

国产首个治疗mCRC抗EGFR单抗
西妥昔单抗 β 注射液（恩立妥[®]）

泰州迈博太科药业有限公司



迈博药业
Mabpharm Limited



- 「01」 **基本信息：首个国产治疗mCRC抗EGFR单抗，改良型生物制品**
- 「02」 **安全性：≥3级输液反应、皮肤反应、电解质紊乱发生率有所降低**
- 「03」 **有效性：全人群中位OS达27.9个月，与西妥昔单抗疗效相当**
- 「04」 **创新性：创新糖基化改造，国家重大新药创制，中美等多国专利**
- 「05」 **公平性：有效解决超敏反应等用药安全问题，填补国产空白**

药品基本信息：首个国产治疗mCRC抗EGFR单抗，解除患者进口依赖



- 药品通用名称：**西妥昔单抗β注射液**
- 注册规格：100mg/10ml/瓶
- 药品注册分类：治疗用生物制品**2.4类**
- 适应症：**与FOLFIRI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**
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：西妥昔单抗（2005年12月）

2.4类 改良型生物制品：

在已上市制品基础上，具有**重大技术改进**的生物制品，如细胞基质、生产工艺等改进的生物制品。

结直肠癌：

- 中国**发病率第二癌种**，发病率高、死亡率高
- 2022年**新发人数51.71万例**
- 转移性结直肠癌患者预后较差，**五年生存率低于15%**

参照药品建议：

西妥昔单抗注射液

- 1.结构相同：一级结构相同（氨基酸序列）
- 2.适应症相似：转移性结直肠癌一线治疗
- 3.临床应用广泛：医保目录内唯一用于治疗转移性结直肠癌的抗EGFR单克隆抗体药物

- 是否为 OTC 药品：否
- 专利情况：制剂专利：中国（届满日期2036年10月）、
制备方法专利：美、日等4国(届满日期2036年1月4日)
- 用法用量：静脉给药，本品每周给药一次。初始剂量按体表面积为400mg/m²，之后每周给药剂量按体表面积为 250 mg/m²

西妥昔单抗β

- 将填补无国产结直肠癌EGFR单抗的空白，满足结直肠癌患者的迫切需求
- 解除进口依赖，对我国科技战略发展有重要意义

药品基本信息：与西妥昔单抗相比，创新糖基化改造，超敏、输液反应等不良反应发生率更低



——与参照药品或已上市的同治疗领域药品相比的优势和不足——

西妥昔单抗β VS 西妥昔单抗 优势点：西妥昔单抗β超敏反应、输液反应、皮肤反应、电解质紊乱发生率更低

- 国内首个治疗mCRC抗EGFR单抗，打破依靠进口的技术壁垒
- 从机制上：采用中国仓鼠卵巢细胞表达系统，去除了西妥昔单抗中可以诱发速发型过敏反应、过敏性休克的非人糖基化修饰（α1,3半乳糖、N羟乙酰神经氨酸），更具安全性
- 从数据上：
 - ① ≥3级超敏反应发生率¹：西妥昔单抗β试验组：0%（III期试验）
 - ② 所有级别超敏反应风险比RR（95% CI）：西妥昔单抗β III期试验¹：1.93（0.18, 21.28） VS 西妥昔单抗荟萃分析²：5.47（3.80, 7.87）
 - ③ ≥3级的输液反应、皮肤反应、电解质紊乱发生率：西妥昔单抗β试验组（临床研究）低于西妥昔单抗（相关临床研究）³⁻⁴
- 无致死性过敏反应的黑框警告

注：仅数据罗列，非头对头研究数据
超敏反应风险比（RR）：对应研究中，试验组超敏反应的发生率和对应的对照组超敏反应发生率之比。经统计分析计算所得

类型	时间	公司	规格	医保
西妥昔单抗注射液	2005年12月	Merck KGaA	100mg/20ml/瓶	是
西妥昔单抗β注射液	2024年6月	泰州迈博太科药业有限公司	100mg/10ml/瓶	否

