



保脂通注射劑75毫克

Praluent solution for injection 75mg

衛部菌疫輸字 第 001037 號

限由醫師使用

版本日期 2022-09-19

1 性狀

1.1 有效成分及含量

藥品名稱

保脂通注射劑75毫克 預填注射筆

保脂通注射劑75毫克 預填注射針筒

定性定量組成

75mg/ml 注射用溶液

單次使用的預填注射筆中，每1毫升溶液含有alirocumab 75毫克。

單次使用的預填注射針筒中，每1毫升溶液含有alirocumab 75毫克。

Alirocumab是一種利用DNA重組技術於中國倉鼠卵巢細胞生產並純化而得的人類免疫球蛋白IgG1單株抗體。

賦形劑總覽，見章節1.2。

1.2 賦形劑

組胺酸 (Histidine)

蔗糖 (Sucrose)

聚山梨醇酯20 (Polysorbate 20)

注射用水

1.3 劑型

注射用溶液

1.4 藥品外觀

澄清、無色至淡黃色的溶液。

2 適應症

預防心血管事件

對於已確診心血管疾病的成年病人，Praluent可用於降低心肌梗塞、中風以及需住院治療的不穩定心絞痛之風險。

原發性高血脂症 (包含異合子家族性高膽固醇血症)

Praluent可單獨使用或併用其他降血脂藥物 (例如：Statin類藥物、ezetimibe)，作為飲食外的輔助治療以降低原發性高血脂症成年病人之低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

用法用量

在開始Praluent治療前，應先排除高血脂症或混合型血脂異常之次要病因 (例如，腎病症候群、甲狀腺功能低下)。

Praluent的建議起始劑量為75毫克，每2週一次，或300mg每4週(每月)一次，以皮下注射給藥。多數的病人在此劑量下能使低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)充分下降。若LDL-C的反應不如預期，則可調整至最高劑量150毫克，每2週皮下注射一次。

Praluent之劑量可依個別病人之特性調整，如：LDL-C基期濃度、治療目標及對治療的反應。血脂濃度可於治療開始或劑量調整後4-8週進行評估並隨之調整劑量 (增加劑量或減少劑量)。病人應給予最低必要劑量，以達到LDL-C所希望之降低程度。若病人已接受 75mg每2週一次或300 mg每4週(每月)一次之治療，但LDL-C需要再度降低者，可將劑量調整至150 mg每2週一次之最高劑量。

若漏打每2週一次劑量，病人應儘快於漏打後七天內補打該次藥物，並依原注射時程繼續治療。若未能於漏打後七天內補打該次注射藥物，則不須補打，依原注射時程繼續治療。

若漏打每4週(每月)一次劑量，病人應儘快於漏打後七天內補打該次藥物，並依原注射時程繼續治療。若未能於漏打後七天內補打該次注射藥物，則於發現漏打時補打，並重新開始新的療程。

正在使用血漿析離術的病人

正在使用血漿析離術的異合子家族性高膽固醇血症病人，使用Praluent的建議劑量為150毫克，每2週皮下注射一次。若病人於同一天接受血漿析離術與Praluent治療，應在完成血漿析離術後再給與Praluent。

給藥方式

皮下注射使用。

Praluent可皮下注射於大腿、腹部或上臂。

當給予300mg劑量時，應以150mg兩次劑量連續施打於兩個不同注射部位。

建議每次注射都更換注射部位。

Praluent不可注射於有正在發作的皮膚疾病或受傷的部位，例如曬傷、皮疹、發炎或皮膚感染。

Praluent不可與其他注射藥物注射於同一部位。

醫療專業人員提供皮下注射技巧的指導後，Praluent 可由病人自行注射或由其照護者注射。

使用前之注意事項

Praluent使用前應先使溫度回復至室溫。Praluent一旦退冰後應儘早使用 (見章節13.3)。

每支預填注射筆或預填注射針筒僅限單次使用。

不相容性

缺乏相容性研究，本品不可與其他藥物混合。

3.3 特殊族群用法用量

特殊族群

兒童族群

目前可得的資料並不足以支持Praluent用於兒童及小於18歲青少年之安全及有效性(見section 8.1, 11及12)。對於小於8歲的兒童病人目前沒有相關的臨床數據。

老年人

老年病人不需調整劑量。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全病人不需調整劑量。無重度肝功能不全病人之資料。

腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人不需調整劑量。重度腎功能不全病人的資料有限(見章節11)。

體重

病人不需依體重調整劑量。

4 禁忌

對活性成分或章節1.2所列之任何賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

全身性過敏反應(allergic reactions)包括搔癢，以及罕見但有時嚴重的過敏反應如過敏(hypersensitivity)、錢幣狀濕疹、蕁麻疹及過敏性血管炎，這些都曾在臨床試驗中被報告過(見章節8.1)。在上市後使用情況曾有血管性水腫報告(見章節8.3)。若有嚴重過敏反應之徵兆或症狀出現，Praluent應停用並給予適當的症狀性治療(見章節4)。

5.3 操作機械能力

Praluent對開車及操作機械的能力沒有影響或其影響可被忽略。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

無懷孕婦女使用Praluent之資料。Alirocumab是一種以重組技術製造而得的免疫球蛋白G1(IgG1)抗體，因此預期它會通過胎盤障壁(見章節10.3)。動物試驗結果並未顯示本品會對懷孕過程或胚胎-胎兒發育造成直接或間接的傷害；本品以超過人體劑量投予試驗動物，對大鼠母體具有毒性，但對猴子母體則未見毒性，猴子子代對於抗原挑戰測試的次級免疫反應較弱(見章節10.3)。除非婦女的臨床狀況需要接受alirocumab治療，否則懷孕期間不建議使用Praluent。

6.2 哺乳

Alirocumab是否會從人類乳汁中排除仍不得而知。人類免疫球蛋白G(IgG)會從人類乳汁中排除，尤其是初乳；因此不建議哺乳婦女於初乳分泌期間使用Praluent。至於剩下的哺乳期間，預期本品的曝藥量低。因為alirocumab對於吸吮母乳之嬰兒的影響尚不清楚，因此

這段期間應決定是停止哺乳或停用Praluent治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

本品在動物試驗中對於生育能力之替代指標並無不良影響。目前並無對於人類生育能力之不良影響的相關資料。

6.6 肝功能不全

未曾針對重度肝功能不全(Child-Pugh C)的病人作過研究(見章節11)。重度肝功能不全的病人使用Praluent時應小心。

6.7 腎功能不全

臨床試驗中重度腎功能不全病人的資料有限，重度腎功能不全的定義為預估腎絲球過濾率(eGFR)小於30mL/min/1.73m²(見章節11)。重度腎功能不全的病人使用Praluent時應小心。

7 交互作用

Alirocumab 對其他藥物的影響

因為alirocumab是一種生物製劑，因此目前試驗結果顯示alirocumab不會對以下藥物的藥物動力學造成影響。臨床試驗中alirocumab和atorvastatin或rosuvastatin併用的情況下，這兩個statin的濃度在alirocumab重複給藥後並無顯著變化，這表示alirocumab對細胞色素P450酵素(主要為CYP3A4和CYP2C9)和轉運蛋白(例如, P-gp和OATP)沒有影響。

其他藥物對alirocumab的影響

Statins及其他血脂調節藥物已知會增加PCSK9蛋白之生成，此蛋白質為alirocumab之作用標的。這會導致標的調節性廓清率增加並降低了alirocumab的全身曝藥量。Alirocumab與statins、ezetimibe及 fenofibrate併用時，alirocumab的曝藥量比其單藥治療時的曝藥量降低了40%、15%及35%。然而，在alirocumab每2週給藥一次期間，仍能維持LDL-C之下降。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性摘要

