

成纤维细胞生长因子受体抑制剂 erdafitinib 的药理作用及临床评价

沈甜甜¹, 方翼^{1,2*}

1. 徐州医科大学 药学院, 江苏 徐州 221004; 2. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044

【摘要】 Erdafitinib 是一种口服成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂, 用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌(mUC)的成人患者。该类患者具有FGFR3或FGFR2基因突变, 曾接受过至少1种铂类化疗方案(包括新辅助或辅助铂类化疗方案)治疗的12个月内出现疾病进展。美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年4月12日加速批准了erdafitinib上市, 这是FDA批准的首个针对此适用证的靶向药物。本文就erdafitinib的作用机制、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量以及药物相互作用作一概述, 以期为临床用药提供参考。

【关键词】 erdafitinib; 转移性尿路上皮癌; 成纤维细胞生长因子受体; 基因变异; 临床评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0006-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.002

Pharmacology and clinical evaluation of erdafitinib—fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

SHEN Tian-tian¹, FANG Yi^{1,2*}

1. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC), 起始于膀胱的最内层, 是临床最常见的膀胱癌形式, 占所有膀胱癌的90%以上, 几十年来治疗尚无突破^[1]。2018年仅在美国地区新发患者即达81 190例, 且有近17 240例死亡^[2]。在中国, 膀胱癌的发病率近年来逐年增高。膀胱癌与患者膀胱或整个尿路上皮(下尿路内衬)中存在的基因突变有关。大约1/5的复发性和难治性膀胱癌患者存在成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor, FGFR)改变。FGFR是酪氨酸激酶家族一员, 可以通过多种肿瘤类型的遗传改变激活, 这些改变可能导致肿瘤细胞生长和存活增加^[3]。目前, 膀胱癌患者的治疗选择还比较有限, 尤其对于FGFR突变的转移性UC患者, 不仅预后差, 而且可能会对免疫检查点抑制剂耐药, 始终缺少有效的治疗方式。含顺铂方案的化疗是晚期UC的一线治疗方式, 但几乎所有患者在含铂化疗期间或之后均经历疾病进展或对治疗不耐受, 总体反应率为50%左右,

反应持续时间短暂, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)约7个月^[4]。近年来, 新兴的靶向治疗, 虽然对肾癌、肝癌等肿瘤有良好的疗效, 但对膀胱癌仍处于临床试验阶段, 效果并不理想, 不良反应发生率也较高, 患者总体耐受性不佳。

Erdafitinib是一种FGFR抑制剂, FGFRs是一个受体酪氨酸激酶家族, 可在多种类型肿瘤中被基因突变激活^[5], 从而促进肿瘤细胞的生存和增殖, 该药物可通过靶向FGFR的基因变异发挥作用。该药由西安杨森制药有限公司开发, 代表了第一个针对FGFR基因变异的转移性膀胱癌患者的治疗方案。Erdafitinib是一种黄色粉末, 几乎不溶或不溶于有机溶剂, 分子式为C₂₅H₃₀N₆O₂, 相对分子质量为446.56, 其化学结构式见图1。本文就erdafitinib的作用机制、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用作一概述, 旨在为临床应用提供参考。

*通信作者: 方翼, E-mail: fykg7000@163.com

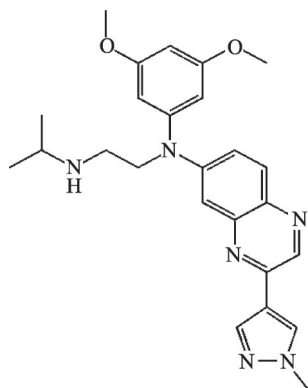


图1 Erdafitinib的化学结构式

1 Erdafitinib的作用机制^[6]

Erdafitinib是一种FGFR激酶抑制剂。FGFR是一种酪氨酸激酶受体,通过与其配体结合影响下游的有丝分裂、细胞分化信号通路,调节细胞的增殖及凋亡。根据体外数据,erdafitinib结合并抑制FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4的酶活性,erdafitinib通过抑制FGFR磷酸化和相关的信号转导途径,降低细胞活力,以及降低FGFR基因突变表达(包括点突变、扩增和融合)来抑制肿瘤生长过程,抑制FGFR过度表达而导致肿瘤细胞死亡。Erdafitinib还可与RET、CSF1R、PDGFRA、PDGFRB、FLT4、KIT及VEGFR2结合。Erdafitinib在表达FGFR的细胞系和包括膀胱癌在内的多种异种移植肿瘤类型中显示出抗肿瘤活性。

