

药品评审中心陈晓媛：基于分子标志物的靶向药物研发回顾与展望

作者：国家食品药品监督管理局（CFDA）药品评审中心 陈晓媛



2015年初，美国总统奥巴马发表国情咨文，提出发展“精准医学（precision medicine）”的计划，以利用人类的遗传信息来进行临床诊断及治疗。自此，“精准医学”、“大数据”等便成为医药领域学术会议上的热门词汇，各种科研项目也在努力改头换面搭上“精准医学”的车来申请国家的资助。事实上，在过去十余年中，临床治疗模式已经在逐步向个体化治疗演变，药物研发领域也已经从传统的大样本临床研究走向到基于分子检测筛选受试者的“精准研发”的路上，肿瘤领域更是如此。

已经批准的抗肿瘤靶向药

笔者对过去30年全球批准上市的抗肿瘤药进行了梳理。可以看到，在1995年以前，抗肿瘤新药主要以细胞毒类化疗药和激素类药物为主。随着对肿瘤细胞增殖和生长的机理研究的深入，对肿瘤治疗由杀灭肿瘤细胞向抑制肿瘤细胞生长理念转变，1995年至2005年间有少数作用分子靶向药包括小分子酪氨酸激酶抑制剂和大分子单克隆抗体上市，崭露头角，这些药物作用更具特异性且毒性更轻。2005-2015年间则主要以非细胞毒类的分子靶向药物为主。尤其在2010年以后，鲜有细胞毒类药物上市。随着越来越多的关键驱动基因被发现，越来越多的分子靶向药物在肿瘤治疗中展现不俗的疗效。在一些肿瘤领域，基于基因分型筛选患者，有针对的选择治疗已经成为诊疗规范。下表列出了迄今已经批准上市的需要根据分子检测结果用于具有特定生物标志物表达的肿瘤疾病的抗肿瘤靶向药物（表）。

表 已经批准基于生物标志物使用的抗肿瘤靶向药物*

序号	产品名称 通用名(商品名)	作用靶点	上市时间 (年)	适应症	生产商
小分子靶向药物					
1	伊马替尼(Gleevec)	BCR-ABL	2001	Ph+慢性粒细胞白血病	诺华
2	吉非替尼(Iressa)	EGFR	2003	EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌	阿斯利康
3	厄洛替尼(Tarceva)	EGFR	2004	EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌	罗氏
4	达沙替尼(Sprycel)	BCR-ABL	2006	Ph+慢性粒细胞白血病	百时美施贵宝
5	尼洛替尼(Tasigna)	BCR-ABL	2007	Ph+慢性粒细胞白血病	诺华
6	拉帕替尼(Tykerb)	HER2	2007	HER2 过表达的晚期乳腺癌	葛兰素史克
7	埃克替尼(凯美纳)**	EGFR	2011	EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌	浙江贝达
8	克唑替尼(Xalkori)	ALK	2011	ALK+晚期非小细胞肺癌	辉瑞
9	维莫非尼(Zelboraf)	BRAF	2011	BRAF V600E 突变转移性黑色素瘤	罗氏
10	Ponatinib(Iclusig)	BCR-ABL	2012	T315I 突变的慢性粒细胞白血病	Ariad
11	阿法替尼(Gilotrif)	EGFR	2013	EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌	勃林格殷格翰
12	Tafinlar (dabrafenib)	BRAF	2013	BRAF V600E 突变转移性黑色素瘤	葛兰素史克
13	Mekinist (trametinib)	MEK	2013	BRAF V600E 或 V600K 突变的不可手术切除的转移性黑色素瘤	葛兰素史克
14	Ceritinib(Zykadia)	ALK	2014	ALK+晚期非小细胞肺癌	诺华
15	Olaparib(Lyaparza)	PARP	2014	BRCA 突变的卵巢癌	阿斯利康

表 已经批准基于生物标志物使用的抗肿瘤靶向药物*(续)

