

新闻稿

Date:

2022 年 9 月 11 日

Trastuzumab deruxtecan 在 HER2 突变的转移性非小细胞肺癌患者中展现持久的肿瘤缓解

- II 期临床试验 DESTINY-Lung02 的最新数据显示，第一三共和阿斯利康合作开发的 T-DXd (5.4 mg/kg) 在 HER2 突变的疾病中展现出具有临床意义的疗效和良好的安全性
- II 期临床试验 DESTINY-Lung01 的最新结果表明，T-DXd 在多种癌症亚型患者中继续展示出持久疗效

东京、慕尼黑和新泽西州巴斯金里奇 - (2022 年 9 月 11 日) - II 期试验 DESTINY-Lung02 中期分析结果显示，Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 在既往接受过治疗的 *HER2* 突变不可切除和/或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中展现出更具临床意义的肿瘤缓解作用。研究结果在 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (#ESMO22) 大会的最新报告环节 (LBA55) 揭晓。

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)。

DESTINY-Lung02 (数据截止日期为 2022 年 3 月 24 日) 预设的中期分析显示，接受 T-DXd 5.4 mg/kg (队列 1; n=52) 或 6.4 mg/kg (队列 2; n=28) 的患者展现出具有临床意义的疗效，两种剂量的安全性与 T-DXd 的总体安全性保持一致，其中 5.4 mg/kg 剂量的安全性和耐受性更佳。经盲态独立中心审查 (BICR) 评估，队列 1 和队列 2 的经证实客观缓解率 (ORR) 分别为 53.8% (95% 置信区间 [CI], 39.5-67.8) 和 42.9% (95% CI, 24.5-62.8)。在各患者队列中观察到 1 例完全缓解 (CR) (队列 1: 1.9%，队列 2: 3.6%)；在队列 1 中观察到 27 例 (51.9%) 部分缓解 (PR)，队列 2 中则观察到 11 例 (39.3%) PR。截止到预定中期分析时，队列 2 的中位缓解持续时间 (DOR) 为 5.9 个月 (95% CI: 2.8-NE)，队列 1 则未达到 DoR。对队列 1 进行的 90 天随访显示 (截至到 2022 年 6 月 22 日)，T-DXd 展现出的经证实的 ORR 为 57.7% (95% CI, 43.2-71.3)，中位 DoR 为 8.7 个月 (95% CI: 7.1-NE)，其中 1.9% 的患者达到 CR，55.8% 的患者达到 PR。

日本柏市国立癌症研究中心东医院内科肿瘤医师和研究者 Koichi Goto 博士

表示：“DESTINY-Lung02 的试验结果进一步证明了 *HER2* 突变为转移性非小细胞肺癌患者的可靶向突变类型，同时还表明 T-DXd 可在既往治疗选择有限的患者人群中发挥强大的肿瘤缓解作用。我们在这项试验中观察到了肿瘤缓解，并且这两个患者队列的病情均得到有效控制，这些结果将支持 T-DXd 作为该类型非小细胞肺癌患者的潜在全新的治疗方案。”

DESTINY-Lung02 临床研究中观察到接受 T-DXd (5.4mg/kg) 治疗的患者的总体安全性特征与既往试验中所观察到的一致，没有发现新的安全性问题。接受 T-DXd 6.4 mg/kg 剂量队列治疗的患者中出现三级不良事件 (TEAE) 发生率均高于 5.4 mg/kg 剂量队列 (n=151)。T-DXd 5.4 mg/kg 剂量队列和 6.4mg/kg 剂量队列发生 3 级或 3 级以上 TEAE 的比例分别为 31.7%和 58.0%。在 ≥20%的患者中发生的最常见 3 级或 3 级以上 TEAE 为中性粒细胞减少症 (11.9% (5.4 mg/kg) , 34% (6.4 mg/kg) ; 贫血 (8.9% (5.4 mg/kg) , 14.0% (6.4 mg/kg)) 和白细胞减少症 (2.0% (5.4 mg/kg) , 14.0% (6.4 mg/kg))。经独立裁定委员会确定，有 13 例患者 (5.4 mg/kg 队列的患者有 5.9%，6.4 mg/kg 队列的患者有 14%) 发生了治疗相关间质性肺疾病 (ILD) 或肺部炎症。大多数为 1 级或 2 级的低级 ILD (5.4 mg/kg 队列的患者有 5.0%，6.4 mg/kg 队列的患者有 14.0%)，报告了 1 例三级事件 (5.4mg/kg 队列的患者有 1%)。未发生四级或五级 ILD 或肺炎。

