

新闻稿

Date:

2022 年 8 月 12 日

Trastuzumab Deruxtecan 在美国获批用于治疗既往接受过治疗的 HER2 突变转移性非小细胞肺癌患者

- 此次获批根据 DESTINY-Lung02 研究的结果，该结果显示 HER2 突变疾病患者的确认客观缓解率为 57.7%

(2022 年 8 月 11 日) –第一三共和阿斯利康合作开发的 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) 在美国获得批准，用于治疗经 FDA 批准的方式检测出肿瘤存在 *HER2 (ERBB2)* 激活突变且既往接受过一种系统性治疗的不可切除或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。根据客观缓解率和缓解持续时间，通过加速审批途径获得新适应症的批准。本适应症的继续批准可能取决于确证性试验中对临床获益的验证和描述。

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)。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 的加速审批基于 II 期试验 DESTINY-Lung02 取得的阳性结果。研究的中期分析显示，经盲态中心审查 (BICR) 评估，T-DXd (5.4 mg/kg) 在既往接受过一种系统性治疗的 *HER2* 突变不可切除或转移性非鳞状 NSCLC 患者中显示出 57.7% (n=52, 95%置信区间[CI]: 43.2-71.3) 的确认客观缓解率 (确认的 ORR)。1.9% 的患者 (n=1) 出现完全缓解，55.8% 的患者 (n=29) 出现部分缓解，缓解中位持续时间为 8.7 个月 (95% CI: 7.1-NE)。

T-DXd 是全球首个批准用于治疗 *HER2* 突变转移性 NSCLC 患者的 *HER2* 靶向药物。这是 T-DXd 在三年内获得 FDA 批准的第三个适应症。此次批准之前，该药物还获得了**优先审评资格**，并于 2020 年基于 DESTINY-Lung01 II 期临床研究结果获得了 FDA 授予**突破性疗法认定**用于治疗该特定肺癌类型。DESTINY-Lung02 试验的完整结果将在即将举行的医学会议上公布。

纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心肿瘤内科专家 Bob Li 博士表示，“T-DXd 在非小细胞肺癌领域的获批对患者和临床界而言是一个**重要的里程碑**。经历了对 *HER2* 突变在肺癌中的作用进行了长达 20 年的研究后，**第一个 *HER2* 靶向治疗方案**的获批证实了 *HER2* 是肺

癌的一个有效靶点，同时还标志着我们在该特殊疾病类型患者的治疗方面向前迈出了重要一步”。

LUNgevity 研究执行理事 Upal Basu Roy 博士表示，“T-DXd 作为针对 *HER2* 突变非小细胞肺癌的**首个 *HER2* 靶向治疗方案**获得批准对患者而言是个重磅的好消息。能够见证针对肿瘤存在罕见突变的肺癌新型治疗选择获批，我们感到非常激动。这次批准提醒我们，进行高质量的生物标志物检测对于确保肿瘤存在 *HER2* 突变的患者获得高效的新疗法至关重要。”

此外，FDA 已批准 Life Technologies Corporation's Oncomine Dx Target Test (tissue) and Guardant Health, Inc.'s Guardant360® CDx (plasma) 作为 T-DXd 的配套诊断机构。如果检测样本中未检测到突变，则应先检测肿瘤组织。

第一三共总裁兼首席执行官、肿瘤事业部全球负责人 Ken Keller 表示，“我们很高兴 FDA 对 T-DXd 用于 *HER2* 突变转移性非小细胞肺癌患者授予了**加速审批**。T-DXd 现在已获批用于治疗**三个**不同的肿瘤类型，凸显了其在多个 *HER2* 靶向肿瘤领域的巨大潜力。我们将继续在我们针对肺癌进行的 DESTINY 临床试验中评估 T-DXd 与标准化疗相比的疗效和安全性。”

阿斯利康肿瘤事业部执行副总裁 Dave Fredrickson 表示，“尽管肺癌的治疗取得了重大突破，但仍有一些患者的肿瘤在现有治疗下出现疾病进展。T-DXd 的批准基于其在既往接受过治疗的转移性 *HER2* 突变非小细胞肺癌患者中表现出的强大而持久的肿瘤缓解作用，对于尚无靶向治疗的特殊疾病患者以及需要新治疗选择和改善结局的患者来说，这是一项重要进展。”

财务方面的考量

在美国获得批准后，阿斯利康将向第一三共支付 1.25 亿美元，作为 *HER2* 突变的非小细胞肺癌适应症二线治疗里程碑付款。

T-DXd 在美销售已获得第一三共的认可。有关财务安排的更多细节，请参阅 2019 年 3 月签订的合作协议。

关于 DESTINY-Lung02 临床研究

DESTINY-Lung02 是一项全球 II 期试验，旨在评估两种剂量 (5.4 mg/kg 或 6.4 mg/kg) 的 T-DXd 在既往接受至少一种系统性治疗治疗（必须包含铂类化疗）期间或之后出现疾病复发或进展的 *HER2* 突变转移性 NSCLC 患者中的安全性和有效性。该研究的主要终点是经 BICR 评估的 ORR。次要终点包括疾病控制率、缓解持续时间和无进展生存期、研究

者评估的 ORR、总生存期和安全性等。DESTINY-Lung02 在亚洲、欧洲和北美洲的多个研究中心入组了 152 名患者。有关该试验的更多信息，请访问 ClinicalTrials.gov。

