

· 世界新药信息 ·

# 治疗血小板减少症新药—— 马来酸阿凡泊帕 (avatrombopag maleate)

陈本川

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

**摘要** 马来酸阿凡泊帕 (avatrombopag maleate) 是血小板生成素受体激动药, 最早由日本安斯泰来制药集团研制, 几经授权, 最后由美国 Dova 制药公司的子公司 AkaRx 制药公司完成新药研制, 向美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出新药上市申请, 于 2018 年 5 月 21 日获准上市, 商品名为 Doptelet<sup>®</sup>, 用于患有血小板减少症并拟接受医疗或牙科手术的成人慢性肝病 (CLD) 患者。该文对马来酸阿凡泊帕的非临床和临床药理毒理学、临床研究、不良反应、适应证、剂量与用法、用药注意事项及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

**关键词** 阿凡泊帕, 马来酸; 血小板减少症; 血小板生成素受体激动药; 肝病, 慢性; Avatrombopag, maleate; Doptelet<sup>®</sup>

**中图分类号** R973.1; R969 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2019)01-0130-05

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.01.034

血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 是造血生长因子, 主要的生理功能是调节血小板的生成。血小板生成素受体激动药已开发用于治疗血小板减少症疾病。2008 年 11 月 20 日首次批准用于治疗免疫性或特发性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP)。近期, 对血小板生成素受体激动药潜在治疗作用, 如治疗或处置其他血小板减少症引起密切关注, 包括治疗与慢性肝脏疾病 (chronic liver disease, CLD) 相关的小血小板减少症。CLD 患者进行侵入性诊断和治疗过程, 血小板减少是常见的并发症。围手术期出血风险的处置是护理患者常见的临床重要环节。值得注意的是, 2008 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市的第一代血小板生成素受体激动药艾曲泊帕 (eltrombopag), 在一项随机、双盲、安慰药对照的 III 期临床试验中, 纳入血小板减少症和接受选择性侵入性手术的 CLD 患者, 在试验提前终止后, 出现血栓形成不良事件发生率增加。Avatrombopag 是第 2 代血小板生成素受体激动药, 暂译名为马来酸阿凡泊帕 (简称阿凡泊帕), 其他译名为阿曲泊帕和阿凡托邦等。代号为 AKR-501, E5501, AS1670542, YM-477。英文化学名为 1-[3-chloro-5-[[[4-(4-chloro-2-thienyl)-5-(4-cyclohexyl-1-piperazinyl)-2-thiazolyl] amino] carbonyl]-2-pyridinyl]-4-piperidine-Carboxylic acid, (2Z)-2-butenedioate (1:1)。中文化学名为 1-[3-氯-5-[[[4-(4-氯噻吩-2-基)-

5-(4-环己基哌嗪-1-基) 噻唑基] 氨基] 羰基]-2-吡啶基] 哌啶-4-羧酸, (2Z)-2-丁烯二酸 (1:1)。阿凡泊帕由安斯泰来 (Astellas) 制药集团公司于 2007 年 10 月研制, 2008 年 1 月美国 MGI 生物制药公司从安斯泰来的子公司 AkaRx 制药公司获得阿凡泊帕排他性开发权, 2010 年 1 月日本卫材制药收购美国 MGI 生物制药公司, 最终获得阿凡泊帕在全球开发, 销售和排他性独占权。2016 年 5 月, 卫材制药将独占权转让给药品福利管理 (pharmacy benefit management, OBM) 机构出资的附属制药厂, 美国 Dova 制药公司。2017 年 11 月 27 日美国 Dova 制药的子公司 AkaRx 制药公司向美国 FDA 提出新药上市申请, FDA 于 2018 年 5 月 21 日获批上市, 用于治疗计划接受医疗或牙科手术的成人 CLD 的血小板减少症患者, 商品名为 Doptelet<sup>®</sup>。此外, 阿凡泊帕曾于 2011 年 9 月 1 日获得美国 FDA 治疗慢性 ITP 罕用药资格认定, 该公司仍继续开展 III 期临床试验研究, 计划于 2018 年提出此适应证的新药申请。阿凡泊帕用于治疗因化疗诱导血小板减少症的 III 期临床试验也正在进行中<sup>[1-3]</sup>。

