



## MacroGenics公司宣布三期SOPHIA研究评估Margetuximab治疗HER2阳性转移性乳腺癌取得阳性结果

2019年 5月 15日

- 通过与当前标准治疗（曲妥珠单抗联合化疗）进行头对头比较，本研究达到了无进展生存期（PFS）的第一个序贯主要终点
- 口头报告将于美国中部时间2019年6月4日上午9:45在美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上展示（口头报告编号1000）

美国马里兰州罗克韦市，2019年5月15日（环球网）——MacroGenics, Inc. (NASDAQ: MGNX) 是一家临床阶段的生物制药公司，专注于发现和开发基于单克隆抗体的创新抗癌疗法。该公司今日公布了三期SOPHIA研究结果的更多细节，该项研究采用margetuximab治疗曾接受过抗HER2靶向治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者。Margetuximab是一种试验性免疫增强单克隆抗体，由该公司专有的Fc优化技术平台研发而成。

这项研究达到了无进展生存期（PFS）的第一个序贯主要终点。接受margetuximab联合化疗的患者中位PFS为5.8个月，而接受曲妥珠单抗联合化疗的患者中位PFS为4.9个月（风险比[HR]=0.76；95%CI：0.59-0.98；P=0.033）。在约85%携带CD16A 158F等位基因的患者（研究中预先设定的探索性分析亚群）中，与曲妥珠单抗组相比，margetuximab组的PFS延长了1.8个月（5.1个月 vs 6.9个月；HR=0.68；95%CI:0.52-0.90；P=0.005）。SOPHIA研究中的次要终点指标客观缓解率（ORR）在margetuximab组为22%（95%CI：17.3-27.7%），而曲妥珠单抗组为16%（95%CI：11.8-21.0%）。该研究的主要PFS分析数据截止日期为2018年10月10日。

在进行主要PFS分析时，总生存期（OS）数据还不成熟（基于158个事件）。与接受曲妥珠单抗联合化疗的患者相比，margetuximab联合化疗组患者数据截止日期时的中位OS延长了1.7个月。对于携带CD16A 158F等位基因患者的探索亚群，margetuximab组与曲妥珠单抗组相比，中位OS延长了6.8个月。公司预计将基于2019年下半年的270个事件，进行第二次预先设定的中期OS分析。预先设定的最终OS分析计划在达到385个事件后进行，预计在2020年完成。

“到目前为止，SOPHIA研究所观察到的疗效是肯定的。值得注意的是，这是评估Fc区域优化的潜在益处以及Fc-γ受体基因型对抗HER2抗体疗效的首个随机三期研究。对于总生存期，我们认为margetuximab所显示的初步积极的趋势会继续下去，虽然说今后的结果可能会随着其他事件的发生而波动，”MacroGenics 总裁兼首席执行官Scott Koenig, M.D., Ph.D.说道，“在ASCO年会上，我们还将展示I期研究的数据，这些数据显示，接受margetuximab治疗的患者出现了HER2特异性T细胞和抗体反应。这些数据与margetuximab同时促进固有免疫和适应性免疫应答的假设一致，这种假设是免疫肿瘤学中的一种创新范式。”

“既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗后疾病进展的HER2阳性转移性乳腺癌患者群体对新的治疗选择存在着迫切需求，但目前这类患者还没有获FDA批准的可用治疗。根据SOPHIA研究的数据，如果获得批准，我相信margetuximab可以成为这些患者的一个重要治疗选择。”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说道，“我期待在ASCO年会上展示SOPHIA研究的成果。”

Margetuximab联合化疗的安全性是可接受的，总体上与曲妥珠单抗联合化疗相当。Margetuximab组138例（52%）发生3级或以上不良事件，而曲妥珠单抗组为128例（48%）。Margetuximab组39例（15%）发生严重不良事件，曲妥珠单抗组为46例（17%）。与曲妥珠单抗组相比，margetuximab组的输液相关反应更为常见（13% vs 4%），主要为1级或2级，与首次用药相关。

MacroGenics近日与美国食品药品监督管理局（FDA）就margetuximab召开了生物制品许可申请（BLA）提交前会议。该公司计划在2019年下半年向FDA提交BLA。

### ASCO年会上的Margetuximab相关报告

SOPHIA研究报告将于美国中部时间2019年6月4日星期二上午9:45在ASCO年会的“乳腺癌—转移性”口头报告专场进行（口头报告编号1000）。

另一项标题为“在接受Fc优化抗HER2单克隆抗体（mAb）margetuximab（M）治疗的HER2+癌症患者中观察到高频HER2特异性免疫”的摘要报告，将于美国中部时间2019年6月2日星期日上午8:00-11:00在ASCO的“乳腺癌—转移性”专场壁报会议上展示（壁报编号111；摘要报告编号1030）。

