

· 最新药物 ·

阿达木单抗生物类似药——adalimumab-ada

王钰^{1,2}, 董文靓³, 封宇飞³, 胡欣^{1*}

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药学系, 北京 100083; 3. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044)

【摘要】 Adalimumab-ada 是由山德士公司研发的阿达木单抗生物类似药, 其原研药商品名为修美乐。2018 年 10 月 30 日, 美国食品药品监督管理局批准本品治疗类风湿性关节炎、4 岁及以上患者的幼年特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、成人克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块型银屑病共 7 种适应证。本文对 adalimumab-ada 的作用机制、药代动力学、临床评价、安全性、药物相互作用、特殊人群用药和用法用量等进行综述。

【关键词】 adalimumab-ada; 肿瘤坏死因子- α ; 药理作用; 临床评价

【中图分类号】 R971.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.002

Adalimumab biosimilar drug—adalimumab-ada

WANG Yu^{1,2}, DONG Wen-liang³, FENG Yu-fei³, HU Xin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Adalimumab-ada is an adalimumab biosimilar developed by Sandoz. Its original drug is Humira. On October 30, 2018, the US FDA approved adalimumab-ada for the treatment of rheumatoid arthritis, jejunioleal arthropathy (4 years and older), psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, adult Crohn's disease, ulcerative colitis, and plaque psoriasis. This article reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical evaluation, safety, drug interactions, use in special populations, and usage and dosage of adalimumab-ada.

【Key words】 adalimumab-ada; tumor necrosis factor- α (TNF- α); clinical pharmacology; clinical evaluation

自身免疫性疾病 (autoimmune disease) 是一类由于机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织受到损害所引起的疾病^[1]。在 1999 年世界卫生组织就将自身免疫性疾病列为继心血管疾病、癌症后威胁人类健康的第三大杀手, 同时自身免疫性疾病也被列入我国中长期科技发展纲要的十类重大疾病之一^[2]。在全球范围内, 自身免疫性疾病总体的发病率和患病率分别约为 0.09%^[3] 和 7.6% ~ 9.4%^[4]; 因病种不同, 自身免疫性疾病的发病率和患病率均存在较大差异。免疫介导的炎性疾病 (immune-mediated inflammatory diseases, IMID) 是

一系列炎性疾病的总称, 也属于自身免疫性疾病, 存在共同的致病机制和炎性细胞因子的失调^[5]。这一系列的炎性疾病包括: 类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎以及强直性脊柱炎等。

Adalimumab-ada (商品名 Hyrimoz) 是由山德士公司研发的阿达木单抗生物类似药。2018 年 10 月 30 日, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准其皮下注射剂用于类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、4 岁及以上患者的幼年特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性

[收稿日期] 2019-03-28

[作者简介] 王钰, 男, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 18811175621; E-mail: 348903531@qq.com

[通信作者] *胡欣, 男, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133636; E-mail: huxinbjyy@126.com

脊柱炎、成人克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块型银屑病。本品于2018年8月已在欧盟获批，是继安进的 Amgevita[®]、三星和百健的 Imraldi[®]之后的全球第3个阿达木单抗生物类似药。其原研药物修美乐，是全球第1个上市的抗 TNF- α 阿达木单抗药物。欧洲市场于2018年10月16日开始使用阿达木单抗的生物仿制药。本文就 adalimumab-ada 的作用机制、药代动力学、临床评价、安全性、药物相互作用、特殊人群用药和用法用量等做一综述，以期临床用药提供参考。

1 作用机制

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种在人体免疫应答过程中产生的具有致炎作用的细胞因子，参与正常的炎性和免疫反应。很多临床试验证明，TNF- α 在类风湿性关节炎等自身免疫疾病患者的关节滑液中水平升高^[6]。阿达木单抗系中国仓鼠卵巢细胞中表达的重组全人源化 TNF- α 单克隆抗体注射液，其可特异性结合 TNF- α ，并阻断 TNF- α 与 p55 和 p75 细胞表面肿瘤坏死因子受体的相互作用；同时还可补体存在的情况下体外裂解表面 TNF 表达细胞^[7]，进而有效地抑制 TNF- α 的致炎活性。

