

从Me too到Me better

# 中国首个原研小分子靶向抗肿瘤药物诞生

## 回到梦想起航的地方,让梦想开出成功的花

成功的花,人们只惊慕她现时的明艳,然而当初她的芽儿,浸透了奋斗的泪泉,洒遍了牺牲的血雨。

——冰心

2016年1月8日,我国重大新药创制科技重大专项“十一五”及“十二五”重点支持的“小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼开发研究、产业化和推广应用”被授予2015年国家科技进步一等奖,这是我国化学制药行业首次获得此殊荣。长期以来,小分子靶向抗癌药物的研发由国外制药巨头把持,直到2011年,埃克替尼的问世,打破了进口药物在中国肺癌治疗领域的垄断地位。本文将从埃克替尼的十年研发之路说起,带您一起回顾这段充满辛酸与喜悦的历程……



孙燕院士及石远凯教授在北京人民大会堂前合影

从2000年到2001年,丁列明博士及合作伙伴在研究了吉非替尼与厄洛替尼结构的基础上,找到了表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的化学结构通式,经过化合物设计、合成、新药化学库筛选,埃克替尼这一新的结构式诞生。2002年,在国家鼓励留学人员回国创业的政策支持下,丁博士及合作伙伴放弃了美国优越的条件,带着埃克替尼的专利回到祖国,开始了长达十年的新药研发之路。

从2002年到2006年,埃克替尼的临床前研究稳步推进,2015年10月,埃克替尼研发团队正式向国家食品

药品监督管理局(CFDA)提交了新药临床研究申请,7个月后获得批准。研发团队在反复论证I期临床试验方案的基础上,选择了国内权威北京协和医院主持I期临床试验。中国工程院孙燕院士指导了I期研究的实施,他将这个过程描述为“摸着石头过河”,整个试验过程一波三折,但经过不懈的努力,2008年1月,埃克替尼I期试验完成,研发团队将研究结果上报CFDA申请II/III期试验批文。

孙燕院士主持了埃克替尼的II及III期临床试验,为了向全世界证实埃克替尼的疗效及安全性,研发团队大胆地选择了当时世界最强

的标准治疗药物——吉非替尼进行头对头的随机双盲对照试验(ICOGEN研究)。或许当时的研发团队并未意识到,ICOGEN研究日后将被称为“全球第一个头对头比较两个EGFR-TKI药物的III期临床试验”。2010年4月,在历经2008年金融危机导致的资金链断裂、多中心质控困难等等困境之后,全国27家研究中心参与的III期临床试验最终完成。5月,III期试验揭盲,这是一个激动人心又无比紧张的时刻,十年心血、无数人的付出,成败在此一刻。所幸终不负所望,埃克替尼与吉非替尼疗效相当且安全性优于吉非替尼,实现了从me too

到me better(从相似到超越),正所谓“十年磨一剑,一剑惊江湖”。

2010年7月,埃克替尼获得了CFDA下发的新药证书及销售批文。2011年8月12日,埃克替尼成果发布会在北京人民大会堂举行,成为我国继吉非替尼之后第二个可用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的EGFR-TKI。国家“重大新药创制”专项技术总师桑国卫院士认为该成果标志着我国医药产业从仿制向创新的转折,时任原卫生部部长的陈竺赞誉该成果堪称民生领域的“两弹一星”。此后,埃克替尼正式进入临床应用,踏上了新征程。

## 一路繁花相送,一路高歌猛进

一个药物成功上市,是否就意味着万事大吉了呢?埃克替尼的未来之路又该去向何方?中国学者用他们的实际行动告诉世人,药物研发立足临床,坚持走循证发展之路,我们是认真的!

2013年8月,埃克替尼ICOGEN研究在线发表于《柳叶刀·肿瘤学》杂志,同时杂志配发长篇述评,认为埃克替尼开创了我国抗肿瘤药物研制的先河,代表了肿瘤领域的里程碑。中国创新药物研发工作终于叩开了国际舞台的大门!

在接下来的几年内,埃克替尼相关循证研究捷报频传,可谓遍地开花。2014年,上市后监测埃克替尼治疗晚期NSCLC安全性的单臂多中心IV期研究(ISAFE研究)发表于《肺癌》杂志。2017年7月,由广东省人民医院吴一龙教授主持的全球第一个头对头比较埃克替尼与全脑放疗(WBI)±化疗治疗EGFR突变阳性NSCLC患者脑转移的III期临床研究(BRAIN研究)发表于《柳叶刀·呼吸医学》杂志。紧接着,2017年8月,由中国医学科学院

肿瘤医院石远凯教授主持的头对头比较埃克替尼与培美曲塞联合顺铂+培美曲塞单药维持治疗在EGFR突变阳性晚期NSCLC腺癌患者中的疗效及安全性III期研究(CONVINCE研究)发表于《肿瘤学年鉴》杂志,这是埃克替尼在EGFR突变晚期肺癌患者一线治疗中的第一项大型临床研究。

至此,埃克替尼在EGFR突变阳性晚期NSCLC的一线治疗地位确立。在今年4月发布的2018版《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发肺癌诊疗指南》

中,埃克替尼被推荐用于IV期EGFR突变NSCLC患者的一线治疗(I类证据),而基于BRAIN研究结果,EGFR突变阳性伴有≥3个脑转移病灶的患者,推荐EGFR TKI治疗(II类证据)。目前,埃克替尼在肺癌辅助及新辅助治疗中的应用,除肺癌之外的其他瘤种的应用,与其他作用机制药物联用等研究方向,多项研究已全面铺开,结果值得我们期待。未来,期盼埃克替尼在循证发展的道路上继续高歌猛进,中国创新药物研发征途稳扎稳打,一往无前!

### ■ 抗癌药从仿制到创新

2008年8月,原卫生部和中国人民解放军总后勤部卫生部牵头的“重大新药创制科技重大专项”正式启动实施,是我国建国以来规模最大、投入最多的科技计划,亦是国家对于新药创制最大力度的支持。

2015年1月,我国首个组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂西达本胺获批全球上市,是我国首个批准用于治疗复发难治的外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的药物。

2015年8月,国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,将新药定义由现行的“未曾在中国境内上市销售的药品”调整为“未在中国境内外上市销售的药品”,并对创新药实行特殊审评审批制度。

2017年10月,《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》出台,要求全面落实并加快药物审评审批。

2018年6月,CFDA正式批准我国自主研发的新型多靶点小分子靶向药物安罗替尼用于晚期NSCLC患者的三线治疗。

