

# 套细胞淋巴瘤最新靶向药介绍

套细胞家属--蜕变 撰写整理 2017.08

前言：

癌症（恶性肿瘤）和艾滋病一直是医疗界两大最头痛最难攻克的禁区，传统的治疗癌症的方式都是化学疗法（简称化疗），化疗就是用一些对身体有巨大毒性的化学药水注入体内，杀死体内活性程度高，增殖速度快的细胞。而这些细胞不仅仅是肿瘤细胞，还包括人体很多正常细胞，所以毒副作用相当大。一小部分人甚至倒在了强化疗后骨髓抑制期的并发感染上（注意只是一部分而且是强化疗，别望而生畏）。

靶向药是利用肿瘤独特的细胞特性，专门针对肿瘤细胞研制的化学制剂（抗体），他们靶点明确，只攻击肿瘤细胞，毒副作用非常小，治疗效果却非常好。靶向药的出现逐渐改变了化疗曾经一同天下的局面，美罗华等优秀靶向药的出现，大大提升了化疗方案的有效率，降低了副作用。虽然目前为止靶向药还不能完全取代化疗在肿瘤治疗上的主导地位，但是随着更多更新的优秀靶向药的出现，肿瘤治疗的天平已经慢慢向靶向药倾斜。

套细胞淋巴瘤以顽固和难缠著称，传统化疗无法治愈，容易复发。靶向药在这类型治疗上取得了较大的进步，以依鲁替尼为代表的靶向药在套细胞和慢淋上都显示出了神奇的有效率，而二代依鲁百济神州 BGB-3111 和 Acalabrutinib (ACP-196) 更是套细胞和慢淋靶向治疗的佼佼者。较好的克服了一代 BTK 抑制剂的耐药（从靶点机理推测）和偏大的副作用，有效率更高。随着更多的更新的靶向药面世，以套细胞淋巴瘤为代表的恶性肿瘤将逐渐被一一攻克，不再是让人们谈癌色变的不治之症。随着越来越多优秀的靶点和靶向药的出现，对于淋巴瘤来说，化疗将不再是第一选择，靶向治疗很快能将套淋当成高血压一样的慢性病一样实现长期有效控制甚至是治愈，这一点我非常有信心，医患同心，战胜病魔，让我们拭目以待！！

## 套细胞淋巴瘤靶向药（组合）方案对照表

严正声明：本资料只是病友家属根据各方面资料总结整理，可能不准确不完整，更不具备临床指导意义。 如有疑问请联系微信 [tuibian2004](#) （蜕变）

药品名	靶点	作用	适应症	常用方案	有效率	购买渠道	点评
来那度胺 Lenalidomide/ Revlimid	不明确	抗肿瘤、免疫调节和抗新血管生成	多发性骨髓瘤，也可作为套细胞、大 B 的配合或者维持治疗	套细胞：R2 或者单药维持	R2 初治： 应答率 84.2% 缓解率 50%	国内：瑞复美 印度：仿制版	印度仿版物美价廉，作为配合维持均很理想，就是有效率偏低
万珂（硼替佐米）Velcade	26S 蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂	延迟包括多发性骨髓瘤在内的肿瘤生长	多发性骨髓瘤，也可作为套细胞的配合治疗	VR-CAP 方案：效果好于 RCHOP	VR-CAP 初治： 应答率 96% 缓解率 53%	国内	性价比不够，副作用偏大，总的来说还是可以尝试
美罗华(利妥昔单抗) Rituxan	CD20 单克隆抗体	引发 B 细胞溶解的免疫反应	B 细胞性非霍奇金淋巴瘤	R2/VR-CA P/RCHOP/ BR 等	单药一般做维持用	国内 印度	万能搭档，什么方案都离不开它，有它能较大的提高有效率
Copanlisib	PI3K-45 抑制剂	阻断细胞内 PI3K 信号传递，抑制癌细胞生长	针对复发惰性 B 细胞： 套细胞淋巴瘤 慢性淋巴白血病、	单药 联合用药	MCL- 71% SLL/CLL -67% DLBCL-26%	未上市	了解不多，不点评 其余 PI3K 抑制剂有效率更低，不列入对比
Zydelig (idelalisib)	PI3K-6 抑制剂	阻断细胞内 PI3K 信号传递，抑制癌细胞生长	慢性淋巴白血病、小淋巴细胞淋巴瘤及复发性卵泡 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	单药 联合用药	SLL/CLL -72% 此为单药数据， 组合有效率更高	美国上市	
依鲁替尼 (ibrutinib)	一代 BTK 抑制剂	在 BTK 活性位点中的半胱氨酸残基形成共价键，导致 BTK 酶活性的抑制	复发难治套细胞淋巴瘤；高危慢性淋巴白血病；弥漫大 B 淋巴瘤（非生发）；浆细胞淋巴瘤	单药 联合用药	MCL- 75% SLL/CLL -67% DLBCL (non) -50% 此为单药数据， 组合有效率更高	美国、印度上市 杨森正版。 仿制版还没有靠谱的	有效率高，有一定副作用，可以作为复发难治一线药，脱靶耐药和耐药后的比较不好的预后成为其较大的缺点

ABT-199 维奈托克 venetoclax	BCL-2 抑制剂	抑制细胞死亡调节 BCL-2 蛋白, 诱导细胞凋亡	复发难治套细胞淋巴瘤; 高危慢性淋巴白血病; 联合依鲁替尼可以延长依鲁耐药并且增强有效率	单药	MCL- 75% SLL/CLL -77% 此为单药数据, 组合有效率更高	美国澳洲欧洲上市, 没有仿制版	有效率较高, 副作用较小, 基于不是 BTK 靶点缘故, 与 BTK 抑制剂有较弱的协同作用
BGB-3111 百济神州	二代 BTK 抑制剂	一种具有高选择性 BTK 抑制剂, 可以抑制肿瘤细胞的生长信号, 直至促进癌细胞死亡	复发难治套细胞淋巴瘤; 高危慢性淋巴白血病; 浆细胞淋巴瘤	单药 联合用药	MCL- 80% SLL/CLL -93% 此为单药数据, 组合有效率更高	国内 II 期 美国 III 期 结构式未知	有效率很高, 副作用较小, 对血小板影响不大, 对依鲁替尼多靶点抑制引起的耐药的缺陷有了较明显的克服! 注 10
ACP-196 Acalabrutinib	二代 BTK 抑制剂	不会逆转的 BTK 抑制剂, 可以通过永久性结合 BTK, 抑制肿瘤细胞的生长信号, 直至促进癌细胞死亡	复发难治套细胞淋巴瘤; 高危慢性淋巴白血病; 浆细胞淋巴瘤	单药 联合用药	MCL-90% (注) SLL/CLL -95% MCL 数据见注 7 此为单药数据, 组合有效率更高	美国三期临床, 但其结构式已经公布	有效率非常高, 副作用极小, 不影响血小板, 尤其是完美的克服了依鲁替尼多靶点抑制引起的耐药的严重缺陷! 不脱靶! 注 10

注: 1、所有内容仅作为普及淋巴瘤知识使用, 不作为临床参考。

2、我只是对自己感兴趣且了解较多靶向药的介绍的也比较多, 有些药品介绍的不够全面甚至没有提到。

3、表中+只是总体参考的副作用, 不同的病人情况反应可能完全不一样, 总体来说靶向药副作用很小, 相对于化疗不是一个数量级。

4、本表格主要针对套细胞, 也可能会带上慢淋和大 B, 若没有具体标明者是针对套细胞。

5、由于查询出处不一致的原因, 有可能数据不完全一致, 表中数据仅做参考。

6、文中只统计了方案有效率, 未对无进展生存时间等作出统计, 一般来讲方案越强, 无进展生存时间越长。

7、(见 ACP-196) 该数据未经官方证实, 但是从 FDA 披露的资料显示, 该有效率应该不低于 90%。【2017 年 8 月 3 日美国 FDA 已经接受了阿斯利康血癌新药 (acalabrutinib: ACP-196) 的申请, 并授予它优先审评资格, 适应症为套细胞淋巴瘤, 看出其有效率应该不低于对慢淋有效率】链接见各药物详细介绍。

8、按照目前数据来看, 套细胞淋巴瘤最优秀的靶点应该是 BTK, 其次才是 bcl-2、PI3K、CD20 等, 期待以后更丰富的数据。

9、点评一项仅仅是通过自己对该靶向药的认知总结, 可能有不妥之处, 可联系我更正。

10、这里提到的克服耐药是指克服的多靶点抑制引起的耐药, 并不代表就肯定一直不会耐药, 可能其他方面的原因可能还会引起耐药, 可以确定的是即使会耐药, 那么耐药时间也会大大延长!

Signalling pathway/ mechanism affected	Target	Drug	Response rate (complete + partial)					
			DLBCL	FL	MCL	SLL/CLL	T-cell	HL
PI3K/AKT/mTOR	mTOR	Everolimus	30%	50%	32%	18%	63%	42%
		Temsirolimus	36%	56%	38%	10%	NA	NA
	AKT	MK2206	0%	25%	9%	50%	0%	20%
		PI3K-6	Idelalisib	NA	57%	40%	72%	NA
	TGR-1202		11%	42%	33%	63%	NA	13%
	PI3K-20	Duvelisib	0%	67%	67%	54%	33%	33%
	PI3K-45	Copanlisib	13%	40%	71%	67%	50%	NA
		Buparlisib	12%	25%	23%	NA	NA	NA
B-cell receptor	SYK	Fostamatinib	22%	10%	11%	55%	0%	NA
	BTK	Ibrutinib	26%	28%	75%	67%	NA	NA
		Acalabrutinib	NA	NA	NA	95%	NA	NA
Apoptosis	BCL2	Venetoclax	15%	28%	75%	77%	NA	NA
Immune checkpoint	PD1	Nivolumab	36%	40%	NA	NA	17%	87%
		Pembrolizumab	NA	NA	NA	NA	NA	66%

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL, diffuse, large B-cell lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MCL, mantle-cell lymphoma; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NA, not available; PD1, programmed cell death protein 1; SLL, small-lymphocytic lymphoma.

## 一、来那度胺

来那度胺的化学结构与沙利度胺相似。尽管来那度胺的确切作用机制目前尚不十分清楚，但人们已经知道来那度胺具有免疫调节及抗新血管生成作用。经口服给药后，来那度胺迅速吸收入体内。体外实验显示，来那度胺血浆蛋白结合率约为 30%。约有 2/3 的来那度胺以原形随尿液排泄，其消除半衰期约为 3 小时。[2] 本品与地塞米松合用，治疗曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤的成年患者。[2] 来那度胺是一种免疫调节剂，其单药对复发/难治侵袭性 NHL 患者的疗效已在两项 II 期研究（NHL-002 和 NHL-003）中得到评估。NHL-003 研究的一项最新分析显示，在复发/难治 MCL 亚组（57 例可评估），发现单药来那度胺组的 ORR 为 35%，中位缓解持续期为 16 个月，mPFS 约 9 个月。在一项较大型多中心 II 期研究（MCL-001）中，按照独立中心的评估，使用硼替佐米后复发或硼替佐米治疗无效的患者（n=134；中位 4 次既往治疗）采用来那度胺单药治疗的 ORR 为 28%，中位缓解持续时间为 16.6 个月。中位 PFS 和 OS 分别为 4 个月和 19 个月[1]。

**Copanlisib** 是德国拜耳公司研发的淋巴瘤新药，一种 PI3K 阻滞剂。本试验适应症是复发惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。

## 二、硼替佐米

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂，是最早被批准用于对复发/难治 MCL 患者的新药。根据来自对复发/难治 MCL 患者（N=155；n=141 例可评估）进行单药硼替佐米治疗的 PINNACLE 试验的数据，目前已经获得 FDA 批准用于治疗曾行至少一次既往治疗的复发性 MCL 患者。在该试验中，硼替佐米治疗后的客观缓解率（ORR）为 33%（CR 占 8%），中位缓解持续时间 9 个月，所有患者的中位至进展时间（mPFS）为 6 个月，中位总生存期（mOS）为 23.5 个月[1]。

硼替佐米是最早被批准应用于复发/难治 MCL 的新药，可以单药或联合利妥昔单抗或化疗应用。单药治疗有效率达 33%，CR/CRu 为 8%，中位缓解持续时间（DOR）9.2 个月，中位 PFS 期 6.5 个月。硼替佐米治疗失败的患者可选择来那度胺或依鲁替尼治疗

去年 2015 年在新英格兰杂志上发表了一个最新的研究，也就是应用蛋白酶体抑制剂硼替佐米，联合 RCAP 方案，形成了一个 VR-CAP 方案，对比 RCHOP 方案的临床研究。这个临床研究有这样几个特点：第一个它是针对套细胞淋巴瘤当中那些不适合移植的病人；第二个它是一个大的临床研究，病例数达到了 489 例这样的研究；另外是一个全球的研究。这个临床研究当中，VR-CAP 方案当中的话，用万珂替代了 RCHOP 方案当中的长春新碱，目的是减少它的神经毒性。那么 VR-CAP 方案对比 RCHOP 方案，到目前来讲，通过随访了 40 多个月的情况，无论是在 CR 率上、总体反应率上、中位的不治疗时间上、中位的反应持续时间上，以及 PFS、OS 上，联合万珂硼替佐米的 VR-CAP 方案都明显的优于 RCHOP 方案。同时它的副作用又没有明显的增加。因此这个临床研究的报道，最后是这样的。目前来讲，针对那些不适合移植的这一部分病人，VR-CAP 方案是目前的一个首选的治疗方案。那双靶向联合治疗，除了 VR-CAP 方案，也就是用硼替佐米万珂联合 RCHOP 方案之外的话，还有就是对于那些老年的病人还有一个方案，就是应用来那度胺联合美罗华，都是靶向药物，不应用化疗药物，形成的叫 R2 方案。应用这个方案用于治疗复发难治的套细胞淋巴瘤也同样取得了很好的疗效，总体反应率达到了 90%以上。

现在 BTK 抑制剂伊布替尼也用于套细胞淋巴瘤的治疗，在复发难治的套细胞淋巴瘤上取得了一个比较好的疗效。单药伊布替尼治疗复发难治的套细胞淋巴瘤，总体反应率达到了 68%，CR 率达到了 21%；27 个月的中位随访，PFS 是 13 个月，总生存的话 OS 是 22 个月。在这个基础上又应用了伊布替尼联合美罗华双靶向治疗，双靶点来治疗复发难治的套细胞淋巴瘤，这样初步的疗效总体反应率达到了 88%，获得了 CR 率 44%这样一个良好的疗效。

在这 10 年当中淋巴瘤的治疗取得了突飞猛进的进展。一是化疗强度的提高，同时也由于靶向药物的应用。那目前为止，不是单靶向药物，还有双靶向药物的联合应用，使得淋巴瘤的治疗获得了极大的提高。因此我在这里鼓舞淋巴瘤的病人，一定要坚定信念，随着治疗的进展，你们的疾病会获得很大的治愈、很大的提高。希望你们充满信心，迎接新药带来的更大的疗效、更高的益处。

### 三、美罗华

美罗华（利妥昔单抗）是全球第一个被批准用于临床治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL）的单克隆抗体。经中国食品药品监督管理局（SFDA）批准，美罗华可用于：联合 CHOP 方案 8 个疗程治疗侵袭性（弥漫大 B 细胞）淋巴瘤联合 CVP 方案 8 个疗程一线治疗惰性（滤泡性）淋巴瘤治疗复发或化疗耐药的惰性 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤。

美罗华的活性成分为利妥昔单抗，美罗华单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体，美罗华抗体与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合。此抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞，但在[造血干细胞](#)，不成熟 B 细胞，正常血浆细胞，或其他正常组织中不存在。

美罗华中的利妥昔单抗对应的抗原表达于 95% 以上的 B 淋巴细胞型的非何杰氏淋巴瘤，此抗原在与抗体结合后，CD20 不被内在化或从细胞膜上脱落。CD20 不以游离抗原形式在[血浆](#)中循环，因此，也就不会与抗体竞争性结合。利妥昔单抗（美罗华）与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合，并引发 B [细胞](#)溶解的免疫反应。细胞溶解的可能机制包括补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC)。此外，体外研究证明，美罗华利妥昔单抗可使药物抵抗性的人体淋巴细胞对一些化疗药的细胞毒性敏感。

### 四、依鲁替尼

依鲁替尼是一个 BTK 的小-分子抑制剂。依鲁替尼与在 BTK 活性位点中的半胱氨酸残基形成共价键，导致 BTK 酶活性的抑制。BTK 是 B-细胞抗原受体(BCR)和细胞因子受体通路的信号分子。BTK 的作用是通过 B-细胞表面受体信号导致对 B-细胞交易，趋化，和黏附所需通路的激活。非临床研究显示依鲁替尼抑制恶性 B-细胞增殖和在体内生存以及在体外细胞迁移和底物黏附。很少有像依鲁替尼那样的实验性新药能够如此成功。依鲁替尼在一项临床试验中获得了有史以来最令人印象深刻的总体应答率。在 MCL 试验中，依鲁替尼显示出 68% 整体应答率，中位缓解持续时间为 17.5 个月。其联合治疗整体应答率高达 71%，并且 26 个月后约有 75% 患者仍处于无进展状况！

在一项 I 期剂量递增研究中，发现伊布替尼即使长时间给药 (>6 个月) 也耐受性良好，无限制剂量毒性且无明显骨髓抑制，3 或 4 级不良事件不常见。一项多中心 II 期研究的结果已经发表，其评估了伊布替尼（持续每日给药直至发生疾病进展）对复发或难治性 MCL 患者（n=115）的疗

效,包括既往使用硼替佐米治疗过的患者。在 111 例可评估患者中,在分析时估算的中位随访时间为 15 个月。患者的 ORR 为 68%, CR 占 21%。中位缓解持续时间为 17.5 个月。在既往接受过硼替佐米治疗的患者亚组中 (n=48), ORR 为 67%, CR 占 20%。延长治疗持续时间好像可以提高缓解率。所有接受治疗的患者的中位 PFS 估算值约为 14 个月。中位 OS 尚未达到, 18 个月时的 OS 率估算值为 58%。该研究显示伊布替尼单药产生持久缓解, 并伴有较好的毒性范围。基于这些数据, FDA 最近已批准伊布替尼 (口服 560 mg, 每日一次) 用于曾接受过至少一次既往治疗的 MCL 患者的治疗[1]。

从上面这些数据可以看到新药的单药治疗效果, 伊布替尼的客观缓解率为 68%, 相比硼替佐米 33%, 来那度胺 28%, 体现出了明显的优势, 给复发/难治 MCL 患者带来了新希望。

除了单药治疗,关于新药联合方案的研究也正在进行,如苯达莫司汀联合利妥昔单抗方案、来那度胺联合利妥昔单抗、硼替佐米联合 RhyperCVAD, 加或不加利妥昔单抗等方案。一项 II 期研究发现伊布替尼联合利妥昔单抗治疗 Ki-67>50%的复发/难治 MCL 患者有较好的反应率[2]。

2017 年最新 NCCN 指南新增对于>65 岁 MCL 患者, 如果的侵袭性不是特别强, 可以使用改良的 R-HyperCVAD 方案治疗, 如果在诱导治疗时采用伊布替尼联合利妥昔单抗方案,可以减少此方案维持治疗的周期[1]。新药因为其独特的作用靶点,较轻的毒副作用,是一线治疗的有力补充,我们期待它们在治疗中更多的发挥优势,为患者带来获益。

依鲁替尼最新 5 年随访数据公布: 越早使用, 生存获益越大\_搜狐健康\_搜狐网 [http://www.sohu.com/a/120640934\\_464396](http://www.sohu.com/a/120640934_464396)

艾伯维还启动了依鲁替尼联合其他抗癌药的临床疗效评估,其中包括其旗下白血病新药 venetoclax(ABT-199)。Severino 先生宣称,非常“看好”依鲁替尼/ ABT-199 联合治疗方案,由于两者药物作用机制完美互补,可有效抵抗许多恶性血液病的进展。

<http://drug.39.net/a/151214/4742768.html>

[http://www.sohu.com/a/122307400\\_422701](http://www.sohu.com/a/122307400_422701) 依鲁替尼和 TGR-1202 联合治疗癌症效果显著

强生于今年 9 月向 FDA 递交了依鲁替尼治疗 CLL 初治患者的相关试验数据。若该适应症再获批准, 依鲁替尼有望晋级 CLL 临床一线治疗方案。目前, 美国大约有 11.5 万人口罹患血癌, 每年约 1.6 万新增病例。两家公司表示, 期望 2016 年第一季度能传来依鲁替尼适应症扩展的监管利好消息。

除了以上三种适应症外, 两家巨头已着手开展依鲁替尼其他肿瘤适应症的临床疗效考察, 包括:

I 期临床: 实体瘤

II 期临床: 多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞性白血病、边缘带淋巴瘤、移植物抗宿主病

后期临床: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、胰腺癌

此外, 艾伯维还启动了依鲁替尼联合其他抗癌药的临床疗效评估, 其中包括其旗下白血病新药 venetoclax(ABT-199)。Severino 先生宣称, 非常“看好”依鲁替尼/ ABT-199 联合治疗方案, 由于两者药物作用机制完美互补, 可有效抵抗许多恶性血液病的进展。

依鲁替尼购买须知 <http://m.house086.com/m/post/71875?from=app>

	脱靶作用	血小板抑制作用	公司	临床
Ibrutinib	EGFR, ITK,TEC	有	Abbive	CLL,MCL,WM (上市)
二代 BTK 抑制剂				
ACP-196	几乎没有	无	Acerta Pharma BV	III
ONO/GS-4059	TEC (弱)	NA	ONO/Gilead	I
BGB-311	ITK (弱)	NA	百济神州	III

## 五、ABT-199

维奈托克[1] (Venetoclax[2] )是一种实验性 B 细胞淋巴瘤因子-2(BCL-2)抑制剂。BCL-2 是一种可阻止一些细胞（包括淋巴细胞）凋亡的蛋白，该因子在发生于淋巴结、批准和免疫系统其他器官中的癌细胞高度表达。venetoclax 旨在选择性抑制 BCL-2 因子的功能，恢复细胞的通讯系统，让癌细胞自我毁灭，以达到治疗肿瘤的效果。

ABT-199[1] (Venetoclax[2] )与普通癌症药物不同，是一新型药物，通过攻击一种被称作为 BCL-2 的重要蛋白起到治疗癌症的作用。BCL-2 是最早发现的细胞死亡调节 BCL-2 蛋白家族的成员之一。它与许多的癌症类型，以及一些精神疾病和自身免疫性疾病相关。在癌症中，人们认为它充当了一种抑制子，可以帮助癌细胞抵抗癌症治疗药物。

澳大利亚白血病协会报告，澳大利亚研究的治疗慢性淋巴细胞性白血病（CLL）新药 ABT-199 的临床试验结果显示，本来恢复无望预后极差的 CLL 病人在药品试验中获得了 84% 的响应率和 23% 的治愈率。

该试验在彼得·麦卡勒姆癌症中心，皇家墨尔本医院和沃尔特伊丽莎白研究所开展。该研究小组发现了如何‘关闭’癌细胞，从而帮助一些本无望治愈的病人从长期强化治疗中解放出来，得到治愈的希望。

ABT-199 作用于恶性 CLL 细胞蛋白 Bcl-2。Bcl-2 蛋白保护恶性 CLL 细胞使之恶性繁殖。每天服用一片 ABT-199，可关闭 Bcl-2 蛋白，使 CLL 恶性细胞自然死亡，因此相当于有效地杀死了癌细胞。

来源：维奈托克说明书：

[http://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzAwOTk1MDIxNw==&mid=100000448&idx=1&sn=9db7c89fb009f726ffe244b6851b97f3&chksm=1b5687a62c210eb0ee5b4f09c2311d545fdf04899b84eb91b18032139816622f24d4f6167ece&mpshare=1&scene=23&srcid=0421hjRR0Ry32Zoai9xiJAan#rd](http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzAwOTk1MDIxNw==&mid=100000448&idx=1&sn=9db7c89fb009f726ffe244b6851b97f3&chksm=1b5687a62c210eb0ee5b4f09c2311d545fdf04899b84eb91b18032139816622f24d4f6167ece&mpshare=1&scene=23&srcid=0421hjRR0Ry32Zoai9xiJAan#rd)

## 六、Acalabrutinib (ACP-196)

ACP-196 是第二代布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂, 该药物可以通过永久性结合 BTK 来发挥作用, BTK 是一种特殊蛋白的一部分, 而这种特殊蛋白可以从 CLL 细胞表面将信号传递细胞核中的基因, 从而促进癌细胞生存和生长, 通过阻断 BTK, 药物 acalabrutinib 就可以抑制 CLL 细胞的生长信号, 直至促进癌细胞死亡。

Acalabrutinib 连获三罕见病适应症

去年 12 月阿斯利康花费巨资 40 亿美元收购私营药企 Acerta Pharma BV55% 股权, 现在看来是非常明智的, 因为其关键药 acalabrutinib 收获欧洲药监局授予孤儿药资格, 其估计上市后销售峰值可达 50 亿美元!

Acalabrutinib 在欧洲连连告捷, 已经连续收获三个孤儿药适应症, 分别针对慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和淋巴浆细胞性淋巴瘤。孤儿药是被授予治疗罕见疾病的药物, 在欧洲罕见病的定义是不足万分之五的人群患病。

阿斯利康医药总裁 Sean Bohan 称, 欧洲药监局授予 acalabrutinib 三个孤儿药适应症充分体现了公司合并 Acerta 的“长远战略”眼光。公司在治疗各种血癌方面已有清晰的战略, 那就是开发一流的药品。

Acalabrutinib 的早期临床数据结果也令人欣喜。最近发表在新英格兰医学杂志上的 I/II 期临床试验结果显示, 慢性淋巴细胞白血病患者用药应答率达到了 95%, 而慢性淋巴细胞白血病是成人白血病中最为常见的一种。

其良好的临床效果使其有望成为治疗 CLL 的重磅药, 并和由艾伯维公司和罗氏公司联合开发的 Venetoclax 进行有力竞争。该药物是一种实验性 B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 抑制剂。BCL-2 是一种可阻止一些细胞 (包括淋巴细胞) 凋亡的蛋白, 该因子在发生于淋巴结、脾脏和免疫系统其他器官中的癌细胞高度表达。venetoclax 旨在选择性抑制 BCL-2 因子的功能, 恢复细胞的通讯系统, 让癌细胞自我毁灭, 以达到治疗肿瘤的效果。如果 Acerta Pharma 的抗癌药物得到了美国和欧洲监管当局的批准, 那么阿斯利康可以行使其 30 亿美元购买 Acerta Pharma 剩余 45% 股权的权利。为实现 2023 年年销售额 450 亿美元目标, 阿斯利康正在寻求重磅药物。通过企业兼并与收购获得新药可以帮助公司跨过专利悬崖和仿制药竞争的泥潭。阿斯利康面临重磅胃药埃索美拉唑 Nexium 和降脂药物瑞舒伐他汀钙 Crestor 的专利悬崖, 但是同时公司治疗非小细胞肺癌药 Tagrisso 也于去年 12 月获批上市, 而 Acalabrutinib 也将成为补强其新药管线的一员猛将。

阿斯利康 ACP-196 美国 FDA 已经接受了其血癌新药 acalabrutinib 的申请, 并授予它优先审评资格

[https://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzAwMDA5NTIxNQ==&mid=2649963982&idx=4&sn=fe3116b81a97912a98127c8d1b28b40c&chksm=82e9bb4eb59e3258a76b2f9a5d1f6128d6b6290d40561a4564cb618e554979bc9f9f6af962e1&mpshare=1&scene=23&srcid=0810AA7aYmeKFxSxgHdX1Nbp#rd](https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzAwMDA5NTIxNQ==&mid=2649963982&idx=4&sn=fe3116b81a97912a98127c8d1b28b40c&chksm=82e9bb4eb59e3258a76b2f9a5d1f6128d6b6290d40561a4564cb618e554979bc9f9f6af962e1&mpshare=1&scene=23&srcid=0810AA7aYmeKFxSxgHdX1Nbp#rd)