



二十碳五烯酸乙酯软胶囊(立瑞欣[®]) 申报材料

晖致医药

2024年7月

目录

CATALOGUE

基本信息

1

安全性：二十碳五烯酸乙酯安全优势明显，可在特殊人群中使用

2

有效性：二十碳五烯酸乙酯可显著降低TG水平33%，ASCVD风险25%

3

创新性：多机制心血管获益突破，特殊人群应用范围广

4

公平性：保障高TG患者的基本医疗需求

5

二十碳五烯酸乙酯软胶囊-基本信息(1/2)

药物基本信息

药品通用名：二十碳五烯酸乙酯软胶囊



注册规格
1.0g/粒



大陆首次上市
2023年1月



是否为OTC
不为



全球首次上市
2012年美国

用法用量：

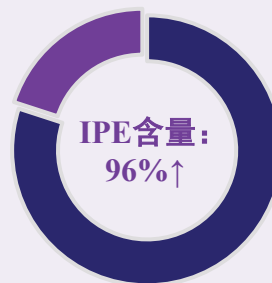
4g/日，与食物同服，一次2粒，一日2次

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($\geq 500\text{mg/dL}$)成年患者的甘油三酯(TG)水平。

有效成分

本品为半合成单一成分药物



目前大陆地区同通用名药品上市情况

申报产品：立瑞欣（四川国为）
同通用名：唯思沛（Amarin, 亿腾）



参照药品建议及比较：无参照

- IPE为有充分降低ASCVD风险证据的降TG药物，目录内无同类药物。
 - IPE除独特的降TG机制外，还具有抗炎、抗氧化、抗栓、逆转斑块等多重心血管获益机制。
 - 根据英国NICE：目前对于使用他汀控制LDL-C良好但TG升高的患者无减少心血管事件风险的治疗选择。
 - 贝特类未被证明降低ASCVD风险；烟酸被多数指南不推荐使用。
- IPE可在慢性肾病患者中安全使用，在妊娠患者中相对安全地使用。
 - 贝特类在严重肾功能受损患者中禁用，烟酸类在妊娠期患者中禁用。
- 国内外注册研究对照药物均为安慰剂。
- 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。

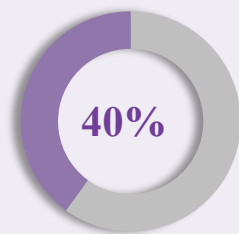
二十碳五烯酸乙酯软胶囊-基本信息(2/2)

疾病基本情况

ASCVD危害

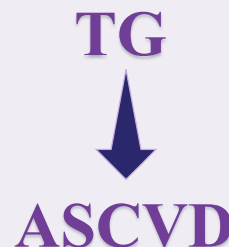
ASCVD

以动脉粥样硬化性心血管疾病为主的心血管疾病在我国城乡居民死因构成中占比40%以上



TG升高危害

- 大量流行病学研究表明，甘油三酯（TG）升高与ASCVD风险增加密切相关，TG被视为ASCVD的重要危险因素。
- TG升高不仅与心肌梗死（MI）和卒中的发生率升高相关，还与全因死亡率的增加有关。



患病率与患病人数

- 中国成人高甘油三酯血症HTG（TG>200mg/dL）患病率：18.4%。
- 中国成人重度HTG（TG≥500mg/dL）：尚缺乏有效数据，根据美国20岁以上患病率（1.1%）估算，患者人数约为1200万。

1.1%



重度HTG（TG≥500 mg/dL）患者

项目	粗发病率 (每千人每年)	相较正常TG水平 HR[CI]
ASCVD	16.2例	2.30 [1.02-5.18]
全因死亡	18.9例	3.08 [1.46-6.50]

未满足的治疗需求

- 目前降血脂药品主要包含降低胆固醇与降低甘油三酯类药物，其中，IPE为新型降低甘油三酯类药物。
- 高TG为他汀治疗后心血管剩余风险的重要组成部分，对于使用他汀控制LDL-C良好但TG升高患者，目前无减少心血管事件风险的治疗选择。
- 肝肾功能不全患者无可使用的降低甘油三酯类药物。

