

# 二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (立瑞欣®)

四川国为制药有限公司



# 目录

(二十碳五烯酸乙酯软胶囊核心信息)

1

## 药品基本信息

- ✓ 半合成单一成分药物，二十碳五烯酸乙酯含量≥97%
- ✓ 首个具有明确降低心血管事件循证证据的重度高TG治疗药物

2

## 安全性

- ✓ 无肝肾功能不全使用禁忌
- ✓ 与他汀联用不增加肌病、横纹肌溶解、肝肾功能损伤的风险

3

## 有效性

- ✓ 降低TG约22%~33%，全面改善非-HDL-C、Apo B、LDL-C等多项血脂指标
- ✓ REDUCE-IT：降低主要不良心血管事件达25%

4

## 创新性


- ✓ 明确用于重度高TG：双重降脂机制带来血脂指标全面改善，独特代谢途径带来安全性显著提升
- ✓ 全球首个明确降低心血管事件的降TG药物，填补领域空白
- ✓ 质控标准高于欧美水平，让我国患病人群能共享科技成果、提高优质药品可及性

5

## 公平性

- ✓ 降低重度高TG患者心血管疾病负担，填补治疗空白；弥补药品目录保障短板

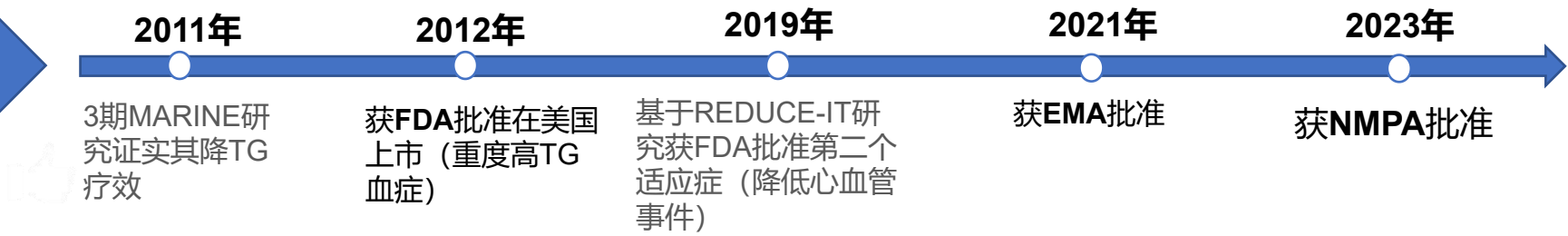
## 二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (IPE) : 首个具有明确降低心血管事件循证证据的重度高TG治疗药物

通用名	二十碳五烯酸乙酯软胶囊	注册规格	1.0 g/粒
中国大陆首次上市时间	2023年1月31日(化药新3类)	目前大陆地区同通用名药品上市情况	2家, 四川国为(国内首家上市)、Amarin(原研)
全球首个上市国家及时间	美国, 2012年FDA获批	是否为OTC	否
主要成分	本品为 <b>半合成单一成分药物</b> , 有效成分二十碳五烯酸乙酯 <b>含量97%以上</b> 		
适应症	在控制饮食的基础上, 本品用于降低 <b>重度高甘油三酯血症(≥500mg/dL)</b> 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		

**参照药品建议: 无**

- ✓ 现有医保目录内**无相同药理作用机制**的药品, 本品是所有降TG药物中**唯一具有降低心血管事件循证证据**的药物;
- ✓ 国内外注册研究对照药物为**安慰剂**;
- ✓ 美国、澳大利亚等国家对于本品的药物经济学评价均选择**安慰剂**作为参照药

**已有11年临床应用经验**  
美国、欧盟、中国相继获批,  
**已进入美国、加拿大等多国医保。**



2011年: 3期MARINE研究证实其降TG疗效

2012年: 获FDA批准在美国上市(重度高TG血症)

2019年: 基于REDUCE-IT研究获FDA批准第二个适应症(降低心血管事件)

