

## 抗滤泡性淋巴瘤的新药 Copanlisib

张恩景<sup>1</sup>, 邓体瑛<sup>2</sup>

1. 武汉大学同仁医院 药学部, 湖北 武汉 430060

2. 武汉市第一医院 临床药学部, 湖北 武汉 430022

**摘要:** 滤泡性淋巴瘤是常见的恶性血液病, 有较高的发病率, 与磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路的失调相关。Copanlisib 是拜耳公司研制的抗滤泡性淋巴瘤的孤儿药, 也是全球首个泛 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶高效选择性抑制剂, 对复发性或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者有良好的疗效。它的有效性和安全性已被临床试验充分证实, 于 2017 年 9 月获得美国 FDA 的批准在临床使用。概述了 Copanlisib 的药理学、药动学、临床试验和安全性等研究情况。

**关键词:** Copanlisib; 磷脂酰肌醇-3-激酶抑制剂; 滤泡性淋巴瘤; 孤儿药

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)05-0934-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.040

## Copanlisib as a novel drug treating follicular lymphoma

ZHANG Enjing<sup>1</sup>, DENG Tiying<sup>2</sup>

1. Pharmacy Department, Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Pharmacy, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China

**Abstract:** Follicular lymphoma is a common malignant hematosis with comparatively high morbidity, which is linked closely with dysregulated phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) signal pathway. Copanlisib developed by Bayer Group is an orphan drug treating follicular lymphoma as well as the world's first pan-class I PI3Ks inhibitor featuring the high selectivity. It demonstrated a potent activity for the treatment of adult patients with relapsed follicular lymphoma. Clinical trials have demonstrated its efficacy and safety, and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) officially approved its clinical application in September 2017. In the article, authors mainly described its pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical trials, and safety.

**Key words:** Copanlisib; phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) inhibitor; follicular lymphoma; orphan drug

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是血液系统恶性肿瘤, 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 为 NHL 最常见的组织学亚型, 其临床病程长, 复发率高且易向弥漫大 B 细胞淋巴瘤转化。在西方国家, FL 约占 NHL 患者的 30%; 在国内, FL 占 NHL 患者的 20%, 发病率有逐年增加的倾向, 发病年龄与国外比较相对较低, 沿海、经济发达地区的发病率较高<sup>[1]</sup>。因此, 研发疗效好、安全性高的抗 NHL 药物有重要意义。

为了加速开发及审查治疗严重的或危及生命的疾病的新药, 保障在最短时间为患者提供新的治疗选择, 美国食品和药物管理局 (FDA) 在 2017 年 5 月基于 II 期临床研究结果授予抗癌药 copanlisib 新药申请优先审查资格。2017 年 9 月 15 日 FDA 批

准拜耳公司研发的靶向抗癌药 copanlisib (Aliqopa), 用于已接受至少 2 种系统性疗法治疗后病情复发的或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者。该药是 FDA 批准的全球首个泛 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) 抑制剂, 也是治疗 FL 的孤儿药。本文概述该药的化学性质、药理作用、临床及不良反应研究信息, 为更好地应用该药以及开发该类新药提供文献依据。

### 1 基本信息

CAS: 1032568-63-0

分子式: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

相对分子质量: 480.52

化学名称: 2-氨基-N-{2,3-二氢-7-甲氧基-8-[3-(4-吗啉基)丙氧基]咪唑并(1,2-c)喹唑啉-5-基}-5-嘧啶

收稿日期: 2017-12-07

第一作者: 张恩景 (1975—), 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学工作。E-mail: enjing2006@126.com

甲酰胺, 结构见图 1。

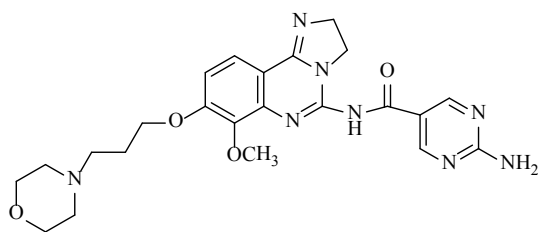


图 1 Copanlisib 的结构式

Fig.1 Chemical structure of Copanlisib

Copanlisib 是白色至微黄色的固体, 上市剂型为针剂, 每小瓶容纳 60 mg 无菌的固体粉末, 另外含无活性成分氢氧化钠、甘露醇和柠檬酸。Copanlisib 通过静脉输注给药, 每周 1 次, 每次输注 1 h, 治疗 3 周后停药 1 周<sup>[2]</sup>。

