

## 靶向递送糖皮质激素受体调节剂的新型抗体偶联药物——ABBV-3373

冯薰<sup>1,2</sup>, 谢菲<sup>1</sup>, 肖典<sup>1\*</sup>

1. 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; 2. 清华大学医学院 基础医学系, 北京 100084

**【摘要】**糖皮质激素受体调节剂(GRM)是治疗自身免疫和炎症性疾病的重要选择,但长期全身给药可能发生严重不良反应,导致其应用受限。ABBV-3373是艾伯维公司开发的一款新型抗体偶联药物(ADC),将GRM与靶向肿瘤坏死因子(TNF)的阿达木单抗偶联,用于治疗对甲氨蝶呤(MTX)反应不足的中重度类风湿性关节炎(RA)。ABBV-3373利用阿达木单抗对跨膜TNF的结合能力,将载荷的GRM类药物直接递送至RA病灶,靶向递送GRM,减少其全身不良反应并使慢性给药成为可能。ABBV-3373在Ⅱ期临床试验中显示出优于阿达木单抗的疗效和安全性,该药有望为RA患者带来新的治疗选择,并推动ADC在免疫相关疾病治疗中的应用。本文对ABBV-3373的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究进展等作一概述。

**【关键词】** ABBV-3373; 糖皮质激素受体调节剂; 抗体偶联药物; 类风湿性关节炎

**【中图分类号】** R976

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)09-0053-04

**Doi:** 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2022. 09. 010

### A novel antibody drug conjugate for targeted delivery of glucocorticoid receptor modulator: ABBV-3373

FENG Xun<sup>1,2</sup>, XIE Fei<sup>1</sup>, XIAO Dian<sup>1\*</sup>

1. Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Beijing 100850, China; 2. Department of Basic Medical Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China

**【Abstract】** Glucocorticoid receptor modulator (GRM) is the first-line treatment for many anti-immune diseases and inflammatory disorders, however, unwanted side effects during long-term use limit its applications. ABBV-3373 is a novel antibody drug conjugate (ADC) developed by AbbVie, composed of GRM coupled with adalimumab targeting tumor necrosis factor (TNF), for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to methotrexate. Utilizing adalimumab's ability to bind transmembrane TNF, ABBV-3373 delivers loaded GRM drugs directly to RA lesions. The targeted delivering of GRM reduces its systemic exposure, thereby limiting unwanted side effects and making chronic use possible. ABBV-3373 showed superior efficacy and safety to adalimumab in phase II trials, which is expected to provide new treatment options for RA patients and promote the use of ADC in immune-related diseases. This article briefly reviews the basic information, mechanism action, preclinical research and clinical research progress of ABBV-3373.

**【Key words】** ABBV-3373; glucocorticoid receptor modulator; antibody drug conjugate; rheumatoid arthritis

糖皮质激素受体调节剂(glucocorticoid receptor modulator, GRM)是治疗自身免疫和炎症性疾病包括哮喘、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等免疫相关疾病的重要治疗手段<sup>[1-2]</sup>。在体内 GRM 与

糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合,通过诱导或抑制调节蛋白的合成发挥作用。GRM上调抗炎机制如激活白细胞介素10,下调促炎转录因子如核因子 $\kappa$ B等,达到抗炎和免疫抑制作用<sup>[3-4]</sup>,在减轻炎症和疲劳以及缓解疼痛方面非常有效,并且几乎

\*通信作者:肖典,博士,副研究员,研究方向:新药研发。E-mail:be\_xiaodian@163.com

对所有类型的变态反应性疾病均有疗效。然而,由于GR同时调节多种正常的生理功能,GRM的长期全身给药可能发生严重的不良反应,包括(但不限于)骨质疏松症、高血糖症、青光眼、皮肤变薄和骨折率增加等<sup>[5]</sup>,导致其应用受限。因此,临床亟需开发具有选择性、高活性和高安全性的GRM。

