

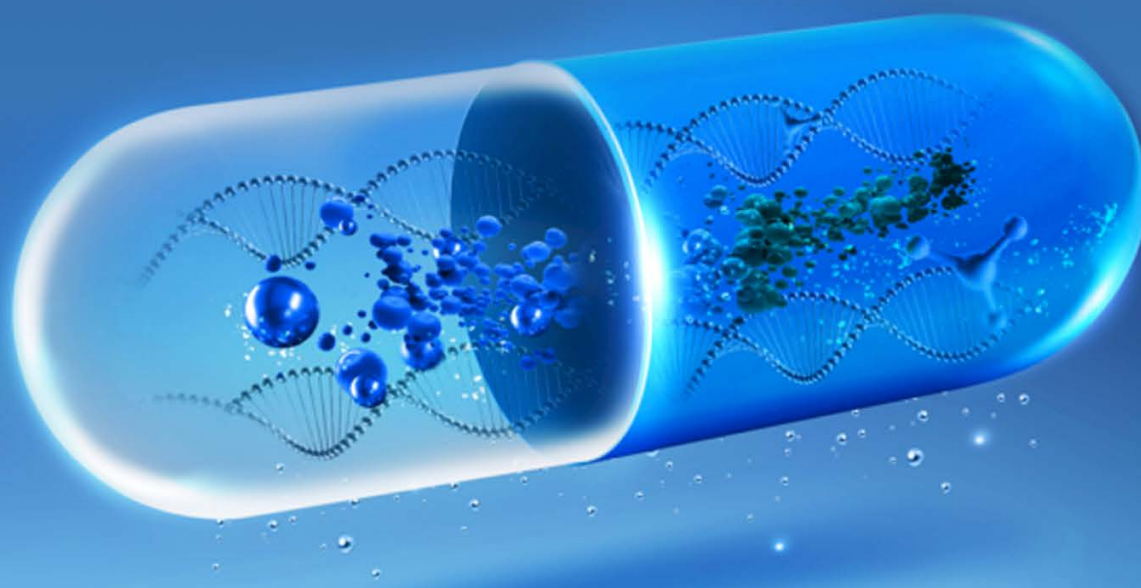
MYBIOCAPITAL
美柏资本

行业研究

胰腺癌药物发展简史

2022

作者：西北、细嗅蔷薇



声明

本报告仅供美柏医健（以下简称“本公司”）客户使用，版权归本公司所有。未经授权的转载，本公司不承担任何责任。本报告资料能找到出处都尽量注明，如有遗漏请联系我们。

本报告是美柏医健团队采用桌面研究、专家沟通、市场调查等研究方法制作。本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但受调研方法及收集范围的限制，本公司不保证其准确性或完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估。本公司不对使用本报告内容产生的任何直接或间接损失承担任何责任。

目录

前言	4
一、胰腺癌的流行病学分析	4
01. 发病率	4
02. 生存率	5
03. 发病因素及基因突变	5
二、胰腺癌药物开发现状	6
三、化疗药	6
四、靶向药	7
01.KRAS 抑制剂	8
02.PARP 抑制剂	8
03.NTRK 融合基因靶向药	9
04. EGFR 抑制剂	9
05. 其他新靶点抗体药物开发进展	9
五、免疫疗法开发进展	11
01. 免疫检查点抑制剂	11
02. CD40 靶向抗体	13
03. 肿瘤疫苗	14
04. CAR-T 疗法	15
05. 间充质干细胞疗法	17
六、中国本土胰腺癌领域主要玩家	17
01. 抗体用于胰腺癌的开发最新进展	18
02. CAR-T 疗法在胰腺癌的管线布局	20
03. 其他	21

前言

胰腺癌是一种恶性度很高的消化系统肿瘤，早期症状较隐匿，多数发现已经是晚期，早诊率只有 5%。局部晚期和转移性胰腺癌，在胰腺癌中占比 70%–80%，缺乏有效的治疗手段。手术治疗和化疗依然是胰腺癌患者的首选治疗方案。但只有少数患者可接受手术切除。因此预后极差，五年生存率只有 7.2%。因为胰腺癌的恶性程度高，病程短，发展和恶化速度快，治疗效果不理想，因此被称为“癌王”。

目前胰腺癌的治疗缺乏特效药。在胰腺癌患者中，存在可干预分子改变的患者约占所有胰腺癌的 12%–25%，靶向治疗潜在的获益人群只有不到 25%。据统计，在具有分子靶点的胰腺癌患者本就占比不高的情况下，接受靶向治疗的患者实际只有 2% 左右。并且靶向药对于胰腺癌患者的生存期提高十分有限。PD-1/L1 等免疫检查点抑制剂在胰腺癌上同样收获甚微。肿瘤疫苗及细胞免疫疗法在胰腺癌的临床试验也均处于早期阶段。

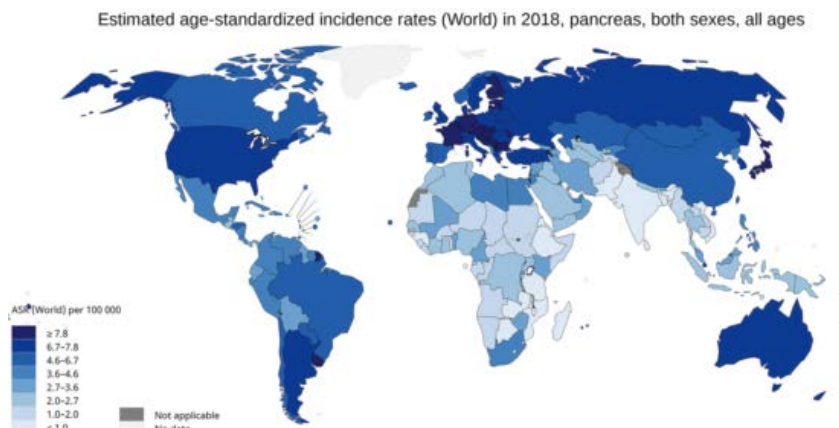
目前全球各大药企针对胰腺癌的开发方向，主要为：抗体及 ADC 类药物、肿瘤疫苗和 CAR-T 等细胞疗法。国内本土药企在胰腺癌疾病领域的主要玩家有：康宁杰瑞、恒瑞医药、石药集团、百济神州、君实生物和科济药业等。

一、胰腺癌的流行病学分析

01. 发病率

据中国国家癌症中心 2018 年发布的 2003–2013 年居民癌症数据显示，在统计的近 659732 例恶性肿瘤患者中，胰腺癌 17823 例，发病率在所有恶性肿瘤中排第 10 名，其中在男性患者中位列第 8 位，在女性患者中位列第 11 位；胰腺癌的死亡率在所有恶性肿瘤中排第 5 位。5 年相对生存率在常见恶性肿瘤中最差，只有 7.2%，且成逐年恶化的趋势。据统计，美国 2021 年所有新发恶性肿瘤中，胰腺癌新发病例在男性排第 10 名，女性排第 9 名，占恶性肿瘤相关病死率的第 4 位。据预测，2030 年，胰腺癌将成为美国恶性肿瘤中的第 2 位致死原因。

胰腺癌的全球发病率呈现明显地域性特征。总体上，发达国家的发病率远高于发展中国家和落后地区。2018 年全球胰腺癌高发地区有北美洲的美国和加拿大、欧洲大部分国家、大洋洲的澳大利亚及亚洲的日本，而在非洲、印度及东南亚地区胰腺癌发病率偏低。这种现象的产生可能与地区医疗条件差和诊断水平低有关。全球 2018 年胰腺癌年龄标化发病率见图 1。



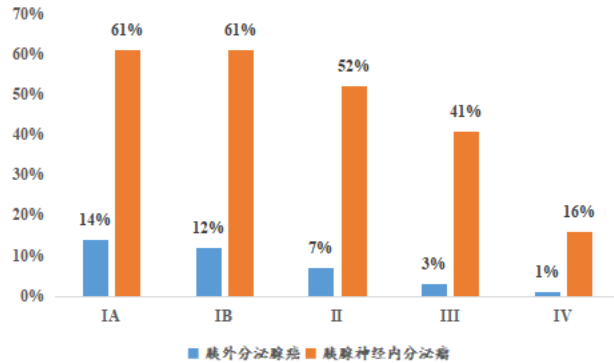
▲图 1 全球 2018 年胰腺癌年龄标化发病率 (/10,000)

来源: Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 05 October 2018.

