

酪氨酸激酶抑制剂——Avapritinib

朱云珊,王丽娜,张亚同*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730

【摘要】 Avapritinib是一种口服的选择性酪氨酸激酶抑制剂,主要用于治疗患有不可切除或转移性胃肠道间质瘤(GIST)的成年患者,该疾病具有血小板衍生的生长因子受体 α (PDGFRA)外显子18突变(包括PDGFRA D842V突变)。本品常见的不良反应为水肿、恶心、疲劳/乏力、认知障碍、呕吐、食欲下降、腹泻、头发颜色变化、流泪增加、腹部疼痛、便秘、皮疹和头晕等。本文对其基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、用法用量和药物相互作用进行综述。

【关键词】 Avapritinib;胃肠道间质瘤;酪氨酸激酶抑制剂;药理作用;临床评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)06-0052-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.005

Tyrosine kinase inhibitor—Avapritinib

ZHU Yun-shan, WANG Li-na, ZHANG Ya-tong*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是在胃肠道肿瘤中最常见的间叶源性肿瘤,于1983年首次提出,多见于胃和小肠,GIST多具有恶性潜能,占胃肠道恶性肿瘤的1%~3%,估计年发病率为10/100万~20/100万,多发于中老年患者,40岁以下患者少见,男女发病率无明显差异^[1]。GIST是由突变的酪氨酸激酶受体KIT或血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA)基因驱动所造成的疾病^[2-4],这种突变驱动由于不依赖配体的组成型激酶活性和下游信号传导,所以导致肿瘤细胞增殖和存活率增加^[3]。

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)在生长、迁移、分化和代谢等生物学功能中起重要作用^[5]。RTKs信号的失调与许多人类疾病有关,包括GIST和全身性肥大细胞增多症(一种罕见的克隆性肥大细胞血液学疾病)等^[5]。

根据RTKs在GIST发病机理中作用的研究进展,临床上常用的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)有伊马替尼(标准一线治疗)、舒尼替尼(二线治疗)和瑞戈非尼(三线治疗)等^[6]。这些药物长期使用,会使大多数患者对TKI产生耐药性。通常是由于KIT基因的继发性突变,这种继发性突变通常发生在腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine-triphosphate, ATP)结合域(第13和14号外显子)或循环激活域(第17和18外显子)中^[7-8]。此外,无法切除的转移性GIST患者中有5%~6%具有原发性PDGFRA D842V突变,因此所有TKI治疗方案均使无法切除的转移性GIST患者产生耐药性^[7]。Avapritinib是一种新上市的TKI,可选择性地抑制KIT和PDGFRA突变体。本文就Avapritinib基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床疗效、安全性、用法用量及药物相互作用等进行综述,旨在为临床应用提供参考。

*通信作者:张亚同, E-mail: 750826140@qq.com

1 基本信息

2020年1月9日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准蓝图医药公司的Avapritinib(商品名Ayvakit)上市,用于治疗患有不可切除或转移性GIST的成年患者,该疾病具有PDGFRA外显子18突变,包括PDGFRA D842V突变。截至2020年12月27日,该药已在美国及欧盟上市。此前,FDA授予Avapritinib孤儿药资格,用于治疗GIST和系统性肥大细胞增生症(systemic mastocytosis, SM)。

2 药理作用

Avapritinib是一种口服选择性酪氨酸激酶抑制剂,可抑制突变形式的KIT和PDGFRA。KIT和PDGFRA中的某种突变会导致这些受体产生自磷酸化和组成性激活,从而促进肿瘤细胞的增殖。本品靶向PDGFRA和PDGFRA D842突变体以及多个KIT外显子11、11/17和17突变体,其半数最大抑制浓度(IC_{50}) <25 nmol/L。Avapritinib其他潜在靶点还包括野生型KIT、PDGFRB和CSFR1。Avapritinib化学结构式见图1。

