

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.22.004

· 肿瘤疫苗专题 ·

全球肿瘤疫苗产品研发态势简析*

陈娟¹, 李宇穰², 杨潇逸¹, 李卓婷³, 徐东紫¹, 欧阳昭连^{1△}

(1. 中国医学科学院医学信息研究所, 北京 100020; 2. 中国医学科学院北京协和医学院, 北京 100730; 3. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730)

专家简介: 陈娟, 女, 助理研究员, 北京大学医学硕士。主要从事药械科技情报研究, 主持“我国疫苗创新能力评估”“我国创业板制药上市公司科技创新力评价研究”“中国药品紧急使用授权制度研究与政策建议”等课题, 作为骨干成员参与科技创新力评估相关课题 10 余项。作为第一作者发表 SCI 论文 4 篇, EI 论文 1 篇, 中文核心期刊论文 10 余篇, 参与发表论文 20 余篇, 参编创新力评估系列专著 4 部。



摘要: 目的 分析全球肿瘤疫苗产品的研发态势。方法 在 Cortellis 数据库中检索全球肿瘤疫苗产品, 从产品数量及原研产品国别分布、首次上市时间、适应证等方面描述全球肿瘤疫苗的研发态势。结果 全球已有 16 个治疗性肿瘤疫苗产品上市, 有 28 个产品已进入 III 期临床试验阶段。从原研单位国别来看, 美国有 7 个产品上市, 11 个产品进入 III 期临床试验阶段; 中国、古巴、韩国、日本、加拿大、巴西分别有 2, 2, 2, 1, 1, 1 个产品上市, 3, 0, 2, 5, 1, 0 个产品进入 III 期临床试验阶段。1999 年前、2000 年至 2009 年、2010 年至今分别上市 2, 6, 8 个产品, 2016 年至今(截至发稿时)启动 III 期临床试验的产品有 17 个; 2000 年前获批的适应证仅有膀胱肿瘤或膀胱癌, 2001 年至 2005 年扩展到黑色素瘤, 之后进一步扩展到肾细胞癌、肺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌等其他实体瘤, 2020 年首个用于治疗血液病的肿瘤疫苗进入 III 期临床试验阶段。结论 全球肿瘤疫苗产品研发成果逐渐积累, 上市产品数量逐渐增多, 且有进一步增多趋势, 获批适应证从膀胱肿瘤、黑色素瘤逐渐扩展到其他各类实体瘤, 未来有望扩展到血液病。中国肿瘤疫苗产品研发在全球处于相对领先地位。

关键词: 肿瘤疫苗; 研发态势; 国别分布; 首次上市时间; 适应证

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)22-0015-06

Worldwide Status of Research and Development of Tumor Vaccine Products

CHEN Juan¹, LI Yunong², YANG Xiaoyi¹, LI Zhuoting³, XU Dongzi¹, OUYANG Zhaolian¹

(1. Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020; 2. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China 100730; 3. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To analyze the worldwide status of research and development (R&D) of tumor vaccine products. **Methods** Information on tumor vaccine products in the worldwide was retrieved from the Cortellis database, based on which the worldwide R&D status of tumor vaccines was described in terms of number, country distribution, first launched time and indications of products.

Results In the worldwide, 16 therapeutic tumor vaccine products have been launched and another 28 products have been investigated

*基金项目: 国家自然科学基金[L1924064]; 中国工程院咨询研究项目[2019C1-0001]; 北京协和医学院教育基金[2021DLX005]。

第一作者: 陈娟, 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向为医药科技情报, (电子信箱)trudy_chen@163.com。

△通信作者: 欧阳昭连, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为医药科技情报, (电子信箱)zoeouyang@163.com。

