

# 英克司兰钠注射液 (乐可为®)

北京诺华制药有限公司

全球首个且唯一siRNA超长效降脂药物，创新程度属高自评点数药品

半年注射一针\*，强效持久平稳安全控制血脂  
真实世界疗效更佳，达标率更高

亚洲人群降LDL-C幅度高于PCSK9单抗，且无抗药性

\*首次注射后3个月注射加强针，之后每半年1次注射

# 目录

## 1 基本信息

- 中国血脂管理面临严重挑战，当前降脂治疗存在**长期依从性差、单抗长期使用可产生抗药性的极大未满足需求**
- **英克司兰是全球首个且唯一的siRNA超长效降脂药物，半年注射一针\***
- **参照品建议：无**

## 2 创新性优势

- **创新程度属高自评点数药品（新机制靶点、治疗手段更优、循证证据充分）**
- **独特siRNA机制：不影响基因序列，精准靶向，源头阻断PCSK9蛋白合成，超长药效**
- **与PCSK9单抗属不同种类药物，作用机制不同，有独特PK/PD特性**

## 3 安全性优势

- **坚实临床证据及长期广泛使用证实长期安全性良好，特殊人群\*\*无需调整剂量**
- **相较于PCSK9单抗，不良反应种类更少，无血糖及糖化水平的影响**

## 4 有效性优势

- **强效持久降低LDL-C，长期达标率达80%，亚洲人群降幅高于PCSK9单抗**
- **长效平稳控制LDL-C，显著降低25%MACE风险\*\*\***

## 5 公平性优势

- **获国内外权威指南/共识一致推荐**
- **弥补目录内短效针剂依从性差，达标率低的短板**

\*首次给药后，在3个月时再次给药，然后每6个月给药一次 \*\*特殊人群包括老年、肾功能不全及轻度肝功能不全患者 \*\*\*探索性终点分析

# 1. 英克司兰钠注射液基本信息

全球首个且唯一siRNA超长效降脂药物，强效持久平稳控制血脂

通用名称	英克司兰钠注射液（乐可为®）
注册规格	针剂，1.5ml:284mg（按英克司兰计）
说明书适应症	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：在接受 <b>最大耐受剂量</b> 的他汀类药物治疗仍 <b>无法达到LDL-C目标</b> 的患者中， <b>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</b> ；或 <b>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</b>
推荐用法用量	单次皮下注射284mg本品， <b>首次给药后，在3个月时再次给药，然后每6个月给药一次</b> <b>只有在第一季度首次接受治疗的患者，才有可能在当年接受第三针治疗，预计2025年会用到第三针的患者只占英克司兰用药总人数的比例不到10%*</b>
中国大陆首次上市时间	2023年8月22日， <b>递交9个月即获CDE批准</b>
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	<b>独家药品</b> ，化合物专利保护至2033年12月
支付限制建议	考虑临床实际使用和目录管理的一致性，建议支付限制与说明书适应症一致

## 参照药品建议：无

1. 英克司兰是**全球首个且唯一**的siRNA药物，**药学共识**将siRNA降脂药物与PCSK9单抗进行区隔，与单抗类药物的**作用机制存在显著差异，属不同种类药物**
2. **目录内同治疗领域无同作用机制药物**
3. **我国及全球多项注册研究对照药物均为安慰剂对照**

\*根据说明书，英克司兰晚于原计划给药时间3个月内不属于中断用药，可根据患者的原给药计划继续给药。通过穷举法，英克司兰在首年（2025年自然年）共有108种用药时间可能性，其中仅有10种用药可能性满足首年接受第三针治疗。

