·综 述·

间质上皮细胞转化因子抑制剂特泊替尼的临床研究进展

任 燕[1,2]，汪 璐[2]，丁子文[2]，王俊龙[3]，冯静怡[3]，邱云良[4*]，倪 娜[2,3*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；
3. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437；4. 上海益诺思生物技术股份有限公司，上海 201203）

摘要：间质上皮细胞转化因子（mesenchymal-epithelial transition factor，*MET*）是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的一种重要肿瘤驱动基因。近年来，针对 MET 信号传导通路的靶向治疗成为了肺癌治疗的新靶点。特泊替尼作为全球首个口服、高选择性、强效 MET 抑制剂，先后在日本和美国被批准用于不可切除、*MET* 外显子 14 跳跃突变的晚期或复发性 NSCLC 患者的治疗，同时其在临床研究中亦表现出良好的安全性和有效性。该文主要对目前特泊替尼药物在 NSCLC、肝癌及 NSCLC 伴脑转移等适应证的临床研究进行综述。

关键词：间质上皮细胞转化因子抑制剂；特泊替尼；临床研究；抗肿瘤药

中图分类号：R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0839-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.07.005

Clinical research progress of mesenchymal-epithelial transition factor inhibitor tepotinib

REN Yan[1,2], WANG Lu[2], DING Ziwen[2], WANG Junlong[3], FENG Jingyi[3], QIU Yunliang[4*], NI Na[2,3*]

（*1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China; 2. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 3. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China; 4. Shanghai Innostar Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China*）

Abstract: Mesenchymal-epithelial transition factor（*MET*）is an important tumor driver gene in non-small cell lung cancer（NSCLC）. In recent years, targeted therapy for MET signaling pathway has become a new target for lung cancer treatment. As the world's first oral, highly selective and potent MET inhibitor, tepotinib has been approved by Japan and the United States FDA for the treatment of advanced or recurrent NSCLC patients with unresectable and *MET* exon 14 skipping mutations. At the same time, it has shown good safety and efficacy in clinical studies. This article mainly reviewed the current clinical studies of tepotinib in NSCLC, liver cancer, NSCLC with brain metastasis and so on.

Key words: mesenchymal-epithelial transition factor inhibitor; tepotinib; clinical research; antineoplastic

间质上皮细胞转化因子（mesenchymal-epithelial transition，MET）是肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）的酪氨酸激酶受体[1]。*MET* 原癌基因表达于各种上皮细胞表面，通过激活 HGF 编码多种生物学过程，包括细胞发育、增殖、侵袭和迁移[2-3]。MET 通路异常激活，使 MET 蛋白过度表达和基因扩增或 *MET* 外显子 14 跳跃突变，促进肿瘤发生[4]。MET 改变是导致非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的主要致癌驱动因素，总体发生率为 3% ～ 4%[5-7]。*MET* 基因的激活、突变和基因组扩增已被确定为 NSCLC 的潜在治疗靶点。

特泊替尼（tepotinib）是选择性 MET 酪氨酸激酶抑制剂，由默克公司开发，用于治疗实体肿瘤[8-9]。其选择性地与 MET 结合，并抑制 MET 蛋白磷酸化，可抑制 *MET* 基因突变引起的致癌 MET 受体信号，

收稿日期：2021-12-01

作者简介：任燕，硕士研究生，研究方向：临床药学研究。

通信作者：邱云良，研究员，研究方向：新药临床前评价研究。
倪娜，副研究员，研究方向：临床药学研究。

导致肿瘤细胞死亡[10]。该药在实体肿瘤患者和*MET*外显子14跳跃突变的晚期NSCLC患者中均表现出较好的抗肿瘤活性[11-14]。2018年3月，特泊替尼在日本获得快速审批通道资格，并先后被授予创新药和孤儿药资格；2019年9月，美国FDA授予该药突破性药物资格；2020年3月25日在日本获得首个批准，用于*MET*外显子14跳跃突变的不可切除、晚期或复发性NSCLC患者的治疗[15]。该药作为首个口服MET抑制剂，在2021年2月3日获美国FDA批准上市。现对特泊替尼的药代动力学、临床研究及安全性作一综述。

