

普纳替尼撤市原因分析及对我国新药研发的启示

田红, 田苗, 肖桂芝

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 普纳替尼 (ponatinib) 是一种多靶点的激酶抑制剂, 已经被美国和欧盟批准用于治疗慢性粒细胞白血病及费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病。2013年10月31日, 鉴于“危及生命的血栓和血管重度狭窄”风险, FDA要求生产商暂停其销售和推广, 这也是首个被撤市的小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药。因普纳替尼未来我国申请进口, 其撤市不会给我国造成直接影响, 但会影响到其他在我国上市或正在研发的同类品种的市场销售或上市进度。因此, 建议我国药品监管部门要加强激酶类小分子抗肿瘤药的不良反应事件的监管, 并及时将相关信息反馈给国内相应仿制药企业。制药企业在新药上市前要进行充分的安全性评价, 尽早发现潜在的风险, 以便采取有效措施避免损失。

关键词: 普纳替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 抗肿瘤药; 安全性评价

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)01-0087-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.019

Cause analysis on withdrawal of ponatinib and its implication for drug development in China

TIAN Hong, TIAN Miao, XIAO Gui-zhi

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Iclusig is an inhibitor of multiple kinases indicated for the treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia (CML) or Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). On October 31, 2013, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has asked the manufacturer of the leukemia chemotherapy drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales of Iclusig because of the risk of life-threatening blood clots and severe narrowing of blood vessels. This is also the first withdrawn small molecule kinase inhibitor of anticancer drugs. The withdrawal of ponatinib does not directly affect Chinese domestic drug market because it was not developed clinical studies and approved. But it will impact the marketing sale or progress of other molecule kinase inhibitor of anticancer drugs including approved and pipeline drugs. Therefore, we suggest that the drug supervision departments should strengthen the monitoring of post-approval drug safety, including small molecule kinase inhibitor of anticancer drugs. The drug supervision departments should feedback drug adverse effects information timely to the relevant corresponding domestic generic drug companies. Pharmaceutical companies should conduct adequate drug safety assessment, early detect the potential risks before new drugs launch, in order to take effective measures to protect patients from drug risks.

Key words: ponatinib; kinase inhibitor; antitumor drugs; safety assessment

普纳替尼 (ponatinib) 是一种多靶点的激酶抑制剂, 商品名为 Iclusig, 由 ARIAD Pharmaceuticals 公司生产销售。作为第三代酪氨酸激酶抑制剂, 普纳替尼已经于 2012 年 12 月 14 日被美国 FDA 批准用于治疗对酪氨酸激酶抑制药耐药或不能耐受的慢性期、加速期或急变期慢性粒细胞白血病 (CML) 及费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病 (Ph⁺ALL)。2013 年 7 月 1 日欧盟批准其用于相同的适应证。同时, 在美国和欧盟被确立为治疗 CML

和 Ph⁺ALL 的罕见病用药。

在过去的 10 年中, CML 已经从一种致命疾病转变为一种慢性疾病, 靶向性治疗如伊马替尼 (格列卫)、达沙替尼 (sprycel)、尼罗替尼 (tasigna) 和最近获批的 bosutinib (Bosulif) 挽救了众多 CML 患者。然而, 5%~20% 的患者发生 T3151 突变, 这使得其对所有酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 耐药。这些患者最终会发展至原始细胞危象, 然后死亡^[1]。但普纳替尼为所有其他疗法治疗无效的 CML 患者

收稿日期: 2013-12-02

作者简介: 田红 (1974—), 女, 副研究员, 研究方向为抗肿瘤药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianh@tjipr.com

带来了希望。

因普纳替尼疗效持久(91%的慢性期 CML 患者主要细胞遗传学反应会持续 12 个月), 美国 FDA 通过优先审评批准其上市销售。但距离普纳替尼加速审批还不到 1 年的时间(2013 年 10 月 31 日), FDA 宣布, 鉴于与普纳替尼相关的“危及生命的血栓和血管重度狭窄”风险, FDA 已经要求生产商暂停这种白血病治疗药物的销售和推广。这也是首个被撤市的小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药^[2]。

