

II 期研究中接受雷莫芦单抗治疗的晚期实体瘤患者的校正 QT 间期心电图特征

ANTHONY J. OLSZANSKI,^a DAVID C. SMITH,^b LUIS H. CAMACHO,^c JOHN THOMPSON,^d SURESH S. RAMALINGAM,^e R. DONALD HARVEY,^e LUIS CAMPOS,^f DAVID FERRY,^g SHANDE TANG,^g LING GAO,^g HOWARD SAFRAN^h

^aFox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ^bUniversity of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ^cCenter for Oncology and Blood Disorders, Houston, Texas, USA; ^dSeattle Cancer Care Alliance, Seattle, Washington, USA; ^eWinship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, Georgia, USA; ^fOncology Consultants, Houston, Texas, USA; ^gEli Lilly and Company, Bridgewater, New Jersey, USA; ^hRhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA

Access the full results at: Olszanski-15-467.theoncologist.com

作者总结

经验

- 心脏毒性可能是抗肿瘤治疗的严重并发症之一。为能够早期鉴别药物相关心脏作用，国际协调会议（ICH）采纳了 ICH E14 指南用于评价非抗心律失常药导致 QT/ 校正 QT（QTc）间期延长的可能性和致心律失常的可能性。
- 本研究评价了雷莫芦单抗对 QT/QTc 间期的影响，结果显示该药对晚期癌症患者的 QTc 延长没有影响。

摘要

背景. 雷莫芦单抗是人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，可特异性地阻断血管内皮生长因子受体 2，已获批准用于治疗晚期胃癌、非小细胞肺癌和结直肠癌。本项 II 期研究旨在确定雷莫芦单抗是否会导致晚期癌症患者校正 QT 间期延长，校正 QT 间期使用 Fridericia 公式计算（QTcF）。

方法. 患者接受雷莫芦单抗（10 mg/kg）静脉注射，每 21 天一次，共 3 周期。对最初 16 例患者给予莫西沙星（400 mg 口服）治疗（该药与轻度 QT 间期延长有关）作为阳性对照。在第 3 周期中的多个时间点对心电图连续进行三次检测以比较 QTcF 相对基线的延长恶化情况。

结果. 66 例患者接受了治疗，其中 51 例患者完成了 ≥ 9 周治疗，可进行完整的 QTcF 评价周期。每个时间点的 QTcF 相对基线变化的最小二乘均值的 90% 双侧置信区间上限均低于 10 毫秒。浓度-QTcF 分析显示雷莫芦单抗浓度与 QTcF 相对基线的变化值之间呈肉眼可

见但无统计学意义的负相关性。

结论. 雷莫芦单抗 10 mg/kg 每 21 天给药一次、共 3 周期治疗，不会对 QTcF 延长造成具有统计学或临床意义的影响。 *The Oncologist* 2016;21:402-403

讨论

校正 QTcF 相对基线的变化值是本研究的主要终点。51 例患者接受了 ≥ 9 周雷莫芦单抗（10 mg/kg）联合苯海拉明治疗 [完整的校正 QT（QTc）评价阶段]。使用 -1 天（基线）起的时间匹配 QTcF 值进行重复测量的协方差分析，结果显示研究期间的第三周期每个时间点的 QTcF 相对基线变化的最小二乘均值的双侧 90% 置信区间上限均低于 10 毫秒（图 1）。最初 16 例患者接受了莫西沙星（400 mg 口服）治疗，该抗生素与轻度 QTc 延长相关，证实了本分析的灵敏度。

使用同时有心电图和雷莫芦单抗血清浓度的时间

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01017731
Sponsor: Eli Lilly and Company

Principal Investigator: Anthony J. Olszanski
IRB Approved: Yes

Correspondence: Anthony J. Olszanski, M.D., Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, Pennsylvania 19111, USA. Telephone: 215-214-1676; E-Mail: anthony.olszanski@fccc.edu Received November 13, 2015; accepted for publication February 17, 2016. ©AlphaMed Press; the data published online to support this summary is the property of the authors. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0467>

