

## · 世界新药信息 ·

# 治疗上皮样肉瘤新药——氢溴酸泰泽司他 ( tazemetostat hydrobromide )

陈本川

(湖北省医药工业研究院有限公司, 武汉 430061)

**摘 要** 上皮样肉瘤(ES)是一种临床上比较少见的、极具侵袭性的软组织肉瘤。多发群体为 20~40 岁青壮年,男女患病比例为 2:1。ES 患者目前尚无特别有效的治疗方法,初始诊断后的中位总生存期为 30 个月。复发或转移患者,生存期不超过一年。治疗 ES 首创新药,氢溴酸泰泽司他(tazemetostat hydrobromide)是果蝇 zeste 基因增强子人体同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)编码的组蛋白甲基化转移酶(histone methyl transferase, HMT)的抑制药,若 EZH2 被异常激活,将导致控制细胞增殖的基因失调,引起多种实体瘤细胞的无限制迅速生长。EZH 抑制药通过抑制 EZH2 酶活性发挥抗肿瘤作用,用于治疗不适合手术的、转移性或局部晚期上皮样肉瘤。氢溴酸泰泽司他是一种高活性、高选择性的表观遗传药物,于 2011 年 3 月,由美国 Epizyme 生物制药公司和日本卫材株式会社共同研制发现,并合作进行全球开发和商业化。2015 年 5 月,Epizyme 制药公司从日本卫材制药公司重新获得除日本之外的全球开发权。若 Epizyme 公司决定对亚洲第三方谈判许可授权,卫材公司拥有有限的优先权。2019 年 5 月 30 日 Epizyme 公司向美国食品药品监督管理局(FDA)递交氢溴酸泰泽司他片治疗 ES 的上市新药申请(NDA),2019 年 7 月 25 日美国 FDA 接受泰泽司他新药上市许可申请,并给予优先审评的地位;2019 年 12 月 18 日美国 FDA 肿瘤学药物咨询委员会(ODAC)以全票通过,支持该公司开发的首创 EZH2 抑制药,氢溴酸泰泽司他片用于治疗不适合手术治疗的转移性或局部晚期上皮样肉瘤。2020 年 1 月 23 日, FDA 批准氢溴酸泰泽司他片上市,商品名为 Tazverik<sup>®</sup>,这是 FDA 首次批准治疗 ES 的新药。该文对氢溴酸泰泽司他片的非临床和临床药理毒理学、临床研究、不良反应、适应证、剂量与用法、用药注意事项及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

**关键词** 泰泽司他;氢溴酸;上皮样肉瘤;组蛋白甲基化转移酶

**中图分类号** R979.1;R969

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2020)09-1319-08

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.09.031

上皮样肉瘤(epithelioid sarcoma, ES)是一种临床上比较少见的、极具侵袭性的软组织肉瘤,约占所有软组织肉瘤的 1%。1970 年首次报道 ES 的临床病例。临床上根据发病部位分为“远端型”和“近端型”。远端型亦称为经典型,发病主要位于四肢的末端,以手腕部多见,表现为肿瘤生长缓慢的结节或斑块,如侵犯真皮,可引起溃疡。进展期皮损为线状排列的溃疡性结节,通常直径<5 cm,沿血管、神经节及筋膜扩散,如累及大神经,可出现疼痛、感觉异常,甚至肌肉萎缩。多发群体为 20~40 岁的青壮年,女性发病概率 0.01%~0.02%,男性发病概率 0.04%~0.05%。儿童和老年人少见,但任何年龄均可发病。近端型好发于头颈部、盆腔、腹股沟区、会阴肛旁区、外生殖器区及躯干等,通常为深部多发软组织肿块,体积较大,最大直径可达 20 cm,发生于盆腔者常易产生压迫症状。多发群体为

年龄偏大的中壮年男女患者。目前对上皮样肉瘤患者尚无特别有效的治疗方法,对其进行广泛切除手术治疗复发率高,尤其是远端型上皮样肉瘤转移发生率更高。初始诊断后的中位总生存期为 30 个月。复发或转移患者生存期通常不超过一年<sup>[1]</sup>。治疗上皮样肉瘤首创新药的制剂稳定成分是氢溴酸泰泽司他(tazemetostat hydrobromide),活性成分是 tazemetostat,暂译为泰泽司他,其他译名为他折司他、他泽司他和他托司他等。代号为 EPZ-64381。英文化学名为 N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4-[(morpholin-4-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamide,中文化学名为 N-[(4,6-二甲基-2-羰基-1,2-二氢-3-吡啶基)甲基]-5-[乙基(四氢-2H-4-吡喃基)氨基]-4-甲基-4'-(吗啉甲基)-[1,1'-二苯基]-3-甲酰胺。泰泽司他是组蛋白甲基化转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)的抑制药,若 EZH2 突变或被异常激活而过度表达,将导致控制细胞增殖的基因失调,抑制抑癌基因的转录活性,引起多种实体瘤细胞的迅速生长。在 ES 患者中,≥90%表现为 INI1 蛋

