

## · 世界新药信息 ·

## 治疗晚期乳腺癌新药——瑞博西尼(ribociclib)

陈本川 编译

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

**摘要** 瑞博西尼(ribociclib)由瑞士诺华制药有限公司研制,是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制药,用于治疗激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性(HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>)的绝经后妇女晚期或转移性乳腺癌。2016 年 8 月 9 日获美国食品药品监督管理局(FDA)突破性疗法资格。FDA 于 2016 年 11 月 9 日接受诺华制药有限公司瑞博西尼的新药上市申请,作为一线治疗药物,与来曲唑组合用药。FDA 给予优先审查资格,于 2017 年 3 月 17 日正式批准上市,商品名为 Kisqali<sup>®</sup>。该文对瑞博西尼的非临床和临床药理毒理学、临床研究、适应证、剂量与用法、用药注意事项、不良反应及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

**关键词** 瑞博西尼;细胞周期蛋白;依赖性激酶 4/6 激素受体;表皮生长因子受体-2;癌,乳腺

**中图分类号** R978.7;R512.62

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2017)08-0945-07

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.027

乳腺癌是在乳腺上皮组织出现的恶性肿瘤,99% 发生在女性,其发病率位居全球女性癌症之首。乳腺不是维持人体生命活动的重要器官,原位乳腺癌并不致命,但由于乳腺癌细胞丧失了正常细胞的特性,细胞之间连接松散,容易脱落。癌细胞一旦脱落,游离的癌细胞随血液或淋巴液播散至全身,形成转移性癌变,危及生命。目前乳腺癌已成为威胁女性身心健康的常见肿瘤和第一“杀手”,已是当前社会的重大公共卫生问题。Ribociclib 暂译为瑞博西尼,其他译名为瑞博西林、瑞布西利、瑞布昔利布等,代号 LEE-011。瑞博西尼的活性组分是游离碱,稳定成分是琥珀酸盐,英文化学名为 Butanedioic acid, 7-cyclopentyl- *N,N*-dimethyl-2- $\{[5-(\text{piperazin-1-yl})\text{pyridin-2-yl}]\text{amino}\}$ -7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide, 中文化学名为琥珀酸 7-环戊基-*N,N*-二甲基-2- $\{[5-(\text{哌嗪-1-基})\text{-吡啶-2-基}]\text{氨基}\}$ -7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-羧酰胺。琥珀酸瑞博西尼(ribociclib succinate;)由瑞士诺华制药有限公司(Novartis Pharmaceuticals Ltd)研制,是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)抑制药,与细胞周期蛋白(cyclin)结合,促进细胞周期时相转变,启动 DNA 合成,调控细胞转录。CDK4/6 抑制药可将肿瘤细胞阻滞于细胞周期的第一阶段(G1 期),从而起到抑制肿瘤增殖的作用。该药适用于治疗绝经后妇女的激素受体阳性(hormone

receptor, HR<sup>+</sup>)和人表皮细胞生长因子受体-2 阴性(human epidermal growth factor receptor-2<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup>)的晚期或转移性乳腺癌。2016 年 8 月 9 日获美国食品药品监督管理局(FDA)突破性疗法资格, FDA 于 2016 年 11 月 9 日接受诺华制药有限公司瑞博西尼的新药上市申请,作为一线治疗药物,与来曲唑组合用药的治疗组与安慰药联用的对照组比较,可减少疾病进展或死亡风险(hazard ratio, HR)达 44%[95% CI: (0.429, 0.720);  $P < 0.01$ ],并显著延长所有患者群体 9.3 个月无进展生存期(progress free survival, PFS)。FDA 给予优先审查,于 2017 年 3 月 17 日正式批准上市,商品名为 Kisqali<sup>®</sup>[1-3]。

### 1 非临床药理毒理学

**1.1 致畸、致突变** 尚未对瑞博西尼进行癌病变研究。瑞博西尼无基因毒性,体外细菌回复突变 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验及体内大鼠骨髓微核致染色体断裂实验均为阴性[1-3]。

**1.2 对生殖能力的影响** 尚未在动物中对瑞博西尼进行影响生育力的研究。在大鼠和犬重复给予喂饲瑞博西尼的毒性研究中,每天给药 1 次,连续 3 周,停药 1 周,大鼠给药剂量为瑞博西尼  $\geq 75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,犬的剂量为  $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,分别喂饲 26 及 39 周,观察到雄性动物睾丸有萎缩性变化。大鼠和犬的睾丸出现生精小管上皮细胞的退行性变性,精子减少症,附睾中管腔细胞碎片和大鼠附睾上皮细胞的空泡形成。大鼠和犬的给药剂量其全身药物接触量,根据药物浓度-时间曲线下面积(AUC)计算,分别相当于人用最高推荐日剂量 600 mg AUC 接触量的 1.4 和 0.03 倍。上述不良效应可能直接与睾丸生殖细胞抗增殖作用有关联,导致生

**收稿日期** 2017-04-08 **修回日期** 2017-06-12

**作者简介** 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-81628599-5110, E-mail: chbch36@163.com。

精小管的萎缩,但在大鼠和犬停止给药 4 周后显示可逆性趋势<sup>[1-3]</sup>。

**1.3 动物药理毒理学** 在体内对犬进行心脏安全性研究,犬接触类似于患者所接受瑞博西尼 600 mg 的推荐剂量,显示与剂量和浓度相关的 QTc 间期延长。当药物接触量升高时,约为预期临床药物峰值浓度( $C_{\max}$ )的 5 倍时,可能诱发室性期前收缩(premature ventricular contractions,PVCs)的发生<sup>[1-3]</sup>。

