

百济神州宣布瑞复美[®]在中国获批用于先前未经治疗的多发性骨髓瘤

中国北京和美国麻省剑桥，2018年2月28日——百济神州（纳斯达克代码：BGNE）是一家处于商业化阶段的生物医药公司，专注于用于癌症治疗的创新型分子靶向和免疫肿瘤药物的开发和商业化。公司今日宣布瑞复美[®]（来那度胺）获得中国食品药品监督管理局（CFDA）批准与地塞米松合用，治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤（MM）成年患者。瑞复美是一种口服免疫调节药物，于2013年首次在中国获得CFDA批准与地塞米松合用，治疗曾接受过至少一种疗法的MM的成年患者。百济神州获得新基公司（Celgene）授予的独家经销，可在中国独家销售该药品。

百济神州创始人、首席执行官兼董事长欧雷强先生表示：“瑞复美是我们在中国的商业化和开发计划中的一个重要部分。与此同时，我们正在扩大产品组合和在中国的商业化规模。在中国，由于老龄化和诊断水平的提高，多发性骨髓瘤的发病率呈上升态势。我们希望新诊断出的患者能够从此次批准中长期受益。”

一项大型随机、三组、开放性3期临床试验（CC-5013-MM-020）比较了瑞复美和低剂量地塞米松（Rd）与美法仑、波尼松和沙利度胺（MPT）在此前未经治疗且不适合接受移植的MM患者中的有效性和安全性。瑞复美持续用药与地塞米松合用（Rd持续组）与MPT组相比，将中位无进展生存期（PFS）显著延长，风险比（HR）为0.72（95%置信区间（CI）：0.61-0.85， $p < 0.0001$ ），中位PFS为25.5个月对比21.2个月。Rd持续组患者的中位总生存期比MPT组患者延长10.4个月，分别为58.9个月和48.5个月，HR为0.75（95% CI：0.62-0.90）。与此类似，Rd持续组患者的缓解率也高于MPT组，分别为75.1%和62.3%，其中完全缓解率分别为15.1%和9.3%。

发生在任何分组中至少10%的患者中的高发3级或4级不良事件，在Rd持续组、Rd治疗72个星期组（18个周期；Rd18组）和MPT组的比例为：中心粒细胞减少症（28%、27%、45%）、贫血（18%、16%、19%）、血小板减少症（8%、8%、11%）以及肺炎（11%、11%、8%）

关于多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤是一种不可治愈的危及生命的血液癌，特征为肿瘤细胞增殖和对免疫系统的抑制。ⁱ 表现为肿瘤和/或区域性骨质流失，并影响成人患者中骨髓活化的部分：脊柱、颅骨、骨盆、胸腔以及肩部和臀部周边的中空部分。ⁱⁱ MM是第二大高发血液癌，国际骨髓瘤组织数据显示，全球约有75万名MM患者。ⁱⁱⁱ

关于瑞复美

在中国，瑞复美被批准与地塞米松合用治疗先前未经治疗且不适合接受移植的MM成人患者。该药于2013年获批与地塞米松合用治疗曾接受过至少一种疗法的MM的成年患者。

瑞复美与地塞米松联用在美国、欧洲、日本及其他约 25 个国家获批治疗先前未经治疗且不适合接受移植的 MM 成人患者。瑞复美与地塞米松联用在包括欧洲、美洲、中东和亚洲在内的约 70 个国家被批准治疗先前接受过至少一种疗法的 MM 患者。该联合用药也在澳大利亚和新西兰获批治疗接受一次疗法后出现进展的患者。

瑞复美在美国、加拿大、瑞士、澳大利亚、新西兰和数个拉丁美洲国家以及马来西亚和以色列获批治疗由伴有 5q 缺失（其他遗传物质正常或异常）的低危或中危-1 骨髓增生异常综合症（MDS）导致的输血依赖的贫血。在欧洲获批在其他疗法选择不足时治疗由伴有单独 5q 缺失的低危或中危-1 MDS 导致的输血依赖的贫血。

另外，瑞复美在美国和欧洲被批准治疗先前接受过包括硼替唑米在内的二线治疗但复发或进展的套细胞淋巴瘤（MCL）患者。在瑞士，瑞复美获批治疗先前接受过包括硼替唑米和化疗/利妥昔单抗的治疗方案后复发的或难治性的 MCL 患者。