1 药物基本情况

通用名: ponatinib

商品名: Iclusig

别名: AP-24534; AP-24283; oncogenic kinase inhibitors (cancer), ARIAD; AP-23464; Ponatinib hydrochloride; dual Abl/Src inhibitors (cancer), ARIAD

化学名: benzamide, 3-(2-imidazo [1, 2-b] pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]-

分子式: $C_{29}H_{27}F_3N_6O$

相对分子质量: 532.56

CA 登记号: 943319-70-8

化学结构见图 1。

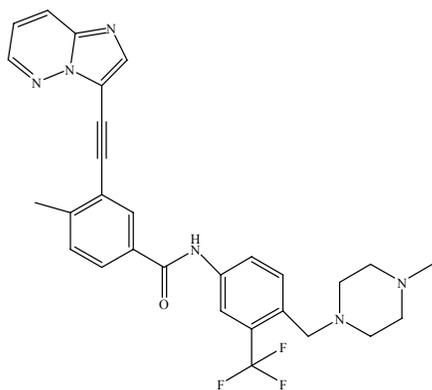


图 1 ponatinib 的结构

Fig. 1 Structure of ponatinib

原研公司: ARIAD Pharmaceuticals Inc.

作用机制: 酪氨酸激酶(包括 ABL 家族、Kit、Flt3、Src、EPH 家族)抑制剂; Ret 酪氨酸激酶受体抑制剂; PDGF 受体、FGF 受体拮抗剂; Bcr 蛋白抑制剂; RET 基因抑制剂

适应证: ALL、CML——2012 年 12 月 14 日在美国首次获批上市, 2013 年 10 月 31 日在美国撤市; 2013 年 7 月欧盟获批上市; 2013 年 6 月在法国上市;

非小细胞肺癌(NSCLC)——III 期临床; 胃肠间质瘤——II 期临床

剂型与规格: 片剂, 15 mg 和 45 mg

2 获批时的药物安全性信息^[3]

2012 年 12 月 14 日, 美国 FDA 批准 Iclusig 上市销售。其说明书以粗黑框警告, 本品可致动脉血栓形成, 具有肝毒性。警告患者在使用 Iclusig 治疗时可发生心、脑及外周血管的血栓, 甚至包括致命的心肌梗死和休克。在临床试验中, 有 8% 的患者发生了严重的动脉血栓。发生动脉血栓的患者应中断用药, 并考虑停止用药。同时指出, 在使用 Iclusig 治疗的患者中可发生肝毒性、肝衰竭和死亡。在治疗前和治疗期间应监测肝功能情况, 必要时中断用药、减少用药剂量或停止用药。

2.1 警告与注意事项

2.1.1 血栓形成和血栓栓塞

1) 动脉血栓 在使用 Iclusig 治疗的患者中可发生心、脑及外周血管的血栓, 甚至包括致命的心肌梗死和休克。在使用 Iclusig 治疗的患者中, 有 8% (34/449) 的患者发生了严重的动脉血栓。21 例患者需要进行血管再通术(16 例患者进行了冠状动脉重建术, 4 例进行了外周动脉血管再通术, 1 例进行了脑血管再通术)。总计有 51 例(11%) 患者发生了不同程度的动脉血栓事件。

心肌梗死、或正在恶化的冠心病是最常见的动脉血栓事件, 发生在使用 Iclusig 治疗的 21 例(5%) 患者中, 其中 11 例患者合并了充血性心力衰竭或继发了心肌局部缺血事件。

在使用 Iclusig 治疗的患者中, 报道称有 2% (8/449) 的患者发生了严重的脑血管事件。其中 2 例患者由最初的局部缺血转变成了充血事件; 4 例患者发展成了脑大动脉血管(如颈动脉、椎动脉、大脑中动脉)狭窄。

在使用 Iclusig 治疗的患者中, 报道称有 2% (7/449) 的患者发生了严重的外周动脉血管事件。其中 3 例患者发生了指端或末端肢体坏死; 2 例患者患上了糖尿病和外周动脉血管疾病, 需要进行截肢手术。

发生严重动脉血栓事件的 34 例患者中的 30 例有一种或一种以上的心血管风险因素(如心肌梗死、冠心病、心绞痛、中风、短暂性脑缺血发作、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟)。具有心血管风险因素的患者在使用 Iclusig 治疗时可增加动脉血栓事件的风

