

## 新药资讯

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

# 新一代降脂药 PCSK9 抑制剂重磅上市

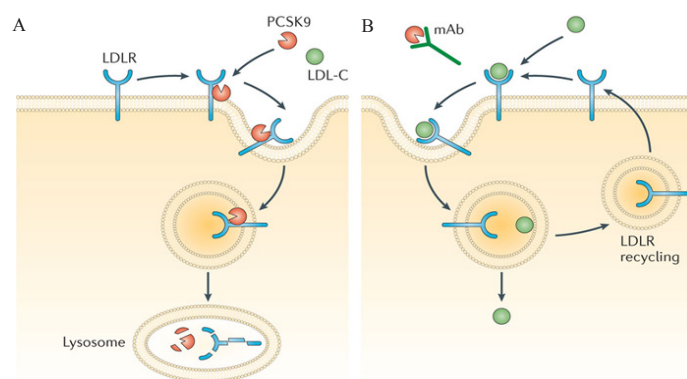
PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type9, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9) 自被发现以来就一直一直是整个制药业的热门靶点。PCSK9 缺失人群 LDL 水平较正常人低 40%, 心脏病发病率低 88%。控制低密度脂蛋白 (LDL) 是病人和医生最为接受的预防心血管事件的手段。去年公布的 IMPROVE-IT 研究结果更令人相信 LDL 水平本身是一个独立风险。PCSK9 通过中和 LDL 受体而升高 LDL 浓度<sup>[1]</sup>, 作用机理见图 1。随着 2011 年专利到期, 历史上最成功的他汀类药物辉瑞公司的立普妥 (Lipitor) 将逐渐走下神坛, PCSK9 抑制剂因机制清楚且理论上安全有效而被寄予厚望。目前, 安进公司产品 evolocumab、赛诺菲/再生元公司产品 alirocumab、和辉瑞公司产品 bococizumab 占据领先地位。

2015 年 6 月, FDA 专家咨询委员会对 evolocumab、alirocumab 进行表决, 以 13 票赞成、3 票反对的结果支持 alirocumab 上市, 但只支持极高风险人群如家族性高脂血症 (14:2) 和高 CV 风险人群 (9:7), 而反对在他汀不耐受人群使用 (7:9); 同时, 以相仿意见 (11 票赞成、4 票反对) 支持 evolocumab 上市, 其中全票 (15:0) 支持用于治疗家族性高脂血症患者。2015 年 7 月 23 日, evolocumab 作为首个新型降脂药在欧盟批准上市, 随后美国也批准赛诺菲/再生元制药的 alirocumab 上市, 这为降脂不理想的患者提供了全新的治疗选择。如 evolocumab 在涉及约 6 000 名受试者的 10 项 III 期临床研究中, evolocumab 使用组 LDL-C 水平与安慰剂组相比降低了 55%~75%, 与依泽替米贝组相比降低了 35%~45%<sup>[2-4]</sup>。目前多数专家仅支持该药用于极高风

险人群如家族性高脂血症和高心血管风险人群, 而反对在他汀不耐受人群使用。进一步的心血管疗效仍需待大型 outcome 试验 (如 27 500 病人参与的 FOURIER 试验) 结束才能明确。alirocumab 和 evolocumab 若欲获批治疗对他汀不耐受患者 (美国约 390 万) 亦需等待此结果, 多数医生也希望看到心血管事件疗效方会使用此产品。

业界普遍对 PCSK9 抑制剂的前景

十分看好, 预测市场规模可达 100 亿美元。目前, 针对这个靶点的上市药物均为单克隆抗体, 须注射给药 (2~4 周/次); 且价格过高, 市场接受度难以预测。如今在研的 PCSK9 抑制剂还包括反义寡核苷酸、干扰小核糖核酸、融合蛋白和小分子抑制剂等, 如能找到小分子口服药物将使其更具发展前景。据悉目前辉瑞、CVI 等制药公司正在开发可口服的小分子 PCSK9 抑制剂。



Nature Reviews | Drug Discovery

图 1 PCSK9 作用机理

A - PCSK9 (红色) 结合低密度脂蛋白受体 (LDLR, 蓝色) 驱动内吞, 随之溶酶体降解, LDL-C (绿色) 实现逃逸;

B - PCSK9 靶向单克隆抗体 (mAb) 阻断 PCSK9 与 LDLR 的相互作用, 使 PCSK9 可从血液中去 LDL-C。

## 【参考文献】

- [1] Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(11):817-819.
- [2] Koren M J, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23):2531-2540.
- [3] Robinson J G, Nedergaard B S, Rogers W J, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(18):1870-1882.
- [4] Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23):2541-2548.

(周辛波 综述)