

· 述评 ·

复发性滤泡性淋巴瘤治疗新药 copanlisib 的药理作用与临床评价

李春杏¹, 刘桦¹, 孙桂凤², 王洋², 刘朋², 封宇飞^{2*}

(1. 航天中心医院 药剂科, 北京 100049; 2. 北京医院 国家老年医学中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】 滤泡性淋巴瘤发病率居非霍奇金淋巴瘤第2位, 因其缓解后易复发, 给临床治疗带来极大困难。2017年9月, FDA加速批准磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂 (PI3K抑制剂) copanlisib上市, 用于至少接受过两次全身治疗的成人复发性滤泡性淋巴瘤。临床研究显示, copanlisib有较好的客观缓解率。本文就其药理作用、临床评价、安全性及用法用量等做一综述。

【关键词】 copanlisib; 滤泡性淋巴瘤; 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂; 复发性; 药理作用; 临床评价; 安全性

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0027-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.007

Pharmacological and clinical evaluation of copanlisib in the treatment of relapsed follicular lymphoma

LI Chun-xing¹, LIU Hua¹, SUN Gui-feng², WANG Yang², LIU Peng², FENG Yu-fei^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 The morbidity of follicular lymphoma (FL) is second in non-Hodgkin's lymphoma (NHL). FL is easy to relapse after remission, being very difficult to control. It was preferentially approved as a PI3K inhibition for the treatment of relapsed FL in adult patients receiving at least two prior therapies by FDA in September 2017. Good objective remission rate was obtained in clinical studies. The pharmacological actions, clinical evaluation, safety, dosage and administration were reviewed in this paper.

【Key words】 copanlisib; follicular lymphoma (FL); phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors; relapse; clinical pharmacology; clinical evaluation; safety

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。在 NHL 中, 发病率仅次于弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 具有易向 DLBCL 转化、缓解后复发率高等特点^[1]。临床症状主要为淋巴结肿大、体重下降、发热、夜间盗汗及皮肤瘙痒等^[2]。西方国家 FL 占 NHL 患者的 22%~35%, 在中国所占比例较西方国家偏低, 约为 NHL 患者的 8.1%~23.5%, 我国发病率有逐年增加的趋势^[3]。

《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013

年版)》推荐, 对于1级和2级的I~II期FL患者, 目前临床上已有足够多的证据支持受累野放疗 (involved field radiation therapy, IFRT) 作为标准治疗。对于III~IV期FL, 免疫化学治疗是目前国内外最常选择的治疗模式, 8个疗程的利妥昔单抗 (R) 联合化疗方案已经成为国内外初治的首选标准方案。遗憾的是无论采用何种诱导免疫化疗, 患者经过一段缓解期后均可能出现复发^[3]。

2017年9月14日, 美国食品与药品监督管理局 (FDA) 加速批准拜耳医药公司磷脂酰肌醇-3激酶 (PI3K) 抑制剂 copanlisib (商品名: ALIQOPA™)

[收稿日期] 2018-01-18

[作者简介] 李春杏, 女, 药师, 硕士; 研究方向: 临床药学; E-mail: 2008yuejuan@163.com

[通讯作者] * 封宇飞, 男, 主任药师, 硕士研究生导师; 研究方向: 循证药学及药物经济学; Tel: (010) 85133923; E-mail: fengyufei@126.com

上市，用于至少接受过两次全身治疗的成人复发性 FL 治疗。该药为静脉输注的激酶抑制剂，活性成分分子式为 $C_{23}H_{28}N_8O_4 \cdot 2HCl$ ，相对分子质量为 553.45 $g \cdot mol^{-1}$ ^[4]。其化学结构式见图 1，本文就其药理作用、药动学、临床评价、药物相互作用、安全性及用法用量等进行综述，旨在为临床应用提供参考。