2021年: 获EMA批准

2023年: 获NMPA批准

## 我国心血管疾病负担沉重，TG持续升高所带来的心血管风险不容忽视

### 目录内没有满足肝肾功能不全、与他汀安全联用、能降低心血管事件的降TG治疗药物

我国重度高TG患病率约1.4%，治疗率6.84%，接受治疗的重度高TG患者约109万

- 我国≥18岁居民高TG (TG≥2.3mmol/L) 患病率18.4%。据美国成人重度高TG (TG≥5.6mmol/L) 占高TG (TG≥2.3mmol/L) 占比7.7%，据此估算我国重度高TG患病率约为1.4%。
- 我国成人血脂异常治疗率为6.84%，据此估计我国（我国成年人口数约11.4亿）**接受治疗的重度高TG患者约109万**

TG是他汀类药物治疗后心血管剩余风险的重要组成部分，最新指南提升高TG管理的临床地位

- 他汀标准化治疗作为心血管事件管理方面的金标准，可带来25-35%的心血管获益；但在他汀类药物治疗之后，仍有65%-75%的心血管残余风险。**TG是他汀类药物治疗后心血管剩余风险的重要组成部分**，也是我国人群最常见的血脂异常表型之一。2021年欧洲动脉硬化学会(EAS)和美国心脏病学会(ACC)共识共同明确**高TG与动脉粥样硬化性心血管疾病具有因果关系**；**TG > 5mmol/L可导致全因死亡、脑卒中、心梗、急性胰腺炎风险分别增加1倍、2倍、4倍、9倍**，并增加医疗负担
- 2021年**美国心脏病学会和欧洲动脉硬化学会**不约而同发布了高TG与ASCVD风险共识，提出**降低TG水平可带来心血管获益**。
- 《**中国血脂管理指南(2023年)**》明确将**高TG作为动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 高危患者血脂干预靶点**，推荐大剂量IPE以降低ASCVD风险，提升了临床中高TG管理、IPE治疗的重要地位。

目录内没有可满足肝肾功能不全、与他汀安全联用且具有心血管获益的降TG药物

- 贝特、烟酸适应症广泛；说明书明确**肝肾功能不全患者需禁用/慎用**；
- 最新国内外指南均指出：贝特类药物**与他汀类联合使用会增加肌病风险**，烟酸**与他汀类联用会增加肌肉毒性的风险**。
- 贝特类和烟酸类心血管结局研究主要终点均为阴性，**不能带来心血管获益**。

# 单用或与他汀联用总体不良事件较安慰剂无显著差异；无肝肾功能不全使用禁忌

**MARINE研究：  
针对重度高TG患者，IPE不良反应较安慰剂相似**

- 4g/d、2g/d或安慰剂治疗12周，**发生率 > 3%的TEAE在三组发生率相似**。大多数TEAE为轻中度，且与研究药物无关。
- **最常见TEAE为胃肠道疾病（即腹泻、恶心和嗝气），在安慰剂组比例更高**。治疗组ALT、AST和CK值均无显著变化

**ANCHOR研究：  
与他汀联用安全耐受**

- 他汀基础上，4g/d、2g/d或安慰剂治疗12周，三组TEAE发生率相似。
- 发生率 > 3%的TEAE为腹泻、恶心、鼻咽炎和关节痛，**治疗组仅关节痛发生比例更高(1.7% vs 3.4% vs 0.4%)**。**最常见TEAEs为胃肠道疾病，在安慰剂组比例更高 (11.6% vs 11.4% vs 17.2%)**。未发现与研究药物相关严重不良事件。

**REDUCE-IT研究：  
长期用药安全性，不良事件总发生率与安慰剂组无差异**

- 他汀基础上，4g/d或安慰剂治疗，**中位随访4.9年**，试验期间总体不良事件发生率以及因严重不良事件导致停药的发生率**无组间差异**。
- 发生率≥5%的TEAE中，治疗组显著高于安慰剂组为：**外周水肿 (6.5% vs 5.0%)、便秘 (5.4% vs 3.6%)、房颤 (5.3% vs 3.9%)**。严重不良出血事件组间无差异(2.7% vs 2.1%，P=0.06)

