

治疗肺动脉高压新药——WINREVAIR

Pulmonary arterial hypertension treatment drugs——WINREVAIR

宁宇杉^{1a}, 孙韬华^{1b}, 陈安进^{1b},
魏 荣^{1c}

(1. 青岛市市立医院, a. 医学杂志编辑部; b. 药物临床试验研究科; c. 药学部, 山东 青岛 266011)

NING Yu-shan^{1a}, SUN Tao-hua^{1b},
CHEN An-jin^{1b}, WEI Rong^{1c}

(1. a. Medical Journal Editorial Department; b. Drug Clinical Trial Research Department; c. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

基金项目: 山东省医学会治疗药物监测科研基金资助项目(YXH2020ZX058)

作者简介: 宁宇杉(1975-), 女, 主管药师, 主要从事医院药学相关研究

通信作者: 魏荣, 主管药师

Tel: (0532)82852095

E-mail: 2091152534@qq.com

摘要: WINREVAIR 的活性成分 sotatercept - csrk 是一种重组激活素受体 IIA - Fc (ActRIIA - Fc) 融合蛋白, 可以通过改善促增殖 (ActRIIA/Smad2/3 介导) 和抗增殖 (BMPRII/Smad1/5/8 介导) 信号之间的平衡, 从而调节血管增殖。2024 年 3 月, WINREVAIR 获美国食品和药品管理局批准, 用于治疗成人肺动脉高压 (PAH)。临床研究表明, WINREVAIR 可提高运动能力, 治疗导致全因死亡或 PAH 临床恶化事件的发生率降低 84%。其常见药物不良反应包括头痛、鼻衄、皮疹等。

关键词: WINREVAIR; Sotatercept - csrk; 重组激活素受体; 融合蛋白; 肺动脉高压

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.020

中图分类号: R972 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0096-04

Abstract: The active ingredient of WINREVAIR, sotatercept - csrk, is a recombinant activin receptor IIA - Fc (ActRIIA - Fc) fusion protein that improves pro - proliferation (ActRIIA/Smad2/3 - mediated) and anti - proliferation (BMPRII/Smad1/5/8 - mediated) signals, thereby regulating vascular proliferation. In March 2024, WINREVAIR was approved by the U. S. Food and Drug Administration for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adults. Clinical studies have shown that WINREVAIR can improve exercise capacity and reduce the incidence of all - cause death or clinical worsening of PAH by 84%. Common adverse drug reactions include headache, epistaxis, rash, etc.

Key words: WINREVAIR; sotatercept - csrk; recombinant activin receptor; fusion protein; pulmonary arterial hypertension

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种罕见的呼吸困难疲劳综合征, 由肺部血管狭窄引起的肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 进行性增加, 最终右心室 (right ventricle, RV) 衰竭所致^[1]。PAH 患者主要表现为劳力性呼吸困难、乏力、胸痛、晕厥以及进行性右心力衰竭症状和体征。晚期患者静息状态下可有症状发作, 严重肺动脉扩张可引起肺动脉破裂或夹层^[2]。目前, 主要通过扩张血管的药物进行治疗。2024 年 3 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准全球首个针对该疾病根本病因的治疗药物 WINREVAIR (活性成分为 sotatercept - csrk) 上市, 用于治疗成人肺动脉高压, 以提高运动能力、改善并降低临床恶化事件的风险^[3]。本文对 sotatercept - csrk 的作用机制、药代动力学 (pharmacokinetics, PK)、临床研究以及药物不良反应等进行综述。

1 作用机制

sotatercept - csrk 是一种同二聚重组融合蛋白,由与人免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) Fc 结构域连接的人激活素受体 II A 型 (activin receptor type - 2A, ActR II A) 胞外结构域组成。sotatercept - csrk 氨基酸序列的同二聚体相对分子质量约为 78 kDa^[1],是激活素信号传导抑制药,可与激活素 A 和其他转化生长因子 - β 超家族 (transforming growth factor - β , TGF - β) 配体结合。因此, sotatercept - csrk 改善促增殖和抗增殖信号之间的平衡,从而调节血管增殖^[4]。在 PAH 大鼠模型实验中,经免疫染色测定, sotatercept - csrk 类似物治疗后可完全阻断活化肺泡巨噬细胞标志物 CD11b 细胞的肺浸润,从而证明其抗炎功效^[6];另一项研究中,对 PAH 患病大鼠每 2 周 1 次 sotatercept - csrk 类似物治疗,持续 8 周后,通过双重免疫荧光染色显示患病大鼠脉管系统中的内皮细胞和平滑肌细胞正常化^[5]。研究证实, sotatercept - csrk 可减轻炎症并抑制患病脉管系统中内皮细胞和平滑肌细胞的增殖,这些细胞变化与血管壁变薄、右心室重塑部分逆转和血流动力学改善有关^[3-4]。

