



再鼎医药及Entasis Therapeutics宣布SUL-DUR 3期临床研究ATTACK的阳性关键性结果

2021年 10月 19日

- Sulbactam-Durlobactam (SUL-DUR) 首次在碳青霉烯类耐药不动杆菌 (CRAB) 患者人群的28天全因死亡率方面达到统计学意义上的非劣效性结论
- SUL-DUR治疗组对比多黏菌素组在临床治愈方面具有统计学上的显著差异
- SUL-DUR治疗组安全性更优, 在肾毒性方面的安全性事件具有统计学意义的显著降低

中国上海, 美国旧金山和麻省剑桥市, 2021年10月19日 — 再鼎医药 (纳斯达克股票代码: ZLAB; 香港联交所股票代码: 9688) 及合作伙伴 Entasis Therapeutics Holdings Inc. (纳斯达克股票代码: ETTX) 宣布了ATTACK研究 — 评估SUL-DUR对比多黏菌素在鲍曼不动杆菌感染患者中的安全性和疗效的全球3期注册性临床研究的关键结果。

在碳青霉烯类耐药不动杆菌感染 (A部分研究的CRABC m-MITT*人群) 患者中, SUL-DUR治疗达到了28天全因死亡率这一主要研究终点, 表明与多黏菌素相比, SUL-DUR治疗具有统计学意义上的非劣效性。在CRABC m-MITT人群和所有包括在关键研究结果的研究人群中, SUL-DUR治疗的死亡率分析倾向均优于多黏菌素。在治愈评估方面, 对比多黏菌素, SUL-DUR具有更优的治疗应答且具有统计学显著差异。SUL-DUR治疗达到了该研究的主要安全性目标, 其肾毒性在统计学上显著降低。

Entasis首席执行官Manos Perros表示: “SUL-DUR 是首个在前瞻性、对照临床研究中证实对碳青霉烯类耐药不动杆菌有效的研究性药物。碳青霉烯类耐药不动杆菌是全球性的健康威胁, 感谢我们的合作伙伴再鼎医药帮助招募中国患者加入ATTACK全球临床研究。基于ATTACK研究的可靠数据, 我们相信一旦获批, SUL-DUR能够成为不动杆菌治疗, 包括多重耐药感染治疗的重要选择。”

再鼎医药创始人、董事长兼首席执行官杜莹博士表示: “我们非常高兴看到这项针对碳青霉烯类耐药不动杆菌引起的重度感染的首个前瞻性、对照研究的积极结果。碳青霉烯类耐药不动杆菌感染是最严重的细菌感染之一, 安全有效的治疗选择有限。此类感染在重症监护室仍然很常见并伴随高致病率和死亡率, 我们期待将这种药物带到中国。”

Robert Wood Johnson医学院过敏、免疫学和传染病学院院长, ATTACK研究数据安全监督管理委员会主席Keith S. Kaye博士表示: “医生和患者需要针对耐药细菌的新药。不动杆菌感染是治疗难度最大的疾病之一, 消耗大量医疗资源, 给患者带来巨大痛苦。ATTACK研究的数据有说服力且令人振奋, 显示了积极的安全性和疗效结果, 具有良好且有意义的临床治愈率。如获监管机构批准, SUL-DUR将解决由不动杆菌属 (包括多重耐药菌株) 引起的致命性感染的患者对新治疗方案的迫切需要。”

ATTACK研究在17个国家的95个临床中心入组了207名患者。研究包括两部分, A部分为随机对照部分 (SUL-DUR对比多黏菌素), 针对确证为鲍曼不动杆菌院内感染的细菌性肺炎 (HABP)、呼吸机相关细菌性肺炎 (VABP)、通气性肺炎 (VP) 或菌血症的患者。B部分为开放标签部分 (仅SUL-DUR) 入选对多黏菌素或多黏菌素B治疗耐药或失败的ABC感染。所有患者均接受亚胺培南/西司他丁作为背景治疗。约95%的受试者基线时检测的不动杆菌菌株对碳青霉烯类耐药。

- 与A部分CRABC m-MITT人群 (n=125) 中的多黏菌素相比, SUL-DUR达到了28天全因死亡率的主要疗效终点。SUL-DUR组死亡率为19.0% (12/63), 而多黏菌素组为32.3% (20/62) (治疗差异为-13.2%; 95% CI: -30.0, 3.5)