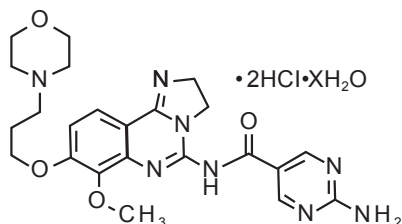


图 1 copanlisib 的化学结构式

1 药理作用

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，位于众多重要信号通路的关键性信号位置，是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的上游分子，其异常激活可引起一系列反应，从而影响细胞周期调节、细胞凋亡、DNA 修复、血管生成、细胞代谢等过程，是诱导 FL 发病机制中的重要途径之一。

PI3K 根据其结构和底物的特异性不同可分为 I 型、II 型和 III 型 3 类。其中，I 型 PI3K 是目前研究最深入和最广泛的亚型，其与肿瘤的关系也最为密切，已成为肿瘤治疗的重要靶标。I 型 PI3K 由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成，根据 p110 所结合的亚基不同又分为 IA 型和 IB 型。IA 型 PI3K 催化亚基包括 p110 α 、p110 β 、p110 δ ，I B 型 PI3K 催化亚基主要为 p110 γ 。调节亚基 p85 含 SH2 和 SH3 结构域，可与含有相应结合位点的靶蛋白相作用^[5]。

Copanlisib 作为 PI3K 抑制剂，对 α 、 β 、 γ 和 δ 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 0.5、3.7、6.4 和 0.7 $nmol \cdot L^{-1}$ ，因此本品是一种针对 α 和 δ 亚型的靶向药物，抑制 PI3K α 和 PI3K δ 亚型活性。同类药物伊德利塞 (idelalisib) 靶向针对 PI3K 的 δ 亚型，可明显提高难治复发 FL 患者的缓解率；度维利塞 (duvelisib) 靶向针对 γ 和 δ 亚型。Copanlisib 通过靶向抑制 PI3K α 和 δ 亚型，从而抑制恶性 B 细胞趋化所介导的 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 信号通路和 CXCR12 以及淋巴瘤

细胞株 NF κ B 等几条关键的细胞信号通路。此外本品可诱导肿瘤细胞凋亡和抑制原发性恶性 B 细胞株增殖^[6-7]。

与同类药度维利塞和伊德利塞相比，本品对慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 细胞 PI3K- δ 抑制的 IC_{50} 值约低于伊德利塞 20 倍，活性远高于前两者；对 CLL 细胞的凋亡活性也明显高于伊德利塞，降低 CLL 细胞存活率的能力也明显高于健康人 T 和 B 淋巴细胞^[8]。

2 药代动力学

Copanlisib 在 5~93 mg 的剂量范围内 (即推荐剂量的 0.88~1.5 倍)， AUC 与达峰浓度 (C_{max}) 随剂量成比例增加，呈线性药动学特征，且呈非时间依赖，也不蓄积。本品 0.8 $mg \cdot kg^{-1}$ (约 60 mg) 剂量时，稳态血药浓度为 (463 ± 584) $ng \cdot mL^{-1}$ ， AUC_{0-25} 为 (1570 ± 338) $ng \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$ 。本品血浆蛋白结合率约为 84.2%，主要与白蛋白结合，全血/血浆分布比例为 1.7；平均分布容积为 (871 ± 479) L。消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 (39.1 ± 15.0) h，平均清除率为 (17.9 ± 8.5) $L \cdot h^{-1}$ 。本品主要 (90% 以上) 经 CYP3A 代谢，其余由 CYP1A1 代谢，CYP450 介导的氧化产物约占给药剂量的 41%。代谢产物中，约 5% 活性吗啉代谢产物 M-1 对激酶 PI3K α 和 PI3K β 具有抑制作用。静脉给药后，64% 经粪便排泄 (其中 30% 为原型药物)，22% 经尿排泄 (其中 15% 为原型药物)，排泄时间为 20~34 d^[4]。

