20多年来首款！慢阻肺治疗领域迎来全新机制药物

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27903.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

20多年来首款！慢阻肺治疗领域迎来全新机制
药物

。·“ Ensifentrine是一种新型选择性磷酸二酯酶（PDE）3和PDE4双重抑制剂，PDE3调节气道平滑肌，从而扩张气道，PDE4参与支气管上皮细胞的炎性细胞活化和迁移，和激活囊状纤维化跨膜转导调节子以降低黏液黏度和改善黏膜纤毛清除。PDE3和PDE4的双重抑制在气道平滑肌收缩和炎症反应方面显示出增强或协同作用。 ”

2024年6月26日，VeronaPharma（VRNA.US）宣布，美国食品药品监督管理局（FDA）批准Ensifentrine（商品名：Ohtuvayre）用于成人慢性阻塞性肺病（COPD）的维持治疗。新闻稿指出，Ensifentrine是一款“ first-in-class ”（首创新药）的磷酸二酯酶（PDE）3/4抑制剂，也是20多年来具有新作用机制、用于COPD维持治疗的首个吸入式疗法。

慢性阻塞性肺病（COPD）是一种长期存在的、不可逆的气道阻塞性疾病，目前该疾病尚无治愈办法。肺功能的加速下降会带来一系列的问题：呼吸困难加重，缺氧，甚至合并肺动脉高压、心功能不全。类似高血压、糖尿病的治疗需要长期服药一样，COPD需要长期维持治疗，长期治疗可以有效地减缓患者肺功能的下降，减轻患者的症状，提高生活质量。

Verona在两项III期临床试验ENHANCE-1和ENHANCE-2中评估了雾化Ensifentrine作为维持疗法，治疗COPD的效果。Ensifentrine在两项试验中均达到主要终点，患者肺功能获得统计显著和具有临床意义的改善。

其中，ENHANCE-1试验共有763位COPD患者入组，试验主要终点为在使用药物后12周，在0-12小时内的平均1秒内用力呼气量曲线下面积（FEV1AUC0-12hr）与基线相较的变化。此前公布的结果显示，在经过安慰剂组数值校正后，Ensifentrine组数值为87毫升（p<0.0001）。这项在药物治疗组中具统计学与临床意义的改善可以在所有的病患亚群中观察到，无论患者的性别、年龄、吸烟状态、COPD严重程度、药物背景治疗、是否使用吸入皮质类固醇（ICS）等因素为何。此外，与安慰剂组相较，Ensifentrine组患者在24周的试验当中，将COPD疾病恶化率降低36%（p=0.0505），并降低中重度恶化风险（通过对第一次恶化发生的时间来测量）达38%（p=0.0378）。在48周的试验中，Ensifentrine亦展现良好的耐受性，仅有少数患者出现不良反应。

7月1日，同济大学附属上海市肺科医院呼吸与危重症医学科副主任医师白久武告诉澎湃科技：Ensifentrine是一种新型选择性磷酸二酯酶（PDE）3和PDE4双重抑制剂，PDE3调节气道平滑肌，从而扩张气道，PDE4参与支气管上皮细胞的炎性细胞活化和迁移，和激活囊状纤维化跨膜转导调节子以降低黏液黏度和改善黏膜纤毛清除。PDE3和PDE4的双重抑制在气道平滑肌收缩和炎症反

应方面显示出增强或协同作用。

据白久武介绍，自1980年代初以来，磷酸二酯酶4（PDE4）一直是治疗炎症性疾病的一个有吸引力的靶点。科学家花了将近三十年的时间才出现第一个高选择性PDE4抑制剂，即罗氟司特（1993年由AltanaPharma公司研发），用于临床治疗慢性阻塞性肺疾病。后续葛兰素史克（GSK.US）等数家国际医药企业在相应的药物研发方面进行了大量的投入，但均以失败告终。Ensifentrine是一种新型选择性磷酸二酯酶（PDE）3和PDE4双重抑制剂，可以改善肺功能，减少急性加重的比例和风险。

在白久武看来，吸入治疗具有独特的优势：第一，使用方便：使用吸入器时，可在按压瓣膜或用力吸吮的瞬间给药，且携带方便。它比口服药简单，因为它不需要饮用水。与注射相比，吸入疗法不需要严格消毒，操作简单，不会引起局部疼痛和硬化。第二，起效快：药物吸入呼吸道后，可直接与呼吸道相应的药物受体结合，肺泡总表面积大，血供丰富，转运距离短，因此吸入疗法比口服快得多，甚至可能比注射快。第三，吸入的药物直接作用于气道，导致气道松弛而无全身副作用。同时使用更方便，患者依从性好，不因服药不便，或疼痛等因素影响患者的治疗，所以支气管扩张药、吸入药是首选。

“至今为止，COPD仍是一种无法治愈的疾病，国内外多家医药企业在COPD治疗方面进行了大量的投入，目前开展的创新疗法主要有几个方面：PDE3和PDE4的双重抑制剂、间充质干细胞、靶向治疗（抗IL-4Rα、IL-5、IL-5Rα、抗TSLP、抗IL-33和抗ST2），但多数研究尚处于临床试验阶段，期待新一批治疗COPD的药物在不久的将来投入市场，为COPD患者带来福音。”白久武说道。

上海市肺科医院目前也有相关临床研究，“目前参与的相关研究有意大利凯西制药公司开展的CHF6001（新型吸入磷酸二酯酶-4抑制剂）在COPD患者中的疗效、安全性和耐受性的III临床试验，估计2024年12月完成全国入组。”白久武介绍道。

据了解，Verona是一家临床阶段的生物制药公司，专注于开发和商业化治疗未满足医疗需求的呼吸系统疾病的疗法。2021年6月，Verona公司授予优锐医药在大中华区临床开发和商业化Ensifentrine的独家权利。2023年2月24日，优锐医药启动Ensifentrine（3mg，每日2次）治疗COPD的中国III期临床试验，预计将于2025年2月完成。

参考资料：

1.AnzuetoA,BarjaktarevicIZ,SilerTM,RheaultT,BengtssonT,RickardK,SciurbaF.Ensifentrine,aNovelPhosphodiesterase3and4InhibitorfortheTreatmentofChronicObstructivePulmonaryDisease:Randomized,Double-Blind,Placebo-controlled,MulticenterPhaseIIITrials(theENHANCETrials).AmJRespirCritCareMed.2023Aug15;208(4):406-416.

2.CrocettiL,FlorestaG,CilibrizziA,GiovannoniMP.AnOverviewofPDE4InhibitorsinClinicalTrials:2010toEarly2022.Molecules.2022Aug4;27(15):4964.

3.VarricchiG,PotoR.TowardsprecisionmedicineinCOPD:Targetingtype2cytokinesandalarmins.EurJInternMed.2024May17:S0953-6205(24)00215-2.

作者：卢雁 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发