最常見的不良反應為局部注射部位反應、上呼吸道徵兆與症狀，以及搔癢。導致病人停用Praluent治療的最常見不良反應為局部注射部位反應。

ODYSSEY OUTCOMES 試驗(一項長期的心血管結果試驗)的安全性結果和第3期對照試驗的整體安全性一致。

第3期試驗所使用之兩種劑量(75毫克及150毫克)在安全性上並無差異。

不良反應之列表說明

不良反應是以全身器官分類作呈現。發生頻率之定義如下：極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)；極罕見 ($< 1/10,000$) 及不明 (無法以現有數據估算)。

表1為統合第3期對照試驗和ODYSSEY OUTCOMES試驗所列出的不良反應。所有事件的發生頻率乃統整第3期臨床試驗之發生率計算而得：

表1 統合第3期對照試驗和ODYSSEY OUTCOMES試驗關於Praluent治療所出現的不良反應

系統器官分類	極常見	常見	不常見	罕見	極罕見
免疫系統疾病				過敏、過敏性血管炎	
呼吸、胸腔及縱膈疾病		上呼吸道徵兆與症狀*			
皮膚及皮下組織疾病		搔癢		蕁麻疹、錢幣狀濕疹	
全身性疾患及注射部位狀況		注射部位反應**			

*主要包括口咽疼痛、流鼻水、打噴嚏

**包括紅斑/發紅、搔癢、腫脹、疼痛/壓痛

特定不良反應之描述局部注射部位反應

局部注射部位反應包括紅斑/發紅、搔癢、腫脹、疼痛/壓痛，alirocumab治療組的發生率為6.1%，對照組(接受安慰劑注射)發生率為4.1%。注射部位反應大多為暫時性且為輕微程度。因局部注射部位反應而停藥的比例，兩組大致相當(alirocumab治療組為0.2%，對照組為0.3%)。在心血管結果試驗(ODYSSEY OUTCOMES試驗)中，alirocumab治療組的注射部位反應發生率高於安慰劑組(alirocumab治療組為3.8%，安慰劑組為2.1%)。

全身性過敏反應

全身性過敏反應的發生率為alirocumab治療組(8.1%)高於對照組(7.0%)，主要的差異為搔癢發生率。搔癢個案的狀況通常輕微且短暫。此外，在對照性臨床試驗中曾有過罕見但有時嚴重的過敏反應被報告，包括過敏(hypersensitivity)、錢幣狀濕疹、蕁麻疹及過敏性血管炎(見章節5.1)。在心血管結果試驗(ODYSSEY OUTCOMES試驗)中，alirocumab治療組的全身性過敏反應發生率與安慰劑組相當(alirocumab治療組為7.9%，安慰劑組為7.8%)。搔癢的發生率則未見差異。

特殊族群

兒童族群

Praluent在兒童病人的使用經驗僅限於18名8至17歲的同合子家族性高膽固醇血症(HoFH)病人。與已知用於成人安全性特徵相比，其安全性數據沒有新發現。

老年人

雖然年齡大於75歲的病人使用本品未曾出現特殊的安全性問題，但這個年齡族群的資料是有限的。在對照性研究中，Praluent治療組65歲以上的病人有1158名(34.7%)，年齡75歲以上有241名(7.2%)，本品的安全性及療效並未觀察到隨著年齡增加而有顯著差異。在原發性高膽固醇血症及混合性血脂異常的對照性第3期試驗中，接受Praluent治療的病人有1158名(34.7%) \geq 65歲及241名(7.2%) \geq 75歲。在心血管結果試驗中，接受Praluent治療的病人有2505名 \geq 65歲及493名 \geq 75歲。安全性和療效並未隨著年齡的增加而有顯著差異。

CHOICE1 (每4週給藥一次)之研究

病人每4週(每月)接受一次300mg之治療，除了局部注射部位反應的發生率較高外，其安全性與臨床試驗中每2週給藥一次的安全性相當。局部注射部位反應於300mg每4週一次之治療組的發生率為16.6%，安慰劑組為7.9%。每4週接受alirocumab 300 mg治療之病人接受交替安慰劑注射以保持對注射頻率的盲性。排除安慰劑注射後發生的注射部位反應(ISR)，ISR頻率為11.8%。因注射部位反應而停藥的比例於300mg每4週一次之治療組為0.7%，安慰劑組為0%。

低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)數值小於25 mg/dL (0.65 mmol/L)

在所有臨床試驗設計都是，不能調整原本的降血脂治療。LDL-C測量值 $<$ 25 mg/dL ($<$ 0.65 mmol/L)以下的病人比例，會取決於病人原本的LDL-C基期濃度及alirocumab劑量。

根據一綜合對照性試驗結果顯示，以Praluent 75mg每2週給藥一次為起始治療劑量，若病人的LDL-C測量值不低於70 mg/dL或100 mg/dL (1.81 mmol/L or 2.59 mmol/L)，則調整至Praluent 150mg治療劑量每2週給藥一次，接受Praluent治療的病人中，LDL-C基期濃度 $<$ 100 mg/dL有29.3%及LDL-C基期濃度 \geq 100 mg/dL有5%，可測得連續兩次LDL-C測量值 $<$ 25 mg/dL ($<$ 0.65 mmol/L)。在ODYSSEY OUTCOMES研究中，以75mg每2週給藥一次為起始劑量，若病人LDL-C測量值不低於50 mg/dL (1.29 mmol/L)，alirocumab的劑量則增加至150mg每2週給藥一次，接受alirocumab治療的病人中，LDL-C基期濃度 $<$ 100 mg/dL有54.8%及LDL-C基期濃度 \geq 100 mg/dL有24.2%，可測得連續兩次LDL-C測量值 $<$ 25 mg/dL ($<$ 0.65 mmol/L)。

雖然在alirocumab試驗中並未證實極低LDL-C濃度會造成不良結果，但持續極低LDL-C濃度之長期影響並不清楚。

低密度脂蛋白膽固醇血漿析離術(LDL apheresis)

對於進行低密度脂蛋白膽固醇血漿析離術(LDL apheresis)的病人每2週給藥一次alirocumab 150mg治療的安全性，目前臨床試驗資料有限。ODYSSEY ESCAPE試驗中

，41名正在使用血漿析離術的異合子家族性高膽固醇血症病人每2週給藥一次alirocumab 150mg治療的安全性，與其他alirocumab臨床試驗中每2週給藥一次但未進行LDL apheresis的安全性大致相似。

免疫原性/抗藥抗體(ADA)

如同所有治療性蛋白質一樣，有可能出現免疫原性。ODYSSEY OUTCOMES試驗中，接受alirocumab 75mg及/或150mg每2週一次(Q2W)的病人於治療開始後出現抗藥抗體(ADA)的比例為5.5%，安慰劑組為1.6%，這些反應大多為暫時性。持續性ADA反應發生於alirocumab治療組病人佔了0.7%，安慰劑組為0.4%。中和性抗體(NAb)反應出現於alirocumab治療組病人佔了0.5%，安慰劑組為<0.1%。

除了因治療出現ADA的病人相較於ADA陰性的病人(7.5%相對於3.6%)有較高的注射部位反應之外，抗藥抗體(ADA)反應(包括中和性抗體(NAb)在內)為低效價且未見對alirocumab的療效或安全性造成臨床上之顯著影響。ADA的存在對於alirocumab持續治療的長期影響尚不清楚。

統整病人接受alirocumab 75 mg及/或150 mg Q2W的10項安慰劑對照試驗及活性藥物對照試驗以及另一個病人接受alirocumab 75 mg Q2W或 300 mg 每4週一次(包括有些病人的劑量150 mg Q2W)的臨床試驗，其結果顯示，ADA及NAb的發生率與上述ODYSSEY OUTCOMES試驗的結果相當。

