

新闻稿

Date:

2022年6月3日

Patritumab Deruxtecan 继续在转移性乳腺癌或肺癌亚型患者中显示极具前景的临床活性

- 美国临床肿瘤学会口头报告在 HER3 表达的不同类型转移性乳腺癌患者中开展的 I/II 期试验的数据
- 壁报讨论环节还将强调首次报告 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者队列的 I 期数据

东京、慕尼黑和新泽西州巴斯金里奇—(2022年6月3日)—第一三共旗下产品 patritumab deruxtecan (HER3-DXd) 的新数据表明,该药物在既往接受过治疗的 HER3 表达转移性乳腺癌患者或无 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的两项早期试验中显示出具有临床意义的持续肿瘤缓解。这些数据在美国临床肿瘤学会 (#ASCO22) 年会的口头报告 (摘要号 1002) 和壁报讨论环节(摘要号 9017) 中呈现。

Patritumab deruxtecan 是由第一三共独立研发的一种潜在同类首创 HER3 靶向抗体偶联药物(ADC)。

晚期乳腺癌和肺癌是美国癌症相关死亡的两大主要原因,其五年生存率分别为 30% 和 7%^{1,2}。现在亟需新的治疗方法来改善这些癌症患者的结局,而 HER3 则有望成为有效治疗靶点。HER3 在这些肿瘤中广泛表达,与转移发生率增加和生存率降低有关,并且是对标准治疗产生耐药性的机制之一^{3,4}。

第一三共高级副总裁兼肿瘤学开发和肿瘤学研究与全球开发部负责人 Gilles Gallant 博士表示,“在晚期乳腺癌或肺癌特定亚型患者中开展的两项 patritumab deruxtecan 在不同类型试验现已得出结果,这些结果进一步支持了第一三共的 DXd ADC 技术在各类癌症治疗中的潜力。这些数据还强调了抗体偶联药物针对 HER3 靶点的潜在治疗作用,其有助于克服 HER3 表达转移性乳腺癌患者以及无 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者中的耐药,这一点我们将在其他试验中继续探索。”

HER3 表达转移性乳腺癌研究结果

一项评估 patritumab deruxtecan 的三部分、首次人体 I/II 期研究(n=182)的汇总分析显示,在中位随访 31.9 个月(范围,15-56)后 HER3 表达转移性乳腺癌三种不同亚型的患者出现了具有临床意义的肿瘤持久缓解,其中包括 HR 阳性/HER2 阴性、三阴性和 HER2 阳性疾病患者。在广泛的 HER3 表达疾病中观察到缓解。

在 113 名接受 patritumab deruxtecan 治疗的 HER3 高表达或 HER3 低表达、HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者中，盲态独立中心审查(BICR)评估确认的客观缓解率 (ORR) 为 30.1% (95% CI: 21.8-39.4)。在 30.1% 患者中观察到部分缓解 (PR)，50.4% 患者的最佳总体缓解(BOR) 为疾病稳定 (SD)。中位缓解持续时间 (DOR) 为 7.2 个月 (95% CI: 5.3-NE)。中位无进展生存期 (PFS) 为 7.4 个月 (95% CI: 4.7-8.4)，中位总生存期 (OS) 为 14.6 个月 (95% CI: 11.3-19.5)。

在 53 名接受 patritumab deruxtecan 治疗的 HER3 高表达转移性三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者中，经 BICR 评估的 ORR 为 22.6% (95% CI: 12.3-36.2)。在 22.6% 患者中观察到 PR，56.6% 患者的 BOR 为 SD。中位缓解持续时间为 5.9 个月 (95% CI: 3.0-8.4)。中位 PFS 为 5.5 个月 (95% CI: 3.9-6.8)，中位 OS 为 14.6 个月 (95% CI: 11.2-17.2)。

在 14 名接受 patritumab deruxtecan 治疗的 HER3 高表达、HER2 阳性转移性乳腺癌患者中，经 BICR 评估的 ORR 为 42.9% (95% CI: 17.7-71.1)。在 42.9% 患者中观察到 PR，50.0% 患者的 BOR 为 SD。中位 DOR 为 8.3 个月 (95% CI: 2.8-26.4)。中位 PFS 为 11.0 个月 (95% CI: 4.4-16.4)，中位 OS 为 19.5 个月 (95% CI: 12.2-NE)。

