

核准日期：2019 年 12 月 26 日

修改日期：2020 年 09 月 09 日

2020 年 12 月 23 日

2022 年 05 月 06 日

2023 年 08 月 31 日

阿利西尤单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：阿利西尤单抗注射液

商品名称：波立达 Praluent

英文名称：Alirocumab injection

汉语拼音：Alixiyoudankang Zhusheyeye

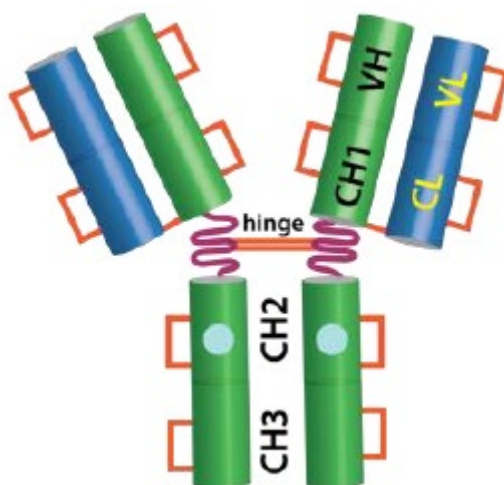
【成份】

本品活性成份为阿利西尤单抗。

阿利西尤单抗是一种全人源单克隆抗体（IgG1 同种型），作用靶点为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）。阿利西尤单抗是采用中国仓鼠卵巢细胞悬浮培养和重组 DNA 技术生产的。

阿利西尤单抗有两个二硫键连接的人重链，这两个重链分别通过二硫键与人 κ 轻链共价连接。单个 N-糖基化位点位于重链 Fc 恒定区的 CH2 结构域内。重链和轻链的可变区结合，形成抗体内的 PCSK9 结合位点。阿利西尤单抗的分子量约为 146 kDa。

图 1：阿利西尤单抗结构示意图*



*橙色= 链内和链间二硫键部位；绿色=重链；蓝色=轻链；Cyan= Fc 结构域糖基化位点；CH = 重链的恒定区；CL = 轻链的恒定区；VH = 重链的可变区；VL = 轻链的可变区。

辅料：注射液含组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 20 和注射用水。

【性状】

单剂量预填充式注射笔，皮下注射液。澄清，无色至淡黄色溶液，pH 值为 6.0 左右。

【适应症】

心血管事件预防

在确诊为动脉粥样硬化性心血管疾病的成人患者中，降低心肌梗死、卒中、需要住院的不稳定性心绞痛的风险。通过：

- 与最大耐受剂量的他汀类药物联合用药，伴随或不伴随其他降脂疗法，或者
- 在他汀类药物不耐受或禁忌使用的患者中，单独用药或与其他降脂疗法联合用药。

原发性高胆固醇血症(包括杂合子型家族性和非家族性)和混合型血脂异常

可作为饮食的辅助疗法，用于成人原发性高胆固醇血症(杂合子型家族性和非家族性)或混合型血脂异常患者的治疗，以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平：

- 在接受最大耐受剂量的他汀类药物治疗仍无法达到 LDL-C 目标的患者中，与他汀类药物、或者与他汀类药物及其他降脂疗法联合用药，或者
- 在他汀类药物不耐受或禁忌使用的患者中，单独用药或与其他降脂疗法联合用药。

【规格】

单剂量预填充式注射笔

每支为 1 ml 溶液，含 75 mg 或 150mg 阿利西尤单抗。

【用法用量】

用量

开始本品治疗前，应排除高脂血症或混合性血脂异常（例如肾病综合征、甲状腺功能减退症）的继发性病因。

本品的常规起始剂量为 75mg，皮下注射，每 2 周一次（Q2W）。若患者需要更大幅度降低 LDL-C，可以 150 mg 起始给药，皮下注射，每 2 周一次。

可根据患者特点（例如基线 LDL-C 水平、治疗目标和对治疗的反应）个体化调整本品的剂量。治疗开始或调量后 4-8 周可评估血脂水平，并相应调整剂量。如果患者在接受 75 mg 每 2 周一次治疗后需要进一步降低 LDL-C，则可调整至最大剂量，即 150 mg 每 2 周一次。

如果漏给剂量，患者应尽快注射，然后按照原计划重新开始治疗。

特殊人群

儿童患者

尚未确定儿童患者用药的安全性和疗效。

老年患者

老年患者无需调整剂量。

肝脏损害

轻度或中度肝功能损害患者无需调整剂量。无重度肝功能损害患者中的相关数据。

肾脏损害

轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。重度肾功能损害患者的可用数据有限。

体重

无需根据患者体重调整剂量。

用法

采用一次性预填充式注射笔，在大腿、腹部或上臂进行皮下注射。

建议轮换注射部位。

不应在活动性皮肤疾病或损伤（例如晒伤、皮疹、发炎或皮肤感染）部位注射本品。

不得在同一注射部位同时注射本品与其他注射用药物。

未进行相容性研究，因此勿将本品与其他药品混合。

医护专业人员提供适当的皮下注射技术指导后，患者可自行注射或由护理人员注射本品。

给药前，应目检是否存在颗粒物或变色情况。如果溶液变色或出现可见颗粒物，不得使用。

使用前，应将预填充式注射笔（PFP）放至室温。

预填充式注射笔为一次性。

使用后，将预填充式注射笔放入防刺穿容器内，并按照当地（国家）法规

丢弃。切勿回收容器。将容器置于儿童无法触及之处。

患者和护理人员应接受适当的皮下注射技术指导，包括无菌技术以及如何正确使用预填充式注射笔。

应提醒患者和护理人员在使用本品前仔细阅读患者须知和使用说明书。

应告知患者和护理人员不得重复使用预填充式注射笔，并就使用后的安全丢弃方式提供指导。

【不良反应】

采用以下 CIOMS 频率分级标准（若适用）：

非常常见 $\geq 10\%$ ；常见 ≥ 1 且 $< 10\%$ ；偶见 ≥ 0.1 且 $< 1\%$ ；罕见 ≥ 0.01 且 $< 0.1\%$ ；非常罕见 $< 0.01\%$ ；未知（无法根据现有数据估计频率）。

下文描述的安全性数据反映了 3340 例患者（3451 患者-年暴露）的阿利西尤单抗暴露量，多数为心血管高危或极高危患者，患者接受 75 和/或 150 mg 阿利西尤单抗皮下注射给药，每 2 周一次（Q2W），治疗持续时间最长为 18 个月（包括 2408 例使用阿利西尤单抗至少 52 周的患者以及 639 例使用阿利西尤单抗至少 76 周的患者）。安全性数据是基于 9 项安慰剂对照研究（4 项 2 期研究和 5 项 3 期研究，所有患者均接受他汀类药物背景治疗）和 5 项依折麦布对照 3 期研究（3 项研究中的患者接受了他汀类药物背景治疗）的汇总结果。

在 10 项涉及原发性高胆固醇血症和混合性异常血脂患者的 3 期对照研究中，最常见的不良反应（有 $\geq 1\%$ 阿利西尤单抗治疗组患者）为局部注射部位各种反应、上呼吸道症状和体征、以及瘙痒。

在接受阿利西尤单抗治疗的患者中，最常见的导致治疗中止的不良反应为局部注射部位反应。

ODYSSEY OUTCOMES（心血管结局研究）中的安全性特征与 3 期对照研究中描述的总体安全性特征一致。

在 3 期项目所用的 2 种剂量（75 mg Q2W 和 150 mg Q2W）间未观察到安全性特征差异。

在原发性高胆固醇血症和混合性血脂异常的 3 期对照研究中，1158 例（34.7%）阿利西尤单抗治疗组患者的年龄 ≥ 65 岁，241 例（7.2%） ≥ 75 岁。在心血管结局研究中，2505 例阿利西尤单抗治疗组患者的年龄 ≥ 65 岁，493 例 ≥ 75 岁。随着年龄的增长，在安全性和疗效方面未观察到显著差异。

在最近完成的包含阿利西尤单抗实际暴露患者 406 例亚洲患者（其中中国患者 302 例）的 EAST 研究中，阿利西尤单抗耐受良好，安全特征与在此前的 3 期研究中观察到的一致。未观察到暴露于阿利西尤单抗的患者有新的安全性信号。阿利西尤单抗组在治疗期间发生的不良事件（TEAE）的患者比例略高于依折麦布对照组。值得注意的是，治疗期间发生的严重不良事件和不良事件导致的停药情况，在两个治疗组间是均衡的。

不良反应列表

表 1 列出了在临床研究中报告的不良反应。基于合并 3 期临床研究中的不良事件发生率，计算所有事件的频率。ODYSSEY OUTCOMES 研究仅注射部位反应被确认为不良反应，其发生频率与 3 期临床研究的相似。

表 1 在阿利西尤单抗汇总 3 期对照研究和 ODYSSEY OUTCOMES 中报告的不良反应

系统器官分类	非常常见	常见	不常见	罕见	非常罕见
各类免疫系统疾病				超敏反应 过敏性血管炎	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		上呼吸道体征和症状*			
皮肤及皮下组织类疾病		瘙痒		荨麻疹 钱币状湿疹	
全身性疾病及给药部位各种反应		注射部位反应**			

* 主要包括咽痛、流涕、喷嚏

** 包括红斑/发红、发痒、肿胀、疼痛/压痛

选定不良反应描述

局部注射部位反应

阿利西尤单抗治疗组和对照组分别有 6.1%和 4.1%的患者报告了局部注射部位反应，包括红斑/发红、瘙痒、肿胀和疼痛/触痛。多数注射部位反应为一过性，且强度为轻度。两组由局部注射部位反应所致的停药率相当（阿利西尤单抗组和对照组分别为 0.2%和 0.3%）。在心血管结局研究（ODYSSEY OUTCOMES）中，阿利西尤单抗治疗组患者发生注射部位反应的频率高于安慰剂治疗组患者（分别为 3.8%和 2.1%）。

一般过敏反应

阿利西尤单抗组报告一般过敏反应的频率高于对照组，这主要是由瘙痒发生率的差异所致。观察到的瘙痒病例通常为一过性且强度为轻度。此外，对照临床研究中罕见和偶尔报告了严重过敏反应，如超敏反应、钱币状湿疹、荨麻疹和过敏性血管炎。在心血管结局研究（ODYSSEY OUTCOMES）中，阿利西尤单抗治疗组和安慰剂治疗患者报告一般过敏反应的频率相似（分别为 7.9%和 7.8%）。在瘙痒发生率方面未见差异。

低LDL-C值

尽管在阿利西尤单抗研究中未发现极低 LDL-C 的不良结果，但尚不清楚极低 LDL-C 水平的长期影响。在已发表的遗传学研究以及降脂疗效的随机对照临床和观察性研究中，新发糖尿病风险的增加与 LDL-C 水平较低相关。

心血管（CV）事件

在预定的 3 期研究汇总分析中，阿利西尤单抗组和对照（安慰剂或活性对照）组分别有 110 例（3.5%）和 53 例（3.0%）患者报告了经判定证实的治疗期

间出现的 CV 事件，包括冠心病（CHD）死亡、心肌梗死、缺血性卒中、需要住院的不稳定性心绞痛、充血性心力衰竭住院和血运重建，风险比（HR）=1.08（95% CI, 0.78-1.50）。阿利西尤单抗组和对照（安慰剂或活性对照）组分别有 52/3182 例（1.6%）和 33/1792 例（1.8%）患者报告了经判定证实的主要不良心血管事件（MACE）；HR=0.81（95% CI, 0.52-1.25）。

在 LONG TERM 研究的预设最终分析中，阿利西尤单抗组和安慰剂组分别有 72/1550 例（4.6%）和 40/788 例（5.1%）患者发生了经判定证实的治疗期间出现的 CV 事件；两组分别有 27/1550 例（1.7%）和 26/788 例（3.3%）患者报告了经判定证实的 MACE。事后分析了风险比；所有 CV 事件和 MACE 的 HR 分别为 0.91（95% CI, 0.62-1.34）和 0.52（95% CI, 0.31-0.90）。

全因死亡

在 3 期研究中，阿利西尤单抗组和对照组的全因死亡率分别为 0.6%（20/3182 例患者）和 0.9%（17/1792 例患者）。多数患者的主要死因为 CV 事件。

免疫原性/抗药抗体（ADA）

与所有治疗性蛋白一样，阿利西尤单抗可能具有免疫原性。在 ODYSSEY OUTCOMES 研究中，阿利西尤单抗 75 mg 和/或 150 mg 每 2 周一次（Q2W）治疗组以及安慰剂治疗组分别有 5.5%和 1.6%的患者在开始治疗后检出抗药抗体（ADA），其中多数为一过性应答。阿利西尤单抗治疗组和安慰剂治疗组分别有 0.7%和 0.4%的患者出现持续性 ADA 应答。在 0.5%的阿利西尤单抗治疗组患者和<0.1%的安慰剂治疗组患者中观察到中和抗体（NAb）应答。

