

埃克替尼靶向治疗 NSCLC 获Ⅳ期临床证据

孙 燕



〔作者简介〕 孙燕,中国工程院院士,现任亚洲临床肿瘤学会主席和中国癌症研究基金会副主席。1956 年毕业于北京协和医学院医学系,获博士学位。从 1959 年开始在中国医学科学院肿瘤医院工作。50 多年来从事肿瘤内科治疗的临床及实验研究工作,曾因主持我国和国外发展抗肿瘤新药的临床试用多次在国内外获奖。近年来开发的抗新生血管药物恩度和参一胶囊在临床上广泛应用。将祖国医学中“扶正培本”的治则和现代临床免疫学结合,证实了传统中药黄芪、女贞子、芦笋、仙灵脾等可促进病人免疫功能的恢复,祛除 T 抑制(Ts)淋巴细胞的活性,保护肾上腺和骨髓功能;辅助放疗、化疗应用,可以提高远期生存率。主持编写《肺癌》、《临床肿瘤内科手册》、《中西医结合防治肿瘤》、《WHO 癌症止痛指导原则》、《内科肿瘤学》等专著。

一、埃克替尼上市后研究:效率高,安全耐受性好

根据国家新药评审中心的要求,在国家“十二五”重大新药创新专项重点支持下,埃克替尼上市后安全性数据收集与监控研究由中国药促会和浙江贝达药业有限公司共同启动,进行多中心、开放临床观察研究,以跟踪收集每例使用本品的患者安全有效性信息。中国医学科学院肿瘤医院石远凯教授报告了该研究的最新结果。

该研究自 2011 年 8 月~2012 年 10 月,共收集了来自全国 500 家肿瘤专科或大型综合医院的 6087 份反馈表,其中具有埃克替尼用药后安全和疗效数据的有 5549 例,占 91.1%。

1. 疗效分析:总体近期疗效数据与Ⅲ期临床研究结果一致,5549 例患者中 1663 例客观有效,客观缓解率(ORR)为 30%;疾病获得控制的患者 4471 例,疾病控制率(DCR)为 80.6%,上述比例甚至高于Ⅲ期研究结果(图 1)。其中,获得完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)的患者比例分别为 1%、29%、50.6%。

2. 安全性:研究中总不良事件(AE)发生率为 31.5%,最常见的 AE 依次为皮疹(964 例,17.4%)、腹泻(469 例,8.5%)和转氨酶[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]升高(46 例,0.8%),AE 以Ⅰ~Ⅱ度多见,与Ⅲ期研究相比,未出

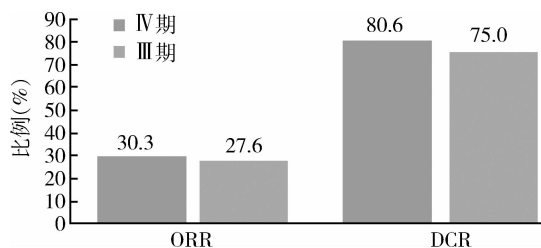


图 1 埃克替尼Ⅳ期研究与Ⅲ期研究结果一致

现新的 AE。对研究中 1571 例 70 岁以上老年患者进行的亚组分析显示,总 AE 发生率为 30.6%,以Ⅰ/Ⅱ度皮疹及腹泻为主,皮疹和腹泻的发生率分别为 16.7% (263/1571) 和 8.1% (127/1571),与总体人群基本一致,未出现新增 AE。

3. EGFR 突变:该研究有 879 例患者进行了 EGFR 突变检测,有 665 例患者 EGFR 突变阳性(75.7%),其 ORR 和 DCR 分别达 49.2% 和 92.3%,其中埃克替尼一线治疗患者为 144 例,其 ORR 和 DCR 分别高达 56.3% 和 95.2%,优于二线以上治疗患者的 47.1% 和 91.5%。另外,埃克替尼在 214 例 EGFR 野生型患者中的 ORR 和 DCR 也达到 17.8% 和 75.7%。

二、埃克替尼后续临床研究进展:深度开发、拓展应用

上海交通大学附属胸科医院韩宝惠教授指出,埃克替尼上市后的后续临床研究主要包括常规一线用于 EGFR 突变 NSCLC 患者剂量、产品未来深度开发和在肺癌以外肿瘤中的应用 3 个方向,目前已注册的

