Abbott
雅培

# 非诺贝特酸胆碱缓释胶囊

## （特平之®）

雅培贸易（上海）有限公司

2023年7月

# 目录


01 药品基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

# 药品基本信息 — 原研高溶出度、高安全性、高依从性

- 本品为非诺贝特酸的**参比制剂**，可显著降低重度高甘油三酯血症患者的甘油三酯（TG）水平。
- 可弥补现行医保目录内**无低剂量**、**高溶出度、高安全性、高依从性且生物利用度稳定**的贝特类制剂的不足。

**【通用名】**非诺贝特酸胆碱缓释胶囊

**【注册规格】**135mg 胶囊剂

**【中国大陆首次上市时间】**2021年9月

**【中国大陆参比制剂身份获批】**2022年4月

**【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】**0家

**【全球首个上市国家/地区及上市时间】**美国 2008年

**【是否为OTC药品】**否

**【适应症】**在成人控制饮食基础上:

-用于降低重度高甘油三酯血症患者的甘油三酯(TG)水平

-用于原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常患者的治疗

**【用法用量】**治疗前及治疗中需饮食控制

本品**无需与餐同服**，治疗期间应定期监测血脂

本品**每日1次，每次1粒(135mg)**。每日每次最大服用剂量为135mg

**【参照药品建议及理由】阿昔莫司分散片**

为目录内用于高甘油三酯血症治疗的药品，且降甘油三酯药物市场份额最高，使用最为普遍

# 药品基本信息 — 新一代贝特类药物，稳定性更高

基本信息

- **新一代贝特类药物**，与**目录内同疾病同治疗领域产品**相比，更具优势

## 非诺贝酸片

**上市时间：** 2022年
**医保覆盖：** 国谈产品，乙类

| | 非诺贝特酸胆碱缓释胶囊 | 非诺贝酸片 |
|---|---|---|
| **原研** | ✓ | |
| **参比制剂** | ✓ | |
| **效期** | 36个月 | 24个月 |
| **常规用法用量** | 1粒/qd | 3粒/qd |

## 非诺贝特片/胶囊

**上市时间：** 1997年
**医保覆盖：** 常规目录，乙类

## 阿昔莫司分散片

**上市时间：** 2001年
**医保覆盖：** 常规目录，乙类

| 产品 | 非诺贝特酸胆碱缓释胶囊 | 非诺贝特片/胶囊 | 阿昔莫司分散片 |
|---|---|---|---|
| 同类对比 | • 非诺贝特酸为非诺贝特活性**代谢物**<br>• 非诺贝特酸135mg与非诺贝特200mg**生物等效性相当** | | - |
| 指南推荐 | ✓ 国内外指南共识[1]、[2]推荐非诺贝特用于降低甘油三酯水平以降低心血管剩留风险、预防急性胰腺炎的发生。 | | 2023版中国血脂管理指南[2]中指出：烟酸类药物临床研究均为阴性，已不推荐作为预防ASCVD的降TG药物。 |
| 肝脏负担 | ✓ 不需要肝脏代谢 | 需要肝脏代谢 | - |
| 依从性 | ✓ 每日1次，每次1粒；无需与餐同服，时间灵活 | 非诺贝特100mg，每日3次；非诺贝特建议与餐同服 | 每日2-3次，每次1片，饭后服用 |

[1]. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease preven on in clinical prac ce. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337.
[2]. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南（2023年）[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038. [5] 中国人群3期研究(研究数据未发表)

# 药品基本信息 — 填补目标患者临床未满足需求

## 疾病情况

### 患病率高，治疗率低

我国高甘油三酯（HTG）患病率高达13.1%，患者对血脂异常的知晓率、治疗率和控制率仅分别为31.0%、19.5%和8.9%[1]。

### 并发症多，费用高

高甘油三酯（HTG）患者中心血管事件发生率为30.23%，卒中发生率为19.55%，甘油三酯升高使心血管病的风险升高了28%[2]。在重度HTG患者中，急性胰腺炎发病率高达14%[3]。高血脂伴发并发症带来卫生费用支出所占医保比例居高不下。

