

新闻稿

II 期研究 DESTINY-PanTumor02 中，德曲妥珠单抗对多种 HER2 表达的晚期实体瘤产生有临床意义的生存获益

- 第一三共和阿斯利康联合开发的德曲妥珠单抗在总研究人群中的中位无进展生存期为 6.9 个月，中位总生存期为 13.4 个月。
- 研究结果强调了德曲妥珠单抗作为一种不受限于肿瘤类型治疗经治的 HER2 表达实体瘤患者的潜力，并支持目前与全球卫生管理部门进行的讨论。

东京和新泽西州巴斯金里奇 - (2023 年 10 月 23 日) - 正在进行的 II 期临床研究 DESTINY-PanTumor02 的阳性结果表明，注射用德曲妥珠单抗（商品名：优赫得®；后称-德曲妥珠单抗）用于既往接受过治疗的多种 HER2 表达的晚期实体瘤患者中具有临床意义的持久疗效。包括首次报告的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）数据在欧洲肿瘤内科学会 2023 年大会（#ESMO23）在以重磅小型口头报告（LBA34）形式公布并同时发表在《临床肿瘤学杂志》上。

德曲妥珠单抗是一款由第一三共和阿斯利康共同开发和商业化，基于第一三共独有技术设计的靶向 HER2 的抗体偶联药物（ADC）。

此次主要分析显示，德曲妥珠单抗在既往接受过治疗的 HER2 表达的晚期实体瘤（包括胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌或其他肿瘤）患者（n=267）总研究人群中经研究者评估的确认的客观缓解率为 37.1%（95% [CI]: 31.3-43.2）。中位缓解持续时间（DoR）为 11.3 个月（95% CI: 9.6-17.8），中位 PFS 为 6.9 个月（95% CI: 5.6-8.0），中位 OS 为 13.4 个月（95% CI: 11.9-15.5）。截至 2023 年 06 月 08 日数据截止日期时，中位随访时间为 12.75 个月。

经中心实验室检测确认肿瘤 HER2 表达即免疫组化（IHC）3+（n=75）的患者中的探索性分析显示出最高的缓解率，其中德曲妥珠单抗组确认的 ORR 为 61.3%（95% CI: 49.4-72.4）。在这一患者人群中，中位 DoR 为 22.1 个月（95% CI: 9.6-NR）；在 IHC 3+表达的患者中，德曲妥珠单抗组的中位 PFS 为 11.9 个月（95% CI: 8.2-13.0），中位 OS 为 21.1 个月（95% CI: 15.3-29.6）。这些具有临床意义的结果进一步肯定了今年早些时候在 2023 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上公布的 DESTINY-PanTumor02 期中分析结果。

德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心研究癌症治疗系主任兼研究的主要研究者 Funda Meric-Bernstam 医学博士说：“这些主要分析结果再次验证了 II 期临床研究 DESTINY-PanTumor02 的期中分析中所示的疗效，德曲妥珠单抗在广泛 HER2 表达的实体瘤中具有临床意义生存获益。基于这些研究结果，德曲妥珠单抗或将为那些治疗方案有限、目前尚无获批靶向 HER2 疗法的 HER2 表达的晚期疾病改善疾病进程、提供疾病控制疾，。”

DESTINY-PanTumor02 研究中德曲妥珠单抗的安全性特征与之前的临床研究保持一致，没有发现新的安全性问题。治疗中出现的 3 级或 3 级以上不良事件（TEAE）发生率为 40.8%。最常见 3 级或 3 级以上 TEAE（≥5% 患者中发生）包括中性粒细胞减少症（19.1%）、贫血（10.9%）、疲乏（7.1%）和血小板减少症（5.6%）。在 DESTINY-PanTumor02 中，10.5% 的患者（n=28）经独立裁定委员会确定为与治疗相关的间质性肺疾病（ILD）或非感染性肺炎。大多数 ILD 或非感染性肺炎事件级别较低（1 级[n=7；2.6%]或 2 级[n=17；6.4%]），观察到 1 例（0.4%）3 级事件、无 4 级事件（0%）和 3 例（1.1%）5 级事件。

第一三共全球肿瘤开发部负责人 Mark Rutstein 医学博士说：“延长患者的生存期是癌症治疗的首要目标之一，DESTINY-PanTumor02 研究中观察到具有临床意义的无进展生存期和总生存期结果令人鼓舞。这些结果为德曲妥珠单抗提供了更多证据，使其有望成为首个获批用于治疗广泛瘤种 HER2 表达的抗体偶联药物。”

