

治疗晚期或转移性乳腺癌药物——阿培利西

王菲,陈月,张海英*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

【摘要】阿培利西(Alpelisib)作为磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂,用于治疗激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性、PIK3CA基因突变的绝经后女性及男性晚期或转移性乳腺癌患者,常见的不良反应包括高血糖、腹泻、皮疹及肺炎等。2019年5月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准阿培利西上市。本文从阿培利西的基本信息、药理机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等方面进行综述,旨在为其临床用药提供参考。

【关键词】阿培利西;乳腺癌;磷脂酰肌醇-3-激酶;药理作用;临床评价

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)01-0031-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.007

A drug for the treatment of advanced or metastatic breast cancer—Alpelisib

WANG Fei, CHEN Yue, ZHANG Hai-ying*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

乳腺癌是一种威胁全世界女性健康的常见恶性肿瘤。据报道,全球每年新增乳腺癌病例138.4万,每年约有45.8万患者死于乳腺癌^[1-2],其在欧美国家的发病率列居女性恶性肿瘤首位。研究表明,全球每年有约3%~10%的新发乳腺癌患者在确诊时即有远处转移^[3],其中接受辅助治疗的早期乳腺癌患者中有约30%~40%的患者发展为晚期乳腺癌^[4]。

目前,乳腺癌的常规治疗手段有手术治疗、放疗、化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗。其中,分子靶向药物治疗是一种新型有效的治疗方法,包括以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、人类表皮生长因子受体2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)及表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等为靶点的单抗等^[5-6]。阿培利西(Alpelisib)由诺华制药研制,是磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂,能抑制PI3K酶亚基编码蛋白,靶向乳腺

癌的磷脂酰肌醇-3-激酶催化 σ 亚基(PIK3CA)基因突变,对HR⁺/HER2⁻绝经后女性及男性晚期或转移性乳腺癌患者治疗及预后具有重大作用,可显著延长乳腺癌患者无疾病生存期^[7]。2019年5月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准阿培利西上市。本文对阿培利西基本信息、药理机制、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等进行综述,旨在为其临床用药提供参考。

1 基本信息

阿培利西的化学名称为(2S)-N1-{4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基}-1,2-吡咯烷二甲酰胺,分子式为C₁₉H₂₂F₃N₅O₂S,相对分子质量为441.47,在酸性或碱性水溶液中几乎不溶,其化学结构式见图1。阿培利西上市的剂型为薄膜包衣片剂,有50、150和200 mg 3种片剂规格,临床均为口服给药。

*通信作者:张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

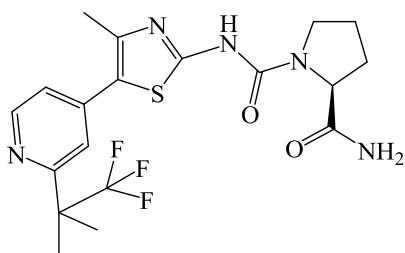


图1 阿培利西的化学结构式

2 药理机制

阿培利西是选择性PI3K抑制剂,对PI3K α 有明显的抑制作用。在体外和体内模型中,编码PIK3CA的基因发生功能获得性突变,可激活PI3K α 和Akt信号通路、细胞转化和肿瘤生成。在乳腺癌细胞系中,阿培利西可抑制PI3K下游靶点(包括Akt)的磷酸化,并在PIK3CA突变的细胞系中表现出活性。在体内,阿培利西可抑制PI3K/Akt信号通路,抑制异种移植模型(乳腺癌模型)中的肿瘤生长。阿培利西对PI3K的抑制作用可诱导乳腺癌细胞中雌激素受体(estrogen receptor, ER)转录增加。在ER阳性、PIK3CA突变的乳腺癌细胞系的异种移植模型中,阿培利西与氟维司群联用与单用两药相比,显示出更高的抗肿瘤活性^[8-9]。