# 1. 中国血脂管理面临严重挑战，当前降脂治疗存在极大未满足需求

## 中国血脂管理面临严重挑战<sup>1-4</sup>：

- ASCVD是我国城乡居民**首要死因**，占居民总死亡比例25%。中国ASCVD患者**疾病复发风险和次均住院费用高**，疾病负担重
- 《中国血脂管理指南（2023年）》提出**“更低的LDL-C水平，更长更平稳的降脂达标”**的血脂治疗目标。当前中国ASCVD患者降脂治疗手段丰富，但LDL-C**达标率仅为26.6%**，血脂管理挑战严峻

## 当前降脂治疗存在极大未满足需求：

- **长期降脂治疗依从性差**：PCSK9单抗类药物**长期依从性仅为10%~20%**<sup>5-8</sup>，影响药物治疗效果，增加ASCVD患者临床和经济负担
- **抗药性可影响长期疗效**：PCSK9单抗类药物**常见免疫原性**，长期使用可产生**抗药性**<sup>9-10</sup>，**影响药效**

### 长期治疗持续性差增加患者临床和经济负担

**长期达标率低<sup>11</sup>**

PCSK9单抗6个月中断率高达**86.1%**，LDL-C达标率仅为**24.4%~43.9%**

**累积暴露量增加<sup>13-14</sup>**

**长期持续暴露于高LDL-C水平下会导致心血管事件风险增加**

**血脂波动大<sup>15</sup>**

LDL-C波动性是心血管事件的**独立危险因素**，每增加1个标准差波动会增加MACE风险**10%~23%**

**心血管风险增加<sup>16</sup>**

降脂治疗用药依从性高\*可显著降低AMI患者**39%的1年内心血管事件风险**

**经济负担增加<sup>6</sup>**

PCSK9单抗用药依从性越差，**年治疗费用更多，经济负担越重**

AMI: 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction)  
\*依从性高的定义: 按规定服用药物的天数/总治疗天数≥ 90%则为高治疗依从性

1. 《中国心血管健康与疾病报告》编写组. 中国心血管病研究. 2022
2. Chi G, et al. Clin Cardiol. 2022 Mar;45(3):299-307.
3. 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南（2023年）. 中国循环杂志. 2023.38(3):237-271.
4. Yuan L, et al. JAMA Netw Open. 2021 Sep; 4(9): e2127573 《2022年胸痛中心数据报告》
5. Xiao F, et al. Presentation in 2023 ISPOR EU
6. Yuan G, et al. Presentation in 2023 9th ESCO
7. Pingzhen Y, et al. Presentation in 25th South Congress of Cardiology

9. 阿利西尤单抗说明书. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20221219/xy202211031428.pdf>
10. 依洛尤单抗说明书. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230927/xy202308408.pdf>
11. 2022年胸痛中心数据报告
12. ShKazerooni R, et al. Pharmacotherapy. 2013 Oct;33(10):1044-52
13. Brandts J, et al. Circulation. 2020 Mar 17;141(11):873-876.
14. Ference Brian A, Graham Ian, Tokgozoglulale et al. J Am Coll Cardiol. 2018, 72: 1141-1156.
15. Sripal Bangalore, Andrei Breazna, David A DeMicco, et al. J Am Coll Cardiol. 2015, 65(15): 1539-48.
16. Shang P, et al. J Am Heart Assoc. 2019 May 7;8(9):e0111793.