02. 生存率

胰腺癌分为：胰外分泌腺癌和胰腺神经内分泌瘤。胰腺神经内分泌瘤(PNET)是源于神经内分泌系统多能干细胞的一类异质性肿瘤，占胰腺肿瘤的3%~7%，PNET发病的中位年龄为56岁，女性稍多于男性，多数呈散发。而胰外分泌腺癌在胰腺癌中占比90%以上。

胰腺神经内分泌瘤的五年生存率普遍高于胰外分泌腺癌。不同临床分期的两种类型胰腺癌患者的五年生存率详见图2。



▲图2 不同临床分期胰腺癌患者的五年生存率
来源: World J Oncol. 2019;10(1):10-27

03. 发病因素及基因突变

胰腺癌的恶性度高，预后差，多种危险因素增加其患病风险。胰腺癌的发病与吸烟、饮酒、肥胖、饮食结构失衡、年龄、性别、血型、种族、家族史和遗传史、慢性胰腺炎、感染、肠道菌群失调等多种因素有关。5%~10%的胰腺癌病人具有遗传易感基因(表1)。

据中国胰腺疾病大数据中心(China Pancreas Data Center)统计，近5年来在国内较大规模的胰腺疾病诊治中心接受手术切除的10000余例胰腺癌病人中，华东地区占比最高。男性占比近60%，60~74岁病人占53%，具吸烟史者占27%，具酗酒史者占17%，其中有家族史者仅占1%。

表1 胰腺癌的遗传易感基因



综合症	基因	胰腺癌评估风险 (%)	与普通人群患病风险比较 (倍)
Peutz-Jeghers综合症	STK11	11-36 (至65-70岁)	132
家族性胰腺炎	PRSS1、SPINK1、CFTR	40-53 (至70-75岁)	26-87
黑色素瘤-胰腺癌综合症	CDKN2A	14-17 (至70岁)	20-47
林奇综合症	MLH1、MSH2 (MSH6)	4 (至70岁)	9-11
遗传性乳腺癌-卵巢癌综合症	BRCA1、BRCA2	1.4-1.5 (女性, 至70岁) 2.1-4.1 (男性, 至70岁)	2.4-6.0

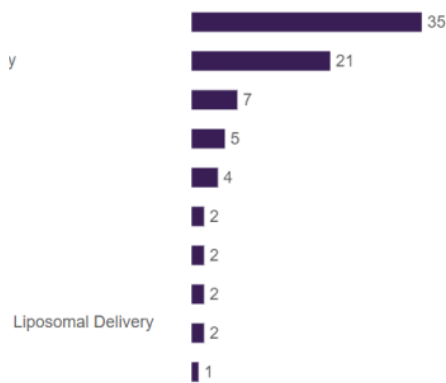
▲备注: STK11, 丝氨酸 / 苏氨酸激酶基因 11; PRSS1, 阳离子胰蛋白酶原基因; SPINK1, 丝氨酸转肽酶抑制剂 Kazal 1 型基因; CFTR, 囊性纤维化跨膜转导调节基因; CDKN2A, 细胞周期依赖性激酶抑制基因; MLH1, MutL 同源基因 1; BRCA1, 乳腺癌易感基因 1; BRCA2, 乳腺癌易感基因 2。

二、胰腺癌药物开发现状

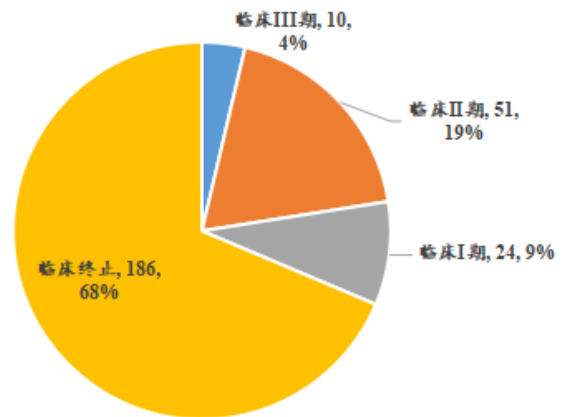
据 Datamonitor 统计，胰腺癌上市药物中化疗药物占比达 78%，分子靶向药仅占 22%。化疗药物包括：白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane)、吉西他滨、奥沙利铂、伊立替康、S-1 复方制剂（替加氟 / 吉美嘧啶 / 奥替拉西钾）等。分子靶向药包括 PARP 抑制剂 Olaparib 和 EGFR 抑制剂 Erlotinib。

针对胰腺癌开发的药物类型多样，小分子和单抗数量最多，分别占比 43.2% 和 25.9%，加和比重近 70%。细胞疗法、溶瘤病毒、寡核苷酸等新型药物也有所涉及。全球胰腺癌开发药物各类别数量如图 3 所示，处于临床各阶段的胰腺癌药物数量如图 4 所示。据 Datamonitor 统计，胰腺癌药物的临床终止率高达 68.6%。

PES | Pipeline



▲图 3 全球临床胰腺癌管线各类品种的数量
来源: Datamonitor



▲图 4 全球临床胰腺癌管线各阶段药物分布 / 个
来源: Datamonitor

在所有实体瘤中，胰腺癌药物的临床 III 期成功上市率最低，只有 10%。远低于肾细胞癌（70%）、乳腺癌（39.2%）和结肠直肠癌（38.5%）等。实体瘤药物开发 III 期成功率对比，见图 5。开发和上市难度高，可能是造成目前市场上胰腺癌有效药物较少的原因之一。



▲图 5 各类实体瘤药物临床 III 期成功上市比率

来源: Clinical development success rates for investigational drugs. Nature Biotechnology, 2014, 32(1): 40–51

三、化疗药

胰腺癌作为恶性程度最高的实体瘤之一，其5年总体生存率只有7%–9%，主要原因在于缺乏有效的早期诊断方法。局部晚期和转移性胰腺癌在胰腺癌中占比70%–80%，缺乏有效的治疗手段。手术治疗和化疗依然是胰腺癌患者的首选治疗方案，但只有少数患者可接受手术切除。对于不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌患者的一二线化疗方案，见表2。

表2 不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌患者的化疗方案

方案	体能状态较好者	体能状态较差者
晚期一线化疗方案	FOLFIRINOX方案	持续灌注5-FU/LV
	吉西他滨 (GEM) + 白蛋白结合型紫杉醇	GEM
	GEM	
	GEM+替吉奥	替吉奥
	替吉奥	卡培他滨
	GEM+厄洛替尼	
晚期二线化疗方案	纳米脂质体伊立替康+氟尿嘧啶 (5-FU) / 甲酰四氢叶酸钙 (LV)	GEM为基础的单抗
	5-FU/LV/奥沙利铂	5-FU类为基础的单药化疗

▲来源：中国胰腺癌综合诊治指南（2020版）[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2): 81–100.

备注：FOLFIRINOX：奥沙利铂 + 伊立替康 + 甲酰四氢叶酸钙 + 氟尿嘧啶；5-FU：5-氟尿嘧啶；GEM：吉西他滨；LV：甲酰四氢叶酸钙

胰腺癌化疗药物中，值得关注的品种有白蛋白紫杉醇。白蛋白紫杉醇是化疗药中当之无愧的重磅品种，作为一种紫杉醇与白蛋白结合的制剂，它克服了紫杉醇水溶性差、易引发过敏反应等缺点，2018年原研品种的全球销售额就已经突破10亿美元。白蛋白紫杉醇（商品名Abraxane）于2013年获得美国FDA批准上市，联用吉西他滨用于一线治疗胰腺癌患者。

Abraxane由美国公司Abraxis BioScience原研，最先于2005年获得美国FDA批准上市治疗乳腺癌。自2013年获批上市用于胰腺癌治疗后，Abraxane开发势头迅猛。2015年，Abraxane获得欧盟上市批准，联合卡铂一线治疗非小细胞肺癌患者。2019年，美国FDA批准atezolizumab(PD-L1)联合Abraxane，治疗PD-L1表达的不可切除局部晚期或转移性TNBC患者。Abraxane于2008年在国内获批上市治疗乳腺癌，于2021年在国内获批上市治疗胰腺癌。据米内网统计，国内注射用白蛋白紫杉醇2020年的医院终端的销售额达31.5亿元。其中石药集团欧意药业占比49.62%，排第一名，恒瑞医药占比40.45%，齐鲁制药和新基分别占比5.02%和4.92%，分列第二到第四名。

四、靶向药

胰腺癌恶性程度高，预后差。精准治疗模式在肿瘤领域的蓬勃发展，为胰腺癌治疗带来新的希望。目前胰腺癌在靶向治疗、分子分型、个体化肿瘤模型等方面都取得初步进展，为精准治疗模式在胰腺癌治疗领域的应用提供了基础。胰腺癌的四大驱动突变(KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4)在胰腺癌的发生发展中起着重要作用，但目前还缺乏相对应的靶向药物。目前胰腺癌可干预靶点较少，针对四大高频突变及其相关通路靶向药物的研发是胰腺癌精准治疗的重要方向。

01.KRAS 抑制剂

癌基因 KRAS 和很多恶性程度极高的癌症发生发展有关，其中最典型的就胰腺导管腺癌 (PDAC)。约有 85–90% 的 PDAC 患者存在 KRAS 突变，这也是胰腺癌预后极差的一大原因。胰腺癌中大多数患者存在 KRAS G12 密码子的突变，个别突变发生于 G13 和 Q61。而在胰腺癌患者的 G12 密码子突变中，G12D 是最常见的类型，其次分别是 G12V、G12R 和 G12C。KRAS 的突变在其他常见恶性癌症中同样非常广泛：NSCLC 患者约有 15–25% 存在 KRAS 突变，结肠癌患者存在 41% 的 KRAS 突变，在胆管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌等肿瘤中也有为数不少的患者能检出 KRAS 突变。

KRAS 是首批被发现的癌基因中的一种，其突变存在于大约 1/4 的人类肿瘤中，是肿瘤学药物研发领域最明确的靶标之一。但是该蛋白是一种无特征、近乎球形的结构，无明显的结合位点，所以很难合成一种能靶向结合并抑制其活性的化合物。因此 KRAS 被称为肿瘤领域“不可成药”的靶标。据研究发现，KRAS G12C 蛋白通过结合 GTP、GDP 两种分子，在激活和失活两种状态之间切换。而在 KRAS G12C 处于失活状态时，就存在一个药物可以结合的位点，靶向分子可以趁机把 KRAS 锁死在“失活状态”，显著抑制它的促癌作用。Amgen 公司基于这一思路开发了一款 KRAS G12C 共价抑制剂 Sotorasib。

2021 年 5 月 29 日，Sotorasib (AMG-510，商品名 Lumakras) 获得美国药监局 FDA 的加速批准上市，用于治疗携带 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者。KRAS 突变约占非小细胞肺癌患者突变的 25%，KRAS G12C 突变约占非小细胞肺癌突变的 13%。