瑞复美未被批准也不推荐用于临床对照试验以外的慢性淋巴细胞白血病（CLL）治疗。

重要安全性信息

以下为与在中国销售和使用瑞复美相关的重要安全性信息

警告：

胚胎-胎儿毒性、血液学毒性以及静脉和动脉血栓栓塞

胚胎-胎儿毒性

妊娠期间请勿使用本品。来那度胺是沙利度胺的类似物，在猴发育研究中本品可引起四肢畸形。已知沙利度胺具有人体致畸性，会导致严重的威胁生命的人类出生缺陷。如果在妊娠期间使用来那度胺，可能会导致胎儿的出生缺陷或胚胎-胎儿死亡。可能怀孕的女性在开始使用本品进行治疗前应进行 2 次妊娠检测，且 2 次检测结果都必须为阴性，并且在治疗期间和治疗结束后 4 周内，均须使用两种避孕方法进行避孕或始终不与异性发生性关系。

血液学毒性（中性粒细胞减少和血小板减少）

来那度胺会导致显著的中性粒细胞减少和血小板减少。患者可能需要暂停用药和/或下调剂量。患者还可能需要接受血液制品和/或生长因子。

深静脉血栓和肺栓塞

对于接受本品与地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者而言，已经证明本品可使出现深静脉血栓（DVT）、和肺栓塞（PE）、心肌梗死和卒中的风险显著升高。应监测血栓栓塞的症状和体征，并给予患者相应的指导和建议。告知患者如果出现症状（如气短、胸痛、手臂或大腿肿胀）应立即寻求医疗救治。推荐进行血栓预防，应根据患者的潜在风险因素进行评价，选择给药方案。

禁忌

- 孕妇
- 未达到所有避孕要求的可能怀孕的女性
- 对本品活性成分或其中任何辅料过敏者

注意事项

妊娠警告：见黑框警示：来那度胺是沙利度胺的化学类似物，结构与沙利度胺相似。沙利度胺是一种已知的对人类有致畸作用的活性物质，会导致严重的威胁生命的出生缺陷。在猴中来那度胺所诱发的畸形与沙利度胺的作用相似。如果在妊娠期间服用来那度胺，可能会发生致畸作用。

瑞复美风险管理计划（RMP）：为最大程度地降低与服用本品相关的风险，特别是胎儿暴露，必须在一项妊娠预防项目的 RMP 的指导下方能对本品开具处方。

该 RMP 有以下强制要求：

- 针对处方医生与患者的培训信息
- 有控制的药物发放系统
- Celgene 公司对 RMP 有效性的随访评估

该 RMP 将服用本品的患者分为不同风险人群：

- 有怀孕可能的女性
- 无怀孕可能的女性
- 男性

为最大程度地减少本品治疗时发生怀孕的风险，对每个风险类型的人群有不同的要求。

要求所有的患者都必须履行 Celgene 公司的 RMP 以预防怀孕的发生，除非有可靠的证据证明患者没有怀孕的可能

心肌梗死：接受来那度胺的患者中曾有心肌梗死的报告，特别是那些已知存在风险因素的患者和在合并使用地塞米松的前 12 个月内的患者。对存在已知风险因素（包括曾发生血栓）的患者应进行密切监测，并采取措施最大程度地降低所有可控性风险因素（如抽烟、高血压和高脂血症）。

静脉和动脉血栓栓塞：见黑框警示：来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者，会增加静脉血栓的风险（尤其是深静脉血栓和肺栓塞风险）和动脉血栓的风险（尤其是心肌梗死和脑血管事件）。而来那度胺联合美法仑和波尼松治疗的静脉血栓和动脉血栓的风险较低。来那度胺单药治疗多发性骨髓瘤患者，发生静脉血栓的风险（尤其是深静脉血栓和肺栓塞风险）和动脉血栓的风险（尤其是心肌梗死和脑血管事件）低于来那度胺合并用药。

因此，对已知具有血栓栓塞风险因素的患者（包括既往出现血栓的患者）应进行密切监测。应采取措施将所有可干预的风险因素（如吸烟、高血压和高脂血症）降至最低。接受来那度胺和地塞米松的多发性骨髓瘤患者应谨慎使用促红细胞生成素或可能会使血栓风险升高的其他药物（如激素替代治疗）。