2 Erdafitinib的药代动力学

口服erdafitinib每日1次,每次8 mg,发现本品中位达峰时间(T_{max})为2.5 h;erdafitinib血药峰浓度(C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-24})及 C_{min} 分别为1399 ng/mL、29 268 ng·mL⁻¹·min⁻¹及936 ng/mL。在0.5~12 mg的剂量范围内,erdafitinib的 C_{max} 及AUC随剂量增加而增加。两周后达稳态,平均蓄积比为4。饮食对本品的 C_{max} 及AUC没有影响^[6]。

本品平均表观分布容量为29 L,平均总表观清除率(CL/F)为0.362 L/h。平均有效半衰期($t_{1/2}$)59 h。本品人血浆蛋白结合率99.8%,主要是与 α_1 -酸性糖蛋白结合。Erdafitinib主要由CYP2C9(39%)和CYP3A4(20%)代谢,在血浆中主要以原型药物形式存在,未检测到代谢物。本品主要经粪便(69%,原型

药物占19%)和尿液(19%,原型药物占13%)排泄。

年龄(21~88岁)、体重(36~132 kg)、性别和种族对于erdafitinib的全身暴露量无显著影响,中度肾功能损伤[估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)在30~59 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²]或轻度肝功能损伤对erdafitinib暴露量的影响不具有临床意义,但在严重肾功能不全、肾功能损害需要透析、中度或重度肝功能损害的患者中的药代动力学尚不清楚。

3 Erdafitinib的临床评价

一项多中心、开放标签、单臂研究BLC2001(NCT02365597)^[7]评估了erdafitinib在局部晚期或转移性UC患者中的疗效和安全性。本研究共纳入87例患者,患者中位年龄为67岁,这些患者之前均接受过化疗,97%患者曾接受了至少一种顺铂或卡铂化疗,56%的患者仅接受过基于顺铂的治疗方案,29%仅接受过基于卡铂的治疗方案,10%接受顺铂和卡铂治疗方案。24%的患者接受了抗PD-L1/PD-1治疗。这些患者至少在一次化疗中或化疗后有疾病进展并且具有特定FGFR3基因突变(R248C、S249C、G370C、Y373C)或FGFR基因融合(FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1、FGFR2-BICC1、FGFR2-CASP7)。患者起始剂量为每次8 mg,每日1次,血磷水平<5.5 mg/dL的患者剂量可增加至每次9 mg,每日1次,服用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。主要疗效指标为客观反应率(objective response rate, ORR)和响应持续时间(duration of response, DOR)。研究结果显示,87例患者疗效人群的总体ORR为32.2%,中位持续时间为5.4个月(95%CI: 4.2~6.9),与FGFR3融合($n=18$, ORR: 11.1%)和FGFR2融合($n=6$, ORR: 0%)的患者相比,FGFR3突变患者($n=64$, ORR: 40.6%)的反应更高,erdafitinib的安全性可接受^[7]。

另一项多中心、开放标签、非随机化的I期研究(NCT01703481),评估JNJ-42756493(一种泛成纤维细胞生长因子受体)的安全性、药代动力学和药效学。研究发现UC和胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)对erdafitinib的反应最强,在具有可评估的FGFR突变患者中ORR为46.2%(12/26),FGFR融合患者

ORR为27.3%(3/11)。UC的中位反应持续时间为5.6个月,CCA的中位反应持续时间为11.4个月^[8]。一项Ⅲ期临床试验(NCT03390504)比较了erdafitinib与长春氟宁或紫杉醇或pembrolizumab治疗FGFR基因突变晚期尿路上皮癌,目前正在招募患者^[9]。评估erdafitinib在具有FGFR突变的鳞状非小细胞肺癌患者中的疗效的Ⅱ期试验正在进行(NCT03827850)^[10]。包括小儿治疗选择分子分析(molecular analysis for therapy choice, MATCH)筛查(NCT03155620)和治疗(NCT03210714)研究,以

及MATCH(NCT02465060)筛查研究。该研究所还在进行Ib期试验,评估氟维司群、帕博西尼和erdafitinib联合用药在ER⁺/HER²⁺/FGFR扩增转移性乳腺癌患者中的安全性和耐受性以及初步抗肿瘤活性(NCT03238196)^[11]。

目前正在进行的有关erdafitinib的主要临床试验有很多,受试药物包括单用erdafitinib以及与其他药物联用,适应证范围也包括其他晚期实体瘤如非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌及扩增转移性乳腺癌等,主要临床试验情况见表1。

