

# 2019年抗肿瘤新药研发热点回眸

石远凯, 孙燕\*

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室, 北京 100021

**摘要** 恶性肿瘤是严重威胁人们健康最主要的慢性非传染性疾病, 因此抗肿瘤新药研发成为新药研发的重点领域。近年来随着国家政策扶持和经济社会的持续发展, 中国自主研发抗肿瘤新药的能力不断提高。2019年, 一些新的国产抗肿瘤新药上市并开始临床应用, 给患者提供了更多的治疗选择。本文从生物类似药、免疫治疗药物、靶向药物及抗血管生成药物等方面盘点了2019年上市的部分抗肿瘤新药的研究成果。

**关键词** 肿瘤; 内科治疗; 抗肿瘤新药

根据国家癌症中心最新报告, 2015年中国恶性肿瘤发病约392.9万人, 死亡约233.8万人。平均每天超过1万人被确诊为癌症, 每分钟有7.5个人被确诊为癌症<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤已经成为威胁国民健康的一大类疾病, 所致的医疗花费巨大。因此, 加快抗肿瘤药物的研发, 推动更多、更好的抗肿瘤新药进入市场、惠及患者, 是社会的需求。

20世纪90年代之前, 中国抗肿瘤药物研发以仿制药为主, 近年来, 政府出台了一系列政策, 鼓励药品和医疗器械研发, 中国抗肿瘤新药临床研究在国际上的影响力不断提高。2017年10月8日, 中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》, 改革临床试验管理、加快上市审评审批、促进药品创新和仿制药发展、加强药品医疗器械全生命周期管

理、提升技术支撑能力、加强组织实施<sup>[2]</sup>。随着药品审评审批改革不断深化、中国自主研发新药能力不断提高。2019年在国家一系列政策的驱动下, 医药格局发生了重大变化, 越来越多的抗肿瘤新药上市、进入临床应用, 给患者提供了更多的治疗选择。本文将对2019年上市的部分抗肿瘤新药的研究成果进行回顾。

## 1 生物类似药

生物类似药是一种与已被批准的原研生物药品高度相似、但不完全相同的生物制品。生物类似药最早起步于欧洲, 此后得到了快速发展。由于原研抗肿瘤药物研发的投入巨大、研发周期长, 生物类似药的发展有利于减少医药产业总体支出, 促进

收稿日期: 2020-01-02; 修回日期: 2020-01-13

作者简介: 石远凯, 教授, 研究方向为肿瘤内科和抗肿瘤药物临床, 电子信箱: syuankai@cicams.ac.cn; 孙燕(通信作者), 中国工程院院士, 研究方向为临床肿瘤学, 电子信箱: suny@cscsco.org.cn

引用格式: 石远凯, 孙燕. 2019年抗肿瘤新药研发热点回眸[J]. 科技导报, 2020, 38(1): 77-81; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2020.01.006

药物市场良性竞争,给患者带来切实的经济优惠和更多的治疗选择<sup>[3]</sup>。中国生物类似药研发虽然起步较晚,但在国家鼓励药品和医疗器械创新、鼓励生物类似药研发等政策支持下,随着近年来相关审批政策与国际接轨,相关的法律法规和技术指导原则逐步完善,中国生物类似药的研发处于高速发展阶段,可能会成为未来肿瘤新药研发的趋势之一。2019年中国批准上市的生物类似药包括:利妥昔单抗生物类似药(商品名:汉利康)和贝伐珠单抗生物类似药(商品名:安可达)。

1) 利妥昔单抗(HLX01,商品名:汉利康)。2019年2月22日,利妥昔单抗注射液生物类似药(商品名:汉利康)获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市,适应证为非霍奇金淋巴瘤的治疗,主要包括3个亚类:复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤;先前未经治疗的CD20阳性III-IV期滤泡性非霍奇金淋巴瘤;CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤。汉利康是中国首个获批上市的生物类似药,开启了中国生物类似药的新时代。汉利康获批上市主要基于其III期临床试验(HLX-01NHL03)。HLX-01NHL03是一项探索在弥漫大B细胞淋巴瘤一线治疗中,应用汉利康联合CHOP(H-CHOP)对比美罗华联合CHOP(R-CHOP)进行的前瞻性、多中心、双盲的临床试验,该研究共纳入407例未经治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤患者,主要研究终点是6周期化疗的最佳客观缓解率(objective response rate, ORR)。研究结果显示,H-CHOP对比R-CHOP的最佳ORR分别为92.5%和92.1%,没有统计学差异,达到了预先设定的主要研究终点,H-CHOP对比R-CHOP的安全性和药代动力学特性相似<sup>[4]</sup>。

2) 贝伐珠单抗(QL1101,商品名:安可达)。2019年12月9日,NMPA批准齐鲁制药有限公司研制的贝伐珠单抗注射液生物类似药(商品名:安可达)上市。该药是中国获批上市的首个贝伐珠单抗生物类似药,主要用于晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌患者的治疗。安可达的注册临床研究QL1101-002为一项随机、双盲、多中

