

中图分类号: R969; R986 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0123-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.031



佩索利单抗注射液治疗泛发性脓疱型银屑病研究进展

王倩倩, 白秋江[△]

(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院, 江苏 南京 210000)

摘要:目的 为佩索利单抗注射液应用于泛发性脓疱型银屑病(GPP)的治疗提供参考。方法 采用计算机检索 PubMed、万方外数据库、美国临床试验数据库等数据库自建库起至 2023 年 5 月 6 日的佩索利单抗注射液相关文献,总结其药代动力学、有效性研究、安全性研究、特殊人群与适用人群。结果 佩索利单抗可特异性地结合白细胞介素 36 受体,抑制其信号传导,已在美国、欧盟、日本、中国等多个国家/地区上市。向 GPP 患者单次静脉输注佩索利单抗注射液 900 mg 后,抗药物抗体阴性患者的血药浓度-时间曲线下面积为 4 750[95%CI(4 510, 4 970)]($\mu\text{g}\cdot\text{d}$)/mL,达峰浓度为 238[95%CI(218, 256)] $\mu\text{g}/\text{mL}$,表观分布容积为 6.4 L,终末半衰期为 25.5 d。给药 1 周后,佩索利单抗注射液组 GPP 医师总体评估量表(GPPGA)脓疱单项评分为 0 分和 GPPGA 总分为 0~1 分的患者占比均显著高于安慰剂组(54.29% 比 5.56%, 42.86% 比 11.11%, $P < 0.05$);给药 12 周后,多数接受佩索利单抗注射液治疗的患者的 GPPGA 脓疱单项评分为 0 分(60.0%),GPPGA 总分为 0~1 分(60.0%)。无严重不良事件发生,多为轻度或中度。佩索利单抗适用于成年 GPP 患者急性发作时的症状改善,慎用于妊娠期、哺乳期、婴幼儿及老人。结论 佩索利单抗注射液治疗 GPP 起效迅速,疗效明确,患者耐受性良好。

关键词:佩索利单抗注射液;泛发性脓疱型银屑病;有效性;安全性;药代动力学

Research Progress on Spesolimab Injection in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis

WANG Qianqian, BAI Qiujiang

(Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China 210000)

Abstract: Objective To provide a reference for the application of Spesolimab Injection in the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP). **Methods** The literature related to spesolimab injection in the PubMed, ENPS, and the Clinical Trails. gov were searched from their inception and May 6, 2023, and its pharmacokinetics, clinical efficacy, safety, special population and applicable population were summarized. **Results** Spesolimab Injection could inhibit interleukin - 36 signaling by specifically binding to the interleukin - 36 receptor, and has been marketed in multiple countries / regions including the United States of American (USA), European Union, Japan, and China. After a single intravenous dose of 900 mg of Spesolimab Injection to patients with GPP, the area under the blood concentration time curve (AUC) and peak concentration (C_{max}) in anti - drug antibody - negative patients were 4 750 [95%CI (4 510, 4 970)] ($\mu\text{g}\cdot\text{d}$)/mL and 238 [95%CI (218, 256)] $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. The apparent volume of distribution was 6.4 L, and the terminal half - life was 25.5 d. After one week of medication, the proportion of the patients with GPP Physician Overall Assessment (GPPGA) pustular single score of 0 point and the proportion of the patients with GPPGA overall score of 0 - 1 point in the Spesolimab Injection group were significantly higher than that in the placebo group (54.29% vs. 5.56%, 42.86% vs. 11.11%, $P < 0.05$). After 12 weeks of medication, most patients receiving Spesolimab Injection had GPPGA pustular single score of 0 point (60.0%) and GPPGA overall score of 0 - 1 point (60.0%). No serious adverse events occurred, with most adverse events being mild or moderate. Spesolimab Injection was suitable for improving symptoms in adult patients with GPP during acute attacks, and should be used with caution during pregnancy, lactation, infancy, and elderly patients. **Conclusion** Spesolimab Injection in the treatment of patients with GPP is rapid, effective, and well tolerated by patients.