## 1 非临床药理毒理学

**1.1 致畸、致突变** 对小鼠和大鼠进行为期 2 年的致癌性研究, 分别给予小鼠喂饲阿凡泊帕 20, 60 和 160 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 大鼠喂饲 20, 50 和 160 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 雌大鼠喂饲 160 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 剂量组, 由阿凡泊帕诱导胃肿瘤类癌物的神经内分泌细胞 (肠嗜铬样细胞) 增殖无统计学意义。大鼠喂饲 160 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 的剂量, 按药物浓度-时间曲线下面积 (AUC) 估算, 其药物的接触量相当于患者每天推荐口服

收稿日期 2018-06-26 修回日期 2018-09-10

**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: 027-81628580-5110, E-mail: chbch36@163.com。

剂量阿凡泊帕 60 mg 的 117 倍。胃肿瘤类癌物作为长期毒性的观察指标,考虑到在啮齿类动物中,与胃肿瘤类癌物相关的高胃泌素血症风险较低,且与人类胃癌有关。阿凡泊帕无基因毒性,体外细菌回复突变 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验或体内大鼠骨髓微核试验均为阴性<sup>[2-3]</sup>。

**1.2 对生殖能力的影响** 按 AUC 估算,雄性大鼠接触 22 倍或雌性大鼠接触 114 倍人用推荐剂量,每天一次,灌服阿凡泊帕 60 mg,不影响生育能力和胚胎早期发育。在器官形成期给孕大鼠分别喂饲阿凡泊帕 100, 300 和 1000 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>; 给孕兔喂饲 100, 300 和 600 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,孕大鼠服 1000 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>是孕大鼠的中毒剂量,相当于人用推荐剂量的 190 倍,观察到胚胎体质量轻微下降;孕兔服所有剂量组,观察到发生自然流产;若服 300 和 600 mg kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>剂量,母兔体质量下降和食物消耗减少;大鼠喂饲剂量至 100 mg · kg<sup>-1</sup>,相当于人用推荐剂量的 53 倍,孕兔给予阿凡泊帕的剂量至 600 mg · kg<sup>-1</sup>,相当于人用推荐剂量的 35 倍,都不影响胚胎发育。大鼠产前和产后发育的研究,在器官形成期和哺乳期给予阿凡泊帕 5~600 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,其中,100, 300 和 600 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>剂量组引起母鼠中毒,导致总产仔率损失,幼崽体质量下降,死亡率增加,幼崽的死亡主要出现在产后第 14~21 天;50 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>剂量组对母鼠无明显毒性,但阿凡泊帕增加幼崽的死亡率。从产后的第 4~21 天,一直延续至第 25 天;此外,也降低幼崽体质量增加,延迟性成熟,但不影响其后代的性行为 and 生殖能力;按 AUC 估算,母鼠接触阿凡泊帕 50 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,相当于人用推荐剂量的 43 倍,幼崽的接触量约 3 倍人用推荐剂量<sup>[2-3]</sup>。

## 2 临床药理毒理学

**2.1 作用机制** 阿凡泊帕是血小板生成素受体激动药,通过刺激骨髓祖细胞的增殖和巨核细胞分化,增加血小板的生成。阿凡泊帕不与血小板生成素竞争性结合到受体中,而是在不同位点与血小板生成素结合,对内源性配体促进血小板生成上有叠加效应<sup>[2-3]</sup>。

## 2.2 药效学

**2.2.1 对血小板减少症的活性** 血小板计数增加与阿凡泊帕治疗剂量和药物接触时间密切相关。给予血小板减少症或成人 CLD 患者在 5 d 的治疗期间,每天服阿凡泊帕 40 或 60 mg,开始服药最初的 3~5 d 内,观察到血小板计数增加,第 10~13 天达到峰值,其后,血小板计数逐渐减少,第 35 天恢复到接近基线水平,根据临床试验的结果,也表明血小板计数的增加并不增加体内血小板活化作用或体外血小板的活性<sup>[2-3]</sup>。

**2.2.2 心脏电生理学** 接触阿凡泊帕 40 和 60 mg,QT 间期的延长无临床相关意义。根据汇集 CLD 患者临床试验所得的数据,分析结果表明服最高推荐治疗剂量,QTc 期间均值延长 >20 ms,未超过预期数值<sup>[2-3]</sup>。