WINREVAIR 与现有药物不同,其靶向 PAH 的直接病理生理机制。这也是 FDA 批准的首个针对肺动脉高压的激活素信号抑制药疗法^[3]。有研究显示,将激活素类配体与包含激活素受体 II A 型胞外结构域 (ActR II A - Fc) 的 Fc 融合蛋白隔离,可在肺血管系统中发挥抗增殖和炎症抑制作用,逆转肺血管重塑,并降低实验中的 PAH^[5]。在治疗 PAH 患者中, sotatercept - csrk 表现出肺动脉压力、肺动脉顺应性、肺动脉 - 右心室耦合和右心功能的显著改善^[7]。在 PULSAR 试验中, sotatercept - csrk 通过纠正失调的激活素 - 生长分化因子信号传导来降低肺动脉高压患者的肺血管阻力^[8]。

2 临床前毒理研究

在雌性大鼠的生育力和早期胚胎发育研究中,从交配前 2 周开始直至妊娠第 7 天,每周以 5、15 和 50 mg $\cdot$ kg⁻¹ 的剂量给予 sotatercept - csrk。剂量 $\geq$ 15 mg $\cdot$ kg⁻¹ [$\geq$ 人类最大推荐剂量 (maximum recommended human dose, MRHD) 的 9 倍,基于估计的药物 - 时间曲线下面积 (area under curve, AUC)] 时,雌鼠妊娠率下降,活胎数减少。给药剂量 50 mg $\cdot$ kg⁻¹ (MRHD 的 21 倍,基于估计的 AUC) 时,动情周期持续时间增加^[4]。在雄性大鼠的生育力研究中, sotatercept - csrk 每周 1 次皮下注射,剂量为 0.3、3.0 和 30.0 mg $\cdot$ kg⁻¹,持续 13 周 (交配前 10 周开始)。在

13 周的恢复期后对一部分动物进行了检查,给药剂量 $\geq$ 0.3 mg $\cdot$ kg⁻¹ (MRHD 的 0.5 倍,基于估计的 AUC) 时,输精管、睾丸和附睾出现不可逆的组织学变化。给药剂量为 30 mg $\cdot$ kg⁻¹ (MRHD 的 20 倍,基于估计的 AUC) 时,功能生育终点发生可逆性降低^[4]。

在胚胎 - 胎儿发育毒性研究中,妊娠动物在器官形成期间皮下注射 sotatercept - csrk。sotatercept - csrk 在妊娠第 6 和 13 d 以 5、15 或 50 mg $\cdot$ kg⁻¹ 的剂量给予大鼠,在妊娠第 7 和 14 天以 0.5、1.5 或 5 mg $\cdot$ kg⁻¹ 的剂量给予兔子。研究观察到,对这 2 个物种的影响 (包括活胎数量和胎儿体质量的减少、骨化的延迟以及吸收和植入后损失) 的增加。在大鼠和兔子中,在给药剂量约为 MRHD $\geq$ 4 倍和 MRHD $\geq$ 0.6 倍时 (基于估计的 AUC) 观察到上述这些效应。在 MRHD $\geq$ 15 倍的情况下,仅在大鼠中,才会出现骨骼变异 (多余肋骨数量增加以及胸椎或腰椎数量变化)^[4]。

