

瑞舒伐他汀依折麦布片（I）

赛诺菲（北京）制药有限公司

2024年7月

【中国大陆首次上市时间】 2023年12月

【大陆同通用名药品上市情况】 无

【是否为OTC药品】 否

【全球首个上市国家及时间】 挪威，2019年11月15日

瑞舒伐他汀依折麦布优选降脂组合，创新工艺，更好的疗效和安全获益，一片可达LDL-C降幅目标，相比自由联合进一步显著降低心血管事件风险

降脂领域亟需口服复方制剂

- 他汀单药LDL-C降脂疗效不足，指南推荐优选他汀联合胆固醇吸收抑制剂
- 目录内尚无降脂复方药物，他汀联合胆固醇吸收抑制剂使用率仅2.7%
- 中国患者服药负担重，平均服药片数高达4.1片，依从性差

在确诊ASCVD人群中，以他汀为主的降脂治疗后LDL-C达标率：

44.8%

目录内口服复方制剂

0个 降脂药 vs.

16个 降糖药； 22个 抗高血压药

基本信息

【通用名称】瑞舒伐他汀依折麦布片 (I)

【注册规格】本品为复方制剂，每片含瑞舒伐他汀钙10mg（按瑞舒伐他汀计）与依折麦布10mg

【适应症】

- **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（**第一批罕见病目录**）

【用法用量】口服，每次一片，每日一次口服。

优选组合，创新工艺

- 采用双层压片工艺，确保片层独立互不干扰，提高药物稳定性。瑞舒伐他汀层采用非碱性赋形剂，减少胃黏膜损伤风险；依折麦布层基本不含纤维素，提高依折麦布溶出和药效

强效降脂，疗效更优

- 相比目录内自由联合，显著提高LDL-C达标率
- 相比目录外同类复方，可进一步显著降低LDL-C

更低事件，更多获益

- 与自由联合相比，瑞舒伐他汀依折麦布片可显著降低MACE风险42%

参照药建议：瑞舒伐他汀钙片10mg与依折麦布10mg 自由联合用药，与本品成分相同，治疗人群相同且均已纳入医保目录

降脂领域亟需口服复方制剂提高达标率，填补目录空白

我国血脂异常患者降脂治疗现状¹⁻⁵:



目录内有 **0** 个降脂药物复方，
相比之下目录内有 **16** 个口服复方降糖药和 **22** 个抗高血压复方制剂



他汀单药治疗比例 > 90%，但单药LDL-C降幅**不足50%**



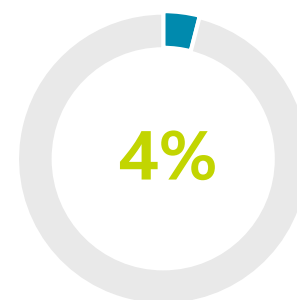
他汀联合胆固醇吸收抑制剂比例极低**仅2.7%**



心血管患者服药负担重，患者每天服药药片数目高达**4.1**片，服用片数越高，依从性越低

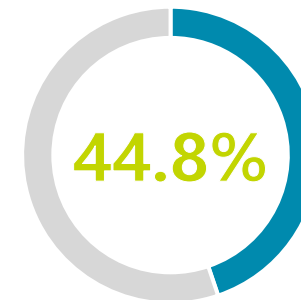
当前治疗策略无法满足临床血脂管理需求，达标率低^{6,7}

≥35岁人群血脂异常整体达标率：



注：整体达标率计算人群包括治疗和未治疗患者

在确诊ASCVD人群中，以他汀为主的降脂治疗后LDL-C达标率：



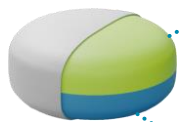
注：LDL-C目标值 < 1.8mmol/L

LDL-C：低密度脂蛋白；ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病

瑞舒伐他汀依折麦布片 (I)