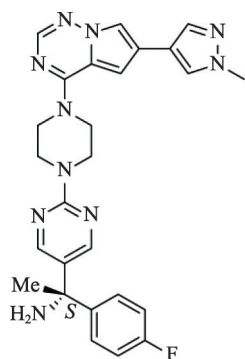


图1 Avapritinib的化学结构式

在体外细胞试验中,Avapritinib有效抑制了KIT D816V和PDGFRA D842V的自磷酸化反应,这2种突变体与已批准的激酶抑制剂耐药性相关, IC_{50} 分别为4和30 nmol/L。并且Avapritinib通过抑制包含KIT细胞系的下游信号传导,可有效抑制携带耐GIST患者的11/17外显子的突变。此外,Avapritinib能够在体外减弱ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)

转运蛋白ABCB1和ABCG2的转运功能,并在无毒浓度下恢复过表达ABCB1和ABCG2的多药耐药性癌细胞的化学敏感性^[10]。

3 药物代谢动力学

Avapritinib在口服给药后吸收快速,在单次给药30~400 mg(达到批准推荐剂量的0.10~1.33倍)后,2.0~4.1 h达到最大血药浓度(C_{max})。在每日300 mg的推荐剂量下,平均稳态 C_{max} 为813 ng/mL,药时曲线下面积($AUC_{0-24 h}$)为15 400 ng·h·mL⁻¹。每日1次给药,第15天达稳态浓度,重复给药后平均蓄积率为3.1~4.6。与禁食状态下相比,当Avapritinib与高热量、高脂肪的食物一起服用时,Avapritinib的 C_{max} 可升高59%, AUC_{0-inf} 增加29%。因此,本品应至少在饭前1 h或饭后2 h空腹服用。本品体外蛋白结合率为98.8%,与浓度无关,其在血液和血浆中分布比例为0.9。本品表观分布容积范围为1200 L。在30~400 mg/d剂量范围内,血药浓度和AUC按比例增加。在体外研究中,本品主要通过CYP3A4进行代谢,少量通过CYP2C9进行代谢。本品口服后,血浆中除原型Avapritinib外还发现2个代谢产物,羟基葡萄糖醛酸和氧化脱氨,其中Avapritinib占49%,羟基葡萄糖醛酸占35%,氧化脱氨占14%。在推荐剂量下,氧化脱氨的稳态AUC约为Avapritinib AUC的80%,但对疗效的影响可能不大。年龄(18~90岁)、性别、种族、体质量(39.5~156.3 kg)、轻/中度肝肾功能不全等对本品的药物代谢动力学并无明显影响,无需根据年龄或患有轻/中度肝肾功能不全而调整剂量。严重肾功能不全、终末期肾脏疾病或严重肝功能不全对本品药物代谢动力学的影响未知。在Avapritinib单次服用30~400 mg(批准推荐剂量的0.10~1.33倍)后,平均消除半衰期为32~57 h,其稳态平均表观口服清除率为19.5 L/h^[9]。本品70%经粪便排出(其中11%为原型),18%经尿液排出(其中0.23%为原型)。

4 临床疗效

在NAVIGATOR(NCT02508532)这项多中心、单臂、开放标签、剂量递增和剂量扩展的I期临床试验

中,Avapritinib表现突出的临床活性^[9]。入组受试者需明确诊断为GIST、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~2分。患者每日口服1次Avapritinib 300~400 mg,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。患者最初以每日1次400 mg的起始剂量(最大耐受剂量)接受Avapritinib的治疗,后来因为出现不可接受的毒性反应,所以在剂量扩展阶段(推荐的第2阶段剂量)减至每日300 mg^[9,11]。由于每日服用Avapritinib 300 mg与400 mg的患者在总体缓解率方面没有明显差异,因此将这些患者合并进行疗效评估。主要疗效评价指标为总体缓解率以及反应持续时间。

