

· 新药评述 ·

靶向 CD30 的抗体偶联药物 Brentuximab vedotin 研究进展

康健磊¹, 周辛波², 王彦明^{2*}

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 Brentuximab vedotin (Adcetris, SGN-35) 是由美国西雅图基因公司 (Seattle Genetics) 和日本武田公司 (Takeda) 合作开发的一种靶向 CD30 的新型抗体偶联药物。本品通过布妥昔单抗 (Brentuximab) 将药物定向富集于肿瘤组织, 并通过抗体介导的内吞作用在靶细胞内释放弹头药物彻底杀灭肿瘤, 与传统药物相比具有更高的药效和安全性。至今, 美国 FDA 已经获批其用于 3 种淋巴瘤适应证的治疗; 与此同时, 其扩大适应证及多种联合给药的相关临床试验结果同样鼓舞人心。笔者对 Brentuximab vedotin 的基本信息、作用机制、药动学、药效学等进行了概述, 并结合其上市后的最新临床研究状况对该类药的研发趋势进行了展望。

【关键词】 抗体偶联药物; Brentuximab vedotin; 霍奇金淋巴瘤; 系统性间变性大细胞淋巴瘤

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0083-006

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.021

Research advances on CD30 targeting antibody drug conjugate Adcetris

KANG Jian-lei¹, ZHOU Xin-bo², WANG Yan-ming^{2*}

(1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Brentuximab vedotin (Adcetris, SGN-35) is a novel CD30 targeting antibody drug conjugates developed by Seattle Genetics and Takeda. Compared with the conventional drugs, Adcetris has both higher efficacy and better safety. It has been approved for the treatment of three kinds of lymphomas by U S Food and Drug Administration as yet and the relevant clinical trial data for the expand indications and co-administrations is also encouraging at the same time. Adcetris enriches the antitumor drug in the tumor tissue by the antibody named Brentuximab and releases the final drug after endocytosis to kill the tumor cells completely. We reviewed the basic information, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical trials of Adcetris and prospected its further development trend, which may benefit to the further clinical development of antibody drug conjugates.

【Key words】 antibody drug conjugates; Brentuximab vedotin; Hodgkins lymphoma; systemic anaplastic large-cell lymphoma

2014 年 WHO 发布的《全球癌症报告》中指出, 2012 年中国肿瘤新发病例为 306.5 万例, 占全世界总数的 21.8%, 因肿瘤死亡人数为 220.6 万例, 占全世界总数的 26.9%; 与此同时, 我国肿瘤的发病率和死亡率还在不断地攀升, 发病年龄也日趋年轻化^[1-2]。2009 年, 中国恶性淋巴瘤发病率和死亡率约为 6.68/10 万和 3.75/10 万, 分别占全部恶性肿

瘤的 2.34% 和 2.08%^[3]。霍奇金淋巴瘤 (HL) 是最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年新发病例总数约为 6.5 万, 这类患者的标准治疗方案为以化疗为主、化疗与放疗结合的综合疗法, 其次是自体造血干细胞移植 (ASCT)。然而, 患者接受初次治疗失败的概率为 30%, 另有一半的患者在接受 ASCT 后经历病情复发; 防止发生疾病进展可显著改善这一类

[收稿日期] 2016-06-22

[作者简介] 康健磊, 男, 副主任药师; 研究方向: 化学药品的药学技术审评; Tel: (010) 68921518; E-mail: kangjl@cde.org.cn

[通讯作者] * 王彦明, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930604; E-mail: yanming0117@163.com

患者的预后^[4]。间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）是非霍奇金淋巴瘤的一种独立类型，是一种罕见的侵袭性高度恶性T-细胞淋巴瘤，治疗手段同样以化疗为主，5年生存率仅为52%。化学疗法往往伴有比较严重的不良反应，而且在上述肿瘤疾病的治疗过程中并不能给患者带来理想的临床收益。

