

软骨发育不全突破性治疗药物——沃索立肽

张颖^{1,2}, 黄婧¹, 杨长青², 封宇飞^{1*}

1. 北京大学人民医院药院 药剂科, 北京 100044; 2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 211198

【摘要】沃索立肽(Vosoritide)是首个获批上市的C型利钠肽类似物,该药通过调节成纤维细胞生长因子受体3信号,从软骨发育的潜在病理生理学机制上发挥作用,促进软骨内骨的形成,让患儿恢复正常生长发育。2021年8月27日欧盟委员会批准其用于治疗从2岁开始、直至生长板闭合的软骨发育不全儿童患者。本文对沃索立肽的药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性等方面进行综述,旨在为临床应用提供参考。

【关键词】沃索立肽;软骨发育不全;C型利钠肽;成纤维细胞生长因子受体3

【中图分类号】R985

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)12-0041-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.009

Breakthrough therapy for achondroplasia—Vosoritide

ZHANG Ying^{1,2}, HUANG Jing¹, YANG Chang-qing², FENG Yu-fei^{1*}

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

软骨发育不全(achondroplasia, ACH)是一种导致非匀称性身材矮小的罕见骨骼疾病,于1878年首次被命名^[1],据估计,全世界范围内有超过250 000例软骨发育不全患者,活产婴儿发病率为1/16 670~1/27 780^[2-3],死亡率在患者0~4岁和25~54岁时较高^[4-5]。ACH主要由成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*)基因突变引起,导致*FGFR3*功能增加,激活其下游的Ras-ERK信号通路,从而抑制软骨细胞的增殖和分化,进而影响软骨内骨化导致骨骼生长发育障碍^[6-7]。ACH主要表现为身材矮小合并短肢畸形、大头畸形、四肢长骨近端短缩,并容易引起严重的并发症,如枕骨大孔狭窄、阻塞性呼吸暂停、超重或肥胖、脑积水、耳和听力问题、椎管狭窄和脊柱后凸,严重影响了ACH患者的生活质量^[8-10]。对于ACH的治疗,一般需要多学科团队合作予以对症处理,此前尚无特效治疗。生长激素曾作为ACH患儿改善矮小的一种治疗方法,但研究

发现其不能显著改善成年终身身高,不推荐常规使用^[11]。肢体延长术虽然可使身高增加30~35 cm,但易导致严重并发症^[12]。近年来,ACH的潜在治疗策略不断涌现^[13-14]。

沃索立肽(Vosoritide)是首个获批上市治疗ACH的C型利钠肽类似物(C natriuretic peptide, CNP),由拜耳林制药公司研发,2021年8月27日欧盟委员会批准其用于治疗从2岁开始、生长板闭合的ACH儿童患者。本文对沃索立肽的药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性等进行综述,旨在为临床用药提供参考。

1 药理作用及作用机制

沃索立肽是利用基因重组技术在大肠杆菌中获得的一种重组人多肽,相对分子质量 4.1×10^3 ,由39个氨基酸组成,其序列为1PGQEHNPARKYKGAN-KGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC39^[15]。沃索立肽通

*通信作者:封宇飞, E-mail: fenyufei@126.com

过与利钠肽受体—B(natriuretic peptide receptor—B, NPR—B)结合,抑制C—RAF原癌基因丝苏氨酸蛋白激酶(recombinant C—Raf proto oncogene serine/threonine protein kinase, RAF—1)重组蛋白的表达,进而抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen—activated protein kinase, MAPK)通路中的细胞外信号调节激酶1/2(extracellular—regulated kinase 1/2, ERK1/2)来阻断成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)下游信号,直接靶向软骨发育的潜在病理生理学,从而促进软骨细胞的增殖和分化及软骨内骨形成^[15-16]。

