



MacroGenics在圣安东尼奥乳腺癌研讨会上发表关于Margetuximab治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者的SOPHIA研究结果

2019年 12月 12日

预计于2019年底之前向FDA递交生物制品许可申请 (BLA)

美国马里兰州罗克韦尔市，2019年12月11日——MacroGenics(纳斯达克代码：MGNX)是一家处于临床阶段的生物制药公司，致力于研发基于单克隆抗体的创新抗癌疗法。该公司今日发布了III期SOPHIA研究的最新结果，该项研究比较Margetuximab联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗在既往已接受抗HER2靶向治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者中的疗效与安全性。Margetuximab是一种试验性免疫增强单克隆抗体，由该公司专有的Fc工程技术平台研发而成。加利福尼亚大学旧金山综合癌症中心的乳腺肿瘤学和临床试验教育部主任、医学博士Hope S. Rugo今日在圣安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)的口头报告会上公布了研究数据。

“晚期HER2阳性转移性乳腺癌患者亟需新的疗法。今日发布的SOPHIA最新研究结果第二次总生存期(OS)期中分析表明，总生存期的获益趋势支持Margetuximab的使用，令人振奋。此外，在III期头对头临床试验中，Margetuximab是唯一一种表现出PFS优于曲妥珠单抗的HER2靶向药物。”Dr. Rugo表示，“SOPHIA研究还包括对CD16A基因型(一种抗HER2抗体疗效的预测因子)的预先设定分析，尽管这是一项探索性分析，但却是同类首个前瞻性临床分析，并表明在该基因型人群存在差异化获益。”

在意向治疗(ITT)人群中，相比曲妥珠单抗联合化疗，Margetuximab联合化疗的总生存期(OS)结果有获益趋势。然而，截至2019年9月数据截止日期，在发生270例OS事件后，这些数据差异在第二次期中分析时仍未达到统计学显著性(中位OS = 21.6个月 vs 19.8个月；风险比[HR] = 0.89；95%CI：0.69-1.13；P = 0.326)。预先设定的最终OS分析计划在达到385例事件后进行，预计将在2020年下半年。该研究预定的探索性目的是评估CD16A(Fcγ受体)等位基因变异对Margetuximab疗效的影响。在遗传型定义的携带CD16A 158F等位基因的患者亚群(约占人类(和SOPHIA研究)人群的85%)中，第二次期中分析时Margetuximab组的中位OS比曲妥珠单抗组延长4.3个月(23.7个月vs 19.4个月；HR = 0.79；95%CI：0.61-1.04；名义P值=0.087)。在大约15%存在CD16A 158V等位基因纯合型的患者中，曲妥珠单抗的疗效优于Margetuximab。

如此前所报告的，截至2018年10月数据截止日期，在发生256例事件后，本研究中Margetuximab联合化疗相比曲妥珠单抗联合化疗表现出具有统计学显著意义的独立评估的无进展生存期(PFS)改善(中位PFS = 5.8个月 vs 4.9个月；HR = 0.76；95%CI：0.59-0.98；P = 0.033)。截至2019年9月数据截止日期，最新的由研究者评估的PFS分析显示，在发生430例PFS事件后，获益结果是一致的(Margetuximab组的中位PFS = 5.7个月，曲妥珠单抗组的中位PFS = 4.4个月；HR = 0.71；名义P值= 0.0006)。同样，在进行此项最新分析时，在ITT人群中新增了肿瘤缓解可评价病例。Margetuximab组中研究者评估的客观缓解率(ORR)为25.2%(95%CI：20.1-30.9%)，而曲妥珠单抗组为13.5%(95%CI：9.8-18.4%)(名义P值 = 0.0006)。Margetuximab组中临床获益率(CBR，包括CR + PR + SD > 6个月)为48.1%(95%CI：42.0-54.3%)，而曲妥珠单抗组为35.6%(95%CI：29.9-41.6%)(名义P值 = 0.0025)。

