

治疗局部晚期或转移性乳腺癌新药——伊那利塞

New drug for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer:
Inavolisib

宁宇杉^{1a}, 刘婷婷^{1b}, 石文斌^{1c},
陈安进^{1d}

(1. 青岛市市立医院, a. 医学杂志编辑部; b. 药
学部 东院区静脉用药配置中心; c. 药学部 本部
静脉用药配置中心; d. 药物临床试验研究科,
山东 青岛 266011)

NING Yu-shan^{1a}, LIU Ting-ting^{1b},
SHI Wen-bin^{1c}, CHEN An-jin^{1d}

(1. a. Medical Journal Editorial
Department; b. Pharmacy Intravenous
Admixture Services, The East Campus of
the Department of Pharmacy; c.
Pharmacy Intravenous Admixture Services,
The Pharmacy Headquarters; d. Drug
Clinical Trial Research Department,
Qingdao Municipal Hospital, Qingdao
266011, Shandong Province, China)

基金项目: 山东省医学会治疗药物监测科研基
金资助项目(YXH2020ZX058)

作者简介: 宁宇杉(1975-), 女, 主管药师, 主要
从事医院药学相关研究

通信作者: 石文斌, 副主任药师

Tel: (0532) 82852095

E-mail: 2091152534@qq.com

摘要: 伊那利塞是一种激酶抑制药, 可有效地选择性抑制磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 p110 α 的活性, 促进突变 p110 α 的降解。2024 年 10 月, 经美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 用于治疗在辅助内分泌治疗期间或完成后复发的局部晚期或转移性乳腺癌。伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群可用于治疗成人磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 突变、激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌, 患者群体具有内分泌抵抗性特征。与单药伊那利塞相比, 这种联合治疗方案显示出更显著的抗肿瘤功效。本文对其作用机制、临床前毒理作用、药代动力学、临床研究等进行综述。

关键词: 伊那利塞; 激酶抑制药; 磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α 突变

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.021

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1319-04

Abstract: Inavolisib is a kinase inhibitor that effectively and selectively inhibits the activity of p110 α and promotes the degradation of mutant p110 α . In October 2024, it was approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer that relapses during or after completion of adjuvant endocrine therapy. Inavolisib combined with palbociclib and fulvestrant can be used to treat locally advanced or metastatic breast cancers that are phosphatidylinositol - 3 - kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutation, hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor - 2 (HER2) negative, and patient population has endocrine resistance characteristics. This combination therapy shows more significant antitumor efficacy than monotherapy inavolisib. This article reviews its mechanism of action, preclinical toxicology, pharmacokinetics, clinical research, etc.

Key words: inavolisib; kinase inhibitor; phosphatidylinositol - 3 - kinase catalytic subunit alpha - mutated

乳腺癌是常见的恶性肿瘤之一, 发病率位居女性恶性肿瘤的首位^[1]。在每年新发乳腺癌患者中, 约 3% ~ 10% 的患者在确诊时即有远处转移^[2], 早期患者即用手术及规范治疗, 仍有 30% ~ 40% 的患者发生复发转移。转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者预后差, 5 年生存率仅为 20%^[3]。目前, 局部晚期或转移性乳腺癌患者的治疗包括敏感药物、辅助内分泌、化疗联合免疫治疗^[4]。2024 年 10 月, 由 Genentech 生物公司研发的以伊那利塞(inavolisib)为活性

成分的药物 ITOVEBI™ 获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,用于治疗在辅助内分泌治疗期间或完成后复发的局部晚期或转移性乳腺癌,获 FDA 突破性疗法认定^[5]。

