



再鼎医药合作伙伴MacroGenics公司宣布在《JAMA肿瘤学》上发表MARGENZA™的SOPHIA研究结果

2021年 1月 25日

- 3期研究达到主要终点，MARGENZA (margetuximab-cmkb) 与化疗联用时，无进展生存期 (PFS) 相对风险较赫赛汀® (曲妥珠单抗) 与化疗联用降低24%

- 在美国，MARGENZA已获批与化疗联合用于治疗既往接受过两种或更多抗HER2方案 (其中至少一种用于转移性疾病治疗) 的转移性HER2阳性乳腺癌成人患者

美国马里兰州罗克维尔，2021年1月25日——MacroGenics纳斯达克代码：MGNX) 是一家致力于开发和商业化用于治疗癌症的单克隆抗体创新疗法的生物制药公司。该公司今天宣布在《美国医学会 (JAMA) 杂志-肿瘤学》上发表了MARGENZA™ (margetuximab-cmkb) SOPHIA研究的结果。SOPHIA研究是一项关键性3期临床研究，纳入536例既往接受过两种或更多种抗HER2方案治疗以及一到三线转移性疾病治疗的转移性HER2阳性乳腺癌成人患者。在这项研究中，MARGENZA联合化疗与赫赛汀联合化疗相比，疾病进展或死亡风险降低了24%，差异具有统计学显著性 (风险比 [HR]=0.76 ; 95% CI, 0.59-0.98 ; p=0.03 ; 中位PFS 5.8 vs. 4.9个月)。

MacroGenics总裁兼首席执行官Scott Koenig博士表示：“MARGENZA是首个在头对头的研究中显示与曲妥珠单抗治疗相比可以降低重度治疗过的转移性乳腺癌患者疾病进展风险的抗HER2靶向治疗，MARGENZA使转移性乳腺癌患者的疾病进展风险降低。这些数据是MacroGenics多年的研究和临床开发结果，我们将对这种创新的抗体治疗药物进行商业化，用于治疗转移性HER2阳性乳腺癌。”

除了中心影像评估显示PFS主要终点具有统计学显著改善外，MARGENZA的研究者评估的PFS (基于337例事件) 与曲妥珠单抗相比也 longer，相对风险降低了30% (HR=0.70 ; 95% CI, 0.56-0.87 ; P=0.001 ; 中位研究者评估的PFS 5.6 vs 4.2个月)。在524例可评价的患者中，MARGENZA联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗的客观缓解率分别为22%和16% (P=0.06)，MARGENZA和曲妥珠单抗的临床获益率分别为37%和25% (P=0.003)。

在基于270例事件的预先设定中期总生存期 (OS) 分析中，MARGENZA的中位OS为21.6个月，曲妥珠单抗的中位OS为19.8个月 (HR=0.89 ; 95% CI, 0.69-1.13 ; P=0.33)。未达到终止阈值。最终的OS分析将在发生385例事件之后进行，预计将在2021年下半年。

超过20%接受MARGENZA联合化疗治疗的患者中发生的不良反应包括疲乏/乏力 (57%)、恶心 (33%)、腹泻 (25%) 和呕吐 (21%)。MARGENZA美国处方信息附有左心功能不全和胚胎胎儿毒性黑框警告。此外，MARGENZA还可引起输液相关反应 (IRR)。在接受MARGENZA治疗的患者中，13%发生了IRR，大多数报告为2级或以下。1.5%的患者发生3级IRR。请参阅下文了解重要安全性信息。

加利福尼亚大学旧金山海伦迪勒家庭综合癌症中心乳腺肿瘤学和临床试验教育部主任、SOPHIA研究主要研究者Hope S. Rugo博士表示：“所有乳腺癌中，多达五分之一为HER2阳性患者，为转移性疾病患者提供新治疗选择的大量医疗需求仍未得到满足。这些结果表明，MARGENZA对该患者人群的改善超过曲妥珠单抗，对于晚期疾病患者而言这是个好消息。”

MacroGenics预计，MARGENZA将于2021年3月在美国上市。

关于SOPHIA研究

SOPHIA研究 (NCT02492711) 是一项随机、开放标签的3期临床试验，旨在评估接受过抗HER2靶向治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者中，MARGENZA联合化疗对比曲妥珠单抗联合化疗。所有入组患者均曾接受过曲妥珠单抗治疗，除一名患者外，所有患者先前均接受过帕妥珠单抗治疗，91%的患者曾接受过曲妥珠单抗抗体药物偶联物 (T-DM1) 治疗。

该研究入组了536名患者，按1:1的比例随机分配，每三周一次接受15 mg/kg静脉注射MARGENZA (n=266) 或每三周一次接受6 mg/kg (或8 mg/kg 作为初始负荷剂量) 静脉注射曲妥珠单抗 (n=270)，分别联合标准剂量的四种化疗药物之一 (卡培他滨、艾瑞布林、吉西他滨或长春瑞滨)。在出现265个PFS事件之后进行了ITT 人群的PFS分析。

该研究的主要终点是依次评估中心影像评估的PFS，然后进行OS分析。其他关键的次要终点包括由研究者评估的PFS、ORR和反应持续时间。第三终点包括由研究者评估的ORR和安全性。PFS和ORR均根据实体肿瘤的反应评估标准1.1版 (RECIST 1.1) 进行评估。