- [5] 闻玉梅. 治疗性疫苗[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 101.
- [6] 吴婧, 许芳秀, 王春燕. 韩国 9 价人乳头瘤病毒疫苗指南解读与我国临床使用的建议及探讨[J]. 中国药业, 2020, 29(20): 5-8.
- [7] 王悦, 柴怡, 沈昊, 等. 医疗器械与药物临床试验的实施差异与质控对策[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(2): 114-118.
- [8] 中华人民共和国中央人民政府. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020-04-23)[2021-05-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.
- [9] ClinicalTrials.gov. What Is ClinicalTrials.gov? [EB/OL]. [2021-05-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
- [10] 阎少多, 张玉华, 赵慧, 等. 基于 ClinicalTrials.gov 数据的美国陆军医学研究与物资部临床试验特点分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(18): 1707-1711.
- [11] 杨莉, 田丽娟, 林琳. 药物临床试验数据公开制度研究及启示[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 990-998.
- [12] 唐仕炜, 刘泽玉, 谷娟, 等. 我国药物临床试验机构地域和专业分布现状与思考[J]. 中国药业, 2018, 27(24): 1-4.
- [13] 张晓雨, 陈静, 赵晨, 等. 真实世界理念下观察性与实验性临床研究协同应用[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4): 284-288.
- [14] 张薇, 许吉, 邓宏勇. 国际医学证据分级与推荐体系发展及现状[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(11): 1373-1378.
- [15] SONG Q, ZHANG C, WU X. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects[J]. Immunology Letters, 2018, 196: 11-21.
- [16] PAN R, CHUNG W, CHU M, et al. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens[J]. Journal of Immunology Research, 2018, 2018: 4325874.

(收稿日期: 2021-05-10; 修回日期: 2021-07-02)

in phase III clinical trials. Based on the distribution of the countries of institutions researching the original patented drugs the United States has developed seven launched tumor vaccine products and 11 products in phase III clinical trials, China, Cuba, South Korea, Japan, Canada and Brazil have developed two launched products, two launched products, two launched products, one launched product, one launched product, one launched product, respectively, and have developed three products, no product, two products, five products, one products and no product's in phase III clinical trials respectively. Among the 16 launched products, two products were launched before 1999, six products were launched between 2000 and 2009, and eight products were launched since 2010. There have been 17 products initiating phase III clinical trials since 2016 (as of the press date). In terms of indications, the approved indications included only bladder tumors/cancer before 2000, which were expanded to melanoma from 2001 to 2005, after when, other solid tumors such as renal cell carcinoma, lung cancer, prostate cancer, glioblastoma, pancreatic cancer were also approved. In 2020, the first therapeutic tumor vaccine for hematologic diseases entered phase III clinical trials. **Conclusion** The worldwide R&D status of tumor vaccine products is gradually accumulated, the number of launched products is gradually increasing, and there is a further increasing trend. The approved indications of tumor vaccine products have expanded from bladder tumor and melanoma to other types of solid tumors. Tumor vaccines for hematological diseases are also promising in the future. The R&D of tumor vaccine products in China is in a relatively leading position in the worldwide.

Key words: tumor vaccines; research and development status; country distribution; first launched time; indication

癌症已成为全球主要公共卫生问题,全球2020年新增癌症患者约1 929万例,因癌症死亡者约996万例,且新发病例和死亡病例数逐年上升^[1]。肿瘤的传统治疗方式为通过外部手段直接或间接清除肿瘤细胞。20世纪90年代初,以单克隆抗体治疗为代表的肿瘤生物疗法逐渐引入临床^[2]。肿瘤疫苗属生物疗法,通过调动患者的自身免疫系统来抑制肿瘤细胞的增殖,并杀灭肿瘤细胞,从而发挥抗肿瘤作用^[3]。与肿瘤的手术、放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)相比,肿瘤疫苗具有特异性强、不良反应少、对转移性癌症有效的优势^[4]。另外,肿瘤疫苗可能诱导产生免疫记忆,从而维持更久的疗效^[5]。美国、日本等世界发达国家及欧盟组织均在肿瘤疫苗领域进行了研究布局,各国研究机构和企业在过去20多年间纷纷取得突破,先后将肿瘤疫苗产品推向市场。本研究中拟探讨全球肿瘤疫苗产品开发态势,分析全球趋势及各国竞争情况。现报道如下。

1 资料与方法

基于Cortellis数据库(该数据库涵盖药物研发管线、临床试验信息、专利信息和商业交易信息的竞争情报,汇集药物创新链条多个环节的数据)检索全球已上市或已启动III期临床试验的治疗性肿瘤疫苗产品相关信息,形成数据集。检索时间为2021年3月31日。分别从产品数量、国别分布、首次上市时间、适应证等方面描述肿瘤疫苗领域全球研发概况。基于原研单位国别,分析各国的肿瘤疫苗产品研发进展。但由于样本量较小,本研究仅做描述性分析,未进行统计学检验。