采用创新双层工艺, 优化药物溶出以提高药效, 减少胃黏膜损伤风险

双层压片创新技术, 片层独立, 各自优化, 互不干扰, 成分稳定



瑞舒伐他汀层

采用非碱性赋形剂配方

原研瑞舒伐他汀 (Crestor®) 添加了碱性赋形剂, 用于保障瑞舒伐他汀稳定性¹

依折麦布层

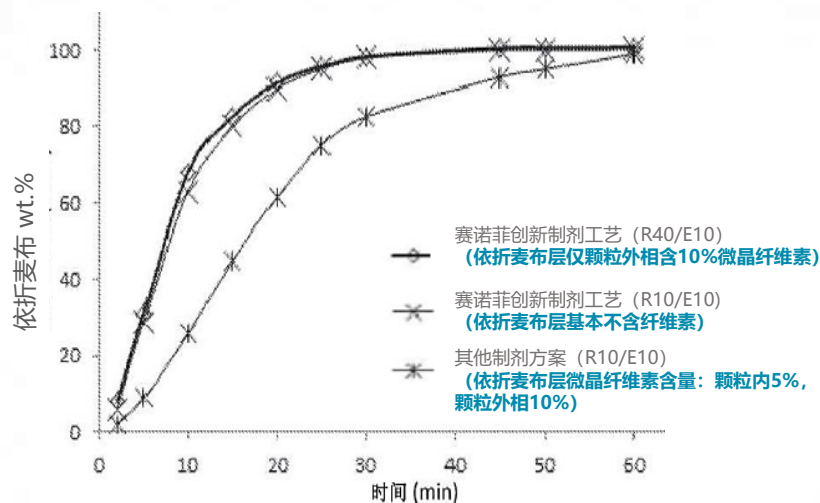
基本不含纤维素

- 不影响依折麦布溶出
- 减少胃粘膜损伤风险
- 同样可以保障瑞舒伐他汀的稳定性

- 优化药物溶出模式: 依折麦布达峰时间更快
- 暴露量增加, 可能带来疗效获益

体外研究²:

旨立达®*依折麦布层基本不含纤维素, 低助流剂, 使得**依折麦布溶出速度更快**



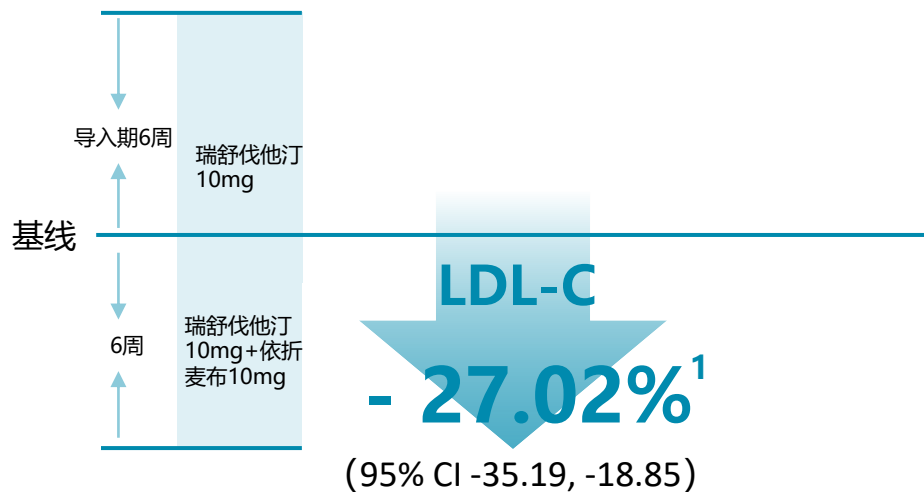
体内研究³:

一项在健康中国受试者空腹状态下开展的 I 期 BEQ 研究。旨立达® 中总的依折麦布相比益适纯®, 其 C_{max} 和 AUC_{0-t} 更大, 达峰时间也更快, **暴露量增加**

		旨立达®	可定®+益适纯®自由联合
总依折麦布暴露	峰浓度 (C _{max})	70.5 ng/ml	60.2 ng/ml
	达峰时 (T _{max})	0.75h	1.0h
	AUC _{0-t}	664 ng·h/ml	648 ng·h/ml
游离依折麦布暴露	峰浓度 (C _{max})	4.14 ng/ml	3.80 ng/ml
	达峰时 (T _{max})	1.5h	2.0h
	AUC _{0-t}	89.7 ng·h/ml	89.7 ng·h/ml

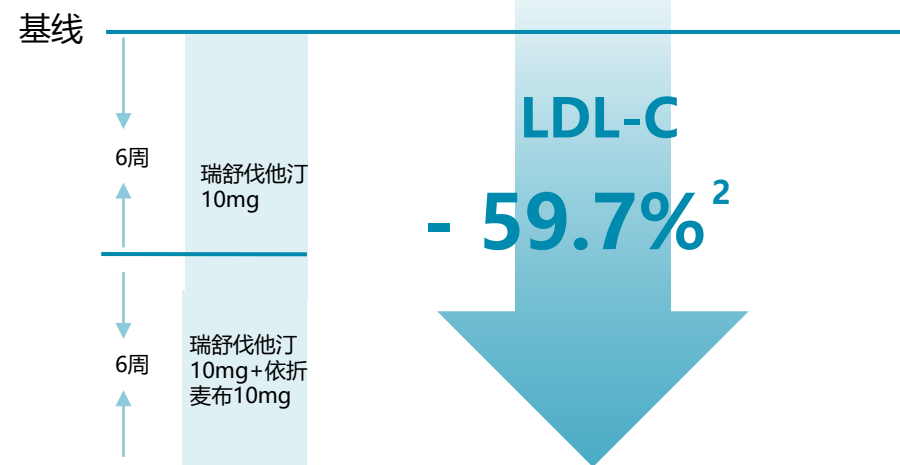
瑞舒伐他汀依折麦布联合强效降脂，可降低LDL-C水平59.7%

旨立达® 治疗6周后较瑞舒伐他汀10mg基线¹



- 一项全球多中心随机双盲双模拟活性药物对照Ⅲ期研究，纳入208例高危患者随机接受R10/E10或R20治疗，旨在评估新型瑞舒伐他汀/依折麦布FDC在原发性高胆固醇血症人群中的疗效与安全性。主要终点：治疗6周后较基线LDL-C%。

与无降脂使用的基线水平相比 瑞舒伐他汀依折麦布联显著降低LDL-C水平²



- 一项为期12周开放标签随机对照多中心研究，纳入833例患者，经6周饮食导入期、随机分组接受他汀单药治疗6周、后续接受相同他汀并联合依折麦布10mg治疗6周。主要终点为12周时LDL-C较基线改变。

*研究根据2016年ESC血脂异常指南高危患者定义分型；#根据2016年ESC血脂异常指南高危患者LDL-C达标定义为治疗后 < 2.6mmol/L,或较基线降幅不低于50%(基线2.6-5mmol/L)