Brentuximab vedotin（Adcetris，SGN-35），于2011年8月被美国FDA批准上市用于治疗HL和系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）^[5-6]，成为自1977年以来第一个被FDA批准治疗HL和第一个专门适用于治疗ALCL的新药^[7]。目前，已有超过55个国家的机关核发了Brentuximab vedotin的上市许可，其上市已成功地改变了HL和sALCL的临床治疗格局，成为诱导和缓解HL病情的一个最有价值的工具。继上述的两种适应证之后，2015年，本品获美国FDA扩大其适应证，用于治疗自体造血干细胞移植（ASCT）失败或先前至少经历过两种以上化疗方案非ASCT的典型HL。此外，欧盟委员会也批准Brentuximab vedotin的一项II类变更，将该产品纳入复发性或难治性（R/R）HL成年患者或先前对其有响应但后来复发的难治性sALCL患者的再治疗方案。伴随着获批适应证范围的逐步扩大，在收获更大市场份额的同时，也进一步刺激了该药销售量的增长。

除了上述被批准的适应证之外，西雅图基因公司及其合作公司正在进行超过30项的临床研究对Brentuximab vedotin进一步评估，适应证包括HL和sALCL的早线治疗以及其他CD30表达的多种恶性肿瘤，如CD30阳性的非霍奇金淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤以及其它恶性肿瘤等^[8]；在不久的将来，本品有望在更多疾病治疗领域再次取得突破。笔者就其的基本信息、作用机制、药代动力学、药效学以及上市后的临床研发动态等展开进行了概述。

1 基本信息

Brentuximab vedotin是美国西雅图基因公司（Seattle Genetics）和日本武田公司（Takeda）合作开发的一种靶向CD30的新型抗肿瘤药物，这两个公司在组合型抗肿瘤药物开发领域保持着世界领先的地位。作为新一代抗体偶联药物的代表，首先被美国FDA批准用于治疗那些采用标准治疗药物无法治愈的HL和sALCL病人，其上市以后继

续开展了多项作为一线用药的III期临床试验，如证实疗效确切，其最终可能会得到更加广泛的使用。Brentuximab vedotin是通过一段可被细胞内组织蛋白酶选择性裂解的连接子（linker）将海兔毒素类衍生物单甲基auristatin E（MMAE）与布妥昔单抗（Brentuximab）相偶联而得，相对分子质量约为153kDa^[5, 9-10]。Brentuximab是通过中国仓鼠卵巢细胞（CHO cell）产生的一种嵌合抗体，本品中每分子单克隆抗体平均携带约4分子的MMAE，结构式见图1。Brentuximab vedotin的剂型为无菌且不含防腐剂的白色或类白色冻干粉针，规格为50 mg/瓶，一般需要纸盒内避光0~8℃下存放。使用前先向小瓶中注入10.5 mL的注射用水以制得质量浓度约为5 mg•mL⁻¹的溶液，该溶液同时包含的辅料有70 mg•mL⁻¹的海藻糖二水合物、5.6 mg•mL⁻¹的柠檬酸钠二水合物、0.21 mg•mL⁻¹的柠檬酸一水合物和0.2 mg•mL⁻¹的聚山梨醇酯80等，pH值约为6.6。溶解之后应立即稀释于输液袋中，最终药物的输注浓度范围为0.4~1.8 mg•mL⁻¹；未能及时稀释时须放入2~8℃下冷藏并于24 h内使用^[7]。

美国FDA批准Brentuximab vedotin的适应证包括自体造血干细胞移植失败后的经典HL或至少经历过两个及以上化疗方案且失败的非干细胞移植的HL、干细胞移植后具有复发高风险的HL和先前至少经历过一种以上化疗方案且失败的sALCL。给药剂量为1.8 mg•kg⁻¹，但给药总量不宜超过180 mg；一般通过30 min的静脉输注完成给药，每3周给药1次，直至病情恶化或出现不可耐受的毒性，疗程一般最多为16个给药周期^[7]。

2 作用机理

2.1 CYP3A5 基因多态性

Brentuximab vedotin实现了单克隆抗体和小分子抗肿瘤药物的强强联合，与标准化疗药物相比具有更高的抗肿瘤效力和更低的系统毒性^[11]。该药物在结构上包括3部分：抗CD30抗体Brentuximab、单甲基auristatin E（MMAE）和连接前两者的二肽（Val-Cit）类可裂连接子（图1）^[10]。在经静脉输注进入体内之后，经抗体的靶向作用将偶联物富集于CD30高表达的肿瘤组织并经抗体介导的内吞作用进入肿瘤细胞，连接子的二肽部分被蛋白酶降解最终释放弹头药物MMAE而彻底杀死肿瘤细胞（图2）^[9, 12]。MMAE是一种天然的微

