

KIT/PDGFR α 激酶开关调控抑制剂——ripretinib

刘连奇,肖典,周辛波*

国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所,北京 100850

【摘要】 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类位于消化道的间叶细胞肿瘤。对于不可切除、转移或复发的GIST患者,伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼分别是其标准的一、二和三线治疗药物。由于GIST患者在治疗过程中易出现耐药现象,尤其是对于三线治疗失败后的患者,目前尚无有效的治疗药物。Ripretinib是由Deciphera制药公司研发的一种KIT/PDGFR α 激酶开关调控抑制剂,其在一项Ⅲ期临床研究(注册号:NCT03353753;代号:INVICTUS)中无进展生存期(progression-free survival, PFS)为6.3个月,总生存期(overall survival, OS)为15.1个月。该公司已向美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提交该药的新药上市申请(new drug application, NDA),其有望成为晚期GIST患者多线治疗后新的治疗选择。本文就ripretinib的基本信息、作用机制、临床前研究和临床试验情况作一概述。

【关键词】 ripretinib; 胃肠道间质瘤; KIT/PDGFR α 激酶抑制剂; 耐药性

【中图分类号】 R979.19

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0001-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.001

KIT/PDGFR α kinase switch regulation inhibitor—ripretinib

LIU Lian-qi, XIAO Dian, ZHOU Xin-bo*

National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种发生在胃肠道的肿瘤,主要影响腹部内消化道及其周围的组织。国外报道GIST的年发病率为7/100万^[1],国内报道的年发病率为1.28/10万^[2]。根据诊断时疾病所处的阶段,GIST的5年生存率为48%~90%。超过85%的GIST患者存在受体酪氨酸激酶(the receptor tyrosine kinases, KIT)和血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)基因突变现象,其中以KIT基因突变最常见(在GIST患者的基因突变中约占80%),其次为PDGFR α 基因突变占5%~10%^[3]。突变的KIT和PDGFR α 处于稳定的活性构象状态,持续激活下游信号传导通路,致使细胞增殖失控,从而导致疾病的发生和进展^[4-5]。

目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的Ⅱ型KIT抑制剂包括伊

马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼等^[6-7]。虽然这些药物的上市改善了GIST的治疗现状,但肿瘤细胞在治疗过程中易出现耐药突变现象,单纯的KIT抑制剂仅能阻断一部分GIST耐药突变体形式,但多数GIST患者除KIT突变外还伴随着PDGFR α 等多种驱动基因突变^[3]。因此针对晚期GIST的治疗,临床上急需能强效抑制不同突变体形式的药物。Ripretinib(DCC-2618)是由Deciphera制药公司研发的一款KIT/PDGFR α 激酶开关调控抑制剂,其能够使KIT和PDGFR α 的野生型和突变体形式失活。美国FDA已授予该药快速通道资格认定,用于治疗既往接受过伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗但疗效不佳的晚期GIST患者。2019年9月,该药在用于治疗四线及四线以上的GIST患者的关键性Ⅲ期临床试验中获得了积极的顶线数据,其无进展生存期(progression-free survival, PFS)为6.3个月,总生存期(overall survival, OS)

*通信作者:周辛波, E-mail:hapwave@163.com

为15.1个月^[8],表明其有望为基因突变的晚期GIST患者带来新的治疗方式。本文对riporetinib的基本信息、作用机制、临床研究等作一概述。

1 基本信息

Riporetinib是一种KIT/PDGFR α 激酶开关调控抑制剂,目前处于III期临床研究阶段。该药主要用于治疗KIT和PDGFR α 驱动的癌症,如GIST、多形性胶质母细胞瘤及其他实体瘤^[9]。Riporetinib化学名称为1-[4-溴-5-[1-乙基-7-(甲基氨基)-2-氧-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基]-2-氟苯基]-3-苯基脲,相对分子质量为510.36,其化学结构如图1所示。