1 作用机制

乳腺癌中常存在磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路失调,包括关键原癌基因磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*)突变。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)作为一种脂质激酶,在被生长因子受体和整合素激活后可通过 PI3K/Akt 信号通路在细胞生长、细胞增殖、细胞迁移和细胞凋亡失调中发挥作用^[6-8]。伊那利塞是一种 PI3K 抑制药,主要抑制 PI3K 催化亚基 p110 α 的活性。在体外,伊那利塞诱导突变 PI3K 催化 α 亚基 p110 α (由 *PIK3CA* 基因编码)的降解,抑制下游靶点蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB 又称 AKT)的磷酸化,减少细胞增殖,并诱导 *PIK3CA* 突变乳腺癌细胞系凋亡。在体内,伊那利塞可减少 *PIK3CA* 突变、雌激素受体阳性乳腺癌异种移植模型中的肿瘤生长^[7]。研究发现,伊那利塞比其他 PI3K 抑制药能更有效地抑制 PI3K 信号传导,通过降解 p110 α 降低细胞活力,延长对 PI3K/Akt 信号通路的抑制^[9]。与单独药物治疗相比,伊那利塞与哌柏西利(palbociclib)和氟维司群(fulvestrant)的组合增加了对肿瘤生长的抑制作用^[6]。

2 临床前毒理研究

给予雄性大鼠 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ 的剂量,持续 3 个月,前列腺、精囊、附睾和睾丸等器官质量下降,出现剂量依赖性萎缩。给予雄性犬 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$, 给药 4 周后,睾丸中生精小管内容物和多核精子细胞出现局灶性浓缩,附睾中的上皮变性或坏死;给药剂量 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$, 给药 3 个月后,精子数量减少。给予雌性大鼠 $\geq 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ 的剂量,给药 3 个月后,子宫和阴道萎缩,卵泡减少,动情周期中断或改变^[7]。

大鼠口服伊那利塞 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ (人体暴露剂量的 6.3 倍),晶状体变性,其特征为晶状体纤维肿胀、晶状体纤维分离和/或囊下蛋白质物质积聚。在犬中,口服伊那利塞剂量 $\geq 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ 和 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ 时晶状体纤维肿胀和晶状体皮质空泡化^[7]。

尚未进行伊那利塞的致癌性和生育力研究。在细菌回复突变测定中,伊那利塞没有致突变性。伊那利塞在体外人淋巴细胞微核测定中具有致断裂性,在

体内大鼠骨髓微核试验中不具有遗传毒性,并且在肝细胞彗星试验中不会诱导脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)断裂^[7]。

3 药代动力学(pharmacokinetics, PK)

给予 MBC 患者口服伊那利塞 9 mg qd 后,血药浓度达峰时间($t_{\max}$)为 3 h,达峰浓度($C_{\max}$)为 $69 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (27%),预计第 5 天达到稳态血药浓度,稳态时曲线下面积(area under curve, AUC)为 $1010 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (25%)。伊那利塞稳态 AUC 与 6 mg 至 12 mg 剂量成正比(批准推荐剂量的 0.7 至 1.3 倍)。伊那利塞绝对口服生物利用度为 76%。伊那利塞表观(口服)分布容积为 155 L(26%)。伊那利塞血浆蛋白结合率为 37%,并且在体外不具有浓度依赖性。伊那利塞血液与血浆比率为 0.8。伊那利塞消除半衰期为 15 h(24%),总清除率为 $8.8 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (29%)。伊那利塞主要通过水解代谢。在体外,伊那利塞被细胞色素 P450 3A(cytochrome P450 3A, CYP3A)酶代谢的程度最低。口服单次放射性标记剂量后,49% 的给药剂量通过尿液回收(40% 不变),48% 通过粪便回收(11% 不变)^[7]。

轻度肝、肾功能受损患者中,伊那利塞的 PK 不存在临床显著差异。中度肾功能受损患者与肾功能正常患者相比伊那利塞的 AUC 高 73%。中度至重度肝损伤和严重肾功能不全(估算的肾小球滤过率 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)患者对伊那利塞的 PK 影响尚不清楚^[7]。

有研究表明,在伊那利塞单药组和伊那利塞联合哌柏西利、来曲唑、氟维司群的组合之间,给药后 24 h 内稳态血药浓度时间曲线下的面积($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$)和阈剂量($C_{\min}$)相似,表明伊那利塞对哌柏西利、来曲唑或氟维司群的 PK 没有影响^[8]。