“MacroGenics致力于为医疗需求尚未得到满足的患者开发基于抗体的新型疗法。我们相信，如果获得监管部门的批准，Margetuximab将解决患者重大未满足的医疗需求，并可能为患有这种致命性疾病的患者带来一种有价值的治疗选择。”MacroGenics总裁兼首席执行官Scott Koenig博士说道，“我们对参与这项研究的患者及其家人表示感谢，并期待在今年年底之前向FDA递交BLA。”

该研究显示，Margetuximab联合化疗的安全性特征与曲妥珠单抗联合化疗基本相当。截至2019年4月安全性数据截止日期，Margetuximab组中142名患者(54%)发生了3级或以上不良事件，而曲妥珠单抗组中140名患者(53%)发生了3级或以上不良事件。Margetuximab组43例(16%)发生严重不良事件，曲妥珠单抗组为49例(18%)。与曲妥珠单抗组相比，margetuximab组的输液相关反应(IRR)更为常见(13% vs 3%)，主要为1级或2级，与首次用药相关。一项旨在评估第2周期及后续周期30分钟短时输注Margetuximab的亚组研究显示，Margetuximab对安全性结局以及IRR的风险或严重程度均无影响。中部时间今日下午5:00-7:00将在SABCS的壁报展示第1个环节发布这些数据(P1-18-04：Gradishar等人，“一项旨在比较Margetuximab联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗治疗既往接受过抗HER2治疗的HER2+转移性乳腺癌患者的III期SOPHIA研究：输注时间子研究结果”。

上述报告可在MacroGenics网站的“Events & Presentations”页面查看：<http://ir.macrogenics.com/events.cfm>。

关于SOPHIA研究

SOPHIA研究(NCT02492711)是一项随机、开放标签的III期临床试验，目的是评估Margetuximab联合化疗相对于曲妥珠单抗联合化疗对既往已接受抗HER2靶向治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的疗效。所有参与研究的患者既往均接受过曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗，且大约90%的患者既往接受过T-DM1治疗。

研究共纳入536名患者，按1:1随机接受每3周1次静脉输注15 mg/kg剂量的Margetuximab(n=266)或每3周1次静脉输注6 mg/kg起始剂量(或8 mg/kg负荷剂量)曲妥珠单抗(n=270)，两组均联合化疗药物，接受4种化疗药物(卡培他滨、艾立布林、吉西他滨或长春瑞滨)中的一种，用药剂量按照临床标准剂量。意向性治疗(Intent-to-treat)人群的无进展生存期(PFS)分析在观察到265例PFS事件后进行。而第一次和第二次总生存期(OS)

期中分析在观察到158个和270个OS事件后进行。最终的OS分析计划在观察到385个OS事件后进行，预计发生时间将在2020年下半年。

该研究的主要终点是序贯评估的无进展生存期和总生存期，无进展生存期通过独立盲态中心影像评估确定。关键的次要终点包括研究者评估的无进展生存期和客观缓解率。第三终点包括研究者评估的客观缓解率和安全性。无进展生存期和客观缓解率均根据《实体瘤疗效评价标准（1.1版）》（RECIST 1.1）进行评估。CD16A（FcγRIIIa）158基因亚型对Margetuximab疗效的影响是预先设定的探索性终点。

关于Margetuximab

Margetuximab是一款作用于人表皮生长因子受体2（HER2）的单克隆抗体药物。Margetuximab被设计用于阻断HER2，具有与曲妥珠单抗类似的HER2结合和抗增殖效应。此外，Margetuximab的Fc区域被工程性优化，以增强其免疫系统的效应。Margetuximab也被评估与抗PD-1疗法联合，用于HER2阳性胃癌或胃食管结合部癌的潜在治疗。MacroGenics已启动2/3期临床试验MAHOGANY研究（NCT04082364）。更多相关信息，请访问www.clinicaltrials.gov。

关于MacroGenics公司

MacroGenics是一家处于临床阶段的生物制药公司，致力于研发创新的单克隆抗体用于癌症治疗。公司的产品研发主要基于可以应用于多个治疗领域的下一代抗体技术平台，这一平台在广泛的治疗领域中都有适用性。更多相关信息，请访问公司的网站www.macrogenics.com。