

CD55 缺陷蛋白丢失肠病治疗药物——帕泽利单抗

张嘉珊¹, 赵志刚^{2*}

1. 北京卫生职业学院 药学系, 北京 101101; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070

【摘要】帕泽利单抗是一种全人源单克隆抗体, 该药阻断补体因子C5的活性, 抑制膜攻击复合体的形成, 可预防治疗补体系统异常介导的疾病。2023年8月18日帕泽利单抗由FDA批准上市, 用于治疗1岁及以上的CD55缺陷蛋白丢失肠病患者。本文对帕泽利单抗的药理作用、药效学、药动学和临床疗效及安全性等方面进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

【关键词】帕泽利单抗; CD55缺陷蛋白丢失肠病; 补体抑制剂

【中图分类号】R979.9

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2024)01-0022-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.005

Therapeutic drug for CD55-deficient protein-losing enteropathy: pozelimab

ZHANG Jia-shan¹, ZHAO Zhi-gang^{2*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Health Vocational College, Beijing 101101, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

【Abstract】Pozelimab is a fully human monoclonal antibody designed to block the activity of complement factor C5 and prevent diseases mediated by the complement pathway. FDA approved pozelimab, a complement inhibitor, for the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with CD55-deficient protein-losing enteropathy (PLE), also known as CHAPLE disease on August 18th, 2023. This article reviews the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of pozelimab, to provide a reference for its clinical use.

【Key words】pozelimab; CD55-deficient protein-losing enteropathy; complement inhibition

补体系统是固有免疫系统的重要组成部分, 可增强吞噬细胞清除病原体的能力, 具有扩大和增强抗体的作用。补体的激活启动促炎反应, 导致补体成分分裂产物和膜攻击复合体(membrane attack complex, MAC)的形成, 这些产物与MAC充当促炎信号, 通过调理介导吞噬作用, 或诱导细胞裂解^[1]。CD55缺陷蛋白丢失肠病(complement hyperactivation, angio-pathic thrombosis and protein-losing enteropathy, CHAPLE)是一种罕见且危及生命的遗传性免疫疾病。由于CHAPLE患者CD55的基因缺陷, 补体的过度激活可导致炎症反应和组织损伤, 消化系统的淋巴管是最容易受到破坏的组织。CHAPLE的临床表现包括

低蛋白血症、低丙种球蛋白血症、肠梗阻、肠炎、血栓形成、水肿、淋巴管扩张和感染风险增加^[2]。

帕泽利单抗是一种全人源单克隆抗体, 可阻断补体因子C5的活性, 预防及治疗由补体途径介导的疾病。帕泽利单抗于2023年8月获得FDA批准上市, 用于治疗1岁及以上的CHAPLE患者^[3]。本文就帕泽利单抗的药理作用、药效学、药动学、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等进行综述。

1 药理作用

帕泽利单抗是一种人单克隆免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)抗体, 分子量约为145 000。帕

*通信作者: 赵志刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: 1022zzg@sina.com

泽利单抗是一种末端补体抑制剂,对补体因子C5有高度结合亲和力,可阻断C5向C5a(过敏毒素)和C5b的裂解,抑制末端补体的激活,从而抑制MAC的形成,保护血管和淋巴管的物理屏障,缓解肠道炎症和组织损伤,逆转不平衡的肠道微生物群^[2]。