## 临床未满足需求

### 药物治疗达标率低

中国血脂异常调查研究显示服用他汀3个月以上的患者中，仍有高达47.6%的患者伴HTG和（或）低HDL血症；在极高危患者人群中，其比例更高达74.2%[4]。

### 方案复杂，依从性差

血脂异常尤其是混合型血脂异常患者，降脂治疗方案复杂，常需合并使用多种药物，且药物相互作用较多：如与他汀联用有安全性顾虑，或需每日多次服用，或需与餐同服，导致患者依从性较差。

## 本品满足需求

### ✓ 原研品，达标率高

本品作为可显著降低重度高甘油三酯血症患者TG水平的治疗用药，为非诺贝特酸的参比制剂。单药降甘油三酯幅度高达49.6%[5]。

### ✓ 高安全性，依从性高

弥补现行医保目录内无低剂量、高溶出度，高安全性，高服用依从性且生物利用度稳定的贝特类制剂的短板。

## 主要适宜人群

- **混合型血脂异常患者**：经他汀治疗LDL-C胆固醇已达标，但甘油三酯水平≥2.3mmol/L的患者，加用本品可降低患者剩留心血管风险。
- **单纯性高甘油三酯血症患者**：严重高甘油三酯血症患者，需要立即启动药物治疗，本品可显著降低患者甘油三酯水平，预防急性胰腺炎发生。

[1] 中国胆固醇教育计划委员会.高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识[J].中华心血管病杂志,2017,45(2):108-115.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.02.008.
[2] Wang J, Shen X, He S, An Y, Gong Q, Li H, Zhang B, Shuai Y, Chen Y, Hu Y, Li G. Hypertriglyceridaemia predicts subsequent long-term risk of cardiovascular events in Chinese adults: 23-year follow-up of the Daqing Diabetes Study. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Sep;35(6):e3163.
[3] Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? Pancreatology. 2016 Jul-Aug;16(4):469-76.
[4]. Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). Atherosclerosis. 2014, 235(2):463-9.
[5].中国人群3期研究(研究数据未发表)

# 安全性 — 推荐治疗剂量低于同类产品，安全性更高

- 本品为**非诺贝特活性代谢物**，对比非诺贝特现有产品，**无需经过肝脏代谢**可直接发挥降脂作用，**不增加肝脏负担**。
- 本品推荐**治疗剂量低于同类产品**，副作用发生可能性更低，**安全性更高**。

## 不良反应情况

- 本品已在国外完成3项关键性III期临床试验和1项长期扩展研究，在中国开展了1项III期临床研究，结果显示：**非诺贝特酸和安慰剂治疗期间主要不良事件发生率相似**，与非诺贝特相比，**本品国内外临床研究中未获得具有临床意义的新安全性信息发现。**
- 本品全球上市后安全性数据库的不良反应监测分析中**未发现新的，重大的安全性担忧。**

## 安全性优势

- **不增加肝脏负担，**无需经过肝脏代谢，可直接发挥降脂作用。
- **无需调整剂量，可更广泛与他汀联用**（对比非诺贝特）。
- **临床用药经验更足，**对比目录内同作用机制产品，作为非诺贝特酸原研产品，已先后在全球近20多个国家上市。
- **效期更长，**本品有效期36个月，品质更优，而目录内其他同作用机制产品效期24个月。

## 安全性不足

- 临床试验中有报告腹痛，背痛，头痛恶心，便秘等常见的不良事件。
- 上市后人群用药安全性监测中未发现新的安全性信号。
- 在中国开展的1项III期临床研究，结果显示：非诺贝特酸和安慰剂治疗期间主要不良事件发生率相似。

# 有效性 — 国内外一线指南联合推荐



- **疗效显著：**中国人群III期研究表明，非诺贝特酸可降低重度HTG人群的甘油三酯水平达49.6%，降低混合型血脂异常人群的甘油三酯水平达50.1%[1]。
- **安全性佳:** 非诺贝特酸和安慰剂治疗期间主要不良事件发生率相似[1]。
- **服用方便：**本品不受食物影响，**每日1次，每次1粒[2]，**有利于提高药物依从性，可根据**患者的用药习惯服用。**
- **国内外权威指南推荐：**