^研究总体分为高危组与极高危组,高危组接受10mg瑞舒伐他汀治疗,极高危组接受20mg瑞舒伐他汀治疗,本内容仅展示了高危组情况。

1. Catapano AL, et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022;27:10742484221138284.

2. Ballantyne CM, et al.. Atherosclerosis. 2014;232(1):86-93.

相比目录内自由联合 瑞舒伐他汀依折麦布片能进一步提高LDL-C达标率，显著降低42%MACE

更优依从，更高降幅，更高达标率

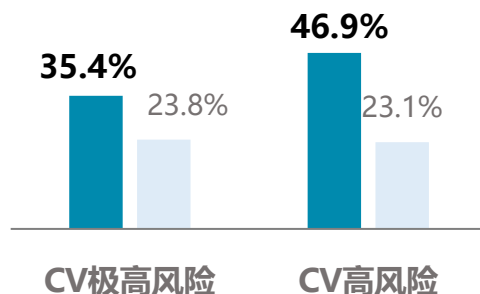
依从性*较自由联合显著提高¹

依从患者LDL-C进一步降低¹

显著提高LDL-C达标率²



随访第一年
达到LDL-C目标值的患者比例

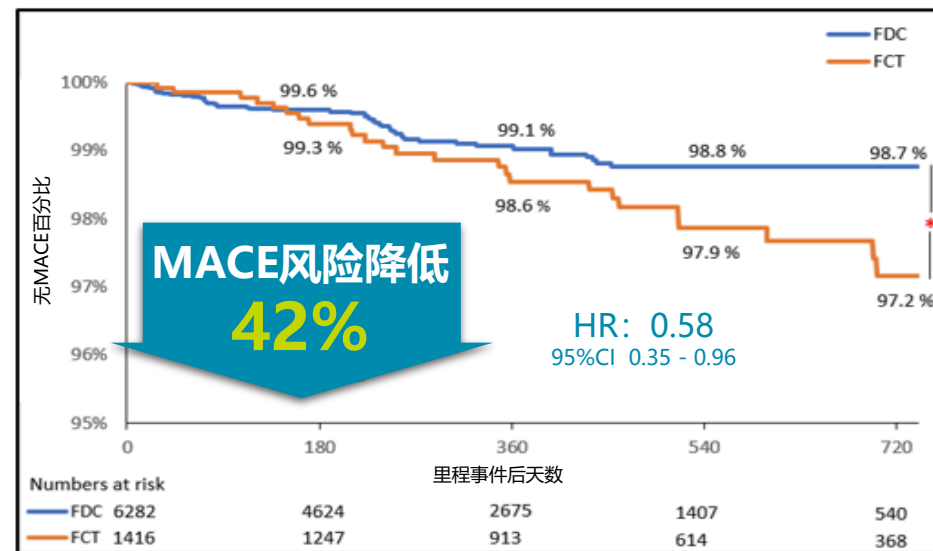


■ 瑞舒伐他汀依折麦布复方制剂
■ 瑞舒伐他汀+依折麦布自由联合

*研究使用治疗覆盖天数比例(PDC)来衡量患者对治疗的依从性，PDC≥80% 被认为具有依从性

显著降低MACE风险42%^{1**}

未发生MACE的患者百分比



**此终点为对比FDC与FCT起始治疗与主要心血管不良事件 (MACE) 之间关联的探索性分析

- 在法国和比利时进行的一项回顾性人群队列分析，从THINO电子数据库中纳入2017年1月1日至2022年11月30日的接受瑞舒伐他汀依折麦布10mg/10mg单片复方制剂 (FDC) 或自由联合用药 (FCT) 成年患者8333例，旨在 (1) 比较两种方案的用药持续性/依从性； (2) 评估用药持续性/依从性与LDL降低的相关性； (3) 评估用药持续性/依从性与主要不良心血管事件 (MACE) 的相关性。

LDL-C: 低密度脂蛋白; FDC: 单片复方制剂; FCT: 自由联合治疗; MACE: 主要心血管不良事件, 包含心肌梗死, 卒中, 因不稳定型心绞痛而住院, 心血管死亡

相比目录外同类产品，优选组合，降脂效果更佳

- **优选他汀：**瑞舒伐他汀是更强效、更优肌肉和肝脏安全性、唯一有延缓斑块进展适应症的他汀¹⁻³；
- **较目录外同类品种，可额外降低LDL-C水平**

瑞舒伐他汀10mg联合依折麦布10mg较阿托伐他汀20mg联合依折麦布10mg进一步降低LDL-C 5.7%⁴

瑞舒伐他汀10mg联合依折麦布10mg在LDL-C疗效上显著优于阿托伐他汀20mg联合依折麦布10mg，

LDL-C进一步降低5.7% (95%CI 0.39%-10.01%)



一项网状meta分析，查询PubMed, Embase, Cochrane Library, 和Clinical Trials.gov website中他汀联合依折麦布临床研究，纳入17项研究来评估分析不同他汀联合依折麦布的疗效和安全性，联合治疗包括单片复方制剂或者自由联合

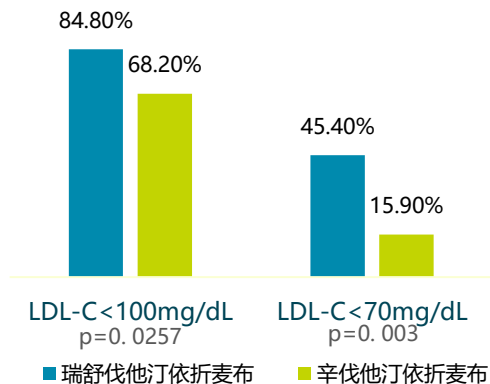
瑞舒伐他汀10mg依折麦布10mg固定复方制剂较辛伐他汀20mg依折麦布10mg固定复方制剂进一步降低LDL-C 13%⁵