年龄 (20~90 岁)、性别、种族 (白种人、亚洲人、西班牙人和黑人)、吸烟情况、体重 (41~130 kg)、轻度肝功能不全和轻中度肾功能不全对本品药代动力学参数无临床影响；而中重度肝功能不全 ($TB \geq 1.5 \times ULN$)、严重肾功能不全 ($CL_{cr} = 15 \sim 29 mL \cdot min^{-1}$) 或终末期肾病 ($CL_{cr} < 15 mL \cdot min^{-1}$) 对药代动力学参数是否影响尚不明确^[4]。

一项在日本开展的单中心、非随机、非对照、开放性药代动力学研究，纳入 10 例日本恶性实体肿瘤患者。患者分为两组，分别单剂量输注本品 0.40 ($n=3$) 或 0.80 $mg \cdot kg^{-1}$ ($n=7$)。结果证实在剂量 0.4~0.8 $mg \cdot kg^{-1}$ 范围内， C_{max} 和 AUC_{0-25} 随剂量呈比例增加^[9]。

在另一项评价安全性、耐受性的剂量递增的 I 期临床研究中，57 例患者静脉输注本品 0.1~1.2

$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，达峰时间(t_{\max})为0.5~1.0 h，在0.1~1.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量范围内， C_{\max} 和 AUC_{0-25} 呈比例增加。每周1次给药后无累积现象。给药第1个周期的第8天，血药浓度最低($4.92\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)。所有患者中，41例患者接受了最大耐受剂量 $0.8\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，首剂量给药后，药动学参数分别为： C_{\max} $454\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ， AUC_{0-25} $1\ 593\ \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ，消除半衰期38.2 h；连续给药15日后， C_{ss} 为 $463\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ， AUC_{0-25} 为 $1\ 569\ \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ [10]。

3 临床评价

本品用于治疗至少接受过两次全身治疗的成人复发性FL。

一项I期临床试验纳入57例恶性实体肿瘤($n=48$)和NHL($n=9$)患者，评估copanlisib安全性、耐受性、药代动力学和最大耐受剂量等。Copanlisib剂量为0.1~1.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，28周为一周期，采取第1、8和15天间断治疗方案。根据RECIST1.1版标准，48例恶性实体肿瘤患者，仅接受最大耐受剂量 $0.8\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的1例(2%)患者获得完全缓解，2例(4%)获得部分缓解，15例(31%)病情稳定，15例(31%)病情恶化；根据临床诊断7例(15%)病情恶化，8例(17%)未进行评估。9例NHL患者中，FL($n=8$)患者中1例(11.1%)获得完全缓解，5例(55.6%)获得部分缓解，2例(22.2%)治疗3年以上获得完全缓解，剩余1例(11.1%)DLBCL患者获得部分缓解 [10]。

另一项多中心、开放、单盲的II期临床研究(NCT 01660451)，纳入142例复发性或难治性淋巴瘤患者，其中，104例FL。患者平均年龄63岁，大多数患者(80%， $n=114$)处于淋巴瘤III期或IV期，中位最新进展期8周；患者曾接受过平均3个治疗方案，86例(61%)患者在最近一个疗程治疗后无效。所有患者均接受过利妥昔单抗和烷化剂治疗，1例接受治疗的FL患者后来被当地研究者确诊为DLBCL。患者第1、8和15天给药，28 d为一周期，剂量为60 mg，静脉输注1 h，疗程为直至出现不可耐受的不良反应或病情恶化。主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)，次要终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总体生存率(overall survival, OS)和缓解持续时间(duration of response, DOR)。经治疗后，12%

(17/142)患者完全缓解、47%(67/142)部分缓解，明显高于预期(40%)，差异具有显著的统计学意义($P=0.001$)；中位缓解时间为53 d(41~296 d)，43例(30%)病情稳定；中位DOR为22.6月(0~22.6月)。104例FL患者ORR为59%，其中，15例(14%)完全缓解，46例(44%)部分缓解；中位DOR为12.2(0~22.6月)；中位PFS为11.2月(0.2~24.0月)；OS未检测到。23例边缘区淋巴瘤患者ORR为70%，其中，2例(9%)完全缓解，14例(61%)部分缓解。目标病变区的最佳缓解瀑布图显示，经copanlisib治疗后，59%(74/125)患者病变区至少缩小了50% [11]。