安全性：西妥昔单抗β整体安全性良好

说明书载载的安全性信息

- **大多数不良反应为轻中度。** 最常见不良反应包括：皮疹、甲沟炎、痤疮样皮炎、口腔黏膜炎、口腔溃疡、掌跖红肿综合征、体重降低、轻-中度输液相关反应。
- **3级及以上不良反应发生率为59.2% (352/595)**，发生率≥1%包括：皮疹、甲沟炎、口腔黏膜炎、发热性中性粒细胞减少症、乏力。

注册性临床研究中的不良反应发生情况

- 研究中出现的3级及以上药物不良反应发生率为45.5%，最常见的（发生率≥10%）见右表。

表 009mCRCIIP中研究发生率≥10%或特征性不良反应

不良反应	西妥昔单抗β+ FOLFIRI		FOLFIRI	
	N=257		N=248	
	全部级别	≥3级	全部级别	≥3级
胃肠道系统疾病				
恶心	49.8%	1.6%	51.2%	0.4%
腹泻	48.6%	10.1%	43.1%	12.5%
呕吐	30.0%	1.6%	39.1%	4.0%
便秘	15.6%	0.0%	14.9%	0.4%
腹痛	12.5%	0.8%	14.9%	0.0%
口腔黏膜炎	17.1%	3.1%	5.2%	1.2%
口腔溃疡	8.2%	0.4%	2.0%	0.0%
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹	45.5%	6.2%	2.4%	0.4%
脱发	19.8%	0.0%	17.3%	0.0%
痤疮样皮炎	21.0%	1.2%	0.0%	0.0%
掌跖红肿综合征	11.7%	0.4%	1.6%	0.0%
皮肤裂	7.0%	0.4%	0.0%	0.0%
斑丘疹	5.8%	1.2%	0.8%	0.0%
其它				
中性粒细胞计数降低	84.8%	56.8%	62.1%	34.7%
白细胞计数降低	82.5%	32.7%	62.1%	16.5%
丙氨酸氨基转移酶升高	35.4%	1.2%	19.4%	0.0%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	29.6%	1.6%	21.4%	0.8%
低钾血症	19.5%	4.3%	7.3%	2.4%
低镁血症	17.9%	1.9%	2.0%	0.0%
低钠血症	11.7%	1.9%	6.0%	1.2%
低钙血症	7.4%	1.2%	0.8%	0.0%
输液相关反应	21%	2.3%	8.1%	0.8%
超敏反应	0.8%	0%	0.4%	0

安全性：与西妥昔单抗相比， ≥ 3 级输液反应、皮肤反应、电解质紊乱发生率有所降低

1. 机制创新，安全性提升

采用中国仓鼠卵巢细胞表达系统，更具安全性



2. 无西妥昔单抗黑框警告

药品说明书中没有致死性过敏反应的黑框警告

恩立妥说明书无黑框警告

爱必妥说明书黑框警告

警示语：输液反应和心肺呼吸骤停

输液反应：
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。

心肺呼吸骤停：
在接受西妥昔单抗与放疗联合或与铂类和氟尿嘧啶联合药物治疗的头颈部鳞状细胞癌患者中，有心肺呼吸骤停或非致命性死亡。在西妥昔单抗给药期间和给药后，应密切监测包括低、钾、钙在内的血清电解质。

3. ≥ 3 级输液反应、皮肤反应、电解质紊乱发生率有所降低

不良反应 (≥ 3 级)	西妥昔单抗 β		西妥昔单抗			
	西妥昔单抗 β^1 009mCRC III P研究		西妥昔单抗 (RAS WT) ² CRYSTAL研究		西妥昔单抗 (RAS WT, 中国人群) ³ TAILOR研究	
产品相关的输液反应 (说明书)	0.3%		1%			
不良反应 (≥ 3 级) (III期临床研究)	西妥昔单抗 β +FOLFIRI	FOLFIRI	西妥昔单抗+FOLFIRI	FOLFIRI	西妥昔单抗+FOLFOX-4	FOLFOX-4
腹泻	10.1%	12.5%	14.6%	9.5%	5.7%	2.0%
皮肤反应 (全部)	12.5%	0.4%	20.8%	0.5%	25.8%	0%
低镁血症	1.9%	0%	NA	NA	8.2%	1%
低钾血症	4.3%	2.4%	NA	NA	10.3%	4.0%

注：仅数据罗列，非头对头研究数据；NA指无公开披露数据

1. 西妥昔单抗 β 未公开数据； 2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):692-700. 3. Qin, S., et al. Journal of Clinical Oncology, JCO.2018.78.318.

