

2024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：依折麦布阿托伐他汀钙片
(II)

企业名称：欧加隆（上海）医药贸易
有限公司

申报信息

申报时间	2024-07-12 15:16:46	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

一、基本信息

药品申报条件：

- 1.2019年1月1日至2024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,仅因转产、再注册等单纯更改通用名的药品除外。
- 2.2019年1月1日至2024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。
- 3.2024年6月30日前经国家药监部门批准上市,纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 4.2024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》《第四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》《第三批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 5.2024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》《第二批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	依折麦布阿托伐他汀钙片(II)	医保药品分类与代码	XC10BAY348A001010179034,XC10BA
药品类别	西药	是否为独家	是
① 药品注册分类	化药5.1类		
核心专利类型1	药物方法专利,专利号 ZL200580048205.6	核心专利权期限届满日1	2025-12
核心专利类型1	药物方法专利,专利号 ZL200580048205.6	核心专利权期限届满日1	2025-12
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部注册规格	每片含依折麦布 10mg 与阿托伐他汀钙 20mg (以阿托伐他汀计)		
上市许可持有人(授权企业)	欧加隆(上海)医药贸易有限公司		
说明书全部适应症/功能主治	高胆固醇血症:本品适用于在饮食控制的基础上,治疗他汀类药物单药治疗 LDL-C 无法达标的成人原发性(杂合子型家族性或非家族性)高胆固醇血症或混合性高脂血症患者。纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH):本品适用于在饮食控制的基础上,降低 HoFH 患者的 TC 和 LDL-C 水平。本品可作为其他降脂治疗(例如 LDL 血浆分离置换法)的辅助疗法,或尚无其他降脂治疗时,本品用于降低 HoFH 患者的 TC 和 LDL-C 水平。		
说明书用法用量	给药方法 本品经口服给药。本品每日用量可在一天内的任何时间一次服用,并不受进餐影响。剂量 高胆固醇血症病人在开始本品治疗前,应进行标准的低胆固醇饮食控制,在整个治疗期间也应维持合理膳食。应根据低密度脂蛋白胆固醇基线水平、治疗目标和患者的治疗效果进行剂量的个体化调整。本品推荐起始剂量为 10/10 mg/天或 10/20 mg/天,每日一次。最大剂量为 10/80 mg/天。当开始该疗法或调整剂量时,应考虑患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,冠心病风险状况,以及当前降胆固醇疗法的治疗反应。应根据已知的本品各剂量强度的疗效(见【临床试验】,表2),以及当前降胆固醇疗法的治疗反应,制定本个体化剂量。采用 4 周或更长的时间间隔,对剂量进行调整。纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH) 本品用于纯合子型家族性高胆固醇血症患者的剂量范围是 10/10 mg/天至 10/80 mg/天。本品可以作为其他降脂疗法(如 LDL 血浆分离置换法)的辅助疗法,或当无这些治疗条件时,本品可单独使用。与其他药物联合用药 胆汁酸螯合剂 应在服用胆汁酸螯合剂之前≥2 小时或之后≥4 小时服用本品。环孢素,克拉霉素,伊曲康唑,或某些蛋白酶抑制剂 对于服用环孢素或 HIV 蛋白酶抑制剂(替拉那韦+利托那韦)或丙型肝炎病毒蛋白酶抑制剂(特拉匹韦)的患者,应避免给予本品。对于服用洛匹那韦+利托那韦的 HIV 患者,应慎用本品,采用最低必需剂量。在服用克拉霉素,伊曲康唑的患者,或服用沙奎那韦+利托那韦,地瑞那韦+利托那韦,福沙那韦,福沙那韦+利托那韦的 HIV 患者,本品剂量应限制在 10/20mg,并建议进行适当的临床评估,以确保达到使用本品的最低必需剂量。在服用 HIV 蛋白酶抑制剂奈非那韦或丙型肝炎蛋白酶抑制剂波西普韦的患者中,本品剂量应限制在 10/40mg,并建议对患者进行密切的临床监测以确保达到最低必需剂量。在同时服用丙型肝炎抗病毒药物艾尔巴韦/格拉瑞韦和本品的患者中,本品的剂量不应超过 10/20 mg/天。老年人 老年患者无需调整剂量(见【药代动力学】)。但高龄(≥65 岁)是肌病的一个易感因素,因此本品应用于老年人群应谨慎。儿童 尚未确立本品在儿童中的安全性和有效性(见【药代动力学】)。无相关数据。肝损伤患者 本品应慎用于肝损伤患者(见【注意事项】和【药代动力学】)。本品禁用于活动性肝病患者(见【禁忌】)。肾损伤患者 肾损伤患者无需调整剂量(见【药代动力学】)。		