抗药抗体应答（包括 NAb）的滴度较低，不会对阿利西尤单抗的疗效或安全性产生具有临床意义的影响，但在治疗期间出现 ADA 的患者中，注射部位反应的发生率高于 ADA 阴性患者（7.5% 比 3.6%）。在存在 ADA 的条件下，尚不清楚继续长期接受阿利西尤单抗治疗的结局。

在汇总 10 项安慰剂对照和活性对照研究（患者接受阿利西尤单抗 75 mg 和/或 150 mg Q2W 治疗）以及一项单独的临床研究（患者接受阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或 300 mg Q4W，包括剂量调整至 150 mg Q2W 的部分患者）中，检出 ADA 和 NAb 的发生率与上述 ODYSSEY OUTCOMES 研究的结果相似。

免疫原性数据高度依赖于研究方法的灵敏度和特异性以及其他因素。此外，在研究中观察到的抗体阳性发生率可能受到多种因素的影响，包括样本处理、采样时间、合并用药和基础疾病。因此，将阿利西尤单抗的抗体发生率与其他药品的抗体发生率进行比较可能具有误导性。

上市后经验

在本品上市后使用期间曾报告了以下不良反应。不良反应来自自发报告，故频率为“未知”（无法根据现有数据估算）。

全身性疾病及给药部位各种反应

- 流感样疾病

- 过敏反应

血管性水肿

【禁忌】

已知对本品活性成份或其中的任何辅料成份过敏。

对于与伴随他汀类药物或其他调脂治疗（LMT）相关的禁忌症，请参阅其目前各自现行的处方信息。

【注意事项】

在临床研究中报告了一般过敏反应（包括瘙痒症），以及罕见且有时严重的过敏反应（例如，超敏反应、钱币状湿疹、荨麻疹和过敏性血管炎）。在上市后的报告中出现了血管性水肿。如果发生严重过敏反应的体征或症状，则必须停止阿利西尤单抗治疗，并开始适当的对症治疗。

对驾驶车辆和操作机器能力的影响

本品对驾驶车辆和操作机器能力无影响或影响可忽略。

【妊娠及哺乳期妇女用药】

妊娠妇女

尚无妊娠女性使用本品的数据。阿利西尤单抗是一种重组 IgG1 抗体，因此预期可透过胎盘屏障。动物研究未显示对维持妊娠或胚胎-胎仔发育有直接或间接有害影响；在大鼠中发现了母体毒性，但在给药剂量超过人用剂量的猴中未观察到，在猴后代中观察到对抗原攻击的较弱再次免疫应答。不建议在妊娠期间使用本品，除非妇女的临床状况需要使用阿利西尤单抗进行治疗。

与他汀类药物联合治疗

他汀类药物禁用于妊娠妇女。请参见各自的现行处方信息。

哺乳

尚不清楚阿利西尤单抗是否经人乳分泌。人免疫球蛋白 G (IgG) 经人乳分泌，特别是初乳；不建议哺乳期妇女在此期间使用本品。在哺乳的其余期间，预计暴露量较低。由于阿利西尤单抗对母乳喂养婴儿的影响未知，因此在此期间，应决定停止哺乳还是停用本品。

与他汀类药物联合治疗：

他汀类药物禁用于哺乳期妇女。请参见各自的现行处方信息。

生殖功能在动物研究中，对生殖功能的替代标志物无不良影响。尚未表明对人类生殖功能有不良影响。

【儿童患者用药】

尚未研究阿利西尤单抗在儿童患者中的药代动力学作用。

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和疗效。

【老年患者用药】

基于群体药代动力学分析，年龄与阿利西尤单抗稳态暴露量的微小差异相关，但对疗效或安全性没有影响。

老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

阿利西尤单抗对其他药品的影响

由于阿利西尤单抗是一种生物药品，预期对其他药品无药代动力学影响，对细胞色素 P450 酶也无影响。

在阿利西尤单抗与阿托伐他汀或瑞舒伐他汀联合给药的临床研究中，阿利西尤单抗重复给药后未观察到他汀类药物浓度的相关变化，表明细胞色素 P450 酶（主要是 CYP3A4 和 CYP2C9）和转运蛋白（如 P-gp 和 OATP）不受阿利西尤单抗的影响。

其他药品对阿利西尤单抗的影响

已知他汀类和其他调脂治疗可增加 PCSK9 蛋白（即阿利西尤单抗的靶点）的产生。这导致靶点介导的清除率增加以及阿利西尤单抗的全身暴露量减少。与阿利西尤单抗单药治疗相比，与他汀类、依折麦布和非诺贝特联合用药时，阿利西尤单抗的暴露量分别降低 40%、15%和 35%左右。然而，如果阿利西尤单抗以每两周一次给药，那么在给药间隔期间 LDL-C 降低情况可维持。

【药物过量】

在对照临床研究中，与推荐的每 2 周一次给药方案相比，更频繁的给药方案未出现安全性问题。本品药物过量无特异性治疗。如果发生用药过量，应对患者进行对症治疗，并按需采取支持性措施。

【临床研究】

原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常

3 期临床研究项目总结 - 75 mg 和/或 150 mg 每 2 周一次（Q2W）给药方案

在 10 项 3 期研究（5 项安慰剂对照研究和 5 项依折麦布对照研究）中评价了阿利西尤单抗的疗效，共纳入 5296 例接受随机分配的高胆固醇血症（杂合子型家族性和非家族性）或混合性血脂异常患者，其中 3188 例患者被随机分配至阿利西尤单抗组。3 期项目中，31%的患者患有 2 型糖尿病，64%的患者有冠心病病史。在 10 项研究中，开展了 3 项专门针对杂合子型家族性高胆固醇血症（HeFH）患者的研究。3 期项目中的大多数患者为心血管（CV）高危或极高危患者，接受了背景调脂治疗（LMT），包括最大耐受剂量他汀类药物或不伴其他调脂治疗。在未伴随他汀类药物的患者中开展了 2 项研究，其中 1 项研究中患者有他汀类药物不耐受记录。

2 项研究（LONG TERM 和 HIGH FH）共纳入 2416 例患者，仅采用了 150 mg Q2W 给药方案。8 项研究实施了 75 mg Q2W 方案，第 8 周未达到预设 LDL-C 目标（基于患者的 CV 风险水平），第 12 周时将该患者的剂量（基于标准）上调至 150 mg Q2W。

阿利西尤单抗和对照组之间的基线人口统计学特征基本匹配。各研究的患

者年龄范围为 18-89 岁（平均年龄 60 岁）；女性占 38%；多数患者为高加索人（90%），5%为黑种人，2%为亚洲人；体重指数（BMI）平均为 30 kg/m²。在 3 期研究中，31%的患者患有 2 型糖尿病，64%的患者有冠心病病史。

所有 3 期研究的主要疗效终点为，与安慰剂或依折麦布相比，第 24 周 LDL-C 较基线变化的平均百分比降低。所有研究均达到其主要终点。

总体而言，无论患者是否伴随他汀类药物，与安慰剂/依折麦布相比，阿利西尤单抗还使总胆固醇、非 HDL-C、Apo B 和 Lp(a)的自基线变化百分比大幅度降低（具有统计学显著性）。与安慰剂相比，阿利西尤单抗还降低甘油三酯，并升高 HDL-C 和 Apo A-1 水平。详细结果见下表。

在不同年龄、性别、体重指数（BMI）、人种、基线 LDL-C 水平、HeFH 和非 HeFH 患者、混合性血脂异常患者和糖尿病患者中观察到 LDL-C 降低。在 75 岁以上患者中观察到相似的疗效，但该年龄组的数据有限。无论是否联用他汀类药物以及剂量水平如何，LDL-C 均一致降低。

与安慰剂或依折麦布相比，阿利西尤单抗组第 12 周和第 24 周达到 LDL-C <70 mg/dL 的患者比例显著升高。

在使用基于标准的剂量上调方案的研究中，多数患者在 75 mg Q2W 剂量达到了预设的 LDL-C 目标（基于其 CV 风险水平），且其中大部分患者维持了该剂量治疗。在首次给药后 15 天内观察到阿利西尤单抗的降脂作用，约 4 周时达到最大效应。在研究治疗期间（最长达 2 年）疗效持续维持。

阿利西尤单抗停药后，未见 LDL-C 反弹，LDL-C 水平逐渐恢复至基线水平。

下表总结了基于 3 期研究汇总分析，阿利西尤单抗组第 12 周（剂量上调前）和第 24 周（主要终点）时 LDL-C 较基线变化百分比均值。

表 2：在接受他汀类药物背景治疗患者的 3 期安慰剂对照研究汇总分析中，阿利西尤单抗组第 12 周（剂量上调前）和第 24 周（主要终点）时 LDL-C 较基线变化百分比均值^a

第 12 周		
剂量	阿利西尤单抗（他汀类药物基础上的附加效应）	安慰剂（他汀类药物基础上的附加效应）
第 12 周		
75 mg Q2W	-44.5	4.1

150 mg Q2W	-62.6	1.1
第 24 周		
剂量	阿利西尤单抗（他汀类药物基础上的附加效应）	安慰剂（他汀类药物基础上的附加效应）
75/150 mg Q2W（剂量上调研究） ^b	-48.6	4.2
150 mg Q2W	-60.4	0.5

a 基于 ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不论是否依从研究治疗。

b 治疗时间超过 12 周的 228 例（34.5%）患者剂量上调至 150 mg Q2W。

在剂量上调研究（COMBO I、FHI 和 FHII）的汇总分析中，阿利西尤单抗组和安慰剂组基线 LDL-C 分别为 129.1 mg/dL 和 129.9 mg/dL。

在使用 150 mg Q2W 剂量研究（LONG TERM、HIGH FH）的汇总分析中，阿利西尤单抗组和安慰剂组基线 LDL-C 分别为 126.0 mg/dL 和 125.4 mg/dL。

每项研究的单个结果如下所示。

表 3：在 3 期依折麦布对照研究汇总分析中，阿利西尤单抗组第 12 周（剂量上调前）和第 24 周（主要终点）时 LDL-C 较基线变化百分比均值^a

	无他汀类药物背景治疗		有他汀类药物背景治疗	
	阿利西尤单抗	依折麦布	阿利西尤单抗（他汀类药物基础上的附加效应）	依折麦布（他汀类药物基础上的附加效应）
第 12 周				
剂量	阿利西尤单抗	依折麦布	阿利西尤单抗（他汀类药物基础上的附加效应）	依折麦布（他汀类药物基础上的附加效应）
75 mg Q2W	-47.4	-16.7	-49.2	-22.3
第 24 周				
剂量	阿利西尤单抗	依折麦布	阿利西尤单抗（他汀类药物基础上的附加效应）	依折麦布（他汀类药物基础上的附加效应）

			应)	应)
75/150 mg Q2W (剂量上调研究) ^b	-45.6	-14.8	-48.9	-19.3

a 基于 ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不论是否依从研究治疗。

b 治疗时间超过 12 周的 180 例 (22.9%) 患者将剂量上调至 150 mg Q2W。

在无背景他汀类药物的研究 (MONO, ALTERNATIVE) 汇总分析中，依折麦布组基线 LDL-C 为 176.5 mg/dL 和 177.7 mg/dL。