2 结果

2.1 全球研发概况

产品数量及国别分布:目前,全球范围内已有16个治疗性肿瘤疫苗产品上市(见表1)。仅纳入治疗性疫苗,不包括预防性疫苗;仅列出已获批的适应证;开发进程中的“上市”是指上市销售,一般稍晚于注册获批时

间。美国有7个原研产品,中国有2个。6个产品在多个国家上市,10个产品仅在1个国家上市。此外,全球范围内还有28个产品已进入III期临床试验阶段(见表2)。同样以美国原研产品数量最多(11个),中国有3个,排第三。

首次上市/III期临床试验启动时间:16个上市产品的首次上市时间,2个为1999年前,6个为2000年至2009年,8个为2010年至今。28个产品III期临床试验的启动时间,3个为2010年前,8个为2011年至2015年,17个为2016年至今。

适应证变化趋势:1996年在美国等地上市的BCG疫苗(卡介苗),1997年在日本上市的ImmuCyst疫苗,以及2000年在美国上市的PACIS疫苗,均用于治疗膀胱肿瘤。2000年在瑞士上市的M-Vax,2001年在加拿大上市的Melacine,2005年在巴西上市的HybriCell,均用于治疗黑色素瘤。之后,上市产品的适应证逐渐扩展到其他实体瘤,包括肾细胞癌、肺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌等。从进入III期临床试验阶段的产品来看,肿瘤疫苗适应证进一步扩展,III期临床试验在研适应证覆盖了消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤、生殖系统肿瘤、皮肤肿瘤、乳腺癌等。2020年,首个用于治疗血液病的肿瘤疫苗进入III期临床试验阶段。

2.2 代表性国家研发进展

美国:目前,美国研发的7个治疗性肿瘤疫苗均已获批上市,其中3个首次上市于美国,其余4个产品分别上市于瑞士、加拿大、俄罗斯联邦和德国。这7个产品的原研单位多为企业,仅1家为高校,获批适应证包括膀胱肿瘤、黑色素瘤、肾细胞癌、激素难治性前列腺癌和胶质母细胞瘤,另外还有多个适应证正处于研发阶段。美国研发的另外11个产品也已进入III期临床试验阶段。其中7个为2016年以来进入III期临床试验;产品的原研单位,7个为企业,2个为基金会,2个为纪念斯隆-