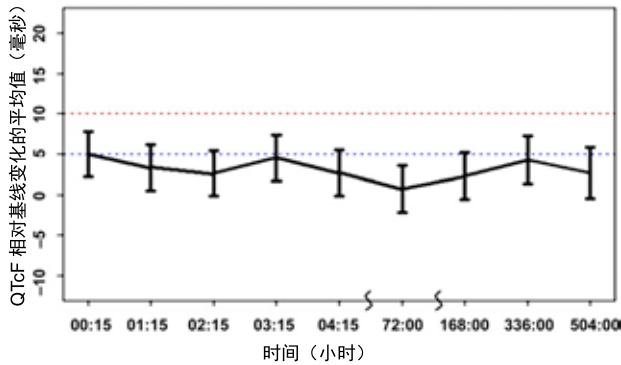


图 1. 图示接受雷莫芦单抗联合苯海拉明治疗第 3 周期中 QTcF 相对基线变化的 90% 置信区间。红色虚线和蓝色虚线分别提示 10 毫秒和 5 毫秒时间点。图中的 x 轴（时间）未均匀分布。

缩写：QTcF, Fridericia 公式校正的 QT。

点的患者数据，对雷莫芦单抗血清浓度与 QTcF 变化之间的相关性进行评估。使用线性混合模型分析时间匹配的 QTcF 相对基线变化的均值与雷莫芦单抗血清浓度之间的相关性（图 2）。该分析中模型的斜率与 0 相比的差异无统计学意义。斜率估算值为 $-0.002,07$ ，提示雷莫芦单抗浓度与 QTcF 相对基线的变化之间存在微小的负相关性。第一和第三周期的平均雷莫芦单抗浓度 - 时间特征非常相似，第三周期的血清浓度略高，表明雷莫芦单抗在给予三剂治疗之后有少量累积。

安全性分析纳入了所有接受治疗的患者（ $n = 66$ ）。接受雷莫芦单抗治疗的患者中，多数治疗后出现的不良事件（TEAE）与已知不良事件（AE）特征一致。65 例

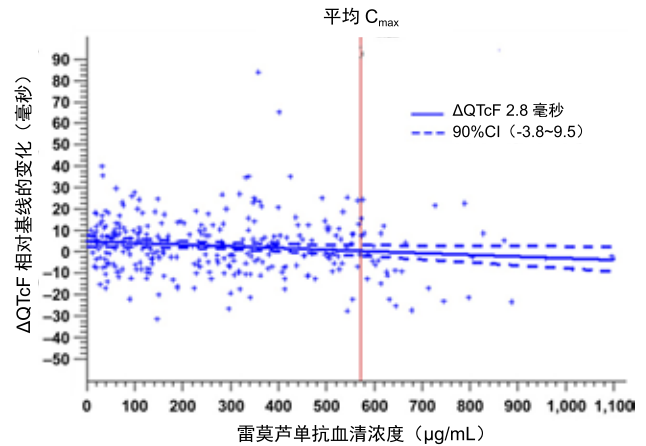


图 2. 第三周期可评价人群的 QTcF 相对基线的变化值对比总药物浓度。平均 $C_{max} = 571 \mu\text{g/mL}$ 。QTcF 在平均 C_{max} 时的变化平均值 = 2.8 毫秒（90%CI：-3.8 ~ 9.5）。

缩写：CI, 置信区间；QTcF, Fridericia 公式校正的 QT。

患者发生了 ≥ 1 起 TEAE, 无论因果关系。42 例 (63.6%) 患者发生了 ≥ 1 起判定与雷莫芦单抗相关的 TEAE, 其中最常见的是头痛 (16.7%, 3 级为 1.5%)、恶心 (15.2%)、高血压 (10.6%, 3 级为 4.5%) 和呕吐 (10.6%)。

本项 II 期研究证实雷莫芦单抗不会引起 QTcF 延长。90% 双侧 (95% 单侧) 置信区间的上限未超过 10 毫秒。浓度 -QTcF 模型也支持了这一结论, 该模型显示雷莫芦单抗浓度与 QTcF 相对基线的变化之间存在肉眼可见但无统计学意义的负相关性。

Author disclosures available online.