所治疗疾病基本情况	高胆固醇血症是以低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）或总胆固醇升高为特点的血脂异常，纯合子家族性高胆固醇血症是胆固醇代谢关键基因突变所致的高胆固醇血症，二者均是动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的重要危险因素。我国成人血脂异常总患病率为35.6%，高LDL-C血症患病率为8.0%。生活方式干预和降脂药物联合治疗可显著减少ASCVD的发病及死亡。但在我国血脂异常知晓率、治疗率和控制率仍处于较低水平。		
中国大陆首次上市时间	2023-09	注册号/批准文号	国药准字HJ20230110
该通用名全球首个上市国家/地区	美国	该通用名全球首次上市时间	2013-05
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	已在中国上市、同药理作用的将之类药品包括：a) 他汀类：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀，均已纳入医保目录。b) 胆固醇吸收抑制剂：依折麦布、海博麦布，均已纳入医保。本品优势：1) 双重机制、协同降脂：复方制剂结合他汀抑制胆固醇肝脏合成、以及依折麦布抑制胆固醇肠道吸收作用；2) 强效降脂、提升达标：在他汀单药不达标基线上，可进一步降低LDL-C水平达-24.6%，显著优于加倍剂量他汀；3) 提升用药依从性：相比自由联合用药，复方制剂可提升高依从性患者比例、额外降低-9% LDL-C水平；4) 减少MACE事件：相比自由联合，复方制剂预计5年间可减少40万例主要不良心血管事件（MACE）。		
企业承诺书	↓ 下载文件 【益立妥】企业承诺书_盖章.pdf		
药品最新版法定说明书	↓ 下载文件 【益立妥-盖章】JXHS2101018-SMS-20230918140045-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 【益立妥-盖章】20230912-Atozet-10-20mg-药品注册证书2023S01389.pdf		
申报药品摘要幻灯片（含经济性/价格费用信息）	↓ 下载文件 益立妥_医保申请产品信息_v20240711_含价格.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 益立妥_医保申请产品信息_v20240711_公示版.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、罕见病用药原则上按365天用药计算年费用，如说明书中严格限定了治疗周期，可按治疗周期计算疗程费用，并予以说明。
（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。
 - 儿童：18周岁以下，体重20公斤，体表面积0.8m²。
 - 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)
阿托伐他汀+依折麦布 双片自由联合	是	阿托伐他汀钙片20mg+依折麦布片10mg	11.86	阿托伐他汀钙片20mg每日一次，依	日均费用	每天	11.86

折麦布
片10m
g每日
一次

参照药品选择理由：1) 药理学机制和适用人群相同；2) 阿托伐他汀钙片和依折麦布片均在医保药品目录内。3) 欧加隆为依折麦布（益适纯®）的进口原研企业

其他情况请说明：RCT试验证实，益立妥®和两片原研产品临床等效。其中：益适纯®（依折麦布10mg）全国最低挂网价为6.356元/片；立普妥®（阿托伐他汀20mg）全国最低挂网价为5.50元/片。