在一项大鼠产前和产后发育研究中,在妊娠第 6 和 13 天以 1.5 和 5 mg $\cdot$ kg⁻¹ 的剂量皮下注射 sotatercept - csrk,在估计给药剂量高达 MRHD 2 倍的情况下,母鼠的第一代 (F1) 幼崽没有出现药物不良反应。在哺乳期第 1、8 d 以 1.5、5 或 10 mg $\cdot$ kg⁻¹ 的剂量皮下注射 sotatercept - csrk,哺乳期给药的母鼠的 F1 幼崽中,在给药剂量 (基于估计的 AUC) $\geq$ 2 倍 MRHD 时,幼崽发生体质量下降与性成熟延迟^[4]。尚未对 sotatercept - csrk 进行致癌性或诱变性研究。

3 PK

PAH 患者每 3 周皮下给予 0.7 mg $\cdot$ kg⁻¹ sotatercept - csrk 后,稳态几何平均 [变异系数 (coefficients of variation, CV)] AUC 为 1.72×10^5 ng $\cdot$ d $\cdot$ mL⁻¹ (34.2%), 峰浓度 ($C_{\max}$) 为 9.7×10^3 g $\cdot$ mL⁻¹ (30%)。sotatercept - csrk AUC 和 $C_{\max}$ 随剂量成比例增加。多次给药后约 15 周后达到稳定状态。sotatercept - csrk AUC 的累积比率约为 2.2。皮下注射后, sotatercept - csrk 的绝对生物利用度约为 66%。sotatercept - csrk 达到药物浓度峰值 ($t_{\max}$) 的中位时间约为 7 d (范围为 2 ~ 8 d)。群体 PK 模型估计 PAH 患者稳态时 sotatercept - csrk 的分布容积 (% CV) 约为 5.3 L (27.3%)。sotatercept - csrk 的有效半衰期约为 24 d,其清除率约为每天 0.18 L。sotatercept - csrk 预计将通过分解代谢途径代谢为小肽^[4]。

sotatercept - csrk 在人体中的吸收与剂量成比例,不同给药途径 (皮下和静脉注射) 具有相似的 PK 参数。sotatercept - csrk 进入体内后主要分布在血浆中,

少量分布在间质液、细胞和脂肪组织中,并且不随药物剂量的变化而变化。sotatercept - csrk 的代谢过程尚未完全了解,但可能涉及 Fc 受体介导的清除和蛋白酶降解。接受皮下注射的终末期肾病患者,sotatercept - csrk 的平均终末半衰期($t_{1/2}$)为 20 ~ 32 d;在健康绝经后女性中使用单室模型分析的皮下注射, $t_{1/2}$ 值范围为 21 ~ 23 d,而非房室模型分析得出的平均 $t_{1/2}$ 值相似,约为 23 d^[9]。从这些结果可以看出,sotatercept - csrk 在健康人和患者中都有较长的半衰期,与人体内源性 IgG 的半衰期(23 d)基本一致^[9]。

4 临床评价

2015 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会指南提出了多个终点的阈值,以确定肺动脉高压患者的预后。根据这些指南,世界卫生组织功能等级(WHO FC) I / II 被认为是低风险;III 被认为是中等风险;IV 被认为是高风险^[10]。

一项 STELLAR 试验(NCT04576988)中评估了 WINREVAIR 在成年 PAH 患者中的疗效^[4]。将 323 例 PAH 患者[世界卫生组织(World Health Organization, WHO) FC II 占 49%;WHO FC III 占 51%]按 1:1 随机分配至 WINREVAIR 组(目标剂量 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)($n = 163$)和安慰剂组($n = 160$),每 3 周皮下注射 1 次。主要疗效终点是第 24 周时 6 分钟步行距离(6 minutes walking distance, 6 MWD)相对于基线的变化。其中,大多数患者正在接受 3 种(61%)或 2 种(35%)治疗 PAH 的背景药物,40% 的患者正在接受前列环素输注。研究结果显示:在 WINREVAIR 组中,6 MWD 相对于基线的中位增加为 41 米[95% 置信区间(confidence interval, CI): 28, 54; $P < 0.001$];用 WINREVAIR 治疗使 29% 的患者在第 24 周时较基线改善至少 1 WHO FC,而安慰剂治疗的患者只有 14% 有所改善($P < 0.001$);WINREVAIR 治疗与安慰剂组相比,使导致全因死亡或 PAH 临床恶化事件的发生率降低 84%^[11]。

