

纯合子家族性高胆固醇血症治疗药物——Evinacumab

张斌, 杨建伟, 张海英*

北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044

【摘要】 Evinacumab是血管生成素样3(ANGPTL3)重组人单克隆抗体抑制剂。2021年2月11日美国食品药品监督管理局批准Evinacumab(商品名Evkeeza)用于治疗12岁及以上儿童和成人纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)。Evinacumab可显著降低HoFH患者的血脂水平,且不依赖低密度脂蛋白受体的活性。本文从药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量、药物相互作用等方面对Evinacumab进行综述。

【关键词】 Evinacumab; 家族性高胆固醇血症; 纯合子; 血管生成素样3

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0023-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.005

A drug for homozygous familial hypercholesterolemia—Evinacumab

ZHANG Bin, YANG Jian-wei, ZHANG Hai-ying*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

经典的家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种常染色体(共)显性遗传病,其主要临床表现为血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平明显升高、皮肤肌腱黄色瘤^[1]。由于FH患者从出生就处于高血清LDL-C水平暴露状态,所以动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险明显增高,且常早发。FH可分为杂合子、纯合子、复合杂合子和双重杂合子4种类型。其中,纯合子家族性高胆固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)较为罕见,患病率为1/100万~3/100万。HoFH患者全身动脉粥样硬化发生早,进展快,可在儿童及青年期发生心绞痛或心肌梗死^[1],如果不进行积极的降脂治疗,患者可能在30岁之前死亡^[2]。英国国家卫生保健优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)推荐FH患者LDL-C水平应该降低基线水平的50%^[3]。欧洲动脉硬化协会和美国心脏病协会推荐

成人HoFH患者LDL-C<2.5 mmol/L,对于已经患有ASCVD的患者,要求LDL-C<1.8 mmol/L^[3]。对于FH患者的治疗,国内外指南首先推荐使用他汀类药物。HoFH患者服用他汀类药物可使LDL-C水平下降10%~25%^[4]。然而,高强度他汀类治疗的不良反应限制了其在HoFH患者中的疗效^[5],而传统的降脂药物很难达到目标LDL-C水平^[6]。鉴于HoFH疾病比较罕见且病死率高,疾病的治疗药物非常有限。

2021年2月11日,美国食品药品监督管理局批准了再生元公司的Evinacumab(商品名Evkeeza)可以作为其他LDL-C降低疗法的辅助治疗药物,用于治疗12岁及以上儿童和成人HoFH^[2]。Evinacumab为注射剂型,有2种规格,分别为345 mg/2.3 mL和1200 mg/8 mL。本文对HoFH新的治疗药物Evinacumab进行综述,为临床合理用药提供依据。

1 药理作用及作用机制

LDL-C水平显著升高引起的心脏早衰是HoFH

*通信作者: 张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

的典型特征。编码血管生成素样3 (angiopoietin-like 3, ANGPTL3) 基因的功能缺失变异与低脂血症和预防动脉粥样硬化性心血管疾病有关^[7]。ANGPTL3 主要存在于肝脏中, 通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL) 和内皮脂肪酶(endothelial lipase, EL) 而发挥调节脂质代谢的作用。ANGPTL3 可以升高血浆中甘油三酯(triglyceride, TG)、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 的水平^[8]。

Evinacumab 是重组人 ANGPTL3 单克隆抗体抑制剂, 通过结合并抑制 ANGPTL3 而达到降低 LDL-C、HDL-C 和 TG 的作用。Evinacumab 通过促进极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL) 的加工和清除上游 LDL 的形成来降低 LDL-C, 而不依赖 LDL 受体的活性。同时, 本品还可以通过恢复 LPL 和 EL 活性而阻断 ANGPTL3 从而降低 TG 和 HDL-C 水平^[9]。Evinacumab 对 LDL 受体的活性没有影响, 同时, 抑制 ANGPTL3 降低 LDL-C 的作用也不依赖于 LDL 受体的活性^[9]。

2 药物代谢动力学^[10]

每4周静脉输注 Evinacumab 15 mg/kg, 4次给药后达到稳态, 累积比为2。根据群体药物代谢动力学模型, 稳态谷浓度均值(标准差)为 241(96.5)mg/L, 输注结束时 C_{max} 均值(标准差)为 689(157)mg/L。通过群体药物代谢动力学分析得到的总分布容积约为 4.8 L。Evinacumab 通过线性和非线性2种方式消除。较高浓度时, Evinacumab 主要通过非饱和蛋白水解途径消除, 而较低浓度时, 非线性、饱和的 ANGPTL3 目标介导的消除占主导地位。消除半衰期由 Evinacumab 血清药物浓度决定, 而不是一个常数。

