



安斯泰来与Seagen公布三期临床试验结果，证明PADCEV®（enfortumab vedotin-ejfv）用于治疗之前接受过治疗的晚期尿路上皮癌患者具有生存优势

- EV-301临床试验结果证明接受PADCEV治疗的患者总生存期，无进展生存期和总体缓解率较化疗均有显著改善 -
- EV-301临床试验旨在支持在全球市场注册，并将在美国获得的加速审批转变为常规审批 -
- 试验数据在《新英格兰医学杂志》上发表，并在2021年美国临床肿瘤学会（ASCO）泌尿生殖系统癌症专题会议上发布 -

2021年2月12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）公布了III期确证性临床试验（EV-301）的主要结果。该项试验对接受过含铂类化疗和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使用PADCEV®（enfortumab vedotin-ejfv）治疗和使用化疗的疗效进行了对比。在进行预先设定的期中分析时，在试验中接受PADCEV治疗的患者中位生存时间较化疗患者长3.9个月（风险比=0.70[95%置信区间（CI）：0.56-0.89]，p值=0.001），中位总生存期分别为12.9个月与9.0个月。试验中接受PADCEV治疗的患者队列中，最常报告的大于或等于3级与治疗相关的不良事件（TRAE）包括斑丘疹、疲乏和中性粒细胞计数降低，有超过5%的患者报告了该类不良事件。

尿路上皮癌是最常见的膀胱癌，也可发病于肾盂、输尿管和尿道部位。¹

试验结果在《新英格兰医学杂志》上发表，并在2021年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症专题会议（ASCO GU）虚拟科学年会上发布（报告393）。

耶鲁癌症中心医学与泌尿科教授 Daniel P. Petrylak医学博士表示：“延长生存期对于接受过化疗或其他治疗之后出现癌症进展的患者尤其具有重要的意义。”

Daniel P. Petrylak博士是已发表论文的通讯作者。

伦敦玛丽女王大学巴茨癌症研究中心主任、医学博士Thomas Powles教授表示：“与化疗相比，Enfortumab vedotin能够降低接受过含铂类化疗和免疫疗法的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的死亡风险，这是第一款具有这种优势的药物。”

Thomas Powles教授在美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症专题会议上发布了试验结果。

在临床试验中接受PADCEV治疗的患者在下列次要终点也有明显改善：

- 接受 PADCEV 治疗后无癌症进展的中位无进展生存期为 5.6 个月（风险比=0.62[95%置信区间（CI）：0.51-0.75]， $p<0.00001$ ），化疗患者的中位无进展生存期为 3.7 个月。
- 接受 PADCEV 治疗的患者亚组与化疗患者亚组的总体缓解率，即患者出现完全缓解或部分缓解的百分比，分别为 40.6%和 17.9%（ $p<0.001$ ）。
- 接受 PADCEV 治疗的患者亚组与化疗患者亚组的疾病控制率（DCR），即患者达到完全缓解、部分反应或病情稳定的百分比，分别为 71.9%和 53.4%（ $p<0.001$ ）。

其他安全性试验结果包括：

- 两个治疗亚组之间与治疗相关的严重不良事件的发生率相当（接受 PADCEV 治疗的患者为 23%，化疗患者为 23%）。
- 两个患者亚组中约 50%的患者发生了大于或等于 3 级与治疗相关的不良事件。在超过 5%接受 PADCEV 治疗的患者中发生的大于或等于 3 级与治疗相关的不良事件包括斑丘疹（接受 PADCEV 治疗的患者发生率为 7%，化疗患者的发生率为 0%）、疲乏（6% vs. 4.5%）和中性粒细胞计数降低（6% vs. 13%）。

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：“接受PADCEV治疗的患者与化疗患者相比生存时间延长，这是一项重要的试验结果，尤其是能够满足晚期尿路上皮癌患者的需求。”

Seagen首席医务官Roger Dansey医学博士表示：“自PADCEV在2019年年末获得美国食品与药品管理局加速审批以来，医生已经在执业过程中使用这款药物，这些确证性试验结果提供额外证据，证明了它对于晚期膀胱癌患者的疗效。”

EV-301临床试验的结果预计将于3月底提交至美国食品与药品管理局，作为2019年获得加速审批之后的确证性试验结果。EV-301临床试验的结果还将提交给全球卫生部门。

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。¹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。²

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疗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 基于肿瘤总体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。³

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。3,4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)。⁴ 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 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 ≥ 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 ≥ 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)、疱疹性皮炎、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 ≥ 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≥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。

阿斯泰来简介

阿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+®医疗解决方案。通过这些努力，阿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) 安斯泰来无法有效地销售现有产品和新产品，(v) 安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) 第三方侵犯安斯泰来的知识产权。

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。

安斯泰来联系方式：

媒体：

Chris Goldrick

产品组合通讯副总监 (847) 224-3014

chris.goldrick@astellas.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

参考文献

- 1 美国临床肿瘤学会。膀胱癌简介（5-2019） <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>。访问日期：2021年1月27日
- 2 癌症现状：2020年研究全球癌症负担的数据可视化工具。 <https://gco.iarc.fr/today/home>。访问日期：2021年1月27日。
- 3 PADCEV [package insert] Northbrook, IL: 阿斯泰来制药集团。
- 4 Challita-Eid P, Satpayev D, Yang P等。抗nectin-4蛋白的抗体偶联药物Enfortumab vedotin在多种临床前癌症模型中是一种高度有效的治疗药物。《癌症研究》2016年；76(10):3003-13。