

骨髓纤维化治疗药物——mometotinib

黄妍,王堂乐,刘威,曹爽*

武汉工程大学 化工与制药学院,武汉 430205

【摘要】 momelotinib 是生物制药公司 Sierra Oncology 研发的治疗骨髓纤维化(MF)新药物,其是一种 JAK1/JAK2 和 ACVR1/ALK2 抑制剂,不仅可以通过抑制 JAK-STAT 信号通路的活化治疗 MF,同时还可以抑制 ACVR1/ALK2 通路介导的铁调素,改善 MF 的贫血症状。Sierra Oncology 已于 2022 年 6 月 17 日向 FDA 递交 momelotinib 用于治疗 MF 的新药申请。本文针对 momelotinib 的基本信息、药理作用与作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等进行概述。

【关键词】 momelotinib;骨髓纤维化;JAK1/JAK2 抑制剂;临床疗效;安全性

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)01-0049-05

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2023. 01. 010

A drug for myelofibrosis treatment: momelotinib

HUANG Yan, WANG Tang-le, LIU Wei, CAO Shuang*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

【Abstract】 Momelotinib, a new drug developed by Sierra Oncology biopharmaceutical, is a JAK1/JAK2, and ACVR1/ALK2 inhibitor. It can not only treat for the treatment of myelofibrosis(MF) by inhibiting the activation of JAK-STAT signaling pathway, but also inhibit the production of hepcidin mediated by ACVR1/ALK2 pathway to improve the anemia symptoms of MF. Sierra Oncology filed a new drug application for momelotinib for the treatment of MF to FDA on June 17, 2022. This review mainly discusses the basic information, pharmacological action and mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety, drug interaction and dosage of momelotinib.

【Key words】 momelotinib; myelofibrosis; JAK1/JAK2 inhibitor; clinical efficacy; safety

骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)是一种由于骨髓造血组织中胶原增生引起的骨髓增生性疾病,包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)及继发性骨髓纤维化(secondary myelofibrosis, SMF)。本疾病多起病缓慢,早期无任何症状,其后临床表现为疲乏、气短、脾肝肿大、腹水、门脉高压、黄疸等^[1]。本病属罕见病,目前我国 MF 的发病率约 2/100 万人。发病年龄多在 50~70 岁间,也可见于婴幼儿,男性略高于女性。MF 生存周期短,自然病程为 3~5 年,晚期骨髓衰竭,少数转化为急性白血病^[2]。

对于 MF 患者,通常有 3 种治疗手段——常规治

疗、造血干细胞移植及靶向药物治疗。其中,造血干细胞移植仍是目前唯一可能治愈 MF 的治疗方法,但其局限性大且成功率低。而常规治疗只能改善或减轻 MF 患者相关临床症状,并不能根治。因此,针对基因突变的靶向药物治疗成为了研究热点。2005 年,在骨髓增殖性肿瘤患者致病基因的研究中发现,约 60% 患者是由 JAK2 中 V617F 基因突变致病,其基因突变会诱发 JAK-STKT 信号通路异常激活,从而影响造血干细胞的增殖及分化^[3-4]。自此,针对该突变的靶向抑制剂不断被开发,并逐步进入临床研究阶段。

目前,已上市靶向抑制剂类药物包括 JAK1/JAK2

*通信作者:曹爽,博士,副教授,研究方向:抗肿瘤药物的开发。Email:caoshuang@wit.edu.cn

抑制剂 ruxolitinib、JAK2 抑制剂 fedratinib 以及 JAK2/FLT3 抑制剂 pacritinib^[5]。ruxolitinib 作为第 1 个 MF 批准药物,其靶向治疗效果快速有效,紧接着上市的 fedratinib 和 pacritinib 治疗 MF 疗效良好,但因 ruxolitinib、fedratinib 以及 pacritinib 引起的贫血、血小板减少及不耐受等问题仍难以改善,所以迫切需要开发新的 JAK 抑制剂,保持对 MF 的疗效并避免耐药^[6]。momelotinib 作为 JAK1/JAK2、ACVR1/ALK2 的新型抑制剂,尽管与以上 3 种已上市的抑制药物作用机制相似,但 momelotinib 还可抑制 ACVR1/ALK2 通路介导的铁调素以改善 MF 的贫血症状^[7]。且 momelotinib 已通过治疗 MF 的 III 期临床试验,表现出良好的抑制效果及安全性。2022 年 6 月 17 日,Sierra Oncology 生物制药公司向 FDA 递交 momelotinib 用于治疗 MF 的新药申请。本文对 momelotinib 的基本信息、药理作用与作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等方面进行综述。

