



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

版权所有

翻印必究

2018 年 8 月

第 9 卷第 4 期

药物新知

“我不是药神”之新型酪氨酸激酶抑制剂—安罗替尼和吡咯替尼

近期上映的热门影片《我不是药神》使抗癌药物“伊马替尼”（商品名：格列卫）关注度倍增，作为首个上市的第一代酪氨酸激酶抑制剂类药物，伊马替尼在治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤表现出了显著的疗效。伊马替尼的上市揭开了小分子酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤序幕。随后吉非替尼、厄洛替尼、达沙替尼等纷纷上市，成为该类药物的基石。直至今日伊马替尼、厄洛替尼、达沙替尼、尼洛替尼、舒尼替尼、依鲁替尼等依然是年销超过 10 亿美元的品种。国产酪氨酸激酶抑制剂类上市的药物有埃克替尼、阿帕替尼等。本期药物新知为大家推荐近期国内上市的，我国自主研发的两个新型酪氨酸激酶抑制剂—安罗替尼和吡咯替尼。

安罗替尼（商品名：福可维）

盐酸安罗替尼胶囊，商品名：福可维，是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。本品单药适用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。对于存在表皮生长因子受体（EGFR）基因突变或间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的靶向药物治疗后进展、且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发。安罗替尼不仅是治疗晚期非小细胞肺癌的特效药，而且还对肾癌、卵巢癌、

结直肠癌、胃癌、肝癌、子宫内膜癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌以及食管鳞癌等卓有疗效。

盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的随机、双盲、安慰剂对照多中心 II 期临床研究表明，中位无进展生存期（PFS）是 4.83 个月，大于安慰剂组的 1.23 个月，疾病控制率（DCR）达到 83.3%，客观缓解率（ORR）为 10.00%，且安全耐受性良好。基于以上数据，随后开展了 III 期临床研究，其结果已在 2017 ASCO 公布，结果显示与安慰剂组相比，安罗替尼组患者的 OS 显著延长（9.63 月 vs. 6.30 月）。同时，PFS 也显著延长达 3.97 个月（5.37 月 vs. 1.40 月）。与安慰剂对比，安罗替尼治疗的 ORR 和 DCR 也得到了显著提高，ORR 分别为 9.18% vs. 0.7%；DCR 分别为 80.95% vs. 37.06%。亚组分析显示，在 EGFR 野生型患者中，同样观察到安罗替尼组对比安慰剂组取得 PFS 和 OS 上的显著获益。安罗替尼组患者较安慰剂组患者 PFS 显著延长 3.80 个月（5.37 个月对比 1.57 个月），OS 显著延长 2.4 个月（8.87 个月对比 6.47 个月）。在 ALTER0303 研究中，无论 EGFR 突变状态（敏感突变或野生型），安罗替尼组较安慰剂组均显著提高 OS 和 PFS。

安全性评价方面，并未发生治疗相关性死亡事件，主要不良事件包括乏力、高血压、皮肤毒性反应等，通过对症治疗或调低药物治疗剂量等方式，能够得到有效控制。

用法用量：每日一粒，早餐前口服；连续服用 2 周，停药 1 周（21 天为一个疗程。注意：用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于 12h 不补服）。

吡咯替尼（商品名：艾瑞妮）

马来酸吡咯替尼片，商品名：艾瑞妮，是新一代抗HER2治疗靶向药，其机制是泛-ErbB受体的、小分子、不可逆酪氨酸激酶抑制剂（TKI），与HER1、HER2和HER4的胞内激酶区ATP结合位点共价结合，阻止HER家族同/异源二聚体形成，抑制自身磷酸化，阻断下游信号通路的激活，抑制肿瘤细胞生长。具有全能、强效的抗肿瘤作用。与上一代抗HER2药物如曲妥珠单抗相比，吡咯替尼可直接作用于HER2通路的酪氨酸激酶区，全面阻断包括曲妥珠单抗无法阻断的HER2异源二聚体在内的所有二聚体下游通路；与其他小分子抗HER2药物如拉帕替尼相比，吡咯替尼靶点更全面，且对靶点造成不可逆抑制，更强地抑制肿瘤生长；与另一小分子抗HER2药物来那替尼相比，吡咯替尼生物利用度高，因此对肿瘤细胞的抑制更强，且安全性更好。本药适应症为：联合卡培他滨，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。且使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类药物化疗。

在吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨，治疗既往用过/未用过曲妥珠单抗且既往 ≤ 2 线化疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者的II期临床研究中，吡咯替尼组对比拉帕替尼组可以显著提高患者的客观缓解率（ORR）：78.5% vs 57.1%，两组之间统计学差异显著（ $p=0.01$ ）；进一步分析两组患者的无进展生存期（PFS），结果显示吡咯替尼组的中位PFS达18.1个月，显著优于拉帕替尼组的7.0个月。亚组分析显示，在既往用过曲妥珠单抗亚组，吡咯替尼组中位PFS显著优于拉帕替尼组；在既往未用过曲妥珠单抗亚组，吡咯替尼组中位PFS亦显著优于拉帕替尼组（18.1月 vs 5.6月）。提示吡咯替尼的抗肿瘤效果与既往是否用过曲妥珠单抗无关。安全性分析显示，吡咯替尼组总体不良事件（AE）与拉帕替尼组相当（100% vs 98.4%），严重不良事件（SAE）与拉帕替尼组相当（7.7% vs 6.3%）。腹泻是吡咯替尼组最常见的不良事件，腹泻发生率为96.9%，绝大多数患者为1-2级腹泻，3级腹泻的发生率为15.4%。腹泻主要出现在服药1-4天，随着治疗周期的增加，总体腹泻的发生率有下降明显的趋势，3级腹泻的发生无增长趋势。且绝大多数腹泻经简单干预治疗是可逆的。此外，

吡咯替尼组的皮疹和胆红素升高的发生率均低于拉帕替尼组（4.6% vs 23.8%；30.8% vs 49.2%）。

吡咯替尼将于2018年9月8日在国内全面上市。

药物警戒快讯

美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据

美国食品药品监督管理局（FDA）2018年2月22日发布消息，建议在心脏病患者中慎用抗生素克拉霉素，因为几年后会增加潜在的的心脏问题或死亡的风险。FDA的建议是基于在来自一项大型临床试验中冠心病患者的一项随访10年研究的评估结果¹，该临床试验首次发现了这个安全性问题。

作为评估结果，FDA新增了心脏病患者增加死亡风险的新警告，建议处方医生在此类患者中考虑使用其他抗生素。FDA同时也在克拉霉素药品标签中加入了这项研究结果。作为FDA常规开展的药品安全性监测的一部分，FDA将继续监测使用克拉霉素的安全性报告。

和其他抗生素一样，克拉霉素用于治疗皮肤、耳朵、鼻窦、肺部以及身体其他部分的多种类型的感染，包括鸟分枝杆菌（MAC），这是艾滋病（HIV）患者常发生的一种肺部感染。克拉霉素未批准用于治疗心脏疾病。该药已在临床使用超过25年，主要通过抑制细菌生长起作用，如果不进行治疗，一些感染会扩散并导致严重健康问题。

大型临床试验，称为CLARICOR试验，观察到对于服用克拉霉素达两周的心脏病患者而言，他们出现非预期的死亡风险有所上升，这些患者随访一年甚至更长时间后，这种风险更明显。相对于安慰剂克拉霉素引起更多死亡的原因不明。一些观察性研究也发现死亡或其他严重心脏问题的增加，然而有些研究没有发现。所有的研究在设计上均存在局限性。目前发表的冠心病患者或非冠心病患者的6项观察性研究中，有2项研究发现克拉霉素有长期风险的证据，其余4项研究未发现风险。总体来说，相对于观察性研究，前瞻性安慰剂对照的CLARICOR试验提供了风险升高的强有力的证据。基于这些研究，FDA尚不能确定心脏病患者的死亡风险升高的原因。

此外，针对非冠心病患者没有前瞻的、随机的和安慰剂对照试验来专门测量克拉霉素使用后长期的安全性结果。由于目前FDA没有这部分人群的研究

信息,观察性研究也呈现了不同的结论,所以不能确定 CLARICOR 试验的结论是否能外推到没有心脏病的患者。

医务人员应了解这些显著的风险,在给任何患者处方克拉霉素时权衡风险和获益,特别是那些有心脏病(即使是短期)的患者,应考虑使用其他抗生素。医务人员应给处方克拉霉素的心脏病患者提示心脏问题的症状和体征,不管这些患者的身体状况如何。