序号	产品名称 通用名(商品名)	作用靶点	上市时间 (年)	适应症	生产商
大分子靶向药物					
1	利妥昔单抗(MabThera)	CD20	1997	CD20 阳性弥漫大B细胞淋巴瘤	基因泰克
2	西妥昔单抗(Herceptin)	HER2	1998	HER2 过度表达的转移性乳腺癌	基因泰克
3	西妥昔单抗(Erbitux)	EGFR	2004	KRAS 野生型 EGFR 表达的转移性结肠直肠癌	德国默克
4	帕尼单抗(Vectibix)	EGFR	2006	KRAS 野生型 EGFR 表达的转移性结肠直肠癌	安进
5	奥法妥木单抗(Arzerra)	CD20	2009	CD20 阳性的慢性淋巴细胞白血病	葛兰素史克
6	帕妥昔单抗(Perjeta)	HER2	2012	HER2 过表达的转移性乳腺癌	基因泰克
7	TDM1 (Ado-trastuzumab emtansine)	HER2	2013	HER2 过度表达的转移性乳腺癌	基因泰克
8	Obinutuzumab(Gazyva)	CD20	2013	CD20 阳性的慢性淋巴细胞白血病	基因泰克
9	Blinatumomab(Blinicyto)	CD19、CD3	2014	Ph-慢性粒细胞白血病	安进

注:*表中仅列出全球首次上市时间,首个适应症,按年排序。

**埃克替尼为中国食品药品监督管理局(CFDA)批准上市时间,其余为美国FDA批准上市时间。

不同瘤种情况

从上表所列产品可以看到,针对特定人群的分子靶向药物主要集中在肺癌、乳腺癌和血液病几个领域,而这其中肺癌领域也许是表现“精准医学”最为淋漓尽致的一个。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,基于EGFR、ALK、C-Met、BRAF、KRAS、ROS1等基因或蛋白表达检测结果已经被分成多个亚型,并有多数药物针对特定亚型的药物上市或正在临床研发当中。根据基因检测结果选择合适的药物进行规范化治疗,晚期NSCLC患者中位生存期从几个月提

高到 3.5 年。

乳腺癌、血液肿瘤也有不少药物上市，但目前上市药物还是主要集中在抗 HER2 药物、BCR-ABL 抑制剂、CD20 单克隆抗体等产品开发上，突破性的治疗不多。

黑色素瘤和结直肠癌近几年也有不少进展，尤其是黑色素瘤，无论是小分子药物，还是大分子药物，甚至目前最热的肿瘤免疫治疗，都在黑色素瘤首先取得了令人瞩目的突破。

不同作用靶点情况

随着机制研究的进展，越来越多的作用靶点被发现。仅在细胞信号转导抑制通路上，有数十个酪氨酸激酶家族被发现，数百个酪氨酸激酶抑制剂进入临床开发。1999-2014 年期间美国 FDA 批准 37 个分子靶向药物上市，其中 25 个是小分子酪氨酸激酶抑制剂，使肿瘤治疗取得空前进展。这里不得不提的几个具有划时代意义的产品：伊马替尼、吉非替尼、克唑替尼。

① 伊马替尼

伊马替尼是全球首个上市的小分子靶向治疗药物，由于 BCR-ABL 融合基因的发现，慢性粒细胞白血病（CML）发病机制清晰，促使了针对 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼的研发上市，CML 的临床治疗取得空前进展，各国药监部门也因此给予了加快批准。之后针对伊马替尼耐药的尼洛替尼、达沙替尼，针对 T315I 突变的伯纳替尼也纷纷上市，伊马替尼的上市也开创了肿瘤分子靶向治疗的新时代，药界对于靶向药物研发的热情空前高涨，各条线路都在积极推进。

② 吉非替尼

吉非替尼的上市之路跌宕起伏，尽管在 2003 年由于在 NSCLC 中取得的显著客观缓解率获得了管理部门加快批准上市，却因为上市后确证性研究的阴性结果而被美国 FDA 限制使用。所幸的是，该产品在亚洲人群中显露了不错的疗效，阿斯利康公司和研究者没有放弃，在亚洲人群开展的进一步研究，并由此明晰了 EGFR 突变率是导致不同种族人群疗效差异的原因，从而将该产品从死亡线上挽救回来。

吉非替尼的故事拉开了基于基因分型筛选病例进行研究和治疗的序幕。自此之后，早期进行生物标志物的探索，筛选获益优势人群已经成为许多新药和临床研究中的重要内容。就在今年 7 月 13 日，FDA 重新批准了吉非替尼用于 EGFR 敏感突变的 NSCLC 治疗，及其伴随使用的诊断试剂，也算是为这个产品的故事画上了一个圆满的句号。