耶鲁大学癌症中心首席临床研究官兼癌症中心临床研究副主任 Ian E. Krop 博士表示，“转移性乳腺癌患者的治疗需求远未得到满足，我们需要不断探索新的治疗策略。试验的结果表明，patritumab deruxtecan 可在患者中产生具有临床意义的肿瘤持久缓解，有必要进行进一步研究以深入评估这种 HER3 靶向抗体偶联药物在 HR 阳性/HER2 阴性、HER2 阳性和三阴性乳腺癌患者中的疗效和安全性。”

对该试验中所有患者 (n=182) 的安全性进行了汇总评估。与治疗中止相关的治疗期间出现的不良事件 (TEAE) 为 9.9%。120 名患者 (65.9%) 发生 ≥3 级 TEAE，包括中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、白细胞计数降低、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、食欲下降、恶心、疲乏、腹泻、难受、口腔黏膜炎和呕吐。总体而言，据独立裁定委员会确定，12 名患者 (6.6%) 经证实患有治疗相关间质性肺疾病 (ILD) 或非感染性肺炎。大多数 ILD 事件级别较低，其中包括 3 例 (1.6%) 1 级事件和 5 例 (2.7%) 2 级事件；还发生了 3 例 (1.6%) 3 级事件和 1 例 (0.5%) 5 级 (死亡) 事件。

患者既往接受了多种治疗，HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者在晚期阶段接受过中位六线治疗 (范围, 2-13)；转移性 TNBC 患者接受过中位二线治疗 (范围, 2-11)；HER2 阳性乳腺癌患者接受过中位 5.5 线治疗 (范围, 2-11)。中位治疗持续时间为 5.9 个月 (范围, 0.7-30.6)。截至 2021 年 8 月 16 日的数据截止日，4 名患者仍在接受 patritumab deruxtecan 治疗。

HER3 表达乳腺癌 I/II 期研究的结果总结

Efficacy Measures	HR positive/ HER2 negative HER3 high and HER3 low n=113	TNBC HER3 high n=53	HER2 positive HER3 high n=14
Confirmed ORR, %	30.1% (21.8-39.4)	22.6% (12.3-36.2)	42.9% (17.7-71.1)

(95% CI) ⁱ			
Confirmed BOR			
PR, % (n)	30.1% (34)	22.6% (12)	42.9% (6)
SD, % (n)	50.4% (57)	56.6% (30)	50.0% (7)
PD, % (n)	11.5% (13)	17.0% (9)	7.1% (1)
NE, % (n)	8.0% (9)	3.8% (2)	0% (0)
DOR, median (95% CI), months	7.2 months (5.3-Not Estimable)	5.9 months (3.0-8.4)	8.3 months (2.8-26.4)
PFS, median (95% CI), months	7.4 months (4.7-8.4)	5.5 months (3.9-6.8)	11.0 months (4.4-16.4)
6-month PFS rate, % (95% CI)	53.5% (43.4-62.6)	38.2% (24.2-52.0)	51.6% (22.1-74.8)
OS, median (95% CI), months	14.6 months (11.3-19.5)	14.6 months (11.2-17.2)	19.5 months (12.2-Not Estimable)

BOR, 最佳总体缓解; DOR, 缓解持续时间; HER, 人表皮生长因子受体; HR, 激素受体; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; PD, 疾病进展; PFS, 无进展生存期; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定; NE, 不可评估; TNBC, 三阴性乳腺癌

ⁱ 使用 Clopper-Pearson 方法计算的 95% 精确二项式置信区间

无常见 EGFR 突变的 NSCLC 结果

一项正在进行的 I 期试验中一个队列的初步结果报告称, 在对无常见 EGFR 突变 (EX19del、L858R、L861Q 或 G719X) 或无确定驱动基因改变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中位随访 19.7 个月 (范围 13.8-29.2) 后, 发现 patritumab deruxtecan 治疗可带来持久缓解。

在 21 名接受 patritumab deruxtecan 治疗的无 EGFR 突变但存在其他驱动基因改变的晚期 NSCLC 患者中, 经 BICR 评估的 ORR 为 28.6% (95% CI: 11.3-52.2)。6 名患者出现 PR, 10 名患者的最佳总体缓解为疾病稳定。中位 DOR 为 9.6 个月 (95% CI: 4.2-NE), 疾病控制率 (DCR) 为 76.2% (95% CI: 52.8-91.8)。中位 PFS 为 10.8 个月 (95% CI: 2.8-16.0)。在具有广泛驱动基因改变 (包括 KRAS/NRAS 突变和 ALK 融合) 的患者中观察到对 patritumab deruxtecan 的反应。

