

# 二十碳五烯酸乙酯软胶囊（普克®）

人福普克药业（武汉）有限公司



# 目录

---

## 基本信息

可以降低心血管事件风险的降甘油三酯（TG）药物

## 安全性

特殊人群中应用广泛，2012年上市至今无安全性警告发布

## 有效性

逆转斑块，显著降低ASCVD风险25%、TG水平33%

## 创新性

新治疗靶点：降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重心血管获益突破

## 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

通用名	二十碳五烯酸乙酯软胶囊
规格	(1) 0.5g (2) 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 (≥500mg/dL) 成年患者的甘油三酯 (TG) 水平。与他汀类药物联合使用，用于确诊心血管疾病或糖尿病伴≥2种其他心血管疾病危险因素，合并高甘油三酯血症 (≥150 mg/dL) 的成年患者，以降低心血管事件风险 (心肌梗死、卒中、冠状动脉血运重建和不稳定型心绞痛需住院治疗)。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。
用法用量	4g/日，与食物同服，一次2g，一日2次。
申报目录类别	基本医保目录

中国大陆首次上市时间	2023-01	全球首个上市国家及时间	美国 2012-07
是否为OTC药品	否	同通用名上市情况	非独家 14家企业获批

## 所治疗疾病基本情况

- 1、动脉粥样硬化性心血管疾病<sup>2</sup> (ASCVD) 为主的 CVD (如缺血性心脏病和缺血性脑卒中等) 是我国城乡居民第1位死亡原因，占死因构成的40%以上<sup>[1]</sup>;
- 2、**HTG 是ASCVD危险因素之一**：荟萃分析显示，TG每降低1mmol/L，CVD风险降低54%<sup>[2]</sup>
- 3、空腹甘油三酯≥5.6mmol/L 容易引发高脂血症性急性胰腺炎<sup>[3]</sup>，急性胰腺炎发展成重度急性胰腺炎后，病死率高达36%~50%<sup>[4]</sup>

## 弥补未满足的治疗需求

- 1、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。多部指南共识均指出HTG与心肌梗死、缺血性心脏病、缺血性脑卒中、全因死亡密切相关，且这种相关性独立于LDL-C 水平。

## 参照药品建议：无

- ▶ 二十碳五烯酸乙酯软胶囊是可以降低心血管事件风险的降TG药物，具有独特的**多重心血管获益机制**，目录内无同类药物；
- ▶ 目录内没有可降低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；
- ▶ 本品国际典型HTA使用参照药均为安慰剂。

[1]中国血脂管理指南 (2023年) 中华心血管病杂志 2023 年3 月第 51 卷第 3 期 Chin J Cardiol, March 2023, Vol. 51, No. 3

[2]Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease.Lancet. 2014;384(9943):626-635.

[3]Berglund L, Brunzell J D, Goldberg A C, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, 97(9):2969-89

[4]Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. JAMA Intern Med. 2013;173(2):162-164.