第一三共全球研发负责人 Ken Takeshita 博士表示：“DESTINY-Lung02 试验的结果中观察到的数据结果与之前使用 T-DXd 治疗非小细胞肺癌的数据以及中期分析中证明的疗效保持一致，这支持了近期美国 FDA 加速批准 T-DXd 用于 *HER2* 突变非小细胞肺癌患者，同时进一步证明 T-DXd 或将成为此类患者的新治疗方案。同时，这项数据将支持 T-DXd 未来在全球范围内的注册申请，以惠及更多患者尽快使用到这款新药物。”

阿斯利康首席医疗官兼肿瘤学首席开发官 Cristian Massacesi 博士表示：“我们在 DESTINY-Lung02 试验中观察到具有临床意义的疗效及良好的安全性，我们得以确定 T-DXd 治疗 *HER2* 突变型非小细胞肺癌的最佳剂量为 5.4 mg/kg。我们还将进一步探索 T-DXd 在多种以 *HER2* 靶向肿瘤类型中的潜力。今天披露的数据再一次强调了在肺癌确诊患者中纳入 *HER2* 检测的必要性。”

DESTINY-Lung02 试验中的所有患者既往均接受过至少一种癌症治疗 (包括含铂化疗)。在预设的队列 1 (5.4mg/kg) 和队列 2 (6.4mg/kg) 中，分别有 71.2% 和 78.6% 的患者先前接受了抗 PD-1 的治疗。5.4 mg/kg 组的中位随访时间为 5.6 个月 (1.1-11.7)，6.4 mg/kg 组为 5.4 个月 (0.6-12.1)。

DESTINY-Lung02 试验结果总结

疗效指标	T-DXd (5.4 mg/kg) (n=52)	T-DXd (5.4 mg/kg) n=52 额外的 90 天随访 缓解分析 ¹	T-DXd (6.4 mg/kg) (n=28)

经证实 ORR (%) (95% CI) ^{ii,iii}	53.8% (39.5-67.8)	57.7% (43.2-71.3)	42.9% (24.5-62.8)
CR (%)	1.9%	1.9%	3.6%
PR (%)	51.9%	55.8%	39.3%
SD (%)	36.5%	--	50.0%
PD (%)	3.8%	--	3.6%
NE (%) ^{iv}	5.8%	--	3.6%
DCR (95% CI) ^{ii,v}	90.4% (79.0-96.8)	--	92.9% (76.5-99.1)
中位 DoR (月) (95% CI) ⁱⁱ	NE (4.2-NE)	8.7 (7.1-NE)	5.9 (2.8-NE)
中位 TTIR (月) (95% CI)	1.4 (1.2-5.8)	--	1.4 (1.2-3.0)

CI: 置信区间; CR: 完全缓解; DCR: 疾病控制率; DoR: 缓解持续时间; NE: 不可评估; ORR: 客观缓解率; PD: 疾病进展; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; TTIR: 至初次缓解时间

来自随机分组患者数据≥数据截止前 4.5 个月

ⁱ 由于数据截止日期 (2022 年 3 月 24 日) 时, 5.4mg/kg 剂量组未达到中位 DoR, 因此进行了额外的 90 天随访缓解分析; 90 天随访的数据截止日期为 2022 年 6 月 22 日。

ⁱⁱ 经盲态独立中心审查评估

ⁱⁱⁱ ORR=CR + PR

^{iv} 5.4mg/kg 剂量下有 3 名患者为 NE (一名患者因 COVID 而未接受治疗; 两名患者在第一次肿瘤评估前中止研究); 6.4mg/kg 剂量下有 1 名患者为 NE (在第一次治疗给药前因不良事件而中止研究)。

^v DCR=CR + PR + SD

DESTINY-Lung01 试验的最新结果

II 期试验 DESTINY-Lung01 的最新结果也已在 ESMO 上公布, 试验评估结果显示, 在长期随访中 T-DXd 在 HER2 突变 (队列 2) 或 HER2 过表达 (队列 1 和队列 1a) 的非小细胞肺癌中展示出一致的疗效、安全性和生存获益。

经过中位 16.7 个月的随访, 既往接受过治疗的 *HER2* 突变 NSCLC 患者 (队列 2) 的结果显示, T-DXd 在总体患者人群中的中位缓解持续时间 (DoR) 延长至 10.6 个月 (95% CI: 5.6-18.3), 中位总生存期 (OS) 延长至 18.6 个月 (95% CI: 13.8-25.8)。对于存在或不存在基线无症状脑转移的患者的亚组分析显示, 接受 T-DXd 治疗的中位 PFS 分别为 7.1 个月 (95% CI: 5.5-9.8), 和 9.7 个月 (95% CI: 4.5-16.9), 中位 OS 分别为 14 个月 (95% CI: 9.8-19.5) 和 27 个月 (95% CI: 15.3-NE)。对接受过两种或两种以上既往治疗的患者的亚组分析显示, 中位 PFS 分别为 8.3 个月 (95% CI: 5.58-15.2) 和 6.8 个月 (95% CI: 4.4-9.8), 中位 OS 分别为 22.1 个月 (95% CI: 14.0-31.3) 和 13.8 个月 (95% CI: 7.1-18.6)。