在 26 名接受 patritumab deruxtecan 治疗的无确定驱动基因改变的 NSCLC 患者中, 经 BICR 评估的 ORR 为 26.9% (95% CI: 11.6-47.8)。1 名患者出现完全缓解 (CR), 6 名患者出现 PR, 12 名患者的最佳总体缓解为疾病稳定。中位 DOR 为 9.6 个月 (95% CI: 1.6-NE), DCR 为 73.1% (CI 95%: 52.2-88.4)。

埃默里大学医学院血液学和医学肿瘤学系助理教授 Conor E. Steuer 博士补充道, “与先前报道的 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的结果相似, patritumab deruxtecan 有望为既往接受过多种治疗的晚期非小细胞肺癌患者带来持久缓解, 无论他们是否存在驱动基因改变。我们有必要进行更多研究以进一步证实靶向 HER3 是否可有效克服这些患者中的耐药性。”

在该队列中观察到的 patritumab deruxtecan 的安全性与之前在 EGFR 突变 NSCLC 患者中观察到的一致。24 名患者 (51.1%) 发生 3 级或 3 级以上 TEAE，包括中性粒细胞减少症、疲乏、血小板减少症、血钾过少、贫血、白细胞减少症和感染性肺炎。据独立裁定委员会确定，5 名患者 (10.6%) 经证实患有治疗相关 ILD。大多数 ILD 事件级别较低，其中包括 1 例(2.1%) 1 级事件和 4 例(8.5%) 2 级事件。截至 2022 年 1 月 28 日的数据截止日，5 名患者 (10.6%) 仍在接受 patritumab deruxtecan 治疗。

关于乳腺癌 I/II 期研究

这项全球性、开放标签、分三部分的 I/II 期研究旨在评估 patritumab deruxtecan 在标准治疗耐药或不耐受、或没有可用标准治疗的 HER3 表达晚期/不可切除转移性乳腺癌患者中的安全性和疗效。

该研究的剂量递增部分旨在评估 patritumab deruxtecan 剂量增加的安全性和耐受性，以确定最大耐受剂量。研究的剂量范围探索部分评估了 patritumab deruxtecan 在选定剂量水平下的安全性和疗效，以确定推荐的扩展剂量。研究剂量递增和剂量范围探索部分的患者既往接受过的化疗方案不得超过 6 种，其中至少有两种为针对晚期/不可切除转移性疾病的治疗，并且至少有一种既往化疗方案必须在新辅助治疗、辅助治疗或晚期阶段中使用过紫杉醇。

该研究的 II 期部分旨在评估 patritumab deruxtecan 以推荐扩展剂量对 HER3 表达和 HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌（包括 HR 阳性和三阴性乳腺癌）患者的四个不同队列进行给药时的安全性和疗效。更多信息，请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于非小细胞肺癌 I 期研究

这项全球性、多中心、开放性、分两部分的 I 期研究旨在评估 patritumab deruxtecan 在既往经治转移性或不可切除 NSCLC 患者中的疗效。

该研究的剂量递增部分评估了 EGFR 突变患者，这些患者在接受奥希替尼治疗时发生进展或在接受厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗进展后没有发生 T790M 突变。该部分研究的主要目的是评估 patritumab deruxtecan 的安全性和耐受性，并确定推荐的扩展剂量(RDE)。

研究在 3 个队列中评估 patritumab deruxtecan(5.6 mg/kg，每三周一次)的剂量扩展。队列 1 包括既往接受一种或多种 EGFR TKI 和一种或多种以铂为基础的化疗方案后出现疾病进展的局部晚期或转移性 EGFR 突变的 NSCLC 患者。队列 2 包括接受铂类药物化疗和抗 PD-(L)1 抗体方案后无 EGFR 突变的鳞状或非鳞状 NSCLC 患者。队列 3 包括携带 EGFR 突变（包括除小细胞和非小细胞肺癌以外的任何组织学类型）的 NSCLC 患者；队列 3 中的患者按 1:1 的比例随机接受 5.6 mg/kg RDE 方案（队列 3a）或递增剂量的 patritumab deruxtecan 方案（队列 3b）。

