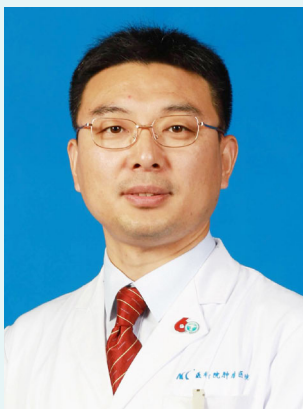




妥拉美替尼胶囊获国家药品监督管理局附条件批准上市

文 / 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 贺飞



贺飞，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副主任医师，肿瘤专业临床药师。2005年毕业于北京大学医学部。

2024年3月15日，国家药品监督管理局官网最新公示，通过优先审评审批程序附条件批准妥拉美替尼胶囊（Tunlametinib）上市。妥拉美替尼胶囊为我国1类创新药，也是中国首个获得批准的针对NRAS（Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog）突变晚期黑色素瘤患者群体的靶向治疗药，适用于PD-1/PD-L1抑制剂治疗失败的NRAS突变的晚期黑色素瘤患者。

今天，为了更好地了解这种新药，我们先从黑色素瘤说起。

一、什么是黑色素瘤

喜剧电影《非诚勿扰2》让很多人都知道了黑色素瘤；不过，黑色素瘤是一种恶性疾病，得了它可不是喜剧。

黑色素瘤指在遗传和环境因素的双重作用下，人体正常的黑色素细胞恶变为黑色素瘤细胞，进而发病。在人类胚胎时期，黑色素细胞主要分布于神经脊；人体发育后，其主要分布在皮肤基底层，分布的密度亦有所不同——肤色即是由皮肤中黑色素细胞的密度决定的。除皮肤以外，黑色素细胞还少量存在于内脏黏膜和神经系统。所以，黑色素瘤既可能发生在皮肤，也可能出现在内脏和神经系统。目前的研究显示，长期紫外线照射是皮肤型黑色素瘤的主要病因；而其他类型（如肢端型和黏膜型）黑色素瘤的发病可能与皮肤和黏膜慢性损伤或经久不愈的炎症刺激相关。

黑色素瘤的发生部位在不同人种中的差异十分明显。比如，



欧美患者黑色素瘤最常见于头面部、躯干和可暴露于阳光的四肢皮肤（皮肤型），约占总发病的90%以上。我国患者黑色素瘤最常见于手掌、足底、手指或脚趾（肢端型），约占总发病的比例超过40%；而20%~25%的黑色素瘤发生于肛管直肠、女性生殖道和口腔鼻腔（黏膜型）等。此外，还有眼脉络膜黑色素瘤、神经系统原发黑色素瘤等罕见的黑色素瘤类型。

黑色素瘤的发病也有明显的地域差异。最新数据显示，澳洲年发病率最高，达36.6/10万；欧美年发病率为15~20/10万；相比较

而言，我国年发病率仅为0.36/10万（实际年新发病例的数量可能略高，约在5000~8000例）。

二、黑色素瘤的筛查与检测

黑色素瘤的筛查主要指针对高危人群的筛查，有助于黑色素瘤患者的早诊早治。黑色素瘤的流行病学特点显示，男性发病高于女性，老年人高于年轻人。个体方面，皮肤白皙（特别是对日光敏感容易被晒伤的人）、多发非典型痣或发育异常痣、存在色素代谢异常的红色毛发，甚至不注重皮肤卫生等，均是黑色素瘤的高危因素。此外，伴有

遗传性罕见皮肤病、免疫力低下、长期使用激素等免疫抑制剂的人群，也是黑色素瘤的高危人群。根据我国黑色素瘤的病因，对于皮肤和黏膜的慢性感染、炎症或经久不愈的溃疡，如严重的真菌感染、甲沟炎、灰指甲、反复在同一处出现的口腔溃疡、鼻黏膜破损等，我们都应该积极地进行治疗。

针对黑色素瘤的治疗，首先应强调检测和评估。现在，随着分子遗传检测技术的发展，关于黑色素瘤在临床上增加了基因分子层面的检测和评估。癌症基因图谱计划（TCGA）总结了四种不同的黑色

素瘤亚型：①BRAF突变型黑色素瘤，约占黑色素瘤的50%；②NRAS/KRAS/HRAS突变型黑色素瘤，约占黑色素瘤的25%；③NF1突变黑色素瘤，约占黑色素瘤的15%；④三重野生型黑色素瘤，约占黑色素瘤的10%。我国黑色素瘤人群与西方人群的基因突变谱有明显的差异：研究显示，BRAF突变率为23.7%，NRAS的突变率为10.4%，KIT的突变率为8%，TERT、PDGFRA突变率分别为5.9%和5.5%。其中，NRAS基因突变可能是局部晚期黑色素瘤的不良预后分子，可能与局部晚期黑色素瘤的低生存率相关，治疗非常困难。

