

注射用德曲妥珠单抗 (优赫得, DS-8201)

HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗**新标准**

新一代独创、乳腺癌治疗领域**唯一***同时获CDE突破性疗法认证及优先审评审批的ADC

突破性获益填补**临床急需**

申报企业：阿斯利康无锡（贸易）有限公司

目录

1. 药品基本信息

- 晚期HER2阳性乳腺癌二线治疗**新标准**；突破性获益填补**临床急需**
- 建议以医保目录内的恩美曲妥珠单抗(T-DM1)为参照药

2. 有效性

- **突破生存瓶颈, mPFS > 4倍**目录内标准治疗方案恩美曲妥珠单抗

3. 安全性

- **安全性耐受性良好**

4. 创新性

- **新一代独创**、乳腺癌治疗领域**唯一***同时获CDE突破性疗法认证及优先审评审批的抗体偶联药物, 具有**不可替代的优势**

5. 公平性

- **突破HER2阳性晚期乳腺癌二线生存瓶颈、更好满足临床实际治疗需求**
- **为有效治疗严重缺失人群提供显著获益治疗方案, 提升治疗公平性**

德曲妥珠单抗基本信息，建议以目录内恩美曲妥珠单抗（T-DM1）作为参照药

产品基本信息

通用名	注射用德曲妥珠单抗 (DS-8201/T-DXd)
注册规格	100mg/瓶
说明书适应症	本品单药适用于治疗既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者
用法用量	本品推荐剂量为5.4 mg/kg，采用静脉输注给药，每3周一次（每周期21天）
中国大陆首次上市时间	2023年2月
目前大陆地区同通用名药品的上市情况	无
全球首次上市国家及时间	美国，2019年12月
是否为OTC药品	否

建议以恩美曲妥珠单抗（T-DM1）作为参照药

- 晚期适应症一致，且为医保目录内治疗方案
- 有直接头对头证据，大型注册III期临床试验对照药
- 权威指南推荐的HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗方案
- 均为大分子抗体偶联药物

HER2阳性晚期乳腺癌恶性程度高，疾病进展快、易发生转移/复发、预后不佳，无法治愈，生存瓶颈及未满足需求明确

疾病基本信息



- 乳腺癌已成为全球及中国**发病率第一**恶性肿瘤,发病率**45.37/10万人**¹



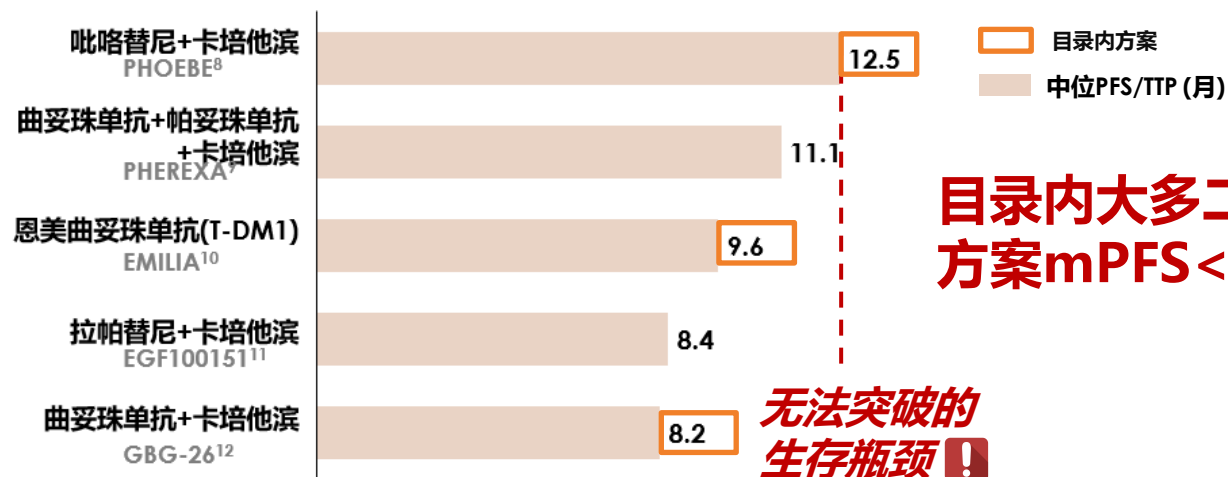
- 乳腺癌新发病例中，**晚期占比3~10%**²
- HER2阳性分子亚型占比~15-25%**^{3,4,5}



