

艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液 获国家药品监督管理局附条件批准上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞

2024年9月30日,国家药品监督管理局官网显示:艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液获得附条件批准上市,用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。

艾帕洛利托沃瑞利单抗是一种双特异性抗体。2020年3月,我国I期临床研究启动,2022年开展关键II期临床研究,2023年8月以II期临床研究结果向国家药监局递交附条件上市申请。

一、复发或转移性宫颈癌及关注人群

先说说什么是宫颈癌。宫颈癌全称为子宫颈癌,是生长在女性子宫颈上的恶性肿瘤。如果将子宫比作胎儿的房子,那么子宫颈就是房门。房门与外界相通(子宫颈暴露于阴道),容易受到创伤及外界细菌、病毒等病原体的侵袭,发生病

变。研究表明,高危人乳头瘤病毒(HPV)持续性感染是宫颈癌发生的必要病因。此外,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、口服避孕药、初次性行为年龄和多性伴也是宫颈癌的高危因素。

目前,宫颈癌是我国女性第二大恶性肿瘤,在全球影响女性健康的恶性肿瘤中排名第四位。我国宫颈癌的发病年龄主要集中在40~50岁和60~70岁,而全球宫颈癌则最常见于35~44岁。近年来,我国宫颈癌的发病率和死亡率有升高和年轻化的趋势,其中近60%的病例来自农村地区,宫颈癌防治形势不容乐观。

不过,宫颈癌也是目前唯一发病机制明确并且可以进行预防的恶性肿瘤,通过妇科查体等手段对宫颈进行观察,在宫颈取样进行筛查,能够发现早期病变。2009年,

我国开始实施女性“两癌筛查”的免费公共卫生项目,有效降低了宫颈癌的发病率和死亡率。宫颈癌筛查主要采取“三阶梯”程序,包括细胞学检查(TCT)、病毒学检查(HPV)、阴道镜和活检(必要时宫颈锥切)。

复发或转移性宫颈癌是指经初始手术和(或)放化疗后,再次出现宫颈、阴道等盆腔部位的肿瘤复发,淋巴结或远处转移(肺、肝、骨等)或患者初诊时肿瘤已出现在宫颈外的盆腔部位、淋巴结或肺、肝、骨等远处。

二、复发或转移性宫颈癌的药物治疗

宫颈癌早期通过根治性手术和(或)放化疗可以实现临床治愈,5年生存率在90%以上;但是,复发或转移性宫颈癌是一种无法治



愈的疾病，目前尚缺乏有效治疗措施，5年生存率仅17%左右，整体预后较差。

化疗作为传统抗肿瘤治疗方式，在宫颈癌的治疗中也占有一席之地。以顺铂为基础的联合化疗是复发或转移性宫颈癌的标准治疗方案。紫杉类和铂类的联合化疗可作为复发性宫颈癌的一线化疗方案，二线化疗可考虑选择白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨等。

而在全身化疗的基础上加用抗血管生成药物，不仅能够提高治疗的有效率，也能够化疗基础上给予维持治疗。缺点是个别患者经治疗（如使用贝伐珠单抗、阿帕替尼、安罗替尼等药物）后会出现高血压、血栓栓塞等不良事件。

近年来，免疫治疗在复发或转移性宫颈癌的治疗中也表现出了一定的优势，尤其是免疫检查点抑制剂，如程序性死亡受体-1 (PD-1)/程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抑制剂。其中，

PD-1抑制剂联合化疗已成为PD-L1阳性复发或转移宫颈癌的一线治疗推荐，革新了既往治疗模式。

此外，抗体药物偶联物（ADC）也可作为复发或转移性宫颈癌的治疗选择。

三、艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液的临床疗效及安全性

艾帕洛利托沃瑞利单抗实质上是一种天然混合物：靶向PD-1的艾帕洛利单抗与靶向人细胞毒性T

淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4) 的托沃瑞利单抗的混合物, 固定配比为2:1。在此基础上, 通过对抗体氨基酸残基进行精准修饰、对氨基酸进行突变等药物设计, 以增强混合抗体的稳定性, 并改变抗体的半衰期。

理论上, 不同作用机制的免疫检查点抑制剂联合用药, 可以解除对免疫细胞的双重抑制, 激活患者的抗肿瘤免疫反应, 起到协同增效的作用。所以, 艾帕洛利托沃瑞利单抗特异性地结合PD-1和CTLA-4受体, 阻断PD-1与PD-L1及CTLA-4与B7-1/B7-2两条免疫检查点信号通路, 同时解除两条通路对T淋巴细胞的抑制作用, 促进对肿瘤特异性的T细胞免疫活化, 进而发挥抗肿瘤作用。

一项I期临床研究评估了艾帕洛利托沃瑞利单抗在人体内的安全性、耐受性和药物代谢动力学特性。该研究共纳入518例中国患者, 按照每3周静脉注射1次, 剂量从0.3 mg/kg递增至10 mg/kg给药治疗。研究结果显示, 患者总体耐受性良好, 三种最常见的治疗相关不良事件是皮疹 (13.5%)、甲状腺功能减退 (13.3%) 和瘙痒 (3.16%)。对于初始免疫治疗的宫颈癌患者, 艾帕洛利托沃瑞利单抗表现出了良好的抗肿瘤活性: 客观缓解率 (ORR: 肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持一定时限的患者比例) 为28.3%。综合分析后, II期临床研究随即展开, 推荐给药方案为5 mg/kg, 每3周静脉注射1次, 继续评估其在宫颈癌中的疗效及安全性。

关键II期注册研究 (DUBHE-C



-206, 一项多中心、单臂、开放的临床试验) 纳入了经过一线含铂化疗 ($\pm$ 贝伐珠单抗) 方案治疗后失败并且未接受过免疫治疗的复发或转移性宫颈癌患者, 共计148例。截至数据获取日期, 中位随访时间为11.0个月。治疗的ORR为33.8%, 64.9%的患者在接受治疗后疾病得到了控制。生存获益方面, 50%的患者在5.4个月内疾病未进展, 45%的患者在治疗后6个月疾病未进展。中位总生存的延长获益时间 (OS) 尚未达到, 显示此药具有较长的疗效持续时间。安全性分析结果显示, 与治疗相关的不良事件发生率为70.3%, 其中24.3%为3级及以上 (中重度不良事件), 3例 (2.0%) 患者终止治疗, 但大多数不良事件可控。

研究针对不同的患者群体进行深入分析, 结果显示: 即使患者既往经过三线及以上的多线治疗, 患者的ORR仍旧达到30.9%。在病理类型及既往接受贝伐珠单抗治疗、既往接受放疗方面, 结果与整体研究人群的ORR数据一致。正是这项研究促使了艾帕洛利托沃瑞利单抗在中国获批上市。

艾帕洛利托沃瑞利单抗研究在2017年6月立项, 2019年、2020年先后在美国和中国获批临床试验并启动临床研究直至上市, 前后历经七年。随着对免疫治疗药物作用机制的深入理解, 以及抗体技术的日益成熟, 期待更多的双特异性抗体类药物上市, 引爆“第四次制药业革命”。[我们与人](#)