

【 上市新药 】

治疗急性骨髓性白血病新药恩西地平

黄丹燕

湖北省中西医结合医院 药学部, 湖北 武汉 430000

摘要: 急性骨髓性白血病是成人常见的白血病类型, 发病率随年龄的增长而升高, 病情进展迅速, 严重威胁人类健康。恩西地平 (Enasidenib, Idhifa[®]) 是第一个异柠檬酸脱氢酶 2 抑制剂, 能有效治疗该酶变异导致的急性骨髓性白血病, 也是美国食品药品监督管理局批准的唯一一个针对这一患者群体的肿瘤代谢疗法新药。对恩西地平的作用机制、药效学、药动学、药物相互作用、临床评价和安全性等进行综述, 旨在为临床应用提供有益的参考。

关键词: 急性骨髓性白血病; 恩西地平; 异柠檬酸脱氢酶 2 抑制剂

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 04- 0703 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.039

Enasidenib as a novel drug in treatment of acute myelocytic leukemia

HUANG Danyan

Pharmaceutical Department, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract: Acute myelocytic leukemia (AML) is a common type of leukemia massively afflicting the adults. The incidence of the disease increases with age with aggressive development, which pose a severe threaten to human health. Enasidenib (Idhifa[®]) is the first inhibitor against isocitrate dehydrogenase2 (IDH2), which is globally approved by FDA for the potent treatment of adults with refractory IDH2-mutated AML as well as represents a sole therapy through regulating cancer metabolism for the patients with AML. The mechanism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interaction, clinical evaluation, and safety of Enasidenib were reviewed to provide the beneficial reference for the clinic application in the near future.

Key words: acute myelocytic leukemia; Enasidenib; isocitrate dehydrogenase 2 inhibitor

急性骨髓性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 是一种快速发展的血液病, 发病率随年龄的增大而明显升高, 平均发病年龄为 66 岁^[1]。在美国的 AML 患者中, 适合接受骨髓移植的患者不足 10%, 而且大多数患者对化疗无响应, 并且会进展成复发或难治性 AML, 5 年生存率不足 26%^[2]。美国 2016 年新确诊的 AML 患者约 1995 例, 死亡病例 10 430 例^[3]。因此, 研发疗效好、安全性高的抗 AML 药品迫在眉睫。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 8 月 1 日批准新基公司 (Celgene Corporation) 开发的恩西地平 (Enasidenib, Idhifa[®]) 上市, 用于治疗携带异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 基因突变的成人 AML 患

者。恩西地平属于第一代 IDH2 抑制剂, 可以抑制多种促进细胞增殖的酶活性。AML 患者往往伴随着 IDH1 和 IDH2 变异^[4], 而 IDH2 变异的发生率高于 IDH1 变异, AML 患者中携带 IDH2 突变的比例约为 8%~19%^[5]。如果患者血液或骨髓样本中检测到了 IDH2 突变, 便适用于接受恩西地平治疗。作为首个获批的专门治疗这一特定疾病的新药, 恩西地平在获批上市前曾获得美国 FDA 颁发的“优先审评”资格和“孤儿药”认定。综述恩西地平的作用机制、药效学、药动学、临床评价等研究情况, 旨在为该类药物研发与临床应用提供参考。

1 基本信息

恩西地平以甲磺酸盐的形式成药, 化学名为:

收稿日期: 2017-10-29

第一作者: 黄丹燕 (1974—), 女, 武汉人, 主管药师, 研究方向为药剂学。Tel: (027)65600839 E-mail: 971539650@qq.com

2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2]-6-{2-(三氟甲基)吡啶-4-}氨基]-1,3,5-三嗪-2-氨基]丙烷-2-醇甲磺酸盐。结构见图1。

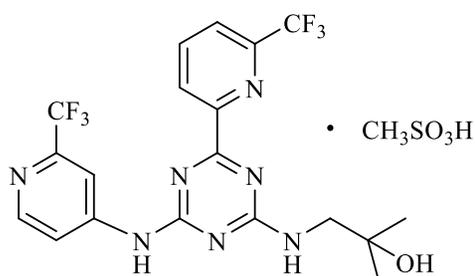


图1 恩西地平的结构

Fig.1 Chemical structure of Enasidenib

恩西地平的分子式为 $C_{19}H_{17}F_6N_7O \cdot CH_3SO_3H$ ($C_{20}H_{21}F_6N_7O_4S$), 相对分子质量为 569.48, 难溶于水。该药的上市剂型为片剂, 规格 100 mg/片 (相当于 120 mg 恩西地平甲磺酸盐) 或 50 mg/片 (相当于 60 mg 恩西地平甲磺酸盐), 每片含无活性成分二氧化硅胶体、羟丙基纤维素、醋酸琥珀羟丙甲纤维素、氧化铁黄、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙烯醇、硫酸月桂酸钠、羧甲淀粉钠、滑石和二氧化钛。推荐起始剂量为 100 mg, 每天口服 1 次, 至少维持 6 个月。

