

# 琥珀酸瑞波西利片 ( JXHS2101062 ) 申请 上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 09 月

# 目录

一、基本信息.....	4
(一) 申请人信息.....	4
(二) 药品的信息.....	4
(三) 审评经过.....	7
(四) 其他.....	7
二、核查检验及合规评价情况 .....	7
(一) 研制和生产现场检查情况 .....	7
(二) 样品检验情况.....	7
(三) 合规性评价.....	7
三、综合审评意见 .....	8
(一) 适应症/功能主治 .....	8
(二) 药理毒理评价 .....	9
(三) 临床药理学评价 .....	13
(四) 有效性评价 .....	18
(五) 安全性评价 .....	22
(六) 风险分析与控制 .....	24
(七) 获益与风险评估 .....	24
(八) 说明书审核 .....	24
四、处理意见.....	25
(一) 技术结论 .....	25
(二) 上市后要求 .....	25

(三) 上市后风险控制 .....	26
-------------------	----

批准日期：2023 年 01 月 19 日  
批准文号：国药准字 HJ20230003

# 琥珀酸瑞波西利片（JXHS2101062）申请 上市技术审评报告

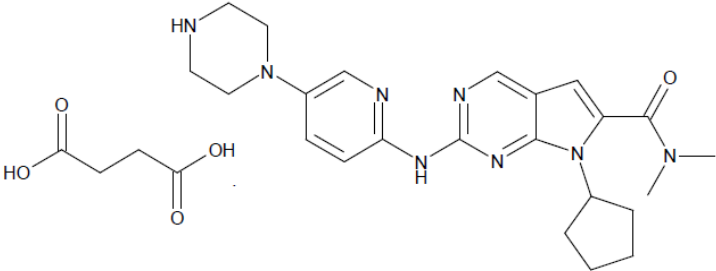
## 一、基本信息

### (一) 申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	Novartis Pharma Schweiz AG	6343 Risch, Switzerland
生产企业	Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.	10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore

### (二) 药品的信息

通用名	琥珀酸瑞波西利片
英文名	Ribociclib Succinate Tablets
化学名	7-环戊基- <i>N,N</i> -二甲基-2-[[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-6-甲酰胺琥珀酸盐 (1:1)

化学结构	
分子式/分子量	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O•C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> / 552.64
结构特征	<input checked="" type="checkbox"/> 新化学实体 <input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用 <input type="checkbox"/> 其他：
剂型及规格	片剂。规格：200mg（按 C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O 计）。
适应症等	<input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群 <p>本品适用于与芳香化酶抑制剂联合用药，作为激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，使用内分泌疗法治疗时应联用黄体生成素释放激素（LHRH）激动剂。</p>
用法用量	<p>本品的推荐剂量为 600 mg（3 × 200 mg 薄膜包衣片），每日一次给药，连续服药 21 天，之后停药 7 天，28 天为一个完整治疗周期。</p> <p>只要患者从治疗中获得临床获益或直至发生不可接受的毒性前，应继续进行治疗。</p>

	本品应与 2.5 mg 来曲唑或其它芳香化酶抑制剂联用。
受理的注册分类	化学制品 5.1 类。
完成的临床试验内容	境内 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 境外 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input checked="" type="checkbox"/> III 期 其他：
临床试验的合规性	临床试验批件号：2017L05205 伦理审查批件： <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 知情同意书： <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
附条件批准	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否  <input type="checkbox"/> (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药； <input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格； <input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗； <input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品； <input type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品； <input type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

### **(三)审评经过**

受理日期：2021年10月21日

第一次 Pre-NDA 沟通交流：2020年1月15日：召开面对面会议交流（临床和统计专业参会）；

第二次 Pre-NDA 沟通交流：2021年8月，申请人再次申请上市申请沟通交流，临床和统计专业给予书面回复。

书面发补：2022年6月10日

企业回复书面发补资料：2022年8月11日

### **(四)其他**

无

## **二、核查检验及合规评价情况**

### **(一)研制和生产现场检查情况**

无。

### **(二)样品检验情况**

中国食品药品检定研究院对本品三批制剂进行了检验，报告结果为均符合要求。

### **(三)合规性评价**

根据《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序（暂行）》（药审业〔2020〕5号）的相关规定，本品临床试验数据核查纳入必查序

列。

国家局核查中心联合省级药品监督管理局对该品种申报的 CLEE011A2206 研究开展了现场核查。2022 年 3 月 8 日至 3 月 10 日，国家局核查中心联合上海市药品监督管理局对复旦大学附属肿瘤医院（乳腺外科）、上海药明康德新药开发有限公司开展了核查；2022 年 2 月 23 日至 2 月 25 日，国家局核查中心联合浙江省药品监督管理局对浙江大学医学院附属邵逸夫医院（肿瘤专业）开展了核查。