1 基本信息

momelotinib 是一种强效、选择性的口服 JAK1/JAK2 和 ACVR1/ALK2 抑制剂^[8],分子式为 $C_{23}H_{22}N_6O_2$,相对分子质量为 414.46,其化学结构式见图 1。

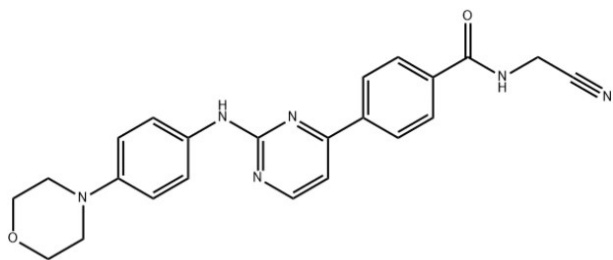


图1 momelotinib 的化学结构式

2 药理作用与作用机制

JAK1 和 JAK2 都是非受体酪氨酸激酶,属于 JAK (JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)家族。JAK 激酶是连接细胞内外的重要蛋白,其会在细胞内与跨膜细胞因子结合,结合后会被激活并参与启动信号转导,然后激活的 JAK 激酶会与产生应答的转录因子 STAT 对接,形成由 JAK 激酶介导、细胞因子与转录因子应答的信号通路

——JAK-STAT 通路。JAK-STAT 通路通过在细胞内传递信息,广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节过程。JAK-STAT 通路涉及的细胞因子种类颇多,因而 JAK1 和 JAK2 激酶由于结合的细胞因子不同,导致 JAK1 主要与炎症反应激活有关,JAK2 则与骨髓、红细胞和血小板的生成相关。JAK1 和 JAK2 结构形态相似,都具有 7 个结构域,其中包括 2 个重要功能性结构域,即 C 链末端具有催化活性且高度保守的酪氨酸激酶结构域 (JH1),和结合三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 但不磷酸化底物的上游假激酶结构域 (JH2)。无催化活性的 JH2 结构域在细胞信息传递过程中会与 JH1 结构域相互作用并对激酶活性进行自身负调节。因此,位于 JAK2 激酶的 JH2 结构域上的 V617 F 一旦突变,会使 JAK2 激酶的 JH2 失去对 JH1 负调节功能,造成骨髓造血组织中胶原不断增生,引发 MF 疾病^[9]。momelotinib 作为 JAK1 和 JAK2 激酶的 ATP 竞争性抑制剂,不仅可以通过抑制 JAK2 激酶治疗 MF,还可通过抑制 JAK1 激酶改善相关炎症反应。

MF 患者中有很大会一部分会发生贫血,但贫血的致病机制复杂,因人而异,其中一部分患者是由于无效的铁利用和慢性炎症导致。铁调素作为一种主要在肝细胞中合成的小肽激素,通过协调十二指肠中的铁吸收、巨噬细胞中衰老红细胞的铁再循环以及肝脏中的铁储存维持系统的铁稳态^[10]。MF 患者血清铁调素水平越高,人体血红蛋白水平越低。ACVR1/ALK2 抑制剂 momelotinib 通过抑制 I 型骨形态发生激活蛋白质受体 [ACVR1, 也称为激活素受体样激酶 2 (ALK2)],使肝脏细胞特异性缺失 ACVR1/ALK2 而阻断肝细胞中铁调素的产生,导致人体内铁超载,从而升高血红蛋白水平,达到治疗贫血的效果。

3 药物代谢动力学

momelotinib 是低溶解性、高渗透性的生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 2 类药物,其口服生物利用度高,达峰时间 (T_{max}) 约 4 h,并在第 2 天达到稳态浓度,因此建议给药时间为早饭后口服给药。momelotinib 被人体吸收后,主要由多种细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶介导代谢,代谢产物主要为未改变的母体药物 (血

