

新闻稿

Date:

2022年6月5日

Trastuzumab deruxtecan 与化疗相比，可将 HER2 低表达 HR 阳性及阴性转移性乳腺癌患者的疾病进展或死亡风险降低 50%

- 第一三共和阿斯利康的 Trastuzumab deruxtecan 与化疗相比，所有接受 DESTINY-Breast04 评估的患者的中位生存延长 6 个月
- Trastuzumab deruxtecan 达到了 HR 阳性疾病患者无进展生存期的主要终点，与化疗相比，疾病进展或死亡风险降低 49%
- Trastuzumab deruxtecan 是首个在该人群中显示出生存获益的 HER2 靶向疗法，将或改写治疗方式惠及多达一半的乳腺癌患者

东京、慕尼黑和新泽西州巴斯金里奇 – (2022 年 6 月 5 日) – 关键性 III 期试验 DESTINY-Breast04 的详细阳性结果显示，trastuzumab deruxtecan 在既往接受过治疗的 HER2 低表达（免疫组化 (IHC) 1+ 或 IHC 2+ / 原位杂交 (ISH) 阴性）不可切除和/或转移性乳腺癌患者中，无论激素受体 (HR) 状态如何，T-DXd 均显示出具有临床意义且优于现标准治疗化疗的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。研究结果在美国临床肿瘤学会 (#ASCO22) 年会的全体会议 (#LBA3) 上公布，同时发表在《新英格兰医学杂志》上。

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 是由第一三共和阿斯利康联合开发和商业化的一款独特设计的 HER2 靶向抗体偶联药物(ADC)。

在 DESTINY-Breast04 研究的主要终点分析中，与现有化疗相比，T-DXd 可将 HR 阳性 HER2 低表达转移性乳腺癌患者的疾病进展或死亡风险降低 49% (风险比[HR] = 0.51; 95% 置信区间[CI] : 0.40-0.64; p < 0.0001)。经盲态独立中心审查(BICR)评估，相比接受化疗的患者 (5.1 个月, 4.4-7.1)，T-DXd 治疗患者的中位 PFS 为 10.1 个月 (9.5-11.5)。

结果还显示，与化疗相比，接受 T-DXd 治疗的 HR 阳性疾病患者的死亡风险降低 36% (HR = 0.64; 95% CI: 0.48-0.86; p=0.0028)，中位 OS 为 23.9 个月 (95% CI: 20.8-24.8)，达到了试验的关键次要终点，而接受化疗的患者为 17.5 个月 (95% CI: 15.2-22.4)。T-DXd 治疗组的确认客观缓解率 (ORR) 为化疗组的三倍以上，分别为 52.6% [n=175/333; 95% CI: 47.0-58.0%] 和 16.3% [n=27/166; 95% CI: 11.0-22.8%]。在 T-DXd 治疗组的 HR 阳性疾病患者中观察到 12 位 (3.6%) 完全缓解 (CR) 和 164 位 (49.2%) 部分缓解 (PR)，而在化疗组的患者中则观察到 1 位 (0.6%) CR 和 26 位 (15.7%) PR。T-DXd 的中位缓解持续时间为 10.7 个月，而化疗为 6.8 个月。

该试验的主要研究者纪念斯隆-凯特琳癌症中心医疗肿瘤专家 Shanu Modi 博士表示：“DESTINY-Breast04 的结果首次公布表明 HER2 靶向治疗可为 HER2 低表达患者提供生存获益，这意味着我们必须重新考虑转移性乳腺癌患者的分类方式。T-DXd 的疗效也加强了为半数以上目前被归类为 HER2 阴性疾病，但实际上存在 HER2 低表达肿瘤的乳腺癌患者建立新标准治疗的可能性。”

此外，数据显示在所有 HER2 低表达转移性乳腺癌患者（包括 HR 阳性和 HR 阴性疾病患者）的试验人群中，无论 HER2 表达水平如何 (IHC1+和 IHC 2+/ISH-)，T-DXd 的疗效均一致。在所有患者的其他关键次要终点 (BICR 评估的 PFS) 分析中，观察到 T-DXd 对比化疗均可将疾病进展或死亡风险降低近 50%，降幅相似 (HR = 0.50; 95% CI: 0.40-0.63; p<0.0001)，T-DXd 的中位 PFS 9.9 个月 (9.0-11.3)，而化疗为 5.1 个月 (4.2-6.8)。所有患者关键次要终点 OS 的结果还显示，T-DXd 的中位 OS 为 23.4 个月 (20.0-24.8)，而化疗为 16.8 个月 (14.5-20.0) (HR=0.64; 95% CI: 0.49-0.84; p=0.0010)，T-DXd 治疗组 (52.3% [n=195/373; 95% CI: 47.1-57.4%]) 的确认 ORR 为化疗组 (16.3% [n=30/184; 95% CI: 11.3-22.5%]) 的三倍以上。

