

· 世界新药信息 ·

治疗慢性淋巴细胞白血病新药 ——维奈托克 (venetoclax)

陈本川 编译

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

摘要 维奈托克 (venetoclax) 由美国艾伯维公司 (AbbVie Inc) 和瑞士罗氏公司 (Roche Group) 旗下的基因泰克 (Genentech) 公司合作研发, 是第一个靶向 B 细胞淋巴瘤因子 2 (BCL-2) 的选择性抑制药。2015 年 1 月 16 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 突破性药物和优先审评的地位, 通过加速审批程序, 于 2016 年 4 月 11 日获准上市, 适用于业经治疗的慢性淋巴细胞白血病与难治性或复发性缺失 17p 突变基因的患者。商品名为 Venclexta[®]。该文对维奈托克的非临床毒理学、临床药理学、临床研究、适应证、用药剂量与方法、用药注意事项与警示、不良反应概况及知识产权状态与国内外研究进展等进行介绍。

关键词 维奈托克; venetoclax; B 细胞淋巴瘤因子; 白血病, 淋巴细胞, 慢性

中图分类号 R979.1; R53 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2016)11-1281-07

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.032

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是最常见的成人白血病之一。患者细胞中的 B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 可促进癌细胞生长, 在 CLL 和其他 B 细胞恶性肿瘤中常过度表达。新诊断的 CLL 病例中, 约 10% 患者属于染色体 17p 缺失型, 复发型病例中这一比例高达 20%。染色体 17p 可以抑制癌细胞生长, 当染色体 17p 缺失时, CLL 患者通常平均生存期不超过 3 年。Venetoclax (VEN) 暂译名维奈托克, 异名维奈托斯、维尼托克, 代号 GDC-0199、ABT-199、GDC0199、RG7601, 英文缩称 VEN。英文化学名 4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1-piperazinyl)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide; 中文化学名 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺。由美国艾伯维公司 (AbbVie Inc) 和瑞士罗氏公司 (Roche Group) 旗下基因泰克 (Genentech) 公司合作研发, 是第一个靶向 BCL-2 选择性抑制药。2015 年 1 月 16 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予单药治疗突破性药物和优先审评地位, 适用于此前曾治

疗过、难治性或复发性 17p 突变基因缺失 CLL 患者, 通过加速审批程序, 于 2016 年 4 月 11 日获准上市, 商品名为 Venclexta[®]。

1 非临床毒理学

1.1 致癌、致畸、致突变 尚未对 VEN 进行致癌性研究。体外 Ames 回复突变试验无致变性, 人外周血淋巴细胞染色体畸变试验不引起数值或结构的畸变, 体内小鼠骨髓微核试验在剂量 $835 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时不导致染色体断裂。代谢物 M27 在体外 Ames 试验和染色体畸变试验无遗传基因毒性。

1.2 对生育能力的影响 对雄性和雌性小鼠生育力和早期胚胎发育进行研究, 评价其对交配、受精及植入后胚胎发育的影响。给予 VEN 剂量至 $600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 对发情周期、交配、生育力、黄体数、子宫植入物或存活胚胎数无影响。然而, 据在雄犬的试验数据, 当接触 VEN 的剂量低于 0.5 倍人用推荐剂量药物浓度-时间曲线下面积 (AUC) 时, 观察到生殖细胞丢失的睾丸毒性, 提示对男性生育力有风险。

1.3 动物毒理学 在犬实验中, VEN 可引起各组织中单细胞的坏死, 包括胆囊和胰腺外分泌细胞, 但对胃尚没有证据表明有完整的组织破坏或器官功能失调; 对细胞的损伤只是最小幅度至轻度。在 4 周的给药期及随后的 4 周恢复期, 在一些组织中, 最小数量的单细胞坏死仍然存在, 更长周期的给药或恢复之后, 未评估其可逆性。此外, 每天给犬喂药, 约 3 个月后, VEN 使黑色素丢失, 被毛逐渐变成白色^[1-3]。

收稿日期 2016-07-27 修回日期 2016-08-26

作者简介 陈本川 (1936-), 男, 福建厦门人, 研究员, 主要研究方向: 药物化学、药物信息调研。电话: 027-81628599, E-mail: chbch@163.com。