表 1 全球已上市治疗性肿瘤疫苗产品
Tab. 1 Worldwide launched therapeutic tumor vaccine products

原研国别	疫苗名	原研单位	在研单位(国别)	已获批准适应证	开发地点及进程
美国	BCG 疫苗	Organon 公司	MSD OSS BV(荷兰);默沙东(英国)	膀胱肿瘤	加拿大、欧盟、美国(1996 年 10 月 10 日),瑞士(1997 年 3 月 15 日),瑞典(2005 年 1 月 1 日),葡萄牙(2007 年 3 月 21 日),比利时(2018 年 10 月 23 日),荷兰(2019 年 2 月 12 日),上市;马耳他(2007 年 8 月 1 日),注册
	M - Vax	AVAX Technologies Inc.	AVAX Technologies Inc. (美国)	黑色素瘤	瑞士(2000 年 7 月 19 日),上市;欧洲、美国、以色列(2007 年 11 月 13 日),启动Ⅲ期临床试验
	Melacine	Corixa Corp.	Corixa Corp. (美国);先灵葆雅公司(美国)	黑色素瘤	加拿大(2001 年 2 月 15 日),上市
	Vitespen	西奈山伊坎医学院	安帝君斯公司(美国);NewVac LLC(美国)	肾细胞癌	俄罗斯(2010 年 4 月 29 日),上市
	Sipuleucel - T	Dendreon Corp.	Dendreon Corp. (美国)上海丹瑞生物医药科技有限公司(中国)	激素难治性前列腺癌	美国(2010 年 5 月 1 日),上市
	DCVax - Brain	Northwest Biotherapeutics Inc.	Northwest Biotherapeutics Inc. (美国)	胶质母细胞瘤	德国(2014 年 10 月 14 日),上市;瑞士(2010 年 7 月 7 日),注册;美国(2012 年 5 月 17 日),英国(2013 年 5 月 16 日),加拿大(2015 年 2 月 23 日),启动Ⅲ期临床试验
中国	OncoVEX	BioVex Inc.	安进公司(美国);BioVex Inc. (美国)	Ⅲ期黑色素瘤;Ⅳ期黑色素瘤	美国(2015 年 10 月 31 日),欧盟(2016 年 1 月 5 日),英国(2016 年 1 月 5 日),捷克(2018 年 10 月 23 日),澳大利亚(2018 年 10 月 29 日),芬兰(2018 年 11 月 21 日),上市;加拿大(2009 年 4 月 14 日),韩国(2016 年 11 月 30 日),启动Ⅲ期临床试验
	BCG 疫苗	成都生物制品研究所	成都生物制品研究所(中国)	膀胱癌	中国(2013 年 12 月 31 日),上市
	Yivyka	辽宁依生生物制药有限公司	辽宁依生生物制药有限公司(中国)	晚期实体瘤	柬埔寨(2018 年 7 月 19 日),上市
	CimaVax EGF	古巴分子免疫中心	北京精益泰翔技术发展有限公司(中国);百泰生物(中国);Bioven Holdings Sdn Bhd(马来西亚);创新免疫疗法联盟 SA(美国);分子免疫中心(古巴)	肺癌、非小细胞肺癌	古巴(2008 年 6 月 24 日),上市;欧洲、远东(2013 年 3 月 31 日),启动Ⅲ期临床试验
古巴	Racotumomab	古巴分子免疫中心	Eurofarma(巴西);HAS Biotech(土耳其);Laboratorio Elea(阿根廷);分子免疫中心(古巴)	非小细胞肺癌	阿根廷(2017 年 10 月 28 日),上市;古巴(2013 年 6 月 1 日),注册;巴西(2010 年 9 月 30 日),启动Ⅲ期临床试验
	CreaVax - RCC	JW CreaGene Inc.	JW CreaGene Inc. (韩国)	转移性肾细胞癌	韩国(2007 年 8 月 31 日),上市
其他	Tertomotide	GemVax AS	GemVax AS(韩国);KAEL - GemVax Co., Ltd. (韩国);三星制药(韩国)	胰腺癌、胰腺肿瘤	韩国(2015 年 6 月 18 日),上市
	ImmuCyst	日本化药株式会社	日本化药株式会社(日本);赛诺菲巴斯德(美国)	膀胱肿瘤	日本(1997 年 12 月 2 日),上市
	PACIS	Shire 生物化学公司	Shire 生物化学公司(加拿大)	膀胱癌	美国(2000 年 7 月 27 日),上市
	HybriCell	Genoa Biotecnologia SA	Genoa Biotecnologia SA(巴西)	黑色素瘤;肾细胞癌	巴西(2005 年 4 月 30 日),上市

凯特琳癌症中心;涵盖的Ⅲ期临床试验的研适应证包括黑色素瘤、前列腺肿瘤、胃肠道肿瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、软组织肉瘤、尤文肉瘤、白血病、卵巢癌、腹膜肿瘤、子宫内膜癌、输卵管肿瘤等。

中国:中国企业目前已研发上市 2 个治疗性肿瘤疫苗,其中 1 个为 BCG 疫苗,该产品于 2012 年 11 月在中国获批,并于 2013 年 12 月在中国上市,可用于治疗膀胱癌或预防膀胱癌术后复发。另一个为 Yivyka 疫苗,该产品于 2018 年 7 月在柬埔寨上市,对包括肝细胞癌和胰腺癌在内的实体瘤有潜在疗效。该产品于 2017 年 4 月在新加坡启动针对晚期实体瘤的Ⅰ期临床试验,分别于

2016 年和 2018 年获得美国食品和药物管理局(FDA)授予的治疗肝癌和胰腺癌的“孤儿药”资质。另有 3 个治疗性肿瘤疫苗于 2015 年后进入Ⅲ期临床试验阶段,分别为转移性结肠癌疫苗、转移性非小细胞肺癌疫苗及胶质母细胞瘤疫苗。