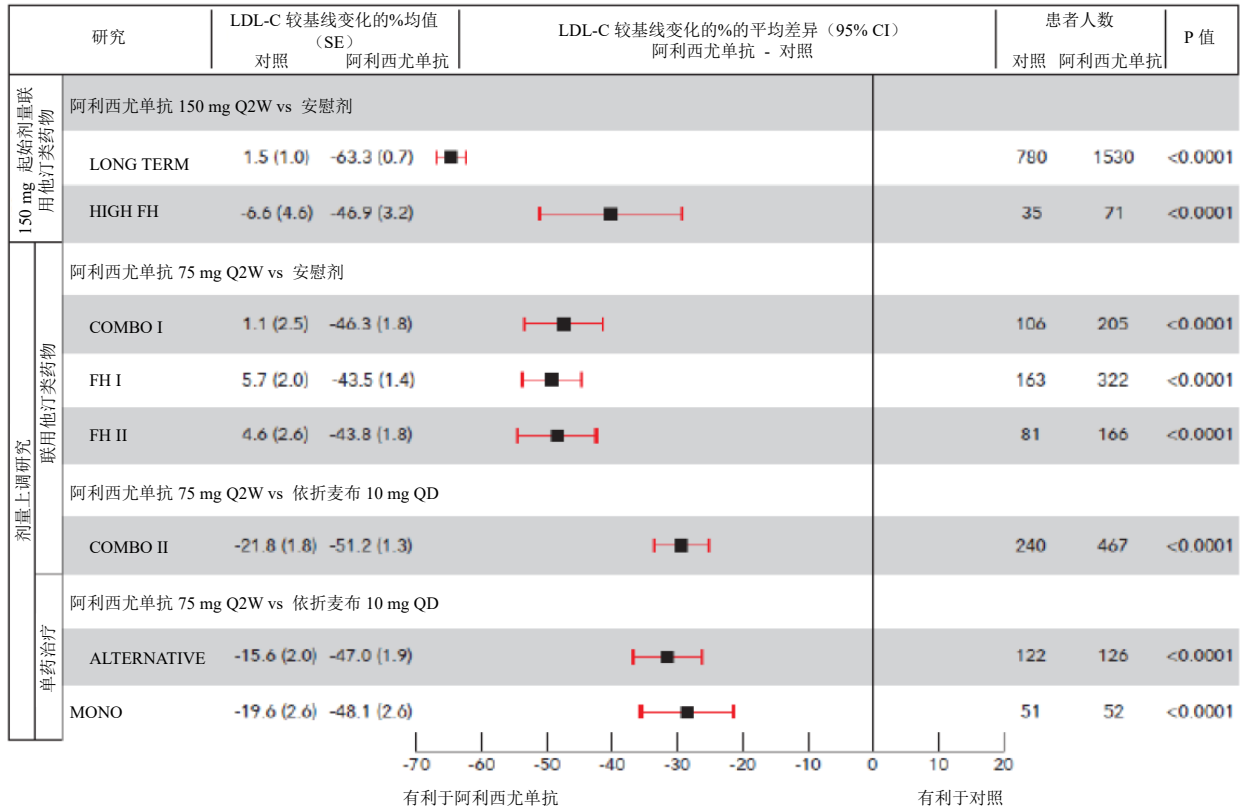
在有背景他汀类药物的研究 (COMBO II、OPTIONS I 和 II) 汇总分析中，阿利西尤单抗组和依折麦布组基线 LDL-C 分别为 109.3 mg/dL 和 105.0 mg/dL。

每项研究的单个结果如下所示。

在允许剂量上调的 3 期研究汇总分析中，剂量上调患者亚组在第 12 周将剂量从 75 mg Q2W 上调至 150 mg Q2W，在接受他汀类药物背景治疗的患者中，使 LDL-C 额外平均降低 14%；在未接受背景他汀类药物的患者中，阿利西尤单抗剂量上调可使 LDL-C 额外平均降低 3%，其中大多数作用见于剂量上调后 LDL-C 额外降低至少 10% 的约 25% 的患者中。剂量上调至 150 mg Q2W 的患者的基线平均 LDL-C 更高。

下图总结了 3 期研究中阿利西尤单抗组第 12 周时 (剂量上调前) LDL-C 较基线的平均降低。该图显示了 75 mg Q2W 和 150 mg Q2W 剂量的疗效。在个体研究描述中提供了第 24 周的结果。

图 2：3 期研究中阿利西尤单抗组第 12 周（剂量上调前）LDL-C 较基线的平均降低总结



与他汀类药物联合治疗

**在原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常患者中开展的安慰剂对照 3 期研究
(有他汀类药物背景治疗)**

LONG TERM 研究

该多中心、双盲、安慰剂对照、18 个月的研究入组 2310 例（阿利西尤单抗组和安慰剂组各 1530 例和 780 例患者）接受最大耐受剂量他汀类药物（伴或不伴其他调脂治疗）的原发性高胆固醇血症的 CV 高危或极高危患者。除了现有的调脂治疗外，患者还接受了阿利西尤单抗 150 mg Q2W 或安慰剂。LONG TERM 研究包括 17.7% 的 HeFH 患者、34.6% 的 2 型糖尿病患者和 68.6% 的有冠心病病史的患者。平均治疗持续时间为 64.6 周，大多数患者接受了至少 52 周的治疗，对有 18 个月数据的 607 例患者进行了分析。与安慰剂组相比，第 24 周时 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为 -61.9%（95% CI: -64.3%, -59.4%; p<0.0001）。详细结果见表 4 和图 3。第 12 周时，阿利西尤单抗组和安慰剂组分别有 82.1% 和 7.2% 的患者达到 LDL-C<70 mg/dL。在不同年龄、性别、体重指数（BMI）、人种和基线 LDL-C 水平之间均观察到 LDL-C 降低。HeFH 和非 HeFH 患者、混合性血脂异常患者和糖尿病患者的疗效结果一致。无论是否联用他汀类药物以及剂量水平如何，LDL-C 均一致下降。

表 4：在阿利西尤单抗或安慰剂在原发性高胆固醇血症患者（均接受最大耐受剂量他汀类药物治疗）中 LDL-C 较基线^a变化百分比均值 - ITT 分析^b

LONG TERM 研究										
治疗组	N	LDL-C	LDL-C ^c	总胆固醇	非 HDL-C	ApoB	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
第 12 周										
安慰剂 (有他汀类药物背景治疗)	780	1.5	1.4	0.2	0.9	0.5	-3.1	1.2	0.2	0.6
阿利西尤单抗(150 mg)(有他汀类药物背景治疗)	1530	-63.3	-64.2	-38.8	-53.7	-55.5	-28.2	- 16.7	5.8	4.6
第 24 周										
安慰剂 (有他汀类药物背景治疗)	780	0.8	0.7	-0.3	0.7	1.2	-3.7	1.8	-0.6	1.2
阿利西尤单抗(150 mg)(有他汀类药物背景治疗)	1530	- 61.0 ^d	-62.8	-37.8	-51.6	-52.8	-29.3	- 15.6	4.0	4.0

a 基线 - 他汀类药物伴或不伴其他 LMT。阿利西尤单抗组和安慰剂组基线 LDL-C 平均值分别为 122.7 mg/dL 和 121.9 mg/dL。

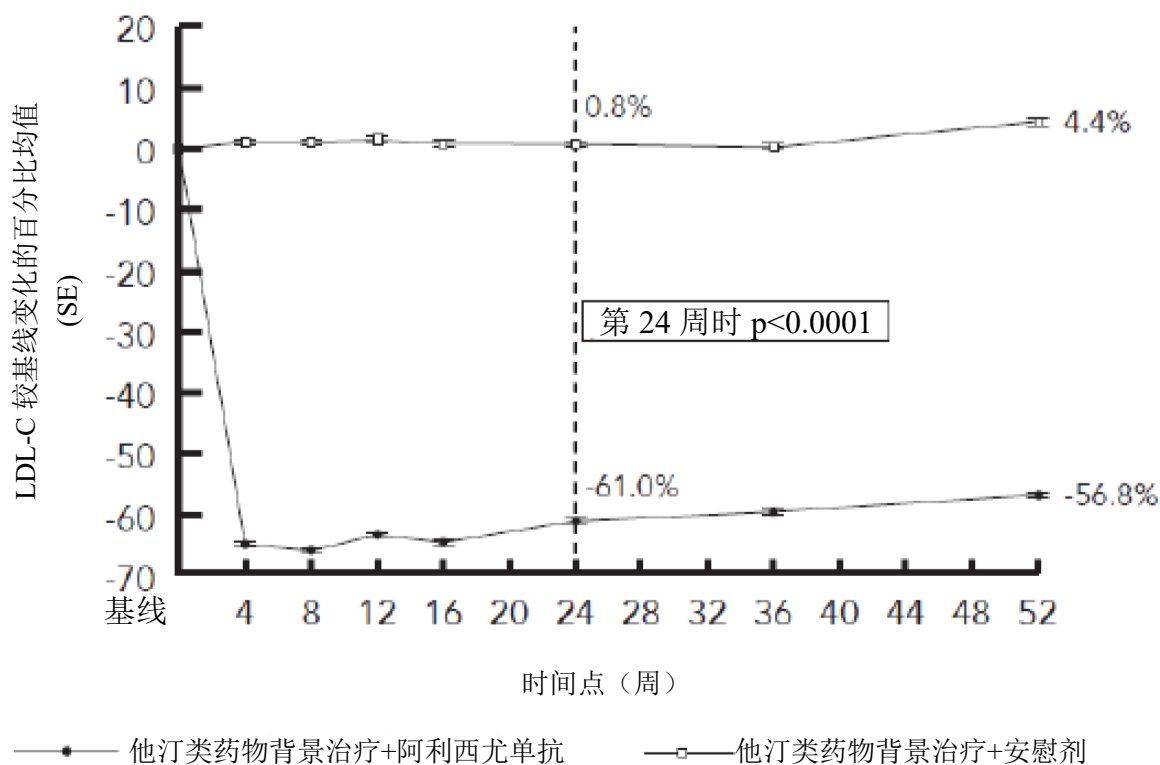
b ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不考虑是否依从研究治疗。

c 实际治疗分析 - 分析仅限于患者实际接受治疗的时间段。

d 这相当于平均绝对变化为-74.2 mg/dL。

表中列出的所有血脂/脂蛋白的第 24 周时相对于安慰剂组的差异均具有统计学显著性。

图 3: LDL-C 随时间的变化: 第 52 周较基线变化百分比均值 - LONG TERM 研究 (ITT 分析)



COMBO I 研究

该多中心、双盲、安慰剂对照、52 周研究入组 311 例 (阿利西尤单抗组和安慰剂组各 205 例和 106 例患者) 接受最大耐受剂量他汀类药物 (伴或不伴其他调脂治疗) 后未达到其预设 LDL-C 目标的 CV 极高危患者。除了现有的调脂治疗外, 患者还接受了阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或安慰剂。在第 12 周, 对于 LDL-C \geq 70 mg/dL 的患者, 将其剂量上调至 150 mg Q2W。阿利西尤单抗组和安慰剂组基线 LDL-C 平均值分别为 100.2 mg/dL 和 106.0 mg/dL。阿利西尤单抗组第 12 周和第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比均值 (ITT 分析) 分别为-46.3%和-48.2%, 安慰剂组分别为 1.1%和-2.3%。这相当于第 24 周较基线变化的绝对值均值为-50.3 mg/dL。与安慰剂组相比, 第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为-45.9% (95% CI: -52.5%, -39.3%; $p < 0.0001$)。第 12 周时 (剂量上调前), 阿利西尤单抗组和安慰剂组分别有 76.0%和 11.3%的患者达到 LDL-C $<$ 70 mg/dL。治疗时间超过 12 周的 32 例 (16.8%) 患者剂量上调至 150 mg

Q2W。在第 12 周上调剂量的患者亚组中，第 24 周 LDL-C 额外平均降低 22.8%。第 24 周所有血脂/脂蛋白相对于安慰剂的差异均具有统计学显著性，除 TG 和 Apo A-1 外。

在杂合子型家族性高胆固醇血症 (HeFH) 患者中开展的安慰剂对照 3 期研究 (有他汀类药物背景治疗)

FHI 和 FHII 研究

两项多中心、安慰剂对照、双盲、18 个月研究入组 732 例 (阿利西尤单抗组和安慰剂组各 488 例和 244 例患者，大多数患者的治疗时间为至少 52 周) 接受最大耐受剂量他汀类药物 (伴或不伴其他调脂治疗) 的 HeFH 患者。除了现有的调脂治疗外，患者还接受了阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或安慰剂。在第 12 周时，对于 LDL-C \geq 70 mg/dL 的患者，将剂量上调至 150 mg Q2W。与安慰剂组相比，第 24 周时 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为 -55.8% (95% CI: -60.0%, -51.6%; $p < 0.0001$)。详细结果见表 5 和图 4。第 12 周时 (剂量上调前)，阿利西尤单抗组和安慰剂组分别有 50.2% 和 0.6% 的患者达到 LDL-C $<$ 70 mg/dL。在第 12 周上调剂量的患者亚组中，第 24 周时 LDL-C 额外平均降低 15.7%。

表 5: 阿利西尤单抗或安慰剂治疗在杂合子型家族性高胆固醇血症患者 (均接受最大耐受剂量他汀类药物治疗) 中 LDL-C 较基线^a变化百分比均值- ITT 分析^b

汇总 FHI 和 FHII 研究										
治疗组	N	LDL-C	LDL-C ^c	总胆固醇	非 HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
第 12 周										
安慰剂 (有他汀类药物背景治疗)	244	5.4	5.3	3.9	4.9	1.8	-4.6	1.2	2.1	-0.6
阿利西尤单抗 (75 mg)(有他汀类药物背景治疗)	488	-43.6	-44.0	-27.7	-38.2	-34.8	-22.6	-8.0	6.3	2.0

