

## 阵发性睡眠性血红蛋白尿治疗药物—Pegcetacoplan

邹悦,陈月,徐攀,张海英\*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

**【摘要】** Pegcetacoplan 是 C3 靶向性抑制剂,特异性地与补体 C3 和 C3b 结合,用于治疗补体介导的相关疾病。2021 年 5 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准 C3 靶向抑制剂 Pegcetacoplan 上市,用于治疗成人阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)。PNH 是一种非常罕见的、获得性、非恶性血液疾病。本文对 Pegcetacoplan 的基本信息、药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、用法用量、药物最新进展等方面进行综述,旨在为临床应用提供参考。

**【关键词】** Pegcetacoplan;阵发性睡眠性血红蛋白尿;C3 靶向抑制剂;罕见病

**【中图分类号】** R973

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)03-0031-05

**Doi:** 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2022. 03. 007

## A novel drug for Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria—Pegcetacoplan

ZOU Yue, CHEN Yue, XU Pan, ZHANG Hai-ying\*

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

**【Abstract】** Pegcetacoplan is a C3 targeting inhibitor that specifically binds to complement C3 and C3b and is used to treat complement mediated diseases. In May 2021, the US Food and Drug Administration (FDA) approved Pegcetacoplan, for the treatment of adult paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) as a novel treatment for the rare and life-threatening blood disorder. This paper reviewed the basic information, pharmacological action and mechanism, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety, usage and dosage, and the latest progress of Pegcetacoplan, aiming to provide reference for its clinical application.

**【Key words】** Pegcetacoplan; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; C3 targeting inhibitors; rare diseases

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种非常罕见的、获得性、非恶性血液疾病,其特征是补体介导的红细胞溶血伴或不伴血红蛋白尿,主要临床表现为慢性血管内溶血、造血功能衰竭及反复血栓形成。在正常的骨髓中,PNH 干细胞是不活跃的,当骨髓造血功能发生异常,PNH 干细胞可以扩增并制造 PNH 红细胞、白细胞和血小板。由于这些细胞缺乏表面标记物,红细胞会在血液循环中裂解,从而出现 PNH 症状,如腹痛、吞咽困难、勃起功能障碍、红色或黑色尿液(称为血红蛋白尿),白细胞和血小板会“更黏稠”,增加了血栓的风险<sup>[1]</sup>。

在没有特效治疗药物之前,PNH 患者的生存期仅为 10~22 年<sup>[2-3]</sup>。2007 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准依库珠单抗(Eculizumab)用于治疗 PNH 患者溶血。依库珠单抗是第一个获得许可用于治疗 PNH 的药物,属于补体 C5 抑制剂,可以对抗血管内溶血,使患者的生存期延长。尽管使用依库珠单抗进行治疗可改善患者血管内溶血,但其主要是抑制补体 C5 介导的 PNH 血管内溶血,对补体 C3 介导的血管外溶血无效。因此,使用依库珠单抗治疗的 PNH 患者仍有约 72% 会出现贫血<sup>[4]</sup>。2021 年 5 月 FDA 批准 Apellis 制药研发

\*通信作者:张海英,硕士研究生,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:zhhy-pharm2002@163.com

的Pegcetacoplan上市,商品名为EMPAVELI,用于治疗成人PNH。Pegcetacoplan属于靶向补体C3的抑制剂,直接作用于补体C3,补体C3是补体C5的上游,在补体级联反应中起到关键作用,调节补体级联的过度激活,预防血管内和血管外溶血,能更全面控制PNH患者的溶血问题。本文对Pegcetacoplan基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、用法用量、相互作用及药物临床研究进展等进行综述,旨在为其临床用药提供参考。

## 1 基本信息

Pegcetacoplan上市的剂型为注射剂,规格1080 mg/20 mL (54 mg/mL)。Pegcetacoplan的相对分子质量约为43 500,是一种合成的环肽,由2个相同的十五肽共价结合在一个线性 $4 \times 10^4$ 聚乙二醇分子的末端。与线性聚乙二醇分子偶联的目的是延长药物的半衰期。Pegcetacoplan的化学结构式如图1所示。

