

CKD4/6 抑制剂临床研究进展

2015年2月 Palbociclib 在美国由 FDA 批准成功上市, 其联合来曲唑被批准用于 HER2 阴性、ER 阳性的绝经后晚期乳腺癌的治疗, 由此重新掀起了一波对 CKD4/6 抑制剂的关注和研发热潮。在 II 期临床研究中, 其联用方案较标准疗法来曲唑单用, 可显著延长患者无进展生存期 (PFS) 10 个月, 疾病进展风险降低 51%, 且有 80% 患者从中获益。Palbociclib 上市仅一年销售额就超过 7 亿美元, 被评为 2015 年最有影响力的药物之一。研究证实 CKD4/6 是理想的抗癌靶标。CKD4/6 可与细胞周期蛋白 D 结合, 调节细胞周期的时相转变。抑制 CKD4/6 能通过 CKD4/6- 抑癌基因蛋白 Rb (retinoblastoma) 通路诱导细胞周期停滞于 G1/S 期, 抑制细胞增殖。CKD4/6 在肿瘤细胞中过表达, ER 是反映 CKD4/6 抑制剂

应答较好的生物标记物。

CDK4/6 抑制剂的开发始于上世纪 90 年代, 现已发展至第 3 代。Palbociclib 克服了对 CKD4/6 亚型选择性不佳的难点, 从而使治疗窗大大拓宽, 其对 CKD4/6 的选择性比其他亚型 (如 CDK1、2、5) 的 100 倍, 达 nM 级。目前处于临床研究的 CKD4/6 抑制剂有 10 个 (表 1), 分别处于 1-3 期临床研究阶段。其中紧跟 Palbociclib 可能在今年上市的有礼来的 Abemaciclib (LY-2835219) 和诺华的 LEE011 处于 3 期临床研究阶段。随着对 CDKs 家族研究的进一步深入, 目前的研究除了乳腺癌适应证之外, 在广泛的其它肿瘤中开展临床研究, 这些适应证包括众多实体瘤和血液瘤。近来, 更有报道 CKD4/6 抑制剂被差异化用于非肿瘤适应证的临床研究, 如 G1 制药公司的 G1T28 正在被开

发用于降低化疗对骨髓和免疫系统的损伤。

据预测, CKD4/6 抑制剂的市场规模在 30 ~ 60 亿美元。随着适应症的扩展, 到 2021 年 palbociclib 的销售额将达 48.76 亿美元, abemaciclib 销售也将超过 10 亿美元。表 2 列举了 Palbociclib、Ribociclib、abemaciclib 正在进行的 3 期临床试验, 将来的试验结果可能决定这 3 个品种在乳腺癌适应症领域的最终命运。中期数据分析发现, Ribociclib 在 3 期临床试验 (MONALEESA-2) 中, 联合来曲唑相比安慰剂组可显著延长患者 PFS。随着对 CDKs 家族的功能和结构研究的进一步深入, 相信 CKD4/6 抑制剂以及其它亚型的药物将给肿瘤甚至非肿瘤疾病的治疗带来新的更多的选择、让更多的病人受益。

表 1 正在临床研究的 CKD4/6 抑制剂汇总

名称	研制公司	适应证	靶点	最快临床状态	2021 年销售额预测值 (亿美元)
1 palbociclib	辉瑞	急性淋巴细胞白血病; 急性髓细胞性白血病; 乳腺肿瘤; 头颈肿瘤; 套细胞淋巴瘤; 转移性乳腺癌; 多发性骨髓瘤; 胰腺癌; 肾功能衰竭; 实体肿瘤; 鳞状细胞癌; IV 期黑色素瘤	CDK4 CDK6	上市	48.76
2 abemaciclib	礼来	转移性乳腺癌; 非小细胞肺癌; IV 期黑色素瘤等	CDK4 CDK6	III 期临床	11.14
3 ribociclib	诺华	胶质母细胞瘤; 肝癌; 脂肪肉瘤; 黑色素瘤; 转移性乳腺癌; 骨髓纤维化; 神经内分泌肿瘤; 非小细胞肺癌; 畸胎瘤等	CDK4 CDK6	III 期临床	7.79
4 MM-D37K	MetaMax	食管肿瘤; 胶质母细胞瘤; 肝肿瘤; 胰腺肿瘤等	CDK4	II 期临床	
5 VicOryx	Oryx GmbH & Co KG	肿瘤	CDK4	II 期临床	
6 G1T-28	G1 制药	骨髓疾病; 小细胞肺癌等	CDK4 CDK6	II 期临床	

