

二十碳五烯酸乙酯软胶囊 (悦赛维®)

齐鲁制药有限公司

目录

基本信息	✓ 迄今FDA及国内唯一批准可以降低心血管事件风险的降甘油三酯（TG）药物
安全性	✓ 2012年上市至今全球累计处方超2000万人次，无安全性警告发布
有效性	✓ 全球超80部权威指南/共识/声明积极推荐（含中国17部）
创新性	✓ LDL-C以外新治疗靶点，降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重心血管获益机制，直击ASCVD剩余风险管理四大策略
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

ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病

基本信息(1/2): FDA及国内唯一获批用于降低心血管事件风险的降甘油三酯处方药物

通用名	二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 软胶囊
注册规格	1.0 g
适应症	<p>1.降低心血管事件风险(CVRR): 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(≥150mg/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)。</p> <p>2.重度高甘油三酯血症(VHTG): 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。</p>
用法用量	4g/日, 与食物同服, 一次2粒, 一日2次
申报目录类别	基本医保目录
是否为OTC	否
中国获批时间	2024年6月28日(CVRR) 2023年5月29日(VHTG)
全球首次上市时间及国家/地区	2012年7月 美国
目前大陆地区同通用名药品上市情况	4家(齐鲁制药, 山东新华, 四川国为、Amarin)

参照药品建议: 无

- ① 目录内无同作用机制药品
 - ▣ IPE具独特的降TG、抗炎、抗栓、抗氧化、逆转斑块等多重获益机制¹⁻²
- ② 目录内没有可以降低心血管事件风险的降TG药物
 - ▣ 贝特类、烟酸类药物未被证明可降低ASCVD风险³
- 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是迄今FDA及国内唯一获批的可降低心血管事件的降TG药物⁴⁻⁵
- ② 在他汀治疗后, 联合IPE可进一步降低25%心血管风险(NNT=21)⁶, 而PCSK9抑制剂降低15% (NNT=49~67)⁷⁻⁸, 依折麦布降低6% (NNT=50)⁹
- ③ 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

基本信息(2/2)：LDL-C 以外降脂新靶点 (TG) ，降低心血管剩余风险，满足治疗需求

	药品类型	主要干预靶点		是否能降ASCVD风险
		LDL-C	TG	
本品	二十碳五烯酸乙酯		✓	✓
目录内	贝特类		✓	X
	烟酸类		✓	X
	他汀类	✓		✓
	普罗布考	✓		✓
	胆固醇吸收抑制剂 (如依折麦布)	✓		✓
	PCSK9 抑制剂	✓		✓
目录外	siRNA (英克司兰)	✓		X*

疾病基本情况

- 流调表明高甘油三酯血症 (HTG, TG≥150mg/dL) 是ASCVD的危险因素之一¹⁻²。对于他汀治疗后LDL-C达理想水平 (40-100mg/dL) 但TG升高的ASCVD患者或高危人群，其心血管剩余风险仍显著增加³。
- 中国成人HTG患病率已上升至25.8%⁴。冠心病、缺血性卒中、糖尿病等人群经他汀治疗后仍存在HTG约800万人^{2,5-9}

未满足的治疗需求

- 目前血脂干预以LDL-C作为首要靶点，但经他汀治疗后，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，**心血管事件呈不断上升趋势****。
- 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、缺血性卒中、全因死亡密切相关，且这种相关性独立于LDL-C 水平。

1. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中华心血管病杂志, 2023,51(3): 221-255.

2. 李苏宁, 张林峰, 王馨等. 2012~2015年我国≥35岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 621-633.

3. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-mediated LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb; 21(2):366-371.

4. Zhang M, et al. Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:196-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.

5. Zhang M, et al. Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:196-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.

6. 李苏宁, 张林峰, 王馨等. 2012~2015年我国≥35岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019,34(07): 681-687.

7. 中国卒中报告2020(中文版)(1)[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(05): 433-447.

8. Zhang M, et al. Int J Cardiol. 2018 Jun 1;260:196-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.

9. https://www.cmtopdr.com/post/detail/dd4f9cac-17f6-4f54-951e-b77e1c34fad6

*预计2026年公布心血管结局研究 (CVOT) RCT研究结果

**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。



整体不良反应与安慰剂相似

说明书¹：

- 与二十碳五烯酸乙酯相关的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。

上市后经验：

- 2012年以来，二十碳五烯酸乙酯软胶囊已在全球超15个国家/地区获批，自上市以来，已累计处方超过2000万人次²。
- 二十碳五烯酸乙酯软胶囊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，无安全性警告发布。

相比贝特、烟酸类药物，IPE*可在特殊人群中安全使用

□ CKD (慢性肾脏病) 患者：

[1] 中国《高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识(2023年)》³

- 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。

[2] 《2022KDIGO临床实践指南》⁴

- 为了改善(CKD患者)ASCVD风险和血脂异常问题，应考虑中度或高强度他汀类药物治疗；然后根据ASCVD风险和血脂水平，采用抗血小板药物、依折麦布、PCSK9抑制剂或二十碳五烯酸乙酯(IPE)。

□ 妊娠患者：

[1] 《中国血脂管理指南(2023年)》⁵

- 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)》

- 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⁶⁻⁷。

1. 药品说明书、药品说明书、二十碳五烯酸乙酯软胶囊、其他药品说明书

2. 二十碳五烯酸乙酯软胶囊说明书

3. Caring through Science & Technology

4. Kidney Int. 2022; Nov; 102(5S):S1-S127.

5. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会, 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255.