1 特泊替尼的药代动力学研究

在首次Ⅰ期临床研究中，149例晚期实体肿瘤患者口服特泊替尼，按照3种剂量递增方案（regimen，R），1个疗程为21 d。R1组（n = 42）为30～400 mg胶囊，一日1次，持续14 d；R2组（n = 45）为30～315 mg胶囊，一日1次，每周3次；R3组（n = 62）为300～1 400 mg片剂，一日1次。3种方案在首次给药后被缓慢吸收，其中位达峰时间为8～10 h。特泊替尼一日服用1次和每周服用3次的剂量，均观察到药峰浓度（peak concentration，C_{max}）和药时曲线下面积（area under the curve，AUC）随给药剂量增加而增大。500 mg片剂在单次口服给药时，清除率约为26.43 L/h。多次给药导致特泊替尼在所有研究方案中蓄积。

特泊替尼500 mg片剂一日1次，多次给药，根据中位AUC_{0-24}累积率为3.3，则平均有效时间约为46 h。特泊替尼500 mg片剂与胶囊相比，平均AUC_{0-24}和C_{max}分别增加37%和38%[11]。提示特泊替尼不同剂型和剂量对药物的吸收有一定影响，多次给药时应考虑药物的蓄积。其药代动力学特性允许一日1次口服的给药方案，这有助于提高患者的依从性。

2 特泊替尼的临床研究

特泊替尼自进入临床研究阶段，不仅有较好的药代动力学特征以及良好的耐受性，而且在临床有效性的探索中也表现优异。其作为被批准进入快速审批通道的创新药，获得患者获益的初步有效性数据即可实现快速上市，以下相关的临床研究数据也充分证实了该药在实体瘤患者中的安全性及有效性。

2.1 特泊替尼耐受性研究

在特泊替尼治疗晚期实体肿瘤的Ⅰ期临床研究中[11]，采用经典的“3＋3”剂量递增设计，探索了特泊替尼的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）。结果显示，共6例患者出现剂量限制性毒性（dose limiting toxicity，DLT），分别为R1组1例（115 mg），R2组3例（60 mg、100 mg和130 mg），R3组2例（1 000 mg和1 400 mg），但每日最高剂量1 400 mg未出现MTD。该研究表明特泊替尼具有良好的耐受性，且在每日1次高达1 400 mg的剂量下耐受性依旧良好。

一项在日本展开的特泊替尼治疗晚期实体瘤患者Ⅰ期临床研究中[12]，12例患者的预期生存期均大于3个月。采用经典的“3＋3”剂量递增设计，3例患者一日口服215 mg，3例患者一日口服300 mg以及6例患者一日口服500 mg，以21 d为1个周期。研究证实，特泊替尼耐受性良好，且未出现DLT。中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为1.38个月，在治疗剂量为500 mg/d的受试者中，1例胃癌（gastric carcinoma）患者获得了4.6个月的PFS，1例男性脐尿管癌（urachal adenocarcinoma）患者PFS为12.9个月。安全性和药代动力学数据与美国和欧洲的数据具有可比性。

2.2 NSCLC患者中的临床研究

11个国家、130多个中心对特泊替尼治疗*MET*外显子14跳跃突变的NSCLC患者开展有效性和安全性研究，患者口服特泊替尼500 mg，一日1次，以随访期大于9个月的总缓解率（overall response rate，ORR）为主要终点，利用液体活检或组织活检检测*MET*外显子14跳跃突变情况。结果显示，在152例接受特泊替尼治疗的患者中，随访期大于9个月的患者共99例。联合活检组（n = 99）中位缓解

持续时间（duration of response，DOR）为 11.1 个月，ORR 为 46%，中位 PFS 为 8.5 个月；液体活检组（n = 66）ORR 为 48%，中位 DOR 及中位 PFS 分别为 9.9 个月和 8.5 个月；组织活检组（n = 60）ORR 为 50%，中位 DOR 为 15.7 个月，中位 PFS 为 11 个月[13]。该结果表明，特泊替尼在 *MET* 外显子 14 跳跃突变晚期 NSCLC 患者中具有良好的抗肿瘤活性。美国 FDA 正是基于此项研究数据授予该药突破性药物资格。