**2.3 药动学** 单次口服阿凡泊帕 10~80 mg,分别相当于批准最小推荐剂量的 0.25% 及最大推荐剂量的 1.3 倍,其药动学参数与剂量呈正相关。健康受试者单次口服阿凡泊帕 40 mg,血浆药物浓度峰值 ( $C_{max}$ ) 的几何均数与变异系数 (coefficient of variance, CV) 为 166 ng · mL<sup>-1</sup> (84%);  $AUC_{0-inf}$  为 4198 ng · h · mL<sup>-1</sup> (83%)。健康受试者与 CLD 患者的药动学参数相似<sup>[2-3]</sup>。

**2.3.1 吸收** 单次服药后,达到  $C_{max}$  的中位峰值时间 ( $T_{max}$ ) 为 5~6 h。CLD 患者进食低脂餐 (2090 J, 3 g 来自脂肪, 15 g 来自蛋白质和 108 g 来自碳水化合物) 或高脂餐 (3837 J, 59 g 来自脂肪, 39 g 来自蛋白质和 59 g 来自碳水化合物) 后,阿凡泊帕的药物接触量降低 40%~60%。不论进食低脂餐或高脂餐,与空腹比较,  $T_{max}$  延迟 0~2 h,  $T_{max}$  中位时间的范围为 5~8 h。

**2.3.3 消除** 阿凡泊帕的血浆半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 与 CV 为 19 h (19%),清除率均值与 CV 约 6.9 L · h<sup>-1</sup> (29%)。

**2.3.4 代谢** 阿曲泊帕主要通过细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP) 2C9h, CYP3A4 酶代谢。

**2.3.5 排泄** 口服剂量的 88% 从粪便排泄,其中,未变化的原形药占 34%,尿排泄物只占服药剂量的 6%。

**2.3.6 群体药动学** 患者年龄 18~86 岁、体质量 39~175 kg、性别、种族和任何级别的肝损伤 (Child-Turcotte-Pugh, CTP) 分级为 A~C 级,终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分为 4~23 分和中度至严重肾损伤 [ $(CLcr \geq 30 \text{ mL} \cdot (\text{min})^{-1})$ ] 等对阿凡泊帕药动学参数的影响均无临床意义。

## 3 临床试验

**3.1 临床试验概况** 研发公司计划进行阿凡泊帕 22 项临床试验,纳入患者 1890 例;针对 TPP 适应证的临床试验 4 项,其中,Ⅱ期临床 2 项 117 例,Ⅲ期临床 2 项 73 例,合计 190 例;治疗成人 CLD 的临床试验 18 项,纳入患者 1700 例,其中,Ⅰ期临床 10 项,351 例;Ⅱ期临床 3 项 234 例;Ⅲ期临床 4 项,615 例;上市后市场监测的Ⅳ期临床 1 项,500 例。在美国 FDA 批准上市之际,绝大部分临床试验已结束,有一项Ⅲ期临床试验及上市后的Ⅳ期临床试验尚在进行中,预计 2020 年 11 月可全部完成<sup>[2-4]</sup>。

**3.1.1 临床试验入选标准** ①筛选时受试者患有慢性肝病,年龄  $\geq 18$  岁。②基线血小板计数均值  $< 50 \times$

$10^9 \cdot L^{-1}$ ,在筛选期和基线时需检测 2 次血小板计数,2 次检测时间至少间隔 1 d,任何一次血小板计数测量值都不得  $>60 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,2 次血小板计数均值将作为入组及分配试验组的标准。③参与临床试验计划的受试者,允许选择手术治疗期,若研究者认为血小板计数与基线比较发生有临床意义的变化,必须输注血小板。④筛选时 MELD 患者的模型评分  $\leq 24$  分。⑤除盐酸维拉帕米之外,服 P-糖蛋白抑制药,在筛选前,剂量必须稳定 7 d。⑥提供签字的知情同意书,愿意并能够遵守研究方案的所有要求<sup>[3-4]</sup>。