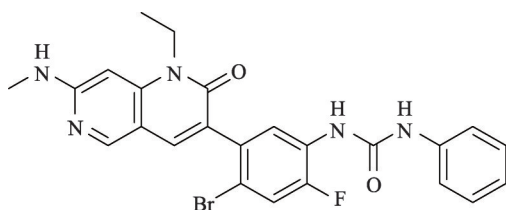


图1 Riporetinib化学结构式

2 Riporetinib作用机制

KIT和PDGFR α 是一类双开关激酶^[3,9],包括活化环(activation loop,AL)开关和抑制开关。其中AL位于激酶结构域,由KIT上的17和18或PDGFR α 上的18和19外显子编码,而抑制开关位于细胞内近膜结构域(juxtamembrane domain,JMD),由KIT上的11或PDGFR α 上的12外显子编码。这类激酶的双开关机制是以1个或多个氨基酸的磷酸化介导激酶构象变化来调控激酶的活性。致癌激酶突变主要导致这类激酶开关功能紊乱,使得正常的生理构象控制失衡,激酶构象由非活性的II型转变为稳定的活性I型构象。在大约70%的GIST患者中,突变主要发生在KIT 11外显子编码的JMD抑制开关中^[10]。作为一种广谱KIT/PDGFR α 抑制剂,riporetinib在理论上对KIT和PDGFR α 不同形式的基因突变有效,其可使GIST中涉及的KIT上的9、11、13、14、17、18外显子突变以及PDGFR α 上的12、14、18外显子突变引起的突变体形式失活^[11]。

3 临床前研究

在体外激酶实验中^[3],riporetinib不仅对野生型KIT及KIT V654A突变体具有抑制作用,IC₅₀值分别为3.0和11 nmol/L,而且对伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼耐药的KIT D816H和D816V突变体也具有明显的抑制作用,IC₅₀值分别为18和25 nmol/L。此外,riporetinib对野生型PDGFR α 和D842V突变体也具有一定的抑制作用。

在细胞增殖抑制实验中^[3],riporetinib除对T670I耐药突变的GIST T1 5R细胞增殖抑制作用较弱外,在GIST T1和GIST T1 Juke细胞上表现出较强的增殖抑制作用,且在D816V、D814Y、V560G等KIT突变细胞株和D842V PDGFR α 突变细胞株上均表现出不同程度的增殖抑制作用。

在确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)的小鼠实验^[3]中,riporetinib在30~180 mg/kg剂量范围内灌胃给药,每日2次,持续14 d,实验终止时,尚没有达到MTD。在雌性大鼠上进行的毒理学评价^[3]中,每日给药300 mg/kg,为期4周,未观察到不良反应。Riporetinib及其活性代谢物的最大血药浓度为4000 ng/mL,24 h药时曲线下面积为32 000 ng·mL⁻¹·h。

在GIST T1异种移植肿瘤小鼠模型中^[3],基于安全性研究数据,riporetinib治疗组设置为高剂量组与低剂量组(每日100和25 mg/kg),每组10只小鼠。给药期间,高剂量组有6只小鼠肿瘤完全被抑制,低剂量组有2只小鼠肿瘤完全被抑制。至第68天研究结束,riporetinib治疗组小鼠存活率均达到100%,而对对照组的小鼠存活率仅为25%^[3]。在伊马替尼耐药的GIST人源性组织异种移植(patient-derived xenograft, PDX)小鼠模型中,riporetinib两个剂量组(100 mg/kg qd和50 mg/kg bid)在给药28 d时,小鼠肿瘤生长均得到有效抑制;至第57天研究结束,两个治疗组小鼠的存活率分别达到100%和90%,而对对照组小鼠的存活率仅为10%^[3]。

4 临床研究

Riporetinib正在开展5项临床研究^[12],其中包括1

项 I 期、1 项 II 期、2 项 III 期临床研究以及 1 项同情用药研究,适应证为晚期 GIST。主要临床试验情况见表 1。

4.1 I 期临床研究

Riporetinib 的 I 期临床研究(NCT02571036)^[13]分为剂量递增和剂量扩展两部分。剂量递增阶段,旨在确定 II 期临床给药剂量,受试者以 28 d 为一个周期连续口服 riporetinib;剂量扩展阶段,试验在 10 类患病人群中开展,受试者以 28 d 为一个周期连续口服 riporetinib 150 mg qd,以分析该药在多种肿瘤患病人群中的抗肿瘤活性,受试者中涉及先前接受过二线、三线、四线及四线以上治疗的 GIST 患者。在剂量扩展阶段,药物疗效以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)为指导,受试者若出现疾病进展,其 riporetinib 的口服剂量可递增至 150 mg bid。

