

吴一龙教授发表中国抗肿瘤创新药物研发现状与趋势文章

从仿制到创新 中国肿瘤新药研发正当时

创新药物 平分秋色

截至2020年1月，中国有821种正在研究的抗肿瘤药物，其中包括404种仿制药和359种创新药物，剩余58种为其他抗肿瘤药物。

刚从仿制药转型过来的许多初创企业选择了风险更小、发展可能更快的

可行途径，即开发仿制药物，某些情况下紧随细胞疗法等先锋疗法之后，仿制药物中数量最多的是56种靶向CD19的CAR-T细胞疗法，83种EGFR或HER2靶向治疗药物和32种抗PD-1/PD-L1单抗药物。

细胞治疗领衔创新药

在创新药研发管线中，免疫治疗领域有很多“候选”药物。细胞治疗尤其突出，在创新药中占比为67%。细胞治疗也占据了创新药物的Top10，例如BCMA、CD22、mucin 1、CD123和GPC3。

这一创新水平反映了中国在全球细胞治疗研发管线中的地位。文章显示，

开发药物数量方面中国仅次于美国。

新技术为单靶点或多靶点新型创新药物的研发提供了可能性。例如靶向PD-1/PD-L1、EGFR和HER2、靶向HER2的双特异性抗体和靶向CD19的双特异性抗体。鉴于联合治疗已是抗肿瘤治疗的基石，多靶点药物可能为肿瘤治疗带来变革。

近日，清华大学医学院陈晓媛教授、广东省人民医院吴一龙教授发表中国国内抗肿瘤药物的研发现状的综述。文章显示，随着研发重点从仿制药转向创新药，现阶段中国迎来了前所未有创新药研发时代。2018年至2020年8月，在44种抗肿瘤新药中有12种在中国获批。尽管大多数药物是仿制药物，但近半数创新药。（Nat Rev Drug Discov. 11月5日在线版）



吴一龙教授

各瘤种药物数量与疾病负担的相关性

分析显示，在中国23种实体瘤和7种血液肿瘤中，抗肿瘤药物的数量和相应的疾病负担存在很强的相关性。在中国，肺癌的伤残调整生命年（DALY）负担最高，“候选”药

物数量也最多，其中大部分是仿制药物。对于中国DALY负担高的部分肿瘤，例如食管癌、胃癌和肝癌，候选药物的数量低于预期，但创新性。在中国，肺癌的伤残调整生命年（DALY）负担最高，“候选”药

未来展望

文章指出，未被满足的医疗需求驱动了中国抗肿瘤药物的研发创新，但不适当的试验设计和过度支出以及奖励不足可能不利于药物创新。未来的肿瘤试验需要适应创新的、综合的平台，使用资源优化和成本效益方法，在特定人群中检测多种候选药物的可行性。如果继续优化鼓励创新的环境，监管机构对新技术和新产品保持开放的心态，通过与其他国家学术界、产业界的合作，我国本土、开创性的疗法再现是可预见的。

（编译 胡静）

未被满足的需求推动创新

在整个研发管线中，有495种用于实体瘤的药物正在研发中，其中靶向治疗占比最大。虽然细胞疗法治疗实体肿瘤存在很大的挑战，但仍有83种

用于实体瘤的细胞疗法正在研发中。在血液肿瘤中，细胞疗法占有249种在研药物的51%。常见靶点包括公认的CD19、CD22和BCMA。

院士论坛

近日，2020中国肿瘤学大会（CCO）落下帷幕，《医师报》精选两位院士的学术话题，来自中国工程院院士、山东省肿瘤医院院长于金明详细地解读了精准医学的概念，介绍了我国肿瘤疾病防治的现状与最新研究进展；中国工程院院士、中国食品药品检定研究院学术委员会主任委员王军志分享了生物制品研发的现状与未来。

于金明院士

关注肿瘤微环境应“量体裁衣”

根据2019年国家癌症中心发布的最新数据报告显示，因恶性肿瘤死亡的人数占居民全部死因人数的23.91%，且发病人数和死亡率逐年呈上升趋势。而在我国，近十年来，恶性肿瘤发病率每年保持约3.9%的增幅，死亡率每年保持2.5%的增幅，可见，恶性肿瘤的防控形势依然严峻。

精准医学的目标是让治疗疗效最高、损伤最小、价格最低，但目前来看，精准医学还没有达到这一目标。于院士在报告中讲到，精准医学的关键在于精准预防、精准筛查、精准诊断、精准预测和精准预后。而中国的临床医生一定要结合临床证据、临床经验和患者情况三方面

的信息做出临床决策，即“正确的患者在正确的时间接受了正确的药物治疗。”

目前，免疫治疗成为肿瘤领域的热点，而肿瘤的异质性是精准免疫治疗面临的挑战。肿瘤的异质性包括不同基因型、不同分化程度、染色体质量差异等，发生在同一肿瘤患者体内的不同部位肿瘤细胞之间也会有不同的突变基因谱和生物学特性，这些异质性也体现了恶性肿瘤的高度复杂性和多样性。

对此，于院士指出，免疫治疗必须建立在前期精准检测的基础上，需要严格把握适应证，不是任何肿瘤患者都可使用。以肿瘤微环境为例，于院士团队开展了ORIENT-11



于金明院士

研究，搜集了入组患者所有的肿瘤标本，并进行了RNA测序，于院士认为，只有关注患者肿瘤的微环境，才能更加准确地预测免疫治疗疗效，针对不同患者“量体裁衣”。

原发性与适应性及获得性耐药是免疫治疗临床中面临的最大挑战，要想提高患者的生存期，延缓或避免耐药的出现，免疫治疗需要联合其他手段“抱团取暖”，而大数据和人工智能会是未来发展的方向。

王军志院士

生物类似药促原研药降价

王军志院士回顾了生物药的发展历程。他提到，单抗药物的发展起源于1975年，经历了鼠源化单抗、人鼠嵌合单抗、人源化单抗和全人源单抗四个阶段。随着人源化比例提高，不良反应降低，成为未来技术发展主要趋势。

王院士认为，开发抗体生物类似药具有重要意义：第一，能够保障疗效同时，降低患者用药负担，增加人民用药可及性；第二、推动原研进口药大幅度降价。在谈及单抗药物质量控制时，王院士详细介绍了抗体药物的研发流程，其中包括：药物发现，确立抗体基因序列；稳定细胞株建构中试和安试；严格按照GMP要求生产，规模化生产工艺建立；临床研究；生产上市。

王院士强调，质控方法和标准的建立贯穿抗体药物开发全程，保障药品质量。同时，王院士提出关注质量控制三要素：质控方法、标准物质、质控标准。只有科学系统的质量评价，才能保障抗体药物安全、有效、质量可控。

在加强监管体系中王院士强调了三点：第一，我国抗体产业基数低，给中国医药带来黄金发展期，需要政策引导，避免重复研发；第二，原研药专利期到期，生物类似药发展空间巨大，原有的指导原则已经不适合我国抗体产业发展，需要积极推动相关国际标准修订；第三，监督科学的发展为生物药研发提供必要保障。王院士分享了几组数字：2018年，全球生



王军志院士

物药市场规模为2618亿美元，年均复合增长率7.7%，高于非生物制药市场。由于多个重磅单抗药专利期到期，生物类似药市场规模从2014年的17亿美元，增长到2018年的72亿美元，年化增速超过40%。

1986-2020年，FDA共批准103个抗体药物，其中近五年获批48个，标志着全球抗体药物研发进入快车道。其中，抗肿瘤抗体药物最多，达43个，占比42%。