**3.1.2 临床试验排除标准** ①有任何动脉或静脉血栓形成病史,包括不完全或完全性血栓形成病史;筛选时,门静脉主干、分支或脾脏肠系膜静脉系统任何部分有不完全或完全性血栓形成的证据;在筛选时,门静脉血流速  $<10 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。②不能有效治疗的肝性脑病,有肝细胞癌,并且按巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期标准,癌症为 C 期或 D 期,或肝移植后受试者。③在筛选前 7 d 内输注血小板或含血小板的血液制品,但允许输注浓缩的红细胞。④筛选前 7 d 内使用使用红细胞生成刺激药;肝素、华法林钠、非甾体类抗炎药、阿司匹林、盐酸维拉帕米及盐酸噻氯匹定或糖蛋白 II b/III a 拮抗药,如盐酸替罗非班等抗血小板药治疗。⑤筛选前 14 d 内使用干扰素(IFN)。⑥筛选前 30 d 内使用含雌激素的激素避孕药或激素替代疗法。⑦筛选前 7 d 内发生需要全身抗菌药物治疗的活动性感染疾病,但允许用抗菌药物预防性治疗。⑧研究开始前 6 个月内有乙醇滥用、乙醇依赖综合征、药物滥用或药物依赖(除非正在参加康复计划),或研究开始前 6 个月内发生急性酒精性肝炎,而慢性酒精性肝炎允许参与试验。⑨在第 4 次随访拟进行手术前已进行手术。⑩已知人免疫缺陷病毒(HIV)阳性。⑪有临床意义的急性或活动性出血(如胃肠道、中枢神经系统等);有任何原发性血液学疾病史(如免疫性血小板减少性紫癜、骨髓增生异常综合征等)。⑫有遗传性血栓前综合征病史(如凝血因子 V Leiden 突变;凝血酶原 G20210A 突变;ATIII 缺乏等)。⑬有显著的心血管病史(如纽约心脏病协会分级为 III/IV 级的充血性心力衰竭、已知会增加血栓栓塞风险的心律失常,如心房颤动、冠状动脉支架植入术、血管成形术和冠状动脉旁路移植术。⑭育龄女性在进入研究前 30 d 内性行为未采取避孕措施,且不同意在整个研究期间和停止治疗后 30 d 内采取高效避孕措施,如完全禁欲、宫内避孕器、双屏障法,即避孕套加含杀精子药的避孕膜、仅含黄体酮的植入药和(或)注射避

孕药,或配偶输精管切除并确认无精。如果受试者正在禁欲,则必须同意在研究期间或停止研究药物治疗后 30 d 内恢复性生活时,愿意按上文所述采取双屏障避孕法。所有女性都视为育龄女性,除非是绝经后女性或在给药前至少 1 个月接受了绝育手术(即双侧输卵管结扎、子宫切除或双侧卵巢切除)。⑮筛选或基线时处于哺乳期或妊娠期的女性,根据血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG)检查确认为阳性,且  $\beta$ -hCG 最低检测灵敏度为  $25 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  或等量单位。若在首次给药前超过 72 h 进行筛选,妊娠检查为阴性,必须单独进行基线评价。⑯之前接受过阿凡泊帕的任何受试者或对阿凡泊帕及其辅料过敏者。⑰筛选时,血红蛋白水平  $\leq 80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  或  $\geq 170 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。⑱当前患有恶性肿瘤,包括实体瘤和血液学恶性肿瘤,肝细胞癌除外。⑲据研究者判断,存在任何可能会影响受试者顺利完成研究的医学病史或伴随医学状况<sup>[3-4]</sup>。

**3.1.3 临床疗效主要观察指标** 受试者按预定治疗方案,随机进行手术时不需要输注血小板或任何出血急救措施的比例,时限为第 2 次随访的基线值至手术后 7 d。应答率的定义为受试者按照治疗方案随机进行手术及 7 d 内不需要输注血小板或为出血进行任何急救措施<sup>[3-4]</sup>。

**3.1.4 临床疗效次要观察指标** ①按预定治疗方案安排的手术日,受试者血小板计数  $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  的比例数,时限为第 4 次随访的第 10~13 天。应答率的定义为受试者血小板计数  $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,若在手术日血小板计数丢失,从谨慎的角度考虑,作为血小板计数未达到  $50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,属于无应答之列。②手术日的血小板计数与基线值的变化,时限为第 2 次随访的基线值至第 4 次随访手术后第 10~13 天。最后的观察结果用于手术日血小板计数丢失的受试者,血小板计数的测量是在手术前和任何时候输入血小板之前<sup>[3-4]</sup>。

