

新型中重度特应性皮炎治疗药物——阿布昔替尼

陈碧娴^{1,2}, 郭静^{1*}, 封宇飞¹

1. 北京大学人民医院 药学部, 北京 100044; 2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016

【摘要】 阿布昔替尼(abrocitinib)是由辉瑞公司开发的一种口服小分子Janus激酶1(JAK1)抑制剂, 可通过阻断三磷酸腺苷结合位点可逆地抑制JAK1, 用于治疗接受其他系统治疗(包括生物制剂)应答不足或不宜使用这些疗法的难治性中重度特应性皮炎(AD)成人患者。临床试验表明, 阿布昔替尼具有可控的耐受性和安全性, 适用于难治性中重度AD患者。本文就其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, 旨在为临床合理应用提供参考。

【关键词】 阿布昔替尼; JAK1抑制剂; 特应性皮炎

【中图分类号】 R986

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0012-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.003

A new therapeutic agent for moderate to severe atopic dermatitis: abrocitinib

CHEN Bi-xian^{1,2}, GUO Jing^{1*}, FENG Yu-fei¹

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

【Abstract】 Abrocitinib is an oral small molecule Janus kinase 1 (JAK1) inhibitor developed by Pfizer. It is used in adult patients with refractory moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), who have insufficient response to other systematic treatments (including biological agents) or are not suitable for these treatments. The mechanism of abrocitinib is to inhibit JAK1 reversibly by blocking the adenosine triphosphate binding site. Abrocitinib is well tolerated and safe in patients with moderate-to-severe AD, as demonstrates by several clinical trials. This article reviews its pharmacological effects and mechanism, pharmacokinetics, clinical efficacy and safety, etc. This review aims to provide reference for rational clinical application of abrocitinib.

【Key words】 abrocitinib; JAK1 inhibitor; atopic dermatitis

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 往往合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病, 因此被认定是一种系统性疾病^[1]。AD患者往往有剧烈瘙痒症状, 伴随皮肤干燥和慢性湿疹样皮损, 给患者造成巨大疾病负担, 严重影响生活质量^[2-3]。因此, AD的治疗目的是减轻症状(瘙痒和皮损), 以缓解给患者健康及生活带来的不良影响。

AD发病率整体呈现儿童高于成人, 女性高于男性, 一线城市高于其他城市的趋势^[4-6]。2014年的数据显示, 我国12个城市1~7岁儿童AD患病率达到12.94%, 1~12月婴儿AD患病率高达30.48%^[1, 7-8]。

AD发病机制涉及多种因素, 包括皮肤屏障异常、固有免疫应答缺陷、Th2优势型(Th2-skewed)适应性免疫应答和皮肤常驻微生物菌群改变^[1]。近年来, 研究发现AD相关细胞因子的产生与AD症状相关, 如白细胞介素4(interleukin 4, IL-4)、白细胞介素13(interleukin 13, IL-13)、白细胞介素22(interleukin-22, IL-22)、白细胞介素31(interleukin 31, IL-31)、 γ 干扰素、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等均通过酪氨酸激酶-信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路发挥作用。

*通信作者: 郭静, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: guojing3040@126.com

皮肤保湿是AD患者整体治疗的关键,对于轻度AD,润肤剂和局部治疗是主要治疗手段,但对于中重度AD患者,仅局部治疗通常不足,其他治疗选择包括光疗、全身性皮质类固醇、全身性免疫抑制剂和单克隆抗体(如度普利尤单抗),但这些治疗手段均有一定的局限性,因此AD患者仍需效果显著的替代疗法^[8]。

阿布昔替尼(abrocitinib,商品名:希必可)是辉瑞公司研发的一种小分子口服Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)抑制剂,2022年1月4日获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,成为美国首批用于治疗成人难治性中重度AD的JAK1抑制剂。于2022年4月11日获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,用于治疗其他系统治疗(如激素或生物制剂)应答不佳或现有治疗手段不适宜的难治性中重度AD成人患者。本文就其药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效等进行综述,旨在为临床合理应用提供参考。