2 药效学

一项纳入56名健康受试者的I期临床试验(NCT03115996)^[4]对帕泽利单抗的药效学进行评估。补体经典途径和旁路途径的溶血活性分别采用CH50(50% hemolytic unit of complement)和AH50(alternative pathway hemolytic activity)试验进行测定。研究观察到帕泽利单抗使经典补体通路溶血活性出现剂量依赖性降低。在单次静脉给药中(剂量分别为1、3、10和30 mg/kg),注射后15 min可观察到溶血活性受到抑制。剂量 ≥ 3 mg/kg时,溶血活性被完全抑制。剂量为30 mg/kg时,溶血活性被完全抑制维持时间 >6 周。在单次皮下给药组中(剂量分别为300或600 mg),给药后3~7 d,观察到溶血活性抑制的峰值与血药浓度的峰值一致。在多次给药组中(单次15 mg/kg负荷剂量的静脉输注,随后每周皮下注射1次400 mg维持剂量,持续4周),溶血活性在4周内被完全抑制^[4]。此外,研究还发现帕泽利单抗使补体旁路通路溶血活性出现剂量依赖性降低^[5]。单次静脉给药组在输注结束时和单次皮下给药组在给药后3~7 d观察到补体旁路途径溶血活性抑制的峰值^[5]。

一项针对CHAPLE患者的II/III期开放标签的临床试验(NCT04209634)^[3]中,患者第1天按照30 mg/kg的负荷剂量静脉输注约1 h,随后,每周基于体质量皮下注射1次维持剂量。大多数患者在第1周时CH50溶血活性被完全抑制,所有患者在第12周时CH50溶血活性被完全抑制。大多数患者的血清白蛋白浓度在第1周开始增加,在第4周达到正常范围(≥ 35 g/L),所有患者在第12周达到正常范围,并在治疗的至少72周内,血清白蛋白浓度维持在正常范围。所有患者的血清IgG浓度在第1周开始增加,第16周达到稳态浓度^[3]。

3 药动学

健康受试者按3或30 mg/kg剂量单次静脉输注

帕泽利单抗约1 h,平均血清药物浓度 C_{\max} 随剂量成比例升高,但平均 AUC_{inf} 增加比例远超试验进行测定。剂量增加比例(>16 倍)。按10或30 mg/kg剂量单次给药, AUC_{inf} 平均增加3.5倍。健康受试者单次皮下注射帕泽利单抗300或600 mg, C_{\max} 平均升高约1.5倍, AUC_{inf} 平均增加约2.2倍。

CHAPLE患者按照30 mg/kg剂量单次静脉输注帕泽利单抗约1 h。第1周时,帕泽利单抗中位谷浓度为180.0(52.8~268.0) mg/L。在接受帕泽利单抗静脉负荷剂量后,再按照10或12 mg/kg(最高值800 mg)剂量,每周1次皮下注射,其稳态谷浓度可分别达到330和385 mg/L。

健康受试者皮下注射帕泽利单抗600 mg后,其生物利用度约为51%;单次皮下注射300或600 mg后,其中位达峰时间为7 d(3~7 d)。健康成年受试者(平均体质量70 kg)按30 mg/kg单次静脉输注帕泽利单抗后的平均表观分布体积为3.3 L;单次皮下注射300或600 mg后的平均表观分布体积分别为6.0 L和8.6 L。帕泽利单抗的代谢与消除与内源性IgG相似,即主要通过人体的蛋白水解分解代谢成小分子肽和氨基酸在较高浓度下,帕泽利单抗主要以线性不饱和蛋白水解途径消除;在较低浓度下,非线性、可饱和的靶受体介导的消除占主导地位。在健康成年受试者中,单次静脉输注30 mg/kg后, $t_{1/2}$ 为13.5 d。单次皮下注射600 mg后, $t_{1/2}$ 为14.1 d。在CHAPLE患者中,每周1次皮下注射帕泽利单抗,约20周后可达到稳态血药浓度^[3]。

4 临床疗效

II/III期开放标签的临床试验(NCT04209634)^[3]对帕泽利单抗的疗效进行了评估。其纳入10例CHAPLE患者,年龄3~19岁(中位年龄8.5岁),平均基线血清白蛋白浓度为22 g/L,范围为11~29 g/L。患者在试验第1天按照30 mg/kg的负荷剂量静脉输注约1 h,随后,每周基于体质量皮下注射1次维持剂量。第24周时,所有患者均达到主要终点目标(血清白蛋白快速持续恢复正常),并且临床症状得到改善或没有出现恶化。该研究评估的临床症状包括腹痛、每日排便次数及面部和外周性水肿。患者血清白蛋白恢复正常

