

## 治疗KRAS G12C突变非小细胞肺癌新药——Adagrasib

周琳,程卯生,刘洋\*

沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,沈阳 110016

**【摘要】** Adagrasib(研发代号:MRTX-849)是Mirati Therapeutics在研针对KRAS G12C突变的共价抑制剂,不可逆、选择性地与KRAS G12C位点共价结合,将其锁定在失活状态,达到治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的目的。Adagrasib目前正在同步进行临床I/II/III期试验,2021年6月,美国食品药品监督管理局授予Adagrasib“突破性疗法”资格认定,用于治疗KRAS G12C突变的NSCLC患者。本文主要针对Adagrasib的基本信息、作用机制、有效性及安全耐受性等方面作概述。

**【关键词】** Adagrasib; KRAS; 非小细胞肺癌

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)11-0006-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.002

### A new drug for KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer—Adagrasib

ZHOU Lin, CHENG Mao-sheng, LIU Yang\*

Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

癌症是全球主要的公共卫生问题,其中肺癌的发病率和病死率增长最快,是全世界最常见的癌症死亡原因之一。肺癌全称原发性支气管肺癌,主要包括小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占所有肺癌病例的85%<sup>[1]</sup>,其最常见的病因是吸食烟草<sup>[2]</sup>。据世界卫生组织国际癌症研究机构的全球最新癌症负担数据显示,2020年全球癌症死亡病例996万例,其中肺癌死亡180万例,远超其他癌症类型<sup>[3]</sup>。

目前国内外针对NSCLC的治疗措施主要有化学治疗(化疗)、靶向治疗和免疫治疗。第一代表表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂开辟了肿瘤靶向治疗的新时代,包括吉非替尼、埃罗替尼等。继NSCLC的EGFR基因突变机制逐渐明晰后,新的致癌基因突变靶点——间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)被

发现<sup>[4]</sup>, ALK抑制剂包括克唑替尼、布格替尼等。2000年以前NSCLC治疗以化疗为主,化疗药物疗效有限且不良反应大,生存率没有明显改善。虽然靶向药物的出现显著延长了NSCLC患者的生存期,但肿瘤治疗中反复出现的耐药性问题仍然存在。随着对NSCLC发病机制研究的不断深入,免疫疗法受到了广泛的关注,如阻断程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)通路的免疫检查点抑制剂,其主要包括两大类:一类是针对PD-1的单克隆抗体,如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等;另一类是针对PD-L1的单克隆抗体,如阿替利珠单抗、阿维鲁单抗等,通过单克隆抗体阻断PD-1和PD-L1的临床试验已经在晚期NSCLC的治疗中取得巨大成功<sup>[5]</sup>。与化疗和靶向治疗相比,免疫疗法具有疗效好、不良反应小等优点,但缺陷在于对部分患者无效以及存在免疫相关不良反应。为改善这些缺点, Mirati Therapeu-

\*通信作者:刘洋, E-mail: ly\_99@sina.com

tics 开发了一种针对 KRAS G12C 的共价抑制剂——Adagrasib, 为 NSCLC 的治疗提供了新的治疗方案。本文主要对 Adagrasib 的基本信息、作用机制、有效性及安全耐受性等方面作了概述。

## 1 基本信息

Adagrasib(研发代号:MRTX-849)为 Mirati Therapeutics 在研针对 KRAS G12C 突变的口服小分子共价抑制剂, 分子式为  $C_{32}H_{35}ClFN_7O_2$ , 相对分子质量为 604.117, 其化学结构式如图 1 所示。

