

新闻稿

Date:

2022年9月10日

DS-7300 在多种晚期肿瘤患者中展现出令人鼓舞的持久缓解

- DS-7300 治疗转移性肺癌、前列腺癌或食管癌患者的 I/II 期试验的扩展随访数据将在 ESMO 的优选口头报告环节揭晓

东京、慕尼黑、新泽西州巴斯金里奇和田纳西州纳什维尔-（2022年9月10日）-第一三共和 Sarah Cannon Research Institute 宣布 DS-7300（一款在 first-in-class B7-H3 靶向 DXd 抗体偶联物 [ADC]）的 I/II 期试验的扩展随访数据显示其在多种既往过度治疗的肺癌、前列腺癌或食管癌患者中表现出令人鼓舞的持久肿瘤缓解率。这些数据在欧洲肿瘤内科学会（#ESMO22）大会的优选口头报告环节（摘要#4530）予以公布。

B7-H3 在多种癌症类型（包括肺癌、前列腺癌和食管癌）中过度表达，现已证明此类过度表达与某些癌症的不良预后相关，这使得 B7-H3 成为有前景的治疗靶点^{1,2,3,4,5,6}。

在 118 位接受 DS-7300（剂量范围 4.8 mg/kg 至 16.0 mg/kg）的多种实体瘤（包括小细胞肺癌 (SCLC)、鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)、去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 或食管鳞癌 (ESCC)）患者中观察到肿瘤缓解率为 32%（共 38 例，其中 33 例为确认的肿瘤缓解，确认的 ORR 为 28%，95% CI: 20-37）。

第一三共全球研发负责人 Ken Takeshita 博士表示：“这些结果表明 DS-7300 的开发取得了重要进展，该药物在肺癌、前列腺癌或食管癌在内的多种不同类型晚期癌症患者中继续显示出令人鼓舞的持久疗效。基于上述结果，我们正在评估除近期启动的治疗广泛期小细胞肺癌患者的 II 期试验以外的下一步 DS-7300 临床开发举措。”

肺癌亚组分析

在晚期肺癌患者的两个亚组中，在 SCLC (n=19) 和鳞状 NSCLC (n=5) 患者中观察到 ORR 分别为 58%(95% CI: 33-80)和 40%(95% CI: 5-85)。在 SCLC 患者中观察到 11 例肿瘤缓解（10 例确认，53%，95% CI: 29-76），在鳞状 NSCLC 患者中则观察到 2 例肿瘤缓解（40%，95% CI: 5-85）。SCLC 患者的中位 DOR 为 5.5 个月（95% CI: 2.8-NR），鳞状 NSCLC 患者为 4.3 个月（95% CI: 3.1-NR）。SCLC 患

者的中位随访时间为 4.9 个月 (95%CI: 3.3-8.8) , NSCLC 患者为 1.7 个月 (95% CI: 0.3-5.2) 。

Sarah Cannon Research Institute 肺癌研究项目主任、实体瘤免疫效应细胞治疗项目负责人 Melissa L. Johnson 博士表示: “除一例鳞状非小细胞肺癌患者外, 所有接受 DS-7300 治疗的肺癌患者的肿瘤均有所减小, 这对于超越现在标准治疗化疗和免疫治疗方案的患者来说是令人惊喜的。目前一项正在进行中的 II 期试验在招募更多广泛期小细胞肺癌患者, 我们迫切期待在该试验中进一步证实 DS-7300 在小细胞肺癌患者中的积极疗效和安全性结果。”

前列腺癌亚组分析

在前列腺癌 CRPC (n=54) 和食管癌 ESCC (n=19) 患者的这两个亚组中观察到 ORR 分别为 33% (95% CI: 21-47)。在 CRPC 患者中观察到 18 例缓解 (15 例确认), 在 ESCC 患者中观察到 4 例 PR (1 例未证实)。CRPC 患者的中位 DOR 为 4.4 个月 (95%, CI: 2.7-NR) 。CRPC 患者的中位随访时间为 9.3 个月 (95%, CI: 7.5-10.6。对于 CRPC, 40%的患者达到 PR, 包括 46%存在基线肝脏转移的患者。