根据审核意见和核查报告，本品未发现真实性问题。

### 三、综合审评意见

#### （一）适应症/功能主治

在全球范围内，乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。根据肿瘤细胞激素受体和 HER2 受体状态，可以将乳腺癌分为几个亚型，其中在 45 岁以上的女性中，70% 的侵袭性乳腺癌表达 ER 和/或 PgP，而不表达 HER2，并被称为激素受体阳性（HR+、HER2 阴性）乳腺癌。相比 HER2 阳性或者三阴性乳腺癌，该亚型的临床进展较缓慢，远处转移以骨转移多见。由于激素受体表达为阳性，肿瘤细胞对以抑制雌激素作用为机制的内分泌治疗敏感。

初始内分泌治疗的选择往往是由既往的辅助内分泌治疗、潜在副作用、既往疗法的进展时间以及患者的月经状态决定的。绝经前患者给予一线他莫昔芬或者芳香化酶抑制剂（AI）联合卵巢去势治疗。在疾病进展后，如仍符合上述条件的患者可以考虑继续接受二线内分泌

治疗，总体原则为避免重复使用原有方案。如一线他莫昔芬治疗失败后可尝试 AI，一线非甾体类 AI（阿那曲唑或来曲唑）失败后可考虑甾体类 AI（依西美坦）或者氟维司群。对于使用多线内分泌治疗失败，或者出现内脏危象患者，应改用化疗。

虽然目前内分泌治疗能够有效控制大部分此类乳腺癌，但是大多数会发展为耐药和复发，这是临床亟需解决的问题。试验数据显示，一线接受内分泌治疗的转移性乳腺癌反应率为约 32%，TTP 仅为约 9.4 个月。二线接受内分泌治疗后反应率为 10-14%，TTP 仅为 3.6-5.3 个月。因此，探索内分泌治疗耐药机制，开发相应创新药物解决耐药问题，从而增加反应持续时间，延缓肿瘤进展，最终延长总体生存，一直都是研究的热点和方向。

许多 HR+乳腺癌中，成视网膜细胞瘤蛋白（Rb）抑制功能完好，但约 30%-50%的癌症病例中存在致癌性信号导致的细胞周期蛋白 D1 蛋白质过度表达。细胞周期蛋白 D1 被视为原发性乳腺癌中最常出现过度表达的基因，约于 15%的乳腺癌存在编码基因 CCND1 的扩增。因此，CDK4/6 是 HR+乳腺癌的潜在治疗靶点。

**国外获批情况：**于 2017 年 3 月 13 日，基于 CLEE011A2301（MONALEESA-2）研究的临床结果，本品在美国获得 FDA 批准其首个适应症：联合芳香化酶抑制剂作为绝经后 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌女性患者的初始内分泌治疗。随后，本品在欧盟、瑞士、澳大利亚、加拿大等全球 90 多个国家获批上市。2018 年 7 月 18 日，基于 CLEE011E2301（MONALEESA-7）和 CLEE011F2301

(MONALEESA-3) 研究结果, 美国 FDA 批准本品增加另两个适应症: 联合芳香化酶抑制剂用于 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌的绝经前、围绝经期女性患者的初始内分泌治疗; 联合氟维司群用于 HR 阳性, HER2 阴性晚期乳腺癌女性患者的初始内分泌治疗, 以及内分泌治疗后疾病进展的治疗。上述扩大的本品适应症已在欧盟、瑞士、澳大利亚等全球 80 多个国家获批上市。

## (二) 药理毒理评价

申请人开展了较为全面的非临床研究。本品药理作用、药代特征明确, 相关种属大鼠 (最长 27 周) 和比格犬 (最长 39 周) 重复给药试验, 遗传毒性、生殖毒性试验 (大鼠 I 段、II 段、兔 II 段)、致癌性试验和光毒性试验基本提示了本品的毒性特征。本品适应症人群为晚期肿瘤患者, 基于 ICH S9, 审评认为现有药理毒理研究可基本支持本次上市申请。

### 药理作用

瑞波西利是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 和 6 的选择性抑制剂。这些激酶与细胞周期蛋白 D 结合后被激活, 在促进细胞周期进程和细胞增殖的信号传导通路中发挥着重要作用。细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物通过视网膜母细胞瘤蛋白 (pRb) 的磷酸化调控细胞周期进程。

在体外, 瑞波西利可降低 pRb 磷酸化水平, 导致细胞周期 G1 期停滞并抑制乳腺癌细胞系的增殖。在体内, 异种移植人肿瘤细胞的大

鼠单药给予瑞波西利可见肿瘤体积减少,这与抑制 pRb 磷酸化相关。在患者来源的雌激素受体阳性乳腺癌异种移植模型中,与单药相比,瑞波西利和雌激素抑制剂(例如来曲唑)联合给药可导致肿瘤生长抑制增加。此外,在雌激素受体阳性乳腺癌异种移植模型中,瑞波西利和氟维司群联合给药可抑制肿瘤生长。

### 毒理研究

#### 遗传毒性:

瑞波西利的 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性:

