

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0040

• 特约来稿 •



胡胜 博士，主任医师，湖北省肿瘤医院肿瘤内科主任，免疫治疗首席专家。中国抗癌协会生物治疗专业委员会委员，中国抗癌协会化疗专业委员会委员，中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会委员。湖北省免疫学会常务理事，湖北省免疫学会生物治疗专业委员会主任委员，湖北省抗癌协会内科专业委员会副主委，湖北省抗癌协会生物治疗专业委员会副主委。《肿瘤防治研究》杂志编委，在 *Cancer Discov*、*Nat Commun* 等杂志上发表论文 80 余篇，主编专著 4 部，主持参与各类课题 20 余项，其中重点项目 2 项。长期从事癌症靶向治疗和免疫治疗药物的开发，尤其是 I 类新药（II 型溶瘤病毒和 CAR-T 细胞）的基础研究和临床试验工作。

2023年FDA批准的癌症治疗药物进展

黄青¹，薛畅^{1*}，胡胜²

Development on Cancer Therapeutic Drugs Approved by FDA in 2023

HUANG Qing¹, XUE Chang^{1*}, HU Sheng² (*: Contributed Equally as the First Author)

1. Department of Lymphoma, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China; 2. Department of Thoracic Oncology, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: HU Sheng, E-mail: ehusmn@163.com

Abstract: Since the beginning of the 21st century, the field of cancer drug development has undergone significant changes. Kinase inhibitors are the product category with the highest number of approved drugs and indications. However, despite checkpoint inhibitors being only introduced to the market since 2011, they have become the second most approved product categories. In the year of 2023, the FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) has approved 13 new cancer therapeutic drugs. In the past five years, a slight increase in drug approvals targeting biomarker-defined populations as well as emerging approvals that are agnostic to tumor anatomy has been recorded. Currently, new treatment approaches and technologies, such as the development of Artificial Intelligence (AI), have increasingly profound progress on cancer drug development.

Key words: Cancer; Drug development; Immunotherapy; Targeted therapy; Biologics

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 自21世纪初以来，癌症药物开发领域发生了巨大的变化，激酶抑制剂是批准药物数量和适应症最多的产品类别；尽管2011年免疫检查点抑制剂才进入市场，但已经成为批准数量第二的产品类别。刚刚过去的2023年，美国FDA的药品评审与研究中心（CDER）批准了13种新的癌症治疗药物。近5年来，针对生物标志物定义人群的药品批准数量略有增加，同时出现了与肿瘤解剖部位无关的药物批准。目前，新治疗方法和新技术，如不断发展的AI技术，越来越深入影响着未来抗癌药物的开发。

关键词: 癌症；药物开发；免疫治疗；靶向治疗；生物制剂

中图分类号: R730

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2024-01-16; 修回日期: 2024-05-22

作者单位: 1. 430079 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院淋巴瘤内科; 2. 430079 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院胸部肿瘤内科

通信作者: 胡胜 (1971-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫、靶向及化疗等综合治疗研究, E-mail: ehusmn@163.com, ORCID: 0000-0002-2709-6976

作者简介: 黄青 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫、靶向及化疗等治疗研究, ORCID: 0009-0007-0397-6497; 薛畅 (1991-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫、靶向及化疗等综合治疗研究, ORCID: 0009-0009-9549-2565 (*: 并列第一作者)

0 引言

人类抗癌药物的发展经历三次革命，第一次革命可以追溯到1946年使用氮芥治疗淋巴瘤，1949年首个获得FDA批准的癌症化疗药物是氮芥盐酸甲基硫酸胺，开启了化疗抗癌时代^[1]。第二次革命发生于20世纪90年代末和21世纪初，出现了针对癌细胞遗传易感性设计的靶向治疗，1997年首个获得FDA批准的分子靶向药是利妥昔单抗，开创了精准肿瘤学

时代^[2]。第三次革命可以追溯到19世纪末免疫治疗之父William B. Coley首次尝试利用免疫系统治疗癌症，在此后的100余年间免疫治疗发展历经波折，直到以免疫检查点抑制剂为代表的药物（如抗CTLA-4单克隆抗体、抗PD-1/PD-L1的单克隆抗体）改变了多种肿瘤的治疗格局，从此开启了免疫治疗时代^[3]。

刚刚过去的2023年，美国FDA的药物评估与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）批准了55种新药，位居过去30年FDA批准的年均新药数目第二名。在治疗领域，肿瘤学药物是批准数量最多的，共计批准了13种（24%）新的癌症治疗药物。FDA的生物制品评估与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）也保持了同样的步伐，在2023年批准了越来越多的细胞和基因疗法、疫苗和血液制品，虽然是非癌症相关的，但相信相关技术也会扩展到癌症药物领域^[4]。

2023年FDA获批的癌症治疗药物总结如下：卡帕塞替尼（capivasertib）是第一款获得批准的AKT抑制剂，与氟维司群联合，用于治疗经芳香化酶抑制剂治疗进展的ER阳性/HER2阴性的转移性乳腺癌。SpringWorks公司的新药尼洛替尼（nirogacestat）是第一个上市的 γ -分泌酶抑制剂，用于治疗罕见的肌性纤维瘤。2023年在双特异性抗体领域批准了以下药物：强生公司的他克塔单抗（talquetamab）（靶向GPC5D \times CD3）以及辉瑞公司的埃纳妥单抗（elranatamab）（靶向BCMA \times CD3），用于治疗多发性骨髓瘤；Genmab/艾伯维公司的艾可瑞妥单抗（epcoritamab）（靶向CD20 \times CD3）和罗氏/基因泰克公司的格菲妥单抗（glofitamab）（靶向CD20 \times CD3），用于治疗复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤。FDA还批准两种新的PD1单克隆抗体，Incyte公司的瑞替凡利单抗（retifanlimab）和Cohesus公司的特瑞普利单抗（toripalimab）（Loqtorzi）。百时美施贵宝的瑞普替尼（repotrectinib），是目前FDA批准的第5种ROS1抑制剂，用于治疗ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。FDA还批准了葛兰素史克的新药莫洛替尼（mometinib），一种JAK1/JAK2/ACVR1抑制剂，用于治疗骨髓纤维化^[4]。

1 癌症药物的特征

癌症药物大体分为：细胞毒药物；靶向治疗药物，如激酶抑制剂；靶向性生物制剂，如免疫检查点抑制剂（ICI）。每种还可以分为不同的亚类，

如生物制剂包括单克隆抗体、抗体偶联物、细胞治疗、溶瘤病毒等^[5]。然而，这种分类也不一定十分准确，如抗体偶联药物（ADC）到底是靶向治疗药物还是细胞毒药物，表达PD-1抗体的溶瘤病毒和CART细胞也难以分类，而且随着时间进展，还有越来越多的其他药物类型出现，如mRNA疫苗^[6]。

针对不同肿瘤部位，治疗产品的批准数量存在巨大差异。自2015年以来，批准数量最多的部位是肺癌、淋巴瘤、泌尿系统肿瘤、乳腺癌和白血病，但对于脑部和头颈部肿瘤来说，批准数量很少。对于皮肤癌和甲状腺癌，近年来的批准数量显著增加。皮肤癌的37个批准药物中，大部分是免疫检查点抑制剂（59%，22/37），而甲状腺癌的9个批准药物全部是激酶抑制剂，包括多激酶抑制剂和针对BRAF、MEK、RET和VEGFR1（也称为FLT1）蛋白的抑制剂。第一个不考虑疾病部位的批准是在2017年授予的，使用抗PD-1抗体—帕博利珠单抗（Pembrolizumab），治疗微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）的特定实体肿瘤患者。迄今为止，已经有8个不考虑疾病部位的批准，涉及7个不同的产品，均用于治疗实体肿瘤，包括激酶抑制剂（1种BRAF抑制剂、1种MEK抑制剂、2种TRK抑制剂和1种RET抑制剂）或ICI（2种PD-1抗体）^[1]。

还有一些药物首次获批治疗特定罕见疾病，如MEK抑制剂司美替尼于2020年被批准用于1型神经纤维瘤病（NF1）^[7]。2022年，激酶抑制剂克唑替尼（一种ALK抑制剂）首次获得批准用于炎性肌成纤维瘤（软组织肉瘤罕见亚型）^[8]。

2 肿瘤药物加速审批

从2000年至2004年，平均每年的批准药物为7.4个，到了2023年增至55个，基本是由靶向药物和生物制剂的增加推动的，而细胞毒性药物的批准速率放缓，到了2020年后，靶向性生物制剂的批准速度超过了靶向药物。加速批准（accelerated approval, AA）途径是一种替代传统批准产品的批准途径，于1992年引入，即FDA通过采用替代终点或中间终点来加速重大疾病治疗药物的批准。在加速批准途径下获批的药物仍需进行验证性临床试验以确认其临床效果，这对于保证这些药物的安全性和有效性至关重要。然而，如果临床获益得不到确认，产品或适应证可能会被撤出市场^[9]。其中ICI最多见，如Ⅲ期临床研究LEAP-002的失利，导致FDA撤回了帕博利珠单抗联合仑伐替尼在晚期肝癌一线

治疗领域的适应证^[10]。由于IMpassion131不利结局，罗氏公司主动撤回阿替利珠单抗治疗晚期三阴性乳腺癌美国的上市申请^[11]。在过去五年中，AA的平均年度百分比为28.4%。在靶向性生物制品（31%）中，AA被最频繁地使用，其次是靶向治疗药物（29%），而在细胞毒性药物中最少（20%）^[1]。

3 生物标志物定义人群的趋势

测序技术的进步和对癌症基因组景观的探索，促进了基于分子改变的癌症亚型的细分，并引领了精准医学的时代。在大多数批准中指定的生物标志物包括但不限于：HER2、EGFR、BRAF、激素受体（HR、ER、PR）、费城染色体（产生BCR-ABL蛋白质的易位）、PD-L1（也被称为CD274）和dMMR等。使用生物标志物批准的治疗药物中激酶抑制剂占大部分（76%）；最常使用生物标志物的疾病部位是乳腺癌（88%）和肺癌（61%）。总的来说，大多数生物标志物是肿瘤类型依赖的，但BRAF V600E突变、NTRK融合、RET融合、高肿瘤突变负荷（TMB）（每兆碱基超过10个突变）、MSI-H或dMMR，既有非特异性部位的批准，也有特异性部位的批准^[12]。

4 单药治疗和联合治疗批准的趋势

非冗余作用机制的合理联合治疗，通常会导致更高的反应率，因此，ICI已与各种其他治疗方式结合使用，包括化疗、放疗和其他免疫治疗，如疫苗、过继细胞治疗、细胞因子等，以达到临床疗效最大化。自2000年以来，单药适应证占据了约三分之二（364/551）的肿瘤学产品批准，而约三分之一（187/551）的批准是联合适应证，但近年来，联合治疗的临床试验明显增加。

激酶抑制剂在批准中以联合应用形式出现的比例为23%，其中最常见联合应用类别是联合激酶抑制剂和抗雌激素（每个类别占联合适应证的34%）。ICI在批准中以联合应用形式出现的比例为38%，其中45%的联合适应证是与同类药物进行组内联合，如CTLA4抗体与抗PD1或PD-L1抗体的联合应用；ICI还可以与抗代谢药物、化疗药物、损伤DNA剂、激酶抑制剂、微管抑制剂、靶向肿瘤抗原的抗体和抗VEGF（R）构建体联合使用^[13]。

治疗产品的靶点是否位于相同的、相关的或交叉通路以及其他因素，可能会对药效学产生不同影响，最终产生协同的、相加的或拮抗的作用。未来的研究可能有助于更深入地理解这些机制，探索最合适的联合治疗方案。

5 未来与挑战

目前，癌症药物治疗几乎是由新型靶向治疗药物和生物制品推动的，如ICI。因此，不可避免地导致了重复的产品开发，尤其是在抗PD1/PDL1领域，需要将资源转移到探索其他新治疗方法上去。针对新抗原的靶向治疗，有许多新药正在开发，如疫苗、细胞治疗（包括上述CAR-T细胞治疗）和抗体。针对CAR-T细胞治疗额外靶点的产品正在研发中，包括血液恶性肿瘤中的CD20、CD22和CD123，以及实体瘤中的CEA、HER2和GD224^[14]。

另一个引人关注的领域是将新方法应用于所谓的“难以成药”的靶点，如KRAS和BCL-2，相关靶向产品最近已经成功通过批准，而其他靶点，如MYC和p53，目前正在开发中。在针对难治性靶点的生物制品和小分子开发中，还应用了许多新方法，包括诱导两种分子接近的分子胶方法、基于蛋白质组学的方法，如利用质谱的新型共价筛选方法，以及靶向或调节RNA的方法^[15]。

近年来，人们正在探索将新型技术应用于癌症治疗产品的开发。人工智能和机器学习是非常有前景的方法，可用于药物分子设计、体外筛选和蛋白质相互作用的预测、癌症新抗原的预测、早期癌症筛查、疾病分类和预测治疗反应，如循环肿瘤DNA（ctDNA）的分离、检测和分析。还可以储存和使用多种类型的数据，包括实验、影像、临床和多组学数据，其中大部分数据存储在大规模公开可用的数据存储库中，预计未来大数据的可用性将继续增加，为利用这些数据研究复杂问题提供了更多机会^[16]。另一个在肿瘤治疗产品开发中具备潜力的新技术是基于CRISPR的基因组工程，可以高度特异性编辑基因组和表观基因组，进行癌症治疗的研究。在应用于临床实践之前，此领域还需要进行更多的研究工作。

2024年将会有更多值得期待的新药进入临床。安进公司的佐妥昔单抗（zolbetuximab）（claudin-18.2单抗）有望改写晚期胃癌一线治疗格局，在拥挤的claudin-18.2赛道领先于其他竞争者。Iovance的lifileucel有望成为首款获批的肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL）治疗产品，用于治疗转移性黑色素瘤，标志着TIL疗法35年旅程中重要里程碑。值得注意的是，虽然扩展癌症治疗的新的武器库很重要，但将已经获得适应证的药物，进行合理组合，或者从后线应用至前线，甚至获得辅助和新辅助适应证，也很重要，至少具有时间和成本优势^[17]。

药物开发需要兼顾药物经济毒性。在过去的十年中,全世界的肿瘤学家也越来越认识到,日益加剧的治疗成本和获得这些治疗机会的不平等是造成癌症患者预后显著差异的重要原因^[18-19]。因此,需要采取多管齐下的方法,如透明的价格决策、药品采购制度以及改善癌症药物的可及性^[20]。同时,临床医生也需要参与其中,为患者制定个体化治疗方案。然而,不同的利益相关者对抗癌药物的价值有不同的考量:监管机构需要评估药物的效益-风险平衡;支付方依靠成本效益分析做出报销决定;患者的治疗选择基于价格、个人偏好和对风险的态度;临床医生可以使用各种量表,如ESMO临床效益量表,作为衡量价值的客观框架^[21]。

最后,FDA的加速批准中大部分使用替代测量指标,因此药物的临床获益仍受到质疑。而且,即使有的药物已经被试验确认未能满足协议规定的主要终点,但直到被撤回,适应证仍多年保留在药物标签和临床实践指南中,如用于多发性骨髓瘤的Belantamab Mafodotin(2023年2月撤回)^[22]和用于尿路上皮癌一线治疗的阿替利珠单抗(2022年11月撤回)^[23],截至2023年4月20日,尚未发现欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)的任何公开反应。EMA和FDA在条件批准(加速批准和有条件营销授权)的使用上可能存在差异,提示我们未来需要优化监管,使患者真正获益。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Scott EC, Baines AC, Gong Y, *et al.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 625-640.
- [2] Surjit S, Kumar NK, Dwiwedi P, *et al.* Monoclonal Antibodies: A Review[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2018, 13(2): 85-99.
- [3] Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, *et al.* A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future[J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(Suppl 2): S87-S97.
- [4] Verdin P. FDA new drug approvals in Q3 2023[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 946.
- [5] Lu Z, Chen Y, Liu D, *et al.* The landscape of cancer research and cancer care in China[J]. *Nat Med*, 2023, 29(12): 3022-3032.
- [6] Liu C, Shi Q, Huang X, *et al.* mRNA-based cancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(8): 526-543.
- [7] No authors listed. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1290.
- [8] Schöffski P, Suflarsky J, Gelderblom H, *et al.* Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 431-441.
- [9] Cramer A, Sørup FKH, Christensen HR, *et al.* Withdrawn accelerated approvals for cancer indications in the USA: what is the marketing authorisation status in the EU?[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(9): e385-e394.
- [10] Llovet JM, Kudo M, Merle P, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410.
- [11] Miles D, Gligorov J, André F, *et al.* Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 994-1004.
- [12] O'Dwyer PJ, Gray RJ, Flaherty KT, *et al.* The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1349-1357.
- [13] Butterfield LH, Najjar YG. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(6): 399-416.
- [14] Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161.
- [15] Xie X, Yu T, Li X, *et al.* Recent advances in targeting the "undruggable" proteins: from drug discovery to clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 335.
- [16] Addala V, Newell F, Pearson JV, *et al.* Computational immunogenomic approaches to predict response to cancer immunotherapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(1): 28-46.
- [17] Topalian SL, Forde PM, Emens LA, *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade: A window of opportunity to advance cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1551-1566.
- [18] Pramesh CS, Badwe RA, Bhoo-Pathy N, *et al.* Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 649-657.
- [19] Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 565-574.
- [20] Barrios C, de Lima Lopes G, Yusof MM, *et al.* Barriers in access to oncology drugs-a global crisis[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 7-15.
- [21] Pignatti F, Wilking U, Postmus D, *et al.* The value of anticancer drugs-a regulatory view[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 207-215.
- [22] Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, *et al.* Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(10): e801-e812.
- [23] Grande E, Arranz JA, De Santis M, *et al.* Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(1): 29-45.

[编辑: 黄园玲; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

黄 青: 撰写及核对修改文章

薛 畅: 文献检索整理和文章撰写

胡 胜: 确定文章主题、整体规划及审阅文章