第 24 周										
安慰剂 (有他汀类药物背景治疗)	244	7.1	6.8	5.5	7.4	1.9	-8.5	4.3	0.2	-0.4
阿利西尤单抗 (75/150 mg)(有他汀类药物背景治疗) ^e	488	-48.8 ^d	-49.3	-31.2	-42.8	-41.7	-26.9	-9.8	7.8	4.2

a 基线 - 他汀类药物单药伴或不伴其他 LMT。阿利西尤单抗组和安慰剂组基线 LDL-C 平均值分别为 141.3 mg/dL 和 140.9 mg/dL。

b ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不论是否依从研究治疗。

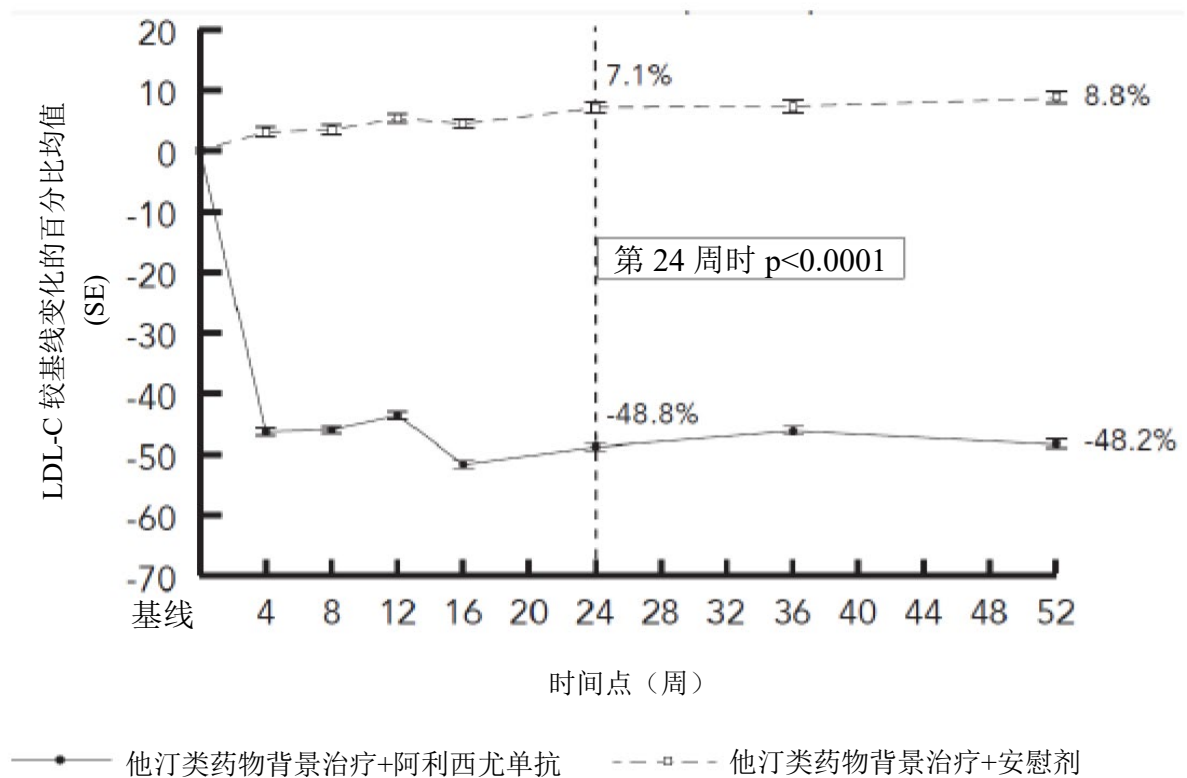
c 实际治疗分析 - 分析仅限于患者实际接受治疗的时间段。

d 这相当于平均绝对变化为-71.1 mg/dL。

e 治疗时间超过 12 周的 196 例 (41.8%) 患者将剂量上调至 150 mg Q2W。

表中列出的所有血脂/脂蛋白的第 24 周时相对于安慰剂组的差异均具有统计学显著性。

图 4: LDL-C 随时间的变化: 第 52 周较基线变化百分比均值- FH 研究汇总分析 (FH I 和 FH II) (ITT 分析)



HIGH FH 研究

第 3 项多中心、双盲、安慰剂对照、18 个月研究入组 106 例（阿利西尤单抗组和安慰剂组各 71 例和 35 例患者，大多数患者的治疗时间为至少 52 周）接受最大耐受剂量他汀类药物（伴或不伴其他调脂治疗）且基线 LDL-C ≥ 160 mg/dL 的 HeFH 患者。除了现有的调脂治疗外，患者还接受了阿利西尤单抗 150 mg Q2W 或安慰剂。阿利西尤单抗组和安慰剂组基线平均 LDL-C 分别为 196.3 mg/dL 和 201.0 mg/dL。阿利西尤单抗组第 12 周和第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比均值 (ITT 分析) 分别为 -46.9% 和 -45.7%，安慰剂组分别为 -6.6% 和 -6.6%。这相当于第 24 周较基线变化的绝对值均值为 -90.8 mg/dL。与安慰剂组相比，第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为 -39.1% (95% CI: -51.1%, -27.1%; $p < 0.0001$)。所有其他血脂/脂蛋白的平均变化与 FH I 和 FH II 研究相似，但 TG、HDL-C 和 Apo A-1 未达到统计学显著性。

在原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常患者中开展的依折麦布对照 3 期研究 (有他汀类药物背景治疗)

COMBO II 研究

该多中心、双盲、依折麦布对照、2 年研究入组 707 例（阿利西尤单抗组和依折麦布组各 467 例和 240 例患者，大多数患者的治疗时间为至少 52 周）接受最大耐受剂量的他汀类药物后未达到其预设 LDL-C 目标的 CV 极高危患者。除了现有的他汀类药物治疗外，患者还接受了阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或依折麦

布 10 mg 每日一次。第 12 周时，对于 LDL-C \geq 70 mg/dL 的患者，阿利西尤单抗剂量上调至 150 mg Q2W。与依折麦布组相比，第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为 -29.8% (95% CI: -34.4%, -25.3%; $p < 0.0001$)。详细结果见表 6 和图 5。第 12 周时 (剂量上调前)，阿利西尤单抗组和依折麦布组分别有 77.2% 和 46.2% 的患者达到 LDL-C $<$ 70 mg/dL。在第 12 周上调剂量的患者亚组中，第 24 周 LDL-C 额外平均降低 10.5%。

表 6: 阿利西尤单抗或依折麦布治疗在原发性高胆固醇血症患者 (均接受最大耐受剂量他汀类药物治疗) 中 LDL-C 较基线^a变化百分比均值 - ITT 分析^b

COMBO II 研究										
治疗组	N	LDL-C	LDL-C ^c	总胆固醇	非 HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
第 12 周										
依折麦布 (10 mg) (有他汀类药物背景治疗)	240	-21.8	-22.7	-15.1	-20.6	-17.2	1.1	- 15.3	2.8	-2.9
阿利西尤单抗 (75 mg) (有他汀类药物背景治疗)	467	-51.2	-52.4	-29.4	-42.6	-39.7	-22.1	- 13.5	8.7	1.5
第 24 周										
依折麦布 (10 mg) (有他汀类药物背景治疗)	240	-20.7	-21.8	-14.6	-19.2	-18.3	-6.1	- 12.8	0.5	-1.3
阿利西尤单抗	467	- 50.6 ^d	-52.4	-29.3	-42.1	-40.7	-27.8	- 13.0	8.6	5.0

(75/150 mg)^e(有他汀类药物背景治疗)

a 基线 -他汀类药物单药治疗。阿利西尤单抗组和依折麦布组的基线平均 LDL-C 分别为 108.6 mg/dL 和 104.6 mg/dL。

b ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不论是否依从研究。

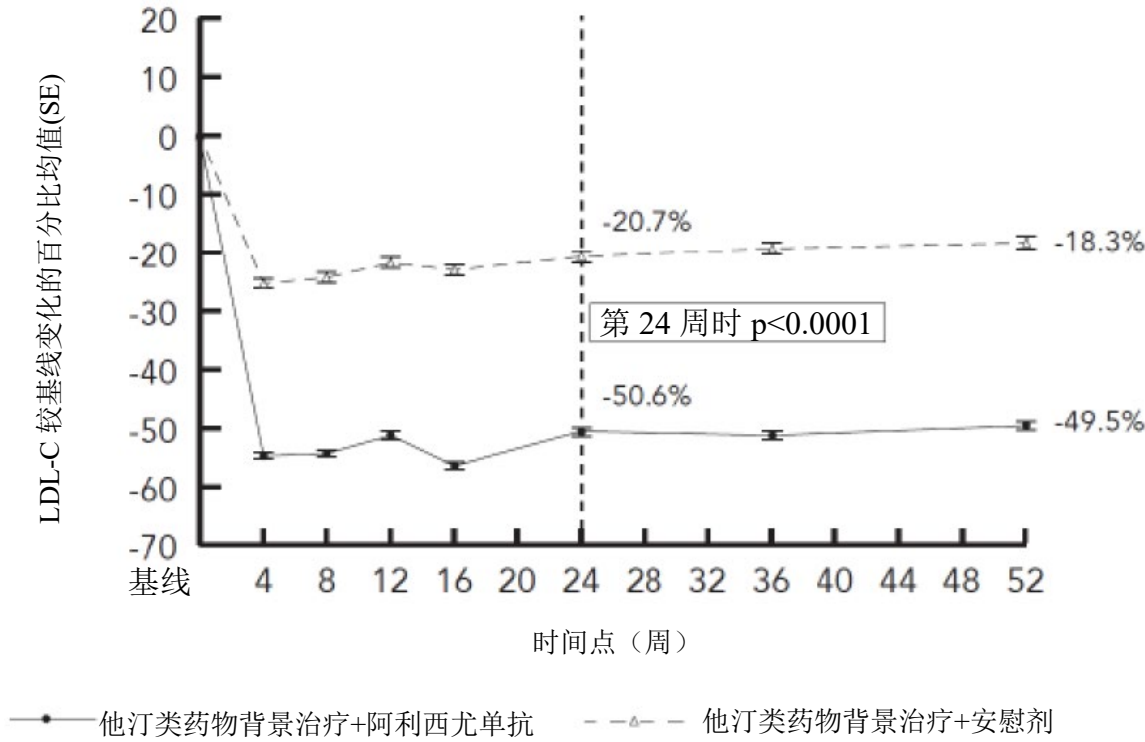
c 实际治疗分析 - 分析仅限于患者实际接受治疗的时间段。

d 这相当于平均绝对变化为-55.4 mg/dL。

e 治疗时间超过 12 周的 82 例 (18.4%) 患者将剂量上调至 150 mg Q2W。

除 TG 和 Apo A-1 外，第 24 周时所有血脂/脂蛋白相对于依折麦布组的差异均具有统计学显著性。

图 5: LDL-C 随时间的变化: 第 52 周较基线变化百分比均值 - COMBO II 研究 (ITT 分析)



EAST 研究

该多中心、双盲、依折麦布对照、24 周研究入组 615 例亚洲患者 (阿利西尤单抗组和依折麦布组各 407 例和 208 例患者。其中 456 例患者来自中国, 112 例来自印度, 47 例来自泰国) 接受最大耐受剂量他汀类药物后未达到其预设

LDL-C 目标的 CV 极高危患者。除了现有的他汀类药物治疗外，患者还接受了阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或依折麦布 10 mg 每日一次。第 12 周时，对于 LDL-C \geq 1.81 mmol/L (70 mg/dL) 的患者，阿利西尤单抗剂量上调至 150 mg Q2W。与依折麦布组相比，第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为-35.6% (95% CI: -40.6%至-30.7%; $p<0.0001$)。第 24 周，阿利西尤单抗组达到目标 LDL-C $<$ 1.81 mmol/L($<$ 70mg/dL)的患者比例更高(85.1%)，依折麦布组为 40.5%。详细结果见表 7 和图 6。另外，中国亚组数据与研究的主要结果一致。

表 7：阿利西尤单抗或依折麦布治疗在亚洲原发性高胆固醇血症患者（均接受最大耐受剂量他汀类药物治疗）中 LDL-C 较基线^a变化百分比均值 -ITT 分析

^b

EAST 研究										
治疗组	N	LDL-C	LDL-C ^c	总胆固醇	非 HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
第 12 周										
依折麦布 (10 mg) (有他汀类药物背景治疗)	208	-22.2	-22.7	-14.9	-20.7	16.5	6.3	-13.6	6.1	1.1
阿利西尤单抗 (75 mg) (有他汀类药物背景治疗)	403	-57.1	-58.1	34.2	-47.4	43.0	-30.0	-10.0	7.3	3.7
第 24 周										
依折麦布 (10 mg) (有	208	-20.3	-21.3	13.8	-19.4	16.2	3.956	-14.4	6.5	-0.2

