



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.01

文章编号: 2095-1264(2023)06-0649-08

从抗癌新药研发历程认识药物创新研发的艰巨性(二)

刘昌孝

(天津药物研究院, 天津新药安全评价研究中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津, 300193)

(续前)

5 癌症临床治疗的挑战

5.1 金标准: 延长患者生存期和提高患者生活质量 在 25 种通过 AA 审批的药物适应证中, 24 种(96%)是基于响应率(response rate, RR)(或响应持续时间)获批的, 其余 1 种(4%)是基于无进展生存期(progression-free survival, PFS)获批的。几乎所有通过 AA 审批的药物适应证在审批的时候均采用“替代终点”(即不等到真正的终点事件发生, 而是选取某个事件来代替终点)来审核药物的疗效, 传统的审核流程也越来越多地采用这种方式。

在 58 种通过 TA 审批的药物适应证中, 有 28 种(48%)是基于任一改善的生存期延长指标或患者的终点指标(end-point)获批的, 其中基于总生存期(overall survival, OS)延长获批的有 25 种(48%), 基于生活质量获批的有 3 种(8%); 其余 30 种(52%)是基于替代终点获批的, 其中基于 PFS 或无病生存期(disease-free survival, DFS)获批的有 23 种(40%), 基于 RR 获批的有 7 种(12%)。实际上, 这 30 种药物适应证基本是按 AA 途径批准的, 表明近年来几乎所有的 AA 审批都采用“替代终点”来审核药物疗效, 而传统的审核流程也越来越多地采用这种方式。因此, 药物诞生速度越来越快, 品种越来越多, 那么对审批效率的需求也相应提速。也就是说, 抗癌药物的审批方式在改进, 对新药的发展起到了加速上市的作用。从上市产品的疗效来看, 这些加速审批的新药疗效引起了研究者的质疑。

俄勒冈健康与科学大学 Knight 癌症研究所肿瘤

学家 Mailankody 和 Prasad 博士^[28]研究发现, 癌症新药的售价与其实效的相关性有限。他们研究分析了 2008 年至 2012 年间批准的 36 种新药, 发现只有 5 种药物延长了患者寿命。他们认为, 在加速通过审批的机制下, 癌症新药只要显示出能缩小肿瘤或其他明确的效果, 就能加速通过审核而上市; 但是, 能暂时缩小肿瘤不代表消灭肿瘤或肿瘤不会再度增大复发, 并不能保证最后能延长患者生命。即使是真正能够延长生命的抗癌新药, 其效果与价格之间的关系也值得怀疑。他们根据一项临床试验结果进一步分析得出, 转移性肺鳞癌在常规化疗外添加单克隆抗体新药 necitumumab, 可使患者生存期延长 1.6 个月, 进一步结合其他资料换算得到添加 necitumumab 可增加患者 0.15 年的生存时间, 再考虑生活品质换算后为 0.11 年。以此时间计算, 该研究认为 necitumumab 的实际价值应在 1 个疗程(3 周), 然而, 患者使用 necitumumab 1 个月的费用却高达 1.1 万~1.2 万美元。

有研究者^[29]提出这样一个问题: 现代药物开发, 哪些患者应该放在第一位? 药物开发的目的是以患者需求为目标尽快开发出安全有效的药物。在药物试验阶段(I 期、II 期、III 期), 药品制造商必须选择患者群体及药物被首先研究的适应证。从药物研发的历史来看, 新药通常用于晚期疾病患者, 如果这些试验结果为阳性, 则寻求批准, 下一步的研究即确定该药物在较轻或较早期疾病、重要亚组患者中的疗效。然而, 心血管和癌症医学的试验对这一方法提出了挑战。目前, 许多新型药物的研发试图在疾病早期确立安全性和疗效, 这是值得重视的。

Kim 和 Prasad^[30]从临床疗效角度分析了 2009 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日 FDA 批准的抗癌药物的 83 种适应证(包括 TA 和 AA),认为 FDA 采用“替代终点”快速审批新药基本不靠谱,有效率太低。

Kim 和 Prasad 对这些审批药物适应证进行的评估分析中,3 级分析系统占了很大的权重份额。这三个等级分别是:3 级,也就是最低一级,没有临床数据,只有生物拟真,他们在分析中认为这一级别非常不靠谱,因为仅仅通过这一级别分析的药物在临床上使用的效果与其上报的效果差距不小;2 级和 1 级都要求有临床数据,但是相对于 2 级只要求临床结果,1 级则要求有关于替代终点和临床生存率提高的、大型的、多样本的随机对照试验。因此不难看出,1 级分析才是最严谨地体现替代终点和临床生存率关系的^[30]。通过寻找大量证据和分析之后,得出了关于这 55 项“替代终点”审批的详细结论(图 7)。

