

· 新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

## 2017年5—7月全球抗肿瘤新药研发动态

2017年5月中旬至7月中旬,全球抗肿瘤新药研发成果颇丰,其中不乏激动人心的进展(见表1)。

默沙东的PD-1单抗Keytruda(Pembrolizumab)获批用于微卫星不稳定性高或错配修复缺陷实体瘤的治疗,成为首个按基因变异而非组织分类的抗肿瘤药物。其在涉及149名患者、15种肿瘤的临床试验中,直肠癌客观缓解率(ORR)为36%,其他14种癌症为46%;而小分子药物LOXO101可能成为第2个泛肿瘤药物,其在TRK变异儿童、成人多种肿瘤显示高应答率;PARP抑制剂有可能是第3个。

诺华的BRAF抑制剂/MEK抑制剂Dabrafenib/Trametinib首次获批用于BRAF V600E突变阳性转移性非小细胞肺癌治疗,其在II期临床的ORR为63%,PFS为9.7个月,而化疗组PFS仅为2~3个月。该组合疗法早在2014年已获批用于晚期黑色素瘤治疗。

HER2抑制剂研发喜迎新成果:①几经波折的Puma Biotech的EGFR/HER2双抑制剂Neratinib终获FDA批准用于HER2阳性早期乳腺癌的扩展辅助治疗,用以降低乳腺癌复发风险。用药两年后94.2%癌症患者未复发,而安慰剂组为91.9%。Neratinib没有ER阳性标签,市场预期在10亿美元以上。②Cascadian Therapeutics的HER2抑制剂Tucatinib完成Ib期临床试验,值得关注:其与卡培他滨和(或)曲妥珠单抗联用,在脑转移HER2阳性乳腺癌患者中表现出42%的应答率,该类患者的药物选择非常有限。

首个CAR-T疗法有望重磅上市:①FDA专家咨询委员会全票(10:0)推荐诺华Tisagenlecleucel-T上市用于急性淋巴细胞白血病的治疗,FDA将于10月3日前做出决定。II期临床试验中,82%患者在输注后3个月达到完全缓解或不完全血细胞计数恢复的完全缓解,且治疗6个月75%的患者没有复发。CAR-T疗法存在的安全性和生产挑战尚不足以阻碍其上市。②Kite Pharma的Axicabtageneclixoleucel也已提交生物制品许可申请,适应证为非霍奇金淋巴瘤。其在II期临床中使82%患者出现缓解,其中39%的患者在随访8.7个月中达到完全缓解。③Juno制药的JACR017完成I期临床试验,其针对复发/难治性CD19+非霍奇金淋巴瘤的ORR达86%,CR为59%,但2%和18%患者发生严重细胞因子风暴或神经毒性。

肿瘤免疫疗法的兴起催生了对吡咯胺2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-Dioxygenase, IDO)抑制剂研发的广泛兴趣,但其单方疗效一般,联合用药被认为是希望所在,但目前仍缺乏足够的科学基础。①Incyte的IDO抑制剂/PD-1抑制剂组合疗法用于治疗中晚期非小细胞肺癌完成II期临床研究,ORR为35%,CR为5%,疾病控制率(DCR)为63%。而PD-1/PD-L1单抗单药的历史应答率在20%左右。②New Link Genetics研发的Navoximod用于治疗乳腺癌II期临床研究失败,其联合紫杉醇与紫杉烷单药相比,在PFS、OS、ORR方面均未表现出统计学显著差异。总体上IDO抑制剂/PD-1、PD-L1单抗

组合在三阴性乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等应答率仍然很低。

抗体偶联药物(ADC)是一直抗肿瘤药物研发的重点方向,5-7月该领域有3大热点事件:

(1)FDA专家咨询委员会以6:1的投票结果认可辉瑞的Mylotarg(Gemtuzumabozogamicin)对治疗新确诊CD33+急性髓性白血病风险获益比,其有望重新上市。辉瑞通过降低给药剂量、增加给药频次以降低该药的肝毒性。②武田/Seattle Genetics的已上市药物Adcetris(Brentuximabvedotin)拓展用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤的III期临床达到主要和次要终点,超过4个月的客观缓解率为56.3%,对照组为12.5%。③与CAR-T相同作用靶标的CD19 ADC(ADCT-402)用于治疗非霍奇金淋巴瘤完成I期临床并显示较好疗效,平均应答率44%,在高剂量组应答率为58%,其中一位完全应答24周。

近来中国企业参与全球新药研发的表现十分惊艳:①我国传奇生物BMCA/CD38双CAR-T针对晚期多发性骨髓瘤产生接近100%的应答率,且安全性优于CD19 CAR-T。②和记黄埔的VEGFR长效抑制剂呋喹替尼在结直肠癌及非小细胞肺癌的III期临床达到主要终点,有望上市,中位PFS从6.5个月延长到9.3个月。③和黄医药/阿斯利康联合开发的间质上皮转化因子(c-MET)受体酪氨酸激酶抑制剂Savolitinib启动III期临床研究,适应证为c-MET驱动的乳头状肾细胞癌。

(肖典,樊士勇 综译)