2 临床药理学

2.1 作用机制 VEN 是选择性和口服可吸收 BCL-2 抗凋亡蛋白的小分子抑制药。在 CLL 患者细胞中 BCL-2 过度表达,介导肿瘤细胞存活并与化疗药物产生耐药性有关。VEN 通过与 BCL-2 蛋白直接结合,辅助修复肿瘤细胞的凋亡过程,取代促凋亡蛋白,如 BCL-2 蛋白相互作用调节细胞凋亡蛋白 BIM (BCL-2 interacting mediator of cell death),以及触发线粒体外膜通透性的增加和启动半胱天冬酶 (caspases) 等。在非临床研究中,VEN 对过度表达的 BCL-2 肿瘤细胞显示出细胞毒活性。

2.2 药效学 心脏电生理学一项开放标签、无对照、单一药物的试验研究,纳入此前治疗过的恶性血液病患者 176 例,每天一次服用 VEN (多种剂量,最大剂量 1 200 mg),结果 VEN 对 QTc 间期无明显影响 (> 20 ms)。接触 VEN 的剂量与 QTc 间期变化间无相互关系。

2.3 药动学

2.3.1 吸收 进食时多次服药,5~8 h 后血 VEN 浓度达到峰值 (C_{max})。在 150~800 mg 剂量范围内,稳态 AUC 与剂量成正比。每天一次进食低脂肪餐时服用 VEN 400 mg,稳态 C_{max} 为 $(2.1 \pm 1.1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-24} 为 $(32.8 \pm 16.9) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。与空腹比较,进食低脂肪餐时服药,药物的接触量约增加 3.4 倍,进食高脂肪餐时服药,药物的接触量增加 5.1~5.3 倍。故 VEN 应在进餐时服用。

2.3.2 分布 人血浆药物浓度在 $1 \sim 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.87 \sim 26 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 范围内,VEN 与血浆蛋白高度结合,不与蛋白质结合率仅 < 0.01 。血与血浆均数比值 0.57。患者群体表观分布容积 (V_{dss}/F) 的估算值为 256~321 L。

2.3.3 消除 患者群体 VEN 终末端消除半衰期估算值约 26 h。药动学不随时间变化。

2.3.4 代谢 体外研究显示,VEN 主要被 CYP3A4/5 酶代谢。血浆 M27 确定为主要代谢物,体外试验对 BCL-2 有抑制作用,但其活性仅为母体化合物 VEN 的 1.7%。

2.3.5 排泄 健康受试者单次口服 ^{14}C -VEN 200 mg 后,9 d 内在粪中回收 $> 99.9\%$ 的放射性剂量,尿中排泄量 $< 0.1\%$,表明肝脏消除对全身循环清除起主要作用,粪中排泄物 20.8% 为原形药^[1-3]。

3 临床研究

3.1 临床研究概况 对业经治疗但无效的难治性或复发性 17p 突变基因缺失 CLL 患者开展临床试验研

究,单用 VEN 治疗,共进行 3 项,纳入患者 481 例,经筛选 287 例参与临床试验,其中 I 期临床试验剂量递增和扩展试验 1 项,临床编号为 NCT01328626,II 期临床试验 2 项,分别为开放标签试验,编号为 NCT01889186 和曾用依鲁替尼 (ibrutinib) 或艾德拉尼 (idelalisib) 治疗后复发的患者,编号为 NCT02141282。与其他治疗 CLL 生化药物,如利妥昔单抗 (rituximab)、奥比妥珠单抗 (obinutuzumab) 和利妥昔单抗与化疗药物盐酸苯达莫司汀 (bendamustine hydrochloride) 合用的临床试验 3 项,共纳入患者 111 例;正在进行的临床试验有 2 项 III 期临床试验,分别比较 VEN 联用利妥昔单抗与盐酸苯达莫司汀合用利妥昔单抗 ($n = 392$) 或 VEN 联用奥比妥珠单抗与苯丁酸氮芥 (chlorambucil) 合用奥比妥珠单抗 ($n = 432$) 的疗效,预计 2020 至 2021 年完成全部试验。此外,扩大适应证的 II 期临床试验也已完成,如用于治疗各种非霍奇金淋巴瘤,编号为 NCT01594229;套细胞淋巴瘤 (mantle cell Lymphoma, MCL),编号为 NCT02471391;多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM),编号为 NCT01794520 和急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia, AML),编号为 NCT01994837 等多项临床试验也已完成。因 FDA 尚未批准 VEN 合并用药治疗 CLL 患者及扩大适应证治疗血液恶性肿瘤,不在本文论述之列^[1-6]。