## 2 药理作用及作用机制

经典型PNH以溶血、血栓和并发症为主要表现,其发生与补体活化密切相关。补体的活化分为经典途径、甘露聚糖结合凝集素途径和旁路途径。这3种活化途径有各自不同的启动机制,但可以产生共同的末端效应,这3种活化途径均需要补体C3介导,补体C3转化酶将补体C3裂解成活性片段,包括C3a和C3b,从而发挥其作用<sup>[5]</sup>。在PNH患者中,不受控制的补体激活导致膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)介导的血管内溶血(intravascular hemolysis, IVH)和由C3裂解后的片段(如C3b)在细胞表面聚集介导的血管外溶血(extravascular hemolysis,

EVH)。Pegcetacoplan是一种C3靶向抑制剂,可与补体C3结合,从而抑制补体C3裂解为活性片段发挥作用。同时,Pegcetacoplan还能与已产生的活性片段C3b结合,抑制其激活下游效应的产生,主要表现为抑制C3b介导的EVH和末端补体介导的IVH<sup>[6]</sup>。

## 3 药物代谢动力学

PNH患者单次皮下注射Pegcetacoplan 1080 mg后,中位达峰时间( $T_{max}$ )为4.5~6.0 d。使用Pegcetacoplan治疗PNH患者,皮下注射1080 mg每周2次,约16周时达到稳态浓度,平均稳态血清谷浓度为655~706 mg/L。Pegcetacoplan的平均消除半衰期( $t_{1/2}$ )为8.0 d<sup>[7]</sup>。在45~1440 mg的给药剂量范围内,Pegcetacoplan呈线性药物代谢动力学,体内的暴露量随给药剂量成比例增加。Pegcetacoplan通过分解代谢途径转化为小肽和氨基酸。年龄、性别、种族(亚洲与非亚洲)、肾功能或肝功能不影响本品的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)参数<sup>[7]</sup>。

## 4 临床疗效评价

PADDOCK试验是在新西兰、泰国、马来西亚和香港进行的一项开放标签、多次递增剂量的Ib期临床研究<sup>[8]</sup>,旨在评估Pegcetacoplan作为单药治疗PNH患者的安全性、耐受性和疗效。该试验共纳入23例PNH患者,纳入标准包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)>2倍正常上限,血红蛋白(hemoglobin, Hb)<105 g/L并且在过去12个月内至少接受过1次输血的PNH患者。该研究分为2个队列,队列1中有3例PNH受试者、队列2中有20例PNH受试者。队列1中的PNH受试者,从第1~28天,每日



图1 Pegcetacoplan的化学结构式

1次皮下注射 Pegcetacoplan 180 mg, 队列 2 中的 PNH 患者, 从第 1~364 天, 每日 1 次皮下注射 Pegcetacoplan 270 mg (如果临床反应欠佳, 剂量可增加至每天 360 mg), 队列 2 的剂量是根据队列 1 中 Pegcetacoplan 的安全性、PK 和药效学 (pharmacodynamic, PD) 数据确定的。从队列 1 的筛选到队列 2 的完成, 该研究共进行 24 个月。队列 2 中有 17 例受试者接受每日皮下注射 270 mg 的 Pegcetacoplan 给药方案, 其中有 2 例接受 Pegcetacoplan 治疗时间 <28 d, 15 例接受 Pegcetacoplan 治疗时间 >28 d, 9 例接受 Pegcetacoplan 治疗时间 >84 d。对队列 2 中接受每日 270 mg 的 Pegcetacoplan 至少 28 d 的受试者的数据进行了总结。试验结果显示, 受试者 LDH 平均基线从第 1 天的 2459 U/L 降低到第 29 天的 197 U/L。网织红细胞绝对计数 (absolute reticulocyte count, ARC) 平均基线从  $193 \times 10^9/L$  降低到  $89 \times 10^9/L$  ( $NR\ 30 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ )、总胆红素从 39  $\mu\text{mol/L}$  降低到 10  $\mu\text{mol/L}$  ( $NR\ 3 \sim 15\ \mu\text{mol/L}$ ), Hb 从基线中位数 80 g/L 增加到 108 g/L。在第 29 天时有 13 例受试者的 LDH 和胆红素在正常范围内, 有 11 例受试者的 ARC 在正常范围内。从第 29~85 天, 95% 的 PNH 患者 LDH 水平持续正常化。PNH 红细胞比例基线时为 32%, 第 85 天增加到 80%, 绝对网织红细胞计数减少和胆红素水平正常化<sup>[8]</sup>。本项试验结果提示 Pegcetacoplan 的潜在优势是血管外溶血减少, 且安全性和耐受性良好。