**收稿日期** 2020-04-30 **修回日期** 2020-07-01

**作者简介** 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-88871838-1101, E-mail: chbch36@163.com。

白表达缺失。INI1 蛋白(又称 hSNF5),是进化保守的“染色体重构复合物”SWI/SNF 家族中的成员。这种复合物在抑癌基因的激活具有重要作用。INI1 蛋白的突变和缺失可导致异常的组蛋白甲基化,诱发细胞的恶性转化,并且细胞的增殖会依赖于 EZH2 的活性。泰泽司他能够抑制组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27)的甲基化,恢复抑癌基因的表达。EZH2 抑制药可通过抑制 EZH2 酶活性发挥抗肿瘤作用,用于治疗不适合手术的、转移性或局部晚期 ES。氢溴酸泰泽司他是一种高活性、高选择性的表观遗传药物,于 2011 年 3 月,由美国 Epizyme 生物制药公司和日本卫材(Eisai)株式会社共同研制发现的,并合作进行全球开发和商业化。2015 年 5 月,Epizyme 制药公司从日本卫材制药重新获得除日本之外的全球开发权。若 Epizyme 公司决定对亚洲地区或国家的第三方谈判许可授权,卫材公司拥有有限的优先权。2019 年 5 月 30 日 Epizyme 公司向美国食品药品监督管理局(FDA)递交氢溴酸泰泽司他片(以下简称泰泽司他片)治疗 ES 上市新药许可申请(new drug application, NDA),2019 年 7 月 25 日 FDA 接受泰泽司他新药申请,并给予优先审评的地位;2019 年 12 月 18 日美国 FDA 肿瘤学药物咨询委员会(Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC)以全票通过,支持该公司开发的首创 EZH2 抑制药泰泽司他片剂用于治疗不适合手术治疗的转移性或局部晚期 ES 上市。2020 年 1 月 23 日, FDA 加速批准泰泽司他片剂上市,商品名为 Tazverik<sup>®</sup>。这是 FDA 在全球首次批准上市治疗 ES 的新药<sup>[2-3]</sup>。

## 1 非临床药理毒理学

**1.1 致畸、致突变** 尚未对泰泽司他进行专属性的致癌研究,但在 T-淋巴母细胞淋巴瘤(T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的临床试验研究中,已报道泰泽司他有致癌作用。在为期 13 周的毒性研究中,给幼龄大鼠或成年大鼠喂饲泰泽司他约 $\geq 9$ 周,观察到有 T-LBL 生成;给药持续时间越长,生成 T-LBL 的风险越高。泰泽司他无基因毒性,体外细菌反向突变 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验均为阴性<sup>[2-3]</sup>。

**1.2 对生殖能力的影响** 尚未对泰泽司他进行影响动物生育能力和早期胚胎发育的毒性的研究。分别给予大鼠和食蟹猴每日饲泰泽司他,为期 4 周及 13 周,对成年雄性或雌性动物的生殖器官无明显影响<sup>[2-3]</sup>。

## 2 临床药理毒理学

**2.1 作用机制** 泰泽司他是甲基转移酶、果蝇 zeste

基因增强子人体同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)编码的组蛋白甲基化转移酶(histone methyl transferase, HMT)和某种功能增强型 EZH2 突变体的抑制药,包括 Y646X 和 A687V 致癌基因。泰泽司他对果蝇 zeste 基因增强子人体同源物 1(enhancer of zeste homolog 1, EZH1)也有抑制作用,对 EZH1 的 50% 最大抑制浓度( $IC_{50}$ )为  $392 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 约比抑制 EZH2 高 36 倍,相当于抑制 EZH2 活性的 2.8%。癌基因 EZH2 最具特色的功能是催化核心蛋白复合体 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸(H3K27)的单、二和三甲基化,导致靶基因的转录受到抑制。人体染色体重塑复合物 SWI/SNF(Switch/Sucrose NonFermentable)可拮抗核心蛋白复合体 2(PRC2),调控某些基因表达的作用。临床前某些 SWI/SNF 复合物成员功能缺失或障碍的体内外模型,如缺失整合酶交互子 1(integrase interactor 1, INI1)、SNF5/SMARCB1/BAF47、SMARCA4 和 SMARCA2 基因等,可使 EZH2 的活性或表达异常,导致对 EZH2 的致癌依赖性减弱<sup>[2]</sup>。

**2.2 药效学** 受试者接触泰泽司他与其疗效的应答关系和药效学应答的时间过程尚不清楚<sup>[2-3]</sup>。

**2.2.1 体内外抑制致癌基因 EZH2 的活性** 泰泽司他是致癌基因 EZH2 的抑制药,对野生型 EZH2 的抑制常数为  $2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而对 EZH1 也有抑制作用,其抑制活性仅为 EZH2 的 2.8%。在体外,泰泽司他对 EZH2 编码的组蛋白 H3K27 的三甲基化有抑制作用,且与浓度呈正相关,并有抗肿瘤活性。对各种大鼠异种肿瘤移植模型,包括 22 号染色体 SMARCB1 基因突变的恶性横纹肌瘤(malignant rhabdoid tumor, MRT)和 EZH2 基因突变的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)以及 SMARCA2 和 SMARCA4 基因缺陷的卵巢高钙性小细胞癌(small cell carcinoma of the ovary hypercalcaemic type, SCCOHT)均有抗肿瘤活性<sup>[2]</sup>。

