



本新闻稿是根据阿斯泰来集团2019年12月19日发布的报道翻译的译文。所有内容以英语为优先解释。如欲了解原文，请点击如下链接：<https://www.astellas.com/en/news/15511>

阿斯泰来和 Seattle Genetics 联合开发的用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌（最常见的膀胱癌类型）的 PADCEV™（enfortumab vedotin-ejfv）获 FDA 加速批准

- 首创的直接作用于Nectin-4（尿路上皮肿瘤中高表达的一种蛋白）的一种抗体-药物偶联药物^{1,2} -

- PADCEV是继含铂类化疗和PD-1或PD-L1抑制剂治疗后首个被批准用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗 -

东京与华盛顿BOTHELL，2019年12月18日 - 阿斯泰来制药公司（TSE：4503，总裁兼CEO：Kenji Yasukawa, Ph.D.，“阿斯泰来”）和Seattle Genetics, Inc（Nasdaq:SGEN）宣布，美国食品与药品管理局（FDA）授予PADCEV™加速批准，此药拟用于治疗之前接受过PD-1/L1抑制剂并在手术之前或之后或在局部晚期或转移性背景下接受过含铂类化疗（术前接受此类化疗为新辅助治疗，术后接受为辅助治疗）的成人局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。PADCEV是根据FDA的加速批准程序，基于肿瘤缓解率被批准的。后续批准可能取决于确证性试验中临床获益的进一步确认和说明。PADCEV是FDA在美国批准的首个治疗这些患者的药物。它是一种首创的直接作用于Nectin-4（位于细胞表面的一种蛋白，在膀胱癌中高度表达）的抗体药物偶联药物（ADC）^{1,3}。

纽约纪念斯隆-凯特林癌症中心泌尿生殖肿瘤内科主任Jonathan E. Rosenberg（M.D.）说，“转移性尿路上皮癌是一种侵袭性的破坏性疾病，可选治疗有限，PADCEV的批准对初始治疗失败后可选治疗有限的这些患者来说是一个重大的进步，PADCEV临床试验入组了一系列癌症难以治疗的患者，包括那些已经扩散到肝脏的患者。”

“FDA批准PADCEV是膀胱癌患者的喜讯，”膀胱癌宣传网络首席执行官Andrea Maddox-Smith说，“尽管近年来已有新的治疗膀胱癌的药物获得批准，但大多数晚期膀胱癌患者依然是面临着重重困难，几乎没有治疗可以选择。”

阿斯泰来高级副总裁兼肿瘤治疗领域负责人Andrew Krivoschik（M.D., Ph.D.）说：“这一批准显现出我们为了解决患者未满足的需求而在新药开发方面所做的努力，我们感谢诸位患者和医生的参与，正是因为他们的参与才能有这个成果”。

Seattle Genetics首席医学官Roger Dansey (M.D.) 说：“PADCEV是第一个被批准用于治疗这种侵袭性很强的恶性疾病的抗体-药物偶联药物，它是多年来在这项技术上的创新工作的结晶。”。

PADCEV已在关键试验EV-201中进行了评估，该试验是一项II期多中心单臂试验，入组了125名接受过PD-1或PD-L1抑制剂和含铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者¹。在该研究中，主要终点是经确认的客观缓解率（ORR），经设盲独立中心审查确定为44%（55/125；95%置信区间[CI]：35.1，53.2）。在接受单药PADCEV治疗的患者中，12%（15/125）的患者达到了完全缓解，这意味着在评估时无法检测到癌症，32%（40/125）的患者达到了部分缓解，这意味着身体中肿瘤的大小或癌症的范围减小。作为次要终点的中位缓解持续时间（DoR）为7.6个月（95% CI：6.3，不可估计[NE]）。最常见的严重不良反应（≥3%）为尿路感染（6%）、蜂窝织炎（5%）、发热性中性粒细胞减少症（4%）、腹泻（4%）、脓毒症（3%）、急性肾损伤（3%）、呼吸困难（3%）和皮疹（3%）。最常见的导致停药的不良反应是周围神经病变（6%）。最常见的不良反应是疲乏（56%）、周围神经病变（56%）、食欲下降（52%）、皮疹（52%）、脱发（50%）、恶心（45%）、味觉障碍（42%）、腹泻（42%）、干眼（40%）、瘙痒（26%）和皮肤干燥（26%）。最常见的≥3级不良反应（≥5%）为皮疹（13%）、腹泻（6%）和疲乏（6%）。