在一项 Pegcetacoplan 的随机、开放标签、多国的 III 期临床研究 (NCT04085601) 中<sup>[9]</sup>, 共纳入 53 例 PNH 患者, 纳入的标准为 PNH 患者的 LDH  $\geq 1.5$  倍正常上限, 且试验前 3 个月内未接受任何补体抑制剂治疗。53 例患者随机分为 Pegcetacoplan 治疗组和标准护理组, 试验共进行了 26 周。Pegcetacoplan 治疗组和标准护理组的 PNH 患者平均 LDH 基线水平分别为 2151 和 1946 U/L, 平均血红蛋白基线水平分别为 94 和 87 g/L。Pegcetacoplan 治疗组中的 PNH 患者每周 2 次皮下给予 Pegcetacoplan 1080 mg 治疗, 标准护理组 (不包括补体抑制剂治疗), 主要观察的指标是两组 PNH 患者在不输血的情况下, 血红蛋白下降的水平和 LDH 降低的水平。如果标准护理组的患者血红蛋白水平从基线下降  $\geq 20$  g/L, 则可以选择改用 Pegcetacoplan 治疗。在第 26 周时 Pegcetacoplan

治疗组的平均 LDH 为 211 U/L, 在正常范围内, 且与标准护理组相比, 其平均 LDH 水平较基线下降的幅度比标准护理组更大 (90% 比 14%;  $P < 0.0001$ )。另外, Pegcetacoplan 治疗组实现了血红蛋白稳定 (在没有输血的情况下避免血红蛋白水平降低  $>10$  g/L) (86% 比 0%;  $P < 0.0001$ )。试验结果显示每周 2 次皮下给予 Pegcetacoplan 1080 mg 在治疗成人 PNH 患者中有良好的疗效。

PEGASUS (NCT03500549) 试验是 Pegcetacoplan 的一项为期 48 周的、随机、多中心、开放标签、活性对照 III 期临床试验<sup>[10]</sup>, 主要目的是评价在血红蛋白水平低于 105 g/L 的 PNH 患者中, Pegcetacoplan 与依库珠单抗相比的有效性和安全性。该研究共纳入 80 例 PNH 患者。试验治疗期由 3 阶段组成, 第一阶段持续 4 周, 80 例 PNH 患者在继续接受之前剂量的依库珠单抗治疗的同时增加皮下注射 1080 mg Pegcetacoplan 的治疗, 每周 2 次给药。第二阶段是 16 周的随机对照试验, 在此期间 PNH 患者被随机分配至 Pegcetacoplan 治疗组或依库珠单抗治疗组。Pegcetacoplan 治疗组中的 41 例 PNH 患者给予 Pegcetacoplan 1080 mg 皮下注射治疗, 每周 2 次给药。依库珠单抗治疗组中的 39 例 PNH 患者给予依库珠单抗治疗, 且在进入第三阶段开放标签试验前的 4 周, 同时增加皮下注射 Pegcetacoplan 1080 mg 的治疗, 每周 2 次给药。第三阶段是 32 周的开放标签试验, 80 例 PNH 患者均接受皮下注射 Pegcetacoplan 1080 mg 的治疗, 每周给药 2 次, 试验主要终点指标是观察随机对照试验期间 PNH 患者血红蛋白水平从基线到 16 周的变化, 关键的次要终点指标是 PNH 患者不需要输血的比例, 以及从基线到第 16 周的绝对网织红细胞计数、LDH 水平和慢性疾病功能评估评分的变化治疗疲劳量表 (分数范围从 0~52, 分数越高表示疲劳越少)。该研究试验结果显示 Pegcetacoplan 治疗组的血红蛋白水平从基线到第 16 周的变化优于依库珠单抗治疗组, 调整后 (最小二乘法) 平均差异为 38.4 g/L ( $P < 0.001$ )。Pegcetacoplan 治疗组中有 35 例患者 (85%) 不再需要输血, 而依库珠单抗治疗中仅有 6 例患者 (15%) 不再需要输血。在网织红细胞绝对计数的变化上 Pegcetacoplan 治疗组非劣于依库珠单抗治疗组, 在乳酸脱氢酶水平的变化上没有