浆含量17%)和吗啉内酰胺代谢物(M21,血浆含量64%),其中母体药物为血浆中主要循环物质。相较于抑制活性强的母体药物,M21只具有其约三分之一的JAK1/JAK2抑制活性。给药后4 h,超90%的mometotinib和M21会与血浆蛋白结合,且M21半衰期比mometotinib长,所以每日2次给药可能产生一定累积。mometotinib的代谢物在粪便和尿液中的排泄分别占69%和28%。在粪便中,主要是mometotinib代谢物M14,约占21.4%,M21和未经代谢的mometotinib各占13%,其余12种代谢物占剩余的22%;尿液中则以M21为主。mometotinib的清除半衰期约为7.5 h^[11]。

年龄、性别、轻度和中度肝功能不全及轻度肾功能不全对本品的药物代谢动力学参数无影响,但重度的肝功能不全及中度、重度肾功能不全患者的参数波动较大。在相同治疗剂量下,重度肝功能不全患者的AUC_{0-∞}增高为原来的1.5倍,肝脏血浆清除率降低27.2 L/h。中度肾功能不全患者的AUC_{0-∞}降为原来的87%,肾脏血浆清除率升高8.4 L/h;重度肾功能不全患者的药物峰值浓度(C_{max})降低25%,AUC_{0-∞}降为原来的89%,肾脏血浆清除率升高16.3 L/h^[11]。因此,单次口服mometotinib剂量需根据肝肾功能障碍程度进行相应调整。

4 临床前研究

2009年,澳大利亚莫纳什大学药学院公布了mometotinib体外活性数据^[7]。在体外JAK2 V617F+Ba/F3细胞的ATP依赖性激酶测定中,mometotinib抑制JAK1、JAK2和TYK2效果显著,其半数抑制浓度(IC₅₀)分别为11、18和17 nmol/L,而对JAK3(IC₅₀=155 nmol/L)相对无效,与第1个靶向治疗MF的批准药物ruxolitinib(IC₅₀=127 nmol/L)相比,mometotinib能更有效地抑制细胞增殖。

5 临床疗效

5.1 I/II期临床试验

一项开放标签、非随机、为期24周的I/II期临床试验(NCT01423058),评估了mometotinib治疗MF的安全性和有效性^[12]。61例伴有中高风险疾病的MF

患者统一接受mometotinib(每日2次,每次200 mg)治疗,24周后对脾脏体积减少35%的患者进行统计。结果显示,第1周有2例患者因不良反应退出试验,59例患者在第1周进行了脾脏基线MRI检查。经24周mometotinib治疗,只剩38例(64.4%)患者进行了重复MRI检查,并且病情稳定。其中27例患者(45.8%)显示脾脏体积减少≥35%,且均为第1周时脾肿大>5 cm的患者,属于3级脾肿大。该试验结果表明,mometotinib对MF患者产生明显的治疗作用,并具有良好的安全性。

5.2 III期临床试验

一项多中心、随机、双盲的III期临床试验(NCT01969838),评估了mometotinib与ruxolitinib治疗MF的疗效和安全性^[13]。受试者包含高风险、2级中等风险和有症状的1级中等风险MF患者432例,被随机平均分成两组:215例患者参与mometotinib组(每次200 mg,每日1次),另217例患者参与ruxolitinib组(每次20 mg,每日2次),接受为期24周的治疗。主要治疗终点是第24周脾脏体积减少35%的患者数。两组患者的基线和人口学特征相似,大多数患者为65岁(57.2%)、白种人(82.6%)和男性(56.5%)。最终共376例患者(mometotinib组175例,ruxolitinib组201例)完成为期24周的双盲阶段。在第24周时,mometotinib组患者有26.5%达到主要治疗终点,ruxolitinib组则占29.0%(95%CI:0.02~0.16,P=0.011)。mometotinib组有28.4%患者总体症状有所减轻,ruxolitinib组则占比42.2%(P=0.98)。其次,在第24周还有3个次要终点得到改善,输血独立率(截至24周,未输血患者比例)、输血依赖率(输血依赖患者的比例)以及红细胞输注率(治疗期间,每例受试者平均每月输血的红细胞单位数)。与ruxolitinib组(49.3%,P<0.01)相比,mometotinib组(66.5%,P=0.001)未进行输血的患者更多。同时,mometotinib组患者(30.2%,P=0.019)比ruxolitinib组患者(40.1%)的输血依赖更少。并且在24周内,mometotinib组患者的红细胞输注率为0单位/月,而ruxolitinib组为0.4单位/月(P<0.01)。mometotinib组(10.2%)达到3个次要终点的患者比例也更高(ruxolitinib组7.8%)。综上所述,mometotinib虽然改善脾脏体积的疗效低于ruxolitinib,但综合3个次

要终点, momelotinib 治疗可明显改善相关输血需求。

一项随机、开放的Ⅲ期临床试验评估了 momelotinib 与最佳疗法(BAT)在经过 ruxolitinib 治疗的 MF 患者中的疗效和安全性(NCT02101268)^[14]。受试者(共156例)在接受至少28 d ruxolitinib 治疗后, 随机分配进行为期24周的 momelotinib(104例, 200 mg 每日1次)或 BAT 治疗(52例, 包括 ruxolitinib、化疗、类固醇、不治疗或其他标准干预), 之后所有患者均可接受 momelotinib 长时间治疗。最终, 73例 momelotinib 组(70%)患者和40例 BAT 组患者(77%)完成为期24周的临床试验。两组患者的基线和人口学特征相似。试验主要终点是24周时脾脏体积减少至少35%患者例数。结果显示, 7%的 momelotinib 组患者(7例)和6%的 BAT 组患者(3例)达到主要试验终点(95%CI: -0.09~0.10, $P=0.90$)。值得注意的是, 在整个24周治疗期间, momelotinib 组40%的患者不需要输血, BAT 组仅占27%, 由于输血依赖性骨髓增生性肿瘤的一个预后指标, 因此 momelotinib 的总体疗效和综合临床疗效优于 BAT。

6 安全性评价

在上述 momelotinib 治疗 MF 的Ⅲ期临床试验中(NCT01969838), 最常见的不良反应包括血小板减少(18.7%)、腹泻(17.8%)、头痛(17.3%)、头晕(15.9%)、恶心(15.9%)、疲乏(14.5%)、贫血(13.6%)和腹痛(10.3%), 其中部分 MF 患者的贫血是由于白血病转化引起^[13]。在24周治疗阶段, 大多数患者(momelotinib 200 mg 每日1次, 92.1%; ruxolitinib 20 mg 每日2次, 95.4%)出现1个或多个不良反应, 导致 momelotinib 组有26.2%的患者减少或中断了 momelotinib 治疗, ruxolitinib 组则有56.0%的患者减少或中断了 ruxolitinib 治疗。另外, 35.5%的 momelotinib 组患者和43.5%的 ruxolitinib 组患者报告了3级不良反应, 22.9%的 momelotinib 组患者和18.1%的 ruxolitinib 组患者报告了严重不良反应^[13]。因此, 与 ruxolitinib 相比, momelotinib 治疗发生的不良反应较少, 且程度较轻。但还是有7例 momelotinib 组患者因肠炎、肠系膜静脉血栓形成、猝死、败血症、肾功能衰竭和主动脉夹层报告死亡; ruxolitinib 组也有7

例患者因黑色素瘤、败血症、肺炎、头部损伤、急性髓性白血病、复发性套细胞淋巴瘤而死亡。

在 momelotinib 治疗(200 mg 每日2次)MF 的Ⅰ/Ⅱ期开放性试验中, 未发现严重不良反应, 最常见的不良反应为腹泻(45.9%)、周围神经病变(44.3%)、低血小板计数(39.3%)和头晕(36.1%)^[12]。在 momelotinib 与 BAT 治疗 MF 的Ⅲ期临床疗效比较试验中, 接受 momelotinib 治疗(200 mg 每日1次)的患者中有11%发生周围神经病变, 而 BAT 治疗无周围神经病变案例。周围神经病变是一种主要的非血液学不良反应, 驱动周围神经病变的作用机制尚不清楚, momelotinib 相关周围神经病变没有特定的危险因素。并且对比不良反应致死率发现, 截至第24周, momelotinib 组有6例患者(6%)死亡, BAT 组有4例患者(8%)死亡, momelotinib 致死率比 BAT 略低^[14]。6%的接受 momelotinib 治疗患者(6例)因急性髓系白血病(2例)、呼吸衰竭(2例)、心脏骤停(1例)和细菌败血症(1例)致死; 8%的接受 BAT 治疗患者(4例)因肺腺癌(1例)、MF(1例)和败血症(2例)致死^[14]。这些结果均显示, momelotinib 具有良好的耐受性和安全性。