## 肝肾功能不全患者亦可安全使用 可与他汀类药物安全联用

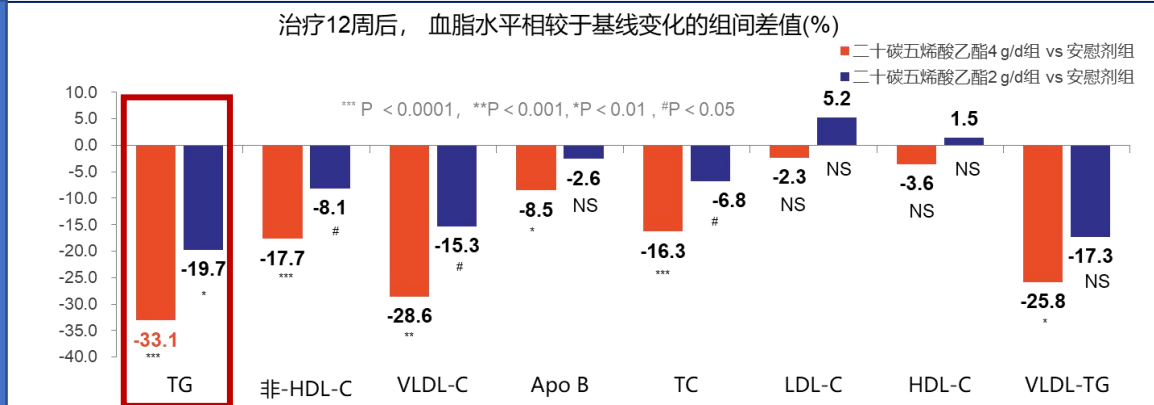
- **本品说明书禁忌：**  
对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用
- **医保目录内贝特类/烟酸类说明书：**  
**明确肝肾功能不全患者需禁用/慎用**

药物类别	通用名	肝功能不全使用限制	严重肾功能不全使用限制	与他汀类联用限制
贝特类	非诺贝特	禁用	禁用	慎用
	非诺贝酸	禁用	禁用	慎用
	苯扎贝特	禁用	禁用	慎用
	吉非罗齐	禁用	禁用	慎用
烟酸类	烟酸缓释片	禁用	/	慎用
	阿昔莫司	/	禁用	慎用
ω-3类	二十碳五烯酸乙酯	/	/	/

### 3、有效性

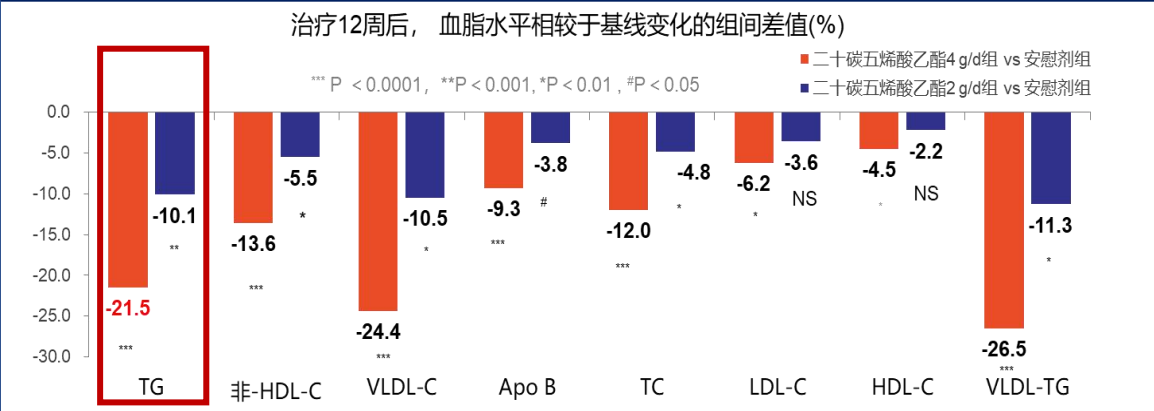
## 可降低TG 22%~33%，并全面改善非HDL-C、Apo B和LDL-C等多项血脂指标；严重肾功能不全者亦可安全有效降低TG

