

细胞周期蛋白依赖性激酶样5缺乏症相关癫痫治疗药物——加奈索酮

王晶,徐文峰,金鹏飞*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730

【摘要】加奈索酮被FDA批准其用于治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)缺乏症(CDD)相关的癫痫发作。其作用机制通过对突触和突触外 γ -氨基丁酸(GABA)_A受体的作用,发挥出抗癫痫活性。临床试验结果表明,与安慰剂相比,加奈索酮显著降低了CDD患者相关癫痫的发作频率,且该药物在患者中具有比较好的安全性和耐受性。本文对其药物代谢动力学、药物有效性、药物安全性及药物相互作用等内容进行总结,旨在为临床用药提供基本参考。

【关键词】加奈索酮;细胞周期蛋白依赖性激酶样5;细胞周期蛋白依赖性激酶样5缺乏症;癫痫发作

【中图分类号】R971

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2023)01-0054-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.011

A drug for the treatment of seizures associated with CDKL5 deficiency disorder: ganaxolone

WANG Jing, XU Wen-feng, JIN Peng-fei*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application(Beijing Hospital), Beijing 100730, China

【Abstract】The Food and Drug Administration of the United States approved ganaxolone for the treatment of seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency (CDD). Its mechanism of action is to exert anti-epileptic activity by acting on synaptic and extrasynaptic γ -aminobutyric acid (GABA)_A receptors. The results of the clinical trials have shown that ganaxolone significantly reduces the frequency of seizures in patients with CDD compared with placebo, moreover, the drug shows good safety and tolerance in patients. This review summarizes the effectiveness, safety, pharmacokinetics and drug interactions ganaxolone, in order to provide a basic reference for clinical medication.

【Key words】ganaxolone; cyclin-dependent kinase-like 5; CDKL5 deficiency; epilepsy seizures

细胞周期蛋白依赖性激酶样5(cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5)基因也被称为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶9基因,该基因位于在X染色体上,定位于Xp22.13,CDKL5基因产生的蛋白在大脑中行使激酶功能,通过磷酸化下游底物,改变其他蛋白的活性,在大脑的发育和功能中起着重要作用^[1]。CDKL5基因突变(从头衍生或嵌合衍生的错义、无义、缺失、插入和剪接突变)导致的一系列疾病称为CDKL5综合征或CDKL5缺乏症(CDKL5 deficiency, CDD)。CDD是一种严重且罕见的遗传性疾病,其特征是早发性、

难治性癫痫发作和严重的神经发育障碍;皮质视觉障碍、睡眠障碍和肌张力减退^[2]。男女发病率为4:1,从出生到发病的时间为4~6周,癫痫发作通常是最早的表现,超过90%的患者在出生后3个月内出现癫痫发作的症状。患者通常每天有多次癫痫发作,并且随着时间的推移可能有不同的癫痫发作类型^[3-5]。

加奈索酮是一种神经活性类固醇,作为一种正向变构调节剂,与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体结合,作用于大脑中已知具有抗癫痫作用且特征明确的靶标,增强GABA的抑制作用^[6-8]。作

*通信作者:金鹏飞,博士,主任药师,研究方向:药物分析。E-mail:j790101@163.com

为首个获美国FDA批准治疗CDD的药物,加奈索酮分别于2017年6月和2020年7月获得治疗CDKL5缺乏性疾病的孤儿药资格和罕见儿科疾病资格。2022年3月18日,FDA已批准加奈索酮(ganaxo-lone,商品名Ztalmy)口服混悬剂用于2岁及以上患者,治疗与CDD相关的癫痫发作。本文对其药物代谢动力学、药物有效性、安全性及药物相互作用等内容进行总结,旨在为临床用药提供基本参考。

1 药物代谢动力学

1.1 吸收

一般来说,口服加奈索酮混悬液后,加奈索酮迅速被吸收,在2~3 h内达到最大血药浓度。当加奈索酮与高脂饮食一起服用时,相比于在禁食条件下服用,最大血药浓度(maximum plasma concentration, C_{\max})和AUC分别增加了3倍和2倍。加奈索酮在禁食状态下的疗效未提及。口服加奈索酮300或900 mg的药代学特征在不同性别间差异无统计学意义^[9]。在健康志愿者中研究了食物对加奈索酮药物代谢动力学的影响,这些志愿者在进食高脂肪或高脂肪加碳水化合物后都会导致吸收延迟,5.5 h达到最大血药浓度,且高脂饮食相关的 C_{\max} 水平是高碳水化合物的3倍,是禁食受试者的近12倍。