在 AMG-510 的一项临床 I/II 期试验 (CodeBreak 100) 中，旨在评估其治疗 KRAS G12C 突变实体瘤的安全性和疗效。此项研究中包含了 12 例转移性或局部晚期 KRAS G12C 突变的胰腺癌患者，临床结果显示这 12 例患者中 8 例疾病稳定 (SD)，1 例部分缓解 (PR)，显示出了良好的疗效。然而在胰腺癌患者中 KRAS G12C 突变仅占 1%–3%。

Mirati Therapeutics 在 KRAS G12C 抑制剂药物 Adagrasib 基础上，采用吡啶并 [4,3-d] 嘧啶骨架进一步筛选和优化得到的一款选择性非共价 KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133，相关专利也已经公开 (WO2021041671)。MRTX1133 目前处于临床前开发阶段。据 Mirati Therapeutics 披露，不同于当前开发的 (上市 / 临床在研的) KRAS G12C 抑制剂，MRTX1133 在细胞活性测定中同时抑制活性和非活性的 KRAS G12D 蛋白，因此它有潜力提供更高效率的靶标抑制作用；在多种胰腺癌细胞移植动物模型中，MRTX1133 不仅具备有效的单药活性，也表现出潜在的联合用药趋势的可能性。

国内药企中对 KRAS 进行管线布局的药企，主要涉及加科思、益方生物、劲方医药 / 信达生物、瓊黎药业、贝达药业、勤浩医药、健艾仕等。这些药企的 KRAS 抑制剂品种目前均处于临床 I/II 期阶段，但是迄今为止国内本土药企对 KRAS 靶点的开发均为 KRAS G12C 抑制剂，尚未涉及 KRAS G12D 的产品。目前国内药企仍然集中在开发国外已上市 KRAS G12C 抑制剂的 me-too/me-better 中。

KRAS 在恶性肿瘤中突变的发生率约 30%，不过在不同的瘤种中比例存在明显差异。区别于 KRAS G12C 在肺癌领域的发生比例，KRAS G12D 在胰腺癌中也是高出了一个数量级。相较于肺癌领域集中在 KRAS G12C 抑制剂上开发，胰腺癌领域的药物开发则在 KRAS G12D 抑制剂上更具优势。因此，开发 KRAS G12D 抑制剂有潜力改善胰腺癌患者的预后，惠及更广大的胰腺癌病患群体。

02.PARP 抑制剂

人体内每天都发生着 DNA 损伤，健康人体有一套完善的 DNA 损伤修复机制 (DDR, DNA damage repair)。肿瘤细胞也

存在着 DNA 损伤修复机制，在胰腺癌的 DDR 通路上，有很多因体细胞和胚系突变造成的高度重复的结构变异基因，如 ATM、BRCA1/2 和 PALB2。其中 BRCA1/2 编码参与 DNA 双链断裂同源重组修复 (HRD) 的主要蛋白，而 PALB2 负责招募并结合 BRCA2 和 RAD51 到 DNA 断裂位点。PARP 抑制剂的作用是阻止肿瘤 DNA 断裂链的修复，从而导致肿瘤细胞死亡。

阿斯利康研发的 Olaparib (奥拉帕利)，是国际首款获批上市的 PARP 抑制剂。奥拉帕利于 2019 年底获得美国药监局 FDA 的批准上市，用于携带 gBRCAm 的转移性胰腺癌患者的一线维持治疗。此次上市批准，主要基于一项依据生物标志物针对晚期胰腺癌精准治疗的大型 III 期临床研究 (POLO)。在此项研究中，具有 BRCA1/2 突变的转移性胰腺癌患者，经一线铂类为基础的化疗治疗 16 周后，病情稳定时采用 PARP 抑制剂 Olaparib 作维持治疗，较安慰剂显著延长了无肿瘤进展生存期 (7.4 个月 vs 3.8 个月)。目前 PARP 抑制剂联合免疫治疗、抗血管生成治疗的临床研究也在进行中。

在胰腺癌患者中，大约有 25% 在 HR-DDR 通路上有胚系或体细胞突变，如 BRCA1/2、PALB2、ATM、RAD50 等。研究发现并非仅 BRCA1/2 突变的病人，只要存在 HR-DDR 通路缺陷的病人，接受铂类化疗的效果均显著优于无 HR-DDR 缺陷的病人 (2.37 年 vs 1.45 年)。众多研究表明 BRCA/PALB2 突变可以预测铂类化疗的疗效，顺铂 + 吉西他滨方案可以作为这类病人的一线化疗方案。

03.NTRK 融合基因靶向药

胰腺癌患者中约 0.34% 的病人中存在癌基因 NTRK 融合，可以通过免疫组化检测患者是否存在 NTRK 融合基因突变。多靶点 TRK 抑制剂药物拉罗替尼 (larotrectinib) 和恩曲替尼 (entrectinib) 先后开展了多项临床研究，以验证它们对有 NTRK 融合突变的转移性和局部晚期实体瘤的疗效。

目前，这两个药物均分别于 2018 年 11 月和 2019 年 8 月获得美国药监局 FDA 的上市批准，用于治疗有 NTRK 融合突变的晚期实体瘤。在 2020 年的美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南中，拉罗替尼和恩曲替尼被推荐用于一线治疗失败的 NTRK 融合突变的转移性胰腺癌。

04.EGFR 抑制剂

30%–89% 的胰腺癌有 EGFR 过表达。Erlotinib (厄洛替尼) 是一种 EGFR 抑制剂，于 2005 年 11 月获得美国药监局 FDA 的批准上市联合吉西他滨一线治疗局部晚期、不可切除或转移性胰腺癌患者。

一项 III 期、双盲、安慰剂对照的临床研究中，569 例晚期或转移性胰腺癌患者随机接受厄洛替尼联合吉西他滨和吉西他滨单药治疗。联合治疗组患者的总生存期和无进展生存期均明显改善，中位生存期为 6.24 个月，1 年生存率为 23%；对照组的中位生存期为 5.91 个月，生存率为 17%。

目前 2020 版中国胰腺癌综合诊治指南，推荐使用厄洛替尼联合吉西他滨进行局部进展或合并远处转移胰腺癌的系统治疗，但临床效果不佳。对 EGFR 扩增并 KRAS 基因野生型的局部进展或合并远处转移的胰腺癌患者，尼妥珠单抗联合吉西他滨能延长总体生存时间。

05. 其他新靶点抗体药物开发进展

a. HER2/HER3 双抗

荷兰公司 Merus 作为全球肿瘤免疫界的新锐 Biotech 之一，通过其自主开发的双抗技术平台 Biclomics® 开发出多个候选药物，适应症包括乳腺癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤。Merus 开发了一款 HER2/HER3 双特异性抗体产品

Zenocutuzumab。该药物针对乳腺癌的开发处于临床 II 期，针对胰腺癌、结直肠癌、NSCLC 等的研究处于临床 I/II 期试验。据披露，在临床研究中，10 例胰腺癌患者的客观缓解率达 40%。但是，该药物对胰腺癌的疗效，尚需更进一步的放大性临床试验来验证。

国内本土药企中，信立泰研发了一款 HER3 抗体药物，百利药业开发了一款 EGFR/HER3 双抗 SI-B001。在 HER2 靶向抗体（单抗 / 双特异性抗体 / ADC）领域，众多药企如康宁杰瑞、天广实和百济神州等均有相关抗体管线的布局，这些品种目前重点开发的适应症主要为乳腺癌、胃癌等。

b. PAUF（胰腺癌上调因子）单抗

韩国公司 Prestige BioPharma 开发了全球首个 PAUF 单抗品种 PBP1510。PBP1510 曾于 2020 年被美国、欧盟、韩国分别授予其治疗胰腺癌的孤儿药资格。2021 年 6 月，PBP1510 在法国获批开展 I/IIa 期临床试验。此项临床试验将在法国斯特拉斯堡的消化系统癌症研究所进行，拟招募人群为 PAUF 高表达的胰腺癌患者。Prestige 正在准备 PBP1510 在美国、澳大利亚等国家的 IND 申请。

研究发现，PAUF 在大多数胰腺癌患者中呈高表达，能够通过激活 CXCR4、 β -catenin、TPL2、MEK/ERK、FAK/Scr 等信号通路，增加胰腺癌细胞间的黏附性，促进胰腺癌血管生成及增加血管通透性等方式来促进胰腺癌迁徙、转移及进展。PAUF 在胰腺癌疾病进展中发挥重要作用，然而全球范围内目前尚无获批上市的针对 PAUF 的靶向治疗药物，并且国内本土药企中暂未发现 PAUF 抗体药物临床在研。因此，PBP1510 有望成为 PAUF 靶向治疗的 F-I-C 药物，为 PAUF 阳性的胰腺癌患者带去临床受益。

c. CD39 抗体

CD39 在腺苷的产生和 ATP 的分解中起着重要作用。腺苷的积累将导致免疫抑制，而 ATP 水平的维持能够增加 T 细胞增殖、树突状细胞成熟和促炎细胞因子水平。肿瘤微环境中的胰腺癌基质细胞表达高水平的 CD39，可能会抑制抗肿瘤免疫反应。

纳斯达克上市公司 Surface Oncology 开发了一款靶向 CD39 的抗体药物 SRF617，于 2021 年 3 月获得美国药监局 FDA 授予的治疗胰腺癌孤儿药资格。目前 SRF617 正在针对多种实体瘤开展临床 I/II 期研究，涉及联用吉西他滨和白蛋白紫杉醇 (Abraxane) 对胰腺癌患者的临床研究。临床前研究表明，SRF617 对 CD39 具有强亲和力和抑制作用；不管是单一用药还是与多种治疗药物联用，SRF617 均具有降低腺苷、提高 ATP 水平和抗肿瘤活性的作用。该药物针对胰腺癌的临床进展，有待后续继续关注。