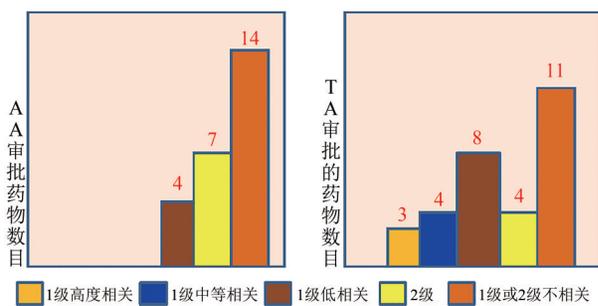


图 7 使用替代终点通过 AA 审批和 TA 审批上市的药物的疗效比较

Fig. 7 Comparison of the efficacy of the drugs approved via AA and TA with the “surrogate endpoints”

研究者发现,使用“替代终点”进行审核的 55 种适应证中,有 25 种是通过加速审批,30 种是通过传统审批^[30]。没有对替代终点与患者生存率之间的关联性进行正式分析的有 25 种,其中 14 种(56%)是通过 AA 审批的,11 种(37%)是通过 TA 审批的。通过 AA 审批的药物适应证中,只有 4 种进行过 1 级分析(验证“替代终点”最有力的方式),而这 4 种全部被证实替代终点与患者生存率的关联性低。通过 TA 审批的药物适应证中,情况相对好一些,有 15 种药物适应证审批进行了 1 级分析,其中 8 种被证实为低关联性,4 种被证实为中等关联性,仅 3 种具有高度关联性。他们以“延长患者生存期和提高生活质量”为金标准,最后能肯定比较靠谱的药物适应证只有 3 种,是有一定科学依据的。

5.2 降低癌症发生率和死亡率不仅是对药物的挑战

2015 年 2 月 4 日世界癌症日,世界卫生组织发布研究报告,警告未来将出现癌症病例大爆发的情况,呼吁民众调整生活方式,必须考虑限制酒精和糖分的摄入,以及戒烟。这份《世界癌症报告》预测全球癌症病例将呈现迅猛的增长态势,以 2012 年数据为主,当年有 1 400 万人被诊断患癌,全球每年有 420 万人死于癌症,致死率居前 3 名的是肺癌、肝癌、胃癌。报告预测,2025 年全球每年患癌病例将增至 1 900 万,2030 年将增至 2 200 万,2035 年将可能增至 2 400 万。

2012 年我国癌症发病人数为 306.5 万,约占全球癌症发病人数的五分之一;癌症死亡人数为 220.5 万,约占全球癌症死亡人数的四分之一。根据国际癌症研究署预测,如不采取有效措施,2030 年我国癌症发病数和死亡数将分别上升至 500 万人和 350 万人,发病率与世界水平接近,但死亡率高于世界水平。癌症死亡率居高不下的一个重要原因在于我国癌症患者发现时较多处于中晚期。美国近些年的癌症发病率有所下降,5 年生存率为 60%~70%,而我国肿瘤患者 5 年生存率仅 30% 左右,且“穷癌”“富癌”并存,防控难度大。生活条件改善了,为何癌症发病不减反增?与国外相比,我国现在处于癌谱的转型期,发展中国家的“穷癌”依然高发,但逐渐往发达国家的“富癌”谱转变,出现发展中国家癌谱和发达国家癌谱并存的局面,例如,与环境、生活方式有关的肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌的死亡率呈明显上升趋势。《2012 中国肿瘤登记年报》显示,全国肿瘤登记地区恶性肿瘤发病率居第一位的是肺癌,其次为胃癌、结直肠癌、肝癌和食管癌;死亡率居第一位的是肺癌,其次为肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌。

面对我国癌症发病率与世界水平接近和死亡率高于世界水平的形势,考虑到我国使用的药物 99% 来源于欧美国家的现状,有必要弄清我国人群与外国人群中特异的基因型分布以及我国人群中某种基因型特殊比例的差异,保证我国人群的用药安全性和有效性。在大数据时代,如何管理患者信息载体和信息源,又如何掌握患者的基因信息,如何将生物信息学与早期临床前研究结合,均存在许多问题需要解决。另外,临床前药物研究所使用的动物实验模型或疾病模型不能发现我国人群中特异的基因型分布以及某种基因型特殊比例之间的关系,因此更加需要分析“穷癌”“富癌”并存的防控