**3.1.5 临床疗效其他观察指标** ①按照世界卫生组织(WHO)出血评分标准  $\geq 2$  级的受试者比例,时限为第 2 次随访的基线值至手术后 7 d。严重出血事件由研究者或适当委派研究现场人员根据 WHO 出血评分标准进行评估,WHO 出血评分标准分为 5 级,2 级为有临床意义的轻度失血,丢失血小板数据的受试者可考虑按  $\geq 2$  级进行分析。②参与临床试验受试者发生不良反应事件的数据,时限为从首次服药至末次剂量后 30 d,约 3 年时间<sup>[3-4]</sup>。

**3.2 临床试验设计** 评估阿凡泊帕治疗慢性肝病血小板减少症患者计划接受手术的疗效,通过 2 项临床试验设计完全相同,为跨国多中心、双盲安慰药对照的

临床研究:代号 ADAPT-1,临床编号 NCT01972529;代号 ADAPT-2,临床编号 NCT01976104。根据患者基线血小板计数,分配至低基线血小板计数的患者群( $<40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,简称低计数组)和高基线血小板计数的患者群( $40 \sim <50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,简称高计数组)。两组均按 2:1 服阿凡泊帕或安慰药。按照患者肝细胞癌(hepatocellular cancer, HCC)的状态和选择手术时出血风险性(少量、中等和大量出血)分层统计疗效。患者若接受神经外科手术、开胸、剖腹或器官切除术,不在试验研究范围之列。低计数组患者接受阿凡泊帕 60 mg(简称治疗组 60)或相应的安慰药,每天一次,连服 5 d;高计数组患者接受阿凡泊帕 40 mg(简称治疗组 40)或相应的安慰药,每天一次,连服 5 d。符合条件的患者,在服阿凡泊帕 5~8 d 的末次剂量后被安排接受手术。受试者的中位年龄 58 岁,女性占 35%。

**3.2.1 试验一** 代号 ADAPT-1,临床编号 NCT01972529,纳入患者 231 例,149 例接受阿凡泊帕,82 例服安慰药。治疗组的低计数分组血小板计数均值为  $31.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,安慰药组为  $30.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;治疗效果如下:治疗组( $n=90$ ),安慰药组( $n=48$ ),应答率分别为 66%,95%CI=(56,75)%和 23%,95%CI=(11,35)%,两个分组的差距为 43%,95%CI=(27,58)%,手术过程分层出血风险采用 Currang-Matel-Hasszel (CMH)法检验, $P<0.01$ 。治疗组的高计数分组血小板计数均值为  $44.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,而安慰药组为  $44.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,治疗组( $n=59$ ),安慰药组( $n=34$ ),应答率分别为 88%,95%CI=(80,96)%和 38%,95%CI=(22,55)%,两个分组的差距为 50%,95%CI=(32,68)%。分层手术过程出血风险用 CMH 法检验, $P<0.01$ 。

**3.2.2 试验二** 代号 ADAPT-2,临床编号 NCT01976104,纳入 204 例患者,128 例接受阿凡泊帕治疗,76 例服安慰药。治疗组的低计数分组血小板计数均值为  $32.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,安慰药组为  $32.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。应答率分别为 69%,95%CI=(58,79)%和 35%,95%CI=(21,49)%,两个分组的差距为 34%,95%CI=(16,52)%,手术过程分层出血风险用 CMH 法检验, $P<0.01$ 。治疗组的高计数分组血小板计数均值为  $44.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,安慰药组为  $44.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,应答率分别为 88%,95%CI=(80,96)%和 33%,95%CI=(80,96)% (17,49)%。两个分组的差距为 55%,95%CI=(37,73)%,手术过程分层出血风险用 CMH 法检验, $P<0.01$ 。