瑞舒伐他汀10mg联合依折麦布10mg在LDL-C疗效上显著优于辛伐他汀20mg联合依折麦布10mg，

LDL-C进一步降低13% (p=0.0005)



LDL-C达标率显著更高



一项头对头临床研究分析在常规剂量组合的固定复方制剂瑞舒伐他汀依折麦布FDC (R/E10mg/10mg) 与辛伐他汀依折麦布FDC的疗效与耐受性

多项指南共识推荐： 单药不达标建议联合降脂，优先推荐降脂复方制剂，创新工艺得到认可

降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识 (2024年)¹

- **双层压缩片剂制剂工艺**可以实现两种活性成分有效隔离、减少两种药物相互干扰；此外，瑞舒伐他汀依折麦布片中瑞舒伐他汀层因不含碱性赋形剂，可减少胃黏膜损伤风险，而依折麦布层严格控制辅料成分及含量，确保依折麦布稳定溶出
- 中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂：考虑到复方制剂的优势**优先推荐他汀类药物/依折麦布单片复方制剂**
- **其中瑞舒伐他汀/依折麦布复方制剂降幅达57.5%**

中国血脂管理指南 (2023)²

- 中等强度的他汀类药物是中国人降脂治疗的首选策略 (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)；

中国血脂管理指南 (基层版2024)³

- 降脂药物联合应用是当前血脂异常干预策略的趋势,主要目的是提高血脂达标率,进一步降低ASCVD风险,减少药物的不良反应。也可使用**他汀类药物和(或)胆固醇吸收抑制剂固定复方制剂**进一步提高依从性。

中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南 (2024)⁴

- 中等强度他汀/胆固醇吸收抑制剂固定剂量复方制剂**机制协同**，可**避免高强度他汀不良反应**，减少患者“药片负担”
- 对于使用中等强度他汀类药物不达标或预期不达标者，可考虑使用**他汀/依折麦布固定剂量复方制** (IIa, B)

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 (2023)⁵

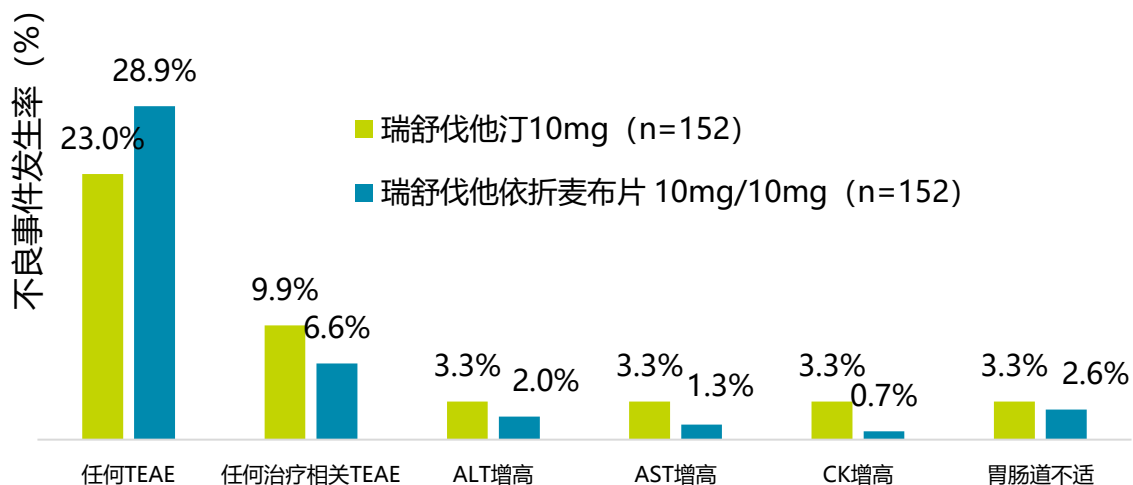
- FDC 治疗可**提高患者服药依从性和连续性**；能**提高患者生活质量，缓解患者对服用多种药物的心理负担**。
- FDC 广覆盖后将带来对 ASCVD 多重风险因素更加全面的管理和心血管预后的进一步改善，可以减轻全社会长期的医疗经济负担
- **他汀类药物联合特异性肠道胆固醇吸收抑制剂FDC** 可以成为ASCVD 超高危风险患者LDL-C 达标管理的**主要手段**