## 2 药效学

磷脂酰肌醇-3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /蛋白激酶 (Protein kinase B, PKB 又称 Akt) 信号通路是细胞中关键信号通路, 参与调节细胞增殖、分化、凋亡等活动, 被认为是癌症中最常见的调节失控信号通路之一<sup>[3]</sup>。它的失调在非霍奇金淋巴瘤中发挥了重要作用。Copanlisib 是新型的选择性 PI3K 激酶抑制剂, 针对恶性 B 细胞表达的 PI3K- $\alpha$  和 PI3K- $\delta$  异构体具有主要的抑制活性, 诱导癌细胞凋亡, 阻碍恶性 B 细胞的增殖。它作用于 PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$  和 PI3K $\gamma$ , 半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为 0.5, 3.7, 6.4 和 0.7 nmol/L<sup>[4]</sup>, 也能作用于 mTOR, IC<sub>50</sub> 为 45 nmol/L<sup>[5]</sup>。体外和体内实验都发现 Copanlisib 能通过封闭血管表皮生长因子受体来抑制肿瘤的血管生长<sup>[6]</sup>。Copanlisib 跟表皮生长因子受体抑制剂厄洛替尼合用呈现强协同效应, 能有效抑制非小细胞肺癌细胞<sup>[7]</sup>。单独使用 copanlisib 或 refametinib 对结肠腺癌细胞无明显抑制活性, 但是二者合用也产生协同作用, 显著诱导肠腺癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。Copanlisib 也能有效抑制对拉帕替尼有抵抗力的乳腺癌细胞<sup>[9]</sup>。

## 3 药动学<sup>[2]</sup>

剂量在 5~93 mg 内 copanlisib 的血药浓度与药时曲线下面积 (AUC) 呈线性关系。该药物的药代动力学无时间相关性也无积蓄性。它的最大血药浓度 (C<sub>max</sub>) 为 463 ng/mL 和在 25 h 内稳态血药浓度为 1 570 ng/mL。体外 copanlisib 与人血浆蛋白结合

率为 84.2%, 平均几何分布容积为 871 L。Copanlisib 的平均末端消除半衰期为 39.1 h, 平均清除速率为 17.9 L/h。超过 90%剂量的 copanlisib 通过细胞色素 CYP3A 代谢, 少量通过 CYP1A1 代谢。单次静脉给药放射性标记的 copanlisib 12 mg, 22 d 内尿液中剂量平均回收率为 64%, 粪便中为 22%。

## 4 临床研究

一项开放标签的 II 期临床研究 (CHRONOS-1), 142 例非霍奇金淋巴瘤 (包括滤泡性淋巴瘤) 患者中有 104 例以往至少接受过两种治疗后复发的。横跨全部患者的数据显示, 客观缓解率 (ORR) 为 59.2%, 其中完全缓解率 (CR) 为 12%; 中位缓解持续时间 (DOR) 超过 98 周。在滤泡性淋巴瘤亚组 (n=104) 中, copanlisib 单药治疗取得的总缓解率 (ORR) 为 58.7%, 其中完全缓解率 (CR) 为 14.4%, 中位缓解持续时间 (DOR) 为 52 周, 中位缓解持续时间 (DOR) 为 12.2 个月<sup>[10-11]</sup>。

在另一个临床 II 期研究中, 评估了接受 copanlisib 的无痛或侵袭性恶性淋巴瘤患者在第 1、8 和 15 天时 (28 d 为 1 个周期) 静脉注射后的响应率。共 33 例无痛淋巴瘤和 51 例侵袭性淋巴瘤患者接受了 copanlisib 治疗。滤泡性淋巴瘤 (48.5%) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (33.3%) 是最常见的组织学亚型。大多数患者 (78.6%) 接受过利妥昔单抗治疗, 而 54.8% 的患者是利妥昔单抗治疗无效的。治疗的中位时间在无痛组和侵袭性组分别为 23 周和 8 周。研究人员评价了 80 例患者的疗效。客观响应率在无痛组和侵袭性组分别为 43.7% (14/32) 和 27.1% (13/48); 无进展生存期的中位数分别为 294 d 和 70 d; 反应时间的中位数分别为 390 d 和 166 d。该试验结果说明在无痛和侵袭性恶性淋巴瘤患者中, 静脉注射 copanlisib 具有良好的疗效, 且不良反应在可控范围内。研究人员正在滤泡性淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤患者中进行 copanlisib 亚型特异性研究<sup>[12]</sup>。

## 5 安全性<sup>[2]</sup>

Copanlisib 治疗的患者中观察到的严重不良反应包括肺炎 (8%)、局限性肺炎 (5%)、高血糖症 (5%)。其他最常见的不良反应的发生率  $\geq 20\%$ , 包括高血糖 (54%)、白细胞减少 (36%)、腹泻 (36%)、体力和精力下降 (36%)、高血压 (35%)、中性粒细胞减少 (32%)、恶心 (26%)、血小板减少症 (22%)、下呼吸道感染 (21%)。