本研究剂量扩展部分的主要目的是通过盲态独立中心审查评估的经证实客观缓解率（ORR）来评估 patritumab deruxtecan 的疗效。次要研究终点包括研究者评估的客观缓解率、安全性和药代动力学特征。本研究在亚洲、欧洲和北美的多个研究中心入组患者。更多信息，请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于乳腺癌和非小细胞肺癌

乳腺癌是世界上最常见的癌症，也是导致全球癌症死亡的第五大原因⁵。据统计，2020 年全球有超过 230 万新发乳腺癌病例和近 68.5 万死亡病例⁶。在美国，晚期乳腺癌的五年生存率为 30%⁷。

肺癌是世界上第二大常见的癌症，也是导致全球癌症死亡的主要原因⁸。据统计，2020 年全球有超过 220 万新发肺癌病例和近 180 万死亡病例⁹。NSCLC 约占所有肺癌的 84%¹⁰。约半数 NSCLC 患者确诊时为晚期，且往往预后较差，在随后的各线治疗后都会出现恶化^{11,12,13}。在美国，晚期肺癌的五年生存率为 7%¹⁴。

关于 HER3

HER3 是 EGFR 受体酪氨酸激酶家族的成员，与细胞的异常增殖和存活有关¹⁵。据估计，大约 83% 的 NSCLC 肿瘤表达 HER3 蛋白。过度表达与转移进展和无复发生存率降低有关¹⁶。目前尚无 HER3 的靶向药物被批准用于癌症治疗。

关于 Patritumab Deruxtecan

Patritumab deruxtecan(HER3-DXd)是第一三共肿瘤管线中三大重磅 DXd ADC 之一。采用第一三共专有的 DXd ADC 技术设计，由人源化抗 HER3 IgG1 抗体与拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（喜树碱类衍生物 DXd），通过可裂解四肽连接子组合而成。

目前已有多个肿瘤研发项目在评估 patritumab deruxtecan 单药治疗和与其他抗肿瘤治疗的联合治疗。包括 [HERTHENA-Lung01](#)，一项在既往接受过 TKI 和铂类药物化疗的局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 患者中开展的关键性 II 期研究；在 HER3 表达的转移性乳腺癌中进行的 [I/II 期研究](#)；与奥希替尼联合治疗局部晚期/转移性 EGFR 突变 NSCLC 的 [I 期研究](#)；以及，一项在既往接受过治疗的转移性或不可切除 NSCLC 患者中开展的 [I 期研究](#)。

2021 年 12 月，美国食品药品监督管理局（FDA）授予 patritumab deruxtecan 突破性疗法认定（BTD），用于治疗接受第三代 TKI 和铂类疗法期间或之后出现疾病进展的转移性或局部晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者。

Patritumab deruxtecan 是一种试验用药物，尚未在任何国家获批用于任何适应症。尚未确定安全性和疗效。

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，创造新的模式与创新药物，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贡献的创新型全球医

References

- ¹ National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes*. 2022 年 5 月获取。
- ² National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus*. 2022 年 5 月获取。
- ³ Mishra R, et al. *Oncol Rev*. 2018;12(1):355.
- ⁴ Ocana A, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Feb 20;105(4):266-73.
- ⁵ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Breast Fact Sheet*. 2022 年 5 月获取。
- ⁶ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Breast Fact Sheet*. 2022 年 5 月获取。
- ⁷ National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes*. 2022 年 5 月获取。
- ⁸ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Lung Fact Sheet*. 2022 年 5 月获取。
- ⁹ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Lung Fact Sheet*. 2022 年 5 月获取。
- ¹⁰ American Cancer Society. *What is Lung Cancer?* 2019. 2022 年 5 月获取。
- ¹¹ Siegel R, et al. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7-33.
- ¹² Walters S, et al. *Thorax*. 2013;68:551-564.
- ¹³ Hardstock F, et al. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260.
- ¹⁴ National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus*. 2022 年 5 月获取。
- ¹⁵ Mishra R, et al. *Oncol Rev*. 2018;12:355.

疗保健公司。”欲了解更多信息，请访问 www.daiichisankyo.com.

¹⁶Scharpenseel H, et al. *Sci Rep.* 2019;9[1]:7406.

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