## 2 临床药理毒理学

**2.1 作用机制** 瑞博西尼是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6,CDK4/6)抑制药,这些激酶与细胞 D-型周期蛋白(D-cyclin)结合,形成活性复合物后,对调节细胞周期进程和细胞增殖的信号通路中起关键作用。D-型周期蛋白复合物使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein,pRb)磷酸化,调节细胞周期由 G1 期向 S1 期转变,调控细胞转录,启动 DNA 合成。而瑞博西尼将细胞周期阻滞于 G1 期,从而起到抑制肿瘤增殖的作用。在体外,瑞博西尼在乳腺癌细胞系中,能降低 pRb 磷酸化使细胞周期停滞在 G1 期,并减缓乳腺癌细胞系的细胞增殖,在体内,大鼠人肿瘤细胞异种移植模型,单次给予瑞博西尼,能使肿瘤体积减少,此效应与抑制 pRb 磷酸化有相关性。在患者雌激素受体阳性乳腺癌移植瘤模型的研究中,瑞博西尼与抗雌激素药来曲唑联用,与各药单用比较,对肿瘤生长的抑制作用增加<sup>[1-3]</sup>。

**2.2 药效学的心脏电生理学** 评价瑞博西尼对晚期乳腺癌患者 QTc 间期的影响,在单次给药后和稳态时一式 3 份同步检测心电图中进行。一项纳入 267 例患者的药动学/药效学分析研究,服用瑞博西尼剂量范围为 50~1 200 mg,包括 193 例患者服用 600 mg 剂量,分析结果提示,瑞博西尼对 QTc 间期的延长,与药物浓度的增加有相关性。给予 600 mg 推荐剂量,在  $C_{\max}$  稳态时,QTcF 间期估算值从基线的均数变化为 22.9 ms [90%CI:(21.6,24.1) ms]<sup>[1-3]</sup>。

**2.3 药动学** 瑞博西尼在 50~1 200 mg 剂量范围内,无论是单次给药还是多次重复给药,其  $C_{\max}$  和 AUC 都显示超正相关增加。重复给予 600 mg,每天 1 次,一般在 8 d 后达到稳态时,瑞博西尼几何均数积蓄比为 2.51(范围 0.97~6.40)<sup>[1-3]</sup>。

**2.3.1 吸收** 瑞博西尼给药后,达到  $C_{\max}$  的时间  $t_{\max}$  为 1.0~4.0 h。与空腹比较,进食高脂高热餐(3.34~4.18 kJ),其中,约 50%来自脂肪,35%来自碳水化合物,15%来自蛋白质,不影响对瑞博西尼的吸收速率和程度。 $C_{\max}$  几何均值比值(geometric mean ratio,GMR)为

1.00,90%CI:(0.898,1.11)%;AUC<sub>inf</sub> GMR 为 1.06,90%CI:(1.01,1.12)%<sup>[1-3]</sup>。

**2.3.2 分布** 瑞博西尼在体外与人血浆蛋白的结合率约 70%,在(10~10 000) ng·mL<sup>-1</sup>范围内与药物浓度无关。在体内,瑞博西尼均等分布于红细胞和血浆内,血与血浆的比值为 1.04。群体药动学分析结果表明,稳态时表观分布容积( $V_{ss}/F$ )为 1 090 L<sup>[1-3]</sup>。

**2.3.3 代谢** 体内外研究表明,瑞博西尼在人体内主要通过肝脏细胞色素 CYP3A4 酶进行广泛代谢。单次口服放射性标记瑞博西尼 600 mg,主要代谢途径涉及氧化[脱烷基化,C-键和(或)N-键的氧合作用及 2H-键的氧化反应]和其后的结合反应。瑞博西尼的初级代谢物通过 N-乙酰化、硫酸化、半胱氨酸共轭结合,糖基化和葡萄糖醛酸化作用产生次级结合物。在循环中主要代谢衍生物约占 44%,包括代谢物 M13(CCI284,N-羟基化物),M4(LEQ803,N-去甲基化物)和 M1(次级葡萄糖醛酸苷)等,其估算值约占总放射性的 9%,9%和 8%,分别为瑞博西尼接触量的 22%,20%和 18%。瑞博西尼的临床疗效和安全性主要来自母体化合物,循环中代谢物的贡献率可忽略不计。从粪便和尿中回收的代谢物中,未变化的原型药物分别占 17%和 12%,代谢物 LEQ803 分别约占给药量的 14%和 4%,其他代谢物的检测量均小于 3%给药剂量<sup>[1-3]</sup>。

**2.3.4 消除** 晚期癌症患者口服瑞博西尼 600 mg,在稳态时,根据蓄积比值计算,血浆有效半衰期的几何均值为 32.0 h 变异系数(coefficient of variation,CV)为 63%,表观口服清除率(CL/F)几何均值为 25.5 L·h<sup>-1</sup>(CV=66%);表观血浆末端半衰期( $t_{1/2}$ )几何均值为(29.7~54.7) h。健康受试者同样口服瑞博西尼 600 mg,CL/F 几何均值为(39.9~77.5) L·h<sup>-1</sup>。瑞博西尼主要地通过粪便消除,经肾脏消除的贡献率较小。6 例健康男性受试者,单次口服放射性标记瑞博西尼后,92%总放射性剂量在服药后 22 d 内被回收;粪便是排泄的主要途径,约占 69%,尿中回收 23%<sup>[1-3]</sup>。