免疫原性的數據高度依賴ADA檢測方式之敏感性與特異性和其他因子。另外，檢測呈抗體陽性的發生率可能會受到多種因子所影響，包括檢體處理、檢體採樣時間、併用的藥物及潛在疾病。基於這些理由，將alirocumab的抗體發生率和其他藥品的抗體發生率作比較，有可能出現誤導的情形。

免疫原性的數據高度依賴ADA檢測方式之敏感性與特異性。

8.3 上市後經驗

上市後經驗

以下報告之不良反應發生於Praluent核准後上市使用。不良反應來自自發性報告，因此頻率“未知”(無法從現有數據估計)。

- 全身性疾病及給藥部位各種反應
 - 類流感疾病
 - 皮膚和皮下組織疾病
 - 血管性水腫

疑似不良反應之通報

藥品上市後通報疑似不良反應是很重要的。這可使藥品的利益/風險持續獲得監測。醫療專業人員應通報任何疑似不良反應。

9 過量

在對照性臨床試驗中，當給藥頻率高於建議之每2週給藥一次時，並未出現安全性問題。

Praluent過量並無特定的治療方式。當有過量情形發生時，病人應給予症狀性治療，必要時可

採取支持性療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療族群：其他血脂調節劑。ATC代碼：C10AX14。

作用機轉

Alirocumab是一種完全的人類免疫球蛋白G1(IgG1)單株抗體，它對於前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶Kexin9型(PCSK9)具有高度親和力及專一性。PCSK9會與肝細胞表面的低密度脂蛋白受體(LDLR)鍵結，進而促進LDLR在肝內分解。LDLR是LDL的主要受體，可以清除循環中的LDL，由於PCSK9會使LDLR的濃度下降，導致低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的血中濃度上升。

Alirocumab藉由抑制PCSK9與LDLR鍵結，使得LDLR的數量增加並使之清除LDL，故能降低LDL-C之濃度。

LDLR也會與富含三酸甘油酯(TG)的極低密度脂蛋白(VLDL)之殘遺脂蛋白及中密度脂蛋白(IDL)鍵結。因此，alirocumab之治療會降低這些殘遺脂蛋白，這可由脂蛋白元B (Apo B)、非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)及三酸甘油酯的降低獲得證實。Alirocumab也會使脂蛋白(a)

[Lp(a)]的濃度下降，它是LDL的一種型態，它會與脂蛋白元(a) [apolipoprotein (a)]鍵結。然而，LDLR已知與Lp(a)的親和力差，因此alirocumab降低Lp(a)的真正機轉尚未完全瞭解。

在人類遺傳研究中，PCSK9之變異，不論為功能喪失或功能增加之突變皆可被辨識。對於帶有PCSK9功能喪失之單一對偶基因突變的個體，其LDL-C濃度較低，因此冠狀動脈心臟病的發生率也明顯較低。有一些個體曾被報告帶有PCSK9功能喪失之兩個突變對偶基因，其LDL-C濃度明顯較低，且HDL-C及三酸甘油酯的濃度在正常範圍內。相反地，對於LDL-C濃度增加且臨床診斷有家族性高膽固醇血症的病人則被指出有PCSK9基因功能增加之突變。

在一項多中心、雙盲、安慰劑對照、為期14週的研究中，13名因PCSK9基因功能增加之突變的異合子家族性高膽固醇血症(heFH)病人隨機分配接受alirocumab 150mg或安慰劑每2週一次之治療。LDL-C的平均基期濃度為151.5mg/dL (3.90 mmol/L)。第2週時，LDL-C相較於基期的平均下降程度於alirocumab治療組為62.5%，安慰劑組為8.8%。第8週時，所有接受alirocumab治療的病人，其LDL-C相較於基期的平均下降程度為72.4%。

10.2 藥效藥理特性

藥物藥效學作用

體外試驗中，不論PCSK9是否存在，alirocumab都不會誘導Fc-媒介的作用功能活性(抗體依賴性細胞媒介毒性及補體依賴性細胞毒性)且當alirocumab與PCSK9鍵結時，亦未出現可鍵結於補體蛋白的可溶性免疫複合物。

10.3 臨床前安全性資料

依據藥理學安全性及重覆給藥之毒性評估，非臨床資料顯示本品對人類無特殊危險。

針對大鼠及猴子所作的生殖毒理學研究顯示，alirocumab就如同其他的免疫球蛋白G (IgG)抗體一樣，可以通過胎盤障壁。

對於猴子之生育能力的替代指標(例如，發情週期、睪丸體積、射精量、精子活動力，或每次射精的精子總數)無不良影響，且對大鼠或猴子所作的任何毒理學研究中，皆未發現有與alirocumab相關的生殖組織之解剖病理或組織病理異常。

對大鼠或猴子胎兒的生長或發育皆無不良影響。懷孕母猴給予150mg每2週一次之劑量，其全

身曝藥量為人體曝藥量的81倍，此時母體的毒性並不明顯。然而，懷孕大鼠給予150mg每2週一次之劑量，其全身曝藥量估計為人體曝藥量的5.3倍(曝藥量之測定乃依據非懷孕大鼠的5週毒理學研究)，此時可看出母體毒性。

母猴在懷孕期間每週接受高劑量的alirocumab，其子代對於抗原挑戰(antigen challenge)所激發的次級免疫反應比對照組動物子代的反應要弱。子代無其他與alirocumab相關之免疫功能不全的證據。

11 藥物動力學特性

吸收

Alirocumab 50mg~300mg 皮下注射給藥後，達到最高血清濃度(t_{max})的中位時間為3-7天。

Alirocumab 75mg單次皮下注射於腹部、上臂或大腿的藥物動力學類似。根據族群藥物動力學的分析，alirocumab皮下注射的絕對生體可用率大約為85%。每4週接受一次300mg之治療與每2週接受一次150mg之治療的月曝藥量相當。穩定狀態在給藥2-3次劑量後達到，累積比大約可達2倍之最大值。

分佈

靜脈注射後之分佈體積大約為0.04~0.05 L/kg，這表示alirocumab主要分布於循環系統中。

生物轉化

因為alirocumab是一種蛋白質，因此未進行過特定的代謝研究。Alirocumab預期會被分解為胜肽及胺基酸。

排除

Alirocumab有兩個排除階段。低濃度時，主要是透過飽和鍵結於標的物(PCSK9)而排除，較高濃度時，alirocumab的排除則大多是透過非飽和的蛋白水解路徑。

依據族群藥物動力學的分析，病人接受alirocumab皮下注射75mg每2週一次或150mg每2週一次時，於穩定狀態的半衰期中位數為17-20天。當併用statin時，alirocumab的半衰期中位數為12天。

線性/非線性

當劑量增加2倍由75mg增加至150mg每2週一次時，alirocumab 總濃度會以稍高於劑量之比例增加至2.1-2.7倍。

特殊族群

老年人

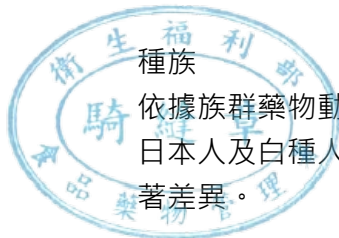
依據族群藥物動力學的分析，年齡對穩定狀態下alirocumab之曝藥量影響很小，對療效或安全性沒有影響。

兒童

從18名患有同合子家族性高膽固醇血症(HoFH)的兒童病人(8至17歲)收集到的藥代動力學數據有限。Praluent 75 Q2W和150 mg Q2W組在第12週或之前達到穩態平均 C_{trough} 濃度。尚未對8歲以下的兒童病人進行Praluent研究(見section 12)。

