·新药述评与论坛·

用于非小细胞肺癌治疗的肝细胞生长因子受体抑制剂 capmatinib

童　颖[1],黄　璐[2,3,4],熊传爽[1],洪　怡[1],许　勇[1]
(1 湖北中医药大学药学院,武汉 430065;2 武汉大学药学院,武汉 430072;3 武汉工程大学化工与制药学院,武汉 430205;4 广州丹康医药生物有限公司,广州 510200)

[摘要] capmatinib 是一种肝细胞生长因子受体(MET)抑制剂,于 2020 年 5 月 6 日被美国 FDA 批准上市,用于治疗携带 *MET14* 外显子跳跃突变的不可切除的局部晚期或转移性的非小细胞肺癌(NSCLC)成年患者,此次批准意味着继 Tepmetko®上市后治疗 *MET* 突变 NSCLC 患者的又一重大创新。本文对其作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性、知识产权等进行综述。

[关键词] capmatinib;肝细胞生长因子受体抑制剂;非小细胞肺癌;临床研究;安全性;知识产权
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)14 - 1255 - 05

Hepatocyte growth factor receptor inhibitor capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer

TONG Ying[1], HUANG Lu[2,3,4], XIONG Chuan-shuang[1], HONG Yi[1], XU Yong[1]
(1 *School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan* 430065, *China*; 2 *School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan* 430072, *China*; 3 *School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan* 430205, *China*; 4 *Guangzhou Wellhealth Bio-pharma Co., Ltd., Guangzhou* 510200, *China*)

[**Abstract**] Capmatinib is a hepatocyte growth factor receptor (MET) inhibitor, which was approved by the US FDA on May 6, 2020 for the treatment of adult patients with non-resectable locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with *MET14* exon jumping mutation. This approval means another significant innovation in the treatment of NSCLC patients with MET mutation after the listing of Tepmetko®. In this paper, the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical research, safety and intellectual property right of the drug were reviewed.

[**Key words**] capmatinib; hepatocyte growth factor receptor inhibitor; non-small cell lung cancer; clinical research; safety; intellectual property right

肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位,其发病率占总癌症发病人数的 11.6%,死亡率占总癌症发病人数的 18.4%,且男性的患病比例大于女性[1]。每年新确诊的肺癌患者中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者比例高达 85%[2]。从组织学分类看,NSCLC 主要有 2 个亚型:鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和腺癌(adenocarcinoma, ADC)。由于 NSCLC 具有症状不明显等特点,75% 的 NSCLC 患者确诊时已发生转移,处于癌症中晚期[3]。在肿瘤生物学研究未成熟时,肺癌治疗只能通过使用顺铂类等化疗药物,对 NSCLC 患者进行化疗,但效果常不尽如人意。近 20 年来,随着肿瘤生物学研究的发展,发现近 80% 的 SCC 患者和 60% 的 ADC 患者都是由于某种基因突变引起

[作者简介] 童颖,女,在读硕士研究生,主要从事药物制剂研究。E-mail:673152506@qq.com。
[通讯作者] 洪怡,女,博士,副教授,硕士生导师,主要从事药物制剂新技术与新药研发工作。E-mail: 46447564@qq.com。许勇,男,博士,教授,主要从事新药开发与医药知识产权工作。E-mail: xuwuhan@hotmail.com。

的[4-5]。科研人员致力于开发新型的靶向 NSCLC 的药物,包括针对表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的药物(如 gefitinib,erlotinib,icotinib,afatinib,dacomtinib,osimertinib)、间变淋巴瘤激酶(ALK)基因融合的药物(如 crizotinib,alectinib,ceritinib,brigatinib,lorlatinib)、肝细胞生长因子受体(MET)突变的药物等[6]。针对 *MET* 突变的靶向治疗药物包括选择性 MET 抑制剂和抗 MET 抗体(如 onartuzumab,emibetuzumab),选择性 MET 抑制剂又分为竞争性三磷酸腺苷制剂(如 capmatinib,tepotinib)和非竞争性三磷酸腺苷制剂(如 tivantinib)[7]。其中,2020 年 3 月 25 日,日本厚生劳动省(MHLW)批准默克公司的 tepotinib(商品名为 Tepmetko®)上市,用于治疗不可切除、*MET14* 外显子跳跃突变的晚期或复发性 NSCLC 患者,这是全球首个获批上市的口服、高效、高选择性 MET 抑制剂[8-9]。