在 HR 阴性疾病患者的探索性分析中，T-DXd 的中位 PFS 为 8.5 个月 (4.3-11.7)，而化疗为 2.9 个月 (1.4-5.1) ((HR=0.46; 95% CI: 0.24-0.89)。T-DXd 的中位 OS 为 18.2 个月 (13.6-NE)，化疗为 8.3 个月 (5.6-20.6) (HR=0.48; 95% CI: 0.24-0.95)。T-DXd 的确认 ORR 为 50% (n=20/40; 95% CI: 33.8-66.2%)，而化疗为 16.7% (n=3/18; 95% CI: 3.6-41.4%)。

T-DXd 的安全性特征与既往临床试验中的特征一致，未发现新的安全性问题。最常见的 3 级或 3 级以上治疗中出现的不良事件为中性粒细胞减少症 (13.7%)、贫血 (8.1%)、白细胞减少症 (6.5%)、疲乏 (7.5%)、血小板减少症 (5.1%)、恶心 (4.6%)、转氨酶升高 (3.2%)、食欲减退 (2.4%)、呕吐 (1.3%) 和腹泻 (1.1%)。根据独立裁定委员会得出的结论，间质性肺疾病 (ILD) 或非感染性肺炎的发生率与 T-DXd 在 HER2 阳性晚期乳腺癌临床试验中的观察结果一致，5 级 ILD 发生率较低。总体而言，经独立裁定委员会确定，12.1%

的患者被证实患有治疗相关ILD或非感染性肺炎。大多数ILD事件(10%)主要为低级别事件(1级(3.5%)或2级(6.5%)),报告5例3级事件(1.3%)以及3例5级事件(0.8%),无4级事件。

第一三共全球研发部负责人 Ken Takeshita 医学博士表示:“我们对 DESTINY-Breast04 试验的设计和启动深感自豪, 这项试验旨在评估 T-DXd 是否能够成为首款在 HER2 低表达转移性乳腺癌患者中表现出生存获益的 HER2 靶向药物, 而试验结果证实了我们的假设。DESTINY-Breast04 相关数据得以在 ASCO 全体会议和《新英格兰医学杂志》上公布, 这说明作为 HER2 低表达转移性乳腺癌患者治疗方法的 T-DXd 具有改变实践的潜力。”

阿斯利康肿瘤研发执行副总裁、MBBChir 博士 Susan Galbraith 表示:“今天是一个十分重要的时刻, 它代表了 T-DXd 或将重新定义 HER2 靶向癌症治疗。DESTINY-Breast04 证实了其在 HER2 靶向低表达疾病的能力, 研究结果显示 T-DXd 将试验中所有类型患者的疾病进展或死亡风险降低了一半, 死亡风险降低三分之一以上。我们必须革新转移性乳腺癌的分类和治疗方法以确保患者得到有效诊断和治疗的必要性。”

参加 DESTINY-Breast04 试验的所有患者既往均至少接受过一种癌症治疗, 包括靶向疗法(T-DXd=279; 化疗=140)、CDK4/6 抑制剂(T-DXd=239; 化疗=119)、内分泌疗法(T-DXd=347; 化疗=140)、化疗(T-DXd=373; 化疗=183)。既往在转移阶段接受的全身疗法的中位数为 3 (范围: 1-9)。70%的激素受体阳性患者既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗(T-DXd= 233/331; 化疗 =115/163)。截至 2022 年 1 月 11 日数据截止时, 58 名的患者仍在接受 T-DXd 治疗, 3 名患者在接受化疗。

DESTINY-Breast04 结果总结

Efficacy Measure	HR Positive (n=494)		All Patients (n=557)		HR Negative (n=58) ⁱ	
	ENHERTU (5.4 mg/kg) (n=331)	Chemotherapy (n=163)	ENHERTU (5.4 mg/kg) (n=373)	Chemotherapy (n=184)	ENHERTU (5.4 mg/kg) (n=40)	Chemotherapy (n=18)
Median PFS (months) (95% CI) ⁱⁱ	10.1 months (9.5-11.5)	5.4 months (4.4-7.1)	9.9 months (9.0-11.3)	5.1 months (4.2-6.8)	8.5 months (4.3-11.7)	2.9 months (1.4-5.1)
	HR=0.51 (0.40-0.64) p<0.0001		HR=0.50 (0.40-0.63) p<0.0001		HR=0.46 (0.24-0.89)	
Median OS (months) (95% CI)	23.9 months (20.8-24.8)	17.5 months (15.2-22.4)	23.4 months (20.0-24.8)	16.8 months (14.5-20.0)	18.2 months (13.6-NE)	8.3 months (5.6-20.6)
	HR=0.64 (0.48-0.86) p=0.0028		HR=0.64 (0.49-0.84) p=0.0010		HR=0.48 (0.24-0.95)	