险。发生动脉血栓的患者应中断用药,并考虑停止用药。

2) 静脉血栓栓塞 在使用 Iclusig 治疗的患者中静脉血栓的发生率为 3%,包括深度静脉血栓(9例)、肺栓塞(4例)和1例发生了门静脉血栓与视网膜静脉血栓。发生严重静脉血栓患者应考虑调整 Iclusig 的剂量或中断治疗。

2.1.2 肝毒性 使用 Iclusig 治疗的患者可因肝毒性导致肝衰竭和死亡。1例患者在用药开始1周出现暴发性肝功能衰竭,继而导致死亡。另有2例患者出现致命的急性肝功能衰竭。建议应用 Iclusig 治疗时密切监测肝功能情况,及时中断治疗、减少用量或停止用药。

2.1.3 充血性心力衰竭 20例患者(4%)出现严重的充血性心力衰竭或左心室功能异常,4例死亡。33例患者(7%)出现不同级别的充血性心力衰竭或左心室功能异常。

2.1.4 高血压 8例患者突然出现与治疗相关的继发性高血压的严重不良反应,包括高血压危象。3例患者需要紧急进行对高血压伴发的功能紊乱、头痛、胸痛或呼吸急促进行临床治疗。67%的患者(300/449)出现治疗相关的突发性高血压。

2.1.5 胰腺炎 6%的患者(28/449)出现临床胰腺炎。其中6%的患者(25/449)因胰腺炎导致治疗停止或中断。

2.1.6 出血 5%的患者(22/449)出现严重的出血事件,包括死亡;24%的患者发生出血性事件。

2.1.7 液体潴留 在3%的患者(13/449)中出现严重的液体潴留事件。1例脑水肿病例死亡。23%的患者发生了液体潴留,最常见的液体潴留是外周性水肿(16%)、胸膜积液(7%)、心包积液(3%)。

2.1.8 心律失常 3例患者(1%)因出现症状性心动过缓性心律失常需进行起搏器植入术。心律失常被鉴定为完全性心脏传导阻滞、病态窦房结综合征、伴有心动过缓可停止的心房颤动。25例患者(5%)发生室上性快速心律失常。心房颤动是最常见的室上性快速心律失常,有20例患者出现这一不良事件。

2.1.9 骨髓抑制 48%的患者(215/449)出现严重(3级或4级)的骨髓抑制。

2.1.10 肿瘤溶解综合征 2例患者(<1%)出现严重的肿瘤溶解综合征。

2.1.11 伤口愈合慢和胃肠道穿孔 可能对伤口愈合造成影响或导致严重的胃肠穿孔。

2.1.12 胚胎-胎儿毒性 可能对胚胎或胎儿造成致命的伤害。

2.2 不良反应

除上述“警告与注意事项”部分提及的严重不良反应外, Iclusig 的其他不良反应还有:

Iclusig 最常见的非血液学不良反应($\geq 20\%$)有高血压、皮疹、腹痛、乏力、头痛、皮肤干燥、便秘、关节痛、恶心、发热。血液学不良反应包括血小板减少、贫血、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少和白细胞减少。

在一项由 449 例 CML 或 Ph⁺ALL 患者进行的单臂、标签开放的、国际性多中心临床研究中,入组患者(包括那些 BCR-ABL T315I 突变患者)均对 TKI 治疗抵抗或不耐受,采用 Med DRA 报告和 NCI-CTC-AE v 4.0 分级来评价药物毒性、紧急情况处理和所有相关事件。所有患者的开始剂量均为 Iclusig 每日 45 mg。结果表明, CP-CML 慢性期患者的中位持续治疗时间为 337 d, AP-CML 加速期患者为 362 d, BP-CML 患者为 89 d, Ph⁺ ALL 患者 81 d。中位剂量强度为 37 mg。10%以上的患者均出现的不良反应,详见表 1。最常见的非血液学不良反应($\geq 20\%$)有高血压、皮疹、腹痛、疲劳、头痛、皮肤干燥、便秘、关节痛、恶心和发热。在 CP-CML 患者中因治疗突然出现的不良事件导致终止治疗的达 13%, AP-CML 为 11%, BP-CML 为 15%, Ph⁺ ALL 为 9%。导致终止治疗的最常见的不良事件包括血小板减少(4%)和感染(1%)。因不良反应导致剂量调整(剂量延迟或减少)的患者人数达 74%。导致剂量调整的最常见的不良反应($\geq 5\%$),其中血小板减少(30%)、中性粒细胞减少(13%)、脂肪酶增加(12%)、皮疹(11%)、腹痛(11%)、胰腺炎(6%)、ALT、AST 或 GGT 升高(6%)。