1 药理作用及作用机制

JAK是细胞内酪氨酸激酶,当细胞因子和相关受体结合时被激活,JAK可在细胞内启动下游信号,影响细胞活动重要基因的表达和免疫功能^[9]。细胞因子结合JAK相关的跨膜受体,然后激活JAK,JAK将自身和受体磷酸化。JAK介导细胞类受体的磷酸化,产生信号转导子和STAT,STAT与受体结合,JAK将STAT磷酸化,STAT形成二聚体后转移至细胞核,启动基因的转录,使得炎症反应持续存在。

阿布昔替尼是一种JAK1选择性抑制剂,通过阻断三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点可逆地和选择性抑制JAK1^[10]。在体外实验中,阿布昔替尼对JAK1的选择性强于JAK2、JAK3和非受体酪氨酸激酶2(nonreceptor tyrosine kinase 2, TYK2)。阿布昔替尼通过抑制JAK1信号通路来减少JAK1的磷酸化和激活,进而抑制STAT与细胞因子受体结合,减少下游基因的转录以及炎症反应持续的细胞因子,使得参与AD进展的关键因子和其他标记物的产生减少,从而发挥对AD的治疗作用^[11]。

2 药物代谢动力学

阿布昔替尼口服后,吸收良好,口服生物利用度大于91%,绝对口服生物利用度约60%^[10]。该药口服后吸收迅速,1 h内达到血浆峰浓度。静脉注射阿布昔替尼的分布容积约为100 L。食物对阿布昔替尼的吸收无明显影响。阿布昔替尼的代谢由多种细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)酶介导:CYP2C19(53%)、CYP2C9(30%)、CYP3A4(11%)和CYP2B6(6%)。在稳态下,阿布昔替尼的代谢物主要有3-羟丙基(M1)、2-羟丙基(M2)以及吡咯烷酮嘧啶(M4)。阿布昔替尼及其活性代谢物M1和M2的血浆蛋白结合率分别为64%、37%和29%。未结合的原型药(60%)、M1(10%)和M2(30%)是发挥药理作用的活性成分。阿布昔替尼及活性代谢物均匀分布于红细胞和血浆中,主要与白蛋白结合。阿布昔替尼主要通过代谢清除机制消除,仅有小于1%以原型药形式随尿液排出。阿布昔替尼的代谢物M1、M2和M4主要通过尿液排泄,它们是有机阴离子转运蛋白3(organic anion transporter 3, OAT3)的底物。该药物的消除半衰期约为5 h,在每日1次给药后48 h内达到阿布昔替尼的稳态血浆浓度。

根据群体药物代谢动力学分析,体质量、性别、CYP2C19/CYP2C9基因型、人种和年龄等因素对阿布昔替尼血药浓度的影响无临床意义^[10]。重度[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<30 mL/min]和中度(GFR 30~60 mL/min)肾功能不全患者中阿布昔替尼的活性成分(M1、M2)平均曲线下面积(AUC_{inf})分别比肾功能正常(GFR≥90 mL/min)患者高出191%和110%。根据这些结果,预期轻度肾功能损伤(GFR为60~90 mL/min)患者中的阿布昔替尼活性成分不会出现有临床意义的增加。尚未在接受肾脏替代治疗的终末期肾脏病患者及在基线肌酐清除率值小于40 mL/min的AD患者中评估阿布昔替尼。与肝功能正常的患者相比,轻度(Child Pugh A级)和中度(Child Pugh B级)肝损伤患者阿布昔替尼的活性成分AUC_{inf}分别下降约4%和升高15%。这些变化不具有临床意义,轻度或中度肝损伤患者无需调整剂量^[10]。

3 临床疗效评价

阿布昔替尼上市主要基于5项在全球进行的Ⅲ期临床试验^[12-16]。这些临床试验验证了阿布昔替尼在成人和12岁以上青少年中重度AD患者中的临床疗效、安全性和耐受性。研究者定义中重度AD的标准为研究者整体评分(investigator's global assessment, IGA)值 ≥ 3 分,湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)评分 ≥ 16 分,受累体表面积(body surface area, BSA) $\geq 10\%$,峰值瘙痒数字评估量表评分(peak pruritus numerical rating scale, PP-NRS) ≥ 4 分。