性別

依據族群藥物動力學的分析，性別對於alirocumab的藥物動力學沒有影響。



種族

依據族群藥物動力學的分析，種族對於alirocumab的藥物動力學沒有影響。

日本人及白種人健康受試者接受alirocumab 100mg-300mg單一劑量之皮下注射，其曝藥量沒有顯著差異。

體重

體重在最終族群藥動學模型中，被認為是影響alirocumab藥動學的一個重要變因。當alirocumab的劑量為75mg及150mg每2週給藥一次時，病人的體重超過100kg者，其穩定狀態的曝藥量(AUC_{0-14d})會比體重50kg-100kg病人之曝藥量減少29%及36%。但目前無臨床上之顯著差異。

肝功能不全

第1期試驗中，輕度及中度肝功能不全的病人在給予alirocumab 75mg單一劑量皮下注射後，其藥動學與正常肝功能者相當。無重度肝功能不全病人之數據。

腎功能不全

因為單株抗體未知有腎臟排除路徑，因此不預期alirocumab的藥動學會受到腎功能所影響。族群藥物動力學的分析顯示，輕度及中度腎功能不全的病人在給予alirocumab 75mg及150mg每2週一次後，其穩定狀態之曝藥量(AUC_{0-14d})分別比腎功能正常的病人增加了22%-35%及49%-50%。腎功能分類族群病人的體重及年齡(這兩個變因會影響alirocumab之曝藥量)分佈不同，這可解釋大部分所觀察到的藥動學差異。重度腎功能不全病人的數據有限；這些病人的alirocumab曝藥量大約為正常腎功能者的2倍。

藥物動力學/藥物藥效學之關連性

Alirocumab之藥物藥效學在降低LDL-C的作用上是間接的，它是透過與PCSK9鍵結進行調節。在標的物達到飽和前，游離的PCSK9及LDL-C之間有濃度依賴性的下降關連性。當PCSK9鍵結達到飽和後，即使再增加alirocumab之濃度也不會使LDL-C更進一步降低，但可使LDL-C降低之效果得以延長。

12 臨床試驗資料

臨床療效及安全性

第3期臨床試驗計畫之摘要 - 75mg及/或150mg每2週(Q2W)給藥一次

Alirocumab的療效已在十個第3期試驗(五個安慰劑對照試驗，五個ezetimibe對照試驗)中進行研究，接受隨機分派的高膽固醇血症(異合子家族性及非家族性)或混合型血脂異常病人共5296名，其中有3188名病人被分派至alirocumab治療組。在5個安慰劑對照試驗中，54%為有臨床動脈粥狀硬化心血管疾病的非家族性高膽固醇血症病人(non-FH)。在第3期試驗中，31%病人有第2型糖尿病，64%病人有冠狀動脈心臟病之病史。這十個試驗中，有三個試驗是專門針對異合子家族性高膽固醇血症(heFH)之病人進行。第3期臨床試驗計畫中的大多數病人都有接受血脂調節藥物之背景治療(包括statin最高耐受劑量、併用或不併用其他血脂調節藥物)且處於高度或極高度的心血管(CV)風險中。有兩項試驗之病人沒有併用statin治療，其中一項試驗的病人為statin不耐受者。

在LONG TERM及HIGH FH兩項試驗中共收納了2416名病人，這些病人只接受alirocumab 150mg每2週一次(Q2W)之治療。另外8項試驗的病人為接受alirocumab 75mg每2週一次(Q2W)之治療，並依據病人在第8週的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度，於第12週時針對LDL-C未達預設目標之病人將其劑量調高至150mg每2週給藥一次，而LDL-C的預設目標依心血管風險程度而定。

所有第3期試驗的主要療效指標為alirocumab治療組與安慰劑組或ezetimibe對照組相比較，於第24週時LDL-C相對於基期的平均下降百分比。所有試驗皆有達到其主要療效指標。一般而言，不論病人是否併用statin治療，接受alirocumab治療所達到的總膽固醇(Total-C)、非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)、脂蛋白B (Apo B)及脂蛋白(a) [Lp(a)]之下降百分比在統計上皆明顯大於安慰劑/ezetimibe治療之降幅。相較於安慰劑，alirocumab也會降低三酸甘油脂(TG)並增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及脂蛋白A-1 (Apo A-1)。詳細結果請見表2。LDL-C之下降可見於各年齡層、性別、身體質量指數(BMI)、種族、LDL-C的基期濃度、異合子家族性高膽固醇血症(heFH)及非異合子家族性高膽固醇血症(non-heFH)之病人、混合型血脂異常之病人，以及糖尿病病人。雖然年齡大於75歲的病人有類似療效，但這個年齡族群的資料有限。不論是否併用statin及其使用劑量為何，LDL-C皆會下降。相較於使用安慰劑或ezetimibe，alirocumab治療組於第12週及第24週有明顯較高比例的病人達到LDL-C<70mg/dL (<1.81mmol/L)。試驗中依據準則提高劑量，大多數病人接受75mg每2週一次之治療皆有達到預設的LDL-C目標值(目標值依據其心血管風險)且大多數病人都維持在75mg每2週一次之劑量。Alirocumab在首次給藥後15天內就可以看出降血脂效果，大約用藥4週會達到最大療效。長期治療的療效在試驗期間可以持續 (LONG TERM試驗長達78週)。Alirocumab停藥後，LDL-C的數值並未回彈(rebound)，LDL-C的濃度為逐漸回到基期濃度。

有八項試驗病人的起始劑量為75mg每2週一次，於第12週可能調高劑量前之預設分析顯示，LDL-C的平均降幅達44.5%~49.2%。另兩項試驗病人之起始劑量及維持劑量為150 mg每2週一次，LDL-C於第12週的平均降幅為62.6%。根據允許調高劑量之第3期試驗的綜合分析結果顯示，於劑量調高的次族群病人中，其劑量從75mg每2週一次調高至第12週的150mg每2週一次，對於有接受statin背景治療之病人，其LDL-C的平均降幅額外增加了14%。若為沒有接受statin背景治療的病人，alirocumab提高劑量所額外增加的LDL-C平均降幅為3%，但大多數的作用皆出現在約25%的病人身上，他們在劑量調高後，LDL-C的降幅至少額外增加了10%。劑量調高至150mg每2週一次的病人其LDL-C的基期平均濃度較高。

此外，還進行了一項安慰劑對照試驗 (KT study)，納入來自韓國和台灣共199名病人隨機分配試驗用藥。KT study評估使用statin最高耐受劑量治療下，給予alirocumab 75mg Q2W對高心血管風險病人的有效性和安全性。對於在第8週LDL-C未達其預定目標之病人在第12週時調整劑量到150 mg Q2W。主要療效指標是第24週時LDL-C相對於基期的平均下降百分比。試驗結果顯示Alirocumab顯著改善亞洲病人的LDL-C。

心血管(CV)事件之評估

以重大不良心血管事件(MACE，即major adverse cardiovascular events，包括冠狀動脈心臟病死亡、心肌梗塞、缺血性中風，及需住院治療的不穩定心絞痛)為主要療效指標的研究仍在進行中。綜合第3期試驗所作的預設分析顯示，經判定確認為治療引起的心血管事件，包括冠狀動脈心臟病(CHD)之死亡、心肌梗塞、缺血性中風、需住院治療的不穩定心絞痛、需住院治療的鬱血性心衰竭，及血管重建手術(revascularisation)，其中發生於alirocumab治療組有110名(3.5%)病人，對照組(安慰劑或活性對照藥物)有53名(3.0%)病人，危險比為1.08 (95%信賴區間，0.78 -1.50)。經判定確認為重大不良心血管事件(MACE)者，alirocumab治療組的發生率為3182名病人中有52名(1.6%)，對照組(安慰劑或活性對照藥物)為1792名病人中有33名(1.8%)，危險比為0.81 (95%信賴區間，0.52 -1.25)。