食管癌亚组分析

在食管癌剂量递增和扩大队列 (n=22) 的一组患者中观察到 23% (95% CI: 8-45) 的肿瘤缓解。在 ESCC 患者中观察到 5 例肿瘤缓解 (4 例确认), 中位 DOR 为 2.8 个月 (95% CI:2.6-NR) 。中位随访时间为 7.7 个月 (95% CI: 3.3-10.9) 。

安全性

DS-7300 的安全性和耐受性与之前的试验报告一致。在所有患者 (n=147) 中, 大于 10%的最常见的治疗中出现的不良事件 (TEAE) 包括恶心 (63%)、贫血 (33%)、输液相关反应 (32%)、食欲减退 (31%)、疲劳 (30%)、呕吐 (30%)、腹泻 (16%)、发热 (16%)、便秘 (14%)、发冷 (13%) 和脱水 (11%)。66 名患者 (45%) 发生了 ≥ 3 级 TEAE, 其中最常见的是贫血 (19%)、中性粒细胞减少症 (4%)、恶心 (3%)、肺炎 (3%) 和中性粒细胞计数降低 (3%)。经独立裁定委员会确定, 在 12.0mg/kg 剂量下报告了 2 例 1 级和 4 例 2 级治疗相关间质性肺疾病 (ILD) /肺部炎症事件。此前, 在 16.0 mg/kg 剂量下报告了 1 例 5 级 ILD 事件, 之后由于安全性问题而停止该剂量治疗。目前有 2 例 ILD/肺部炎症事件待裁定, 8%的患者因 TEAE 而中断治疗。

日本国立癌症研究中心东医院探索性肿瘤研究与临床试验中心和转化研究促进中心主任兼实验治疗学系主任 Toshihiko Doi 博士表示: “晚期前列腺癌和食管癌目前仍然难以治疗, 许多患者会出现疾病反复复发。对于亟需治疗方案的转移

阶段的患者来说，B7-H3 靶点的 DS-7300 对于治疗转移性前列腺癌和食管癌可能会展现出令人鼓舞的治疗效果。”

入组 DS-7300 从 4.8mg/kg 至 16.0mg/kg 剂量递增和剂量扩展试验的患者，既往接受过治疗线数中位值为 5（范围：0-14）。截至数据截止日期（2022 年 6 月 30 日），35 名患者（24%）仍在接受 DS-7300 治疗，包括 8 名 SCLC 患者（40%）、17 名 CRPC 患者（23%）、4 名 ESCC 患者（14%）和 5 名鳞状 NSCLC 患者（56%）。

关于 DS-7300 I/II 期试验

这是一项首次人体、开放标签、I/II 期试验，旨在评价 DS-7300 在标准治疗难治或不耐受或无标准治疗的晚期/不可切除或转移性实体瘤成人患者的安全性、耐受性和初步活性。

I 期试验（剂量递增）旨在评价 DS-7300 递增剂量的安全性和耐受性，以确定最大耐受剂量（MTD）或推荐扩展剂量（RDE）。此部分入组了 81 名晚期/不可切除或转移性 SCLC、NSCLC（鳞癌或腺癌）、CRPC、ESCC、头颈部鳞状细胞癌、膀胱癌、肉瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤或乳腺癌患者。

II 期试验（剂量扩展）旨在评价 12.0 mg/kg（RDE）DS-7300 在约 40 名转移性鳞状 NSCLC、ESCC 或 CRPC 患者中的安全性、耐受性和初步活性。根据活性信号，扩展队列可能会添加其他或替代适应症。

试验的剂量递增部分旨在评价剂量限制性毒性和安全性，剂量扩展部分则意在评价 ORR、DOR、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）和安全性。试验还将对药代动力学终点、探索性生物标志物和免疫原性终点进行评估。

该研究的剂量扩展部分正在亚洲和北美洲招募患者。欲了解更多信息，请访问 ClinicalTrials.gov。

关于 B7-H3

B7-H3 是一种跨膜蛋白，和 PD-L1 同属 B7 家族⁷。B7-H3 在多种癌症（包括肺癌、前列腺癌和食管癌）中过度表达，现已证明此类过度表达与某些癌症的不良预后相关，这使得 B7-H3 成为有前景的治疗靶点^{8,9,10,11,12,13}。目前，B7-H3 靶向药物尚未获批用于治疗任何癌症。