的中位时间为 15.5 d(95%CI:8~28 d)。10 例患者在第 12 周时达到正常范围,并在整个治疗的至少 72 周内维持在正常范围。对次要终点的分析结果显示,患者的住院时间和白蛋白输注总量明显减少,根据不同年龄段的体质量和身高也出现了具有临床意义的增加。10 例患者中,5 例在治疗前的 48 周内接受了总共 60 次输注。在开始治疗后的 48 周内,1 例患者接受了白蛋白输注。在治疗前的 48 周内,有 9 例患者住院,住院时间共计 268 d。在开始治疗后的 48 周内,有 2 例患者住院,住院时间共计 7 d。在治疗的首个 12 周内,所有患者的血清 IgG 浓度达到正常值;在治疗 72 周内持续改善。

5 安全性

NCT04209634^[3],同时评估了帕泽利单抗的安全性。由于补体系统的缺陷会增加机体的感染风险,如脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌感染^[6]。因此,为防止脑膜炎奈瑟菌感染,帕泽利单抗试验中的所有患者在接受治疗前均接种了脑膜炎奈瑟菌感染疫苗。患者报告的不良反应有上呼吸道感染 3 例、骨折 3 例、荨麻疹 2 例、脱发 2 例、注射部位反应(皮炎和红斑)1 例、代谢性酸中毒 1 例、牙龈出血 1 例、血尿酸升高 1 例、肝酶升高 1 例、血尿和蛋白尿 1 例。

6 药物相互作用

目前尚未进行药物相互作用研究。帕泽利单抗是单克隆抗体,应避免与静脉注射免疫球蛋白同时使用。原因为静脉注射免疫球蛋白可能干扰新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptor, FcRn)再循环,可能降低血清帕泽利单抗浓度。如果不能避免同时使用,应监

测患者的临床体征,观察症状是否恶化^[3]。

7 用法用量

帕泽利单抗为注射剂,规格为 400 mg,2mL/支。推荐剂量:第 1 天(负荷剂量),帕泽利单抗用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释,以 30 mg/kg 静脉输注。从第 8 天开始,以 10 mg/kg 每周皮下注射 1 次。注射部位为腹部、大腿或上臂,每次更换注射部位。如果在至少 3 周剂量后(即从第 4 周开始)临床疗效欠佳,则维持剂量可增加至 12 mg/kg,每周 1 次,最大维持剂量为 800 mg,每周 1 次。每次使用剂量大于 400 mg 时,需要分 2 次皮下注射^[3]。未控制的脑膜炎奈瑟菌感染者不得使用本品。

8 药物临床试验开展现况

正在进行或即将开展的帕泽利单抗关键临床试验见表 1^[7-8]。为继续研究其他补体介导的疾病中帕泽利单抗的疗效与安全性,有 3 项Ⅲ期临床试验处于招募阶段。一项 ACCESS-1 研究(NCT05133531)在美国、加拿大、希腊等多个国家的 45 家中心开展,评估帕泽利单抗和森迪西兰联合治疗成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)的疗效和安全性;一项 ACCESS-EXT(NCT05744921)研究在韩国 1 家中心开展,评估帕泽利单抗和森迪西兰联合治疗 PNH 的长期安全性、耐受性和有效性;一项 NIMBLE 研究(NCT05070858)在美国 116 家中心开展,评估帕泽利单抗和森迪西兰联合治疗成人症状性全身型重症肌无力(generalized myasthenia gravis, gMG)的疗效和安全性。