他汀类 药物背 景治疗)										
阿利西 尤单抗 (75/150 mg) ^d (有 他汀类 药物背 景治疗)	403	-56.0	-58.7	-	-47.0	-	-30.3	-	8.3	3.2
				33.9		43.5		14.462		

a 基线 -他汀类药物单药治疗。阿利西尤单抗组和依折麦布组的基线平均 LDL-C 分别为 2.864 mmol/dL 和 2.875 mmol/L。

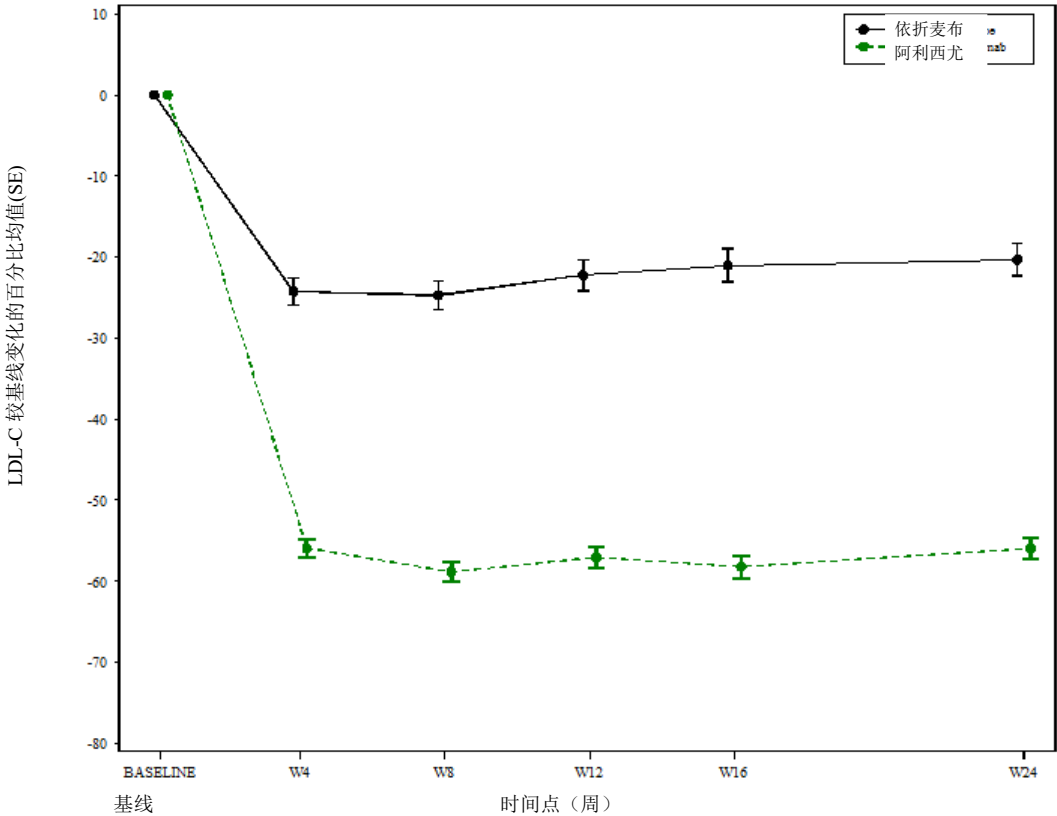
b ITT 分析 - 意向治疗人群，包括整个研究期间的所有血脂数据，不论是否依从研究。

c 实际治疗分析 - 分析仅限于患者实际接受治疗的时间段。

d 治疗时间超过 12 周的 74 例 (18.8%) 患者将剂量上调至 150 mg Q2W。

第 24 周 LDL-C, Total-C, Non-HDL-C, Apo B 和 Lp(a)相对于依折麦布组的差异均具有统计学显著性。

图 6: LDL-C 随时间的变化: 第 24 周较基线变化百分比均值 - EAST 研究 (ITT 分析)



单药治疗或与非他汀类调脂药物的联合治疗

在原发性高胆固醇血症患者中实施的依折麦布对照 3 期研究（无他汀类药物背景治疗）

ALTERNATIVE 研究

该多中心、双盲、依折麦布对照、24 周研究入组 248 例（阿利西尤单抗组和依折麦布组各 126 例和 122 例患者）有骨骼肌肉相关症状导致的他汀类药物不耐受记录的患者。患者接受阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或依折麦布 10 mg 每日一次，或阿托伐他汀 20 mg 每日一次（作为再激发组）。

第 12 周时，将 LDL-C \geq 70 mg/dL 或 LDL-C \geq 100 mg/dL（基于其 CV 风险水平）患者的阿利西尤单抗剂量上调至 150 mg Q2W。与依折麦布组相比，第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为 -30.4% (95% CI: -36.6%, -24.2%; $p<0.0001$)。详细结果见表 8 和图 7。第 12 周时（剂量上调前），阿利西尤单抗组和依折麦布组分别有 34.9% 和 0% 的患者达到 LDL-C $<$ 70 mg/dL。在第 12 周上调剂量的患者亚组中，第 24 周时 LDL-C 额外平均降低 3.6%。

该研究对至少 2 种他汀类药物不耐受的患者（至少接受 1 种最低获批剂量治疗）进行了评价，且仅入组了愿意使用他汀类药物进行再激发的患者。包含他汀类药物再激发组，是为了以盲态方式进一步验证他汀类药物不耐受的诊断。在有他汀类药物不耐受病史的患者中，阿利西尤单抗组肌肉骨骼不良事件的发生率（32.5%）低于阿托伐他汀组（46.0%）（HR=0.61[95% CI: 0.38, 0.99]），阿利西尤单抗组因肌肉骨骼不良事件而中止研究治疗的患者比例（15.9%）亦低于阿托伐他汀组（22.2%）。ALTERNATIVE 研究中因肌肉骨骼不良事件所致的停药率高于其他 3 期研究。在接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的患者的 5 项安慰剂对照研究（ $n=3752$ ）中，阿利西尤单抗组和安慰剂组由肌肉骨骼不良事件所致的停药率分别为 0.4% 和 0.5%。

表 8：阿利西尤单抗或依折麦布治疗在原发性高胆固醇血症患者（无他汀类药物背景治疗）中 LDL-C 较基线^a变化百分比均值 - ITT 分析^b

ALTERNATIVE 研究										
治疗组	N	LDL-C	LDL-C ^c	总胆固醇	非 HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
第 12 周										
依折麦布	122	-15.6	-18.0	-11.6	-15.8	-	-4.5	-	7.6	3.9

(10 mg)						11.6		9.4		
阿利西尤单抗 (75 mg)	126	-47.0	-51.2	-32.7	-41.5	-	-21.7	-	9.0	5.5
						36.1		8.0		
第 24 周										
依折麦布 (10 mg)	122	-14.6	-17.1	-10.9	-14.6	-	-7.3	-	6.8	2.9
						11.2		3.6		
阿利西尤单抗 (75/150 mg) ^e	126	-	-52.2	-31.8	-40.2	-	-25.9	-	7.7	4.8
		45.0 ^d				36.3		9.3		

a 基线 - 他汀类药物单药治疗。阿利西尤单抗组和依折麦布组基线平均 LDL-C 分别为 191.1 mg/dL 和 193.5 mg/dL。

b ITT 分析 - 意向治疗人群, 包括整个研究期间的所有血脂数据, 不论是否依从研究治疗。

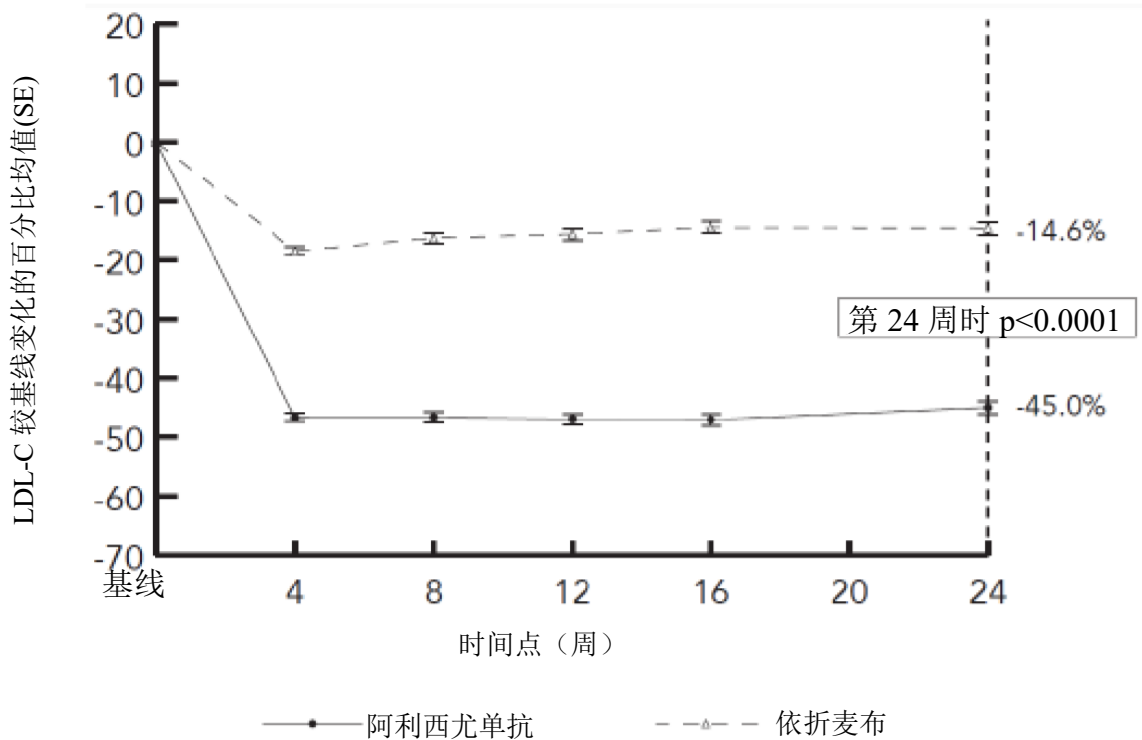
c 实际治疗分析 - 分析仅限于患者实际接受治疗的时间段。

d 这相当于平均绝对变化为-84.2 mg/dL。

e 治疗时间超过 12 周的 54 例 (49.5%) 患者将剂量上调至 150 mg Q2W。

第 24 周时 LDL-C、总胆固醇、非 HDL-C、Apo B 和 LP(a)相对于依折麦布组的差异具有统计学显著性。

图 7: LDL-C 随时间的变化: 第 24 周较基线变化百分比均值 -ALTERNATIVE 研究 (ITT 分析)



MONO 研究

该多中心、双盲、依折麦布对照、24 周研究入组 103 例（阿利西尤单抗组和依折麦布组各 52 例和 51 例患者）未使用他汀类药物或其他调脂治疗且基线 LDL-C 介于 100-190 mg/dL 之间的 CV 中危患者。患者接受了阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或依折麦布 10 mg 每日一次治疗。在第 12 周时，对于 LDL-C \geq 70 mg/dL 的患者，将阿利西尤单抗剂量上调至 150 mg Q2W。阿利西尤单抗组和依折麦布组的基线平均 LDL-C 分别为 141.1 mg/dL 和 138.3 mg/dL。阿利西尤单抗组第 12 周和第 24 周时 LDL-C 较基线变化百分比均值（ITT 分析）分别为-48.1%和-47.2%，依折麦布组分别为-19.6%和-15.6%。这相当于第 24 周时较基线变化的绝对值均值为-66.9 mg/dL。与依折麦布组相比，第 24 周时 LDL-C 较基线变化百分比的平均治疗差异为-31.6%（95% CI: -40.2%, -23.0%; $p < 0.0001$ ）。第 12 周时（剂量上调前），阿利西尤单抗组和依折麦布组分别有 57.7%和 0%的患者达到 LDL-C $<$ 70 mg/dL。14 例（30.4%）治疗时间 $>$ 12 周的患者剂量上调至 150 mg Q2W。在第 12 周上调剂量的患者亚组中，第 24 周时 LDL-C 额外平均降低 1.4%。第 24 周时 LDL-C、总胆固醇、非 HDL-C 和 Apo B 较依折麦布的差异具有统计学显著性。

其他研究

OPTIONS I 和 OPTIONS II 研究

在 643 例中等剂量阿托伐他汀（20 mg 或 40 mg，OPTIONS I）或瑞舒伐他汀（10 mg 或 20 mg，OPTIONS II）未充分控制原发性高胆固醇血症的 CV 高危

或极高危患者（汇总）中进行了 2 项额外的多中心、双盲、活性对照、24 周研究。在第 12 周时，对于 LDL-C \geq 70 mg/dL 或 100 mg/dL（基于其 CV 风险水平）的患者，将阿利西尤单抗剂量从 75 mg Q2W 上调至 150 mg Q2W。基线 LDL-C 平均值范围为 105.1 mg/dL（OPTIONS I）至 111.3 mg/dL（OPTIONS II）。在中等剂量阿托伐他汀（OPTIONS I）或中等剂量瑞舒伐他汀（OPTIONS II）的基础上加用阿利西尤单抗后，第 24 周 LDL-C 较基线变化百分比均值分别为-48.5% 和-42.7%。