阿斯利康首席医学事务官兼肿瘤学首席开发官 Cristian Massacesi 医学博士说：“DESTINY-PanTumor02 的这些最新数据进一步表明，HER2 在广泛实体瘤作为一种可作用的生物标记物的重要性。德曲妥珠单抗有潜力改善既往接受过治疗的 HER2 表达的肿瘤特定患者的预后。我们期望尽快将这一重要药物提供给患者。”

在 DESTINY-PanTumor02 中，40.8% 的患者（n=109）既往接受过的治疗线数为 3 线或 3 线以上。截至 2023 年 06 月 08 日数据截止日期时，267 例患者已接受治疗，其中 75（28.1%）例患者经中心实验室检测确定为 IHC 3+。

DESTINY-PanTumor02 的主要分析结果汇总

疗效指标	所有患者	子宫内膜癌	宫颈癌	卵巢癌	膀胱癌	胆道癌	胰腺癌	其他 ⁱ
所有 IHC 表达水平								
(N)	267	40	40	40	41	41	25	40
确认的 ORR (%) (研究者评估确认) (95% CI) ⁱⁱ	37.1% (31.3-43.2)	57.5% (40.9-73.0)	50.0% (33.8-66.2)	45.0% (29.3-61.5)	39.0% (24.2-55.5)	22.0% (10.6-37.6)	4.0% (0.1-20.4)	30.0% (16.6-46.5)
中位 DoR (月) (95% CI) ⁱⁱⁱ	11.3 (9.6-17.8)	NR (9.9-NR)	14.2 (4.1-NR)	11.3 (4.1-22.1)	8.7 (4.3-11.8)	8.6 (2.1-NR)	5.7 (NR-NR)	22.1 (4.1-NR)
中位 PFS (月) (95% CI)	6.9 (5.6-8.0)	11.1 (7.1-NR)	7.0 (4.2-11.1)	5.9 (4.0-8.3)	7.0 (4.2-9.7)	4.6 (3.1-6.0)	3.2 (1.8-7.2)	8.8 (5.5-12.5)
中位 OS (月) (95% CI)	13.4 (11.9-15.5)	26.0 (12.8-NR)	13.6 (11.1-NR)	13.2 (8.0-17.7)	12.8 (11.2-15.1)	7.0 (4.6-10.2)	5.0 (3.8-14.2)	21.0 (12.9-24.3)
IHC 3+								
(N)	75	13	8	11	16	16	2	9
确认的 ORR (%) ⁱⁱ	61.3% (49.4-72.4)	84.6% (54.6-98.1)	75.0% (34.9-96.8)	63.6% (30.8-89.1)	56.3% (29.9-80.2)	56.3% (29.9-80.2)	0.0%	44.4% (13.7-78.8)
中位 DoR (月) (95% CI) ⁱⁱⁱ	22.1 (9.6-NR)							
中位 PFS (月) (95% CI)	11.9 (8.2-13.0)	NR (7.3-NR)	NR (3.9-NR)	12.5 (3.1-NR)	7.4 (3.0-11.9)	7.4 (2.8-12.5)	5.4 (2.8-NR)	23.4 (5.6-NR)

中位 OS (月) (95% CI)	21.1 (15.3-29.6)	26.0 (18.9-NR)	NR (3.9-NR)	20.0 (3.8-NR)	13.4 (6.7-19.8)	12.4 (2.8-NR)	12.4 (8.8-NR)	24.3 (11.1-NR)
IHC 2+								
(n)	125	17	20	19	20	14	19	16
确认的 ORR (%) ⁱⁱ	27.2% (19.6-35.9)	47.1%	40.0%	36.8%	35.0%	0.0%	5.3%	18.8%
中位 DoR (月) (95% CI) ⁱⁱⁱ	9.8 (4.3-12.6)							
中位 PFS (月) (95% CI)	5.4 (4.2-6.0)	8.5 (4.6-15.1)	4.8 (2.7-5.7)	4.1 (2.3-12.6)	7.8 (2.6-11.6)	4.2 (2.8-6.0)	2.8 (1.4-9.1)	5.5 (2.8-8.7)
中位 OS (月) (95% CI)	12.2 (10.7-13.5)	16.4 (8.0-NR)	11.5 (5.1-NR)	13.0 (4.7-21.9)	13.1 (11.0-19.9)	6.0 (3.7-11.7)	4.9 (2.4-15.7)	14.6 (6.8-22.4)

BTC, 胆道癌; CI, 置信区间; DoR, 缓解持续时间; IHC, 免疫组化; NR, 未达到; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; PFS, 无进展生存期

ⁱ 治疗乳腺外佩吉特氏病、头颈癌、口咽肿瘤和涎腺癌中的疗效。

ⁱⁱ 研究者对接受 ≥ 1 剂德曲妥珠单抗给药的患者进行 ORR 分析; 所有患者 (n=267; 包括经中心实验室检测确定为 IHC 1+[n=25]、IHC 0[n=30]或 IHC 状态未知[n=12]的 67 例患者) 和经中心实验室确认为 HER2 IHC 3+ (n=75) 或 IHC 2+ (n=125) 状态的患者。

ⁱⁱⁱ 对接受 ≥ 1 剂 T-DXd 治疗且出现客观缓解的患者进行 DoR 分析; 所有患者 (n=99; 包括经中心实验室检测确定为 IHC 1+ [n=6]、IHC 0[n=9]或 IHC 状态未知[n=4]的 19 例患者) 以及经中心实验室确认为 HER2 IHC 3+ (n=46) 或 IHC 2+ (n=34) 状态的患者。

关于 DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 是一项全球性、多中心、多队列、开放标签的 II 期临床研究, 旨在评价德曲妥珠单抗 (5.4 mg/kg) 治疗既往接受过治疗的表达 HER2 的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、胰腺癌或其他肿瘤。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、DCR、PFS、OS、安全性、耐受性和药代动力学。DESTINY-PanTumor02 在亚洲、欧洲和北美洲的多家研究中心入组 267 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。

虽然靶向 HER2 的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, 以评价其治疗表达 HER2 的其他类型实体瘤的潜力^{2,5,6}。

HER2 是胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌和胰腺癌等实体瘤的一种新兴生物标志物³。由于未对这些额外的肿瘤类型进行常规检测, 因此现有的文献资料有限。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}。

对于某些表达 HER2 的实体瘤，特别是那些已经进展或标准疗法难治性实体瘤，目前尚无批准用于治疗这些癌症的靶向 HER2 的疗法，因此对有效治疗的需求尚未得到满足^{2,9}。

关于德曲妥珠单抗

注射用德曲妥珠单抗（商品名：优赫得®；在美国称为 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki）是一款靶向 HER2 的抗体偶联药物（ADC）。德曲妥珠单抗采用第一三共独有的 DXd-ADC 技术设计，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。优赫得®由一种 HER2 单克隆抗体通过可裂解四肽连接子与若干拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（依喜替康衍生物，DXd）连接组成。

基于研究 DESTINY-Breast03 获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在全球超过 55 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，且在治疗期间或完成治疗之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。

基于研究 DESTINY-Breast04 获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在全球超过 40 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全身治疗，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。

基于研究 DESTINY-Lung02 获得的结果，德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg）已在全球 30 个国家获得批准，用于治疗通过当地或地区批准的检测方法检出肿瘤存在 HER2（ERBB2）激活突变，并且既往接受过一种全身治疗的不可切除或转移性 NSCLC 成人患者。在确证性研究中的临床获益得到验证和确定后，将支持本适应症在美国的完全批准。

基于研究 DESTINY-Gastric01 和/或研究 DESTINY-Gastric02 获得的结果，优赫得®（6.4 mg/kg）已在全球 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可靶向 HER2 的癌症的疗效和安全性的全面临床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六款处于临床开发阶段的 ADC 药物，涵盖多种癌症类型。德曲妥珠单抗（靶向 HER2 的 ADC）和 datopotamab deruxtecan

（Dato-DXd，靶向 TROP2 的 ADC）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。另外四款第一三共 DXd ADC 包括 patritumab deruxtecan（HER3-DXd，靶向 HER3 的 ADC）、ifinatamab deruxtecan（I-DXd，靶向 B7-H3 的 ADC）、raludotatug deruxtecan（R-DXd，靶向 CDH6 的 ADC）以及 DS-3939（靶向 TA-MUC1 的 ADC）。

每款 ADC 均采用第一三共独有的 DXd ADC 技术设计，用于靶向表达特定细胞表面抗原的癌细胞，并将细胞毒性有效载荷递送至癌细胞内部。每款 ADC 由单克隆抗体通过可裂解四肽连接子与多个拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（一种依喜替康衍生物，DXd）连接组成。

Datopotamab deruxtecan、ifinatamab deruxtecan、patritumab deruxtecan、raludotatug deruxtecan 和 DS-3939 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疾病患者研发新的治疗方法和创新药物。如欲了解更多信息，请访问 www.daiichisankyo.com。

¹ ASCO. [Breast Cancer](#). Accessed October 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 October 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