- HER2阳性晚期**二线年发病患者总数~3万人**¹³

临床治疗未满足需求明确

- HER2阳性晚期乳腺癌具：
 - 肿瘤细胞**恶性程度高**、**疾病进展快**、**易发生转移和复发**、**预后不佳**等特点^{6,7}
- HER2阳性晚期乳腺癌**5年生存率仅30%**，难达“健康中国2030”总体癌症5年生存率46.6%的大目标⁷
- 晚期HER2阳性乳腺癌患者，即使经一线标准治疗，仍有**>75%**患者疾病进展进入二线



注：以上方案并未进行直接的评估，是针对不同患者类型的不同治疗方案，因此无法比较研究的结果

审批编号:CN-118348 有效期2023-12-31

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考，严禁用于产品推广

1. Zheng, Rongshou, et al. "Cancer incidence and mortality in China, 2016." Journal of the National Cancer Center 2.1 (2022): 1-9.
 2. Conte, Benedetta, et al. "De novo metastatic breast cancer arising in young women: review of the current evidence." Clinical Breast Cancer 22.1 (2022): 78-87.
 3. Parise, Carol, and Vincent Caggiano. "Breast cancer mortality among Asian-American women in California: variation according to ethnicity and tumor subtype." Journal of Breast Cancer 19.2 (2016): 112-121.
 4. Wolff, Antonio C., et al. "Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update." Archives of Pathology and Laboratory Medicine 138.2 (2014): 241-256.
 5. Dean-Colomb, Windy, and Francisco J. Esteva. "Her2-positive breast cancer: herceptin and beyond." European Journal of Cancer 44.18 (2008): 2806-2812.

6. Dawood, Shaheenah, et al. "Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review." Journal of clinical oncology 28.1 (2010): 92.
 7. Gupta, Ruby, et al. "Therapeutic landscape of advanced HER2-positive breast cancer in 2022." Medical Oncology 39.12 (2022): 258.
 8. Xu B, et al. 2020 ASCO, abstract 1003.
 9. Urruticoechea A, et al. J Clin Oncol. 2017 Sep 10;35(26):3030-3038.
 10. Verma S et al. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
 11. Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
 12. Murthy RK, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):597-609.
 13. 根据公开发表流行病学文献及内部预估



德曲妥珠单抗mPFS达28.8个月，超目录内恩美曲妥珠单抗4倍

有效性

Destiny-Breast03(DB-03):

- 首个全球多中心、直接头对头目录内恩美曲妥珠单抗的III期注册临床
- 更符合中国临床实践

纳入

>60%

一线标准曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗经治患者

~57%

亚洲人群

~16%

基线脑转移人群

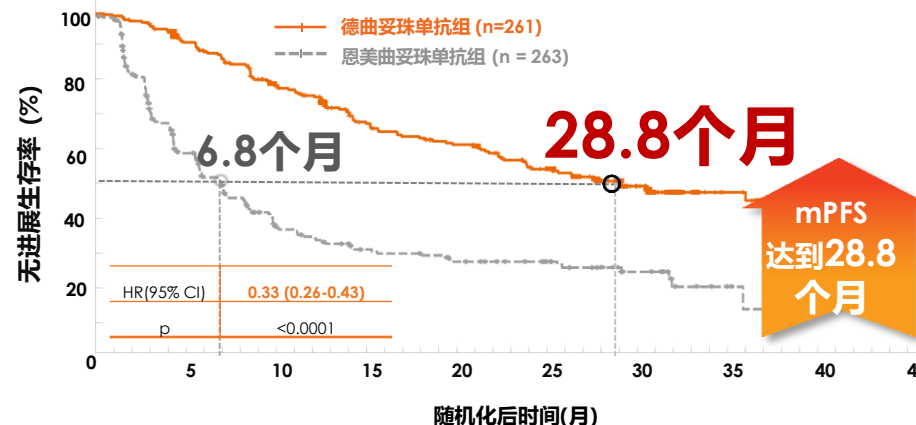
~70%

内脏疾病史人群

有效治疗严重缺失的特殊人群

突破HER2阳性晚期二线生存瓶颈，显著延长生存

- mPFS达**28.8**个月，**>4倍**目录内恩美曲妥珠单抗(28.8个月 vs. 6.8个月)