## 国际权威指南

### 2019 ESC/EAS-血脂管理指南[3]

- 一级预防中，针对LDL-C达标、TG > 2.3mmol/L（> 200mg/dL）的患者，**可以考虑非诺贝特**或苯扎贝特联合他汀治疗。
- 针对LDL-C达标而TG > 2.3mmol/L（> 200mg/dL）的高危患者，**可以考虑非诺贝特**或苯扎贝特联合他汀治疗。

### 2021 ESC指南：临床实践中心血管疾病的预防[4]

- 针对服用他汀药物，LDL-C达标、TG > 2.3mmol/L（> 200mg/dL）的患者，可以考虑**非诺贝特或苯扎贝特联合他汀治疗**

## 国内权威指南

### 2017 高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识[5]

- 以下情况**需启动非诺贝特治疗**：LDL-C已达标但TG仍≥2.3mmol/L的心血管疾病高风险患者（如糖尿病患者）的一级预防，LDL-C已达标但TG仍≥2.3mmol/L的ASCVD患者的二级预防

### 2023 中国血脂管理指南[6]

- TG ≥ 5.6 mmol/L 时，可采用**贝特类药物、高纯度ω-3脂肪酸**或烟酸类药物治疗，减少胰腺炎风险
- 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，或非诺贝特**、苯扎贝特进一步降低ASCVD 风险

[1] 中国人群3期研究(研究数据未发表)
[2].特平之产品说明书（2021年9月7日）
[3]. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:140-205.
[4]. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337.
[5]. 中国胆固醇教育计划委员会.高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识.中华心血管病杂志,2017;45(2):108-115.
[6]. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南（2023年）[J]. 中华心血管病杂志,2023,51(3):221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.

# 有效性 — 非诺贝特酸**单药治疗**的重度 HTG受试者空腹血清TG**从基线至治疗12周**的百分变化优于安慰剂（详见药品说明书）



## 中国人群3期研究 (FENA 3001)：显著降低不同队列HTG患者的TG水平

### 主要入组标准

1. 被诊断为混合型血脂异常，且在筛选访视前接受了至少8周的中或低剂量的他汀类药物单药治疗（阿托伐他汀≤20 mg；辛伐他汀≤40 mg；瑞舒伐他汀≤10 mg；普伐他汀≤80 mg；匹伐他汀≤4 mg；氟伐他汀≤80 mg和洛伐他汀≤40 mg）

   或被诊断为HTG，未接受任何降血脂治疗或能够安全地停止降脂治疗

2. 在空腹至少12小时后，受试者在筛选访视或随机化（随机访视前约一周至不迟于4天内）前获得下述血脂结果：

   -TG 水平≥200 mg/dL（2.26 mmol/L）且＜1000 mg/dL（11.30 mmol/L）

   -LDL-C＜160 mg/dL（4.14 mmol/L）

| | 治疗组 | 安慰剂组 |
|---|---|---|
| 重度HTG | -49.6% (n=26) | -5.3% (n=23) |
| 中度HTG | -47.90% (n=11) | -8.04% (n=10) |
| 混合型血脂异常 | -50.12% (n=24) | +10.46% (n=24) |

- 对 TG 降幅的效果，在严重 HTG 队列中的治疗组为 **−49.6%**（标准差 28.69%），而安慰剂组为 **+0.26%**（标准差 75.01%）；
- 中度 HTG 和联合他汀治疗队列中治疗组的相应TG变化为 **−47.90%** 和 **-50.12%**（相应安慰剂组TG变化为 -8.04%和 +10.46% ）。

中国人群3期研究(研究数据未发表)