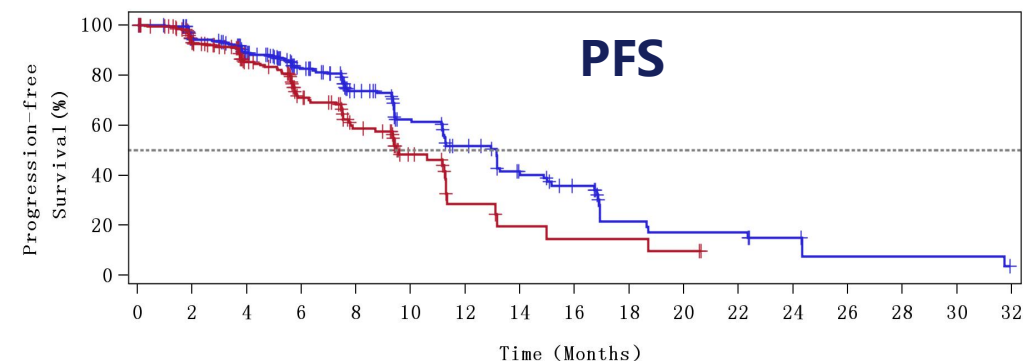
有效性：全人群中位PFS达13.1个月，中位OS达2.3年（27.9个月），ORR近乎翻倍



西妥昔单抗β联合 FOLFIRI 一线治疗RAS/BRAF野生型转移性结直肠癌（009mCRCⅢP）

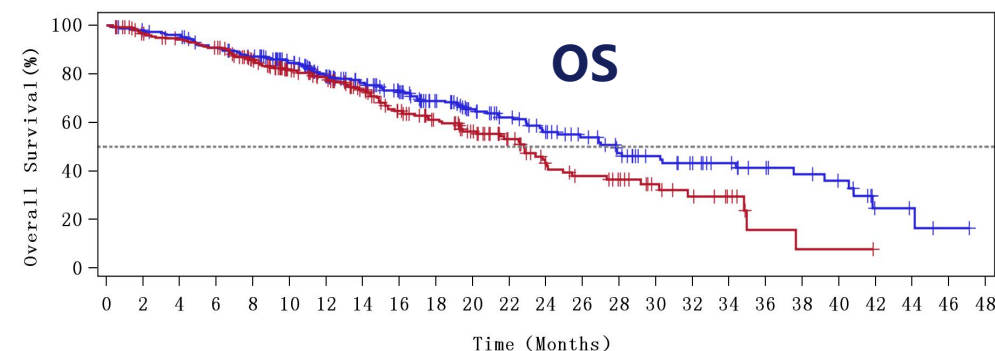
- 显著延长无进展生存期（PFS）：**13.133月 vs 9.567月，P=0.004**
- 显著提高总生存期（OS）：**2.322年 vs 1.900年，P=0.024**
- 客观缓解率（ORR）显著提高：**69.1% vs 42.3%，P<0.001**

变量	西妥昔单抗β+FOLFIRI N=257	FOLFIRI N=248	HR/OR(95%CI)	P值
PFS,月(95%CI)	13.133 (11.167,14.000)	9.567 (7.867,11.300)	0.639 (0.468,0.872)	0.004
OS,年(95%CI)	2.322 (1.971,3.127)	1.900 (1.610,2.010)	0.729 (0.551,0.965)	0.024
2年累积OS率	55.98%	43.40%		
ORR, %(95%CI)	69.1% (63.17,75.03)	42.3% (35.86,48.72)	3.090 (2.280,4.189)	<0.001
CBR, %(95%CI)	43.8% (37.41,50.15)	26.9% (21.11,32.64)	2.106 (1.428,3.105)	<0.001
DoR, 月(95%CI)	11.633 (9.833,13.367)	9.400 (8.700,11.333)	0.767 (0.538,1.094)	0.200