4 临床研究

一项随机(1:1)、双盲、安慰剂对照试验(NCT04191499)^[7],评估伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群治疗内分泌耐药 *PIK3CA* 突变、激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阴性成年局部晚期或转移性乳腺癌患者的疗效。纳入成年局部晚期或转移性乳腺癌患者 325 例,随机分为试验组($n=161$)口服伊那利塞 9 mg qd 和安慰剂组($n=164$),联合口服哌柏西利 125 mg qd ,连续给药 21 d,停药 7 d,组成一个 28 d 的周期,并在第 1 个周期的第 1 天和第 15 天以及每个周期的第 1 天肌肉注射氟维司群 500 mg。所有绝经前或围绝经期女性和男性在整个治疗过程中均接受促性腺激素释放激素

激动药。主要疗效结果指标是研究者根据实体瘤反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版评估的无进展生存时间(progression-free survival, PFS), 其他疗效结果指标包括研究者评估的客观缓解率(objective rate, ORR)和缓解持续时间(duration of response, DOR)。试验结果显示, 中位 PFS 试验组为 15.0 个月(95% CI, 11.3 至 20.5), 安慰剂组为 7.3 个月(95% CI, 5.6 至 9.3); 试验组 ORR 达到 58% (95% CI, 50 至 66), 安慰剂组 25% (95% CI, 19 至 32); 中位 DOR 试验组为 18.4 个月(95% CI, 10.4 至 22.2), 安慰剂组为 9.6 个月(95% CI, 7.4 至 16.6); 试验组中 51% 的人发生了口腔炎、腹泻等症状, 安慰剂组 69% 的人有治疗相关的其他症状发生^[7]。

有研究显示, 伊那利塞对 *PIK3CA* 突变乳腺癌患者具有抗肿瘤活性和可控的安全性^[9]。为进一步改善疾病状况, JHAVERI 等^[10]开展了一项对 *PIK3CA* 突变、激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者的 I/Ib 期研究(NCT03006172), 旨在评估伊那利塞与哌柏西利和内分泌治疗(estrogen therapy, ET)联合使用的安全性、耐受性和初步抗肿瘤活性。研究分为 2 个阶段, 共纳入 53 例患者。I 期 13 例患者纳入伊那利塞联合哌柏西利、来曲唑组(Inavo + Palbo + Letro 组), 接受指定剂量水平的伊那利塞(3 mg, $n=3$; 6 mg, $n=3$; 9 mg, $n=7$)口服 *qd* 和口服来曲唑(2.5 mg *qd*), 在 D1~21 每日 1 次口服哌柏西利(125 mg), 每 28 d 为 1 个周期; II 期每组 20 例患者分别纳入 Inavo + Palbo + Letro 组和伊那利塞联合哌柏西利、氟维司群组(Inavo + Palbo + Fulv 组)。Inavo + Palbo + Letro 组在 D1~28 接受指定剂量水平的伊那利塞(9 mg, *qd*), 口服来曲唑(2.5 mg *qd*), 在 D1~21 每日 1 次口服哌柏西利(125 mg), 每 28 d 为 1 个周期; Inavo + Palbo + Fulv 组患者口服 II 期 Inavo + Palbo + Letro 组同样剂量伊那利塞 + 哌柏西利, 并在第 1 周期的 D1 和 D15 肌肉注射氟维司群(500 mg), 第 2 周期 D1 开始大约每 4 周 1 次肌肉注射氟维司群(500 mg), 每 28 天为 1 个周期。所有患者均纳入安全性分析, 通过不良事件总结、实验室测试结果和生命体征变化进行评估。结果显示, Inavo + Palbo + Letro 组和 Inavo + Palbo + Fulv 组中位伊那利塞治疗的持续时间分别为 15.7 个月和 20.8 个月。所有患者均发生了治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE); 最常见的是口腔炎、高血糖和腹泻; ≥ 3 级的 TRAE 发生