一项 II 期、随机、双盲、安慰剂对照 PULSAR 拓展研究(NCT03496207),旨在考察 sotatercept - csrk 在背景 PAH 治疗基础上对 PAH 患者的在 18 ~ 24 个月时的累积安全性和有效性。有研究表明,在 PAH 患者中,24 周安慰剂对照治疗阶段,sotatercept 药物与安慰剂相比,显著降低了基线 PVR,增加了 6MWD 和 N 末端 B 型利钠肽原(N - terminal B - type pronatriuretic peptide, NT - proBNP)的水平^[12]。安慰剂交叉组在主要和次要终点方面表现出显著改善^[10]。随后,研

究人员进行了拓展研究,在研究开始时随机分配的 106 例参与者中,97 例(92%)完成了安慰剂对照治疗期并进入延长期。其中,31 例和 36 例分别继续接受 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,共同构成持续 sotatercept - csrk 组;30 例最初随机接受安慰剂的患者持续到延长期,每组 15 例被重新随机分配至 sotatercept - csrk 组(分别给予 sotatercept - csrk $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),这些患者共同组成了安慰剂交叉组。结果显示,32 例(30.8%)参与者报告了严重的治疗引起的不良事件;10 例(9.6%)报告了导致研究中止的治疗中出现的不良事件。3 例(2.9%)参与者死亡,研究人员认为与研究药物无关^[10],sotatercept - csrk 的长期安全性与最初 24 周安慰剂对照治疗期间观察到的安全性基本一致。与基线相比,第 18 ~ 24 个月时 PVR、6MWD、WHO FC 和 NT - proBNP 均取得了显著改善。长期使用的所有终点均保持改善。值得注意的是,92% 的参与者继续进入延长期,突显了 sotatercept - csrk 的耐受性以及在这一接受严格治疗的参与者群体中接受治疗的愿望。

sotatercept - csrk 是一种可溶性融合蛋白,对蛋白质治疗药物的不良免疫反应可能导致抗药物抗体(anti - drug antibody, ADA)的产生,从而影响药代动力学、功效和安全性^[13]。研究人员在一项多中心、双盲 III 期 STELLAR 试验(NCT04576988)中,评估了 ADA 的作用,并确定了免疫原性对 sotatercept - csrk 的药代动力学、疗效和安全性的影响^[13]。研究纳入 162 例 PAH 患者,按照 1:1 随机分为每 3 周皮下注射 sotatercept - csrk 组(起始剂量 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;目标剂量 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)或安慰剂组,并结合背景治疗,持续 ≤ 72 周。ADA 阳性(ADA - POS)患者为中和抗体(neutralizing antibody, NAb)。结果显示,在 162 例可评估患者中,第 24 周有 42 例(25.9%)为 ADA - POS,其中 11 名(6.8%)也是 NAb - POS。ADA 的中位发病时间为 3.29 周[(四分位距(interquartile range, IQR): 3.14 ~ 6.14)],中位持续时间为 6 周(IQR: 3.14 ~ 17.86)。在 ADA 阴性(ADA - NEG)、ADA - POS/NAb - NEG 和 ADA - POS/NAb - POS 亚组中,就药代动力学(sotatercept - csrk 随时间变化的谷浓度、治疗结束时的平均给药后谷浓度和清除率)、疗效(6 MWD、PVR 和 NT - proBNP 水平相对于基线的变化)和安全性(超敏反应、过敏反应和给药部位反应的发生率)而言,未发现具有临床意义的差异。

5 安全性

接受 sotatercept - csrk 治疗的患者药物不良反应 $\geq 10\%$, 常见的药物不良反应为头痛 (24.5%)、鼻衄 (22.1%)、皮疹 (20.2%)、毛细血管扩张 (16.6%)、腹泻 (15.3%)、头晕 (14.7%)、红斑 (13.5%)、血红蛋白增加 (53%)、血小板减少症 (25%)。在 sotatercept - csrk 治疗的患者中毛细血管扩张中位发病时间为 47.1 周。在服用 sotatercept - csrk 的患者中, 第 24 周时平均收缩压/舒张压较基线升高 2.2/4.9 mmHg^[4]。

研究显示, sotatercept - csrk 组因药物不良反应而终止治疗的发生率为 4%, 安慰剂组为 7%。与安慰剂对照治疗期间一致, 血小板减少和血红蛋白升高仍然是最常见的血液学不良事件^[10]。

