



FDA接受GSK公司的则乐®补充新药申请并授予其优先审评资格

2019年 6月 25日

再鼎医药合作伙伴葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline plc) 今日宣布, 其此前收购的专注于肿瘤治疗领域的公司TESARO, 已经向美国食品药品监督管理局 (FDA) 提交了则乐® (尼拉帕利) 的补充新药申请 (sNDA), 并获得了FDA的优先审评资格。FDA拟在2019年10月24日前做出初步审评意见。

此次sNDA旨在支持则乐® (尼拉帕利) 治疗晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的新适应症, 这些患者既往接受过三线或三线以上化疗方案治疗, 并且其癌症满足以下条件:

- BRCA基因突变, 或
- 同源重组缺陷 (HRD) 并且在最后一次铂类化疗后超过六个月进展

TESARO公司总裁兼首席运营官Mary Lynne Hedley博士表示:“QUADRA 研究结果证实, 则乐®作为后线疗法, 不论患者是否具有BRCA突变都能从中获益。藉此研究, 我们将继续践行使命, 使更多卵巢癌患者有机会从则乐®治疗中获益。”

GSK首席科学官兼研发总裁Hal Barron博士表示:“我们深知则乐®在经过初始治疗后, 仍然出现疾病进展的卵巢癌患者中的重要作用。我们希望正在进行的临床试验最终可以证实, 则乐®能够让更多患者获益。”

此次尼拉帕利的sNDA根据来自一项II期临床研究QUADRA的试验数据的支持, 这一试验数据已于今年4月发表在《柳叶刀·肿瘤学》杂志上。

关于QUADRA研究

QUADRA是一项大型多中心、开放、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, 评估尼拉帕利单药治疗的疗效和安全性。入组患者接受口服尼拉帕利300mg/天治疗, 连续用药直至疾病进展。其主要终点是在铂敏感、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体缓解的患者比例。该研究的其他目的是评估尼拉帕利在更广泛晚期卵巢癌人群中的疗效, 由临床和分子生物标志物定义的亚组, 如铂敏感性、BRCAmut和HRD状态。

关于尼拉帕利

则乐® (尼拉帕利, ZL2306) 是一种高效、选择性的每日一次口服小分子聚 (ADP-核糖) PARP 1/2抑制剂。尼拉帕利于2017年3月在美国获批, 同年11月在欧洲获批, 用于对含铂化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗。基于在美国和欧洲的获批, 尼拉帕利已于2018年10月在香港获批上市。尼拉帕利于2018年12月向中国国家药品监督管理局递交新药上市申请, 并于2019年1月被纳入优先审评审批名单。2019年6月, 尼拉帕利登陆澳门。

关于TESARO

TESARO公司隶属于GSK旗下, 致力于为肿瘤患者提供革新疗法。了解更多公司信息, 请访问www.tesarobio.com。

则乐重要安全信息

据报告, 在试验1 (NOVA) 中接受则乐和接受安慰剂治疗的患者, 出现骨髓增生异常综合征/急性髓细胞白血病 (MDS/AML) (包括部分致死病例) 的比例分别为1.4%和1.1%, 在所有临床研究中接受则乐治疗患者的发生率为0.9%。在发生MDS/AML前, 患者接受则乐治疗的时长从小于1个月到2年不等。所有患者先前均接受了铂类化疗, 部分患者还接受了其他DNA损伤剂治疗及放疗。如果确诊MDS/AML, 则停止则乐治疗。

接受则乐治疗的患者中, 已有血液学不良反应 (血小板减少、贫血和中性粒细胞减少) 的报告。据报告, 接受则乐治疗患者中出现≥3级血小板减少、贫血以及中性粒细胞减少的比例分别为29%、25%和20%。因出现血小板减少、贫血和中性粒细胞减少而停药的患者分别为3%、1%和2%。在患者从先前化疗导致的血液学毒性中恢复之前 (≤1级), 不得开始则乐治疗。第一个月每周监测全血细胞计数, 接下来11个月每月监测一次, 之后定期监测。如果在中断治疗后28天内血液学毒性仍未恢复, 则应停止则乐治疗, 并将患者转诊至血液专家处接受进一步检查。

有报告称接受则乐治疗的患者中出现了高血压和高血压危象。试验1中, 接受则乐和安慰剂治疗的患者中分别有9%和2%出现了3-4级高血压, 发生停药的患者不到1%。则乐治疗期间, 第一年每月监测血压和心率, 之后定期监测。密切监测心血管疾病患者, 尤其是冠状动脉功能不全、心律失常以及高血压患者。如有必要, 使用降压药物并调整则乐剂量来管理高血压。

根据其作用机制, 则乐可对胎儿造成伤害。应告知具有生育能力的女性, 则乐对胎儿的潜在风险, 并告知她们在治疗期间以及末次给药后6个月内采取有效避孕措施。由于则乐可能导致母乳喂养的婴儿出现严重不良反应, 建议哺乳期女性在则乐治疗期间以及末次给药后1个月内暂停母乳喂养。

临床研究中，在≥10%的患者中出现的最常见不良反应（1-4级）包括：血小板减少（61%）、贫血（50%）、中性粒细胞减少（30%）、白细胞减少（17%）、心悸（10%）、恶心（74%）、便秘（40%）、呕吐（34%）、腹痛/腹胀（33%）、粘膜炎/口腔炎（20%）、腹泻（20%）、消化不良（18%）、口干（10%）、疲劳/无力（57%）、食欲下降（25%）、尿路感染（13%）、天冬氨酸转氨酶（AST）/丙氨酸转氨酶（ALT）升高（10%）、肌痛（19%）、背痛（18%）、关节痛（13%）、头痛（26%）、眩晕（18%）、味觉障碍（10%）、失眠（27%）、焦虑（11%）、鼻咽炎（23%）、呼吸困难（20%）、咳嗽（16%）、皮疹（21%）和高血压（20%）。

在≥25%的患者中出现的常见实验室异常（1-4级）包括：血红蛋白减少（85%）、血小板计数减少（72%）、白细胞计数减少（66%）、中性粒细胞绝对计数减少（53%）、AST升高（36%）以及ALT升高（28%）。

参考资料：

[1] [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30029-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30029-4/fulltext). Last accessed on 23 May 2019