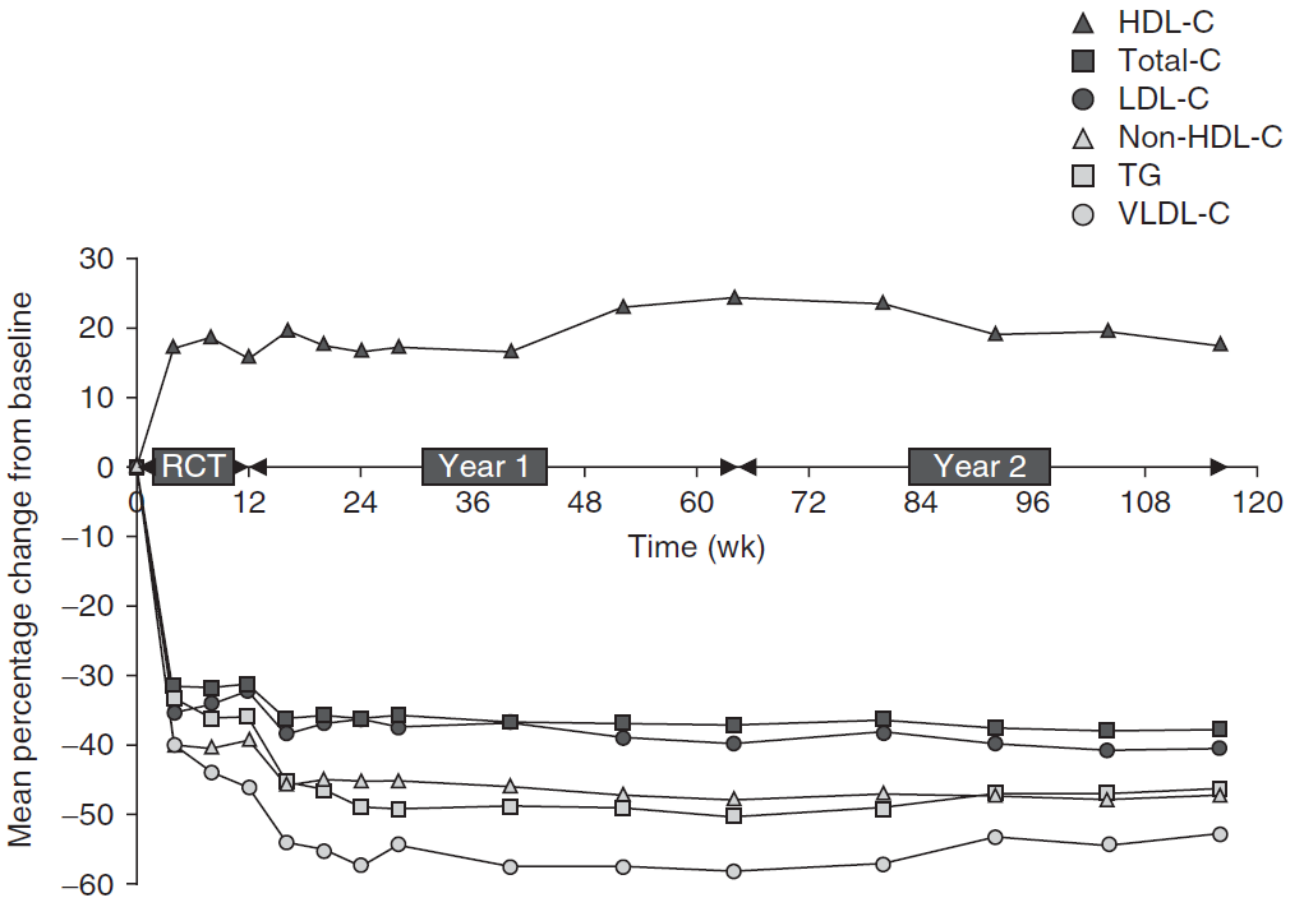
# 有效性 — 非诺贝特酸与辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀联合用药后的长期疗效稳定，耐受性良好



