

新闻稿

Trastuzumab deruxtecan 在欧盟获批用于治疗既往接受过抗 HER2 治疗方案的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者

- 此次批准将第一三共和阿斯利康 trastuzumab deruxtecan 在欧洲的适应症扩大到转移性乳腺癌的前线应用
- DESTINY-Breast03 研究的结果显示，与 trastuzumab emtansine (T-DM1) 相比，trastuzumab deruxtecan 将疾病进展或死亡风险降低了 72%

东京和慕尼黑 - (2022 年 7 月 19 日) - 第一三共和阿斯利康合作开发的 trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 已在欧盟 (EU) 获得批准，作为单药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。

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

欧盟委员会的批准是基于大型 III 期临床试验 DESTINY-Breast03 的结果，该结果已在《新英格兰医学杂志》上发表。DESTINY-Breast03 研究显示，与 trastuzumab emtansine (T-DM1) 相比，T-DXd 将既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性不可切除和/或转移性乳腺癌患者的疾病进展或死亡的风险降低了 72% (风险比[HR]=0.28; 95%置信区间[CI]: 0.22-0.37; $p < 0.000001$)。根据盲态独立中心审查 (BICR) 评估，接受 T-DM1 治疗的患者中位无进展生存期 (PFS) 为 6.8 个月 (95% CI: 5.6-8.2)，相比之下，接受 T-DXd 治疗的患者未达到中位无进展生存期 (95% CI: 18.5-NE)。

在欧洲，每年确诊乳腺癌病例超过 53 万例¹。大约五分之一的乳腺癌病例为 HER2 阳性乳腺癌²。尽管最初使用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷进行治疗，但 HER2 阳性转移性乳腺癌患者仍经常出现疾病进展^{3,4}。

西班牙巴塞罗那国际乳腺癌中心 (IBCC) 负责人 Javier Cortés 博士表示：“此

次批准无论是对欧洲的患者还是临床医生来说都是一个重要的里程碑，既往接受过治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者通常在接受传统标准治疗后的一年内出现疾病进展。而 DESTINY-Breast03 研究结果显示，接受 T-DXd 治疗的患者至疾病进展的时间延长到了一年以上，这表明该药有可能为 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗树立一个新的标准。”

III 期研究 DESTINY-Breast03 的其他结果显示，在总生存期的次要终点分析中，T-DXd 治疗表现出明显的 OS 改善趋势 (HR=0.55; 95%CI: 0.36-0.86)，然而这一分析暂不成熟，不具统计学意义。几乎所有接受 T-DXd 治疗的患者在九个月时仍存活 (96.1%; 95%CI: 92.8-97.9)，而接受 T-DM1 治疗的患者这一比例为 91.3% (95%CI: 87.1-94.2)。T-DXd 治疗组的确认客观缓解率 (ORR) 相比于 T-DM1 治疗组增加了一倍以上 (79.7% [n=208; 95% CI: 74.3-84.4] vs 34.2% [n=90; 95% CI: 28.5-40.3])。

针对在临床研究中接受过至少一剂 T-DXd (5.4mg/kg) 的 573 名多种肿瘤类型患者进行的汇总分析评估了 T-DXd 的安全性。T-DXd 的中位治疗持续时间为 11.3 个月 (范围: 0.7-37.9 个月)。最常见的不良反应为恶心 (77.0%)、疲乏 (57.2%)、呕吐 (46.8%)、脱发 (38.0%)、中性粒细胞减少症 (34.6%)、便秘 (33.9%)、食欲下降 (33.7%)、贫血 (32.3%)、腹泻 (30.7%)、骨骼肌肉疼痛 (27.4%)、转氨酶升高 (24.4%)、白细胞减少症 (24.1%)、血小板减少症 (23.0%) 和上呼吸道感染 (22.7%)。

12.0%的患者报告了间质性肺疾病 (ILD) 或非感染性肺炎病例。大多数 ILD 病例为 1 级 (2.6%) 和 2 级 (7.3%)。0.7%的患者为 3 级，无 4 级病例，1.4%的患者为 5 级。患者如出现咳嗽、呼吸困难、发热和/或任何新的呼吸道症状恶化，应立即报告。此外，还应监测患者是否有 ILD 或非感染性肺炎的体征和症状，并对疑似 ILD 或非感染性肺炎患者进行放射影像学评估 (最好是计算机断层扫描 (CT))。有 ILD 或非感染性肺炎病史的患者风险可能会增加。

第一三共美国总裁兼首席执行官、肿瘤事业部全球负责人 Ken Keller 表示：“我们相信，现在迫切需要改变欧洲 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的预后，DESTINY-Breast03 的结果显示，相较于另一款 HER2 靶向 ADC 药物，T-DXd 的治疗更具优越性，疾病无进展生存期和缓解率翻倍。此次批准之后，我们可以向 HER2 阳性转移性乳腺癌患者更早的提供治疗方案。”

阿斯利康肿瘤事业部执行副总裁 Dave Fredrickson 表示：“此次获批意味着欧洲的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者将可以在治疗前线就用到 T-DXd，从而相较于后线治疗更有可能获得更优的治疗效果。今天的消息对于实现尽早将 T-DXd 运用

到患者的治疗过程中，以其变革性的癌症治疗效果而改变癌症患者的预后这一愿景踏出了坚实的一步。”

基于 DESTINY-Breast03 的结果，《ESMO 临床实践指南》于 2021 年 10 月进行更新，推荐将 T-DXd 用作 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的二线治疗⁵。