JADE MONO1 (NCT03349060)^[12]和 JADE MONO 2 (NCT03575871)^[13]是2项在成人和12岁以上青少年中重度AD患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、为期12周的多中心临床试验。研究评估了阿布昔替尼单药治疗中重度AD青少年和成人患者的疗效和安全性。主要终点为IGA(0或1分)和EASI-75评分(定义为EASI评分比基线提高 $\geq 75\%$,分数范围0~72分)。次要终点为第2周的瘙痒反应PP-NRS4(PP-NRS评分提高 ≥ 4 分)以及第16周的IGA和EASI-75反应。在这2项单独用药研究中,与安慰剂组相比,接受阿布昔替尼100或200 mg(每日1次)的受试者中第12周时达到IGA和(或)EASI-75应答的受试者比例明显更高;阿布昔替尼100或200 mg治疗组在第2周时达到PP-NRS4的受试者比例明显更高,且持续至第12周;阿布昔替尼100或200 mg治疗组的受试者分别在第3天(首次给药后2 d)和第6天时达到PP-NRS4的受试者比例均高于安慰剂组。JADE MONO-1(387例)和JADE MONO-2(391例)研究中各亚组(例如体重、年龄、性别、人种和既往系统性免疫抑制剂治疗)的治疗效果与总体研究人群中的结果一致。

JADE COMPARE(NCT03720470)^[14]是一项在中重度AD成人患者中进行的为期16周多中心、随机、开放标签、阳性对照(度普利尤单抗)的Ⅲ期临床试验。该试验共纳入838例18岁及以上曾接受常规治疗无效或需全身治疗的中重度AD患者,评估了阿布昔替尼的疗效和安全性。按照2:2:2:1分别给予阿

布昔替尼100 mg(口服,每日1次, $n=226$)、200 mg(口服,每日1次, $n=238$)、度普利尤单抗(皮下注射,首次剂量600 mg后,每隔1周1次,每次300 mg, $n=243$)或安慰剂($n=131$)。结果显示,第12周时,阿布昔替尼100 mg组、200 mg组患者达到IGA(36.6%比14.0%, 48.4%比14.0%; $P<0.001$)或EASI-75应答(58.7%比27.1%, 70.3%比27.1%; $P<0.001$)的比例显著高于安慰剂组;在第4天和第9天时达到PP-NRS4的受试者比例均显著高于安慰剂组($P<0.001$),且第2周和第16周时阿布昔替尼2个剂量组的这一比例仍显著高于安慰剂组($P<0.001$)。阿布昔替尼200 mg组中在第4天时达到PP-NRS4的受试者比例显著高于度普利尤单抗组,并且在第2周时仍显著高于度普利尤单抗组(49.1%比26.4%; $P<0.001$)。在第2周时,阿布昔替尼100 mg组与度普利尤单抗组中达到PP-NRS4的受试者比例相似(36.6%比36.5%)。因此相较于度普利尤单抗,阿布昔替尼治疗AD患者的瘙痒反应更迅速。

JADE TEEN(NCT03796676)^[15]是一项评价阿布昔替尼联合局部治疗中重度AD青少年患者疗效和安全性的研究。该研究纳入287例(12~18岁以下)中重度AD患者。这些患者来自亚太、欧洲和北美地区,连续4周局部用药疗效不佳或需要全身治疗。患者按1:1:1分别口服阿布昔替尼100、200 mg或安慰剂,同时配合局部用药,疗程12周。结果显示,阿布昔替尼200 mg组100 mg组患者IGA评分为0或1分(46.2%比24.5%; 41.6%比24.5%; $P<0.05$)和EASI-75应答(72.0%比41.5%; 68.5%比41.5%; $P<0.05$)的患者比例显著高于安慰剂组;达到PP-NRS4(55.4%比29.8%; 52.6%比29.8%)也优于安慰剂组;其中,阿布昔替尼200 mg组的PP-NRS4改善显著优于安慰剂组患者($P<0.05$)。这项随机临床试验发现,在中重度AD青少年患者中,口服阿布昔替尼联合局部治疗明显比安慰剂联合局部治疗更有效,且安全性可接受。

JADE REGIMEN(NCT03627767)^[16]是一项在 ≥ 12 岁中重度AD患者中进行的多中心、随机停药、双盲、安慰剂对照、可选择补救复发患者的Ⅲ期临床研究。该研究评估了在初始反应后随机剂量减少或停药期间发作的可能性以及在发作患者中重新获得反