截至本文成稿，国内共检索到 2 款 CD39 抗体向 CDE 提交了临床申请，开发药企涉及科望生物和君实生物及北京恩瑞尼生物。科望生物开发的 CD39 抗体 ES-002，于 2021 年 9 月获得美国 FDA 的 IND 批准；IND 申请于 2021 年 11 月 26 日获得中国药监局 NMPA 的受理；于 2022 年 2 月 7 日获得临床试验默示许可。君实生物 / 恩瑞尼生物开发的 CD39 抗体 JS019 的 IND 申请于 2021 年 10 月 22 日获得 NMPA 的受理，于 2021 年 12 月 28 日获得临床试验默示许可。

展望

目前胰腺癌靶向治疗的主要问题在于：靶点所覆盖的人群较少，在胰腺癌患者中，存在可干预分子改变的患者约占所有胰腺癌的 12%–25%，即靶向治疗潜在的获益人群只有不到 25%。所以针对四大高频突变及其相关通路进行靶向药物的研发，是使更多胰腺癌患者获益的关键。此外，在胰腺癌患者靶点治疗覆盖占比低于 25% 的情况下，实际中接受靶向治疗的胰腺癌患者也只有 2%。一是因为现有获批上市的靶向治疗药物并未给胰腺癌患者带来显著的生存期获益，另一个是临床医生对于胰腺癌靶向治疗的重视度不够所导致。这就需要制定和推广可行的胰腺癌靶向治疗指南或者共识，以促进靶向治疗在胰腺癌的应用。

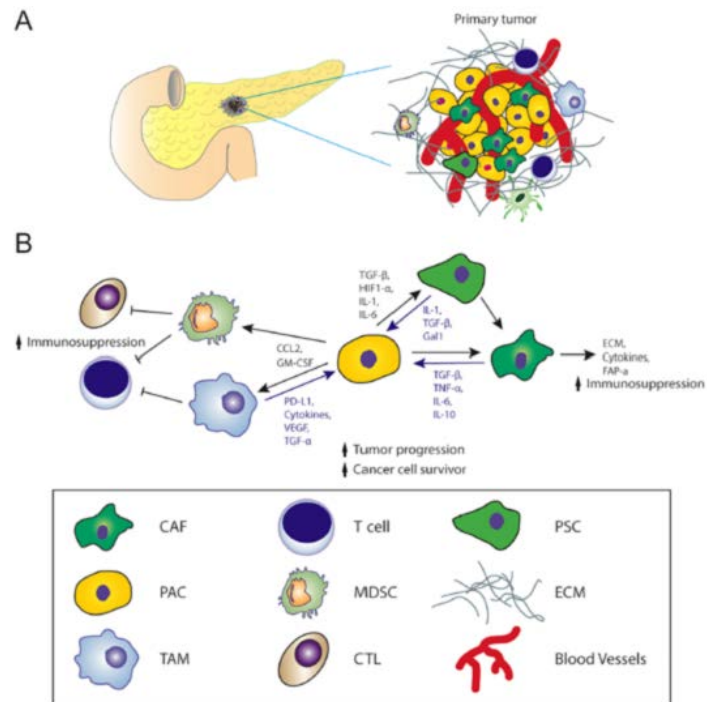
不管怎样，胰腺癌靶向治疗的时代序幕已经缓缓拉开，但想要取得重大突破、惠及更多胰腺癌患者仍然任重道远。

五、免疫疗法开发进展

胰腺癌具有隐匿性强、侵袭性强、易转移、耐受放化疗的特点，五年生存率极低不足 8%。因此寻求全新的治疗方法是目前改善胰腺癌预后的迫切需要。近年来，针对免疫检查点抑制剂 PD-1/L1 等重要抗原的单克隆抗体，以及免疫细胞治疗等多种方法治疗胰腺癌的临床试验大量开展，但是尚未获得令人满意的临床获益。这是因为胰腺癌病巢的特殊微环境使得免疫治疗并不像其他恶性肿瘤能发挥预期的效果。胰腺癌的免疫微环境特点是异常致密的基质、肿瘤细胞少、效应 T 细胞数量少、多重免疫抑制等。

胰腺癌肿瘤微环境如基质屏障、免疫微环境、外泌体在促进胰腺癌细胞增殖、浸润、转移及放化疗抵抗中起到重要作用。胰腺癌在发生发展过程中形成由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞及细胞外基质等相互作用共同塑造的基质丰富、高度免疫抑制的微环境，其在胰腺癌增殖、侵袭、远处转移及化疗耐药中发挥重要作用。

胰腺癌中抗肿瘤效应的免疫细胞如 CD4+、CD8+ 效应 T 淋巴细胞、NK 细胞处于减少或无功能状态，而具有免疫抑制作用的细胞如肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、调节性 T 淋巴细胞 (Tregs)、髓源性抑制细胞 (MDSCs) 功能活跃且大量增殖，从而营造出有利于胰腺癌免疫逃逸的微环境。胰腺癌通过分泌多种细胞因子主动招募单核细胞聚集并促进其向 M2 型巨噬细胞转化。胰腺癌的肿瘤免疫微环境详见图 6。



▲图 6 胰腺癌肿瘤微环境

A, 肿瘤微环境的存在阻碍了免疫疗法和其他细胞毒类药物发挥抗肿瘤作用; B, 胰腺癌的耐药机制, 包括肿瘤进展、免疫抑制和存活;

备注: CAF, 肿瘤相关成纤维细胞; PAC, 胰腺癌; TAM, 肿瘤相关巨噬细胞; MDSC, 骨髓来源的抑制性细胞; CTL, 细胞毒性 T 淋巴细胞; PSC, 胰腺星形细胞; ECM, 胞外基质。

01. 免疫检查点抑制剂

截至目前, K 药 (pembrolizumab) 和 O 药 (nivolumab) 等免疫检查点抑制剂, 均未获得美国 FDA 的上市批准用于治疗胰腺癌。默沙东针对 K 药开展治疗胰腺癌的临床研究, 涉及与化疗、放疗、靶向治疗、肿瘤疫苗等的联合探索。O 药针对胰腺癌的开发, 则采用不同的策略。除了与 Ipilimumab 联用外, 以化疗为基础的联用治疗中出现了 CD40 单抗 (sotigalimab) 的身影。

2017 年 5 月 23 日, FDA 批准 K 药用于 MSI-H (微卫星不稳定性高) 肿瘤的治疗。此次获批数据中, 包含 6 例胰腺癌患者, 在这 6 例患者中 ORR 达 53%。而在所有 MSI-H 型的 149 名肿瘤患者中, ORR 达到 39.6%, 半年以上持续缓解率高达 78%。胰腺癌病人中错配修复缺陷少见, 文献报道约占 0.8%, dMMR 会导致微卫星的突变增加 100 倍以上。尽管美国 FDA 批准了 K 药在 dMMR/MSI-H 转移性或晚期实体瘤中的适应症, 但 K 药在胰腺癌中的疗效不佳。在一项观察 K 药单一治疗 dMMR/MSI-H 晚期实体瘤的临床 II 期研究 (Keynote158) 中, 共包含 22 例转移性胰腺癌患者。但是 K 药在胰腺

癌患者中的 ORR 只有 18.2%，中位生存期 4 个月，说明单一免疫治疗不能有效改善胰腺癌的疗效。此后，默沙东开展了 K 药联用吉西他滨 / 白蛋白紫杉醇用于晚期 / 转移性胰腺癌的临床 Ib/II 期，中位总生存期达 15 个月。

Ipilimumab(CTLA-4) 在一项 II 期临床试验 (NCT00112580) 中，旨在评价其单用治疗不可切除的 IV 期胰腺癌患者。临床结果显示无生存率获益。Tremelimumab(CTLA-4) 在一项 II 期临床试验 (NCT02527434) 中，在晚期 / 转移性胰腺癌患者中的中位总生存期只有 4 个月。

免疫检查点抑制剂联用其他药物在胰腺癌的开发进展

既往临床试验结果显示，单用免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌的疗效不佳。研究表明，根本原因在于胰腺癌是免疫“冷”肿瘤，即胰腺癌的肿瘤微环境处于免疫抑制状态。如何把免疫的冷肿瘤变成热肿瘤，是近年来胰腺癌免疫治疗研究的热点。众多科研院所及药企开始探索免疫检查点抑制剂联用其他药物，如肿瘤疫苗以及放疗等在胰腺癌患者的临床研究。免疫检查点抑制剂联用其他药物用于胰腺癌的临床试验见表 3。