**2.2.2 心脏电生理学** 在一项纳入 38 例晚期恶性肿瘤患者的临床试验中,口服泰泽司他片剂量 100 ~ 1600 mg,每日 2 次,约为批准临床推荐剂量的 0.125 ~ 2.0 倍,持续 15 d,评价经心率校正后对 QT 间期( $QT_c$ )的影响。每天 2 次,口服泰泽司他片 800 mg 剂量时,泰泽司他及其代谢物 EPZ-6930 对  $QT_c$  间期均值的升高无明显影响( $>20 \text{ ms}$ );分别口服泰泽司他片 800 mg 或 1600 mg,每天 2 次, $QT_c$  间期均值升高及 90% 置信区间的上限分别为  $6.1 \text{ ms}$ ,  $90\% \text{ CI} = (8.5 \text{ ms})$  和  $9.3 \text{ ms}$ ,  $90\% \text{ CI} = (12.5 \text{ ms})$ <sup>[2-3]</sup>。

**2.3 药动学**<sup>[2-3]</sup> 每日 2 次,口服泰泽司他片的剂量在

200~1600 mg 范围内,相当于批准临床推荐剂量每日 2 次的 0.25~2.0 倍,泰泽司他的全身药物接触量与剂量呈正相关。每日 2 次,口服泰泽司他片 800 mg,15 d 后,达到稳态。血浆药物浓度峰值( $C_{\max}$ )与变异系数(coefficient of variation,CV)为 829 ng·mL<sup>-1</sup>(56%),血浆药物浓度曲线下的面积(AUC<sub>0-12h</sub>)为 3340 ng·h·mL<sup>-1</sup>(49%)。泰泽司他的药动学参数与药物接触时间呈正相关。根据 AUC 计算,泰泽司他蓄积比均值为 0.58。

**2.3.1 吸收** 泰泽司他的口服绝对生物利用度均值约 33%。达到血浆药物浓度峰值( $C_{\max}$ )的中位时间( $t_{\max}$ )为 1~2 h。在进食高脂高热餐 3360~4200 J(1.0 J=2.4 cal)时服药,对药物的接触量无明显影响。

**2.3.2 分布** 稳态的表现分布容积( $V_{ss}/F$ )与 CV 为 1230 L(46%),在体外,泰泽司他与血浆蛋白的结合率为 88%,血与血浆的比值为 0.73。

**2.3.3 消除** 稳态时,终末端消除半衰期估算均值与 CV 为 3.1 h(14%),泰泽司他的表现总清除率( $CL_{ss}/F$ )与 CV 为 274 L·h<sup>-1</sup>(49%)。

**2.3.4 代谢** 在体外,泰泽司他主要被细胞色素 C 的 CYP3A 酶代谢为无活性的代谢物 M5(EPZ-6930)和 M3(EPZ006931),M5 再被 CYP3A 酶代谢。

**2.3.5 排泄** 单次口服带放射性的泰泽司他,经 12 d 后,回收 94%总放射性剂量,其中,15%从尿液回收,79%从粪便回收,

**2.3.6 特殊人群的药动学** 年龄 16~91 岁、性别、种族、体质量 37.3~173 kg 和轻度肝损伤的患者[总胆红素>1.0~1.5 倍正常值上限(upper limits of normal,ULN)]或天冬氨酸氨基转移酶(AST)>ULN 以及包括肾终末期肾病在内的肾损伤患者对泰泽司他药动学的影响无临床意义。尚未对中度及严重肝损伤患者进行评价。

### 3 临床试验

**3.1 临床试验概况** 研发公司计划对泰泽司他用于治疗 ES、难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和实体肿瘤开展 22 项临床试验研究,撤销 3 项,余 19 项,纳入受试者 3322 例,其中,Ⅰ期临床 7 项,287 例;Ⅰ/Ⅱ期临床 3 项,583 例;Ⅱ期临床 7 项,1780 例;Ⅲ期临床 2 项,672 例。其中,用于治疗转移性或局部晚期不可手术切除的 ES 5 项,撤销 2 项,余 3 项,纳入 486 例受试者,其中,Ⅰ期临床 1 项,82 例;Ⅱ期临床 1 项,250 例;Ⅲ期临床 1 项,154 例。在 FDA 批准上市之际,已基本上完成全部临床试验。研发公司尚未在报刊上公开报道临床研究详细信息,只在公司的简讯通告、2019 年