表1 目前正在进行的erdafitinib相关临床试验

试验编号	受试药物	试验阶段	研究内容
NCT03066687	Erdafitinib	I	评估食物对erdafitinib在健康人群中药代动力学的影响
NCT03547037	JNJ-63723283 Erdafitinib	I / I b	评估JNJ-63723283(PD-1 抗体)单药治疗或与erdafitinib联合治疗晚期实体瘤的安全性、药代动力学、药效学和免疫原性
NCT03587363	Erdafitinib	I	评估肝损伤对erdafitinib药代动力学的影响
NCT03135106	Erdafitinib Fluconazole Itraconazole	I	评估氟康唑和伊曲康唑对健康成人参与者单次口服4 mg erdafitinib 药代动力学的影响
NCT03473743	Erdafitinib JNJ-63723283	I / II	评估erdafitinib联合JNJ-63723283(一种抗PD-1 抗体)治疗选择性FGFR基因突变的转移性或手术不可切除的尿路上皮癌的安全性、有效性、药代动力学和药效学
NCT03210714	Erdafitinib	II	小儿MATCH 试验评估erdafitinib 治疗复发或顽固性晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或具有FGFR突变的组织细胞疾病的疗效
NCT02699606	Erdafitinib	II	评估JNJ-42756493(erdafitinib),一种泛成纤维细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌、尿路上皮癌、食管癌或胆管癌的临床疗效
NCT03238196	Erdafitinib Palbociclib Fulvestran	I	评估fulvestran、palbociclib和erdafitinib在ER ⁺ /HER ²⁺ /FGFR扩增转移性乳腺癌患者中的安全性和耐受性以及初步抗肿瘤活性
NCT03390504	Erdafitinib Vinflunine Docetaxel Pembrolizumab	III	评估erdafitinib与化疗或pembrolizumab对晚期尿路上皮癌患者的疗效,erdafitinib与高效尿激酶或多西紫杉醇或pembrolizumab治疗晚期尿路上皮癌和选择性成纤维细胞生长因子受体(FGFR)基因异常的研究
NCT02421185	Erdafitinib	I / II	确定推荐的Ⅱ期剂量和JNJ-42756493(erdafitinib)在具有成纤维细胞生长因子扩增的晚期肝细胞癌参与者中的客观反应率
NCT03827850	Erdafitinib	II	评估erdafitinib治疗纤维细胞生长因子受体遗传改变的鳞状非小细胞肺癌患者的疗效
NCT02365597	Erdafitinib	II	评估具有特异性FGFR基因组改变的转移性或手术不可切除的尿路上皮癌的参与者中所选剂量方案的客观反应率
NCT03155620	Ensartinib Erdafitinib Selumetinib Ulixertinib Vemurafenib	II	评估基因检测指导的靶向治疗小儿复发或顽固性晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或组织细胞病的疗效(小儿MATCH 筛查试验)

4 Erdafitinib的安全性^[6]

本品最常见的不良反应($\geq 20\%$)包括口腔炎、疲劳、肌酐升高、腹泻、口干、甲剥离、食欲降低、味觉异常、干眼症、皮肤干燥、秃发、手掌-足底红斑感觉障碍、便秘、腹痛、恶心和肌肉骨骼疼痛、血红蛋白降低、丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、碱性磷酸酶升高、血磷升高、血钙增加、血钠降低、血镁减少、白蛋白降低等。最常见的3级和更高级别不良反应($>1\%$)是口腔炎、指甲营养不良、手掌-足底红斑麻痹综合征、甲沟炎、指甲紊乱、角膜炎、甲剥离和高磷血症。

1%的患者中出现致命性的不良反应是急性心肌梗死,41%的患者出现严重不良反应如眼部疾病(10%)。13%的患者因不良反应而永久停药,最常见的是眼部疾病(6%);68%的患者因不良反应而出现剂量中断,最常见的是高磷血症(24%)、口腔炎(17%)、眼部疾病(17%)和手掌肌红斑麻痹综合征(8%);因不良反应而出现剂量减少的患者达53%,降低剂量最常见的不良反应包括眼部疾病、口腔炎、高磷血症、手掌-足底红斑麻痹综合征、甲沟炎和指甲营养不良。

5 Erdafitinib的用法用量

Erdafitinib为片剂,有3、4和5 mg 3种规格,推荐剂量为每次8 mg,每日1次,整片吞服,可与食物同服。在服用erdafitinib之前,先确认肿瘤标本有无FGFR基因突变。在初始剂量治疗后的第14~21天评估血磷水平,若血磷水平 <5.5 mg/dL,且无眼部疾病或2级及以上级别不良反应,则增加剂量至每次9 mg,每日1次。如果服用erdafitinib后出现呕吐,则应间隔1 d服用下一剂,不可加倍服用^[6]。

6 药物相互作用^[6]