显著性差异。Pegcetacoplan治疗组在慢性疾病治疗的功能评估-疲劳评分上较基线有所改善<sup>[10]</sup>。该项研究提示Pegcetacoplan单药治疗在控制PNH患者的血管内和血管外溶血及改善血红蛋白、血液学指标方面优于依库珠单抗单药治疗。

## 5 安全性评价

PHAROAH研究是在美国7个不同地点进行的开放标签、Ib期、前瞻性、非随机、单次和多次递增剂量的试验(NCT02264639),由4个队列组成<sup>[4]</sup>。这项研究旨在评估在使用依库珠单抗治疗期间仍有贫血的PNH患者中同时给予Pecetacoplan治疗的安全性、耐受性和药物代谢动力学。该研究中的队列4,共纳入中6例PNH患者,皮下注射Pecetacoplan 270 mg,每日1次,治疗时间长达2年。在队列4中<sup>[4]</sup>,6例PNH患者共报告了427次治疗期间出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs),其中68次被认为可能与Pecetacoplan有关,并且48次报告为注射部位的不良事件。Pegcetacoplan主要的不良反应为注射部位反应(injection site reaction, ISR),共上报57次,大多数ISR是轻微的,并且在治疗期间就能迅速缓解,有2次ISR报告为中等严重程度,表现为注射部位红斑和注射部位硬结,但均未导致Pegcetacoplan给药的任何中断。2例受试者报告了12次严重不良事件,其中1例受试者出现ALT和AST升高,可能与Pegcetacoplan有关<sup>[4]</sup>。PNH患者在停止给予Pecetacoplan的30 d后,有3例出现尿路感染,1例出现发热。

PEGASUS研究中<sup>[10]</sup>,Pegcetacoplan在治疗期间最常见的不良事件是注射部位反应(37%)、腹泻(22%)、突破性溶血(10%),头痛(7%)和疲劳(5%)。

## 6 用法与用量

Pegcetacoplan的推荐给药剂量为1080 mg,每周2次皮下注射。为了降低突然停止治疗引起的溶血风险,对于已经采取C5抑制剂依库珠单抗治疗患者进行转换时,需要在继续给予当前剂量依库珠单抗的同时,给予每周2次皮下注射1080 mg Pegcetacoplan。两药联用4周后,停用依库珠单抗,再继续用

Pegcetacoplan单药治疗每周2次,皮下注射1080 mg。对于已经采取依库珠单抗治疗的患者转换为Pegcetacoplan治疗时,需要在使用依库珠单抗最后1剂的4周内开始给予Pegcetacoplan每周2次,皮下注射1080 mg。使用Pegcetacoplan治疗期间,需要监测LDH水平,如果LDH水平高于正常上限的2倍,则需要增加Pegcetacoplan的给药频率,建议给药频率调整为每3天皮下注射1次。进行剂量调整时,需要每周2次监测LDH 1次,至少持续4周<sup>[6]</sup>。

如忘记给药,发现后应尽快补充进行皮下注射1080 mg Pegcetacoplan,此时给药间隔如果与下次给药时间接近,按照补充给药时间重新开始计算给药间隔,反之则按原来给药时间的给药间隔正常给予Pegcetacoplan皮下注射<sup>[6]</sup>。