3 药物代谢动力学

健康受试者和成年实体瘤患者参与的阿培利西药代动力学研究中,受试者口服阿培利西30~450 mg(推荐剂量0.1~1.5倍范围内)后,最大血浆药物浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)达稳态的均值与剂量呈正相关。每日给药后3 d内达到稳态血药浓度。在SOLAR-1的Ⅲ期临床试验^[8-9]中,口服阿培利西300 mg,每日1次与食物同服,阿培利西平均稳态的 C_{max} 与变异系数(CV)为2480 ng/mL和23%, $AUC_{0-24 h}$ 为33 224 ng·h·mL⁻¹和21%。血药浓度达峰的中位时间为2.0~4.0 h。平均稳态表观分布容积为114 L。蛋白结合率为89%,与浓度无关。

患者进食高脂高热量膳食时,AUC增加73%, C_{max} 升高84%;进食低脂高热量膳食,AUC增加77%, C_{max} 升高145%。低脂低热量和高脂高热量之间未见AUC显著差异。阿培利西主要在肝脏代谢,通过细胞

色素(cytochrome P, CYP)酶系(主要CYP3A4)将阿培利西代谢为BZG791。患者口服放射性标记的阿培利西400 mg后,粪便中回收81%的放射性物质,36%为原型,32%为代谢物BZG791,尿中回收14%放射性物质,其中2%为原型,7.1%为代谢物BZG791^[10]。阿培利西非空腹状态下平均清除率为9.2 L/h,半衰期为8~9 h。每日给药后的平均蓄积比为1.3~1.5。

4 临床疗效

SOLAR-1(NCT02437318)是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验^[8-9,11],评价阿培利西+氟维司群与安慰剂+氟维司群治疗PIK3CA突变的HR⁺/HER2⁻晚期进展性或复发性转移性乳腺癌患者的疗效。纳入患者标准:①既往曾接受内分泌治疗及以芳香化酶抑制剂为基础的抗癌药物治疗;②联用或不联用CDK4/6抑制剂;③病情已进展或出现转移性乳腺癌。共纳入572例HR⁺/HER2⁻晚期进展性或复发性转移性乳腺癌患者,平均年龄为63岁(年龄范围25~92岁),大多数患者为女性(99.8%)。根据经筛查肿瘤组织的PIK3CA是否出现基因突变,将患者分为PIK3CA基因突变组和无PIK3CA基因突变组。PIK3CA基因突变组的乳腺癌患者341例,随机分为试验组(阿培利西+氟维司群, $n=169$)和对照组(安慰剂+氟维司群, $n=172$)。无PIK3CA基因突变组的乳腺癌患者231例,随机分为试验组(阿培利西+氟维司群, $n=115$)和对照组(安慰剂+氟维司群, $n=116$)。具体治疗方案为试验组给予口服阿培利西300 mg,对照组给予安慰剂口服,均为每日1次与食物同服,28 d为1个疗程,同时试验组与对照组在第1个周期的第1天和第15天及其后疗程的第1天均肌肉注射500 mg氟维司群,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。临床疗效观察的主要指标为无疾病进展的生存周期(progression-free survival, PFS),时限为36个月。次要疗效指标为总应答率(overall response rate, ORR),时限为36个月。

对于PIK3CA基因突变组患者,随访中位时间为20个月,试验组患者的PFS为11.0个月(95%CI: 7.5~14.5),对照组患者的PFS为5.7个月(95%CI=

3.7~7.4)。2组比较,疾病进展或死亡的风险因子 $HR=0.65$ (95%CI: 0.50~0.85, $P<0.001$), 试验组较对照组明显延长了患者的PFS。另外,试验组 ORR 为 35.7% (95%CI: 27.4%~44.7%), 对照组为 16.2% (95%CI: 10.4%~23.5%), 试验组的 ORR 显著优于对照组。对于无 PIK3CA 基因突变组患者,随访中位时间 20 个月,试验组的 PFS 为 7.4 个月 (95%CI: 5.4~9.3), 对照组的 PFS 为 5.6 个月 (95%CI: 3.9~9.1)。2组比较,疾病进展或死亡的风险因子 $HR=0.85$ (95%CI: 0.58~1.25), 试验组较对照组未观察到明显差异。SOLAR-1 试验得出结论,阿培利西与氟维司群联用对曾接受过内分泌治疗后进展的 HR⁺/HER2⁻且有 PIK3CA 基因突变的乳腺癌患者可显著延长患者的 PFS,而在无 PIK3CA 基因突变的乳腺癌患者中疗效不显著。