6. 非诺贝特软胶囊说明书

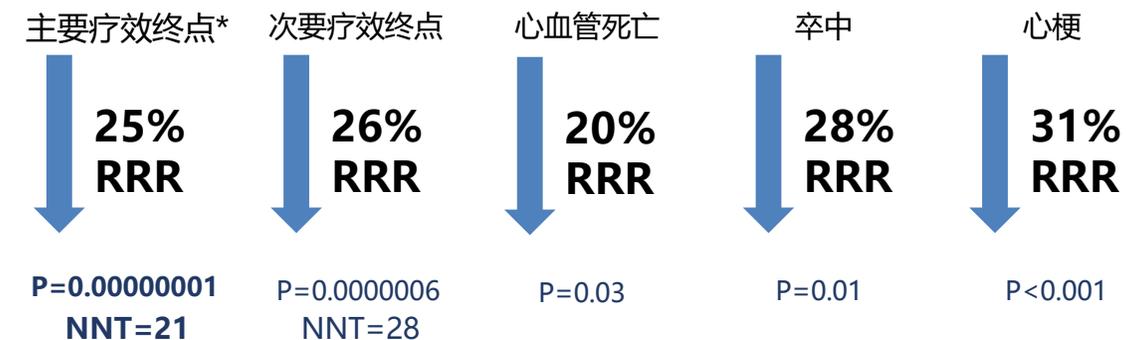
7. 阿昔莫司说明书

有效性(1/2)：IPE可显著降低主要不良心血管事件风险25%并可降低心血管死亡20%

国际三期研究REDUCE-IT

发表于全球顶级期刊新英格兰杂志⁴

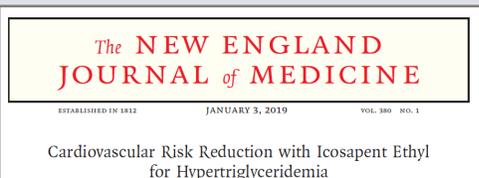
纳入来自11个国家473个中心的8179例TG升高 (1.5-5.6mmol/L或135-499mg/dl) 的ASCVD或ASCVD高危患者，在他汀类药物治疗基础上随机给予口服二十碳五烯酸乙酯 (IPE, 4 g/d) 或安慰剂治疗，中位随访时间4.9年。



*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亚组与主要终点具有一致且更显著的获益**

- ✓ 近期ACS患者⁵：主要终点发生风险降低37% (NNT=11)；
- ✓ PCI术后患者⁶：主要终点发生风险降低34% (NNT=12)；
- ✓ 既往心梗患者⁷：首次主要终点发生风险降低26% (NNT=17)；
- ✓ CABG患者⁸：主要终点发生风险降低24% (NNT=16)；
- ✓ 糖尿病患者⁹：主要终点发生风险降低23% (NNT=7.9)。



与目录内同治疗领域药品相比的有效性优势

- 预防一例心血管事件需要被治疗的人数(NNT)，二十碳五烯酸乙酯 (IPE)最优
- 只有IPE可降低心血管死亡风险20%



NNT：预防一例心血管事件需要被治疗的人数 (值越小越好)

- 国内外权威指南、共识均推荐IPE用于降低ASCVD风险¹⁰⁻¹¹
- 贝特类药物、烟酸类和混合ω-3 脂肪酸 (EPA+DHA) 没有降低心血管事件的直接研究证据¹⁰⁻¹¹

1. Waters DD et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1793-1799.
 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2015;372:2387-2397.
 3. Sabatine MS et al. N Engl J Med. 2013;376:1713-1722.
 4. Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2019;380:11-22.
 5. European Heart Journal. (2024). 00, 1-4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad889
 6. J Am Heart Assoc. 2022; Mar 15;11(6):e022937.
 7. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(17): 1660-1671.
 8. Circulation. 2021; 144(23): 1845-1855.
 9. 2020. Substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE-IT DIABETES. Oral Presentation # 627
 10. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S158-S190 | https://doi.org/10.2337/dc23-S010
 11. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中华心血管病杂志, 2023,51(3): 221-255.