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中,雌性大鼠自交配前 14 天至妊娠后第 1 周,经口给予瑞波西利,在剂量高达 300mg/kg/天[以药物暴露量(AUC)计,约为人最高推荐剂量 600mg/天的 0.6 倍]时,未见对生殖功能、生育力和早期胚胎发育的影响。

尚未在雄性大鼠体内进行瑞波西利的生育力研究。在大鼠 26 周和犬 39 周(每个周期给药 3 周,每天给药,停药 1 周)重复经口给药毒性试验中,可见睾丸萎缩性变化,包括大鼠和犬的睾丸生精小管上皮退化、精子减少和管腔细胞碎片,以及大鼠附睾上皮空泡化。在大鼠中剂量 $\geq 75$  mg/kg 和犬中剂量 $\geq 1$  mg/kg 时可见上述变化,以 AUC 计,分别为人最高推荐每日剂量 600 mg/天的 1.4 和 0.03 倍。这些变化与瑞波西利直接抑制睾丸生殖细胞的增殖有关,导致曲细精管萎缩,在 4 周停药期后,在大鼠和犬中可见恢复趋势。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于 GD6~GD17 每天一次经口给予瑞波西利 50、300 和 1000 mg/kg/天。给药剂量为 300mg/kg/天（以 AUC 计，约为人最高推荐剂量 600mg/天的 0.6 倍）时，可见母体体重增重减少和胎仔体重下降，伴随因胎仔体重降低导致的骨骼变化。50 与 300mg/kg/天，未引起胚胎-胎仔的变异与畸形。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于 GD7~GD20 每天一次经口给予瑞波西利 10、30 和 60 mg/kg/天。给药剂量 $\geq$ 30 mg/kg/天（以 AUC 计，约为人最高推荐剂量 600mg/天的 1.5 倍）时，可见胎仔异常（畸形以及外表、内脏和骨骼变异）和胎仔生长异常（胎仔体重降低）发生率增加，包括肺叶减少/变小、降主动脉与主动脉弓上出现额外血管、小眼、膈疝、副叶缺失或（部分）肺叶融合、肺副叶减少/变小、额外/退化的第 13 肋骨、舌骨畸形、舌骨翼弯曲、拇指中的趾骨数量减少。没有证据表明胚胎-胎仔的死亡率增加。给药剂量 $\leq$  30 mg/kg/天时，未见母体毒性。

哺乳期大鼠经口给予瑞波西利 50mg/kg，瑞波西利在乳汁中的暴露量比母体血浆中的暴露量高 3.56 倍。

### **致癌性：**

在一项为期 2 年的大鼠研究中评估了瑞波西利的致癌性。

雌雄大鼠经口给予瑞波西利 2 年， $\geq$ 300 mg/kg/天剂量组雌性大鼠可见子宫/宫颈的内膜上皮肿瘤和腺体及鳞状上皮增生的发生率增加，50 mg/kg/天剂量组雄性大鼠可见甲状腺滤泡性肿瘤的发生率增加。观察到肿瘤变化的雌性和雄性大鼠的稳态平均暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）

分别是接受推荐剂量 600 mg/天剂量组患者暴露量的 1.2 倍和 1.4 倍，是 400 mg/天剂量组患者暴露量的 2.2 倍和 2.5 倍。

其他非肿瘤性增生性变化包括  $\geq 5$  mg/kg/天和 50 mg/kg/天剂量组雄性大鼠的肝脏改变(嗜碱性和透明细胞)增加和睾丸间质(Leydig)细胞增生。

对子宫/子宫颈和睾丸间质(Leydig)细胞的影响可能与 CDK4 抑制垂体催乳素细胞功能、改变下丘脑-垂体-性腺轴从而引起的长期低催乳素血症有关。

雄性动物中甲状腺改变的潜在机制包括肝脏中啮齿类动物特异性微粒体酶诱导和/或继发于持续性靶向低催乳素血症的下丘脑-垂体-睾丸-甲状腺轴失调。

该机制引起的人体内雌激素/孕激素比值的任何潜在增加将通过伴随抗雌激素治疗对雌激素合成的抑制作用进行抵消，如在人体中，瑞波西利适用于与抗雌激素药物联合使用。

考虑到啮齿类动物和人类在催乳素合成和作用方面存在重大差异，预期该作用方式不会对人类产生影响。

#### **其他毒性：**

犬心血管安全药理学试验结果显示，引起 QTc 间期延长的剂量和浓度与患者接受 600mg 推荐剂量的暴露相似。暴露量增加（大约为预期临床  $C_{max}$  的 5 倍）时，有可能诱发室性早搏（PVC）发生。