5 安全性

在上述 SOLAR-1 试验^[9,11-12]的 572 例 HR⁺/HER2⁻晚期进展性或复发性转移性乳腺癌患者中,可评价不良反应的患者为 571 例。试验组 284 例,对照组 287 例,试验组中 2 例患者在接受阿培利西与氟维司群治疗中死亡,1 例出现心肺骤停和 1 例原发恶性肿瘤进展引起死亡。试验组不良反应发生率高于对照组,最常见的不良反应为高血糖 (64% vs. 10%)、腹泻 (58% vs. 16%)、恶心 (45% vs. 22%)、口腔炎 (30% vs. 6%)、疲劳 (42% vs. 29%)、食欲下降 (36% vs. 10%) 和皮疹 (52% vs. 7%)。在试验组患者中,有 35% 患者出现严重不良反应,包括高血糖 (10%)、皮疹 (3.5%)、腹泻 (2.8%)、急性肾损伤 (2.5%)、腹痛 (2.1%) 和贫血 (2.1%)。由于不良反应的发生,4.6% 的患者永久停用阿培利西和氟维司群,21% 的患者永久停用阿培利西^[13]。

目前,临床试验中阿培利西常见的不良反应包括高血糖、腹泻、严重超敏反应、严重皮肤反应和肺炎等^[9]。阿培利西引起高血糖发生的概率为 65%,鉴于其引起的严重高血糖症,其服药剂量应根据病情需要进行暂停、减量或中止服用。本品引发腹泻的发生率为 58%,当服用阿培利西发生腹泻时,可建议患者口服补充液体、止泻药,其中 6% 患者因腹泻需减少服药

剂量,2.8% 患者需要永久停药。阿培利西引起的严重过敏反应包括呼吸困难、潮红、皮疹、发热或心动过速,虽然发生的概率极低,一旦出现后需要永久中止服药。服用阿培利西还可出现严重的皮肤反应^[9],包括史-约综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 和多型红斑 (erythema multiforme, EM)。若出现严重皮肤反应的体征或症状,应停止服用阿培利西,直至确定皮肤反应的病因。如果确诊为 SJS、TEN 或 EM,应永久中止服药。若未确诊为 SJS、TEN 或 EM,可调整阿培利西剂量,同时可口服抗组胺药或局部使用糖皮质激素。当服用阿培利西时,若出现新的或者恶化的呼吸道症状或疑似肺炎,应立即停药,并评估是否为肺炎。若确诊为肺炎,应中止服药。临床试验报告的其他不良反应还包括酮尿酸中毒、淋巴细胞减少、谷氨酰胺转移酶增加、血红蛋白下降、丙氨酸转氨酶增加、食欲下降及脱发等^[9]。

6 药物相互作用

阿培利西与其他药物联用时可能会发生相互作用而影响阿培利西的疗效^[9]。①CYP3A4 诱导剂:阿培利西主要通过肝脏 CYP3A4 代谢,与 CYP3A4 诱导剂联用,会降低阿培利西的浓度,导致阿培利西活性的降低,应避免与其联用。②乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 抑制剂:阿培利西与 BCRP 抑制剂联用,可能升高阿培利西的浓度,增加其毒性发生的风险,应避免患者在阿培利西治疗中使用 BCRP 抑制剂。如必需联用,则应密切监测不良反应的发生。③H₂受体拮抗剂:阿培利西与 H₂受体拮抗剂 (如雷尼替丁) 联用时,会影响阿培利西的吸收,应避免两药联用。④CYP2C9 底物:阿培利西与 CYP2C9 底物如华法林联用时,可能降低此类药物的血药浓度,减弱其药效,应避免联用。

