



GSK宣布美国FDA批准尼拉帕利用于复发晚期卵巢癌患者的治疗

2019年 10月 24日

• 尼拉帕利适应症扩展至具有同源重组缺陷 (HRD) 的晚期卵巢癌

• 尼拉帕利是现在唯一获批准单药用于复发性卵巢癌的一天一次、口服PARP抑制剂，适应症人群首次超越了BRCA突变阳性人群的复发维持治疗和后线治疗

葛兰素史克 (LSE / NYSE: GSK) 今天宣布，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准尼拉帕利适应症扩展用于治疗接受过3种或以上化疗的同源重组缺陷 (HRD) 阳性的晚期卵巢癌、输卵管癌或者原发性腹膜癌患者。HRD阳性是指：检测出疑似有害BRCA基因突变或基因组具有不稳定性，并且疾病进展发生在最后一次含铂化疗应答的六个月之后。

相关的患者筛选是基于FDA批准的Zejula 伴随诊断方法。

此次获批标志着PARP抑制剂单药用于后线患者的治疗首次超越了BRCA突变阳性 (BRCA+) 患者群体。今后HRD阳性患者的后线治疗亦可适用PARP抑制剂治疗。

GSK肿瘤研发高级副总裁Axel Hoos博士说：“这一新适应症的获批有助于我们为更多卵巢癌患者，特别是那些有着巨大未满足需求的患者提供新的治疗选择。我们期待继续进行Zejula的临床开发研究，充分探究其用于治疗卵巢癌的潜力。”

此新适应症的获批是基于QUADRA研究的结果，QUADRA研究是一项II期，多中心，开放标签，单臂临床研究，是针对接受过≥3线化疗方案的晚期卵巢癌患者的规模最大一项PARP抑制剂临床研究，该研究招募了广泛的患者人群，包括BRCA 阳性突变铂敏感，耐药和难治性患者以及HRD 阳性铂敏感的患者。这些难以治疗的患者人群在真实世界中有巨大的未满足需求。

研究证实，此次获批适应症对患者具有临床意义并且获益持久，客观缓解率 (ORR) 为24% (95%CI, 16-34)。观察到中位缓解持续时间 (mDOR) 为8.3个月 (95%CI, 6.5 –不可估计)。经过对各个亚组群中进一步分析后得出，则乐对tBRCA和GIS患者的疗效也得到证实；由FDA批准的伴随诊断测试确定的有害或可疑有害的体细胞或种系BRCA突变和基因组不稳定性评分 (GIS≥42)，分别是：

- tBRCA+铂敏感疾病，ORR为39% (95%CI, 17, 64)
- tBRCA+铂耐药性疾病，ORR为29% (95%CI, 11, 52)
- tBRCA+铂难治性疾病，ORR为19% (95%CI, 4, 46)
- 非BRCA mut的GIS阳性铂敏感疾病，ORR为20% (95%CI, 8, 37)

药物安全性与针对复发性维持治疗人群的3期研究NOVA中观察到的一致。在QUADRA研究中，≥10%的患者中报告的最常见的≥3级不良反应包括血小板减少症 (28%)，贫血 (27%)，中性粒细胞减少症 (13%) 和恶心 (10%)。

QUADRA研究首席研究员、俄克拉荷马州TSET I期项目主管、俄克拉荷马大学斯蒂芬森癌症中心妇科肿瘤科副教授Kathleen Moore博士表示：“卵巢癌的复发率很高，因此，对于已经接受过多线治疗但疾病仍然进展的患者，以及缺少或没有治疗方案选择的患者来说，迫切需要新的疗法。此次则乐获批用于BRCA突变和无BRCA突变患者的后线治疗，无疑具有重大意义。”

美国有将近222,000名卵巢癌患者，其中大约85%的晚期卵巢癌患者会复发。每次复发之后，患者距离下一次复发的无进展时间都会缩短。当前，在后线治疗中，对于铂耐药/难治性晚期卵巢癌或HRD +卵巢癌患者来说，几乎没有有效的治疗选择。则乐于2017年3月首次获得FDA的批准，用于对含铂化疗完全或部分缓解的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗。它是唯一的口服每日一次的PARP抑制剂。

关于QUADRA研究

QUADRA是一项大型多中心、开放标签、单臂、II期临床研究，针对既往接受过≥3线化疗方案后复发的高级别浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人 (≥18岁) 患者，评估尼拉帕利的疗效和安全性。入组患者共463例，接受口服尼拉帕利300mg/天治疗，连续用药直至疾病进展。主要终点是在对上次含铂治疗敏感、同源重组缺陷 (HRD) 阳性 (包括BRCA突变和未携带BRCA突变) 患者中，评估达到研究者评估的总缓解率。该研究的其他终点包括评估尼拉帕利在更广泛后线卵巢癌人群中的整体疗效，以及不同临床和分子生物标志物亚组 (如铂敏感、BRCA+和HRD状态) 的疗效。

