.1%（P<0.0001）。②减少次

	要终点中位VLDL-C 28.6% (P=0.0002)、ApoB 8.5% (P=0.0019)、Non-HDL-C 17.7% (P<0.0001)。③不升高LDL-C。
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 试验类型1-MARINE研究.pdf
试验类型2	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改善情况	MARINE研究他汀治疗亚组:研究共纳入57例伴随他汀类药物治疗的患者,结果显示,与他汀+安慰剂组相比,他汀+二十碳五烯酸乙酯4g/天可降低主要终点中位甘油三酯水平65%(P=0.0001)。
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 试验类型2-他汀亚组结果.pdf
试验类型3	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改善情况	REDUCE-IT是一项国际多中心随机双盲安慰剂对照III期研究,共纳入8179例TG升高的ASCVD或高危患者,在他汀治疗基础上给予本品(IPE, 4 g/d)或安慰剂治疗,中位随访时间4.9年。结果显示,与安慰剂相比:①降低主要终点(5P MACE)事件风险25%②降低心血管死亡风险20%,心梗风险31%,卒中风险28%,冠脉血运重建风险34%。
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 试验类型3-REDUCE-IT研究.pdf
试验类型4	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改善情况	REDUCE-IT研究患者亚组分析,结果均显示IPE有更明显且一致的心血管获益:①既往心肌梗死亚组患者的首次和总体主要终点发生风险分别显著降低26%和35%,次要终点风险显著降低32%;②PCI亚组患者主要终点风险降低34%;③CABG亚组患者主要终点风险降低24%;④糖尿病亚组患者主要终点风险降低23%;⑤近期ACS亚组患者首次及总体缺血事件风险分别降低37%和36%,且不增加出血风险。
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 试验类型4-REDUCE-IT-亚组.pdf
试验类型5	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改善情况	REDUCE-IT研究事后分析,探索患者血清EPA水平与心血管结局间的关联。结果显示:从基线到第一年,与安慰剂相比,EPA水平增加394%(26至144 μg/ml),并在第2至第5年持续维持在160ug/ml左右。EPA水平升高与心血管不良事件风险降低呈强相关。与安慰剂组相比,IPE组患者最高EPA三分位组的主要终点风险降低37%,是最低三分位组的2.5倍。

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 试验类型5-REDUCE-IT-EPA水平.pdf
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改善情况	EVAPORATE研究是一项随机双盲安慰剂对照的影像学试验，共入组80名接受他汀治疗，TG升高并伴有冠状动脉粥样硬化（一个或多个血管造影狭窄， $\geq 20\%$ 狭窄）的患者，使用多排螺旋CT记录患者冠状动脉粥样硬化进展，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。研究结果显示，与安慰剂组相比，IPE 4g/d可以缩小高甘油三酯血症患者冠状动脉斑块体积17%。
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 试验类型6-EVAPORATE研究.pdf
试验类型7	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改善情况	一项中国多中心随机双盲安慰剂对照III期研究，共纳入372例严重高甘油三酯血症（ $500\text{mg/dl} \leq \text{TG} \leq 2000\text{mg/dl}$ ）患者，为期12周。研究结果显示①主要终点：与基线相比，二十碳五烯酸乙酯4g/天能降低中位TG 28.35%；②对于伴随他汀治疗亚组的患者，与基线相比，二十碳五烯酸乙酯4g/天可减少中位TG 13.10%；③与安慰剂组相比，二十碳五烯酸乙酯降低TG的同时，没有升高LDL-C水平。
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 试验类型7-中国III期.pdf
试验类型8	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改善情况	ANCHOR研究是一项国际多中心随机双盲安慰剂对照III期研究，纳入702例伴随他汀治疗（LDL-C $40 \sim 100\text{mg/dl}$ ）但TG水平升高（ $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 和 $< 500 \text{ mg/dl}$ ）且稳定饮食的高危患者，治疗为期12周。结果显示，与安慰剂组相比，①降低主要终点中位TG 22%；②降低次要终点中位VLDL-C 24%，降低中位Non-HDL-C 14%，降低中位Apo B 9%。
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 试验类型8-ANCHOR研究.pdf
试验类型9	RCT随机对照实验的系统评价或荟萃分析
试验对照药品	安慰剂
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	一项荟萃分析纳入了10项采用影像学检查评估他汀联合EPA或EPA+DHA混合制剂对冠状动脉斑块影响的RCT研究。其中3项研究使用冠状动脉CT血管造影，4项使用血管内超声，3项使用光学相干断层成像，主要终点是总斑块和脂质体积百分比变化。结果显示，只有高纯度EPA(IPE)联合他汀治疗时才能减小斑块体积，而他汀联合EPA+DHA混合制剂组与安慰剂组相比，总斑块和脂质体积百分比均无差异。