抗体偶联药物(antibody drug conjugate, ADC)利用抗体的靶向性将细胞毒素递送至肿瘤细胞内部,释放高效荷载药物并驱动有效治疗<sup>[6-7]</sup>,在肿瘤治疗领域已取得突破性成功。相比于传统小分子药物,ADC在提高靶向性、降低毒副作用等方面具有明显优势。据统计,已有14种ADC被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗多种类型的肿瘤,另有超过80种ADC正处在临床开发中<sup>[8]</sup>。目前ADC取得的突破性成功正促使其逐渐在其他治疗领域拓宽,尤其是在免疫疾病治疗领域,ADC荷载的药物也不再局限于传统细胞毒素。GRM虽具有高活性但面临全身不良反应的核心缺陷,采用ADC的研发策略有望实现对GRM的靶向递送,在保持疗效的同时提高安全性。艾伯维公司开发了首款荷载GRM的ADC——ABBV-3373,将GRM与靶向肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的阿达木单抗偶联,用于治疗对甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)反应不足的中重度RA<sup>[9]</sup>。II期临床试验数据表明,ABBV-3373具有优于阿达木单抗的疗效和安全性,并能提高GRM的治疗窗,ABBV-3373初步验证了GRM类ADC对RA治疗的应用潜力。2021年6月,艾伯维公司宣布将继续推进TNF-ADC平台在RA治疗领域以及其他免疫介导疾病中的临床研究<sup>[10]</sup>。ABBV-3373的研发有望为RA患者带来新的治疗选择,同时也将推动ADC在其他免疫相关疾病治疗中的应用。本文就ABBV-3373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

ABBV-3373是由艾伯维公司开发的在研ADC,由靶向TNF的人源化阿达木单抗,通过二肽连接子与新型的高效GRM偶联得到<sup>[11]</sup>。截至2022年8月,ABBV-3373的效应分子结构尚未公开。

## 2 作用机制

ABBV-3373通过阿达木单抗对TNF的特异性结合能力实现对RA的靶向治疗。TNF是调节免疫反应和炎症级联反应的一种核心细胞因子,在驱动包括RA在内的炎症和免疫反应疾病中起重要作用<sup>[12-14]</sup>。TNF主要由活化的免疫细胞包括巨噬细胞和单核细胞以及一些非免疫细胞包括成纤维细胞和破骨细胞等产生,未激活的免疫细胞表面几乎没有TNF表达。TNF在RA患者的关节滑膜和滑膜液中可见异常高表达,是在RA治疗领域得到临床验证的有效靶点<sup>[15-16]</sup>。

TNF以跨膜型TNF(transmembrane TNF, tmTNF)和可溶型TNF(soluble TNF, sTNF)2种形式发挥作用,其中tmTNF以膜蛋白的形式分布于细胞膜上,与TNF抗体结合后具有诱导反向信号的能力,类似于配体-受体间的相互作用。ABBV-3373结构中阿达木单抗能够靶向结合激活的免疫细胞上表达的tmTNF,随后产生的ABBV-3373-tmTNF复合物快速内化,首先进入早期内涵体,随后被转运到溶酶体。ABBV-3373在溶酶体中经组织蛋白酶水解并释放出GRM,以发挥其高效的抗炎作用,同时避免了GRM治疗相关的全身性不良反应<sup>[15, 17]</sup>。

## 3 临床前研究

在临床前研究中,首先在小鼠接触性超敏模型上评估鼠源 $\alpha$ -TNF-GRM ADC和鼠TNF单抗对急性炎症和类固醇生物标志物的影响,使用糖皮质激素药物泼尼松龙作为对照<sup>[11, 17]</sup>。使用异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)对小鼠进行致敏和激发,24 h后小鼠耳厚度显著增加。主要观测治疗后小鼠耳肿胀的症状改善情况,同时通过血浆I型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, P I NP)和皮质酮水平评估药物不良反应。研究结果显示,TNF单抗对耳肿胀几乎无改善作用, $\alpha$ -TNF-GRM ADC以剂量依赖的趋势显著改善耳肿胀,半数有效量( $ED_{50}$ )=1.7~5.0 mg/kg; $\alpha$ -TNF-GRM ADC对P I NP和皮质酮有弱抑制作用, $ED_{50}$ 分别为51.8~61.2和34.0~65.6 mg/kg,提示 $\alpha$ -TNF-GRM ADC有超过10以上的治疗窗。

