

依折麦布阿托伐他汀钙片 (II)

注册商标名：益立妥®

欧加隆（上海）医药贸易有限公司

*该文件仅供国家医保局和相关评审专家做本产品2024年医保评审使用。

1

1. 基本信息：产品概况

药品通用名	依折麦布阿托伐他汀钙片（II）
注册规格	每片含依折麦布10mg与阿托伐他汀20mg (以阿托伐他汀计)
适应症（概述）	<p>1. 高胆固醇血症：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^[1] 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。</p> <p>2. 纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）：属于国家第一批罕见病目录</p>
用法用量	口服， 每日一片 。本品可在一天内的任何时间服用，且不受进餐影响。
中国大陆获批时间	2023年9月
目前大陆同通用名药品上市情况	独家
全球首次上市情况	美国，2013年5月
是否为OTC	否
参照药品建议	<p>依折麦布片+阿托伐他汀钙片 双片联合用药</p> <p>理由：1) 药理学机制和适用人群相同；2) 两个单方药品均在医保药品目录内；3) 欧加隆为依折麦布片（益适纯®）的原研企业</p>

[1] LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇

1. 基本信息：疾病概况

疾病基本情况

疾病负担重

动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）为主的心血管疾病是我国城乡居民第一位死亡原因，占死因构成的40%以上^[1]。

致病因素明确

LDL-C异常升高是ASCVD明确致病因素，控制LDL-C是降低ASCVD风险的关键^{[2][3]}。

患病率高

我国成年人高胆固醇血症（以LDL-C \geq 4.1mmol/L计）的患病率达8.0%，且呈上升趋势^[4]。

临床未满足需求

LDL-C达标率低

中国ASCVD患者中，高危患者达标率为25.5%；极高危患者达标率仅为6.8%^[5]。

*LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇

原因1： 联合治疗率低

用药患者中，联用治疗方案仅占~5%^[6]。95.1%的ACS患者出院时仅接受他汀类药物单药治疗^[4]

*ACS = 急性冠脉综合征

原因2： 用药依从性低

中国他汀治疗患者平均PDC仅有19%，PDC>50%患者仅有5.4%^[7]

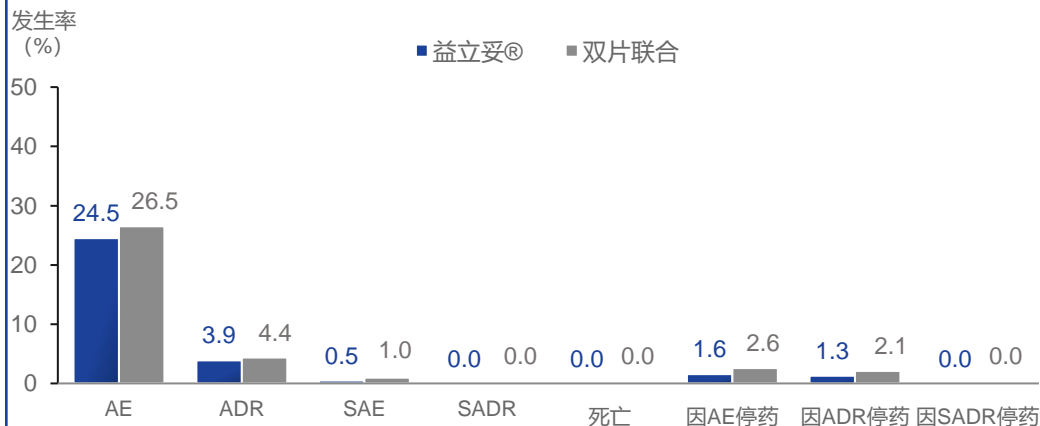
*PDC = 按需用药天数比例

[1] 中国心血管健康与疾病报告2022； [2] Faxon D P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation. 2004;109:2617-2625.; [3] Pepine CJ. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. Am J Cardiol 1998; 82(10A): 23S-27S; [4] 中国血脂管理指南 (2023年)； [5] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.; [6] IQVIA CHPA 药品销售数据库； [7] Zhao et al. BMC Cardiovascular Disorders (2020) 20:282