針對LONG TERM試驗所作的預設最終分析顯示，經裁定確認為治療引起的心血管事件，alirocumab治療組的發生率為1550名病人中有72名(4.6%)，安慰劑組為788名病人中有40名(5.1%)；經裁定確認為重大不良心血管事件(MACE)者，alirocumab治療組的發生率為1550名病人中有27名(1.7%)，安慰劑組則為788名病人中有26名(3.3%)。風險比是採取事後比較(post-hoc)檢定；針對所有心血管事件，危險比為0.91 (95%信賴區間，0.62 -1.34)；若為重大不良心血管事件

(MACE) · 危險比為0.52 (95%信賴區間 · 0.31 -0.90)。

所有原因之死亡率

第3期試驗中所有原因造成的死亡率於alirocumab治療組為0.6% (3182名病人中有20名) · 安慰劑組為0.9% (1792名病人中有17名) · 大多數病人的主要死因為心血管事件。

與statin併用治療

以原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常病人為對象所進行的第3期安慰劑對照試驗 (以statin作為背景治療藥物)

LONG TERM試驗

這是一項多中心、雙盲、安慰劑對照 · 為期18個月的研究 · 共納入患有原發性高膽固醇血症且處於高度或極高度心血管風險的病人共2310名 · 這些病人正接受statin最高耐受劑量治療 · 有或沒有併用其他血脂調節藥物 · 病人接受alirocumab 150mg每2週一次或安慰劑 · 再加上原有的血脂調節藥物之治療 · LONG TERM試驗中包括了17.7%的異合子家族性高膽固醇血症(heFH)病人 · 69%病人為非家族性高膽固醇血症(non-FH)但有臨床動脈粥狀硬化心血管疾病 · 34.6%的病人有第2型糖尿病及68.6%病人有冠狀動脈心臟病病史 · 第24週時 · 治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化 · 其平均治療差異為-61.9% (95%信賴區間：-64.3% · -59.4% · p值<0.0001) · 詳細結果見表2 · 第12週時 · alirocumab治療組達到LDL-C<70mg/dL (<1.81mmol/L) 的病人比例為82.1% · 安慰劑組則為7.2% · 第24週時測得的所有血脂/脂蛋白相較於安慰劑組之差異皆具有統計上之意義。

COMBO I試驗

這是一項多中心、雙盲、安慰劑對照 · 為期52週的研究 · 共納入311名病人 · 這些病人有極高度的心血管風險且在使用statin最高耐受劑量後(有或沒有併用其他血脂調節藥物)仍無法達到LDL-C的預設目標值 · 總共84%病人有臨床動脈粥狀硬化心血管疾病 · 病人接受alirocumab 75mg每2週一次或安慰劑 · 再加上原有的血脂調節藥物之治療 · 若病人的LDL-C \geq 70mg/dL (\geq 1.81mmol/L) · 則在第12週時alirocumab劑量會調高至150mg每2週一次 · 第24週時 · 治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化 · 其平均治療差異為-45.9% (95%信賴區間：-52.5% · -39.3% · p值<0.0001) · 詳細結果見表2 · 第12週時(提高劑量前) · alirocumab治療組達到LDL-C <70mg/dL (<1.81mmol/L)的病人比例為76.0% · 安慰劑組為11.3% · 在第12週時有32名(16.8%)病人的劑量調高至150 mg每2週一次 · 第12週調高劑量的次族群在第24週的LDL-C值平均額外降低了22.8% · 除了三酸甘油脂(TG)外 · 第24週時測得的所有血脂/脂蛋白相較於安慰劑組之差異皆具有統計上之意義。

KT試驗

這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照 · 為期24週的研究 · 評估alirocumab的療效和安全性 · 納入來自韓國(n=83)及台灣(n=116)共199名心血管高風險且使用statin最高耐受劑量但血脂仍無法適當控制的高血脂病人 · 以1:1隨機分配於alirocumab及安慰劑治療24週 · 從75 mg每2週一次開始 · 若第8週LDL-C \geq 70 mg / dL (\geq 1.81 mmol/L) · 則在第12週時alirocumab劑量會調高至150mg每2週一次) · 在第12週 (劑量調整前) 與基期相比 · alirocumab治療組LDL-C平均降幅達57.9% · 而安慰劑組上升4.7% · 在第12週 · 有9名 (9.5%) 病人的劑量增加至150mg Q2W。

第24週時 · alirocumab治療組的LDL-C平均降幅為57.1% · 而安慰劑組則上升6.3% · 兩組差距達63.4% (P<0.0001) · Alirocumab亦顯著改善非高密度脂蛋白膽固醇(non HDL-C) · 脂蛋白元B (Apo B) · 總膽固醇 · 脂蛋白(a)和高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)相較於安慰劑組之差異皆具有統計上之意義 (P \leq 0.05)。

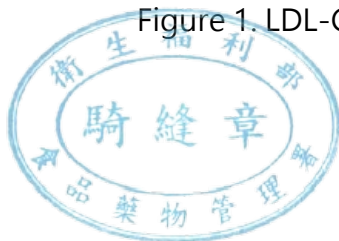


Figure 1. LDL-C over time: Mean Percent Change from Baseline – KT study (ITT analysis)

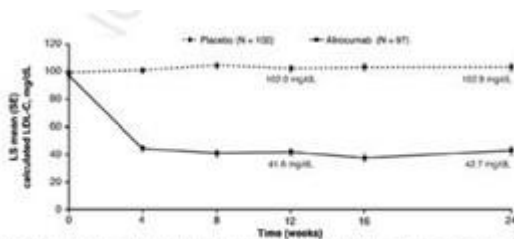


Figure 3. Calculated LDL-C levels over time (ITT analysis). ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; SE, standard error.

以異合子家族性高膽固醇血症(heFH)病人為對象所進行的第3期安慰劑對照試驗 (以statin作為背景治療藥物)

FH I及FH II試驗

兩項多中心、安慰劑對照、雙盲、為期18個月的研究，共納入732名異合子家族性高膽固醇血症(heFH)的病人，這些病人已接受statin最高耐受劑量之治療，有或沒有併用其他血脂調節藥物。病人接受alirocumab 75mg每2週一次或安慰劑，再加上原有的血脂調節藥物之治療。若病人的LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L)，則在第12週時alirocumab劑量會調高至150mg 每2週一次。第24週時，治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-55.8% (95%信賴區間：-60.0%，-51.6%， p 值 < 0.0001)。詳細結果見表2。第12週時(提高劑量前)，alirocumab治療組達到LDL-C < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L)的病人比例為50.2%，安慰劑組為0.6%。第12週調高劑量的次族群其第24週的LDL-C值平均額外降低了15.7%。第24週時測得的所有血脂/脂蛋白相較於安慰劑組之差異皆具有統計上之意義。

HIGH FH 試驗

第3個多中心、雙盲、安慰劑對照，為期18個月的研究，共納入106名異合子家族性高膽固醇血症(heFH)的病人，這些病人已接受statin最高耐受劑量之治療，有或沒有併用其他血脂調節藥物，且基期LDL-C ≥ 160 mg/dL (≥ 4.14 mmol/L)。病人接受alirocumab 150mg每2週一次或安慰劑，再加上原有的血脂調節藥物之治療。第24週時，治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-39.1% (95%信賴區間：-51.1%，-27.1%， p 值 < 0.0001)。詳細結果見表2。除了三酸甘油脂、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及脂蛋白元A-1(Apo A-1)未達到統計上之意義外，所有其它血脂/脂蛋白的平均變化皆與FH I及FH II試驗的結果類似。

以原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常病人為對象所進行的第3期Ezetimibe對照研究(以statin作為背景治療藥物)