管蛋白抑制剂 Dolastatin10 的衍生物,其通过与微管蛋白结合后阻断细胞内微管网的形成,进而诱导细胞周期停滞和细胞凋亡,在多种人癌症细胞系中均表现出了极高的细胞抑制活性(IC_{50} 为 $10^{-9\sim 11} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[13]。抗体偶联药物完美的结合了单抗的靶向选择性和 MMAE 的高细胞杀伤力,通过这种可以选择性在肿瘤细胞特殊环境裂解的连接子完成药物定点释放,实现了在提升药物抗肿瘤活性的同时也能很好的降低化疗药物带来的毒副作用。

3 临床药理学

3.1 药效学

在 1 项开放标签包含 46 例 CD30 阳性的血液系统恶性肿瘤患者的单臂临床试验中,评估了 $1.8 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药剂量下 Brentuximab vedotin 对 QT / QTc 延长产生的影响。试验数据表明,本品给药组并没有能够将平均 QT 间期延长至 $>10 \text{ms}$; 由于该项试验并没有设定安慰剂组和阳性对照组,所以并不能排除其产生小增幅 QTc 间隔 ($<10 \text{ms}$) 延长的可能^[7]。

3.2 药代动力学

在一项包含 314 例患者的早期临床试验中,

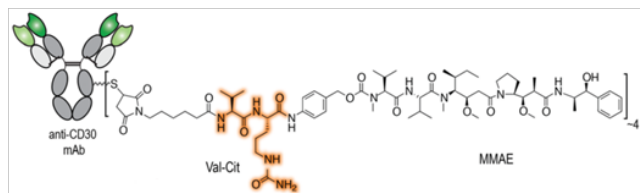


图 1 Brentuximab vedotin 的结构模式^[10]

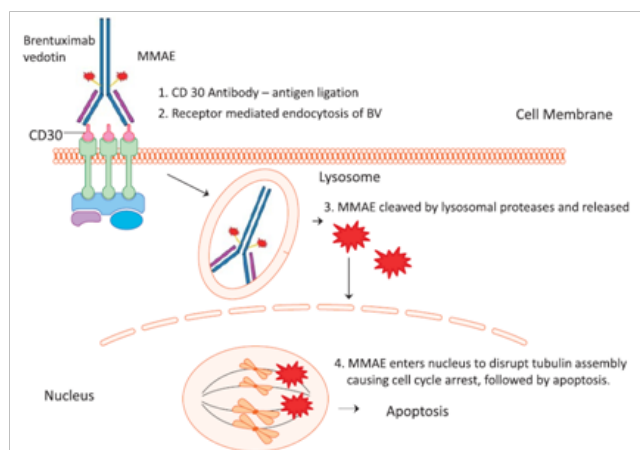


图 2 Brentuximab vedotin 的作用机制^[12]

初步评价了 Brentuximab vedotin、MMAE 和 Brentuximab 3 种药物的药代动力学性质。数据显示, Brentuximab 具有最大的药物暴露量以及和该药相类似的药代动力学曲线; 此外, 该试验还对本品和 MMAE 的药代动力学进行了评估^[7]。

3.2.1 吸收 Brentuximab vedotin 通常是在接近输注终点时达到最大血药浓度, 药物在体内降解半衰期为 4~6 d, 给药剂量在 $1.2\sim 2.7 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 范围时, 药物暴露量与给药剂量成正比关系; 其给药频率为 3 周 / 次时, 约在第 21 天达到稳态浓度, 消除半衰期预计与最终状态一致。MMAE 达到最大血药浓度色时间约为 1~3 d; 与该药类似, 当 MMAE 给药频率为 3 周 / 次时, 也是在第 21 天时达到稳态浓度。与首次注射相比, 在连续注射本品后, MMAE 的暴露量减少的比例约为 50%~80%。

3.2.2 分布 在体外, MMAE 的血浆蛋白的结合率为 68%~82%, 其被高蛋白结合率的药物取代或被取代的几率均较低; 此外, MMAE 是 P-gp 的底物但不是 P-gp 的强效抑制剂。在人体中, 该药的平均稳态分布容积为 6~10 L。

3.2.3 代谢 动物体内实验数据表明, 从 Brentuximab vedotin 释放的 MMAE 只有很少一部分被代谢。体外相关数据表明, MMAE 的主要代谢途径是通过 CYP3A4/5 的氧化。体外人肝微粒体相关研究表明, MMAE 可以对 CYP3A4/5 产生抑制而对其他 CYP 亚型几乎不产生影响。在人肝细胞原代培养物中, MMAE 几乎没有对任何 CYP450 酶产生明显影响。

3.2.4 消除 MMAE 的消除基本上遵循代谢动力学规律, 其消除速率主要受到从 Brentuximab vedotin 上被释放速率的限制。当患者接受 $1.8 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的该药单剂量给药后, 在一个输注周期内, 大约有 24% 的给药剂量在 1 周内通过尿液和粪便排泄; 其中, 通过粪便排泄的 MMAE 占到总排泄量的 72%, 通过代谢消除的绝大部分的 MMAE 基本上没有发生变化。

4 药物相互作用

体外试验数据表明, MMAE 是 CYP3A4/5 的底物和抑制剂, 同时也是 P-糖蛋白 (P-gp) 的外排转运体的底物^[7]。

4.1 其他药物对 Brentuximab vedotin 的影响

当 Brentuximab vedotin 与一种强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑同时使用时, MMAE 暴露量约增加 34%, 同时使用该药和强效 CYP3A4 抑制剂的患

者需要加强对不良发应的监测。当本品与一种强效 CYP3A4 诱导剂利福平同时使用时, MMAE 暴露量约减少 46%。当患者接受本品与 P-gp 抑制剂或诱导剂联合给药时, 由于 MMAE 暴露量的变化, 同样也需要对患者的不良反应进行更加严密的监测。

4.2 Brentuximab vedotin 对其他药物的影响

相关临床药理学试验证明, Brentuximab vedotin 与一种 CYP3A4 底物咪达唑仑联合使用时并不会影响其正常的药物暴露情况, MMAE 不会对 CYP 酶产生明显的抑制作用, 同样也不会影响 CYP3A4 对其相关底物的代谢。

5 临床研究进展

Brentuximab vedotin 于 2011 年 8 月通被美国 FDA 批准上市, 作为二线药物用于治疗 HL 和 sALCL。Brentuximab vedotin 上市之后, 西雅图基因公司及其合作伙伴对其进行了至少 4 项作为一线用药的 III 期临床试验, 以期进一步扩大其适应证范围。目前, 该药用于治疗皮肤型 T 细胞淋巴瘤的临床试验正处于 III 期阶段, 用于治疗非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、系统性红斑狼疮、移植后抗宿主病、淋巴瘤样丘疹及蕈样肉芽肿和其它恶性血液病的临床试验均处于 II 期阶段^[8]。

5.1 已获批适应证的临床试验

5.1.1 作为二线用药治疗 HL 和 sALCL 在 Brentuximab vedotin 上市前的一项临床试验中, 102 例 R/R HL 患者接受 3 周 / 次 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的给药后, 疾病总控制率高达 95%, 其中总缓解率和完全缓解率分别为 76% 和 34%, 中位无进展生存期和完全缓解患者的中位持续时间分别为 6.7 个月和 20.5 个月; 未行 ASCT 的患者经治疗后约有 56% 又获得 ASCT 的机会。在另一项包含 58 例 R/R sALCL 患者的临床试验中, 受试者使用 16 次治疗后, 客观反应率高达 86%, 完全缓解率和部分缓解率分别为 57% 和 29%, 在既往 5 年中, 还没有药物在治疗 T-细胞淋巴瘤的过程中, 没有过接近于 SGN-35 的疗效^[5-6]。基于以上优异表现, 该药被美国 FDA 批准上市作为二线药物用于治疗 HL 和 sALCL。

5.1.2 治疗 HL 的新适应证 2015 年 8 月, FDA 接受了 Brentuximab vedotin 的补充生物制品许可申请 (sBLA), 用于治疗 ASCT 或先前至少经历过两种以上化疗方案的非 ASCT 失败后的高危典型 HL。本品该项新适应证的获批, 是基于以下一项