Confirmed ORR (%) (95% CI)^{ii,iii}	52.6% (47.0-58.0)	16.3% (11.0-22.8)	52.3% (47.1-57.4)	16.3% (11.3-22.5)	50.0% (33.8-66.2)	16.7% (3.6-41.4)
CR (%)	3.6%	0.6%	3.5%	1.1%	2.5%	5.6%
PR (%)	49.2%	15.7%	49.1%	15.2%	47.5%	11.1%
SD (%)	35.1%	50.0%	34.6%	49.5%	30.0%	44.4%
PD (%) (95% CI)	7.8%	21.1%	8.3%	22.3%	12.5%	33.3%
Median DoR (months) (95% CI)	10.7 months	6.8 months	10.7 months	6.8 months	8.6 months	4.9 months
CBR (%)^{ii,iv} (95% CI)	71.2%	34.3%	70.2%	33.7%	62.5%	27.8%
DCR (%)^v (95% CI)	88.0%	66.3%	87.1%	65.8%	80.0%	61.1%

CI, 置信区间; CR, 完全缓解; DCR, 疾病控制率; HR, 风险比; NE, 不可估; ORR, 总体缓解率; OS, 总生存期; PFS, 无进展生存期; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定

ⁱ 对于主要和关键次要终点, 激素受体状态基于在随机化时使用交互式网络/语音应答系统收集的数据, 其中包括错误分层患者。对于其他终点, 激素受体状态基于使用电子数据捕获工具收集的数据, 已针对错误分层进行了校正

ⁱⁱ 由 BICR 评估

ⁱⁱⁱ ORR=(CR + PR)

^{iv} CBR=CR + PR + SD (≥ 6 个月)

^v DCR= (CR + PR + SD)

关于 DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast04 是一项全球、随机、开放标签、关键 III 期试验, 旨在评价 T-DXd (5.4 mg/kg) 与化疗 (卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇) 相比, 在既往接受一种或两种化疗治疗的 HR 阳性、或 HR 阴性的 HER2 低表达不可切除和/或转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性。患者以 2:1 的比例随机化至接受 T-DXd 治疗或化疗。

DESTINY-Breast04 的主要终点是盲态独立中心审查(BICR)的 HR 阳性疾病患者的 PFS。关键次要终点包括 BICR 评估的所有随机化患者的 PFS (无论 HR 状态如何)、HR 阳性疾病患者的 OS 和所有随机化患者的 OS (无论 HR 状态如何)。其他次要终点包括研究者评估的 PFS、BICR 和研究者评估的客观缓解率、BICR 评估的缓解持续时间和安全性。

DESTINY-Breast04 试验在亚洲、欧洲、北美的多个研究中心入组了 557 例患者。有关试验的更多信息, 请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于乳腺癌和 HER2 表达

乳腺癌是全球最常见的癌症，也是癌症相关死亡的主要原因之一¹。2020 年全球确诊乳腺癌病例超过 200 万，导致近 68.5 万人死亡¹。

HER2 是一种酪氨酸激酶受体促生长蛋白，表达于多种肿瘤表面，包括乳腺癌、胃癌、肺癌和结直肠癌，是乳腺癌肿瘤中表达的众多生物标志物之一³。

HER2 表达目前定义为阳性或阴性，可通过 IHC 检测（测量癌细胞中 HER2 蛋白含量）和/或 ISH 检测（癌细胞中 HER2 基因的拷贝数计数）确定^{4,4}。HER2 阳性癌症定义为 IHC 3+、IHC 2+/ISH+⁴，HER2 阴性癌症目前定义为 IHC 0、IHC 1+ 或 IHC 2+/ISH-⁴。在所有乳腺癌患者中，高达半数的肿瘤 HER2 IHC 评分为 1+，或 HER2 IHC 评分为 2+ 联合 ISH 检测阴性，该表达水平不适合目前的 HER2 靶向治疗^{5,6,7,8}。HER2 低表达发生在激素受体(HR)阳性和 HR 阴性疾病中⁹。

HER2 检测已广泛用于转移性乳腺癌以确定适当的治疗策略。HER2 低表达的靶向治疗可能会是延迟转移性乳腺癌患者疾病进展和延长生存期的方法¹⁰。目前，接受内分泌治疗后出现进展的 HER2 低表达 HR 阳性肿瘤患者治疗选择有限¹¹。对于 HR 阴性患者，很少有可用的靶向治疗选择¹²。

关于 Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, ENHERTU®; fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, 仅美国) 是一种以 HER2 为靶点的抗体偶联药物 (ADC)。T-DXd 采用第一三共专有的 DXd ADC 技术，是第一三共肿瘤产品中的领先 ADC 产品，也是阿斯利康 ADC 科学平台中最先进的项目。T-DXd 由人源化抗 HER2 单克隆抗体、可裂解的四肽连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂（喜树碱类衍生物 DXd）组成。