FDA的加速审批程序允许基于替代终点批准一种药物，前提是该药物满足某种严重疾病未被满足的医疗需求。一项全球随机III期确证性临床试验（EV-301）目前正在进行当中，旨在支持全球注册。

关于PADCEV

PADCEV是一种直接作用于Nectin-4（位于细胞表面的一种蛋白，在膀胱癌中高度表达）的首创抗体-药物偶联物（ADC）^{1,2}。非临床数据显示，PADCEV的抗癌活性是由于其与表达Nectin-4的细胞结合，然后将抗肿瘤药物—甲基澳瑞他汀E（MMAE）内化并释放到细胞中，导致细胞无法再生（细胞周期停滞）和程序性细胞死亡（凋亡）。PADCEV是由安斯泰来和Seattle Genetics共同开发的。

PADCEV Support Solutions提供获取药物和报销支持，帮助患者获得PADCEV。更多信息，请访问PADCEV Support Solutions.com上的PADCEV Support Solutions。

关于膀胱癌和尿路上皮癌

今年在美国约有80,000人被诊断为膀胱癌⁴。尿路上皮癌占有膀胱癌的90%，也可见于肾盂、输尿管和尿道⁵。

重要安全性信息

警告和注意事项

- **高血糖症。**在有和无基础糖尿病的患者中，用PADCEV治疗的患者出现了高血糖，包括死亡和糖尿病酮症酸中毒（DKA）。在体重指数较高的患者和基线糖化血红蛋白较高的患者中3-4级高血糖的发生率一致增加。在一项临床试验中，8%的患者出现了3-4级高血糖。排除了基线糖化血红蛋白≥8%的患者。密切监测糖尿病或高血糖患者或有糖尿病或高血糖风险的患者的血糖水平。如果血糖升高（> 250 mg/dL），则暂停PADCEV。
- **周围神经病变（PN）。**主要为感觉性，临床试验中给予PADCEV治疗的310名患者中有49%出现了周围神经

病变；2%出现了3级反应。在一项临床试验中，有或无基础周围神经病变的PADCEV治疗患者中均有周围神经病变发生。至发生 ≥ 2 级PN的中位时间为3.8个月（范围：0.6 - 9.2）。神经病变导致6%患者的治疗停止。在最后一次评估时，19%的事件完全消退，26%的事件有部分改善。监测患者是否有新发周围神经病变或周围神经病变恶化的症状，并在周围神经病变发生时考虑中断PADCEV给药或减量。出现 ≥ 3 级周围神经病变的患者需永久性停用PADCEV。

- **眼部疾病。**接受PADCEV治疗的310名患者中46%出现了眼部疾病。这些事件大多与角膜有关，包括角膜炎、视物模糊、角膜缘干细胞缺乏症和其他与干眼有关的事件。PADCEV治疗期间，36%的患者出现了干眼症状，14%的患者出现了视物模糊。至发生症状性眼器官疾病的中位时间为1.9个月（范围：0.3 - 6.2）。监测患者有无眼部疾病。考虑使用人工泪液预防干眼，如果出现眼部症状或眼部症状未消退，则进行眼科评估。如果眼科检查后发现有需要，可考虑使用眼用局部类固醇治疗。对于有症状的眼部疾病，考虑中断PADCEV给药或减量。
- **皮肤反应。**临床试验中310名接受PADCEV治疗的患者中54%出现了皮肤反应。26%的患者有斑丘疹，30%有瘙痒。10%的患者出现了3-4级皮肤反应，包括对称性药物相关性间擦部及屈侧疹（SDRIFE）、疱疹样皮炎、剥脱性皮炎和手足综合征。在一项临床试验中，至发生重度皮肤反应的中位时间为0.8个月（范围：0.2 - 5.3）。在出现皮疹的患者中，65%完全消退，22%部分改善。监测患者有无皮肤反应。如有临床指征，考虑给予适当的治疗，例如给予局部皮质类固醇和抗组胺药物来治疗皮肤反应。对于重度（3级）皮肤反应，暂停PADCEV直到好转或消退，并给予适当的医学治疗。出现4级或反复3级皮肤反应的患者需永久停用PADCEV。
- **输液部位渗出。**在PADCEV给药后观察到了继发于渗出的皮肤和软组织反应。310名患者中，1.3%的患者出现了皮肤和软组织反应。反应可能为迟发性。出现渗出后，红斑、肿胀、体温升高和疼痛加重，直至渗出后2-7天，在达到高峰后1-4周内消退。1%的患者出现了渗出反应伴继发性蜂窝织炎、大疱或皮肤剥脱。在开始PADCEV前确保有足够的静脉通路，并在给药期间监测有无渗出。如果发生渗出，停止输液并监测不良反应。
- **胚胎-胎儿毒性。**PADCEV对孕妇用药可能会引起胎儿损伤。将对胎儿的潜在危险告知患者。建议有生育能力的女性在PADCEV治疗期间及末次给药后2个月内采取有效的避孕措施。建议其女性伴侣具有生育能力的男性在PADCEV治疗期间及末次给药后4个月内采取有效的避孕措施。

不良反应

46%的PADCEV治疗患者出现了严重不良反应。最常见的严重不良反应（ $\geq 3\%$ ）为尿路感染（6%）、蜂窝织炎（5%）、发热性中性粒细胞减少症（4%）、腹泻（4%）、脓毒症（3%）、急性肾损伤（3%）、呼吸困难（3%）和皮疹（3%）。3.2%的患者出现了致命的不良反应，包括急性呼吸衰竭、吸入性肺炎、心脏疾病和脓毒症（各0.8%）。

16%的患者发生了导致停药的不良反应；最常见的导致停药的不良反应是周围神经病变（6%）。64%的患者发生了导致剂量中断的不良反应；最常见的导致剂量中断的不良反应为周围神经病变（18%）、皮疹（9%）和疲乏（6%）。34%的患者发生了导致剂量减少的不良反应；最常见的导致剂量减少的不良反应为周围神经病变（12%）、皮疹（6%）和疲乏（4%）。

最常见的不良反应是疲乏（56%）、周围神经病变（56%）、食欲下降（52%）、皮疹（52%）、脱发（50%）、恶心（45%）、味觉障碍（42%）、腹泻（42%）、干眼（40%）、瘙痒（26%）和皮肤干燥（26%）。最常见的 ≥ 3 级不良反应（ $\geq 5\%$ ）为皮疹（13%）、腹泻（6%）和疲乏（6%）。

实验室检查异常

在一项临床试验中，报告的3-4级实验室异常 $\geq 5\%$ 为：淋巴细胞减少、血红蛋白减少、磷酸盐减少、脂肪酶增加、

钠减少、葡萄糖增加、尿酸盐增加、中性粒细胞减少。

药物相互作用

- **其他药物对PADCEV的影响** 与CYP3A4强效抑制剂伴随用药可能会增加对游离MMAE的暴露，进而导致PADCEV毒性的发生率或严重程度增加。当PADCEV与CYP3A4强效抑制剂伴随用药时，应密切监测患者有无毒性体征。