### **（三）临床药理学评价**

在晚期癌症患者每日口服 50 mg 至 1,200 mg 后研究本品的药代动

力学。健康受试者单次口服400或600 mg的剂量，或每日口服一次400 mg，重复给药8天。

### 吸收

晚期实体瘤或淋巴瘤患者口服本品后1-4 h（达峰时间， $T_{max}$ ）血浆中的本品达到最大值（ $C_{max}$ ）。健康受试者在单次口服本品 600 mg 后的绝对生物利用度的几何平均比率为65.8%。在试验的50-1,200 mg 剂量范围内，本品暴露量（ $C_{max}$ 和AUC）的增加比例略高于剂量增加比例。每日一次重复给药期间，一般在给药8天后达到稳态，本品的几何平均蓄积比为2.51（范围：0.972-6.40）。

### 食物影响：

与空腹状态相比，单次口服600 mg 本品薄膜包衣片时同时食用高脂高热量膳食对本品的吸收速率和吸收程度没有影响（ $C_{max}$  GMR: 1.00; 90% CI: 0.898, 1.11;  $AUC_{inf}$  GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12）。

### 分布

本品在体外与人血浆蛋白的结合率约为70%，且与浓度无关（10-10,000 ng/mL）。本品在红细胞和血浆中的分布相当，平均体内血液与血浆比为1.04。根据群体药代动力学分析结果，稳态表观分布容积（ $V_{ss}/F$ ）为1,090 L。

### 生物转化/代谢

体外以及体内研究表明，本品在人体中主要通过CYP3A4进行广泛的肝脏代谢。人单次口服600 mg [14C]本品后，本品的主要代谢途径涉及氧化（脱烷基化、C和/或N-氧化、氧化(-2H)）及其中各种代谢

途径的不同组合。本品 I相代谢物的II相结合物包括N-乙酰化、硫酸化、半胱氨酸结合、糖基化和葡萄糖醛酸化。本品原型药物是血浆中主要存在的循环中药物相关实体(43.5%)。主要循环代谢物包括代谢物M13(CCI284, N-羟基化)、M4(LEQ803, N-去甲基化)和M1(次级葡萄糖醛酸结合物),分别约占总放射性剂量的9.39%、8.60%和7.78%,分别约占本品暴露量的21.6%、19.8%和17.9%。本品的临床活性(药理学和安全性)主要来自于母体药物,循环代谢物产生的活性可忽略不计。

本品可发生广泛代谢,粪便和尿液中的原型药物分别占17.3%和12.1%。代谢物LEQ803是排泄物中的主要代谢物,在粪便和尿液中分别约占给药剂量的13.9%和3.74%。在粪便和尿液中均检出多种含量较少的其他代谢物( $\leq$ 给药剂量的2.78%)。

### 消除

在晚期癌症患者中,600 mg剂量下的稳态时本品的几何平均血浆有效半衰期(基于蓄积比)为32.0 h(63% CV),几何平均表观口服清除率(CL/F)为25.5 L/h(66% CV)。在健康受试者研究中,600 mg剂量下的本品的几何平均血浆终末半衰期( $T_{1/2}$ )范围为29.7-54.7 h,本品的几何平均CL/F范围为39.9-77.5 L/h。

本品主要通过粪便消除,肾脏消除量很少。6例健康男性受试者单次口服[ $^{14}C$ ]本品后,在21天内回收到的剂量占总放射性剂量的91.7%;粪便是主要的排泄途径(69.1%),在尿液中回收到的剂量占22.6%。

线性/非线性

在试验的50-1,200 mg剂量范围内单次和多次给药后，本品暴露量（ $C_{max}$ 和AUC）的增加比例略高于剂量增加比例。但是这个分析有局限性，因大部分数据来自于600 mg剂量组，其他剂量组的样本量小。

特殊人群

肾损害

还在一项14例肾功能正常（绝对肾小球滤过率（aGFR） $\geq 90$  mL/min）、8例轻度肾损害（aGFR 60至 $<90$  mL/min）、6例中度肾损害（aGFR 30至 $<60$  mL/min）、7例重度肾损害（aGFR 15至 $<30$  mL/min）和3例终末期肾脏疾病（ESRD；aGFR $<15$  mL/min）非癌症受试者接受400 mg/天本品单次口服给药的肾损害研究中，评估了肾功能对本品药代动力学的影响。

与肾功能正常受试者相比，轻度、中度和重度肾损害受试者的AUC<sub>inf</sub>分别增加到1.62倍、1.94倍和2.67倍， $C_{max}$ 分别增加到1.80倍、1.79倍和2.30倍。ESRD受试者的数量较少，因此未计算其倍数差值。

轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。也在癌症患者中评估了肾功能对本品药代动力学的影响。根据对438例肾功能正常（eGFR $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、488例轻度肾损害（eGFR 60至 $<90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）和113例中度肾损害（eGFR 30至 $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者进行的群体药代动力学分析结果，轻度和中度肾损害对本品的暴露量没有影响。另外，在对多项癌症患者接受本品 600 mg单次口服给药或多次口服给药研究（MONALEESA-7、CLEE011X2101和CLEE011X2107）获得

的PK数据进行的亚组分析中，将轻度或中度肾损害患者接受本品单次给药或在稳态下的AUC和C<sub>max</sub>与肾功能正常患者进行了对比，表明轻度或中度肾损害对本品的暴露量不存在有临床意义的影响。