Sakai 等[14] 对携带 *MET* 外显子 14 跳跃突变的 NSCLC 患者进行研究，以探索特泊替尼的有效性及安全性。结果显示，其中 12 例患者肿瘤缩小；另其中随访时间≥ 9 个月者（n = 15）的 ORR 为 60.0%，PFS 为 11.0 个月；经液体活检组（n = 8）的 ORR 为 87.5%，经组织活检组（n = 12）的 ORR 为 50.0%；此外，随访时间≥ 9 个月者中位生存随访时间为 18.0 个月，中位总生存期（overall survival，OS）为 19.1 个月。19 例患者均出现不良反应，其中血肌酐升高和外周水肿最常见。该结果表明，特泊替尼对 *MET* 外显子 14 跳跃突变晚期 NSCLC 患者具有较好的临床疗效。这与之前报道的整体 VISION 研究人群的结果一致[13]。

一项在中国、韩国和日本等 6 个亚洲国家开展的Ⅰ b/ Ⅱ期研究结果显示，接受特泊替尼联合吉非替尼（gefitinib）治疗者的中位 ORR 显著高于化疗组。在 *MET* 过度表达的 34 例患者中，联合组的 PFS 和 OS 较化疗组延长；*MET* 扩增的 19 例患者中，联合组的 PFS 和 OS 较化疗组均延长[15]。尽管招募人数较少，导致Ⅱ期临床研究提前终止，但特泊替尼联合吉非替尼在改善 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 方面优于标准化疗，且在表皮生长因子受体突变和 *MET* 扩增的 NSCLC 患者中的抗肿瘤活性有所提高，值得进一步探索。

2.3 肝癌（liver cancer）患者的临床研究

一项在 *MET* 过度表达的晚期肝癌患者中开展的Ⅰ b/ Ⅱ期研究[16] 显示，与索拉非尼（sorafenib）组相比，特泊替尼组疾病进展时间（time to progression，TTP）显著延长，其中位 PFS 为 2.8 个月，中位 OS 为 9.3 个月，而索拉非尼组中位 PFS 为 1.4 个月，中位 OS 为 8.6 个月。特泊替尼组 ORR 为 10.5%，而索拉非尼组无缓解。两组不良事件发生率分别为 28.9% 和 45.5%。该项研究表明，特泊替尼可改善肝癌患者的 TTP，且具有更强的抗肿瘤活性和良好的耐受性。

Decaens 等[17] 在美国和欧洲开展Ⅰ b/ Ⅱ期研究已明确特泊替尼的疗效。Ⅰ b 期研究中特泊替尼 300 mg 剂量组 4 例，500 mg 剂量组 13 例，给予特泊替尼一日 1 次，21 d 为 1 个周期，结果未发生 DLT。Ⅱ期研究中特泊替尼剂量为 500 mg，49 例患者 12 周后的中位 TTP 为 4.0 个月，中位 OS 为 5.6 个月。外周水肿、腹泻及腹水为常见不良反应。该研究表明，对于先接受索拉非尼治疗的 *MET* 过度表达的晚期肝癌患者，一日 500 mg 口服特泊替尼具有良好的疗效，获益大于风险。

2.4 NSCLC 伴脑转移患者的临床研究

有文献[18] 报道 1 例 *HLA-DRB1-Met* 基因融合的 NSCLC 脑转移患者于 2018 年 7 月开始服用特泊替尼一日 500 mg，至 2018 年 8 月剂量已达到一日 1 000 mg。服用 2 个月后，患者全身及神经系统状况显著改善，影像学显示大脑、肺和肝脏的转移灶完全缓解，持续缓解近 9 个月，且未发现任何相关的不良反应。这表明特泊替尼可改善 *HLA-DRB1-Met* 基因融合 NSCLC 脑转移患者全身和神经系统状况，且耐受性良好。

Paik 等[13] 在 VISION 研究中报道了 11 例 NSCLC 脑转移患者，患者的 ORR 为 55%，中位平均持续时间为 9.5 个月，中位 PFS 为 10.9 个月。

Takamori 等[19] 的病例报道显示，给予 *MET* 外显子 14 跳跃突变 NSCLC 伴脑转移患者特泊替尼一日 500 mg，服用 10 d 后，患者食欲减退和头痛等症状均出现好转。MRI 显示，所有病灶较小不可测量。治疗 23 d 后患者出现的恶心症状被认为是特泊替尼的不良反应。接受特泊替尼治疗约 2 个月，疾病无

