

核准日期:

西妥昔单抗 N01 注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语：输液反应和心跳呼吸骤停

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。

心跳呼吸骤停：

在接受西妥昔单抗与放疗联合或与铂类和氟尿嘧啶联合用药治疗的头颈部鳞状细胞癌患者中，有心跳呼吸骤停或猝死病例发生。在西妥昔单抗给药期间和给药后，应密切监测包括镁、钾、钙在内的血清电解质。

【药品名称】

通用名称：西妥昔单抗N01注射液

英文名称：Cetuximab N01 Injection

汉语拼音：Xituoxi Dankang N01 Zhusheyeye

【成份】

活性成份：西妥昔单抗 N01

辅料：聚山梨酯 80（II）、氯化钠（供注射用）、稀盐酸、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠一水合物、注射用水

【性状】

本品应为无色至淡黄色澄明液体。

【适应症】

与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合用于一线治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌。

【规格】

100 mg（50 ml）/瓶。

【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤药物使用经验的医师指导下使用。在用药过程中及用药结束后 1 小时内，需密切监测患者的状况，并必须配备复苏设备。

剂量学

在首次滴注本品之前至少 1 小时，患者必须接受抗组胺药物和皮质固醇类药物的预防用药。建议在后续治疗中，每次使用本品前都给予患者上述预防用药。

本品在成人患者中的给药频率通常为每周一次或每 2 周一次。

每周一次给药方案

初始剂量按体表面积为 400 mg/m²，2 小时静脉滴注给药，之后每周给药剂量按体表面积为 250 mg/m²，1 小时静脉滴注给药，每周一次。应根据患者情况减少剂量。

每 2 周一次给药方案

给药剂量按体表面积为 500 mg/m²，2 小时静脉滴注给药，每 2 周一次。应根据患者情况减少剂量。

结直肠癌

已有证据表明野生型 RAS（KRAS 和 NRAS）的基因状态是进行本品初始治疗的先决条件。且必须由经验丰富的实验室使用经过验证的方法来检测 KRAS（外显子 2、3 和 4）和 NRAS（外显子 2、3 和 4）基因状态（详见【注意事项】和【临床试验】）。

对于与本品联合使用的化疗药物的给药剂量和推荐的剂量调整，请参照这类药品的使用说明书。该类药品的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。如果因化疗药物产生的不可接受的毒性而中断化疗，建议本品的疗程持续至患者的疾病进展为止。

用法：

本品可使用输液泵、重力滴注或注射泵进行静脉给药（使用方法详见“操作指南”）。

首次给药应缓慢，以使输液相关反应的风险降至最低（详见【注意事项】）。建议滴注时间为 120 分钟，随后给药的滴注速率不得超过 10 mg/min。如果首次给药耐受良好，后续给药的单次滴注时间为，每周一次给药方案即 250 mg/m² 为 60 分钟，每 2 周一次给药方案即 500 mg/m² 为 120 分钟。

剂量调整：

如下表 1 和表 2 汇总了适当的剂量调整（详见【注意事项】）

输液相关反应，包括过敏反应

表 1 输液相关反应包括过敏反应的剂量调整

严重程度*	西妥昔单抗 N01 注射液剂量调整
首次输注 15 分钟内	
任何级别	停止输注 在后续输注前应进行风险获益评估，包括考虑患者是否已有 IgE 抗体生成
首次输注 15 分钟后及后续输注	
1 级	密切监测下持续缓慢滴注
2 级	持续缓慢滴注且立即给予对症治疗
3 级或 4 级	立即停止滴注 积极对症治疗同时停止本品的进一步治疗

*严重程度基于美国国立癌症中心常见不良事件术语标准（NCI-CTCAE）

严重皮肤反应

表 2 严重皮肤反应的剂量调整

严重程度*	西妥昔单抗 N01 注射液剂量调整
首次发生：3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下，以 250 mg/m ² 的剂量重新开始治疗（每周一次给药方案） - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下，以 500 mg/m ² 的剂量重新开始治疗（每 2

严重程度*	西妥昔单抗 N01 注射液剂量调整
	周一次给药方案) - 如无改善, 停止治疗
第 2 次发生: 3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下, 以 200 mg/m ² 的剂量重新开始治疗 (每周一次给药方案) - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下, 以 400 mg/m ² 的剂量重新开始治疗 (每 2 周一次给药方案) - 如无改善, 停止治疗
第 3 次发生: 3 或 4 级	中断治疗 - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下, 以 150 mg/m ² 的剂量重新开始治疗 (每周一次给药方案) - 如反应缓解至 2 级或 2 级以下, 以 300 mg/m ² 的剂量重新开始治疗 (每 2 周一次给药方案) - 如无改善, 停止治疗
第 4 次发生: 3 或 4 级	停止治疗

*严重级别基于美国国立癌症中心常见不良事件术语标准 (NCI-CTCAE)

操作指南:

本品无需稀释, 可通过输液泵、重力滴注或注射器泵给药, 必须使用单独的输液管。滴注结束时必须使用 9 mg/ml (0.9%) 的无菌氯化钠溶液冲洗输液管。

本品可使用以下物品进行制备:

- 聚丙烯 (PP) 或非聚氯乙烯 (Non-PVC) 的输液袋;
- 热塑性聚氨酯弹性体 (TPU)、热塑性弹性材料 (TPE) 输液器。

本品不含任何防腐剂或抑菌剂, 制备输液过程中必须确保无菌操作, 本品开启后建议立即使用。

必须按照以下要求准备本品:

- 使用输液泵或重力滴注: 计算本品所需体积。选用适当的无菌注射器 (最小体积 50 ml) 并装上匹配的针头, 从药瓶中抽取所需体积的本品, 将其移入无菌真空容器或者真空袋中。重复上述步骤直至达到所需体积。并在开始滴注前使本品充满输液管。使用输液泵或通过重力滴注。滴注速率的设定和控制如前所述。

- 使用注射泵: 计算本品所需体积。选用适当的无菌注射器并装上匹配的针头, 从药瓶中抽取所需体积的本品, 除去针头后将注射器连接到注射器泵, 并在开始滴注前用本品或者 0.9% 的无菌氯化钠溶液充满输液管。滴注速率的设定和控制如前所述。重复上述操作直至达到所需体积。

不相容性: 不得将本品与“操作指南”中未提到的其它静脉医用制剂混合, 必须使用单独的输液管。

本品开启后建议立即使用, 如未立即使用, 可室温或冷藏保存。室温条件下最长放置 6 小时; 冷藏 (2-8°C) 条件下最长放置 24 小时, 且使用前应恢复至室温, 室温总放置时间最长 6 小时。

特殊人群:

迄今为止，本品只在肝肾功能正常的患者中进行过研究（详见【注意事项】）。

尚未对患有血液疾病的患者进行过本品的研究（详见【注意事项】）。

老年患者无需调整剂量。75岁及以上患者的用药经验有限。

已批准的适应症不包括本品用于儿童患者。

【不良反应】

西妥昔单抗的主要不良反应有皮肤反应，发生率约 80%以上，约超过 10%的患者发生低镁血症，10%以上患者发生轻到中度的输液反应，1%以上的患者会发生重度输液反应。