**MARINE研究：**  
针对重度高TG患者，IPE降低TG 33%



MARINE研究为多中心、安慰剂对照、随机、双盲、12周+40周开放标签延长疗程研究，纳入美国、南非、印度、俄罗斯、乌克兰、芬兰、德国、意大利和荷兰共229例重度高TG患者(TG为500mg/dl--2000mg/dl)，随机分为二十碳五烯酸乙酯4g/天、2g/天和安慰剂组。

**ANCHOR研究：**  
他汀基础上联用IPE进一步降低TG超20%，安全性耐受性良好



ANCHOR研究是一项为期12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照三期临床研究。研究共纳入美国97个中心的702例患者(平均年龄61岁，糖尿病比例73%)，随机分为二十碳五烯酸乙酯4g/d试验组(n=233)、二十碳五烯酸乙酯2g/d试验组(n=236)和安慰剂对照组(n=233)。



### 肾功能不全者亦可安全有效降低TG

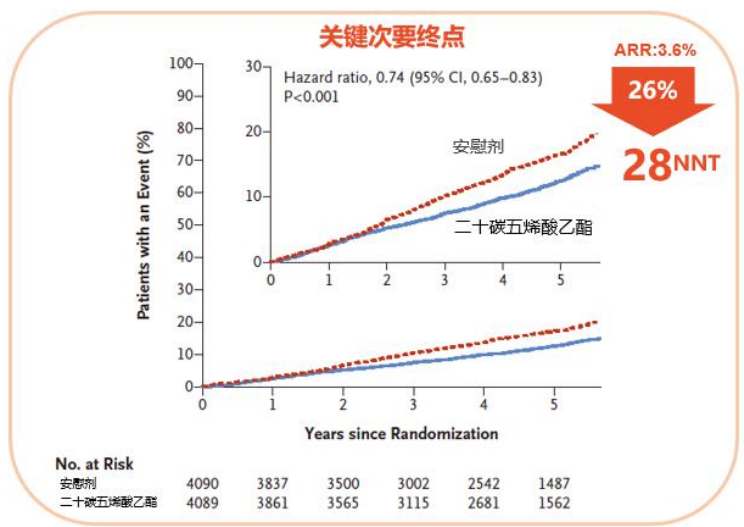
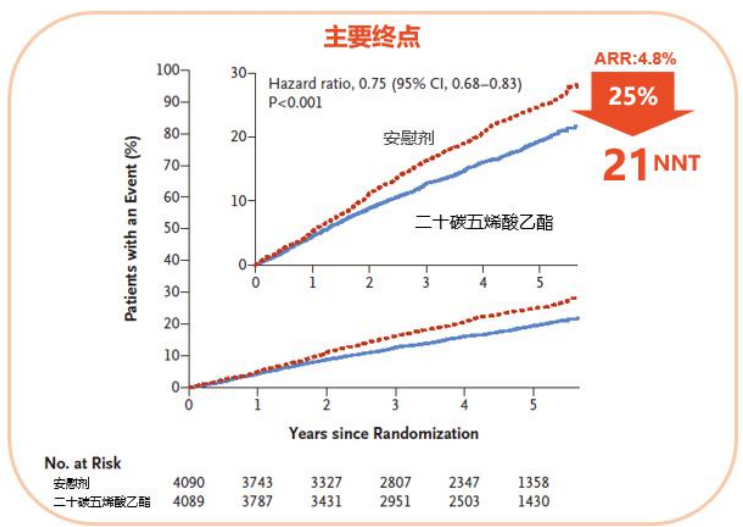
- **CKD 3期，联合他汀治疗12周：** ANCHOR中CKD 3期亚组，TG **-16.9%**，IPE未显著改变eGFR或血清肌酐，**安全性和耐受性与安慰剂相似**
- **透析，治疗3个月：** 1.8g/d 治疗3个月，TG显著降低 (2.92mmol/L vs 1.69mmol/L, P < 0.01)，**依从性良好，未观察到严重不良反应**
- **eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，联合他汀长期治疗<sup>6</sup>：** 4 g/d联合他汀治疗1年后TG较安慰剂 **-19.7%**；随访4.9年间中位**eGFR**较安慰剂**无显著变化**。其中肾功能不全患者占比较高(治疗组eGFR<90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>占比 76%， eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>占比 22%)。