截至2018年11月16日,在患有不可切除或转移性PDGFRA外显子18突变的GIST患者($n=43$)中,中位随访时间为10.6个月(范围:0.3~24.9个月)的总体缓解率为84%,其中3例(7%)患者完全缓解,33例(77%)患者部分缓解^[9];还有1例部分缓解的患者正在等待截止日期的确认^[12]。5例(12%)患者病情稳定,1例(2%)患者病情进展^[12-13]。中位反应持续时间、中位无进展生存期(progression free survival, PFS)和中位总体生存期未知;12个月的PFS率为74%,12个月的总体生存期率为90%^[12]。

在PDGFRA D842V突变的患者亚组中($n=38$),中位随访时间为10.6个月的总体缓解率为89%,其中3例(8%)患者完全缓解,31例(82%)患者部分缓解。中位反应持续时间未知^[9]。截至2018年9月9日,在一项回顾性分析中,患者12个月的PFS率为85%,而接受标准治疗的患者12个月PFS率为10%^[11]。大多数患者经过2个月治疗,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)水平降至检测限以下(0.05%)。分析还发现,较低ctDNA基线水平(突变等位基因分数 $\leq 0.93\%$)患者12个月PFS率为95%,高基线ctDNA水平(突变等位基因分数 $> 0.93\%$)患者12个月PFS率为65%^[11],故较低ctDNA基线水平可预测PFS延长($P<0.05$)。

NAVIGATOR研究显示,接受Avapritinib作为四线治疗的患者($n=111$)中,中位随访时间为10.8个月的总体缓解率为22%,其中1例(1%)患者完全缓解,23例(21%)患者部分缓解(1例患者等待确认)^[12]。中位反应持续时间为10.2个月,中位PFS为3.7个

月,中位总体生存期为12.3个月^[12-13]。

另一项随机、开放标签、多中心的Ⅲ期VOYAGER(NCT03465722)临床研究中,正在比较Avapritinib和瑞戈非尼在先前接受过伊马替尼和1或2种其他TKI治疗GIST患者中的疗效^[14]。该研究已招募了476例患者,预计将于2023年4月完成。主要结果是PFS,次要结果包括总体缓解率、总体生存期与与健康相关的生活质量(health-related quality of life, HR-QOL)指标^[14]。

5 安全性

本节根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE)4.03和5.0版^[15],对Avapritinib的安全性分析与介绍。

本品最常见的不良反应($\geq 20\%$)包括:水肿、恶心、疲劳/乏力、认知障碍、呕吐、食欲下降、腹泻、头发颜色变化、流泪增加、腹部疼痛、便秘、皮疹和头晕。

NAVIGATOR临床试验评估了Avapritinib在不可切除或转移性GIST患者中的安全性。该试验排除了有脑血管意外或短暂性脑缺血发作史、已知颅内出血风险和脑转移的患者。患者的中位年龄为62岁(范围:29~90岁),其中60%患者小于65岁;男性62%;白人69%。患者先前接受激酶抑制剂种类中位数为3(范围:0~7)。患者每日口服1次Avapritinib 300或400 mg($n=204$),其中有56%的患者服用了6个月或更长时间,而44%患者服用了1年以上。服用Avapritinib的患者中,有52%发生严重不良反应,其中包括:贫血(9%)、腹痛(3%)、胸腔积液(3%)、败血症(3%)、胃肠道出血(2%)、呕吐(2%)、急性肾损伤(2%)、肺炎(1%)和肿瘤出血(1%);3.4%患者发生致命不良反应,多于1例患者出现败血症和肿瘤出血。16%患者因不良反应而永久停药,超过1例患者因疲劳、腹痛、呕吐、败血症、贫血、急性肾损伤和脑病需要永久停药。57%因不良反应停药,其中超过2%的患者由于贫血、疲劳、恶心、呕吐、高胆红素血症、记忆力减退、腹泻、认知障碍和腹痛而停药。有49%因不良反应而减少剂量,减少剂量的中位时间为9周,超过2%的患者由于疲劳、贫血、高胆红素血症、记忆力减退、恶心和眼眶水肿需要减少剂量^[9]。