患者应告知医生是否有心脏疾病,特别是要使用抗生素治疗感染时。与医生讨论使用克拉霉素的风险和获益以及其他治疗的可能性。在咨询医生前不要擅自停用心脏病治疗药物或抗生素。没有医生的监护,患者擅自停用药物可能会给自身带来伤害。如果患者出现了心脏病发作或中风的症状应立即就医,如胸痛、气促或呼吸困难、身体局部或一侧出现疼痛或无力、或口齿不清。

(FDA 网站)

欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露

欧洲药品管理局(EMA)的药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期建议采取新的监管措施以避免孕子宫中的胎儿暴露于丙戊酸,因曾在子宫中暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题,这些监管措施包括在含丙戊酸药品使用中增加新的限制条件,实施妊娠防范计划(PPP)等。

含丙戊酸药品在欧盟范围内被批准用于治疗癫痫、双相障碍,在一些国家用于预防偏头痛。这些药品的活性成分可能为丙戊酸、丙戊酸镁、丙戊酸钠、双丙戊酸钠或丙戊酰胺。含丙戊酸药品一个已知的显著风险是子宫中曾暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题。之前的一次评估曾建议采用更好的告知妇女关于此类风险的相关措施以减少这类药品在怀孕妇女中使用,只能在其他的治疗手段无效或其他药物因严重不良反应无法使用的情况下才能开始丙戊酸的治疗。然而,因考虑到之前评估采取的措施没有充分有效地控制好丙戊酸的相关风险,PRAC 又启动了本次针对丙戊酸的评估。

PRAC 审查了已有的证据并通过书面提交意见、专家咨询会议、包括医务人员在内的利益相关人的会议、患者组织、患者和她们的家庭以及公众听证会等多种方式,广泛地咨询了医务人员和患者,包括妇女和她们在怀孕期间被丙戊酸影响的孩子。PRAC 注意

到之前的监管措施采取后,妇女患者常常仍然不能及时地接收到正确的用药安全信息,因此需要制定进一步的措施以帮助妇女患者在怀孕期间避免使用丙戊酸。然而,对于某些妇女患者,使用该药的指征是明确的,例如那些有某种特定类型癫痫的患者,丙戊酸是唯一恰当的治疗方法,甚至可以挽救生命。

PRAC 因此考虑应改变含丙戊酸药品使用的方式,建议加强限制此类药品的使用,并为可能受到影响的妇女患者引入了新的处方医生咨询和正确告知其相关信息的措施。

PRAC 建议的主要措施包括:

- 对于偏头痛或双相障碍患者:

怀孕期:禁用丙戊酸。

在具有生育能力的女性患者中:禁用丙戊酸,除非满足妊娠防范计划(PPP)的要求。

- 对于癫痫患者:

怀孕期:禁用丙戊酸。然而,在某些女性癫痫患者中,丙戊酸可能无法停药,在合适的专业护理下,可以继续治疗。

在具有生育能力的女性患者中:禁用丙戊酸,除非满足妊娠防范计划(PPP)的要求。

- PRAC 同时建议所有含丙戊酸药品的外包装上必须包含一个醒目的关于怀孕期间服用该药引起相关风险的警告。除上述的警示语外,还可包含一个标志/符号,配合详细解释在各个国家来使用。

- 患者提示卡也应同产品的外包装一同附上,以便药师在分发此类药品时与每一个患者进行相关讨论。

- 已上市丙戊酸药品的生产企业也应更新针对医务人员和患者的用药指南中用药安全教育相关资料。

新的妊娠防范计划(PPP)的要点:

- 评估患者即将怀孕的潜在可能性,评价患者的个人情况,以支持做出明智决策,

- 在治疗开始和治疗过程中根据需要开展的系列怀孕测试。

- 告知患者关于丙戊酸治疗的相关风险。

- 解释在整个药品治疗过程中有效避孕的必要性。

- 至少一年一次由一位专家对治疗进行评估。

- 对“新风险确认”表格的介绍,该表格由患者和处方医生在每次评估中逐项核对,以确认合适的建议被提出并被理解。

PRAC 也建议上市这些药品的生产企业开展额外研究以进一步阐述由丙戊酸导致的风险的本质和程度,并持续监测丙戊酸的临床使用和已在子宫中受到丙戊酸影响人群的长期影响。

由于含丙戊酸药品在欧盟范围内已全部许可上市,PRAC 建议将递交人用药品相互认可和分散评审程序协调组(CMDh)来采纳。与此同时,有任何担忧的妇女患者应咨询她们的医生。已处方过含丙戊酸药品的妇女和有生育能力的女孩,没有咨询主治医师前不应停用该类药品,否则可能对患者本身或未出生的胎儿有危害。