同时在胶原诱导关节炎小鼠模型上评估了鼠源 $\alpha$ -TNF-GRM ADC的疗效。小鼠注射Ⅱ型胶原蛋白,21 d后使用酵母聚糖刺激,出现临床症状后立即治疗。研究比较了单次腹腔注射1、3和10 mg/kg的 $\alpha$ -TNF-GRM ADC、10 mg/kg的TNF单抗、同型对照 $\alpha$ -卵清蛋白(ovalbumin, OVA)-GRM ADC和GRM单药各组之间的治疗效果。治疗后21 d内根据对肿胀部位的抑制程度评价疗效,TNF单抗抑制肿胀37%, $\alpha$ -OVA-GRM ADC抑制肿胀46%~48%,1 mg/kg $\alpha$ -TNF-GRM ADC的疗效与TNF单抗相似,而3 mg/kg剂量下有轻微改善,10 mg/kg剂量下 $\alpha$ -TNF-GRM ADC对肿胀的抑制效果达到74%~82%,GRM单药治疗抑制肿胀42%~100%, $\alpha$ -TNF-GRM ADC与TNF单抗和 $\alpha$ -OVA-GRM ADC相比具有更好的疗效<sup>[11]</sup>。

临床前研究结果表明, $\alpha$ -TNF-GRM ADC能够将GRM靶向递送至激活的免疫细胞内,提高免疫介导的疗效,同时降低与GRM相关的全身不良反应<sup>[11, 17]</sup>。

## 4 临床研究

ABBV-3373于2019年开始临床试验,目前已完成Ⅱ期临床试验并达到试验终点,具体临床研究结果如下。

### 4.1 I期临床试验

在健康志愿者中进行I期临床试验中,ABBV-3373显示出与阿达木单抗类似的药物代谢动力学性质,同时在预测治疗剂量下,ABBV-3373不影响受试者的皮质醇水平,而在单次口服10 mg泼尼松受试者中出现皮质醇水平下降,研究结果初步证实ABBV-3373的安全性<sup>[17]</sup>。

另一项I期临床试验进行了单次递增剂量(single ascending dose, SAD)研究,ABBV-3373在皮下注射30、100、300 mg和静脉注射30、300、900 mg剂量下均显示出良好的耐受性<sup>[18]</sup>。

### 4.2 II期临床试验

一项名为M16-560的多中心、随机、双盲、阳性药对照的Ⅱ期临床试验(NCT03823391)<sup>[19]</sup>,旨在评估ABBV-3373相比阿达木单抗的安全性、耐受性和疗效。受试者为中重度RA患者,临床诊断为RA超过

3个月且MTX治疗后未完全缓解。研究分2个治疗阶段,包括12周的双盲主动控制期和12周双盲延长期。受试者按照2:1比例被随机分组,在前12周的主动控制期内,分别接受每隔一周1次的100 mg ABBV-3373(静脉注射,  $n=31$ )或阿达木单抗80 mg(皮下注射,  $n=17$ );在12~24周的疗效持久性研究中,ABBV-3373组的受试者接受安慰剂注射,阿达木单抗组的受试者将继续接受80 mg阿达木单抗治疗。在第12周评估临床疗效,研究的主要终点是类风湿性关节炎疾病活动评分DAS-28[按C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)计算]从基线到第12周的变化,次要终点为包括临床疾病活动指数(clinical disease activity index, CDAI)、简化疾病活动指数(simplified disease activity index, SDAI)和健康评估问卷残疾指数(the health assessment questionnaire-disability index, HAQ-DI)等评分较基线的变化情况。同时进行2项统计学比较:比较ABBV-3373与阿达木单抗3次历史研究的平均数据;比较ABBV-3373与阿达木单抗本次研究与历史研究相结合的数据。

共有46例(96%)患者完成了12周的治疗。研究结果显示,ABBV-3373组第12周DAS-28评分较基线变化为-2.65分,显著优于阿达木单抗组历史DAS-28评分-2.13分( $P=0.022$ );也显著优于阿达木单抗组本次研究和历史研究相结合的DAS-28评分(数据可靠性为90%)。在次要终点方面,ABBV-3373组在改善HAQ-DI、CDAI、SDAI评分等方面与阿达木单抗组比较差异无统计学意义,分别为-0.9分比-0.8分( $P>0.1$ ),-28.0分比-26.3分( $P=0.601$ ),-28.5分比-27.4分( $P=0.737$ )。根据阿达木单抗本次研究和历史研究数据,预测ABBV-3373有79%~99%的概率优于阿达木单抗<sup>[20]</sup>。