7 用法用量

本品用于绝经后女性及男性晚期或转移性乳腺癌,建议与氟维司群联用,阿培利西推荐起始剂量为 300 mg,每日 1 次与食物同服,直到病情恶化或出现不可接受的不良反应。患者尽可能在每日于同一时

间服药。如漏服,于9 h内尽早服用;若超过9 h,当天无需再服用,在次日恢复服用剂量。本品应整片吞服,不可咀嚼、压碎或切开服用。与氟维司群合用时,建议于第1天、第15天和第29天同时肌肉注射氟维司群500 mg,此后,每月注射1次^[9]。

对于轻至中度肾功能损伤的患者(肌酐清除率30~90 mL/min),无需调整剂量。重度肾功能损伤患者(肌酐清除率<30 mL/min),应慎用本品。对于肝功能损伤患者无需调整剂量。若患者在用药期间出现较轻的不良反应,及时调整剂量即可(减少剂量或者停止服用)。出现以下情况之一应立即停止使用:高血糖3级或4级、皮疹4级、毒性4级及严重的超敏反应。本品尚未对儿童进行安全性评价,暂不推荐使用。由于母乳喂养婴儿有潜在的严重不良反应,建议哺乳期妇女用药期间及停药后一周暂停哺乳。妊娠期妇女用药可损伤胎儿,应禁止使用^[9]。

8 小结

阿培利西是一种PI3K抑制剂,用于绝经后女性及男性晚期或转移性乳腺癌的治疗,口服给药,每日1次,与食物同服,推荐与氟维司群联用。目前,关于阿培利西的多项Ⅱ期及Ⅲ期临床研究正在进行中,以确定阿培利西的最适宜的患者类型以及其他肿瘤适应证和联合用药方案。初步的研究结果显示,阿培利西可能适用于晚期肺癌、晚期胃癌或胃食管结合部腺癌及实体瘤等多种肿瘤。相信随着研究的深入,阿培利西会为更多肿瘤患者提供更好的治疗选择。

【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics

[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

[2] Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up [J]. Ann Oncol, 2011, 22(16):25-30.

[3] Gonzalez-Angulo A M, Morales-Vasquez F, Hortobagyi G N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608:1-22.

[4] Cardoso F, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up [J]. Ann Oncol, 2009, 20 (4):15-18.

[5] Gu G, Dustin D, Fuqua S A. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 31:97-103.

[6] 赵明,洪祝平,王大巾,等. 乳腺癌的分子靶向治疗[J]. 医学分子生物学杂志, 2015, 12(5):301-305.

[7] Novartis. FDA approves Novartis Piqray®; the first and only treatment specifically for patients with a PIK3mutation in HR+/HERCA2- advanced breast cancer [EB/OL]. (2019-05-24) [2020-04-05]. <https://novartis.gcs-web.com/FDA-approves-Novartis-Piqray-the-first-and-only-treatment-specifically-for-patients-with-a-PIK3CA-mutation-in-HRHER2-advanced-breast-cancer>.

[8] Rkham A. Alpelisib: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (11):1249-1253.

[9] FDA. Piqray (alpelisib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2019-05-24) [2020-04-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2019/212526s000lb.pdf.

[10] Alexander J, Lars B, Ulrike G, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C BYL719 (alpelisib) in healthy male volunteers [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(4):751-760.

[11] André F, Ciruelos, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone peceptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20):1929-1940.

[12] Curigliano G, Shah R R. Safety and tolerability of phos-phatidylinositol-3-kinase (pi3k) inhibitors in oncology [J]. Drug Saf, 2019, 42(2):247-262.

[13] Novartis. Piqray® (alpelisib) US prescribing information [EB/OL]. (2019-05-28) [2020-04-05]. <https://www.pharma.us.novartis.com>.

收稿日期:2020-06-15

本文编辑:任洁