由因塞特(Incyte)公司原研、诺华(Novartis AG)公司开发的 capmatinib(INC280)是一款可供口服的 MET 抑制剂,曾获得美国 FDA 授予的突破性疗法认证(breakthrough therapy designation)、孤儿药(orphan drug)、加速审批(accelerated approval)和优先审评(priority review)认定,其于 2020 年 5 月 6 日获得美国 FDA 批准上市,用于治疗携带 *MET14* 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC 成年患者,商品名为 Tabrecta®,剂型为包衣型片剂,规格为 150 mg 和 200 mg,其化学式为 $C_{23}H_{17}FN_6O\cdot 2HCl\cdot H_2O$,相对分子质量为 503.36,结构式见图 1。本文从其作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性及知识产权 6 个方面进行综述。

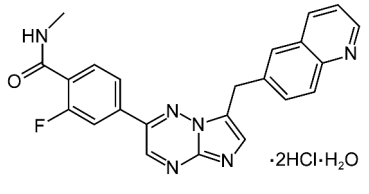


图 1 capmatinib 的结构式

1 作用机制

NSCLC 的形成与多种突变有着密切的联系,*MET* 突变被认为是继 *EGFR* 基因突变和 *ALK* 基因融合之后,导致 NSCLC 形成的又一重要驱动基因。*MET* 是一种原癌基因,*MET* 基因编码出 MET 受体,肝细胞生长因子受体(HGF)是该受体唯一已知的配体,可诱导 MET 二聚体化并进入激活状态,以激活下游信号通路,具有促进细胞生长和迁移的作用[10]。MET 信号的失调导致下游信号通路异常激活,包括 RAS/MAPK 通路、PI3K/AkT 通路和 Rac/Rho 通路,出现细胞异常增殖、存活和转移,导致癌症的发生和恶化[11]。*MET* 突变主要包括 *MET 14* 外显子跳跃突变、MET 扩增和 MET 蛋白过表达 3 种类型,其中 *METex14* 跳跃突变发生于 3% ~4% 的 NSCLC 患者中[12]。capmatinib 是一种生物利用度高、选择性好的口服激酶抑制剂,也是一种竞争性 ATP 抑制剂,其靶点包括 *MET14* 外显子跳跃产生的突变体。*MET14* 外显子跳跃突变导致调控域蛋白的缺失,减少其负调控,导致下游 MET 信号增强,capmatinib 在临床上可以抑制由 *METex14* 跳跃突变型引起的癌细胞生长,抑制 HGF 结合或 MET 扩增引起的 MET 磷酸化,抑制 MET 介导的下游信号蛋白磷酸化,从而抑制 MET 依赖性癌细胞的增殖和存活[13]。

2 药动学

一项非盲、多中心、剂量递增的Ⅰ期临床研究(NCT01546428),患者接受递增剂量的 capmatinib(胶囊剂或片剂),主要终点是确定最大耐受剂量(MTD)和最高的安全剂量,次要终点包括安全性、药动学和初步抗肿瘤活性[14]。44 例晚期实体瘤的日本成年患者,29 例给予 capmatinib 胶囊剂,15 例给予 capmatinib 片剂。capmatinib 胶囊剂组 d 1 药物吸收迅速,中位 T_{max} 为 1.5 ~2 h。*qd* 或 *bid* 给药 15 d 后,中位 T_{max} 的范围在 1.0 ~4.0 h,并且在 d 1 和 d 15,即中位 T_{max} 为 1.0 h 时吸收最快。药物浓度在 d 15 后达稳态。capmatinib 胶囊剂 *qd* 后,血药浓度可利用数学模型模拟,即 log(参数) = log(α) + β × log(剂量) + 误差,来评估 100 ~800 mg 剂量范围内的剂量比例。结果显示,d 1 以 C_{max} 和 AUC_{last} 评估的 β 值分别为 1.33(90% CI,0.82 ~1.85)和 1.28(90% CI,0.88 ~1.68)。与 d 1 相似,d 15 的 β 值分别为 1.34(90% CI,1.01 ~1.67)和 1.35(90% CI,1.10 ~1.60)。由于评估的 β >1,加上 d 15 90% CI 的最小值 >1,得出 C_{max} 和 AUC 值随着剂量的增加呈现出过度比例的增加。capmatinib 的平均 $t_{1/2}$ 为 3.5 ~6.4 h(胶囊 *qd*),2.0 ~3.1 h(胶囊 *bid*)和 2.5 ~2.9 h(片剂 *bid*)。capmatinib 主要由 CYP3A4 和醛氧化酶代谢。健康受试者 *po* 1 次放射性标记的 capmatinib 后,粪便中回收率为 78%,其中 42% 为药物原型,尿液中回收率为 22%,被转化的药物很少,

可以忽略不计[15]。

3 药效学

capmatinib 作为一种高效的 MET 抑制剂,能够阻断 MET 依赖性肿瘤细胞系中的 MET 磷酸化和关键下游效应因子的激活[16]。在体外生化和细胞实验中,能有效地抑制 MET 依赖性肿瘤细胞的增殖和迁移,并能有效地诱导细胞凋亡,capmatinib 的药效约为克唑替尼(crizotinib)的 30 倍(IC_{50}值分别为 0.13 和 4 nmol·L^{-1}),也高于 tepotinib(IC_{50}值为 1.7 nmol·L^{-1})[16-17]。在 MET 驱动的小鼠肿瘤模型中,口服 capmatinib 对 MET 磷酸化和肿瘤生长具有抑制作用,并且该抑制剂在完全抑制肿瘤的剂量下具有良好的耐受性。此外,临床前数据显示,capmatinib 治疗在耐受性良好的剂量下,对以 *MET 14* 外显子跳跃突变或通过配体 HGF 的表达激活 MET 的癌症模型具有显著疗效[13,16]。

4 临床研究

4.1 NSCLC NCT02414139 是一项多中心、非随机、非盲、多队列的Ⅱ期临床研究(GEOMETRY mono-1),旨在评估 capmatinib 用于晚期 NSCLC 成年患者的有效性和安全性[18]。主要终点是总缓解率(overall response rate,ORR),次要终点为缓解持续时间(duration of overall response rate,DOR)和无进展生存期(progression free survival,PFS)。入选患者必须满足伴有 *MET* 突变的 NSCLC,并且排除 *EGFR* 突变和 *ALK* 融合的患者。给予患者 capmatinib 400 mg *po bid*,直到疾病进展或出现不可忍受的毒性反应为止。结果对于 97 例 *MET* 突变的晚期或转移性 NSCLC 患者,无论患者先前是否曾接受过治疗,capmatinib 均能带来显著性疗效,能缓解 67.9% 的初治患者病情,并且 40.6% 的曾接受过治疗患者的病情得以缓解,初治患者 PFS 为 9.69 个月,曾接受过治疗患者的 PFS 为 5.42 个月。capmatinib 疗效持久,初治患者的中位 DOR 是 11.14 个月,曾接受过治疗患者的中位 DOR 为 9.72 个月。capmatinib 起效快速,82% 的曾接受过治疗患者在治疗前 7 周产生疗效,68.4% 接受 capmatinib 初治患者在前 7 周产生疗效。capmatinib 具有良好的安全性,所有队列(n=334)中最常见的治疗相关不良反应为外周水肿(41.6%)、恶心(33.2%)和呕吐(18.9%)。

NCT01610336 是一项非盲、多中心Ⅰb/Ⅱ期临床研究,旨在评估 capmatinib 联合吉非替尼(gefitinib)口服用药用于接受 EGFR-TKI 治疗并伴有 *EGFR* 突变和 *MET* 失调(扩增/过度表达)的 NSCLC 成年患者的安全性和有效性(n=161)[19],主要终点为 ORR。Ⅰb 期患者服用胶囊剂 100~800 mg *qd* 或胶囊或片剂 200~600 mg *bid* 联合 gefitinib 250 mg *qd*。Ⅱ期患者给予 capmatinib 400 mg *bid* 联合 gefitinib 250 mg *qd*。Ⅰb 期有 61 例患者,Ⅱ期有 100 例患者,初步临床结果,Ⅰb/Ⅱ期的 ORR 为 27%。在 *MET* 突变肿瘤患者中药物活性增加,*MET* 基因突变的患者Ⅱ期 ORR 为 47%。在Ⅰb 和Ⅱ期,最常见的药物相关不良反应为恶心(28%)、周围水肿(22%)、食欲下降(21%)和皮疹(20%);最常见的药物相关 3/4 级不良反应为淀粉酶和脂肪酶水平升高(均为 6%)。capmatinib 和 gefitinib 之间没有明显的药物相互作用。