截至 2019 年 3 月 1 日, I 期临床试验共有 179 例 GIST 患者入组,其中 169 例 KIT 突变患者、9 例 PDGFR α 突变患者、1 例野生型 GIST 患者,单日接受给药剂量 ≥ 100 mg。除去 1 例患者由于仅参与研究食物影响部分而未被列入意向治疗人群,其余 178 例接受 GIST 治疗的患者中有 37 例二线患者,31 例三线患者,60 例四线患者和 50 例四线以上患者。客观缓解率(objective response rate, ORR)方面,二线患者 ORR 为 30%($n=11$),三线患者为 23%($n=7$),四线及以上患者为 11%($n=12$)。疾病控制率(disease control rate, DCR)方面,二线患者在给药 52 周后的 DCR 为 31%($n=9$)。在中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)方面,二线患者 PFS 为 42 周,三线患者为 40 周,四线及以上患者为 24 周。在所有入组的 GIST 患者中,接受给药治疗后有 13%

($n=24$)的患者因出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)导致治疗中断,17%($n=31$)的患者因 TEAEs 降低剂量,49%($n=88$)的患者因 TEAEs 导致药物中断。 $>5\%$ 的 3 级或 4 级 TEAEs 为脂肪酶增加(18%, $n=33$),贫血(11%, $n=20$),高血压(7%, $n=13$)和腹痛(6%, $n=11$)。

4.2 III 期临床研究

一项在既往接受过伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗的晚期 GIST 患者中开展的代号为 INVICTUS(注册号:NCT03353753)的随机、安慰剂对照、双盲、国际多中心的 III 期临床研究^[8],以 2:1 的比例将患者随机分至 riporetinib(150 mg qd)组和安慰剂组。由独立中心影像学委员会进行疗效评估,确定临床试验主要终点为 PFS,次要终点为 ORR、OS 和 TEAEs。

2019 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)发布了关键临床 III 期数据^[8]。该研究实际入组 129 例晚期 GIST 患者,其中 85 例患者口服 riporetinib 150 mg qd,剩余 44 例接受安慰剂治疗。公布结果显示,riporetinib 组的 PFS 为 6.3 个月,而安慰剂组仅为 1 个月,且 riporetinib 组 6 个月的 PFS 率为 51%,而安慰剂组则为 3.2%。Riporetinib 组的 ORR 为 9.4%,而安慰剂组没有获得明确的缓解。OS 评估显示,riporetinib 组和安慰剂组的 OS 分别为 15.1 个月和 6.6 个月,其中 riporetinib 组 12 个月的 OS 率为 65.4%,而安慰剂组为 25.9%。Riporetinib 组的 TEAEs 发生率为 98.8%,而安慰剂组的发生率为 97.7%,其中 riporetinib 组发生率 $\geq 5\%$ 的 3 级或 4 级 TEAEs 为腹痛(占 7.1%)、贫血(占 9.4%)、高血压(占 7.1%),常见的 TEAEs 为脱发(占 51.8%)、疲劳(占 42.4%)、恶心(占 38.8%)、腹痛(占 36.5%)、便秘(占 34.1%)和肌肉疼痛(占 31.8%)。

表 1 Riporetinib 目前正在开展的临床试验

注册号	受试药物	临床阶段	受试者数量	适应证	开始时间	预计完成时间
NCT02571036 ^[13]	riporetinib	I 期	320	晚期恶性肿瘤	2015/10	2021/02
NCT03353753 ^[8]	riporetinib	III 期	129	晚期胃肠间质瘤	2018/02	2020/12
NCT03673501 ^[14]	riporetinib, sunitinib	III 期	358	晚期胃肠间质瘤	2019/02	2022/03
NCT04282980 ^[15]	siporetinib	II 期	35	晚期胃肠间质瘤	2020/04	2022/06
NCT04148092 ^[16]	siporetinib	-	-	晚期胃肠间质瘤	2019/11	-