III 期临床试验的数据。在这项临床试验共包含 329 例复发或恶化的高风险 HL 患者被随机分组从 ASCT 4~6 周后开始接受本品和安慰剂的治疗, 其中两个剂量组分别包含 165 例和 164 例受试者。相比于安慰剂组, 治疗组的无进展生存期实现了统计学意义上的显著延长 (中位无进展生存期分别为 42.9 个月和 24.1 个月, $\text{HR}=0.57$, $P=0.001$), 2 年的无进展生存率分别为 63% 和 51%; 该项试验达到了研究的主要终点。此次批准, 使 Brentuximab vedotin 成为目前 FDA 批准的唯一一款巩固治疗方案, 其将有助于 HL 患者在干细胞移植后的持续缓解^[9]。

5.2 正在开展的临床试验

5.2.1 治疗高龄 HL 患者 对于高龄 (≥ 60 岁) 的 HL 患者来说, 传统化疗方案带来的毒副反应加上患者自身因素导致治疗效果及预后并不尽如人意。Brentuximab vedotin 在单药治疗高龄 HL 的临床试验初步试验结果令人满意。在这项非盲的 II 期临床试验中, 所有高龄 HL 患者接受每 3 周 1 次 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的单药静脉注射给药治疗, 随访期为 2 年。在整个治疗过程中, 所有高龄 HL 患者 ($n=26$) 病情稳定, 肿瘤体积均有所减小, 客观缓解率和完全缓解率分别为 92% 和 73%, 中位缓解持续时间和无进展生存期分别为 9.1 个月和 10.5 个月。此外, 治疗全程中本品还表现出了较高的安全性和耐受性。对于高龄 HL 患者来说, 在不久的将来或可成为一线治疗策略^[14]。

5.2.2 治疗儿童复发性 sALCL 在一组 Brentuximab vedotin 用于治疗儿科复发性 sALCL 的临床试验中, 所选儿童受试者均经历过标准化疗方案和 ASCT 并经历病情的第二次复发。受试者在接受该药单一剂量给药治疗后, 病情持续缓解数; 即使是经历过多次病情复发的淋巴瘤患者, 经治疗也能获得明显临床收益。其中一例 CD30 阳性的 2 岁男孩 ALCL 患者, 在初次接受 PET 的前六个疗程完全的响应, 但 3 个月后病情再次恶化; 继而在接受 ICE (异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷) 化疗方案后, 病情出现第二次缓解, 并在使用甲基强的松龙 + 卡莫司汀 + 依托泊苷 + 环磷酰胺疗法进行预处理后进行 ASCT。病情再度出现恶化时, 进行 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 3 次给药治疗之后, 在其外周血液中几乎检测不到 ALK 的变异或 CD30 阳性抗原的存在^[15]。

5.2.3 联合 ABVD 疗法治疗 HL 在过去的 30 多年里, ABVD 疗法 (多柔吡星 + 博来霉素 + 长春新

碱 + 氮烯咪胺)一直保持着 HL 标准疗法的地位。在 Brentuximab vedotin 与 ABVD 方案联用时患者表现出了良好的耐受性,但其与博来霉素同时使用会增加肺毒性的概率。有研究将该药与 AVD 方案联用较 ABVD 方案联用能显著减低肺毒性。在这一项 Brentuximab vedotin + AVD 联用的 I 期临床试验中,25 例受试者经治疗后有 24 名患者(96%)获得完全缓解;长期随访数据证明,使用该联合给药方案的患者 3 年的总生存率高达 100%,3 年无进展生存率为 92%。该药用作一线治疗药物的临床试验正处于 III 期阶段^[12]。

除上述临床试验之外, Brentuximab vedotin 与 ICE 方案(异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷)联合用药目前正尝试用于具有移植潜质的 R/R HL 的二线治疗^[12]。另有一项该药与苯达莫司汀联合用药的 II 期临床试验中, R/R HL 患者经治疗两个疗程后的总缓解率高达 92%,患者经治疗完全缓解率(CR)可高达 82%,而这使得此类患者在移植手术前达到最大程度的缓解。

5.2.4 联合 CHOP 疗法治疗外周 T 细胞淋巴瘤 现阶段,外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)的一线治疗方案为 CHOP(环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松),该疗法 5 年的总生存率尚不足 50%。一项非盲的 I 期临床试验初步评估了 Brentuximab vedotin 用于 CHOP 后续治疗或与其与 CHP 联合一线治疗 CD30 阳性 PTCL 患者的安全性和有效性。在用做 CHOP 后续治疗组,客观缓解率和完全缓解率分别为 85% 和 62%,1 年无进展生存率为 77%。其与 CHOP 联合给药组所有的患者都达到客观缓解,完全缓解率为 88%,其中一年无进展生存率为 71%,另有 7 名非间变性大细胞淋巴瘤患者病情也达到客观缓解。用于 CHOP 后续治疗或与 CHP 联合治疗都显示出了一定的安全性,且在新诊断为 CD30 阳性的 PTCL 患者中表现出更为理想的抗肿瘤活性^[16]。

5.2.5 联合 R-CHOP 疗法治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤 高中危/高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的标准治疗方案 R-CHOP(美罗华 - 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 强的松)预后相对较差。在一项 Brentuximab vedotin 与 R-CHOP 疗法联合治疗 DLBCL 的临床试验中,给药剂量为 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,患者经治疗后总体有效率为 97%,PET-CT 阴性患者完全缓解率为 80%。然而,高达 96% 的患者出现了不同程度的不良反应,其中 3 级以上不良

反应发生率为 20%。给药剂量为 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,受试者则表现出来较好的耐受性。该联合给药方案在治疗高中危/高危 DLBCL 患者时临床收益明显,此外,相关研究表明在单药治疗复发难治性 DLBCL 时也能表现出明显的治疗效果。

5.2.6 联合 PD-1 抑制剂治疗 HL 除了 Brentuximab vedotin 之外,目前尚无其他靶向治疗药被批准用于治疗 HL。2015 年 10 月 7 日,西雅图基因公司宣布启动与百时美施贵宝公司合作的 Brentuximab vedotin 与 Opdivo(Nivolumab)联合用药的 I/II 期临床试验,以评价其联合治疗复发性或一线疗法难治愈的 HL 患者的安全性和抗肿瘤活性。本品与 Opdivo 这两种不同机制的单抗药物联合用药,有望在 HL 治疗领域再次取得新突破。该项临床试验尚未有相关数据报道,但临床试验结果依然值得期待^[17]。

5.2.7 非肿瘤适应证 除了肿瘤适应证之外, Brentuximab vedotin 也被尝试用于自身免疫性疾病的治疗领域,如系统性红斑狼疮(SLE)。2015 年 7 月 9 日,西雅图基因公司宣布本品用于治疗 SLE 的 II 期临床试验启动,相关试验数据尚未公布^[8]。

6 黑框警告和禁忌证

Brentuximab vedotin 继 2011 年 8 月上市之后,2012 年 1 月, FDA 发布了该药品的安全信息。报告声称,其使用可能会加大诱发多灶性脑白质病(PML)的概率。PML 是一种罕见的脑部感染,严重者可导致死亡;基于以上风险的严重性, FDA 在该药品标签中又新增了黑框警告。患者如果出现 PML 迹象,须立即告知医生控制用药剂量或停药。此外,在一项对比 Brentuximab vedotin + ABVD 联用与 Brentuximab vedotin + AVD 联用治疗 HL 患者的安全性试验中, Brentuximab vedotin + ABVD 联用组受试者发生非感染性肺部毒性反应的概率约为 40%,而后者并无此不良反应。单独使用博来霉素时,受试患者该不良反应的发生率为 10%~25%。基于以上结论,本品药品标签中又添加了禁止与碱性糖肽类抗肿瘤抗生素博来霉素合用的提升,否则会增加产生肺部毒性的风险。

7 国内研究现状

虽然 Brentuximab vedotin 在临床应用和临床试验过程中取得了多方面的进展,但是该药目前尚未在中国大陆地区上市及销售。2006 年 4 月,

西雅图基因公司被美国专利局授予一项涉及“重组抗 CD30 抗体及其用途”的专利 (WO 2006132670 A2, US 8288352 B2) 之后, 该公司代号为 WO-02088172 的专利又对 MMAE 及其衍生物在抗体偶联药物领域的相关技术又进行了保护。2012 年 3 月, 该公司提交的本品补充专利申请正在受理过程中 (WO 2012047724 A1, US 20120078028 A1) 如果被批复, 其将进一步扩大该药的专利覆盖面并将保护期延长至 2030 年^[8]; 上述西雅图基因公司在 2012 年提交的专利在中国的同族专利目前依旧处于审核之中 (CN 103402538 A)。此外, 基于该类药物在抗体生产、制备工艺和产品指控等多方面的技术瓶颈, 我国企业对该品种的仿制研发以及相关临床试验均未曾报道。2013 年 5 月, 西雅图基因公司在中國大陸地区提交了本品用于治疗 HL 的 I 期临床试验申请, 临床试验代码为 [1424469] 和 [1425377], 相关临床试验结果尚未见公布。

8 结语

相比于单抗药物, ADCs 在实现药效提升的同时也进一步缓解了其在临床应用中产生的耐药现象, ADCs 已成为抗肿瘤药研发领域的热门方向之一。据汤森路透数据库统计, 目前处于临床研究阶段的 ADCs 总数量已超过 70 种, 其中约有 1/3 处于 II 期 / III 期阶段。作为 ADCs 类药物的代表之作, Brentuximab vedotin 在批准适应证的临床应用表现出了令人满意的临床收益。在其上市后的进一步临床研究中, 大量的相关试验对扩大适应证范围、特殊年龄人群用药、单独或联合现在标准治疗方案作为一线治疗用药等多个领域进行了更为全面和深刻的评估^[15, 17-22]。

【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Dent R. Survival in triple-negative breast cancer (TNBC): Evidence from the SEER database 2010-2011[C]. 2015: e12075.
- [3] Zhang Y L, Tuo J Y, Zheng R S, et al. An analysis of incidence and mortality of malignant lymphoma in China, 2009[J]. China Cancer, 2013, 22(5): 338-343.
- [4] Ansell S M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2016, 91(4): 434-442.
- [5] Katz J, Janik J E, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35)[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(20): 6428-6436.
- [6] Deng C, Pan B, O'connor O A. Brentuximab vedotin[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(1): 22-27.
- [7] FDA. Brentuximab vedotin (Adcetris) 说明书 [EB/OL]. (2011-08-19) [2016-06-16]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf.
- [8] Thomson Reuters. Brentuximab vedotin[EB/OL]. (2016-04-08)[2016-06-16]. <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/report/ci/nextgendrugall/39172/>.
- [9] Martino M, Festuccia M, Fedele R, et al. Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(3): 347-364.
- [10] Gualberto A. Brentuximab Vedotin (SGN-35), an antibody-drug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(2): 205-216.
- [11] Oak E, Bartlett N L. A safety evaluation of brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016: 1-8.
- [12] Alperovich A, Younes A. Targeting CD30 Using Brentuximab Vedotin in the Treatment of Hodgkin Lymphoma[J]. Cancer J, 2016, 22(1): 23-26.
- [13] Dosio F, Brusa P, Cattel L. Immunotoxins and Anticancer Drug Conjugate Assemblies: The Role of the Linkage between Components[J]. Toxins, 2011, 3(7): 848-883.
- [14] Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older[J]. Blood, 2015, 126(26): 2798-2804.
- [15] Mikles B, Levine J, Gindin T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(2): e85-e87.
- [16] Oregel K Z, Everett E, Zhang X, et al. Complete response in a critically ill patient with ALK-negative anaplastic large cell lymphoma treated with single agent brentuximab-vedotin[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(3): 279-283.
- [17] Ju W, Zhang M, Wilson K M, et al. Augmented efficacy of brentuximab vedotin combined with ruxolitinib and/or Navitoclax in a murine model of human Hodgkin's lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(6): 1624-1629.
- [18] Bhatt S, Ashlock B M, Natkunam Y, et al. CD30 targeting with brentuximab vedotin: a novel therapeutic approach to primary effusion lymphoma[J]. Blood, 2013, 122(7): 1233-1242.
- [19] Borate U, Mehta A, Reddy V, et al. Treatment of CD30-positive systemic mastocytosis with brentuximab vedotin[J]. Leuk Res, 2016, 44: 25-31.
- [20] Foyil K V, Kennedy D A, Grove L E, et al. Extended retreatment with brentuximab vedotin (SGN-35) maintains complete remission in patient with recurrent systemic anaplastic large-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(3): 506-507.
- [21] Sasse S, Rothe A, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(10): 2144-2148.
- [22] Yang Q M, Hong J Y, Ko Y H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia[J]. Onco Targets Ther, 2014(7): 1717-1722.