1.2 分布

加奈索酮在血清中的蛋白结合率约为99%。加奈索酮及其代谢物广泛分布于所有组织,组织与血浆的比率大于5。

1.3 代谢

加奈索酮主要通过CYP3A4/5、CYP2B6、CYP2C19和CYP2D6在肝脏中代谢。16 α -羟基-加奈索酮是主要代谢产物。

1.4 排泄

使用放射性 $[C^{14}]$ 标记加奈索酮,被标记的加奈索酮大约55%经粪便排出(其中2%以加奈索酮原型排出),约18%经尿液排出。终末半衰期约为34 h^[10]。

2 药物有效性

2.1 III期临床研究

有效性数据来源于一项随机、安慰剂对照、III期

试验的双盲阶段(NCT03572933)^[11],在8个国家的39家门诊诊所进行,符合条件的患者年龄为2~21岁,具有致病性或可能致病性CDKL5变异体和至少有过16次主要运动性癫痫发作(定义为双侧强直、全身强直-阵挛、双侧阵挛、失张力或局灶性至双侧强直-阵挛)。在6周基线期后,符合条件的101例患者被随机分配接受加奈索酮(体质量 ≤ 28 kg的患者每日最大剂量按63 mg/kg计算或体质量 > 28 kg的患者每天最大剂量为1800 mg)($n=50$)或安慰剂($n=51$),持续17周。完成17周双盲阶段后,所有患者进入试验开放标签阶段,直至试验结束。试验的主要目标是对比6周基线期,17周双盲治疗期间28 d运动癫痫发作频率,次要目标是护理人员 and 医师根据患者整体状态进行的评价。并以四分位间距(inter-quartile range, IQR)和95%置信区间(confidence interval, CI)作为统计学描述。

结果显示,患者在6周基线期间,加奈索酮组28 d的运动癫痫发作频率中位值为54.0(IQR: 31.3~147.3),安慰剂组为49.2(IQR: 18.7~120.0)。在17周的双盲阶段,加奈索酮组28 d的运动癫痫发作频率中位数为45.0(IQR: 23.5~106.3),安慰剂组为55.5(IQR: 21.6~124.7)。与6周基线期相比,加奈索酮组28 d运动癫痫发作频率的中位数减少了30.7%(IQR: -49.5%~-1.9%)和在安慰剂组癫痫发作频率的中位数减少了6.9%(IQR: -24.1%~39.7%)($P=0.0036$)。加奈索酮组与安慰剂组的中位数差异为-27.1(95%CI: -47.9~-9.6)。从基线到双盲期第17周,加奈索酮组49例患者中有12例(24%),安慰剂组51例患者中有5例(10%)运动癫痫发作频率至少降低50%($P=0.0643$),中位数差异为14.7%(95%CI: -4.7~33.8)。在开放标签研究中,接受加奈索酮治疗至少12个月($n=48$)患者的主要运动癫痫发作频率中位数减少了49.6%(IQR: 26.7%~141.3%)($P=0.001$)。

在这项III期试验的基线和双盲阶段,护理人员通过电子日记记录患者每日情况,并使用临床总体改善印象(Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I)量表记录总体癫痫发作频率、行为、安全性和耐受性的变化。在第5、9和17周的研究期间,护理人员 and 临床医师按照7点李克特量表对患者进行评

分。根据护理人员的CGI-I量表记录,加奈索酮组48例患者中有30例(63%)与安慰剂组48例患者中有21例(44%)被评为最低改善或更好(95%CI: 0.89~3.91)。对于临床医师的CGI-I量表,加奈索酮组48例患者中有26例(54%)和安慰剂组48例患者中有20例(42%)被评为最低改善或更好(95%CI: 0.68~2.94)。加奈索酮组患者无运动性癫痫发作天数百分比与基线相比的中位变化为4.9%(95%CI: 0.0~15.6),而安慰剂组为0.2%(95%CI: -3.0~15.2)。因此,根据CGI-I量表得分情况评估患者整体改善状况,加奈索酮组效果明显优于安慰剂组。

2.2 其他临床研究

加奈索酮在动物模型实验中表现出强大的抗癫痫效果,并在不同癫痫类型不同年龄的患者中也进行了多项临床试验。一项针对5~15岁难治性癫痫患者的初步研究中,服用加奈索酮后50%的患者表现出癫痫发作频率降低,其中1例患者用加奈索酮治疗3.5年以上基本无癫痫发作^[12]。在一项随机、双盲、安慰剂Ⅱ期对照试验中,147例18~69岁局发性癫痫患者,加奈索酮组的癫痫发作频率与基线相比平均减少了17.6%,而安慰剂组为2.0%^[13]。在另一项加奈索酮治疗CDD患者的Ⅱ期试验(NCT02358538),纳入了10例2~18岁CDD患者。在26周治疗期间,癫痫发作频率与基线相比中位数减少了44.4%。4例患者进入研究的开放标签扩展期,并在18个月内癫痫发作频率仍有改善^[14]。这些临床试验研究均表明加奈索酮在抗癫痫方面有较好的效果。