2 药代动力学

健康成人受试者单次皮下注射 adalimumab-ada 40 mg 后，最大血清浓度 (C_{\max}) 和达到最大浓度的时间 (T_{\max}) 分别为 $(4.7 \pm 1.6) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(131 \pm 56) \text{h}$ 。在单次皮下注射 40 mg 后，本品的平均绝对生物利用度为 64%，药代动力学参数在单次皮下给药后 0.5 ~ 10.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量范围内呈线性。本品分布体积 (V_{ss}) 范围为 4.7 ~ 6.0 L，全身清除率约为 $12 \text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$ ，平均终末半衰期约为 2 周 (10 ~ 20 d)^[7-8]。

类风湿性关节炎患者隔周 1 次皮下注射本品 40 mg 后，单纯使用本品的平均稳态谷浓度约为 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，联合甲氨蝶呤的平均稳态谷浓度约为 $8 \sim 9 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；稳定状态下的药物平均血清谷浓度与给药后的剂量大致成正比。在类风湿性关节炎患者中，单次和多次给甲氨蝶呤后，本品表观清除率分别降低 29% 和 44%。另外，类风湿性关节炎患者的群体药代动力学分析显示，在抗阿达

木单抗抗体存在的情况下，药物的表观清除率有上升趋势，而在 40 ~ 75 岁的患者中，随着年龄的增长，清除率下降。银屑病关节炎患者隔周 1 次皮下注射本品 40 mg 后，单用本品的平均稳态谷浓度约为 $6 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，联合甲氨蝶呤的平均稳态谷浓度约为 $8.5 \sim 12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。强直性脊柱炎患者的药代动力学特征与类风湿性关节炎患者相似。克罗恩病患者隔周 1 次接受本品 40 mg 后的平均稳态谷浓度约为 $7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。溃疡性结肠炎患者隔周 1 次接受本品 40 mg 后的平均稳态谷浓度约为 $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；每周 1 次接受本品 40 mg 后的平均稳态谷浓度约为 $15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。斑块型银屑病患者隔周 1 次接受本品 40 mg 后的平均稳态谷浓度约为 $5 \sim 6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[7-8]。

3 临床评价

3.1 治疗类风湿性关节炎

本品在类风湿性关节炎患者中的有效性和安全性在 5 项随机、双盲研究中进行了评估。依据美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 标准诊断，入选患者为 18 岁以上活动性 RA 患者，且至少有 6 个肿胀的关节和 9 个软性关节。本项研究主要评价本品单一疗法，或与甲氨蝶呤联合使用，或其他抗风湿药物联合使用的有效性与安全性^[7,9]。

第 1 阶段研究评估了 271 例至少已使用 1 种、但不超过 4 种缓解病情抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 治疗失败且对甲氨蝶呤反应不足的患者。这些患者随机分组，皮下注射本品 (20、40 或 80 mg) 或安慰剂，隔周 1 次，持续 24 周。结果显示，在第 24 周时，40 mg 组患者达到 20%、50% 或 70% 缓解 (ACR 20/50/70) 的有效率分别为 65%、52% 和 24%；相比之下，安慰剂组的有效率分别为 13%、7% 和 3% ($P < 0.01$)^[7,9]。

第 2 阶段的研究评估了 544 例至少使用 1 种 DMARDs 但失败的患者。这些患者皮下注射本品 40 或 60 mg (每周 1 次或隔周 1 次)，或安慰剂 (每周 1 次)，持续 26 周。结果显示，在第 6 个月时，40 mg 隔周 1 次组患者的 ACR 20/50/70 有效率分别为 46%、22%、12%，40 mg 每周 1 次组患者的 ACR 20/50/70 有效率分别为 53%、35%、18%；相比之

下,安慰剂的有效率分别为19%、8%、2%^[7,9]。

第3阶段的研究评估了619例对甲氨蝶呤疗效不佳的患者。在联用甲氨蝶呤基础上,隔周1次皮下注射本品(2或40 mg)或安慰剂,持续52周。结果显示,40 mg组患者的ACR 20/50/70有效率分别为59%、42%、23%;相比之下,安慰剂有效率分别为24%、10%、5%^[7,9]。

第4阶段的研究评估了636例对未使用过DMARDs,或保留此前的风湿治疗,且至少已稳定28 d的患者。这些患者随机分组,隔周1次皮下注射本品40 mg或安慰剂,持续24周。结果显示,40 mg组中,53%的患者在第24周ACR 20有应答;相比之下,安慰剂组只有35% ($P < 0.001$)^[7,9]。