- 所有亚组人群 (包含基线脑转移及基线内脏疾病患者)，均显示一致且显著PFS获益

亚组人群/mPFS (月, 95% CI)	德曲妥珠单抗组	恩美曲妥珠单抗组
基线内脏疾病	23.9	5.7
基线脑转移	14.1	3.0

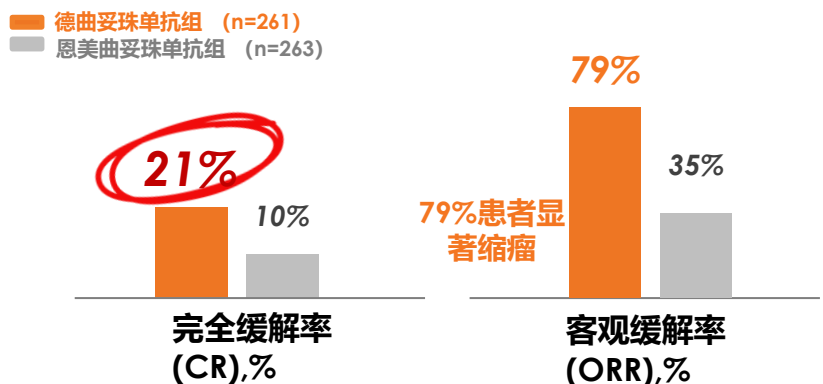
注: DESTINY-Breast03研究是一项全球多中心、开放标签的III期随机对照临床试验,首次头对头比较了T-DXd与T-DM1在HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗中的疗效和安全性

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考,严禁用于产品推广

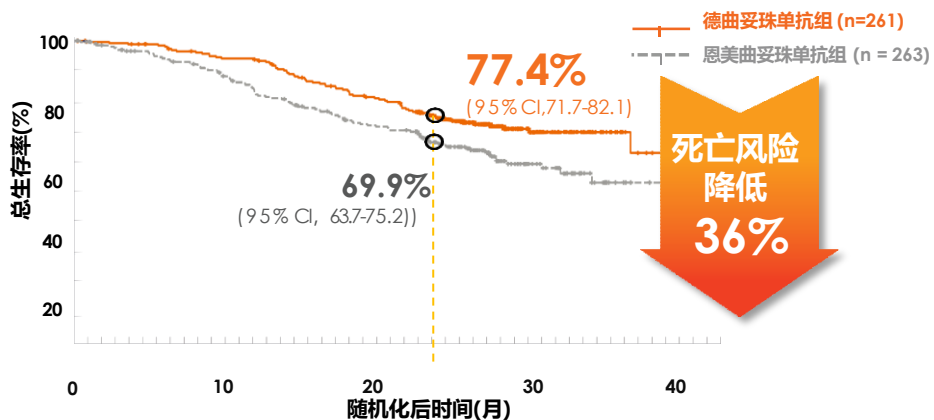
超1/5患者达完全缓解, OS改善显著, 指南推荐的二线治疗新标准

有效性

高效抗肿瘤, 超1/5患者肿瘤完全缓解



显著降低死亡风险, OS具统计学显著改善



注: 在数据截止时(2022年07月25日), 观察到169起 OS 事件, 达到统计学显著性的 P 值为0.013

HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗新标准²⁻⁷, 国外权威指南NCCN及ESMO推荐的二线唯一*方案²⁻³

National Comprehensive Cancer Network® 二线 唯一 治疗方案 (证据级别: 1) NCCN临床实践指南: 乳腺癌 (2023.V4版)	GOOD SCIENCE. BETTER MEDICINE. BEST PRACTICE. 二线无BMs, BMs未知或BMs稳定 唯一 推荐方案 (IA类证据) ESMO转移性乳腺癌诊断、分期与治疗临床实践指南 (2021版)
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 二线治疗 (强烈推荐) HER2阳性晚期乳腺癌全身治疗: ASCO指南更新 (2022版)	曲妥珠单抗治疗失败后的治疗方案 (IA, II级推荐) CSCO乳腺癌诊疗指南 (2023版)
BCS 二线治疗的可选方案 (无论是否有脑转移) CACA-CBCS乳腺癌诊治指南与规范 (2022年精要版)	中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2022版) 二线治疗推荐方案 (IA) 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (ABCC指南 2022版)

关键试验结果多次登顶国际顶级医学期刊

5 个关键临床 The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 涉及乳腺癌、胃癌、肺癌	2 个关键临床 THE LANCET 涉及乳腺癌
-----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

备注: 以上唯一截至2023年7月5日 审批编号: CN-118348 有效期2023-12-31

1. Hurvitz, Sara A., et al. "Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial." The Lancet 401.10371 (2023): 105-117. 2. Gennari, A., et al. "ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer." Annals of oncology 32.12 (2021): 1475-1495. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023; 3. 2023.V4 NCCN Clinical practice guidelines; Giordano SH, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Updated. J Clin Oncol. 2022 May 31;JCO2200519; CSCO 乳腺癌诊疗指南 (2023版); 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2022年精要版); 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2022版)

注: 胃癌、肺癌中国尚未获批; 纳入新英格兰的关键临床试验包括: DESTINY-Breast01: HER2+晚期乳腺癌, DESTINY-Breast03: HER2+晚期乳腺癌, DESTINY-Breast04: HER2低表达晚期乳腺癌, DESTINY-Gastric01: HER2+晚期胃癌, DESTINY-Lung01: HER2突变晚期肺癌; 纳入 The Lancet 的关键临床试验包括: DESTINY-Breast03: HER2+晚期乳腺癌, DESTINY-Breast02: HER2+晚期乳腺癌

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考, 严禁用于产品推广



德曲妥珠单抗显示出良好的安全性

与目录内恩美曲妥珠单抗相比，未增加安全性风险¹

- 与目录内恩美曲妥珠单抗相比，德曲妥珠单抗说明书收录信息显示并未增加≥3级及以上不良反应（56.4% vs 51.7%）及严重不良反应发生率（25.3% vs 22.2%）
- 德曲妥珠单抗组最常见不良反应为消化道及血液学毒性，大多数为1-2级
- 在中国亚组患者中观察到的安全性特征与总体人群的安全性特征大体相似，未发现新的安全性信号。

良好的获益-风险特征

- 根据临床研究和上市后使用的安全性经验，结合现有累积疗效和安全性数据分析，均表明德曲妥珠单抗具**良好的获益-风险特征**
- 中国上市说明书无黑框警告¹，且美国、英国、欧盟等国家上市后未出现因不良反应导致的安全性警告、黑框警告、撤市信息等²
- 明确的安全性管理方案：《中国乳腺癌ADC安全性管理专家共识》等

较目录内药品改善生活质量³

患者汇报结局		至具有临床意义的生活质量恶化时间（月）	
		德曲妥珠单抗组	恩美曲妥珠单抗组
EORTC QLQ-C30	总体健康状况/QoL评分	9.7	8.3
	疼痛症状	10.8	8.3
	身体功能	16.7	10.3
	情绪功能	16.4	10.5
	社会功能	11.1	9.0
至首次住院中位时间		219.5 (天)	60.0 (天)

1. 德曲妥珠单抗上市时获批说明书；

2. FDA、MHRA、EMA 等公开信息及各当局发布的公告

3. Curigliano G et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Breast Cancer 2022; May 3-5, 2022; Berlin, Germany. Presentation 1630.

德曲妥珠单抗是新一代独创抗HER2阳性且唯一*同时拥有“三高”特性的ADC

创新性

新一代、独创拥有“三高”特性ADC

载药：高活性DXd^{1,2,3}

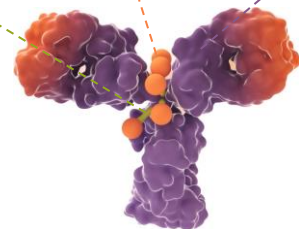
- 拓扑异构酶抑制剂，抗肿瘤活性达常用化疗（伊利替康）**1000倍**

高活性载药DXd

- 抗肿瘤活性达常用化疗(伊利替康)**1000倍**
- 避免**与紫杉类或微管抑制剂类药物**交叉耐药**

连接子：稳定且肿瘤选择性可裂解^{1,2}

- 单个抗体偶联**8个有效载药**，**高效杀伤肿瘤**
- 血液中**高度稳定**，**脱落率极低**，**安全性良好**
- 被肿瘤细胞中高表达的溶酶体蛋白酶**选择性切割**，释放细胞毒载药



单克隆抗体：精准靶向HER2²

- 人源化IgG1单克隆抗体，特异性靶向HER2蛋白
- 保留曲妥珠单抗ADCC效应等生物学活性

高药物抗体比 (DAR≈8)

- 均一稳定、高DAR，更多细胞毒载药进入肿瘤细胞，**增强杀伤效力**

高效抗肿瘤旁观者效应

- 膜通透性高，可透过细胞膜**杀伤临近肿瘤细胞**

✓ HER2阳性晚期乳腺癌目前**PFS获益最长*方案**

✓ **高效抗肿瘤**
超1/5患者完全缓解

✓ 治疗HER2低表达晚期乳腺癌**获益显著，填补治疗空白**⁴

✓ **良好安全性**

备注:以上唯一/最长截至2023年7月5日

1. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610-621.
2. Nakada T, et al. The latest research and development into the antibody- drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185.
3. Lapoirie J, et al. Irinotecan and its metabolite SN38 inhibits procollagen I production of dermal fibroblasts from Systemic Sclerosis patients. Sci Rep. 2021 Sep 9;11(1):18011.
4. Shanu Modi, et al. 2022 ASCO. LBA3

审批编号:CN-118348 有效期2023-12-31

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考，严禁用于产品推广⁸



乳腺癌领域唯一*同时获CDE突破性疗法认证及优先审评审批的ADC

创新性

德曲妥珠单抗与目录内药品对比^{1, 2}

ADC	德曲妥珠单抗 (DS-8201)	恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)
MoA汇总	独特载药 高DAR 强旁观者效应	中DAR 低稳定性 不可裂解连接子
抗体	曲妥珠单抗 抗HER2	曲妥珠单抗 抗HER2
连接子	可裂解GGFG	不可裂解SMCC
载药	DXd 拓扑异构酶 I 抑制剂	DM1 微管抑制剂
DAR	≈8	3.5
旁观者效应	√	×
血液稳定性	高	中

药品注册分类：治疗用生物制品2.2类

获CDE及FDA多个认证

乳腺癌领域唯一*同时获CDE突破性疗法认证及优先审评审批ADC

CDE突破性疗法认证*2

- HER2阳性晚期二线乳腺癌
- HER2阳性晚期二线胃癌

CDE优先审评审批*1

- HER2阳性晚期二线乳腺癌

FDA突破性疗法认证*5

FDA优先审评审批*4

仅供卫生监管部门及相关评审专家参考，严禁用于产品推广

备注:以上唯一截至2023年7月5日 审批编号:CN-118348 有效期2023-12-31

1. Yu J, et al. Antibody-Drug Conjugates Targeting the Human Epidermal Growth Factor Receptor Family in Cancers. Front Mol Biosci. 2022; 9: 847835.
2. Rinnerthaler G, et al. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2019; 20(5): 1115.
3. 中国药品监督管理局药品评审中心 (受理号: JXSL1800052; 受理号: JXSL2000147; 受理号: JXSS2200011)

注: 胃癌、肺癌中国尚未获批; 以上德曲妥珠单抗FDA突破性疗法认证适应症包含: ①HER2阳性晚期三线后适应症; ②HER2阳性晚期二线及二线后; ③HER2低表达晚期二线及二线后; ④HER2阳性晚期NSCLC二线及二线后; ⑤HER2阳性晚期胃癌二线及二线后适应症。除HER2阳性晚期胃癌适应症其余均获得FDA优先审评审批



符合“保基本”原则；关注特殊人群，提升公平性；利于医保管理

公平性

1 符合保基本原则

- 德曲妥珠单抗治疗HER2阳性晚期乳腺癌二线患者，mPFS超目录内恩美曲妥珠单抗**4倍**，突破生存及治疗瓶颈，**重塑晚期HER2阳性乳腺癌二线治疗新标准，更好满足临床实际需求**
- 助力“健康中国2030” 总体癌症5年生存目标达成

2 关注治疗严重缺失人群、提升公平性

- 德曲妥珠单抗治疗HER2阳性晚期**脑转移**及**内脏疾病**乳腺癌患者具**显著的mPFS获益**
- 弥补特殊人群治疗缺失、提升治疗公平性**

亚组人群/mPFS (月, 95% CI)	德曲妥珠单抗组	恩美曲妥珠单抗组
基线内脏疾病	23.9	5.7
基线脑转移	14.1	3.0

3 提升社会价值

- 显著地、有质量地延长**晚期乳腺癌患者生存，改善生活质量，将不仅帮助女性患者本身，乃至帮助更多家庭回归社会生活，**提升社会价值**

德曲妥珠单抗治疗晚期HER2阳性二线乳腺癌		
>4倍	79%	>1/5
mPFS较目录内抗HER2 ADC	ORR率 客观缓解率	CR率 完全缓解率

4 便于医保管理

- 德曲妥珠单抗尚未获批已被多个指南列名，获批后更受到权威指南一致推荐、**单药治疗、用药场景明确**
- HER2阳性乳腺癌**靶点明确、诊疗路径成熟清晰、利于临床及医保管理**