6.1 其他药物对erdafitinib的影响

当本品与氟康唑(一种强CYP2C9抑制剂和中度CYP3A4抑制剂)联合使用时,erdafitinib的 C_{\max} 和 AUC_{\inf} 的平均比率(90%CI)分别为121%(99.9%~147.0%),而单独使用时 C_{\max} 和 AUC_{\inf} 的平均比率

(90%CI)则为148%(120%~182%),结果显示erdafitinib的 C_{\max} 和 AUC_{\inf} 均降低,因此,避免本品与强CYP2C9抑制剂同时使用。如果无法避免,应酌情减少本品剂量。

当本品与伊曲康唑(一种强CYP3A4抑制剂和P-gp抑制剂)合用时,erdafitinib的 C_{\max} 和 AUC_{\inf} 的平均比率(90%CI)为105%(86.7%~127.0%),相对于单用erdafitinib时 C_{\max} 和 AUC_{\inf} 的平均比率(90%CI)134%(109%~164%)均有所降低,所以应避免同时给药。如果需要,可考虑其他药物替代治疗,或监测本品不良反应。

强CYP3A4/2C9诱导剂相关研究表明,利福平(一种强CYP3A4/2C9诱导剂)可显著降低本品 C_{\max} 和AUC,因此,应避免同时使用erdafitinib和强CYP3A4/2C9诱导剂。

6.2 Erdafitinib对其他药物的影响

Erdafitinib是CYP3A4的时间依赖性抑制剂和诱导剂,对敏感的CYP3A4底物的作用尚不清楚,需避免同时使用敏感的CYP3A4且治疗窗窄的底物。Erdafitinib是P-gp的底物和抑制剂。预计P-gp抑制剂不会影响erdafitinib的临床疗效。在给予具有窄治疗窗的P-gp底物之前或之后至少6 h,避免服用本品。Erdafitinib是有机阳离子转运体2(organic cation transporter 2, OCT2)的抑制剂,临床联合使用时,可考虑替代治疗,或降低OCT2底物的剂量。在临床相关浓度下,erdafitinib不抑制BCRP、OATP1B、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、MATE-1及MATE-2K的活性。

综上,Erdafitinib是一种口服FGFR抑制剂,能合并抑制FGFR,导致FGFR磷酸化的抑制和FGFR相关信号转导通路的抑制,从而抑制肿瘤细胞增殖和FGFR过度表达肿瘤细胞死亡^[12]。Erdafitinib最近在美国被批准用于治疗UC。目前,正在进行用于治疗肝癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、淋巴瘤和食道癌的临床研究。目前正处于一个更加个体化精准医疗的时代,根据患者特定的基因突变或生物标志物提供相应的靶向疗法正在成为治疗癌症的标准。Erdafitinib作为第一个针对FGFR基因变异的转移性膀胱癌患者的治疗方案,给晚期UC患者带来希望,关于眼部不良反应、高磷血症的风险以及胚胎-胎儿毒性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] Bellmunt J, von der Maase H, Mead G M, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10): 1107-1113.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] Karkera J D, Cardona G M, Bell K, et al. Oncogenic characterization and pharmacologic sensitivity of activating fibroblast growth factor receptor (FGFR) genetic alterations to the selective FGFR inhibitor erdafitinib[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(8):1717-1726.
- [4] Von der Maase H, Hanss S W, Roberts J T, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: conclusions of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(17): 3068-3077.
- [5] Williams S V, Hurst C D, Knowles M A. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(4):795-803.
- [6] FDA. Balversa™ (erdafitinib) : US prescribing information. 2019 [EB/OL]. (2019-04-12) [2019-07-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/21208s000lbl.pdf.
- [7] Siefker-Radtke A O, Necchi A, Park S H, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 15): S4503.
- [8] Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter phase I study of erdafitinib (JNJ-42756493), oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25:4888-4897.
- [9] Loriot Y, Necchi A, Park S H, et al. Erdafitinib compared with vinflunine or docetaxel or pembrolizumab in patients (pts) with metastatic or surgically unresectable (M/UR) urothelial carcinoma (UC) and selected FGFR gene alterations (FGFRalt): the phase III THOR study[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 8):S327-S328.
- [10] Nogova L, Malchers F, Zadoyan G, et al. Find trial: a phase II study to evaluate the efficacy of the FGFR-inhibitor erdafitinib in FGFR-mutated and -translocated squamous NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(Suppl 10):S490.
- [11] NIH. Fulvestrant, palbociclib and erdafitinib in ER+/HER2-/FGFR-amplified metastatic breast cancer [EB/OL]. [2019-07-15]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238196>.
- [12] Erdafitinib Efficacious in Bladder Cancer [J]. Cancer Discovery, 2018, 8(8):6.

收稿日期:2019-12-31 本文编辑:郭美晨