Iclusig 导致的严重不良反应情况见表 2。

实验室检查表明, Iclusig 最常见不良反应是骨髓抑制。在 AP-CML、BP-CML 和 Ph⁺ ALL 患者人群中出现的 3 或 4 级的血小板减少、中性粒细胞减少和贫血高于 CP-CML 患者群(表 3、4)。

3 上市后的药物安全监测与处理意见

对于药物安全性的评价通常分为两个阶段,即上市前的评价和药品上市后的监测。通常,当药物被批准上市时, 管理当局已经做出了药物给患者带来的利益优于风险的评价。然而, 药物上市后的监测对于继续评价药物的安全性是非常重要的, 因为

表1 发生率>10%的不良反应

Table 1 Adverse reactions occurring >10% in patients

不良反应	CP-CML (n=270)		AP-CML (n=85)		BP-CML (n=62)		Ph ⁺ ALL (n=32)	
	AnyGrade	CTCAEGr	AnyGrade	CTCAEGr	AnyGrade	CTCAEGr	AnyGrade	CTCAEGr
	/%	ade3/4 /%	/%	ade3/4 /%	/%	ade3/4 /%	/%	ade3/4 /%
心血管病								
高血压 (a)	68	39	71	36	65	26	53	31
动脉局部缺血 (b)	13	7	12	6	8	5	3	0
心力衰竭 (c)	6	4	6	2	15	11	6	6
胃肠道病症								
腹痛 (d)	49	10	40	8	34	6	44	6
便秘	37	2	24	2	26	0	47	3
恶心	23	1	27	0	32	2	22	0
腹泻	16	1	26	0	18	3	13	3
呕吐	13	2	24	0	23	2	22	0
口腔黏膜炎 (e)	10	1	15	1	23	0	9	3
胃肠道出血 (f)	2	<1	8	1	11	5	9	6
血液和淋巴系统疾病								
发热性中性粒细胞减少	1	<1	4	4	11	11	25	25
传染与感染								
败血病	1	1	5	5	8	8	22	22
肺炎	3	2	11	9	13	11	9	3
尿路感染	7	1	12	1	0	0	9	0
上呼吸道感染	11	1	8	0	11	2	0	0
鼻咽炎	9	0	12	0	3	0	3	0
蜂窝组织炎	2	1	4	2	11	3	0	0
神经系统疾病								
头痛	39	3	28	0	31	3	25	0
外周神经性病变 (g)	13	2	8	0	8	0	6	0
头晕	11	0	5	0	5	0	3	0
呼吸、胸部、纵膈疾病								
胸膜积液	3	1	11	2	13	0	19	3
咳嗽	12	0	17	0	18	0	6	0
呼吸困难	11	2	15	2	21	7	6	0
皮肤和皮下组织疾病								
疹和疹相关情况	54	5	48	8	39	5	34	6
皮肤干燥	39	2	27	1	24	2	25	0
骨骼肌肉与结缔组织疾病								
关节痛	26	2	31	1	19	0	13	0
肌痛	22	1	20	0	16	0	6	0
肢端疼痛	17	2	17	0	13	0	9	0
背痛	15	1	11	2	16	2	13	0
肌肉痉挛	12	0	5	0	5	0	13	0
骨痛	12	<1	12	1	11	3	9	3
全身性疾病与给药部位情况								
疲劳或乏力	39	3	36	6	35	5	31	3
发热	23	1	31	5	32	3	25	0
外周水肿	13	<1	19	0	13	0	22	0
疼痛	8	<1	7	0	16	3	6	3
寒战	7	0	11	0	13	2	9	0
代谢和营养方面疾病								
食欲降低	8	<1	12	1	8	0	31	0
调查研究								
体质量减轻	6	<1	7	0	5	0	13	0
精神疾病								
失眠	7	0	12	0	8	0	9	0