以后用到的频率术语有如下定义：

十分常见（ $\geq 1/10$ ）

常见（ $\geq 1/100$ ， $<1/10$ ）

偶见（ $\geq 1/1,000$ ， $<1/100$ ）

罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $<1/1,000$ ）

十分罕见（ $<1/10,000$ ）

发生频率未知（从可用的数据中无法估计）

以下带星号（*）的不良反应在下文中有详细的陈述。

代谢及营养类疾病

十分常见：低镁血症（参见【注意事项】）

常见：脱水，特别是腹泻及粘膜炎导致的脱水；低钙血症（参见【注意事项】）；食欲减退，以及可能由此导致的体重降低。

神经系统疾病

常见：头痛

发生频率未知：无菌性脑膜炎

眼器官疾病

常见：结膜炎

偶见：眼睑炎、角膜炎

血管疾病

偶见：深静脉血栓

呼吸系统、胸及纵隔疾病

偶见：肺栓塞，间质性肺疾病，可能会导致死亡（参见【注意事项】）

胃肠道系统疾病

常见：腹泻、恶心、呕吐

肝胆系统疾病

十分常见：肝酶水平升高（ASAT、ALAT、AP）

皮肤及皮下组织类疾病

十分常见：皮肤反应*

十分罕见：史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死溶解

发生频率未知：皮肤损伤的双重感染*

全身性疾病及给药部位各种反应

十分常见：轻度至中度的输液反应（参见【注意事项】）；粘膜炎，某些情况可为重度。粘膜炎可能导致鼻衄

常见：重度输液反应，在某些情况中有致命结果（参见【注意事项】）；疲乏

其它

总体来说，临床上未观察到西妥昔单抗的性别差异。

皮肤反应

80%以上的患者可能发生皮肤反应，主要表现为痤疮样皮疹和/或较少出现的例如瘙痒、皮肤干燥、皮肤脱屑、多毛症或者指甲异常（如甲沟炎）。其中约 15%的皮肤反应是重度的，包括个别皮肤坏死的病例。大多皮肤反应发生在治疗的前 3 周内。如按推荐的剂量调整方案进行处理，皮肤症状通常在中断治疗后自行消退，且无后遗症发生（参见【注意事项】）。

西妥昔单抗导致的皮肤损伤可能引发患者的双重感染（例如金黄色葡萄球菌），从而导致一些并发症，例如蜂窝织炎、丹毒、或可能致命的葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征、坏死性筋膜炎或脓毒症。

联合治疗

当西妥昔单抗与化疗药物联合应用时，需要分别参考产品信息。

与单独使用铂类化疗药物相比，西妥昔单抗与铂类化疗药物联用时，重度白细胞减少或重度中性粒细胞减少的发生频率可能增加，从而导致感染并发症的发生率增加，例如发热性中性粒细胞减少症，感染性肺炎及脓毒症（参见【注意事项】）。

与单独输注 5-氟尿嘧啶相比，西妥昔单抗联合输注 5-氟尿嘧啶会增加心肌缺血，包括心肌梗死及充血性心力衰竭的发生，还会增加手足综合征的发生（掌跖红肿综合征）。

与卡培他滨和奥沙利铂（XELOX）联用可能增加重度腹泻的发生率。

联合局部放疗对头颈部区域治疗时，增加的不良反应都是典型的放疗产生的不良反应，如粘膜炎、放射性皮炎、吞咽困难或白细胞减少症（主要是淋巴细胞减少症）。在一项包含 424 例患者的随机、对照临床研究——EMR 62202-006 中，重度急性放射性皮炎、粘膜炎以及迟发放疗相关事件的报告率在放疗与西妥昔单抗联合治疗组略高于单独放疗组。

免疫原性

单克隆嵌合抗体进入人体内引发抗原抗体反应，从而产生人抗嵌合抗体（HACA）。但目前有关 HACA 产生过程的数据有限。在所有已进行的目标适应症的研究中，3.4%的患者检测到了 HACA 的滴度，其发生率为 0%-9.6%。到目前为止，尚无 HACA 中和西妥昔单抗的结论性数据。HACA 的产生与超敏反应或其它不良反应的发生无关。

【禁忌】

已知对西妥昔单抗有严重超敏反应（3级或4级）的患者禁用西妥昔单抗。

RAS基因突变型或RAS基因状态未知的转移性结直肠癌（mCRC）患者禁用西妥昔单抗。

在开始联合治疗前，应考虑联合的化疗药物或放射治疗的有关禁忌。

【注意事项】

输液相关反应，包括过敏反应

重度输液相关反应，包括过敏反应，可能会经常发生，在某些情况下甚至是致命的。一旦发生重度输液反应，应立即并永久停用西妥昔单抗，并进行紧急处理。其中部分反应可能是过敏或有过敏反应的性质或表现为细胞因子释放综合征（CRS）。症状可能发生在首次滴注期间及滴注结束后数小时或后续滴注中。建议医生告知患者这种反应延迟发生的可能性，并要求患者出现反应症状时立即联系医生。可能的症状包括支气管痉挛、荨麻疹、血压升高或降低、意识丧失或休克。罕见心绞痛、心肌梗塞或心跳骤停。

过敏反应可能发生在首次输注的数分钟内，例如，由与西妥昔单抗有交叉反应的预成IgE抗体引起的。这些反应通常伴有支气管痉挛和荨麻疹。尽管事先已使用预防用药，这些反应仍可能发生。对红肉或蜱虫叮咬过敏或抗西妥昔单抗IgE抗体（ α -1-3-半乳糖）反应呈阳性的患者发生过敏反应的风险要大大增加。在这些患者中，使用西妥昔单抗之前应仔细评估包括替代疗法在内的风险获益，且只有在配备有复苏设备的训练有素的专业人员的密切监督下才能使用。