**2.3.5 特殊人群的药动学** 肝损伤患者:根据一项群体药动学分析,其中,包括 160 例肝功能正常患者和 47 例轻度肝损伤患者。轻度肝损伤患者(Child-Pugh 为 A 级),对瑞博西尼的接触量无影响。B 级肝损伤患者对瑞博西尼接触量的几何均数增加值<50%, $C_{\max}$  增加值为 1.50,AUC<sub>inf</sub> 为 1.32;C 级严重损伤患者几何均数增加值  $C_{\max}$  为 1.34,AUC<sub>inf</sub> 为 1.29。肾损伤患者:尚不清楚严重肾损伤患者[eGFR<30 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]对瑞博西尼药动学的影响,一项群体药动学分析表明,轻度肾损伤患者[eGFR 为(60~<90) mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]和中度肾

损伤患者[ $\text{eGFR}$  为  $(30 \sim <60) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ] 不影响对瑞博西尼的接触量<sup>[1-3]</sup>。

### 3 临床试验

**3.1 临床试验概况** 瑞士诺华制药有限公司为评价瑞博西尼治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性,计划开展 15 项 I ~ III 期临床研究,共纳入 2 929 例患者,其中 I 期临床 7 项 644 例, I / II 期临床 3 项 207 例, II 期临床 2 项 238 例和 III 期临床 3 项 1 840 例,包括单用瑞博西尼与安慰药对照;以及与已批准上市的抗癌药联用,如来曲唑 (letrozole)、醋酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、依维莫司 (everolimus)、依西美坦 (exemestane)、卡培他滨 (capecitabine)、氟维司群 (fulvestrant)、帕博西尼 (palbociclib) 和生物制品曲妥珠单抗 (trastuzumab) 等,并探索与该公司正在研发的抗乳腺癌候选新药联用,考察是否能增强疗效,降低不良反应,如与 Alpelisib (BYL-719)、Buparlisib (BKM120) 和 LSZ102 等联用等。至 FDA 批准瑞博西尼上市之际,有 11 项临床试验已结束,尚有 4 项临床试验正在进行中<sup>[1-4]</sup>。

**3.1.1 临床实验的入选标准** ①带有局部复发或转移性的晚期乳腺癌,已不适合采取根治性治疗的妇女患者;②患者处于绝经期,之前曾做过双侧卵巢切除术,年龄  $\geq 60$  岁,或年龄  $< 60$  岁,但在没有进行化疗的情况下,或服用他莫昔芬 (tamoxifen),托瑞米芬 (toremifen) 及抑制卵巢功能的药物以及使用促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和雌二醇等已停经  $\geq 12$  个月;绝经期的确定根据当地正常情况而定;在参与临床试验期间,没有进行卵巢放疗或服用促黄体激素释放激素激动药,如醋酸戈舍瑞林或醋酸亮丙瑞林;③患者之前没有为晚期疾病进行全身性抗肿瘤治疗;④地方实验室组织学和(或)细胞学检查证实诊断为雌激素受体阳性和(或)孕酮受体阳性乳腺癌;⑤患者在原位杂交试验证实为 HER-2<sup>+</sup> 乳腺癌或免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 状况为 0, + 或 ++, 若 IHC 为 ++, 需要地方实验室测定原位杂交试验,包括荧光原位杂交试验 (fluorescence in situ hybridization, FISH), 色素原位杂交试验 (chromogenic in situ hybridization, CISH) 或银染原位杂交试验 (silver in situ hybridization, SISH) 确定为阴性;⑥患者必须有可测量的疾病病灶,即,根据实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1), 患者至少有一个可测量的病灶(肿瘤病灶先前用 X 射线治疗过或接受过局部治疗也视为可测量的病灶,若治疗完成后,在治疗部位的病情恶化,应有清晰

的病历记录)或如果在筛查时没有可测量的疾病灶,但至少必须有一个主要的溶骨性病灶也属符合条件。

⑦患者的行为状态符合东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 的 0 级或 1 级<sup>[1-4]</sup>。

**3.1.2 临床实验的排除标准** ①患者接受过任何 CDK4/6 抑制药治疗过;②患者此前接受过任何全身抗癌药治疗晚期乳腺癌,包括激素和化疗药;但为乳腺癌接受新的辅助治疗是符合要求的,若新的辅助治疗包括来曲唑或阿那曲唑 (anastrozole), 从完成治疗至接受随机临床试验停药间隔必需  $> 12$  个月;晚期乳腺癌为参与随机临床试验,之前接受  $\leq 14$  d 来曲唑或阿那曲唑符合要求的;患者参与随机临床试验,之前接受任新的抗癌药辅助治疗,必需停止服药 5 个半衰期或 7 d,以时间最长为准;③患者同时服用其他抗癌药;④患者并发恶性肿瘤或在进入随机临床试验 3 年内并发恶性肿瘤,已得到充分治疗者除外;同时患有基底细胞或鳞状细胞癌,非黑色素瘤的皮肤癌或宫颈癌已根治性切除术者;⑤患者有活跃性心脏病、心功能障碍病史,包括进入研究前 12 个月内出现心绞痛、症状性心包炎或心肌梗死;充血性心力衰竭(纽约心脏协会心功能分级为 III ~ IV 级的病历记录;有心肌病的病历记录;通过多门控采集 (multi-gated angiograms, MUGA) 的数据,用扫描或超声心动图 (echocardiogram, ECHO) 测定患者左心室的射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $< 50\%$ ;在此前 12 个月有任何心律失常病史,即左心室心律失常、室上性心律失常、结性心律失常或传导异常;在筛选期内,有以下任何心脏参数:心动过缓(静息时心率  $< 50 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ )、心动过速(静息时心率  $> 90 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ )、心电图的 PR 间期  $> 220 \text{ ms}$ , QRS 间期  $> 109 \text{ ms}$  或 QTcF  $> 450 \text{ ms}$ ;收缩压  $> 160$  或  $< 90 \text{ mmHg}$ ;⑥目前服用下列药物,在开始治疗试验前 7 d,不能继续服用:已知有强 CYP3A4 诱导药或抑制药,已知有延长 QT 间期或诱发室性心动过速风险的药物;治疗安全系数狭窄,绝大多数是通过 CYP3A4 代谢的药物;中草药制剂或中成药<sup>[1-4]</sup>。

