

• 新药述评 •

## 治疗急性淋巴细胞白血病的抗体偶联药物——BESPO NSA

李家国<sup>1,2</sup>, 栾思睿<sup>1,2</sup>, 周辛波<sup>2\*</sup>

(1. 吉林大学 药学院, 长春 130021; 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】** BESPO NSA (inotuzumab ozogamicin) 是由辉瑞公司研发的靶向 CD22 的抗体偶联药物。该药于 2017 年 6 月被 EMA 批准上市, 随后在 2017 年 8 月被 FDA 批准上市, 用于治疗复发性或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病。BESPO NSA 的 III 期临床研究数据表明, 使用该药物后患者的总生存期较标准化疗组延长 1 个月, 完全应答率可提高 50% 以上, 且在治疗中产生不良反应的程度和比例都小于化疗组。其作为临床上鲜有的有效治疗药物, 为急性淋巴细胞白血病患者提供了一种全新的治疗模式。本文就 BESPO NSA 的研发历程、理化性质、作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验以及不良反应等相关信息作一概述。

**【关键词】** 奥英妥珠单抗; 抗体偶联药物; 急性淋巴细胞白血病; 卡奇霉素

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)11-0009-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.003

## A new ADC drug for the treatment of acute lymphoblastic leukemia——BESPO NSA

LI Jia-guo<sup>1,2</sup>, LUAN Si-rui<sup>1,2</sup>, ZHOU Xin-bo<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** BESPO NSA (inotuzumab ozogamicin) is an antibody-drug conjugate (ADC) targeted at CD22 developed by Pfizer. It was approved by the European Medicines Agency in June 2017 and was approved by the U.S. Food and Drug Administration in August 2017 subsequently. BESPO NSA is used for the treatment of relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Phase III clinical trial data show that the overall survival of BESPO NSA group is one month longer than the standard chemotherapy group, the complete response rate increased by more than 50%. The incidence and severity of adverse reactions of BESPO NSA during treatment is less than the chemotherapy group. Due to its efficacy, it provides a new treatment model for ALL patients. The properties, mechanism, pharmacokinetics, drug interactions, results of clinical trials and adverse effects of BESPO NSA were reviewed in this article.

**【Key words】** BESPO NSA; antibody-drug conjugate; ALL; calicheamicins

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种预后很差且具有高侵袭性的白血病, 该疾病表现在异常 T/B 原始淋巴细胞骨髓、外周血及髓外组织的克隆性增生。目前的基础治疗方案是长期、频繁的化疗。ALL 发病人群多见于儿童, 目前儿童单纯化疗治疗方案的完全缓解率 (complete remission, CR) > 90%, 无瘤生存率

(disease-free survival, DFS) 可达 70%~80%<sup>[1]</sup>。在成人中, ALL 较为少见, 欧洲每年确诊 ALL 的成人新病例大约有 1 万人; 但是, 成人 ALL 治疗效果较差, 仅有约 20%~40% 的新确诊患者在接受目前的治疗方案后能够治愈; 而且大约有 20% 的成人患者对该治疗方案无应答或很难治愈, 另有 40%~50% 的患者病情会在数月或数年内复发。复

[收稿日期] 2017-10-11

[作者简介] 李家国, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930673; E-mail: li\_jiaguoguo@126.com

[通讯作者] \*周辛波, 男, 副研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930673; E-mail: hapwave@163.com

发或难治性 ALL 病情进展迅速且往往致命，在成人患者群体中，5 年总生存率低于 10%。因此，成人 ALL 的治疗是目前白血病治疗的难点，也是临床研究的重点。

BESPONSA（通用名：inotuzumab ozogamicin）是由辉瑞公司研发的靶向 CD22 的抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）。该药于 2017 年 6 月被 EMA 批准上市，成为欧洲首个以单药形式治疗既往接受过至少 1 种酪氨酸激酶抑制剂失败的复发性或难治性 CD22 阳性 B 细胞前体费城染色体阴性（ph<sup>-</sup>）或阳性（ph<sup>+</sup>）ALL 成人患者的药物<sup>[2-3]</sup>。在美国监管方面，FDA 授予了其“孤儿药”资格、突破性疗法和优先审批权，并于 2017 年 8 月批准其上市<sup>[4]</sup>。FDA 的审批意见主要依据为 BESPONSA 的 INO-VATE ALL III 期临床研究数据<sup>[5]</sup>，BESPONSA 组无进展生存期（progression-free survival, PFS）、总生存期（overall survival, OS）和完全应答率均明显高于化疗组。此外，在安全性方面 BESPONSA 组与治疗相关的常见不良反应比例均小于化疗组。BESPONSA 作为临床上鲜有有效的治疗药物，为临床患者提供一种全新的治疗模式和靶点。在这里，笔者就 BESPONSA 的研发历程、理化性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验以及临床应用等研发动态作一概述。