### 肝损害

轻度肝损害（Child-Pugh A级）患者无需调整剂量；中度（Child-Pugh B级）和重度（Child-Pugh C级）肝损害患者需调整剂量，推荐的起始剂量为400 mg。根据在肝损害患者中进行的药代动力学试验，轻度肝损害对本品的暴露量没有影响。在中度肝损害（几何平均比：C<sub>max</sub>: 1.44; AUC<sub>inf</sub>: 1.28）和重度肝损害（GMR: C<sub>max</sub>: 1.32; AUC<sub>inf</sub>: 1.29）患者中，本品的平均暴露量增幅小于2倍。对160例肝功能正常患者和47例轻度肝损害患者进行群体药代动力学分析，结果表明，轻度肝损害对本品的暴露量没有影响，这进一步支持了专项肝损害研究的结果。

### 年龄、体重、性别和人种的影响

群体药代动力学分析显示，年龄、体重、性别或人种对本品的全身暴露量没有临床相关影响，无需调整给药剂量。

### 老年患者

在III期研究中接受本品给药的334例患者（MONALEESA 2，本品+来曲唑组）中，150例患者（44.9%）的年龄≥65岁，35例患者（10.5%）≥75岁。在III期研究中接受本品给药的483例患者（MONALEESA 3，本品+氟维司群组）中，226例患者（46.8%）的年龄≥65岁，65例患者（13.5%）≥75岁。总体而言，没有观察到本品在这些老年患者与年轻

患者之间存在安全性或有效性差异。

#### **(四) 有效性评价**

##### **1.关键临床试验设计和结果：研究 CLEE011E2301 (MONALEESA-7)**

随机 III 期研究 MONALEESA-7: 一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床的研究中, 通过联用本品或安慰剂与他莫昔芬和戈舍瑞林或非甾体芳香化酶抑制剂 (NSAI) 和戈舍瑞林治疗 HR 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌绝经前和围绝经期女性, 对本品进行评价。

共计 672 例患者随机接受本品 600 mg+他莫昔芬或 NSAI+戈舍瑞林 (n=335) 或安慰剂+他莫昔芬或 NSAI+戈舍瑞林 (n=337) 治疗, 并根据是否存在肝脏和/或肺部转移 (是 vs. 否)、既往是否接受过晚期疾病化疗 (是 vs. 否) 和内分泌联用药物类别 (NSAI 和戈舍瑞林 vs. 他莫昔芬和戈舍瑞林) 对受试者进行分层。两个研究组的人口统计学和基线疾病特征均衡且相当。

他莫昔芬 20 mg 或 NSAI (来曲唑 2.5 mg 或阿那曲唑 1 mg) 每日一次持续口服, 戈舍瑞林 3.6 mg 在每个周期 (为期 28 天) 第 1 天皮下注射, 联用本品 600 mg 或安慰剂每日一次持续口服 21 天, 之后停药 7 天, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。安慰剂组患者在研究期间或疾病进展后不得交叉接受本品。患者不得变更内分泌治疗方案。

入组研究患者的中位年龄为 44 岁 (范围: 25-58 岁), 27.7% 患者的年龄小于 40 岁。大多数患者为高加索人 (57.7%)、亚洲人 (29.5%)

或黑人 (2.8%)，几乎所有患者 (99.0%) 的 ECOG 体能状态评分均为 0 或 1 分。在这 672 例患者中，加入研究前有 32.6% 的患者曾接受过辅助化疗，18.0% 的患者曾接受过新辅助化疗，39.6% 的患者曾接受过辅助内分泌治疗，0.7% 的患者曾接受过新辅助内分泌治疗；40.2% 的患者存在新发转移性疾病，23.7% 的患者仅有骨病灶，56.7% 的患者有内脏疾病。

该研究主要终点为无进展生存期 (PFS)。

### 有效性结果:

瑞波西利组和安慰剂组的 PFS 分别为 23.8 个月和 13.0 个月，瑞波西利治疗显著延长了 PFS，具有统计学意义和临床意义，瑞波西利组发生疾病进展或死亡的风险降低 45%，HR = 0.553; 95%CI: 0.441, 0.694;  $p = 9.83 \times 10^{-8}$ 。

有利于瑞波西利组的结果在两个内分泌联用药物亚组是一致的 (他莫昔芬: HR = 0.585; 95%CI: 0.387, 0.884; NSAI: HR = 0.569; 95%CI: 0.436, 0.743)。NSAI 亚组中置信区间更窄反映了分配到 NSAI 联用药物的所有患者的样本量较大 (495/672; 74%)。与 NSAI 亚组相比，他莫昔芬亚组更晚出现 K-M 曲线分离；然而，由于他莫昔芬亚组的样本量相对较小，因此解读时应谨慎。在其他预先指定的亚组中，均观察到瑞波西利组 PFS 持续时间更长。