注:-表示未注明

另一项在既往接受伊马替尼治疗后疾病进展的晚期GIST患者中开展的开放、随机、国际多中心的Ⅲ期临床研究(注册号:NCT03673501;代号:INTRIGUE)^[14],旨在既往接受伊马替尼治疗的GIST患者中评估riporetinib和舒尼替尼的疗效。该研究预计招募358例GIST患者,预计完成时间为2022年3月。

4.3 其他临床研究

最新开展的一项Ⅱ期临床研究预计在国内10多个地区招募约35例晚期GIST患者,以评估riporetinib的药效学、药代动力学和安全性^[15]。此外,基于“同情用药原则”,一项在既往接受过至少两种FDA批准药物治疗的GIST患者中开展的开放、单臂、多中心的同情用药研究^[16]正在招募患者,旨在在该药上市或项目终止前,使晚期GIST患者可以尽早接受该药治疗。综上所述,riporetinib可抑制多种已知的KIT和PDGFR α 突变体形式。关键的Ⅲ期临床研究结果显示,riporetinib疗效突出且耐受性良好。目前,Deciphera制药公司已向美国FDA提交riporetinib的新药上市申请(new drug application, NDA),其有望在不远的将来为既往接受过多线治疗的晚期GIST患者提供更多的临床选择。

【参考文献】

- [1] Patel N, Benipal B. Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States from 2001–2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States [J]. *Cureus*, 2019, 11(2): e4120–e4122.
- [2] LV M, Wu C, Zheng Y, et al. Incidence and Survival Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors in Shanghai: A Population-Based Study from 2001 to 2010 [J]. 2014;1–6.
- [3] Smith B D, Kaufman M D, Lu W P, et al. Riporetinib (DCC–2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFR α Variants [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5): 738–751.
- [4] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 1998, 279(5350): 577–580.
- [5] Müller-Deile J, Worthmann K, Saleem M, et al. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival [J]. *Ajp Renal Physiology*, 2009, 297(6): 1656–1667.
- [6] Demetri G D, Oosterom A T V, Garrett C R, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [J]. *The Lancet*, 2006, 368(9544): 1329–1338.
- [7] Demetri G D, Reichardt P, Kang Y K, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2013, 381(9863): 295–302.
- [8] Von Mehren M, Serrano C, Bauer S, et al. LBA87 – INVICTUS: a phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of riporetinib as \geq 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753) [J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30: v925–v926.
- [9] Villanueva M T. Riporetinib turns off the switch in GIST [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(7): 370–373.
- [10] Corless C L, Barnett C M, Heinrich M C J N R C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11: 71–73.
- [11] Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, et al. The KIT and PDGFR α switch-control inhibitor DCC–2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis [J]. *Haematologica*, 2018, 103(5): 799–809.
- [12] Deciphera Pharmaceuticals LLC. Expanded Access Program of Riporetinib (DCC–2618) for the Treatment of Patients With Advanced GIST [EB/OL]. (2019–11–01) [2020–01–22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Riporetinib+&cntry=&state=&city=&dist=>
- [13] Chi P, Janku F, Heinrich M, et al. Abstract C077: Updated results of phase 1 study of riporetinib (DCC–2618), a broad-spectrum KIT and PDGFR α inhibitor, in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) by line of therapy (NCT02571036) [C]. US Boston, AACR–NCI–EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2019.
- [14] Deciphera Pharmaceuticals LLC. A Study of DCC–2618 vs sunitinib in advanced GIST patients after treatment with imatinib (intrigue) [EB/OL]. (2018–09–17) [2020–01–22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03673501?term=Riporetinib&draw=1&rank=5>.
- [15] Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. A Study of DCC–2618 (Riporetinib) evaluating efficacy, safety, and pharmacokinetics in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) [EB/OL]. (2020–02–25) [2020–03–01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282980?term=Riporetinib&draw=2&rank=2>.
- [16] Deciphera Pharmaceuticals LL. Expanded access program of riporetinib (DCC–2618) for the treatment of patients with advanced GIST [EB/OL]. (2020–02–01) [2020–03–01]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04148092?term=riporetinib&draw=2&rank=1>.

收稿日期:2020-01-22 本文编辑:郭美晨