应的效果。该研究共纳入1233例≥12岁中重度AD患者,其中798例患者(64.7%)完成开放性导入期后进入随机分组阶段。与随机分配至安慰剂组(间歇治疗)患者相比,阿布昔替尼持续治疗(剂量同导入期剂量,或低于导入期剂量)均具有更高的无复发比例。截至第52周,阿布昔替尼组患者的无复发比例(阿布昔替尼200 mg组为81.1%,100 mg组为57.4%)均显著高于安慰剂组(19.1%)。其中351例患者(包括200 mg组16.2%、100 mg组39.2%和安慰剂组76.4%)由于出现方案定义的复发(复发的定义为第12周时初始EASI反应丧失≥50%,新IGA评分≥2)而接受200 mg阿布昔替尼联合外用药物补救治疗。

4 安全性评价

根据安慰剂对照研究和JADE方案4项($n=1540$)或5项($n=1825$)安慰剂对照试验的汇总数据显示,AD患者对阿布昔替尼的耐受性良好^[17]。安慰剂对照试验的汇总分析发现,患者持续16周每日1次接受阿布昔替尼200 mg($n=684$)或100 mg($n=703$)或安慰剂($n=438$),最常见的不良反应包括恶心(200 mg组15.1%,100 mg组6.3%,安慰剂组1.8%)、头痛(200 mg组7.9%)、痤疮(200 mg组4.8%,100 mg组1.8%,安慰剂组0.2%)、单纯性疱疹(200 mg组4.2%,100 mg组2.8%,安慰剂组1.4%)、血清磷酸肌酸激酶升高(200 mg组3.8%,100 mg组1.8%,安慰剂组1.8%)、呕吐(200 mg组3.5%)、头晕(200 mg组3.4%)和上腹痛(200 mg组2.2%)。阿布昔替尼200 mg组或100 mg组带状疱疹发病率分别为1.2%和0.6%,而安慰剂组为0%;在基线时患有重度AD的患者中,带状疱疹的发病率在数值上更高[4.93/100患者年(patient-years, PY)比2.49/100 PY]。根据汇总数据分析,阿布昔替尼200 mg组、100 mg组和安慰剂组的轻中度感染发生率分别为34.8%、34.9%和27.4%;各组严重感染的发病率分别为1.12/100 PY、3.32/100 PY和1.81/100 PY。在临床试验中接受阿布昔替尼治疗的所有患者中,包括JADE EXTEND,使用阿布昔替尼200或100 mg时,严重感染的发病率为2.11/100 PY和2.18/100 PY,最常见的症状为单纯疱疹、带状疱疹和肺炎。

研究分析显示,使用阿布昔替尼会导致血脂升高。但在安慰剂对照试验的汇总分析中,很少有患者在每日服用阿布昔替尼200或100 mg时出现与高脂血症相关的事件(200 mg组0.6%,100 mg组0.4%,安慰剂组为0%)。在包括JADE EXTEND的临床试验中,所有每日口服200或100 mg的阿布昔替尼治疗的患者,深静脉血栓形成和肺栓塞的发病率分别为0.2/100 PY和0/100 PY^[18]。汇总数据分析显示,阿布昔替尼200或100 mg组患者血小板计数和绝对淋巴细胞计数异常情况并不常见(任一剂量的发病率≤0.3%,安慰剂为0%)。在临床试验中发生了恶性肿瘤,但数据不足以确定恶性肿瘤的发展与阿布昔替尼存在相关性^[18]。

阿布昔替尼在65岁以上患者中的安全性与成人患者的总体安全性相似;但与年轻的成人患者相比,更有可能停止治疗、出现严重不良反应或血小板或绝对淋巴细胞计数水平降低,且年龄≥65岁的患者带状疱疹的发病率高于年轻患者。在安慰剂对照试验的汇总分析中评估的年龄组中,与年龄18~65岁(不包含65岁)患者和小于18岁患者相比,65岁及以上患者带状疱疹发病率最高(3.44/100 PY、2.12/100 PY、7.40/100 PY)^[17]。