根据 [DESTINY-Breast03](#) 试验的结果，T-DXd (5.4 mg/kg) 在美国获批用于治疗既往在转移阶段接受过抗 HER2 治疗方案，或在新辅助或辅助治疗期间及之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。根据 [DESTINY-Breast01](#) 试验的结果，T-DXd 已在约 40 个国家/地区获批用于治疗既往接受过两种或两种以上抗 HER2 治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。

根据 [DESTINY-Gastric01](#) 试验的结果，T-DXd (6.4 mg/kg) 已在多个国家/地区获批用于治疗既往接受过基于曲妥珠单抗的治疗方案的局部晚期或转移性 HER2 阳性胃或胃食管交界处腺癌成人患者。

T-DXd 已在美国获批，并附有间质性肺疾病和胚胎-胎儿毒性的黑框警告。有关详细信

息，请参阅随附的完整[处方信息](#)，包括黑框警告和[用药指南](#)。

关于 T-DXd 临床研发项目

一项多癌种的全球研发项目正在进行中，旨在评价 T-DXd 单药治疗多种 HER2 靶向肿瘤（包括乳腺癌、胃癌、肺癌和结直肠癌）的疗效和安全性。与其他抗癌治疗（如免疫治疗）联合使用的试验也正在进行中。

基于 *DESTINY-Breast03* 试验的结果，T-DXd 的注册申请目前正在中国、[欧洲](#)、[日本](#)和一些其他国家接受审查，用于治疗既往接受过一种或一种以上抗 HER2 药物治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。

基于 *DESTINY-Breast04* 试验的结果，T-DXd 在美国获得[突破性疗法认定](#)，用于治疗既往在转移阶段接受过至少一种系统性治疗，或在辅助化疗期间以及完成辅助化疗之后 6 个月内疾病复发的，不可切除或转移性 HER2 低表达（IHC 1+或 IHC 2+/ISH-）乳腺癌成人患者。激素受体（HR）阳性乳腺癌患者还应接受过内分泌治疗或不适合接受内分泌治疗。

此外，基于 *DESTINY-Lung01* 试验的结果，T-DXd 目前还正在[美国](#)接受审查，用于治疗既往接受过系统治疗的 *HER2 (ERBB2)* 突变的不可切除或转移性 NSCLC 成人患者。基于 *DESTINY-Gastric01* 和 *DESTINY-Gastric02* 试验的结果，T-DXd 目前也在[欧洲](#)接受审查，用于治疗既往接受过抗 HER2 治疗方案的局部晚期或转移性 HER2 阳性胃或胃食管交界处腺癌成人患者。

关于第一三共株式会社和阿斯利康的合作

第一三共株式会社（以下简称为第一三共）与阿斯利康分别于 [2019 年 3 月](#)和 [2020 年 7 月](#)达成全球合作，在除日本以外的市场（第一三共拥有日本独家代理权）共同开发和商业化 T-DXd 和 datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)。第一三共负责 T-DXd 和 datopotamab deruxtecan 的生产和供应。

关于第一三共株式会社

第一三共致力于运用我们全球一流的科学技术，创造新的模态与创新药物，以实现“为提高世界各地人们的生活质量做出贡献”的目标。除了目前的肿瘤与心血管疾病药物组合外，第一三共还专注于为肿瘤患者以及其他医疗需求未得到满足的疾病患者开发新疗法。凭借自身 100 多年的科学专业知识和覆盖 20 多个国家的业务范围，第一三共及其全球 16000 名员工将秉承公司深厚的创新传统，努力实现我们的 2030 愿景，成为“为社会可持续发展做出

References

- ¹ Sung H, et al. *CA Cancer J Clin.* 2021; 10.3322/caac.21660.
- ³ Iqbal N, et al. *Mol Biol Int.* 2014;852748.
- ⁴ Wolff A, et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364–1382.
- ⁵ Schalper K, et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:213–219.
- ⁶ Ahn S, et al. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):34–44.
- ⁷ Schettini F, et al. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7:1.
- ⁸ Denkert C, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:1151–61.
- ⁹ Miglietta F, et al. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7:137.

贡献的创新型全球医疗保健公司。”欲了解更多信息，请访问 www.daiichisankyo.com。

声明:

本文涉及研究中的药品用法尚未在中国获批适应症，第一三共不推荐任何未被批准的药品使用

¹⁰ Eiger D, et al. *Cancers*. 2021;

10.3390/cancers13051015.

¹¹ Matutino A, et al. *Current Oncology*.

2018;25(S1):S131-S141.

¹² American Cancer Society. *Breast Cancer Hormone Receptor Status*.

2022 年 4 月获取。