# 1. 创新程度属高自评点数药品（新机制新靶点、治疗手段更优、循证证据充分）

药品创新程度自评指标	英克司兰创新价值优势点
药学部分	
新机制/新靶点	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>新机制</b>：siRNA药物研发超25年，英克司兰是<b>全球首个且唯一siRNA超长效</b>降脂药物，开创心血管<b>siRNA 应用新纪元</b><sup>1</sup></li> <li><b>新靶点</b>：<b>靶向</b>降低PCSK9 mRNA的表达，从<b>源头阻断</b>PCSK9蛋白合成，<b>长效持续</b>的降低LDL-C水平<sup>1</sup></li> </ul>
临床价值部分	
突破性治疗：防治手段从有到优	<p><b>仅需半年注射一针*，填补临床极大未满足需求</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>强效持久平稳控制血脂</b>：英克司兰仅需半年注射一针，<b>长期依从性高</b><sup>2-3</sup>，<b>可填补目录空白，提升患者长期血脂管理和心血管获益</b>；而PCSK9单抗均为短效制剂，长期用药依从性差，带来一系列临床问题和经济负担</li> <li><b>未见抗药性</b>：是全新机制的<b>siRNA降脂药物</b><sup>1</sup>，<b>未见抗药性</b><sup>4</sup>，临床<b>疗效稳定</b></li> </ul>
循证证据部分	
临床试验验证内容：优效设计	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORION系列<b>5个III期临床试验</b>证实（共计4317个样本量）<sup>5-9</sup>，英克司兰<b>与标准治疗相比，有显著疗效优势</b></li> <li>以<b>中国人群为主的亚洲III期临床试验</b><sup>1</sup>和<b>博鳌乐城真实世界数据</b><sup>10-11</sup>进一步验证英克司兰在中国患者<b>强效持久</b>的降脂疗效</li> <li><b>上市后研究</b><sup>12</sup>及<b>超6年随访</b><sup>13</sup>的临床试验均一致验证英克司兰是同治疗领域的<b>更优选择</b></li> </ul>
<b>总结</b>	<b>英克司兰属自评点数高的药品</b>

1. 赵紫翔, 史琳, 刘欣, 谷鹏, 陈. 小干扰RNA降脂药物专家共识 [J]. 中国医院药学杂志, 1-11(2023-11-27). <http://www.cnki.net/kcms/detail/42-1204.R.20231106.1559.006.html>.

2. Yong H, et al. Presentation in 2024 10<sup>th</sup> CSA & TISC.

3. Chaffere N, et al. Presentation in AHA 2023.

4. 英克司兰注射液说明书. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20240524/xy202405220482.pdf>

5. Huo, Yong et al. GW34 - e0796; presentation in 34<sup>th</sup> Great Wall International Congress of Cardiology

6. J Atheroscler Thromb. 2024 Jan 14; doi: 10.5551/jat.64454. Online ahead of print.

7. Ray Kausik K, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 1507-1519.

8. Raaij Frederick J, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 1520-1530.

9. Wright R Scott, et al. J Am Coll Cardiol. 2021; 77: 1182-1193.

10. Huo Y, et al. 2023 ESC Preventive Cardiology Congress, Amsterdam, Holland, oral presentation.

11. Huo Y, et al. 2023 APSVD Congress, oral presentation.

12. Wright, R Scott et al. Cardiovascular research, cvae103, 16 May, 2024

13. Koren MJ, et al. Journal of the American College of Cardiology (2024)

## 2. siRNA不影响基因序列，精准靶向，源头阻断PCSK9蛋白合成，超长药效

- siRNA是一种人体自身的内源性生物学保护机制，属于小分子化学药，不影响人体原有基因序列，安全性好<sup>1</sup>
- 英克司兰分子结构稳定，不经肝脏代谢，不产生外源代谢产物，无药物相互作用，安全性好<sup>1</sup>