表3 免疫检查点抑制剂联用其他药物用于胰腺癌的临床试验



药物	靶点组合	肿瘤分期	临床试验	疗效
K药+GEM+nab-P	PD-1; 细胞毒类药物	晚期/转移性胰腺癌	NCT02331251 Ib/II期	mOS: 15.0月
K药, NOX-A12	PD-1; CXCL12	转移性胰腺癌	NCT03168139 I/II期	SD: 25%
K药+Motixafortide+化疗	PD-1; CXCR4; 细胞毒类药物	晚期胰腺癌	COMBAT/KEYNOTE-202 II期	ORR: 21.1%
K药+Pelareorep	PD-1; 溶瘤病毒	III/IV期胰腺癌	NCT03723915 II期	PR: 8.3%
K药+Trametinib+放疗 vs GEM+放疗	PD-1; MEK1/2	胰腺癌术后局部复发	NCT02704156 II期	mOS: 24.9月 vs 22.4月
K药+GVAX+放疗	PD-1; 疫苗; 细胞毒类药物	局部晚期胰腺癌	NCT02648282 II期	DMFS: 9.7 月
Ipilimumab+O药	CTLA-4; PD-1	晚期/转移性胰腺癌	NCT01928394 I/II期	ORR: 6.7%
O药+Ipilimumab+放疗	PD-1; CTLA-4	晚期胰腺癌	NCT03104439 II期	ORR: 14%
O药/Sotigalimab+nab-P+GEM	PD-1; CD40; 化疗	晚期胰腺癌一线	NCT03214250 II期	1年OS: 57% vs 51%
O药+帕立骨化醇+nab-P+GEM	PD-1; VD类似物; 化疗	胰腺导管癌一线	NCT02754726 II期	ORR: 80%
O药+sotigalimab+nab-P+GEM	PD-1; CD40; 细胞毒类药物	晚期胰腺癌一线	NCT03214250 II期	1年OS: 41%
Ipilimumab+GEM	CTLA-4; 细胞毒类药物	局部晚期/不可切除的 (III/IV期) 或转移性胰腺癌	NCT01473940 Ib期	mOS: 8.5月
Tremelimumab+Durvalumab	CTLA-4; PD-1	转移性胰腺导管癌	NCT02558894 II期	联用组: mOS: 3.1月; Durvalumab 单用: mOS: 3.6月
Tremelimumab+GEM	CTLA-4; 细胞毒类药物	晚期胰腺癌	NCT00556023 I期	mOS: 7.4月

▲来源: Cancer treatment reviews, 2020, 86: 102016. 及公开信息整理

备注: O 药: Nivolumab; K 药: Pembrolizumab; GEM: 吉西他滨; nab-P: 白蛋白结合型紫杉醇; DMFS: 无远处转移生存期

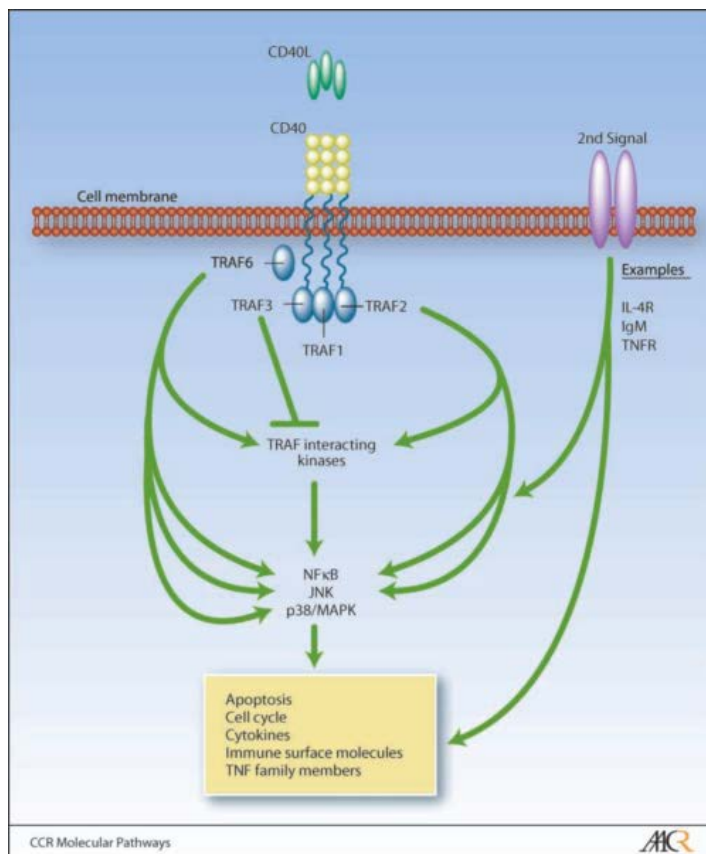
麻省理工学院的研究人员，进行了一项 PD1+TIGIT+CD40 三种抗体联合的免疫治疗研究，此项研究的结果于 2021 年 8 月发表在《Cancer Cell》上。研究人员在小鼠实验中发现，单用 PD-1 抑制剂时对胰腺癌小鼠模型几乎不产生抗肿瘤作用，CD40 激动性抗体与 PD-1 抑制剂或 TIGIT 抑制剂联合使用能够部分抑制肿瘤生长，但并未显著缩小肿瘤。但当三者联合使用时，抗胰腺癌效果显著，在接受这种治疗的胰腺癌小鼠中约有一半的胰腺肿瘤缩小，25% 的小鼠胰腺肿瘤完全消失，并且在停止治疗后肿瘤也没有复发。

02.CD40 靶向抗体

CD40 信号通路

CD40 是一类共激活信号分子，属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族蛋白的成员。CD40 广泛表达于抗原提呈细胞 (APC) 如树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞和非免疫细胞特别是肿瘤内皮细胞、上皮细胞和造血祖细胞，以及某些肿瘤细胞特别是 B 细胞恶性肿瘤和淋巴瘤。其配体为 CD40L，主要在血小板、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和活化的 T 细胞上表达。

CD40 本身无激酶活性，只有与其配体 CD40L 结合后，通过胞内接头蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 与 CD40 胞质尾端结构域结合，以调节 CD40/CD40L 信号通路。TRAF 家族有 6 种 TRAF 蛋白，不同的 TRAF 蛋白组合与 CD40 胞质结构域结合会活化下游不同的信号通路如 NF- κ B、JNK、p38/MAPK 通路，继而参与人体的体液免疫和细胞免疫反应。CD40 通路对肿瘤微环境中的 T 细胞和 B 细胞有重要的调节作用，可以将免疫“冷”肿瘤调整为免疫“热”肿瘤。CD40 信号通路见图 7。



▲图 7 CD40 信号通路机理

来源：Prospect of Targeting the CD40 Pathway for Cancer Therapy. Clin Cancer Res 2007;13(4):1083-1088.

CD40 治疗胰腺癌的开发进展

在临床前研究中，CD40 激动剂与 PD-1/L1 抑制剂联合应用，表现出良好的抗肿瘤活性。目前 CD40 抗体联用免疫检查点抑制剂、化疗的 I/II 期临床试验正在开展中。国外进度最快的是 Apexigen 公司开发的 CD40 抗体 Sotigalimab。Apexigen 公司正在与 BMS 开展 Sotigalimab 与 O 药及化疗的临床联用研究。

Sotigalimab 是一款新型人源化抗 CD40 单克隆抗体。该药物通过与 CD40 结合，发挥免疫增强作用，诱导多种免疫反应发挥抗肿瘤作用。目前 Sotigalimab 已经获得美国 FDA 授予的孤儿药资格，用于治疗食道癌、胃食管连接癌及胰腺癌。Apexigen 针对胰腺癌开展了临床 I/II 期研究。联用策略涉及 3 种：一是，O 药+Sotigalimab+ 白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨；二是，O 药 + 白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨；三是，Sotigalimab+ 白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨。2021 年 ASCO 披露了 Sotigalimab 及 O 药联用化疗的临床 Ib/II 期试验结果。Sotigalimab+O 药 +AG 化疗（白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨）的 ORR 达 26%，一年 OS 率达 41%；O 药 +AG 化疗的 ORR 达 35%，一年 OS 率达 57%；Sotigalimab+AG 化疗的 ORR 达 33%，一年 OS 率达 51%。即这三组联用的疗效 ORR 及一年 OS 率均高于既往标准化疗 AG 方案（ORR23%，一年 OS 率 35%）。但是，Sotigalimab 的联用方案是否能获批上市治疗一线胰腺癌，还需进一步的大样本 III 期临床研究。

国内目前共有 6 家公司正在开发 CD40 靶向抗体品种。百奥赛图全资子公司祐和医药开发的 CD40 抗体已进入 II 期临床。恒瑞医药、正大天晴、天广实生物、礼进生物医药和博奥信生物开发的 CD40 抗体均处于临床 I 期阶段。祐和医药开发的 CD40 抗体 YH003 与君实生物的 PD-1 抗体特瑞普利单抗，正在澳大利亚开展治疗胰腺癌和黑色素瘤的 II 期临床；国内已经启动 I 期临床。君实生物联合祐和医药极有可能在单抗联用疗法突破胰腺癌中突出重围。

03. 肿瘤疫苗

原理

不同于抗流感等预防性疫苗，肿瘤疫苗的原理是通过激活患者自身的免疫系统，利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应，增强机体的抗癌能力，阻止肿瘤的增殖、扩散和复发，以达到清除或控制肿瘤的目的。简单说就是，凡是能够促进肿瘤发生发展，而又具有相对特异性的分子，都可以成为肿瘤疫苗设计的分子基础。2010 年 4 月，美国 FDA 批准 Provenge 治疗晚期前列腺癌，使其成为全球首款治疗性肿瘤疫苗。与传统的预防性疫苗不同，Provenge 的本质成分并不是经减毒或灭活的病菌或病毒，而是患者自身的 DC 细胞。这种基于 DC 细胞诱导肿瘤抗原免疫应答的治疗性肿瘤疫苗，为治疗癌症开辟了一种新思路。遗憾的是，由于昂贵的生产成本、复杂的操作和市场推广等多种因素，Provenge 的研发公司丹德里昂公司在 2014 年宣布破产。

