



## 安斯泰来与Seagen宣布向美国食品与药品管理局提交关于局部晚期或转移性尿路上皮癌治疗用的PADCEV® (enfortumab vedotin-ejfv) 的两种补充生物制剂许可申请

*- 所提交的材料将基于临床试验EV-301与临床试验EV-201第二队列接受实时肿瘤学审查*

**2021年2月18日，东京和华盛顿州波士尔市**——安斯泰来制药集团（TSE: 4503，总裁兼首席执行官：安川健司博士，“安斯泰来”）与Seagen Inc.（纳斯达克：SGEN）今天宣布向美国食品与药品管理局（FDA）提交关于PADCEV® (enfortumab vedotin-ejfv) 的两项补充生物制剂的许可申请（sBLAs）。其中一份材料基于III期确证性临床试验（EV-301），旨在将PADCEV的加速批准转变为常规批准。第二份材料基于关键性EV-201试验第二队列，要求对目前标签的范围进行扩展，以之前接受过PD-1/L1抑制剂治疗且不符合顺铂治疗条件的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者包含在内。

FDA正在通过实时肿瘤学审查（RTOR）试点项目审查此两项申请。RTOR项目旨在探索更有效的审查程序，以确保尽早为患者提供安全有效的治疗药物。

安斯泰来高级副总裁兼肿瘤治疗领域负责人、医学博士Andrew Krivoshik教授表示：“FDA对我们的申请进行实时肿瘤学审查，是对我们就扩大PADCEV的可用性所付出的努力的一种支持，使其尽快成为更多患者的治疗方案。局部晚期或转移性尿路上皮癌是一种侵袭性疾病，治疗方案十分有限。”

美国常规批准PADCEV的补充生物制剂许可申请获得了由全球EV-301 III期确证试验得出的数据的支持，该试验将PADCEV与先前接受铂类化疗和PD-1/L1抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成年患者的化疗进行了比较，该项试验的主要终点是接受PADCEV治疗的患者与接受化疗治疗的患者的总生存期，完整结果公布在2021年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症研讨会（ASCO GU）上进行了公布，并发表在[《新英格兰医学期刊》](#)。<sup>1</sup>

第二份关于美国标签扩展的报告基于EV-201试验第二队列的试验结果，EV-201是一项关键性II期临床试验，对既往接受过免疫治疗且不符合顺铂治疗条件的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的PADCEV疗效进行评估。该项试验的主要终点是客观缓解率，完整结果在美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症研讨会进行了公布。<sup>2</sup>

Seagen首席医务官Roger Dansey医学博士表示：“晚期膀胱癌患者迫切需要更多的治疗方案。根据最近公布的临床试验结果，PADCEV可以解决更多晚期尿路上皮癌患者经初始免疫治疗仍显著未满足的需求。”

2019年，PADCEV在美国获得加速批准，用于治疗患有局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者，这些患者之前曾接受过PD-1/L1抑制剂治疗以及在局部晚期或转移性尿路上皮癌手术前（新辅助）或手术后（辅助）曾接受含铂化疗。

PADCEV目前仅被批准在美国使用

### **关于EV-301试验**

EV-301临床试验（NCT03474107）是一项全球多中心、开放性、随机III期试验，旨在评估enfortumab vedotin和医生选择的化学疗法（多西他赛、紫杉醇或长春氟宁）用于治疗约600位之前曾接受过PD-1/L1抑制剂和含铂类疗法治的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的疗效和安全性。主要终点是总生存期，次要终点包括无进展生存期、总体缓解率、缓解持续时间和疾病控制率，以及安全性/耐受性和生活质量参数评估。

### **关于EV-201试验**

EV-201试验（[NCT03219333](#)）是一项针对局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的单组、双队列、关键性II期临床试验，这些患者之前曾接受PD-1或PD-L1抑制剂治疗，包括那些也曾接受含铂化疗的患者（队列1）和那些在此背景下未曾接受含铂化疗且不符合顺铂治疗条件的患者（队列2）。该项试验在国际多个中心招募了队列1中的128名患者和队列2中的91名患者。主要终点是根据盲态独立中心阅片确定的客观缓解率。次要终点包括对缓解持续时间、疾病控制率、无进展生存期、总生存期、安全性和耐受性的评估。

### **关于尿路上皮癌**

尿路上皮癌是最常见的膀胱癌，占有膀胱癌病例的90%，也存在于肾盂（肾脏中集聚尿液的部位）、输尿管（连接肾脏与膀胱的管道）和尿道部位。<sup>3</sup>全球每年大约有54.9万患者确诊患有膀胱癌，大约20万患者死于这种疾病。<sup>4</sup>

### **关于PADCEV® (enfortumab vedotin-ejfv)**

PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) 于2019年12月获得美国食品和药品监督管理局（FDA）批准，用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者，这些患者先前在手术前（新辅助）或手术后（辅助）或在局部晚期或转移性环境中接受过程序性死亡受体-1（PD-1）或程序性死亡配体-1（PD-L1）抑制剂和含铂化疗。PADCEV已获得FDA基于肿瘤客观缓解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效果的验证和描述。<sup>5</sup>

PADCEV是直接作用于Nectin-4的first-in-class抗体-药物偶联药物（ADC），Nectin-4是一种位于细胞表面并在膀胱癌中高度表达的蛋白质。<sup>5,6</sup>非临床数据显示，PADCEV的抗癌活性是由于其与表达Nectin-4蛋白的细胞结合，然后将抗肿瘤成分一甲基澳瑞他汀E（MMAE）内化并释放到细胞中，导致细胞停止增殖（细胞周期阻滞）和程序性细胞死亡（凋亡）。<sup>5</sup> PADCEV由安斯泰来和Seattle Genetics共同开发。

## PADCEV重要安全性信息

### 警告与注意事项

- **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 $\geq 8\%$ 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（ $> 250 \text{ mg/dL}$ ），则暂停PADCEV治疗。
- **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患者接受PADCEV治疗均有周围神经病变发生。至发生 $\geq 2$ 级周围神经病变的中位时间为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%的患者症状完全消退，26%的患者症状有部分改善。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 $\geq 3$ 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、视力模糊、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%的患者出现了视力模糊。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%的症状完全消退，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 $\geq 3$ 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 $\geq 5\%$ 的3-4级实验室检查异常为: 淋巴细胞减少 (10%)、血红蛋白减少 (10%)、磷酸盐减少 (10%)、脂肪酶增加 (9%)、钠减少 (8%)、葡萄糖增加 (8%)、尿酸盐增加 (7%)、中性粒细胞减少 (5%)。

## 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。

## 特定人群

- 哺乳 建议哺乳期女性在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。

## 安斯泰来简介

安斯泰来制药集团是一家制药企业, 业务遍及全球70多个国家和地区。目前, 我们正在推进“焦点领域的研究策略 (Focus Area Approach)”, 旨在通过聚焦生理机制和治疗手段, 确定持续研发新药的机会, 解决尚未被满足的医疗需求。与此同时, 我们正在将目光投向处方药以外的业务领域, 将我们的专业技能和知识与不同领域外部合作伙伴的尖端技术相结合, 打造Rx+<sup>®</sup>医疗解决方案。通过这些努力, 安斯泰来立志处于不断变化的医疗行业的最前沿, 将科学的进步转变为患者的价值。更多信息, 请访问我们的网站<https://www.astellas.com/en>。

## 关于Seagen

Seagen Inc.是一家全球生物技术公司, 致力于发现、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。公司总部位于华盛顿州西雅图, 并在加利福尼亚州、加拿大、瑞士

和欧盟设有办事处。有关我们的产品和强大的销售渠道的更多信息，请访问[www.seagen.com](http://www.seagen.com)并在Twitter上关注@SeagenGlobal。

### **关于阿斯泰来与Seagen的合作**

阿斯泰来与Seagen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。

### **警戒性声明**

本新闻稿中，有关当前计划、估计、战略和信念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。这些陈述是根据管理层结合当前可获得的信息而形成的当前假设和信念得出的，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陈述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变化，(ii) 货币汇率波动，(iii) 新产品上市的延迟，(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，以及(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（包括当前正在开发的产品）的信息并不构成广告或医疗建议。

### **Seagen前瞻性声明**

本新闻稿中所作的某些声明具有前瞻性，例如提交EV-301试验的数据以在未来举办的科学会议上发布报告；拟定监管措施，包括将EV-301试验的结果提交至美国食品和药品管理局作为在美国获得加速审批之后的确证性试验的计划，以及在全球市场注册的计划；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前瞻性声明中所作的预测或暗示有实质性差异。可能导致这种差异的因素包括：向美国食品和药品管理局提交试验结果可能会出现延误；EV-301试验的结果可能不足以将PADCEV在美国获得的加速审批转变为常规审批，或支持在任何其他市场注册；即使PADCEV在美国获得常规审批或在全球任何其他市场注册，产品标签可能不够广泛或不符合预期；当前或未来的临床试验可能无法证明产品有充分的疗效；可能发生不良事件或安全性信号；可能出现不利的监管措施。关于Seagen面临的风险和不确定性的更多信息，参见该公司向证券交易委员会提交的截止到2020年12月31日的表10-K年度报告中标题为“风险因素”部分。Seagen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信息、发生未来事件还是其他原因，法律要求的情形除外。

### **阿斯泰来联系方式：**

媒体：

Chris Goldrick

产品组合通讯副总监 (847) 224-3014

[chris.goldrick@stellas.com](mailto:chris.goldrick@stellas.com)

投资者：

Astellas Pharma Inc.

公司宣传与关系部

电话: +81-3-3244-3201

传真: +81-3-5201-7473

**Seagen联系方式:**

媒体和投资者:

Peggy Pinkston

副总裁-投资者关系 (425) 527-4160

[ppinkston@seagen.com](mailto:ppinkston@seagen.com)

**参考文献**

1. Powles T, Rosenberg J, Sonpavde G, et al. Primary Results of EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ASCO Meeting Library 2021. <https://meetinglibrary.asco.org/record/194738/abstract>. Accessed February 11, 2021
2. Balar AV, McGregor B, Rosenberg J, et al. EV-201 Cohort 2: Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. ASCO Meeting Library 2021. <https://meetinglibrary.asco.org/record/194731/abstract>. Accessed February 11, 2021.
3. American Society of Clinical Oncology. Bladder cancer: introduction (5-2019). <https://www.cancer.net/cancer-types/bladdercancer/introduction>. Accessed January 27, 2021.
4. Cancer today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed January 27, 2021.
5. PADCEV [package insert] Northbrook, IL: Astellas Pharma 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