Key words: Spesolimab Injection; generalized pustular psoriasis; efficacy; safety; pharmacokinetics

泛发性脓疱型银屑病(GPP)是一种罕见的危及生命的炎性皮肤病,其特征是反复、广泛暴发富含中性粒细胞的无菌脓疱,可伴发热和全身炎症^[1]。GPP确切的发病机制尚不清楚,其复杂的复发模式给患者和社会带来了沉重的负担^[2]。目前,尚无全球公认的GPP治疗指南,通常参考斑块型银屑病进行治疗。近年来,在GPP

患者中已发现3种基因突变,分别为 *IL36RN*, *CARD14*, *APIS3*。*IL36RN* 基因突变发生率占 23%~37%,且与更严重的临床表型、更早的发病年龄相关^[3-5]。国内一项研究发现, GPP 患者 *IL36RN* 突变率高达 75%^[6]。由 *IL36RN* 基因编码导致的白细胞介素 36(IL-36)激动剂的过度表达或 IL-36 受体(IL-36R)拮抗剂的功能障

第一作者:王倩倩,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wqq_qian@163.com。

[△]通信作者:白秋江,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)15373588993@163.com。

碍,可促使信号传导正反馈环形成和过量炎性因子产生^[7-8]。分子、遗传和临床前研究表明,IL-36信号通路失调对GPP发病机制有影响^[3,9-12]。佩索利单抗注射液为无色至微棕黄色、透明至微乳白色的溶液,使用前必须稀释,即从装有0.9%氯化钠注射液的100 mL大输液中吸取并丢弃15 mL,缓慢更换为15 mL佩索利单抗注射液,混匀,缓慢静脉滴注(超过90 min)。佩索利单抗是一种人源化单克隆免疫球蛋白G₁(IgG₁)抗体,通过特异性结合IL-36R,抑制IL-36信号传导,阻止IL-36R被同源配体(IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ)激活,抑制促炎和促纤维化途径的下游激活^[13-14]。该药批准用于GPP治疗的剂量为900 mg, GPP发作症状持续存在时可在初始剂量后1周静脉给药900 mg^[13]。本研究中采用计算机检索PubMed、万方外文数据库、美国临床试验数据库等数据库自建库起至2023年5月6日的佩索利单抗注射液相关文献,总结其药代动力学、有效性研究、安全性研究、特殊人群与适用人群,为临床治疗GPP提供参考。现报道如下。

1 药代动力学

佩索利单抗注射液的代谢途径尚不清楚,预测通过内源性免疫球蛋白G(IgG)的分解代谢途径降解为小肽和氨基酸。根据人群药代动力学模型,佩索利单抗注射液在0.3~20 mg/kg的剂量范围内表现出线性药代动力学特征。有研究报道,1例典型的抗药物抗体(ADA)阴性患者在单次静脉输注佩索利单抗注射液900 mg后,血药浓度-时间曲线下面积(AUC)为4 750[95%CI(4 510, 4 970)]($\mu\text{g}\cdot\text{d}$)/mL,达峰浓度(C_{max})为238[95%CI(218, 256)] $\mu\text{g}/\text{mL}$,体内达到动态平衡后的表观分布容积为6.4 L,终末半衰期为25.5 d,则体质量为70 kg的ADA阴性GPP患者的血浆清除率为0.184[95%CI(0.175, 0.194)]L/d^[14]。

2 有效性研究

JOSEPH等^[15]分析了5项在健康受试者中进行的I期临床试验数据,通过向受试者单剂量或多剂量静脉输注或皮下注射佩索利单抗注射液,采集血浆样本,并评估佩索利单抗注射液的剂量、给药频率、制剂和注射部位对受试者的免疫原性、安全性和耐受性。结果显示,静脉输注低剂量(0.01~<0.3 mg/kg)佩索利单抗注射液时表现出靶向介导的药物处置(TMDD),剂量不低于0.3 mg/kg时表现出线性药代动力学。由于半衰期长(3~5周),第4周给药后未达到稳态。皮下注射150~600 mg佩索利单抗注射液的生物有效性随剂量增加而增加,且大腿给药的生物利用度高于腹部给药。接受静脉输注和皮下注射佩索利单抗注射液的受试者中,分别有26.7%~33.3%和16.7%~37.5%的受试者

在给药后晚期出现了ADA阳性反应。ADA对佩索利单抗注射液的药代动力学影响较小,仅在少数ADA滴度较高($\geq 11\ 400$)的受试者中观察到对佩索利单抗注射液血浆浓度的影响。