# 降低心血管事件达25%，优于目录内非他汀类调脂药物； 心梗、糖尿病和肾功能不全等亚组人群主要终点事件降幅均超过20%

## REDUCE-IT研究：

- ✓ **主要终点事件发生率下降25%**(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不稳定型心绞痛的复合终点)
- ✓ **关键次要终点事件发生率下降26%**
- ✓ 心梗、卒中、血运重建等单独终点事件降幅**超30%**
- ✓ 其中伴有肾功能不全(eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)的患者也能获益，主要终点事件降低达**29%**

与目录内非他汀类调脂药物相比，二十碳五烯酸乙酯心血管事件相对降幅最大(优于PCSK9抑制剂、依折麦布)



通用名	研究	主要不良心血管事件HR	心血管事件相对降幅(%)
依折麦布	IMPROVE-IT	0.936;95%CI:0.89-0.99; P=0.016	-6%
依洛尤单抗	FOURIER	0.85;95%CI:0.72~1.00;P=0.047	-15%
阿利西尤单抗	ODYSSEY OUTCOMES	0.85;95%CI:0.78~0.93;P<0.001	-15%
二十碳五烯酸乙酯	REDUCE-IT	0.75;95%CI:0.68-0.83;P < 0.001	-25%

REDUCE-IT为心血管结局研究，共纳入8179例已有心血管疾病或糖尿病伴有至少一项其他心血管病危险因素，接受他汀类药物治疗后TG仍高(1.52-5.63mmol/L)的患者，给予二十碳五烯酸乙酯 4 g/d或安慰剂（矿物油）中位治疗4.9年。

# 全球心血管、内分泌、肾脏、神经多领域超40部指南共识一致推荐

## 推荐IPE用于**治疗重度高TG**

国家	指南名称	推荐等级
中国	<b>中国血脂管理指南 (2023年)</b>	<b>I C</b>
	2023 中国糖尿病肾脏病基层管理指南	C级证据
	2022 慢性肾脏病高甘油三酯血症管理专家共识	推荐
美国	2018 美国胆固醇管理指南	II a, B-NR
	2021 美国心脏协会/卒中协会指南：卒中和短暂性脑缺血发作患者的卒中预防	2a, B-NR
欧洲	2019 欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会 (ESC/EAS)指南：血脂异常的管理	II a, B
韩国	2018 韩国脂质和动脉粥样硬化学会指南：血脂异常的管理	II, A

## 推荐IPE用于**降低高TG患者心血管事件风险**

指南共识	推荐内容
<b>中国血脂管理指南 (2023年)</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, 应考虑给予大剂量IPE (2 g, 2次/d) 以降低ASCVD风险。 <b>推荐类别 IIa 证据水平 B</b>
<b>2019 美国国家脂质协会(NLA)科学声明</b>	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IPE治疗以降低 ASCVD 风险 <b>推荐类别 I 证据水平B-R</b>
<b>2020/2021/2022/2023 美国糖尿病学会(ADA)糖尿病医学诊疗标准</b>	对于患有ASCVD或有其他心血管危险因素的患者, 在他汀类药物治疗控制了LDL-C但仍存在高TG(1.5~5.6 mmol/L)时, 可考虑加用IPE来降低心血管疾病风险 <b>A级证据</b>

- 2020 中国心血管病一级预防指南 (推荐类别 IIa 证据水平 B)
- 2021 糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识
- 2022 慢性肾脏病高甘油三酯血症管理专家共识
- 2022 美国糖尿病学会(ADA)/改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)共识报告



## 双重降脂机制，助力高TG管理与心血管疾病防控

- 全球**首个具有明确降低心血管事件循证证据的重度高TG治疗药物，填补领域空白**，心血管事件相对降幅达25%，高于目录内非他汀类调脂药物；
- 具有明确的**双重降脂机制**：降低TG合成、增加TG清除，并全面改善多项血脂指标；
- 半合成单一成分药物，**二十碳五烯酸乙酯含量97%以上**。