药物在取得上市许可前所进行的临床研究通常是有限的，其对于发现一些常见的、发生率较高的不良反应也许是可能的，但对于一些罕见的不良反应，也许看不到任何线索，也许仅有一点点提示。

表2 严重的不良反应 (SAR)
Table 2 Serious adverse reactions (SAR)

严重不良反应	发生例数 (%)
心血管病	
动脉局部缺血事件	34 (8%)
心肌梗死或恶化的冠心病	21 (5%)
中风或短暂性缺血发作	8 (2%)
外周动脉疾病	7 (2%)
出血	22 (4%)
中枢神经系统出血	10 (2%)
胃肠道出血	10 (2%)
心力衰竭	20 (4%)
心包渗出液、胸膜渗液和腹水	13 (3%)
心房颤动	11 (2%)
静脉血栓栓塞	10 (2%)
高血压	8 (2%)
胃肠道疾病	
胰腺炎	23 (5%)
腹痛	17 (4%)
血液和淋巴系统疾病	
热性中性粒细胞减少	13 (3%)
血小板减少	13 (3%)
贫血	12 (2%)
感染	
肺炎	24 (4%)
败血症	11 (2%)
全身性	
发热	14 (3%)

每个国家对于药物上市后的监测体系虽然有所差别，但目标是基本一致的，就是要寻找和识别在药物上市前没有发现或认知的问题，并尽量快地捕捉到这些“坏消息”，以便管理当局和药品生产者可以尽快地与医生和患者进行沟通。通常管理者会根据药物不良反应的种类、发生的频率以及与替代治疗之间的比较来做出最后的结论，并可采取“修改说明书”、“撤市”等措施进行处理。在美国，由于安全性原因而撤市的药物约占上市药物的3%。

3.1 美国^[2,4]

据 FDA 官方网站报道，其近期开展的一项调查显示，自 Iclusig 获批以来，血栓和血管狭窄事件不断增加。现在生产商开展的 2 项临床试验表明发生率分别达到了 24% 和 48%。而在 2012 年 12 月批准该药时，只有 14% 的患者出现这类事件。FDA 建议，对治疗没有应答的患者应立即停药，与医生讨论其他治疗方案。如果患者对治疗有应答，并且“医生判定治疗的潜在效益大于其风险”，则应该在单个患者在研新药 (IND) 申请或者扩大获取登记计划下进行进行治疗。

FDA 声明称，在一项中位随访时间为 1.3 年的 II 期临床试验以及一项中位随访时间为 2.7 年的 I 期临床试验中，分别约有 24% 和 48% 的患者出现了严重不良血管事件，包括致命性和危及生命的心肌梗死、卒中、肢体血流中断致组织坏死，以及“肢体、心脏和大脑血管重度狭窄需要行紧急手术以恢复血流”。无论是伴或不伴心血管危险因素的患者都出现了这类事件。试验中，67% 的患者经普纳替尼治疗后出现了高血压；8% 出现了心衰，包括致死性病例。普纳替尼的处方信息中含有一个黑框警告，提醒与治疗相关的动脉血栓形成和肝脏毒性风险。

表3 临床相关的 3/4 级血液学异常的发生率

Table 3 Incidence of clinically relevant grade 3/4 hematologic abnormalities

血液学实验室检查	CP-CML/% (n=270)	AP-CML/% (n=85)	BP-CML/% (n=62)	Ph ⁺ ALL/% (n=32)
血小板计数减少	36	47	57	47
中性粒细胞计数减少	24	51	55	63
白细胞计数减少	14	35	53	63
贫血 (血红蛋白减少)	9	26	55	34
淋巴细胞减少	10	26	37	22

采用 NCI-CTC-AE v 4.0 报告
reported using NCI-CTC-AE v 4.0

表4 临床相关的非血液学异常的发生率
Table 4 Incidence of clinically relevant non-hematologic laboratory abnormalities