首次给药应缓慢，且所有生命体征都应密切监测至少两个小时。如果在首次给药的15分钟内发生相关输液反应，那么应该停止滴注。在后续输注前应进行仔细的风险获益评估，包括考虑患者是否有预成IgE抗体。

如果相关输液反应发生在滴注晚期或后续滴注中，相应的处理则取决于反应的严重程度：

- a) 1级：密切监督下持续缓慢滴注
- b) 2级：持续缓慢滴注及立即采取对症措施治疗
- c) 3级和4级：立即停止滴注，积极对症治疗同时停止西妥昔单抗的进一步治疗。

细胞因子释放综合征（CRS）通常发生在滴注西妥昔单抗后的一个小时内，一般不伴有支气管痉挛和荨麻疹。CRS通常是首次滴注西妥昔单抗最严重的不良反应。

轻度或中度输液反应十分常见，包括发热、寒战、头晕、或者呼吸困难等症状，主要发生在首次滴注期间。如病人出现轻中度输液相关反应，应减慢西妥昔单抗的滴注速率，建议在此后的所有滴注过程均采用该调整后的速率。

应密切监测患者，特别是在首次给药期间。建议体能状况低下或伴有心肺疾病的患者应特别注意。

呼吸系统疾病

已有间质性肺疾病（ILD）的病例报道，包括致命病例，大部分患者来源于日本。

ILD致死病例中常有混杂或影响因素，例如合并使用已知与间质性肺病的相关化疗，已患的肺部基础疾病等。此类患者应进行严密监测。一旦出现症状（如：呼吸困难，咳嗽，发热）或者影像学检查结果提示可能为间质性肺病（ILD），应立即进行诊断检查。如果诊断为间质性肺疾病，应立即停用西妥昔单抗并对患者进行适当的治疗。

皮肤反应

西妥昔单抗的主要不良反应是皮肤反应，可能发生重度皮肤反应，特别是结合化疗时

更易发生。继发感染（主要是细菌）的风险增加会导致一些并发症，例如葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征、坏死性筋膜炎和脓毒症，据报道某些情况下甚至会有致命结果（参见【不良反应】）。

皮肤反应十分常见，发生时中断或停止西妥昔单抗的治疗。临床实践指南推荐使用口服四环素（6-8周）和含保湿剂的1%氢化可的松外用乳膏进行预防性治疗。中高效力皮质类固醇激素或口服四环素类抗生素已经用于皮肤反应的治疗。

患者发生不可耐受的或重度（ ≥ 3 级；常见不良事件术语标准，NCI-CTCAE）皮肤反应，必须中断西妥昔单抗的治疗。只有当反应缓解到2级，才能重新进行治疗（参见美国国立癌症中心网站详细CTCAE分级目录）。如重度皮肤反应属首次发生，不须调整西妥昔单抗的剂量。

如重度皮肤反应为第2次或第3次出现，必须再次中断使用西妥昔单抗。

只有当反应缓解到2级，才能以较低的剂量重新开始治疗（第2次发生：按体表面积 200 mg/m^2 （每周一次给药方案）或 400 mg/m^2 （每2周一次给药方案）；第3次发生：按体表面积 150 mg/m^2 （每周一次给药方案）或 300 mg/m^2 （每2周一次给药方案））。

如重度皮肤反应为第4次发生，或停药后皮肤反应无法缓解至2级，则须永久停止应用西妥昔单抗进行治疗。

电解质紊乱

血清镁水平的进行性降低较常发生，并可能由此导致严重的低镁血症。停止西妥昔单抗治疗后低镁血症是可逆的。此外，低钾血症也可能是腹泻的继发病。还可能发生低血钙症，特别是与铂类为基础的化疗联用时，重度低钙血症的发生率会增加。在西妥昔单抗的治疗过程中，建议在开始治疗前以及治疗过程中周期性的监测血清电解质水平。也建议在适当情况下进行电解质的补充治疗。

中性粒细胞减少和相关感染并发症

西妥昔单抗与铂类为基础的化疗联用时，发生重度中性粒细胞减少的风险有所增加，可能会继发感染如发热性中性粒细胞减少症，肺炎或脓毒症。建议严密监测，特别是有皮肤损伤，粘膜炎或腹泻的患者，此类患者更易发生感染（参见【不良反应】）。