群体药物代谢动力学分析结果显示, Evinacumab 血清药物浓度降至定量下限(78 ng/mL)以下的平均时间为最后1次稳态剂量(15 mg/kg 静脉推注, 每4周)后19周。

Evinacumab 的确切代谢途径尚未确定, 其作为人 IgG4 单克隆抗体, 推断是通过与内源性 IgG 一样的分解代谢途径降解为小分子肽和氨基酸, 而不太可能

通过肾脏排泄。

3 临床疗效评价

在 Evinacumab 的 I 期临床试验中, 纳入了4例 HoFH 患者。在研究开始前4例患者需禁食1晚(>10 h), 然后给予患者连续输注同位素(5, 5, 5-2h3)-亮氨酸 12 h^[11]。随后4例患者按 15 mg/kg 静脉输注 Evinacumab 1次。静脉输注 Evinacumab 前后不同时间点, 测定稳定同位素(5, 5, 5-2h3)-亮氨酸载脂蛋白(apolipoprotein, apoB)在 VLDL、中等密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL) 和 LDL 中的富集情况, 进行 apoB 动力学分析。研究结果显示, Evinacumab 治疗后4例 HoFH 患者的 LDL-C 降低 59%±2%, 增加了 IDL apoB (616%±504%) 和 LDL apoB (113%±14%) 的分解代谢率。其中有2例患者的 VLDL apoB 产生率下降。

一项纳入9例 HoFH 患者的 II 期临床研究进行了 Evinacumab 的单组、开放标签试验^[5-6]。9例患者均已接受积极的降脂治疗, 包括他汀类药物、依折麦布、Lomitapide、PCSK9 单克隆抗体或门腔静脉分流术等, 但 LDL-C 基线水平仍为 (376.0±240.9)mg/dL。初始给予9例患者 Evinacumab 250 mg 皮下注射1次, 在皮下注射给药后的第2周给予9例患者静脉输注 Evinacumab 15 mg/kg 1次, 在第4周时测定这9例患者的 LDL-C 水平。结果显示, 9例患者接受 Evinacumab 治疗后的第4周, LDL-C 水平与基线相比平均降低 49%±23%, 降低的绝对值为 (157±90)mg/dL。此外, 9例患者的 apoB 平均降低了 46%±18%, 非 HDL-C 水平降低了 49%±22%, TG 水平降低了 47%, HDL-C 水平降低了 36%±16%。研究结果提示, Evinacumab 可大幅降低了 HoFH 患者的血脂水平。

在一项双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验中, Rosenson 等^[12]评价了 Evinacumab 在难治性高胆固醇血症患者中的有效性和安全性。试验共纳入了272例难治性高胆固醇血症患者, 并被随机分为皮下注射组(163例)和静脉输注组(109例)。皮下注射组再随机分为4组, 为皮下注射 Evinacumab 450 mg 每周1

次组(40例)、300 mg每周1次组(43例)、300 mg每周2次组(39例)及安慰剂对照(41例)组,基线LDL-C水平分别为 (146.3 ± 84.6) 、 (159.1 ± 73.0) 、 (136.2 ± 70.2) 和 (157.8 ± 92.4) mg/dL;静脉输注组则随机分为3组,为Evinacumab每4周1次15 mg/kg组(39例)、每4周1次5 mg/kg组(36例)或安慰剂对照组(34例),基线LDL-C水平分别为 (143.1 ± 54.4) 、 (146.0 ± 61.0) 和 (144.5 ± 46.6) mg/dL。本研究的主要终点指标为第16周时,与安慰剂对照组相比,Evinacumab组LDL-C水平较基线变化的百分比。结果显示,在第16周时,皮下注射450 mg每周1次组、300 mg每周1次组、300 mg每周2次组和安慰剂对照组相比,LDL-C水平较基线变化的组间最小均方差分别为-56.0%、-52.9%及-38.5%。静脉给药Evinacumab 15 mg/kg组、5 mg/kg组和安慰剂对照组相比,LDL-C水平较基线变化的组间最小均方差分别为-50.5%和-24.2%。本研究提示,Evinacumab皮下注射给药和静脉输注给药均可显著降低难治性高胆固醇患者的LDL-C水平,最大剂量时可使其降低50%。