2 药物代谢动力学

沃索立肽是一种重组人多肽,预计其代谢将通过水解反应被降解为小肽片段和氨基酸。58例患者(5~18岁)经连续多次皮下注射沃索立肽($15\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗后,沃索立肽吸收迅速,达峰时间(T_{max})中位数为15 min,连续用药52周后,峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(5800 ± 3680)ng/L和($290\ 000\pm 235\ 000$) $\text{ng}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,分布容积为(2910 ± 1660)mL/kg,表观清除率为(79.4 ± 53.0) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$,半衰期为(27.9 ± 9.9)min^[17]。

沃索立肽呈现非线性药物代谢动力学过程,在 $2.5\sim 30.0\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量范围内,血浆暴露量(C_{max} 和AUC)随剂量的增加不成比例增加^[17]。基于沃索立肽的消除机制,肾损和肝损不会改变沃索立肽的药物代谢动力学过程。

3 临床疗效评价

111—301(NCT03197766)试验是一项为期52周、Ⅲ期、全球性、随机、双盲、安慰剂对照试验,评价了沃索立肽在FGFR3突变的ACH患者中的有效性和安全性^[18]。这项试验纳入了来自7个国家的121例5~18岁的ACH患者,试验组60例患者每日皮下注射 $15.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 的沃索立肽,对照组61例患者每日皮下注射安慰剂,所有的患者在进入试验前已完成至少6个月的基线研究,以确定其基线的年生长速率(annualised growth velocity, AGV)。首要终末指标是接受沃索立肽治疗儿童一年期间的AGV与基线相比的

变化。结果显示疗效倾向于沃索立肽,在安慰剂组,52周后患者的AGV每年为(3.94 ± 1.07)cm,相较于基线每年降低了(0.12 ± 1.74)cm,而接受沃索立肽组的患者在52周后的AGV每年为(5.61 ± 1.05)cm,相较于基线每年增加了(1.35 ± 1.71)cm,最终沃索立肽组的AGV平均改变量显著高于安慰剂组,平均差异为每年1.57 cm。一项正在进行的评价沃索立肽的疗效和安全性的Ⅲ期开放标签长期延申研究111—302(NCT03424018)纳入了完成111—301试验的119例患者^[19],在111—302研究中,所有患者每日皮下注射沃索立肽 $15.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$,52周后,在111—301试验中接受沃索立肽的患者的AGV继续保持,为每年5.52 cm,从安慰剂过度到沃索立肽的患者的AGV显著提升,从为每年5.43 cm。

一项正在进行的Ⅱ期开放标签长期延申研究111—205(NCT03424018)中^[20],10例6.3~11.1岁的ACH患者接受沃索立肽每天皮下注射 $15\ \mu\text{g}/\text{kg}$,连续5年,与基线相比,第5年的AGV增加了(1.34 ± 1.31)cm。与年龄和性别相匹配的没有使用沃索立肽的历史对照相比,使用沃索立肽治疗5年的患者平均身高显著增高9.08 cm($CI=5.77\sim 12.38$ cm)。

4 安全性评价

沃索立肽耐受性好,多数不良事件为轻度,无药物相关严重不良事件报道,最常见的不良反应是注射部位反应、呕吐和低血压。一项Ⅱ期开放标签研究111—202(NCT02055157)和正在进行的Ⅱ期开放标签长期延申研究111—205(NCT03424018)评价了沃索立肽在35例5~14岁ACH患者中的安全性和耐受性^[20],研究结果显示在沃索立肽治疗52个月后,不良事件发生率为100%,其中注射部位反应发生率为86%,均是轻微短暂的;低血压的发生率为46%,据报告每次的血压下降均不严重,并且短暂无需医疗干预即可解决;发生率 $\geq 20\%$ 的不良事件还有发热(54%)、咳嗽(49%)、鼻咽炎(46%)、头疼(40%)、鼻塞(34%)、上呼吸道感染(34%)、耳疼(31%)、呕吐(31%)、耳感染(29%)、咽痛(29%)、中耳炎(29%)、胳膊或腿疼(29%)、节肢动物叮咬(23%)、跌倒(23%)、病毒感染(23%)、上腹痛(20%)、流鼻涕(20%)。发生了4例与药物无关的严