韩国:已研制成功 2 个治疗性肿瘤疫苗产品,包括用于治疗转移性肾细胞癌的疫苗 CreaVax - RCC,以及用于治疗胰腺癌和胰腺肿瘤的疫苗 Tertomotide,分别于 2007 年和 2015 年在韩国上市。韩国另有 2 个肿瘤疫苗产品于 2017 年启动Ⅲ期临床试验。

古巴:目前已研制成功 2 个治疗性肿瘤疫苗产品,

表2 全球已启动Ⅲ期临床试验的肿瘤疫苗产品及适应证

Tab. 2 Tumor vaccine products that have initiated phase III clinical trials and their indications in the worldwide

原研国别	疫苗名	原研单位	在研单位(国别)	Ⅲ期临床试验在研适应证	Ⅲ期临床试验地点	Ⅲ期临床试验启动时间
美国	DCVax - Prostate	Gerald P Murphy 癌症基金会	Northwest Biotherapeutics Inc. (美国)	前列腺肿瘤	美国	2002年3月21日
	OncoVAX, Vaccinogen	Intracel Corp.	Vaccinogen Inc. (美国)	结肠肿瘤	美国、英国	2007年10月10日
	G17DT	Aphion Corp.	Cancer Advances Inc. (美国)	胃肠道肿瘤、胰腺肿瘤	美国	2011年10月12日
	Seviprotimut - L	Polynoma LLC	Polynoma LLC(美国)	黑色素瘤	美国	2012年4月9日
	OSE - 2101	Epimmune Inc.	OSE Immunotherapeutics(法国); Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (韩国)	非小细胞肺癌	美国、欧洲、以色列	2016年2月4日
	Nelipepimut - s	亨利杰克逊基金会	SELLAS 生命科学集团公司(美国); 梯瓦制药工业有限公司(以色列); Dr Reddy's Laboratories Ltd. (印度)	乳腺癌	欧洲、以色列、俄罗斯、美国、北美地区	2017年12月29日
	CMB - 305	Immune Design Corp.	Immune Design Corp. (美国)	软组织肉瘤	美国	2018年6月19日
	Gemogenovatucl - T	Gradalis Inc.	Gradalis Inc. (美国)	尤文肉瘤	美国	2018年8月21日
	Adagloxad simolenin	纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心	台湾浩鼎生技(中国台湾)	转移性乳腺癌	澳大利亚、欧洲、中国台湾、美国、远东地区	2018年12月5日
	Galinpepimut - S	纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心	SELLAS 生命科学集团公司(美国); 思路迪医药(中国)	急性髓性白血病	美国和欧洲	2020年1月8日
	Oregovomab	Cascadian Therapeutics Inc.	OncoQuest Inc. (美国); 深圳昂瑞生物医药技术有限公司(中国)	转移性卵巢癌、子宫内膜癌、输卵管肿瘤、胰腺癌、胰腺肿瘤、腹膜肿瘤、卵巢透明细胞癌	美国	2020年8月26日
日本	KRM - 20	久留米大学	久留米大学(日本)	激素难治性前列腺癌	日本	2013年8月30日
	ITK - 1	BrightPath Biotherapeutics Co., Ltd.	FUJIFILM Holdings Corp. (日本)	激素难治性前列腺癌	日本	2013年8月31日
	S - 588410	OncoTherapy Science Inc.	盐野义制药株式会社(日本)	食道肿瘤	日本	2015年4月1日
	URLC10/CDCA1/KOC1 肽疫苗	东京大学	东京大学(日本)	食道肿瘤	日本	2016年6月5日
	TLPO - 001	Tella Pharma	Tella Pharma(日本)	胰腺肿瘤	日本	2017年5月12日
中国	APDC	中国人民解放军海军军医大学	上海海欣生物技术有限公司(中国); 中国人民解放军海军军医大学(中国)	转移性结直肠癌	中国	2015年12月4日
	mRNA - DC - CTL	上海比昂生物医药科技有限公司	上海比昂生物医药科技有限公司(中国)	转移性非小细胞肺癌	中国	2016年6月27日
	ADCTA - SSI - G1	中国医药大学	世福细胞医学科技股份有限公司(中国台湾)	胶质母细胞瘤	中国台湾	2019年4月13日
	CreaVax - HCC	JW CreaGene Inc.	JW CreaGene Inc. (韩国)	肝癌	韩国	2017年1月12日
韩国	Bizalimogene ralaplasimid	GeneOne Life Science Inc.	Inovio Pharmaceuticals Inc. (美国); 北京东方略生物医药科技股份有限公司(中国)	宫颈癌前病变	欧洲、墨西哥、菲律宾、泰国、美国、南美洲、南非	2017年6月28日
	自体树突细胞疫苗	拉德堡德大学	拉德堡德大学(荷兰)	黑色素瘤	荷兰	2016年10月31日
荷兰	MesoPher	鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心	Amphera BV(荷兰)	间皮瘤	欧洲	2018年6月21日
	CSF - 470	Centro de Investigaciones Oncológicas CIO - FUCA	Centro de Investigaciones Oncológicas CIO - FUCA(阿根廷)	黑色素瘤	阿根廷	2009年4月30日
捷克	Stapuldencel - T	舒迪安生物技术公司	舒迪安生物技术公司(捷克)	激素难治性前列腺癌	欧洲、土耳其、美国	2014年5月22日
加拿大	Hepko - V5	Immunitor Inc.	Immunitor Inc. (加拿大); Key Capital Corp. (美国)	肝癌	蒙古	2015年1月31日
挪威	树突细胞疫苗	奥斯陆大学	奥斯陆大学(挪威)	胶质母细胞瘤	挪威	2018年4月26日
瑞士	CMP - 001	Kuros Biosciences Ltd.	Checkmate Pharmaceuticals(美国)	黑色素瘤	美国	2021年2月5日