No. at risk

Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
试验组	257	205	174	134	97	61	44	29	21	10	8	8	5	2	2	2	0
对照组	248	186	138	85	50	24	7	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0



No. at risk

Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
试验组	257	249	243	226	214	189	162	144	126	104	85	73	61	52	41	33	27	23	18	15	12	4	3	1	0
对照组	248	232	222	213	189	163	142	116	94	78	64	47	32	26	22	15	11	7	2	1	1	0	0	0	0

有效性：西妥昔单抗β与西妥昔单抗抗肿瘤疗效相当，有效延长患者生存期



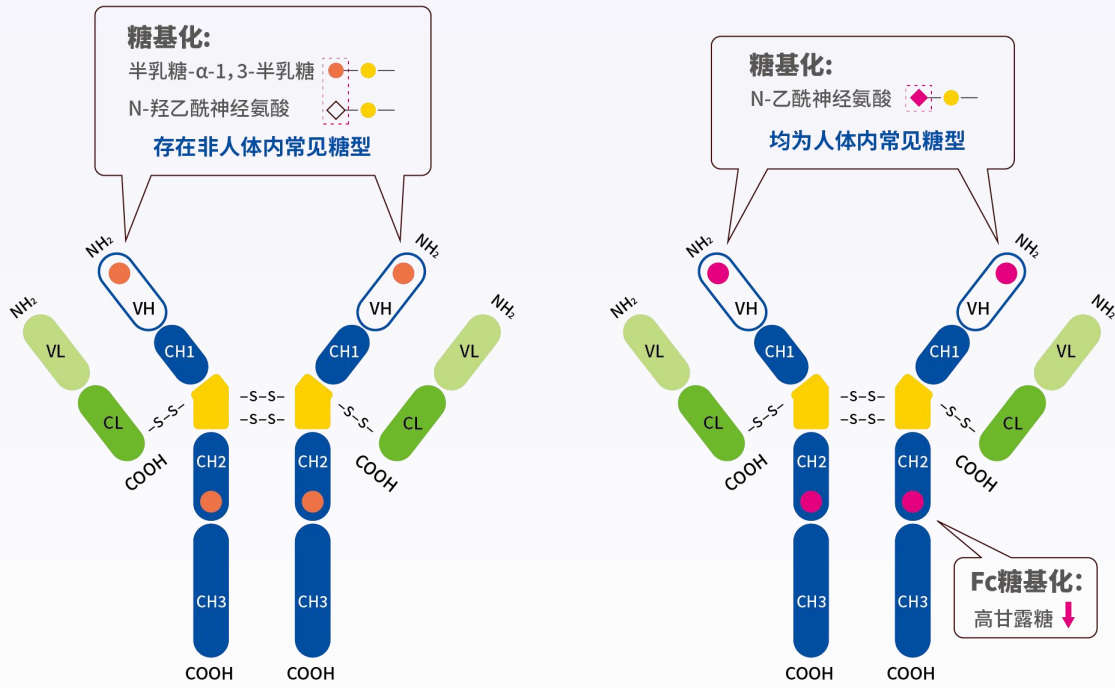
西妥昔单抗β与西妥昔单抗同类型研究疗效对比（一线临床数据）

	西妥昔单抗β ¹	西妥昔单抗 ³	西妥昔单抗 ⁴
研究名称	009mCRCⅢP	CRYSTAL研究 (RAS WT)	TAILOR研究 (RAS WT)
治疗阶段	一线	一线	一线
入组人群	RAS/BRAF基因野生型、转移性结直肠癌 (中国人群)	既往未经治疗的不可切除结肠或直肠腺癌 (RAS野生型)	既往未经治疗的RAS野生型的转移性结直肠癌 (中国人群)
样本量	505 (257 vs 248)	367 (178 vs 189)	393 (193 vs 200)
药物	西妥昔单抗β+FOLFIRI vs FOLFIRI	西妥昔单抗+FOLFIRI vs FOLFIRI	西妥昔单抗+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4
PFS	13.133 月 vs 9.567 月	11.4月 vs 8.4月	9.2月 vs 7.4月
OS	2.322年 (27.864月) vs 1.900年 (22.8月)	28.4月 vs 20.2月	20.7月 vs 17.8月
ORR	69.1% vs 42.3%	66.3% vs 38.6%	61.1% vs 39.5%
DCR	88.0% vs 89.9%	93.3% vs 86.2%	-

注：①仅数据罗列，非头对头研究数据

②研究表明，FOLFOX或FOLFIRI治疗晚期结直肠癌，均获得了生存期的延长和相似的疗效⁵。