一项I期临床试验评估了新型IL-36R抗体BI 655130(佩索利单抗注射液)在7例中度GPP发作的成年患者中的安全性和有效性,其中3例患者有纯合IL36RN突变,1例患者合并CARD14突变^[16-17]。采用广义GPP医师总体评估量表(GPPGA)评估患者的脓疱、红斑和病变严重程度,并计算平均值。每项按五分制进行评分,0分为最轻,4分为最重。7例患者的平均GPPGA为3分(中度),脓疱单项评分为2~4分。所有患者均接受BI 655130单次静脉输注(剂量为10 mg/kg),随访20周。患者均未出现严重不良反应。第1周,5例患者的GPPGA评分为0~1分,皮肤透明或几乎透明;第4周,所有患者的GPPGA评分均为0分。第2周和第4周,GPP银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)分别下降了73.2%和79.8%;第20周保持不变。可见,单剂量BI 655130可在20周内减轻GPP的严重程度。且BI 655130的疗效并不依赖于IL36RN基因突变的存在,表明IL-36途径可能在具有不同遗传背景的GPP中起致病作用。

Effisayil 1是第一个多国、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床试验(NCT03782792)^[18-19]。该试验纳入了欧洲、北美洲、北非、亚洲等地区的12个国家的53例GPP患者,按2:1的比例随机分为佩索利单抗注射液组(35例)和安慰剂组(18例),第1天分别予单剂量佩索利单抗注射900 mg和安慰剂;第8天,若患者有持续症状,则予单次、开放标签、剂量为900 mg的佩索利单抗注射液静脉给药;若患者GPP复发,即GPPGA总分达0~1分后,GPPGA总分和脓疱单项均再次增加不低于2分,单次静脉输注900 mg佩索利单抗注射液进行补救治疗,随访12周。该试验主要终点为给药后第1周GPPGA脓疱单项评分为0分(完全没有脓疱),关键次要终点为给药后第1周患者的GPPGA总分为0~1分(完全/基本皮肤清除)。结果显示,治疗前,两组脓疱单项评分为3分的患者占比分别为46%和39%,脓疱单项评分为4分的患者占比分别为37%和33%;给药1周后,两组GPPGA脓疱单项评分为0分的患者占比分别为54.29%和5.56%($P < 0.001$),GPPGA总分为0~1分的患者占比分别为42.86%和11.11%($P = 0.02$)。可见,佩索利单抗注射液1周内的清除效果较安慰剂好^[18]。给药12周后,多数接受佩索利单抗注射液治疗患者的GPPGA脓疱单项评分为0分(60.0%),GPPGA总分为0~1分(60.0%)。第8天,接受开放标签佩索利

单抗注射液的随机安慰剂组患者GPPGA脓疱单项评分为0分的占比由第8天的5.6%增至第2周的83.3%。提示佩索利单抗注射液可快速控制GPP症状,并至少持续12周^[19]。

NCT03886246是一项为期5年的开放标签扩展研究,纳入临床改善并完成试验且无突发病状的患者,评估佩索利单抗注射液治疗GPP的长期安全性和有效性。Effisayil 2是一项随机、双盲、多中心、IIb期剂量筛选试验(NCT0439983),研究佩索利单抗注射液预防有GPP病史患者GPP发病的有效性和安全性^[20]。

Effisayil ON是一项开放标签扩展研究(NCT03886246),评估佩索利单抗注射液治疗GPP的长期有效性和安全性^[18]。中国(NCT05239039)和日本(NCT05200247)实施了第三阶段扩大准入计划,为无其他治疗选择的GPP患者提供佩索利单抗注射液。此外,佩索利单抗注射液也被用于治疗II期/III期溃疡性结肠炎^[21]、II期掌跖脓疱病^[22]、II期克罗恩病(NCT04362254)和II期化脓性汗腺炎(NCT04876391)。

3 安全性研究

在健康受试者中,佩索利单抗注射液在1 200 mg的剂量下耐受性良好,最常见的不良事件(AE)为鼻咽炎和头痛。所有AE均为轻度至中度,无须干预。佩索利单抗注射液组和安慰剂组的AE总体发生率相当。1例接受600 mg佩索利单抗注射液腹部左右两侧皮下给药的患者天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平高达正常值上限的3.1倍,其他患者均未观测到实验室检查、生命体征或心电图的异常变化。局部耐受性评估未发现相关问题^[15]。