敏感性分析结果，包括 BIRC 的 PFS 分析，支持 PFS 获益是一致且稳健的。瑞波西利 + 内分泌治疗的总缓解率 (40.9% vs. 29.7%;  $p = 9.80 \times 10^{-4}$ ) 和临床获益率 (79.1% vs. 69.7%;  $p = 0.002$ ) 也显著高

于安慰剂+ 内分泌治疗，并伴随重要的生活质量影响。与安慰剂组相比，瑞波西利组患者报告的整体健康状况恶化（EORTCQLQ-C30）更晚，并且随着时间的推移维持治疗效果。

OS 的最终分析显示：在总人群中瑞波西利组的死亡风险相比单独内分泌治疗显著降低 29%左右。在 NSAI 亚组中也观察到一致结果。基于总人群的 PFS2 结果具有支持性，瑞波西利组下一线治疗中进展或死亡的风险相比单独内分泌治疗降低 31%左右。

## **2、中国桥接研究（CLEE011A2206）——绝经前队列：**

绝经前队列将评估 NSAI（来曲唑或阿那曲唑）+ 戈舍瑞林 + 瑞波西利对比 NSAI（来曲唑或阿那曲唑）+ 戈舍瑞林 + 安慰剂治疗中国绝经前 HR+、HER2 阴性晚期乳腺癌女性患者的疗效和安全性。

在 2018 年 09 月 11 日至 2019 年 09 月 25 日期间，绝经前队列中的 156 名受试者被随机分配至瑞波西利组或安慰剂组。在这 156 名受试者中，79 名受试者接受瑞波西利+ 戈舍瑞林 + NSAI，77 名受试者接受安慰剂 + 戈舍瑞林 + NSAI。

所有受试者（156 名受试者，100%）均为女性且来自中国大陆。瑞波西利组和安慰剂组人口统计学特征分布均衡。受试者的中位年龄为 45 岁（范围：22-59），大多数受试者（117 名，75.0%）年龄 ≥ 40 岁。根据方案要求，绝经前队列中所有受试者的基线 ECOG 体能状态评分为 0 分或 1 分。

**首次递交数据时间：**在数据截止日期 2021 年 04 月 15 日时，根据研究者评估结果记录了 83 例 PFS 事件。所有受试者从随机化至数

据截止日期的中位持续时间为 22.3 个月。截至本次绝经前队列中期分析日期（观察到 83 例事件时），瑞波西利组和安慰剂组基于研究者评估的中位 PFS 分别为 22.0 个月（95% CI: 14.7, NE）和 14.7 个月（95% CI: 10.9, 19.3），瑞波西利治疗组的效果更优，中位 PFS 延长 7.3 个月，估计的 HR 为 0.668（95% CI: 0.431, 1.036），即疾病进展或死亡相对风险降低 33.2%。敏感性分析和亚组分析结果支持瑞波西利治疗获得的 PFS 获益的稳健性和一致性。次要疗效指标也支持瑞波西利组的获益：瑞波西利组的 ORR 明显高于安慰剂组（分别为 46.8%（95% CI: 35.5, 58.4）vs. 31.2%（95% CI: 21.1, 42.7））。

**更新补充有效性数据：**基于当地评估记录到 98 例 PFS 事件时，进行了主要分析（数据截止日期为 2022 年 04 月 25 日）。研究仍在进行中，中位随访持续时间（从随机化至数据截止日期）为 34.66 个月（约 3 年）。研究 A2206 的绝经前队列达到其主要研究目的，显示了对基于研究者评估的 PFS 的改善：中位 PFS 延长 1.8 倍（从安慰剂组的 14.7 个月延长至瑞波西利组的 27.6 个月 [绝对差异约为 13 个月]。与安慰剂治疗组相比，瑞波西利治疗组的进展或死亡风险估计相对降低 33% [风险比（HR）0.672；95%置信区间（CI）：0.448, 1.009]）。瑞波西利治疗组的 24 个月 PFS 率为 51.8%，安慰剂组为 28.4%，表明有相当大比例的患者从瑞波西利治疗中获得更长时间的获益。

### 3.临床与统计评价

中国桥接研究 CLEE011A2206 绝经前队列的 PFS 主要分析结果显示，瑞波西利联合内分泌治疗用于绝经前晚期乳腺癌可显著延长 PFS，与全球关键研究的有效性结果趋势一致。