**3.1.3 临床疗效主要观察指标** 接近 20 个月 PFS, PFS 是研究的主要终点,其定义为从随机试验之日起至首次记录疾病进展或任何原因引起的死亡之时的累计时间,PFS 将依据 RECIST 1.1 标准,通过局部放射学测定进行评估<sup>[1-4]</sup>。

**3.1.4 临床疗效次要观察指标** ①总生存期 (overall survival, OS), 从随机试验之日起,至任何原因死亡之日止的累计时间,约 65 个月;②总应答率 (overall response rate, ORR), 依据 RECIST 1.1 标准,其定义为



最佳完全应答 (complete response, CR) 或部分应答 (partial response, PR) 的患者比例, 时间约 20 个月; ③临床受益率 (clinical benefit rate, CBR), 依据 RECIST 1.1 标准, CBR 定义为 CR, PR 或病情稳定 (stable disease, SD) 持续 24 周以上的患者比例; ④行为状态最终恶化的时间, 评分记录记载按照 ECOG 定义行为状态恶化的时间约 20.5 个月, 从随机试验之日起至有一项评分低于基线的时间; ⑤瑞博西尼的安全性和耐受性, 时间约 21 个月, 根据常见不良反应事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 4.03 版确定不良反应的类型、发生频率、严重性和实验室测定毒副作用; ⑥确定 10% 患者生活质量 (quality of life, QOL) 恶化的时间, 根据欧洲癌症治疗研究组织 (European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) 制定生活质量问卷调查表 (quality of life questionnaire, QLQ) 核心量表 (C-30) 之 QOL 评分标准, 时间约 20 个月, 从随机试验之日起, 至事件发生之日止, 至少有 10% 患者相对于基线的评分, 在阈值上没有进一步改善或任何原因死亡; ⑦QTc 间期, 测定时间为基线、第 1 疗程~第 9 疗程的第 1 天, 经心律校正的 Q 波开始至 T 波结束<sup>[1-4]</sup>。

**3.2 临床试验一** 试验代号为 MONALEESA-2, 临床试验编号为 NCT01958021, 是一项跨国多中心, 随机, 双盲, 安慰药对照与抗癌药来曲唑联用治疗晚期乳腺癌患者的 III 期临床试验, 纳入 668 例此前未接受过治疗, 带有 HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup>, 绝经后晚期乳腺癌患者, 随机分为治疗组 ( $n=334$ ) 和安慰药对照组 ( $n=334$ )<sup>[2-4]</sup>。

**3.2.1 治疗前患者的状态** 此前两组曾接受新辅助或辅助化疗分别为 43.7% (146/334) 和 43.4% (145/334); 接受内分泌治疗分别为 52.4% (175/334) 和 51.2% (171/334)。患者 ECOG 行为状态评分为 0 级, 治疗组与安慰药组分别为 61.4% (205/334) 和 60.5% (202/334); 评分为 1 级分别为 38.6% (129/334) 和 39.5% (132/334)。疾病的发展阶段, 处于 III 期分别为 0.3% (1/334) 和 0.9% (3/334); 处于 IV 期分别为 99.7% (333/334) 和 99.1% (331/334)。激素受体状态: 雌激素受体阳性分别为 99.4% (332/334) 和 99.7% (333/334); 孕激素受体阳性分别为 81.1% (271/334) 和 83.2% (278/334)。无疾病发展间隔时间, 新诊断的疾病分别 34.1% (114/334) 和 33.8% (113/334); 现有的疾病, 分别为 65.9% (220/334) 和 66.2% (221/334), 其中,  $\leq 12$  个月分别为 1.2% (4/334) 和 3.0% (10/334);  $> 12 \sim 24$  个月分别为 4.2% (14/334) 和 4.5% (15/334);  $> 24$  个月分别为 60.5% (202/334) 和 58.4%

(195/334); 未知时间分别为 0% 和 0.3% (1/334)。癌变转移部位数, 0 处分别为 0.6% (2/334) 和 0.3% (1/334); 1 处分别为 29.9% (100/334) 和 35.0% (117/334); 2 处分别为 35.3% (118/334) 和 30.8% (103/334);  $\geq 3$  处分别为 34.1% (114/334) 和 33.8% (113/334)。癌变转移位置, 乳房分别为 2.4% (8/334) 和 3.3% (11/334); 骨骼任何部位分别为 73.7% (246/334) 和 73.1% (244/334); 仅一处骨骼分别为 20.7% (69/334) 和 23.4% (78/334); 肝、肺及其他内脏分别为 59.0% (197/334) 和 58.7% (196/334); 淋巴结分别为 39.8% (133/334) 和 36.8% (123/334); 其他器官分别为 10.5% (35/334) 和 6.6% (22/334)<sup>[2-4]</sup>。