实验室检查	安全人数/% (n=449)	
	AnyGrade	G3-4
肝功能检查		
谷丙转氨酶升高	53	8
谷草转氨酶升高	41	4
碱性磷酸酶升高	37	2
白蛋白下降	28	1
胆红素升高	19	1
胰酶		
脂肪酶升高	41	15
淀粉酶升高	3	<1
化学检查		
葡萄糖升高	58	6
磷下降	57	8
钙下降	52	1
钠下降	29	5
葡萄糖下降	24	0
钾下降	16	2
钾升高	15	2
钠升高	10	<1
碳酸氢盐下降	11	<1
肌酐升高	7	<1
钙升高	5	0
三酰甘油升高	3	<1

采用 NCI-CTC-AE v 4.0 分级

Graded using NCI-CTC-AE v 4.0

因此 FDA 于 10 月 31 日宣布, 鉴于与普纳替尼 (相关的“危及生命的血栓和血管重度狭窄”风险, FDA 已经要求生产商暂停这种白血病治疗药物的销售和推广。

严重不良反应发生率的增加原因, 可能与新开展的两项试验入组患者与之前的试验患者存在差异、临床样本人数的增加等有关。临床试验开展得越多, 就能更深入而全面地考察 Iclusig 的安全性, 同时也就会暴露更多的 Iclusig 的潜在不良事件风险。

3.2 欧盟^[4-6]

11 月初, 欧洲药品管理局(EMA)称其对 Iclusig 所致动脉血栓情况进行了评估, 发现它的副作用, 如血管闭塞性事件 (血凝块阻塞动脉或静脉) 发生率高于欧盟在 2013 年 7 月给予其上市授权时观察到的情况。EMA 药物警戒性风险评估委员会 (PRAC)

称, 患者和医师可根据批准用途继续使用, 但是要“更加小心谨慎”, 并要密切监测血栓栓塞 (静脉和动脉血液凝块形成) 和血管闭塞的发生。PRAC 建议, 更新 Iclusig 的产品信息, 包括要加强心血管风险的警示, 并在使用本品治疗前就要做好优化心血管治疗的指导。除产品信息修改外, PRAC 还强调需对该药的利益 - 风险状况作深入讨论。

欧盟人用药委员会 (CHMP) 于 11 月 18~21 日的会议上讨论了 PRAC 的建议。CHMP 会议讨论结果如下: CHMP 制定了若干个建议以减少 Iclusig 的血管闭塞事件的风险发生, 但未建议将 Iclusig 撤市。CHMP 称, Iclusig 不应用于有心脏病或中风病患者中, 除非潜在效益大于风险。而且即使使用 Iclusig, 也必须在开始用药前积极控制住心血管风险因素。另外, CHMP 还称, 治疗期间应该控制好高血压, 应密切监测患者血管闭塞或血管栓塞的发生。CHMP 的建议与 PRAC 的大体一致, 患者可继续使用 Iclusig, 但要“增加警示”。

CHMP 将更新 Iclusig 的产品信息, 以反映 CHMP 的建议。EMA 称, 仍然要观察 Iclusig 的风险-效益情况。

4 对普纳替尼的未来猜想

普纳替尼可导致“危及生命的血栓和血管重度狭窄”风险增加, 为避免更多人群受到其严重不良反应的侵害, 及时撤市是企业的必然选择。但随着时代的进步和科技的发展, 越来越多的撤市药物重返了市场。笔者认为, 经过对普纳替尼进行更深入的研究, 相信一定有机会找到适合普纳替尼的更精准的目标人群 (基因测试限定人群), 使其疗效得以提高, 不良反应大大减小, 从而得以重返市场。如心血管药布新洛尔 (bucindolol), 根据其所做 β -阻滞剂评价生存试验 (beta-blocker evaluation of survival trial, BEST) 结果, 确定了体质特征不同的心力衰竭患者使用 β -阻滞剂时, 其治疗反应也存在差异。凭借这一结果细分了用药人群, 从而重返市场。

另一方面, 亦可通过重新递交增补 NDA 申请, 补充药物的严格控制措施来达到重返市场的目的。如 2000 年上市的肠易激综合征用药阿洛司琼, 曾因其可导致严重便秘并发症和缺血性结肠炎而撤市。2001 年该药生产企业提出了一份增补 NDA 申请, FDA 于 2002 年批准其重返市场, 但伴有严格的控制措施。该药的风险管理措施包括产品标签上示以