美国临床肿瘤协会的年会及向 FDA 递交泰泽司他片治疗 ES 新药上市申请的申报资料简略介绍一项Ⅱ期临床试验的主要数据<sup>[2-6]</sup>。

**3.1.1 临床实验入选标准** ①受试者筛查时≥18 岁。②东部肿瘤合作组(ECOG)体能状态评分为 0,1 或 2,若受试者因瘫痪不能行走,但在轮椅上可移动,则受试者被认为是可行走的,可评估其体能状态。③已提供签署书面的知情同意书。④预期寿命>3 个月。⑤罹患 ES 的恶性肿瘤受试者无可适用的标准治疗方案。⑥ES 患者在入组研究前 6 个月内肿瘤已转移或局部晚期已无法进行手术切除治疗。⑦A 组的受试者仅限于基因 INI1 阴性或异常的 ES 患者或带有 EZH2 GOF 基因突变的 SHANGPIY 患者,需在当地实验室进行下列检测:肿瘤的形态学和免疫学表型与基因 INI1 阴性肿瘤一致,但不适用于 EZH2 GOF 突变的实体瘤,可用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)确认 INI1 基因缺失,若 IHC 不能确认或不适用于确认 INI1 基因缺失或突变时,可用肿瘤分子确认双等位基因 INI1 缺失或突变和 EZH2 GOF 突变。⑧入选 B 组的受试者为能接受强制性肿瘤活检的 ES 患者,其组织形态学和免疫表型,如 CD34、上皮细胞膜抗原(epithelial cell membrane antigen,EMA)、角蛋白和 INI1 基因型与 ES 一致。无法接受服药前筛选时的活检不能入选。⑨入组时,所有既往的治疗,如化疗、免疫治疗、放疗等显示临床相关显著的毒副反应,按照常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)v4.0.3 版,需缓解至≤1 级或临床稳定,无显著不良反应。⑩既往使用的抗癌治疗,若适宜,符合下列条件可继续使用:a.从服细胞毒性化疗药末次剂量至首次服泰泽司他片,至少需间隔 14 d。b.从服亚硝基脲化疗药末次剂量至首次服泰泽司他片,至少需间隔 6 周。c.非细胞毒性化疗药,如小分子抑制药,从服末次剂量至首次服泰泽司他片,至少需间隔 14 d。d.单抗:注射任何单抗末次剂量至首次服泰泽司他片,至少需间隔 28 d;e.免疫治疗药,如肿瘤疫苗:从注射末次剂量至首次服泰泽司他片,至少需间隔 42 d。f.放疗:从末次局部放疗至首次服泰泽司他片,至少间隔 14 d;从立体定向放射外科手术开始至首次服泰泽司他片,至少间隔 21 d;从颅脊部或≥50%骨盆开始全身照射治疗,至首次服泰泽司他片,至少间隔 12 周。g.大剂量自体造血细胞输注治疗:从末次注射至首次服泰泽司他片,至少间隔 60 d。h.造血生长因子:从末次注射至首次服泰泽司他片,至少间隔 14 d。⑪进入研究时需要有足够的肿瘤组织(载玻片或肿瘤块),用于 IHC 和(或)细胞遗传学及荧光原位杂交试验



和(或)DNA 突变分析的验证性检测。⑫根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)v.1.1 版对实体肿瘤或中枢神经系统(CNS)的神经肿瘤(RANO)有可测量的病变。⑬有足够的血液学(骨髓和凝血因子)和肝肾功能,其定义为:血红蛋白 $\geq 90 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞绝对数(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,凝血因子:凝血活酶时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)与凝血酶原时间(prothrombin time, PT)的比值 INR/PT  $< 1.5$  倍 ULN,部分凝血活酶时间(partial thromboplastin time, PTT) $> 1.5$  倍 ULN;肾功能的血清肌酐值 $\leq 1.5$  倍 ULN;肝功能的总胆红素 $< 1.5$  倍 ULN(亦可通过结合胆红素或总胆红素确定合格性);AST 和丙氨酸氨基转移酶(ALT) $< 3$  倍 ULN。⑭仅患 CNS 肿瘤的受试者,癫痫发作须稳定,不增加频率或症状恶化,并在首次服泰泽司他片前至少 21 d 服抗癫痫药。受试者在入组前可服糖皮质激素,稳定剂量或逐渐减量,以控制 CNS 症状。⑮射血缩短率 $> 27\%$ 或射血分数 $\geq 50\%$ ,并经超声心动图(echocardiogram, ECHO)或多门控采集(multi-gated acquisition, MUGA)扫描图和纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)确定为心脏病 $\leq 2$  级。⑯经费氏公式校正的 QT 间期(QTcF)  $\leq 480 \text{ ms}$ 。⑰有生育潜力的女性受试者,在筛查期及计划服首次泰泽司他片前 14 d 内, $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)孕检必须为阴性,尿检或血检均可,若尿检为阳性,需测血检;从筛查开始至服末次泰泽司他片后 30 d,必须采用有效的避孕措施,其男性伴侣必须使用安全套;若符合受试者通常的生活方式,可实施真正的禁欲或其男性伴侣切除输精管。⑱其女性伴侣有生育潜力的男性受试者必须切除输精管,或从服首剂泰泽司他片起至末次剂量后 30 d 必须同意使用安全套或其女性伴侣无生育能力<sup>[3-6]</sup>。

**3.1.2 临床实验排除标准** ①此前曾接触过泰泽司他或其他果蝇 zeste 基因增强子人体同源物 2(EZH2)的抑制药。②曾参与另一项介入性临床研究,并在计划首次服泰泽司他片前 30 d 或 5 个半衰期(以时间较长者为准)内接受研究药物。③已知有活动性 CNS 肿瘤或原发性颅外肿瘤的任何软脑膜转移(接受过脑转移治疗的受试者可入选,前提是病情稳定),在首次服研究药物前 4 周的影像学检查无进展的证据,任何神经症状已稳定,无新的或扩大的脑转移证据,且在首次服用研究药物前至少 7 d 服用稳定的或逐渐减少剂量的类固醇。④受试者曾罹患研究指定的恶性肿瘤之外的其他恶性肿瘤,除非 5 年无病情复发,或已完全切除