### 精准靶向，“胞内缓释”及高级ESC化学修饰共同造就英克司兰半年一次\*注射间隔

#### 精准靶向<sup>2-6</sup>

- 利用肝脏特异性受体ASGPR，实现药物精准靶向递送至肝脏
- 降低免疫原性，避免引发细胞毒性造成成药失败

#### “胞内缓释”<sup>7-8</sup>

- “胞内缓释”抵抗核酸酶，延长药效时间
- 药效维持时间与肝细胞代谢周期密切相关，临床研究反复验证药效可持续6个月\*之久

#### 化学修饰<sup>9-10</sup>

- RNA基本骨架经高级ESC化学修饰技术优化，增加药物稳定性，延长药效时间，提高药效

**作用机制：靶向降低PCSK9 mRNA的表达，从源头阻断PCSK9蛋白合成，长效持续的降低LDL-C水平**

ASGPR: 去唾液酸糖蛋白受体

ESC化学修饰: Enhanced Stability Chemistry 增强稳定性化学修饰

\*首次给药后，在3个月时再次给药，然后每6个月给药一次

1. 赵紫楠,史琛,胡欣,金鹏飞. 小干扰RNA降脂药物药学专家共识 [J/OL]. 中国医院药学杂志, 1-11[2023-11-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20231106.1559.006.html>.
2. Huang M, et al. Metabolism. 2019 May;94:88-95.
3. Guo S, et al. Adv Exp Med Biol. 2020;1276:137-156.
4. Khvorova Anastasia. N Engl J Med. 2017, 376: 4-7.
5. Lancellotti Patrizio, Oury Cécile. N Engl J Med. 2017, 376: e38.

6. Rose Q Do, et al. Curr Cardiol Rep. 2013, 15: 345.
7. Weng Y, et al. Biotechnol Adv 2019, 37 (5), 801-825.
8. Brown, C. R., Evidence for an Intracellular Depot that Contributes to the Extended Duration of Activity of GalNAc-siRNA Conjugates. 2020.
9. Khvorova Anastasia. N Engl J Med. 2017, 376: 4-7.
10. Dyrbus K, et al. J Clin Lipidol. 2020 Jan-Feb;14(1):16-27

## 2. 与PCSK9单抗属不同种类药物，作用机制不同，有独特PK/PD特性

### siRNA英克司兰与PCSK9单抗类区别总结<sup>1</sup>

	siRNA 英克司兰	PCSK9单抗类
药物类别	小干扰RNA	单克隆抗体
功能机制	降低PCSK9 mRNA的表达，从 <b>源头阻断</b> PCSK9合成	与循环中的PCSK9蛋白结合， <b>抑制PCSK9与LDL受体结合</b>
功能位置	肝细胞 <b>内</b>	肝细胞 <b>外</b>
抗药性	现有研究 <b>未见抗药性</b>	<b>长期使用产生抗药性，降低药物疗效<sup>2-4</sup></b> <b>0.3%~5.5%的患者出现抗药抗体</b>
PK/PD	特殊的PK及PD特征， <b>药效不依赖于血药浓度</b>	常规PK及PD特征， <b>药效依赖于血药浓度</b>
他汀联用影响	<b>药物暴露量不受他汀影响</b>	<b>他汀升高PCSK9水平，药物暴露量减少</b>
给药频次	<b>首次给药后3个月时再次给药，然后每6个月给药一次</b>	<b>26针</b> (阿利西尤单抗75mg Q2W/依洛尤单抗140mg Q2W) <b>39针</b> (依洛尤单抗420mg Q4W) <b>52针</b> (阿利西尤单抗150mg Q2W)
储存方式	<b>常温</b> ，不超过25°C保存	<b>需冷藏</b> ，贮藏于2-8°C冰箱

1. 赵紫楠,史琛,胡欣,金鹏飞. 小干扰RNA降脂药物专家共识 [J/OL]. 中国医院药学杂志, 1-11[2023-11-27] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20231106.1559.006.html>.

2. Vaisman-Mentesh A, et al. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. Front Immunol. 11:1951. doi: 10.3389/fimmu.2020.01951

3. 阿利西尤单抗说明书. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20221219/xy202211031428.pdf>

4. 依洛尤单抗说明书. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230927/xy202308408.pdf>

### 3. 超6年长期研究及中国真实世界研究显示安全性好，特殊人群无需调整剂量

#### 坚实临床证据证实英克司兰长期安全性



全球超17万患者、中国超1万患者受益于英克司兰的治疗，未发现其他不良反应，安全性得到充分验证

- 全球III期临床研究<sup>1-3</sup>显示英克司兰的**总体安全性良好**，说明书中<sup>4</sup>**唯一不良反应为注射部位不良事件**。与对照组在**肝肾功能、肌酸激酶、血小板计数上无显著差异**。中国注册III期研究<sup>5-6</sup>中观察到的安全性特征与全球III期研究**一致**
- 药品的上市后安全监测、最长治疗6年的长期临床研究<sup>7</sup>及中国真实世界研究<sup>8-9</sup>显示英克司兰安全性和耐受性良好，**无说明书外安全问题**
- 在FDA及EMA药物技术审评中均**认可其安全性**，未要求递交任何有针对性的上市后安全性数据

#### 特殊人群安全可用，无需调整剂量



相较于PCSK9单抗类药物，英克司兰特殊人群使用限制更少，不良反应更少；对血糖及糖化水平无影响

	英克司兰 <sup>4</sup>	PCSK9单抗类药物 <sup>10</sup>
特殊人群	老年患者无需调整剂量 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数据 轻度、中度或 <b>重度肾功能损害患者或终末期肾脏疾病患者无需调整剂量</b>	老年患者无需调整剂量 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数据 轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量， <b>重度肾功能损害患者的可用数据有限</b>
血糖水平	<b>无新发糖尿病风险</b>	PCSK9单抗相较安慰剂 <b>会增加空腹血糖及糖化血红蛋白水平</b>
不良反应	治疗相关的 <b>唯一不良反应为注射部位不良事件</b>	最常见的不良反应为 <b>局部注射部位各种反应、上呼吸道症状和体征、以及瘙痒</b>



## 4. 强效持久平稳降低LDL-C，达标率更高，亚洲人群降幅高于PCSK9单抗

临床试验结果比较：中国人群LDL-C较基线降幅高达61%

亚洲Ⅲ期研究中国大陆亚组<sup>1</sup>

**-61%**

日本Ⅲ期临床研究<sup>2</sup>

**-65%**

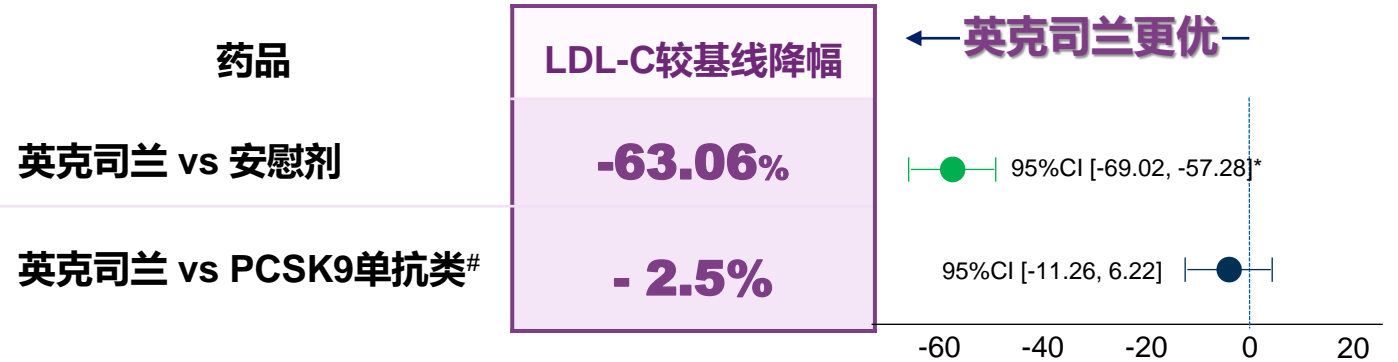
全球三项Ⅲ期研究<sup>3-5</sup>

**>-50%**

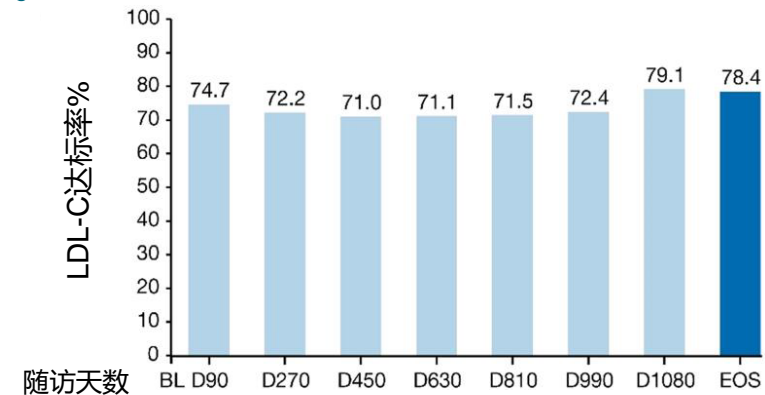
超6年随访全球Ⅲ期扩展研究<sup>6</sup>

**>-50%**

网状荟萃分析比较<sup>8</sup>：英克司兰在亚洲人群中的LDL-C降幅最高



6年长期随访研究<sup>6</sup>：LDL-C达标率达80%

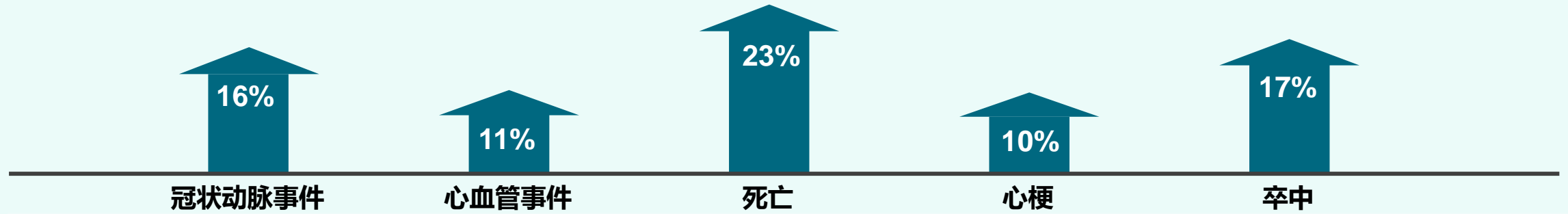


上市后研究<sup>9</sup>：英克司兰优先治疗LDL-C降幅更优，达标率达81.8%

	英克司兰优先治疗组 在最大耐受剂量他汀基础上加用英克司兰治疗在第0天、第90天和第270天进行皮下注射	常规治疗组 继续最大耐受剂量他汀治疗，可加用其他非他汀降脂药物（如依折麦布或PCSK9单抗药物）
LDL-C降幅 (第330天自基线变化)	<b>-60%</b>	<b>-7.0%</b>
LDL-C达标率 (LDL-C < 1.8 mmol/L <sup>#</sup> )	<b>81.8%</b>	<b>22.2%</b>
他汀治疗中断率	<b>6.0%</b>	<b>16.7%</b>