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	依折麦布/阿托伐他汀固定复方制剂vs阿托伐他汀单药剂量加倍
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	中国三期临床研究，在454例阿托伐他汀（AS）单药治疗低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）未达标的患者中评估依折麦布（EZ）/AS的固定复方制剂（FDC）或AS单药治疗的LDL-C降幅。EZ 10mg/AS 20mg FDC的LDL-C降幅显著大于AS 40mg（-23.3% vs -9.1%； Δ ：-15.9%； $P < 0.001$ ）。结论：EZ/AS FDC较AS单药剂量加倍显著降低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 1_中国3期注册RCT_对比加倍剂量他汀LDLC降幅.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布/阿托伐他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+阿托伐他汀双片联合
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	临床等效性研究，在734例高胆固醇血症患者中评估依折麦布（EZ）/阿托伐他汀（AS）固定复方制剂（FDC）及EZ+AS双片联合（SPC）治疗的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降幅，等效界值为 $\pm 4\%$ 。EZ 10mg/AS 20mg FDC与EZ 10mg+AS 20mg SPC临床等效（ Δ ：-0.2%，97.5% CI [-1.7%, 1.3%]）。结论：EZ/AS的FDC与SPC临床等效。
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 2_美国3期注册RCT_对比双片联合临床等效.pdf
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀双片联合 vs 阿托伐他汀单药 vs 依折麦布单药
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在628例原发性高胆固醇血症患者中评估依折麦布（EZ）+阿托伐他汀（AS）较AS或EZ单药低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的降幅。EZ+AS较AS或EZ，均显著降低LDL-C、甘油三酯、总胆固醇（ $P < 0.01$ ）；EZ 10mg+AS 20mg与AS 80mg LDL-C降幅相似（-54% vs -51%）。结论：EZ+AS联合治疗显著改善血脂指标。
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 3_美国RCT_对比高剂量他汀LDLC降幅.pdf
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合 vs 阿托伐他汀单药
试验阶段	上市后

对主要临床结局指标改善情况	在200例中国急性冠脉综合征患者中评估依折麦布 (EZ) 10mg+阿托伐他汀 (AS) 10mg或AS 40mg的疗效。EZ+AS显著改善总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酸激酶、谷氨酸丙酮酸转氨酶、基质金属蛋白酶-9、高敏C反应蛋白 (P<0.05) ; 显著降低主要心血管不良事件 (MACE) 发生率 (6.59% vs 11.96%, P<0.05)。结论: EZ+AS联合治疗显著降低MACE。
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文件)	↓ 下载文件 4_中国4期_对比他汀对MACE影响.pdf
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合 VS 阿托伐他汀单药
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在246例经皮冠脉介入治疗患者中评估依折麦布 (EZ) +阿托伐他汀 (AS) 联合和AS治疗动脉粥样硬化斑块体积百分比 (PAV) 的绝对变化。EZ+AS较AS: PAV显著降低 (-1.4% vs -0.3%; P=0.001); 冠脉斑块消退患者比例更高 (78% vs 58%; p=0.004); 低密度脂蛋白胆固醇达标率更高 (72% vs 47%; P=0.001)。结论: EZ+AS较AS冠脉斑块消退更显著。
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文件)	↓ 下载文件 5_日本RCT_对比他汀动脉斑块变化.pdf
试验类型6	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合vs阿托伐他汀单药强化治疗
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在置入药物洗脱支架患者中评估依折麦布 (EZ) 10mg+阿托伐他汀 (AS) 20mg或AS 40—80mg治疗的3年复合终点 (心血管死亡、心肌梗死、冠脉血运重建、心衰住院和非致命卒中)。EZ+AS显著降低复合终点发生率 (12.9% vs 15.1%; P<0.001); 显著减少需药物治疗的新发糖尿病 (7.0% vs 8.8%; P=0.002)。结论: EZ+AS联合较AS强化治疗降低主要心血管不良事件。
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文件)	↓ 下载文件 6_韩国RWS_对比高剂量他汀CVD事件.pdf
试验类型7	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布/他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+他汀双片联合
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在311242例极高心血管风险患者中评估依折麦布 (EZ) +他汀联合治疗中固定复方制剂 (FDC) 和双片联合 (SPC) 的趋势及其对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的疗效。EZ+他汀联合治疗中FDC占多数 (>90%); 相对SPC, FDC的LDL-C降幅更显著 (-28.4% vs -18.4%; P<0.001) 达标率更高 (31.5% vs 21.0%)。结论: 相比SPC, FDC显著降低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文件)	↓ 下载文件 7_德国RWS_对比双片联合LDLC降幅.pdf
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布/他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+他汀双片联合
试验阶段	上市后