## （五）安全性评价

### 1. 安全性数据

**全球关键研究：**瑞波西利 + 戈舍瑞林+ 他莫昔芬或 NSAI 在目标人群中具有可控和可预测的安全性。中性粒细胞减少、潮热、中性粒细胞计数下降和恶心是瑞波西利联合治疗中最常见的 AE，发生率均 $\geq 30\%$ 。潮热和恶心主要为 1 级事件，进行对症治疗可缓解。最频繁发生的（发生率 $\geq 5\%$ ）的 3/4 级 AE 为中性粒细胞减少、中性粒细胞计数下降、白细胞计数下降、AST 升高和白细胞减少。与瑞波西利 + NSAI 亚组相比，瑞波西利 + 他莫昔芬亚组中观察到较高比例的 QTcF 延长和较基线 QTcF 延长，考虑主要是由于他莫昔芬本身有 QT 延长效应。瑞波西利+ 戈舍瑞林+ NSAI 的总体安全性与先前在 HR 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌绝经后患者中使用瑞波西利+ 来曲唑的经验一致。后续更新的长期随访的更新安全性结果继续支持研究人群使用瑞波西利 + 戈舍瑞林+ NSAI 治疗。总体而言，瑞波西利联合内分泌治疗的安全性是可接受的，3 级和 4 级 AE 的发生率较低（中性粒细胞减少除外，这是 CDK4/6 抑制剂的已知类效应），通过瑞波西利剂量调整或对症处理可以控制 AE，因 AE 而终止治疗的发生率较低。

**中国桥接研究：**在中国人群中观察到的瑞波西利安全性特征与在

全球研究中观察到的安全性特征相似。但瑞波西利治疗组的 QT 间期延长发生率为 49.4%，3/4 级 AE 发生率为 5.1%，明显高于全球研究报告的发生率。申请人对研究 A2206 中 QT 间期延长事件的发生率高于全球人群的可能原因进行了综合评估：研究 A2206 的绝经前队列中，瑞波西利的暴露量和基线 QTcF 相比研究 E2301 全球人群略高，但这些差异较小，无法完全解释 QT 间期延长事件发生率的增高；该桥接研究较小的样本量和观察到的事件数较少可能也导致了这种差异。但总体而言，在研究 A2206 中观察到的 QT 间期延长的较高发生率并未导致任何具有临床意义的事件。在研究 A2206 的绝经前队列中，大多数发生 QT 间期延长事件的患者仍以起始剂量 600 mg（无剂量变化）接受瑞波西利治疗，并持续从治疗中获益。这 2 项研究中 QT 间期延长事件的总体模式与全球研究中瑞波西利的已知安全性特征基本一致，进一步支持本品当前风险最小化活动的有效性和充分性，因此不需要变更该风险的管理方式。

在研究 A2206 的绝经前队列中观察到的至 2 级和 2 级以上 QT 间期延长事件发生的时间与研究 E2301 中的时间相似，这支持现行 ECG 监测，可在治疗早期及时识别事件。在研究 A2206 的绝经前队列中观察到的 2 级和 2 级以上 QT 间期延长事件的持续时间与研究 E2301 中观察到的持续时间相当，并且所有 QT 间期延长事件均完全恢复，说明现行针对该风险管理的剂量调整指南的有效性。尽管 QT 间期延长事件的发生率高于研究 E2301，但研究 2206 的绝经前队列中观察到的这些事件均不符合任何严重性标准，且没有相关心脏事件，未报告

TdP、猝死或任何心律失常。

## 2.临床与统计评价

在安全性方面，在中国人群中观察到的瑞波西利安全性特征与在全球研究中观察到的安全性特征总体相似。基于中国研究 A2206 vs. 全球研究 E2301 的 QT 间期延长数据的分析、可能原因的综合评估、观察到的差异无临床影响以及已被临床研究和全球患者治疗的真实环境所证实的稳健有效的安全性监测和剂量调整指南，认为 QT 间期延长风险采用拟定说明书中的现行安全管理指南可进行有效管理，以控制中国人群中的此类风险。

### （六）风险分析与控制

申请人制定了完备的上市后风险管理计划，并将严格执行本品风险管理计划。

### （七）获益与风险评估

在我国目前尚无 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗用于绝经前的乳腺癌患者，对于这部分患者存在未满足的临床需求。

中国桥接研究 CLEE011A2206 绝经前队列的 PFS 主要分析结果显示，瑞波西利联合内分泌治疗用于绝经前晚期乳腺癌可显著延长 PFS，与全球关键研究（MONALEESA-7）的有效性结果趋势一致。在中国人群中观察到的瑞波西利安全性特征与在全球研究中观察到的安全性特征总体相似。基于中国研究 A2206 vs.全球研究 E2301 的 QT 间期延长数据的分析、可能原因的综合评估、观察到的差异无临

床影响以及已被临床研究和全球患者治疗的真实环境所证实的稳健有效的安全性监测和剂量调整指南，认为 QT 间期延长风险采用拟定说明书中的现行安全管理指南可进行有效管理，以控制中国人群中的此类风险。

综上，建议批准本品上市，用于与芳香化酶抑制剂联合用药，作为激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，使用内分泌疗法治疗时应联用黄体生成素释放激素（LHRH）激动剂。

#### **（八）说明书审核**

详见所附说明书。

### **四、处理意见**

#### **（一）技术结论**

经风险获益评估，现有研究和数据支持本品用于“与芳香化酶抑制剂联合用药，作为激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，使用内分泌疗法治疗时应联用黄体生成素释放激素（LHRH）激动剂”。