的非黑色素瘤皮肤癌或成功治疗的原位癌病史者符合入选条件。⑤入组前 3 周内做过大手术。但允许进行颅外位中心静脉导管放置的轻微活检,分流翻修等小手术。⑥根据 CTCAE v.5.0 版,受试者有血小板减少症、中性粒细胞减少症或 3 级以上贫血或任何既往骨髓恶性肿瘤病史,包括 MDS。在细胞遗传学检测和 DNA 测序中发现与 MDS 相关异常,如, del 5q, chr 7ABN 和 MPN(JAK2 V617F)。⑦既往有 T-LBL 或急性 T 淋巴细胞白血病(acute T-lymphoblastic leukemia, T-ALL)病史。⑧不愿意将葡萄柚汁、塞维利亚橙子和葡萄柚排除在饮食之外,从注册登记至研究期间也不愿意将含有这些水果的所有食物排除在外。⑨计划服首剂泰泽司他片前 6 个月内有心血管损伤、充血性心衰病史,美国纽约心脏病协会(NYHA)心脏病 $> \text{II}$  级、无法控制的动脉高血压、不稳定心绞痛、心肌梗死或卒中和需要药物治疗的室性心律失常。⑩目前正在服用任何违禁药物。⑪有活动性感染需要全身治疗。⑫受试者有先天性免疫缺陷病史,包括感染人类免疫缺陷病毒病史。⑬已知有活动性乙型肝炎病毒(HBV)或丙肝病毒(HCV)感染,若受试者有 HBV 或 HCV 感染史,但 ALT 正常,且 HBV DNA 或 HCV RNA 低于检测限量可入选。⑭受试者入组前 2 周内有静脉血栓形成症状;若入组前 2 周有深静脉血栓形成病史,但正在接受小分子肝素抗凝治疗者可入选。⑮原发肿瘤或转移性疾病的 CNS 受损受试者,在开始研究药物或已知出血体质者,在使用抗血小板或抗血栓药治疗后 14 d 内,有任何活动性出血点或新的肿瘤内出血超过筛查时磁共振成像(MRI)临界值的大小。⑯已知对泰泽司他片或 EZH2 的其他抑制药任何成分过敏者。⑰不能口服药片,或有吸收不良综合征或任何无法控制的胃肠道疾病(如恶心、腹泻或呕吐),限制其遵守研究要求。⑱患有不受控制的并发症,包括但不限于不受控制的感染或精神疾病,限制其遵守研究的要求。⑲有生育潜力女性受试者,处于妊娠或哺乳期。⑳男性受试者从研究开始至服泰泽司他片末次剂量后至少 30 d 不愿意遵守避孕标准<sup>[3-6]</sup>。

**3.1.3 临床疗效主要观察指标** ①客观应答率(objective response rate, ORR)采用疾病相应的应答标准,计算受试者的 ORR。时限为 24 个月,每 8 周评估一次。②无疾病进展生存期(progress free survival, PFS),时限为 16 周的治疗期。其定义为在 16 周评估受试者完全应答率(complete response rate, CR)、部分应答率(partial response rate, PR)或病情稳定(stable disease, SD)的病例数。③针对 B 组,评估泰泽司他片激发肿瘤

免疫的疗效,时限为至研究完成,平均约 2 年<sup>[3-6]</sup>。

**3.1.4 临床疗效次要观察指标** ①A 组和 B 组受试者的应答持续时间,受试者在口服泰泽司他片 800 mg,每天 2 次后 CR 和 PR,时限为 24 个月,每 8 周评估一次。②A 组 ES 患者和 B 组强制性活检的 ES 患者在口服泰泽司他片 800 mg,每天 2 次后的疾病控制率(disease control rate, DCR)时限为 32 周,评估确诊为 CR、PR 或 SD 的受试者人数。③受试者的无疾病生存期(PFS),时限为治疗的 24、32 和 56 周。其定义为服首次剂量至首次记录的疾病进展或任何原因死亡的时间间隔。④每个试验组受试者的总生存期(overall survival, OS),时限为治疗的 24、32 和 56 周。其定义为从服首次剂量至因任何原因死亡的时间间隔。⑤突发性不良事件的发生率,时限为服首次剂量至末次剂量后 30 d。⑥受试者血浆中泰泽司他及其代谢物的药动学参数,时限为服药第 1 天和第 15 天及第 29 天、第 43 天和第 57 天。⑦评估泰泽司他片对治疗肿瘤的疗效,时限为第 8 周,并用 IHC 评估服药后组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27)的变化<sup>[3-6]</sup>。

**3.2 临床试验一** 研究代号为 EZH-202,临床编号 NCT02601950 是一项多中心,开放标签,无对照的单一试验组的 II 期临床实验研究,纳入 106 例经组织学检查证实癌症已转移或局部进展不可手术切除的 ES 患者。其中,A 组( $n=62$ )为未活检的患者,B 组( $n=44$ )为筛查时进行强制性肿瘤活检的患者<sup>[3-6]</sup>。