难度。此外,改善环境和更新生活观念对于预防癌症的发生也十分重要。民众要学会了解癌症、减少多种致癌危险因素暴露、更早地诊断,以保证得到较好的治疗。

全球上市的单克隆抗体药物中,其适应证主要集中于肿瘤。国外市场上,人源和全人源化单克隆抗体药品约占 90%;国内企业虽有多个抗体药物在研,但真正实现产业化的并不多。从发展来看,由于新的可用于疾病治疗的化合物研发越来越难,单抗替换比例就越来越大,但其费用高,以平均每疗程 12 万元计算(参考乳腺癌治疗用药美罗华计算)。耐药性是癌细胞耐受的常见方式,也是癌症治疗失败的主要原因,其形成机制十分复杂,特别是多药耐药更加难以克服。耐药性主要有两种类型:一是内在性多药耐药,是指肿瘤细胞固有的对化疗药物不敏感;二是获得性多药耐药,是指肿瘤细胞开始对药物敏感,但经过几个疗程后,不但对该药产生耐药,而且对结构和作用机制不同的药物也产生耐药。因此,耐药性是当前肿瘤治疗中亟待解决的问题。

2015 年,全球已经有 20 多个“替尼”类药物(酪氨酸激酶抑制剂)获批,而处于 III 期临床试验阶段的此类药物还有 20 多个。近 10 多年来,“替尼”类药物一直是药物研发的热点,在肿瘤治疗中占有重要地位。截至 2015 年 6 月底,国内获批上市的“替尼”类药物共有 11 个,包括伊马替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、埃克替尼(icotinib)、克唑替尼(crizotinib)、阿帕替尼(apatinib)和阿昔替尼(axitinib)。从作用机制和靶点来看,这些药物大多靶点单一,易产生耐药性。

我国引进这些药物时,在国内进行过多少认证性的临床试验? 中国人群的适应证与国外有何不同? 安全性、有效性和耐药性有何不同? 如何降低耐药性、利用精准治疗思维提高一个新药的疗效,达到提高治疗金标准、延长生存期和改善生活质量的目的,还需要进行大量基础和临床研究。

6 如何看待“从 75% 无效到基本不靠谱”的质疑

6.1 新药成功与失败的预测难度 Townsend 和 Aron 发表了一篇关于新药研发成功率的述评^[48]。他们认为一个药物失败可以归结为 4 个原因:错误的

靶点(wrong target)、错误的分子(wrong molecule)、错误的结论(wrong outcomes)和错误的患者(wrong patients)。我们认为,错误的靶点很好理解。有些靶点与疾病的关系并不明确,在不明确的前提下盲目地开发极易导致失败,特别是对于进化中的癌细胞,肯定不是一种单靶点疾病。这些年大家所知的抗癌新药中有大量候选新药在临床研发中以失败告终,甚至在临床应用后也不能满足临床疗效的金标准。错误的分子主要是指成药性问题。一个分子不能成为药物,实际上是药物有效性和安全性与成药性的平衡出了问题,或者是新分子的物理化学性质和生物化学性质失去了平衡,导致药物经代谢和转运(胃肠道吸收、血液蛋白结合以及肾脏的首过代谢等)达不到靶标部位,或者由于脱靶效应而产生毒性。错误的结论是指临床指标的不合理设定导致失败的风险。例如,哮喘临床试验常常以呼吸量测定法作为临床指标,系统性红斑狼疮以主观和客观的综合结果作为临床指标。当然,这些指标肯定与患者疾病相关,但是不同患者的表现可能不一样,分子机制与临床表现之间的发病机制也是不清晰的。另外,事件驱动的临床指标很难开展对照试验,这是不可能让一个哮喘发作的患者做安慰剂对照试验的。错误的患者是指临床表现相同的患者发病的分子机制可能不一样,比如肺癌可能是 EGFR 突变,也可能是 KRAS 或者 ALK 突变。因此,找到对应发病分子机制的患者对于临床研发的成功至关重要。

文章描述了生物标志物的分类,可以分为预测性生物标志物、药效动力学生物标志物、预后生物标志物以及代理性生物标志物(predictive, pharmacodynamic, prognostic and surrogate biomarkers)。预测性生物标志物可以用于提前鉴定对治疗有效的患者,进而找到准确的临床试验人群。药效动力学生物标志物结合药代动力学可以确证靶标与疾病的关系,同时可以指导剂量的选择。预后生物标志物与预后的疾病关联性很强,但是可能距离靶标通路有一定距离,可用于监测预后,也可以反过来选择参与临床试验的患者。代理性生物标志物可以作为暂时性的或者早期概念验证(proof of concept),也可以反映给药之后的药效动力学变化。

文章最后总结了这些标志物的临床应用。药效动力学生物标志物可以准确告诉我们候选分子是否有效地结合了靶标,预测性生物标志物可以精准选择患者,这样药物开发的成功率会有明显提

高。特别是对一些复杂的疾病,可能多种信号通路都与疾病发生相关,但是不能确定哪些或者哪个是主要的,评估药物作用后药效动力学生物标志物的情况可以帮助我们分清主次,甚至发现一些新的关键性的靶标通路。对与毒性或者副作用相关生物标志物的合理应用也有助于筛选出能够通过临床试验的药物分子。

6.2 正视快速审批 美国 FDA 的药品审批一直是全球药品上市的风向标,其审批结论成为全球众多药品监管机构的重要参考,审批数量也是判断医药研发成果的关键性指标。但是,美国的新药审批制度同样也面临企业界、医患等方面的质疑,尤其是一些重症疾病治疗药的快速审批制度的实施可能带来风险。据美国政府问责局(Government Accountability Office, GAO)的一份报告显示,给这些药物开绿灯的是 1992 年美国国会通过的一项鼓励加快药品审批程序的法律,结果导致召回率比前些年激增两倍,由此引发公众对 FDA 快速审批流程及审批过程的争论和质疑。FDA 采用替代性疗效指标而非证明药物能够延长患者生存时间的直接证据进行审批,可能带来严重后果。是否市场上仍有许多抗癌药物疗效存疑?是否这类替代性指标应用需严谨使用?替代性指标应用的增加,反映出人们对那些可以抵抗威胁人类生命疾病的药物越来越高的渴望。由于评估方法加速了药品的审评程序,也可使药物临床试验所需的时间和花费减少,因而制药商能从这种措施中获利。

Prasad 博士和 Kim 博士调查了 2008 年—2012 年期间根据替代性疗效指标获得上市许可的 36 个药物。这些药物在临床试验中,有些表现为可以延长 PFS,有些可以使肿瘤收缩。但关于这 36 个药物在提高患者生存率方面的后续报告发现,只有 5 个抗癌药物的相关数据具有显著性意义。他们认为,如果替代性疗效指标并不能反映患者的生存期,应该重新考虑是否用替代性评估指标来审评药物。2016 年, Kim 和 Prasad 又对 2009 年—2014 年批准的抗癌药物的 83 个适应证进行了分析^[30],其中抗体药物和“替尼”类药物占有很高比例,而且很多药物已经在我国上市和用于临床癌症治疗。

2015 年 7 月,美国众议院通过了《21 世纪治愈法案》,旨在加速药品审批流程。该法案的目标总结为三点:(1) FDA 审批流程的时间与费用显著下降;(2)支持延长专利期,检讨 Hatch-Waxman 法案;(3)鼓励细化医保覆盖与报销流程以鼓励创新。但

有人担心,这项法案的通过会在一定的程度上降低药物的上市标准,并扩大对替代性评估指标的依赖。临床治疗学家不反对药物的上市批准以替代性指标为基础,尤其那些用于治疗情况很糟糕的患者的药物,但认为 FDA 应该采取更多的措施以确保制药商进行必要的后续研究,证明该药具有延长生存期的作用。当 FDA 在巨大的压力下批准某药上市时,就需要对该药执行更多的监管,以确保其达到预期治疗效果。

2016 年在芝加哥举行的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上公布的标准显示,使用某一药物治疗黑色素瘤的有效标准是患者至少有 3 年的生存期,治疗肺癌则患者生存期延长 2 年就被视为有效。而实际上,只有 20% 的晚期患者对新药有治疗效应,且仅有少数患者能坚持持续治疗达到缓解。因此,对于不同的癌症,应该根据其发展过程需要制定不同的有效标准,这意味着当时以“终点”指标审批的疗效可能会获得大打折扣的结局,从而导致人们对这类“不靠谱”的药物产生质疑。

相对而言,欧盟对于快速审批比较慎重。一项实施泛欧盟(Pan-European Union)新药审批程序的立法提案确定,在欧盟国家上市的任何药物都必须通过欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的审批。这项提案的出台是欧盟为协调各成员国的新药审批程序而采取的第一个步骤,为那些能获得 EMA 批准的新药打开一个统一的欧洲市场。其他几项改进新药审批程序的提案还提议建立新药快速审批和特殊条件审批制度。如果某些新药在研制阶段即已显示出对目前尚未有合适治疗手段的疾病特别有效的話,那么这些还处于实验阶段、尚未有完整临床数据的新药可以被特批进入试用期。处于试用期的新药可以提供给患者使用,制药公司则需要在指定的时间内通过临床试验补充必需的试验数据。

6.3 新药撤市事出有因 任何药物,无论药品以“安全有效”而上市,还是以“安全有效”原因而撤市,都应该是利弊权衡的结果。根据那他珠单抗(natalizumab)上市、撤市的相关资料信息,结合上述研究结果,可进一步探讨美国 FDA、英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)对高风险新药的管理办法和实施效果,为完善生物制剂的安全性评价和风险管理提供参考依据。又如,2010 年,在 FDA 的要

求下,辉瑞公司将用于治疗急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的吉妥单抗(gemtuzumab)从美国市场撤市,原因是一项新的临床研究发现了吉妥单抗在安全性方面的新问题,并且无法证明吉妥单抗对纳入研究的患者有何临床益处。该药获批后的验证性临床研究旨在证明在标准化疗之外加用该药可改善 AML 患者的临床受益(生存期),结果因未观察到临床益处改善而提前中止,此后发现,与仅使用化疗的对照组相比,该药治疗组出现大量死亡。