中性粒细胞减少和血小板减少：见黑框警示：来那度胺主要的剂量限制性毒性包括中性粒细胞减少和血小板减少。基线时以及来那度胺治疗的前 8 周内应每周检查一次全血细胞计数，包括白细胞及其分类计数、血小板计数、血红蛋白和血细胞比容，之后则每月监测一次。

如果发生中性粒细胞减少，医生应考虑使用生长因子对患者进行治疗。建议患者如有发热应立即报告。建议患者和医生密切观察出血的体征和症状，包括瘀斑和鼻出血，尤其是伴随使用可能增加出血风险的药物。本品与其他骨髓抑制性药物合用时应谨慎。

甲状腺功能紊乱：服用来那度胺患者中已有甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的病例报告。建议服用本品治疗前，对影响甲状腺功能的合并症进行有效控制。推荐在基线时和治疗中对甲状腺功能进行持续监测。

周围神经病变：来那度胺的结构与沙利度胺相似，已知后者会诱导严重的周围神经病变。经观察长期使用来那度胺治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者，未见周围神经病变加重。

燃瘤反应和肿瘤溶解综合征：由于来那度胺具有抗肿瘤活性，可能会发生肿瘤溶解综合征（TLS）这一并发症。在来那度胺治疗期间曾有致命性 TLS 事件报告。在治疗前具有高肿瘤负荷的患者有发生 TLS 和燃瘤反应的风险。应对这些患者进行密切监测，尤其应注意第一个周期或剂量上调过程，并采取适当的预防措施。接受来那度胺治疗的多发性骨髓瘤患者罕见 TLS 的报告。

严重皮肤反应（包括过敏反应）： 曾有过发生血管性水肿和严重皮肤反应，包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）、中毒性表皮坏死溶解症（TEN）及以伴有嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）。DRESS 可能会出现皮肤反应（例如皮疹或表皮剥脱性皮炎）、嗜酸性粒细胞增多、发热和/或淋巴结病的全身并发症，例如肝炎、肾炎、肺炎、心肌炎和/或心包炎。这些事件可以产生致命后果。既往使用沙利度胺时曾发生过 4 级皮疹的患者应避免使用本品。如发生 2-3 级皮疹，应考虑暂停或停止用药。如发生血管性水肿、4 级皮疹、剥脱性大疱性皮疹或可疑的 SJS、TEN 和 DRESS，必须停止用药，并且在这些反应缓解后不得重新开始用药。

乳糖耐受不良： 来那度胺胶囊中含有乳糖。患有罕见的遗传性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

未使用的胶囊： 应告诫患者切勿将本品给予他人，并且在治疗结束时应将未使用的胶囊返还给药剂师。

第二原发肿瘤： 在对既往接受过治疗的多发性骨髓瘤患者进行的临床试验中，与对照组（1.38/100 患者-年）相比，来那度胺/地塞米松组（3.98/100 患者-年）第二原发肿瘤（SPM）的发生率有所升高。非侵袭性 SPM 包括基底细胞或磷状细胞皮肤癌。大部分侵袭性 SPM 为恶性实体肿瘤。在来那度胺合并美法仑使用前或在大剂量美法仑和自体干细胞移植后立即开始使用来那度胺之前，必须考虑发生血液学 SPM 的风险。医生在治疗前和治疗过程中应使用标准癌症筛查方法仔细评估患者 SPM 的发生，如有提示，需要进行治疗。

肝毒性： 来那度胺联合其他药物治疗的患者中报告了肝功能衰竭，包括死亡病例。常见异常肝功能检测值的报告，总体为无症状性并在暂停给药后可逆。一旦参数恢复至基线值，则可考虑按较低的剂量治疗。来那度胺通过肾脏排泄。对肾功能不全患者进行剂量调整尤为重要，以避免血药水平升高可能造成的较高血液学不良反应或肝毒性。建议进行肝功能监测，尤其是在曾患有病毒性肝脏感染或并发病毒性肝脏感染时，或者来那度胺与已知可导致肝功能异常的药物合用时。

感染伴或不伴中性粒细胞减少： 多发性骨髓瘤患者更容易发生包括肺炎在内的感染。对具有已知感染风险因素的患者应进行密切监测。建议所有患者在首次出现感染症状（如咳嗽、发热等）时立即就医，及早治疗以减轻严重程度。