安全性评估结果显示,ABBV-3373的总体安全性与阿达木单抗相似。在第1治疗阶段,ABBV-3373组的严重不良反应发生率为12.9%,包括肺炎和上呼吸道感染;阿达木单抗组为0%;第2治疗阶段,ABBV-3373组的严重不良反应发生率为0%,阿达木单抗组为12.5%。ABBV-3373组报告1例过敏性休克反应,将静脉给药时间从3 min增加到15~30 min后,没有报告进一步的超敏反应。两组均没有全因死亡率报告。



Ⅱ期临床研究结果表明, ABBV-3373与临床广泛应用的阿达木单抗相比具有更好的疗效, 具有改善RA患者治疗的潜力, 同时与阿达木单抗具有相同的安全性<sup>[20]</sup>。

综上所述, ABBV-3373作为首款在RA治疗领域获得Ⅱ期临床研究数据的ADC药物, 临床研究结果初步验证了其对于RA治疗的临床疗效、安全性及提高GRM治疗窗的能力, 推进其在RA及其他免疫相关疾病中的应用。此外, ABBV-3373概念性验证了ADC作为一种靶向递送的治疗模式, 具有有效荷载非细胞毒素治疗肿瘤以外疾病的潜力, 有望使ADC的研发管线实现多元化, 并推动ADC在其他疾病治疗中的进一步应用。

### 【参考文献】

- [1] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 590-599.
- [2] Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(6): 595-607.
- [3] Berardicurti O, Ruscitti P, Pavlych V, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(6): 593-604.
- [4] De Bosscher K. Selective glucocorticoid receptor modulators [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120(2/3): 96-104.
- [5] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23-43.
- [6] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337.
- [7] Mantaj J, Jackson PJ, Rahman KM, et al. From anthracycline to pyrrolobenzodiazepine (PBD)-containing antibody-drug conjugates (ADCs) [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(2): 462-488.
- [8] Han A, Olsen O, D'Souza C, et al. Development of novel glucocorticoids for use in antibody-drug conjugates for the treatment of inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 11958-11971.
- [9] ReviewADC. Beyond oncology: ABBV-3373 shows improvement in disease activity in phase II a study in rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2020-06-10) [2022-08-01]. <https://www.adcreview.com/news/beyond-oncology-abbv-3373-shows-improvement-in-disease-activity-in-phase-ii-a-study-in-rheumatoid-arthritis/>.
- [10] AbbVie. Novel antibody drug conjugate ABBV-3373 shows improvement in disease activity in phase 2a study of patients with rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2020-06-10) [2022-08-01]. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/novel-antibody-drug-conjugate-abbv-3373-shows-improvement-in-disease-activity-in-phase-2a-study-patients-with-rheumatoid-arthritis.htm>.
- [11] Hobson AD, McPherson MJ, Waegell W, et al. Design and development of glucocorticoid receptor modulators as immunology antibody-drug conjugate payloads [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(6): 4500-4533.
- [12] Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): R211.
- [13] Croia C, Bursi R, Suter D, et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3): 347-357.
- [14] Hannemann N, Apparailly F, Courties G. Synovial macrophages: from ordinary eaters to extraordinary multitaskers [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(5): 368-371.
- [15] Deora A, Hegde S, Lee J, et al. Transmembrane TNF-dependent uptake of anti-TNF antibodies [J]. *MAbs*, 2017, 9(4): 680-695.
- [16] Blüml S, Scheinecker C, Smolen JS, et al. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunol*, 2012, 24(5): 275-281.
- [17] Stoffel B, McPherson M, Hernandez A, et al. POS0365 anti-TNF glucocorticoid receptor modulator antibody drug conjugate for the treatment of autoimmune diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80: 412-413.
- [18] AbbVie. Protocol for study M16-560 [EB/OL]. (2020-09-04) [2022-08-01]. [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NC\\_T03823391/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NC_T03823391/Prot_000.pdf).
- [19] ClinicalTrial.gov. A study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of ABBV-3373 in participants with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) [EB/OL]. (2021-07-19) [2022-08-01]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03823391>.
- [20] Buttgerit F, Aelion J, Rojkovich B, et al. OP0115 efficacy and safety of ABBV-3373, a novel anti-tnf glucocorticoid receptor modulator antibody drug conjugate, in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a phase 2a proof of concept study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(Suppl): S64.

收稿日期: 2022-08-23 本文编辑: 任洁