对主要临床结局指标改善情况	在他汀联合依折麦布治疗患者中评估固定复方制剂（FDC）及双片联合（SPC）的依从性。相比SPC，FDC显著提高依从性（高依从性: 68.2% vs 35.5%，低依从性: 2.7% vs 12.7%； $P>0.05$ ）并减少终止治疗的风险（RR: 0.72[0.69, 0.76]）；高依从性较低依从性患者的心血管风险降低55%（20%, 75%）。结论：FDC较SPC提高治疗依从性。
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 8_意大利RWS_对比双片联合依从性改善.pdf
试验类型9	其他
试验对照药品	建模研究，模拟不同情景的临床结局（包括：固定复方制剂 vs 双片联合）
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	构建模型评估他汀+依折麦布固定复方制剂（FDC）及双片联合（SPC）对5年主要心血管不良事件（MACE）的影响。模拟情境为1）维持原治疗2）应用2019年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会指南选择SPC或3）FDC。在中国，SPC和FDC相比维持原治疗均降低MACE风险（5.0% vs 5.9%）；FDC较SPC减少399196例MACE。结论：FDC较SPC降低人群水平MACE。
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 9_中国模型研究_对比双片联合MACE.pdf
试验类型1	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布/阿托伐他汀固定复方制剂vs阿托伐他汀单药剂量加倍
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	中国三期临床研究，在454例阿托伐他汀（AS）单药治疗低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）未达标的患者中评估依折麦布（EZ）/AS的固定复方制剂（FDC）或AS单药治疗的LDL-C降幅。EZ 10mg/AS 20mg FDC的LDL-C降幅显著大于AS 40mg（-23.3% vs -9.1%； Δ ：-15.9%； $P<0.001$ ）。结论：EZ/AS FDC较AS单药剂量加倍显著降低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 1_中国3期注册RCT_对比加倍剂量他汀LDLC降幅.pdf
试验类型2	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布/阿托伐他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+阿托伐他汀双片联合
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标改善情况	临床等效性研究，在734例高胆固醇血症患者中评估依折麦布（EZ）/阿托伐他汀（AS）固定复方制剂（FDC）及EZ+AS双片联合（SPC）治疗的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降幅，等效界值为 $\pm 4\%$ 。EZ 10mg/AS 20mg FDC与EZ 10mg+AS 20mg SPC临床等效（ Δ ：-0.2%，97.5% CI [-1.7%,1.3%]）。结论：EZ/AS的FDC与SPC临床等效。
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 2_美国3期注册RCT_对比双片联合临床等效.pdf
试验类型3	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀双片联合 vs 阿托伐他汀单药 vs 依折麦布单药
试验阶段	上市后

对主要临床结局指标改善情况	在628例原发性高胆固醇血症患者中评估依折麦布（EZ）+阿托伐他汀（AS）较AS或EZ单药低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的降幅。EZ+AS较AS或EZ，均显著降低LDL-C、甘油三酯、总胆固醇（ $P<0.01$ ）；EZ 10mg+AS 20mg与AS 80mg LDL-C降幅相似（-54% vs -51%）。结论：EZ+AS联合治疗显著改善血脂指标。
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 3_美国RCT_对比高剂量他汀LDLC降幅.pdf
试验类型4	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合 vs 阿托伐他汀单药
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在200例中国急性冠脉综合征患者中评估依折麦布（EZ）10mg+阿托伐他汀（AS）10mg或AS 40mg的疗效。EZ+AS显著改善总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酸激酶、谷氨酸丙酮酸转氨酶、基质金属蛋白酶-9、高敏C反应蛋白（ $P<0.05$ ）；显著降低主要心血管不良事件（MACE）发生率（6.59% vs 11.96%， $P<0.05$ ）。结论：EZ+AS联合治疗显著降低MACE。
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 4_中国4期_对比他汀对MACE影响.pdf
试验类型5	单个样本量足够的RCT
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合 VS 阿托伐他汀单药
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在246例经皮冠脉介入治疗患者中评估依折麦布（EZ）+阿托伐他汀（AS）联合和AS治疗动脉粥样硬化斑块体积百分比（PAV）的绝对变化。EZ+AS较AS：PAV显著降低（-1.4% vs -0.3%； $P=0.001$ ）；冠脉斑块消退患者比例更高（78% vs 58%； $p=0.004$ ）；低密度脂蛋白胆固醇达标率更高（72% vs 47%； $P=0.001$ ）。结论：EZ+AS较AS冠脉斑块消退更显著。
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 5_日本RCT_对比他汀动脉斑块变化.pdf
试验类型6	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布+阿托伐他汀联合vs阿托伐他汀单药强化治疗
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在置入药物洗脱支架患者中评估依折麦布（EZ）10mg+阿托伐他汀（AS）20mg或AS 40—80mg治疗的3年复合终点（心血管死亡、心肌梗死、冠脉血运重建、心衰住院和非致命卒中）。EZ+AS显著降低复合终点发生率（12.9% vs 15.1%； $P<0.001$ ）；显著减少需药物治疗的新发糖尿病（7.0% vs 8.8%； $P=0.002$ ）。结论：EZ+AS联合较AS强化治疗降低主要心血管不良事件。
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 6_韩国RWS_对比高剂量他汀CVD事件.pdf
试验类型7	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布/他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+他汀双片联合
试验阶段	上市后

对主要临床结局指标改善情况	在311242例极高心血管风险患者中评估依折麦布（EZ）+他汀联合治疗中固定复方制剂（FDC）和双片联合（SPC）的趋势及其对低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的疗效。EZ+他汀联合治疗中FDC占多数（>90%）；相对SPC，FDC的LDL-C降幅更显著（-28.4% vs -18.4%；P<0.001）达标率更高（31.5% vs 21.0%）。结论：相比SPC，FDC显著降低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文件）	↓ 下载文件 7_德国RWS_对比双片联合LDLC降幅.pdf
试验类型8	真实世界数据
试验对照药品	依折麦布/他汀固定复方制剂 vs 依折麦布+他汀双片联合
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	在他汀联合依折麦布治疗患者中评估固定复方制剂（FDC）及双片联合（SPC）的依从性。相比SPC，FDC显著提高依从性（高依从性: 68.2% vs 35.5%，低依从性: 2.7% vs 12.7%；P>0.05）并减少终止治疗的风险（RR: 0.72[0.69, 0.76]）；高依从性较低依从性患者的心血管风险降低55%（20%, 75%）。结论：FDC较SPC提高治疗依从性。
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文件）	↓ 下载文件 8_意大利RWS_对比双片联合依从性改善.pdf
试验类型9	其他
试验对照药品	建模研究，模拟不同情景的临床结局（包括：固定复方制剂 vs 双片联合）
试验阶段	上市后
对主要临床结局指标改善情况	构建模型评估他汀+依折麦布固定复方制剂（FDC）及双片联合（SPC）对5年主要心血管不良事件（MACE）的影响。模拟情境为1）维持原治疗2）应用2019年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会指南选择SPC或3）FDC。在中国，SPC和FDC相比维持原治疗均降低MACE风险（5.0% vs 5.9%）；FDC较SPC减少399196例MACE。结论：FDC较SPC降低人群水平MACE。
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文件）	↓ 下载文件 9_中国模型研究_对比双片联合MACE.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《中国血脂管理指南（2023年）》推荐中等强度他汀类药物作为降脂达标的起始治疗(I, A)。中等强度他汀类药物治疗LDL-C不能达标者，联合胆固醇吸收抑制剂治疗(I, A)。降脂药物联合应用是血脂异常干预策略的基本趋势。他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂联合应用，分别影响胆固醇的合成和吸收，可产生良好协同作用。依折麦布与中高强度他汀类药物联用LDL-C降幅可>50%，且不增加他汀类药物的不良反应。
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文件）	↓ 下载文件 1_中国血脂管理指南_2023年.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况2	《降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识》推荐极高危、超高危动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）患者起始使用中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂或其单片复方制剂（SPC）。考虑到SPC较自由联合治疗的临床优势，优先推荐使用SPC。糖尿病、高血压、慢性肾脏病、脑卒中、10岁以上儿童及青少年家族性高胆固醇血症以及≥75岁老年ASCVD患者可选择中等强度他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂SPC治疗
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文件）	↓ 下载文件 3_降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识.pdf

临床指南/诊疗规范推荐情况3	<p>《单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识》推荐他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂固定复方制剂可以成为依据ASCVD危险分层确立ASCVD超高危风险患者LDL-C达标管理的主要手段。其应用不仅可以使LDL-C降低达50%~60%，获得高强度降脂达标，可显著降低ASCVD事件风险。此外，共识提出FDC治疗可提高患者服药依从性和连续性；FDC广覆盖后将减轻全社会长期的医疗经济负担。</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>↓ 下载文件 4_单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识.pdf</p>
临床指南/诊疗规范推荐情况4	<p>《2019欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会血脂异常管理指南》推荐在接受最大耐受剂量他汀类药物不能实现LDL-C达标的患者中联合使用依折麦布（I，B）。特殊患者【如，糖尿病合并血脂异常，极高危急性冠脉综合征，实体器官移植，外周动脉疾病】使用最大耐受剂量他汀类药物仍未达到LDL-C目标，亦建议联合使用依折麦布。非透析依赖3-5期慢性肾病患者则推荐使用他汀类药物或他汀类药物/依折麦布联合用药。</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>↓ 下载文件 5_2019ESC_EAS血脂异常管理指南.pdf</p>
临床指南/诊疗规范推荐情况5	<p>《意大利高血压学会共识（2022年）》推荐将高强度他汀/依折麦布的固定复方制剂（FDC）作为有药物治疗指征患者的早期首选治疗。对于高血压合并高胆固醇血症患者，以及具有高或极高ASCVD风险的患者，应采取生活方式干预，并以高强度他汀为基础进行降脂联合治疗；应首选高强度他汀类药物及依折麦布联合治疗（最好是FDC）以快速达到推荐的LDL-C目标值，并将LDL-C水平降低至少50%。</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>↓ 下载文件 7_意大利_优选固定剂量复方制剂治疗高血压患者高胆固醇血症共识_2022年.pdf</p>
临床指南/诊疗规范推荐情况1	<p>《中国血脂管理指南（2023年）》推荐中等强度他汀类药物作为降脂达标的起始治疗（I，A）。中等强度他汀类药物治疗LDL-C不能达标者，联合胆固醇吸收抑制剂治疗（I，A）。降脂药物联合应用是血脂异常干预策略的基本趋势。他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂联合应用，分别影响胆固醇的合成和吸收，可产生良好协同作用。依折麦布与中高强度他汀类药物联用LDL-C降幅可>50%，且不增加他汀类药物的不良反应。</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>↓ 下载文件 1_中国血脂管理指南_2023年.pdf</p>
临床指南/诊疗规范推荐情况2	<p>《降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识》推荐极高危、超高危动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）患者起始使用中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂或其单片复方制剂（SPC）。考虑到SPC较自由联合治疗的临床优势，优先推荐使用SPC。糖尿病、高血压、慢性肾脏病、脑卒中、10岁以上儿童及青少年家族性高胆固醇血症以及≥75岁老年ASCVD患者可选择中等强度他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂SPC治疗</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>↓ 下载文件 3_降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识.pdf</p>
临床指南/诊疗规范推荐情况3	<p>《单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识》推荐他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂固定复方制剂可以成为依据ASCVD危险分层确立ASCVD超高危风险患者LDL-C达标管理的主要手段。其应用不仅可以使LDL-C降低达50%~60%，获得高强度降脂达标，可显著降低ASCVD事件风险。此外，共识提出FDC治疗可提高患者服药依从性和连续性；FDC广覆盖后将减轻全社会长期的医疗经济负担。</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>↓ 下载文件 4_单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识.pdf</p>