**3.2.1 患者人口学与疾病基线特征** 可评价的病例数:A 组( $n=62$ ),B 组( $n=44$ )。女性患者分别为 23 例(37.1%)和 18 例(40.9%)。年龄均值与标准差(SD)为 37 岁(15%)和 38 岁(13%)。美国 ECOG 体能状态评分:0 分为 36 例(58.1%)和 28 例(63.6%);1 分为 21 例(33.9%)和 14 例(31.8%);2 分为 5 例(8.1%)和 2 例(4.5%)。ES 亚型:未收集为 0%和 44 例(100%);常规远端型为 31 例(50.0%)和 0%;缺失型为 4 例(6.5%)和 0%;近端型为 27 例(43.5%)和 0%。诊断时的疾病发展阶段:I/II 期为 9 例(14.5%)和 11 例(25.0%);III/IV 期为 44 例(71.0%)和 31 例(70.5%);未知为 9 例(14.5%)和 2 例(4.5%)。既往治疗的方案数:未经治疗为 24 例(38.7%)和 20 例(45.4%);一种以上治疗方案 38 例(61.3%)和 24 例(54.5%)。前期治疗的常用药物:盐酸多柔比星注射液为 28 例(45.2%)和 19 例(43.2%);注射用异环磷酰胺为 26 例(41.9%)和 18 例(40.9%);注射用盐酸吉西他滨为 15 例(24.2%)和 7 例(15.9%);培唑帕尼片为 12 例(19.4%)和 8 例(18.2%);多西他赛注射液

为 13 例(21.0%)和 6 例(13.6%)。疾病进展持续时间与 SD 为 2.2 个月(2.6%)和 1.7 个月(1.2%)。肿瘤的部位:软组织为 21 例(33.9%)和 17 例(38.6%);其他部位为 41 例(66.1%)和 27 例(61.4%)。

**3.2.2 临床疗效评价主要观察指标** 可评价的病例数:A 组( $n=62$ ),B 组( $n=44$ )。ORR 分别为 9 例(14.5%),95%CI=(7%,26%)和 5 例(11.4%),95%CI=(4%,25%)。CR 为 1 例(1.6%)和 1 例(2.3%);PR 为 8 例(12.9%)和 4 例(9.1%)

**3.2.3 临床疗效评价次要与其他观察指标** 可评价的病例数:A 组( $n=62$ ),B 组( $n=44$ )。应答持续时间(duration of response, DOR)的范围,分别为(4~24<sup>+</sup>)个月和(3.5,18.2<sup>+</sup>)个月;应答持续中位时间为未达到(not reached, NR),范围(34.1 周, NR)和 NR。总生存期中位时间为 82.4 周,95%CI=(47.4, NR)周和 NR。应答持续时间 $\geq 3$  个月,为 9 例(14.5%)和 5 例(11.4%); $\geq 6$  个月为 6 例(9.7%)和 3 例(6.5%); $\geq 9$  个月,为 4 例(6.5%)和 3 例(6.8%); $\geq 12$  个月为 3 例(4.8%)和 1 例(2.3%)。A<sub>1</sub>组未经治疗的病例( $n=24$ ),A<sub>2</sub>组复发或难治性病例( $n=38$ ),ORR 分别为 6 例(25.0%)和 3 例(7.9%);中位 DOR 为 41.1 周,范围(34.1 周, NR)和 NR(40.1 周, NR)。DCR 10 例(41.7%),95%CI=(22.1, 63.4)%和 6 例(15.8%),95%CI=(6.0, 31.3)%。总生存期中位时间为 NR 和 47.4 周,95%CI=(29.0, 68.1)周。

**3.2.4 临床试验的小结** 经泰泽司他片治疗后,取得有临床意义的、持久的应答,并且安全性和耐受性良好。62 例 ES 患者中,24 例为初治患者,38 例为复发性或难治性患者。所有患者的 ORR 为 9 例(14.5%),中位 OS 达到了 82.4 周,中位无进展生存期达 23.7 周,DCR 为 26%、中位 OS 为 82.4 周,13 例(21.0%)PFS 超过 1 年。初治患者中的 ORR 为 6 例(25.0%),中位 DOR 为 41.1 周,DCR 10 例(41.7%),中位 OS 尚未达到;复发和(或)难治性患者中的 ORR 为 3 例(7.9%)、DOR 尚未达到、DCR 为 6 例(15.8%)、中位 OS 为 47.4 个月。

#### 4 不良反应概况

FDA 根据一项 II 期临床试验的初步研究结果加速批准泰泽司他片上市,研发公司尚未详细报道试验的详细结果,有关研究过程所出现的不良反应仅在新药上市申请资料简略提及<sup>[3-6]</sup>。