关于肺癌、前列腺癌和食管癌

肺癌是全球第二大常见的癌症，也是导致癌症相关死亡的主要原因，2020 年全球有超过 220 万¹⁴新发病例和 170 万死亡病例。肺癌的两种主要类型为 NSCLC 和 SCLC，前者约占所有肺癌病例的 80 至 85%，后者约占 15%¹⁵。NSCLC 可进一步划分为三种亚型，其中包括鳞状细胞癌（约占 25%，起源于肺部气道内的鳞状细胞）¹⁶。超过半数的肺癌患者确诊时已处于转移阶段¹⁷。晚期 NSCLC 和 SCLC 确诊

患者的五年生存率分别仅有 8%和 3%^{18, 19}。

前列腺癌为男性第二大常见癌症，也是男性癌症死亡的第五大原因，估计 2020 年全球有 140 万新发病例和 37.5 万死亡病例²⁰。转移性前列腺癌患者的五年生存率仅有 32.3%^{21,22}。

食管癌是全球第七大常见的癌症，也是癌症死亡的第六大原因，估计 2020 年有 60.4 万新发病例和 54.4 万死亡病例²³。绝大部分食管癌患者确诊时已为晚期，五年生存率仅有 5.7%^{24,25}。

关于 DS-7300

DS-7300 是一款在研 B7-H3 靶向 ADC，也是第一三共肿瘤临床开发管线的五大 ADC 药物之一。DS-7300 采用第一三共专有的 DXd ADC 技术设计，由人源化抗 B7-H3 IgG1 单克隆抗体通过可裂解的四肽连接子，与拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（喜树碱类衍生物，DXd）连接组成。

除了与 Sarah Cannon Research Institute 合作开展 I/II 期试验外，第一三共还在广泛期 SCLC 患者中开展 II 期试验以评估 DS-7300。

DS-7300 是一种在研药物，尚未在任何国家获批用于任何适应症。该药物的安全性和疗效尚未确定。

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。

关于 Sarah Cannon Research Institute

Sarah Cannon Research Institute 是 HCA Healthcare 的癌症研究所 Sarah Cannon 旗下研究机构。作为世界领先的临床研究组织，它专注于为患者提供先进的治疗方案，并着力开展基于社区的临床试验。作为药物开发领域的领导者，Sarah Cannon 自 1993 年成立以来已领导了 580 多项首次人体临床试验，在过去 10 多年来开展的临床试验中有绝大多数癌症治疗方案获批，使其处于领先地位。此外，Sarah Cannon 还通过其合同研究组织 (CRO)，即 Sarah Cannon Development Innovations，为药物开发和行业赞助商提供管理、监管和其他研究支持服务。

参考文献

1. Yamato M, et al. Mol Cancer Ther. 2022;21:635-46.
2. Dong P, et al. Front Oncol. 2018;8:264.
3. Picarda E, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(14):3425-3431.
4. Bendell JC, et al. J Clin Oncol. 2020;39(15 suppl 1). Abstract TPS3646.
5. Kontos F, et al. Clin Cancer Res. 2021;27(5):1227-1235.
6. Qiu M-j, et al. Front. Oncol. 2021;11:600238.
7. Qiu M-j, et al. Front. Oncol. 2021;11:600238.
8. Yamato M, et al. Mol Cancer Ther. 2022;21:635-46.
9. Dong P, et al. Front Oncol. 2018;8:264.
10. Picarda E, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(14):3425-3431.
11. Bendell JC, et al. J Clin Oncol. 2020;39(15 suppl 1). Abstract TPS3646.
12. Kontos F, et al. Clin Cancer Res. 2021;27(5):1227-1235.
13. Qiu M-j, et al. Front. Oncol. 2021;11:600238.
14. Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71(3): 209-249
15. Schabath MB and Cote ML. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1563-1579
16. Schabath MB and Cote ML. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1563-1579
17. Chen R, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):58
18. American Cancer Society. NSCLC Survival Rates (SEER Data). Updated March 2022
19. SEER. Small Cell Carcinoma of the Lung and Bronchus SEER 5-Year Relative Survival Rates. 2012-2018. Accessed July 2022
20. Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71(3): 209-249
21. NCI Seer Cancer Stats Prostate Cancer
22. NCI Seer Cancer Stat Facts Prostate Cancer by Stage
23. Sung H et al. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249
24. Yang j et al. Front Oncol. 2020; 10: 1727
25. NCI Seer Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer