

## 靶向T细胞免疫球蛋白黏蛋白3的免疫检查点抑制剂——Sabatolimab

杨扬<sup>1</sup>, 谢菲<sup>2\*</sup>, 周辛波<sup>2</sup>

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所 国家应急防控药物工程技术研究中心, 北京 100850

**【摘要】** T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3(TIM-3)是新兴免疫检查点中的一种重要抑制性受体。Sabatolimab(研发代号:MBG453)是诺华制药公司开发的一款新型抗TIM-3单克隆抗体,其能够靶向抑制白血病干细胞的更新并激活免疫细胞,最终实现对恶性血液病的免疫治疗。此外,Sabatolimab与程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂联用有望进一步激活肿瘤免疫疗效并改善耐药性。目前该药已进入Ⅲ期临床研究阶段,Sabatolimab单药和联合治疗恶性血液病均表现出良好的疗效与安全性。本文就Sabatolimab的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等作简要概述。

**【关键词】** Sabatolimab; T细胞免疫球蛋白黏蛋白3; 免疫检查点抑制剂; 恶性血液病; 肿瘤免疫疗法

**【中图分类号】** R979.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)07-0013-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.003

## An immune checkpoint inhibitor targeting T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3—Sabatolimab

YANG Yang<sup>1</sup>, XIE Fei<sup>2\*</sup>, ZHOU Xin-bo<sup>2</sup>

1. Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China; 2. Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Beijing 100850, China

**【Abstract】** T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3 (TIM-3) is an important inhibitory receptor in emerging immune checkpoint molecules. Sabatolimab (MBG453) is a novel anti-TIM-3 monoclonal antibody developed by Novartis Pharmaceutical Company. It can target the renewal of leukemia stem cells, activate immune cells, eventually achieve immunotherapy for malignant hematological diseases. In addition, the combination of Sabatolimab with programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitors is expected to further activate tumor immune efficacy and improve drug resistance. Sabatolimab has entered phase III clinical study, and both monotherapy and combination therapy of Sabatolimab have shown good efficacy and safety in the treatment of hematologic malignancies. This review briefly summarizes the basic information, action mechanism, pre-clinical studies and clinical studies of Sabatolimab.

**【Key words】** Sabatolimab; T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3; immune checkpoint inhibitors; malignant hematological disease; tumor immunotherapy

肿瘤免疫治疗是一种针对肿瘤免疫逃逸机制发展起来的治疗方法,主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、过继细胞疗法和癌症疫苗等<sup>[1-3]</sup>。ICIs是当前研究最为充分的肿瘤免疫疗法之一,通过阻断免疫抑制信号的传递,激活细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)与

其他多种免疫细胞,进而协调自身免疫系统的抗肿瘤作用<sup>[4-6]</sup>。自2011年首个ICIs药物Ipilimumab获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市以来,已有11种ICIs获批用于治疗恶性肿瘤<sup>[7-9]</sup>。然而,已有的ICIs主要针对CTL相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,

\*通信作者:谢菲,硕士,高级实验师,研究方向:药物设计与分析。E-mail: xiefei0058@163.com

CTLA-4)和程序性死亡受体1((programmed cell death protein-1,PD-1)2种免疫检查点,临床应用中只有部分患者从中受益,同时已有耐药性的发生<sup>[10-12]</sup>。针对肿瘤免疫治疗的广阔应用前景以及未满足的市场需求,研究人员相继针对淋巴细胞激活基因3(lymphocyte-activation gene-3,LAG-3)、分化抗原47(cluster of differentiation 47, CD47)和T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3,TIM-3)等免疫检查点积极研发相应的ICIs药物。

TIM-3 又称 Havcr2,是TIM基因家族的一员,在固有免疫和适应性免疫中均具有调节作用<sup>[13-14]</sup>,是一种重要的免疫检查点<sup>[15-16]</sup>。TIM-3在白血病干细胞(leukemia stem cells,LSCs)和母细胞上高表达,在正常造血干细胞上不表达,这使其成为治疗急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML)和骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)等恶性血液病的理想靶点<sup>[17-18]</sup>。Sabatolimab(研发代号:MBG453)是诺华制药公司开发的一款阻断TIM-3的抗体药物,主要适应证为MDS和AML等恶性血液病<sup>[19]</sup>,是针对TIM-3免疫检查点进展最快的药物。Sabatolimab具有同时靶向LSCs和免疫细胞的双重机制,在恶性血液病治疗中具有独特优势。此外,由于ICIs的耐药性与代偿效应相关,Sabatolimab与其他免疫调节药物联用有望实现多免疫检查点的联合封锁,进一步优化肿瘤治疗方案并避免耐药性产生<sup>[12, 20]</sup>。在临床研究中,Sabatolimab单药或联合用药治疗均显示出良好的疗效及安全性。基于在MDS治疗中的临床数据及其独特优势,Sabatolimab已获FDA授予的快速通道资格及欧盟委员会授予的孤儿药物资格<sup>[19, 21]</sup>。本文就Sabatolimab的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等作简要概述。

## 1 基本信息

Sabatolimab是诺华制药公司开发的一款高亲和力的人源化IgG4型抗体药物,具有S228P铰链区突变<sup>[22]</sup>。Sabatolimab靶向TIM-3免疫检查点,CAS注册号为2252262-24-9。

## 2 作用机制

TIM-3属于免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily member, IgSF),是一种I型膜蛋白。TIM-3结构包括信号肽、胞外部分(膜远端N末端免疫球蛋白IgV结构域和膜近端黏蛋白样结构域)、跨膜结构域和具有酪氨酸残基的C端胞质尾结构<sup>[15-23]</sup>。TIM-3可结合半乳糖凝集素9(galectin 9, GAL-9)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PtdSer)、癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 1, CEACAM1)和高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)4种配体,这些配体能够与TIM-3细胞外IgV结构域的不同区域结合<sup>[24-27]</sup>。在恶性血液病中,TIM-3与配体结合后促进LSCs自我更新并引发疾病进展<sup>[15]</sup>,同时终止辅助T细胞的免疫反应并触发T细胞凋亡,抑制肿瘤免疫<sup>[24-26]</sup>。Sabatolimab通过阻断TIM-3与配体的结合发挥作用,蛋白晶体研究证实Sabatolimab能够阻断TIM-3与GAL-9及PtdSer的结合<sup>[22]</sup>。Sabatolimab与TIM-3的相互作用抑制LSCs自我更新的信号通路,同时促进表达FcγRs的髓系细胞/巨噬细胞产生抗体依赖性细胞吞噬效应(antibody dependent cell mediated phagocytosis, ADCP),并促进巨噬细胞M1分型<sup>[15]</sup>,从而阻止病情进展并获得持续疗效。Sabatolimab治疗AML和MDS的作用机制见图1<sup>[18]</sup>。

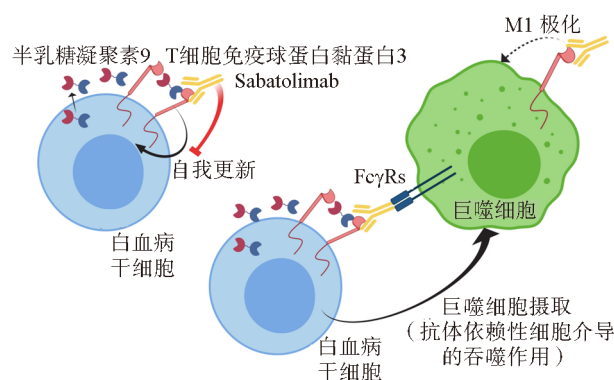


图1 Sabatolimab治疗急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的作用机制

### 3 临床前研究

临床前研究验证了Sabatolimab的免疫介导能力和恶性血液病治疗活性<sup>[22]</sup>。通过测定活化的人单核白血病细胞系THP-1细胞对TIM-3过表达Raji细胞的吞噬能力,评估Sabatolimab介导的ADCP能力。结果表明,Sabatolimab能够有效调节ADCP。此外,患者来源的AML异种移植研究在免疫缺陷小鼠上进行,以评估地西他滨与Sabatolimab联合应用的效果。结果显示,Sabatolimab未增强地西他滨的抗白血病活性。临床前研究结果初步证实了Sabatolimab的抗白血病作用和介导免疫调节的能力,支持后续临床研究的开展。

### 4 药物代谢动力学研究

治疗晚期实体肿瘤的I b/II期临床研究(NCT02608268)和治疗MDS或AML的I b期临床研究(NCT03066648),评估了Sabatolimab在患者体内的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)<sup>[28]</sup>。结果显示,Sabatolimab在252例实体瘤患者和155例MDS/AML患者中表现出相似的PK性质。在PK试验剂量水平下,Sabatolimab的半衰期约为16.7 d,多次给药后出现中度积累。低剂量给药( $\leq 80$  mg 2周1次, $\leq 240$  mg 4周1次)时,Sabatolimab呈现出非线性消除,表现为靶向介导的PK特性。高剂量给药( $\geq 240$  mg 2周1次或 $\geq 800$  mg 4周1次)时,Sabatolimab的剂量-暴露关系接近成比例。PK暴露-安全性分析显示( $n=102$ ),稳态下Sabatolimab的血药峰值浓度( $C_{\max}$ )和血药平均浓度( $C_{\text{avg}}$ )与药物治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)的发生率无相关性;暴露-疗效分析显示( $n=92$ ),稳态下给药间隔血药谷值浓度( $C_{\text{trough}}$ )或 $C_{\text{avg}}$ 与骨髓母细胞减少率或临床获益之间没有明确的关系;在测试剂量下,Sabatolimab给药剂量或稳态暴露量与安全性和有效性之间也没有明显关系。

## 5 临床研究

### 5.1 I期临床研究

一项开放性、多中心、剂量递增的I期临床试验

(NCT03066648)评估了Sabatolimab与地西他滨或阿扎胞苷联合用药的安全性和耐受性<sup>[29]</sup>。受试者为新诊断或复发/难治性AML、高危MDS或慢性单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)患者。Sabatolimab的剂量设置为:Sabatolimab单药组给药剂量240 mg或400 mg 2周1次;联用组给药剂量为Sabatolimab 800 mg 4周1次,联合地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>(静脉注射)或阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>(静脉注射/皮下注射,1~7 d),治疗周期为28 d。结果显示,新诊断AML患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为41.2%,高危MDS患者的ORR为62.9%,CMML患者的ORR为63.6%。在新诊断AML和高危MDS患者中3级以上TEAEs主要为血小板减少症、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、贫血和肺炎,每个剂量队列的发生率 $>10\%$ ,新诊断AML患者中由于不良事件(adverse events, AEs)停止治疗的比例为6.3%,Sabatolimab 240 mg 2周1次与地西他滨联用组出现了1例剂量限值毒性(dose limiting toxicity, DLT)反应,两组联合用药均未达到最大耐受剂量。在CMML患者中,Sabatolimab与地西他滨或阿扎胞苷联合用药的安全性与AML及高危MDS患者组基本一致。报告了7例治疗相关免疫介导AEs,未发生4级以上治疗相关免疫介导AEs。1例高危MDS患者死于感染性休克并发中性粒细胞减少性结肠炎,没有其他与治疗相关死亡报告<sup>[29]</sup>。

上述研究结果显示,Sabatolimab与地西他滨或阿扎胞苷联合治疗AML和高危MDS耐受性良好,并显示出持久活性。这些结果支持TIM-3作为一个有潜力的靶点,为Sabatolimab与地西他滨或阿扎胞苷联合治疗AML和MDS的进一步研究提供了基础<sup>[29-30]</sup>。

### 5.2 II期临床研究

一项开放、多中心的I b/II期临床试验(NCT02608268)旨在评估Sabatolimab单药或联合Spartalizumab治疗晚期实体瘤治疗的安全性和有效性,并推荐II期临床试验的参考用药剂量<sup>[31]</sup>。试验招募了219例受试者,其中133例接受Sabatolimab单药治疗,86例接受Sabatolimab与Spartalizumab联合治疗<sup>[31]</sup>。Sabatolimab单药给药剂量20~1200 mg,静脉注射2周1次或4周1次;联合用药中Spartalizumab给药剂量为80~400 mg,静脉注射2周1次或4周1次。试验



未达到最大耐受剂量,治疗相关最常见的AEs是疲劳(Sabatolimab单药组9%;联合治疗组15%)。

根据已有的研究数据,确定了Ⅱ期临床试验中Sabatolimab单药或联合给药推荐剂量,800 mg 4周1次,Sabatolimab单药或与Spartalizumab联合治疗的耐受性良好,并显示出抗肿瘤疗效<sup>[31]</sup>。目前相关临床试验研究正在进行中,预计在2022年7月完成。

5.3 其他临床研究

诺华制药公司计划开展STIMULUS项目的系列临床试验,评估Sabatolimab联合用药治疗高危MDS或AML的有效性和安全性<sup>[32]</sup>。该项评估试验包括以下3个临床试验:STIMULUS-MDS1(NCT03946670)是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究,在120例患者中评估Sabatolimab与地西他滨或阿扎胞苷联合治疗高危MDS的有效性和安全性<sup>[32]</sup>;STIMULUS-MDS2(NCT04266301)是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,评估Sabatolimab联合阿扎胞苷治疗高危MDS或CMML2型患者的有效性和安全性;STIMULUS-AML1(NCT04150029)是一项单臂Ⅱ期

临床研究,评估Sabatolimab联合阿扎胞苷和维奈妥拉三联治疗方法用于不适合化疗或造血干细胞移植AML的疗效和安全性。

另外,还有多项Ⅰ期与Ⅱ期临床研究正在进行中,以评估Sabatolimab单药或联合治疗MDS、AML和CMML等多种恶性血液病的有效性和安全性。Sabatolimab相关临床试验见表1。

综上所述,Sabatolimab是一款阻断TIM-3免疫检查点的抗体药物,具有靶向抑制LSCs同时激活免疫细胞的双重起效机制,在MDS和AML等恶性血液病治疗中具有独特优势。临床试验结果显示,Sabatolimab单药或联合治疗恶性血液病均显示出持久的疗效和安全性,尤其Sabatolimab联合用药治疗方案有望提高抗肿瘤免疫疗效,实现多免疫检查点的联合封锁并延缓ICIs耐药性的产生。根据该药研发进展,诺华制药制药公司计划于2022年至2023年提交上市申请<sup>[19]</sup>,Sabatolimab有望成为首个针对TIM-3的上市ICIs药物,有望为恶性血液病患者提供新的选择。

表1 Sabatolimab相关临床试验

注册号	临床试验阶段	试验名称	开始时间	预计完成时间
NCT02608268	I / II	Sabatolima单药和联合Spartalizumab治疗晚期恶性肿瘤的Ⅰ-Ⅰb/Ⅱ期研究	2015年11月	2022年3月
NCT03066648	I	Spartalizumab和/或Sabatolima联合地西他滨治疗AML或高危MDS的研究	2017年8月	2022年6月
NCT03946670	II	Sabatolima联合低甲基化药物治疗IPSS-R中、高或极高危MDS的研究	2019年6月	2024年8月
NCT03940352	I	Siremadlin联合Sabatolima或维奈妥拉治疗AML或高危MDS的研究	2019年6月	2022年12月
NCT04097821	I / II	新型鲁索利替尼联合治疗骨髓纤维化患者的平台研究	2019年9月	2025年6月
NCT03961971	I	抗TIM-3联合抗PD-1抑制剂和立体定向放射外科治疗复发性多形性胶质母细胞瘤的临床研究	2020年2月	2024年9月
NCT04266301	III	Sabatolima联合阿扎胞苷治疗中、高、极高危MDS或CMML2型的疗效和安全性研究	2020年6月	2027年1月
NCT04150029	II	Sabatolima联合阿扎胞苷和维奈妥拉治疗不适合化疗AML患者的研究	2020年9月	2026年2月
NCT04812548	II	Sabatolimab联合阿扎胞苷和维奈妥拉治疗高危或极高危MDS患者的研究	2021年5月	2025年12月
NCT04810611	I	低风险MDS患者选择药物组合的Ⅰb期研究	2021年6月	2023年11月
NCT04823624	II	Sabatolima治疗低风险MDS的研究	2021年9月	2022年12月
NCT04623216	I / II	Sabatolimab治疗AML和同种异体干细胞移植后的可测量残留病的研究	2021年9月	2026年11月
NCT04878432	II	Sabatolimab联合低甲基化药物药物治疗高危MDS患者的研究	2022年3月	2025年3月
NCT05201066	II	对持续使用Sabatolimab治疗的受试者滚动研究	2022年4月	2027年12月

注:AML表示急性髓系白血病;MDS表示骨髓增生异常综合征;IPSS-R表示修订版国际预后评分系统;TIM-3表示T细胞免疫球蛋白黏蛋白3;PD-1表示程序性死亡受体1;CMML表示慢性单核细胞白血病

## 【参考文献】

- [1] Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.
- [2] Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(5): 150923.
- [3] Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5451-5458.
- [4] Sadreddini S, Baradaran B, Aghebati-Maleki A, et al. Immune checkpoint blockade opens a new way to cancer immunotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8541-8549.
- [5] Korman AJ, Garrett-Thomson SC, Lonberg N. The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021. Doi: 10.1038/s41573-021-00345-8.
- [6] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:223-249.
- [7] Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 738.
- [8] Sondak VK, Smalley KS, Kudchadkar R, et al. Ipilimumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 411-412.
- [9] Pan C, Liu H, Robins E, et al. Next-generation immunoncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 29.
- [10] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [11] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1): 9-16.
- [12] Kon E, Benhar I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success [J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45:13-29.
- [13] Phong BL, Avery L, Sumpter TL, et al. Tim-3 enhances FcεR1 -proximal signaling to modulate mast cell activation [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(13): 2289-2304.
- [14] Dixon KO, Tabaka M, Schramm MA, et al. TIM-3 restrains anti-tumour immunity by regulating inflammasome activation [J]. *Nature*, 2021, 595(7865): 101-106.
- [15] Acharya N, Sabatos-Peyton C, Anderson AC. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000911.
- [16] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1):97-111.
- [17] Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6): 708-717.
- [18] Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, et al. A TIM-3/Gal-9 auto-crine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(3): 341-352.
- [19] Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, et al. Antibodies to watch in 2022 [J]. *MAbs*, 2022, 14(1): 2014296.
- [20] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10501.
- [21] Novartis. Novartis receives FDA fast track designation for sabatolimab (MBG453) in myelodysplastic syndromes [EB/OL]. (2021-05-25)[2022-01-13]. <https://www.novartis.com/news/novartis-receives-fda-fast-track-designation-sabatolimab-mbg453-myelodysplastic-syndromes>.
- [22] Sabatos PC, Longmire T, Baker L, et al. 439 dual modes of action for anti-TIM-3 antibody MBG453 in myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML): preclinical evidence for immune-mediated and anti-leukemic activity [J]. 2020, 8(Suppl 3): A267.
- [23] Meyers JH, Sabatos CA, Chakravarti S, et al. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(8): 362-369.
- [24] Zhu C, Anderson AC, Schubart A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1245-1252.
- [25] Kang CW, Dutta A, Chang LY, et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells in colon cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15659.
- [26] Cao E, Zang X, Ramagopal UA, et al. T cell immunoglobulin mucin-3 crystal structure reveals a galectin-9-independent ligand-binding surface[J]. *Immunity*, 2007, 26(3): 311-321.
- [27] Popovic A, Jaffee EM, Zaidi N. Emerging strategies for combination checkpoint modulators in cancer immunotherapy [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3209-3218.
- [28] Wei AH, Esteve J, Porkka K, et al. Sabatolimab (MBG453) dose selection and dose-response analysis in myelodysplastic syndrome (MDS)/acute myeloid leukemia (AML): population pharmacokinetics (PK) modeling and evaluation of clinical efficacy/safety by dose[J]. *Blood*, 2020, 136:40-42.
- [29] Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and safety of sabatolimab (MBG453) in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): updated results from a phase 1b study [J]. *Blood*, 2020, 136: 1-2.
- [30] Brunner A, Borate U, Esteve J, et al. AML-190: anti-TIM-3 antibody MBG453 in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients with high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) and acute myeloid leukemia: a phase 1 study [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20: S188-S189.
- [31] Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, et al. Phase I/I b clinical trial of sabatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3620-3629.
- [32] Zeidan AM, Esteve J, Giagounidis A, et al. The STIMULUS program: clinical trials evaluating sabatolimab (MBG453) combination therapy in patients (Pts) with higher-risk Myelodysplastic syndromes (HR-MDS) or acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2020, 136:45-46.

收稿日期:2022-02-07 本文编辑:任洁