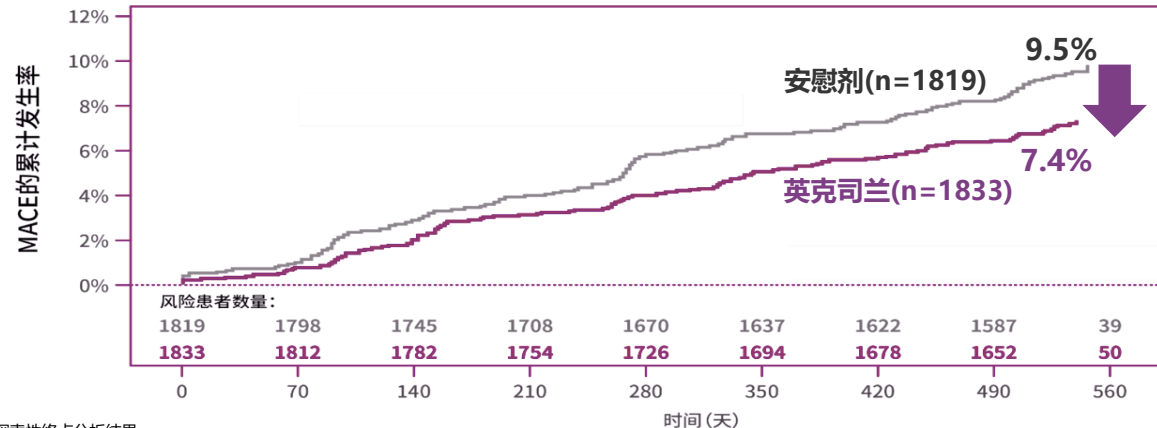
# 4. 血脂波动增加心血管风险；英克司兰显著降低25%MACE\*风险

血脂波动 (LDL-C平均实际变异) 每增加1个标准差, 所对应的风险增加10%-23%<sup>1</sup>



TNT研究共纳入9,527例冠心病患者, 在第6月/9月/12月和随后的每6月随访, 计算LDL-C的平均实际变异 (ASV) 评估随访期间患者血脂波动, 证实血脂波动 (ASV) 是心血管事件独立危险因素

## 针对全球三项III期探索性终点分析<sup>2</sup>: 英克司兰长效平稳控制LDL-C, 可显著降低25%MACE风险\*



第540天时, 相比安慰剂, 英克司兰治疗的MACE风险\*的降低



HR: 0.75; 95%CI: 0.60, 0.94; P=0.013

\*探索性终点分析结果

\*\*MACE: 主要心血管事件, 在本研究中包括未经判定的心血管死亡、心脏骤停、非致命性心肌梗死以及致命性和非致命性卒中

## 5. 弥补目录内短效针剂依从性差，达标率低的短板，引领血脂管理模式变革

### 国内外权威指南/共识一致推荐

#### 全球首部药学共识<sup>1</sup>:《小干扰RNA降脂药物药学专家共识》推荐英克司兰用药<sup>1</sup>

- 共识将siRNA降脂药物与PCSK9单抗进行区隔，属不同种类药物
- 推荐siRNA英克司兰用于ASCVD及ASCVD高危患者的降脂治疗

指南名称		主要推荐内容
国内	中国血脂管理指南 (2023年) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>首个降低LDL-C的<b>小干扰RNA药物</b>，其LDL-C降幅与PCSK9单抗相当而作用更持久，<b>降低MACE事件风险25%**</b>，且长期应用安全性良好</li> <li>每半年给药1次，属<b>超长效制剂</b>，具有更长药效持续时间，有助于改善患者的治疗依从性，实现<b>长期平稳的血脂达标</b>，引领慢病管理领域进入<b>新型治疗模式</b></li> </ul>
	英克司兰临床应用中国专家建议 <sup>3</sup>	
	中国脑血管病临床管理指南(第2版) <sup>4</sup>	
	中国缺血性卒中二级预防指南2022 <sup>5</sup>	
国际	ESC/EAS 血脂异常管理指南 (2019年版) <sup>6</sup>	
	NICE血脂管理指南 (2022年版) <sup>7</sup>	
	ESC急性冠脉综合征管理指南 (2023年版) <sup>8</sup>	

### 公平性优势

- 弥补目录内降脂药物短效制剂的短板，提升患者**长期血脂管理水平**
- 半年注射一针\*，**超长效降脂药物**，开创心血管siRNA应用新纪元，**提升医生对于慢病患者随访管理效率**，引领**血脂管理模式变革**
- 临床必需药物，符合保基本原则**。提高患者用药便利性，助力患者长期血脂管理达标率的提升。纳入医保后，**替代目录内PCSK9单抗**，对医保基金影响较小
- 目录内有同适应症药物，**临床和医保管理难度低**

\*首次给药后，在3个月时再次给药，然后每6个月给药一次 \*\*探索性终点分析