

本新闻稿是阿斯泰来集团 2020 年 2 月 20 日发布的新闻稿的中文译文。所有内容以英语为优先解释。如欲了解原文，请点击：<https://www.astellas.com/en/news/15601>

阿斯泰来和 Seattle Genetics 的 PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) 被美国食品药品监督管理局(FDA)授予突破性疗法认定，用于联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 一线治疗晚期膀胱癌

- 突破性疗法的认定基于 Ib/II 期临床试验 EV-103 的初步结果 -

2020 年 2 月 19 日，东京和华盛顿州波士尔市 - 阿斯泰来 (Astellas Pharma Inc.) (TSE: 4503, 总裁兼首席执行官：安川健司博士，“阿斯泰来”)和 Seattle Genetics, Inc. (Nasdaq:SGEN) 今天宣布，FDA 已授予 PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) 突破性疗法认定，用于与默沙东的抗 PD-1 疗法的可瑞达 (Keytruda, 通用名：pembrolizumab, 帕博利珠单抗) 联合用药在一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC) 患者。

FDA 的突破性疗法认定旨在加快用于治疗严重或危及生命的疾病药物的开发和注册流程。该认定允许基于初步临床试验结果作为支持，需要药物在一个或多个重要的临床终点指标上，有充分的临床早期数据证明其与现有治疗方式相比有根本性突破即可。

“被 FDA 授予突破性疗法认定，表明了 PADCEV 联合 pembrolizumab 用于先前未接受治疗的晚期尿路上皮癌 (UC) 取得了令人鼓舞的初步证据，使切实需要有效治疗选择的患者获益。” 阿斯泰来高级副总裁及肿瘤治疗领域负责人、医学博士 Andrew Krivoshik 说，“我们期待继续与 FDA 合作，尽快推进我们的临床开发项目”。

Seattle Genetics 首席医疗官、医学博士 Roger Dansey 认为：“这是我们研究 PADCEV 联合 pembrolizumab 用于晚期尿路上皮癌患者一线治疗的重要一步，尤其是针对不适合接受基于顺铂的化疗方案的这部分患者。基于这些令人鼓舞的早期试验结果，我们近期开展了一项不含铂类联合治

疗的 3 期临床试验，旨在进一步考察这部分亟待满足的患者需求是否有希望得到解决。

该突破性疗法认定的授予是基于一项名为 EV-103(NCT03288545)的 1b/2 期临床研究的剂量递增组与扩展组 A 中获得的积极数据。在该试验中，PADCEV 与 pembrolizumab 联合治疗无法接受一线基于顺铂化疗的晚期或转移性尿路上皮癌患者。该试验的初步结果在 2019 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO)年会上公布，并在 2020 年泌尿生殖系统癌症研讨会上更新了结果。EV-103 是一项正在进行的、开放性、多队列、单独或联合应用 PADCEV 的多中心 1b/2 期临床试验，评估用于治疗肌肉侵袭性、局部进展性和一二线转移性尿路上皮癌的安全性、耐受性和疗效。

关于膀胱癌和尿路上皮癌

据估计到 2020 年，美国将有约 81,000 人被诊断出膀胱癌。¹尿路上皮癌占有所有膀胱癌的 90%，也存在于肾盂、输尿管和尿道部位。²

在 2018 年，全球大约有 54.9 万患者确诊患有膀胱癌，大约 20 万患者因此而去世。³

对于晚期尿路上皮癌患者，推荐的一线治疗是基于顺铂的化疗。对于无法接受顺铂治疗的患者，如肾脏受损的患者，则建议采用卡铂为主的方案。然而，仅有不足一半的患者对于卡铂为主的方案有响应，而且该方案与以顺铂为主的方案相比，通常治疗效果较差。⁴

关于 PADCEV

PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) 于 2019 年 12 月获得美国食品和药品监督管理局 (FDA) 加速批准，用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者，这些患者先前在(新辅助)手术后(辅助)或在局部晚期或转移性环境中接受过 PD-1 / L1 抑制剂和含铂的化疗。PADCEV 已获得 FDA 基于肿瘤反应率的加速审批程序的批准。继续批准可能取决于验证性试验中对临床益处的验证和描述。⁵

PADCEV 是首个(first-in-class)靶向 Nectin-4 的抗体偶联药物 (ADC)，Nectin-4 是一种位于细胞表面并在尿路上皮癌中高表达的蛋白质。^{5,6} PADCEV 的临床前数据显示抗癌活性是由于其结合 Nectin-4 表达细胞紧随其后的内化和释放的抗肿瘤成分——甲基澳瑞他汀 E (MMAE)进入细胞，导致细胞停止增殖(细胞周期阻滞)和程序性细胞死亡(凋亡)。 PADCEV 由安斯泰来与 Seattle