**3.2.2 治疗方案** 两组分别口服瑞博西尼 600 mg 或安慰药, 每天 1 次, 连续 21 d, 停药 7 d, 28 d 为一个疗程, 两组同时加服来曲唑 2.5 mg, 每天 1 次, 共 28 d, 直至疾病进展或不可接受的毒性<sup>[2-4]</sup>。

**3.2.3 治疗结果** ①确定最佳 ORR 如下: CR, 治疗组和安慰药组分别为 2.7% (9/334) 和 2.1% (7/334); PR 分别为 38.0% (127/334) 和 25.4% (85/334); SD 分别为 28.4% (95/334) 和 33.2% (111/334); 既无完全应答也无疾病进展分别为 19.8% (66/334) 和 22.5% (75/334); 进展性疾病分别为 5.7% (19/334) 和 12.0% (40/334); 情况未知分别为 5.4% (18/334) 和 4.8% (16/334)。②ORR 的病例数及 95% CI, 分别为 40.7% (136/334), 95% CI: (35.4% ~ 46.0%) 和 27.5% (92/334), 95% CI: (22.8% ~ 32.3%); CBR 分别为 79.6% (266/334), 95% CI: (75.3% ~ 84.0%) 和 72.8% (243/334), 95% CI: (68.0% ~ 77.5%)。③基线可测疾病患者数分别为 256 例和 245 例, 确定最佳 ORR 如下: CR, 治疗组和安慰药组分别为 3.1% (8/256) 和 2.4% (6/245); PR 分别为 49.6% (127/256) 和 34.7% (85/245); SD 分别为 37.1% (95/256) 和 45.3% (111/245); 进展性疾病分别为 5.1% (13/256) 和 12.7% (31/245); 情况未知分别为 5.1% (13/256) 和 4.5% (11/245)。④ORR 分别为 52.7% (135/256), 95% CI: (46.6% ~ 58.9%) 和 37.1% (91/245), 95% CI: (31.1% ~ 43.2%); CBR 分别为 80.1% (205/256), 95% CI: (75.2% ~ 85.0%) 和 71.8% (176/245), 95% CI: (66.2% ~ 77.5%)。治疗组比对照组可减少疾病进展或 HR 达 44% [95% CI: (0.429% ~ 0.720%);  $P < 0.01$ ], 并显著延长所有患者群体 9.3 个月 PFS<sup>[2-4]</sup>。

#### 4 适应证

瑞博西尼适用于与芳香化酶抑制药联用, 作为初始内分泌治疗, 用于妇女绝经后激素受体 HR<sup>+</sup> 阳性,

HER2 的晚期或转移性乳癌治疗<sup>[2-3]</sup>。

## 5 剂量与用法

**5.1 剂型与规格** 口服薄膜包衣片,每片含有效成分瑞博西尼 200 mg,相当于琥珀酸瑞博西尼 254.40 mg<sup>[2-3]</sup>。

**5.2 推荐剂量与用法** 推荐剂量为口服 600 mg(3 片 200 mg 膜包衣片),每天 1 次,连续服 21 d,接着停药 7 d,28 d 为 1 个疗程。是否与食物同服均可。薄膜包衣片应整片吞服,吞咽前包衣片不可咀嚼、压碎或劈开。患者若服药后发生呕吐或缺少一次剂量,当天不可追加服用附加剂量,可按治疗时间表,在下次服药时间,继续服下一次剂量。若与来曲唑或其他芳香化酶抑制药同服,尽量在每天大约相同时间服药,最好在早晨。与来曲唑或其他芳香化酶抑制药同服,请参考相应的药物完整的处方说明资料<sup>[2-3]</sup>。

**5.3 发生不良反应需要调整服药剂量** 起始服药剂量为每天 600 mg(3 片 200 mg 包衣片),首次减小剂量为每天 400 mg(2 片 200 mg 包衣片),第 2 次减小剂量为每天 200 mg(1 片 200 mg 包衣片)。若需要再次减小剂量,每天小于 200 mg,应停止治疗<sup>[2-3]</sup>。

**5.3.1 发生嗜中性粒细胞减少症需调整服药剂量及处置方法** 开始服用瑞博西尼前应进行全血计数(complete blood counts, CBC)检测,此后前 2 个疗程的每 2 周,及后 4 个疗程开始时,以及作为临床适应证都应检测 CBC。嗜中性粒细胞减少症的分级参照美国不良事件通用术语标准 4.03 版(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) Version 4.03。嗜中性粒细胞减少症 1 级或 2 级,其中,嗜中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)为  $1\,000 \cdot (\text{mm}^3)^{-1} \sim < \text{正常下限(lower limit of normal, LLN)}$ ,无需调整剂量。中性粒细胞减少症 3 级,ANC 为  $(500 \sim < 1\,000) \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$ ,应中断服药,直至恢复至  $\leq 2$  级,可在同一剂量继续服药;若不良反应在 3 级复发,停药至恢复,应在下一级较低剂量恢复服药。嗜中性粒细胞减少症 3 级,并伴有单次发热  $< 38.3\text{ }^\circ\text{C}$  或  $> 38\text{ }^\circ\text{C}$  超过 1 h,以及并发感染,应中断服药,直至恢复至  $\leq 2$  级,再在下一级较低剂量恢复服药。嗜中性粒细胞减少症 4 级,ANC  $< 500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$ ,应中断服药,直至恢复至  $\leq 2$  级,再在下一级较低剂量恢复服药<sup>[2-3]</sup>。