进展。提示特泊替尼可能是 *MET* 外显子 14 跳跃突变 NSCLC 脑转移患者更好的治疗选择，但仍需更多临床研究加以证实。

Tanaka 等[20] 报道，1 例因脑膜转移而紧急住院的患者接受特泊替尼一日 500 mg 治疗，14 d 后体能状况评分由 4 分降低至 1 分，MRI 显示，脑膜转移改善。D20 特泊替尼的血浆浓度达到 1 648 ng/ml，脑脊液中为 30.6 ng/ml，脑脊液 / 血浆比值为 1.83%，脑脊液中的浓度大于半抑制浓度。患者血浆中特泊替尼的平均浓度较高，可能会加速药物转移到脑脊液。该研究表明，特泊替尼一日 500 mg 的用量可实现较高的中枢神经系统转化率，并且在控制脑膜转移方面显示了良好的反应，但仍需要进一步研究以验证。

3 特泊替尼的安全性

在晚期实体瘤患者中开展的 I 期临床研究显示[11]，在所有应用特泊替尼的患者中有 97.3% 发生过不良事件。20 例患者因不良事件永久停用特泊替尼；与治疗相关的不良事件共 76 起，1 级和 2 级疲劳为最常见，其次为外周水肿、恶心、呕吐、食欲下降和脂肪酶增加，且无需干预即可恢复。该研究提示特泊替尼具有可接受的安全性。

II 期 VISION 研究中[13]，152 例患者中有 89% 出现与研究药物相关的不良事件。最常见的是外周水肿，且该不良事件导致 16% 的患者减少使用剂量，18% 的患者中断用药。28% 的患者出现≥ 3 级的不良事件，其中有 8% 的患者出现脂肪酶和淀粉酶升高，7% 出现外周水肿。

特泊替尼联合吉非替尼的 II 期研究显示，联合用药组常见不良事件依次是腹泻 18 例、外周水肿 12 例、淀粉酶升高 11 例和食欲下降 10 例。化疗组出现贫血 16 例、恶心 14 例和白细胞计数下降 12 例[15]。

在肝癌的临床研究报道中，49 例患者中有 41 例出现与治疗相关的不良事件。主要为外周水肿、乏力、疲劳、腹泻和恶心。其中 14 例患者不良事件≥ 3 级，主要为脂肪酶升高和外周水肿[16]。

另一项在晚期肝癌患者开展的 II 期研究结果示，特泊替尼组共出现 37 例不良事件，其中腹泻 16 例、外周水肿 11 例和疲劳 9 例；索拉非尼组共出现 43 例不良事件，掌跖红肿 27 例、腹泻 14 例和食欲下降 12 例。特泊替尼组及索拉非尼组与治疗相关，且≥ 3 级的不良事件，分别为 13 例和 20 例[17]。以上各项研究均证实特泊替尼具有良好且可接受的安全性。

4 结语

特泊替尼的药代动力学特征支持稳定的靶向抑制，结合现有的安全性和耐受性结果，该药已在国外进入快速审批通道，作为具有前景的创新药进行开发。而其类似物及 MET 抑制剂的开发，也成为肿瘤治疗领域新的研发方向。

我国自主研发的首款口服 MET 抑制剂赛沃替尼（savolitinib）已于 2021 年 6 月 22 日获得国家药品监督管理局的批准，用于治疗含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有 *MET* 外显子 14 跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。体外试验、临床前研究均证实了其对 MET 的较高的抑制活性[21-22]，特别是对罕见的肺肉瘤样癌（pulmonary sarcomatoid carcinoma）患者，亦有良好的疗效和可接受的安全性[23]。该创新药的获批上市，不仅让国内患者有药可用，且填补了我国 *MET* 外显子 14 跳跃突变的靶向治疗空白，对改善我国 NSCLC 患者的疗效和生活质量具有重要意义。赛沃替尼的临床研究已覆盖多种实体肿瘤，如肺癌、结直肠癌（colorectal cancer）、肾癌（renal carcinoma）及胃癌等，期待该药能获批更多适应证，进一步探索该药新的发展方向，惠及更多患者。

参考文献：

[1] Bouattour M, Raymond E, Qin S, *et al*. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(3): 1132-1149.