严重警告,包括患者用药指南;对患者和合格开处方者加以限制;为患者就治疗的利益和风险进行强制性咨询;患者主动随访的说明与指导。由此看出:如果一个药品对某些患者有重要的临床益处,但是对其他的患者有明显的安全风险,如果适当的风险管理措施能够保证该药只用于特定患者,其他患者不能获得时,仍可保留该药品^[7]。

5 对我国新药研发的启示

通过我国CFDA网站检索可知,截至目前,普纳替尼未在我国申请进口或临床研究。因此,普纳替尼的撤市对我国临床患者和新药开发不会造成直接影响,但会产生间接的影响。

普纳替尼为酪氨酸激酶(包括ABL家族、Kit、Flt3、Src、EPH家族)抑制剂;Ret酪氨酸激酶受体抑制剂;PDGF受体、FGF受体拮抗剂;Bcr蛋白抑制剂;RET基因抑制剂,其同类品种甚多,包括在我国已进口的伊马替尼、舒尼替尼、达沙替尼、尼洛替尼等,已向我国申报进口的辉瑞公司的SKI-606、拜耳公司的BAY73-4506、诺华公司的PKC412等,我国自主研发品种甲磺酸氟马替尼、盐酸安罗替尼、苹果酸他菲替尼、德立替尼等。普纳替尼的撤市必将对其同类药物的研发上市造成一定的负面影响。

另一方面普纳替尼的撤市也提醒我国药品监管部门要加强激酶类小分子抗肿瘤药的不良反应事件的监管。一旦发现某一品种出现严重不良反应事件,要及时将这一信息反馈给国内相应仿制药企业,督促其对仿制药的说明书进行及时修改,使临床医生能够正确用于临床患者,以保证公众的人身安全不受到侵害^[8]。

另外,普纳替尼的撤市还提示我国制药企业要与国外药品的重要信息(尤其是不良反应事件)与时俱进,汲取其失败的教训,总结经验,使我国的新药研发少走弯路。药品研发企业不能因为新药的疗效优异而忽略了其严重的不良反应事件对公众安全的影响。药品的疗效好,更要在其上市前进行充分的安全性评价,尽早发现其潜在的风险,以采取有效措施进行避免,这样新药才能成为真正的治病救人的“好药”。

当然,决定药品撤市的因素很多,包括非预期

严重不良反应、比已知不良反应更加严重或频度增加、已有更为安全的选择、危险的联合用药、风险管理手段失败等。而且风险管理措施常常是分步实施的,前一个措施如果不能有效控制风险,将会考虑采取更严格的措施。另一方面,如果一个药品对某些患者有重要的临床益处,但是对其他的患者有明显的安全风险,如果适当的风险管理措施能够保证该药只用于特定患者,其他患者不能获得时,仍可保留该药品。

总之,决定产品是否撤市的风险效益评价是一项棘手的工作。由于药品的特殊属性,每一步都需要基于有限的安全性数据尽早做出风险评估结论,边试探边修正边完善,以便最大限度降低临床使用的安全风险,保证公众用药安全。这就需要制药企业、医疗机构、学术机构、药品监管部门的共同努力,更需要全球化的国际交流与合作,最大化利用药品安全性信息,及时控制药品的风险,更好地发挥药品的防病治病作用,以利于改善和增进人类健康。

参考文献

- [1] Jorges Cortes. 【ASH 2012】CML“最后”的救星——ponatinib [OL]. (2012-12-13) [2013-11-06]. http://news.medlive.cn/hema/info-progress/show-45786_112.html.
- [2] CDER. FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales [OL]. (2013-10-31) [2013-11-06]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm373040.htm>.
- [3] CDER. Iclusig® (ponatinib) tablets [OL]. [2012-12-24] [2013-11-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034691bl.pdf.
- [4] 许关煜. 美暂停销售泊那替尼. 医药经济报 [N]. 2013-11-27(7).
- [5] Iclusig ponatinib (formerly AP24534) [J]. *Bio Century*, 2013, 21(43): B18.
- [6] Iclusig ponatinib (formerly AP24534) [J]. *Bio Century*, 2013, 21(45): B15.
- [7] 郭晓昕, 杜晓曦, 薛松林. 从美国药品撤市看药品安全风险 [J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(4): 212-216.
- [8] 孙忠实, 朱 珠. 培高利特在美国撤市的启示 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2007, 7(3): 166-167.