目前正在开展的一项Ⅲ期临床试验,JADE EXTEND (NCT03422822)是一项长期拓展试验。这项试验主要探究阿布昔替尼在AD患者中的长期安全性。该研究包括一个92周的初始治疗期,随后是一个可变长度的二次治疗期。在此期间,患者将接受开放标签的阿布昔替尼治疗,直到产品上市,或试验终止。研究自2018年开始,预计2025年结束。

另外,值得注意的是,由于阿布昔替尼可能会增加严重感染、死亡、恶性肿瘤、重大不良心血管事件和血栓形成风险,FDA将其纳入黑框警告,尚需要大规模和长期的临床试验来验证其安全性。

5 用法与用量

本品推荐剂量为每次100 mg,每日1次。如果疗效不佳,可考虑剂量增至每次200 mg,每日1次。高剂量使用不应超过12周。如果每次200 mg,每日1次仍无效,则停用本品^[10]。本品应整片用水吞服,不

可压碎、切开或咀嚼服用。应在每日大致相同时间口服本品,可与食物同服或不同服。如有漏服,应建议患者尽快补服该剂量。如果与下一次服药时间间隔不到12 h,则无需服用漏服的剂量,此后按常规计划时间继续用药即可。如果血小板计数 $<150\times 10^3/\text{mm}^3$ 、淋巴细胞绝对计数 $<0.5\times 10^3/\text{mm}^3$ 、中性粒细胞绝对计数 $<1\times 10^3/\text{mm}^3$ 或血红蛋白值 $<8\text{ g/dL}$,则应停药。轻、中度肝功能损伤、轻度肾功能损伤患者无需调整剂量,中度肾功能损伤患者给药剂量为每次50 mg。哺乳期和妊娠期及重度肝肾功能损伤患者则禁用。

6 药物相互作用

阿布昔替尼主要通过CYP2C19和CYP2C9酶代谢,其活性代谢物经肾脏排泄,是OAT3的底物。因此,阿布昔替尼和(或)其活性代谢物的血药浓度可能会受到CYP2C19、CYP2C9强抑制剂或诱导剂、OAT3转运蛋白抑制剂的影响。对于正在服用强效CYP2C19抑制剂(例如氟伏沙明、氟康唑)的患者,本品常规剂量应分别减少50%或每次50或100 mg,每日1次。不建议将阿布昔替尼与强效CYP酶诱导剂(例如利福平)联合使用^[10]。

综上所述,阿布昔替尼是一款获得NMPA、FDA、欧洲药品管理局批准用于治疗成人难治性、中重度AD的JAK1抑制剂,具有可以快速起效、改善AD相关症状的优势。临床试验结果显示,其安全性良好。与其他药物相比,每日1次的口服给药形式有利于患者的依从性。阿布昔替尼在中国的上市将为AD患者提供更多的治疗方案选择。

【参考文献】

- [1] 中华医学会皮肤病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [2] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 2. Management and Treatment of Atopic Dermatitis with Topical Therapies [J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(1): 116-132.
- [3] Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 3. Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents [J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(2): 327-349.
- [4] Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(1 Pt 1): 125-138.
- [5] Deckers IA, Mclean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e39803.
- [6] Mei-Yen Yong A, Tay YK. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences [J]. Dermatol Clin, 2017, 35(3): 395-402.
- [7] Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in chinese children aged 1-7 ys [J]. Sci Rep, 2016, 6: 29751.
- [8] Guo Y, Zhang H, Liu Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [9] Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases [J]. J Med Chem, 2014, 57(12): 5023-5038.
- [10] FDA. Abrocitinib [EB/OL]. (2022-01-14) [2022-05-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213871s000lbl.pdf.
- [11] Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib [J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(6): 783-798.
- [12] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396(10246): 255-266.
- [13] Silverberg JJ, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(8): 863-873.
- [14] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JJ, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis [J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1101-1112.
- [15] Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial [J]. JAMA Dermatol, 2021, 157(10): 1165-1173.
- [16] Blauvelt A, Silverberg JJ, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial [J]. J Am Acad Dermatol, 2022, 86(1): 104-112.
- [17] Deeks ED, Duggan S. Abrocitinib: first approval [J]. Drugs, 2021, 81(18): 2149-2157.
- [18] Simpson EL, Silverberg JJ, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program [J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22(5): 693-707.

收稿日期: 2022-08-20

本文编辑: 郭美晨