此项临床研究中使用了Myriad myChoice伴随诊断测试。该测试已获FDA批准，作为伴随诊断测试用于确定HRD+状态，即tBRCA和/或基因组不稳定评分 (GIS≥42)。GIS是对杂合性缺失 (LOH)、端粒等位基因失衡 (TAI) 和大片段迁移 (LST) 的算法测量。

了解有关Myriad myChoice伴随诊断测试的更多信息，请访问Myriad.com。

关于卵巢癌

在美国，每年约有22,000名妇女被诊断为患有卵巢癌。卵巢癌是妇女中第五大最常见的癌症死亡原因。尽管一线对铂类化疗的缓解率很高，但约有

85%的患者会复发。一旦疾病复发，随着复发间隔时间越来越短，卵巢癌被认为是无法治愈的。卵巢癌女性的后线治疗选择很少，接受化疗的患者总体缓解率通常低于10%。

关于尼拉帕利

尼拉帕利是一种口服每日一次的PARP抑制剂，目前正在多个关键试验中进行评估。GSK正在通过评估尼拉帕利针对多个肿瘤类型的活性以及尼拉帕利与其它治疗药物的几种潜在组合，来建立强健的尼拉帕利临床开发计划。正在进行的尼拉帕利开发计划包括一项用于一线卵巢癌患者单药维持治疗的III期研究（PRIMA，数据已在最近的欧洲肿瘤内科学会大会上发布），一项作为卵巢癌一线三联维持治疗的III期研究（FIRST），以及一项尼拉帕利联合贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌维持治疗的II期研究（OVARIO）。

多项联合疗法研究也在进行，包括尼拉帕利联合派姆单抗用于转移性三阴性乳腺癌和晚期铂耐药卵巢癌的研究（TOPACIO）。杨森生物科技公司已获得许可，在全球范围内（日本除外）针对前列腺癌开发和商业化尼拉帕利。

重要安全性信息

则乐（Zejula）可能会引起严重的副作用，包括：

骨髓异常增生综合征（MDS）或急性髓性白血病（AML）。一些患有卵巢癌且既往接受过化疗或某些其他药物治疗的患者在接受则乐治疗期间发生了MDS或AML。MDS或AML可能会导致死亡。

则乐治疗期间常出现的血细胞计数偏低（红细胞减少、白细胞减少和血小板减少）相关症状可能提示严重的骨髓问题（包括MDS或AML）。这些症状包括：

- 虚弱
- 感觉疲劳
- 体重减轻
- 反复感染
- 发热
- 呼吸短促
- 尿血或便血
- 易出现瘀青或出血

在则乐治疗期间偶见发热伴白细胞减少。

在接受则乐治疗前，需要通过血液学检查确认您的血细胞计数。之后将在接受则乐治疗的第一个月每周进行一次血液学检查，随后的11个月内每月进行一次血液学检查，之后不定期进行血液学检查。

则乐治疗期间常发生高血压，并且可能是严重的。在则乐治疗的前两个月，需要至少每周检查一次血压和心率，两个月后到治疗的第一年结束需要每月检查一次，之后的治疗期间根据需要进行检查。

在开始服用则乐前，应把您的所有健康状况告知您的医生，包括是否：

- 有心脏问题
- 有高血压
- 怀孕或计划怀孕。则乐会对胎儿产生危害，并可能导致流产
 - 有生育能力的女性应在则乐治疗期间以及服用最后一剂则乐后6个月内使用有效的节育（避孕）措施
 - 有生育能力的女性，在开始则乐治疗之前，需要进行妊娠检查
 - 如果您已怀孕，应立即告知您的医生
- 正在哺乳或计划母乳喂养
 - 则乐可能会对婴儿造成伤害。在则乐治疗期间以及服用最后一剂则乐后1个月内，您应停止哺乳

告诉您的医生您所服用的药物，包括处方药和非处方药、维生素和中药。

则乐最常见的副作用包括：

- 心律不齐
- 食欲不振
- 头痛
- 恶心
- 尿路感染
- 头晕
- 便秘
- 呼吸短促
- 味觉改变

- 呕吐
- 咳嗽
- 失眠
- 胃疼
- 皮疹
- 焦虑
- 口疮
- 肝功能或其他血液检查异常
- 咽喉痛
- 腹泻
- 关节、肌肉和背部疼痛
- 尿量或颜色变化
- 消化不良或胃灼热
- 口干
- 疲倦

如果产生副作用，您的医生可能对则乐进行剂量调整、暂停或永久停用则乐。

则乐可能产生的副作用包括但不限于上述内容。欲知更多信息，请咨询您的医生或药剂师。可致电您的医生以获得针对副作用的医疗建议。您可致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告则乐的副作用。

有关完整处方信息，请登录：www.zejula.com/prescribing-information。

myChoice companion diagnostic 是 Myriad 的注册商标。

关于 GSK

GSK 是一家以科学为导向的全球医药保健公司，GSK 的使命是：帮助人们做到更多，感觉更舒适，生活更长久。欲了解更多信息，请访问 www.gsk.com。