

研究 A8081005 仍在进行中, 预计 2013 年第 3 季度完成。

尚有 3 项包括中国患者的随机对照国际多中心临床研究正在进行中:

研究 A8081007 是一项随机 (1:1)、对照、开放的 III 期研究, 在既往接受过 1 次以铂类为基础的化疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中比较了克唑替尼 (起始剂量 250mg BID, 口服) 与化疗培美曲塞 (500mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次) 或多西他赛 (75mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次) 的有效性和安全性。截至目前研究结束, 共 347 例患者入组并随机化。预计 2013 年获得最终研究数据。

研究 A8081014 是一项随机、对照、开放的 III 期研究, 比较了以 250mg BID 起始剂量口服克唑替尼与培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂化疗一线治疗晚期 ALK 阳性非鳞状 NSCLC 的安全性有效性。计划入组 334 例患者以 1:1 比例随机分配至 A 组 (克唑替尼) 或 B 组 (化疗: 培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂) 中。截至 2012 年 11 月, 共随机入组 261 例。预计 2015 年第 4 季度完成。

研究 A8081029 是一项正在进行的多中心、随机、对照、开放的 III 期研究, 在既往未经治疗的东亚 ALK 阳性晚期非鳞状 NSCLC 患者中比较了克唑替尼与化疗 (即培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂) 的安全性有效性。入组患者来自中国、台湾、香港、泰国和马来西亚。计划入组 200 例患者按 1:1 比例随机分配至 A 组 (克唑替尼) 或 B 组 (化疗: 培美曲塞/顺铂或培美曲塞/卡铂) 中。其中, 150 例患者来自中国, 而其余 50 例患者来自其他亚洲国家。预计 2015 年第 4 季度完成。

本品是按照有条件批准程序获准注册上市, 这意味着申办方后续需提供进一步的临床研究数据包括在 ALK 阳性 NSCLC 患者中进行的与标准化疗比较的随机对照研究结果, SFDA 将每半年到一年对更新的研究信息进行评价, 并将必要的更新信息纳入说明书中。

## 【药理毒理】

### 药理作用

克唑替尼是一种酪氨酸激酶受体抑制剂, 包括 ALK、肝细胞生长因子受体 (HGFR, c-Met) 和 RON。易位可促使 ALK 基因引起致癌融合蛋白的表达。ALK 融合蛋白形成可引起基因表达和信号的激活和失调, 进而促使表达这些蛋白的肿瘤细胞增殖和存活。克唑替尼在肿瘤细胞株中对 ALK 和 c-Met 在细胞水平检测的磷酸化具有浓度依赖性抑制作用, 对表达 EML4-ALK 或 NPM-ALK 融合蛋白或 c-Met 的异种移植瘤小鼠具有抗肿瘤活性。

### 毒理研究

遗传毒性: 克唑替尼体外中国仓鼠卵巢细胞微核试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阳性, Ames 试验结果阴性。

生殖毒性: 克唑替尼未开展特定动物试验评价其对生育力的影响。大鼠重复给药毒性试验结果提示克唑替尼对人类生育力和生殖功能具有潜在损害作用。研究显示, 大鼠持续给药 28 天, 给药剂量为  $\geq 50\text{mg/kg/天}$  (AUC 约为推荐人临床用药剂量的 3 倍), 雄性动物出现睾丸粗线期精母细胞退化。大鼠重复给药 3 天,  $500\text{mg/kg/天}$  (AUC 约为推荐人临床用药剂量 10 倍), 雌性动物出现卵泡单细胞坏死。

克唑替尼未进行致癌性试验研究。