心的贝伐珠单抗生物类似药安可达与安维汀头对头对比的临床研究,该研究纳入了532例未经治疗的晚期非鳞非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,随机纳入安可达联合卡铂/紫杉醇组和安维汀联合卡铂/紫杉醇组,两组均使用安可达进行维持治疗后随访。主要研究终点是第18周的ORR。结果显示,安可达组的18周ORR为52.3%,安维汀组的18周ORR为56%( $p=0.4535$ ),达到了预先设定的主要终点。安全性及免疫原性的研究结果显示两组也相似<sup>[5]</sup>。

## 2 免疫治疗药物

免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域最重要的进展,2019年中国新上市3个程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)单抗,分别为卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗和度伐利尤单抗,同时已经上市的帕博利珠单抗在2019年也获得了新的治疗适应症。

1) 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab,商品名:艾立妥)。卡瑞利珠单抗是一类PD-1单抗,探索其用于复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, cHL)患者治疗的开放、单臂、多中心II期临床研究,该研究共纳入75例患者,研究的主要终点为ORR。结果显示,卡瑞利珠单抗治疗的ORR为84.8%,完全缓解(complete remission, CR)率为30.3%。安全性良好,整体可耐受。2019年5月31日,NMPA批准卡瑞利珠单抗上市,适应证为至少经过二线系统化疗后的复发或难治性cHL的治疗。

2) 替雷利珠单抗(Tislelizumab,商品名:百泽安)。2019年12月27日,NMPA批准替雷利珠单抗上市,用于复发难治性cHL患者的治疗。BGB-A317-203是一项评估替雷利珠单抗治疗复发难治性cHL的单臂、多中心II期临床研究。该研究共纳入70例自体干细胞移植失败或不适合ASCT的cHL患者,随访时间至少为12个月、中位随访时间为14个月。研究结果显示,ORR为76.9%,其中CR

率为61.5%<sup>[6]</sup>。

3) 度伐利尤单抗(Durvalumab, 商品名: 英飞凡)。度伐利尤单抗由阿斯利康公司研发的PD-L1单抗。基于PACIFIC研究结果, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年2月16日批准度伐利尤单抗上市, 适应症为治疗III期不可切除, 接受同步放化疗后无进展的NSCLC患者。同样基于PACIFIC研究结果, 2019年12月20日, NMPA批准度伐利尤单抗在中国上市, 用于治疗同步放化疗后未进展的不可切除、III期NSCLC, 是中国首个上市的PD-L1单抗。PACIFIC研究探索度伐利尤单抗对比安慰剂用于2周期(含)以上铂类为基础放化疗同步治疗后疾病进展的III期NSCLC的疗效和安全性。研究纳入713例患者, 结果显示: 度伐利尤单抗对比安慰剂组中位无进展生存期分别为16.8个月和5.6个月( $P<0.001$ )。两组12个月无进展生存率分别为55.9%及35.3%、18个月无进展生存率44.2%及27.0%。对比安慰剂组, 度伐利尤单抗组ORR更高(28.4%比16.0%;  $P<0.001$ ), 总体安全性可靠<sup>[7]</sup>。

4) 帕博利珠单抗(Pembrolizumab, 商品名: 可瑞达)。帕博利珠单抗是中国上市的第二个PD-1单抗, 2018年7月25日, NMPA批准帕博利珠单抗的中国上市, 适应证为用于经一线治疗失败的局部晚期或转移性黑色素瘤的治疗。2019年帕博利珠单抗在中国进一步扩大其适应证。在一线治疗领域, KEYNOTE-189<sup>[8]</sup>和KEYNOTE-40<sup>[9]</sup>的研究显示: 无论是肺鳞癌还是非鳞非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 帕博利珠单抗联合化疗较化疗组均获益, 且与PD-L1表达无关。2019年4月2日, NMPA批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因阴性的转移性非鳞状NSCLC的一线治疗。2019年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)公布了KEYNOTE-042研究的中国患者数据<sup>[10]</sup>, 结果显示在PD-L1 TPS $\geq$ 1%的患者中, 免疫治疗组的总体生存期(overall survival, OS)为20个月, 显著优于化疗组, 同时具有良

好的安全性。基于KEYNOTE-042研究的OS数据, 2019年9月30日, NMPA批准帕博利珠单抗药用于PD-L1(TPS) $\geq$ 1%的EGFR基因突变阴性和ALK融合基因阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗。