## 耐受性良好，具有更好的安全性特征

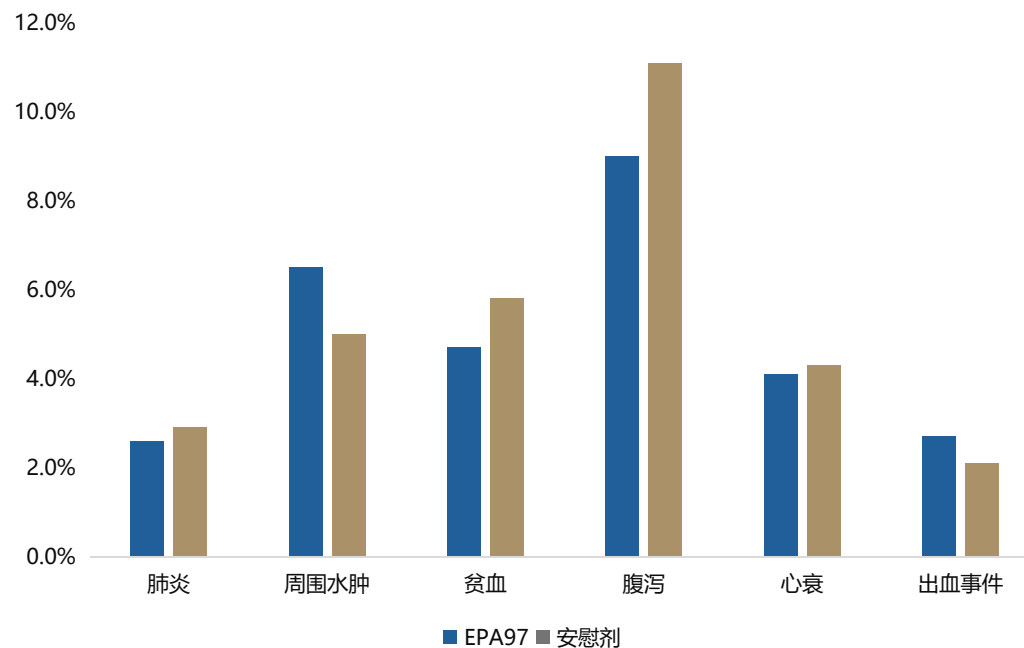
### 说明书收载的安全性信息

- ▶ 临床不良反应：最常见不良反应是出血、外周水肿、房颤、便秘、肌肉骨骼疼痛、痛风、皮疹、关节痛和口咽痛。最常见的出血事件是消化道出血、挫伤、血尿和鼻出血。
- ▶ 上市后所报道的其他不良反应如下：腹泻、血甘油三酯水平升高、腹部不适、四肢疼痛。

### 国内外不良反应发生情况

- ▶ 2012年以来，二十碳五烯酸乙酯已在全球超15个国家/地区获批，自上市以来，已被处方超过2000万次；自上市以来无安全性警告发布。

## REDUCE-IT:二十碳五烯酸乙酯软胶囊安全性<sup>[1]</sup>



- ▶ REDUCE-IT研究显示：患者在试验期间发生的总体不良事件发生率和导致停用试验药物或安慰剂的严重不良事件发生率在试验组之间**没有显著差异**。

[1]Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792

### 整体不良反应与安慰剂相似

►ANCHOR研究结果显示，超3%不良事件发生率与安慰剂组相似，安全性良好。<sup>[8]</sup>

	EPA组		安慰剂组	全部
	4g/day (n=233)	2g/day (n=236)	(n=233)	(n=702)
<b>胃肠道疾病</b>				
全部	27 (11.6%)	27 (11.4%)	40 (17.2%)	94 (13.4%)
腹泻	8 (3.4%)	9 (3.8%)	10 (4.3%)	27 (3.8%)
恶心	5 (2.1%)	5 (2.1%)	7 (3%)	17 (2.4%)
<b>感染和侵扰</b>				
全部	31 (13.3%)	30 (12.7%)	38 (16.3%)	99 (14.1%)
鼻咽炎	1 (0.4%)	8 (3.4%)	1 (0.4%)	14 (2.0%)
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>				
全部	18 (7.7%)	18 (7.6%)	10 (4.3%)	46 (6.6%)
关节痛	4 (1.7%)	8 (3.4%)	1 (0.4%)	13 (1.9%)

### 安全、广泛适用于特殊人群

►无肝肾功能不全使用禁忌，可与他汀类安全联用。

药物类别	通用名	肝功能不全	严重肾功能不全	与他汀类联用
贝特类	非诺贝特 <sup>[1]</sup>	禁用	禁用	慎用
	非诺贝酸 <sup>[2]</sup>	禁用	禁用	慎用
	苯扎贝特 <sup>[3]</sup>	禁用	禁用	慎用
	吉非罗齐 <sup>[4]</sup>	禁用	禁用	慎用
烟酸类	烟酸缓释片 <sup>[5]</sup>	禁用	/	慎用
	阿昔莫司 <sup>[6]</sup>	/	禁用	慎用
<b>ω-3类</b>	<b>二十碳五烯酸乙酯<sup>[7]</sup></b>	/	/	/

[1]非诺贝特胶囊说明书; [2]非诺贝酸片说明书; [3]苯扎贝特片说明书; [4]吉非罗齐胶囊说明书; [5]烟酸缓释片说明书; [6]阿昔莫司片说明书; [7]二十碳五烯酸乙酯软胶囊说明书

[8]Ballantyne, Christie M et al. "Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study)." The American journal of cardiology vol. 110,7 (2012): 984-92. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.031

## 现有降脂产品降ASCVD数据分析对比：心血管获益更优

- VS降TG药物：烟酸与贝特缺少心血管获益数据；且2016年初，美国FDA撤回了缓释烟酸和缓释非诺贝特（贝特）与他汀类药物联合使用的批准，理由是：缺乏心血管获益