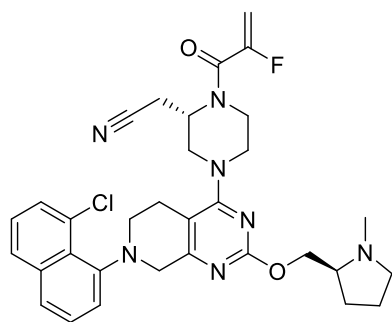


图1 Adagrasib的化学结构式

## 2 药理作用与机制

研究发现,在大约三分之一的人类肿瘤中均发现了 RAS 突变, RAS 基因家族包括 NRAS、HRAS 和 KRAS 3 个基因<sup>[6]</sup>, 而 RAS 突变主要发生在 KRAS 亚型上, KRAS 是促进细胞生长和增殖的信号级联关键介质, 是癌症中最常见的突变癌基因<sup>[7]</sup>, 占有与 RAS 相关癌症的 85%<sup>[8]</sup>。KRAS 基因突变主要集中在第 12、13 及 61 号密码子处, 其中第 12 号密码子的突变约占 80% 以上, 包括 G12A、G12C、G12D、G12R、G12S 及 G12V 突变。仅 KRAS G12C 突变占有所有 KRAS 突变的 44%, 在 NSCLC 中最常见, 其发生率约为 14%, 结肠直肠癌 (colo-rectal carcinoma, CRC) 中约为 3%<sup>[9]</sup>。

在细胞内 KRAS 编码的蛋白会在失活和激活状态之间转变, 当 KRAS 与鸟嘌呤核苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 结合时处于失活状态, 当与鸟嘌呤核苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 结合时处于激活状态, 同时激活下游信号通路, 包括 MAPK 信号

通路、PI3K 信号通路等, 而这些信号通路在促进细胞生存、增殖和细胞因子释放方面具有重要作用<sup>[8]</sup>。

这种转变过程需要两类因子的调节, 第一个是鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide-exchange factor, GEF), 这类蛋白催化 KRAS 与 GTP 的结合, 从而激活 KRAS 编码的蛋白; 第二个是 GTP 酶激活蛋白 (GTPase-activating protein, GAP), 这类蛋白能够使得 GTP 水解成为 GDP, 从而抑制 KRAS 的活性<sup>[10]</sup>。Adagrasib 通过与处于失活状态的 KRAS G12C 突变体不可逆地共价结合, 将它们“锁定”在失活构象<sup>[9]</sup>, 从而抑制 KRAS 介导的信号通路。

## 3 临床前研究

Adagrasib 的临床前研究<sup>[11]</sup>显示如下特征: ①强效。在 KRAS G12C 突变的多个细胞模型中, 以非常低的浓度 (纳摩尔级别) 表现出很好的疗效; ②半衰期长。是唯一一种半衰期约为 24 h 的 KRAS G12C 突变抑制剂; ③高选择性。对突变型 KRAS G12C 的选择性是野生型 KRAS 和其他蛋白的 1000 倍以上; ④治疗指数宽。临床前研究推测治疗指数是安全界限的 10 倍以上; ⑤广泛的组织分布。只有 KRAS 突变抑制剂在人体的分布容积超过 10 L/kg。

## 4 临床研究

Adagrasib 的 I / II 期临床研究 (NCT03785249)<sup>[12]</sup>招募了 120 例受试者。KRYSTAL-1 研究是一项于 2019 年 1 月至 2020 年 4 月期间完成的多队列 I / II 期研究, 旨在评估 Adagrasib 在 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药物代谢动力学、药效学和临床活性。研究对象是接受过化疗和抗 PD-1 / PD-L1 治疗的 KRAS G12C 突变晚期或转移性实体瘤患者, 分 3 组接受治疗。第 1 组 (I a 期剂量探索) 以每日口服 1 次 Adagrasib、剂量递增的连续方案确定最大耐受剂量; 第 2 组 (I b 期扩展) 研究对象为通过组织学诊断分层的患者, 以每日口服 1 次 Adagrasib 确定 II 期给药方案; 第 3 组 (II 期) 评估 I b 期确定给药方案的有效性。研究终点包括安全性、药物代谢动力学、临床活性和疗效。截至 2020 年 8 月 30 日, 预处理的 NSCLC 患者 (57% 为女性) 79 例, 中位年龄为 65 岁

(25~85岁),美国东部肿瘤协作组体力状况分析评分标准(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)0级和1级分别为22%和78%。0级表示活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异,1级表示能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动。最常报告的(>20%)治疗相关不良事件包括恶心(54%)、腹泻(48%)、呕吐(34%)、疲劳(28%)和丙氨酸氨基转移酶升高(23%)。3/4级治疗相关严重不良事件是低钠血症(3%, 2/79)<sup>[7]</sup>。在可评估临床疗效的51例患者中(14例来自Ib期;37例来自II期),45%的患者有客观反应(23/51,包括5例有未确认的部分反应且仍在治疗中的患者),疾病控制率为96%(49/51)。在随访时间较长的Ib期可评估临床疗效的14例患者中,客观缓解率为43%(6/14),大多数有反应的患者(4/6)已经接受治疗超过11个月,中位治疗时间为8.2个月(1.4~13.1个月)。Adagrasib在接受过治疗的CRC和其他KRAS G12C突变实体瘤患者中均显示出可接受的安全性和有效性。