### 3 靶向药物及抗血管生成药物

1) 达可替尼(Dacomitinib, 商品名: 多泽润)。达可替尼是辉瑞公司研发的第二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)。美国FDA于2018年2月16日批准度伐利尤单抗上市, 适应症为EGFR基因突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗。2019年5月15日, NMPA批准达可替尼上市, 适应证是EGFR 19号外显子缺失突变或21号外显子L858R突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗。ARCHER1050是一项国际多中心、III期临床研究, 探索达可替尼对比吉非替尼用于晚期NSCLC一线治疗的疗效与安全性。研究纳入452例患者, 其中包括231例中国患者, 研究主要终点是无进展生存期(progression-free survival, PFS)。结果显示, 达可替尼组PFS为14.7个月, 吉非替尼组PFS为9.2个月( $P<0.0001$ ), 长期随访数据显示, 达可替尼组患者的3年OS优于吉非替尼组(34.1个月 vs 26.8个月,  $P=0.0438$ ), 整体耐受良好。亚组分析显示, 亚裔患者达可替尼组中位OS为37.7个月, 吉非替尼组为29.1个月<sup>[11]</sup>。

2) 安罗替尼(Anlotinib, 商品名: 福可维)。安罗替尼是正大天晴公司研发的小分子抗血管生成药物。2018年5月9日, NMPA批准安罗替尼上市, 适应症为治疗既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC。在2019年安罗替尼进一步扩大其适应证。ALTER1202研究是一项评估安罗替尼用于SCLC三线及以上治疗的疗效和安全性的II期临床研究, 共纳入120例小细胞肺癌的患者, 主要研究终点为PFS。结果显示, 对比安慰剂, 安罗替尼能显著改善既往接受过至少二线化疗的SCLC患者的PFS

(4.1个月 vs 0.7个月,  $p < 0.0001$ )<sup>[12]</sup>。2019年8月30日, NMPA批准安罗替尼上市, 用于小细胞肺癌三线及以上的治疗。评估安罗替尼用于复发转移性软组织肉瘤II期临床研究共纳入166例患者, 主要研究终点为12周的PFS率。结果显示, 总体12周PFS率为68%, ORR为13%, 安全性整体可控<sup>[13]</sup>。2019年6月24日, NMPA批准安罗替尼用于腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤的治疗。

## 4 结论

抗肿瘤新药研发是一项庞大的系统工作, 涉及到多个方面的共同协作, 必须遵循国家的法律法规和行业规范, 明确职责、通力合作, 才能保证高质量、高效率临床研究的顺利进行。自中国2017年加入国际互相承认临床研究数据的人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonization, ICH)以后, 新药研发遵循ICH标准, 并且在研发、注册和生产的各个环节融入ICH指导原则和规范。随着健康中国和创新驱动发展战略的实施, 我国临床研究进入了快速发展的黄金时期, 临床试验数量是近年来全球增长速度最快的国家。据药物临床试验登记与信息公示平台公示, 2013—2019年中国共开展1696项肿瘤临床试验, 试验涉及98个瘤种, 抗肿瘤新药的开发生进入快车道。临床常见的肿瘤都有开展试验。随着越来越多抗肿瘤新药的上市, 将有更多的进口和国产药品供我国肿瘤患者选择, 给患者带来更多的获益, 为构筑健康中国的宏伟计划贡献力量。

### 参考文献(References)

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] 石远凯, 孙燕. 中国原研抗肿瘤新药物的临床试验[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 68-72.
- [3] 姜时雨, 石远凯. 生物类似药在肿瘤领域中的发展现状[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(10): 721-725.
- [4] Shi Y. HLX01, a China-manufactured proposed ritux-

imab biosimilar, matches equivalence of mabthera in treatment for CD20-positive diffuse large b-cell non-hodgkin's lymphoma[C]//In ESMO-ASIA, 2018. Singapore: China Medical Tribune, 2018.

- [5] Han B. Efficacy and safety of QL1101 and avastin respectively combined with paclitaxel and carboplatin in the first-line treatment of non-squamous non-small cell lung cancer[EB/OL]. [2019-12-27]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03169335>.
- [6] Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study[J]. Leukemia, 2019. doi: 10.1038/s41375-019-0545-2.
- [7] Antonia S J, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [8] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [9] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [10] Mok T S K, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [11] Wu Y L, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [12] Cheng Y. Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: A multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial[C]//In World Conference on Lung Cancer (WCLC), 2018. Toronto: Journal of Thoracic Oncology, doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.308.
- [13] Chi Y, Fang Z, Hong X, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma[J]. Clinical Cancer Research, 2018, 24(21): 5233-5238.

## Hotspots of new antitumor drugs in 2019

SHI Yuankai, SUN Yan\*

Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China

**Abstract** The research and development of new anti-tumor drugs is the key field of new drug research and development. In recent years, with the support of national policies and the sustainable development of economy and society, China's ability to independently develop new anti-tumor drugs has been continuously improved. In 2019, some new domestic anti-tumor drugs were used clinically, providing more treatment options for patients. In this paper, we review the research results of some new antitumor drugs launched in 2019 market.

**Keywords** tumour; internal medicine treatment; new anti-tumor drugs ●



(责任编辑 卫夏雯)