通用名	研究	研究设计	主要不良心血管事件 (HR)	心血管事件相对降幅(%)
烟酸缓释片 <sup>[1]</sup>	AIM-HIGH	辛伐他汀治疗基础上 烟酸缓释片VS安慰剂	无统计学差异	-
非诺贝特 <sup>[2]</sup>	ACCORD	辛伐他汀治疗基础上 非诺贝特VS安慰剂	无统计学差异	-
<b>二十碳五烯酸乙酯<sup>[3]</sup></b>	<b>REDUCE-IT</b>	他汀治疗基础上 EPA97 vs 安慰剂	<b>0.75</b> <b>95%CI:0.68~0.83;P &lt; 0.001</b>	<b>-25%</b>

- VS降LDL-C产品：EPA97可显著降低心血管事件25%，优于依折麦布（6%）、依洛尤单抗（15%）、阿利西尤单抗（15%）；

通用名	研究	研究设计	主要不良心血管事件 (HR)	心血管事件相对降幅(%)
依折麦布 <sup>[4]</sup>	IMPROVE-IT	他汀（辛伐他汀）治疗基础上 依折麦布VS安慰剂	0.936 95%CI:0.89~0.99; P=0.016	-6%
依洛尤单抗 <sup>[5]</sup>	FOURIER	他汀治疗基础上 依洛尤单抗VS安慰剂	0.85 95%CI:0.72~1.00;P=0.047	-15%
阿利西尤单抗 <sup>[6]</sup>	ODYSSEY OUTCOMES	他汀治疗基础上 阿利西尤单抗VS安慰剂	0.85 95%CI:0.78~0.93;P<0.001	-15%
<b>二十碳五烯酸乙酯<sup>[7]</sup></b>	<b>REDUCE-IT</b>	他汀治疗基础上 EPA97 vs 安慰剂	<b>0.75</b> <b>95%CI:0.68~0.83;P &lt; 0.001</b>	<b>-25%</b>

[1]ACCORD Study Group et al. "Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus." The New England journal of medicine vol. 362,17 (2010): 1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282

[2]Michos, E. D., Sibley, C. T., Baer, J. T., Blaha, M. J., & Blumenthal, R. S. (2012). Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. Journal of the American College of Cardiology, 59(23), 2058-2064. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.045

[3]Bhatt DL, Brinton EA, Miller M. Substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE\_x0002\_IT DIABETES. 2020. Available at: ePoster # 627\_PDF, EASD2020, https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/substantial-cardiovascular-benefit-from-icosapent-ethyl-in-patients\_x0002\_with-diabetes-reduce-it-diabetes-49f795f6-26cb-4516-b477-3ca7e3cdfa2e.

[4]Murphy, Sabina A et al. "Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial." Journal of the American College of Cardiology vol. 67,4 (2016): 353-361. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.077

[5]Sabatine, Marc S et al. "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease." The New England journal of medicine vol. 376,18 (2017): 1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

[6]Schwartz, Gregory G et al. "Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome." The New England journal of medicine vol. 379,22 (2018): 2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174

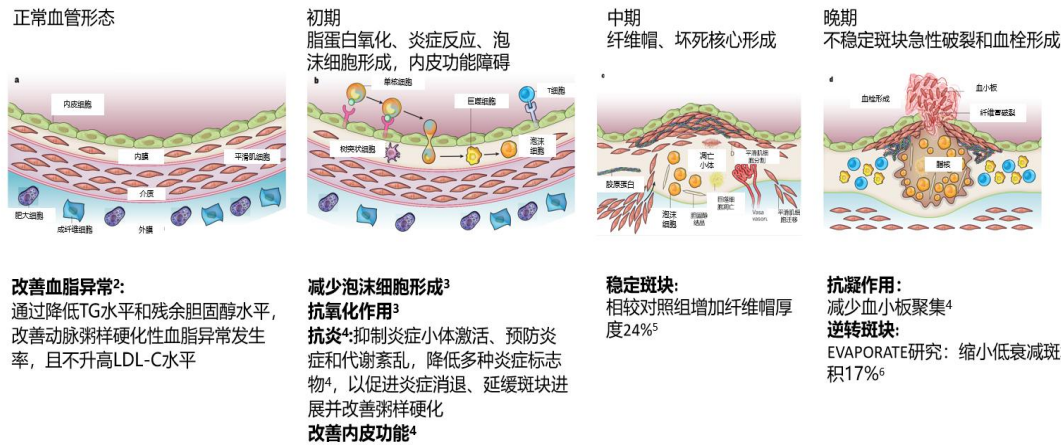
[7]Bhatt DL, Brinton EA, Miller M. Substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE\_x0002\_IT DIABETES. 2020. Available at: ePoster # 627\_PDF, EASD2020, https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/substantial-cardiovascular-benefit-from-icosapent-ethyl-in-patients\_x0002\_with-diabetes-reduce-it-diabetes-49f795f6-26cb-4516-b477-3ca7e3cdfa2e.