3.1.1 入选临床试验的标准 ①患者必须 ≥ 18 岁;②必须根据国际 CLL 工作组 (international workshop for chronic lymphocytic leukemia, IWCLL) 发布的更新美国国家癌症研究所工作组 (national cancer institute-working group, NCI-WG) 2008 年修订版指南诊断为 CLL;③患者属于 IWCLL NCI-WG 2008 年修订版指南的治疗指征;④患者有临床可测定的疾病,如淋巴细胞增多症,细胞计数 $> 5 \times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$,体检时可观察或触摸到淋巴结或器官肿大;⑤患者之前曾接受一项一线治疗药物,经过一个疗程或至少 2 个完整的疗程后,病情恶化或者 CLL 患者之前未接受过化疗或免疫疗法,但为缓解压迫性体征或症状,有局部放疗的记录,其外周血 B 淋巴细胞计数 $> 5 \times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$,均属于难治性或复发性病例;⑥患者经地方实验室检测骨髓及外周血或中心实验室检测外周血判定有 17p 基因删除;⑦美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分标准 ≤ 1 ;⑧患者必须有适当的骨髓功能,以便随后的筛查;⑨嗜中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1 000$ 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 或在筛查时有基础疾病引起骨髓渗透,而非 CLL 损害骨髓引起血细胞减少症,允许 ANC $< 1 000$ 个

· μL^{-1} , 筛查后及服用 VEN 第 1 次剂量之前, 可给予生长因子支持, 使 ANC 达到合格标准。⑩血小板计数 $>30\,000$ 个 $\cdot (\text{mm}^3)^{-1}$, 在筛选的 14 d 内无输血支持, 在筛查的 3 个月内, 无黏膜出血迹象和已知出血事件的病史; ⑪血红蛋白 ≥ 80.0 g $\cdot \text{L}^{-1}$; ⑫患者需有适当的凝血、肾和肝功能, 每次随访筛查时, 均在实验室参考值的范围内; ⑬活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, aPTT) 和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 不得超过正常值上限的 1.5 倍; ⑭用 24 h 肌酐清除率或修正后的 Cockcroft-Gault 方程计算肌酐清除率为 >50 mL $\cdot \text{min}^{-1}$; ⑮天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 为 ≤ 3.0 倍正常值上限, 胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限; 有吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 患者, 胆红素可能超过正常值上限 1.5 倍, 经研究者与临床试验医生协商后个别对待; ⑯有高危肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS) 的患者, 在准予参与临床试验报名之前, 临床医生应予以提醒。

3.1.2 排除临床试验的标准 ①患者已进行异体基因造血干细胞移植; ②经活检证实患者已发展为李希特征转化 (Richter's transformation), 即 CLL 向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 转化; ③患者此前有淋巴细胞白血病; ④在筛查前 2 周, 患者有活动性和未受控制的自身免疫性血细胞减少征, 包括自身免疫性溶血性贫血和经低剂量皮质激素治疗仍有特发性血小板减少性紫癜; ⑤患者之前已接受过 VEN 治疗; ⑥患者在服用研究药物的第 1 次剂量前 30 d 内, 为抗肿瘤接受过生物制品治疗; ⑦患者在服用研究药物的第 1 次剂量前的 14 d 或 5 个半衰期内接受过包括化疗或放疗的任何抗肿瘤治疗, 或者患者此前从未接受过常见毒性标准 (common toxicity criteria, CTC) 在临床意义上低于 2 级的不良反应或毒性的治疗; ⑧对黄嘌呤氧化酶抑制药以及预防和治疗血液恶性肿瘤患者急性高尿酸血症的拉布立酶 (rasburicase) 有变态反应者。

3.1.3 疗效的主要观察指标 ①总体缓解率 (overall response rate, ORR), 在试验研究的最后一例患者完成治疗后 2 年随访, 评价单用 VEN 治疗带有 17p 缺失基因的复发性或难治性 CLL 的疗效; ②安全性评价, 在试验研究的最后一例患者完成治疗后 5 年, 通过临床观察、体检和实验室检测统计从服药前 1 d 至 5 年后产生不良反应的患者数和不良反应的性质; 体检指标包括体温、体质量、血压和心率等, 实验室检查包括血液化学、尿液分析和病毒血清检测等; 若从服药前一天