心血管疾病

在与西妥昔单抗相关的非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌及结直肠癌的临床试验中，我们观察到严重甚至危及生命的心血管事件及治疗中死亡事件的发生率上升。一些试验发现这与年龄 ≥ 65 岁或体能状况相关。因此在使用西妥昔单抗前，应评估患者的心血管系统功能、体能状况及合并使用的心脏毒性药物（如5-氟尿嘧啶）。

眼部疾病

患者出现提示角膜炎的症状和体征，如急性或恶化的眼炎症、流泪、光敏感、视力模糊、眼睛疼痛和/或眼红应该及时找眼科专家确诊。

如果诊断为溃疡性角膜炎，应中断或停止西妥昔单抗的治疗。如果诊断为角膜炎，应仔细考虑继续治疗的风险与收益。

有角膜炎、溃疡性角膜炎和严重干眼病史的患者应谨慎使用西妥昔单抗。隐形眼镜使

用也是导致角膜炎和溃疡的一个危险因素。

RAS突变型结直肠癌患者

西妥昔单抗不适合治疗K-RAS或N-RAS的外显子2（密码子12和13）、外显子3（密码子59和61）和外显子4（密码子117和146）中包含体细胞突变的结直肠癌患者，下文称之为“RAS”，也不适合治疗RAS状态未知的结直肠癌患者。

几项随机临床试验（包括研究CRYSTAL）中RAS突变型和野生型群体的回顾性亚组分析，以研究RAS突变对抗EGFR介导的单克隆抗体临床效应的作用。RAS突变型患者使用西妥昔单抗后无临床受益，但伴有治疗相关毒性。只有当确认肿瘤标本中的RAS状态后方可开始使用西妥昔单抗治疗。

特殊人群

到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐 \leq 正常值上限的1.5倍，转氨酶 \leq 正常值上限的5倍，胆红素 \leq 正常值上限的1.5倍）进行过西妥昔单抗的相关研究。

尚无西妥昔单抗对以下一项或多项实验室指标异常的患者的用药经验：

- 血红蛋白 <9 g/dl
- 白细胞计数 $<3000/\text{mm}^3$
- 绝对嗜中性粒细胞计数 $<1500/\text{mm}^3$
- 血小板计数 $<100000/\text{mm}^3$

西妥昔单抗与放疗联合应用治疗结直肠癌的经验有限。

驾车与操作机器

尚未进行西妥昔单抗对驾车和操作机器影响的研究。如果患者发生与治疗相关的症状而影响其注意力和反应能力时，建议在症状消退前不要驾车或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

EGFR（表皮生长因子受体）参与胎儿的发育，在动物研究中获得的有限证据显示西妥昔单抗能够穿过胎盘，同时其它的IgG₁抗体也可以通过胎盘屏障，因此虽然在动物实验中未发现西妥昔单抗具有致畸作用，但已观察到随着剂量的增加，流产的发生率会也随之增加（参见【药理毒理】）。尚未获得孕妇或哺乳期妇女应用西妥昔单抗的足够数据。

强烈建议对于孕妇或者任何未采取充分避孕措施的妇女仅在其可能获得的受益大于对胎儿的潜在风险时再接受西妥昔单抗的治疗。

哺乳

由于尚不清楚西妥昔单抗是否会分泌到乳汁中，建议哺乳期妇女在使用西妥昔单抗治疗期间和最后一次用药后的2个月内不要哺乳。

避孕

建议有生育能力的女性在使用西妥昔单抗治疗期间和末次使用西妥昔单抗后2个月期间采取有效的避孕措施。

生育力

目前没有数据表明西妥昔单抗对人类生殖力是否有影响。在正式的动物试验中尚未评

估西妥昔单抗对雄性和雌性动物生殖能力的影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚无儿童患者在批准适应症方面的用药经验。

未确立西妥昔单抗在未满18岁患者中的有效性，I期研究结果未显示出新的儿童用药的安全性信号。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。75岁以上患者的用药经验有限。

【药物相互作用】

一项正式的药物相互作用研究显示单剂量（按体表面积 350 mg/m^2 ）伊立替康不会影响西妥昔单抗的药代动力学特性。同样，西妥昔单抗也不会影响伊立替康的药代动力学特性。