**5.3.2 发生肝胆功能毒性需调整服药剂量及处置方法** AST 和 ALT 分级按照 CTCAE 4.03 版标准,功能 1 级为 AST 和(或)ALT 从基线升高  $> \text{正常值的上限(upper limit of normal, ULN)} \sim 3 \text{ 倍 ULN}$ ,总胆红素增加  $< 2 \text{ 倍 ULN}$ ,无需调整剂量。功能 2 级为  $(> 3 \sim 5) \text{ 倍}$

ULN,在开始治疗前,基线功能  $> 2$  级,应中断服药,直至恢复至  $\leq 2$  级基线水平,然后在同一剂量恢复治疗,若在功能 2 级复发,应在下一个较低的剂量恢复服药,功能为 2 级,无需调整剂量。功能 3 级为  $(> 5 \sim 10) \text{ 倍 ULN}$ ,中断服药,直至恢复至  $\leq 2$  级基线水平,然后在下一个较低的剂量恢复服药,若在功能 3 级复发,应终止服药<sup>[2-3]</sup>。

### 5.3.3 发生 QT 间期延长需调整服药剂量及处置方法

治疗之前,应检测心电图,并于第 1 个疗程约 14 d 和第 2 个疗程开始时,以及作为适应证,必须反复检测心电图。若心电图的 QTcF 间期  $> 480 \text{ ms}$ ,应中断治疗;将 QTcF 间期延长调整至  $< 481 \text{ ms}$ ,可在同一剂量恢复治疗;若 QTcF 间期  $\geq 481 \text{ ms}$  复发,中断治疗直至恢复  $< 481 \text{ ms}$ ,然后在下一个较低的剂量恢复服药。ECG 的 QTcF 间期  $> 500 \text{ ms}$ ,ECG 在一次测量 2 个分开的位置上,QTcF 间期  $> 500 \text{ ms}$ ,应中断治疗;若能将 QTcF 间期延长调整至  $< 481 \text{ ms}$ ,可在同一剂量恢复治疗;QTcF 间期延长  $> 500 \text{ ms}$  或从基线变化  $> 60 \text{ ms}$ ,并伴随有下列症状:尖端扭转型室性心动过速,多形性室性心动过速,原因不明晕厥或严重心律失常的体征和症状等,应永久终止服用瑞博西尼<sup>[2-3]</sup>。

## 6 用药注意事项与警示

**6.1 QT 间期延长** 瑞博西尼的临床试验曾出现与药物浓度相关的 QT 间期延长,每天 1 次,服用 600 mg 后,于  $C_{\text{max}}$  达到稳态均值时,QTc 间期估算均数增加超过 20 ms,实测为 22.9 ms,90%CI: (21.6, 24.1) ms。临床研究代号为 MONALEESA-2,有 1 例患者出现基线后 QTcF 均值  $> 500 \text{ ms}$  (3 次平均),并有 2.7% (9/329) 患者 QTcF 间期从基线增加  $> 60 \text{ ms}$  (3 次平均)。心电图的变化发生于治疗期内前 4 周,但随着中断剂量有可逆性。没有报道过出现尖端扭转型室性心速的病例。瑞博西尼与来曲唑联用组有 9 例患者 (2.7%) 发生晕厥,安慰药与来曲唑联用组仅有 3 例 (0.9%)。瑞博西尼与来曲唑联用组,有 1 例 (0.3%) 带有 3 级低钾血症和 2 级 QT 间期延长的患者突然死亡。任何患者在开始服用瑞博西尼之前,应检测心电图,若 QTcF 间期  $< 450 \text{ ms}$ ,在第 1 疗程约 14 d 和第 2 疗程开始,以及作为临床适应证,应反复检测 ECG。患者在开始治疗及第 6 个疗程开始和作为适应证,应监控血清电解质,包括钾、钙、磷和镁离子的含量。对于已经有 QTc 间期延长症状或明显发展为 QTc 间期延长症风险的患者,包括有长 QT 间期综合征、不受控制的或明显的心脏病,如近期发生心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和心律失常等,应避免服用瑞博西尼;也应避



免与已知会延长 QTc 间期的强 CYP3A 酶抑制药与瑞博西尼联合用药<sup>[2-3]</sup>。

**6.2 肝胆毒性** 临床试验观察到瑞博西尼用药组与安慰药组均出现转氨酶升高,ALT 升高为(3~4)级两组分别为 10%和 1%,AST 升高(3~4)级分别为 7%和 2%。患者出现 ALT/AST 升高 $\geq 3$  级的中位时间,瑞博西尼与加来曲唑联用组为 57 d。缓解至 $\leq 2$  级的中位时间为 24 d。联用组 ALT 或 AST 同时升高 $>3$  倍 ULN 和总胆红素 $>2$  倍 ULN,碱性磷酸酶正常,缺乏胆汁淤积发生率患者 4 例(1%),停药后恢复正常。服用瑞博西尼治疗前,前 2 个疗程及随后 4 个疗程开始时,及作为临床适应证,每 2 周应进行肝功能检测(liver function tests, LFTs)。尚未对患者 AST/ALT 基线已升高为 $\geq 3$  级的患者提出用药建议<sup>[2-3]</sup>。