至 2 年后, 观察到心脏评估结果有变化, 必需检测心电图、多次吸收门控扫描 (multi gated acquisition Scan) 或超声心动图。

3.1.4 疗效次要观察指标 ①完全缓解率 (complete remission, CR); ②部分缓解率 (partial remission, PR); ③结节部分缓解率 (nodular partial remission, nPR); ④应答持续时间, 其定义为首次 CR 或 PR 的时间至最早发现患者复发或病情恶化的这段时间的间隔; 均依据独立审查委员会 (independent review committee, IRC) 评估, 按照 NCI-CWG 标准, 确定最后一例患者完成治疗后 2 年内测定; ⑤疾病无恶化存活时间, ⑥总存活率, 其定义分别为最后一例患者完成治疗后至 5 年的时间内, 依据 IRC 评估, 从患者服用首次剂量至病情恶化或死亡的时间的间隔; 以及患者死亡的例数; ⑦转为干细胞移植的患者比例, 最后一例患者完成治疗后 2 年内, 患者转为干细胞移植治疗, 可提供比例数, 并根据二项分布 (binomial distribution) 计算 95% 置信限 (CI)。

3.2 临床试验一^[2-4] 临床编号 NCT01328626, 为 I 期剂量递增试验, 评价 VEN 对 CLL 或小淋巴细胞性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 的安全性和有效性。参与临床研究患者 116 例, 分 2 批进行, 首批 56 例, 分为 8 个剂量组, 每天分别口服 VEN 剂量 150~1 200 mg; 另一批 60 例为扩展试验, 5 周内每周从 20 mg $\cdot \text{d}^{-1}$ 递增至 400 mg $\cdot \text{d}^{-1}$ 。所有患者此前曾接受过多种治疗, 89% 预后不良或有 17p 基因缺失, 不能耐受氟达拉滨和无免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV)。首批 56 例中出现 TLS3 例, 死亡 1 例。全部 116 例患者未测定最大耐受剂量, 扩展试验无 TLS 病例。随访中位时间 17 个月, 总体应答率 (ORR) 79.3% (92/116), CR 19.8% (23/116), 其中, 5.2% (6/116) 患者经流式细胞计测定已无微小残留病灶。剂量为 400 mg $\cdot \text{d}^{-1}$, 有 69.0% (80/116) 无疾病进展的存活时间达 15 个月^[2-4]。

3.3 临床试验二 临床编号 NCT01889186, 为多中心、单药无对照、开放性 II 期临床实验, 纳入 17p 基因缺失患者 150 例, 复发性或难治性 CLL 患者, 经筛查, 107 例患者进入临床实验, 在 4~5 周内, 每周口服 VEN 一种剂量, 逐周递增, 从 20, 50, 100, 200 至 400 mg $\cdot \text{d}^{-1}$, 维持 400 mg $\cdot \text{d}^{-1}$ 至疾病发展或另有原因无法继续服药。随访中位时间为 12.1 个月 (范围 10.1~14.2 个月)。IRC 评估的 ORR 79.4% (85/107), 95% CI = 79.4% (70.5%~86.6%), 研究者评估为 73.8%

(79/107); CR 或血计数不完全恢复 CR, IRC 评估为 7.5% (8/107), 研究者评估为 15.9% (17/107); 结节性部分缓解率 (Npr), IRC 评估为 2.8% (3/107), 研究者评估为 3.7% (4/107); PR, IRC 评估为 69.2% (74/107), 研究者评估为 54.2% (58/107); IRC 认定对治疗无应答者为 20.6% (22/107), 对此, 研究者评估为病情稳定为 22.4% (24/107), 有 2 例病情发展, 2 例数据不完整, 其中, 1 例服完第一级剂量后中断治疗, 另 1 例治疗 3 周后因肝衰竭死亡。据 IRC 评估, 首次应答的中位时间为 0.8 个月 (范围 0.7~1.7 个月); CR 或血计数不完全恢复的 CR 的中位时间为 8.2 个月 (范围 6.7~10.0 个月); 12 个月无疾病发展的存活率 72.0% (77/107), 95% CI = 61.8% ~ 79.8%……; 12 个月总存活率估算值 86.7% (78.6% ~ 91.9%)^[1-3,5]。