<p>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）</p>	<p>↓ 下载文件 试验类型9-斑块荟萃分析.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况1</p> <p>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）</p>	<p>《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)》：对于大于20岁严重高甘油三酯血症的人群，甘油三酯$\geq 500\text{mg/dL}$甚至$\geq 1000\text{mg/dL}$有理由通过添加处方Omega-3脂肪酸（IPE或者Omega-3脂肪酸乙酯）和贝特类药物来降低甘油三酯水平，尤其是在预防急性胰腺炎中。</p> <p>↓ 下载文件 指南1-ACC.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况2</p> <p>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）</p>	<p>中国《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识（2023）》TG$\geq 5.7\text{ mmol/L}$的患者，立即启用贝特类药物或处方级ω-3脂肪酸（含IPE）；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；对于接受他汀治疗后TG仍高的CKD患者，建议联用处方级ω-3脂肪酸；除REDUCE-IT研究外，目前尚缺乏降TG药物改善心血管后的直接研究证据。</p> <p>↓ 下载文件 指南2-高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况3</p>	<p>《中国血脂管理指南（2023）》TG$> 5.6\text{ mmol/L}$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（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$> 2.3\text{ mmol/L}$，应考虑给予大剂量IPE（2g，2次/d）以降低ASCVD风险（IIa,B）；对于严重高TG血症（$>5.6\text{ mmol/L}$）患者可考虑使用高纯度ω-3脂肪酸。</p>
<p>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）</p>	<p>↓ 下载文件 指南3中国血脂管理指南2023.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况4</p>	<p>《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)》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）</p>
<p>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）</p>	<p>↓ 下载文件 指南4-ESC-EAS2019.pdf</p>
<p>临床指南/诊疗规范推荐情况5</p>	<p>《美国糖尿病学会（ADA）糖尿病诊疗指南（2023）》：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）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）</p>
<p>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）</p>	<p>↓ 下载文件 指南5-ADA2023.pdf</p>
<p>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</p>	<p>由于本品于2023年5月刚刚获批，国家药监局药品审评中心（CDE）暂未发布本品的《技术审评报告》。</p>
<p>《技术审评报告》原文（可节</p>	<p>-</p>

选)

三、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	二十碳五烯酸乙酯软胶囊在高甘油三酯血症的安全性特征是基于两项临床试验：治疗12周，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。仅对本品活性成分或任何辅料过敏禁忌使用。对合并服用本品与抗血小板药物，包括阿司匹林、氯吡格雷和/或华法林等抗凝药的患者，应监测出血情况。应监测患者（尤其是有相关病史的患者）是否有房颤或房扑的临床证据，当有临床指征时，应进行心电图评价。与奥美拉唑、罗格列酮、华法林、阿托伐他汀联用，本品对联用药物的AUC或Cmax均未产生显著改变。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	本品已在全球超15个国家/地区获批，在已上市国家的评审期间未被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被采取任何措施。自上市以来，本品已被处方超2000万次，无安全性警告发布。
相关报导文献	↓ 下载文件 安全性信息证明材料.pdf

四、创新性信息

创新程度	①理念：目前血脂干预靶点以LDL-C为主，但即使降至理想水平，仍存在心血管剩余风险。本品是目前唯一可降ASCVD风险的TG治疗药物，可干预LDL-C外多个靶点，降低心血管剩余风险。②机制：仅降TG无法带来显著心血管获益，本品通过降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重机制显著降低ASCVD风险。③技术：高EPA水平是心血管获益关键，本品是高纯度（≥96%）EPA，且不含DHA，不升高LDL-C
创新性证明文件	↓ 下载文件 1-创新程度.pdf
应用创新	①老年人使用本品的安全性和有效性与年轻人无差异；高TG临床管理多学科专家共识(2023) 建议本品可在慢性肾脏病、妊娠患者中相对安全使用 ②本品心血管获益经临床试验验证、全球多部权威指南推荐，可干预LDL-C外其他靶点，降低心血管剩余风险。对重度TG患者中存在ASCVD或高危因素的患者，进一步降低心血管风险③本品不含DHA，不升高LDL-C④高纯度乙酯化EPA，常温储存无需冷藏，临床管理方便。
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	ASCVD为主的CVD是我国居民第一位死因，目前血脂干预靶点以LDL-C为主，但即使降至理想水平，心血管剩余风险仍存在，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和急性胰腺炎风险。本品可干预多个靶点，通过降TG、抗血栓、逆转斑块等机制，降低他汀治疗后重度TG患者的ASCVD风险
符合“保基本”原则描述	目前临床血脂干预靶点以LDL-C为主，但即使降至理想水平，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。
弥补目录短板描述	当前目录内可降ASCVD风险的降脂药主要干预LDL-C，而目录内降TG药物（贝特、烟酸）未被证明可降ASCVD风险，目录内缺少LDL-C外靶点且能降ASCVD风险的药物。本品是唯一可降ASCVD风险的TG治疗药物，通过降TG、抗栓、逆转斑块等机制降低ASCVD风险。满足他汀治疗后重度高TG患者的降ASCVD风险需求；相比目录内降TG药物，本品可在慢性肾病、妊娠患者中相对安全使用，满足此类患者需求
临床管理难度描述	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≥500mg/dl或TG≥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。