**3.2.3 临床试验疗效综合评价** 综合两项临床试验,包括 2 队列基线血小板计数的服药组与安慰药组,患者进行手术的类型十分广泛,出血风险从低到高,所有治疗

组,在手术过程中,低度出血风险率为 57.7%(248/430),中度出血风险率为 16.3%(70/430),高度出血风险率为 20.9%(90/430)。在手术过程中,出现低、中和高度出血的风险,治疗组与安慰药组的患者比例相似。主要疗效指标是在随机进行手术,及术后 7 d 的随访期,不需要输注血小板或为出血进行任何急救治疗。此外,次要的疗效指标是血小板计数在手术当日达到  $>50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  和血小板计数从基线到手术日变化的患者数。应答率的定义是患者不需要输注血小板和在随机进行手术当日及手术 7 d 随访期为出血进行任何急救治疗的患者数。下列的措施可考虑处置与手术出血有关的应急处置方法:输注全血、浓缩的红细胞(RBC),血小板、新鲜冷冻血浆(FFP)或新鲜血浆冷沉淀物,给予维生素 K、去氨加压素(desmopressin)、重组活化因子 VII、氨基己酸、氨甲环酸或外科手术,介入放射手术止血和控制失血。两队列基线血小板计数的患者群,治疗组与安慰药组比较,应答率均差异有统计学意义。

#### 4 不良反应

公开发表的临床试验研究结果仅有 2 项试验设计完全相同的全球性、多中心、随机、双盲、安慰药对照的 III 期临床试验,纳入 430 例慢性肝病血小板减少症患者,所有患者的中位年龄 58 岁,范围 19~86 岁,男性患者占 65%。阿凡泊帕治疗组( $n=274$ ),安慰药组( $n=156$ ),所有患者在手术前,每天服 1 次,连续服 5 d,手术当日再服 1 次。安全性的评估根据基线血小板计数分为 2 列进行统计。最常见的  $\geq 3\%$  不良反应列举如下:

**4.1 低血小板计数患者群** 血小板计数  $<40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,治疗组( $n=159$ ),服阿凡泊帕 60 mg,安慰药组( $n=91$ ),发生严重不良反应分别为 6.9%(11)和 13.2%(12)。 $\geq 3\%$  不良反应:发热为 10.7%(17)和 8.8%(8);腹痛为 6.3%(10)和 6.6%(6);恶心想 6.3%(10)和 7.7%(7);头痛为 3.8%(6)和 7.7%(7);疲乏为 3.8%(6)和 4.4%(4);外周水肿 3.1%(5)和 2.2%(2)。

**4.2 高血小板计数患者群** 血小板计数  $40 \sim <50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,治疗组( $n=115$ ),服阿凡泊帕 40 mg,安慰药组( $n=65$ ),发生严重不良反应分别为 7.8%(9)和 3.1%(2)。 $\geq 3\%$  不良反应:发热为 7.8%(9)和 9.2%(6);腹痛为 7.0%(8)和 6.2%(4);恶心想 7.0%(8)和 6.2%(4);头疼为 7.0%(8)和 4.6%(3);疲乏为 2.6%(3)和 1.5%(1);外周水肿 4.3%(5)和 1.5%(1)。

**4.3 合并两列患者群** 血小板计数  $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,治疗组( $n=274$ ),安慰药组( $n=156$ ),最常见的严重不良反应,治疗组出现低钠血症 2 例(0.7%)。 $\geq 3\%$

不良反应:发热分别为 9.9% (27) 和 9.0% (14);腹痛为 6.9% (19) 和 5.8% (9);恶心想 6.9% (19) 和 7.1% (11);头痛为 5.8% (16) 和 5.8% (9);疲乏为 4.0% (11) 和 3.2% (5);外周水肿为 2.9% (8) 和 1.9% (3)。

### 5 适应证

阿凡泊帕适用于治疗拟进行医疗或牙外科手术的成人慢性肝炎血小板减少症患者<sup>[2-3]</sup>。

### 6 剂量与用法

**6.1 剂型与规格** 阿凡泊帕为速释片,只有一种规格,每片含有效成分 20 mg,折算成马来酸盐为 23.6 mg,在 pH 值=1~11 水中几乎不溶解<sup>[2-3]</sup>。

#### 6.2 推荐剂量与用法

**6.2.1 推荐剂量** 在手术之前 10~13 d 开始服药,服药剂量按照手术前血小板计数服药:血小板计数<40×10<sup>9</sup>,每天 60 mg (3 片),连服 5 d;血小板计数为 40~<50×10<sup>9</sup>,每天 40 mg,连服 5 d。手术后继续服 5~8 d。是否在进食时服药均可,若丢失一次剂量,应按服药剂量表服下一次剂量,服完全部 5 次剂量,不可因丢失一剂而在同一天服 2 次剂量<sup>[2-3]</sup>。