表1 2017年5—7月全球抗肿瘤药物研发进展

序号	商品名(通用名)	开发公司	靶标/机制	适应证	研发进展
1	Keytruda (Pembrolizumab)	默沙东	PD-1 单抗	微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的实体瘤	美国获批上市
2	Vectibix (Panitumumab)	安进	EGFR 单抗	RAS 野生型转移性结直肠癌	获批新适应证
3	Zykadia (Ceritinib)	诺华	ALK 抑制剂	ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌	获批新适应证
4	Nerlynx (Neratinib)	Puma Biotech	EGFR/HER2 双抑制剂	HER2 阳性早期乳腺癌	美国获批上市
5	Tafinlar (Dabrafenib) / Mekinist (Trametinib)	诺华	BRAF 抑制剂 / MEK 抑制剂	BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌	美国获批上市
6	Tisagenlecleucel-T	诺华	CAR-T 疗法	急性淋巴细胞白血病	FDA 肿瘤药物专家咨询委员会推荐上市
7	Axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma	CAR-T 疗法	非霍奇金淋巴瘤	向 FDA 提交生物制品许可申请
8	Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicin)	辉瑞	ADC	CD33+ 急性髓性白血病	重新提交上市申请
9	Binimetinib/Encorafenib	Array BioPharma	BRAF-MEK-ERK 通路抑制剂	由 BRAF 蛋白突变引起的晚期, 不可切除或转移性黑色素瘤	向 FDA 递交了新药申请
10	Lenvima (Lenvatinib mesylate)	卫材	RTK 抑制剂	手术不可切除的肝细胞癌患者	Ⅲ期临床达到 OS 的主要终点
11	Adcetris (Brentuximab vedotin)	武田 / Seattle Genetics	ADC	皮肤 T 细胞淋巴瘤	Ⅲ期临床达到了所有主要终点和次要终点
12	呋喹替尼	和记黄埔	VEGFR 长效抑制剂	结直肠癌及非小细胞肺癌	Ⅲ期临床达到 OS 的主要终点
13	Kypriolis (Carfilzomib)	Amgen	不可逆蛋白酶体抑制剂	复发多发性骨髓瘤	Ⅲ期临床达到了 OS 的关键次要终点
14	Dacomitinib	辉瑞	EGFR 抑制剂	肺癌	Ⅲ期临床使用 dacomitinib 的患者的 PFS 为 14.7 个月, 而使用吉非替尼的患者为 9.2 个月。使用 dacomitinib 患者的 TTR 为 14.8 个月, 使用吉非替尼的患者为 8.3 个月。
15	Abemaciclib	礼来	CDK4/6 抑制剂	乳腺癌	Ⅲ期临床表明 abemaciclib 加 fulvestrant 联合的患者实现了 48.1% 的客观缓解率, fulvestrant 治疗的患者为 21.3%
16	Savolitinib	和黄医药 / 阿斯利康	c-MET 受体 TKI	c-MET 驱动的乳头状肾细胞癌	启动 Ⅲ期临床
17	Navoximod	NewLink Genetics	IDO 抑制剂	乳腺癌	Ⅱ期临床联合紫杉烷化疗一线治疗乳腺癌未能达到研究主要终点
18	Tazemetostat	Epizyme	EZH2 抑制剂	复发 / 难治性滤泡淋巴瘤	Ⅱ期临床具有 92% 的客观缓解率
19	Dalantercept	Acceleron	ALK1 的 Fc 融合蛋白	晚期肾细胞癌	Ⅱ期临床表明 dalantercept+ 阿西替尼未能降低疾病进展到达主要终点, 终止开发
20	Entrectinib	Ignyta	TRK 抑制剂	携带 NTRK1/2/3 (编码 TRKA/TRKB/TRKC)、ROS1 和 ALK 基因融合突变的肿瘤	启动 Ⅱ期临床
21	Amcasertib	Boston Biomedical	Nanog 等干细胞酶抑制剂	晚期腺样囊性癌和晚期头颈癌	I b/Ⅱ期临床两种类型的癌症患者均延长存活时间, 耐受性良好
22	larotrectinib	Loxo Oncology	TRKs 抑制剂	携带 NTRK 融合基因的实体瘤	I/Ⅱ期临床取得了 76% 的应答率, 包括 12% 的完全应答和 64% 的部分应答
23	Epacadostat / Pembrolizumab	Incyte	IDO 抑制剂 / PD-1 抑制剂	中晚期非小细胞肺癌	I/Ⅱ期临床的客观缓解率为 35%, 其中完全应答 5%, 部分应答 30%
24	TPX-0005	TP Therapeutics	ALK 抑制剂	携带 ALK、ROS1 或 NTRK 致癌基因重排的非小细胞肺癌	I/Ⅱ期临床招募受试者
25	GEN-1	Celsion	IL-12 基因免疫疗法	卵巢癌	I b 期临床有 86% 的客观缓解率
26	Tucatinib	Cascade Therapeutics	HER2 抑制剂	脑转移乳腺癌	I b 期临床 Tucatinib 与卡培他滨和 / 或曲妥珠单抗联合在脑转移 HER2 阳性乳腺癌患者中具有 42% 的应答率
27	REGN2810	再生元 / 赛诺菲	PD-1 单抗	皮肤鳞状细胞癌	I 期临床 REGN2810 可耐受且抗肿瘤作用明确
28	ADCT-402	ADC Therapeutics	ADC	非霍奇金淋巴瘤	I 期临床数据表明, 患者使用 3 轮 ADCT-402 产生 44% 应答率, 高剂量组应答率为 58%, 一位患者完全应答 24 周。
29	Burtomab	YmAbs Therapeutics	4Ig-B7H3 单抗	转移性神经母细胞瘤	I 期临床 Burtomab 治疗后 OS 为 58 个月、36 个月的生存率为 45%、超过 60 个月的生存率为 29%, 没有接受 burtomab 治疗患者的平均生存时间为 8.6 个月。
30	JACR017	Juno	CAR-T 疗法	复发 / 难治性 CD19+ 非霍奇金淋巴瘤	I 期临床完成