[2] Garon EB, Brodrick P. Targeted therapy approaches for *MET* abnormalities in non-small cell lung cancer[J]. Drugs, 2021,

81(5): 547-554.

[3] Zorzetto M, Ferrari S, Saracino L, *et al*. *MET* genetic lesions in non-small-cell lung cancer: pharmacological and clinical implications[J]. Transl Lung Cancer Res, 2012, 1(3): 194-207.

[4] Recondo G, Che J, Janne PA, *et al*. Targeting *MET* dysregulation in cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(7): 922-934.

[5] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, *et al*. Activation of *MET* via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors[J]. Cancer Discov, 2015, 5(8): 850-859.

[6] Paik PK, Drilon A, Fan PD, *et al*. Re-sponse to MET inhibitors in patients with stage Ⅳ lung adenocarcinomas harboring *MET* mutations causing exon 14 skipping[J]. Cancer Discov, 2015, 5(8): 842-849.

[7] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, *et al*. *MET* exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent *MET* genomic amplification and c-Met over-expression[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(7): 721-730.

[8] Markham A. Tepotinib: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(8): 829-833.

[9] Wu ZX, Teng QX, Cai CY, *et al*. Tepotinib reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 166: 120-127.

[10] Lee J, Ou SH, Lee JM, *et al*. Gastrointestinal malignan cies harbor actionable *MET* exon 14 deletions[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 28211-28222.

[11] Falchook GS, Kurzrock R, Amin HM, *et al*. First-in-man phase Ⅰ trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(6): 1237-1246.

[12] Shitara K, Yamazaki K,Tsushima T, *et al*. Phase Ⅰ trial of the MET inhibitor tepotinib in Japanese patients with solid tumors[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(8): 859-866.

[13] Paik PK, Felip E, Veillon R, *et al*. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 931-943.

[14] Sakai H, Morise M, Kato T. *et al*. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring *MET* exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the phase Ⅱ vision study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(8): 1261-1268.

[15] Wu YL, Cheng Y, Zhou J, *et al*. Tepotinib plus gefitinib in patients with *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor(INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(11): 1132-1143.

[16] Ryoo BY, Cheng AL, Ren Z, *et al*. Randomised phase 1b/2 trial of tepotinib *vs* sorafenib in asian patients with advanced hepatocellular carcinoma with MET overexpression[J]. Br J Cancer, 2021, 125(2): 200-208.

[17] Decaens T, Barone C, Assenat E, *et al*. Phase 1b/2 trial of tepotinib in sorafenib pretreated advanced hepatocellular carcinoma with MET overexpression[J].Br J Cancer, 2021, 125(2): 190-199.

[18] Blanc-Durand F, Alameddine R, *et al*. Tepotinib efficacy in a patient with non-small cell lung cancer with brain metastasis harboring an *HLA-DRB1-MET* gene fusion[J]. Oncologist, 2020, 25(11): 916-920.

[19] Takamori S, Matsubara T, Fujishita T, *et al*. Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring *MET* exon 14 skipping mutation[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(6): 978-980.

[20] Tanaka H, Taima K, Makiguchi T. *et al*. Activity and bioavailability of tepotinib for leptomeningeal metastasis of NSCLC with *MET* exon 14 skipping mutation[J].Cancer Commun(Lond), 2021, 41(1): 83-87.

[21] Jia H, Dai G, Weng J, *et al*. Discovery of(*S*)-1-{1-[imidazo-(1,2-a)pyridin-6-yl]ethyl}-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-(1,2,3)triazolo(4,5-*b*)pyrazine(volitinib)as a highly potent and selective mesenchymal-epithelial transition factor(c-Met)inhibitor in clinical development for treatment of cancer[J]. J Med Chem, 2014, 57(18): 7577-7589.

[22] Gavine PR, Ren Y, Han L, *et al*. Volitinib, a potent and highly selective c-Met inhibitor, effectively blocks c-Met signaling and growth in c-MET amplified gastric cancer patient-derived tumor xenograft models[J]. Mol Oncol, 2015, 9(1): 323-333.

[23] Lu S, Fang J, Li X, *et al*. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring *MET* exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1154-1164.

(编辑：沈佳婕)