

治疗急性髓细胞白血病的抗体偶联药物——MYLOTARG

栾思睿^{1,2}, 李家国^{1,2}, 谢菲^{2*}

(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 中国人民解放军军事医学研究院, 北京 100850)

【摘要】 MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin) 是辉瑞公司开发的一种靶向 CD₃₃ 抗原的抗体偶联药物。该药于 2017 年 9 月 1 日被 FDA 批准重新上市, 用于治疗 CD₃₃ 阳性的急性髓细胞白血病。在对新诊断为 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病患者进行的联合用药 III 期临床试验中, MYLOTARG 组平均无事件生存期为 17.3 个月, 对照组为 9.5 个月, 无事件生存期显著延长。MYLOTARG 可作为治疗 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病的新选择。本文对 MYLOTARG 的基本信息, 理化性质, 药动学, 临床试验等信息作一概述。

【关键词】 吉妥珠单抗; 抗体偶联药物; 急性髓细胞白血病; 卡奇霉素

【中图分类号】 R979.19

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0022-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.006

A new ADC for the treatment of acute myeloid leukemia——MYLOTARG

LUAN Si-rui^{1,2}, LI Jia-guo^{1,2}, XIE Fei^{2*}

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

【Abstract】 MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin) is an antibody-drug conjugate produced by Pfizer that targets the CD₃₃ antigen. The drug was reapproved by the FDA on September 1, 2017 for the treatment of CD₃₃ positive acute myeloid leukemia. The Phase III clinical trial of combination therapy in newly diagnosed patients with CD₃₃-positive acute myeloid leukemia showed a significantly longer event-free survival as 17.3 months in the MYLOTARG group and 9.5 months in the control group. Therefore, MYLOTARG is a new treatment for CD₃₃ positive acute myeloid leukemia. This article summarizes the basic information, physicochemical properties, pharmacokinetics and clinical trials of MYLOTARG.

【Key words】 gemtuzumab; antibody-drug conjugate; acute myeloid leukemia; calicheamicin

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是成年人最常见的急性白血病类型, 70% 的成年白血病患者受到该疾病的折磨。近年来, 随着化学疗法和维持治疗的发展进步, AML 在完全缓解率 (complete remission, CR) 及无病长期生存率 (disease free survival, DFS) 这两个公认的癌症治疗指标上都有显著的提高。但是, 仍有 20%~40% 的患者不能达到完全缓解, 5 年总生存率依旧徘徊在 40%~50% 的较低水平^[1]。因此, 提高初次治疗

达到完全缓解患者的比例并防止缓解后病情再度恶化, 是目前 AML 治疗领域需要攻克的难关之一。随着对该病分子生物学研究和发病机制探索的深入, 越来越多的药物靶标以及与疾病相关的特征物质被发现, 使得靶向治疗成为可能。

MYLOTARG (通用名: gemtuzumab ozogamicin) 是辉瑞公司基于 AML 细胞表面高表达的 CD₃₃ 抗原为靶标的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC)。MYLOTARG 曾在 2000 年作为单独

[收稿日期] 2018-01-21

[作者简介] 栾思睿, 男, 硕士; 研究方向: 创新药物设计及合成研究; E-mail: luanthree@foxmail.com

[通讯作者] *谢菲, 女, 工程师; 研究方向: 新药质量研究; E-mail: xiefei0058@aliyun.com

使用的药物得到美国 FDA 的加速批准, 也是首款获得批准上市的抗体偶联药物。然而, 后续的临床试验未能继续彰显这款新药的疗效, 同时在安全性方面也引起了一些担忧, 因此辉瑞公司主动将其撤市。在调整了剂量并开展了大量相关临床试验后, 这款创新药物的收益-风险比最终获得 FDA 认可, 并于 2017 年重新上市^[2]。笔者将对 MYLOTARG 的基本信息, 理化性质, 药动学, 临床试验及不良反应等信息作一概述。

1 基本信息

MYLOTARG (中文名: 麦罗塔) 的有效成分为吉妥珠单抗奥佐咪星 (gemtuzumab ozogamicin)。该产品是一种抗体偶联药物, 由抗 Anti-CD₃₃ 单抗 [hP67.6 (gemtuzumab)] 和细胞毒素 N-乙酰基- γ -卡奇霉素通过一个连接体以共价方式相连而得^[3]。每个单克隆抗体上携带卡奇霉素衍生物分子的数量不同, 该数量主要在 0~6 之间, 平均每分子吉妥珠单抗偶联 2~3 分子的卡奇霉素衍生物。其结构如下图 1 所示。

