

Press Release

DESTINY-PanTumor02 II 期研究证实德曲妥珠单抗在多种 HER2 表达晚期实体瘤患者中实现临床意义上的无进展生存期和总生存期改善

- 数据支持与全球卫生管理部门正在进行的讨论

东京和新泽西州巴斯金里奇 - (2023 年 7 月 27 日) -正在进行的 [DESTINY-PanTumor02](#) II 期研究的主要分析结果显示，注射用德曲妥珠单抗（优赫得®，后简称德曲妥珠单抗）在既往接受过治疗的多种 HER2 表达晚期实体瘤患者中实现临床意义上的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）改善，这是该研究的两个次要终点。

德曲妥珠单抗是一款采用独有技术设计的 HER2 靶向抗体偶联药物（ADC），由第一三共（TSE: 4568）和阿斯利康（LSE/STO/纳斯达克代码：AZN）共同开发和商业化。

在主要分析中，根据研究者评估确认的客观缓解率（ORR，即研究的主要终点）和缓解持续时间（DoR，即研究的次要终点），德曲妥珠单抗持续显示出持久缓解，进一步证实了近期在 2023 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会中公布的中期分析结果。

[DESTINY-PanTumor02](#) II 期研究旨在评估德曲妥珠单抗在不适合根治性治疗且既往接受过治疗的局部晚期、不可切除或转移性 HER2 表达实体瘤患者中的疗效和安全性，包括胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌和其他癌症。

这些数据将在即将召开的医学会议上公布，并将支持与全球卫生管理部门正在进行的讨论。

第一三共肿瘤学临床开发部全球负责人 Mark Rutstein 医学博士表示，“DESTINY-PanTumor02 研究的这些最新结果对于我们重塑 HER2 表达晚期癌症的临床治疗格局非常重要，目前这些患者的治疗选择有限，预后较差。德曲妥珠单抗在这些患者中表现出的总生存期获益是向前迈出的重要一步，有可能推进目前的治疗标准，为 HER2 表达癌症患者提供新的选择”

阿斯利康首席医疗官兼肿瘤学首席开发官 Cristian Massacesi 医学博士表示，“德曲妥珠单抗的无进展生存期和总生存期结果以及进一步随访发现的持续可靠、持久的肿瘤缓解突显了这一重要药物对于目前没有靶向治疗选择的 HER2 表达癌症患者的潜在价值。由于这些癌

症领域的需求远未得到满足，我们正与卫生管理部门合作，以便尽快将德曲妥珠单抗提供给可能从这种药物中获益的 HER2 表达癌症患者。”

在主要分析中观察到的安全性特征与既往数据以及德曲妥珠单抗其他研究一致，未发现新的安全性问题。间质性肺疾病（ILD）的发病率和严重程度与其他德曲妥珠单抗研究中观察到的情况一致，经独立裁定委员会确定，5 级 ILD 的发病率较低。

关于 DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 是一项全球性、多中心、多队列、开放标签 II 期研究，旨在评价德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）治疗 HER2 表达肿瘤的疗效和安全性，包括胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌和其他肿瘤。

DESTINY-PanTumor02 的主要疗效终点是由研究者评估确认的 ORR。次要终点包括 DoR、PFS、OS、疾病控制率、安全性、耐受性和药代动力学。

DESTINY-PanTumor02 已在亚洲、欧洲和北美洲的多个研究中心入组了 268 例患者。欲了解有关该研究的更多信息，请访问 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)。

关于实体瘤中的 HER2 表达

HER2 是一种酪氨酸激酶受体促生长蛋白，在全身多种组织细胞表面表达，参与正常细胞生长。^{1,2} 在一些癌症中，HER2 表达有所增加或细胞存在激活突变。^{1,3} HER2 蛋白过表达可能是 HER2 基因扩增的结果，并且通常与侵袭性疾病和预后不良有关。⁴

虽然 HER2 靶向治疗已用于治疗乳腺癌、胃癌、肺癌和结肠直肠癌，但还需进行更多的研究以评价其治疗其他类型的 HER2 表达肿瘤的潜力。^{2,5,6}

HER2 是胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌和胰腺癌治疗中的一种新兴生物标志物。³ 在这些额外肿瘤类型中未进行常规检测，因此可用的参考文献有限。在这些实体瘤中观察到的 HER2 过表达（IHC 3+）的比例为 1% 至 28%。^{7,8} 对于某些 HER2 表达实体瘤，特别是那些已经进展或标准疗法难治性实体瘤，目前尚无经批准针对这些癌症的 HER2 靶向治疗，因此对有效治疗的需求尚未得到满足。^{2,9}

关于注射用德曲妥珠单抗

注射用德曲妥珠单抗（优赫得®，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 仅美国）是一款 HER2 靶向抗体偶联药物（ADC）。德曲妥珠单抗采用第一三共独有的 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。德曲妥珠单抗由 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（依喜替康衍生物）连接组成。

基于 [DESTINY-Breast03](#) 研究获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在 50 多个国家/地区获得批准，用于治疗既往在转移阶段或在新辅助或辅助治疗期间接受过（一种或多种）抗 HER2 治疗方案，或在治疗期间或完成治疗后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。

基于 [DESTINY-Breast04](#) 研究获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在 40 多个国家/地区获得批准，用于治疗既往在转移阶段接受过一种系统性治疗，或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内出现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]-）乳腺癌成人患者。

基于 [DESTINY-Lung02](#) 研究获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在以色列获得批准，且在美国获得加速批准，用于治疗在当地或地区批准的检测方法中检测出肿瘤存在 *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 NSCLC 成人患者。该适应症在美国的后续批准取决于确证验证性研究中对临床获益的验证和描述。

基于 [DESTINY-Gastric01](#) 研究和/或 [DESTINY-Gastric02](#) 研究获得的结果，德曲妥珠单抗（6.4 mg/kg）已在 30 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。

关于用德曲妥珠单抗临床开发计划

旨在评价德曲妥珠单抗单药治疗多种 HER2 靶向癌症的疗效和安全性的全面研发计划正在全球范围内进行。联合免疫治疗等其他抗肿瘤治疗的研究也在进行中。

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，共同开发并商业化德曲妥珠单抗和 datopotamab deruxtecan（Dato-DXd），在日本市场第一三共拥有各款 ADC 产品的独家权益。第一三共负责德曲妥珠单抗和 datopotamab deruxtecan 的生产和供应。

关于第一三共 DXd ADC 产品组合

第一三共 DXd ADC 产品组合目前主要有五款处于临床开发阶段的 ADC 药物，涵盖多种癌症类型。处于临床研究阶段的 DXd ADC 包括德曲妥珠单抗（HER2 靶向 ADC）和 datopotamab deruxtecan（Dato-DXd，TROP2 靶向 ADC），这两款药物目前正由第一三共与阿斯利康共同开发并在全球范围内商业化；此外还包括 patritumab deruxtecan（HER3-DXd，HER3 靶向 ADC）。其他两款 ADC 包括 ifinatamab deruxtecan（I-DXd；DS-7300，B7-H3 靶向 ADC）和 raludotatug deruxtecan（R-DXd；DS-6000，CDH6 靶向 ADC），正在通过与 Sarah Cannon 研究所的早期战略研究合作进行开发。

每款 ADC 均采用第一三共独有的 DXd ADC 技术设计，用于靶向和传递表达特定细胞表面抗原的癌细胞内部的细胞毒性有效载荷。每款 ADC 均由一种单克隆抗体、可裂解四肽连接子和若干拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（依喜替康衍生物，DXd）组成。

Datopotamab deruxtecan、ifinatamab deruxtecan、patritumab deruxtecan 和 raludotatug deruxtecan 均为在研药物，尚未在任何国家/地区获批用于任何适应症。尚未完全确定安全性和疗效。

关于第一三共

第一三共是一家为社会可持续发展做贡献的创新型全球医疗保健公司，致力于发现、开发和提供新的标准疗法，以提高世界各地患者的生活质量。第一三共专注制药行业 120 余年，凭借其世界一流的科学和技术，为癌症、心血管疾病和其他医疗需求远未得到满足的病患者创造新的治疗方法和创新药物。欲了解更多信息，请访问 www.daiichisankyo.com。

参考文献：

¹ ASCO. [Breast Cancer](#). Accessed July 2023.

² Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.

³ Omar N, et al. [Pathogenesis](#). 2015;2(3):1-9.

⁴ Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21): 4099-4105.

⁵ National Cancer Institute. [Enhertu Marks First Targeted Therapy for HER2-Mutant Lung Cancer](#). Accessed July 2023.

⁶ Siena S, et al. [Ann Oncol](#). 2018 May; 29(5):1108 - 1119.

⁷ Yan M, et al. [Cancer Metastasis Rev](#). 2015;34(1):157 - 164.

⁸ Buza N, et al. [Modern Pathology](#). 2013 Dec;26(12):1605-12.

⁹ Meric-Bernstam F, et al. [J Clin Oncol](#). 2021; 39:15: 3004-3004.