重不良事件(11%)。此外,无3级及以上超敏反应报告,无死亡事件发生。

在111-301试验中,沃索立肽组和安慰剂组中发生的不良事件的数量和严重程度没有差异。共有119例患者(98%)发生过至少1次不良事件,沃索立肽组59例(98%),安慰剂组60例(98%)。轻微短暂的注射部位反是最常见的不良事件,包括注射部位红斑、肿胀、荨麻疹,在沃索立肽组中的发生率为85%,在安慰剂组为82%;收缩压下降[<70 mm Hg(1 mm Hg= 0.133 kPa)]在沃索立肽组中的发生率为23%(14/60),在安慰剂组中的发生率为25%(15/61),舒张压下降(<40 mm Hg)在沃索立肽组中的发生率为17%(10/60),在安慰剂组中的发生率为10%(6/61)。在沃索立肽组中发生率 $\geq 10\%$ 的不良事件还有鼻咽炎(30%)、呕吐(20%)、头疼(26%)、发热(21%)、上呼吸道感染(16%)、咳嗽(13%)、耳感染(10%)、中耳炎(10%);在安慰剂组发生率 $\geq 10\%$ 的不良事件还有鼻咽炎(27%)、呕吐(27%)、头疼(23%)、发热(17%)、关节痛(15%)、上呼吸道感染(13%)、咳嗽(12%)、腹泻(10%)、耳感染(10%)、耳痛(10%)、流感(10%)、咽痛(10%)、中耳炎(10%)。在7例患者(3例沃索立肽组患者,4例安慰剂组患者)中共发生了9次与药物无关的严重不良事件。此外,无3级及以上超敏反应报告,无死亡事件发生^[18]。

5 用法与用量

沃索立肽皮下注射给药,根据患者的体质量和沃

索立肽的规格用药,一般剂量为 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每日1次,尽量在相同时间用药。推荐的注射部位包括上臂背部、大腿前正中、臀部、腹部(离肚脐 5 cm外),不要再同一部位连续注射2次,应轮换注射部位。如果错过了一剂,可以在 12 h内给药,如果超过了 12 h,则不要补给。在确认无生长潜力时(生长板闭合),应停止本品使用。

6 药物相互作用

目前体外研究表明,沃索立肽不会引起CYP或药物转运体介导的药物相互作用,由于沃索立肽是一种重组人多肽,不太可能成为引起药物-药物相互作用的药物,因此目前尚未进行其他的药物相互作用研究。

7 药物最新研究进展

为了继续观察沃索立肽在ACH患者长期用药后的安全性以及对最终身高(直到生长板闭合)的效果,正在进行两项临床试验的扩展研究。目前正在进行的临床试验还将评价沃索立肽在 $0\sim 5$ 岁ACH患者中的疗效和安全性,在1岁以下伴有因枕骨大孔狭窄或颈髓受压而有需要接受颈髓减压手术风险的儿童中的安全性^[21]。正在进行的沃索立肽临床试验汇总表1^[22-27]。

综上,沃索立肽作为首个获批治疗ACH的CNP类似物,从直接靶向软骨发育不全的潜在病理生理角

表1 正在进行的沃索立肽临床试验汇总

临床试验序列	研究阶段	受试人群	试验目的	状态
NCT03583697 ^[22]	II	0~5岁的ACH患者	评价沃索立肽在小于5岁的ACH患者中的有效性和安全性	停止招募
NCT03989947 ^[23]	II	15个月以上的ACH患者	NCT03583697的扩展研究,评价评价沃索立肽的长期有效性和安全性	邀请报名
NCT03424018 ^[24]	III	6岁以上的ACH患者	NCT03197766的扩展研究,评价沃索立肽的长期有效性和安全性	停止招募
NCT02724228 ^[25]	II	7岁以上的ACH患者	NCT02055157的扩展研究,评价沃索立肽长期用药的安全性、耐受性和有效性	停止招募
NCT04219007 ^[26]	II	3~10岁遗传引起的矮小身材患者	评价沃索立肽对具有特定遗传原因引起的身材矮小患者有效性和安全性	正在招募
NCT04554940 ^[27]	II	0~12岁伴有可能需手术干预风险的ACH患者	评价沃索立肽对1岁以伴有可能需手术干预风险的ACH患者的安全性	正在招募