2 药理作用

不同于传统的化疗和免疫疗法, 肿瘤代谢疗法是通过降低致癌代谢物间接抑制肿瘤生长。IDH2 是线粒体中三羧酸循环的关键酶, 催化异柠檬酸到酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 的转化。AML 患者中的 IDH2 变异不仅丧失正常的催化功能, 而且能催化 α -KG 生成致癌的 2-羟基戊二酸 (2-hydroxyglutarate, 2-HG) [6], 同时导致 DNA 和组蛋白过度甲基化 [7]。恩西地平靶向 IDH2 变异体, 与它的活性中心结合, 抑制了 2-HG 的生成 [8]。

体外实验证实, 与对照品野生型的 IDH2 比较恩西地平对 IDH2 的 3 种突变体 R140Q、R172K 和 172S 显示了更强大的抑制活力 (超过 40 倍), 能有效降低 2-HG 水平 [9]。它能逆转组蛋白和 DNA 的过度甲基化; 在白血病细胞中诱导细胞分化, 伴随着外周血细胞中 CD11b⁺ 的表达提高和 c-Kit 受体表达降低。动物实验表明, 它能够有效降低移植小鼠骨髓、血浆和尿液中 2-HG 水平; 恢复由突变体 IDH2 抑制的巨核红细胞分化, 逆转突变体 IDH2 在突变干细胞中对 DNA 甲基化效应 [10]; 能显著降低 2-HG

水平, 最大抑制程度为 90.6%, 诱导骨髓细胞分化, 不会带来细胞毒性, 迄今也未观察到它能带来细胞遗传异常以及引发 IDH2 变异 [11]。对 1 个单次剂量 30 mg 至 650 mg 和多次剂量 100 mg 每天在空腹状态测定心电图, 未观察到 QTc 间期明显变化 [9]。目前正在进行的临床研究发现 IDH2 抑制剂和其他靶向 AML 的疗法相结合, 能显著提高疗效 [12]。

3 药动学 [9]

FDA 公布的数据显示, 恩西地平单次剂量 100 mg 的血浆峰浓度 (C_{max}) 为 1.3 μ g/mL, 该值出现的中位时间为 4 h; 每天服用 100 mg, 在 29 d 里达到稳态血药浓度 (13 μ g/mL); 每天给药 50~450 mg 的浓度时间曲线下面积 (AUC) 的增加与剂量成正比; 口服恩西地平 100 mg 的生物利用度约 57%, 其均数分布容积为 55.8 L。在体外, 恩西地平的人血浆蛋白结合率为 98.5%, 它的代谢物 AGI-16903 与人血浆蛋白结合率为 96.6%。恩西地平的末端半衰期是 137 h, 平均消除速率为 0.740 74 L/h [9]。它的代谢通过细胞色素 P450 酶 (CYP) 和葡萄糖醛酸转移酶 (UGTs), 其代谢产物 AGI-16903 可由 CYP1A2、CYP2C19 和 CYP3A4, 以及 UGT1A1、UGT1A3 和 UGT1A9 进一步降解。放射性标记的恩西地平进入体循环, 89% 的放射性来自恩西地平, 它的代谢物 AGI-16903 放射性占 10%。体外研究提示恩西地平的代谢是通过 CYP 酶家族介导, 或通过多个 UGTs 酶家族来完成。代谢物 AGI-16903 的进一步代谢也是通过 CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4、UGT1A1、UGT1A3 和 UGT1A9 等多个酶介导的。

该药主要通过粪便清除, 在粪和尿的清除分别占 89% 和 11% [9]。没有观察到体质量、性别、年龄、轻度肾受损 (定义为肌酐清除率 ≥ 30 mL/min) 和轻微肝功能受损 (总胆红素 \leq 正常上限和天冬氨酸转移酶 $>$ 正常上限) 会对恩西地平药动学产生有临床意义的影响。体外研究发现恩西地平能和其代谢物 AGI-16903 被 CYP 家族及 UGT 家族中多个酶代谢。鉴于此, 同时服用能抑制上述酶的药物不会对稳态血药浓度的恩西地平产生临床意义的作用。

4 临床试验

有 176 例患者参加了剂量递增的恩西地平临床 II 期研究 [13]。结果显示, 总体缓解率 (OOR) 为 40.3%, 其中出现最佳完全缓解的占 19.3%, 血小板不完全恢复、呈现完全缓解的占 6.8%, 不完全缓解

的占 6.3%，无白血病状态的患者占 8.0%。首次出现缓解的中位时间是用药后的 1.9 个月，持续缓解中位时间为 3.8 个月。对那些出现完全缓解的患者，出现完全缓解的时间是用药后的 3.8 个月，完全缓解持续 8.8 个月。对于口服剂量 100 mg/d 的 109 例患者总体的缓解率为 38.5%，其中出现最佳完全缓解的占 20.2%，血小板不完全恢复、呈现完全缓解的占 9.2%，不完全缓解的占 2.8%，无白血病状态的患者占 8.0%。首次出现缓解的中位时间是用药后的 1.9 个月，持续缓解中位时间为 5.6 个月。针对全部患者 7.7 月的随访显示，整体存活期的中位数是 9.3 个月，1 年存活率约 39%。

在一项公开标签、单臂、多中心的临床 III 期试验中，研究人员招募了 199 名患有复发性或难治性 AML 的成人患者，且都带有 IDH2 突变^[9]。患者们接受了恩西地平 100 mg/d 的初始剂量，直至病情出现进展，或出现无法接受的毒性。结果表明，恩西地平能给患者带来完全缓解，或是部分血液学改善的完全缓解 (CRH)。经过为期 6 个月的治疗，有 19% 的患者出现完全缓解，4% 的患者出现 CRH。对于这些患者来说，出现首次缓解的中位数时间为 1.9 个月，出现最佳缓解的中位数时间为 3.7 个月，中位数的缓解持续时间为 8.2 个月。开始时，由于 AML 引起的血液或血小板输注的 157 例患者中，有 34% 的患者在恩西地平治疗后不再需要输血。

5 安全性评价

FDA 公布的数据显示^[9]，服用恩西地平最常见的不良反应包括恶心 (48%)、疲倦 (41%)、腹泻 (41%)、胆红素升高 (33%) 和食欲下降 (34%)；属严重的不良反应有分化综合征 (7%)、白细胞减少 (4%)、肿瘤溶解综合征 (3%) 和高胆红素血症 (2%)。在动物生殖研究中，在器官形成期至分娩前，给予恩西地平导致大鼠流产率和早产死亡率增加，它可能会对发育中的胎儿或新生婴儿造成伤害。因此，怀孕或哺乳期女性不应服用恩西地平。目前尚未确定该药在儿童患者中的安全性和有效性。建议有生殖潜能的患者，用恩西地平治疗期间和末次剂量后至少 1 个月应采取有效避孕。在临床研究中无需对恩西地平根据年龄剂量调整，未观察到患者年龄 65 岁或以上和较年轻患者间在有效性或安全性方面的总体差别。

6 结语

恩西地平有比较显著的疗效，能为成人 AML

患者带来希望，拥有良好的临床应用前景。但它毕竟是第一个异柠檬酸脱氢酶 2 抑制剂，其安全性还有待今后临床实践进一步考察和评价。此外，有必要阐明其构效关系，以恩西地平为先导，进一步结构修饰和改造，可能筛选出疗效更好和安全性更高的 IDH2 抑制剂，IDH2 极有可能成为癌症治疗新的靶点^[14]。

但是，癌症毕竟不同于一般疾病，它的发生、发展和转移不仅依赖于一种受体或一种信号通路的传导，所以单纯作用于一个靶点的策略并不能彻底杀死癌细胞。继续深入探索癌症发生和发展机制，尝试设计与合成作用于两个或多个靶点的抗癌药物，从而产生协同作用，不仅能提高治疗，降低副作用，而且有可能避免多种药物联合使用而导致的药物相互作用。也可以考虑研发几种作用机制不同的抗肿瘤复方，白煜等报道^[15]苦参碱可显著抑制体外培养的人原代白血病细胞增殖，其机制与诱导细胞早期凋亡，促进细胞周期阻滞有关。以后可以在这些方面进行新的尝试。

除了寻找新化合物，也有必要尝试利用新的高分子材料，开发智能响应的药物递送系统，以提高抗癌药的生物利用度和安全性。如今癌症已经世界性的医学难题，寻求治疗癌症的有效疗法依然任重而道远。

参考文献

- [1] Löwenberg B, Downing J R, Burnett A. Acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(14): 1051-1062.
- [2] Miller K D, Siegel R L, Lin C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(A): 271-289.
- [3] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [4] Medeiros B C, Fathi A T, Dinardo C D, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 272-281.
- [5] Rendina A R, Pietrak B, Smallwood A, et al. Mutant IDH1 enhances the production of 2-hydroxyglutarate due to its kinetic mechanism [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(26): 4563-4577.
- [6] Gross S, Cairns R A, Minden M D, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2): 339-344.

- [7] Figueroa M E, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18 (6): 553-567.
- [8] Dang L, Yen K, Attar E C. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 599-608.
- [9] Idhifa (enasidenib) tablets [EB/OL]. (2017-08-01) [2017-10-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2017/209606orig1s000toc.cfm
- [10] Gras J. Enasidenib mesylate [J]. *Drug Future*, 2017, 42(1): 15-20.
- [11] Kim E S. Enasidenib: first global approval [J]. *Drug*, 2017, 77(15): 1705-1711.
- [12] Amatangelo M D, Quek L, Shih A, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 732-741.
- [13] Stein E M, Dinardo C D, Pollyea D A, et al. Enasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [14] 王环玉, 赵 焯, 刘相奎. 异柠檬酸脱氢酶抑制剂研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(11): 1272-1278.
- [15] 白 煜, 朱志超, 蒋丽佳, 等. 苦参碱对人原代白血病细胞的体外作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(3): 262-266.