2. 安全性

相比双片联合用药，益立妥®不良事件 (AE) 风险相当^[1]。
AE类型与阿托伐他汀和依折麦布已知AE类型一致^[2]。

依折麦布10mg +阿托伐他汀20mg联合治疗的安全性数据^[1]



AE: 不良事件; ADR: 药物不良反应; SAE: 严重不良事件; SADR: 严重药物不良反应

全球上市10余年，安全性得到广泛验证

- 5年内因安全性原因吊销或撤销注册记录：**无**
- 全球不良反应监测情况：自2013年5月全球首次上市至2024年4月30日，累积销售量为7,221,548,487片，估算累积暴露量为19,771,522患者治疗年^[3]。全球累积不良事件发生例次为6,936例次（计算发生率：**0.035% 每患者治疗年^[4]**）。

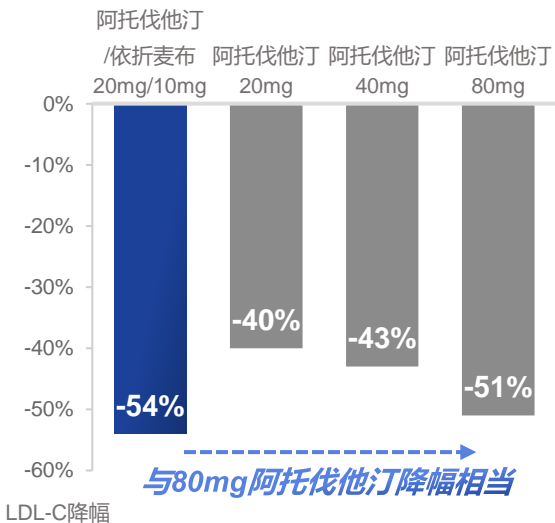
药品说明书收载的安全性信息^[4]

- 常见 (>1/100, <1/10) 药物相关不良事件：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。4) 接受丙型肝炎抗病毒药物格卡瑞韦/哌仑他韦治疗的患者。

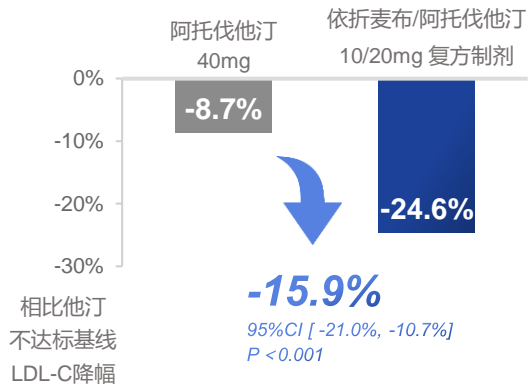
[1] Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(2):209-218. ;[2] Qian J, et al. Phase III Study Investigators. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients. Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1282-1296.; [3]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。; [4]估算方法: 发生例次 / 估算患者治疗年; [5]益立妥®药品说明书

3. 有效性：相比加倍剂量 他汀：

依折麦布/阿托伐他汀起始联合治疗，LDL-C平均降幅达54%^[1]

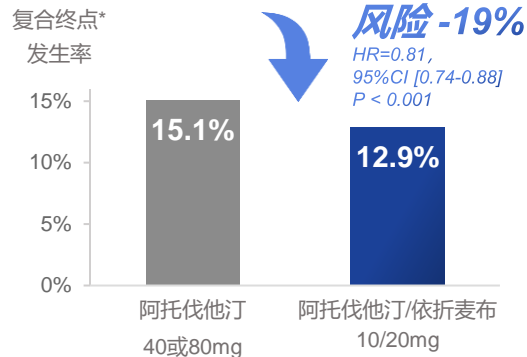


在他汀不达标患者中，益立妥®复方制剂进一步降低LDL-C 24.6%^[2]



 中国3期注册临床试验

药物洗脱支架植入患者，联合治疗可降低复合心血管事件风险19%^[3]