度,为ACH患者提供了新的治疗方案。研究结果表明沃索立肽可有效促进ACH患者骨生长,目前还不清楚成年后的身高是否会增加,但没有观察到任何对骨骼成熟或上下身体比例的不利影响。此外,沃索立肽治疗是否会改善与ACH相关的并发症,并减少手术干预的必要性尚不清楚。沃索立肽长期用药的疗效和安全性仍在研究。

【参考文献】

[1] Les M P S. Malformations achondroplasiques et ledieu Ptah [J]. Bull Anthropol Paris, 1878(1): 296.

[2] Horton W A, Hall J G, Hecht J T. Achondroplasia [J]. Lancet, 2007, 370(9582): 162-172.

[3] Waller D K, Correa A, Vo T M, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(18): 2385-2389.

[4] Hecht J T, Francomano C A, Horton W A, et al. Mortality in achondroplasia[J]. Am J Hum Genet, 1987, 41(3):454-464.

[5] Wynn J, King T M, Gambello M J, et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up [J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(21):2502-2511.

[6] Rousseau F, Bonaventure J, Legeal-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia [J]. Nature, 1994, 371(6494): 252-254.

[7] Shiang R, Thompson L M, Zhu Y Z, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia [J]. Cell, 1994, 78(2): 335-342.

[8] Ireland P J, Pacey V, Zankl A, et al. Optimal management of complications associated with achondroplasia [J]. Appl Clin Genet, 2014, 7:117-125.

[9] Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia [J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2020, 29(1): 25-42.

[10] Society of Medical Genetics C M D A, Subspecialty Group of Endocrinologic H, Metabolic Diseases T S O P C M A, et al. Experts consensus on diagnosis and treatment of achondroplasia [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2021, 59(7): 545-550.

[11] Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients [J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(7): 873-879.

[12] Chibbule S K, Dutt V, Madhuri V. Limb lengthening in achondroplasia [J]. Indian J Orthop, 2016, 50(4): 397-405.

[13] Legeal-Mallet L. C-Type Natriuretic Peptide Analog as Therapy for Achondroplasia [J]. Endocr Dev, 2016, 30: 98-105.

[14] Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and Disad-

vantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5573.

[15] Lorget F, Kaci N, Peng J, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia [J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(6): 1108-1114.

[16] Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 80-86.

[17] Chan M L, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia [EB/OL]. (2021-08-25) [2021-09-30]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-021-01059-1>.

[18] Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Lancet, 2020, 396(10252): 684-692.

[19] Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study [EB/OL]. (2021-08-02) [2021-09-30]. <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01287-7>.

[20] Savarirayan R, Irving M, Bacino C A, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia [J]. New Engl J Med, 2019, 381(1): 25-35.

[21] Savarirayan R, Irving M, Maixner W, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery[J]. Science Progress, 2021, 104(1): 1-19.

[22] ClinicalTrials.gov.NCT03583697 [EB/OL]. (2018-07-11) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03583697?term=vosoritide&draw=2&rank=4>.

[23] ClinicalTrials.gov.NCT03989947 [EB/OL]. (2019-06-18) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03989947?term=vosoritide&draw=2&rank=3>.

[24] ClinicalTrials.gov.NCT03424018 [EB/OL]. (2018-02-6) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424018?term=vosoritide&draw=2&rank=5>.

[25] ClinicalTrials.gov.NCT02724228 [EB/OL]. (2021-06-18) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724228?term=vosoritide&draw=2&rank=7>.

[26] ClinicalTrials.gov.NCT04219907 [EB/OL]. (2020-01-06) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04219907?term=vosoritide&draw=2&rank=1>.

[27] ClinicalTrials.gov.NCT04554940 [EB/OL]. (2020-09-18) [2021-09-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554940?term=vosoritide&draw=2&rank=2>.

收稿日期:2021-09-30

本文编辑:郭美晨