Raal等^[7]发表于《新英格兰医学杂志》的一项双盲、安慰剂对照的Evinacumab III期临床试验中,纳入了65例正在接受稳定降脂药治疗的HoFH患者,平均年龄41.7岁,包括女性35例。尽管接受了最大剂量的背景降脂治疗,两组患者LDL-C的平均基线水平仍为255.1 mg/dL。65例患者以2:1的比例被随机分配到了Evinacumab治疗组和安慰剂组,治疗组每4周静脉输注Evinacumab 15 mg/kg 1次,安慰剂组给予与之相匹配的安慰剂。主要终点指标是第24周LDL-C水平较基线变化的百分比。第24周,Evinacumab治疗组患者的LDL-C水平相对于基线下降47.1%,而安慰剂组上升1.9%,组间最小均方差为-49.0% (95%CI: -65.0 ~ -33.1, $P < 0.001$);组间LDL-C水平的最小二乘平均绝对差为-132.1 mg/dL (95%CI: -175.3 ~ -88.9, $P < 0.001$)。

同时,在该试验中有10例患者[Evinacumab治疗组($n=8$);安慰剂组($n=2$)]的LDL受体活性<2%^[13]。在这些患者中,第24周时,治疗组LDL-C降

低53.5%而安慰剂组LDL-C升高18.8%。结果表明,即使在几乎没有LDL受体活性的难治性HoFH患者中,Evinacumab仍表现出很好的效果。

4 安全性评价

在一项随机、双盲、安慰剂对照的I期临床研究^[14]中,健康受试者被随机分为4个剂量组,分别为单剂量Evinacumab 300 mg皮下注射组、多剂量Evinacumab 300 mg皮下注射组(每周1次,共8次)、Evinacumab 5 mg/kg静脉输注组、Evinacumab 15 mg/kg静脉输注组,静脉输注组每4周给药1次,共2次。每个剂量组包括24例受试者,分别以3:1的比例被随机分为Evinacumab治疗组和安慰剂组。研究结果显示,不同给药剂量组中均没有发生严重的或需要紧急治疗的严重不良反应事件,最常见的不良反应是头疼。

2个I期临床研究^[15]中,共纳入139例受试者,TG水平在150~459 mg/dL及LDL-C ≥ 100 mg/dL,研究包括单次上升剂量组(single ascending dose, SAD)患者83例和多次上升剂量组(multiple ascending dose, MAD)患者56例。每组患者以3:1的比例被随机分为Evinacumab治疗组和安慰剂组。SAD患者接受Evinacumab 75、150、250 mg皮下注射,或5、10、20 mg/kg静脉输注1次,监测持续到第126天。MAD患者接受Evinacumab皮下注射150、300、450 mg每周1次,300、450 mg每周2次,或静脉给予20 mg/kg每4周1次,直到第56天,随访6个月。试验结果表明,Evinacumab耐受性良好,在单次上升剂量组研究中没有发生剂量相关的不良反应事件,在多次上升剂量研究中,也没有出现剂量限制毒性。与安慰剂组相比,SAD治疗组接受Evinacumab出现了丙氨酸氨基转移酶7例、天冬氨酸氨基转移酶4例和肌酐磷酸激酶2例的单次升高;MAD治疗组接受Evinacumab出现了肌酐磷酸激酶1例的单次升高,均与剂量无关。

在II期临床试验^[8]中,9例患者至少出现过1次不良反应,如鼻咽炎、流感样症状、头晕、流鼻涕、恶心、肢体疼痛和无力等,但都没有因此终止治疗。

Raal等^[7]进行的Ⅲ期临床试验中,Evinacumab治疗组44例患者中有2例患者(5%)在治疗期间发生过严重的不良反应事件,分别为尿毒症和自杀倾向。有5例患者(11%)出现了流感样症状。治疗组和安慰剂组均有2例患者出现丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高,但是均低于正常值3或5倍,没有患者出现药物引发的肝损伤。双盲治疗期间,未报告出现心血管事件。

研究发现,孕妇服用Evinacumab可能会造成胎儿损伤^[10]。根据动物生殖研究显示,在器官形成过程中给兔使用Evinacumab,剂量低于人类暴露剂量,可导致胎儿畸形增加。建议在开始使用Evinacumab治疗前,考虑进行孕检,可能怀孕的患者在使用Evinacumab治疗期间和最后1剂用药后至少5个月内采取有效的避孕措施。

5 用法与用量^[10]

Evinacumab通过静脉输注给药,推荐给药剂量为15 mg/kg,每月1次(间隔4周),静脉输注时间>60 min。如果漏用药1次,应尽快给药,并以此给药日期计算之后的给药周期。Evinacumab可选择溶解在25 mL 0.9%的氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中。根据患者的体质量,稀释后的最终浓度应在0.5~20 mg/mL之间。常温下,配置溶液到输注结束不应超过6 h。如不立即使用,稀释后的溶液应在2℃~8℃冷藏保存不超过24 h,不能冷冻。

6 药物相互作用

Evinacumab尚未进行药物相互作用研究^[10]。服用他汀类药物(阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀)的患者在给予Evinacumab前后,他汀类药物的浓度没有明显改变。是否服用其他降脂药物治疗,对ANGPTL3重组人单克隆抗体抑制剂浓度不受影响。

7 药物研究最新进展

Evinacumab于2021年2月被美国食品药品监督管理局批准上市。目前正在进行或即将进行的临床试验

有3项。其中一项正在进行的是关于Evinacumab在HoFH患者中长期使用的安全性和有效性评价试验(NCT340974)。该试验的研究对象为116例12岁以上的青少年和成人患者,研究周期长达192周。研究的主要目标是评价Evinacumab在HoFH患者(包括青少年患者)中的长期安全性和耐受性,次要目标是评价Evinacumab对HoFH患者血脂指标、血脂参数等的影响,以及评价Evinacumab抗体的发展潜力。另一项单臂、开放标签的研究正在招募患者(NCT04233918)。该研究主要评价Evinacumab在儿童HoFH患者(5~11岁)中的疗效、安全性和药物代谢动力学特征。该研究纳入了24例患者。主要结果指标为Evinacumab在该人群中的药物代谢动力学参数以及LDL-C相比基线变化的百分比。

另外,尚未进行招募的一项Evinacumab随机、双盲、安慰剂对照临床试验(NCT04863014)的研究对象为伴有15个月内发生高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)相关急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的成人患者。该研究主要目的是确定在有HTG相关AP病史的患者在接受Evinacumab与安慰剂治疗后AP复发的比例以及确定由于LPL突变功能丧失引起家族性乳糜微粒血症综合征(familial chylomicemic syndrome, FCS)且TG>880 mg/dL的患者比例。

综上,Evinacumab是一种新的抗血管生成素的单克隆抗体,可以显著降低LDL-C而不依赖于LDLR活性^[3,6],对其他非LDL-C以及apoB也有显著的降低作用。Evinacumab每月给药1次,不需要频繁输注,且不良反应少、耐受性好。相信随着临床研究的深入,可为Evinacumab在临床上的使用提供更好的依据,成为HoFH药物治疗的一个更好的选择。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 99-103.
- [2] FDA. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol[EB/OL]. (2021-02-11)[2021-05-14]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol>.
- [3] 姜丽红, 刘戈力. 家族性高胆固醇血症的诊疗进展[J]. 天津医药,

- 2019, 47(9):998–1002.
- [4] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H N, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35:2146–2157.
- [5] 陈盼盼, 陆叶, 王绿娅. 纯合子型家族性高胆固醇血症临床诊疗进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(6):357–360.
- [6] Mohamed F, Seedat F, Raal F J. Novel therapies for familial hypercholesterolemia[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2):188–195.
- [7] Raal F J, Rosenson R S, Reeskamp L F, et al. ELIPSE HoFH investigators evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8):711–720.
- [8] Gaudet D, Gipe D A, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):296–297.
- [9] Banerjee P, Chan K C, Tarabocchia M, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11):2248–2260.
- [10] FDA. EVKEEZA (evinacumab-dgnb) injection, for intravenous use: prescribing informationUS. 2021 [EB/OL]. (2021-02-11) [2021-05-14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761181s000lbl.pdf.
- [11] Reeskamp L F, Millar J S, Wu L, et al. ANGPTL3 inhibition with evinacumab results in faster clearance of IDL and LDL apoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia—brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5):1753–1759.
- [12] Rosenson R S, Burgess L J, Ebenbichler C F, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24):2307–2319.
- [13] Rosenson R, Raal F, Reeskamp L, et al. The efficacy and safety of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with little to no low-density lipoprotein receptor activity[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(4):552.
- [14] Harada-Shiba M, Ali S, Gipe D A, et al. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314:33–40.
- [15] Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of angiopoietin-like protein 3 with a monoclonal antibody reduces triglycerides in hypertriglyceridemia[J]. *Circulation*, 2019, 140(6):470–486.

收稿日期:2021-05-14

本文编辑:郭美晨