此外，需要药物治疗的新发糖尿病风险下降 20%

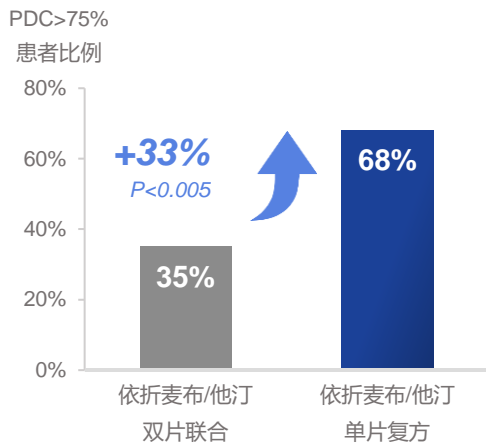
8.8% vs. 7.0%, HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, P = 0.002

*复合终点：3年心血管死亡、心肌梗塞、冠状动脉血运重建、心力衰竭住院或非致命性卒中

[1] Ballantyne CM, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2409-15; [2] Qian J, et al. Phase III Study Investigators. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients. *Clin Ther*. 2022 Oct;44(10):1282-1296; [3] Lee SJ, Joo JH, Park S, et al. Combination therapy with moderate-intensity atorvastatin and ezetimibe versus high-intensity atorvastatin monotherapy in patients treated with percutaneous coronary intervention in practice: assessing RACING generalizability. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. Published online November 10, 2023

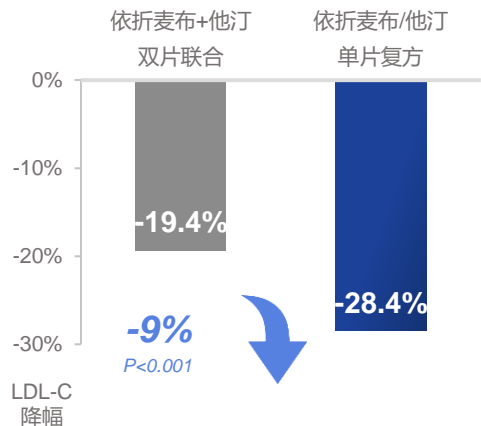
3. 有效性：相比双片联合，单片复方制剂临床获益 1+1>2

高依从性患者比例提升至
68%^[1]



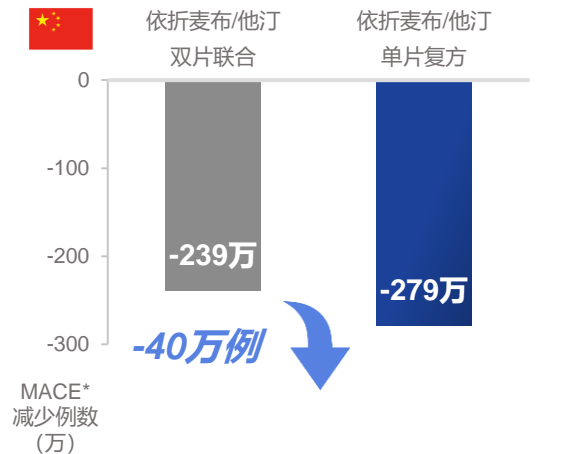
*高依从性定义：PDC按需用药天数比例>75%

LDL-C：在真实世界中，可
额外降低9%^[2]



*LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇









主要不良心血管事件：在中
国，5年间可进一步减少约
40万例^[3]



*MACE：包括心肌梗死、缺血性卒中和致死心血管事件

[1] ea F, Savaré L, Corrao G, Mancía G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther.* 2021;38(10):5270-5285. doi:10.1007/s12325-021-01892-7;
[2] Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauber E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):243-252. doi:10.1007/s00392-020-01740-8; [3] Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales J, et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(17):2264-2271