7 药物相互作用

根据 ClinicalTrials.gov 公布的Ⅰ~Ⅲ期临床试验数据, 尚未确定药物相互作用^[11-14], 且关于 momelotinib 与其他药物相互作用的临床试验结果表明, 由于 momelotinib 的安全性和有效性, 食物效应和奥美拉唑对 momelotinib 暴露的影响都不具有临床意义^[15]。

8 用法与用量

处方药 momelotinib 有口服胶囊和口服片剂2种类型, 200 mg 片剂的口服生物利用度与300 mg 胶囊相当。在片剂用药中, 肝肾功能正常患者每日1次, 每次200 mg, 随餐服用; 肾损伤或轻、中度肝损伤患者与肝肾功能正常患者服用剂量及服用方式一致; 而严重肝损伤患者只需调整服用剂量, 将 momelotinib 减量至每日1次, 每次150 mg^[11]。

9 药物研究最新进展

目前,一项 momelotinib 与 danazol 治疗有症状和贫血的 MF 研究(NCT04173494)已完成主要终点,但研究还在进行中;另一项 momelotinib 治疗 MF 的管理访问程序(NCT05582083)刚进行登记,主要用于扩展 momelotinib 治疗 MF 相关数据。我国对 momelotinib 尚无相关研究。

综上所述,Ⅱ/Ⅲ期临床试验结果均可表明 momelotinib 治疗 MF 具有良好的安全性及有效性,但需注意中、重度肝功能不全患者降低服用剂量。mometotinib 常见的不良反应为腹泻、周围神经病变、血小板计数下降以及头晕等,这些不良反应没有特定的危险因素,均在可接受范围内。mometotinib 具有较好的耐受性,可作为长期治疗药物。MF 的发生包括多种基因突变,单药可能不足以改变其发展进程,或许药物联用可逆转 MF 的发展,从而恢复骨髓的造血功能,而 momelotinib 的上市不仅为 MF 患者提供了新的药物选择,同时也为药物联用创造了新的可能。

【参考文献】

- [1] 胡宝丹,陈林.骨髓纤维化研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(5):781-785.
- [2] Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis[J]. Blood, 2022, 1(7): 423-470.
- [3] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis [J]. Cancer Cell, 2005, 7(4): 387-397.
- [4] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders [J]. Lancet, 2005, 365(9464): 1054-1061.
- [5] Geyer HL, Mesa RA. Emerging drugs for the treatment of myelofibrosis[J].Expert Opin Emerg Drugs,2015,4(20):663-678.
- [6] Tremblay D, Mesa R. Momelotinib for the treatment of myelofibrosis with anemia[J]. Future Oncol, 2022,18(20):2559-2571.
- [7] Tyner JW, Bumm TG, Deininger J, et al. CYT387, a novel JAK2 inhibitor, induces hematologic responses and normalizes inflammatory cytokines in murine myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2010, 115(25): 5232-5240.
- [8] Pardanani A, Gotlib J, Roberts AW, et al. Long-term efficacy and safety of momelotinib, a JAK1 and JAK2 inhibitor, for the treatment of myelofibrosis[J]. Leukemia, 2018, 4(32): 1035-1038.
- [9] Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(4): 385-393.
- [10] Asshoff M, Petzer V, Warr MR, et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents [J]. Blood, 2017, 12(9): 1823-1830.
- [11] Xin Y, Kawashima J, Weng W, et al. Pharmacokinetics and safety of momelotinib in subjects with hepatic or renal impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(4): 522-532.
- [12] Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2018, 5(2): 73-81.
- [13] Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(34): 3844-3850.
- [14] Gupta V, Mesa RA, Deininger MW, et al. A phase 1/2, open-label study evaluating twice-daily administration of momelotinib in myelofibrosis [J]. Haematologica, 2017, 102(1): 94-102.
- [15] Xin Y, Shao L, Maltzman J, et al. The relative bioavailability, food effect, and drug interaction with omeprazole of momelotinib tablet formulation in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2018, 7(3): 277-286.

收稿日期:2022-11-28

本文编辑:任洁