第5阶段的研究评估了799例18岁及以上患有中、重度活动性类风湿性关节炎患者,其持续时间<3年,且未接受过甲氨蝶呤治疗。这些患者随机分组,每隔周1次给予甲氨蝶呤、本品40 mg或本品联用甲氨蝶呤,持续104周。在第104周时,与单用甲氨蝶呤(ACR 20/50/70有效率分别为56%、43%、28%)或单用本品(ACR 20/50/70有效率分别为49%、37%、28%)相比,本品联用甲氨蝶呤联合治疗(ACR 20/50/70有效率分别为69%、59%、47%)的有效率更高^[7,9]。

3.2 治疗幼年特发性关节炎

一项多中心、随机、双盲、平行研究评估了本品在幼年特发性关节炎患者中的有效性和安全性。171例年龄4~17岁的幼年特发性关节炎患者[之前曾用过非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、镇痛药、皮质类固醇或非生物DMARDs],被随机分成2组:甲氨蝶呤治疗组和非甲氨蝶呤治疗组。该研究包括4个阶段:诱导阶段(16周),停药阶段(32周),延伸阶段(136周)和剂量固定阶段(16周)。在诱导阶段结束时,甲氨蝶呤组与非甲氨蝶呤组中达到30%缓解(ACR 30)的患儿分别为94%和74%;与安慰剂组相比,治疗组中更多患儿在第48周仍继续表现出ACR 30/50/70应答;在整个研究中,接受本品治疗的患儿ACR应答可维持长达2年。

3.3 治疗银屑病关节炎

两项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了本品在413例银屑病关节炎患者中的安全性和有效性。与安慰剂相比,接受本品治疗患者的疾病活动性及身

体功能性评估有较大改善。在第12周时,治疗组ACR 20/50/70有效率分别为58%、36%、20%;相比之下,安慰剂ACR 20/50/70有效率分别为14%、4%、1%。在第24周时,治疗组ACR 20/50/70有效率分别为57%、39%、23%;相比之下,安慰剂ACR 20/50/70有效率分别为15%、6%、1%。

3.4 治疗强直性脊柱炎

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究评估了本品在强直性脊柱炎患者中的安全性和有效性。研究入选了315例对糖皮质激素、NSAIDs、镇痛药、甲氨蝶呤或柳氮磺吡啶疗效欠佳的强直性脊柱炎患者。患者隔周1次皮下注射本品40 mg或安慰剂。结果表明,在第24周时,治疗组患者的ACR 20/50/70应答率分别达到了58%、38%和23%,而安慰剂组分别为21%、10%和5% ($P < 0.001$);与安慰剂组相比,接受本品治疗的患者在生活质量、身体活动性等方面有较大改善^[7,10]。

3.5 治疗成人克罗恩病

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究评估了本品在成人克罗恩病患者中的安全性和有效性。在第1阶段的研究中,299例未接受过TNF阻滞剂治疗的患者,接受本品治疗(第0周160 mg,第2周80 mg,第4周评估临床结果)临床缓解率和临床应答率分别为36%和58%;相比之下,安慰剂分别为12%和34%;在第2阶段的研究中,325例对英夫利昔单抗无效或不耐受的患者,接受本品治疗(第0周160 mg,第2周80 mg,第4周评估临床结果)临床缓解率和临床应答率分别为21%和52%,相比之下安慰剂分别为7%和34%。

3.6 治疗溃疡性结肠炎

两项随机、双盲、安慰剂对照的研究评估了本品在溃疡性结肠炎患者中的安全性和有效性。入选的患者对TNF阻滞剂不敏感或不耐受,可同时使用稳定剂量的氨基水杨酸盐和免疫抑制剂。患者随机分为160、80 mg治疗组和安慰剂组。在第8周时,2组观察到的临床缓解没有统计学差异;在第52周时,160、80 mg治疗组的临床缓解率为17.3%,安慰剂组为8.5% (治疗差异:8.8%;95% CI: 2.8%~14.5%, $P < 0.05$)。

3.7 治疗斑块型银屑病

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究评估了本品在斑块型银屑病患者中的安全性和有效性。217