接受来那度胺治疗的患者中已有病毒再活化的病例报告，包括带状疱疹或乙肝病毒（HBV）再活化的严重病例。部分病毒再活化病例发生死亡。应在开始来那度胺治疗之前明确乙肝病毒状态。对于 HBV 感染检测结果阳性的患者，建议咨询有乙肝治疗经验的专科医生。对于有 HBV 感染病史的患者，包括抗 HBc 抗体阳性但 HBsAg 阴性者，应谨慎使用来那度胺。应在整个治疗过程中严密监测这部分患者的活动性 HBV 感染体征和症状。

白内障：在来那度胺联合地塞米松治疗的患者中，白内障的发生率更高，尤其是长期用药时。推荐定期监测患者视力。

增加慢性淋巴细胞白血病死亡率：在一项前瞻性随机（1:1）临床试验中，来那度胺用于一线治疗 CLL 的患者，与苯丁酸氮芥单药治疗相比，来那度胺单药治疗与死亡风险增高相关。来那度胺治疗组的心血管严重不良反应发生更加频繁，包括心房纤颤，心肌梗塞，心脏衰竭。来那度胺未被批准也不推荐用于临床对照试验以外的 CLL 治疗。

其他注意：在本品治疗期间和停药后一周内，患者不应献血。

对驾驶或操作机器能力的影响：来那度胺对驾驶或操作机器能力有轻到中度的影响。在本品使用者中曾有疲乏、头晕、嗜睡、眩晕、和视力模糊的报告。因此建议在驾驶和操作机器时应谨慎。

心脏电生理：使用最大推荐剂量的 2 倍剂量给药时，来那度胺没有延长 QTc 间期。

特殊人群用药

- **孕妇及哺乳期妇女用药：**请见黑框警示：如果女性患者在使用来那度胺期间发生妊娠，必须立即停止治疗，并且要求其向在畸胎学方面有专长或经验的医生寻求评估和建议。如果男性患者在使用来那度胺期间配偶发生了妊娠，则建议该怀孕女性向在畸胎学方面有专长或经验的医生寻求评估和建议。尚不确定来那度胺是否通过人的乳汁分泌，因此建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间停止哺乳。
- **儿童用药：**尚无儿童和青少年患者的用药经验。因此，本品不应在 0-17 岁患者中使用。
- **老年用药：**在此前未经治疗的多发性骨髓瘤患者中，对于大部分不良事件（AE）类别（如所有 AE，3/4 级 AE，严重 AE）的发生率，所有治疗组中老年受试者（> 75 岁）均高于年轻受试者（≤ 75 岁）。在曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤患者中，65 岁以上患者比 ≤ 65 岁患者更有可能在使用来那度胺后发生深静脉血栓、肺栓塞、房颤和肾衰，但未见两者之间的疗效差异。由于老年患者更有可能存在肾功能下降，所以在选择剂量时应谨慎并对肾功能进行监测。

不良反应

多发性骨髓瘤

- **此前未经治疗的患者：**CC-5013-MM-020 试验数据显示 Rd18 或 Rd 持续组中最常报告的 3 级或 4 级不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、肺炎、乏力、疲乏、背痛、低钾血症、皮疹、白内障、淋巴细胞减少、呼吸困难、深静脉血栓、



高血糖和白细胞减少。于 MPT 组的感染发生率（56%）相比，Rd 持续组的感染发生率最高（75%）。Rd 持续组中 3 级、4 级和严重不良反应的感染发生率高于 MPT 或 Rd18 组。

- Rd 持续组最常发生的不良反应（ $\geq 20\%$ ）包括腹泻（46%）、贫血（44%）、中心粒细胞减少（35%）、疲乏（33%）、背痛（32%）、乏力（28%）、失眠（28%）、皮疹（26%）、食欲减退（23%）、咳嗽（23%）、呼吸困难（22%）、发热（21%）、腹痛（21%）、肌肉痉挛（21%）和血小板减少（20%）。
- **此前至少接受过一轮治疗：**CC-5013-MM-009/-010 试验数据显示最常发生（ $\geq 20\%$ ）的不良反应（来那度胺/地塞米松组 vs. 安慰剂/地塞米松组）：疲乏（44% vs. 42%）、中性粒细胞减少（42% vs. 6%）、便秘（41% vs. 21%）、腹泻（39% vs. 27%）、肌肉痉挛（33% vs. 21%）、贫血（31% vs. 24%）、发热（28% vs. 23%）、外周水肿（26% vs. 21%）、恶心（26% vs. 21%）、背痛（26% vs. 19%）、上呼吸道感染（25% vs. 16%）、呼吸困难（24% vs. 17%）、头晕（23% vs. 17%）、血小板减少（22% vs. 11%）、皮疹（21% vs. 9%）、震颤（21% vs. 7%）和体重减轻（20% vs. 15%）。