**6.3 嗜中性粒细胞减少症** 临床研究显示嗜中性粒细胞减少症是最频繁报道的不良反应(占 75%),接受瑞博西尼联用来曲唑联用治疗,实验室检测,60%患者嗜中性粒细胞计数都有(3~4)级减少。患者中罹患嗜中性粒细胞减少症分别为 2 级、3 级或 4 级,联用组出现嗜中性粒细胞减少症 $\geq 3$  级的中位时间为 16 d,缓解至正常或 $<3$  级的中位时间为 15 d。有 1.5%的患者出现发热性嗜中性粒细胞减少,因嗜中性粒细胞减少症而中断治疗的患者为 0.9%。开始服用瑞博西尼治疗前及前 2 个疗程和随后的 4 个疗程开始时,以及作为临床适应证,每 2 周都应进行 CBC<sup>[2-3]</sup>。

**6.4 妊娠** 尚无可供人用的数据告知与药物关联的风险。动物实验和作用机制的研究表明,给妊娠妇女服用瑞博西尼可能危及胎儿的发育。建议有生殖潜能的妇女在服用瑞博西尼末次剂量后,至少 3 周需采取有效的避孕措施。动物实验的数据表明:孕大鼠和孕兔在器官形成期间分别喂饲瑞博西尼剂量 300 和  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,按 AUC 计算,相当于人用最大临床推荐剂量的 0.6 和 1.5 倍的接触量,可致植入后丢失率增加和减低胎仔体质量。孕大鼠喂饲瑞博西尼的剂量为  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时,可致母鼠体质量增量减少和减低胎仔体质量,伴有骨骼变化。而 50 或  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  对胚胎-胎仔的生命力或胎仔形态学无显著影响。给孕兔喂饲剂量 $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,对胚胎-胎仔发育有不良影响,胎仔异常发生率增加,畸形和内脏和骨骼变异和较低胎仔体质量。包括减少小肺叶,递减主动脉上附加血管,主动脉弓上附加血管,小眼,横膈疝,缺乏辅助肺叶或部分融合肺叶,减少小辅助肺叶,额外的未充分发育的第十三肋骨,畸形舌骨,弯曲舌骨翼状部和减少足指中的趾骨数量。没有胚胎-胎儿

死亡率发生率增加的证据。而  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时未观察到对孕兔母体的毒性<sup>[2-3]</sup>。

**6.5 哺乳期** 尚不清楚瑞博西尼是否存在于人乳汁中。也无对哺乳喂养婴儿或对乳汁生成的影响数据。瑞博西尼及其代谢物容易进入哺乳的大鼠的乳汁中。哺乳喂养婴儿可能有来自瑞博西尼严重的不良反应,建议哺乳妇女在服用药期间和末次剂量后至少 3 周不要哺乳喂养婴儿。动物实验数据表明,哺乳大鼠中单次给予瑞博西尼剂量  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,在乳汁中对瑞博西尼接触量比母体血浆高 3.56 倍<sup>[2-3]</sup>。

**6.6 儿童用药** 尚未在儿童患者确定服用瑞博西尼的安全性和疗效,暂不推荐用药<sup>[2-3]</sup>。

**6.7 老年患者用药** 在临床试验研究中接受瑞博西尼 1 334 例患者中,有 150 例患者(11.2%)年龄 $\geq 65$  岁和 35 例患者(2.6%)年龄 $\geq 75$  岁。这些患者与较年轻患者间未观察到安全性或有效性有总体差别<sup>[2-3]</sup>。

## 7 不良反应

**7.1 不良反应概况** 研发公司对瑞博西尼所开展的 15 项临床试验研究,已完成 11 项,仅对代号为 MONALEESA-2 的 III 期临床研究,提供详尽的安全性数据。此项临床研究纳入 668 例绝经后晚期乳腺癌妇女患者,接受瑞博西尼联用来曲唑(简称治疗组)与安慰药加服来曲唑(简称对照组)进行对比试验,联用药组接触药物的中位时间为 13 个月,其中,有 58%患者接触时间 $\geq 12$  个月。联用组有 45%患者因不良反应需要减低服药剂量,而对照组仅为 3%。两组分别有 7%和 2%因不良反应永久终止治疗,其主要原因是 ALT 升高(4%)、AST 升高(3%)和呕吐(2%);此外,两组分别有 3 例(0.9%)和 1 例(0.3%)在治疗期间死亡,治疗组 3 例死亡的病因分别是疾病进展、3 级低钾血症和 2 级 QT 间期延长。最常见的、发生率 $\geq 20\%$  的不良反应分别为中性粒细胞减少、恶心、疲乏、腹泻、白细胞减少、脱发、呕吐、便秘、头痛和背痛等;实验室检测 $>2\%$  异常为 3 或 4 级中性粒细胞减少、白细胞减少、异常肝功能测试、淋巴细胞减少等<sup>[2-3]</sup>。

**7.2 不良反应的临床表现** 治疗组( $n=334$ )和对照组( $n=330$ )的不良反应按所有级别、3 级、4 级依次列举:总不良反应分别为 98.5%(329/334),66.2%(221/334)和 15.0%(50/334);97.0%(320/330),31.8%(105/330)及 0.9%(3/330)。嗜中性粒细胞减少症分别为 74.3%(248/334),49.7%(166/334)和 9.6%(32/334);5.2%(17/330),0.9%(3/330)及 0%。恶心分别为 51.5%(172/334),2.4%(8/334)和 0%;28.5%(94/330),0.6%(2/330)及 0%。感染分别为 50.3%(168/