第3项开放、无对照的II期研究评估本品对复发性或难治性惰性或侵袭性淋巴瘤的临床疗效及安全性。85例患者入组，其中，34例惰性淋巴瘤，51例侵袭性淋巴瘤；按亚型分类，48.5%为FL，33.3%外周T细胞淋巴瘤。这些患者入组前大多数接受过利妥昔单抗治疗(78.6%)，且54.8%为利妥昔单抗无效型。患者第1、8和15天给药，28 d为一周期，剂量为 $0.80\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，静脉输注1 h，疗程为直至出现不可耐受的不良反应或病情恶化。如果临床上观察到明显的毒性反应，允许剂量减少到0.60和0.40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，但剂量不允许再增加。如果0.40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 不能耐受，就停止治疗。结果，80例患者进行了疗效评估。其中，惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤患者分别有2例(6.3%)和2例(4.2%)完全缓解，11例(34.4%)和9例(18.8%)部分缓解，15例(46.9%)和11例(22.9%)病情稳定，1例(3.1%)和16例(33.3%)病情恶化。另外，惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤患者中位治疗耐受时间分别为23周和8周，中位缓解期分别为52 d和51 d，ORR分别为43.7%(14/32)和27.1%(13/48)；中位PFS分别为294 d(0~874 d)和70 d(0~897 d)；中位DOR分别为390 d(0~825 d)和166 d(0~786 d)。目标病变区的最佳缓解瀑布图显示，经copanlisib治疗后，66.7%(20/30)的惰性淋巴瘤患者和42.5%(17/40)的侵袭性淋巴瘤患者病变区至少缩小了50.0% [12]。

4 安全性

来自临床168例FL患者及其他血液恶性肿瘤患者使用本品安全性研究数据显示，给药剂量为60 mg，中位耐受时间为22周，26%患者发生严

重不良反应。常见的严重不良反应有肺炎(8%)、局限性肺炎(5%)、高血糖(5%)、腹泻、乏力、高血压、恶心、口腔炎和下呼吸道感染等。最常见的实验室检查异常($\geq 20\%$)有血糖、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞计数减少、嗜中性粒细胞计数减少、高甘油三酯血症、血红蛋白降低和高尿酸等。其中,4级不良反应有血糖、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、下呼吸道感染和嗜中性粒细胞计数减少等。

不良反应导致21%患者剂量降低和16%患者停药,剂量降低最常见的原因有血糖(7%)、中性粒细胞减少(5%)和高血压(5%);停药最常见的原因有肺炎(2%)和血糖(2%)^[4]。

日本一项单中心、非随机、非对照、开放的研究评估了10例恶性实体肿瘤患者单剂量输注本品 $0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 低剂量组($n=3$)和 $0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 高剂量组($n=7$)后的安全性。所有患者都发生治疗相关事件(treatment emergent adverse event, TEAE),且至少有1项与药物相关。最常见的TEAE依次为血糖(80.0%)、高血压(70.0%)和便秘(50.0%)。3级TEAE发生率为(50.0%),20.0%与药物相关。低剂量组和高剂量组3级或4级TEAE分别为33.3%和71.4%。严重不良反应发生率为43.0%,均为高剂量组,14.0%可能与药物相关,严重不良反应为2级晕厥和3级腹泻,其余为药物无关的3级肝功能不全和3级卒中事件。20.0%患者停药,原因是与药物相关的3级腹泻和1级血小板减少,均来自高剂量组。80.0%患者因病情恶化而退出研究^[9]。

