

国家药品监督管理局 批准注射用佐妥昔单抗上市

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12月31日,国家药品监督管理局批准注射用佐妥昔单抗(Zolbetuximab)上市。目前,佐妥昔单抗主要用于联合氟尿嘧啶类药物和铂类药物治疗CLDN18.2阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者。

佐妥昔单抗是一种嵌合IgG1单克隆抗体的靶向药,靶点是“claudin18剪接变体2(CLDN18.2)”,它的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

一、食管胃结合部腺癌及关注人群

胃癌是全球第5大高发恶性肿瘤。既往研究表明,社会经济水平较低的人群往往具有较高的胃癌发病率和死亡率。随着冰箱的普及、人们居住环境和饮食条件的改善,近几十年全球胃癌发病率呈现下降趋势,但食管胃结合部腺癌的发病率和死亡率仍旧居高不下。

食管胃结合部(Esophagogastric Junction, EGJ)腺癌也被称为贲门癌。顾名思义,EGJ腺癌按照部位命名,是一种原发于贲门(食管与胃交界处)上下5 cm范围内的恶性肿瘤。EGJ区域具有开放—闭合功能,既能阻止胃食管压力梯度推动胃内容物反流进入食管,又能对胃内空气排出(嗝气)和呕吐进行调控。

2018年的一项全球胃癌和食管癌登记数据分析显示,东亚地区新发EGJ腺癌在全球占比高达67.1%,

较2012年有显著增加的趋势。近二十年来,EGJ腺癌发病率在我国亦呈现升高趋势,与西方变化趋势相似,其中早期患者的占比仍然低于20%。我国作为胃癌高发国家,有60%~70%的患者在疾病晚期才得以诊断,治疗手段相对有限且通常预后不佳,所以晚期胃癌患者的5年平均生存率仅为9.1%。因此,寻找新的治疗靶点或许成为改善胃癌患者预后的关键。

二、食管胃结合部腺癌的药物治

由于肿瘤存在不同的分子亚型、免疫靶点及基因表型等高度异质性因素,胃癌及EGJ腺癌患者的预后改善十分有限,目前临床上通常以放、化疗及手术治疗为主。治疗食管胃结合部肿瘤的药物分为3类:第一种是最基本的化疗药物;第二种是靶向药物;第三种是免疫治疗药物,也就是现在非常“火”的PD-1。

1.化疗药物

化疗是药物治疗的基础方案,化疗方案又分为静脉和口服两种给药方式。临床比较常用的化疗方案有:FLOT方案、SOX方案、XELOX方案、FOLFOX方案。

2.靶向药物

目前,靶向治疗仅在某些特定人群或在二线治疗中表现出较大的治疗潜力。约40%的胃癌及EGJ腺癌患者存在基因突变:具有编码受体酪氨酸激酶(RTK)蛋

白的基因扩增。靶向治疗大多数是针对HER2、VEGF、EGFR、MET和FGFR2等异常分子靶点的治疗药物。

(1) 靶向HER2: 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗是临床中具有明确疗效的抗HER2药物, 临床多推荐帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和化疗药物联合用于晚期HER2阳性的肿瘤患者。新型的抗体药物偶联物有德曲妥珠单抗等。

(2) 靶向VEGF: VEGF在胃及EGJ腺癌中高表达, 通过增强血管生成细胞因子分泌, 可以加速肿瘤细胞生长。所以, 靶向VEGF的药物能抑制肿瘤生长, 如雷莫西尤单抗。

(3) 靶向EGFR: EGFR在5%~10%的胃及EGJ腺癌患者中扩增。但是, 临床基因组学数据库统计显示, 2011年至2020年仅有5%的EGFR扩增EGJ腺癌患者接受了靶向EGFR治疗。

(4) 靶向MET和靶向FGFR2的药物临床试验正在进行, 结果值得期待。

此外, 30%~40%的胃癌及EGJ腺癌患者存在CLDN18.2的表达, 这使得CLDN18.2成为一个极具潜力的新型治疗靶点。CLDN18.2作为一种高特异性的细胞表面分子, 在正常胃黏膜上皮细胞中表达, 但在胃癌等多种恶性肿瘤的发生发展过程中, 其表达水平异常升高。除了佐妥昔单抗之外, 另一种针对CLDN18.2的特异性嵌合抗原受体T细胞疗法也被证实对胃癌患者有效, 但仍在试验研究中。