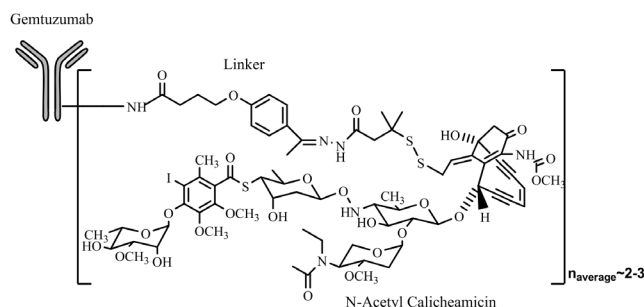


图 1 MYLOTARG 的化学结构

MYLOTARG 注射剂为白色或灰白色, 呈冻干块状或粉末状, 无菌无防腐剂。每小瓶的单剂量为 gemtuzumab ozogamicin 4.5 mg。辅料包括右旋糖酐 40 (40.1 mg)、氯化钠 (26.1 mg)、无水磷酸氢钠 (2.7 mg)、磷酸钠一水合物 (0.45 mg) 和蔗糖 (69.8 mg)。开封后使用 5 mL 无菌注射用水稀释, 配置成浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的吉妥珠单抗奥佐咪星 4.5 mL (4.5 mg)。

在输注 MYLOTARG 前 1 h 需口服或静脉注射对乙酰氨基酚 650 mg 和苯海拉明 50 mg, 并且在输注 MYLOTARG 之前 30 min 内给予 1 mg·kg⁻¹ 甲基强的松龙或等效剂量的其他皮质类固醇。

对于儿童患者, 也需要预先给药对乙酰氨基酚 15 mg·kg⁻¹、苯海拉明 1 mg·kg⁻¹ 和甲基强的松龙 1 mg·kg⁻¹, 但总给药量最多不超过上述成年人药量。在最初的预先给药后, 每 4 h 可以施用额外剂量的对乙酰氨基酚和苯海拉明。可以重复使用相同剂量的甲基泼尼松龙抵消输液过程中产生的发热、寒战、低血压或呼吸困难等现象。对于白细胞增多症患者 (白细胞计数 $\geq 30 \text{ Gi} \cdot \text{L}^{-1}$), 建议在给予 MYLOTARG 之前进行肿瘤细胞减灭术。对新诊断的 CD₃₃ 阳性 AML 患者使用联合用药方案 (与柔红霉素, 阿糖胞苷共施用) 治疗时, MYLOTARG 的推荐剂量为第 1、4 和 7 天为 3 mg·m⁻² (总量最多不超过 4.5 mg)。对于需要第 2 个诱导周期的患者, 不要在第 2 个诱导周期中给予 MYLOTARG。巩固周期中 MYLOTARG 的推荐剂量为第 1 天 3 mg·m⁻² (总量最多不超过 4.5 mg)。对新诊断的 CD₃₃ 阳性 AML 患者使用的单药治疗过程包括 1 个周期的诱导和多达 8 个周期的持续治疗。诱导周期中 MYLOTARG 的推荐剂量为第 1 天给药 6 mg·m⁻², 第 8 天给药 3 mg·m⁻²。在持续治疗周期中, MYLOTARG 的推荐剂量是在每 4 周的第 1 天给药 2 mg·m⁻²。治疗复发或难治性 CD₃₃ 阳性 AML 的推荐剂量为第 1、4 和 7 天分别给药 3 mg·m⁻² (最多不超过 4.5 mg)。

2 作用机制

CD₃₃ 是一种表达在髓系细胞表面的抗原, 其在多达 90% 的 AML 患者中均存在表达, 而在造血干细胞及成熟的粒细胞表面没有表达。Jilani 等^[4]用流式细胞法研究的结果表明, AML 患者平均每个骨髓白血病细胞表面有 10 380 个 CD₃₃ 分子, 每个外周血白血病细胞表面平均有 9 175 个 CD₃₃ 分子。因此 CD₃₃ 可作为治疗急性髓细胞白血病治疗的理想靶点。MYLOTARG 药物中的单抗能够识别髓系白血病细胞表面高表达的 CD₃₃ 抗原并与其靶向结合, 随后 ADC-CD₃₃ 抗原复合物内化进入细胞转运到溶酶体中, MYLOTARG 的连接体在溶酶体的酸性环境下水解, 胞内释放出细胞毒素药物 N-乙酰基- γ -卡奇霉素二甲基酰胺。该细胞毒素可以结合于 DNA 双螺旋结构的小沟处, 通过从脱氧核糖核酸骨架中吸收氢原子, 引发一系列氧化还原反应, 诱导 DNA 双螺旋结构裂解, 并导致细胞周期停滞及细胞凋亡。

3 药代动力学

3.1 吸收

白血病母细胞表面的 CD₃₃ 抗原结合位点高比例与抗体结合时,才能使卡奇霉素在白血病母细胞内的分布量达到最大值。在 MYLOTARG 给药剂量水平为 2 mg·m⁻² 及以上时能够观察到外周 CD₃₃ 抗原达到最大结合饱和度。对患者注射 MYLOTARG 9 mg·m⁻² (给药 2 次,间隔 14 d) 进行治疗,在第 1 次给药后可观察到患者的最大平均血药浓度 (C_{\max}) 可达 3.0 mg·mL⁻¹,第 2 次给药后 C_{\max} 增加至 3.6 mg·mL⁻¹。

3.2 分布

在体外实验中, N-乙酰- γ -卡奇霉素二甲基酰肼的人血浆蛋白相结合率约为 97%。群体药动学分析显示,患者体内 hP67.6 抗体的总分布体积约为 21.4 L。

3.3 代谢

体外研究表明, N-乙酰基- γ -卡奇霉素二甲基酰肼主要通过非酶还原其二硫键进行代谢。

3.4 清除

hP67.6 在第 1 次给药后的血浆清除率是 0.35 L·h⁻¹,第 2 次给药后为 0.15 L·h⁻¹,大约减少 60%。第 1 次给药后的血浆终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 62 h,第 2 次给药后的 $t_{1/2}$ 为 90 h。另外,年龄,种族,性别等参数以及轻微或中等程度的肾脏损伤,轻微的肝脏损伤对 MYLOTARG 的药代动力学性质无显著影响。但患有严重肾脏损伤及中度至重度肝脏损伤的患者对 MYLOTARG 的药代动力学性质的影响是未知的。

4 临床研究

4.1 新诊断的 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病

4.1.1 ALFA-0701 临床试验 MYLOTARG 在一项代号为 ALFA-0701 (NCT00927498) 的 III 期临床试验中,对 271 例新诊断出的 50~70 岁原发性 AML 患者进行多中心、随机、开放性临床研究以评估 MYLOTARG 与化疗药联合应用的有效性。患者被随机分为两组 (1:1) 进行诱导治疗,两组均给予的治疗药物包括柔红霉素 (第 1~3 天给药 60 mg·m⁻²) 和阿糖胞苷 (第 1~7 天给药 200 mg·m⁻²) (即 DA 疗法),区别在于第 1 组 ($n=135$) 在第 1、4、7 天给予 3 mg·m⁻² 的 MYLOTARG (剂量最多不超过一

瓶),而另一组 ($n=136$) 则不给予 MYLOTARG 的治疗。若第 1 次诱导治疗后没有获得疗效的患者可以单独接受柔红霉素和阿糖胞苷的第 2 次诱导治疗。获得疗效的患者需要接受两个疗程的巩固治疗,巩固治疗的方法为在第 1 个疗程的第 1 天以及第 2 个疗程的第 1 天和第 2 天给予病人 60 mg·m⁻² 的柔红霉素,在两个疗程的第 1~4 天,每 12 h 给予 1 g·m⁻² 的阿糖胞苷,同时根据其最初的分组,对第 1 组患者在第 1 天给予 3 mg·m⁻² 的 MYLOTARG (剂量最多不超过 1 瓶)。对于病情缓解的患者也可以进行异基因移植。但建议病人注射 MYLOTARG 最后一针的时间与进行异基因移植的时间间隔不少于两个月。

患者的中位年龄为 62 岁 (范围 50~70 岁),女性 137 例,男性 134 例,88% 的患者在基线时的东部肿瘤协作组的表现情况 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 为 0~1。除 MYLOTARG 组 (55%) 男性比例高于单独 DA 组 (44%) 外,两治疗组之间的基线特征平衡。总体而言,根据美国国家综合癌症网络 (NCCN),欧洲白血病网络 (ELN) 和细胞遗传学风险分类 3 种评价标准,分别有 59%、65%、70% 的患者的风险情况较好或中等,以及有 33%、27%、21% 的患者风险较高或情况较差。通过流式细胞法检测出 194/271 (72%) 例患者的 AML 细胞 CD₃₃ 表达情况与在当地实验室的结果一致。鲜有患者 (14%) 有较低的 CD₃₃ 表达 (少于 30% 的原始细胞),且不存在不表达 CD₃₃ 的患者。

药物疗效的评价方法主要基于无事件生存期 (event-free survival, EFS) 时间的长短。EFS 定义为从随机分组日期算起至诱导治疗失败、病情再度恶化或任何原因导致死亡的时间段。诱导失败是指在诱导中未能达到 CR,并且诱导失败的日期被定义为最后一个诱导疗程后的骨髓评估日期。在 MYLOTARG 组中,患者的中位 EFS 为 17.3 个月,而对照组仅为 9.5 个月;风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.56 (95% CI: 0.42~0.76);根据对数秩检验计算出的双侧 $P<0.001$ 。在对 EFS 的探索性分析中发现,MYLOTARG + DA 组的中位 EFS 为 13.6 个月,DA 组为 8.8 个月,HR 为 0.68 (95% CI: 0.51~0.91)。但是两个治疗组在总生存率方面差异无统计学意义。

4.1.2 AML-19 临床研究 评价 MYLOTARG 单独给药治疗 AML 效果的Ⅲ期临床研究代号为 AML-19 (NCT00091234)。该研究是一项多中心, 随机化的开放性临床研究。目的是在新诊断出的 AML 患者中比较单一 MYLOTARG 药物治疗与最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 的效果。其中, 新诊断出的 AML 患者必须满足以下条件: 年龄 >75 岁或 61~75 岁之间且在世界卫生组织表现情况 (World Health Organization performance status, WHO PS) 体系中 >2 或不愿意接受密集剂量化疗的患者。将患者按 1:1 随机分组, 并根据下列参数组内分层: 年龄 (61~75 岁, 76~80 岁, 81 岁及以上)、CD₃₃ 阳性的骨髓原始细胞 (<20%, 20%~80%, >80%, 未知)、初始白细胞计数 (<30 × 10⁹·L⁻¹, ≥30 × 10⁹·L⁻¹)、WHO PS (0~1, 2, 3~4) 和机构的差别。

其中 MYLOTARG 组在诱导治疗期间, 第 1 天给予患者 MYLOTARG 6 mg·m⁻², 第 8 天给予 MYLOTARG 3 mg·m⁻²。在 MYLOTARG 诱导后没有证据显示疾病进展或显著毒性的患者可作为门诊患者接受持续治疗, 治疗共 8 个疗程, 在每 4 周的第 1 天给药 MYLOTARG 2 mg·m⁻²。如果患者没有经历显著的毒性, 复发或疾病进展, 则继续治疗。BSC 包括标准的维持性护理措施和羟基脲或其他用于缓解病情的抗代谢药物。

共有 118 名患者随机接受 MYLOTARG 治疗, 119 名患者接受了 BSC 治疗。总的来说, 患者的中位年龄为 77 岁 (范围 62~88 岁), 大部分患者 (65%) 的 WHO PS 等级为 0~1。两个治疗组之间的基线特征是平衡的, 仅在性别组成和细胞遗传学特征有部分差异。与 BSC 组相比, MYLOTARG 组女性比例更高 (52% vs 39%), 有低危或中危细胞遗传学风险的患者比例更高 (50% vs 38%)。具有重危细胞遗传学风险的患者比例相似 (28% vs 27%)。MYLOTARG 组中有更少的患者缺少细胞遗传学数据 (22% vs 35%)。使用流式细胞法对 235/237 (99%) 例患者集中测定 AML 细胞上的 CD₃₃ 表达情况, 有 10% 患者的 CD₃₃ 表达量低于 20%。

MYLOTARG 的疗效评价方式建立在总生存率 (overall survival, OS) 改善的基础上。其中 MYLOTARG 组中位 OS 为 4.9 个月, 对照组为 3.6

个月。OS 的 HR 为 0.69 (95% CI: 0.53~0.90), 根据对数秩检测出的双侧 P 值为 0.005。

4.2 复发或难治性 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病

4.2.1 MyloFrance-1 临床研究 名为 MyloFrance-1 的Ⅱ期临床研究是用以评价 MYLOTARG 作为单一药物治疗成人患者第一次复发的 CD₃₃ 阳性 AML 的效果。是单一组, 开放性的临床研究。继发性白血病患者或进行过自体或同种异体干细胞移植的患者不在该研究内。治疗方法是分别在第 1、4、7 天给予患者单一疗程的 MYLOTARG 3 mg·m⁻²。巩固治疗为每 3 d 静脉注射 12 h 阿糖胞苷。55 岁以下患者的阿糖胞苷剂量为 3 g·m⁻², 55 岁以上患者和 (或) 肌酐清除率 <50 mL·min 的患者剂量为 1 g·m⁻²。用 MYLOTARG 治疗后允许进行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 但是时间建议在给药 MYLOTARG 至少 90 d 以后。