相较于现有的治疗方案，欧盟委员会基于 T-DXd 的显著疗效，将市场保护期额外延长一年作为此次批准内容之一。

关于 DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast03 是一项全球性、头对头、随机、开放标签、关键性 III 期试验，旨在评价 T-DXd (5.4 mg/kg)与 T-DM1 在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性不可切除和/或转移性乳腺癌患者中的有效性和安全性。该试验的主要疗效终点是盲态独立中心审查评估的 PFS。总生存期 (OS) 为一项关键次要疗效结局指标。次要终点包括 ORR、缓解持续时间和研究者评估的 PFS。DESTINY-Breast03 研究在亚洲、欧洲、北美、大洋洲和南美洲的多家研究中心招募了 524 名患者。该研究的结果已在《新英格兰医学杂志》上发表。有关该试验的更多信息，请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于 HER2 阳性乳腺癌

在全球范围内，乳腺癌是最常见的癌症，也是癌症相关死亡的主要原因之一⁶。2020 年全球确诊乳腺癌病例超过 200 万，近 68.5 万人死亡⁷。在欧洲，每年确诊乳腺癌病例超过 53 万例⁸。大约五分之一的乳腺癌病例为 HER2 阳性乳腺癌⁹。

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¹⁰。HER2 蛋白过表达可能是 *HER2* 基因扩增的结果，通常与乳腺癌的侵袭性疾病和预后不良有关¹¹。

尽管最初使用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷进行治疗，但 HER2 阳性转移性乳腺癌患者仍经常出现疾病进展^{12,13}。

关于 trastuzumab deruxtecan

trastuzumab deruxtecan (T-DXd, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, 仅美国) 是一款 HER2 靶向抗体偶联药物 (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组合中的领先 ADC 产品，也是阿斯利康 ADC 科学平台中最先进的项目。T-DXd 由 HER2 单克隆抗体通过稳定的四肽可裂解连接子，与拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷 (喜树碱类衍生物) 连接组成。

基于 DESTINY-Breast03 研究的结果，T-DXd (5.4 mg/kg)已在 30 多个国家/地

区获得批准，用于治疗既往在转移阶段接受过抗 HER2 治疗方案，或在接受新辅助期间或完成辅助疗法之后 6 个月内出现疾病进展的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。基于 DESTINY-Breast01 研究的结果，T-DXd 还在多个国家/地区获批用于治疗既往接受过两种或两种以上抗 HER2 治疗方案的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。

基于 DESTINY-Gastric01 研究的结果，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(GEJ)腺癌成人患者。

关于 trastuzumab deruxtecan 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)的有效性和安全性。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 研究的结果，T-DXd 的注册申请目前正在中国、日本和一些其他国家接受审评，用于治疗既往接受过抗 HER2 治疗方案的 HER2 阳性不可切除或转移性成人乳腺癌患者。

基于 DESTINY-Breast04 研究的结果，T-DXd 正在欧洲和日本接受审评，用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少一种系统治疗的，或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内复发的，不可切除或转移性 HER2 低表达 (IHC 1+ 或 IHC 2+/ISH-) 成人乳腺癌患者。激素受体阳性 (HR+) 的乳腺癌患者既往还应接受过内分泌治疗或不适合接受内分泌治疗。

基于 DESTINY-Breast04 研究的结果，T-DXd 正在欧洲和美国接受审评，用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少一种系统治疗的，或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内复发的，不可切除或转移性 HER2 低表达 (IHC 1+ 或 IHC 2+/ISH-) 成人乳腺癌患者。激素受体阳性 (HR+) 的乳腺癌患者既往还应接受过内分泌治疗或不适合接受内分泌治疗。

基于 DESTINY-Lung01 和 DESTINY-Lung02 研究的结果，T-DXd 目前还在美国接受审查，用于治疗存在 *HER2 (ERBB2)* 突变且既往接受过全身疗法的不可切除或转移性 NSCLC 成人患者。并且基于 DESTINY-Gastric01 和 DESTINY-Gastric02 研究的结果，T-DXd 目前还正在欧洲接受审查，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 GEJ 腺癌成人患者；

基于 DESTINY-Breast04 研究，T-DXd 近期在美国获得突破性疗法认定 (BTD)，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。

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（第一三共拥有每款 ADC 产品的日本独家代理权）的市场共同开发及商业化 trastuzumab deruxtecan 和 datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)。第一三共负责 T-DXd 和 Dato-DXd 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，第一三共主要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疗保健公司。”欲了解更多信息，请访问：www.daiichisankyo.com。

References

- ¹ Globocan 2020. Europe Fact Sheets. 末次访问：2022 年 6 月。
- ² Ahn S, et al. J Pathol Transl Med. 2020;54(1):34-44.
- ³ Barok M, et al. Breast Cancer Res. 2014;16(2):209.
- ⁴ Nader-Marta G, et al. ESMO Open. 2022; 7:1.
- ⁵ Gennari A, et al. Ann Oncol. 2021; 32(12):1475-1495.
- ⁶ Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021; 10.3322/caac.21660.
- ⁷ Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021; 10.3322/caac.21660.
- ⁸ Globocan 2020. Europe Fact Sheets. Last accessed: June 2022.
- ⁹ Ahn S, et al. J Pathol Transl Med. 2020; 54(1): 34-44.
- ¹⁰ Iqbal N, et al. Mol Biol Int. 2014;852748.
- ¹¹ Pillai R, et al. Cancer. 2017;1:123(21):4099-4105.
- ¹² Barok M, et al. Breast Cancer Res. 2014; 16(2):209.
- ¹³ Nader-Marta G, et al. ESMO Open. 2022;7:1.