Adagrasib的临床I/II期研究(NCT04330664)<sup>[13]</sup>招募了148例受试者。KRYSTAL-2研究是一项于2020年4月开始,预计于2022年10月完成的多中心I/II期研究,在KRAS G12C突变晚期实体瘤患者中评估Adagrasib和TNO155(TNO155是选择性口服生物可利用的野生型SHP2变构抑制剂)联合用药的疗效。该试验的总体目标包括评估安全性、耐受性及药物代谢动力学。患者分3组接受治疗:第1组(I期)为通过剂量递增TNO155的方案确定TNO155与Adagrasib组合的最大耐受剂量;第2组(I期)为扩展队列研究,以确保Adagrasib与TNO155联合使用的安全性,获取临床活性的早期证据,推荐II期方案;第3组(II期)研究对象为组织学诊断分层的独立患者,评估Adagrasib联合TNO155治疗CRC(54例)和NSCLC(54例)的临床活性。疗效终点包括客观缓解率、缓解持续时间、无进展生存期和总体生存期<sup>[14]</sup>。

Adagrasib的临床II期研究(NCT04613596)<sup>[15]</sup>招募了120例受试者。KRYSTAL-7研究于2020年11月开始,预计于2022年11月完成,旨在评估Adagrasib联合帕博利珠单抗(Keytruda®)在KRAS G12C突变晚期NSCLC患者中的安全性、耐受性、药物代谢动力

学、药效学和临床活性。在连续方案中,Adagrasib每日口服1次,帕博利珠单抗每3周静脉输注1次。主要研究终点为Adagrasib与帕博利珠单抗联合使用的临床活性,次要研究终点为联合方案的安全性、耐受性和疗效持续时间。

Adagrasib的临床III期研究(NCT04793958)<sup>[16]</sup>招募了420例受试者。KRYSTAL-10研究是一项于2021年3月开始,预计于2024年12月完成的开放标签、随机III期临床试验,比较Adagrasib联合西妥昔单抗与化疗药在KRAS G12C突变CRC患者中的疗效。第1组(试验组)患者接受为期28d的Adagrasib加西妥昔单抗联合用药治疗,第2组(对照组)患者接受FOLFOX6(包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和亚叶酸)或FOLFIRI方案(包括氟尿嘧啶、伊立替康和亚叶酸)。主要研究终点为30个月期间总生存期和无进展生存期,次要研究终点为30个月期间不良事件发生情况、客观反应率、疗效持续时间。

Adagrasib的临床III期研究(NCT04685135)<sup>[17]</sup>招募了452例受试者。KRYSTAL-12研究于2021年2月开始,预计于2023年8月完成,旨在评估Adagrasib与多西紫杉醇(活性药物对照组)对先前接受过治疗的KRAS G12C突变转移性NSCLC患者的疗效。Adagrasib与多西紫杉醇的给药周期均为21d。主要研究终点为30个月期间总生存期、无进展生存期。次要研究终点为30个月期间不良事件发生情况、客观反应率及疗效持续时间、肺癌症状量表评分及生活质量评估情况。

Adagrasib的临床I/Ib期研究(NCT04975256)<sup>[18]</sup>招募了100例受试者。KRYSTAL-14研究于2021年7月开始,预计于2024年2月完成,旨在评估Adagrasib联合BI-1701963(BI-1701963是一种SOS1 pan-KRAS抑制剂)在KRAS G12C突变晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性和有效性。第1组(试验组)通过Adagrasib和BI-1701963剂量递增的方式确定联合用药的最大耐受剂量。第2组(试验组)在NSCLC和CRC患者中剂量扩展以确保足够的安全性,以及Adagrasib与BI-1701963联合使用的临床活性早期证据。

Adagrasib正在探索作为单一疗法以及与其他抗癌药物联合使用的疗效及耐药性,确保这些有潜力的



联合疗法能够在患者的整个治疗过程中提供帮助。多项临床研究表明,Adagrasib与多种药物(包括PD-1、SHP2、pan-EGFR、CDK 4/6和SOS1抑制剂)相结合,可增加其抗肿瘤活性<sup>[19]</sup>。