在 57 名接受 MYLOTARG 治疗的患者中。患者的中位年龄为 64 岁 (范围 22~80 岁)。首次缓解的中位时间为 10 个月。有 44 名 (78%) 患者存在中危的细胞遗传学风险, 12 名 (22%) 存在低危的细胞遗传学风险。

该研究中评价 MYLOTARG 疗效的主要指标是完全缓解率和缓解时间。其中有 15 名 (26%; 95% CI: 16%~40%) 患者在经过 1 个疗程的 MYLOTARG 治疗后达到 CR。从 CR 首次记录到复发或死亡日期的中位无复发生存期为 11.6 个月。

5 不良反应

5.1 肝毒性 (包括静脉阻塞性肝病)

部分使用 MYLOTARG 作为单一药物或联合化疗方案的患者出现了肝中毒, 包括危及生命甚至致命的 VOD 事件。不同试验分析表明, 单独给予高剂量 MYLOTARG 治疗的成年患者、治疗前有中度或重度肝损伤的患者、接受 HSCT 后使用 MYLOTARG 治疗的患者以及接受 MYLOTARG 治疗后进行 HSCT 的患者发生静脉阻塞性肝病 (veno-occlusive liver disease, VOD) 的风险更高。由于存在 VOD 的风险, 在每次注射 MYLOTARG 之前需评估患者谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT), 谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST), 总胆红素和碱性磷酸酶情况。MYLOTARG 治疗后, 需监测患者是否存在发生 VOD 的体征和

症状。对于发生肝功能异常的患者,建议频繁地监测肝功能。对于进行 HSCT 的患者,需要在术后经常对肝功能进行检查。若患者出现肝中毒的症状应中断 MYLOTARG 的使用。

5.2 输液相关反应(包括过敏反应)

在注射 MYLOTARG 过程中及注射后 24h 内可能发生致命的输液相关反应。输液相关反应的症状包括发热,寒战,低血压,心动过速,缺氧和呼吸衰竭。在 MYLOTARG 输液之前需要进行预先给药,在输液期间应频繁监测患者生命体征。对于出现输液相关反应的患者,尤其是呼吸困难,支气管痉挛或低血压等症状时应立即中断输液。在输液结束后仍需对患者进行监测至少 1h,直到无症状出现或症状完全消失。对于治疗出现过敏反应症状的患者,如出现严重的呼吸系统症状或临床上显著的低血压应停止使用 MYLOTARG。

5.3 出血

MYLOTARG 具有骨髓抑制作用,长时间的血小板减少可导致威胁生命的出血反应。为预防该不良反应,在每次给药 MYLOTARG 之前需对患者进行血细胞计数,并且在使用 MYLOTARG 治疗后对血细胞计数进行频繁地监测,直到血细胞减少症康复。在使用 MYLOTARG 治疗期间监测患者是否存在出血迹象和症状。一旦出现严重出血反应,脑出血或持续性血小板减少症状应立即中断给药或永久停用 MYLOTARG,并根据临床标准提供支持性护理或治疗。

5.4 QT 间期延长

在使用其他含有卡奇霉素的药物进行治疗的患者中观察到 QT 间期延长的不良反应。对有 QTc 延长史或易患病倾向的患者,及正在服用已知可延长 QT 间期药物的患者和患有电解质紊乱的患者给予 MYLOTARG 治疗时,应在开始治疗前获得心电图和电解质信息,同时也在治疗期间也需要时刻监测患者心电图和电解质信息等各项临床指标。

5.5 用于具有重危细胞遗传学风险的 AML 患者

在 ALFA-0701 试验的亚组分析中,在标准联合化疗中添加 MYLOTARG 并不能改善亚组中具有重危细胞遗传学风险患者的无事件生存率($HR=1.11$, 95% CI : 0.63~1.95)。对于使用 MYLOTARG 联合柔红霉素和阿糖胞苷(DA)治疗新诊断的原发性 AML 的患者,当有可用的细胞遗传

学检测结果时,需要对继续用 MYLOTARG 治疗的潜在益处与个体患者可能出现的风险之间进行权衡。

5.6 胚胎和胎儿毒性

基于作用机制和动物研究结果表明,MYLOTARG 可能会对孕妇造成胚胎-胎儿损害。建议具有生殖能力的女性在 MYLOTARG 治疗期间及 MYLOTARG 最终给药后至少 6 个月内使用有效的避孕方法。建议使用 MYLOTARG 的男性患者在治疗期间及最后一次使用 MYLOTARG 后至少 3 个月内与具有生殖能力的女性伴侣接触时同样应使用有效的避孕方法。

6 国内研究进展

国内针对 AML 患者的治疗方案主要是化疗,支持疗法及造血干细胞移植等传统手段^[5]。而 MYLOTARG 在美国的重新上市是 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病患者福音。该药物目前还未在我国上市,我国也尚未有治疗该病的自研 ADC 药物问世。苏州普罗达生物科技有限公司曾于 2016 年提交一种小分子 CD₃₃ 抗体多肽与长春新碱偶联物的相关专利,构建原理与适应证与 MYLOTARG 相似,有望在未来成为自主研发的治疗 AML 的抗体偶联药物。

7 结语

MYLOTARG 作为第一个被 FDA 批准上市的 ADC 药物,具有开创性意义。验证了大分子与小分子以共价偶联方式成药的可行性,提振了相关领域科研工作者的信心。虽然由于种种原因被辉瑞公司主动撤市,但是为后续的 ADC 开拓了广大的市场。该药在经过大量的临床试验,工艺改进,用法调整后再度上市,依旧存在着不良反应,在使用过程中需要与辅助药物配合施用并对患者肝脏等器官的指标,发热,呼吸等体征频繁监测,以确保一旦出现严重不良反应可及时停药。在对新诊断为 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病患者进行的联合用药 III 期临床试验中,MYLOTARG 组平均无事件生存期显著延长,证明 MYLOTARG 可作为治疗 CD₃₃ 阳性急性髓细胞白血病的新选择。

ADC 提供了一种不同于传统化疗药物的全新肿瘤疗法,虽然其毒素部分依旧可视为传统的抗癌

药物,但是由于抗体的存在使其具备了高度的靶向性,能够在肿瘤组织富集,使局部药物浓度升高至起效浓度的同时,避免了抗癌药物对健康细胞的杀伤作用,与单独应用抗体或单独应用小分子抗癌药物相比有着明显的优势。目前,全球获批上市的ADC药物共有4个,除本文介绍的MYLOTARG外,还包括美国Seattle Genetics公司生产的用于治疗CD₃₀抗原的两种淋巴瘤的ADCE-TRIS(brentuximab vedotin)、美国Gene Tech公司生产的用于治疗HER2高表达转移性乳腺癌的KADCYLA(ado-trastuzuma emtansine)、以及美国辉瑞公司生产的用于治疗急性淋巴细胞白血病的BESPO NSA(inotuzumab ozogamicin)^[6-8]。世界各地的制药企业及科研机构对ADC药物的研发方兴未艾。ADC药物的市场规模在未来十年有望达到百亿美元级别。在国家政策的鼓励和巨大市场的吸引下,相信我国自主研发的ADC药物也会在不久的将来问世。

【参考文献】

- [1] Shipley J L, Butera J N. Acute myelogenous leukemia[J]. Experimental Hematology, 2009, 37(6):649-658.
- [2] FDA. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia[EB/OL]. (2017-09-01)[2018-01-21]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm574507.htm>.
- [3] FDA. MYLOTARG 说明书[EB/OL]. (2017-09-01)[2018-01-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf.
- [4] Iman J, Elihu E, Yang Huh, et al. Differences in CD33 intensity between various myeloid neoplasms[J]. Hematopathology, 2002, 118(4):560-566.
- [5] 施亚斌, 何景生, 宋绪梅. 急性髓细胞白血病治疗进展[J]. 现代诊断与治疗, 2008, 19(6):344-347.
- [6] Jain N, Smith S W, Ghone S, et al. Current ADC Linker Chemistry[J]. Pharm Res, 2015, 32(11):3526-3540.
- [7] Seivers E L, Senter P D. Antibody-drug conjugates in cancer therapy[J]. Annu Rev Med, 2013, 64(3):15-29.
- [8] FDA BESPO NSA 说明书[EB/OL]. (2017-07-21)[2018-01-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf.