

新年首发,张力教授、沈琳教授领衔报告登录《柳叶刀·肿瘤学》 中国抗癌药临床 I 期试验“揭家底”

THE LANCET
Oncology

Volume 20, Issue 2, February 2019, Pages 183-186

Comment

Challenges in anticancer drug R&D in China

Shen Zhao^a, Cheng Lv^b, Jifang Gong^a, Fang Wenfeng^a, Xichun Hu^d, Yi Ba^e,
Chen Xiaoyuan^f, Yang Zhimin^g, Lin Shen^h, Li Zhang^a on behalf of the Chinese
Phase 1 Oncology trial Consortium



2月,《柳叶刀·肿瘤学》发表了《中国肿瘤学 I 期临床试验年度报告》,中山大学肿瘤防治中心张力教授和北京大学肿瘤医院的沈琳教授为共同通讯作者。报告围绕 180 项 2017 年在研的肿瘤学 I 期临床试验,针对研究机构分布、研究设计、人群筛选策略、研究癌种以及研究靶点展开分析,结合政府药品监管政策的改革,提出中国抗肿瘤药物研发的挑战、趋势与对策。该报告是 2018 年 1 月,由张力教授领衔,中国肿瘤学 I 期临床试验联盟对中国大陆 2017 年肿瘤学领域的 I 期临床试验现状进行的全面调查。(Lancet Oncol. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30865-9)



张力教授



沈琳教授

挑战

I 期临床试验机构数目不足、分布不均

2017 年中国大陆在研的 I 期临床试验数目达 180 项,仅次于欧洲的 241 项。然而,180 项 I 期临床试验仅由 18 所研究机构承接,其中的前 5 所研究机构完成了 59% 的项目;73% 的 I 期试验发生在北京、上海、广州。

缺乏协作组织,研究者、申办方及 CRO 间交流合作困难重重

研究者、申办方与 CRO 间的充分交流与合作是推动临床试验顺利开展与进行的重要因素之一。II / III 期临床试验的协作组织早在 2007 年成立,并推动了数项大型临床试验的完成。但直至 2017 年,中国的 I 期临床试验仍缺乏类似组织,研究者、申办方及 CRO 之间的交流合作壁垒重重。

试验设计重复低效 人群筛选与研究癌种未考虑中国患者特征

在 180 项试验中,仅有 16 项(9%)为新疗法的首次人体试验。

由跨国药企资助的试验均为药代动力学/药效动力学试验,其中过半为旨在加快药品审批的桥梁试验。

在研究人群筛选方面,仅 1 项针对 PD-1/PD-L1 抗体的研究(CTR20171020)允许 HBV 阳性的患者(HBV DNA ≤ 500 U/ml)入组;其余 28 项研究均照搬国外的设计,排除 HBV 阳性患者。

在研究癌种方面,胃癌、肝癌、食管癌及鼻咽癌为中国特有的四大癌种。在 116 项研究特定癌种的 I 期试验中,仅 12 项试验针对此 4 种肿瘤。

国内药企专注开发改良型新药 I 期试验中新分子实体少见

在被药品审评中心列为“1 类新药”的国产药中,大部分为改良型新药,少见由国内制药公司独立开发的新分子实体。

以小分子靶向药物为例,目前至少有 18 种国产的 EGFR-TKI 在同时开发,均被列为“1 类新药”;然而其中只有 2 种为国内独立开发的新分子实体。

类似的情况也见于 PD-1/PD-L1 抗体。

进展

2017 年也是中国药物研发的变革之年,在报告中,研究小组也针对中国抗肿瘤药物研发的趋势与进展进行了分析。

国家改革药品审评、监管制度,大力推动生物医药创新

2017 年以来,国家实施了一系列改革措施,其中包括:

废除目前的临床试验机构认证系统;实施临床试验 60 日默示许可制度;严厉打击临床试验数据造假;加强药品上市后监管;允许进口新药在中国境内外同步开展 I 期临床试验等。

中国肿瘤学 I 期临床试验联盟促进 I 期临床试验开展

I 期联盟旨在提供专业知识和经验交流平台,打破壁垒,促进 I 期临床试验研究者、申办方与 CRO 之间的交流与合作。

联盟每年定期发布肿瘤学 I 期临床试验报告;每年举行两次峰会,邀请国家药品审评中心专家、国内肿瘤学家、申办方与 CRO 代表参会。

中国药企重心移至新药研发 创新研究设计涌现

在 2017 年,89% 的肿瘤学 I 期临床试验由国内的制药企业资助;其中的领跑者包括和记黄埔、江苏恒瑞、百济神州、上海君实和基石药业等。27% 的 I 期试验进行了生物标志物的探索。在免疫治疗方面,由张力教授领衔的我国自主研发的 PD-1 单抗的两项 I 期临床试验结果近日也在《柳叶刀·肿瘤学》上发表,该研究开创性地探索了 PD-1 单抗联合顺铂、吉西他滨方案一线治疗复发及转移鼻咽癌的临床疗效,其结果有望改写晚期鼻咽癌的治疗模式。

该报告是第一份关于中国肿瘤学 I 期临床试验系统报告,在后续的调查中, I 期联盟将有望通过纵向对比,进一步描绘与分析中国抗肿瘤药物研发的现状与趋势。

化疗时代首个专注于肺鳞癌的头对头试验出炉



吴一龙教授

近日,广东省人民医院吴一龙教授领衔的晚期鳞状细胞肺癌一线治疗的随机 I 期临床试验结果发表在《欧洲癌症杂志》上,该试验(CTONG1002)从入组到发表经历了 8 年时间。(Eur J Cancer. 2019 年 2 月 7 日在线版)

吴一龙教授说:“试验过程漫长艰苦……,这个研究提供了肺鳞癌的一个治疗选择:白蛋白紫杉醇的优势在于有效率高,这是化疗时代第一个专注于肺鳞癌的头对头试验。”



European Journal of Cancer
Volume 109, March 2019, Pages 183-191

Original Research

A randomised phase II clinical trial of nab-paclitaxel and carboplatin compared with gemcitabine and carboplatin as first-line therapy in advanced squamous cell lung carcinoma (C-TONG1002)

Zhen Wang^a, Cheng Huang^b, Jin-Ji Yang^a, Yong Song^c, Ying Cheng^d, Gong-Yan Chen^e, Hong-Hong Yan^a, Xiao-Song Ben^a, Bin-Chao Wang^a, Chong-Rui Xu^a, Ben-Yuan Jiang^a, Qing

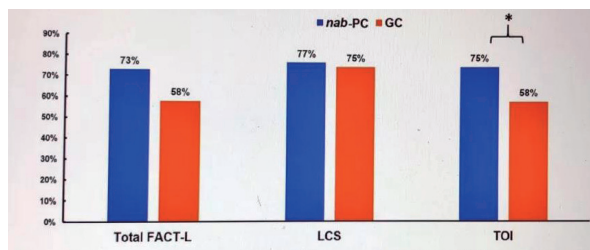


图 1 两组患者生活质量评分比较

本次发表的试验(CTONG1002)是白蛋白紫杉醇联合卡铂(Nab-PC)对比吉西他滨联合卡铂(GC)用于晚期鳞状细胞肺癌一线治疗时,PFS 和 OS 无差异,肿瘤患者生活质量评分提高。

共 127 例患者入选试验。Nab-PC 的总缓解率(ORR)高于 GC,无统计学意义(42%与 27%, $P>0.05$)。中位随访 14.5 个月后,

PFS 和 OS 两组之间无差异(6.7 与 5.8 个月,HR 0.75, $P=0.143$;11.6 与 14.4 个月,HR 0.92, $P=0.846$)。两种方案都有良好的耐受性。

然而,GC 组第 2 周期后的剂量减少(27%)比 Nab-PC 更多(12%, $P<0.05$)。通过试验结果发现,Nab-PC 的总缓解率(ORR)高于 GC,无统计学意义(42%与 27%, $P>0.05$)。中位随访 14.5 个月后,

结论

本研究是第一个针对肺鳞癌患者,比较两种一线治疗方式的头对头试验。通过对 127 例晚期鳞状细胞肺癌患者 14.5 个月的随访证实,一线吉西他滨联合卡铂对比白蛋白紫杉醇联合卡铂在晚期鳞状细胞肺癌患者中具有相似的 PFS 和 OS。在肿瘤患者生活质量评分改进方面,白蛋白紫杉醇联合卡铂优于吉西他滨联合卡铂。