3 药物安全性

安全性数据也来源于Ⅲ期试验(NCT03572933)^[11],共95例(94%)患者完成了为期17周的双盲阶段。加奈索酮组有2例(4%)患者因癫痫发作停止了试验,安慰剂组有4例(8%)患者因癫痫发作、腹痛及呼吸衰竭等停止了试验。加奈索酮组50例患者中的43例(86%)和安慰剂组51例患者中的45例(88%)在治疗中出现了不良事件(adverse event, AE)。加奈索酮组AE超过10%的依次是:嗜睡18例(36%)、发热9例(18%)、癫痫发作7例(14%)、呕吐5例(10%)及上呼吸道感染5例(10%);安慰剂组AE超过10%的依

次是呕吐10例(20%)、癫痫发作9例(18%)、嗜睡8例(16%)及鼻咽炎5例(10%)。加奈索酮最常见的AE(发生率至少为5%,至少是安慰剂的2倍)是嗜睡、发热。加奈索酮组未发生咳嗽、胃食管反流和鼻咽炎,而安慰剂组数据分别为6%、6%、10%。经研究人员分析加奈索酮组35例(70%)和安慰剂组22例(43%)出现了与治疗相关的AE。加奈索酮组6例(12%)患者和安慰剂组5例(10%)患者发生了严重不良事件(serious adverse event, SAE)。加奈索酮组中1例(2%)患者(氧饱和度降低)和安慰剂组中的1例(2%)患者(反应迟钝和缺氧)发生的SAE被认为与治疗相关,治疗过程中患者生命体征(如体质量)、身体状态、精神状态或心电图等两组无明显差异,在双盲阶段未出现死亡病例。

4 药物相互作用

4.1 与诱导剂合用

当加奈索酮与强或中CYP450诱导剂(如卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥)共同给药,加奈索酮的AUC和 C_{max} 均降低,清除率增加,加奈索酮的疗效会有所下降,因此建议避免与强或中度CYP450诱导剂合用。在医师建议下当不可避免地同时使用强或中度CYP450诱导剂时,考虑增加加奈索酮的剂量。对弱CYP3A4诱导剂没有进行具体的药物相互作用研究。

4.2 与抑制剂合用

与CYP3A4强效抑制剂(如伊曲康唑)共同用药,加奈索酮的清除率降低,AUC增加。但与强、中、弱效CYP3A4抑制剂共同给药时,加奈索酮的变化值对临床有何意义还需进一步试验验证^[15]。

综上所述,加奈索酮作为GABA受体的正向调节剂,通过上调GABA受体活性发挥抗癫痫作用。在临床试验中具有良好的安全性和耐受性。但由于其上市时间较短,试验人数较少,未来仍需对其进行更深入长期的研究,以评估其有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] Siri B, Varesio C, Freri E, et al. CDKL5 deficiency disorder in males: five new variants and review of the literature[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021, 33 (7): 9-20.
- [2] Olson HE, Daniels CI, Swanson LC, et al. Current neurologic

- treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder[J]. *J Neurodev Disord*, 2021, 13(1):40.
- [3] Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 1062–1071.
- [4] Kothur K. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy [J]. *Seizure*, 2018, 59(1): 132–140.
- [5] Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort [J]. *Brain J Neurol*, 2019, 142(8): 2303–2318.
- [6] Miziak B, Chrościńska-krawczyk M, Czuczwar SJ. Neurosteroids and seizure activity [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11(541802):1–11.
- [7] Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, et al. Revisiting the roles of rogestrone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 113(1): 38–39.
- [8] Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(2):170–176.
- [9] Monaghan EP, Navalta LA, Shum L, et al. Initial human experience with ganaxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity[J]. *Epilepsia*, 1997, 38(9): 1026–1031.
- [10] Zaccara G, Schmidt D. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential antiseizure drugs in clinical development[J]. *Pharmacol Res*. 2016, 104(2): 38–48.
- [11] Elia M, Knight P, Amin S, et. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:417–427.
- [12] Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, et al. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*. 2007, 48(10): 1870–1874.
- [13] Sperling MR, Klein P, Tsai J. Double-blind, phaseplacebo-controlled 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*. 2017, 58(4): 558–564.
- [14] ClinicalTrials.gov. Clinical study protocol (1042-0900) [EB/OL]. (2016-04-08)[2022-08-21]. https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/38/NCT02358538/Prot_000.pdf.
- [15] Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifteenth Eilat conference on new antiepileptic drugs and devices. *Drugs in more advanced clinical development*[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2365–2369.

收稿日期:2022-08-22 本文编辑:郭美晨