(EMA 网站)

欧盟更新使用类维生素 A 类药物后防止怀孕的措施

2018 年 2 月,欧盟药物警戒风险评估委员会(PRAC)完成了对类维生素 A 类药物的评估,并建议更新防范怀孕的措施,同时包括可能发生神经精神疾病风险的警告(如抑郁,焦虑和情绪变化)。在审查过程中,PRAC 评估了可获得的数据,包括已发表的文献和上市后的不良反应报告,并通过专门的利益相关方会议和连续的书面咨询形式,征求患者和医务人员的意见,最终形成了以上建议。

类维生素 A 类药物是维生素 A 衍生物,目前有口服胶囊剂,以及用于皮肤的霜剂和凝胶。口服制剂用于治疗各种类型的严重痤疮、对皮质类固醇治疗无效的严重手部湿疹、严重的银屑病和其他皮肤病,以及某些类型的癌症。皮肤外用类维生素 A 类药物被用于治疗各种皮肤病,包括轻度至中度痤疮。类维生素 A 类药物已获得欧盟多个成员国的上市授权,在本次评价中也均已涵盖,包括阿维 A 酸、阿达帕林、阿利维 A 酸、异维 A 酸、他扎罗汀和维 A 酸。阿利维 A 酸通过集中审批程序批准用于治疗患有卡波西肉瘤(一种皮肤癌)艾滋病患者的皮肤病变。贝沙罗汀通过集中审批程序批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL,一种罕见的淋巴组织癌症)的可见症状。

•防范怀孕措施

PRAC 证实,所有口服类维生素 A 类药物可能会对胎儿有害,因此不得在怀孕期间使用。此外,除非符合防范妊娠计划(PPP)的条件,否则育龄期妇女不得服用类维生素 A 类药物阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸。虽然这些类维生素 A 类药物的 PPPs 已经在一些欧盟成员国实施,但 PRAC 现在更新并调整了 PPP,以确保支持医生和患者之间关于这些药物

风险能进行充分的讨论,并且在实践中也应遵循这些更新。新的 PPP 包括评估患者怀孕的可能性,要求怀孕测试以及治疗前、治疗期间和治疗后的有效避孕,并确保患者和医生通过“确认表”来确定合适建议的传达。同时还将提供医生教育材料和患者提示卡。销售阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸的公司也将进行研究和调查,特别是检查 PPP 是如何实施的,以评估更新措施的有效性。

对于口服类维生素 A 类药物贝沙罗汀和维甲酸,一般认为没有必要开展 PPP,因为这些药物被用于治疗特定的癌症,在严格的医疗监护下用于不同的患者群体,并且目前的措施对于防止妊娠是合适的。

对于局部应用于皮肤的类维生素 A 类药物,数据显示从皮肤吸收到体内活性物质的量非常低,因此这些产品不可能对胎儿造成伤害。然而,过度使用或皮肤损伤可能会增加类维生素 A 类药物的吸收。因此,作为防范措施,PRAC 建议外用类维生素 A 类药物也不能在怀孕期间和育龄期妇女中使用。

•神经精神疾病风险

PRAC 还回顾了与类维生素 A 类药物有关的神经精神疾病风险如抑郁症、焦虑症和情绪改变的现有数据。尽管有关这种可能风险的警告已经包含在某些口服类维生素 A 类药物的产品信息中,但委员会还是评估了这些警告的范围和性质,以确保它们能够反映现有的证据,并且在应用时与此保持一致。对于口服类维生素 A 类药物,PRAC 注意到了现有数据的局限性,并认为不能清晰的确认这种风险是否是由于使用这些药物造成的。但是 PRAC 认识到,由于疾病的性质,患有严重皮肤病的患者可能更容易患上神经精神疾病。因此,PRAC 仍建议所有口服类维生素 A 类药物的处方信息应包含关于此风险的警告,包括患者及其家属应注意的症状和体征(如情绪或行为的变化)。对于局部用类维生素 A 类药物,现有的数据虽然极其有限,但已表明这些药物不会带来精神副作用的风险,因此不需要在处方信息中增加额外的警告。

PRAC 的建议将发送至人用药品委员会(CHMP)审核。CHMP 的意见发布时会公布给患者和医务人员更多详细建议。

(EMA 网站)