3.4 临床试验三 临床编号 NCT02141282 为较小规模 II 期开放性临床实验研究, 纳入 120 例经过对靶向 B 细胞受体的抗 CLL 药依鲁替尼 (ibrutinib, IBR, A 组) 或磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 抑制剂艾德拉尼 (idelalisib, IDE, B 组) 治疗后复发或难治性的 CLL 患者, 筛查后符合参与临床实验的 54 例患者, 分为 A 组 ($n=41$) 或 B 组 ($n=13$), 分别有 25 例和 6 例是 IBR 及 IDE 难治性患者, 在停用 BR 及 IDE 后分别有 12 例和 6 例不能耐受 CLL 病情发展; 每组 3 例同时服用过 IBR 和 IDE, 54% 患者此前接受过 5 种以上治疗, 83% 患者无 IGHV, 20% 患者淋巴细胞绝对计数 (ALC) $> 100 \times 10^9$, 35% 患者 17p 基因缺失, 24% 患者淋巴结 ≥ 1 个, 且结节直径 ≥ 10 cm。VEN 治疗中位时间, A 组 31.9 周 (范围 0.6~52.9 周), B 组 23.7 周 (范围 5.4~52.9 周), A 组有 8 例无法继续治疗, 其中 4 例患者疾病发展, 呼吸衰竭、多器官衰竭、未知原因死亡各 1 例, 另 1 例撤销治疗意愿; B 组疾病发展和无效各 1 例。有效患者 48 例, 2 组分别有 38 例和 10 例经 24 周治疗达到 ORR, A 组 60.5% (23/38), B 组 50.0% (5/10); CR 7.9% (3/38) 和 0% (0/10); PR 为 50.0% (19/38) 和 10.0% (1/10); nPR 为 13.2% (5/38) 和 0%; 病情稳定 26.3% (10/38) 和 40.0% (4/10), 2 组各有 1 例病情恶化^[2-3,6]。

4 适应证

VEN 适用于经 FDA 批准的试剂盒检测带有 17p 基因缺失的 CLL 患者, 此类患者此前曾接受过一种以上的治疗, 被认定为复发性或难治性 CLL 患者。该适应证在加速审批时, 根据总体应答率被加速批准。对此适应证可能取决于在今后的验证性试验, 确证其临床疗效, 再批准扩大其他适应证^[1-3]。

5 剂量与服药方法

5.1 剂型与规格 薄膜包衣片。有 10, 50 和 100 mg 等 3 种规格。

5.2 推荐剂量 按每周剂量逐步递增的服药时间表, 推荐剂量为第 1 周 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 2 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 3 周 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 4 周 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 至第 5 周及更长时间, 为 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。直至疾病进展或不可接受的毒性。剂量逐步递增的服药时间表的设计, 目的在于逐渐缩小肿瘤负荷, 降低 TLS 风险。患者每天在大约相同时间与食物和水一起服用, VEN 片应整片吞服, 吞咽前不能咀嚼、粉碎或破碎。

5.3 对 TLS 的风险评估及预防性措施 VEN 能使肿瘤负荷迅速减少, 初始 5 周剂量递增期是发生 TLS 的高风险期, 血化学组分的变化与 TLS 发病同步, 首次服用 VEN 或每次增加剂量后 6~8 h 可能发生 TLS, 需要及时处置。TLS 受多种因素影响, 会继续发生, 包括肿瘤负荷和合并症, 应进行肿瘤负荷评估, 如影像学的 CT 扫描, 血化学组分的钾、磷、钙、尿酸和肌酐等的检测。所有患者在开始 VEN 治疗前应预先纠正存在的异常。肾功能下降 ($\text{CrCl} < 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 也将增加 TLS 发病的风险。随着肿瘤负荷降低, TLS 的风险也可能相应降低。

5.3.1 低肿瘤负荷 淋巴结 (lymph node, LN) 直径 < 5 cm, 淋巴细胞绝对计数 (absolute lymphocyte count, ALC) $< 25 \times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$, 预防措施为口服水化 1.5~2.0 L, 开始服 VEN 前, 应加服别嘌呤醇或黄嘌呤氧化酶抑制药 2~3 d; 门诊治疗, 血化学检测于给药前 6~8 h, 在 20 和 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量首次给药前 24 h 及剂量递增给药前进行。