FDC: 复方制剂 ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病 LDL-C: 低密度脂蛋白

瑞舒伐他汀依折麦布片具有良好的安全性和耐受性

与10mg瑞舒伐他汀不良反应发生率相当¹

中国III期研究纳入瑞舒伐他汀稳定日剂量10 mg或其他等效他汀类药物治疗4周血脂控制不佳的原发性高胆固醇血症患者 (LDL-C >100 mg/dL或者 > 2.6mmol/L) 512例, 随机接受R10 (n=152) 或E10/R10FDC (n=153) 治疗8周, 旨在分析瑞舒伐他汀/依折麦布FDC在他汀类单药治疗后血脂控制不佳患者中的疗效和安全性¹



*对照组有1例药物治疗相关的胃肠道不适, 旨立达组记录的胃肠道不适均与药物治疗本身无关
TEAE: 治疗期间出现的不良事件; ALT=谷丙转氨酶; AST=谷草转氨酶; CK=肌酸激酶

与自由联合均安全可耐受, 发生严重不良事件人数更少²

一项I期、随机、开放标签、两项治疗、两周期、两序列、交叉研究, 评估健康中国受试者使用瑞舒伐他汀译者麦布复方制剂与相应单药自由联合的生物等效性。目的在于比较FDC与单药联合服用在药代动力学参数和安全性上的差异²。

不良事件特征概述: 用药期间不良事件-安全性人群

n(%)	旨立达® (N=66)	益适纯®10mg+可定®10mg联合用药 (N=67)
发生任何TEAE的受试者	9(13.6)	6(9.0)
发生重度TEAE的受试者	0	1(1.5)
发生任何用药期间SAE的受试者	0	0
发生任何永久终止治疗的TEAE的受试者	0	1(1.5)
发生导致终止研究的TEAE的受试者	0	1(1.5)
发生任何特别关注的TEAD (AESI) 的受试者	0	0

TEAE: 用药期间不良事件, SAE: 严重不良事件; AESI: 特别关注的不良事件

注: 使用NCI-CTCAE分级标准时, 任何重度TEAE均与仍和3级TEAE对应

N=每组接受的受试者例数, n(%)=各类别中至少1起TEAE的受试者例数和百分比 (%)

注: 如果不良事件发生在从研究药物 (IMP) 首次给药 (含) 至每个用药周期后最长5天 (含), 则该不良事件被视为用药期间不良事件

1. Su Q, et al. Adv Ther. 2023 Sep 28

2. Yujing Di et al. Adv Ther. 2023 May;40(5):2205-2216.

瑞舒伐他汀依折麦布片助力降低心血管事件发生风险，填补目录短板

我国血脂异常患者疾病负担重，降脂治疗达标率低

- 心脑血管疾病是重大公卫问题，占居民疾病死亡构成的40%以上；血脂异常是心血管疾病发病和死亡的主要危险因素之一
- 我国血脂异常患者发病率高，但是治疗率低，达标率低，用药依从性低。本品有助于提高患者血脂达标，降低心血管事件发生风险。

指南首选推荐联合治疗，符合医保基本需求

- 他汀是降脂治疗的基石，但中等强度他汀单药治疗难以实现>50%降幅目标，因此指南将“他汀联合依折麦布”作为首要推荐
- 本品有助于满足临床对口服降脂药物复方用药需求，助力“三高共管”

填补目录空白，节约医保基金

- 目录内无口服降脂药物复方，本品可填补空白
- 本品可以替代他汀和依折麦布的用药，尤其是替代集采剩余市场的高价原研药，具有经济性
- 真实世界研究及共识证明，相比自由联合，本品可提高LDL-C达标率，降低长期MACE事件发生率，节约治疗MACE事件所带来的医疗花费

用法用量明确，易于管理

- 适合中国患者的强效降脂方案，临床使用条件明确，不易滥用
- 口服给药、一天一片，可在一天中的任意时间给药，可空腹或进食时候服用，有助于提高患者依从性，便于临床管理
- 较常规药片体积更小，易于患者（尤其是卒中患者）吞服



LDL-C：低密度脂蛋白；MACE：主要心血管不良事件，包含心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛而住院、心血管死亡