例成人患者随机皮下注射本品 40 mg 或安慰剂, 隔周 1 次。在第 26 周时, 治疗组患者银屑病皮损程度评分 (PGA-F) 提高 2 级的比例 (49%) 明显高于安慰剂组 (7%); 改良的指甲银屑病严重程度指数 (mNAPSI75) 达标率 (47%) 也明显高于安慰剂组 (3%)^[11]。

4 安全性

本品最常见的不良反应为注射部位的反应 (如红斑、瘙痒、出血、疼痛、肿胀等), 大部分注射部位反应是轻微的, 通常不需要停药。本品最严重的不良反应包括严重感染和恶性肿瘤。使用本品的患者发生严重感染的风险增加, 观察到的严重感染包括肺炎、脓毒性关节炎、假体感染和术后感染、丹毒、蜂窝组织炎、憩室炎和肾盂肾炎等, 这些感染涉及各个器官系统和部位, 严重者甚至导致死亡。伴随使用其他 TNF 阻滞剂、阿巴西普注射剂、阿那白滞素与类风湿性关节炎患者严重感染的高风险相关, 因此不推荐本品与这些生物制品同时使用; 本品治疗不应该在活动性感染患者中进行, 包括局部感染; 65 岁以上患者及同时服用免疫抑制剂 (如皮质类固醇或甲氨蝶呤) 的患者, 感染的风险更大, 治疗前应权衡利弊。使用包括本品在内的 TNF 阻滞剂患者发生恶性肿瘤的风险明显增加; 在成人患者中, 发生率较高的恶性肿瘤包括非黑色素瘤皮肤癌、淋巴瘤和白血病, 除此之外最常见的肿瘤包括乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌和黑色素瘤等; 在儿童及青少年患者中, 发生率较高的恶性肿瘤是淋巴瘤, 包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和肝脾 T 细胞淋巴瘤。因此, 对未成功治疗的、已知非黑色素瘤皮肤癌以及恶性肿瘤风险较高的患者, 在使用本品在内的 TNF 阻滞剂时应权衡利弊。本品其他的不良反应还包括过敏反应、乙肝病毒复活、肝酶升高、急性肝功能衰竭、神经系统反应 [中枢神经系统脱髓鞘疾病 (包括多发性硬化和视神经炎) 和外周脱髓鞘疾病 (包括格林巴利综合征)]、血液反应 (再生障碍性贫血和血细胞减少症)、心力衰竭、自动免疫等; 因此, 在使用本品前, 需充分评估患者的健康状况, 并且有及时应对不良反应的相应措施, 相关症状严重时需要立即停药治疗^[7]。

5 药物相互作用

在本品与甲氨蝶呤联合使用治疗类风湿性关节炎中, 甲氨蝶呤会降低本品的表观清除率, 但两者的剂量并不需要调整。在类风湿性关节炎患者的研究中, 本品与其他生物 DMARDs (阿巴西普和阿那白滞素) 的联合使用会导致严重感染的风险增加, 因此应避免联合使用。慢性炎症期间, 细胞因子 (TNF- α 、IL-6) 水平的增加可能会抑制 CYP450 酶的形成, 本品有可能影响 CYP450 酶的形成; 因此, 服用 CYP450 酶系药物患者再接受本品治疗时, 应注意监测相关药物 (如华法林、茶碱、环孢菌素等) 的浓度及疗效, 及时调整药物剂量或停药。使用本品治疗的患者可以同时接种疫苗, 但活疫苗除外^[7]。

6 用法用量

类风湿性关节炎、银屑病关节炎或强直性脊柱炎成年患者本品推荐剂量为皮下注射 40 mg, 隔周 1 次; 本品治疗期间, 可继续用甲氨蝶呤、其他非生物 DMARDs、糖皮质激素、NSAIDs 和 (或) 镇痛药。类风湿性关节炎治疗一般为本品与甲氨蝶呤联合使用, 隔周 1 次, 但一些不联合使用甲氨蝶呤的患者也可以每周一次皮下注射本品 40 mg 达到疗效。幼年特发性关节炎患者应基于体重使用本品, 体重 ≥ 30 kg 的患者推荐隔周 1 次, 皮下注射本品 40 mg。成人克罗恩病和溃疡性结肠炎患者推荐剂量为首日 160 mg (每次 40 mg, 每日 4 次; 或每次 40 mg, 每日 2 次, 连续 2 d), 2 周后 (第 15 天) 皮下注射本品 80 mg, 第 29 天起, 给予维持剂量, 每次 40 mg, 隔周 1 次。使用本品期间, 可继续用氨基水杨酸盐、皮质类固醇、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤。治疗 8 周 (第 57 天) 后, 若患者有临床缓解迹象, 可继续本品治疗。斑块型银屑病患者推荐初始剂量为 80 mg, 随后隔周 1 次, 每次 40 mg^[7]。