## 国外临床研究：非诺贝特酸能够显著降低TG水平，提高HDL-C水平

本研究评价了非诺贝特酸135mg联合中等剂量他汀类药物（瑞舒伐他汀20mg、辛伐他汀40mg或阿托伐他汀40mg）治疗混合型高脂血症患者（男性HDL-C<40 mg/dL [<1.02 mmol/L]，女性<50 mg/dL [<1.28 mmol/L]，甘油三酯[TG] ≥150 mg/dL [≥1.69 mmol/L]，LDL-C≥130 mg/dL [≥3.37 mmol/L]）2年的有效性和安全性。

共287例完成了2年的随访，结果显示无死亡或不良事件被报道，无病例发生横纹肌溶解。这项研究还表明，非诺贝特酸联合他汀类药物可持续改善血脂谱：**HDL-C升高17.4%、TG降低46.4%、LDL-C降低40.4%**




Kipnes MS, Roth EM, Rhyne JM, et al. Year two assessment of fenofibric acid and moderate-dose statin combination: a phase 3, open-label, extension study. Clin Drug Investig. 2010;30(1):51-61.

# 创新性 —— 无需经肝脏代谢，用药剂量低，每日1次

- 本品为原研药品，属于**化学药品5.1类**
- 本品每日仅需**低剂量服药**，即可获得**更高的生物利用度**，**更稳定的药物吸收率**，及**更轻的肝脏负担**
- 本品不受食物影响，**每日一次**，有利于提高药物依从性，可根据**患者的用药习惯服用。**

## 吸收率稳定

- 非诺贝特由于其疏水性，导致在体内环境中溶解度极低，需要通过特殊微粒化工艺来提高生物利用度。但微粉化后粒径极小的颗粒有再次聚结的可能性，颗粒的聚结会使其溶出度变差。且需随餐服用，否则会影响药-时曲线下面积（AUC）。
- 本品与同类产品相比，能确保更稳定的药物吸收和更高的生物利用度，在更低剂量服用药物的情况下保证更稳定的药物暴露，带来更稳定的降脂疗效。

## 不增加肝脏负担

- 非诺贝特吸收后需要在肝脏水解代谢为活性代谢物非诺贝酸才能发挥降脂作用（因个体吸收和代谢的差异，体内转化的活性药物非诺贝酸的量不稳定）。
- 本品直接吸收后无需经过肝脏代谢即可直接发挥降脂作用，不增加肝脏负担。

# 公平性 — 符合“保基本”原则

- **疗效佳、安全性优，为患者带来全面获益**
- **兼顾患者用药安全及效优，提升患者依从性**
- **多维度综合性价比高，符合医保基金战略性购买价值导向**
- **适应症明确，每日一次，有效期长，储存方便**

## 对公共健康的影响

- 据权威指南显示，我国HTG患病率高，经他汀治疗后仍有大量的患者TG未达标。本品为活性代谢物，无需经过肝脏代谢可直接发挥降脂作用，安全性和依从性更佳。且服药灵活方便，无需与餐同服 ，仅需口服低剂量就可达到同类产品的生物等效性
- 对提升公众整体健康水平、降低人群疾病负担及防控血脂异常患者心脑血管疾病等方面均起到了积极作用

## 符合“保基本”原则

- 高血脂是基本医保重点保障疾病，患病率持续升高，治疗达标率低，临床仍需创新药物实现更好的管理
- 本品与同治疗领域所需的药物相比，费用水平较低，与医保基金和参保人承受能力相适应，符合合理用药需求
- 本品谈判前费用居民可承受；谈判后更具经济性优势，有助于提高患者可负担性

## 弥补目录短板

- 作为非诺贝特酸参比制剂，弥补了目录内无兼顾低剂量、高溶出度，高安全性，服用依从性高且生物利用度稳定的贝特类制剂的不足
- 对比非诺贝特，本品不经肝脏代谢,不增加肝脏负担
- 本品为同作用机制原研品，效期更长

## 临床管理难度

- 本品只需每日一次，无需随餐同服，有效期36个月，便于储存，患者服药依从性大大提高，提高临床管理效率
- 说明书适应症明确，无临床滥用及超说明书用药风险

Abbott
雅培

# 感谢专家审阅！