Avapritinib 受试者中最常见的非血液学不良反应(发生率>30%)为浮肿(72%)、恶心(64%)、疲劳/乏力(61%)、认知障碍(48%)、呕吐(38%)、食欲下降(38%)、腹泻(37%)、增加流泪(33%)和腹痛(31%)。大多数不良反应的严重程度为1级或2级,其中最常见非血液学3级不良反应(发生率5%)为疲劳/乏力(9%)、认知障碍(5%)和腹泻(5%)。Avapritinib最常见的血液学不良反应(所有级别)为血红蛋白减少(81%)、白细胞减少(62%)和中性粒细胞减少(43%),其中最常见血液学3级不良反应为血红蛋白减少(28%)^[9]。

在对不可切除或转移性GIST患者进行的NAVIGATOR研究($n=154$)和正在进行的Ⅲ期VOYAGER研究($n=30$)的事后汇总分析中(数据截至2018年11月16日),报告了与治疗相关的不良反应事件,每日接受300或400 mg Avapritinib治疗的95%患者中,最常见的不良反应是恶心(54%)、疲劳(40%)和贫血(36%)^[16]。接受Avapritinib初始剂量400 mg,每日1次,而后调整为每次300 mg,每日1次的患者中,不良反应事件的发生率通常较高。2项研究均未发现与治疗相关的死亡事件^[16]。

除报道的常见不良反应事件(如疲劳、水肿和贫血等)外,Avapritinib具有认知方面的特殊不良反应^[16]。在汇总分析中,据报道35%(65/184)和48%(24/50)每日接受1次300或400 mg Avapritinib患者的认知功能(记忆障碍、认知障碍、精神错乱和脑病)分别在很大程度上是由记忆力减退造成的(分别占两组的23%和38%)。在因不良反应事件而改变剂量的患者中,每日接受1次300或400 mg剂量的29例患者共发生65次2级认知障碍事件(23例患者出现剂量中断,6例患者出现剂量减少)。与不进行干预相比,剂量调整可有效改善2级认知障碍事件,剂量调整的平均改善时间为12 d,无干预的平均改善时间为33 d。观察到剂量中断(平均8 d)后症状改善最快^[17]。

在1%接受Avapritinib的GIST患者(每日300或400 mg, $n=267$)和3%的Avapritinib接受者(每日30~600 mg, $n=335$)中出现与颅内出血相关的不良反应^[9]。有0.9%的Avapritinib受试者需永久终止治疗,而1.2%的患者由于颅内出血需中断剂量,然后减量。

6 用法用量

Avapritinib的推荐剂量为每次300 mg,每日1次,饭前1 h或饭后2 h空腹口服。继续治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性。治疗中应尽量避免漏服,如果漏服1剂,在下次服药前8 h内无需补服。如果服用后出现呕吐,无需补服。

如果出现了不良反应,需要调整剂量:开始每次200 mg,每日1次,然后,剂量调整为每次100 mg,每日1次。对于不能耐受每日100 mg剂量的患者,则永久停用Avapritinib。

7 药物相互作用

Avapritinib与强或中度CYP3A抑制剂同时服用,可能会增加Avapritinib的血浆浓度,以及相关不良反应的发生率和严重程度。Avapritinib 300 mg/d与伊曲康唑200 mg/d(强CYP3A抑制剂)同服,本品稳态AUC将增加600%。Avapritinib 300 mg/d与氟康唑200 mg/d(一种中度CYP3A抑制剂)联用,本品稳态AUC将增加210%。Avapritinib与强或中度CYP3A诱导剂同服,可能会降低Avapritinib的血浆浓度,同时降低Avapritinib的疗效^[9]。Avapritinib 400 mg/d与利福平600 mg/d(强CYP3A诱导剂)联用,Avapritinib的 C_{max} 将降低74%, AUC_{0-12h} 降低92%。Avapritinib 300 mg/d与依法韦仑600 mg/d(一种中度CYP3A诱导剂)联用,预计可使Avapritinib的稳定 C_{max} 降低55%,AUC降低62%。