在GPP患者中,佩索利单抗注射液通常耐受良好。Effisayil 1试验中,治疗第1周,66%接受佩索利单抗注射液治疗的患者和56%接受安慰剂治疗的患者发生了AE,且发生率相当(29%比28%)^[19]。第1周,最常见的AE(在不少于5%佩索利单抗注射液受试者中发生,且佩索利单抗注射液较安慰剂组更频繁发生)为感染(17%比6%)、乏力和疲劳(9%比0)、恶心呕吐(9%比6%)、头痛(9%比9%)、瘙痒症和痒疹(6%比0)、注射部位血肿和瘀伤(6%比0)、尿路感染(6%比0);第12周,6例(12%)接受佩索利单抗注射液治疗的患者出现严重AE,包括药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状各2例次,药物性肝损伤、尿路感染、关节炎、慢性斑块状银屑病恶化、流感和皮肤鳞状细胞癌各1例次^[14,19]。

GPP并溃疡性结肠炎和掌跖脓疱病的患者中,佩索利单抗注射液的耐受性普遍良好。无证据表明佩索利单抗注射液与溃疡性结肠炎患者的超敏反应或严重机会性感染相关,多数AE的严重程度为轻度或中度,最

严重的AE是潜在疾病或其并发症,最常见的药物相关AE为皮疹、鼻咽炎、头痛和痤疮,未发生不可预测的安全问题^[21]。32周内掌跖脓疱病患者的药物相关AE的发生率为42.1%,多数为轻度或中度,与佩索利单抗注射液相关的最常见(发生率不低于10%)AE为鼻咽炎和头痛,未观察到临床相关的治疗紧急安全信号^[22]。

佩索利单抗注射液具有免疫原性。JOSEPH等^[15]的研究显示,静脉输注和皮下注射给药在健康受试者中的ADA阳性发生率相当,女性受试者ADA阳性发生率高于男性受试者。ADA对佩索利单抗注射液药代动力学的影响较低,仅在少数($\leq 17\%$)ADA滴度较高($\geq 11\ 400$)的受试者中观察到ADA对佩索利单抗注射液的血浆浓度有影响,且发生在佩索利单抗注射液血浆浓度的终末期,即暴露量较低或耗尽时。在这个浓度范围内,TMDD开始占主导地位,这时ADA影响佩索利单抗注射液药代动力学参数的解释复杂化,即在一些受试者中观察到的佩索利单抗浓度较低也可能与TMDD有关,而不完全由于ADA的形成。ADA的形成与给药途径或超敏反应间无关联^[15]。在Effisayil 1试验中,46%接受佩索利单抗注射液治疗的患者检测到ADA,中位时间为给药后2.3周^[18]。ADA滴度低于4 000的受试者的佩索利单抗注射液的药代动力学指标未受影响,而ADA滴度不低于4 000的受试者体内血浆浓度显著降低^[14]。

4 特殊人群

妊娠期:妊娠期妇女使用佩索利单抗注射液的数据有限,无法分析不良妊娠结局的药物相关风险。已知人类IgG可穿过胎盘屏障,推测佩索利单抗可能会从母体转运至胎儿^[14]。一项动物生殖研究显示,在器官形成期间给小鼠静脉注射抗IL-36R替代抗体不会引起任何生殖毒性。

哺乳期:尚无母乳中是否存在佩索利单抗及佩索利单抗对母乳喂养婴儿的影响或对产奶量影响的相关数据。佩索利单抗可能存在于母乳中,故哺乳期妇女用药应综合考虑母乳喂养的益处,母亲对佩索利单抗的临床需求,以及佩索利单抗或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的潜在不利影响^[14]。

儿童及老人:佩索利单抗注射液在患儿中的安全性和有效性尚未确定^[14]。在Effisayil-1试验中,暂未纳入足够样本量的65岁及以上年龄受试者,无法确定老人的反应与年轻成年受试者是否不同^[18]。

5 适用人群

2018年10月,美国食品和药物管理局(FDA)将佩索利单抗注射液指定为孤儿药,用于治疗成年GPP发作患者^[23]。2021年12月,FDA批准了佩索利单抗注射