6.4 研发不精准与用药不精准是治疗无效和疗效不靠谱的根源

6.4.1 研发不精准 癌细胞具有丰富的突变,这种恶性细胞中发生的突变是癌细胞进化的结果,位于进化树的主干上,并存在于所有肿瘤细胞中。之后才发生的突变则仅存在于进化树的分支上。如果想清除肿瘤的突变和转移,就必须靶向进化树主干上的突变。否则,这种疗法往往在治疗初期有疗效,但形成耐药抵抗是迟早会发生的事件,特别是各类单靶点治疗药物。FDA 所示的 75% 的抗癌药物有效是否与此有关,或与不精准诊断和治疗有关,值得探讨;一些快速审批新药上市后开展多种临床适应证的更替研究是否与临床前研发不精准有关,值得探讨。

肿瘤免疫治疗是通过激发或调动机体的免疫功能增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,从而达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的,具有疗效好、毒副作用低、无耐药性的显著优势,成为继传统疗法(手术、化疗和放疗)、靶向疗法(小分子靶向药物和单克隆抗体)后,肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一。

肿瘤免疫治疗领域取得了突破性进展。2010 年, FDA 批准了首个治疗性肿瘤疫苗 Sipuleucel-T (Provenge), 用于治疗晚期激素难治性前列腺癌, 由此开辟了肿瘤免疫治疗的新途径。2013 年是癌症治疗的一个转折点。癌症免疫疗法的临床试验出现了令人鼓舞的结果, 癌症治疗的靶标是人体免疫系统而不是直接针对肿瘤。2013 年 12 月, 美国《科学》杂志将癌症免疫疗法评为 2013 年十大科学突破之首。2014 年, PD-1 免疫检查点抗体 nivolumab 首次获突破性疗法认定, 可用于治疗自体干细胞移植和 brentuximab 治疗失败的霍奇金淋巴瘤患者。百时美施贵宝公司针对该药物共开展了超过 35 项临床研究, 有超过 7 000 名患者参与, 适应证包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾脏上皮肾细胞癌、头颈肿

瘤、胶质母细胞瘤和非霍奇金淋巴瘤, 应该是广谱癌症治疗药物。

在 nivolumab 批准后的 3 年里, 美国 FDA 多次更换多种临床适应证的研究。根据马胜林(全球肿瘤快讯, 2016, (166): 5) 和杨邵瑜(全球肿瘤快讯, 2016, (166): 7) 发表的资料及其他信息, 发现有多达 9 次更换临床适应证的研究:

(1) 2014 年 5 月, 美国 FDA 授予实验性 PD-1 免疫检查点抗体 nivolumab 突破性疗法认定, 用于治疗自体干细胞移植和 brentuximab 治疗失败的霍奇金淋巴瘤患者。

(2) 2014 年 6 月, 一项 nivolumab 治疗黑色素瘤的 III 期临床试验因明显延长 OS 而被提前终止。接受 nivolumab 治疗后, 有 62% 的患者在 1 年后仍存活, 43% 的患者在 2 年后仍存活。研究人员称, 这种持久效应同时也反映在已停止接受 nivolumab 治疗的患者群体中。

(3) 2014 年 9 月, nivolumab 在美国取得突破批准, 用于 CheckMate-063 研究, 客观缓解率和预期生存数据公布, 用于治疗晚期非小细胞肺癌。

(4) 2014 年 12 月, CheckMate-039 研究入组复发和难治性霍奇金淋巴瘤患者。美国 FDA 批准 nivolumab 用于其他治疗无效的无法切除或转移性黑色素瘤。

(5) 2015 年 3 月, 美国 FDA 批准 nivolumab 用于接受铂类基础化疗的晚期鳞状非小细胞肺癌。

(6) 2015 年 10 月, 美国 FDA 批准 nivolumab 与 ipilimumab 联合治疗 BRAFV600 野生型黑色素瘤, 扩大 nivolumab 治疗非小细胞肺癌的适应证, 批准其用于铂类基础化疗中或化疗后疾病进展的晚期非小细胞肺癌。

(7) 2015 年 11 月, 美国 FDA 批准 nivolumab 治疗经过其他治疗后的晚期肾细胞癌。

(8) 2016 年 1 月, 批准扩大 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗转移性黑色素瘤。

(9) 2016 年 5 月, 再批准 nivolumab 用于进展的经典型霍奇金淋巴瘤。

在短短 3 年间进行如此多的临床适应证评价是少见的, 说明广泛挖掘一种药物临床应用价值, 达到物尽其用的目的, 也可以说是一种“摸着石头过河”的试探临床适应证的慎重研发途径。后因未达主要研究终点 (PFS), nivolumab 作为非小细胞肺癌一线治疗的 III 期临床研究宣告失败。因此, 也可以说, 通过临床研究发现药物对某些癌症的疗效是值