心血管事件预防

ODYSSEY OUTCOMES 研究

这是一项多中心、双盲、安慰剂对照研究，对 18,924 例（阿利西尤单抗组和安慰剂组各 9462 例）成年患者随访长达 5 年。患者在随机前 4-52 周发生急性冠脉综合征（ACS）事件，并接受调脂治疗（LMT）方案（即，他汀类药物强化治疗，定义为阿托伐他汀 40 mg 或 80 mg，或瑞舒伐他汀 20 mg 或 40 mg）或最大耐受剂量他汀类药物（伴或不伴其他 LMT）。所有患者以 1:1 的比例随机接受阿利西尤单抗 75 mg Q2W 或安慰剂 Q2W。第 2 个月时，根据预设的 LDL-C 标准（LDL-C \geq 50 mg/dL 或 1.29 mmol/L），若需要进一步降低 LDL-C，则将阿利西尤单抗剂量调整至 150 mg Q2W。对于剂量已调整至 150 mg Q2W 且连续 2 次 LDL-C 值均低于 25 mg/dL（0.65 mmol/L）的患者，将其剂量从 150 mg Q2W 下调至 75 mg Q2W。对于剂量在 75 mg Q2W 且连续 2 次 LDL-C 值低于 15 mg/dL（0.39 mmol/L）的患者，以盲态方式转换为安慰剂。在 9451 例接受阿利西尤单抗治疗的患者中，约 2615 例（27.7%）需要调整剂量至 150 mg Q2W。在这 2615 例患者中，805 例（30.8%）将剂量下调至 75 mg Q2W。总体而言，730/9451 例（7.7%）患者转换为安慰剂治疗。研究结束前，共对 99.5% 的患者进行了生存期随访。中位随访持续时间为 33 个月。

ACS 指征事件，83.2% 患者为心肌梗死（34.6% STEMI，48.6% NSTEMI），16.8% 的患者为不稳定性心绞痛发作。ACS 指征事件前，19.2% 的患者发生了心肌梗死，22.7% 的患者接受了冠状动脉血运重建术（CABG/PCI）。大多数患者（88.8%）在随机时接受高强度他汀类药物治疗（伴或不伴其他 LMT）。基线 LDL-C 平均值为 92.4 mg/dL（2.39 mmol/L）。

阿利西尤单抗可显著降低主要复合终点的风险，即至首次发生主要不良心血管事件（MACE，包括冠心病（CHD）死亡、非致死性心肌梗死（MI）、致死性和非致死性缺血性卒中或需要住院的不稳定性心绞痛（UA））的时间（HR 0.85，95% CI: 0.78, 0.93; $p=0.0003$ ）。阿利西尤单抗还可显著降低以下复合终点的风险：CHD 事件；主要 CHD 事件；心血管事件；以及全因死亡、非致死性 MI 和非致死性缺血性卒中的复合终点。还观察到全因死亡率降低。在基线 LDL-C \geq 100

mg/dL (2.59 mmol/L) 的高危患者亚组中，阿利西尤单抗治疗组的主要和所有次要终点（包括 CHD 死亡、CV 死亡和全因死亡）均得到改善。结果参见表 9 和表 10。

表 9： ODYSSEY OUTCOMES 研究中的阿利西尤单抗疗效（总体人群）

终点	事件数量		风险比 (95% CI) P 值
	阿利西尤单抗 N = 9462 n (%)	安慰剂 N = 9462 n (%)	
主要终点 (MACE)	903 (9.5%)	1052 (11.1%)	0.85 (0.78, 0.93) 0.0003
CHD 死亡	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.38
非致死性 MI	626 (6.6%)	722 (7.6%)	0.86 (0.77, 0.96) 0.006 ^e
缺血性卒中	111 (1.2%)	152 (1.6%)	0.73 (0.57, 0.93) 0.01 ^e
不稳定性心绞痛 ^a	37 (0.4%)	60 (0.6%)	0.61 (0.41, 0.92) 0.02 ^e
次要终点			
CHD 事件 ^b	1199 (12.7%)	1349 (14.3%)	0.88 (0.81, 0.95) 0.0013
主要 CHD 事件 ^c	793 (8.4%)	899 (9.5%)	0.88 (0.80, 0.96) 0.0060
心血管事件 ^d	1301 (13.7%)	1474 (15.6%)	0.87 (0.81, 0.94) 0.0003
全因死亡、非致死性 MI、 非致死性缺血性卒中	973 (10.3%)	1126 (11.9%)	0.86 (0.79, 0.93) 0.0003
CHD 死亡	205 (2.2%)	222 (2.3%)	0.92 (0.76, 1.11) 0.3824
CV 死亡	240 (2.5%)	271 (2.9%)	0.88 (0.74, 1.05) 0.1528 ^e
全因死亡	334 (3.5%)	392 (4.1%)	0.85 (0.73, 0.98) 0.0261 ^e

a 需要住院的不稳定性心绞痛。

b CHD 事件定义为：主要 CHD 事件^c、需要住院的不稳定性心绞痛、缺血驱动的冠状动脉血运重建术。

c 主要 CHD 事件定义为：CHD 死亡、非致死性 MI。

d 心血管事件定义如下：CV 死亡、任何非致死性 CHD 事件和非致死性缺血性卒中。

e 未进行多重比较校正。

表 10: ODYSSEY OUTCOMES 研究中的阿利西尤单抗疗效-基线 LDL-C \geq 100 mg/dL (2.59 mmol/L)

终点	事件数量		风险比 (95% CI) P 值
	阿利西尤单抗 N = 2814 n (%)	安慰剂 N = 2815 n (%)	
主要终点 (MACE)	324 (11.5%)	420 (14.9%)	0.76 (0.65, 0.87)
CHD 死亡	69 (2.5%)	96 (3.4%)	0.72 (0.53, 0.98)
非致死性 MI	231 (8.2%)	290 (10.3%)	0.79 (0.66, 0.93)
缺血性卒中	41 (1.5%)	67 (2.4%)	0.60 (0.41, 0.89)
不稳定性心绞痛 ^a	11 (0.4%)	23 (0.8%)	0.48 (0.23, 0.98)
次要终点			
CHD 事件 ^b	404 (14.4%)	508 (18%)	0.78 (0.69, 0.89)
主要 CHD 事件 ^c	285 (10.1%)	364 (12.9%)	0.77 (0.66, 0.90)
心血管事件 ^d	441 (15.7%)	552 (19.6%)	0.78 (0.69, 0.89)
全因死亡、非致死性 MI、 非致死性缺血性卒中	349 (12.4%)	446 (15.8%)	0.77 (0.67, 0.88)
CHD 死亡	69 (2.5%)	96 (3.4%)	0.72 (0.53, 0.98)
CV 死亡	81 (2.9%)	117 (4.2%)	0.69 (0.52, 0.92)
全因死亡	114 (4.1%)	161 (5.7%)	0.71 (0.56, 0.90)

a 需要住院的不稳定性心绞痛。

b CHD 事件定义为：主要 CHD 事件^c、需要住院的不稳定性心绞痛、缺血驱动的冠状动脉血运重建术。

c 主要 CHD 事件定义为：CHD 死亡、非致死性 MI。

d 心血管事件定义如下：CV 死亡、任何非致死性 CHD 事件和非致死性缺血性卒中。

在总体患者人群以及基线 LDL-C \geq 100 mg/dL (2.59 mmol/L) 患者中，主要终点和全因死亡终点累积发生率的 Kaplan-Meier 估计值随时间的变化见图 7 和图 8。

图 8: ODYSSEY OUTCOMES 研究总体人群中主要复合终点的 4 年累积发生率

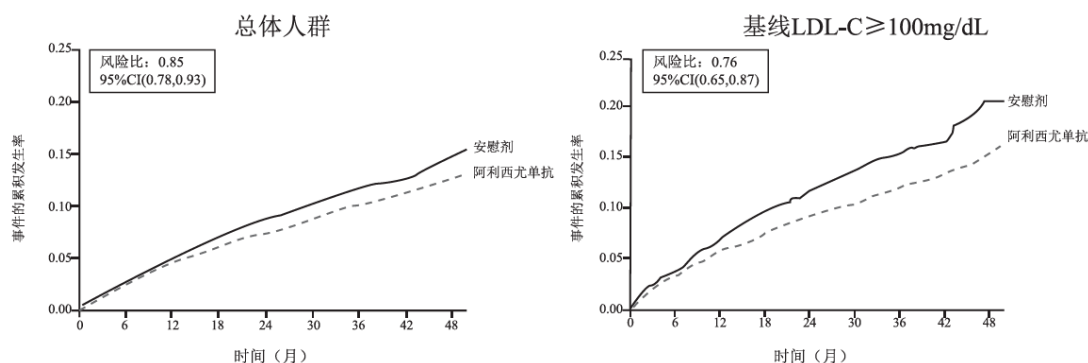
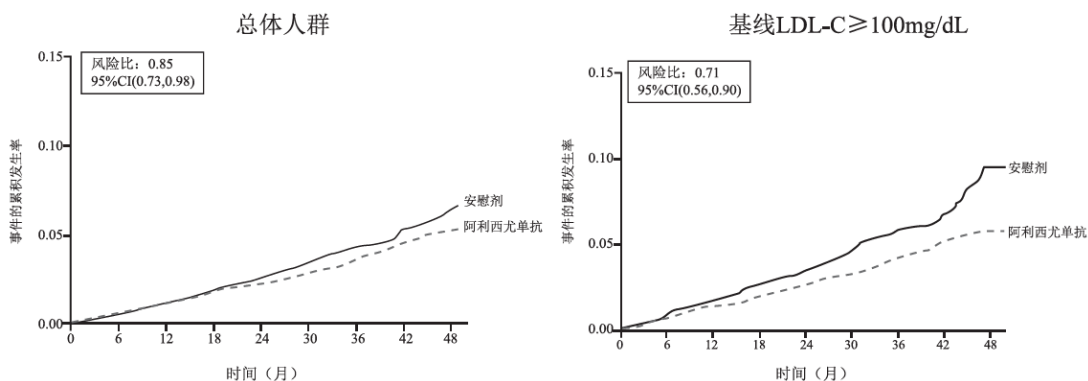


图 9: ODYSSEY OUTCOMES 研究总体人群中全因死亡率的 4 年累积发生率



【药理毒理】

药理作用

阿利西尤单抗是一种针对人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 的全人源单克隆 IgG1。阿利西尤单抗与 PCSK9 结合，抑制循环中的 PCSK9 与低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，使得 LDLR 可重新循环至肝细胞表面。阿利西尤单抗通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合，导致能够清除血液中低密度脂蛋白的 LDLR 的数量增加，从而降低 LDL-C 水平。

毒理研究

生殖毒性

性成熟猴连续 6 个月皮下注射阿利西尤单抗 5、15、75 mg/kg/周，暴露量（基于血清 AUC）相当于临床剂量（150mg，每两周给药 1 次）时的 103 倍时，未见对生育力替代标记物（如发情周期、睾丸体积、射精量、精子活力或每次射精的精子计数）的影响。大鼠或猴的 6 个月重复给药毒性试验中，系统暴露

量分别相当于临床（150mg，每两周给药 1 次）系统暴露量（基于血清 AUC）的 11 倍和 103 倍时，生殖系统未见给药相关的解剖学或组织病理学病变。

妊娠大鼠器官形成期（妊娠第 6、12 天）皮下注射阿利西尤单抗 75mg/kg/次，暴露量（基于血清 AUC）相当于人最大推荐剂量（150mg，每两周给药 1 次）的 12 倍，未见对胚胎-胎仔发育的影响。

妊娠食蟹猴器官形成期到分娩时皮下注射阿利西尤单抗 15、75mg/kg/周，暴露量（基于血清 AUC）相当于人最大推荐剂量（150mg，每两周给药 1 次）时的 13、81 倍，4-6 月龄的新生猴可见体液免疫受到抑制。未见其它对妊娠母体、胚胎-胎仔或新生猴发育的影响。

阿利西尤单抗可透过胎盘屏障。

致癌性

阿利西尤单抗尚未进行致癌性试验，不认为单抗会影响 DNA 或染色体，未评估致突变性。证据权重分析显示，阿利西尤单抗的重复给药毒性试验未见肿瘤发生或组织增生等癌前病变相关证据，对免疫细胞的活性和胆汁酸负荷相关终点未见影响。阿利西尤单抗对 Pcsk9hum/humLdlr+/-小鼠肝细胞表面 CD81 水平未见影响，认为不会增加 CD81 依赖的 HCV 感染导致肿瘤发生的风险。

其它毒性

成年猴连续 13 周联用阿利西尤单抗 75mg/kg（每周给药 1 次）和阿托伐他汀 40mg/kg（每天给药 1 次），暴露量（基于血清 AUC）相当于人最大推荐剂量（150mg，每两周给药 1 次）的 100 倍时，给药的第 1-2 个月未见阿利西尤单抗对体液免疫的影响。

【药代动力学】

吸收

皮下(SC)注射 50 mg 至 300 mg 阿利西尤单抗后，血清浓度达峰时间(t_{max})中位值为 3-7 天。

在腹部、上臂或大腿单次皮下注射 75 mg 阿利西尤单抗后，药代动力学特征相似。

通过群体药代动力学分析确定，皮下给药后阿利西尤单抗的绝对生物利用度约为 85%。

观察到略高于剂量比例性增加，剂量翻倍（从 75 mg 至 150 mg Q2W）时，阿利西尤单抗总浓度增加至 2.1-2.7 倍。

分布

静脉给药后，分布容积约为 0.04 至 0.05 L/kg，表明阿利西尤单抗主要分布在循环系统中。

代谢

未进行特异性的代谢研究，因为阿利西尤单抗是一种蛋白质。预期阿利西尤单抗可降解为小肽和单个氨基酸。

消除

观察到阿利西尤单抗的两个消除相。低浓度时，主要通过靶点（PCSK9）的可饱和结合消除；较高浓度时，主要通过非饱和的蛋白水解途径消除。

基于群体药代动力学分析，在接受阿利西尤单抗单药治疗（75mg Q2W 或 150mg Q2W，皮下给药）的患者中，稳态时阿利西尤单抗的中位表观半衰期为 17-20 天。当与他汀类药物联合使用时，阿利西尤单抗的中位表观半衰期为 12 天。

特殊人群

性别

基于群体药代动力学分析，性别对阿利西尤单抗药代动力学没有影响。

老年患者

基于群体药代动力学分析，年龄与稳态下阿利西尤单抗暴露量的微小差异相关，对疗效或安全性没有影响。

体重

在最终群体 PK 模型中，体重被确定为影响阿利西尤单抗药代动力学的显著协变量。与体重在 50 kg 至 100 kg 之间的患者相比，体重大于 100 kg 的患者接受 75 和 150 mg Q2W 给药方案后达到稳态时，阿利西尤单抗暴露量（AUC_{0-14d}）分别降低 29%和 36%。这并不表明 LDL-C 降低方面表现出具有临床意义的差异。

儿科患者

尚未研究儿科患者中阿利西尤单抗给药的药代动力学影响。

肝功能损害

在 1 期研究中，75 mg 剂量单次皮下给药后，轻度和中度肝功能损害受试者的阿利西尤单抗药代动力学特征与肝功能正常受试者相似。未获得重度肝功能损害患者的数据。

肾功能损害

由于尚不清楚单克隆抗体是否可通过肾脏途径消除，因此预期肾功能不会

影响阿利西尤单抗的药代动力学。群体药代动力学分析显示，与肾功能正常的患者相比，轻度和中度肾功能损害患者接受 75 mg 和 150 mg Q2W 给药方案后稳态时阿利西尤单抗的暴露量（AUC_{0-14d}）分别增加 22%-35%和 49%-50%。体重和年龄，影响阿利西尤单抗暴露的两个协变量，在不同肾功能分类之间的分布情况不同，最有可能解释了观察到的药代动力学差异。重度肾功能损害患者的可用数据有限；与肾功能正常的受试者相比，这些患者中阿利西尤单抗的暴露量约为 2 倍。

人种

基于群体药代动力学分析，人种对阿利西尤单抗的药代动力学没有影响。

75 mg 至 300 mg 阿利西尤单抗单次皮下给药后，中国和非中国健康受试者之间的暴露量不存在有意义的差异。

PK-PD 关系

在降低 LDL-C 方面，阿利西尤单抗的药效学效应具有间接性，并通过与 PCSK9 结合介导。观察到游离 PCSK9 和 LDL-C 的浓度依赖性降低，直至达到靶点饱和。PCSK9 结合饱和后，阿利西尤单抗浓度的进一步升高不会导致 LDL-C 进一步降低，但是观察到 LDL-C 降低效应的持续时间延长。

【贮藏】

贮藏于 2°C-8°C 冰箱中。请勿冷冻。

置于外包装盒中，避光保存。

防止极热环境。

如果需要，例如在旅行时，本品可在室温下 25°C 贮藏最多 30 天。避光。不要超过 25°C。从冰箱中取出后，必须在 30 天内使用本品或丢弃。

【包装规格】

1ml 溶液装于 1 型硅化透明玻璃注射器中，配备不锈钢针，苯乙烯-丁二烯橡胶软针帽，以及乙烯-四氟乙烯涂层的溴化丁基橡胶柱塞。

预填充式注射笔 75 mg:

将注射器部件组装到一次性预填充式注射笔中，注射笔带有蓝帽和浅绿色激活按钮。

预填充式注射笔 150 mg:

将注射器部件组装到一次性预填充式注射笔中，注射笔带有蓝帽和深灰色激活按钮。

包装规格:

1、2、6 支预填充式注射笔。

【有效期】

5±3℃贮存。

24 个月（规格：1.0ml:150mg 预填充式注射笔）

30 个月（规格：1.0ml:75mg 预填充式注射笔）

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20220016

【批准文号】

进口药品注册证号：

1.0ml:75mg 预填充式注射笔：S20190042

1.0ml:150mg 预填充式注射笔：S20190043

【上市许可持有人】

名称：Sanofi Winthrop Industrie

注册地址：82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, 法国

【生产企业】

企业名称：SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

生产地址：1051 Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, 法国

【包装厂】

名称：Genzyme Ireland Ltd.

包装厂地址：IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, 爱尔兰

【境内联系机构】

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

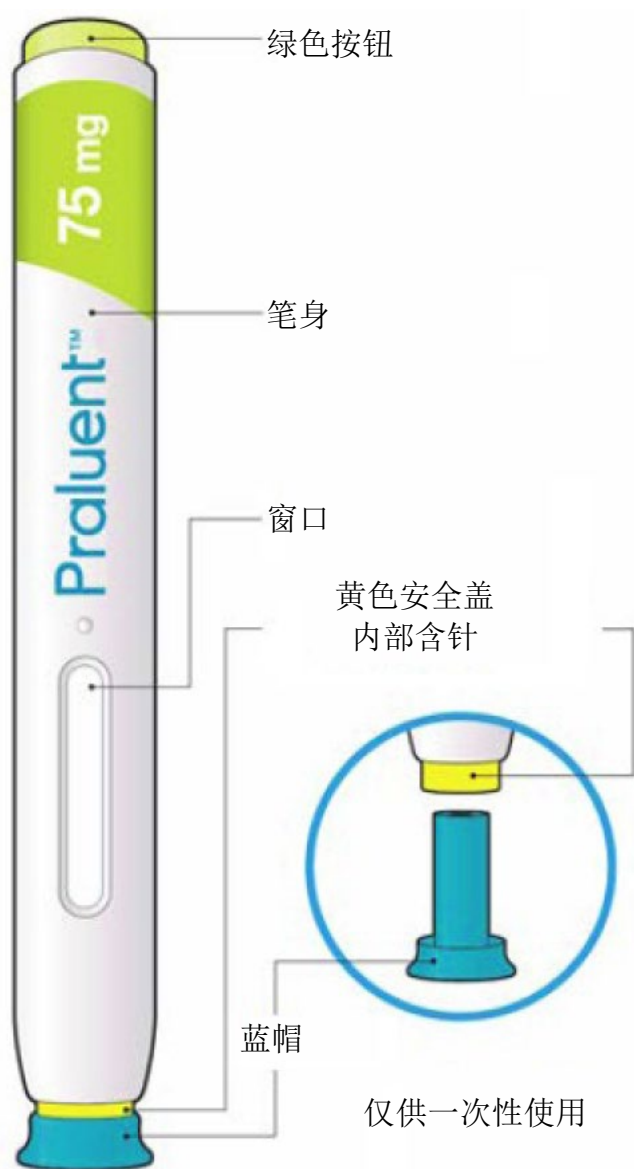
产品咨询电话：800（400）-820-8884

波立达 75 mg 注射液，装于预填充式注射笔

阿利西尤单抗

使用说明

波立达注射笔的部件如图所示。



重要信息

- 该装置是一次性预填充式注射笔。1 ml 溶液含 75 mg 波立达（阿利西尤单抗）。
- 本品皮下注射，可由本人或其他人（护理人员）给药。
- 注射笔仅供单次注射，使用后必须丢弃。

应进行以下操作

- ✓ 将波立达注射笔置于儿童不可视及且不可触及之处。

- ✓ 在使用波立达注射笔之前请认真阅读所有说明信息。
- ✓ 每次使用波立达注射笔时，请遵循这些说明。
- ✓ 将未使用的注射笔贮藏在 2°C-8°C 冰箱中。详细贮藏条件见波立达的独立包装说明书。

禁止进行以下操作

- × 请勿触摸黄色安全盖。
- × 如果注射笔已经掉落或损坏，请勿使用。
- × 如果蓝帽缺失或未牢固连接，请勿使用注射笔。
- × 请勿重复使用注射笔。
- × 请勿摇动注射笔。
- × 请勿冷冻注射笔。
- × 防止阳光直射。

请保留本说明书。如果您有任何疑问，请咨询您的医生、药剂师或护士或拨打药品说明书上的赛诺菲号码。

步骤 A：准备注射

注射前，您需要准备：

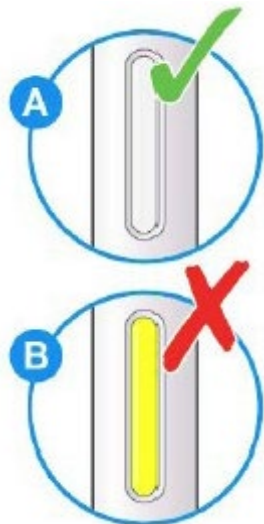
波立达注射笔

- 酒精棉球
 - 棉球或纱布
 - 防刺容器（见步骤 B，8）。
- ① 查看注射笔上的标签。
- 检查您是否获得正确的产品和正确的剂量。
 - 检查失效期：如果超过该日期，请勿使用。

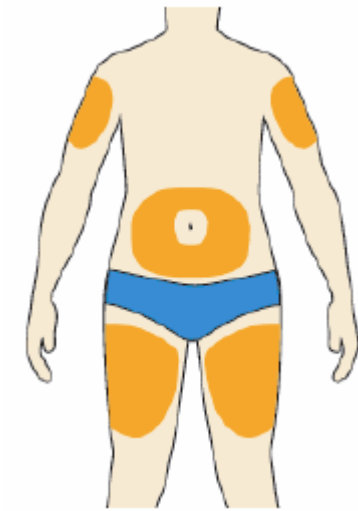


- ② 查看窗口。

- 检查液体是否澄清，无色至淡黄色，不含颗粒-如果不是，请勿使用（见图 A）。
- 您可能看到气泡，这是正常现象。
- 如果窗口显示纯黄色，请勿使用（见图 B）。

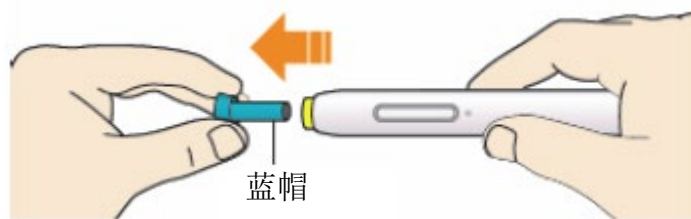


- ③ 将注射笔在室温下预热 30-40 分钟。
 - 请勿加热注射笔，使其自身预热。
 - 请勿将注射笔放回冰箱。
- ④ 准备注射部位。
 - 用肥皂和水清洗双手，并用毛巾擦干。
 - 您可以在以下部位注射：
 - 大腿
 - 腹部（肚脐周围 5 cm 区域除外）
 - 上臂外侧（见图）。
 - 自行注射时您可站立或坐下。
 - 使用酒精棉球擦拭注射区域皮肤。
 - 请勿在有压痛、发硬、发红或发热的皮肤使用。
 - 请勿在靠近可见静脉的区域使用。
 - 每次注射时使用不同部位。
 - 请勿在同一部位注射波立达及其他注射药物。



步骤 B：如何注射

- ① 完成“步骤 A：准备注射”中的所有步骤后，取下蓝帽。
 - 请勿取下针帽，直至准备注射完成。
 - 请勿盖回蓝帽。



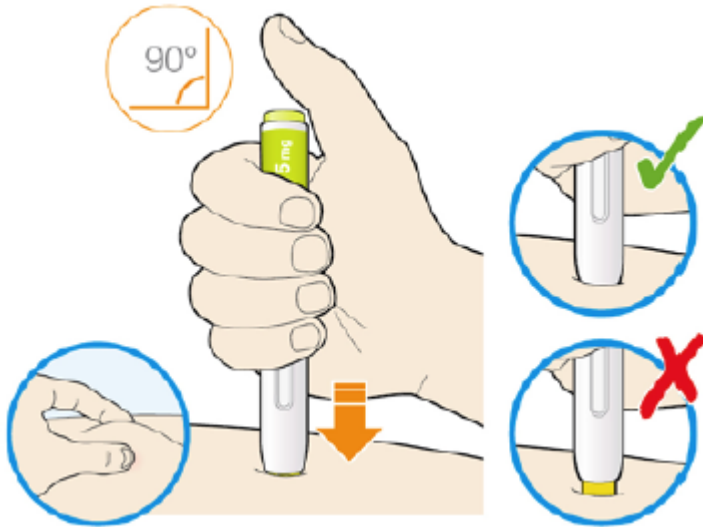
- ② 像这样握持波立达注射笔。
 - 请勿触摸黄色安全盖。
 - 确保您可以看到窗口。