因此,应避免Avapritinib与强、中度CYP3A抑制剂或诱导剂同时使用。如需与中度抑制剂同时使用,建议减少Avapritinib的剂量。

8 小结

GIST最常见病发部位是胃和小肠,但也可能产生在胃肠道内或附近的任何地方。目前,高达85%的GIST是由PDGFRA或KIT基因突变造成的,对于无法通过手术切除肿瘤或肿瘤已转移的患者,基因靶向治疗是一种标准的治疗方法,但先前的药物都不适合作用于PDGFRA基因。

Avapritinib作为一种新上市的TKI,能够通过靶向治疗选择性地抑制KIT和PDGFRA突变体。因此Avapritinib为患有PDGFRA外显子18突变(包括PDGFRA D842V突变)的不可切除或转移性GIST成年患者带来新的选择。但作为一种刚上市的新药,其安全性和有效性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] 李林波. 超声内镜对胃间质瘤的诊断价值及胃间质瘤内镜下治疗的回顾性临床分析[D]. 广东:南方医科大学,2020.
- [2] 王健,沈朝勇,张波. 胃肠间质瘤个体化治疗策略的探讨[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(3):217-220.
- [3] Wu E, Son S Y, Gariwala V, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) with co-occurrence of pancreatic neuroendocrine tumor[J]. Radiol Case Rep, 2021, 16(6):1.
- [4] 杨晓玲,张俊萍. 胃肠道间质瘤分子靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3):6-12.
- [5] Du Z, Lovly C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):58.
- [6] Wood D E. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening[J]. Thorac Surg Clin, 2015, 25(2):185-197.
- [7] Evans E K, Gardino A K, Kim J L, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(414):eaao1690.
- [8] Gebreyohannes Y K, Wozniak A, Zhai M E, et al. Robust activity of avapritinib, potent and highly selective inhibitor of mutated KIT, in patient-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 609-618.
- [9] Walters M. Avapritinib (Ayvakit, Blueprint Medicines) with PAP [EB/OL]. (2020-01-09) [2020-12-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212608s000lbl.pdf.
- [10] Wu CP, Lusvarghi S, Wang J C, et al. Avapritinib: a selective inhibitor of KIT and PDGFR α that reverses ABCB1 and ABCG2-mediated multidrug resistance in cancer cell lines [J]. Mol Pharm, 2019, 16(7):3040-3052.
- [11] George S, Bauer S, Jones R L, et al. Correlation of ctDNA and response in patients (pts) with PDGFR alpha D842 GIST treated with avapritinib[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8):584.
- [12] Heinrich M, Jones R L, von Mehren M, et al. Clinical response to avapritinib by RECIST and Choi Criteria in \geq 4th line and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) [C]. CTOS, 2020.
- [13] Heinrich M C, Jones R L, Von Mehren M, et al. Clinical activity of avapritinib in $>$ fourth-line (4L+) and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15):11022.
- [14] Dhillon S. Avapritinib: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(1): 433-439.
- [15] US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [J/OL]. (2020-10-12) [2020-12-09]. <https://www.updote.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events>.
- [16] Akin C, Sabato V, Gotlib J, et al. PIONEER: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of avapritinib in patients with indolent or smoldering systemic mastocytosis with symptoms inadequately controlled with standard therapy[J]. Blood, 2019, 134(Suppl):S2950.
- [17] Joseph C P, Abaricia S N, Angellis M A, et al. Avapritinib for the treatment of GIST: analysis of efficiency, safety, and patient management strategies at the recommended phase 2 dose (abstract no. 3258000 and poster) [C]. CTOS, 2019.

收稿日期:2020-12-09

本文编辑:郭美晨