**4.1 临床试验一** 研究代号为 EZH-202,临床编号 NCT02601950 是一项多中心,开放标签,无对照的单一试验组的 II 期临床实验研究,纳入 62 例经组织学检查证



实癌症已转移或局部进展不可手术切除的 ES 患者。实验研究出现的不良反应事件可评价的病例数为 62 例。其中,27 例(43.5%)患者接触泰泽司他片的时间达 6 个月,15 例(24.2%)超过 1 年。23 例(37.1%)患者出现严重不良反应事件,1 例(1.6%)因不良反应永久终止用药;21 例(33.9%)患者需暂停服药;1 例(1.6%)需减少服药剂量。出现 $\geq 10\%$ 不良反应,按所有级别和 3~4 级分别列举如下:包括肿瘤痛,四肢痛,非心脏性胸痛,腰痛,背痛,关节痛,骨痛,癌症痛,肌肉骨骼痛,肌痛,颈痛等所有的疼痛为 32 例(51.6%)和 4 例(6.5%);疲乏为 29 例(46.8%)和 1 例(1.6%);恶心为 22 例(35.5%)和 0%;呕吐为 15 例(24.2%)和 0%;便秘为 13 例(21.0%)和 0%;腹泻为 10 例(16.1%)和 0%;腹痛为 8 例(12.9%)和 1 例(1.6%);食欲下降为 16 例(25.8%)和 3 例(4.8%);咳嗽为 11 例(17.7%)和 0%;消化不良为 10 例(16.1%)和 3 例(4.8%);出血为 11 例(17.7%)和 3 例(4.8%);头疼为 11 例(17.7%)和 0%;贫血为 10 例(16.1%)和 8 例(12.9%);体质量增加为 10 例(16.1%)和 4 例(6.5%)。 $\geq 10\%$ 实验室检测异常,按所有级别和 3~4 级分别列举如下:血红蛋白下降为 30 例(48.4%)和 9 例(14.5%);淋巴细胞下降为 22 例(35.5%)和 8 例(12.9%);白细胞计数下降为 12 例(19.4%)和 0%;三酰甘油增加为 22 例(35.5%)和 2 例(3.2%);血糖升高为 20 例(32.3%)和 1 例(1.6%);钠离子下降为 19 例(30.6%)和 1 例(1.6%);磷酸盐下降为 17 例(27.4%)和 1 例(1.6%);白蛋白下降为 14 例(22.6%)和 0%;碱性磷酸酶升高为 14 例(22.6%)和 1 例(1.6%);钾离子降低为 12 例(19.4%)和 1 例(1.6%);AST 升高为 11 例(17.7%)和 2 例(3.2%);钙离子下降为 10 例(16.1%)和 0%;血糖下降为 10 例(16.1%)和 0%;部分凝血活酶时间延长为 9 例(14.5%)和 3 例(4.8%);ALT 升高为 9 例(14.5%)和 2 例(3.2%);肌酸酐升高为 7 例(11.3%)和 0%;钾离子升高为 7 例(11.3%)和 0%<sup>[3-6]</sup>。

## 5 适应证

氢溴酸泰泽司他片适用于治疗成人和 $\geq 16$ 岁儿童患有转移性或局部晚期,不适合手术完全切除的 ES 患者。此适应证是根据一项 II 期临床试验的总应答率和应答的持续时间而加速批准的。该适应证的持续批准取决于验证性试验对临床益处的验证和描述<sup>[2-3]</sup>。

## 6 剂量与用法

**6.1 剂型与规格** 剂型为速释片,每片含有效成分泰泽司他碱基 200 mg,相当于稳定成分泰泽司他氢溴酸盐 228 mg。

## 6.2 推荐剂量与用法

**6.2.1 一般患者** 口服泰泽司他片 800 mg,每天 2 次,是否与食物同服均可。连续服药,直至疾病进展或不能耐受的毒性反应。必须整片吞服,若当天丢失一次剂量或服药发生呕吐,不可追加服用额外的剂量,需按下一次服药的时间表继续服药<sup>[2-3]</sup>。

**6.2.2 因不良反应调整剂量** 第 1 次因不良反应调整剂量为口服泰泽司他片 600 mg,每天 2 次;第 2 次调整剂量为口服泰泽司他片 400 mg,每天 2 次;若不能耐受每天 2 次,口服泰泽司他片 400 mg,将永久终止用药。

**6.2.3 出现下列不良反应调整剂量** ①中性粒细胞减少症:中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,暂停服药,直至中性粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或基线。第 1 次出现时,在同一剂量恢复治疗;第 2 次和第 3 次出现时,应减少剂量再恢复治疗;第四次出现后永久停止用药。

②血小板减少症:血小板计数 $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,暂停服药,直至血小板计数 $\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或基线。第 1 次和第 2 次出现时,应减少剂量再恢复治疗;第 3 次出现后永久停止。

③贫血:血红蛋白 $<80 g \cdot L^{-1}$ ,暂停服药,直至改善至 1 级或基线,在同一级剂量或减少剂量恢复治疗。

④其他不良反应:3 级不良反应,暂停服药,直至改善至 1 级或基线;首次或第 2 次发生,减少剂量恢复治疗;第 3 次发生,永久停止用药。4 级不良反应,暂停服药,直至改善至 1 级或基线;首次发生减少剂量恢复治疗;第 2 次发生,永久停止用药。

**6.2.3 药物相互作用需调整剂量** ①与强度或中度 CYP3A 酶抑制药联用:泰泽司他片应避免与强度或中度 CYP3A 酶抑制药联用,若不可避免时,可减少泰泽司他片的服药剂量;或在停药中度 CYP3A 抑制药 3 个消除半衰期之后,再恢复服用泰泽司他片的治疗。

②与中度 CYP3A 酶抑制药联用减少泰泽司他片服药剂量:a.当前的剂量为 800 mg,每日 2 次,调整为 400 mg,每日 2 次;b.当前的剂量为 600 mg,每日 2 次,调整为首次 400 mg,第 2 剂 200 mg;c.当前的剂量为 400 mg,每日 2 次,调整为 200 mg,每日 2 次<sup>[2-3]</sup>。

## 7 用药注意事项与警示

**7.1 继发性恶性肿瘤** 经泰泽司他片治疗后,增加了发生继发性恶性肿瘤的风险。在一项纳入 668 例 ES 患者的临床试验中,口服泰泽司他片 800 mg,每天 2 次,有 4 例(0.6%)患者出现 MDS 或 AML。1 例(0.1%)小儿患者发生 T-LBL。