未在人群中进行其他正式的药物相互作用研究。

【药物过量】

目前对于每周给药剂量超过体表面积 250 mg/m^2 或每2周给药剂量超过体表面积 500 mg/m^2 的经验有限。在临床研究中，每2周给药最高剂量体表面积 700 mg/m^2 条件下的安全性情况与【不良反应】中所述一致。

【临床药理】

药代动力学

临床试验中，对西妥昔单抗单药治疗及其与化疗药物或放疗联合治疗的药代动力学特性都进行了研究。当静脉滴注剂量按体表面积为 $5\text{-}500\text{ mg/m}^2$ /周时，西妥昔单抗表现出剂量依赖的药代动力学特性。

当西妥昔单抗的初始剂量按体表面积为 400 mg/m^2 时，平均分布容积大致与血管容积（ 2.9 L/m^2 ： $1.5\text{-}6.2\text{ L/m}^2$ ）相同，平均 C_{max} （ \pm 标准偏差）为 $185\pm 55\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，平均清除率为 0.022 L/h/m^2 体表面积。西妥昔单抗在目标剂量时具有较长的清除半衰期，为 $70\text{-}100$ 小时。

西妥昔单抗的血清浓度在单药治疗3周后达到稳态水平。第3周时平均峰浓度为 $155.8\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，第8周时为 $151.6\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，相应的平均谷浓度分别为 41.3 和 $55.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ 。西妥昔单抗与伊立替康联合用药时，第12周时平均谷浓度为 $50.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，第36周时平均谷浓度为 $49.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ 。

抗体的代谢可能受多种途径的影响，这些途径可以将抗体降解为小分子，如短肽和氨基酸等。

特殊人群的药代动力学：

对目前所有临床试验进行综合分析发现，西妥昔单抗的药代动力学性质不会受到种族、年龄、性别、肝肾状况的影响。到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐 \leq 正常值上限的1.5倍，氨基转移酶 \leq 正常值上限的5倍，胆红素 \leq 正常值上限的1.5倍）进行过西妥昔单抗的相关研究。

儿童的药代动力学：

在一项未成年患者（ $1\text{-}18$ 岁）参与的西妥昔单抗联合伊立替康治疗难治性实体瘤的I期研究中，其药代动力学的结果与成年人相当。

【临床试验】

RAS基因野生型的转移性结直肠癌

KL140-III-02-CTP研究是一项随机、双盲、对照、多中心III期临床研究，评估本品（西妥昔单抗N01）联合mFOLFOX6与西妥昔单抗联合mFOLFOX6一线治疗RAS基因野生型的转移性结直肠癌患者的有效性和安全性。入组的患者为组织学确诊的，既往未曾接受全身化疗的转移性结直肠癌患者。

总计688例患者以原发肿瘤部位（右侧[回盲部到脾曲] vs 左侧[自脾曲至直肠]），ECOG评分（0 vs 1）和肝转移（是 vs 否）为分层因素，按照1:1随机接受本品或西妥昔单抗联合mFOLFOX6治疗。其中本品联合mFOLFOX6治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性；西妥昔单抗联合mFOLFOX6治疗最多16周，16周后继续获益的患者交叉接受本品联合mFOLFOX6治疗。本品或西妥昔单抗的初始剂量为400 mg/m²，继以每周250 mg/m²。mFOLFOX6方案包括奥沙利铂（85 mg/m²），亚叶酸钙（400 mg/m²），静脉推注氟尿嘧啶（400 mg/m²），静脉输注氟尿嘧啶（2400 mg/m²），每两周给药一次。

本研究的主要疗效终点为用药16周内，独立评审委员会（IRC）根据RECIST 1.1评估的客观缓解率（ORR）。次要疗效终点包括16周内的疾病控制率（DCR），无进展生存期（PFS）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）等。

患者中位年龄为59岁（20-75岁），65.8%的患者为男性，64.0%的患者ECOG评分为1分。87.4%的患者原发肿瘤部位在左侧（自脾曲至直肠），12.6%的患者原发肿瘤部位在右侧（回盲部到脾曲），24.1%的患者仅有肝转移。