件)	
临床指南/诊疗规范推荐情况4	《2019欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会血脂异常管理指南》推荐在接受最大耐受剂量他汀类药物不能实现LDL-C达标的患者中联合使用依折麦布 (I, B)。特殊患者【如, 糖尿病合并血脂异常, 极高危急性冠脉综合征, 实体器官移植, 外周动脉疾病】使用最大耐受剂量他汀类药物仍未达到LDL-C目标, 亦建议联合使用依折麦布。非透析依赖3-5期慢性肾病患者则推荐使用他汀类药物或其他汀类药物/依折麦布联合用药。
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)	↓ 下载文件 5_2019ESC_EAS血脂异常管理指南.pdf
临床指南/诊疗规范推荐情况5	《意大利高血压学会共识(2022年)》推荐将高强度他汀/依折麦布的固定复方制剂(FDC)作为有药物治疗指征患者的早期首选治疗。对于高血压合并高胆固醇血症患者, 以及具有高或极高ASCVD风险的患者, 应采取生活方式干预, 并以高强度他汀为基础进行降脂联合治疗; 应首选高强度他汀类药物及依折麦布联合治疗(最好是FDC)以快速达到推荐的LDL-C目标值, 并将LDL-C水平降低至少50%。
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)	↓ 下载文件 7_意大利_优选固定剂量复方制剂治疗高血压患者高胆固醇血症共识_2022年.pdf

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	依折麦布片(EZ)和阿托伐他汀钙片(AS)单药在国内外已上市多年, 单药或联合治疗适应症人群的有效性安全性明确。EZ+AS复方制剂(FDC)(规格: EZ/AS 10/10与10/20 mg)在中国被批准治疗高胆固醇血症及纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)(10/10—10/80 mg/天), 用法用量与欧美及日本一致, 没有基于种族的剂量调整。国外临床药理学研究提示FDC与联合给药生物等效且临床等效, 无临床药物相互作用。国外临床试验证实, 相对于EZ或AS单药, 联合治疗更有效地降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); AS治疗中添加EZ进一步降低LDL-C达21—23%。相比AS单药, 联合治疗未增加肌肉毒性或肌酸激酶升高的风险。在HoFH患者中联合治疗相对AS单药显著降低LDL-C达19.33%。中国药代动力学研究提示, FDC给药后中国人群与国外同类研究中EZ及AS的暴露量相似, 种族敏感性较小。中国3期临床试验证实FDC(10/10或10/20)相对于AS(20或40)单药显著改善LDL-C水平。安全性结果表明本品耐受性良好, FDC和AS的不良事件特征大体相当, 未发现新的安全性问题。
《技术审评报告》原文(可节选)	↓ 下载文件 《技术审评报告》有效性评价.pdf
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	依折麦布片(EZ)和阿托伐他汀钙片(AS)单药在国内外已上市多年, 单药或联合治疗适应症人群的有效性安全性明确。EZ+AS复方制剂(FDC)(规格: EZ/AS 10/10与10/20 mg)在中国被批准治疗高胆固醇血症及纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)(10/10—10/80 mg/天), 用法用量与欧美及日本一致, 没有基于种族的剂量调整。国外临床药理学研究提示FDC与联合给药生物等效且临床等效, 无临床药物相互作用。国外临床试验证实, 相对于EZ或AS单药, 联合治疗更有效地降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); AS治疗中添加EZ进一步降低LDL-C达21—23%。相比AS单药, 联合治疗未增加肌肉毒性或肌酸激酶升高的风险。在HoFH患者中联合治疗相对AS单药显著降低LDL-C达19.33%。中国药代动力学研究提示, FDC给药后中国人群与国外同类研究中EZ及AS的暴露量相似, 种族敏感性较小。中国3期临床试验证实FDC(10/10或10/20)相对于AS(20或40)单药显著改善LDL-C水平。安全性结果表明本品耐受性良好, FDC和AS的不良事件特征大体相当, 未发现新的安全性问题。
《技术审评报告》原文(可节选)	↓ 下载文件 《技术审评报告》有效性评价.pdf