5 药物相互作用

本品为细胞色素酶CYP3A、P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)底物。利福平为CYP3A和P-gp转运体强诱导剂,600 mg po,每天1次,给药12 d,合用单剂量静脉输注本品60 mg,可使本品AUC和 C_{\max} 分别下降63%和15%。伊曲康唑为CYP3A强抑制剂、P-gp和BCRP抑制剂,200 mg po,每天1次,给药10 d,合用单剂量静脉输注本品60 mg,可使本品AUC增加53%。因此本品应避免与CYP3A强诱导剂(如利福平、卡马西平和苯妥英钠等)和抑制剂(如克林霉素、利托那韦、地尔硫草和葡萄柚汁等)合用,

若必须与CYP3A强抑制剂合用,则应将本品剂量调整为45 mg,否则,可能会增加不良反应的发生率^[4]。

6 用法用量

本品推荐剂量为60 mg,静脉输注1 h,28 d为一周期,在第1、8和15天给药。病情恶化或不能耐受时停药。发生不良反应时需进行剂量调整或停药。

本品为冻干粉,输注前需用无菌0.9%氯化钠溶液复溶和稀释,不推荐其他溶媒,4.4 mL复溶,轻微震荡输液小瓶30 s至冻干粉溶解,得复溶液浓度为 $15\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。分别抽取4、3和2 mL复溶液到100 mL 0.9%氯化钠溶液中配制质量为60、45和30 mg的稀释液。复溶液和稀释液可保存在 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 24 h,输注前恢复至室温^[4]。

7 妊娠期和哺乳期用药

在动物胚胎-胎儿发育研究中、器官形成期妊娠大鼠静脉注射本品0、0.75或 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 可致母体毒性和死胎,0.75 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (约为人体推荐剂量的12%)可致母体毒性和胚胎-胎儿死亡,还可引起外观、软组织和骨畸形。1.5%药物剂量可达胎儿间隙。因此,不推荐妊娠期使用^[4]。

2%药物可分泌到大鼠乳汁中,乳汁中药物浓度约为血浆药物浓度的25倍。因此,建议哺乳期患者用药1月内停止哺乳^[4]。

8 小结

综上所述,copanlisib作为PI3K抑制剂,60 mg推荐剂量时对复发性和难治性滤泡性淋巴瘤临床显示了良好的客观缓解率,临床获益明显。常见不良反应为下呼吸道感染、高血糖、腹泻、高血压等。作为新型抗肿瘤药物,其上市后的疗效和安全性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] 杜晓艳,王晶,克晓燕.滤泡性淋巴瘤的靶向药物研究进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(20):3358-3360.
- [2] 常乃柏.滤泡性淋巴瘤的临床特点、预后及治疗[J].白血病淋巴瘤,2009,18(8):496-499.
- [3] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2013版)[J].中华血液学杂志,2013,34(9):820-824.

-
- [4] FDA. Aliqopa (copanlisib) prescribing information[EB/OL]. (2017-09-14)[2018-01-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209936s000lbl.pdf. Accessed 10 Oct 2017.
- [5] 史鑫生, 刘晓蓉, 尤启冬, 等. PI3K 抑制剂抗肿瘤临床研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41 (2):151-157
- [6] Liu N, Rowley B R, Bull C O, et al. BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110 α and p110 δ activities in tumor cell lines and xenograft models[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(11):2319-2330.
- [7] Markham A. Copanlisib: first global approval[J]. Drugs, 2017, 77 (18):2057-2062.
- [8] Göckeritz E, Kerwien S, Baumann M, et al. Efficacy of phosphatidylinositol-3 kinase inhibitors with diverse isoform selectivity profiles for inhibiting the survival of chronic lymphocytic leukemia cells[J]. Int J Cancer, 2015, 137(9):2234-2242.
- [9] Doi T, Fuse N, Yoshino T, et al. A Phase I study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in Japanese patients with advanced or refractory solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(1):89-98.
- [10] Patnaik A, Appleman L J, Tolcher A W, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas[J]. Ann Oncol, 2016,27(10):1928-1940.
- [11] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35):3898-3905.
- [12] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma[J]. Ann Oncol, 2017,28(9):2169-2178.