COMBO II 試驗

這是一項多中心、雙盲、ezetimibe對照，為期2年的研究，共納入707名病人，這些病人有極高度的心血管風險且在使用statin最高耐受劑量後仍無法達到LDL-C的預設目標值。病人接受alirocumab 75mg每2週一次或ezetimibe 10 mg每日一次，再加上原有的statin藥物之治療。若病人的LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L)，則在第12週時alirocumab劑量會調高至150mg 每2週一次。第24週時，alirocumab治療組和ezetimibe對照組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-29.8% (95%信賴區間：-34.4%，-25.3%， p 值 < 0.0001)。詳細結果見表2。第12週時(提高劑量前)，alirocumab治療組達到LDL-C < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L)的病人比例為77.2%，ezetimibe對照組為46.2%。第12週調高劑量的次族群其第24週的LDL-C值平均額外降低了10.5%。除了三酸甘油脂(TG)外，第24週時測得的所有血脂/脂蛋白相較於ezetimibe對照組之差異皆具有統計上之意義。



單藥治療(monotherapy)或非statin血脂調節藥物之外加(add-on)治療

以原發性高膽固醇血症病人為對象所進行的第3期Ezetimibe對照研究 (無statin之背景治療)

ALTERNATIVE試驗

這是一項多中心、雙盲、ezetimibe對照，為期24週的研究，共納入248名因骨骼肌肉相關症狀而不耐受statin藥物之病人。病人接受alirocumab 75mg每2週一次或ezetimibe 10 mg每日一次，或atorvastatin 20 mg每日一次 (再次挑戰組，re-challenge arm)之治療。依其心血管風險程度，若病人的LDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ ($\geq 1.81\text{mmol/L}$)或 $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 2.59\text{mmol/L}$)，在第12週時alirocumab劑量會調高至150mg每2週一次。第24週時，alirocumab治療組和ezetimibe對照組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-30.4% (95%信賴區間：-36.6%，-24.2%， p 值 <0.0001)。詳細結果見表2。第12週時(提高劑量前)，alirocumab治療組達到LDL-C $< 70\text{mg/dL}$ ($< 1.81\text{mmol/L}$)的病人比例為34.9%，ezetimibe對照組為0%。第12週調高劑量的次族群其第24週的LDL-C值平均額外降低了3.6%。第24週時測得的LDL-C、總膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇(Non-HDL-C)、脂蛋白元B (Apo B)及脂蛋白(a) [Lp(a)]相較於ezetimibe對照組之差異，皆具有統計上之意義。

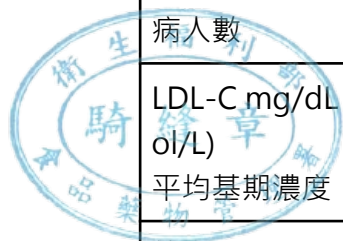
這項試驗評估的病人無法耐受至少兩種statins (其中至少一種為給予最低核准劑量)，這些病人在alirocumab治療組(32.5%)出現肌肉-骨骼不良事件的發生率比atorvastatin治療組(46.0%)要來得低 (危險比為0.61 [95% 信賴區間，0.38 -0.99])，且alirocumab治療組(15.9%)因肌肉-骨骼不良事件而停止試驗治療的病人比例也比atorvastatin治療組(22.2%)要來得低。在病人接受statin最高耐受劑量治療的5個安慰劑對照試驗中(3752名)，因肌肉-骨骼不良事件而停藥的比例於alirocumab治療組為0.4%，安慰劑組為0.5%。

MONO 試驗

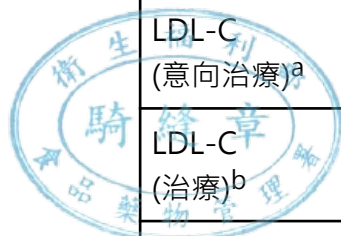
這是一項多中心、雙盲、ezetimibe對照，為期24週的研究，共納入103名病人，這些病人有中度心血管風險，沒有使用statin或其他血脂調節藥物，且基期LDL-C濃度介於 100mg/dL (2.59mmol/L)和 190mg/dL (4.91mmol/L)之間。病人接受alirocumab 75mg每2週一次或ezetimibe 10mg每日一次之治療。若病人的LDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ ($\geq 1.81\text{mmol/L}$)，則alirocumab劑量在第12週時會調高至150mg每2週一次。第24週時，alirocumab治療組和ezetimibe對照組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-31.6% (95%信賴區間：-40.2%，-23.0%， p 值 <0.0001)。詳細結果見表2。第12週時(提高劑量前)，alirocumab治療組達到LDL-C $< 70\text{mg/dL}$ ($< 1.81\text{mmol/L}$)的病人比例為57.7%，ezetimibe對照組為0%。在第12週時有14名(30.4%)病人的劑量調高至150mg每2週一次。第12週調高劑量的次族群其第24週的LDL-C值平均額外降低了1.4%。第24週時測得的LDL-C、總膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇(Non-HDL-C)及脂蛋白元B (Apo B)相較於ezetimibe對照組之差異皆具有統計上之意義。

表2：安慰劑對照試驗及Ezetimibe對照試驗之LDL-C及其他血脂/脂蛋白相對於基期之平均百分比變化

併用Statin背景治療之安慰劑對照試驗相對於基期之平均百分比變化								
	LONG TERM (2310名)		FHI及FHII (732名)		HIGH FH (106名)		COMBO I (311名)	
	安慰劑	Alirocumab	安慰劑	Alirocumab	安慰劑	Alirocumab	安慰劑	Alirocumab
		ab		ab		ab		ab



病人數	780	1530	244	488	35	71	106	205
LDL-C mg/dL (mmol/L) 平均基期濃度	122.0 (3.16)	122.8 (3.18)	140.9 (3.65)	141.3 (3.66)	201.0 (5.21)	196.3 (5.10)	104.6 (2.71)	100.3 (2.60)
第12週								
LDL-C (意向治療) ^a	1.5	-63.3	5.4	-43.6	-6.6	-46.9	1.1	-46.3
LDL-C (治療) ^b	1.4	-64.2	5.3	-44.0	-6.6	-46.9	1.7	-47.6
第24週								
LDL-C (意向治療) ^a	0.8	-61.0 ^c	7.1	-48.8 ^d	-6.6	-45.7 ^a	-2.3	-48.2 ^f
LDL-C (治療) ^b	0.7	-62.8	6.8	-49.3	-6.6	-45.5	-0.8	-50.7
非高密度脂蛋白膽固醇	0.7	-51.6	7.4	-42.8	-6.2	-41.9	-1.6	-39.1
脂蛋白元B	1.2	-52.8	1.9	-41.7	-8.7	-39.0	-0.9	-36.7
總膽固醇	-0.3	-37.8	5.5	-31.2	-4.8	-33.2	-2.9	-27.9
脂蛋白(a)	-3.7	-29.3	-8.5	-26.9	-8.7	-23.5	-5.9	-20.5
三酸甘油酯	1.8	-15.6	4.3	-9.8	-1.9	-10.5	-5.4	-6.0
HDL-C	-0.6	4.0	0.2	7.8	3.9	7.5	-3.8	3.5
脂蛋白元A-1	1.2	4.0	-0.4	4.2	2.0	5.6	-2.5	3.3
Ezetimibe對照試驗相對於基期之平均百分比變化								
	併用Statin背景治療				不併用Statin背景治療			
	COMBO II (707名)		ALTERNATIVE (248名)		MONO (103名)			
	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab		
病人數	240	467	122	126	51	52		
LDL-C mg/dL (mmol/L) 平均基期濃度	104.5 (2.71)	108.3 (2.81)	194.2 (5.03)	191.1 (5.0)	138.3 (3.58)	141.1 (3.65)		
第12週								