综上所述,Adagrasib作为靶向KRAS G12C的共价抑制剂,对NSCLC治疗方案起到了补充作用,其不良反应少,耐受性较好,是一种具有潜力的NSCLC治疗药物。

## 【参考文献】

- [1] Molina J R, Yang P, Cassivi S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5):584-594.
- [2] Alberg A J, Brock M V, Ford J G, et al. Epidemiology of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2013, 143(Suppl 5): S1-S29.
- [3] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020[EB/OL]. (2020-12-16)[2021-07-05]. <https://www.iarc.fr/fr/news-events>.
- [4] Bayliss R, Choi J, Fennell D A, et al. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(6): 1209-1224.
- [5] 吴晓亮, 梁文华, 张荣欣. 肿瘤靶向治疗及免疫治疗进展[M]. 北京: 科学出版社, 2020.
- [6] Abbott J R, Patel P A, Howes J E, et al. Discovery of ouinazolines that activate SOS1-mediated nucleotide exchange on RAS[J]. ACS Med Chem Lett, 2018, 9(9): 941-946.
- [7] Janne P A, Rybkin I I, Spira A I, et al. KRYSTAL-1: activity and safety of adagrasib (MRTX849) in advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS G12C mutation[J]. Eur J Cancer, 2020, 138(Suppl 2): S1-S2.
- [8] McCarthy M J, Pagba C V, Prakash P, et al. Discovery of high-affinity noncovalent allosteric KRAS inhibitors that disrupt effector binding[J]. Acs Omega, 2019, 4(2): 2921-2930.
- [9] Papke B, Azam S H, Feng A Y, et al. Silencing of oncogenic KRAS by mutant-selective small interfering RNA[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2021, 4 (2): 703-712.
- [10] Kim D, Xue J Y, Lito P. Targeting KRAS(G12C): from inhibitory mechanism to modulation of antitumor effects in patients [J]. Cell, 2020, 183(4): 850-859.
- [11] Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS G12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 54-71.
- [12] ClinicalTrials.gov. Phase 1/2 study of MRTX849 in patients with cancer having a KRAS G12mutation KRYSTAL-C1: NCT03785249 [EB/OL]. (2018-12-24) [2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249>.
- [13] ClinicalTrials.gov. Phase 1/2 study in patients with cancer having a KRAS G12mutation KRYSTALC 2: NCT04330664 [EB/OL]. (2020-04-01) [2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330664>.
- [14] Sabari J K, Park H, Tolcher A W, et al. KRYSTAL-2: a phase I/II trial of adagrasib (MRTX849) in combination with TNO155 in patients with advanced solid tumors with KRAS G12C mutation[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl 3): S146.
- [15] ClinicalTrials.gov. Phase 2 trial of MRTX849 plus pembrolizumab for NSCLC with KRAS G12mutation KRYSTAL-C7: NCT04613596 [EB/OL]. (2020-11-03) [2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613596>.
- [16] ClinicalTrials.gov. Phase 3 study of MRTX849 with cetuximab vs chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer with KRAS G12C mutation (KRYSTAL-10): NCT04793958 [EB/OL]. (2021-03-11) [2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793958>.
- [17] ClinicalTrials.gov. Phase 3 study of MRTX849 vs docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation (KRYSTAL-12): NCT04685135 [EB/OL]. (2020-12-28) [2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>.
- [18] ClinicalTrials.gov. Adagrasib in combination with BI-1701963 in patients with cancer (KRYSTAL 14) [EB/OL]. (2021-07-23) [2021-09-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975256>.
- [19] THERAPEUTICSMIRATI. Mirati therapeutics' adagrasib receives breakthrough therapy designation from U.S. food and drug administration for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring the KRAS<sup>G12C</sup> mutation [EB/OL]. (2020-10-25) [2021-07-05]. <https://ir.mirati.com/press-releases/press-release-details/2021/Mirati-Therapeutics-Adagrasib-Receives-Breakthrough-Therapy-Designation-from-U.S.-Food-and-Drug-Administration-for-Patients-with-Advanced-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Harboring-the-KRAS-G12C-Mutation/default.aspx>.

收稿日期: 2021-09-30 本文编辑: 任洁