研究的有效性结果见表3：

表3 由IRC基于RECIST 1.1评估的主要有效性结果（KL140-III-02-CTP研究，全分析集）

	西妥昔单抗N01+mFOLFOX6组 (N=341)	西妥昔单抗+mFOLFOX6组 (N=347)
客观缓解率（ORR）^a		
ORR, n (%)	242 (71.0%)	269 (77.5%)
(95% CI) *	(65.8, 75.7)	(72.8, 81.8)
ORR率比† (90% CI)	0.93 (0.87, 0.99)	
疾病控制率（DCR）^a		
DCR, n (%)	316 (92.7%)	323 (93.1%)
(95% CI) *	(89.4, 95.2)	(89.9, 95.5)
无进展生存期（PFS）^b		
事件, n (%)	171 (50.1%)	170 (49.0%)
中位值 (95% CI) (月)	10.9 (9.2, 11.3)	10.8 (9.3, 11.1)
风险比 (95% CI) ‡	1.03 (0.83, 1.28)	
总生存期（OS）^b		
事件, n (%)	118 (34.6%)	111 (32.0%)
中位值 (95% CI) (月)	28.1 (23.3, NE)	NR (24.5, NE)
风险比 (95% CI) ‡	1.10 (0.84, 1.42)	
12个月生存率(%) (95% CI)	83.7 (79.3, 87.3)	85.7 (81.5, 89.0)

	西妥昔单抗N01+mFOLFOX6组 (N=341)	西妥昔单抗+mFOLFOX6组 (N=347)
18个月生存率(%) (95% CI)	70.7 (65.2, 75.6)	71.7 (66.2, 76.5)
缓解持续时间 (DOR)^b		
中位值 (95% CI) (月)	10.2 (9.5, 11.9)	9.5 (8.3, 11.0)

CI=置信区间, NR=未达到, NE=无法评估。

a 数据截止日期: 2023年03月22日。

b 数据截止日期: 2024年01月26日 (最后1例患者随机后约12个月)。

* 采用Clopper-Pearson方法计算95%置信区间。

† 采用Cochran-Mantel-Haenszel检验法估计ORR率比。

‡ 采用分层Cox比例风险模型计算风险比和95%置信区间。

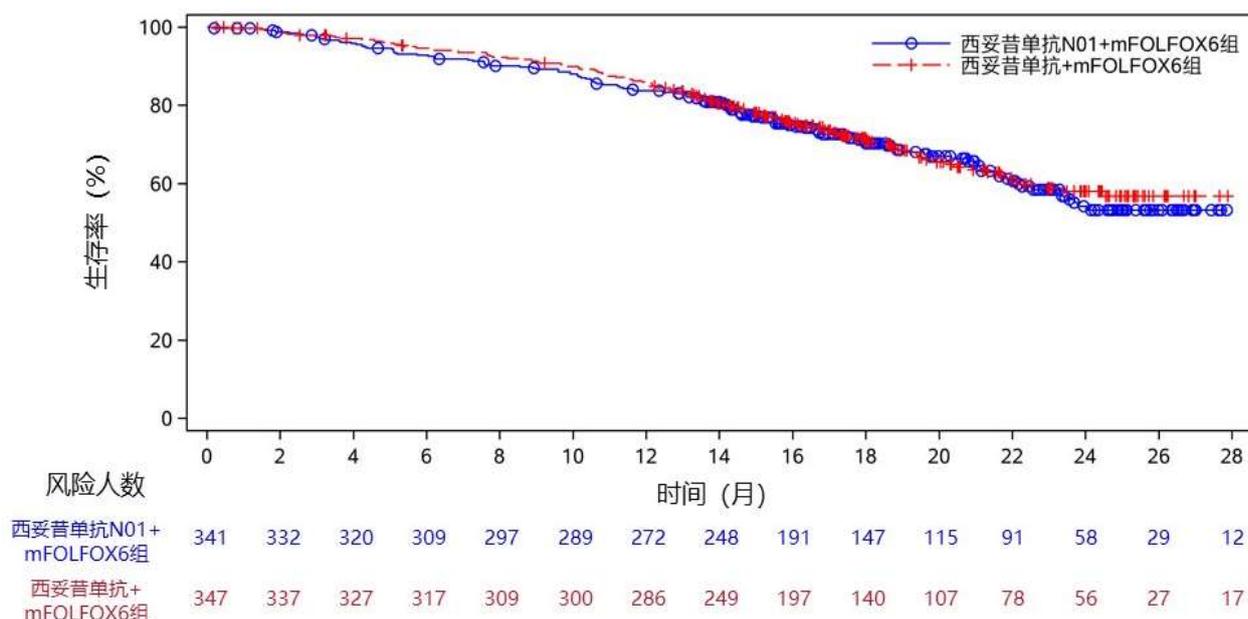


图1 OS的Kaplan-Meier曲线 (KL140-III-02-CTP研究, 全分析集)