334), 3.6% (12/334) 和 0.6% (2/334); 42.4% (140/330), 2.1% (7/330) 及 0.3% (1/330)。疲劳分别为 36.5% (122/334), 2.1% (7/334) 和 0.3% (1/334); 30.0% (99/330), 0.9% (3/330) 及 0%。腹泻分别为 35.0% (117/334), 1.2% (4/334) 和 0%; 22.1% (73/330), 0.9% (3/330) 及 0%。脱发分别为 33.2% (111/334), 无适用数据 (not applicable, NA) 和 NA; 15.5% (51/330), NA 及 NA。白细胞减少症分别为 32.9% (110/334), 19.8% (66/334) 和 1.2% (4/334); 3.9% (13/330), 0.6% (2/330) 及 0%。呕吐分别为 29.3% (98/334), 3.6% (12/334) 和 0%; 15.5% (51/330), 0.9% (3/330) 及 0%。关节痛分别为 27.2% (91/334), 0.6% (2/334) 和 0.3% (1/334); 28.8% (95/330), 0.9% (3/330) 及 0%。便秘分别为 24.9% (83/334), 1.2% (4/334) 和 0%; 19.1% (63/330), 0% 及 0%。头痛分别为 22.2% (74/334), 0.3% (1/334) 和 0; 19.1% (63/330), 0.3% (1/330) 及 0%。潮热分别为 21.0% (70/334), 0.3% (1/334) 和 0%; 23.6% (78/330), 0% 及 0%。背痛分别为 19.8% (66/334), 2.1% (7/334) 和 0; 17.6% (58/330), 0.3% (1/330) 及 0%。咳嗽分别为 19.5% (65/334), 0% 和 NA; 17.9% (59/330), 0% 及 NA。贫血及血红蛋白下降分别为 18.6% (62/334), 0.9% (3/334) 和 0.3% (1/334); 4.5% (15/334), 1.2% (4/330) 及 0%。食欲下降分别为 18.6% (62/334), 1.5% (5/334) 和 0%; 15.2% (50/330), 0.3% (1/330) 及 0%。皮疹分别为 17.1% (57/334), 0.6% (2/334) 和 0%; 7.9% (26/330), 0% 及 0%。ALT 升高分别为 15.6% (52/334), 7.5% (25/334) 和 1.8% (6/334); 3.9% (13/330), 1.2% (4/330) 及 0%。AST 升高分别为 15.0% (50/334), 4.8% (16/334) 和 0.9% (3/334); 3.6% (12/330), 1.2% (4/330) 及 0%<sup>[2-3]</sup>。

## 8 知识产权状态与国内外研究进展

诺华制药有限公司在美国申请品种专利 US8324225 已授权, 专利期至 2028 年 6 月 17 日期满, 相应中国专利 CN101594871 于 2027 年 5 月 24 日期满; 适应证专利 US8415355、US8685980、US8962630 和 US9416136 均已授权, 专利期分别于 2029 年 8 月 20 日至 2031 年 2 月 19 日期满, 相应中国专利 CN102186856 和 CN103788100 于 2029 年 8 月 20 日期满; 琥珀酸盐及制备方法专利 US9193732 于 2031 年 11 月 9 日期满, 相应中国专利 CN105384741 和 CN105399743 尚在实审中, 若获得授权, 也将于 2031 年 11 月 9 日期满。笔者尚未查阅到诺华制药有限公司向国家食品药品监督管理总局提出申请进口注册证及国内药企仿制该品种的信息, 但已多家药企申请近 10 多份瑞博西尼及其琥珀酸盐、晶型和中间体的制备工艺专利, 均在实审中<sup>[2-3]</sup>。

### 参考文献

- [1] Novartis Novartis Kisqali® (ribociclib, LEE011) receives FDA approval as first-line treatment for HR<sup>+</sup>/ER2<sup>-</sup> metastatic breast cancer in combination with any aromatase inhibitor [EB/OL]. (2017-03-13). <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqalir-ribociclib-lee011-receives-fda-approval-first-line-treatment>.
- [2] FDA. Kisqali® [EB/OL]. (2017-03-13). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf).
- [3] DIPIPPA A J, PATEL N K, BARNETT C M. Cyclindependent kinase inhibitors for the treatment of breast cancer: past, present and future [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(6): 652-667.
- [4] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.

## 《医药导报》论文摘要的写作要求

《医药导报》的论文除“药学进展”“新药介绍”“药事管理”等栏目的综述与述评类文章, 采用指示性摘要 (是对文章内容进行概括总结, 提出主要观点) 外, 其他原创性、第一手资料的研究性论文均采用报道性摘要。报道性摘要包括四要素为: 目的 (Objective) 简要介绍研究的目的, 说明提出问题的缘由, 研究的范围及重要性。应与正文前言相一致, 与结论相呼应。方法 (Method) 简要说明课题的基本设计、材料与方法或给药方法, 如何分组, 研究范围及精确程度, 如何取得数据。结果 (Result) 简要列出与研究结论相关的主要结果、数据及统计学显著性检验值。数据应与正文内结果核实无误。结论 (Conclusion) 简要说明经验证、论证取得的观点、理论价值或应用价值。应与研究目的相呼应。四要素要求言简意赅, 用第三人称书写, 一般 300~500 字, 英文摘要应与中文相呼应。