NCT04139317 是一项随机、非盲、多中心的Ⅱ期临床研究,旨在评估 capmatinib 联合派姆单抗(pembrolizumab)用药和 pembrolizumab 单独用药这 2 种一线治疗方法用于局部晚期或转移性 NSCLC 的有效性和安全性(预计 n=96)。主要终点为约 24 个月的 PFS,研究对象是 18 岁以上的成年人及老年患者,给药方式为 capmatinib 片剂 400 mg *bid*,pembrolizumab 静脉输液每 3 周 1 次 300 mg。试验预计于 2023 年 3 月 28 日完成。

NCT03693339 是一项非盲、多中心的Ⅱ期临床研究,旨在评估 capmatinib 用于携带 *MET 14* 外显子跳跃突变的 NSCLC 患者的安全性和有效性(预计 n=27)。主要终点为 ORR,研究对象是 18 岁以上的成年人及老年患者,给药方式为连续服用 capmatinib 片剂 400 mg *bid*,28 d 为 1 周期。试验预计于 2022 年 6 月 30 日完成。

4.2 肝细胞癌 NCT01737827 是一项单臂、非盲、多中心的Ⅱ期临床研究,旨在评估 INC280 作为一线治疗药物用于术后疾病恶化并伴有 *MET* 突变的晚期肝细胞癌(HCC)患者的安全性和有效性,以确定 *MET* 突变的 HCC 患者的推荐剂量和推荐扩展剂量(recommended dose for expansion,RDE)[20]。主要终点是进展时间(time to progression,TTP),次要终点是 ORR 和疾病控制率(disease control rate,DCR)。共 38 例患者接受治疗。在剂量确定期,给予 capmatinib 胶囊剂 300 mg *bid*(n=8);在剂量扩展期,给予胶囊剂 600 mg *bid*(n=28)或片剂 400 mg *bid*(n=2)。在治疗的前 28 d 内未观察到不良反应事件,RDE 为胶囊剂 600 mg 与片剂 400 mg。在剂量扩展

期,10 例 MET-HCC 患者中,ORR 为 30%,其中 1 例完全缓解(>600 d),2 例部分缓解(partical response,PR)。最常见的不良反应是恶心(42%)、呕吐(37%)和腹泻(34%)。

NCT02795429 是一项非盲、多中心的Ⅰb/Ⅱ期临床研究,旨在评估静脉注射 PD1 抗体或联合口服 capmatinib 用于 HCC 成年患者的安全性、耐受性、药动学、药效学和抗肿瘤活性(n=90)。主要终点是剂量限制毒性(dose limiting toxicities,DLT)、最大耐受剂量(MTD)和 ORR,研究对象是 18 岁以上的成年人及老年患者。试验已于 2021 年 6 月 5 日完成,但目前未有相关文献报道。

4.3 实体瘤 NCT01324479 是一项非盲、剂量递增的Ⅰ期临床研究,旨在评估 capmatinib 在 MET 依赖性晚期实体瘤患者中的安全性和有效性[21-22]。主要终点是 DLT 发生率,次要终点是 ORR。55 例晚期 MET 失调的 NSCLC 患者中,有 40 例曾接受过 2 次或 2 次以上的全身治疗。结果为所有患者均停止治疗,主要原因是病情恶化,占 69.1%,中位治疗时间为 10.4 周,ORR 为 20%。15 例基因拷贝数(gene copy number,GCN)≥6 的患者中,研究者和中心评估的总体缓解率均为 47%,PFS 为 9.3 个月。在 4 例 *METex14* 患者中均观察到了病情的缓解。最常见的不良反应是恶心(42%)、周围水肿(33%)和呕吐(31%)。

4.4 肾癌 NCT02019693 是一项单中心、非随机、非盲的Ⅱ期临床试验,旨在评估 capmatinib 在乳头状肾细胞癌(renal cell cancer,RCC)患者中的安全性和有效性(预计 n=22)[23]。主要终点是 ORR。研究对象是 18 岁以上的成年人及老年患者,给药方式是 capmatinib 片剂 400 mg *bid*。试验预计于 2023 年 6 月 30 日完成。

5 安全性

capmatinib 具有良好的耐受性和安全性。capmatinib 对 MET 的选择性很高,减少了与抑制 MET 信号相关的毒性风险。接受 capmatinib 治疗的 51% 患者出现不良反应。超过 2% 的患者出现严重不良反应,包括呼吸困难、肺炎、胸腔积液、全身健康恶化、呕吐和恶心。1 例因肺炎发生致命不良反应。16% 的患者因出现不良反应而永久停药。最常见的不良反应(≥20%)是外周水肿、恶心、疲劳、呕吐、呼吸困难和食欲减退。54% 的患者因不良反应造成剂量中断,要求剂量中断的不良反应包括外周水肿、血肌酐升高、恶心、呕吐、脂肪酶升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、呼吸困难、淀粉酶升高、谷草转氨酶(AST)升高、血胆红素升高、疲劳和肺炎。23% 的患者因不良反应而减少了剂量,需要减少剂量的不良反应包括外周水肿、ALT 升高、血肌酐升高和恶心[15]。

6 知识产权

原研因塞特公司的 capmatinib 化合物专利有专利合作条约(PCT)国际申请 WO2008064157 及中国、美国、日本、加拿大、澳大利亚等多国同族专利布局,其中国同族的母案为 CN200780050310.2(申请日 2007-11-19,专利授权日 2013-05-29)及其分案 CN201310141352.4(授权日 2018-01-12)。

在晶型、盐型及其用途方面,Incyte 公司有 PCT 国际申请 WO2009143211 及中国、美国、日本、加拿大、澳大利亚等同族专利布局,其中国同族的母案为 CN200980123120.8(申请日 2009-05-20,授权日 2014-04-23),其保护了 capmatinib 二盐酸盐及其晶型特征。CN200980123120.8 的分案 CN201410110793.2(授权日 2018-04-24)则继续保护了 capmatinib 二盐酸盐水合物及其晶型特征以及 capmatinib 二苯磺酸盐及其晶型特征。

在药物制剂及用途方面,诺华公司有 PCT 国际申请 WO2016012963 及中国、美国、日本等同族专利布局,其中国同族申请为 CN201580052264.4(申请日 2015-07-22),涉及含 capmatinib 的片剂、其生产工艺和在治疗某些癌中的应用,该申请仍处于实审中还未授权。在药物组合物及其用途方面,诺华公司的申请共有 5 项,分别涉及 capmatinib 与 FGFR 抑制剂如 infigratinib 的组合(WO2013151913,中国同族 CN201380018928.6 已失效)、与 EGFR 抑制剂如 gefitinib 的组合(WO2013149581,中国同族 CN201380018866.9 已失效,分案 CN201910637930.0 正在实审中)、与 EGFR 抑制剂如 nazartinib 的组合(WO2016016822,中国同族 CN201580053665.1 已授权)、与单克隆抗体的 EGFR 抑制剂如西妥昔单抗或帕尼单抗的组合(WO2016011658,中国同族 CN201580052194.2 实审中)、与 ALK 抑制剂色瑞替尼(ceritinib,LDK378)的组合(WO2016040880)。

在衍生物方面,成都海创药业公司在 2019 年 5 月 22 日提交了 CN201910431056.5,涉及氘代 capmatinib 化合物及其用途,其技术方案是将 capmatinib 结构中的-NH-CH_3 中的 H 用 D 替换,得到