【药理毒理】

药理作用

表皮生长因子受体 (EGFR、HER1 c-ErbB-1) 是一种跨膜糖蛋白, 属于I型酪氨酸激酶受体 (包括EGFR、HER2、HER3和HER4) 的亚型。EGFR组成性表达于皮肤和毛囊等多种正常上皮组织中。EGFR也在头颈癌和结直肠癌等多种人类癌症中表达。

西妥昔单抗在正常细胞和肿瘤细胞中与EGFR特异性结合, 竞争性抑制EGF和其他配体 (如TNF- α) 与EGFR结合。体内外研究显示, 西妥昔单抗和EGFR结合后, 可以阻断磷酸化和受体相关激酶的激活, 从而抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡, 减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生。EGFR通过信号转导使得野生型RAS蛋白激活, 但对于RAS基因突变的细胞导致RAS蛋白不断的激活, 不受EGFR的调控。

在体外, 西妥昔单抗可以通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 对某些人类肿瘤产生抗肿瘤作用。体内外研究显示, 西妥昔单抗可以抑制EGFR表达的肿瘤细胞的生长和存活, 而对缺乏EGFR表达的异种移植人类肿瘤不具有抗肿瘤作用。相比单独放疗或化疗, 西妥昔单抗联合放射治疗或伊立替康在小鼠人类肿瘤异种移植瘤模型中可以增强抗肿瘤

作用。

毒理研究

遗传毒性

在Ames试验和大鼠微核试验中，未发现西妥昔单抗具有致突变和染色体畸变的作用。

生殖毒性

在恒河猴胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠恒河猴在器官形成期（GD20-48）每周一次静脉给予西妥昔单抗，剂量水平为推荐剂量的0.4~4倍（基于体表面积），GD49在羊水和胎仔血浆中可检测到西妥昔单抗在约为推荐剂量的1.1~4倍（基于体表面积）时可见胚胎死亡和流产的发生率增加，但在子代中未发现西妥昔单抗致畸作用。

在恒河猴39周重复给药试验中，西妥昔单抗给药在剂量为推荐剂量的0.4~4倍（基于体表面积）时，对雌性恒河猴月经周期具有影响，从给药开始到6周恢复期结束，雌性给药组月经不调和绝经的发生率高于对照组；在该试验中，西妥昔单抗对雄性生育力指标，如血清睾酮水平、精子数量、存活率和运动能力均未见明显影响。西妥昔单抗对于人生育力的影响不明。

致癌性

尚未进行正式的西妥昔单抗致癌性的动物试验研究。

其他毒性

在恒河猴39周重复给药毒性试验中，剂量约为人用药周暴露量的0.4~4倍（基于体表面积）时，可见注射部位炎症和表皮脱落等皮肤毒性。在最高剂量下，鼻腔、食道和舌上皮粘膜也同样受影响。大约从给药13周后开始，观察到最高剂量组有50%（5/10）的动物死于皮肤损伤导致的脓毒症。到目前为止，尚无抗EGFR抗体对伤口愈合的非临床数据。但是，非临床伤口愈合模型显示EGFR选择性酪氨酸激酶抑制剂能延迟伤口愈合。

【贮藏】

2-8°C避光保存和运输。

请置于儿童不可触及处。

【包装】

中硼硅玻璃模制注射剂瓶，注射液用覆聚四氟乙烯/六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖。

1瓶/盒。

【有效期】

自制剂生产之日起，有效期为36个月。

【执行标准】

药品注册标准：待批准后补充。

【批准文号】

国药准字：待批准后补充。

【上市许可持有人】

名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

注册地址：四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道 666 号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

网址：www.kelun-biotech.com

【生产企业】

企业名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

生产地址：成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道 666 号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

售后咨询专线：400-688-7002

药物警戒专线：400-688-7002

网址：www.kelun-biotech.com