5.3.2 中肿瘤负荷 LN 直径为 5~ < 10 cm 或者 ALC 为 $\geq 25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 预防措施为口服水化 1.5~2.0 L 或静脉水化, 开始服 VEN 前, 应加服别嘌呤醇或黄嘌呤氧化酶抑制药 2~3 d; 门诊治疗, 血化学检测于给药前 6~8 h, 在 20 和 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量首次给药前 24 h 及剂量递增给药前检测, 对于 20 和 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量首次给药时, 患者 $\text{CrCl} < 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 需考虑住院观察。

5.3.3 高肿瘤负荷 LN 直径 ≥ 10 cm 或 ALC 为 $\geq 25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 及任何 LN 直径 ≥ 5 cm, 预防措施为口服水化 1.5~2.0 L 或可耐受时静脉水化, 150~200 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$, 开始服 VEN 前, 服用别嘌呤醇, 若基线尿酸升高可考虑给予拉布立酶。住院治疗, 血化学检测于和 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量首次给药时检测, 门诊治疗在剂量递增给药前 4, 8, 12 和 24 h, 并在每次给药前 6~8 h 和 24 h 检测。若处于 TLS 风险的患者, 应在每次

剂量递增前 6~8 h 和 24 h 检测。

5.4 按药物毒性调整剂量

5.4.1 推荐剂量致 TLS 风险的剂量调整 血化学变化或症状预示可发生 TLS 时,应停药下一次剂量;如在末次剂量 24~48 h 能缓解,可恢复同一剂量继续治疗,有任何血化学变化需 48 h 以上才能缓解,应减小剂量恢复治疗;临床治疗出现 TLS 症状,如急性肾衰竭、心律失常或猝死及癫痫发作,应在处置恢复后减小剂量治疗。

5.4.2 非血液毒性的不良反应剂量调整 首次发生 3 或 4 级非血液毒性引起不良反应,可中断服药,待恢复至 1 级或基线水平,可在同一剂量继续治疗;第 2 次和再次发生,应中断治疗,待不良反应减弱或消失后,再按减小剂量指导原则减量服药或按医生的判断,较大幅度减低剂量。

5.4.3 血液毒性不良反应剂量调整 首次发生 3 或 4 级中性粒细胞减少并伴有感染或发热,或除淋巴细胞减少症之外的 4 级血液毒性,应中断服药。临床试验曾提示为降低中性粒细胞减少引起的感染,可给予粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF),一旦不良反应减轻至 1 级或基线水平,可在同一剂量恢复治疗;第 2 次和再次发生,应中断服药,并考虑给予 G-CSF,不良反应缓解后,按减低剂量指导原则减量服药或按医生的判断,较大幅度减小剂量。若需要减小剂量至 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,达 2 周,应考虑终止服用 VEN。

5.4.4 与 CYP3A 和 P-gp 抑制药同服时的剂量调整 开始服药及剂量递增期,应避免与强 CYP3A 抑制药同服,会增加 VEN 的接触量,发生 TLS 风险,已完成剂量递增期服药后,必须与强 CYP3A 抑制药同服,VEN 的日剂量至少减 75%;避免与中度 CYP3A 抑制药或 P-gp 抑制药同时服用,可考虑其他治疗方法,若必须同服,VEN 的日剂量应减 50%,并严密监控毒性反应。

5.4.5 剂量调整的指导原则 中断服药剂量及重新开始服药的剂量调整分别为: $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在剂量递增期,增加剂量需减小剂量为 1 周。

5.4.6 漏服剂量的处置 在 8 h 内漏服一剂,应尽可能立即补服,并恢复正常每日的服药时间表。若超过 8 h,不能补服,按正常的时间表服下一天的剂量。患者服药后发生呕吐,当日不另外补服,按正常的时间表

服下一天的剂量。

6 用药注意事项与警示

6.1 肿瘤溶解综合征(TLS) 此前治疗过有高肿瘤负荷的 CLL 患者,用 VEN 治疗时曾发生 TLS,包括致命性事件和肾衰竭需要透析。VEN 可使肿瘤迅速减小并在开始 5 周剂量递增期对 TLS 有风险。血化学变化与 TLS 发生有关联,VEN 首次剂量后及在每次剂量增加后 6~8 h 可能发生。TLS 与多种因素有关,包括肿瘤负荷和合并症。肾功能降低至 $\text{CrCl} < 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 将增加风险。患者在治疗前应接受 TLS 风险评估,适当采取预防措施,包括水化和抗高尿酸血症药物预防。监视血化学,及时处理异常体征和症状。