#### **（二）上市后要求**

略。

### **(三) 上市后风险控制**

详见上市后风险管理计划摘要（附）。

## 瑞波西利风险管理计划摘要

### 1 产品概述

表 1-1 产品概述

活性成分（通用名）	琥珀酸瑞波西利
药物治疗组（ATC 代码）	抗肿瘤药、蛋白酶抑制剂（L01XE42）
本风险管理计划涉及的药品	Kisqali 200 mg 薄膜衣片
商品名	凯丽隆®； KISQALI®

### 2 安全性问题总结

表 2-1 安全性问题总结

重要的已确定风险	骨髓抑制
	肝胆毒性
	QT 间期延长
	生殖毒性
重要的潜在风险	间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症
缺失信息	日本患者的安全性
	长期用药

### 3 药物警戒计划（包括许可后安全性研究）

#### 3.1 常规药物警戒活动

##### 3.1.1 药物不良反应（ADR）报告和信号检测以外的常规药物警戒活动

风险的特定针对性随访问卷：

将使用特定针对性随访问卷收集更多数据，以帮助描述和/或密切监测每种风险。

以下针对性随访问卷用于采集瑞波西利的额外数据：

- 肝或肝胆 AE/肝损伤
- QT 间期延长或尖端扭转型室性心动过速
- 间质性肺病（ILD）/肺部炎症

### 3.2 额外药物警戒活动

#### **研究 CLEE011A2301 (MONALEESA-2) :**

**研究标题:** 一项随机、双盲、安慰剂对照研究- 瑞波西利与来曲唑联合治疗既往未接受过晚期疾病治疗的激素受体阳性、HER2 阴性、晚期乳腺癌绝经后女性。

#### **原理和研究目标:**

临床前和临床数据支持，在内分泌基础治疗中加入瑞波西利可改善HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者的结局。因此，研究LEE011A2301 旨在证实既往未接受过晚期疾病治疗的HR 阳性、HER2-阴性晚期乳腺癌绝经后女性中，在来曲唑中添加瑞波西利优于单独使用来曲唑。

**主要目的:** 在未接受过晚期乳腺癌既往治疗的绝经后HR 阳性、HER2 阴性、晚期乳腺癌绝经后女性中比较瑞波西利联合来曲唑与安慰剂+来曲唑之间的无进展生存期 (PFS)。

**关键次要目的:** 比较两个治疗组的总生存期 (OS)。

**重要阶段:** 总生存期 (OS) 分析的最终报告: 截止日期: 2021 年第 4 季度

#### **4 许可后有效性研究的计划**

没有瑞波西利上市许可后的疗效研究

## 5 风险最小化措施（包括风险最小化活动有效性的评估）

### 5.1 常规风险最小化措施

表 5-1 按安全性问题列示的常规风险最小化措施的描述

安全性问题	常规风险最小化措施
<b>重要的已确定风险</b>	
骨髓抑制	<b>常规风险沟通：</b> 产品特征概要第 4.2 节、第 4.4 节和第 4.8 节中讨论。
	<b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。
	<b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无
肝胆毒性	<b>常规风险沟通：</b> 产品特征概要第 4.2 节、第 4.4 节、第 4.8 节和第 5.3 节中讨论。
	<b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。
	<b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无
QT 间期延长	<b>常规风险沟通：</b> 产品特征概要第 4.2 节、第 4.4 节、第 4.5 节、第 4.8 节、第 5.1 节和第 5.3 节中讨论。
	<b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。
	<b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无
生殖毒性	<b>常规风险沟通：</b> 产品特征概要第 4.4 节、第 4.6 节和第 5.3 节中讨论。
	<b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 在开始瑞波西利治疗前，应确认妊娠状态。对于具有生殖潜力的女性，应建议在使用瑞波西利治疗期间以及最后一次给药后至少 21 天内使用有效的避孕措施。
	<b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无
<b>重要的潜在风险</b>	
ILD/肺部炎症	<b>常规风险沟通：</b> 在产品特征概要第 4.2 节添加剂量调整的指南以及第 4.4 节添加警告，以解决在该患者人群中的风险。
	<b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b>

	<p>仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。</p> <p><b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无</p>
<b>缺失信息</b>	
日本患者的安全性	<p><b>常规风险沟通：</b> 目前可用的数据有限，不支持风险最小化的需求。</p>
	<p><b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。</p>
	<p><b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无</p>
长期用药	<p><b>常规风险沟通：</b> 目前可用的数据有限，不支持风险减低的需求。</p>
	<p><b>常规风险最小化活动，建议采取具体的临床措施来解决风险：</b> 仅可凭处方用药，瑞波西利治疗应由具有抗癌治疗经验的医生开始，并用于获批的适应症。</p>
	<p><b>除产品信息外的其他常规风险最小化措施：</b> 无</p>

## 5.2 额外的风险最小化措施

第5.1部分中描述的常规风险最小化活动足以管理药品的安全性问题。