- 在迄今评估的所有研究人群中, 28天和14天的全因死亡率也观察到有利于SUL-DUR的类似趋势

- 在临床治愈评估中观察到的临床治愈率差异具有显著统计学意义, SUL-DUR组为61.9%, 而多黏菌素组为40.3% (95% CI: 2.9, 40.3)

- 在B部分, 28天全因死亡率为17.9% (5/28), 与A部分观察到的结果一致

针对A部分和B部分中接受至少一剂药物的总共205名患者进行了安全性分析。

- 根据RIFLE**分类标准, SUL-DUR达到主要安全性目标, 其肾毒性在统计学上显著降低。SUL-DUR组的肾毒性为13.2% (12/91), 而多黏菌素组为37.6% (32/85) (p=0.0002)

- 安全人群中的总体不良事件 (AE) 在治疗组之间具有可比性, A部分SUL-DUR组为87.9% (80/91), 而多黏菌素组为94.2% (81/86); B部分为89.3% (25/28)

- A部分SUL-DUR组药物相关不良事件为12.1% (11/91), 而多黏菌素组为30.2% (26/86); B部分为10.7% (3/28)

*碳青霉烯类耐药不动杆菌-钙醋酸不动杆菌复合物的微生物学调整的意向治疗人群

**危险-损伤-衰竭-终末期肾病 (通过肌酐水平或肾小球滤过率测量)

关于sulbactam-durlobactam (简称SUL-DUR)

SUL-DUR是一款静脉输注的处于研究阶段的药物, 是舒巴坦 (一种静脉输注的β-内酰胺类抗生素) 和durlobactam (一种新型广谱静脉输注的β-内酰胺

酶抑制剂，或称BLI) 的组合型药物。我们正在开发此组合型药物，用于治疗包括碳青霉烯类耐药菌株在内的鲍曼不动杆菌引起的感染。我们于2019年4月在全球启动了3期注册性研究ATTACK研究，并于2021年10月公布了3期阳性关键性数据，计划于2022年中提交NDA。

再鼎医药拥有在中国大陆、香港地区、台湾地区、澳门地区、韩国、越南、泰国、柬埔寨、老挝、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾、新加坡、澳大利亚、新西兰和日本开发和商业化SUL-DUR的独家授权。

关于不动杆菌

不动杆菌是一种革兰氏阴性细菌，是一种机会性的人类病原体，主要感染危重患者，通常会导致严重的肺炎和血流感染；但它也可以感染其他身体部位，如泌尿道和皮肤。不动杆菌被认为是一种严重的全球性的公共卫生威胁，部分原因是它能够以在其他细菌中从未见过的速度获得多重耐药性。根据目前的碳青霉烯类耐药率，我们估计美国、欧洲、中东和中国每年有超过300,000例住院治疗的耐碳青霉烯类不动杆菌感染，由于治疗选择有限，这些感染的发病率和死亡率很高。

关于中国的鲍曼不动杆菌感染

根据CARSS（全国细菌耐药监测网）2019年度报告，中国2019年有超过230,000例不动杆菌感染，而实际发病率估计远大于这个数字。2019年，鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率估计为56%，甚至一些省份高达70-80%。在中国，不动杆菌也是导致医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎最常见的病原体。在提供最佳治疗的情况下，中国鲍曼不动杆菌感染的死亡率约为50%。

出处：

(1) 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)

(2) Chung DR, et al; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Am J Respir Crit Care Med 2011; Du, et al. American Journal of Infection Control 00 (2019) 1-6.

关于再鼎医药

再鼎医药（纳斯达克股票代码：ZLAB；香港联交所股票代码：9688）是一家以患者为中心的、处于商业化阶段的以研发为基础的创新型生物医药公司，致力于通过创新疗法的开发和商业化解解决肿瘤、自身免疫和感染性疾病领域未被满足的医疗需求。为达到这一目标，公司经验丰富的团队已与全球领先的生物制药公司建立了战略合作，打造由已上市创新药物和在研产品组成的广泛产品管线。再鼎医药已建立具有强大药物研发和转化研究能力的内部团队，正在打造拥有国际知识产权的专有候选药物管线。我们的愿景是成为一家领先的全球生物制药公司，研发和生产旗下产品，并将有关产品商业化，为促进全世界人类的健康福祉而努力。