后续研究有 15 项。

1. 常规一线用于 EGFR 突变剂量: NSCLC 患者 CONVINCE 研究对比了埃克替尼单药与培美曲塞/顺铂一线化疗后培美曲塞维持治疗 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者的疗效。CTONG - 1201 研究旨在评价埃克替尼和全脑放疗治疗晚期 NSCLC 伴脑转移患者的疗效和安全性。另外两项分别为, 以 EGFR 突变的老年 NSCLC 患者为对象的埃克替尼一线治疗研究和埃克替尼新辅助与辅助治疗 III A 期: EGFR 19/21 外显子突变的 NSCLC。

2. 未来深度开发: 一项单中心、单臂、开放性临床试验已经启动, 观察晚期 NSCLC 使用埃克替尼 125mg, 3 次/日治疗后疾病进展 (PD) 者, 加量至 250mg, 3 次/日, 如再次 PD 可继续加量至 375mg, 3 次/日的疗效和安全性, 现已入组 23 例患者, 初步发现增加剂量仍可使患者获益。另一项研究针对既往化疗失败后使用埃克替尼 8 周 SD 的局部晚期或转移性 NSCLC, 观察使用不同剂量埃克替尼作为二线治疗的疗效和安全性。ICOME 研究探讨不同剂量埃克替尼联合全脑放疗对 EGFR 突变阳性合并脑转移的 NSCLC 患者的安全性和耐受性, 初步数据显示, 埃克替尼在脑脊液中的浓度是血药浓度的 2% ~ 10%。此外, 还有两项研究分别关注了不同剂量埃克替尼二线治疗 III B ~ IV 期 EGFR 野生型 NSCLC 的疗效和对比埃克替尼一线治疗后缓慢 PD、EGFR 突变的 NSCLC 患者继续使用埃克替尼与化疗效。

3. 肺癌以外肿瘤: 目前开展的研究包括二线治疗食管癌 II 期研究、联合吉西他滨一线治疗晚期胰腺癌 I 期临床研究和治疗头颈部癌的 I / II 期临床研究。

三、埃克替尼后续免费赠药项目: 累计赠药金额超 2 亿

埃克替尼后续免费用药项目与 IV 期研究同时启动。据首都医科大学附属北京胸科医院张树才教授介绍, 患者在连续使用埃克替尼 6 个月后, 经指定医

疗中心评估为有效或 SD, 并经第 3 方机构审核通过后, 即可获得埃克替尼免费临床用药, 并继续临床观察, 直至 PD 或死亡。所有明确病理诊断为原发性晚期 NSCLC、适用埃克替尼治疗的中国大陆患者均可参与该项目。后续免费用药项目分为注册、申请、首次领药和随访及后续领药 4 个流程, 2012 年 2 月举行了后续免费用药定发药点授牌仪式。至今累计获得后续免费用药人数为 3481 人, 实际发药 74430 盒, 累计赠药金额超过 2 亿, 为中国晚期 NSCLC 患者减轻厂长期治疗的经济负担。目前每月新增的申请赠药人数在 300 ~ 400 人。

四、小 结

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会刘谦副主任在致辞中强调, 埃克替尼于 2012 年被美国《2012 年药物研发年度报告》收录, 成为该报告有史以来收录的第 1 个中国新药。全国人大常委会副委员长桑国卫也表示, 埃克替尼的成功经验将会极大激发本土医药产业的创新动力, 促进我国新药创制的进程。

作为埃克替尼 III 期临床试验主要研究者, 笔者认为埃克替尼的上市与研发团队的努力、国家科技部的大力支持密不可分。IV 期临床很好地重复了 III 期研究结果, 加强了临床医师对埃克替尼疗效的信心, 多达 15 项的后续研究更令人欣慰。上市 1 周年即纳入医保, 使得有价值的新药能尽快送达患者手中, 体现了创新为民的理念。

埃克替尼 IV 期临床研究进一步证实了其在 NSCLC 患者中的疗效和安全耐受性, 单药治疗 NSCLC 近期疗效肯定, 对 EGFR 突变患者有效率更高, 治疗相关的不良反应较轻, 耐受性好, 价格低于同类进口药。尤其是纳入部分城市医保和后续免费用药项目的开展, 为广大中国 NSCLC 患者使用 ECFR - TKI 治疗提供了可能, 成为我国晚期 NSCLC 患者的重要选择。

(转载自 2013 年 5 月 9 日《中国医学论坛报》, 本刊略有改动)

欢迎订阅 2014 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元, 全年 120 元 (含邮费)。每月 25 日出版, 国内外公开发行人。邮发代号: 2 - 590。全国各地邮局均可订阅, 也可通过编辑部订阅。