关于 DESTINY-Lung01 临床研究

DESTINY-Lung01 是一项全球 II 期、开放性、两队列试验，旨在评估 T-DXd [6.4 mg/kg 和 5.4 mg/kg] 在既往接受过一种或多种系统性治疗后出现疾病进展的 *HER2* 突变（队列 1，n=91）或 *HER2* 过表达（队列 2，n=89）（定义为 IHC3+ 或 IHC2+）不可切除或转移性非鳞状 NSCLC 患者中的有效性和安全性。主要终点为经 ICR 评估的确认 ORR。关键次要终点包括 DoR、DCR、PFS、OS 和安全性。DESTINY-Lung01 在亚洲、欧洲和北美洲的多个研究中心入组了约 181 名患者。

DESTINY-Lung01 II 期临床试验的数据发表在《新英格兰医学杂志》上。根据 ICR 评估，DESTINY-Lung01 研究中 *HER2* 突变患者（队列 2）的主要结果显示，接受 T-DXd（6.4mg/kg）治疗患者的 ORR 为 54.9%（n=50；95%CI 44.2-65.4）。在总共 91 例患者中，观察到 1 例（1.1%）CR 和 49 例（53.8%）PR。

在大多数患者中观察到肿瘤缩小，确认的 DCR 为 92.3%（95%CI:84.8-96.9）。在中位随访 13.1 个月后，T-DXd 的平均 DoR 为 9.3 个月（95%可信区间：5.7-14.7）。中位 PFS 为 8.2 个月（95%CI:6.0-11.9），中位 OS 为 17.8 个月（95%CI:13.8-22.1）。

DESTINY-Lung01 中 T-DXd 最常见不良事件的安全性与先前的临床试验一致，未发现新的安全性问题。有关该试验的更多信息，请访问 ClinicalTrials.gov。

关于 *HER2* 突变型 NSCLC

肺癌是全球第二大常见癌症，2020 年有超过 200 万名确诊患者¹。在美国，肺癌也是第二大常见癌症，预计 2022 年将有超过 23.6 万名新确诊患者²。转移性 NSCLC 患者的预后极差，仅有约 8% 的患者在确诊后存活超过五年³。

HER2 是一种络氨酸激酶受体促生长蛋白，表达于多种肿瘤表面，包括肺癌、乳腺癌、胃癌和结直肠癌。在非小细胞肺癌中，*HER2* 基因突变（称为 *HER2* 突变）已被确定为独特的分子靶点，约 2%~4% 的非鳞状 NSCLC 患者报告此种突变^{4,5}。虽然有很多患者可能出现 *HER2* 基因突变，但其更常见于无吸烟史的年轻女性 NSCLC 患者⁶。*HER2* 基因突变与癌细胞生长和不良预后独立相关，并使得脑转移发生率增加⁷。

尽管抗 *HER2* 治疗在乳腺癌和胃癌中的作用已得到证实，但在 T-DXd 获得加速批用于不可切除或转移性 NSCLC 之前，NSCLC 领域尚无获批的 *HER2* 靶向治疗^{3,8}。二代测序技术已被用于鉴定 *HER2*（*ERBB2*）突变⁹。

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 *HER2* 单克隆抗体、可裂解的稳定四肽连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂 (喜树碱类衍生物) 组成。

根据 DESTINY-Breast03 试验的结果, T-DXd (5.4 mg/kg) 在超过 **30 个国家/地区** 获批用于治疗既往在转移阶段接受过 (或一种或多种) 抗 *HER2* 治疗方案, 或在新辅助治疗期间或辅助治疗之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 *HER2* 阳性成人乳腺癌患者。根据 DESTINY-Breast01 试验的结果, 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 (5.4 mg/kg) **在美国获批** 用于治疗既往在转移阶段接受过化疗, 或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内疾病复发的, 不可切除或转移性 *HER2* 低表达 (免疫组化[IHC] 1+或 IHC 2+/原位杂交[ISH]-) 成人乳腺癌患者。

根据 DESTINY-Lung02 试验的结果, T-DXd (5.4 mg/kg) 已**在美国获批** 用于治疗经 FDA 批准的检查检测出肿瘤存在 *HER2 (ERBB2)* 激活突变且既往接受过一种系统性治疗的不可切除或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者

根据 DESTINY-Gastric01 试验的结果, T-DXd (6.4mg/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 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-Breast01、DESTINY-Breast03、DESTINY-Breast04、DESTINY-Gastric01 和 DESTINY-Gastric02 试验的结果, T-DXd 用于治疗乳腺癌和胃癌的注册申请目前正在多个国家接受审评。

关于第一三共和阿斯利康的合作

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，共同开发和商业化 T-DXd 和 Dato-DXd (datopotamab deruxtecan)，在日本市场第一三共拥有各个 ADC 产品的独家权益。第一三共负责 T-DXd 和 Dato-DXd 的生产和供应。

关于第一三共

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

声明:

1. 由李博士为第一三共和阿斯利康提供无偿咨询服务
2. 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

参考文献

- 1 WHO. Cancer Today. 2020. Accessed August 2022.
- 2 American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. Accessed August 2022
- 3 American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates. Accessed August 2022.
- 4 Liu S, et al. Clin Cancer Res. 2018;24(11):2594-2604.
- 5 Riudavets M, et al. ESMO Open. 2021; 6(5): 100260.
- 6 Pillai RN, et al. Cancer. 2017;123:4099-105.
- 7 Offin M, et al. Cancer. 2019;125:4380-7.
- 8 Zhou J, et al. Ther Adv Med Oncol. 2020;12.
- 9 Hechtman, J, et al. Cancer Cyto. 2019; 127 (7): 428-431