LDL-C (意向治療) ^a	-21.8	-51.2	-15.6	-47.0	-19.6	-48.1
LDL-C (治療) ^b	-22.7	-52.4	-18.0	-51.2	-20.4	-53.2
第24週						
LDL-C (意向治療) ^a	-20.7	-50.6 ^g	-14.6	-45.0 ^h	-15.6	-47.2 ⁱ
LDL-C (治療) ^b	-21.8	-52.4	-17.1	-52.2	-17.2	-54.1
非高密度脂蛋白膽固醇	-19.2	-42.1	-14.6	-40.2	-15.1	-40.6
脂蛋白元B	-18.3	-40.7	-11.2	-36.3	-11.0	-36.7
總膽固醇	-14.6	-29.3	-10.9	-31.8	-10.9	-29.6
脂蛋白(a)	-6.1	-27.8	-7.3	-25.9	-12.3	-16.7
三酸甘油酯	-12.8	-13.0	-3.6	-9.3	-10.8	-11.9
HDL-C	0.5	8.6	6.8	7.7	1.6	6.0
脂蛋白元A-1	-1.3	5.0	2.9	4.8	-0.6	4.7

^a意向治療(intent-to-treat)分析 – 意向治療族群，包括試驗期間的所有血脂數據，不論其是否依從試驗治療。

^b治療(on-treatment)分析 – 僅限於對病人有實際接受治療的期間進行分析。

第24週的LDL-C下降百分比(%)所對應的平均絕對變化：

^c -74.2 mg/dL (-1.92 mmol/L) ; ^d -71.1 mg/dL (-1.84 mmol/mL) ; ^e -90.8 mg/dL (-2.35 mmol/L) ; ^f -50.3 mg/dL (-1.30 mmol/L) ; ^g -55.4 mg/dL (1.44 mmol/L) ; ^h -84.2 mg/dL (-2.18 mmol/L) ; ⁱ -66.9 mg/dL (-1.73 mmol/L)

患有異合子家族性高膽固醇血症病人進行低密度脂蛋白膽固醇析離術 (LDL apheresis)

ESCAPE study

是一項多中心，雙盲，安慰劑對照試驗，將正使用血漿析離術的異合子家族性高膽固醇血症病人隨機分配於每兩週給藥一次Praluent 150 mg治療組(N = 41)或安慰劑對照組(N = 21)。病人除了依各自血漿析離術排程時間接受血漿析離術治療，另接受Praluent 150 mg Q2W或安慰劑治療，共持續6週。病人平均年齡為59歲(範圍27-79歲)，42%為女性，白人有97%，黑人為3%，西班牙裔/拉丁美洲人為0%。基期測得的血漿析離術前LDL-C平均濃度為181 mg / dL。在6週結束前中斷治療的病人比例，在Praluent 150 mg Q2W治療組有2%，在安慰劑組為5%。在第6週時，Praluent治療組中血漿析離術前LDL-C值相對於基期的百分比變化平均值為-53%，安慰劑組為1%。

每4週(Q4W)給藥一次試驗

CHOICE I 試驗

這是一項多中心、雙盲、安慰劑對照，為期48週的研究，共納入540名正接受statin最高耐受劑量治

療者(有或沒有接受其他的血脂調節藥物)(alirocumab 300mg Q4W治療組有308名、alirocumab 75mg Q2W治療組有76名，及安慰劑組156名)及252名未接受statin治療者(alirocumab 300mg Q4W治療組有144名、alirocumab 75mg Q2W治療組有37名，及安慰劑組71名)。病人可能接受alirocumab 300 mg每4週一次、alirocumab 75mg每2週一次或安慰劑之治療，再加上原本使用的血脂調節藥物(statin、非statin藥物或單純飲食控制)。整體而言，具有高度或極高度心血管風險且LDL-C未達目標值的病人占了71.6%。Alirocumab治療組病人在第12週時，若LDL-C \geq 70mg/dL或 \geq 100mg/dL(依其心血管風險程度而定)，或LDL-C值相對於基期未能降低至少達30%者，其劑量會調整為150mg每2週一次。

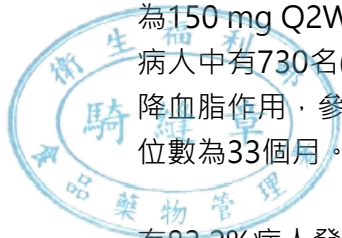
世代研究中接受statin作為背景治療的病人，其LDL-C平均基期濃度為112.7 mg/dL。第12週時，alirocumab 300mg Q4W治療組的LDL-C值(意向治療分析)相對於基期的濃度平均下降-55.3%，安慰劑組為上升+1.1%。第12週時(劑量調整前)，alirocumab 300mg Q4W治療組達到LDL-C <70mg/dL的病人比例為77.3%，安慰劑組為9.3%。第24週時，alirocumab 300mg Q4W/150mg Q2W治療組的LDL-C值(意向治療分析)相對於基期濃度平均-降幅達58.8%，安慰劑組為-0.1%。第24週時，alirocumab 300mg Q4W/150mg Q2W治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-58.7% (97.5%信賴區間：-65.0%，-52.4%；p值<0.0001)。病人接受治療超過12週以上者，alirocumab 300mg Q4W治療組的290名病人中有56名(19.3%)之劑量被調整為150 mg Q2W。第12週時劑量被調整為150 mg Q2W之次族群病人，LDL-C值於第24週時能再下降25.4%。

世代研究中沒有併用statin治療的病人，其LDL-C平均基期濃度為142.1 mg/dL。第12週時，alirocumab 300mg Q4W治療組的LDL-C值(意向治療分析)相對於基期的百分比變化平均值為-58.4%，安慰劑組為+0.3%。第12週時(劑量調整前)，alirocumab 300mg Q4W治療組達到LDL-C <70 mg/dL的病人比例為65.2%，安慰劑組為2.8%。第24週時，alirocumab 300mg Q4W/150mg Q2W治療組的LDL-C值(意向治療分析)相對於基期的百分比變化平均值為-52.7%，安慰劑組為-0.3%。第24週時，alirocumab 300mg Q4W/150mg Q2W治療組和安慰劑組的LDL-C值相對於基期的百分比變化，其平均治療差異為-52.4% (97.5%信賴區間：-59.8%，-45.0%；p值<0.0001)。病人接受治療超過12週以上者，alirocumab 300mg Q4W治療組的129名病人中有19名(14.7%)之劑量被調整為150mg Q2W。第12週時劑量被調整為150mg Q2W之次族群病人，LDL-C值於第24週時平均再降低了7.3%。

這兩項世代研究，除了接受statin作為背景治療之次族群病人的脂蛋白元A-1 (Apo A-1)外，其餘所有血脂參數於第24週時相對於安慰劑組的差異皆具有統計上之意義。

ODYSSEY OUTCOMES試驗

這是一項多中心、雙盲、安慰劑對照，共納入18,924名成人病人(alirocumab治療組9462名；安慰劑組9462名)且追蹤至多達5年的研究。病人在隨機分組前4-52週曾出現急性冠心症(ACS)事件且接受血脂調節藥物(LMT)治療，意即使用強效statin(其定義為atorvastatin 40或80 mg，或rosuvastatin 20或40 mg)或使用這些statin最大耐受劑量且併用或不併用其他血脂調節藥物(LMT)。所有病人以1:1比例隨機分配給予alirocumab 75 mg每2週一次(Q2W)或安慰劑Q2W。第2個月時，根據預先設定的LDL-C標準(LDL-C \geq 50 mg/dL或1.29 mmol/L)，如需加上額外的降低LDL-C藥物，則alirocumab的劑量可調整至150 mg Q2W。若病人的alirocumab劑量已調整至150 mg Q2W且連續兩次LDL-C值低於25 mg/dL (0.65 mmol/L)，則alirocumab的劑量可從150 mg Q2W調降至75 mg Q2W。若病人接受alirocumab 75 mg Q2W且連續兩次LDL-C值低於15 mg/dL(0.39 mmol/L)，則以盲性方式將藥物更換為安慰劑。9451名接受alirocumab治療的病人大約有2615名(27.7%)其劑量被調整



為150 mg Q2W。這2615名病人有805名(30.8%)的劑量被調降至75 mg Q2W。整體來說，9451名病人中有730名(7.7%)改用安慰劑。在這項研究中並未評估300mg Q4W劑量。有關300mg Q4W的降血脂作用，參考CHOICE I 試驗結果。共有99.5%病人接受存活追蹤至試驗結束為止。追蹤時間中位數為33個月。

有83.2%病人發生急性冠心症(ACS)指標事件-心肌梗塞(34.6%為ST段上升心肌梗塞(STEMI)及48.6%為非ST段上升心肌梗塞 (NSTEMI))及16.8%病人有不穩定心絞痛發作。發生ACS指標事件之前，19.2%病人曾有過心肌梗塞及22.7%病人曾做過冠狀動脈血管重建手術(冠狀動脈繞道手術(CABG)/經皮冠狀動脈介入治療(PCI))。大多數病人(88.8%)在隨機分組時都曾接受過強效statin治療且併用或不併用其他血脂調節藥物(LMT)。基期的LDL-C平均值為92.4 mg/dL (2.39 mmol/L)。

Alirocumab能顯著降低主要複合指標之風險，意即至第1次發生重大不良心血管事件(MACE)的時間，MACE包括冠狀動脈心臟病(CHD)死亡、非致死性心肌梗塞(MI)、致死性及非致死性缺血性中風，或需要住院治療的不穩定心絞痛(UA) (危險比0.85，95%信賴區間：0.78，0.93；p值=0.0003)。Alirocumab亦能顯著降低以下複合指標：CHD事件風險；重大CHD事件；心血管事件；以及所有原因死亡、非致死性MI及非致死性缺血性中風的綜合事件。所有原因死亡亦見減少（經分層統計模式分析後顯示HR 0.85, 95% CI: 0.73, 0.98）。結果見表3。

表3 ODYSSEY OUTCOMES試驗之alirocumab 療效(整體族群)

療效指標	事件數		危險比 (95% 信賴區間) P位	Forest Plot
	Alirocumab 9462名 人數 (%)	Placebo 9462名 人數 (%)		
主要療效指標 (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*	*
缺血性中風	111 (1.2%)	152 (1.6%)	0.73 (0.57, 0.93) 0.01*	←
不穩定心絞痛 ^a	37 (0.4%)	60 (0.6%)	0.61 (0.41, 0.92) 0.02*	←
次要療效指標				
CHD 事件 ^b	1199 (12.7%)	1349 (14.3%)	0.88 (0.81, 0.95) 0.0013	*
重大 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	*
所有原因死亡, 非致死性 MI, 非致死性缺血性中風	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	→
所有原因死亡	334 (3.5%)	392 (4.1%)	0.85 (0.73, 0.98) 0.0261*	*

^a 需要住院治療的不穩定心絞痛

^b CHD事件的定義為：重大CHD事件^c、需要住院治療的不穩定心絞痛、因缺血而需要進行的冠狀動脈血管重建手術

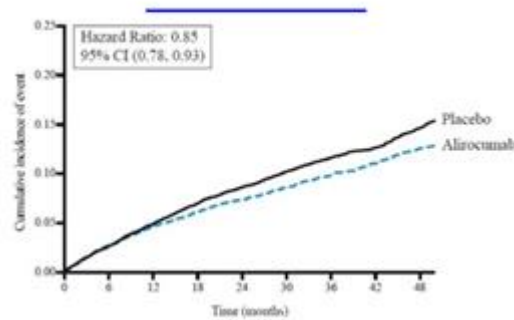
^c 重大CHD事件的定義為：CHD死亡、非致死性MI

d 心血管事件的定義為：心血管(CV)事件死亡、任何非致死性CHD及非致死性缺血性中風

e 統計顯著性未針對多重比較進行調整

整體病人族群之病人經過一段時間的主要療效指標之累積發生率的Kaplan-Meier估計值呈現於圖2。

圖2 ODYSSEY OUTCOMES試驗整體族群在4年期間的主要複合指標累積發生率
整體族群



神經認知功能

一項為期96週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗評估了alirocumab對高或非常高血管風險的異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)或非家族性高膽固醇血症病人治療96週（約2年）後神經認知功能的影響。

使用劍橋神經心理學測驗（CANTAB）評估神經認知功能。共有2171名病人被隨機分組；1087名病人每2週接受一次alirocumab 75毫克和/或150毫克治療，1084名病人接受安慰劑治療。每組中的大多數（> 80%）病人完成了96週的雙盲治療期。

在96週的治療中，alirocumab對神經認知功能沒有影響。Alirocumab治療組中出現神經認知障礙的病人比例低（1.3%），與安慰劑（1.7%）相當。接受alirocumab治療的病人，而且曾經有兩次LCL-C測試 < 25 mg/dL（< 0.65 mmol/L）或 < 15 mg/dL（< 0.39 mmol/L）病人中，沒有觀察到與神經認知功能相關的安全問題。

兒童族群

一項為期48週的開放標籤研究，目的為評估Praluent 75 mg Q2W（如果體重(BW) < 50 kg）或150 mg Q2W（如果BW ≥ 50 kg）在18名患有同合子家族性高膽固醇血症(HoFH)的兒童病人（8至17歲）使用背景治療加上Praluent的療效和安全性。病人接受Praluent 75或150mg Q2W沒有調整劑量，直至第12週。

平均基線LDL-C為373 mg/dL。LDL-C從基線到第12週的最小平方平均（least square mean）百分比變化（主要療效指標）為-4.1%（標準誤差9.0%，95%CI：-23.1%至14.9%）。較大的標準誤差及較寬95%信賴區間顯示對於alirocumab治療相關的LDL-C降低幅度有高度的變異性。（見section 3.3）

13 包裝及儲存

13.1 包裝

矽化的第一類透明玻璃注射針筒內含1毫升溶液，接上不銹鋼針頭，針頭蓋為軟質的丁苯橡膠(styrene-butadiene rubber)，柱塞材質為乙烯-四氟乙烯共聚物(ethylene

tetrafluoroethylene) 包覆的溴化丁基(bromobutyl) 橡膠。

預填注射筆75毫克：

注射針筒之內容物被裝入單次使用的預填注射筆內，筆蓋為藍色，按鈕為淺綠色。

預填注射針筒75毫克：

注射針筒的聚丙烯(polypropylene) 柱塞桿為淺綠色。

包裝：

預填注射筆1、2或6支裝。

預填注射針筒1、2或6支裝。

並非所有包裝皆有上市。

13.2 效期

依外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於冰箱 (2°C-8°C)。不可冷凍。

13.4 儲存注意事項

從冰箱拿出後置放於25°C以下的時間最多不得超過30天。

注射筆或注射針筒應放在外盒內以避免光照。

15 其他

溶液應為澄清、無色至淡黃色。若溶液變色或有肉眼可見之顆粒，則該溶液不得使用。

使用後，預填注射筆/預填注射針筒應放入耐穿刺的容器內。請勿回收容器。容器應放在兒童看不到且無法觸及處。任何未使用的藥品或廢棄物應依照當地法規要求丟棄處理。

製造廠

Sanofi Winthrop Industrie	1051 BOULEVARD INDUSTRIEL, 76580 LE TRAIT, FRANCE
台灣大昌華嘉股份有限公司	桃園市楊梅區梅獅路二段629號
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	BRUNINGSTRASSE 50,D-65926 FRANKFURT AM (MAIN) GERMANY
Sanofi Chimie	9, quai Jules Guesde, BP35, Vitry-sur-Seine CEDEX, 94403, France
GENZYME IRELAND LIMITED	IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRELAND
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.	81 COLUMBIA TURNPIKE RENSSELAER NY 12144 U.S.A.

藥商

賽諾菲股份有限公司	台北市信義區松仁路3號7樓
-----------	---------------