此外, 队列 1 (T-DXd 6.4 mg/kg; n=49) 和队列 1a (T-DXd 5.4 mg/kg; n=41) 的最新结果凸显了令人鼓舞的生存获益, 设置这些队列的目的是评价 T-DXd 在既往接受过治疗的转移性 *HER2* 过度表达 NSCLC 患者中的作用。截至数据截止日期 (2021 年 12 月 3 日), 队列 1 中接受 T-DXd 6.4 mg/kg 的患者的中位 PFS 为 5.7 个月, 中位 OS 为 12.4 个月, 经证实 ORR 为 26.5% (15.0-41.1); 队列 1a 中接受 T-DXd 5.4 mg/kg 的患者的中位 PFS 为 6.7 个月, 中位 OS 为 11.2 个

月，经证实 ORR 为 34.1% (20.1-50.6)。6.4 mg/kg 和 5.4 mg/kg 治疗组的中位随访持续时间分别为 12.0 个月 (0.4-36.0) 和 10.6 个月 (0.6-16.9)。

在 DESTINY-Lung01 中，T-DXd 的总体安全性特征与之前的数据一致，长期随访中未发现新的安全问题。经独立裁定委员会确定，HER2 突变的非小细胞肺癌 C 患者队列中有一例治疗相关ILD 或肺部炎症病例；在 HER2 突变的队列中，27.5% 接受 6.4 mg/kg 剂量治疗的患者中观察到ILD，其中大多数被确定为低级别和两例五级事件。在 HER2 过表达非小细胞肺癌患者队列中，6.4mg/kg 和 5.4mg/kg 剂量队列中各有两例治疗相关ILD 或肺部炎症病例。在 HER2 过表达队列中，接受 6.4 mg/kg 剂量和 5.4mg/kg 剂量治疗的患者中分别有 20.4%和 4.9%的患者观察到ILD，其中大多数被确定为低级别和 4 例五级事件。。II 期试验 DESTINY-Lung01 的数据已在《新英格兰医学杂志》上发表。

T-DXd 尚未在美国以外地区获批用于治疗转移性 HER2 突变 NSCLC 患者。

关于 DESTINY-Lung02 临床研究

DESTINY-Lung02 是一项全球 II 期、随机、两队列试验，旨在评估 T-DXd 在既往接受至少一种抗癌治疗（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。患者以 2:1 的比例随机分配接受 T-DXd 5.4 mg/kg（队列 1；n=102）或 T-DXd 6.4 mg/kg（队列 2；n=50）。该研究的主要终点是经盲态独立中心审查（BICR）评估的 ORR。次要终点包括疾病控制率（DCR）、经研究者和 BICR 评估的 DoR 和 PFS、研究者评估的 OS 和安全性。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](https://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 (5.4 mg/kg 或 6.4 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 2, n=91) 或 HER2 过度表达 (队列 1 和 1a, n=90) (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。主要终点为经独立中心审查 (ICR) 评估的经证实 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 181 名患者。有关该试验的更多信息，请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于 HER2 突变和 HER2 过度表达 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。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²。

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，包括肺癌、

乳腺癌、胃癌和结直肠癌。在非鳞状 NSCLC 患者中，特定的 *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 患者出现此种突变^{3,4}。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⁵。*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⁶。

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 FDA 加速批准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⁷。二代测序技术已被用于检测 *HER2* (*ERBB2*) 突变⁸。

HER2 过度表达与特定的 *HER2* 基因改变 (*HER2* 扩增) 相关，这类肿瘤通常侵袭性较强，预后较差⁹。大约占 10% 至 15% 的非小细胞肺癌患者，而腺癌（一种生长在器官内部腺体的肿瘤亚型）患者的发病率高达 30%^{10, 11, 12, 13}。

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 采用第一三共独有的 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。

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 单药治疗多种携带 HER2 改变的肿瘤（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。

References

1. WHO. Cancer Today. 2020. Accessed August 2022.
2. American Cancer Society. [Lung Cancer Survival Rates](#). Accessed August 2022.
3. Liu S, et al. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2594-2604.
4. Riudavets M, et al. *ESMO Open*. 2021; 6(5): 100260.
5. Pillai RN, et al. *Cancer*. 2017;123:4099-105.
6. Offin M, et al. *Cancer*. 2019;125:4380-7.
7. Zhou J, et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12.
8. Hechtman, J, et al. *Cancer Cyto*. 2019; 127 (7): 428-431.
9. Liu L, et al. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):1922-32.
10. Planchard D et al. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192-iv237.
11. Wu Y-L et al. *Ann Oncol*. 2019;30:171-210.
12. Tsurutani J et al. *Cancer Discov*. 2020;10:688-701.
13. Bartley A et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1345-1363.