Genetics 联合开发。

重要的安全信息

警告和注意事项

- 在接受 PADCEV 治疗的患者中出现，包括死亡和糖尿病酮症酸中毒 (DKA) ,这些患者中有或没有预先存在的糖尿病。3-4 级高糖血症的发生率在高体重指数患者和高基线糖化血红蛋白患者中持续增加。在一项临床试验中，8%的患者出现 3-4 级高血糖。基线血红蛋白 A1C $\geq 8\%$ 的患者被排除。对患有或有风险患有糖尿病和高糖血症的病人密切监测血糖，如果血糖升高(>250 mg/dL)，则停用 PADCEV。
- 在临床试验中接受 PADCEV 治疗的 310 名患者中，49%的患者出现了以感觉为主的**周围神经病变 (PN)**；2%有 3 级反应。在一项临床试验中，周围神经病变发生在之前伴有或不伴有周围神经病变的接受 PADCEV 治疗的患者中。 ≥ 2 级的不良反应中位开始时间是 3.8 个月(范围: 0.6 到 9.2)。神经病变导致 6%的患者停止治疗。在最后一次评估时，19%的患者症状得到了完全解决，26%的患者得到了部分改善。监测患者是否出现新的或正在恶化的周围神经病变症状，并考虑在周围神经病变发生时中断或减少 PADCEV 的剂量。进展为 ≥ 3 级周围神经病变的患者永久性停用 PADCEV。
- 在接受 PADCEV 治疗的 310 名患者中，46%的患者出现**眼部疾病**。这些疾病大多数涉及角膜，包括角膜炎、视力模糊、角膜缘干细胞缺乏和其他与干眼症相关的事件。在接受 PADCEV 治疗期间，36%的患者出现干眼症状，14%患者出现视力模糊。出现症状性眼病的中位时间为 1.9 个月。监测患者的眼部疾病，可以用人工泪液预防干眼症，在此基础上如果眼部症状出现或没有缓解，进行眼科检查，如需要可以考虑用眼科局部类固醇治疗。对有症状的眼部疾病患者可以中断或减少 PADCEV 剂量。
- 在临床试验中接受 PADCEV 治疗的 310 例患者中，54%发生**皮肤反应**。26%的患者有斑疹丘疹，30%有瘙痒。10%的患者出现了 3-4 级皮肤反应，包括药物相关的对称性间摩擦性和弯曲

性皮炎(SDRIFE)、大疱性皮炎、剥脱性皮炎和掌足底红血球感觉障碍。在一项临床试验中，发生严重皮肤反应的中位时间为 0.8 个月（范围：0.2 到 5.3）。在出现皮疹的患者中，65%完全消退，22%部分改善。监测病人的皮肤反应，考虑适当治疗，如外用皮质类固醇和抗组胺药物治疗皮肤反应。对于严重的（3 级）皮肤反应，暂停 PADCEV 直到病情改善或好转，并给予适当的治疗。出现 4 级或复发 3 级皮肤反应的患者应永久停用 PADCEV。

- **注射点渗出：**应用 PADCEV 后，观察到注射点皮肤和软组织因渗出继发反应。在 310 例患者中，1.3%的患者有皮肤和软组织反应。反应可能会延迟。红斑、肿胀、体温升高、疼痛加重至渗出 2-7 天，并在达到峰值后 1-4 周内消退。1%的患者出现继发性蜂窝组织炎、大疱或脱落的渗出反应。在启动 PADCEV 前确保足够的静脉通路，并在给药期间监测可能的渗漏。如果出现外渗，应停止输液并监测不良反应。
- **胚胎胎儿毒性：**PADCEV 用于孕妇时可对胎儿造成伤害。应告知病人对胎儿的潜在危险，并建议有生育能力的女性患者在接受 PADCEV 治疗期间和最后一次使用后的 2 个月内采取有效避孕措施。建议有生育能力的女性伴侣的男性患者在接受 PADCEV 治疗期间和最后一次服药后的 4 个月内使用有效避孕措施。

不良反应

接受 PADCEV 治疗的患者中有 46%发生严重不良反应。最常见的严重不良反应（≥3%）是尿路感染（6%），蜂窝组织炎（5%），高热性中性粒细胞减少症（4%），腹泻（4%），败血症（3%），急性肾损伤（3%），呼吸困难（3%）和皮疹（3%）。3.2%的患者发生致命不良反应，包括急性呼吸衰竭、吸入性肺炎、心脏疾病和败血症（各占 0.8%）。

导致停药的不良反应发生在 16%的患者中；导致停药的最常见不良反应是周围神经病变（6%）。导致剂量中断的不良反应发生在 64%的患者中；导致剂量中断的最常见不良反应是周围神经病变（18%），皮疹（9%）和疲劳（6%）。导致剂量降低的不良反应发生在 34%的患者中；导致剂量减少的最常见不良反应是周围神经病（12%），皮疹（6%）和疲劳（4%）。

最常见的不良反应（≥20%）是疲劳（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%), 干眼症 (40%), 瘙痒 (26%) 和皮肤干燥 (26%)。最常见的 ≥ 3 级不良反应 ($\geq 5\%$) 是皮疹 (13%), 腹泻 (6%) 和疲劳 (6%)。