综上所述, 自身免疫疾病的确切发病机制不明, 可能与多种因素相关, 因此其临床治疗一直非常棘手, 主要以改善患者的症状和生活质量为主, 常用的治疗药物有非甾体抗炎药、皮质激素以及 DMARDs 等。近年来, 生物技术药物的开发为自身免疫疾病的治疗带来了希望, 也提供了更多、更好的治疗选择, 包括英夫利昔单抗、依那西普、阿达

木单抗、利妥昔单抗、阿巴西普、阿那白滞素、alefacept 及 efalizumab。Adalimumab-ada 作为目前全球批准的第三款阿达木单抗生物类似药,相对于原研药物价格较低,可以给患者带来更多的希望与机会。

【参考文献】

- [1] Farh K K, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants [J]. Nature, 2015, 518(7539):337-343.
- [2] 陈凌. 评估辅助检查对风湿免疫病诊断的意义[D]. 第二军医大学, 上海; 2016.
- [3] Cooper G S, Stroehla B C. The epidemiology of autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2003, 2(3):119-125.
- [4] Cooper G S, Bynum M L K, Somers E C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases[J]. J Autoimmun, 2009, 33(3/4):197-207.
- [5] Kuek A, Hazleman B L, Ostör A J K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution[J]. Postgrad Med J, 2007, 83(978):251-260.
- [6] Desplat-Jégo S, Burkly L, Putterman C. Targeting TNF and its family members in autoimmune/inflammatory disease[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014:628748.
- [7] FDA. Adalimumab-ada. [EB/OL]. (2018-10-30) [2019-03-25] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761071lbl.pdf
- [8] Von Richter O, Lemke L, Haliduola H, et al. GP2017, an adalimumab biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference medicine and pharmacokinetics comparison of different administration methods[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019:1-9.
- [9] Clinical. gov. GP2017 [EB/OL]. (2018-10-18) [2019-03-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744755?term=GP2017&rank=1>
- [10] Clinical. gov. GP2017 [EB/OL]. (2019-01-09) [2019-03-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259074?term=GP2017&rank=3>
- [11] Blauvelt A, Lacour J P, Fowler J F, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(3):623-631.

(本文编辑:郭美晨)

《临床药物治疗杂志》投稿方法与要求(一)

本刊实行网上投稿,请登录本刊网站 www.lcywzlzz.com, 点击左上角“作者投稿查询”,按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为注册用户名,以防遗忘),提交个人信息及稿件信息,完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信;请勿向本刊邮箱 zazhi@vip.sina.com 及中国知网本刊网页 <http://lcyw.cbpt.cnki.net> 投稿。来稿须附作者单位介绍信,注明单位对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。文稿应具备科学性、新颖性和实用性,要求数据真实、论点明确、层次清楚、文理通顺;综述类一般 5000~6000 字,论著类 4000~5000 字;论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或攻关项目,应脚注于文题页左下方,如“[基金项目]基金资助名称(编号)”,并附基金证书复印件。对反映重大创新成果的文章,本刊将进入“绿色通道”尽早发表;来稿时须附论文创新性的书面说明和查新报告。作者在接到本刊收稿回执后满 3 个月未收到稿件处理通知,系统稿件仍在审理或者编辑加工阶段;如欲另投他刊,请先与本刊编辑部联系,切勿一稿两投。来稿文责自负;根据《著作权法》,结合本刊具体情况,编辑部可做修辞等文字修改、删节,凡涉及原意的重大修改,需征求作者意见;修改稿首页请注明稿件编号。来稿一经接受刊登,需所有作者亲笔签署论文使用授权书,专有使用权归本刊所有;未经本刊同意,该论文的任何部分不得转载他处。稿件确认刊载后作者须按本刊通知付版面费。