### 关于SOPHIA研究

SOPHIA研究（NCT02492711）是一项随机、开放标签的三期临床试验，目的是评估margetuximab联合化疗相对于曲妥珠单抗联合化疗对HER2阳性转移性乳腺癌患者的疗效。符合研究条件的患者必须具备以下特征：在转移性疾病阶段既往接受过至少两种抗HER2靶向治疗；或在新辅助/辅助治疗阶段接受过帕妥珠单抗，转移性疾病阶段接受过至少一种抗HER2靶向治疗；并且在整个转移性疾病阶段接受过至少一种、但不超过三种抗HER2靶向治疗。结果显示所有参与研究的患者既往均接受过曲妥珠单抗（赫赛汀®）和帕妥珠单抗（帕捷特®）治疗，且大约90%的患者既往接受过T-DM1（KADCYLA®）治疗。

研究共纳入536名患者，按1:1随机接受margetuximab 15 mg/kg静脉注射，每3周一次（n=266）或曲妥珠单抗初始6 mg/kg（8 mg/kg负荷剂量），静脉注射，每3周一次（n=270），两个组均联合医生选择的化疗方案：四种化疗药物中的一种（卡培他滨、艾日布林、吉西他滨或长春瑞滨），化疗药

以标准剂量给予。根据转移部位的数量（≤2处或>2处）、转移阶段既往治疗线数（≤2线或>2线）及化疗药的选择对患者进行分层随机。达到265例PFS事件后进行意向治疗分析。

主要终点是序贯评估的PFS和OS，PFS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PFS和ORR。PFS和ORR均根据《实体瘤疗效评价标准（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、促进生长的蛋白质，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。针对HER2的单克隆抗体（mAb）大大改善了HER2阳性乳腺癌患者的预后，现在已成为早期和晚期HER2阳性乳腺癌的标准治疗方法。然而，转移性乳腺癌的治疗需求仍未得到满足，目前尚没有后续可以继续控制这种疾病的获批HER2靶向治疗。复发性或难治性患者建议继续进行抗HER2治疗，但目前没有获批的三线及以上治疗方案，也没有经曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗后疾病进展的既定临床标准治疗。

### 关于Margetuximab

Margetuximab是一种针对HER2癌蛋白的试验性单克隆抗体。在乳腺、胃食管和其他部位实体瘤中存在肿瘤细胞表达HER2。Margetuximab旨在阻断HER2，具有与曲妥珠单抗相似的HER2结合能力和抗增殖作用。此外，margetuximab还利用MacroGenics的Fc优化技术进行了工程化设计，以增强免疫效应。Margetuximab联合抗PD-1疗法治疗HER2阳性胃食管癌患者的研究也在进行中，目前正在计划开展一项注册II/III期试验。

### 关于MacroGenics的Fc优化技术

MacroGenics的Fc优化平台设计用于调节抗体与免疫效应细胞的相互作用。某些抗体的Fc区域可结合固有免疫系统内免疫细胞上的激活性和抑制性受体FcγR。这种相互作用通过Fc依赖的抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）影响癌细胞的杀伤作用。

激活性CD16A FcγR存在于两个变体或等位基因中，与IgG1的Fc结构域具有高（158V）或低（158F）亲和力。大多数（约85%）人群携带158F等位基因，或纯合或与158V杂合。据报道，携带158F等位基因的患者对某些治疗性抗体（包括曲妥珠单抗）的临床反应减弱。

采用MacroGenics公司独有技术所开发的优化Fc区域与CD16A（包括158F低亲和力等位基因）结合的亲和力增强，而与抑制性FcγR——CD32B的亲和力下降。MacroGenics的优化Fc还可介导改善诸如ADCC等免疫反应中效应细胞的功能。迄今为止，MacroGenics已成功将其专有的Fc优化技术应用于margetuximab以及enoblituzumab，后者为一种抗B7-H3单克隆抗体，目前正在开发与抗PD-1疗法联合用于癌症治疗。

### 关于MacroGenics公司

MacroGenics是一家处于临床阶段的生物制药公司，致力于研发用于治疗癌症的创新单克隆抗体。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](http://www.macrogenics.com)。MacroGenics和MacroGenics徽标是MacroGenics公司的商标或注册商标。

### 投资者和媒体咨询请联系：

Jim Karrels，高级副总裁，首席财务官

Anna Krassowska博士，投资者关系与企业传播副总裁

1-301-251-5172, info@macrogenics.com

来源：MacroGenics, Inc.