创新性：创新糖基化改造，超敏反应发生率更低



西妥昔单抗

小鼠骨髓瘤细胞 (SP2/0) 表达系统

西妥昔单抗 β

中国仓鼠卵巢细胞(CHO) 表达系统

西妥昔单抗 β 改良糖基化位点^{1,2}:

- Asn-299 (重链恒定区)
 - Asn-88 (重链可变区)
- 均为人体内常见糖型

- **西妥昔单抗 β** 由CHO细胞表达，而非SP2/0细胞表达，因此不含 α (1,3)半乳糖苷转移酶，不介导合成Gal- α (1,3)-Gal，且糖链末端唾液酸形式主要是NANA^{1,2}
- 重链恒定区：高甘露糖含量更低，免疫原性更低²



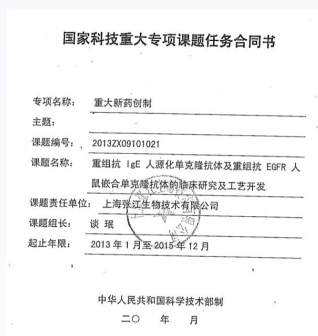
- 降低由Gal- α (1,3)-Gal介导的超敏反应发生率^{1,2}
- **西妥昔单抗 β** 三级以上超敏反应发生率为0%⁴



- **安全性良好，更适用于易发生超敏反应的特殊患者**
- 结直肠癌治疗领域，抗EGFR单抗联合FOLFIRI方案，目前恩立妥是唯一一个做过中国人群大三期的注册性临床研究的抗EGFR单抗

创新性：国家“重大新药创制”专项支持，获得多国专利授权

国家专项支持



国家重大新药创制
(2013ZX09101021)



国家重大新药创制
(2018ZX09736016-006)



国家“863”项目
(2006AA02A246)

国内外专利授权



美国



加拿大



中国



日本



澳大利亚

公平性：有效解决超敏反应发生率高等用药安全问题，临床管理难度小



提升公共健康

- 治疗mCRC抗EGFR单抗国内获批上市的仅有西妥昔单抗，完全依赖进口。
- 西妥昔单抗β的获批上市，将**填补市场无国产结直肠癌单抗靶向药物的空白**，满足结直肠癌患者的迫切需求。
- **解除进口依赖，对我国科技战略发展有重要意义。**

符合“保基本”原则

- **显著降低不良反应发生率**，减少治疗药物副反应的处理成本，从而**降低患者经济负担，节约医保基金支出**；
- 帮助更多患者耐受更高推荐级别的药物治疗，**延长生存获益**。

弥补目录短板 临床亟需

- 打破目录内该类药物进口依赖，丰富治疗选择；
- 中国仓鼠卵巢细胞表达系统创新带来的安全性提升，弥补目录内药品因超敏等副作用发生率高的短板，为患者提供更安全的选择；
- 目录内药品说明书存在致死性过敏反应的黑框警告。

临床管理难度小

西妥昔单抗β联合FOLFIRI用于一线治疗RAS/BRAF基因野生型的转移性结直肠癌，适应症明确，目标患者清晰，易于临床管理，无滥用风险。