率分别为 87.9% 和 85.0%; Inavo + Palbo + Letro 组和 Inavo + Palbo + Fulv 组中分别有 6.1% 和 10.0% 的患者因 TRAE 而停止治疗。在患有可测量肿瘤疾病的患者中, 客观缓解率为 52.0% 和 40.0%。Inavo + Palbo + Letro 组和 Inavo + Palbo + Fulv 组的缓解持续时间分别为 42.3 个月(95% CI, 14.7 至未估计)和 11.9 个月(95% CI, 7.6 至 33.4)。在整个患者群体中, Inavo + Palbo + Letro 组和 Inavo + Palbo + Fulv 组的临床获益率分别为 78.8% (33 例患者中的 26 例)和 90.0% (20 例患者中的 18 例)。Inavo + Palbo + Letro 组和 Inavo + Palbo + Fulv 组的中位 PFS 分别为 23.3 个月(95% CI, 9.2 至 44.4)和 35.0 个月(95% CI, 17.7 至未估计)^[10]。

综上所述, 研究结果显示伊那利塞联合哌柏西利和 ET 表现出可控的安全性和耐受性, 并且具有良好的初步抗肿瘤活性^[11]。临床研究为伊那利塞用于治疗辅助内分泌治疗期间或完成后复发的局部晚期或转移性乳腺癌提供了数据支持。

5 安全性评价

综合 NCT04191499 和 NCT03006172 的安全性数据显示, 伊那利塞按照推荐剂量连续给药或与哌柏西利、来曲唑或氟维司群联合用药均具有可控的安全性和良好的耐受性^[10]。常见($\geq 20\%$)的药物不良反应为中性粒细胞减少、血红蛋白减少、空腹血糖增加、血小板减少、淋巴细胞减少、口腔炎、腹泻、钙减少、疲劳、钾减少、肌酸酐增加、谷丙转氨酶增加、恶心、钠减少、镁减少、皮疹、食欲缺乏、2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)感染和头痛^[7]。伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群治疗的患者中有 3.7% 发生致命药物不良反应, 其中包括(各 0.6%)急性冠状动脉综合征、脑出血、脑血管意外、COVID-19 感染和胃肠道出血等。6% 的患者因药物不良反应而永久停用伊那利塞, 14% 的患者因药物不良反应而减少伊那利塞剂量, 69% 的患者因药物不良反应而中断伊那利塞剂量^[7]。

有报道 1 例无糖尿病个人史和家族史的患有转移性乳腺癌 53 岁女性, 因 2 次使用伊那利塞出现急性 3 级高血糖, 证明了 PI3K 抑制药对葡萄糖代谢的影响^[12]。

6 讨论

PIK3CA 的激活突变在人类癌症中很常见, 尤其是乳腺癌^[13]。ET 仍然是激素受体阳性乳腺癌早期和转移性治疗的基石, 现已发展到包括两种药物联合靶向治疗, 包括细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 的抑制药(cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, CDK4/6i)以及 PI3K 通路抑制药^[10]。靶向 PI3K 信号通路的小