含-NH-CD_3 的化合物 **1**，在大鼠和人这 2 个种属的肝微粒体中的代谢稳定性比非氘代化合物 capmatinib 显著提高，该专利已获授权。

7 小结

capmatinib 是美国 FDA 批准的针对 *MET14* 外显子跳跃突变的不可切除的局部晚期或转移性的 NSCLC 成年患者的首个 MET 抑制剂，也是全球第 2 个口服 MET 抑制剂。capmatinib 的上市为 MET 通路异常激活的癌症患者带来更好的疗效、更长的生存期以及更好的安全性，Cortelli 数据库预测该药物在 2025 年销售额可达 7 亿美元。capmatinib 化合物的中国专利到 2027 年 11 月 18 日过期，其药用晶型和盐型的中国专利到 2029 年 5 月 19 日过期，另外诺华公司在组合物方面进行了多项专利布局，国内企业如进行该品种的仿制药开发及一致性评价，需等待 2029 年 5 月晶型/盐型专利过期后才能上市销售，或是积极主动地开展对化合物或晶型/盐型专利提起无效工作[24]。除 capmatinib 和 tepotinib 外，国家药品监督管理局已于 2020 年 5 月 29 日受理和黄中国医药科技有限公司研发的 MET 抑制剂创新药沃利替尼(savolitinib)的上市申请，用于治疗 *MET14* 外显子跳跃突变的 NSCLC，这是国内企业自主研发的首个 MET 抑制剂。也期待更多的 MET 抑制剂在全球范围内早日上市，为携带 *MET* 突变的 NSCLC 患者继续带来更多的治疗选择。

[参 考 文 献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394 - 424.

[2] 王春梅, 高艳丽, 尹丽霞. 非小细胞肺癌放射治疗研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(10):720 - 724.

[3] 张楠, 李琰琰, 顾建华, 等. 肥城市农村居民肺癌发病趋势分析及预测[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7): 366370.

[4] KRIS MG, JOHNSON BE, KWIATKOWSKI DJ, *et al*. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma: the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium(LCMO)[J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(18): CRA7506.

[5] BROAD I, HAMMERMAN PS, LAWRENCE MS, *et al*. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, 489(7417):519 - 525.

[6] RUSSO A, LOPES AR, MCCUSKER MG, *et al*. New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1)[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(5): 1 - 14.

[7] KIM NA, HONG S, KIM KH, *et al*. New preclinical development of a c-Met inhibitor and its combined anti-tumor effect in c-Met-amplified NSCLC[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 121.

[8] JOHNE A, SCHEIBLE H, BECKER A, *et al*. Open-label, single-center, phase I trial to investigate the mass balance and absolute bioavailability of the highly selective oral MET inhibitor tepotinib in healthy volunteers[J]. *Invest New Drugs*, 2020,38(5): 1507 - 1519.

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

[10] BONAN NF, KOWALSKI D, KUDLAC K, *et al*. Inhibition of HGF/MET signaling decreases overall tumor burden and blocks malignant conversion in Tpl2-related skin cancer[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(1): 1 - 12.

[11] SATTLER M, HASINA R, REDDY MM, *et al*. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, 3(4):171 - 184.

[12] SCHROCK AB, FRAMPTON GM, SUH J, *et al*. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations[J]. *Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1493 - 1502.

[13] BALTSCHUKAT S, ENGSTLER BS, HUANG A, *et al*. Capmatinib (INC280) is active against models of non-small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of MET activation[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 3164 - 3175.

[14] ESAKI T, HIRAI F, MAKIYAMA A, *et al*. Phase I dose-escalation study of capmatinib (INC280) in Japanese patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1340.

[15] Novartis. Prescribing Information for Tabrecta[EB/OL]. (2020 - 01 - 22)[2020 - 05 - 30]. https://www. rxlist. com/tabrecta-drug. htm#description, June 2020.

[16] LIU X, WANG Q, YANG G, *et al*. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7127 - 7138.

[17] PAIK PK, VEILLON R, CORTOT AB, *et al*. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): Abstract 9005.

[18] WOLF J, SETO T, HAN JY, *et al*. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 9004.

[19] WU YL, ZHANG L, KIM DW, *et al*. Phase Ib/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): 3101.

[20] QIN S, CHAN SL, SUKEEPAISARNJAROEN W, *et al*. A phase II study of the efficacy and safety of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1 - 12.

[21] SCHULER M, BERARDI R, LIM WT, *et al*. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a Phase I trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 789 - 797.

[22] SCHULER MH, BERARDI R, LIM WT, *et al*. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET + non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): 9067.

[23] ESCUDIER B, MOLINIE V, BRACARDA S, *et al*. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69: 226 - 235.

[24] 黄璐, 余浩, 张长春, 等. 药品研发过程中的知识产权制度及运用[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1):10 - 16.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 10 - 20