肿瘤疫苗在胰腺癌领域的开发进展

基于全癌细胞的疫苗 (GVAX)，是利用 GM-CSF 基因通过不同的方法（非病毒载体和病毒载体）修饰自体或异体的肿瘤细胞，经射线照射杀死 GM-CSF 修饰的肿瘤细胞后给肿瘤患者进行多次皮下免疫注射，诱发机体产生肿瘤特异性的细胞免疫反应，以实现特异性杀伤肿瘤的目的。在一项 IIb 期临床试验 (ECLIPSE) 中，评估了 GVAX 疗效，并与化疗进行了对比。遗憾的是，研究未表现出 OS 的任何改善 (mOS: 3.7 个月 vs 4.6 个月)。

Kiromic BioPharma (NASDAQ: KRBP) 开发了一款肿瘤疫苗 BSK01，它由成熟且带有肿瘤特异性抗原的抗原提呈细胞组成，可用于治疗包括胰腺癌在内的多种类型的实体瘤。BSK01 与化疗联用在一线治疗转移性胰腺癌患者的临床 I 期研究中取得积极结果。该联用方案与标准治疗相比，显著提高了胰腺癌患者的无进展生存期 (PFS: 7 个月 vs 3.9 个月)。

此外，疫苗治疗还包括抗原或多肽特异性疫苗，包括靶向 KRAS、端粒酶、胃泌素、Survivin、HSP 肽复合物、CEA、MUC1、 α -

烯醇化酶等在内的疫苗已经开始大量临床试验。具体见表 4 所示。

表4 肿瘤疫苗用于胰腺癌研究的临床汇总



药物	策略	肿瘤分期	临床试验	终点: mOS/月
GVAX, 放化疗	全细胞疫苗, 细胞毒类药物	I/II/III期胰腺癌	I期	有效的抗肿瘤免疫活性
GVAX, 5-FU, 放化疗	全细胞疫苗, 细胞毒类药物	可切除的I/II期胰腺癌	NCT00084383 II期	组合疗法: 24.8; 5-FU/放化疗: 20.3
GVAX, Cy, CRS-207	全细胞疫苗, 细胞毒类药物, 李斯特菌疫苗	转移性胰腺癌	NCT01417000 IIa期	组合疗法: 6.28; GVAX/Cy: 4.07
GVAX, Cy, CRS-207	全细胞疫苗, 细胞毒类药物, 李斯特菌疫苗	先前接受过治疗的转移性胰腺癌	NCT02004262 IIb期	组合疗法: 3.7; CRS-207: 5.4; 化疗: 4.6;
KIF20A-66	多肽疫苗	转移性胰腺癌	UMIN000004919 I/II期	KIF20A-66: 4.7 ± 0.8; Best supportive care: 2.7 ± 1.1;
SVN-2B, IFA, IFNa	多肽疫苗, 免疫增强剂, 细胞因子	Survivin-阳性, 不可切除的晚期肿瘤	UMIN000000905	超过50%患者显示出临床免疫效应活性
KIF20A, VEGFR1, VEGFR2, Gemcitabine	多肽疫苗, 多肽疫苗, 多肽疫苗, 细胞毒类药物	晚期胰腺癌	UMIN000008082 II期	HLA匹配: 9.0; HLA未匹配: 10.0
Algenpantucel-L	Multi-peptide vaccine	手术切除的胰腺癌	NCT00569387 II期	12个月总体生存率86%
Algenpantucel-L, Folfrinox, Gemcitabine, 5-FU	Multi-peptide vaccine, 细胞毒类药物	不可切除的 (III期)	NCT02405585 II期	中断
Algenpantucel-L, Gemcitabine, 5-FU	Multi-peptide vaccine, 细胞毒类药物	手术切除的胰腺癌	NCT01072981 III期	完成 (结果未披露)
Algenpantucel-L, Folfrinox, Gemcitabine, Nab-paclitaxel, Capecitabine, 5-FU	Multi-peptide vaccine, 细胞毒类药物	可切除的 (II期) 和不可切除的 (III期)	NCT01836432 III期	中断
MUC1, HLA-A2, ICAM-1, LFA-3, GM-CSF	牛痘病毒-肿瘤抗原; 共刺激分子	晚期胰腺癌	I期	anti CEA/MUC-1阳性: 15.3; anti CEA/MUC-1阴性: 3.9
MUC1 pulsed DC-CIK	DC-CIK vaccination	手术切除的胰腺癌	I/II期	26
w/ Poly-ICLC plus peptide-pulsed DC-CIK	Immunostimulant DC-CIK vaccination	转移性不可切除的胰腺癌	NCT01410968 I期	7.7
DC-CIK, Chemotherapy S-1	DC-CIK vaccination, 细胞毒类药物	转移性不可切除的胰腺癌	NCT01781520 I/II期	DC-CIK, S-1: 7; DC-CIK: 4.2; S-1: 4.7; supportive care only: 1.73;
K-Ras vaccine, GM-CSF	多肽疫苗, 共刺激分子	手术切除的和晚期患者	I/II期	可切除的: 25.6; 不可切除的: 10.2
Ras-peptide, GM-CSF	多肽疫苗, 共刺激分子	KRAS突变胰腺癌	—	20.3
GI-4000, Gemcitabine	Multipartite vaccine, 细胞毒类药物	KRAS突变胰腺癌	II期	联用组: 19.8; 安慰剂+Gemcitabine: 14.8
GV1001, GM-CSF	多肽疫苗, 共刺激因子	未手术切除的胰腺癌	I/II期	响应人群: 7.2; 未响应人群: 2.9
GV1001, Gemcitabine, Capecitabine	多肽疫苗, 细胞毒类药物	转移性胰腺癌	III期	联用组: 6.9; 化疗组: 7.9

▲来源: Cancer treatment reviews, 2020, 86: 102016.

备注: Cy: 环磷酰胺; 5-FU: 5-氟尿嘧啶; CRS-207: 活减毒的可表达间皮素的单核细胞增生李斯特菌; IFA: 弗氏佐剂; IFNa: a-干扰素; VEGFR: 血管内皮生长因子; MUC1: 粘蛋白 1; ICAM: 细胞间粘附分子; LFA-3: 淋巴细胞功能相关抗原 3; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; DC-CIK: 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞。

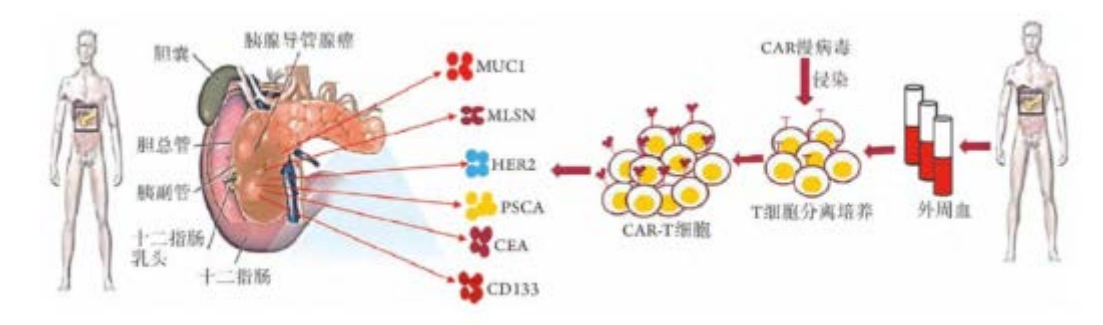
目前肿瘤疫苗在胰腺癌领域的研究热点是肿瘤疫苗联合其他药物的组合疗法。例如肿瘤疫苗 +CD40 激动性抗体 +PD-1 抑制剂的三联疗法在治疗小鼠胰腺癌模型中, 可以通过激活肿瘤浸润淋巴细胞、诱导 T 淋巴细胞浸润、促进原始 T 淋巴细胞及 Tregs 转化为细胞毒性 T 淋巴细胞等多方面作用, 以重塑肿瘤免疫微环境, 可明显增强抗肿瘤作用, 甚至实现无肿瘤生存。

04.CAR-T 疗法

选择理想的靶点, 是 CAR-T 治疗胰腺癌的第一步, 也是最关键的一步。目前的设计思路是根据胰腺癌的特征, 找到

胰腺癌中高表达的膜蛋白，并以这些蛋白作为抗原靶点，通过体外改造外周血中分离培养的 T 细胞，使 T 细胞可以特异性识别这些抗原靶点，从而起到杀死肿瘤细胞的作用。

目前胰腺癌 CAR-T 临床治疗研究使用较多的抗原靶点，涉及 MUC1、MSLN、HER2、CEA、CD133、PSCA 等。这些蛋白均在胰腺癌中高表达，且与患者预后明显相关。CAR-T 细胞体外改造流程及胰腺癌靶点选择见图 8。



▲图 8 CAR-T 细胞体外改造流程及胰腺癌靶点选择

靶向 HER2、Claudin 18.2、CEA、MUC1、PSCA 和 MSLN 等靶点的 CAR-T 疗法，针对胰腺癌作开发的临床试验汇总表 5。

表5 CAR-T疗法用于胰腺癌的临床试验汇总

来源:

CAR-T品种	靶点	适应症	临床试验	终点: mOS/月
CART-HER-2 (中国解放军总医院)	HER2	HER2阳性晚期胰腺癌	NCT01935843 I/II期	4.8
CT041 (科济药业)	Claudin18.2	Claudin18.2阳性的胰腺癌/ 胃腺癌	NCT04581473 Ib/II期	招募
CEA CAR-T (重庆大学肿瘤医院)	CEA	CEA阳性的实体瘤 (肺癌/结 直肠癌/肝癌/胰腺癌等)	NCT04348643 I/II期	招募 —
Anti-CEA CAR-T (Sorrento Therapeutics)	CEA	胰腺癌肝转移	NCT04037241 II/III期	未招募
MUC1 CAR-T (苏州博生吉)	MUC1	MUC1阳性的肝细胞癌 /NSCLC/胰腺癌/TNBC	NCT02587689 I/II期	—
BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals)	PSCA	PSCA高表达的胰腺癌/胃癌/ 前列腺癌	NCT02744287 I/II期	招募
IM81 (艺妙神州)	MSLN	胰腺癌	临床前研究	—
ICT091 (斯丹赛)	MSLN	胰腺癌	中国IRB研究	—
CAR-T (森朗生物)	MSLN	胰腺癌	临床试验	—
U82 (优卡迪)	靶点未披露	间皮瘤/卵巢癌/胰腺癌	中国IIT研究	—
U83 (优卡迪)	靶点未披露	间皮瘤/卵巢癌/胰腺癌	临床前研究	—

ClinicalTrials.gov 及其他公开信息整理

备注: 不包含终止的试验。此表仅罗列处于“活跃”状态的部分代表性试验。

综上所述，CAR-T 疗法在胰腺癌应用前景广阔，但仍需解决多个问题：探索稳定表达、具有普遍性的抗原靶点；改造 CAR 的结构，增强 CAR-T 细胞的活性、存活能力及侵袭能力等；改善 CAR-T 的毒性；探索靶向胰腺癌微环境的 CAR-T；探索联合治疗方法，如联合免疫检查点抑制剂或 Dual-CAR-T 等；建立基于天然配体—受体的 CAR-T。

05. 间充质干细胞疗法

MSCs（间充质干细胞）是一种具有自我更新、多向分化的多能干细胞，主要存在于骨髓、脐带、外周血等组织。具有强大的组织修复、抗炎和免疫调节功能。在一项 I/II 期临床试验 (TREAT-ME-1) 中，旨在评估在趋化因子配体 5(CCL5) 启动子控制下 MSCs 传递 HSV-TK 系统用于肿瘤患者的安全性和有效性。此试验在 2013 年 11 月到 2016 年 12 月期间共入组 7 名结直肠癌患者、2 名胰腺癌患者和 1 名肝内胆管细胞癌患者。这些癌症患者先前均已经接受过 2-8 次治疗方案。

试验方案是给肿瘤患者静脉输注 HSV-TK 基因修饰的 MSCs，总剂量为 3.0×10^6 /kg，然后重复 GCV（更昔洛韦，用于预防及治疗免疫功能缺陷病人的巨细胞病毒感染，如癌症晚期患者）注射。这项技术基于 CCL5 启动子的激活，CCL5 是一种由 MSCs 与肿瘤细胞接触后产生的趋化因子；CCL5 启动子仅在浸润肿瘤的 MSCs 中驱动 HSV-TK 基因，限制前体药物转化酶在肿瘤微环境中的表达，引入这种选择性激活是为了减少全身副作用。

试验结果显示，7 名结直肠癌患者与 2 名胰腺癌患者相比，表现出更高的总体生存获期（中位：16.1 个月），而两名胰腺癌患者在 MSC 治疗后半年内死亡。研究者证明了基因修饰的 MSCs 治疗的可接受安全性和耐受性。

展望

免疫治疗已经在黑色素瘤、非小细胞肺癌等实体瘤患者中取得了不错的效果，但是由于胰腺癌的特殊微环境，单一的免疫疗法往往不能发挥抗肿瘤作用。免疫联合治疗在满足克服胰腺癌肿瘤微环境的特点基础上，能够在一定程度上重塑肿瘤微环境。目前众多免疫联合治疗临床试验正在进行当中，但是尚未取得满意的临床效果。传统疗法如放化疗对于肿瘤的免疫微环境亦有刺激作用，增加了免疫细胞抗肿瘤的效能，传统疗法联合免疫治疗有望改善晚期胰腺癌患者的预后；另外，新型治疗如分子靶向治疗等和免疫疗法联合有潜力改善预后。

六、中国本土胰腺癌领域主要玩家

国内胰腺癌领域的主要玩家，包括：康宁杰瑞、恒瑞医药、石药集团、荣昌生物、君实生物和科济药业等。开发品种类别涉及：CAR-T 疗法、单抗、双特异性抗体、ADC 等领域。2021 年 ASCO 会议上披露了众多胰腺癌领域开发的重磅品种临床数据，主要涉及康宁杰瑞开发的 PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体 KN046 与标准化疗的联用、君实生物的 PD-1 特瑞普利单抗与标准化疗的联用等。

胰腺癌一线的标准化疗方案是：白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨。此化疗方案的一线治疗胰腺癌的全球 III 期临床研究 (MPACT)，可评估病例数达 431 人。结果显示其客观缓解率 ORR 达 23%，一年生存率达 35%。此化疗方案在中国的桥接临床试验 (PANC-001) 中，共评估 83 名患者，ORR 达 35%，一年生存率达 32%。ASCO 会议上披露的这些品种在整体上的疗效数据均优于标准化疗方案，但是这些临床试验均为 I/II 期，可评估人数均未超过 50 人。因此还需开展后续的 II/III 期临床，以更好的验证其有效性是否优于既往标准化疗方案。

国内本土药企针对胰腺癌的管线布局，主要包含：免疫检查点抑制剂等相关抗体、Claudin18.2 靶向 ADC 药物，以及 CAR-T 细胞疗法等，详见表 6。

表6 国内本土胰腺癌在研代表性品种

靶点/组合	药物	公司	临床阶段	临床方案	疗效
双抗 PD-L1/CTLA-4	KN046	康宁杰瑞	II期 (17例)	联用白蛋白紫杉醇/吉西他滨; 1L	ORR 55.6%
双抗 PD-L1/TGF-β	SHR-1701	恒瑞	Ib/II期 (60例)	联用白蛋白紫杉醇和吉西他滨; 1L	—
PD-1	特瑞普利单抗	君实生物	Ib/II期 (20例)	联用白蛋白紫杉醇/吉西他滨; 1L	ORR 35.3%; 1年生存率 80%
Claudin 18.2 ADC	SYSA1801	石药集团	I期	Claudin 18.2阳性晚期胰腺癌	—
Claudin18.2 CAR-T	CT041	科济药业	I/IIb期	至少一线治疗失败的晚期胰腺癌	—

▲来源：2021 年 ASCO 新闻报道。备注：此表只统计了部分代表性品种。

01. 抗体用于胰腺癌的开发最新进展

a. PD-L1/CTLA-4 双抗

康宁杰瑞开发了一款双特异性抗体产品 KN046，可以特异性靶向 PD-L1 和 CTLA-4。康宁杰瑞开展了一项 II 期临床试验，旨在评估 KN046 联用白蛋白紫杉醇或吉西他滨用于一线治疗胰腺癌患者的疗效。康宁杰瑞在 2021 年 ASCO 年会上披露了此项临床的数据。研究显示，KN046 联合白蛋白紫杉醇 / 吉西他滨一线治疗晚期胰腺导管腺癌 (PDAC) 的 ORR 相较 AG 方案 (白蛋白紫杉醇联合吉西他滨) 的历史 ORR (不足 25%) 提高了一倍以上，且耐受性良好。

2021 年 11 月 24 日，康宁杰瑞宣布 KN046 联合白蛋白紫杉醇与吉西他滨治疗晚期胰腺癌的 III 期注册临床研究 (KN046-303) 申请获国家 CDE 批准。KN046-303 是一项在未经系统治疗、不可切除局部晚期或转移性胰腺癌患者中进行的多中心、随机、双盲、III 期临床研究，计划入组 408 例受试者，按照 1:1 的比例随机，旨在比较 KN046 联合 AG 方案对比 AG 方案在入组人群中的疗效和安全性。主要研究终点为经 IRC (独立评审委员会) 评估的 PFS 和 OS，关键次要研究终点 IRC 评估的 ORR。

康宁杰瑞针对 KN046 在澳大利亚和中国已开展近 20 项临床试验，覆盖非小细胞肺癌 (NSCLC)、胸腺癌、胰腺癌、肝癌、食管鳞癌、三阴乳腺癌等 10 余种肿瘤。美国 FDA 基于在澳大利亚和中国取得的临床试验结果，批准 KN046 在美国直接进入 II 期临床试验，并于 2020 年 9 月授予 KN046 用于治疗胸腺上皮肿瘤的孤儿药资格。目前 KN046 针对 NSCLC 的研究已进入临床 III 期；针对 TNBC 的相关研究处于 II 期临床。

截至目前，全球范围内尚无 PD-L1/CTLA-4 双抗获批上市。并且国内本土药企除了康宁杰瑞外，并未检索到其他公司针对 PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体进行管线布局。国内药企关于 PD-L1 开发的双抗靶点，集中在 PD-L1/TGF-β、PD-L1/CD47 等双特异性抗体的布局上。

b. PD-L1/TGF-β 双抗

TGF-β 和 PD-1 一样，都是肿瘤免疫逃逸的一种通路。双特异性抗体同时阻断两种逃逸通路，以实现单抗药物或联合用药不能兼具的疾病治疗作用。恒瑞医药开发了一款 PD-L1/TGF-β 双抗 (SHR-1701)，是首个进入临床的国产 PD-L1/TGF-β 双特异性抗体。恒瑞对该品种的 III 期临床针对的是胃癌、宫颈癌和非小细胞肺癌，针对胰腺癌的临床处于 I/II 期。国际上同一梯队竞品，为德国默克开发的双抗品种 M7824。该品种近期与 K 药作头对头一线治疗 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 的 III 期临床，以失败告终。该品种针对胰腺癌的临床研究，同样处于 I/II 期。

