

国家药品监督管理局附条件批准 氟泽雷塞片上市

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

2024年8月21日,国家药品监督管理局官方网站显示:氟泽雷塞片(商品名:达伯特)通过优先审评审批程序获得附条件批准上市。作为一种创新药,氟泽雷塞片此前未在国外上市。根据公开资料显示,该药适用于至少接受过一种系统性治疗的鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS) G12C突变型的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

一、KRAS G12C突变型 NSCLC及关注人群

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,也是死亡人数最多的癌症类型,平均5年生存率仅为19%。

但是,肺癌并不是某一种病,而是一类包括不同亚型且每一种亚型特性、预后、治疗方式都不一样的疾病。首先,医生会通过穿刺等手段获得患者的部分肺癌组织,并通过病理检测初步将肺癌分成两大类:癌细胞形态相对较小的一类被称为“小细胞肺癌(SCLC)”;

余下的则被统称为“非小细胞肺癌(NSCLC)”。其中,85%的肺癌属于NSCLC,其进一步还可以分成鳞癌、腺癌等。

与此同时,科学已经证明,肺癌是基因突变累积造成的。肺癌的发生与“驱动基因”^①密切相关。目前已知的肺癌驱动基因接近20种,如果算上各种亚型甚至超过30种。而一款靶向药通常只针对1~2种突变基因,所以基因分型是靶向药物选择的核心参考依据。

KRAS是较常见的癌基因之一,同时也是NSCLC常见的致癌基因(约占15%~20%)。KRAS参与细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等活动,被认为是调控细胞生命周期的信号开关。所以,KRAS基因突变是肿瘤疾病发生发展的重要因素。西方人群的KRAS突变阳性率(26%)高于亚洲人群(11%),吸烟人群(30%)高于不吸烟人群(11%)。吸烟者和非吸烟者KRAS突变的常见位点不同。KRAS常见

突变位点包括G12、G13和Q61等。

其中,G12C突变发生在KRAS基因的第12位,上面的甘氨酸(G)被半胱氨酸(C)氨基酸取代;而在中国NSCLC患者中,KRAS G12C突变率约为3%,每年新发病例为2.7万。G12C突变是由吸烟引起的最常见KRAS突变之一。目前,中国已推荐将KRAS G12C突变纳入NSCLC患者的常规检测项目。

临床上我们建议NSCLC患者进行基因检测,这主要是因为不同的驱动基因与肺癌的病理分型有一定的关联性。NSCLC的主要驱动基因包括EGFR、ALK、KRAS、MET、ROS1、BRAF、RET等,其中EGFR突变在亚洲人群里发生率相当高,最高可达60%左右。相比较而言,SCLC的基因检测价值相对较低,因为其主要驱动基因为TP53和RB1等,目前尚无对应的靶向药物。当然,现在也有SCLC患者表达EGFR的情况出现,并且通过靶向药物治疗实现了不小的获益。

^①驱动基因:2002年,这一概念由Weinstein首先提出。他指出,肿瘤细胞的生成及维持其恶性生物学表型依赖于某个或某些活化癌基因,也称为癌基因成癌或癌基因依赖。

二、KRAS G12C突变型NSCLC的药物治疗

近年来,以靶向药物和免疫检查点抑制剂(ICI)为代表的免疫治疗的临床应用极大地改变了NSCLC的治疗格局。但是,关于KRAS突变靶向药物的研究进展仍很缓慢。

目前,对于KRAS突变NSCLC患者的一线治疗方案依然是以铂类药物为基础的化疗。临床研究显示,ICI可以有效延长KRAS突变NSCLC患者的生存时间。对于KRAS G12C突变的晚期NSCLC患者,首选治疗主要采用ICI联合化疗,但其平均无进展生存期(PFS)约为5个月,平均总生存期(OS)约为1年。后面治疗的选择相对有限,平均OS仅为半年,仍存在极大的未满足需求。

其实,KRAS突变靶向药物研究进展缓慢的原因并不复杂——打个比方,靶向药物就像是能够实现定向爆破的炸药包,爆破点就是癌细胞里的基因突变点,但是需要先把炸药包固定住,可是KRAS无法固定炸药包。用医学专业术语来说,KRAS是一个“不可成药”的靶标。

为改善患者的生存,医药领域一直在寻找针对KRAS突变的靶向治疗药物。随着对KRAS结构认识的不断深入,研究者发现了KRAS潜在的治疗位点,开发出了直接针对KRAS G12C突变的靶向药物。2021年5月,sotorasib经美国FDA批准上市,成为第1个被批准用于临床的KRAS G12C靶向药物,主要用于已接受过至少一次系统性治疗但病情仍然进展或不耐受的KRAS



G12C突变型NSCLC患者,但尚未在我国上市(因而没有中文商品名)。氟泽雷塞片的上市填补了我国在靶向治疗KRAS G12C突变型NSCLC患者的空白。

同时,在靶点的诊断与检测方面,中国目前已推荐将KRAS G12C突变纳入NSCLC患者的常规检测项目,并推荐使用NGS技术进行检测,使为患者提供更精准的治疗方案成为可能。

三、氟泽雷塞片的临床疗效及安全性

关于氟泽雷塞片临床前的研究证实,药物分子可以与KRAS G12C蛋白牢固地结合,使调控肿瘤细胞生长的信号中断,从而使肿瘤细胞死亡。

氟泽雷塞的上市是基于一项在中国开展的临床Ⅱ期临床研究结果,研究旨在评估氟泽雷塞在标准治疗失败或不耐受且携带KRAS G12C突变的晚期NSCLC受试者中的安全性、耐受性和疗效。对116例NSCLC受试者的分析数据显示:很多患者在开始氟泽雷塞治疗的6周

左右,肿瘤明显缩小,中位起效时间为1.4个月;多数患者在接受氟泽雷塞治疗后,咳嗽症状减轻,食欲增加,日常生活也得到一定恢复。

我们再来看一下目前对外公布的数据:氟泽雷塞片客观缓解率(ORR)为46.6%,达到了预设的主要终点;疾病控制率(DCR)达90.5%;中位缓解持续时间(DOR)为8.3个月,53.7%出现肿瘤缓解的受试者仍在治疗中;中位无进展生存期(PFS)为8.3个月,因为研究还在继续中,中位总生存期(OS)尚未达到。患者总体耐受性良好:在试验中,少数患者(2.6%)出现了3级以上的肝功能异常(ALT升高),极少数患者(0.9%)出现了3级以上的肝功能异常(AST升高);胃肠道毒性方面,腹泻、恶心、呕吐发生率不到25%。

值得一提的是,氟泽雷塞片联合其他药物治疗NSCLC的临床研究也已经取得积极结果。相信,随着氟泽雷塞片与更多的治疗手段联合使用,其疗效会进一步得到提高,并克服可能的耐药性。医药与TA