分子抑制药在治疗癌症方面引起了人们的极大兴趣,伊那利塞作为一种突变 PI3K 催化亚基 p110 α 的高选择性抑制药和降解剂^[14],已被 FDA 批准在临床使用,其与氟维司群的联合治疗在涉及 *PIK3CA* 突变、HR 阳性、HER2 阴性转移性乳腺癌的 I/Ib 期研究中显示出受控的安全性和抗肿瘤活性。此外,有研究涉及包含伊那利塞和 HER2 靶向疗法(例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)或它们的组合疗法,用于治疗 HER2 过表达的乳腺癌,未来发展值得关注^[6]。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索,2022,19(10):1—26.
- [2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(12):1262—1287.
- [3] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(10):781—797.
- [4] 邝美琼,刘真,江泽飞. 乳腺癌精确分层治疗新理念:2024年CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志,2024,16(3):209—214.
- [5] BUSINESSWIRE. 基因泰克 inavolisib 获 FDA 突破性疗法认定,用于治疗 PIK3CA 突变 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌[EB/OL]. 2024-05-21[2024-10-15]. <https://www.vbdata.cn/intel-Detail/169449>.
- [6] KARGBO R B. Effective combination therapies for the treatment of HER2 cancer[J]. *ACS Med Chem Lett*,2023,14(3):231—232.
- [7] FDA. ITOVEBI™ (inavolisib) tablets, for oral use [EB/OL]. 2024-10-10[2024-10-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219249s001lbl.pdf.
- [8] VERRET B, CORTES J, BACHELOT T, et al. Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*,2019,30(Suppl_10):x12—x20.
- [9] SONG K W, EDGAR K A, HANAN E J, et al. RTK-dependent inducible degradation of mutant PI3K α drives GDC-0077 (Inavolisib) efficacy[J]. *Cancer Discov*,2022,12(1):204—219.
- [10] JHAVERI K L, ACCORDINO M K, BEDARD P L, et al. Phase I / Ib trial of inavolisib plus palbociclib and endocrine therapy for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2024,42(33):3947—3956.
- [11] LI H, WEN X, REN Y, et al. Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: Current clinical status and future directions[J]. *Mol Cancer*,2024,23(1):164.
- [12] SRIRAVINDRARAJAH A, HURWITZ J, LIM E, et al. Hyperglycemia secondary to phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) inhibition[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*,2024,2024(4):24—40.
- [13] VANHAESEBROECK B, BURKE J E, MADSEN R R. Precision targeting of mutant PI3K α in cancer by selective degradation[J]. *Cancer Discov*,2022,12(1):20—22.
- [14] HANAN E J, BRAUN M G, HEALD R A, et al. Discovery of GDC-0077 (Inavolisib), a highly selective inhibitor and degrader of mutant PI3K α [J]. *J Med Chem*,2022,65(24):16589—16621.

(收稿日期 2024-11-23)

· 科学文摘 ·

艾司西酞普兰治疗阿尔茨海默病痴呆激越症状的临床研究

引自: RAJJI T K, et al. Escitalopram for agitation in Alzheimer's dementia: A randomized controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*,2025,31(5):1586—1591.

西酞普兰在治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's dementia, AD)患者激越症状方面被证实有效,但其使用同时伴随着认知和心脏方面的潜在风险,这可能与其 *R*-对映体相关。作为其 *S*-对映体的艾司西酞普兰,或可作为替代选项。在一项双盲、随机(1:1)安慰剂对照试验中,研究者评估了艾司西酞普兰在心理社会干预(psychosocial intervention, PSI)失败后,用于缓解 AD 患者激越症状的疗效与安全性。参与者在入组、PSI 结束(基线)及第3、6、9、12周接受评估。研究共覆盖27家社区基础研究中心,计划招募392名受试者。入选者为患有 AD 的成年人,简易精神状态检查电话评分(mini-mental state examination telephone, MMSE-T)为3至20分,且表现出显著激越行为。对于经 PSI 无效的患者,研究将其随机分配接受为期12周的艾司西酞普兰治疗(每日最高剂量15 mg)或安慰剂,期间持续进行 PSI 干预。主要观察指标为:12周时激越症状较基线有临床显著改善的比例。最终,共有173名受试者参与随机分组(84人接受艾司西酞普兰,89人接受安慰剂;平均年龄为(78.4 $\pm$ 8.7)岁;男性占52.0%;白人占73.4%)。12周时未调整的风险差为0.08(95%置信区间:-0.21至0.06)。研究中观察到与药物相关的QT间期延长现象。尽管最终样本量低于预期,结果显示艾司西酞普兰在缓解 AD 激越症状方面无显著疗效,且存在心脏传导延迟的风险。因此,临床医师在考虑将艾司西酞普兰作为西酞普兰替代用药时,应慎重权衡利弊。