IPE作为同时降低甘油三酯与心血管风险的药物，安全性良好，肝肾功能不全患者可使用，可弥补市场上药品未满足的治疗需求。

安全性：二十碳五烯酸乙酯(IPE)安全优势明显，可在特殊人群中使用

长期、短期研究均显示IPE整体安全性较好，不良反应与安慰剂类似

- **MARINE**：12周治疗期内发生率>3%的治疗中出现不良反应事件（TEAE）与安慰剂相似，大多数TEAE为轻中度，且与研究药物无关；常见TEAE为胃肠道疾病（即腹泻、恶心和嗝气），发生率低于安慰剂组。
- **ANCHOR**：治疗12周的TEAE发生率与安慰剂相似，最常见TEAEs为胃肠道疾病，在安慰剂组的发生率更高；未发现与研究药物相关严重不良事件。
- **REDUCE-IT**：中位随访4.9年，试验期间总体不良事件发生率及因严重不良事件导致停药的发生率与安慰剂组无显著差异。

可与他汀类药物安全联用，特殊人群亦可安全使用

- **与他汀类药物联用安全性良好**：ANCHOR研究、REDUCE-IT研究均伴随他汀药物治疗，两项研究结果显示IPE与安慰剂的安全性结果相似或无显著差异。IPE联用他汀治疗与单用他汀治疗的安全性一致。
- **慢性肾病患者可安全使用**：ANCHOR研究中85例高TG的慢性肾病（CKD）3期亚组患者接受他汀联合IPE或安慰剂治疗，结果显示IPE组的安全性和耐受性与安慰剂组相似。

与目录内其他治疗药品相比具有安全性优势

类别	与他汀联用	严重肾功能不全患者	肝功能不全患者
IPE	√	√	√
贝特类	慎用	禁用	禁用
烟酸类	慎用	禁用	禁用

自上市以来
无安全性警告发布



- 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
- 在中国上市后无任何不良反应事件报告

有效性(1/2): 二十碳五烯酸乙酯4g/d可显著降低TG水平达33%

国际研究显示: TG等多个血脂指标显著改善

- **MARINE**: 国际多中心随机双盲, 纳入229例空腹TG水平500-2000mg/dL患者
主要终点: 中位**TG降低33.1%**
次要终点: 降低VLDL-TG 25.8%、非HDL-C 17.7%、TC 16.3%
- **ANCHOR**: 国际多中心随机双盲, 纳入702名伴随他汀治疗、LDL-C40-100mg/dL、TG200-500mg/dL且心血管疾病高风险患者
主要终点: 中位**TG降低21.5%**
次要终点: 降低VLDL-C 24.4%、非HDL-C 13.6%、TC 12%

中国研究显示: TG等多个血脂指标同样达到显著改善

- 中国多中心随机研究, 纳入373例空腹TG水平5.6-22.6 mmol/L的患者
主要终点: 较基线中位TG水平降低28.4%, 较安慰剂**降低19.9%**
次要终点: 降低非HDL-C14.6%、VLDL-C27.9%、VLDL-TG25.2%



验证IPE在中国人群的有效性, 与MARINE、ANCHOR 研究结果具有一致性

高hsCRP及慢性肾病等特殊人群中TG水平显著降低

- **高敏C反应蛋白(hsCRP)≥2.0mg/L人群TG水平显著降低**
主要终点: 中位**TG降低 19.9%**
次要终点: 降低非HDL-C 12.3%、TC 11.1%、VLDL-TG 22.9%、Ox-LDL 13.7%
- **慢性肾病患者可安全显著降低TG水平**
主要终点: 中位**TG值降低16.9%**
次要终点: 降低非HDL-C 21.5%、TC 18.2%、VLDL-C 28.7%

多指南/共识推荐使用IPE降低TG水平

- 《2023中国血脂管理指南》: 使用贝特类、**高纯度 ω -3脂肪酸**或烟酸类药物治疗高TG人群 (**I级推荐**)
- 《2023高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识》: TG≥5.7mmol/L的患者, 立即启用贝特类或**处方级 ω -3脂肪酸**
- 《2018美国ACC血脂管理指南》: 服用 ω -3脂肪酸以降低TG水平 (**IIa级推荐**)
- 《2021美国心脏病学会(ACC)专家共识》: 20岁以上严重HTG人群, 可使用贝特类或**处方Omega-3脂肪酸 (IPE等)**降低TG水平

有效性(2/2): 二十碳五烯酸乙酯4g/d可显著降低ASCVD风险25%

REDUCE-IT显示: IPE可显著降低各类ASCVD风险

- **REDUCE-IT**: 国际多中心随机双盲研究, 纳入五大洲11个国家或地区的8179名TG升高的伴他汀治疗ASCVD或高危患者, 中位随访时间长达**4.9年**

主要终点: 复合终点事件 (5P-MACE) 的风险降低**25%**

次要终点: 各类ASCVD事件风险降低: **心血管死亡20%, 心梗31%, 卒中28%, 急性冠脉血运重建35%**

- 研究结果已发表在顶级期刊新英格兰医学杂志

多种特殊人群中均显示出显著获益

- 在高TG的ASCVD高危人群中IPE能够降低ASCVD剩余风险

亚组	风险降低比例	HR值与95%置信区间
CABG患者	24%	0.76 (0.63-0.92)
既往心梗患者	26%	0.74 (0.65-0.85)
PCI术后患者	34%	0.66 (0.58-0.76)
糖尿病患者	23%	0.77 (0.68-0.87)
近期ACS患者	37%	0.63 (0.48-0.84)

CABG: 冠状动脉旁路移植术, PCI: 经皮冠状动脉介入术, ACS: 急性冠脉综合征

ASCVD风险降幅显著优于目录内同领域其他创新药物

通用名	研究	主要心血管事件复合终点HR (95%CI: 0.79-0.92; P<0.001)	相对降幅
依洛尤单抗	FOURIER	0.85 (95%CI: 0.79-0.92; P<0.001)	-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%

多指南/共识推荐使用IPE降低ASCVD风险

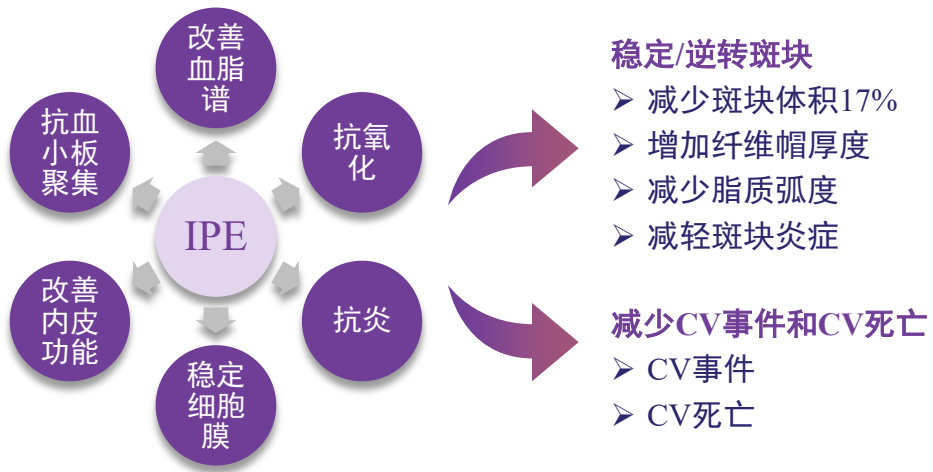
ASCVD 患者或/及其他高危人群接受他汀类药物治疗后TG水平仍较高时:

- 《2023中国血脂管理指南》: 考虑给予**大剂量IPE (2g, 每日2次)**以降低ASCVD风险 (**IIa级推荐**)
- 《2023高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识》: 建议加用处方级 ω -3脂肪酸 (优选IPE)
- 《2023美国ADA糖尿病诊疗指南》: 考虑**添加IPE**以降低心血管风险 (**A类证据**)
- 《2019美国国家脂质协会(NLA)科学声明》: 建议**使用IPE治疗**以降低ASCVD风险 (**I类推荐**)

创新性：多机制心血管获益突破，特殊人群应用范围广

脂质与非脂质创新机制带来ASCVD疗效突破

多重心血管获益机制



高IPE浓度

- **高IPE浓度是心血管获益关键：**本品是高纯度（≥96%）IPE，不含DHA，不升高LDL-C。
- **回顾近几年的大型心血管结局研究：**除使用高浓度IPE的REDUCE-IT研究结局阳性外，使用EPA+DHA的研究结局均为阴性。



国产技术创新

突破多项技术壁垒
领先原研上市
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。

- 领先原研首家上市，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。

安全性突破带来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）。

公平性(1/2): 保障高TG患者的基本医疗需求

填补目录空白



目录内降血脂药品

降低胆固醇 (控制LDL-C)	降低甘油三酯
他汀类	贝特类
胆固醇吸收抑制剂	烟酸类
PCSK9抑制剂	

- 对于LDL-C控制达标, TG异常的患者, 考虑使用降甘油三酯类药物。

目录内现有药物:

- 烟酸类: 被各类指南不推荐使用。
- 贝特类: 高TG患者具有ASCVD风险降低需求, 但贝特类药物的心血管获益尚不肯定, 无法满足需求。
- 肝肾功能不全者不建议使用烟酸与贝特类药物。



重度HTG人群指标客观可量化(TG \geq 500mg/dL或TG \geq 5.6mmol/L)

安全性高, 副作用小, 患者依从性强

稳定不易氧化, 常温储存无需冷藏

所治疗疾病对公共健康的影响

- ASCVD为主的CVD是我国城乡居民第1位死亡原因, 占死因构成的40%以上。
- 我国面临ASCVD疾病负担持续上升趋势。
- 大量流行病学研究提示TG升高与ASCVD风险增加有关。
- IPE存在降低TG、抗血栓、逆转斑块等多种机制, 有效降低他汀控制LDL-C良好但TG升高患者的ASCVD风险, 减轻疾病负担。
- 满足特殊人群安全降TG需求, 提升中国人群血脂达标率。

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。
- 该药品的可负担性较其他国家具有显著优势, 企业愿拿出最大的诚意, 让国产好药惠及患者。

参考文献

1. Icosapent Ethyl: Drug Profile and Evidence of Reduced Residual Cardiovascular Risk in Patients with Statin-Managed LDL-C Cholesterol.
2. 立瑞欣说明书
3. Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides
4. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia.
5. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus
6. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial
7. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial
8. 中国血脂管理指南（2023年）
9. Cost-effectiveness of Icosapent Ethyl for High-risk Patients With Hypertriglyceridemia Despite Statin Treatment
10. Cost-Effectiveness of Icosapent Ethyl in REDUCE-IT USA: Results From Patients Randomized in the United States
11. The cost-effectiveness of icosapent ethyl in combination with statin therapy compared with statin alone for cardiovascular risk reduction
12. 中国心血管健康与疾病报告2021
13. Geographic Variations in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Dyslipidemia among Chinese Adults in 2018–2019: A Cross-sectional Study
14. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association
15. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis
16. 非诺贝特片说明书
17. 烟酸缓释片说明书
18. Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Patients With Very High Triglyceride Levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blinded, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] Trial)
19. Efficacy and Safety of Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Statin-Treated Patients With Persistent High Triglycerides (from the ANCHOR Study)
20. Icosapent ethyl therapy for very high triglyceride levels: a 12-week, multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blinded, phase III clinical trial in China
21. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识
22. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol
23. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia
24. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia (REDUCE-IT)
25. Icosapent Ethyl Reduces Ischemic Events in Patients With a History of Previous Coronary Artery Bypass Grafting: REDUCE-IT CABG
26. Treatment With Icosapent Ethyl to Reduce Ischemic Events in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention: Insights From REDUCE-IT PCI
27. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction
28. Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: the REDUCE-IT trial
29. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease
30. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome
31. American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes-2023
32. National Lipid Association Scientific Statement on the Use of Icosapent Ethyl in Statin-treated Patients with Elevated Triglycerides and High- or Very-high ASCVD Risk
33. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia
34. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial
35. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus
36. Cost-Effectiveness of Icosapent Ethyl in REDUCE-IT USA: Results From Patients Randomized in the United States