原研单位均为古巴分子免疫中心,适应证均为肺癌。CimaVax EGF 于 2008 年在古巴上市,2013 年在欧洲和远东地区启动Ⅲ期临床试验。Racotumomab 为抗独特型抗体疫苗,2013 年在古巴注册,2017 年在阿根廷上市。

日本:于 1997 年研发成功首个肿瘤疫苗产品 ImmuCyst,用于治疗膀胱肿瘤。此后 20 余年,日本无新的肿瘤疫苗产品上市。但自 2013 年以来,日本有 5 个肿瘤疫苗

产品进入Ⅲ期临床试验阶段,试验地点均为日本,适应证覆盖激素难治性前列腺癌、食道肿瘤和胰腺肿瘤。

其他:加拿大 Shire 生物化学公司研发的用于治疗膀胱癌的疫苗 PACIS 于 2000 年在美国上市,巴西 Genoa Biotecnologia SA 公司研发的用于治疗黑色素瘤和肾细胞癌的疫苗 HybriCell 于 2005 年在巴西上市。另外,荷兰的 2 所大学研发的 2 个分别针对黑色素瘤和间皮

瘤的疫苗已进入Ⅲ期临床试验阶段。阿根廷、捷克、加拿大、挪威和瑞士各有1个疫苗进入Ⅲ期临床试验阶段。

3 讨论

3.1 研发和上市时间趋势

全球范围内首次上市或进入Ⅲ期临床试验阶段的产品数量随时间的推移逐渐增加。新药或生物制品从最初启动研发到进入市场平均需要10年以上,其中仅临床试验阶段就需要6~7年^[6]。肿瘤疫苗领域的研究起步较晚,目前仅有少数产品顺利上市,大部分产品仍停留在临床试验阶段^[7]。近年来,进入Ⅲ期临床试验的产品数量明显增多,估计在未来5~10年内将有更多肿瘤疫苗产品成功上市。