美国免疫接种咨询委员会疫苗接种指南指出,在开始Pegcetacoplan治疗前至少2周,需对患者接种针对荚膜细菌包括肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和B型流感嗜血杆菌的疫苗预防。如果没有接种疫苗并且必须立即开始Pegcetacoplan治疗,应该在开始Pegcetacoplan治疗后立即接种疫苗,同时接受2周的抗生素治疗<sup>[6]</sup>。

## 7 药物临床研究进展

Pegcetacoplan是首个在美国获批的C3靶向抑制剂,用于治疗成人PNH,包括从C5抑制剂依库珠单抗和依库珠单抗治疗转换的患者。目前正在进行的有两项临床试验,一项是II期(NCT04901936)开放标签的临床研究,旨在评估12~17岁PNH患者使用Pegcetacoplan治疗5个月的疗效,该项试验于2021年2月4日开始,预计2024年10月结束<sup>[11]</sup>。另一项是III期PRINCE(NCT03531255)开放标签、非随机、多中心扩展研究,共纳入160例PNH患者,旨在评估Pegcetacoplan治PNH患者的长期安全性和有效性。该项试验于2018年8月27日开始,预计2022年8月20日结束<sup>[12]</sup>。另外,其他补体介导的疾病包括与年龄相关的黄斑变性、C3肾小球病和自身免疫性溶血性贫血等,Pegcetacoplan作为一种治疗的选择,也正在开展相关研究<sup>[7]</sup>。

综上,PNH是一种超级孤儿且危及生命的疾病,

其特征是溶血、骨髓衰竭和血栓形成。FDA 批准 C3 靶向抑制剂 Pegcetacoplan, 可为 PNH 患者提供一个新的选择。Pegcetacoplan 直接作用于补体 C3, 可预防血管内和血管外溶血, 能更全面控制 PNH 患者的溶血问题。Pegcetacoplan 的上市使用, 是补体疗法在临床应用的一个重要里程碑, 同时 Pegcetacoplan 在其他补体介导的疾病中相关临床研究数据也值得期待。

# 【参考文献】

- [1] Griffin M, Kelly R, Pike A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? [J]. Ther Adv Rare Dis, 2020, 1 (1): 1-12.
- [2] Hillmen P, Lewis SM, Bressler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 1995, 333 (19):1253-1258.
- [3] de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories [J]. Blood, 2008, 112(8):3099-3106.
- [4] de Castro C, Grossi F, Weitz IC, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab [J]. American journal of hematology, 2020, 95(11): 1334-1343.
- [5] Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremeaux-Bacchi V. APL-2 prevents both C3 and C5 conversion and activity: a potential therapeutic for renal diseases. Poster presented at: American Society of Nephrology Kidney Week, 2019, 15(3):129-143.
- [6] FDA. Pegcetacoplan [EB/OL]. (2021-05-14) [2021-11-20] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215014s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215014s000lbl.pdf).
- [7] Hoy SM. Pegcetacoplan: first approval [J]. Drugs, 2021, 81: 1423-1430.
- [8] Wong RS, Pullon HWH, Deschatelets P, et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [J]. Blood, 2018, 132 (Suppl):S2314.
- [9] Pharmaceuticals Apellis, Sobi. Apellis and Sobi report positive top-line results from the phase 3 PRINCE study of EMPAVELI™ (pegcetacoplan) in treatment-naïve patients with PNH [media release] [EB/OL]. (2021-05-25) [2021-12-15]. <http://www.apellis.com/>.
- [10] Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2021, 384(11):1028-1037.
- [11] ClinicalTrials. NCT04901936 [EB/OL]. (2021-02-04) [2021-05-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04901936#contacts>.
- [12] ClinicalTrials. NCT03531255 [EB/OL]. (2018-05-21) [2021-07-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531255?term=PRINCE+%28NCT03531255%29&cond=pegcetacoplan&draw=2&rank=1>.

收稿日期:2021-12-20

本文编辑:郭美晨