药物相互作用

对正接受来那度胺联合地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者，促红细胞生成类药物或其它药物（如激素替代治疗）可能会使血栓风险升高，故应谨慎使用。

口服避孕药：预计单用来那度胺不会发生药效降低（包括激素类避孕药的药效）的诱导作用。但是，已知地塞米松对 **CYP3A4** 有弱至中度的诱导作用，可能对其它酶以及转运体也会有影响。因此无法排除联合地塞米松治疗会造成口服避孕药药效降低的可能性。必须采取有效措施来避免怀孕。

华法林：建议在治疗过程中密切监测华法林的浓度。

地高辛：建议在来那度胺治疗期间对地高辛浓度进行监测。

他汀类药物：来那度胺合用他汀类药物时，会增加横纹肌溶解的风险，可能是两药风险的简单叠加。在治疗的前几周中尤其需要加强临床和实验室监测。

地塞米松：来那度胺多次给药（25mg/日）时，单次或多次合用地塞米松（40mg/日）对来那度胺的药代动力学没有临床意义的影响。

与 P-gp 抑制剂的相互作用：合用来那度胺不会改变坦西莫司的药代动力学。

中国以外地区使用瑞复美的完整处方信息，包括黑框警示请见以下链接：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021880s055lbl.pdf

更多与中国以外瑞复美的销售和使用相关的重要安全信息请见以下链接：<https://www.revlimid.com/homepage/important-safety-information/>

关于百济神州

百济神州是一家全球性的、商业阶段的、以研发为基础的生物科技公司，专注于分子靶向和免疫肿瘤疗法的研发和商业化。百济神州目前在中国、美国、澳大利亚地区拥有超过 850 名员工，在研产品线包括新型口服小分子类和单克隆抗体类抗癌药物。百济神州目前正在打造抗癌治疗的药物组合方案，旨在为癌症患者的生活带来持续、深远的影响。在新基公司的授权下，百济神州在华销售 **ABRAXANE** 注射用紫杉醇（纳米白蛋白颗粒结合型）、瑞复美（来那度胺）和维达莎（注射用阿扎胞苷）。^{iv}

前瞻性声明

根据《1995 年私人证券诉讼改革法案》（Private Securities Litigation Reform Act of 1995）以及其他联邦证券法律要求，该新闻稿包含前瞻性声明，包括关于百济神州在中国商业化瑞复美的陈述，瑞复美的潜在临床益处以及百济在中国商业化其他产品的计划。由于各种重要因素的影响，实际结果可能与前瞻性声明有重大差异。这些因素包括了以下事项的风险：百济神州证明其候选药物功效和安全性的能力；候选药物的临床结果可能不支持进一步的研究；药政部门的行动可能会影响到临床试验的启动、时间表和进展；百济神州的上市产品及药物候选物（如能获批）获得商业成功的能力；百济神州对技术和药物知识产权保护获得和维护的能力；百济神州依赖于第三方进行临床开发、生产和其他服务的情况；百济神州有限的营运历史和获得进一步的营运资金以完成候选药物的研究和商业化的能力；以及百济神州在最近季度的 10-Q 表格的“风险因素”章节中全面讨论的各类风险；以及百济神州向美国证监会期后呈报中关于潜在风险、不确定性以及其他重要因

素的讨论。本新闻稿中的所有信息仅及于新闻稿发布之日，除非法律要求，百济神州并无责任更新该些信息。

百济神州投资者联系人**百济神州媒体联系人**

李聪 博士

吕磊

+1 781-801-1800

+ 86 10-5895-8049

ir@beigene.commedia@beigene.com

ⁱ Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2011;364:1046-1060.

ⁱⁱ <https://www.myeloma.org/what-is-multiple-myeloma>

ⁱⁱⁱ <https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/UnderstandingPDF/phb.pdf>

^{iv} ABRAXANE®、瑞复美®和维达莎®是新基公司的注册商标。