此外，国内普米斯生物、正大天晴、武汉友芝友和创胜集团等均布局有 PD-L1/TGF-β 双特异性抗体产品。PD-L1/TGF-β 双特异性抗体竞争格局，详见表 7。

表7 PD-L1/TGF-β双特异性抗体竞争格局



研发代码	靶点	公司	适应症	最高
M7824	PD-L1/TGF-β	默克	NSCLC、乳腺癌等-III; 胰腺癌-I/II;	III期
SHR-1701	PD-L1/TGF-β	恒瑞	胃癌; 宫颈癌; ns-NSCLC-III; 胰腺癌-Ib/II;	III期
PM8001	PD-L1/TGF-β	普米斯/迈威	实体瘤	I/II期
TQB2858	PD-L1/TGF-β	正大天晴	晚期恶性肿瘤 (CTR20210612) I期进行中	I期
Y101D	PD-L1/TGF-β	武汉友芝友	肿瘤	I期
TST005	PD-L1/TGF-β	创胜集团	NSCLC; 实体瘤	I期
GS19	PD-L1/TGF-β	Gensun Biopharma (泽璟控股子公司); 开拓药业	实体瘤	I期
LVGN1673	PD-L1/TGF-β	礼进生物	肿瘤	临床前
LP008	PD-L1/TGF-β	乐普生物	PD-1/L1复发、难治性实体瘤	临床前
HBM7015	PD-L1/TGF-β	和铂	实体瘤	临床前
BA1201	PD-L1/TGF-β	博安生物	NSCLC、胆管癌等	临床前

▲来源: Cortellis 数据库, 公开信息整理

备注: 临床前或更早期阶段品种因信息披露少, 或有遗漏, 欢迎读者交流。

c. Claudin18.2 ADC

石药集团开发一款靶向 Claudin18.2 的 ADC 药物 SYSA1801，主要针对胰腺癌作临床开发。2021 年 7 月 16 日，石药集团宣布 SYSA1801 获得美国 FDA 的 IND 申请，拟开展 Claudin18.2 阳性表达晚期胰腺癌的临床试验。临床 I 期试验旨在评估 SYSA1801 的安全性、耐受性、药代动力学特性及初步疗效。SYSA1801 已于今年获美国 FDA 颁发针对治疗胰腺癌的孤儿药资格认定。

Claudin18.2 是一种紧密连接蛋白，构成细胞间的紧密连接。Claudin18.2 通常被埋在紧密连接超分子复合物中，很难接触到单抗，癌变破坏了紧密连接，Claudin18.2 表位暴露到肿瘤细胞表面。它在多种肿瘤中有表达，包括 80% 的胃肠道腺癌、

60%的胰腺癌以及胆道癌、卵巢癌、肺癌。临床前体外和体内试验显示 SYSA1801 可以有效通过抗 Claudin18.2 抗体靶向肿瘤细胞并发生内吞作用，将小分子毒素带入肿瘤细胞而起到抗肿瘤作用。临床前试验结果表明，SYSA1801 对胰腺癌具有优异的体内外活性和良好的安全性。目前 SYSA1801 正在国内进行临床 I 期试验。

自荣昌生物国内获批上市了首款本土 ADC 药物后，众多药企开始加快 ADC 药物的管线布局。截至目前，Claudin18.2 靶点药物，无论是单抗、ADC，还是 CAR-T 等细胞疗法，国际上并未上市任何药品。国内除了石药集团布局 Claudin18.2 ADC 外，还有另外 6 家，分别为：礼新医药、荣昌生物、康诺亚生物、四川科伦博泰生物、山东博安生物和德琪医药。康诺亚生物开展了一项针对晚期实体瘤（包含胰腺癌）的临床 I 期试验 (CTR20202456)。目前正在招募中，预计招募 122 人。全球 Claudin18.2 ADC 品种的竞争格局见表 8。

表8 全球Claudin 18.2 ADC竞争格局



药物名称	靶点/类别	公司	最高研发状态	适应症
LM-302	Claudin 18.2 ADC	礼来（上海）管理有限公司（原研）；礼新医药	II期	实体瘤；胃肠道肿瘤
CMG-901	Claudin 18.2 ADC	康诺亚生物	I期	实体瘤；食道癌；胃癌； 胰腺癌
RC-118	Claudin 18.2 ADC	荣昌生物	I期	实体瘤
SYSA-1801	Claudin 18.2 ADC	石药集团巨石生物制药	I期	实体瘤； 胰腺癌
SKB-315	Claudin 18.2 ADC	四川科伦博泰生物	I期	实体瘤
SOT-102	Claudin 18.2 ADC	Sotio	临床前	实体瘤
ATG-022	Claudin 18.2 ADC	德琪（浙江）医药	临床前	实体瘤
PR301	Claudin 18.2 ADC	山东博安生物	临床前	食道癌；胃癌； 胰腺癌

▲来源：Pharmacodia data

备注：临床前及更早期研发阶段的品种，或有遗漏，欢迎读者补充交流。

02.CAR-T 疗法在胰腺癌的管线布局

科济药业开发了一款 Claudin18.2 靶向 CAR-T 疗法 (CT041)，针对胰腺癌的临床试验 (NCT04581473) 处于 Ib/II 期。2021 年 11 月 15 日，科济药业宣布欧洲药品管理局 (EMA) 已授予 CT041 优先药物 (PRIME) 资格。入选 PRIME 有助于缩短药物上市时间。据报道，CT041 是全球首个获得优先药物资格的实体瘤 CAR-T 产品。这意味着，CT041 有望成为全球首个获批上市的实体瘤 CAR-T 产品，从而实现 CAR-T 在实体瘤领域的突破。

苏州博生吉开发了一款 MUC1 靶向的 CAR-T 疗法，其针对胰腺癌的开发处于 I/II 期临床试验 (NCT02587689)。艺妙神州、

斯丹赛、森朗生物等布局了 MSLN 靶向 CAR-T 疗法，处于早期开发阶段。截至目前，CAR-T 疗法并未能在实体瘤领域取得突破。但是不乏以科济药业为代表的 CAR-T 公司致力于包括胰腺癌、肝癌等 CAR-T 疗法开发。我们可对其后续的临床开发进展持续关注。

03. 其他

百济神州则更加看重现有重磅化疗品种的独家销售代理，以迅速抢占市场。中国药监局 NMPA 于 2008 年批准新基的 Abraxane（白蛋白紫杉醇）进口上市。百济神州于 2017 年 7 月获得 Abraxane 的中国市场权益，根据协议由 BMS 负责按照法规要求进行生产、注册和进口许可证的维护，以及为中国市场提供成品制剂。然而近期 BMS 单方面要终止与百济神州就 Abraxane 的合作协议，BMS 方表示是因为中国药监局 NMPA 于 2020 年 3 月 25 日公告暂停在中国进口、销售或使用 Abraxane，并且其无法在全球范围内生产 Abraxane。2021 年 10 月 13 日，百济神州表示将就终止协议提出异议，以尽快解决问题恢复 Abraxane 的供应。

【参考文献】

1. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27
2. Raimondi, S. et al. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 699-708 (2009). doi:10.1038/nrgastro.2009.177
3. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(1): 40-51
4. 杨尹默, 田孝东. 中国胰腺癌诊治指南 (2021) [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(07): 725-738.
5. 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南 (2020 版) [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(2): 81-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794.
6. 王欢, 金钢. 胰腺癌精准治疗的现状和展望 [J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(09): 997-1005.
7. 张飞宇, 等. 靶向肿瘤微环境治疗胰腺癌的新进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2246-2248. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.049.
8. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update [J]. *Cancer treatment reviews*, 2020, 86: 102016.
9. Motixafortide and Pembrolizumab Combined to Nanoliposomal Irinotecan, Fluorouracil, and Folinic Acid in Metastatic Pancreatic Cancer: The COMBAT/KEYNOTE-202 Trial. *Clin Cancer Res* 2021;27:5020-7
10. A phase 2 study of cyclophosphamide (CY), GVAX, pembrolizumab (Pembro), and stereotactic body radiation (SBRT) in patients (pts) with locally advanced pancreas cancer (LAPC). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 4134-4134.
11. The CD155/TIGIT axis promotes and maintains immune evasion in neoantigen-expressing pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 39(10): 1342-1360
12. Vonderheide, R.H., Bajor, D.L., Winograd, R. et al. CD40 immunotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 62, 949-954 (2013). <https://doi-org.proxy.library.carleton.ca/10.1007/s00262-013-1427-5>
13. Prospect of Targeting the CD40 Pathway for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1083-1088.
14. 张静, 张赞, 赵磊, 等. CD40 免疫检查点人源小鼠的制备及在抗体药物研究中的应用 [J]. *实验动物科学*, 2021, 38(3): 10-16, 28. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2021.03.002.
15. Gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) ± nivolumab (nivo) ± CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab), in patients (Pts) with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Phase (Ph) 2 final results. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 4019.
16. 袁蒙, 阿卜杜海拜尔·萨杜拉, 任思谦, Lei Zheng, 原春辉. 胰腺癌免疫微环境特点与相关免疫治疗策略 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12): 831-835.
17. 楼文晖. 胰腺癌精准治疗现状、挑战和未来 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(09): 1014-1016.
18. 涂东, 于杰, 蔡文科, 罗小迪, 高阳, 陈瑜, 余冰玉, 罗国军. CAR-T 免疫疗法在胰腺癌中的应用研究进展 [J/OL]. *解放军医学杂志*: 1-14 [2021-11-03]. <https://kns-cnki-net.webvpn.zafu.edu.cn/kcms/detail/11.1056.R.20211015.1730.009.html>.