三、黑色素瘤的治疗及常用药物

对于早期黑色素瘤患者，最主要的治疗方法是尽快手术切除——即便是局部复发的黑色素瘤，手术仍是主要的治疗方法。一般认为，黑色素瘤对放疗不敏感；不过，在某些情况下仍可以通过放疗来获得良好的预后，如对于不能耐受手术或手术切缘阳性但无法进行二次手术患者的根治性放疗、淋巴结清扫术后的辅助放疗，以及脑和骨转移的姑息放疗等。质子重离子治疗是一种新兴的放疗手段，它可以将剂量集中于病变处，在提高治疗效果的同时，减少对肿瘤周围正常组织及器官的不良反应。

目前，药物治疗主要用于黑色素瘤的术后辅助治疗和晚期姑息治疗。常用的化疗药物有：达卡巴嗪、替莫唑胺、福莫司汀、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂和卡铂等。生物

治疗药主要是大剂量干扰素 α 2b、靶向药物和免疫检查点抑制剂等。其中，靶向药物和免疫检查点抑制剂显著改善了非NRAS突变黑色素瘤患者的总体生存率。已在国内上市的靶向药包括：BRAF抑制剂维莫非尼（Vemurafenib）和达拉非尼（Dabrafenib）、MEK抑制剂曲美替尼（Mekinist）和KIT抑制剂伊马替尼（Gleevec，适应证尚未获批）等。部分肿瘤突变负荷高和微卫星不稳定的黑色素瘤患者是免疫检查点抑制剂治疗的优势人群，常用药物包括PD-1抑制剂如帕博利珠单抗（Pembrolizumab）、那武利尤单抗（Nivolumab，国内适应证尚未获批）、PD-L1抑制剂如阿替利珠单抗（Atezolizumab），以及CTLA-4抑制剂如伊匹木单抗（Ipilimumab）等。除此之外，双免疫疗法、双特异性抗体疗法、溶瘤病毒疗法等也在黑色素瘤的治疗中有着出色的表现。

四、妥拉美替尼胶囊的临床疗效及安全性

根据细胞信号通路（signal pathway）理论，妥拉美替尼胶囊通过抑制丝裂原活化蛋白激酶1和2（MEK1/2）的活性发挥作用。

1980年，M.Rodbell在一篇综述中首次提到了“信号转导”（signal transduction）的概念。所谓“信号转导”，是指细胞外的信号分子经细胞膜传入细胞内而发生一系列酶促反应，并由此控制细胞的增殖、分化、存活和凋亡等相关过程。这一过程被形象地称为“信号通路”。

这些“信号通路”中配置着各种各样的“分子开关”——NRAS

就是其中一种，它是一种人类基因，可以编码一种小GTP酶蛋白。NRAS基因发生突变后，会处于持续激活状态，导致开关“失灵”。研究证实，NRAS突变致使丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）信号通路异常。而MEK1/2是MAPK/ERK信号转导途径的关键组成蛋白，所以，理论上来说，只要抑制了MEK1/2的活性，即可抑制NRAS突变导致的信号通路异常——妥拉美替尼胶囊就是这种药物。截至目前，国外已有多款MEK1/2抑制剂应用于临床。

妥拉美替尼胶囊成功获批上市，基于的是一项针对晚期NRAS突变黑色素瘤患者的多中心Ⅱ期注册临床研究。该研究共纳入100例晚期NRAS突变黑色素瘤患者，受试者每次12 mg—每日2次口服妥拉美替尼胶囊，其中有95例患者纳入最后的有效性分析。结果显示，受试者黑色素瘤的客观缓解率（ORR）为34.7%（既往接受过免疫治疗患者的ORR达39.1%），患者中位无进展生存期（PFS）为4.2个月，疾病控制率（DCR）为72.6%，1年总生存率（OS）率为57.2%。安全性方面，最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良事件（TRAE）包括血肌酸激酶升高、腹泻、水肿等；但总体耐受性良好，未发现新的安全性信号。

此外，根据中国药物临床试验登记与信息公示平台信息，关于使用妥拉美替尼胶囊治疗其他瘤种（如非小细胞肺癌、结直肠癌）的研究尚在进行中，期待研究带来更多的突破性进展，造福更多的癌症患者。 