③ 克唑替尼

相比之下，克唑替尼的研发之路则是一片坦途。在 I 期研究期间就幸运地发现了生物标志物 EML4-ALK 融合基因，之后便直接扩展入组 ALK+ 的 NSCLC 患者，基于单臂 I / II 期研究

数据就获得了美国 FDA 的加快批准，临床研究周期大大缩短，从开始临床试验到上市仅 5 年时间，伴随使用的 ALK 诊断试剂也同步上市。

克唑替尼开启了伴随诊断试剂开发的临床研发新模式，早期即筛选获益优势人群，临床研究分期更加模糊，有效性观察更趋提前，临床研究周期逐步缩短。在其后开发的 ALK 抑制剂 ceritinib (LDK378) 从开始临床到上市甚至缩短为 3 年。管理部门的审批也更加激进，美国 FDA 随后颁布了“突破性治疗”新政策，进一步加速了审批过程。

肿瘤免疫治疗

肿瘤免疫治疗研究近 30 年，在很长一段时间里停滞不前甚至遭到业界诸多质疑，在近两年却大放异彩。人们对肿瘤免疫逃逸机制认识获得突破，由既往非特异性的细胞治疗转向了更具针对性的靶点的药物研发。CTLA-4 单抗 ipilimumab (百时美施贵宝)、双特异抗体 blinatumomab (安进) 纷纷问世。PD-1 和 PD-L1 抑制剂 nivolumab (opdivo) 和 pembrolizumab (keytruda) 则是“新晋豪门”，在多个瘤种中都观察到显著的治疗效果，大有全面开花的态势，吸引了全世界的目光。

免疫治疗是否也可能走向“精准治疗”，还是一种普适治疗？目前批准的几个免疫治疗尚未有特定的预测疗效的标志物。百时美施贵宝的 nivolumab 在肺鳞癌中 PD-1 阳性和非阳性的人群中未观察到疗效差别，但在非鳞肺癌的研究中却显示了差别，默沙东公司 pembrolizumab 在肺癌的研究也观察到同样结果。这进一步引发了业界的思考，许多研究者们都已经开始了生物标志物探索研究。显然，未来十年免疫治疗将成为主角。

尚待解决的难题

过去 30 年时间里，从细胞毒类化疗，到分子靶向治疗，到免疫治疗，新的靶点不断被发现，新的产品陆续问世，研发思路和方法也不断被创新，也触动着政府管理理念和政策的更新。毫无疑问，我们正面临空前的进步和发展机遇。

但不可忽视的是，尚有许多肿瘤疾病尚未取得进展，治疗手段有限，更勿论“精准治疗”。例如在肝癌、胃癌、胰腺癌这些难治性肿瘤，尽管有不少药物在研，结果却不甚理想。一些在早期临床中展示可观疗效的药物，在大样本研究中却未显示出预期的效果而失败，关键的驱动基因尚未找到，从而不能找到特定的有效人群。

一些作用靶点的药物，尽管有多个药物成功上市，但缺乏可预测疗效的生物标志物，后续研发乏力。如抗 VEGFR 制剂，目前只有索拉非尼在肝癌取得成功，其它多个产品在肝癌都折戟沉沙。C-MET 抑制剂在肺癌初露端倪，曾被寄予厚望，但在胃癌也以失败告终。PI3K 抑制剂也是甚不理想。

小分子靶向药物尽管疗效突出，但长时间使用容易产生耐药，成为临床棘手问题，肿瘤似乎比我们想象的更聪明。例如针对 EGFR 靶点，目前第三代产品 AZD9291 可有效治疗 T790M 耐药突变患者，但该产品尚在临床阶段，即已经发现了耐药病例。产生耐药速度超过了新产品的研发速度，未来是否还要再开发第四代、第五代产品呢？如何开发？

经历了过去十年分子靶向药物的研发，人们已经积累了很多经验，大量的人力和物力被投入到肿瘤领域，相信不久将来会一一找到答案。我们拭目以待。

来源：《临床肿瘤学论坛》杂志 7 月刊