6.2 中性粒细胞减少 VEN 治疗有 40.8% (98/240) 的患者发生 3 或 4 级中性粒细胞减少,治疗过程中,应始终监测全血细胞计数。有严重中性粒细胞减少的患者,应中断给药或减低剂量,并考虑支持性措施,如对有感染体征,可服用抗微生物药物和使用生长因子,如 G-CSF。

6.3 免疫接种 在 VEN 治疗前、治疗期间或治疗后不宜接种减毒活疫苗,直至 B 细胞恢复。尚未研究 VEN 治疗前后用接种减毒活疫苗免疫的安全性和疗效。可能使患者接种疫苗效果降低。

6.4 妊娠妇女用药 没有在妊娠妇女中进行服用 VEN 的适当和充分对照研究,但可能致孕小鼠和孕兔的胚胎-胎儿毒性。给孕小鼠 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量,相当于人用推荐剂量 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 AUC 接触量的 1.2 倍,观察对胎仔有潜在的毒性反应,植入后丢失增加和胎鼠体质量降低。若患者在妊娠期用药,应告知其风险。

6.5 对男女患者有生殖潜能的影响 动物实验观察到,雄性动物的生育力可能因 VEN 治疗而受损;有生殖潜能的女性,VEN 会危害胎儿,在开始用 VEN 治疗之前,应进行妊娠测试,在治疗期间和末次剂量后至少 30 d 应使用有效避孕方法。

6.6 哺乳期用药 没有 VEN 在人乳汁中存在和对哺乳喂养婴儿影响的数据。因许多药物会被排泄在人乳汁中,应忠告哺乳妇女在治疗期间终止哺乳喂养。

6.7 儿童用药 尚未在儿童患者中确定安全性和有效性,不推荐使用。

6.8 老年患者用药 在 106 例此前治疗过 CLL 17p 缺失的疗效评价中, ≥ 65 岁为 57%, ≥ 75 岁为 17%。另有 3 项开放标签试验,纳入 240 例此前治疗过 CLL 患者,进行安全性评价,其中, ≥ 65 岁为 58% 和 ≥ 75 岁为 17%,未观察到老年和较年轻患者间安全性和有

效性有总体差别。

6.9 肾受损患者 肾功能减弱($\text{CrCl} < 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)有增加发生 TLS 的风险,开始用 VEN 治疗,应加强预防和监测,以降低 TLS 的风险。轻度或中度肾受损($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)患者无需调整剂量,严重肾受损患者($\text{CrCl} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)或肾透析患者尚未曾确定推荐剂量。

6.10 肝受损患者 对肝受损受试者尚未进行特异性临床试验,人质量平衡研究显示,VEN 主要经肝脏消除。群体药动学的分析结果表明,轻度或中度肝受损患者无需调整剂量。但在中度肝受损患者中观察到不良事件有增加趋势,在开始治疗和剂量递增期,应更紧密监测这些患者毒性体征,有严重肝受损患者尚未确定推荐剂量^[1-3]。

7 不良反应概况

3 项临床试验,纳入患者 481 例,经筛选 287 例参与临床试验,完成治疗可评价的患者 280 例。发生任何等级的不良反应中位时间为 10.3 个月,常见的 $\geq 20\%$ 不良反应为中性粒细胞减少 45.0% (126/280),腹泻 35.0% (98/280),恶心 32.9% (92/280),贫血 28.9% (81/280),血小板减少 22.1% (62/280) 和疲乏 21.1% (59/280);最常见 3~4 级不良反应为中性粒细胞减少 41.1% (115/280),贫血 17.9% (50/280),血小板减少 15.0% (42/280),发热性嗜中性球减少症 5.0% (14/280) 和肺炎 5.0% (14/280) 等^[1,4-6]。

7.1 试验一 I 期探索治疗剂量及剂量递增试验,56 例剂量探索实验有 3 例出现 TLS 症状,扩展试验为 0%。常见的不良反应为轻微腹泻 51.9% (55/106),上呼吸道感染 48.1% (51/106),恶心 47.2% (50/106) 和 3~4 级中性粒细胞减少 40.6% (43/106)。