特殊人群

- **哺乳** 建议哺乳女性在PADCEV治疗期间以及末次给药后至少3周内不要母乳喂养。
- **肝损害** 避免在中度或重度肝损害患者中使用PADCEV。

更多信息，请参见PADCEV的完整处方信息[请点击此处](#)。

关于阿斯泰来

阿斯泰来制药集团总部位于日本东京，是一家致力于通过提供创新可靠药品来改善全球人类健康的企业。更多信息，请访问我们的网站<https://www.astellas.com/en>。

关于Seattle Genetics

Seattle Genetics, Inc.是一家新兴的多产品、全球生物技术公司，致力于开发靶向作用于癌症的转化疗法并将其商业化，为人们的生活带来有意义的改变。公司总部设在华盛顿Bothell，欧洲办事处设在瑞士。

有关我们强大的销售渠道的更多信息，请访问www.seattlegenetics.com并在Twitter上关注@ Seattle Genetics。

关于阿斯泰来与Seattle Genetics的合作

Seattle Genetics与阿斯泰来正在联合开发PADCEV (enfortumab vedotin)，双方于2007年建立合作并于2009年扩大合作。在这种合作下，两家公司将在全球范围内以50:50的比例分摊成本和利润。

阿斯泰来注意事项

在本新闻稿中，有关当前计划、预估、战略和信念的声明以及其他非历史事实的陈述，均为关于阿斯泰来未来表现的前瞻性陈述。这些声明是根据管理层当前的现有假设和信念得出的，并涉及已知和未知的风险与不确定性。许多因素可能导致实际结果与前瞻性声明中讨论的结果产生重大差异。这些因素包括但不限于：(i) 与制药市场有关的一般经济条件和法律法规的改变，(ii) 货币汇率波动，(iii) 新产品上市延迟，(iv) 阿斯泰来无法有效地销售现有产品和新产品，(v) 阿斯泰来无法继续有效地研究和开发在竞争激烈的市场中被客户接受的产品，(vi) 第三方侵犯阿斯泰来的知识产权。

本新闻稿中包含的有关药品（包括目前正在开发的产品）的信息不构成广告或医疗建议。

Seattle Genetics前瞻性声明

本新闻稿中所作的某些声明具有前瞻性，例如，关于FDA继续批准PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) 用于治疗先前接受过PD-1/L1抑制剂以及以新辅助/辅助治疗形式在局部晚期或转移性背景下接受过含铂类化疗的成人局部晚期或转移性尿路上皮癌患者；继续实施正在进行的随机III期确证性临床试验 (EV-301)，以验证PADCEV的临床益处并支持全球注册；以及PADCEV的治疗潜力，包括其有效性、安全性和治疗用途。实际结果或开发可能与这些前瞻性声明中所预测或提示的有实质性差异。可能导致这种差异的因素包括：EV-301和随后的临床试验可能无法建立足够的疗效；可能发生不良事件或安全性信号；处方医生使用和采用PADCEV可能受到药物可及性和报销程度或其他因素的限制；可能会出现不利的监管措施。关于Seattle Genetics面临的风险和不确定性的更多信息，参见该公司的季度报告中关于截止到2019年9月30日的这个季度的Form 10-Q中标题为“危险因素”的项下。Seattle Genetics否认有更新或修改任何前瞻性声明的意图或义务，无论是由于出现了新的信息、未来的事件还是其他原因，法律要求的情形除外。

¹ Padcev [package insert].Northbrook, IL: Astellas, Inc.

² Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al.Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy.J Clin Oncol 2019;37(29):2592-600.

³ Challita-Eid P, Satpayev D, Yang P, et al.Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models.Cancer Res 2016;76(10):3003-13.

⁴ American Society of Clinical Oncology.Bladder cancer: introduction (10-2017).<https://www.cancer.net/cancer-types/bladdercancer/introduction>.Accessed 05-09-2019.

⁵ National Cancer Institute.Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.Cancer stat facts: bladder cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.Accessed 05-01-2019.