得谨慎使用的。

6.4.2 诊断和用药不精准 FDA 对许多国家的药物审批、研究动向和临床用药影响重大,对该类药物做出 AA 审批的决定所造成的影响恐怕不仅与美国的癌症患者有关,也会影响全世界。曾有人怒斥 FDA 这样审批不靠谱,称衡量抗肿瘤药物好坏的标准只能是患者能不能活得更好、更久,而不是以肿瘤是否缩小作为药物是否上市的标准^[27-32, 35-38]。但也不否认 FDA 批准上市了一些抗癌有效的药物^[39]。当时 Lear 在 *the New England Journal of Medicine* 上予以反驳,否认了这种质疑,因为使用替代终点通过审核的药物里也有特别好的治疗药物^[40]。

当设置精准癌症治疗计划时,癌症是可以治疗的。如果癌基因组改变导向明显时,从癌症和最近的生物学基础中吸取经验教训而制定的治疗方案,其最终结果也许不是我们所期待的,而必须在新精准肿瘤治疗计划中,采用那些精准诊断、精准药物治疗或放射治疗的新方法。如 ASCO 对胰腺癌的临床实践指南进行深入研究,得到如下精准治疗共识,形成 3 个相关临床指南^[41-43]:

(1)对 2002 年 1 月到 2015 年 6 月之间发表的文献进行系统回顾,共有 9 个随机对照试验符合系统评价标准,可为肿瘤学家和其他人提供潜在可切除进展期胰腺癌的循证医学推荐。研究终点包括 OS、DFS、PFS 和不良反应。对潜在可治愈的胰腺癌的临床实践推荐采用多相腹部和盆腔 CT 扫描或 MRI 评估所有患者原发肿瘤的解剖关系和腹腔内转移情况。在基线时,需要评估和明确体能状态、合并症和治疗目标。对于所有没有转移、体能状态良好、无明显合并症、肿瘤原发灶与肠系膜血管无影像学浸润的患者,推荐进行肿瘤原发灶切除。对于满足具体特征的患者,应推荐术前治疗。

(2)对 2002 年 1 月至 2015 年 6 月之间发表的文献进行系统回顾,共有 26 项随机对照试验符合系统性评价标准,可为肿瘤学家和其他人提供关于局部晚期、不可切除胰腺癌的循证医学推荐。研究终点包括 OS、DFS、PFS 和不良反应。ASCO 对于局部晚期不可切除胰腺癌的临床治疗,推荐应用多相胸部、腹部及盆腔 CT 进行评估,并评估基线状态及合并症情况。治疗目标、患者意愿、心理状态、支持治疗以及临床症状对治疗的决策应起到指导作用。首次就诊时应推荐姑息治疗。对于大多数 ECOG 体能状态评分为 0 分或 1 分以及合并症较轻的患者

(对于一些患者来说可能更优先推荐放疗),推荐接受初始联合方案的系统化疗(6个月)。

(3)对 2004 年 4 月至 2015 年 6 月发表的文献进行系统回顾,总计有 24 项随机对照试验符合系统评价标准。研究终点包括 OS、DFS、PFS 和不良反应。ASCO 对转移性胰腺癌的临床实践推荐应用多相胸部、腹部及盆腔 CT 进行评估,并评估基线状态及合并症情况。治疗目标、患者意愿、治疗反应、心理状态、支持治疗以及临床症状对治疗的决策应起到指导作用。首次就诊时应推荐姑息治疗。当这些措施被广泛认可后,该治疗路径将可能会成功,精准肿瘤治疗是否乐观和是否具有治疗潜力,必须以临床结果为依据。

7 结语

美国国立癌症研究所在 1986 年制定的第一个癌症死亡率降低 50% 的目标是——挑战,即用 20 年的时间(1980 年—2000 年)使死亡率较 1980 年降低一半,但很快就发现这一目标不可能实现,遭到了人们的质疑。后来的分析也发现,从 1980 年到 2000 年,癌症死亡率降低幅度只有 4%,肝癌的死亡率还上升了 60%,而这种上升与患者未能接受有效的抗病毒治疗有关。由于 2001 年人类基因组测序完成,我们对肿瘤生物学的认识显著加深,希望该设想能获得突破。

2016 年 1 月,奥巴马政府宣布的一项新的科研战略目标——抗癌“登月计划”(cancer moonshot project)随着科学技术的进步,开展了大规模、全方位、细致的癌症研究,研发出了更多的新型抗癌药物,其中一些新药在患者身上产生了令人惊喜的疗效^[44-47],对患者本身及其肿瘤进行分子水平的剖析,针对性使用治疗手段,通过“精准医学”最大限度地利用现有的数据、技术和治疗手段。正如美国安德森癌症中心 Andy Futreal 博士在《纽约时报》发文指出的,应该在以下几个重要方面多下功夫^[44]:

(1)我们需要投资搭建一个能对所有患者的癌症样品进行分子(基因)检测的标准化平台,同时需要理解癌细胞在治疗过程中的进化,对评估标准化治疗和新药临床试验都有重大的意义。

(2)使科学家尽可能多地从所有参与试验的患者中了解基因突变和分子特征,以及抗癌药物的疗效、抗药性、副作用相关问题,计算、分析、整合大量临床和研究的数据。患者的基因和分子特征(包括

体内所有微生物的特征)综合展现了患者的信息变化。同时,影响治疗的各种风险也需要被认识。

(3)我们还需要一个前无古人的项目,以培训和支持临床医生更好地应用不断更新的前沿诊断和治疗手段。

在芝加哥举行的第 52 届 ASCO 年会上,时任副总统拜登亲自宣传抗癌“登月计划”,聚焦推进临床研究进展,探索最佳诊疗方案。全世界的患者和肿瘤医生都在期待 ASCO 会议的成果,获得新疗法新突破,为治愈的新承诺带来新希望。

从目前的科学认识来看,真正“治愈”(cure)癌症任重道远,它不应局限于药物治疗,攻克癌症需要发现更有效的疗法。在一定程度上,预防是强有力的治愈癌症之良策,环境安全、食品安全、健康科普、良好的生活习惯和有度的运动保健也十分重要。抓新的癌症治疗投入的同时,也要抓预防策略的制定和推广施行,不可偏废。未来要取得更大的进展,需要政府、社会、科学研究、医药企业在研发中承受成功与失败的挑战,需要广大民众更好地了解癌症,减少多种致癌危险因素暴露,更早地诊断和保证患者得到好的治疗。我曾在访问欧美时多次提到“分子不是药”“有活性也不一定能成为药”“每个靶点也不一定能用于药物研发”等观点。基于生物标志物的临床试验设计必须考虑如何降低风险的问题^[48]。

总之,创新是一个复杂的过程,在研发链上时时存在风险,存在“玩”得起、“玩”得转、“玩”得成功的问题(图 8)。在“三玩”中,研发者还必须极力排除来自多方面的干扰,如“泛筛选干扰化合物”(pan-assay interference compounds)的干扰、不可重现的干扰、试验设计不科学的干扰等^[49-51],不然将是“全是付出,没有回报”(all pain, no gain)。

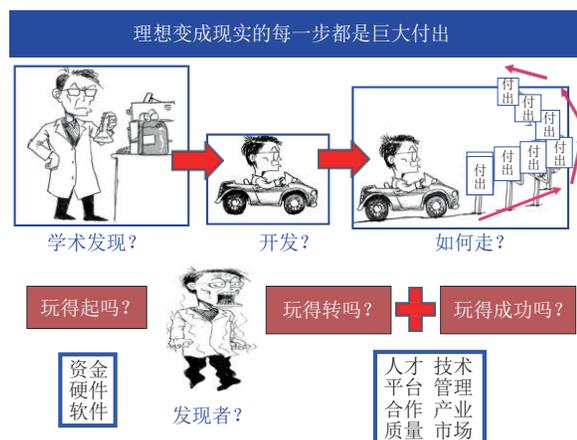


图 8 “玩”得起、“玩”得转、“玩”得成功的问题

Fig. 8 The problems of how to make it possible, make it well, make it successfully

创新研究各个环节对新药研发进程均有影响:(1)有靶点不一定能用于药物发现,有“活性”化合物不一定能成药;(2)动物疾病模型与人疾病的生物标志物的一致性,不能预见临床的有效性和安全性;(3)动物安全性评价结果不能有效地预测药物的安全性;(4)临床试验受试者的结果不具备显著的代表性;(5)新医药产品(基因、纳米、生物技术药物)的出现还无可靠的评价工具和标准。

基因组学告诉我们什么可能会发生,蛋白质组学告诉我们什么将要发生,代谢组学则告诉我们什么已经发生!对于精准新药研发,精准地“认识组学和用好组学”(图 9),推进精准医疗的发展是从事组学研究者的使命,因为组学的特点就是量大,如何研究和发现其差异是难点。

在“大数据”时代,药物研发可以认为与健康人和患者的基因有关,更与疾病的病因、进程、环境、保健等有关,也与药物的多技术组合的成功有关。因此,需要更广博的知识和广阔的视野去认识研发