7.2 试验二 开放性 II 期临床试验,可评价的病例数为 107 例,按不良反应的等级 I~II, III, IV 和 V 级依次分别为:全部病例的不良反应为 20.6% (22/107), 34.6% (37/107), 29.9% (32/107) 和 11.2% (12/107)。血液与淋巴管疾病为 7.5% (8/107), 24.3% (26/107), 29.0% (31/107) 和 0%;贫血 9.3% (10/107), 17.8% (19/107), 0% 和 0%;自身免疫性溶血性贫血 0.9% (1/107), 3.7% (4/107), 2.8% (3/107) 和 0%;发热性嗜中性粒细胞减少症 0%, 3.7% (4/107), 0.9% (1/107) 和 0%;免疫性血小板减少性紫癜 0%, 0.9% (1/107), 3.7% (4/107) 和 0%;白细胞减少症 0%, 3.7% (4/107), 0.9% (1/107) 和 0%;中性粒细胞减少 2.8% (3/107), 16.8% (18/107), 23.4% (25/107) 和 0%;血小板减少 3.7% (4/107), 3.7% (4/107), 11.2% (12/

107) 和 0%。心脏疾病 6.5% (7/107), 3.7% (4/107), 0% 和 0.9% (1/107);心房颤动 3.7% (4/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%;心肺衰竭 0%, 0%, 0% 和 0.9% (1/107)。胃肠功能紊乱 56.1% (60/107), 6.5% (7/107), 0% 和 0%;便秘 10.3% (11/107), 0%, 0% 和 0%;腹泻 29.0% (31/107), 0%, 0% 和 0%;恶心 28% (30/107), 0.9% (1/107), 0% 和 0%;呕吐 14.0% (15/107), 0.9% (1/107), 0% 和 0%。一般疾病 50.5% (54/107), 3.7% (4/107), 0.9% (1/107) 和 0.9% (1/107);疾病发展 0%, 0%, 0% 和 0.9% (1/107);疲乏 21.5% (23/107), 0%, 0% 和 0%;发热 18.7% (20/107), 0.9% (1/107), 0% 和 0%。肝胆疾病 1.9% (2/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0.9% (1/107);肝功能异常 0%, 0%, 0% 和 0.9% (1/107);高胆红素血症 0%, 1.9% (2/107), 0% 和 0%。感染和寄生虫感染 52.3% (56/107), 13.1% (14/107), 5.6% (6/107) 和 0.9% (1/107)。下呼吸道感染 3.7% (4/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%;鼻咽炎 14.0% (15/107), 0%, 0% 和 0%;卡氏肺囊虫肺炎 0%, 1.9% (2/107), 0% 和 0%;肺炎 3.7% (4/107), 3.7% (4/107), 0.9% (1/107) 和 0%;感染性休克 0%, 0%, 0% 和 0.9% (1/107);上呼吸道感染 13.1% (14/107), 0%, 1.9% (2/107) 和 0%。实验室检查异常 24.3% (26/107), 9.3% (10/107), 2.8% (3/107) 和 0%;血乳酸脱氢酶升高 2.8% (3/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%;淋巴细胞计数降低 0%, 1.9% (2/107), 0.9% (1/107) 和 0%;体重下降 2.8% (3/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%。代谢与营养紊乱 33.6% (36/107), 12.1% (13/107), 1.9% (2/107) 和 0%;高磷血症 15.0% (16/107), 0.9% (1/107), 0% 和 0%;低钙血症 2.8% (3/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%;低钾血症 7.5% (8/107), 2.8% (3/107), 0% 和 0%;低磷血症 0.9% (1/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%;肿瘤溶解综合征 0%, 4.7% (5/107), 0% 和 0%。肌肉骨骼疾病 23.4% (25/107), 5.6% (6/107), 0.9% (1/107) 和 0%;背痛 8.4% (9/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%。良性、恶性和未特别指定的肿瘤 4.7% (5/107), 8.4% (9/107), 2.8% (3/107) 和 6.5% (7/107);恶性肿瘤进展 0.9% (1/107), 1.9% (2/107), 0.9% (1/107) 和 6.5% (7/107);皮肤鳞状细胞癌 1.9% (2/107), 1.9% (2/107), 0% 和 0%。神经系统紊乱 26.2% (28/107), 2.8% (3/107), 1.9% (2/107) 和 0.9% (1/107);头疼 11.2% (12/107), 0%, 0% 和 0%;出血性卒中 0%, 0%, 0% 和 0.9% (1/107)。心血管疾病 8.4% (9/107), 6.5% (7/107), 0% 和 0%;高血压 1.9% (2/107), 3.7% (4/107), 0% 和 0%。