**7.2 胚胎-胎儿毒性与妊娠妇女用药** 根据动物研究

的结果及泰泽司他的作用机制,给妊娠妇女服用泰泽司他片时会对胎儿造成伤害。尚无给予妊娠妇女服用泰泽司他片出现与药物相关风险的信息。孕大鼠和孕兔在器官形成期喂饲泰泽司他,其药物的接触量按 AUC 估算,相当于人用临床推荐剂量的 1.5 倍,出现骨骼发育异常,发生率与剂量呈正相关。建议有生育潜力的妇女,在治疗期间及服末次剂量后 6 个月,必须采取有效的避孕措施。男性患者与有生育潜力的女性伴侣,在治疗期间及服末次剂量后 3 个月,也必须采取有效的避孕措施。

**7.3 哺乳期妇女用药** 目前尚无人与动物的乳汁中存在有泰泽司他的数据,也无关于母乳喂养婴儿或对乳汁产生影响的数据。因母乳喂养婴儿可能出现泰泽司他片的严重不良反应,建议哺乳期妇女在治疗期间和服末次剂量后 1 周内不要用母乳喂养。

**7.4 儿科用药** 泰泽司他片治疗  $\geq 16$  岁青少年的转移性或局部晚期 ES 的安全性和有效性已得到证实。对成人(包括 3 例 16 岁的青少年患者)进行适当和充分的对照研究,证明泰泽司他片可用于此适应证。但  $< 16$  岁的儿科患者对泰泽司他片的安全性和有效性尚未进行评估,暂不推荐用药。幼畜动物的毒性数据表明,对 13 周龄大鼠幼畜进行毒性研究,从产后第 7 天至第 97 天(类似于新生幼鼠至成年大鼠,喂饲泰泽司他  $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,相当于临床推荐剂量的 2.8 倍,出现 T-LBL;喂饲剂量  $\geq 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,相当于临床推荐剂量的 10 倍,使大鼠骨小梁畸形增加;剂量  $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,相当于成年患者的临床推荐剂量,大鼠出现体质量增加及雄大鼠睾丸肿胀。

**7.5 老年患者用药** 泰泽司他片的临床试验研究没有包括足够数量年龄  $\geq 65$  岁老年 ES 患者,以确定是否与较年轻患者的差异。

**7.6 肾损伤患者用药** 对于轻度至重度肾损伤患者或终末期肾病患者无需调整泰泽司他片的服药剂量。

**7.7 肝损伤患者用药** 轻度肝损伤患者(总胆红素  $> 1.0 \sim 1.5$  倍 ULN 或  $\text{AST} > \text{ULN}$ )无需调整泰泽司他片的服药剂量。尚未对中度肝损伤患者(总胆红素  $> 1.5 \sim 3.0$  倍 ULN)或严重肝损伤患者(总胆红素  $> 3.0$  倍 ULN)进行研究<sup>[2-3]</sup>。

## 8 知识产权状态与国内外研究进展

美国 FDA 给予研发公司氢溴酸泰泽司他片排他性保护期至 2025 年 1 月 23 日期满。研发公司申请 3

份美国专利 US9394283、US9872862 和 US10245269,保护泰泽司他氢溴酸盐品种化合物,均已授权,专利期至 2032 年 4 月 13 日期满,相应的中国专利 CN104603130 已授权,专利期至 2032 年 4 月 11 日期满,分案申请的中国专利 CN108358899 尚在实审中。研发公司申请 7 份美国专利 US8410088、US9090562、US9522152、US9549931、US9855275、US10155002 和 US10420775 保护泰泽司他游离碱中间体的化合物专利,均已授权,专利期至 2032 年 4 月 13 日期满,相应的中国专利 CN104080769,也已授权,专利期至 2032 年 4 月 13 日期满,分案申请的专利 CN107311921 尚在实审中。研发公司申请一份美国专利,US9889138,保护氢溴酸泰泽司他片治疗多种癌症的适应证专利,已授权,专利至 2035 年 10 月 16 日期满,相应的中国专利 CN106794177 尚在实审中。笔者尚未查阅到研发公司向国家药品监督管理局提出申请进口注册证的信息。

### 参考文献

- [1] TOUATI N, SCHÖFFSKI P, LITIÈRE S, et al. European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group experience with advanced/metastatic epithelioid sarcoma patients treated in prospective trials: Clinical profile and response to systemic therapy[J]. Clin Oncol, 2018, 30(7): 448-454
- [2] HOY S M, Tazemetostat: first approval [J]. Drugs, 2020, 80(5): 513-521
- [3] FDA. Tazverik® (tazemetostat) tablets, for oral use [EB/OL]. [2020-01-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/211723s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211723s000lbl.pdf).
- [4] EPIZYME. Press releases; epizyme reports updated data from phase 2 trial of tazemetostat for epithelioid sarcoma at 2019 ASCO annual meeting [EB/OL]. [2019-06-03]. <https://epizyme.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/epizyme-reports-updated-data-phase-2-trial-tazemeto-stat>.
- [5] FDA Center for drug evaluation and research, Application number: 211723Orig1s000. Multi-discipline review: clinical review [EB/OL]. [2020-02-19]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/211723Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211723Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [6] STACCHIOTTI S, SCHÖFFSKI P, JONES R, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients with epithelioid sarcoma (NCT02601950) 11003 [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 Suppl): 11003.