首个国产结直肠癌EGFR抗体药获批，将如何影响临床？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27902.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

首个国产结直肠癌EGFR抗体药获批，将如何影响临床？。 · 对于RAS/BRAF基因野生型左半结肠癌伴远处转移患者，西妥昔单抗为首选靶向药，但国内仅有进口爱必妥这一款，尚无其他同类药物。患者一旦过敏，只能用推荐级别靠后的其他药物，疗效会受到影响。恩立妥上市的一个重要意义是解决了西妥昔单抗的过敏反应。

2024年6月25日，先声药业集团（2096.HK）旗下抗肿瘤创新药公司先声再明宣布，与迈博药业（2181.HK）合作的新一代靶向EGFR的抗体药物恩立妥（通用名：西妥昔单抗β注射液）于近日获国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，适应证为与FOLFIRI（亚叶酸、5FU和伊立替康）方案联合用于一线治疗RAS/BRAF基因野生型的转移性结直肠癌。这是该领域同靶点的第一个国产药物。

据悉，表皮生长因子受体（EGFR）是一种位于细胞表面的受体蛋白，可激活下游信号通路，促进皮肤、毛囊等正常上皮组织细胞生长。既往研究发现，EGFR在头颈癌和结直肠癌等多种肿瘤中有高表达，靶向EGFR的抗体对此类癌症有重要治疗价值，尤其是当患者基因检测显示未发生RAS突变（野生型），则使用EGFR抗体的获益更大，生存期显著延长。

恩立妥获批是基于一项Ⅱ/Ⅲ期研究及一项Ⅲ期确证性临床试验的大样本证据。其中，一项开放、随机对照、多中心、前瞻性Ⅲ期临床研究分析了505例RAS/BRAF基因野生型、转移性结直肠癌受试者。临床数据显示，西妥昔单抗β联合FOLFIRI化疗方案，与单用FOLFIRI化疗相比显著延长患者的无进展生存期，联合方案无进展生存期为13.133个月，单用FOLFIRI化疗无进展生存期为9.567个月。联合方案客观缓解率为69.1%，单用FOLFIRI化疗客观缓解率为42.3%。联合方案总生存期为2.322年，单用FOLFIRI化疗总生存期为1.9年。

据迈博药业公告，恩立妥是该公司基于西妥昔单抗的改良型生物新药。恩立妥的氨基酸序列与西妥昔单抗相同，但生产工艺上进行了改良，其蛋白制备使用自主知识产权国际授权的表达工艺技术。其利用中国仓鼠卵巢细胞（CHO）表达系统，该系统不同于西妥昔单抗所使用的小鼠骨髓瘤细胞SP2/0表达系统，糖基化修饰更接近人类，有望大幅降低患者发生严重用药过敏的风险。

据国家癌症中心发布的《2022年中国恶性肿瘤疾病负担》数据，结直肠癌是中国第二大癌症，年新发病例数为51.71万例，死亡24万例。据《中国结直肠癌诊疗规范（2023年版）》，结直肠癌早期可无明显症状，多数患者在发现时已经是中晚期。复发或转移性结直肠癌的药物治疗通常为化疗和靶向药物，后者包括包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗、瑞戈非尼和呋喹替尼。

2003年，德国药企默克（MKKGY.US）研发的西妥昔单抗（英文商品名：Erbitux；中文商品名：爱必妥）作为全球第一款抗EGFR单抗在瑞士获得上市许可，2004年分别在欧盟和美国上市。2005年，爱必妥在中国上市，成为中国首款EGFR靶向抗体药物，随后近20年，中国未有新的同靶点产品上市。公开资料显示，2023年，爱必妥的全球销售额达到10.25亿欧元（折合人民币约80亿元），同比增长10.9%。

6月26日，复旦大学附属华东医院胃肠外科主治医师朱巍莹在接受澎湃科技采访时说，恩立妥上市的一个重要意义是解决了西妥昔单抗的过敏反应。据他介绍，结直肠癌可分为RAS/BRAF基因野生型和突变型，前者在中国结直肠癌人群中占比约40%。对于该型的左半结肠癌伴远处转移患者，西妥昔单抗为首选靶向药，但国内仅有进口爱必妥这一款，尚无其他同类药物。

朱巍莹说，爱必妥经过多年的临床实践，其疗效已得到验证，常用于野生型左半结肠癌伴远处转移（如肝、肺等）患者的转化治疗，这部分患者在被发现患有肠癌时已经有转移，此时切除原发肠癌病灶已意义不大，所以可考虑做转化治疗，即通过化疗药物联合靶向药物，把转移灶从不可切除或潜在可切除的状态转化缩小成可切除状态。但爱必妥存在一个使用限制就是过敏反应，有些患者在使用时可能出现气管痉挛、严重者甚至休克。一旦发生就不能再用，只能用推荐级别靠后的其他药物，疗效会受到影响。

澎湃科技获得的爱必妥说明书显示，一项评估西妥昔单抗联合FOLFIRI化疗一线治疗转移性结直肠癌的临床研究显示，在回顾性RAS野生型人群中，与FOLFIRI组相比，联合用药组观察到较长的无进展生存期，联合用药组中位无进展生存期为11.4个月，FOLFIRI组中位无进展生存期为8.4个月。总生存期也存在差异，联合用药组中位无进展生存期为28.4个月，FOLFIRI组为20.2个月。

爱必妥的说明书包含输液反应的黑框警告，提示使用西妥昔单抗可导致严重的和致命的输液反应。对于严重输液反应，应立即中止并永久停用西妥昔单抗。相对地，恩立妥的说明书并未包含黑框警告，仅提示了不良反应，其中包括轻-中度输液反应。

当天在接受澎湃科技采访前，朱巍莹刚好处理了一位使用西妥昔单抗发生过敏反应的患者，两周前也遇到一例。如果本土的药企能研发出安全性更好的靶向药物，无疑给大量的RAS/BRAF基因野生型左半结肠癌患者带来了曙光。等将来进入临床，相信会受到很多医生的青睐。他说。

朱巍莹告诉澎湃科技，爱必妥另一个较常见的副作用是皮疹，很多患者在使用后，整个面部甚至躯干会出现很多青春痘样的皮疹甚至破溃，虽不会危及生命，但影响形象，给患者带来生活上的不便和心理上的困扰。恩立妥公布的数据未明确显示在减少皮疹方面较爱必妥更优，期待在不影响疗效的同时能有此项优势。

对患者来说，药品价格始终是一个无法回避的问题。朱巍莹告诉澎湃科技，爱必妥在符合适应证的前提下，可进入上海医保，肠癌患者通常两周使用一次，每次用6-8支，每支1072.62元，患者长期使用仍然会造成经济负担，尤其对那些医药费无法报销的患者。

目前，恩立妥尚未商业化上市，定价尚未公开。6月28日，先声药业方面对澎湃科技表示，公司很想把这款药物推进医保，恩立妥的获批时间也在今年医保目录调整之前，有机会进入今年的医保目录。供应方面，恩立妥的生产由迈博药业负责。

到2017年，爱必妥在全球的专利到期。目前国内多家企业正在研发西妥昔单抗的生物类似药，包括科伦药业、齐鲁制药、复宏汉霖、神州细胞等，进度最快的是科伦博泰（06990.HK），其西妥昔单抗注射液（A140）的上市申请已于2023年9月获中国国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）受理。2022年，CDE发布了《西妥昔单抗注射液生物类似药临床试验设计指导原则（试行）》的通知。

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发