3.2 适应证分布

最初获批适应证以黑色素瘤、膀胱癌、前列腺癌为主,随后逐渐扩展到其他实体瘤。究其原因,该领域初期研发技术相对不成熟,产品研发面临诸多技术问题,如肿瘤相关抗原免疫原性较弱、运输载体效率较低、无合适的佐剂、没有泛用性较好的动物实验模型等^[8-9]。另外,临床还面临患者数量不足、患者个体间接种方案不一致、缺乏评估免疫效果和预后的生物标志物等问题^[10]。因此,最初上市的肿瘤疫苗产品以发病原理较清楚、抗原特异性较强、动物模型较完善、临床症状界定较明确的黑色素瘤为主^[11],如M-Vax^[12]和Melacine^[13]。另外,部分初期能成功上市的肿瘤疫苗产品的研发过程也有一定偶然性,如1929年Pearl从尸检结果中发现肺结核患者的癌症发病率较低,随后通过一系列研究证明,BCG疫苗对人类膀胱肿瘤有疗效,最终催生了相关产品上市^[14]。随着该领域基础研究的不断推进,针对其他各类实体瘤(如乳腺癌、肺癌、结直肠癌、肝癌等)的疫苗也在相继开展临床试验。针对血液系统癌症的疫苗研究起步明显晚于实体瘤,直至2020年才启动第1项Ⅲ期临床试验,主要是因为临床对于大多数血液系统癌症已有较成熟的治疗方案,如小分子药物、CAR-T细胞治疗、造血干细胞移植等。

3.3 首次上市地点

部分产品的首次上市地点并非位于原研单位所在国,如美国研发的M-Vax最初于瑞士上市,中国研发的Yivyka最初于柬埔寨上市。这主要是由于各国的监管审批要求不同,部分产品虽能在国外上市,但无法取得原研单位所在国的许可。如美国Corixa公司开发的黑色素瘤疫苗Melacine于2001年在加拿大上市,但由于Ⅲ期临床试验数据不足,至今未能在美国和欧洲获批^[5,13]。

3.4 原研单位

大部分疫苗的前期研发工作由高校或研究所完成,之后由企业参与进一步转化。产学研结合的优势在于企业可充分利用高校或科研院所已有动物模型,大幅缩短

开展临床前动物试验所需时间。另一方面,高校和科研院所可根据企业的优化和改进建议不断完善模型,及时发表更有临床价值和使用价值的前沿学术成果^[15-16]。

3.5 研发单位所在国家

美国拥有的上市产品和Ⅲ期临床试验在研产品数量相对较多。这是因为美国在肿瘤疫苗领域的布局和投资较早,有众多研究机构和团队从事研究,整体研究规模相对较大,研究成果质量普遍较高;在临床转化方面,美国多家企业在疫苗研发领域拥有较成熟的技术,并与医院、高校和科研院所长期开展合作,产品的落地转化体系较完善^[17]。

3.6 小结

全球肿瘤疫苗产品研发成果逐渐积累,上市产品数量逐渐增多,且有进一步增多趋势,获批适应证从膀胱肿瘤、黑色素瘤逐渐扩展到其他各类实体瘤,未来有望扩展到血液病。中国肿瘤疫苗产品研发在全球处于相对领先地位。

参考文献

- [1] CANCER IAFR. Global Cancer Burden in 2020[EB/OL]. (2021-02-04) [2021-05-06]. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- [2] YADDANAPUDI K, MITCHELL RA, EATON JW. Cancer vaccines: Looking to the future[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(3): e23403.
- [3] ZHAO J, CHEN Y, DING ZY, et al. Safety and Efficacy of Therapeutic Cancer Vaccines Alone or in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1184.
- [4] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines[J]. NPJ Vaccines, 2019, 4: 7.
- [5] EMENS LA. Cancer vaccines: on the threshold of success[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2008, 13(2): 295-308.
- [6] 袁 艺, 陈玉文. 新药研发风险因素及应对策略分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(8): 201-203.
- [7] 黄 芸, 高建鹏, 王 辉. 肿瘤疫苗临床研究评价及进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(3): 196-201.
- [8] BLASS E, OTT PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4): 215-229.
- [9] YE Z, LI Z, JIN H, et al. Therapeutic Cancer Vaccines[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 909: 139-167.
- [10] FDA. Development of Safe and Effective Tumor Vaccines and Gene Therapy Products[EB/OL]. (2020-06-02) [2021-05-28]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/development-safe-and-effective-tumor-vaccines-and-gene-therapy-products>.
- [11] KUDRIN A. Overview of cancer vaccines: considerations for development[J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(9): 1335-1353.