续表

名称	研制公司	适应证	靶点	最快临床状态	2021年销售额预测值(亿美元)
7	AT-7519	ASTEX 制药	慢性淋巴细胞白血病; 血液肿瘤; 套细胞淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 实体瘤	CDK1-7, 9、糖原合酶激酶-3β、RNA聚合酶II	II期临床
8	alvociclib	美国国家癌症研究所; Tolero 制药	急性淋巴细胞白血病; 急性髓细胞性白血病; 慢性淋巴细胞白血病; 食管肿瘤; 生殖细胞和胚胎瘤; 淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 肿瘤; 胃肿瘤	CDK4、CDK6、CDK7、CDK9	II期临床
9	FLX-925	FLX 生物公司	急性骨髓性白血病; 肿瘤	CDK4、CDK6、Flt3 酪氨酸激酶	I期临床
10	PC-21	ProCell Therapeutics Inc	肿瘤	CDK4	临床

表2 CDK4/6 抑制剂 III 期临床试验汇总

药物	临床代号	临床阶段	公司	受试者	临床实验组	主要临床终点
Palbociclib	PENELOPE-B	III期临床	辉瑞	新辅助化疗治疗后存在高复发风险的 ER+/HER2- 乳腺癌	Palbociclib+ 内分泌治疗相比安慰剂 + 内分泌治疗 (紫杉烷含化疗)	无进展生存期 (PFS)
Palbociclib	PALLAS	III期临床	联盟基金会试验 LLC	ER+/HER2- 的早期乳腺癌	Palbociclib+ 标准辅助内分泌治疗相比标准辅助内分泌治疗	侵袭性疾病无进展生存期 (iDFS)
Palbociclib	PEARL	III期临床	辉瑞	耐非甾体类芳香酶抑制剂的 ER+/HER2-、绝经后妇女的转移性乳腺癌	Palbociclib+ 依西美坦相比卡培他滨	PFS
Palbociclib	PALOMA-4	III期临床	辉瑞	未接受过全身治疗的 ER+/HER2- 亚洲绝经后妇女的晚期乳腺癌	Palbociclib+ 来曲唑相比安慰剂 + 来曲唑	PFS
Palbociclib	PALOMA-3	III期临床	辉瑞	经内分泌治疗失败的 ER+/HER2- 的转移性乳腺癌	Palbociclib+ 氟维司群相比安慰剂 + 氟维司群	PFS
Palbociclib	PALOMA-2	III期临床	辉瑞	之前未接受过治疗的 ER+/HER2-、绝经后妇女的晚期乳腺癌	Palbociclib+ 来曲唑相比安慰剂 + 来曲唑	PFS
Abemaciclib		III期临床	礼来	ER+/HER2- 的绝经后局部复发或转移性乳腺癌	阿那曲唑或来曲唑 + Abemaciclib, 或安慰剂相比氟维司群 + Abemaciclib 或安慰剂	PFS
Abemaciclib	MONARCH 2	III期临床	礼来	ER+/HER2- 的绝经后妇女的晚期乳腺癌	Abemaciclib+ 氟维司群相比安慰剂 + 氟维司群	PFS
Abemaciclib	JUNIPER	III期临床	礼来	非小细胞肺癌患者	Abemaciclib+ 最佳支持治疗相比厄洛替尼 + 最佳支持治疗	PFS
Abemaciclib	MONARCH 3	III期临床	礼来	以前未接受过治疗的 HR+/HER2- 的绝经后局部复发或转移性乳腺癌	阿那曲唑或来曲唑 + Abemaciclib 相比阿那曲唑或来曲唑 + 安慰剂	PFS
Ribociclib	MONALEESA-3	III期临床	诺华	男性和绝经后患有晚期乳腺癌的女性	Ribociclib+ 氟维司群相比氟维司群	PFS
Ribociclib	MONALEESA-2	III期临床	诺华	未接受过全身治疗的 HR+, HER2- 绝经后妇女的晚期乳腺癌	Ribociclib+ 来曲唑相比安慰剂 + 来曲唑	PFS
Ribociclib	MONALEESA-7	III期临床	诺华	HR+, HER2- 的绝经前晚期乳腺癌妇女	Ribociclib 或安慰剂 + 他莫昔芬和戈舍瑞林相比非甾体芳香酶抑制剂 (NSAI) + 戈舍瑞林	PFS

(周辛波 李静 综译)