## 1 基本信息

BESPONSA 是辉瑞公司研发的以 CD22 为靶点的 ADC，用于治疗复发性或难治性的 CD22 阳性的 B 细胞前体 ALL<sup>[6-8]</sup>。该药相对分子质量约为 160kDa，主要由 3 部分组成：①重组人源化免疫球蛋白 G 类亚型 4（IgG4）单克隆抗体；②可引起 DNA 双链断裂的毒素：N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素；（3）由 4-（4'-乙酰基苯氧基）-丁酸和 3-甲基-3-巯基丁酰肼的缩合物组成的可水解的接头，该接头以共价结合的方式连接抗体和 N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素。每个单克隆抗体分子携带卡奇霉素分子的平均数目约为 6，也有少部分抗体连接 2~8 个卡奇霉素分子<sup>[6]</sup>（结构式见图 1）。

BESPONSA 是一种不含防腐剂的冻干粉末，颜色呈白色或灰白色。每小瓶剂量为 0.9mg，需以静脉注射的方式给药。在配置该药品时应使用 4 mL 注射用无菌水进行配置，最终浓度应为 0.25

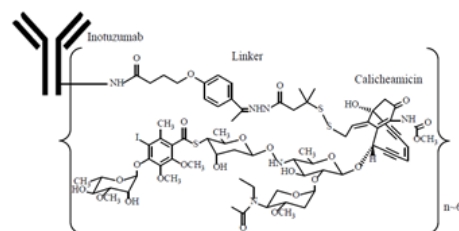


图 1 BESPONSA 的结构式

$\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，可输送体积为 3.6 mL（0.9 mg），pH 值应近似 8.0。在使用 BESPONSA 治疗 ALL 时，第 1 疗程对所有患者推荐的总剂量为  $1.8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，分为第 1 天（ $0.8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），第 8 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ）和第 15 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ）。第 1 疗程持续时间为 3 周，但如果病人出现 CR 或血细胞计数未完全恢复的完全缓解率（complete remission with incomplete blood count recovery, CRi），则可延长至 4 周。

在接下来的疗程中，达到 CR 或 CRi 的患者推荐使用 BESPONSA 的总剂量为每疗程  $1.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，分 3 次给药，即第 1 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），第 8 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），第 15 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），每疗程持续时间为 4 周。而对于未达到 CR 或 CRi 的患者推荐使用 BESPONSA 的总剂量为每疗程  $1.8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，分 3 次给药，即第 1 天（ $0.8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），第 8 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ）和第 15 天（ $0.5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ），每疗程的持续时间也为 4 周。若病人在 3 个疗程内均未达到 CR 或者 CRi，应当终止治疗。

对于正在进行造血干细胞移植（haematopoietic stem cell transplant, HSCT）的患者，推荐使用 BESPONSA 治疗 2 个疗程，但是对于未达到 CR 或 CRi 的患者以及用药 2 个疗程后微小残留病变（minimal residual disease, MRD）依旧阴性的患者，可以考虑继续追加 1 个疗程的治疗。而没有进行 HSCT 的患者，可进行额外的治疗，但最长不能超过 6 个疗程。

## 2 作用机制

CD22 是一种 B 细胞的 II 型跨膜蛋白，通常在大多数 B 细胞恶性肿瘤中表达，而在正常组织及造血干细胞中不表达，因此 CD22 可以作为 ADCs 药物的特异性靶标。BESPONSA 药物中的单抗可识别恶性 B 细胞表面的 CD22 抗原并与之靶向结合，随后 ADCs-CD22 复合物内化进入细胞，通过酶水解作用将 Linker 切断从而在细胞内释放出 N-乙酰

基- $\gamma$ -卡奇霉素。N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素可诱导肿瘤细胞双链DNA断裂,进而诱导肿瘤细胞周期停滞和细胞凋亡<sup>[9]</sup>。该方法通过将小分子药物高活性及大分子生物药高靶向性的优点相结合,使药物的药效达到最高且不良反应降到最低,从而起到很好的治疗效果<sup>[10]</sup>。

### 3 药代动力学

#### 3.1 吸收

BESPONSA的最大平均血药浓度( $C_{\max}$ )可达308 ng·mL<sup>-1</sup>。每疗程平均体内药-时曲线下面积(AUC)为100 000 ng·h·mL<sup>-1</sup>。在复发性或难治性ALL患者中,第4疗程时可达到稳态药物浓度,经多次给药后,可在第4疗程测出BESPONSA有1个5.3倍的积累量。

#### 3.2 分布

在体外实验中,N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素二甲酰肼的人血浆蛋白结合率约为97%。在人体内,BESPONSA的总分布体积约为12 L。

#### 3.3 代谢

在体外实验中,N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素二甲酰肼主要通过非酶还原代谢。在人体内,N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素二甲酰肼在血浆中的暴露量均在检测限以下。

#### 3.4 消除

在234例复发性或难治性ALL患者中,处于稳态时BESPONSA的清除率为0.033 3 L·h<sup>-1</sup>,半衰期( $t_{1/2}$ )为12.3 d。群体药代动力学分析中,BESPONSA的剂量受体表面积的影响显著,推荐剂量的规定是以体表面积为基础的。同时年龄(18~92岁)、种族、性别对BESPONSA的药代动力学性质无明显差异。轻度、中度及严重肾功能损伤患者,轻度肝功能损伤患者与正常患者对BESPONSA的药代动力学性质相似。但是在血液透析或未进行血液透析的末期肾病患者中,BESPONSA的安全性和有效性是未知的。

### 4 药物的相互作用

#### 4.1 与可延长QT间期的药物合用

在对复发性或难治性ALL患者的随机临床研究中,BESPONSA组的3%(4/162例)患者使用Fridericia公式校正的QT间期(QTcF)与基线相

比增加了 $\geq 60$  ms,表明其具有潜在的QT间期延长作用。因此在与可延长QT间期以及可诱导尖端扭转型室性心动过速的药物联用时可能存在QT间期延长的风险,应当格外注意。需要在治疗开始前监测心电图和电解质,并定期观察治疗期间的各项临床指标。

#### 4.2 BESPONSA对代谢途径和转运系统的影响

BESPONSA中的N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素二甲酰肼是P-糖蛋白的底物。在临床相关浓度下,N-乙酰基- $\gamma$ -卡奇霉素二甲酰肼对细胞色素P450酶(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6和CYP3A4/5)、葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9和UGT2B7)以及药物转运蛋白(P-gp, 乳腺癌抗性蛋白,有机阴离子转运蛋白OAT1和OAT3,有机阳离子转运蛋白OCT2和有机阴离子转运多肽OATP1B1和OATP1B3)有较弱的抑制作用。对CYP450酶(CYP1A2, CYP2B6和CYP3A4)存在较弱的诱导作用。BESPONSA在临床相关浓度下,对细胞色素P450酶(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6和CYP3A4/5)有较弱的抑制作用。而对CYP450酶(CYP1A2, CYP2B6和CYP3A4)存在较弱的诱导作用。

### 5 临床研究

在一项名为INO-VATE ALL(NCT01564784)的Ⅲ期临床试验中,对218名复发性或难治性CD22阳性ALL患者进行随机(1:1)、开放性、国际性、多中心临床研究以评估BESPONSA的安全性和有效性。患者分为BESPONSA治疗组和传统化疗组,每组109人。其中,BESPONSA治疗组患者的CR或CRi为80.7%,明显高于传统化疗组患者(29.4%),并且在获得CR或CRi的患者中,BESPONSA治疗组中MRD阴性比例明显高于传统化疗组(78.4% vs 28.1%)。同时,BESPONSA治疗组患者的缓解持续时间(duration of remission, DoR)比化疗组延长了1.9个月(5.4 vs 3.5个月),见表1。

