

新闻稿

Date:

2022 年 7 月 25 日

Trastuzumab deruxtecan 在美国获得优先审评，用于治疗 HER2 低表达转移性乳腺癌患者

- DESTINY-Breast04 试验的结果显示，来自第一三共和阿斯利康的 Trastuzumab deruxtecan 是首款在该患者群体中显示出生存获益的 HER2 靶向疗法
- 申请正在接受 FDA 实时肿瘤学审评和奥比斯计划 (Project Orbis) 的评价

东京和新泽西州巴斯金里奇 - (2022 年 7 月 25 日) - 第一三共和阿斯利康已收到美国食品药品监督管理局 (FDA) 关于受理 Trastuzumab deruxtecan (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) 补充生物制品许可申请 (sBLA) 的通知，即用于治疗既往在转移阶段接受过治疗的不可切除或转移性 HER2 低表达 (免疫组化 (IHC) 1+ 或 IHC 2+/原位杂交 (ISH) 阴性) 成人乳腺癌患者。该申请已获得优先审评。

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专门设计的 HER2 靶向抗体药物偶联物 (ADC)。

FDA 对那些与现有治疗选择相比具有重大改进的药品申请授予优先审评，这些药品不仅显示出更好的安全性或疗效特征，还可预防严重疾病或提高患者依从性。《处方药使用者付费法案》(PDUFA) 日期，即 FDA 监管决定的行动日期为 2022 日历年的第四季度。在优先审评前，Trastuzumab deruxtecan 已于 2022 年 4 月获 FDA 授予突破性疗法认定，用于治疗转移性 HER2 低表达乳腺癌。

该 sBLA 正在接受实时肿瘤学审评 (RTOR) 计划和奥比斯计划的审评，FDA 推出这两项倡议的目的是尽早为患者提供安全有效的癌症治疗。RTOR 允许 FDA 在收到完整的申请提交材料之前对各个部分进行审评。奥比斯计划为国际合作伙伴之间同时提交和审评肿瘤药物提供了一个框架。

第一三共全球研发部负责人 Ken Takeshita 博士表示：“DESTINY-Breast04 研究取得了重大突破，进一步彰显了 T-DXd 作为既往接受过治疗的 HER2 低表达转移性乳腺癌患者新标准治疗的潜力。FDA 授予该申请优先审评，并将其纳入实时肿瘤学审评和奥比斯计划，凸显了这些数据的重要性，我们期待与 FDA 紧密合作，早日将 T-DXd 带给 HER2 低表达转移性乳腺癌患者。”

阿斯利康肿瘤研发执行副总裁、MBBChir 博士 Susan Galbraith 表示：“DESTINY-Breast04 试验的数据表明，HER2 靶向疗法首次在 HER2 低表达转移性乳腺癌患者中显示出生存获益。二十多年来，只有 HER2 阳性乳腺癌患者能够从 HER2 靶向疗法中获益。如果获批，T-DXd 将重新定义转移性乳腺癌的分类和治疗方式，使 HER2 低表达肿瘤患者也能够从 HER2 靶向疗法中获益。”

该 sBLA 基于 III 期试验 DESTINY-Breast04 的数据，这些数据最近在美国临床肿瘤学会 (#ASCO22) 年会的主席全体会议上进行公布，同时还发表在《新英格兰医学杂志》上。在 DESTINY-Breast04 试验中，与标准化疗相比，T-DXd 在既往接受过治疗的 HER2 低表达不可切除和/或转移性乳腺癌患者（包括 HR 状态如何）的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）方面表现出卓越且具有临床意义的疗效。T-DXd 的安全性特征与既往临床试验一致，未发现新的安全性问题。经独立裁定委员会确定，间质性肺疾病（ILD）或非感染性肺炎的发生率与其他 T-DXd 治疗后线 HER2 阳性乳腺癌的试验中观察到的一致。

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有效性和安全性。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。预计 2022 年美国新增乳腺癌病例将超过 29 万例，死亡人数将超过 4.3 万²。大约五分之一的乳腺癌病例为 HER2 阳性乳腺癌³。

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一⁴。

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^{4,5}。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+/ISH⁴。在所有乳腺癌患者中，约半数的肿瘤为HER2低表达，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^{3,6,7,8}。HER 2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（激素）治疗后出现进展的HER2 低表达HR阳性肿瘤患者的治疗选择仍然有限¹¹。对于HR阴性患者，很少有可用的靶向治疗选择¹²。

关于 T-DXd

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 采用第一三共特有的 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 HER2 单克隆抗体通过稳定的可裂解四肽连接子，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。

根据 **DESTINY-Breast03 试验** 的结果，T-DXd (5.4 mg/kg) 在 30 多个国家/地区获批用于治疗既往在转移阶段接受过抗 HER2 治疗方案，或在新辅助治疗期间完成辅助治疗之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER 2 阳性成人乳腺癌患者。根据 **DESTINY-Breast01 试验** 的结果，T-DXd 已在多个国家/地区获批用于治疗既往接受过两种或两种以上抗 HER2 治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。

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。

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 试验** 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 正在**欧洲和日本**接受审评，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**接受审评，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**接受审评，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（第一三共拥有每款ADC产品的日本独家代理权）的市场共同开发和商业化T-DXd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

References

- ¹ Sung H, et al. *CA Cancer J Clin.* 2021;10.3322/caac.21660.
- ² American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2022.* 2022年5月获取。
- ³ Ahn S, et al. *J Pathol Transl Med.* 2020; 54(1): 34-44.
- ⁴ Iqbal N, et al. *Mol Biol Int.* 2014;852748.
- ⁵ Wolff A, et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142 (11): 1364-1382.
- ⁶ Schalper K, et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:213-219.
- 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.
- 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5月获取。