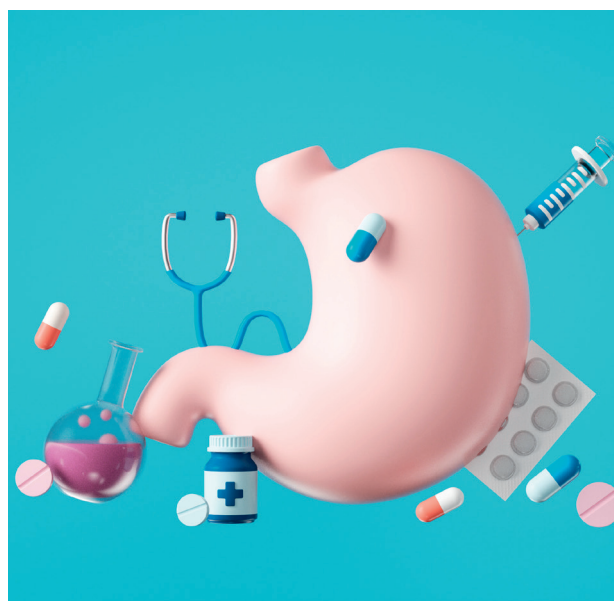
3. 免疫治疗药物

目前, 免疫治疗已成为研究的热点领域。例如, 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗等药物与不同的化疗药物联用, 在PD-L1阳性患者中显示出明确的疗效, 因此在临床应用多推荐联合使用。此外, 肿瘤疫苗(如多肽疫苗、病毒疫苗等)的有效性和安全性仍需进一步验证。

需要注意的是, 不同患者之间或同一患者体内的癌细胞特征存在差异, 因此治疗胃癌及EGJ腺癌时, 不能采取“一刀切”的方法, 而应根据患者的具体情况制订个体化的治疗方案。

三、注射用佐妥昔单抗的临床疗效及安全性

佐妥昔单抗与表达CLDN18.2的肿瘤细胞特异性结合, 通过激活依赖抗体的细胞毒性(ADCC)和补体依赖的细胞毒性(CDC), 诱导癌细胞凋亡。



佐妥昔单抗的获批基于两个全球多中心、III期临床研究: SPOTLIGHT研究和GLOW研究。这两项研究的汇总分析显示, 佐妥昔单抗联合化疗相较于安慰剂联合化疗, 显著延长了HER2阴性、CLDN18.2阳性晚期胃癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS), 同时未观察到新的安全性信号。

SPOTLIGHT和GLOW两项临床研究分别入组了36位和145位中国大陆地区的患者。SPOTLIGHT研究对比佐妥昔单抗联合mFOLFOX6(奥沙利铂、亚叶酸和改良的5-氟尿嘧啶联合化疗方案)与安慰剂联合mFOLFOX6的疗效, 结果显示佐妥昔单抗联合组中位PFS(10.61个月)和OS(18.23个月)均长于对照组(8.67个月、15.54个月)。GLOW研究对比佐妥昔单抗联合CAPOX(卡培他滨和奥沙利铂联合化疗方案)与安慰剂联合CAPOX的疗效, 佐妥昔单抗联合组中位PFS(8.21个月)和OS(14.39个月)也优于对照组(6.80个月、12.16个月)。研究结果表明, 与标准化疗相比, 符合条件的胃和胃食管交界处癌患者使用佐妥昔单抗治疗在PFS和OS方面都有统计学上的改善, 且佐妥昔单抗治疗组与对照组治疗中出现的不良事件发生率相似, 最常见的不良事件为恶心、呕吐和食欲减退。

继在日本、欧洲和美国获批上市之后, 注射用佐妥昔单抗此次在中国获批上市标志着其将为中国癌症患者带来新的治疗期待。**药物与人**