## 独特代谢途径，满足肝肾功能不全、联用他汀不耐受人群降TG需求

- 具有明确降低心血管事件循证证据，**全面满足高TG合并心血管高风险人群心血管防治需求**。
- 本品与膳食脂肪酸类似的独特代谢途径，主要在**肝脏通过β-氧化代谢**，受肝P450代谢酶影响小，不经肾排泄。**无额外的肝肾代谢负担**，从而使本品单用或其他调脂药物联用都具有良好安全性，且联用不增加各自不良反应，**尤其适用于**：
  - ✓ **严重肾功能不全人群**
  - ✓ **他汀+贝特或烟酸不能耐受人群（如肝肾功能不全人群，高肌病风险人群）**

## 突破多项技术壁垒，率先原研上市 质控标准高于欧美水平

- 中国二十碳五烯酸乙酯的问世依托于强大技术平台和**多项专利技术**，掌握核心技术、发明专利20余项。
- 率先原研**首家上市**，填补国内领域空白。
- **质控标准优于欧美同类产品**，确保产品安全有效。

关键质量指标	中国获批质量标准	与同类产品欧洲、美国药典标准对比
氧化指标	过氧化值≤2meq/kg; 甲氧基苯胺值≤15 吸光度≤0.5; 酸值≤0.5mgKOH/g	过氧化值≤10meq/kg (EP&USP) 甲氧基苯胺值≤20 (EP) 酸值≤2.0mgKOH/g (EP&USP)
杂质	控制了22个其他脂肪酸含量限度； 单个未鉴定脂肪酸乙酯≤0.05%； 其他脂肪酸乙酯总量≤3.5%	/
环境污染物	铅、砷、汞、镉单个重金属限度≤0.1ppm；持久性有机污染物二噁英、呋喃、多氯联苯等均严格控制	持久性有机污染物控制不全 (USP)
含量	二十碳五烯酸乙酯含量≥96.5%	/

## 5、公平性

### 为我国心血管疾病减负，助力健康中国2030

- 我国心血管疾病负担沉重，每5例因疾病死亡中就有2例死于心血管病。TG升高增加心血管疾病及死亡风险。我国成人重度高TG患病率达1.4%，且呈逐年升高趋势，降低高TG人群的心血管风险至关重要。
- 心血管疾病控制与预防是“**健康中国2030**”规划中的重要内容

### 符合“保基本”原则

- 药经研究显示，本品可**通过降TG减少心血管事件，节约医疗成本**
- 企业愿拿出**最大的诚意，降价服务患者**，申请纳入医保，让国产好药惠及更多患者，提高患者药品可及性。

### 弥补医保目录保障短板

- 医药目录内现有降TG药物对于严重肾功能不全高TG人群存在使用禁忌，与他汀联用可能增加肌病、横纹肌溶解等风险，且未带来心血管获益。
- 本品**全面满足严重肾功能不全、联用他汀不耐受人群的降TG治疗需求**；本品是全球首个明确降低心血管事件循证证据的重度高TG治疗药物，**填补领域空白**，全面满足高TG合并心血管高风险人群心血管防治需求，心血管事件相对降幅达25%，高于目录内非他汀类调脂药物(PCSK9抑制剂、依折麦布)

### 适用人群明确临床易管理

- 本品**适用于TG≥500mg/dL的患者**，TG水平指标通过常规血脂检测即可获得，**指标客观可量化，医保报销审核依据清晰**，可有效防止临床滥用。
- 本品为软胶囊制剂，口服给药，与食物同服，简单方便，不额外增加医疗成本，患者治疗依从性高。

# 期待二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (IPE)

## 进入国家医保目录

### 惠及我国更多高甘油三酯(TG)血症人群

- ✓ 全面满足肝肾功能不全、联用他汀不耐受人群的降TG治疗需求
- ✓ 全面满足高TG合并心血管高风险人群的心血管疾病防治需求
- ✓ 提升我国高TG管理与心血管疾病防控水平，助力健康中国2030