三、安全性信息

药品说明书刊载的安全性信息	<p>【不良反应】在涵盖逾 2400 例患者的 7 项临床试验中评价了本品(或者依折麦布与阿托伐他汀联合给药, 相当于本品)的安全性。本品一般耐受性良好。接受本品治疗的患者报告了以下常见(>1/100, <1/10)相关不良事件包括: 腹泻、肌痛、高钾血症。【禁忌】1) 本品禁用于对依折麦布、阿托伐他汀或任一其非活性成分过敏的患者。2) 有活动性肝病或血清转氨酶不明原因持续升高者(超过正常值上限(ULN)3倍)。3) 孕妇和哺乳期女性, 以及未采取适当避孕措施的育龄女性禁用本品。4) 本品禁用于接受丙型肝炎抗病毒药物格卡瑞韦/哌仑他韦治疗的患者。【注意事项】包括: 肌病/横纹肌溶解症, 重症肌无力/眼肌无力, 肝酶, 内分泌功能, 肝功能损害, 贝特类药物, 环孢素, 夫西地酸, 抗凝剂, 近期卒中或TIA患者用药, 间质性肺炎, 糖尿病, 辅料, 中枢神经系统毒性, 对驾驶和操作机械能力的影响等。</p> <p>【药物相互作用】在依折麦布与阿托伐他汀合并给药时, 未观察到临床上显著的药代动力学相互作用。请查阅所有合并</p>
---------------	--

	使用药物的处方信息，以获得有关其与阿托伐他汀的潜在相互作用和/或造成酶或转运蛋白改变的可能性及可能的剂量和方案调整的更多信息。
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	五年内（自2019年4月30日至2024年4月30日），全球监管机构或生产商尚未出于安全性原因对Atozet采取任何措施，尚无因安全性原因吊销或撤销注册的记录。自2013年5月3日（依折麦布阿托伐他汀全球首次上市）至2024年4月30日，依折麦布阿托伐他汀全球累积销售量为7,221,548,487片，估算出全球累积暴露量为19,771,522患者治疗年*；依折麦布阿托伐他汀全球累积不良事件发生例次为6,936例次（0.035%**，6,939/19,771,522），其中严重不良事件1,420例次（0.007%**，1,420/19,771,522）、非严重不良事件5,516例次（0.028%**，5,516/19,771,522）。*估算方法：销售的总剂量单位除以365.25等于患者治疗年。由于大多数患者不会持续一整年进行治疗，因此实际患者数量可能更高。；**估算方法：发生例次 / 估算患者治疗年
相关报导文献	-

四、创新性信息

创新程度	双重机制、协同降脂：本品结合他汀抑制胆固醇在肝脏合成作用、以及依折麦布抑制胆固醇的肠道吸收作用，达到更强的降脂效果，起始治疗患者可降低LDL-C水平达54%。欧加隆也是依折麦布的原研产品“益适纯®”进口企业，在国内有药物方法专利生效中。
创新性证明文件	-
应用创新	通过将阿托伐他汀和依折麦布结合为复方制剂，减少患者每日的用药负担，每年减少300+片用药。另外，通过赋型剂的配比和双层旋转压片技术，保障两个成分的稳定性。RCT临床试验证实，服用本品和服用两个单方原研产品相比，能达到同等强度的降脂效果。
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	复方制剂可帮助解决临床血脂管理中，达标率低、联用率低、依从性低的实际问题。人群血清胆固醇水平的升高预计可导致2010~2030年我国心血管事件增加约920万例，折合每年~46万例。相比他汀+依折麦布双片联合治疗，复方制剂在中国人群中预计五年间累计额外减少~40万例MACE（主要心血管事件）发生，折合每年额外减少~8万例。
符合“保基本”原则描述	两个单方成分都已纳入医保目录多年，临床应用广。本品可替代双片联合用药，对医保基金影响可控。复方制剂提升依从性，降低MACE发生，减少大额医疗费用支出。以MACE事件平均2~3万元治疗费用计算，复方制剂的使用可累计节约80~120亿元医疗开支。
弥补目录短板描述	高血糖、高血压领域，均有复方制剂纳入医保目录。仅有高血脂领域，尚无复方制剂纳入医保目录。
临床管理难度描述	产品治疗人群明确，无滥用风险。口服产品、一日一片，便于医院药物管理和患者使用。