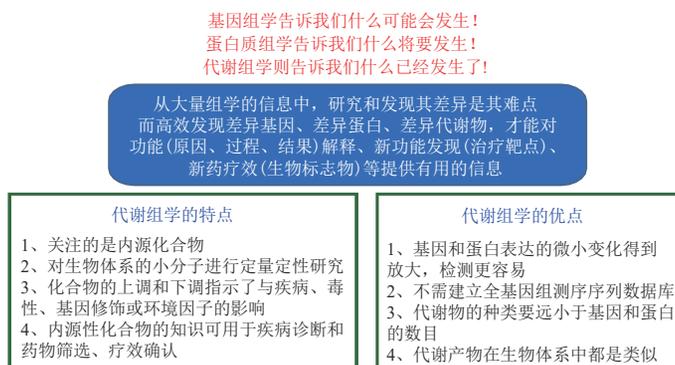


图 9 精准认识组学和用好组学,推进精准医疗的发展

Fig. 9 To accurately understand and apply omics to promote the development of precision medicine

的难度和精准性。

通过本文的阐述,我们寄希望于精准药物研发、精准诊断和精准医疗的发展,通过大数据共享,能改变这类“75% 无效”和“基本不靠谱”的局面。但是我们也认为,癌症治疗的科学发展任重道远。药物仅仅是一种手段,对于癌症,有效药物是必要的,没有药物是万万不能的,但是,没有精准药物、精准诊断和精准用药,药物也不是万能的。

(续完)

参考文献

- [33] KUCZYNSKI E A, SARGENT D J, GROTHEY A, et al. Drug rechallenge and treatment beyond progression—implications for drug resistance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(10): 571–587. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.158.
- [34] MULCAHY N. FDA-approved cancer drugs that are 'deeply problematic' [OL]. June 01, 2016-06-01. http://www.medscape.com/viewarticle/864097#vp_1.
- [35] JOHNSON J R, WILLIAMS G, PAZDUR R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7): 1404–1411. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.072.
- [36] PAZDUR R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials [J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 2): 19–21. DOI: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
- [37] SRIDHARA R, JOHNSON J R, JUSTICE R, et al. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(4): 230–243. DOI: 10.1093/jnci/djp515.
- [38] PRASAD V, KIM C, BUROTTO M, et al. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(8): 1389–1398. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2829.
- [39] MILLER K, WANG M L, GRALOW J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666–2676. DOI: 10.1056/NEJMoa072113.
- [40] LEAR J T. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2225–2226. DOI: 10.1056/NEJMe1202170.
- [41] KHORANA A A, MANGU P B, BERLIN J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2324–2328. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.4948.
- [42] SOHAL D P S, MANGU P B, KHORANA A A, et al. Metastatic pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2784–2796. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1412.
- [43] BALABAN E P, MANGU P B, KHORANA A A, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2654–2668. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5561.
- [44] ANDY FUTREAL. *New York Times*, Jan 19, 2016.
- [45] GOOZNER M. Where should we point the cancer care moonshot?[J]. *Mod Healthc*, 2016, 46(3): 24.
- [46] STONE A. Cancer moonshot task force convenes to tackle cancer cure[J]. *ONS Connect*, 2016, 31(3): 20.
- [47] WEHRWEIN P. Bring the cancer moonshot in for alanding [J]. *Manag Care*, 2016, 25(2):39–40.
- [48] TOWNSEND M J, ARRON J R. Comment: Reducing the risk of failure: biomarker-guided trial design [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016, 15(8): 517–518. DOI: 10.1038/nrd.2016.124.
- [49] BAELL J, WALTERS M A. Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery [J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 481–483. DOI: 10.1038/513481a.
- [50] WADMAN M. NIH mulls rules for validating key results [J]. *Nature*, 2013, 500(7460): 14–16.
- [51] FREEDMAN L P, COCKBURN I M, SIMCOE T S. The economics of reproducibility in preclinical research [J]. *PLoS Biol*, 2015, 13(6): e1002165. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002165.

校稿:王娟 李征

本文引用格式: 刘昌孝. 从抗癌新药研发历程认识药物创新研发的艰巨性(二) [J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 649–656. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.01.

读后评述: 您的文章气势非凡、高屋建瓴, 是真正的战略思维, 您的知识面之宽令人折服。从肿瘤发病趋势到社会危害、从肿瘤信号通路到免疫微环境、从化学药到生物大分子再到细胞治疗、从药物研发各环节到监管政策、从国际到国内, 无一遗漏, 处处熟门熟路, 真乃世界装于胸中也。文字通俗易懂、风趣易记。三“玩”之提法、三“组学”之用途、“不靠谱”之调侃等等实在有趣、文雅、入骨。十分佩服的是您对免疫治疗的了解, 全是内行话, 前沿动态门清, 分析点拨到位, 令身为多届“中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会会长”的我赞叹不已。后来, 我在美国国立癌症研究所(NCI)的“生物反应调整部(免疫治疗的理论基石)”开展合作, 算是国内该领域的“老兵”, 也一直努力将基础免疫研究转化为免疫治疗技术或产品。……读了您对免疫治疗部分的论述, 感同身受, 受益颇丰。

中国科技大学医学中心免疫实验室 田志刚