国内外多项权威指南推荐:

推荐指南共识名称	推荐内容
混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识 (2024年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>处方级ω-3脂肪酸</b>可降低TG水平, 还具有<b>抗炎、抗血栓和抗氧化</b>作用, 对心律失常、内皮功能和胰岛素抵抗有积极影响</li> <li>• 对于 TG 超过 5.6 mmol/L 的患者, 应立即采取措施控制TG, 以降低胰腺炎风险, 可采用贝特类药物联用<b>处方级 ω-3脂肪酸</b>或烟酸类药物的方案, 必要时行血浆分离治疗</li> </ul>
中国血脂管理指南 (2023 年)	<p>ASCVD患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如TG &gt; 2.3mmol/L, 应考虑给予大剂量<b>IPE (2 g, 2次/d)</b>以降低ASCVD风险。(IIa、B推荐)</p> <p>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 (&gt;5.6 mmol/L) 患者可考虑使用<b>高纯度ω-3脂肪酸</b>。</p>
《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识 (2023年)》	<p>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<b>处方级ω-3脂肪酸</b></p>
中国成人2型糖尿病及糖尿病前期患者动脉粥样硬化性心血管疾病预防与管理专家共识 (2023)	<p>对于中度高甘油三酯血症合并ASCVD或者T2DM伴至少一种其他心血管危险因素的患者, 在他汀类药物治疗的基础上加用<b>二十碳五烯酸乙酯</b>可进一步降低心血管复合终点事件风险;</p> <p>对于合并ASCVD或者心血管危险因素且他汀治疗后LDL-C达标的高甘油三酯患者, 可考虑加用<b>二十碳五烯酸乙酯</b>以进一步降低心血管疾病风险</p>
2021 心血管病合并糖代谢异常患者心血管风险综合管理中国专家共识	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCVD高危及以上患者经充分他汀类药物治疗LDL-C已达标而TG仍持续&gt;2.3 mmol/L者, 生活方式干预不能改善时可考虑联合<b>高纯度鱼油4 g/d</b>或非诺贝特/苯扎贝特治疗以进一步降低ASCVD风险。</li> <li>• TG≥5.65 mmol/L 且除外可纠正的继发性因素者, 建议采用非诺贝特/苯扎贝特降低TG以预防胰腺炎, 若不能达标或不耐受, 联合或换用<b>鱼油治疗</b>。</li> </ul>
2019动脉粥样硬化患者甘油三酯升高的管理中国专家共识	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Omega-3脂肪酸</b>与他汀类药物配合使用已被证明有降低ASCVD风险。</li> <li>• <b>Omega-3制剂</b>可降低TG水平, 且具有较好的耐受性, 可作为治疗HTG的一线或二线用药。</li> </ul>
高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识 (2017年)	<p>心血管疾病高危患者(如糖尿病患者)和ASCVD患者, 在他汀干预后, LDL-C达标, 且TG仍持续&gt;2.3 mmol/L, 伴或不伴HDL-C≤1.0mmol/L, 需强化生活方式干预, 并推荐使用非诺贝特、<b>ω-3脂肪酸</b></p>
美国糖尿病学会 (ADA) 糖尿病诊疗指南 (2023年)	<p>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<b>IPE以降低心血管风险</b>。(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)</p>
JAS动脉粥样硬化疾病预防指南 (2022年)	<p>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_x0002_C的基础上, 建议联用<b>二十碳五烯酸乙酯 (IPE)</b> 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)</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年)	<p>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<b>Omega-3脂肪酸 (IPE)</b>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。</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年)	<p>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 (<b>二十碳五烯酸乙酯IPE 2X2g/天</b>) 与他汀类药物联合使用。(IIa,B推荐)</p>
2019 美国国家脂质协会(NLA)科学声明	<p>对于≥45岁ASCVD患者或≥50岁需药物治疗的糖尿病伴1个及以上其他危险因素患者, 服用高强度或最大耐受他汀类药物、使用或不使用依折麦布治疗仍伴空腹 TG 135-499mg/dL(1.5~5.6mmol/L), 建议使用<b>IPE治疗</b>以降低 ASCVD 风险</p>