《中国血脂管理指南(2023)》积极推荐¹

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 ^[13,11]	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

IIa类:有关证据、观点倾向于有用和(或)有效,应用这些治疗或操作是合理的; IIb类:有关证据、观点尚不能充分证明有用和(或)有效,可考虑应用

- 2024 中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南 (在他汀类药物基础上,可将大剂量二十碳五烯酸乙酯(IPE)应用于甘油三酯升高的患者(IIa,B))
- 2024 标准化代谢性疾病管理中心(MMC)三高患者全程管理规范
- 2024 中国血脂管理指南(基层版2024年)
- 2024 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)
- 2024 社区成人血脂管理中国专家共识(2024年)
- 2023 ω-3脂肪酸处方药物在老年疾病中的应用专家共识(2024版)
- 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血脂综合管理的专家共识
- 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

他汀 + IPE单列
积极推荐

获国内
17部
指南共
识推荐

国际权威指南/共识/科学声明一致推荐

2023 ESC急性冠状动脉综合征管理指南²

- 接受他汀类药物联合治疗,但TG水平在1.5-5.6 mmol/L (135-499 mg/dL)的ACS患者,可加用IPE (2g, 2次/d) 以降低ASCVD风险

美国糖尿病学会(ADA)糖尿病诊疗指南(2023年)³

- 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)⁴

- 在接受他汀类药物联合治疗后 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)

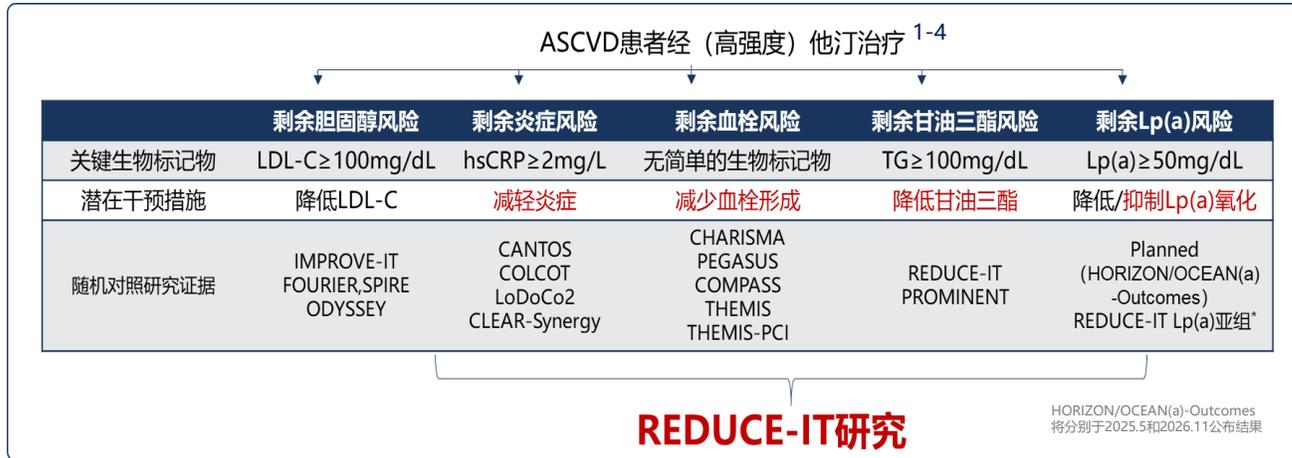
ESC非持续性ST段抬高急性冠脉综合征患者的管理指南(2020年)⁵

- 在接受他汀类药物联合治疗后 TG 仍为 1.5-5.6 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/d) 与他汀类药物联合使用。(IIa,B推荐; 同2019ESC/EAS)

JAS动脉粥样硬化疾病预防指南(2022年)⁶

- 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)

创新机制：多重心血管获益机制



创新理念：LDL-C外唯一可降心血管风险的药物

- 他汀治疗带来了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，事件仍持续增加
- 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
- 真实世界研究：2020-2023年美国退伍军人健康数据库显示，与混合OM-3脂肪酸处方药（EPA+DHA）相比，IPE队列的MACE***发生率降低了38%⁶
- 联合他汀治疗药物最新综述和39项RCTs荟萃分析⁷⁻⁸：与依折麦布、PCSK9抑制剂相比，只有IPE可以显著降低心血管死亡****

- 其它所有降TG药物（贝特、烟酸等）均未被研究证明可降低心血管事件风险
- IPE减少血小板血栓素A2的生成，具有显著的抗栓作用
- IPE具有降TG、抗炎、抗氧化、逆转斑块的降脂多效性获益作用机制
- Evaporate研究**显示：IPE可缩小冠脉低衰减斑块体积17%⁵

***MACE（主要心血管不良事件）：冠状动脉血运重建术、心肌梗死、中风和心力衰竭的复合终点。

****他汀分别联合依折麦布、PCSK9抑制剂的心血管结局研究都达到了主要复合CV终点，但都不能降低心血管死亡。

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，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，助力《健康中国行动(2019—2030年)》到2030年心脑血管疾病死亡率下降到190.7/10万以下。

临床管理难度

- 符合适应症的患者诊断标准明确且易管理：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临床诊断明确，高甘油三酯血症的成年患者人群指标客观可量化（TG≥150mg/dl或TG≥1.7mmol/L），且通过患者的常规血脂检测即可获得，不会导致临床滥用，医保经办审核方便。
- 本品稳定不易氧化，常温储存即可，无需冷藏。

符合“保基本”原则

- 谈判后更具经济性优势，有助于提高患者可负担性，医保基金支出可控。
- 《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。全球超80部（含中国17部）权威指南/共识/声明积极推荐IPE用于他汀治疗后伴TG升高患者进一步降低ASCVD风险。

填补目录空白

- 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；
- 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。