6 讨论

肺动脉高压是一种进行性疾病, 出现急性失代偿的肺动脉高压患者面临右心室衰竭和死亡的风险, 因此须优化体液平衡、血流动力学和右心室功能^[14]。UDDIN 等^[15]和 NASROLLAHIZADEH 等^[16]对 sotatercept - csrk 相关研究的综合分析显示, 对于 PAH 患者来说, sotatercept - csrk 可能是一种有希望的药物, 其已证明对 PVR 和 WHO FC 有所改善, 基于临床和血流动力学的改善, 用于 PAH 治疗中, 已获得 FDA 批准。此外, PULSAR 试验中, sotatercept - csrk 对于增加 β 地中海贫血患者的血红蛋白水平也有效^[7]。sotatercept - csrk 对多种类型的贫血具有治疗作用。其还对多发性骨髓瘤相关的溶骨病具有治疗作用^[9]。但 sotatercept - csrk 的安全性和药物相互作用还有待于进一步密切关注各项临床研究结果。

参考文献:

- [1] NAEIJER, RICHTER M J, RUBIN L J. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(6): 2102334.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11—51.
- [3] 香港济民药业叶药师. 首个针对肺动脉高压根本病因药物: WINREVAIR 在美获批 [EB/OL]. 2024 - 03 - 27 [2024 - 03 - 28]. <https://www.163.com/dy/article/IUAA39VP0552VBA4.html>.
- [4] FDA. WINREVAIR™ (sotatercept - csrk) for injection, for subcutaneous use [EB/OL]. 2024 - 03 - 26 [2024 - 03 - 28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s0001bl.pdf.
- [5] JOSHI S R, ATABAY E K, LIU J, et al. Sotatercept analog improves cardiopulmonary remodeling and pulmonary hypertension in experimental left heart failure [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1064290. 2023 - 02 - 23 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36910526/>.
- [6] JOSHI S R, LIU J, BLOOM T, et al. Sotatercept analog suppresses inflammation to reverse experimental pulmonary arterial hypertension [J/OL]. *Scientific Reports*, 2022, 12: 7803. 2022 - 05 - 12 [2024 - 03 - 28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9098455/>.
- [7] SOUZA R, BADESCH D B, GHOFrani H A, et al. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function; Analysis of the STELLAR trial[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(3): 2301107.
- [8] YANG P, BOCOCO G A, YU P B. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(1): 92—93.
- [9] LAN Z, LV Z, ZUO W, et al. From bench to bedside: The promise of sotatercept in hematologic disorders [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115239. 2023 - 07 - 27 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37516019/>.
- [10] HUMBERT M, MCLAUGHLIN V, GIBBS J, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension; PULSAR open - label extension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1): 2201347.
- [11] HOEPER M M, BADESCH D B, GHOFrani H A, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1478—1490.
- [12] HADI D D, MARSOOL M, MARSOOL A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis; Addressing the current and future therapeutic advances along with the role of sotatercept in the management of pulmonary hypertension [J/OL]. *ImmunInflamm Dis*, 2023, 11(11): e1079. 2023 - 11 - 09 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38018591/>.
- [13] LIAO K, MACKENZIE H, AIT - OUDHIA S, et al. The impact of immunogenicity on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of sotatercept in a phase III study of pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3): 478—487.
- [14] TORBIC H, TONELLI A R. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension in the inpatient setting [J/OL]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2024, 29: 2070183970. 2024 - 02 - 15 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38361351/>.
- [15] UDDIN N, ASHRAF M T, SAM S J, et al. Treating pulmonary arterial hypertension with sotatercept: A meta - analysis [J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51867. 2024 - 01 - 08 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38327917/>.
- [16] NASROLLAHIZADEH A, SOLEIMANI H, NASROLLAHIZADEH A, et al. Navigating the Sotatercept landscape: A meta - analysis of clinical outcomes [J/OL]. *Clin Cardiol*, 2024, 47(1): e24173. 2023 - 10 - 11 [2024 - 03 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37819149/>.

(收稿日期 2024 - 05 - 07; 本文编辑 吴焕贤)