关于HER2阳性乳腺癌

人表皮生长因子受体2 (HER2) 是一种存在于某些癌细胞表面的蛋白质，可促进癌细胞生长，并与侵袭性疾病和不良预后有关。大约15-20%的乳腺癌病例为HER2阳性。尽管靶向HER2的单克隆抗体可大大改善这一患者群体的治疗效果，但仍有许多患者在接受治疗后发生了进展。对于转移性HER2阳性乳腺癌的有效治疗仍然存在巨大的未满足需求。

关于MARGENZA

MARGENZA (margetuximab-cmkb) 是靶向HER2的Fc段工程优化的单克隆抗体。HER2通常表达在乳腺癌、胃食管结合部癌和其他实体瘤中的肿瘤细胞。与曲妥珠单抗相似, margetuximab-cmkb抑制肿瘤细胞增殖, 减少HER2细胞外域的脱落, 并增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)。通过MacroGenics的Fc优化技术, 已经设计了margetuximab-cmkb来增强免疫系统的参与。在体外, margetuximab-cmkb的修饰Fc区增加与激活性Fc受体FCGR3A (CD16A) 的结合, 并减少与抑制性Fc受体FCGR2B (CD32B) 的结合。体外研究证实这些变化可导致更强的ADCC作用和NK细胞活化。相关体外数据的临床意义尚不清楚。

此外, margetuximab-cmkb在一项开展中的2/3期临床研究MAHOGANY中联合免疫检查点抑制剂用于治疗HER2阳性胃食管癌患者 (NCT04082364), 以及联合tebotelimab (PD-1 x LAG-3双特异性DART®分子) 用于治疗各种HER2阳性肿瘤 (NCT03219268)。有关更多信息, 请访问www.clinicaltrials.gov。

重要安全性信息

黑框警告: 左心室功能不全和胚胎胎儿毒性

- **左心室功能不全**: MARGENZA可能导致左心室射血分数 (LVEF) 降低。治疗之前和治疗期间应评估心脏功能。如果临床确认左心室功能显著下降, 则终止MARGENZA治疗。

- **胚胎胎儿毒性**: 妊娠期间MARGENZA暴露可能导致胚胎胎儿损害。告知患者相关风险以及有效避孕的必要性。

警告和注意事项:

左心室功能不全

- MARGENZA可能导致左心室功能不全。

- 尚未对治疗前LVEF值<50%, 既往6个月内有心肌梗死或不稳定型心绞痛病史或充血性心力衰竭NYHA II-IV级的患者进行MARGENZA研究。

- 如果LVEF较治疗前绝对值降低≥16%或LVEF低于机构的正常限值 (如果没有限值, 则50%) 且LVEF较治疗前值绝对降低≥10%, 则暂停MARGENZA。

- 如果LVEF下降持续超过8周, 或由于LVEF下降而中断给药3次以上, 则永久停用MARGENZA。

- 在治疗前四周内, 治疗期间每3个月以及完成治疗时评估心脏功能。进行全面心脏评估, 包括病史、体格检查以及通过超声心动图或MUGA扫描测定LVEF。

- 如果因显著左心室心脏功能不全而暂停MARGENZA, 则每4周监测一次心脏功能。

胚胎胎儿毒性

- 根据动物研究发现以及作用机制, 孕妇给药MARGENZA可能引起胎儿损害。妊娠期间使用其他HER2靶向抗体的上市后研究报告过羊水过少和羊水过少序列症, 表现为肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。

- 开始MARGENZA治疗之前, 应核实育龄期女性的妊娠状况。

- 告知孕妇和育龄期女性在妊娠期间或怀孕前四个月内使用MARGENZA会导致胎儿损害。

- 建议育龄期女性在治疗期间以及最后一剂MARGENZA后4个月内采取有效的避孕措施。

输液相关反应 (IRR)

- MARGENZA可能导致IRR。症状可能包括发热、寒战、关节痛、咳嗽、头晕、疲乏、恶心、呕吐、头痛、发汗、心动过速、低血压、瘙痒、皮疹、荨麻疹和呼吸困难。

- MARGENZA输注期间和之后应对患者进行监测。应备有治疗IRR的药物和急救设备, 供立即使用。

- 对于出现轻度或中度IRR的患者, 应降低输注速率并考虑预防用药, 包括抗组胺药、皮质类固醇和退热药等。对患者进行监测, 直到症状完全消失。

- 对于出现呼吸困难或临床显著低血压的患者, 应中断MARGENZA输注, 并根据需要采用支持性药物治疗进行干预。所有出现重度或危及生命的IRR的患者均应永久停用MARGENZA。

最常见的不良反应:

MARGENZA联合化疗最常见的药物不良反应 (≥10%) 包括疲乏/乏力、恶心、腹泻、呕吐、便秘、头痛、发热、脱发、腹痛、周围神经病、关节痛/肌痛、咳嗽、食欲减退、呼吸困难、输液相关反应、掌跖感觉丧失性红斑和肢端疼痛。

您可以通过 (800) FDA-1088或www.fda.gov/medwatch向FDA报告副作用, 或通过 (844) -MED-MGNX (844-633-6469) 向MacroGenics报告。

[链接到完整处方信息, 包括黑框警告。](#)

关于MacroGenics, Inc.

MacroGenics是一家生物制药公司，致力于研发和商业化用于治疗癌症的单克隆创新疗法。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科技平台。MacroGenics的科技平台和在蛋白工程方面的经验帮助公司研发出有前景的候选产品，同时也和多家跨国制药及生物科技公司达成了战略合作。更多信息，请访问公司网站www.macrogenics.com。MacroGenics、MacroGenics徽标、MARGENZA和DART是MacroGenics, Inc.的商标或注册商标。