## 6 药物相互作用<sup>[2]</sup>

建议 copanlisib 避免与利福平、卡马西平、比卡鲁胺和米托坦等 CYP3A 诱导剂共用, 因为 CYP3A 诱导剂能降低 copanlisib 的 AUC 和  $C_{max}$ , 削弱其抗癌活性。避免该药与克拉霉素、伏立康唑、沙奎那韦、酮康唑、醋竹桃霉素、艾代拉利司等 CYP3A 抑制剂共用, 因为 CYP3A 抑制剂能升高 copanlisib 的 AUC, 增加其不良反应的风险。

## 7 特殊人群使用注意<sup>[2]</sup>

妊娠或哺乳喂养妇女不用 copanlisib, 因为可能致发育中胎儿或新生儿危害。尚未确定该药在儿童患者安全性和有效性。建议有生殖潜能的男女患者用恩西地平治疗期间和末次剂量后至少 1 个月使用有效避孕。在临床研究中无需对 copanlisib 根据年龄调整剂量, 未观察到年龄 65 岁或以上患者和较年轻患者间在有效性或安全性的总体差别。

## 8 结语

临床研究证实了 copanlisib 在治疗滤泡性淋巴瘤中的有效性, 但也需长期的临床实践来验证其安全性, 毕竟临床 III 期试验的数据尚未公开。copanlisib 的新剂型开发以及与其他抗癌药联用的治疗方案有必要在临床中尝试, 这有助于提高患者的依从性, 降低治疗成本, 受益广大患者。Copanlisib 是第一个 PI3K 选择性抑制剂, 构效关系尚未阐明, 上市及处于临床研究的该类化合物非常稀缺, copanlisib 对其他亚型淋巴瘤的疗效还未知晓, 因此开展此类抑制剂的研究大有前景。癌症发生机制复杂, 涉及多条信号通路, 故多靶点治疗是目前的有效策略, 最近研究发现联合使用酪氨酸激酶抑制剂能显著改善治疗淋巴瘤的效果<sup>[13]</sup>, 还需在临床上进一步验证。另外, 既然 mTOR 与非霍奇金淋巴瘤发生密切相关, 可以考虑并尝试 mTOR 抑制剂与 copanlisib 合用来治疗非霍奇金淋巴瘤。

### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版) [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 820-824.
- [2] FDA approves new treatment for adults with relapsed follicular lymphoma. (2017-09-19)[2017-11-10]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm576129.htm>.
- [3] Mc Cubrey J A, Steelman L S, Chappell W H, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and

PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response [J]. *Oncotarget*, 2012, 3(9): 954-987.

- [4] Will M, Qin A C, Toy W, et al. Rapid induction of apoptosis by PI3K inhibitors is dependent upon their transient inhibition of RAS-ERK signaling [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3): 334-347.
- [5] Liu N, Rowley B R, Bull C O, et al. BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110 $\alpha$  and p110 $\delta$  activities in tumor cell lines and xenograft models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2319-2330.
- [6] Liu N, Rowley B, Schneider C, et al. BAY 80-6946, a highly selective and potent pan class I PI3K inhibitor induces tumor apoptosis in vitro and tumor regression in vivo in a sub-set of tumor models [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8 Suppl): 4476.
- [7] Liu N, Haegebarth A, Puehler F, et al. Combination of PI3K inhibitor BAY 80-6946 and allosteric MEK inhibitor BAY 86-9766 (RDEA119), a promising approach for the treatment of colorectal cancers [J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2010, 8(7): 50.
- [8] Liu N, Haegebarth A, Puehler F, et al. Combination of PI3K inhibitor BAY 80 6946 with allosteric MEK inhibitor BAY 86 9766 (RDEA119) and with erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer [A]//22nd EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther [C]. Nov 16-19, Berlin: 2010.
- [9] Will M, Toy W, Payal P, et al. BAY80-6946 is a potent and selective P13K inhibitor that induces apoptosis in breast cancers by blocking AKT and non-AKT P13K effector pathways [A]//24th EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther [C]. Nov 6-9, Dublin: 2012.
- [10] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3): 3898-3905.
- [11] Das M. Copanlisib in heavily pretreated indolent lymphoma [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): e650.
- [12] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2169-2178.
- [13] Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, et al. Combination therapy with copanlisib and ABL tyrosine kinase inhibitors against Philadelphia chromosome-positive resistant cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53116-53126.