实验室异常

在一项临床试验中, $\geq 5\%$ 的患者报告的 3-4 级实验室异常, 包括: 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 的影响与强效 CYP3A4 抑制剂同时使用可能会增加 MMAE 的游离暴露, 这可能会增加 PADCEV 毒性的发生率或严重性。当 PADCEV 与强效 CYP3A4 抑制剂并用时, 应密切监测患者的中毒体征。

特定人群

哺乳期: 建议哺乳期妇女在用 PADCEV 治疗期间以及最后一次服药后至少 3 周内不要母乳喂养。

肝功能不全: 在中度或重度肝功能不全的患者中避免使用 PADCEV。

如需更多信息, 请参阅 PADCEV 完整的处方信息。

关于阿斯泰来

阿斯泰来制药集团总部位于日本东京, 是一家致力于提供创新和可靠的药品, 改善世界范围人类健康的制药企业。更多信息, 请访问我们的网站 <https://www.astellas.com/en>。

关于 Seattle Genetics

Seattle Genetics, Inc. 是一家全球性生物技术公司, 该公司发现、开发和商业化针对癌症的变革性药物, 以改变人们的生活。公司总部设在华盛顿的博塞尔, 在加利福尼亚、瑞士和欧盟设有办事处。

更多信息, 请访问 www.seattlegenetics.com 并在推特上关注@SeattleGenetics。

关于阿斯泰来和 Seattle Genetics 的合作

Seattle Genetics 和阿斯泰来正在合作开发 PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv), 该项合作于 2007

年开始，并在 2009 年扩大。两家公司的合作，在全球范围内以 50:50 的比例分配成本和利润。

关于阿斯泰来、Seattle Genetics 和默沙东的合作

Seattle Genetics 和阿斯泰来与默沙东公司共同签署了一项临床合作协议，以评估 Seattle Genetics 和阿斯泰来公司的 PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv)，联合默沙东公司的可瑞达 (Keytruda，通用名：pembrolizumab，帕博利珠单抗) 治疗转移性尿路上皮癌的联合治疗效果。KEYTRUDA® (pembrolizumab) 是位于美国新泽西州凯尼尔沃斯市默沙东公司子公司 Merck Sharp & Dohme Corp. 的注册商标。

阿斯泰来警示说明

在本新闻稿中，关于当前计划、估计、战略和信念的声明以及非历史事实的其他声明都是对阿斯泰来未来表现的前瞻性声明。这些声明基于管理层根据目前可用的信息所作的现有假设和信念，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有重大差异。这些因素包括但不限于：(i) 一般经济条件和法律、法规，相关医药市场的变化，(ii) 货币汇率波动；(iii) 延迟推出新产品；(iv) 阿斯泰来无法推出现有产品和新产品；(v) 阿斯泰来无法继续在高度竞争的市场中有效研究和开发被客户接受新产品；(vi) 侵犯第三方的知识产权

本新闻稿中包括的药品信息（包括正在开发的产品）不构成广告或医学建议。

Seattle Genetics 前瞻性声明

本新闻稿中的某些陈述具有前瞻性，例如有关 PADCEV 与 pembrolizumab 联合治疗无法接受一线基于顺铂化疗的晚期或转移性尿路上皮癌患者，包括疗效、潜在安全性和治疗用途，实际结果或发展可能与这些前瞻性声明中所预测或提示的结果或发展有重大差异。导致这种差异的可能因素包括正在进行的和随后的临床试验无法建立足够的疗效，可能出现不良事件或安全信号以及可能出现的不利的监管行为。关于 Seattle Genetics 面临的风险和不确定性的更多信息包含在公司向美国证券交易委员会提交的截止至 2019 年 12 月 31 日的 10-K 年度报告中，标题为“风险因素”。Seattle

Genetics 不承担任何因新信息、未来事件或其他原因而更新或修订任何前瞻性声明的意图或义务，除非法律另有要求。

阿斯泰来联系人

对媒体

Chris Goldrick
Associate Director, Portfolio Communications
(847) 224-3014
chris.goldrick@astellas.com

对投资者

Shin Okubo
Executive Director, Investor Relations
+81-3-3244-3202
shin.ohkubo@astellas.com

Seattle Genetics 联系人

对媒体

Monique Greer
Vice President, Corporate Communications
(425) 527-4641
mgreer@seagen.com

对投资人

Peggy Pinkston
Vice President, Investor Relations
(425) 527-4160
ppinkston@seagen.com

¹ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed 01-23-2020.

² American Society of Clinical Oncology. Bladder cancer: introduction (10-2017). <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>. Accessed 05-09-2019.

³ International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow: Bladder. <http://gco.iarc.fr/tomorrow>

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 4; July 10, 2019.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

⁵ PADCEV [package insert]. Northbrook, IL: Astellas, Inc.

⁶ 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.