## 作用于动脉粥样硬化全过程，具有多重心血管获益机制

二十碳五烯酸乙酯软胶囊通过降脂、抗氧化、抗炎、抗凝、改善内皮功能、减少泡沫细胞积累、稳定及逆转斑块等作用机制，有效降低心血管风险



## 创新理念：唯一可降心血管风险的降TG药物

### 联合他汀可有效降低心血管风险25%

- 他汀类药物一直是血脂异常药物治疗的基石，他汀类药物可将ASCVD风险降低15%至37%，但仍有**60%至80%的ASCVD剩留风险<sup>7</sup>**
- 目前可降ASCVD风险降脂药物均作用于LDL-C靶点，IPE满足他汀治疗后但伴有TG升高患者的降ASCVD风险需求，填补了TG药物治疗的空白

### 广泛特殊人群应用创新

- 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。
- 尤其适用于：他汀+贝特或烟酸不耐受人群（如肝肾功能不全人群，高肌病风险人群）

1、Libby, Peter et al. "Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis." Nature vol. 473,7347 (2011): 317-25. doi:10.1038/nature10146  
 2、Bays, Harold E et al. "Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial)." The American journal of cardiology vol. 108,5 (2011): 682-90. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.015  
 3、Nelson, J R et al. "Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques." Vascular pharmacology vol. 91 (2017): 1-9. doi:10.1016/j.vph.2017.02.004  
 4、Sheikh, Omar et al. "Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial." Cardiovascular diabetology vol. 18,1 84. 24 Jun. 2019. doi:10.1186/s12933-019-0887-0  
 5、Yamano T, Kubo T, Shiono Y, et al. Impact of eicosapentaenoic acid treatment on the fibrous cap thickness in patients with coronary atherosclerotic plaque: an optical coherence tomography study. J Atheroscler Thromb. 2015;22(1):52-61. doi:10.5551/jat.25593  
 6、Budoff, Matthew J et al. "Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial." European heart journal vol. 41,40 (2020): 3925-3932. doi:10.1093/eurheartj/ehaa652  
 7、Ahn, Chang Ho, and Sung Hee Choi. "New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins." Diabetes & metabolism journal vol. 39,2 (2015): 87-94. doi:10.4093/dmj.2015.39.2.87

### 对公共健康的影响

- 动脉粥样硬化引起的血管病疾病(ASCVD)为主的心血管疾病是我国城乡居民第1位死亡原因，占死因构成的40%以上。
- 本品通过降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重机制，降低他汀治疗后仍存在HTG患者的ASCVD风险，降低疾病负担。

### 临床医保管理难度低

- 适应症清晰，高TG指标客观可量化（ $TG \geq 150mg/dl$ 或 $TG \geq 1.7mmol/L$ ），常规血脂检测即可获得，有利于规范用药人群，避免临床滥用。同时，医保经办审核时仅需核查血脂检验结果，操作简便，便于基金监管与支付管理。

### 填补目录空白

- 相比目录内降甘油三酯（TG）药物，本品可在肾功能不全、肝功能不全、妊娠患者中相对安全地使用，满足此类特殊患者需求。
- 本品是目前FDA及国内唯一获批可降低心血管事件风险的降TG药物。目录内降TG药物（贝特、烟酸类）未被证明可降低ASCVD风险。本品可通过降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重机制降低ASCVD风险，满足他汀治疗后仍存在高TG的患者的降ASCVD风险需求，填补了目录内药物在疗效和安全性上的双重空白。

### 符合“保基本”原则

- 中国成人血脂异常患病率近年来一直维持在较高水平。TG为中外指南普遍建议关注的血脂干预指标，该药品能有效降低TG，同时不升高LDL-C，且可以安全与他汀联合使用，降低ASCVD风险。

谢谢！