另外,在218例患者中评估BESPONSA组有29%(32/109例)的患者可获得伴有部分血细胞计数恢复的完全缓解(complete remission with partial hematologic recovery, CRh:定义为骨髓像中原始细



表 1 接受 BESPONSA 治疗或选择 (HIDAC<sup>a</sup>, FLAG<sup>b</sup> 或 MXN / Ara-C<sup>c</sup>) 化疗的复发性或难治性 B 细胞前体 ALL 患者的治疗效果

变量	完全缓解率 <sup>d</sup>		血细胞计数未完全恢复的完全缓解率 <sup>e</sup>		完全缓解率及血细胞计数未完全恢复的完全缓解率总和 <sup>d,e</sup>	
	BESPONSA (n=109)	HIDAC <sup>a</sup> , FLAG <sup>b</sup> , or MXN/Ara-C <sup>c</sup> (n=109)	BESPONSA (n=109)	HIDAC <sup>a</sup> , FLAG <sup>b</sup> , or MXN/Ara-C <sup>c</sup> (n=109)	BESPONSA (n=109)	HIDAC <sup>a</sup> , FLAG <sup>b</sup> , or MXN/Ara-C <sup>c</sup> (n=109)
产生应答的患者						
人数 (%)	39 (35.8)	19 (17.4)	49 (45.0)	13 (11.9)	88 (80.7)	32 (29.4)
[95% CI]	[26.8~45.5]	[10.8~25.9]	[35.4~54.8]	[6.5~19.5]	[72.1~87.7]	[21.0~38.8]
缓解持续时间 <sup>f</sup>						
人数	39	18	45	14	84	32
中位时间 (月) [95% CI]	8.0 [4.9~10.4]	4.9 [2.9~7.2]	4.6 [3.7~5.7]	2.9 [0.6~5.7]	5.4 [4.2~8.0]	3.5 [2.9~6.6]
微小残留病变 - 阴性 <sup>g</sup>						
人数	35	6	34	3	69	9
比例 h (%)	35/39 (89.7)	6/19 (31.6)	34/49 (69.4)	3/13 (23.1)	69/88 (78.4)	9/32 (28.1)
[95% CI]	[75.8~97.1]	[12.6~56.6]	[54.6~81.7]	[5.0~53.8]	[68.4~86.5]	[13.7~46.7]

注: <sup>a</sup>HIDAC: 大剂量阿糖胞苷。 <sup>b</sup>FLAG: 氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子。 <sup>c</sup>MXN/AraC: 米托蒽醌 + 阿糖胞苷。 <sup>d</sup>完全缓解率: 骨髓中的骨髓原始细胞 < 5% 同时不存在外周血白血病原始细胞, 外周血细胞计数完全恢复 (血小板  $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 绝对嗜中性粒细胞计数 [ANC]  $\geq 1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ), 无任何髓外疾病。 <sup>e</sup>血细胞计数未完全恢复的完全缓解率: 骨髓中的骨髓原始细胞 < 5% 同时不存在外周血白血病原始细胞, 外周血细胞计数未完全恢复 (血小板 <  $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  或 ANC <  $1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ), 无任何髓外疾病。 <sup>f</sup>缓解持续时间: 是指每个调查员在评估时患者首次达到 CR/CRi 的时间至 PFS 结束时的时间, 若在评估日期截止时患者 PFS 仍未结束则缓解持续时间规定为患者首次达到 CR/CRi 的时间至评估截止时的时间。 <sup>g</sup>微小残留病变 - 阴性: 白血病细胞包含 <  $1 \times 10^{-4}$  (< 0.01%) 的骨髓成核细胞。 <sup>h</sup>比例: MRD 阴性的患者人数除以 CR/CRi 的患者总人数

胞 < 5%, 中性粒细胞绝对计数 (ANC)  $> 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  以及血小板计数  $> 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 但不能满足外周血细胞计数的完全恢复), 而在化疗组中仅为 6% (6/109 例)。在 BESPONSA 组和化疗组中获得 CR/CRh 患者的比例分别为 65% (71/109 例) 和 23% (25/109 例)。

随后, 对 326 例患者进行亚组分析, 分层条件是根据患者第一次缓解的持续时间 (<12 个月或  $\geq 12$  个月)、补救治疗次数 (1 次或 2 次) 和患者的年龄 (<55 或  $\geq 55$  岁) 进行随机分组。满足要求的患者必须是大于 18 岁并且带有 (ph-) 或 (ph+) 的复发性或难治性 B 细胞前体 ALL 患者。所有患者均需要有  $\geq 5\%$  的骨髓原始细胞, 并且之前已经接受了 1~2 次的诱导化疗治疗。患有 (ph+) B 细胞前体 ALL 的患者应至少有经过 1 种酪氨酸激酶抑制剂和标准化学疗法治疗但失败的情况。评价 BESPONSA 的效果仍是以第一次试验中 218 位患者的 CR, DoR 和 MRD 阴性比例 3 个参数为基础。结果表明, 在该实验中 CR, DoR 和 MRD 阴性比例与最初 218 名患者随机试验结果相似。同时, BESPONSA 治疗组 (n=164) 患者的中位 OS 要比标准化疗组 (n=162) 长 (7.7 vs 6.2 个月,  $HR=0.75$ )。中位 PFS 相比于化疗组也是明显延长的 (5.0 vs 1.8 个月,  $HR=0.45$ )。总的来说, BESPONSA 的治疗效果明显优于传统的化疗方法。但使用 BESPONSA 治疗的患者与传统化疗

的患者相比, 治疗后有更多的人在后期随访中进行 HSCT 手术 (48% vs 23%)。这两种治疗方法对进行 HSCT 手术后患者的生存率没有显著性的差异<sup>[11]</sup>。

6 不良反应

6.1 肝肝毒性, 包括肝脏阻塞性疾病 (veno-occlusive disease, VOD)

在 INO-VATE ALL 试验中, 使用 BESPONSA 的患者中有 14% (23/164 例) 出现了严重甚至致命性的肝脏 VOD 等肝毒性症状。在出现 VOD 的患者中, 最迟至用药后 56 d 依然有该病发生的情况。进行 HSCT 的患者使用 BESPONSA 出现 VOD 的风险较高。从 HSCT 到出现 VOD 的中位时间一般为 15 d (范围是 3~57 d)。在 79 名进行 HSCT 前使用 BESPONSA 的患者里, 有 18 例 (23%) 出现了 VOD。而所有使用 BESPONSA 的 164 名患者中, 有 5 名 (3%) 在治疗期间或无 HSCT 介入的后期出现了 VOD 现象。多因素分析显示, 同时使用 2 种烷化剂 (例如白消胺与另一种烷化剂的复方) 以及在 HSCT 手术前总胆红素水平大于或等于正常值上限与使用 BESPONSA 治疗的患者出现 VOD 呈显著相关性。另外, 发生 VOD 的其他危险因素还包括肝脏病史、HSCT 手术史、年龄增加和较多的 BESPONSA 治疗周期。有 VOD 病史或严重肝脏疾病 (例如肝硬化、结节性再生增生、活动性肝炎)

的患者在使用 BESPONSA 治疗后,肝脏疾病恶化(包括发展为 VOD)的风险会明显增加。

因此在治疗期间密切监测 VOD 的迹象和症状是十分重要的,包括总胆红素水平的升高、肝肿大(伴疼痛)、体重迅速增加、腹水等。由于存在 VOD 风险,进行 HSCT 的患者,推荐使用 BESPONSA 治疗两个疗程,对未达到 CR/CRi 和 MRD 阴性的患者可以酌情继续追加 1 个疗程。另外,进行 HSCT 的患者,在术后第 1 个月要密切监测肝脏各项指标,然后依据标准医学操作逐渐递减监测频率。

## 6.2 移植后非复发性死亡风险上升

在 INO-VATE ALL 试验中,对 48% (79/164 例)使用 BESPONSA 的患者和 22% (35/162 例)使用传统化疗药的患者实施 HSCT 手术。观察到 BESPONSA 组移植后患者非复发性死亡率为 39% (31/79 例),明显高于传统化疗组,23% (8/35 例)。

在使用 BESPONSA 的患者中发生移植后非复发性死亡的原因主要是 VOD 和感染。术后发生的 VOD 有 28% (5/18 例)是致命的。在使用 BESPONSA 治疗时出现 VOD 的患者中,6 名患者死于多器官衰竭或感染。

## 6.3 骨髓抑制

在 INO-VATE ALL 试验中可以观察到使用 BESPONSA 的患者存在骨髓抑制现象。其中,血小板减少症和嗜中性粒细胞减少症分别在 51% (83/164 例)和 49% (81/164 例)的患者中出现。有 14% (23/164 例)和 28% (33/164 例)的患者出现 3 级血小板减少症和嗜中性粒细胞减少症。28% (46/164 例)和 26% (45/164 例)的患者出现 4 级血小板减少症和嗜中性粒细胞减少症。威胁生命的发热性嗜中性粒细胞减少症占 26% (43/164 例)。在治疗末期存在 CR 或 CRi 的患者中,血小板计数恢复至  $>50\,000\cdot\text{mm}^{-3}$  的时间超过最后一次给药后 45 d 的患者, BESPONSA 组占 9% (15/164 例),传统化疗组占 2% (3/162 例)。

在使用 BESPONSA 的患者中也会发现与骨髓抑制共同出现的并发症,包括感染和出血。有 48% (79/164 例)的患者出现细菌,病毒和真菌感染(包括严重性或致命性感染)。5% (8/164 例)的患者出现包括肺炎、中性粒细胞减少性败血症、败血症、败血性休克和假性败血症在内的致命性感染。有

33% (54/164 例)的患者出现出血情况。其中 8 名属于 3 级或 4 级出血。1 名患者属于 5 级致命性腹内出血。最常见的出血情况是鼻孔流血,有 24 名患者出现了该症状。

为预防该不良反应,在每次静脉注射 BESPONSA 之前需要监测完整的血细胞计数,并监测 BESPONSA 治疗期间感染、出血或骨髓抑制等体征和症状。在 BESPONSA 治疗期间和治疗后,酌情施用预防性抗感染药物并进行观察。治疗严重感染、出血或骨髓抑制现象,包括严重的中性粒细胞减少或血小板减少症可能需要中断给药、减少剂量或永久停止使用 BESPONSA。

## 6.4 输液相关反应

在接受 BESPONSA 治疗的 164 例患者中有 4 名患者出现 2 级输液相关反应。输液相关反应通常发生在 BESPONSA 输液结束后的第 1 个疗程。应在给药前预先给予皮质类固醇,解热药和抗组胺药。输液结束后至少 1 h 内监测患者是否存在发烧,发冷,皮疹或呼吸问题等症状。如果发生输液相关反应,应中断输液并采取适当的医疗措施。根据输液相关反应的严重程度,考虑停止输液或给予类固醇和抗组胺药。对于严重或危及生命的输液反应,应永久停止 BESPONSA 的使用。

## 6.5 延长 QT 间期

BESPONSA 与可延长 QT 间期以及可诱导尖端扭转型室性心动过速的药物联用时可能存在 QT/QTc 间期延长的风险。因此,有 QT 延长病史或有 QT 延长倾向的患者在使用 BESPONSA 时应尽量停止“停止使用延长 QT 间期的药物”或使用不会延长 QT 间期的替代药物。若不可避免则在服用延长 QT 间期的药物以及电解质紊乱的患者治疗开始前需获取心电图和检查电解质,并定期监测治疗期间的各项临床指标。

## 6.6 胎毒性

孕妇在使用 BESPONSA 时可能引起对胚胎和胎儿的伤害。在动物研究试验中,根据 AUC 下的面积, BESPONSA 引起胚胎毒性的起始剂量为推荐剂量的 0.4 倍。在使用 BESPONSA 治疗期间和最终剂量过后至少 8 个月内,建议女性使用有效的避孕方法。建议有伴侣的男性,在使用 BESPONSA 治疗期间且在最后剂量后的至少 5 个月内使用有效的避孕措施。

## 7 国内研究现状

目前国内治疗 ALL 的方法仍然是以化疗药物为主, 同时也可应用单抗类药物和选择性酪氨酸激酶抑制剂以及进行 HSCT。但是治疗该病的 ADC 药物在我国尚未被开发。虽然 BESPONSA 的临床治疗效果令人振奋, 但该药要进入中国市场还需时日。原研公司尚未在中国提交新药注册申请, 同时该药在我国有知识产权保护 (CN100482277C, 申请日 2003 年 5 月 2 日), 意味着仿制品种要到 2026 年后才能上市。

## 8 结语

ADC 是一类新颖治疗药物, 正日益受到全球制药公司的关注。它是通过接头将单克隆抗体和小分子药物 (细胞毒素) 巧妙地组装在一起, 使其兼具抗体和小分子药物的优点, 利用抗体的靶向性使效应分子在肿瘤组织定点释放, 在利用效应分子杀死肿瘤细胞的同时降低其毒副作用, 疗效远高于同靶标的普通单克隆抗体, 代表着单克隆抗体和小分子药物的研究前沿和发展方向。近几年, 全球已掀起 ADC 研发热潮。ADC 类药物被认为能够更加高效的治疗疾病, 在未来将成为治疗疾病的重要手段。

目前, 除 FDA 批准的用于治疗 ALL 的 BESPONSA 外, 全球仅有两个 ADC 新药上市, 分别是美国西雅图遗传公司生产的用于治疗 CD30 抗原的两种淋巴瘤的 ADCETRIS (brentuximab vedotin) 和美国基因泰克公司生产的用于治疗 HER2 高表达转移性乳腺癌的 KADCYLA (ado-trastuzuma emtansine) [12-13]。预计销售额超过 6 亿美元。今后 10 年中可能新上市 7 到 10 种 ADC 药物, 市场规模有望达到 100 亿美元。目前已有近 30 种 ADC 药物进入恶性血液肿瘤和实体瘤的临床实验。

相对于国外, 我国的 ADC 药物研发相对滞后, 但由于 ADC 药物在治疗上显示出的巨大优势以及近来国家政策的引导, 我国 ADC 药物研发也取得了很大的进展。如由烟台荣昌制药股份有限公司和烟台荣昌生物工程有限公司自主开发的用于治疗 HER2 过度表达的胃癌、卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等多种癌症的生物类新药“注射用重组人源化抗 HER2 单抗 -MMAE 偶联剂” (RC48) 已进入快速审批通道, 正处于 I 期临床研究。此外, 我国很多 ADC 药物也正在临床前及临床研究,

相信在不久的将来, 我国 ADC 药物会陆续问世, 为患有恶性肿瘤的患者带来新希望。

## 【参考文献】

- [1] 呼艳璞, 葛繁梅. 成人急性淋巴细胞白血病的治疗进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(6): 591-594.
- [2] Pfizer. Bepsonsa approved in the EU for adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [EB/OL]. (2017-07-30)[2017-10-02]. <http://www.pfizer.com/>.
- [3] Yvette N L. Inotuzumab ozogamicin: first global approval[J]. Drugs, 2017, 77(14):1603-1610.
- [4] Pfizer. Pfizer announces acceptance of regulatory submission for inotuzumab ozogamicin by the U.S. Food and Drug Administration[EB/OL]. (2017-02-21)[2017-10-02]. <http://www.pfizer.com/>.
- [5] Kantarjian H M, De Angelo D J, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8):740-753.
- [6] FDA. BESPONSA 说明书 [EB/OL]. (2017-07-21)[2017-10-02]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761040s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s0001bl.pdf).
- [7] Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol[J]. 2017, 98(5):425-434.
- [8] Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia[J]. Ther Adv Hematol, 2015, 6(5):253-261.
- [9] DiJoseph J F, Dougher M M, Evans D Y, et al. Preclinical antitumor activity of antibody-targeted chemotherapy with CMC-544(inotuzumab ozogamicin), a CD22-specific immunoconjugate of calicheamicin, compared with non-targeted combination chemotherapy with CVP or CHOP[J]. Cancer Chemother Pharmacol [J], 2011, 67(4):741-749.
- [10] Di Joseph J F, Armellino D C, Boghaert E R, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544:a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies[J]. Blood, 2004, 103(5):1807-1814.
- [11] Kebriaei P, De Angelo D J, Stelljes M, et al. Factors associated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) outcomes in patients (pts) with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) versus (v) conventional chemotherapy (C) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(Suppl.):S7007.
- [12] Jain N, Smith S W, Ghone S, et al. Current ADC Linker Chemistry[J]. Pharm Res, 2015, 32(11):3526-3540.
- [13] Seivers E L, Senter P D. Antibody-drug conjugates in cancer therapy[J]. Annu Rev Med, 2013, 64(3):15-29.