**6.2.2 监控血小板计数** 服药前应获得血小板计数的数据,在手术当天,才能确保足于提高血小板计数。

### 7 用药注意事项与警示

**7.1 血栓形成与血栓栓塞并发症** 阿凡泊帕是 TPO 受体激动药,而 TPO 受体激动药与慢性肝病患者的血栓形成和血栓栓塞并发症有关联。临床试验已报道慢性肝病患者用 TPO 受体激动药治疗发生门静脉血栓,发病率为 0.8% (1/130)。考虑到服用阿凡泊帕有潜在增加血栓的风险性,给患者服药时应告知血栓栓塞风险因素,包括遗传性血栓前状况:遗传莱登第五因子 (factor V leiden),凝血酶原基因 20210,抗凝血酶缺乏,蛋白质 C 或 S 缺乏症等<sup>[2-3]</sup>。

**7.2 妊娠妇女用药** 尚不能获得足够的证据表明妊娠妇女服用阿凡泊帕会出现与药物相关不良反应所产生的后果,而动物生殖试验提示,在孕兔器官形成期和大鼠器官形成期及哺乳期喂饲阿凡泊帕,按 AUC 估算,给药剂量大于人用推荐剂量,每天 60 mg 能引起不良反应的发展后果,提醒妊娠妇女服阿凡泊帕可能引起对胚胎的伤害<sup>[2-3]</sup>。

**7.3 哺乳期妇女用药** 尚无关于阿凡泊帕是否存在于人乳汁中及影响喂养婴儿或对乳汁生产影响的信息。阿凡泊帕存在于哺乳大鼠的乳汁中,当药物存在动物的乳汁中,很可能也存在于人的乳汁里,阿凡泊帕有潜在的严重不良反应,哺乳喂养婴儿可能受到影响,

建议在治疗期间及末次剂量后至少 2 周不哺乳喂养。在暂停哺乳期间,应将母乳吸出后丢弃<sup>[2-3]</sup>。

**7.4 儿科患者用药** 对儿科患者服用阿凡泊帕的安全性和有效性尚未进行评估,暂不推荐用药<sup>[2-3]</sup>

**7.5 老年患者用药** 阿凡泊帕的临床试验研究没有包括足够数量的≥65 岁老年患者,测定其应答率是否不同于较年青的患者;其他临床试验报告也没确定老年患者与较年青患者的应答率的差别<sup>[2-3]</sup>。

### 8 知识产权状态与国内外研究进展

美国 FDA 授予 Doptelet® 片剂排他性保护期至 2023 年 5 月 21 日,研发公司申请 2 份品种及适应证美国专利 US7638536 和 US8765764,均已授权,专利期至 2023 年 1 月 15 日期满,相应中国专利 CN1639157,也已授权,专利期至 2023 年 1 月 15 日期满。日本卫材制药公司于 2013 年 6 月 18 日委托承担专业临床研究服务的昆泰医药研发(北京)有限公司向原国家食品药品监督管理局药物评审中心提出进口阿凡泊帕片剂申请,2014 年 9 月 25 日获得批准临床试验批件。昆泰医药研发公司于 2014 年 2 月 27 日开始组织临床试验工作,开展 2 项全球性、随机、双盲、安慰药对照、平行分组Ⅲ期临床研究,验证阿凡泊帕的安全性和有效性。编号 CTR20140710 由首都医科大学附属北京佑安医院任组长单位,完成 231 例,其中,中国人 7 例;编号 CTR20140782 由北京大学第一医院任组长单位,完成 204 例,其中,中国人 3 例,2 项临床试验均于 2017 年 2 月 28 日完成。试验结果尚未对外公布。Dova 制药公司通过子公司 AkaRx 制药于 2018 年 3 月 16 日与上海复星医药(集团)股份有限公司签署协议,由复星医药产业公司在大陆和香港独家销售代理阿凡泊帕片剂的业务。

#### 参考文献

- [1] MAAN R, DE KNEGT R J, VELDT B J. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies [J]. *Drugs*, 2015, 75 (17): 1981-1992.
- [2] SHIRLEY M. Avatrombopag: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78 (11): 1163-1168.
- [3] FDA. Doptelet® (avatrombopag) tablets, for oral use [EB/OL] (2018-05-21). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210238s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210238s0001bl.pdf).
- [4] TERRAULT N, CHEN Y C, IZUMI N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia [J/OL]. *Gastroenterology*, DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025.