补体系统的异常与许多疾病的发生发展密切相

表 1 正在进行中或即将开展的帕泽利单抗相关临床试验

临床试验 序列号	研究 阶段	受试人群	干预药品	试验状态	预计完成时间
NCT04811716	Ⅱ	PNH	帕泽利单抗、森迪西兰	进行中,未招募	2024 年 10 月 24 日
NCT04209634	Ⅱ/Ⅲ	CHAPLE	帕泽利单抗	进行中,未招募	2024 年 5 月 2 日
NCT05744921	Ⅲ	PNH	帕泽利单抗、森迪西兰	正在招募	2028 年 3 月 23 日
NCT05133531	Ⅲ	PNH	雷夫利珠单抗、帕泽利单抗、森迪西兰、依库珠单抗	正在招募	2027 年 3 月 1 日
NCT05070858	Ⅲ	gMG	帕泽利单抗+森迪西兰、森迪西兰、安慰剂、帕泽利单抗	正在招募	2027 年 5 月 1 日

注:PNH 表示阵发性睡眠性血红蛋白尿症;CHAPLE 表示 CD55 缺陷蛋白丢失肠病;gMG 表示全身型重症肌无力

关。近年来针对补体系统的药物研发日益活跃,目前末端补体 C5 成为补体药物研发的热门靶点。帕泽利单抗是目前首个 FDA 批准用于 CHAPLE 疾病的药物。已有临床研究数据表明,帕泽利单抗用于治疗 CHAPLE 疾病,具有明确的疗效和较好的安全性。其他末端补体 C5 抑制剂如 crovalimab、zilucoplan 已发布 III 期临床试验的积极结果;帕泽利单抗联合森迪西兰治疗 PNH、gMG 的相关临床研究已进入 III 期临床试验,未来更多的 C5 靶向药物上市将让补体异常疾病患者获益。

【参考文献】

- [1] Latuszek A, Liu Y, Olsen O, et al. Inhibition of complement pathway activation with pozelimab, a fully human antibody to complement component C5 [J]. PLoS One, 2020, 15 (5) : e0231892.
- [2] Yu CY, Ardoin SP. Complement inhibitor for therapy of CHAPLE[J]. Nat Immunol, 2021, 22(2):106-108.
- [3] Food and Drug Administration (FDA). VEOPOZ (pozelimab-bbfg) injection, for intravenous or subcutaneous use [EB/OL]. (2023-08-18) [2023-09-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761339s000lbl.pdf.
- [4] Weyne J, Ni Y, DelGizzi R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of REGN3918, a human antibody against complement factor C5, in healthy volunteers [J]. Blood, 2018, 132(Suppl):S1039.
- [5] Devalaraja-Narashimha K, Ni YG, Huang C, et al. Pozelimab, a human antibody against complement factor C5, demonstrates robust inhibition of alternative complement activity both in normal human serum and in phase I normal healthy volunteers [J]. Blood, 2019, 134(Suppl):S2278.
- [6] Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management[J]. Mol Immunol, 2019, 114:299-311.
- [7] ClinicalTrials.gov.Pozelimab [EB/OL]. [2023-09-08]. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Pozelimab>
- [8] ClinicalTrials.gov.REGN3918 [EB/OL]. [2023-09-08]. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=REGN3918>.

收稿日期:2023-10-08 本文编辑:郭美晨

(上接第 6 页)

- [19] De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, et al. Humanized mice for the study of immuno-oncology[J]. Trends Immunol, 2018, 39(9):748-763.
- [20] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy[J]. Immunity, 2020, 52(1):17-35.
- [21] Morad G, Helmink BA, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. Cell, 2022, 185(3):576.
- [22] Siu LL, Ivy SP, Dixon EL, et al. Challenges and opportunities in adapting clinical trial design for immunotherapies [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17):4950-4958.
- [23] Bagaev A, Kotlov N, Nomie K, et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2021, 39(6):845-865.
- [24] Huinen ZR, Huijbers EJM, van Beijnum JR, et al. Anti-angiogenic agents-overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(8):527-540.
- [25] Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(6):345-359.

收稿日期:2023-11-02 本文编辑:杨昕