液治疗GPP发作的优先审查;此前,佩索利单抗注射液已被授予突破性治疗称号^[24]。2022年9月1日,佩索利单抗注射液在美国首次获批用于治疗成年GPP发作患者,若患者GPP症状持续存在,可在初始剂量1周后额外给药900 mg。

2022年9月26日,佩索利单抗注射液经日本医药品和医疗器械管理机构(pMDA)获批用于治疗GPP急性发作时的症状改善,若急性症状持续存在,可在初次给药的1周后追加给药900 mg^[25]。

2022年10月,佩索利单抗注射液在欧盟取得有条件上市授权,获批用于治疗成年GPP患者的复发或加重,且疗效良好^[26]。

我国已将佩索利单抗注射液纳入突破性治疗名单^[27],取得优先审批,并于2022年12月13日获批上市^[28]。通用名为佩索利单抗注射液(商品名圣利卓,Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,进口药品注册证号国药准字SJ20220020,规格为每支450 mg: 7.5 mL),用于治疗成年GPP发作患者。

6 结语

佩索利单抗注射液作为首个靶向IL-36通路治疗GPP发作的单克隆抗体,疗效明确,起效迅速,患者可耐受,为GPP患者提供了新的有效治疗方案。目前,佩索利单抗注射液相关临床试验纳入患者较少,治疗时间短,需进行更大样本及更长周期的临床试验,以进一步验证其在更广年龄段与更长时间段内的有效性和安全性。同时,关于佩索利单抗注射液的预防性使用及其治疗作用维持时间有待进一步探究。应继续对佩索利单抗注射液的药理学作用及患者基因分型对药物治疗效果的影响进行深入研究,为精准用药及预防性用药提供依据。

参考文献

[1] MARRAKCHI S, PUIG L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23 (Suppl 1): S13 - S19.

[2] KHARAWALA S, GOLEMBESKY AK, BOHN RL, et al. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(3): 239 - 252.

[3] GOODERHAM MJ, VAN VOORHEES AS, LEBWOHL MG. An update on generalized pustular psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(9): 907 - 919.

[4] TWELVES S, MOSTAFA A, DAND N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1021 - 1026.

[5] SUGIURA K, TAKEMOTO A, YAMAGUCHI M, et al. The Majority of Generalized Pustular Psoriasis Without Psoriasis

Vulgaris is Caused by Deficiency of Interleukin - 36 Receptor Antagonist [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133 (11): 2514 - 2521.

[6] WANG TS, CHIU HY, HONG JB, et al. Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(1): 55 - 63.

[7] ZHOU JH, LUO Q, CHENG Y, et al. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6): 118.

[8] MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR, et al. Interleukin - 36 - receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(7): 620 - 628.

[9] BOUTET MA, NERVIANI A, PITZALIS C. IL - 36, IL - 37, and IL - 38 cytokines in skin and joint inflammation: a comprehensive review of their therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1257.

[10] IZNARDO H, PUIG L. Exploring the role of IL - 36 cytokines as a new target in psoriatic disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4344.

[11] JOHNSTON A, XING XY, WOLTERINK L, et al. IL - 1 and IL - 36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(1): 109 - 120.

[12] BAUM P, VISVANATHAN S, GARCET S, et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of Spesolimab in generalized pustular psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1402 - 1412.

[13] BLAIR HA. Spesolimab: First Approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(17): 1681 - 1686.

[14] Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. SPEVIGO® (Spesolimab - sbzo) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2022 - 09 - 01) [2023 - 05 - 06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf.

[15] JOSEPH D, THOMA C, HAEUFEL T, et al. Assessment of the Pharmacokinetics and Safety of Spesolimab, a Humanised Anti - interleukin - 36 Receptor Monoclonal Antibody, in Healthy Non - Japanese and Japanese Subjects: Results from Phase I Clinical Studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61 (12): 1771 - 1787.

[16] BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S, et al. Inhibition of the Interleukin - 36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10): 981 - 983.

[17] RATNARAJAH K, JFRI A, LITVINOV IV, et al. Spesolimab: A Novel Treatment for Pustular Psoriasis [J]. *J Cutan Med Surg*, 2020, 24(2): 199 - 200.

[18] BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(26): 2431 - 2440.

[19] ELEWSKI BE, LEBWOHL MG, ANADKAT MJ, et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treat-