3. 有效性：国内外指南/共识一致推荐

指南	推荐依据 (推荐级别, 证据等级)
 中国血脂管理指南 (2023年)	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年)	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: 降胆固醇 单片复方制剂(SPC) 临床应用中国专家共识 (2024年)	超高危 ASCVD 患者建议起始使用中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂或中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂SPC, 考虑到SPC较自由联合治疗的临床优势, 优先推荐使用 SPC 。
 中国: 单片 固定剂量复方制剂(FDC) 在心血管疾病防控中应用的中国专家共识 (2023年)	FDC治疗可 提高患者服药依从性和连续性 。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 。
 欧洲: 2019 ESC/EAS 血脂异常管理指南	如果最大耐受剂量他汀类药物不能实现达标, 建议 联用依折麦布 。(I, B)
 欧洲: 高和极高风险患者联合调脂治疗的实践指南: 来自EAS工作组的声明 (2021年)	依折麦布和大剂量强效他汀类药物的 固定组合 可能会提高患者的依从性。
 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)	对于高血压和合并高胆固醇血症的患者, 在进行了全面的风险分层后被归类为具有高或极高ASCVD 风险的患者, 首先应采用 高强度他汀类药物加依折麦布的降脂联合疗法--最好是固定联合疗法 。
 美国: AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 血胆固醇管理指南	对于正在接受最大耐受他汀类药物治疗且判断为极高风险且 LDL-C 水平为 70 mg/dL (≥1.8 mmol/L) 或更高的临床 ASCVD 患者, 加用依折麦布治疗是合理的 。(IIa)

* SPC, FDC均指复方制剂, 只是英文称呼不同。 SPC = Single-Pill Combination, FDC = Fixed-Dose Combination

4. 创新性：工艺创新

益立妥®工艺创新技术，与两片单方原研药品临床等效。

- **双面旋转压片技术：**分层压片，避免两个组分相互影响，保证稳定起效



6周的RCT试验中，LDL-C降幅^{[1][2]}

- 益立妥® (10/20mg) : -54%
 - 立普妥®+益适纯® 双片联合: -53.8%
- 和2片原研产品联用临床等效



- **依折麦布层：**欧加隆为依折麦布原研产品“益适纯®”的**原研企业**，药物方法专利生效中
- **阿托伐他汀层：**优选赋型剂和配比，保障高效溶出释放，等效于单片产品
- **双铝包材：**成本更高、密封性更好，充分隔绝水分空气和光照

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 101119966 B
(45) 授权公告日 2014.08.13

益立妥®为国家药监局认定“依折麦布阿托伐他汀片(II)”的**原研参比制剂**

[1] Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(2):209-218.; [2] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01370590?tab=history&a=13#study-description-card>

4.创新性：应用创新

双重机制，常用配比

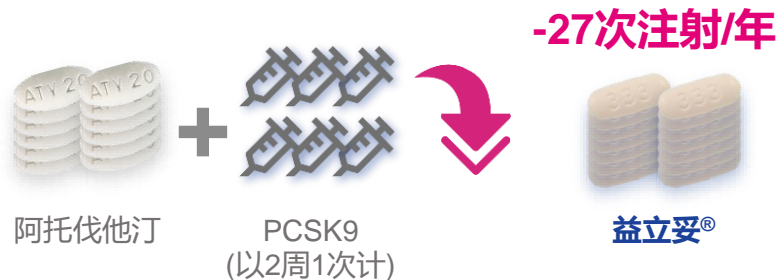


益立妥®剂量配比是中国临床常用的联用剂量组合。

- 10mg 阿托伐他汀：多用于起始单药治疗
- **20mg 阿托伐他汀**：中国联合治疗的常用他汀剂量
- 40~80mg 阿托伐他汀：中国较少使用（用量<0.1%^[1]）

[1] IQVIA CHPA医药药品销售数据库

一片降脂，提升依从



5. 公平性

降低MACE风险，提升国民健康

- 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^[1]，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**额外减少约40万例MACE***发生^[2]，折合每年额外减少~8万例。

弥补医保目录短板

- 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。**

*MACE主要不良心血管事件：包括心肌梗死、缺血性卒中和致死心血管事件

[1]中国血脂管理指南（2023年）；[2] Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales J, et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2264-2271.; [3]中国心血管健康与疾病报告2022

符合“保基本”原则

- 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^[3]，复方制剂的使用5年间可累计**节约80~120亿元医疗开支。**

无滥用风险，便于管理

- 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。