- ③ 在皮肤上按压黄色安全盖，注射笔与皮肤大约成 90 度角。
 - 按压注射笔并将其牢牢固定在注射部位身体，直至不能看见黄色安全盖。

如果不能完全按压黄色安全盖，注射笔将无法发挥作用。

- 如果需要，捏起皮肤，以确保注射部位牢固。



④ 用拇指推动并立即释放绿色按钮。

- 您将听到咔哒声。现在，您已经开始注射。
- 窗口将开始变为黄色。

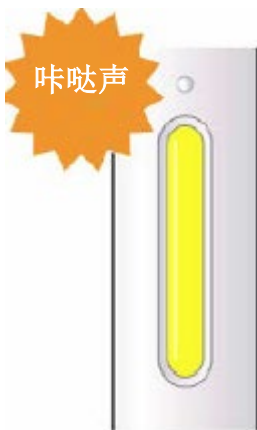


⑤ 释放按钮后，继续将注射笔固定在皮肤上

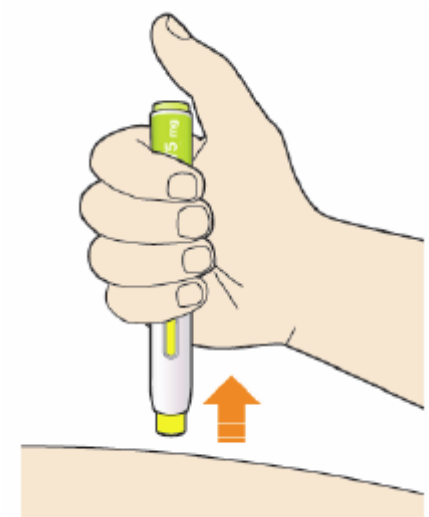
- 注射可能需要长达 20 秒的时间。



- ⑥ 移除注射笔前，检查窗口是否已变为黄色。
- 请勿移除注射笔，直至整个窗口变为黄色。
 - 当窗口完全变为黄色时，注射完成，您可以听到另一声咔哒声。
 - 如果窗口不能完全变为黄色，请致电赛诺菲寻求帮助。如果没有咨询您的医生、药剂师或护士，请勿自行注射第二剂药物。



- ⑦ 将注射笔从皮肤上移开。
- 注射后不要摩擦皮肤。
 - 如果有血液流出，请在注射部位按压棉球或纱布，直至止血。



⑧ 丢弃注射笔和笔帽

- 请勿盖回蓝色针帽。
- 使用后立即将注射笔和笔帽丢弃到防刺容器中。
- 请就如何处理该容器咨询您的医生、药剂师或护士。
- 请将容器置于儿童不可视及且不可触及之处。

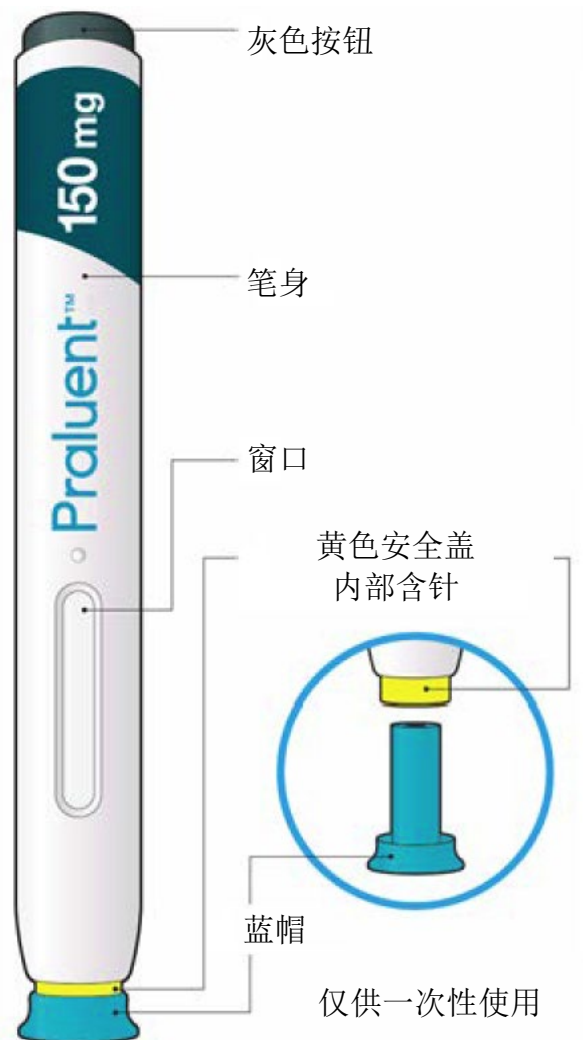


波立达 150 mg 注射液，装于预填充式注射笔

阿利西尤单抗

使用说明

波立达注射笔的部件如图所示。



重要信息

- 该装置是一次性预填充式注射笔。1 ml 溶液含 150 mg 波立达（阿利西尤单抗）。
- 本品皮下注射，可由本人或其他人（护理人员）给药。
- 注射笔仅供单次注射，使用后必须丢弃。

应进行以下操作

- ✓ 将波立达注射笔置于儿童不可视及且不可触及之处。
- ✓ 在使用波立达注射笔之前请认真阅读所有说明信息。
- ✓ 每次使用波立达注射笔时，请遵循这些说明。

- ✓ 将未使用的注射笔贮藏在 2°C-8°C 冰箱中。详细贮藏条件见波立达的独立包装说明书。

禁止进行以下操作

- × 请勿触摸黄色安全盖。
- × 如果注射笔已经掉落或损坏，请勿使用。
- × 如果蓝帽缺失或未牢固连接，请勿使用注射笔。
- × 请勿重复使用注射笔。
- × 请勿摇动注射笔。
- × 请勿冷冻注射笔。
- × 防止阳光直射。

请保留本说明书。如果您有任何疑问，请咨询您的医生、药剂师或护士或拨打药品说明书上的赛诺菲-号码。

步骤 A：准备注射

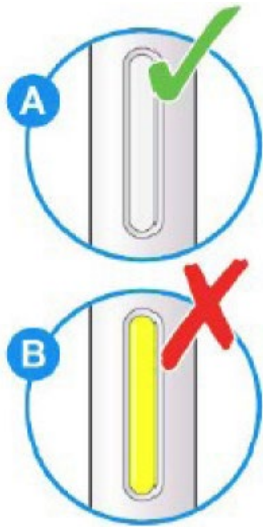
注射前，您需要准备：

- 波立达注射笔
 - 酒精棉球
 - 棉球或纱布
 - 防刺容器（见步骤 B，8）。
- ① 查看注射笔上的标签。
- 检查您是否获得正确的产品和正确的剂量。
 - 检查失效期：如果超过该日期，请勿使用。

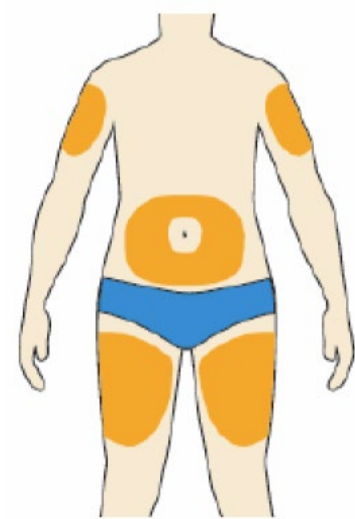


- ② 查看窗口。
- 检查液体是否澄清，无色至淡黄色，不含颗粒-如果不是，请勿使用（见图 A）。
 - 您可能看到气泡。这是正常现象。

- 如果窗口显示纯黄色，请勿使用（见图 B）。

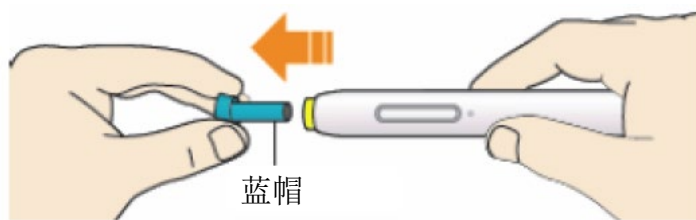


- ③ 将注射笔在室温下预热 30-40 分钟。
 - 请勿加热注射笔，使其自身预热。
 - 请勿将注射笔放回冰箱。
- ④ 准备注射部位。
 - 用肥皂和水清洗双手，并用毛巾擦干。
 - 您可以在以下部位注射：
 - 大腿
 - 腹部（肚脐周围 5 cm 区域除外）
 - 上臂外侧（见图）。
 - 自行注射时您可站立或坐下。
 - 使用酒精棉球擦拭注射区域皮肤。
 - 请勿在有压痛、发硬、发红或发热的皮肤使用。
 - 请勿在靠近可见静脉的区域使用。
 - 每次注射时使用不同部位。
 - 请勿在同一部位注射波立达及其他注射药物。



步骤 B：如何注射

- ① 完成“步骤 A：准备注射”中的所有步骤后，取下蓝帽。
 - 请勿取下针帽，直至准备注射完成。
 - 请勿盖回蓝帽。



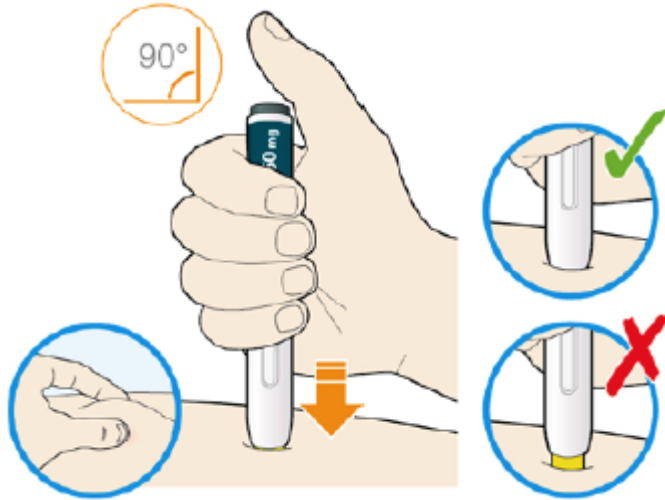
- ② 像这样握持波立达注射笔。
 - 请勿触摸黄色安全盖。
 - 确保您可以看到窗口。



- ③ 在皮肤上按压黄色安全盖，注射笔与皮肤大约成 90 度角。
 - 按压注射笔并将其牢牢固定在注射部位，直至不能看见黄色安全盖。如果

不能完全按压黄色安全盖，注射笔将无法发挥作用。

- 如果需要，捏起皮肤，以确保注射部位牢固。



④ 用拇指推动并立即释放灰色按钮。

- 您将听到咔哒声。现在，您已经开始注射。
- 窗口将开始变为黄色。



⑤ 释放按钮后，继续将注射笔固定在皮肤上

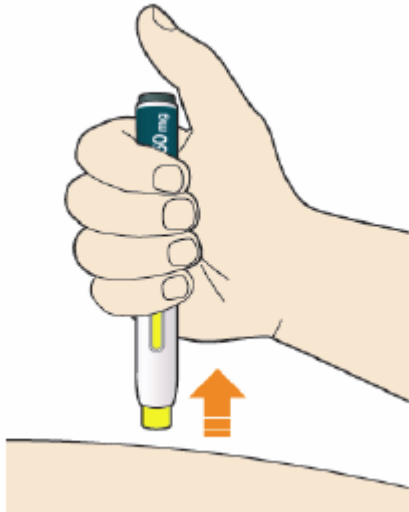
- 注射可能需要长达 20 秒的时间。



- ⑥ 移除注射笔前，检查窗口是否已变为黄色。
- 请勿移除注射笔，直至整个窗口变为黄色。
 - 当窗口完全变为黄色时，注射完成，您可以听到另一声咔哒声。
 - 如果窗口不能完全变为黄色，请致电赛诺菲寻求帮助。如果没有咨询您的医生、药剂师或护士，请勿自行注射第二剂药物。



- ⑦ 将注射笔从皮肤上移开。
- 注射后不要摩擦皮肤。
 - 如果有血液流出，请在注射部位按压棉球或纱布，直至止血。



⑧ 丢弃注射笔和笔帽

- 请勿盖回蓝色针帽。
- 使用后立即将注射笔和笔帽丢弃到防刺容器中。
- 请就如何处理该容器咨询您的医生、药剂师或护士。
- 请将容器置于儿童不可视及且不可触及之处。

