

2023 ESMO

重磅研究和新兴疗法分析

Insight / October, 2023

关于 Insight 数据库

Insight 数据库 (db.dxy.cn) 是丁香园在药学领域建立的数据情报平台, 专注于医药行业 17 年, 为药企、投资公司、CRO 等国内外 3000 多家企业提供全球新药、临床试验结果、品种筛选、企业分析等整合分析解决方案以及申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据。

Insight 数据库为企业提供**数据准确、功能好用、专业交付**的数据情报产品, 助力企业决策更精准, 工作更高效。

关于 Insight 自研报告

Insight 自研报告是由 Insight 医药分析师整合分析输出的报告, 数据来源以 Insight 数据库中的数据为主。目前分为全球新药月报、行业研究专题报告等类型, 可通过关注【Insight 数据库】公众号及时获取相关内容。



Insight 数据库「临床试验结果」
已上线 2023 ESMO 数据快速筛选
收录近 500 项 研究结果
扫码添加 Insight 客服小助手企微
免费申请全库试用

概览摘要

欧洲中部夏令时间 10 月 20~24 日，2023 ESMO 年会在西班牙马德里召开。本次直播选取了 ESMO 大会的 8 项重磅研究及新兴疗法的临床试验结果，进行详细盘点。Insight 数据库专注于全球新药和临床试验结果数据的收集和整合，持续追踪各类医学热门会议，以最快速度完成数据的更新，帮助行业获取最新、最全的新药研发成果。

■ ESMO 重磅研究

- ◇ KEYNOTE-671 研究：帕博利珠单抗在美国获批 NSCLC 围手术期适应症，实现了 NSCLC 的全线覆盖。国内 NSCLC 免疫治疗竞争格局会发生怎样的变化
- ◇ LIBRETTO-431 研究：塞普替尼有望成为 RET 融合阳性晚期或转移性 NSCLC 的一线标准治疗
- ◇ EV-302 研究：维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗相比于化疗 OS 显著延长，或将成为初治局部晚期或转移性尿路上皮癌一线标准疗法
- ◇ GEMSTONE-303 研究：舒格利单抗治疗胃/胃食管交界处腺癌达到 OS 主要终点，有望成为全球首个获批该适应症的抗 PD-L1 单抗
- ◇ PD-1/CTLA-4 组合抗体 QL1706 联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗宫颈癌的临床 II 期取得积极结果。QL1706 已开展 III 期研究，有望为一线宫颈癌人群提供新的治疗选择

■ ESMO 新兴疗法

- ◇ 新靶点 B7-H4 初露锋芒，国产 ADC 药物 HS-20089 公布临床 I 期实体瘤数据
- ◇ 对于 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者，Bcl-2/Bcl-xL 双靶点抑制剂 Pelcitoclax 联合奥希替尼组合提供了新的治疗方案
- ◇ 国内首款 KRAS G12D 靶向药 HRS-4642 公布临床 I 期实体瘤数据

缩略词

Acronym

ADC：抗体偶联药物

AE：不良事件

CNS：中枢神经系统

CR：完全缓解

CSCO：中国临床肿瘤学会

DCR：疾病控制率

DFS：无病生存期

DLT：剂量限制性毒性

DoR：缓解持续时间

EFS：无事件生存率

ESMO：欧洲肿瘤学学会

G/GEJ：胃/胃食管交界处腺癌

GFR：肾小球滤过率

HR：风险值

I/O：肿瘤免疫治疗

irAE：免疫相关不良事件

la/mUC：局部晚期或转移性尿路上皮癌

mUC：转移性尿路上皮癌

NCCN：美国国立综合癌症网络

NSCLC：非小细胞肺癌

nsq-NSCLC：非鳞状非小细胞肺癌

ORR：客观缓解率

OS：总生存期

PD-L1 TPS：PD-L1肿瘤比例评分

PFS：无进展生存期

PR：部分缓解

RET：转染重排

sq-NSCLC：鳞状非小细胞肺癌

TEAE：治疗期间出现的不良事件

TKI：酪氨酸激酶抑制剂

TMB-H：肿瘤突变负荷高

TRAE：治疗相关的不良事件

内容目录

Contents

01 2023 ESMO 总览

02 2023 ESMO 重磅研究分析

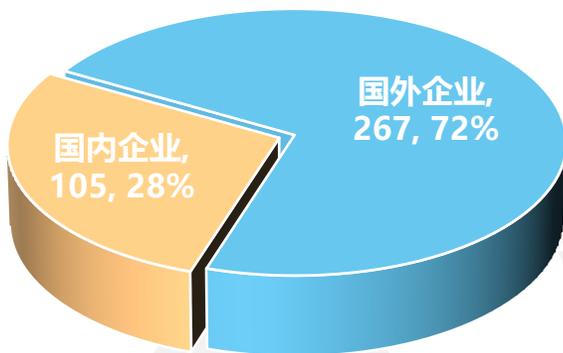
03 2023 ESMO 新兴疗法分析

01 2023 ESMO 总览

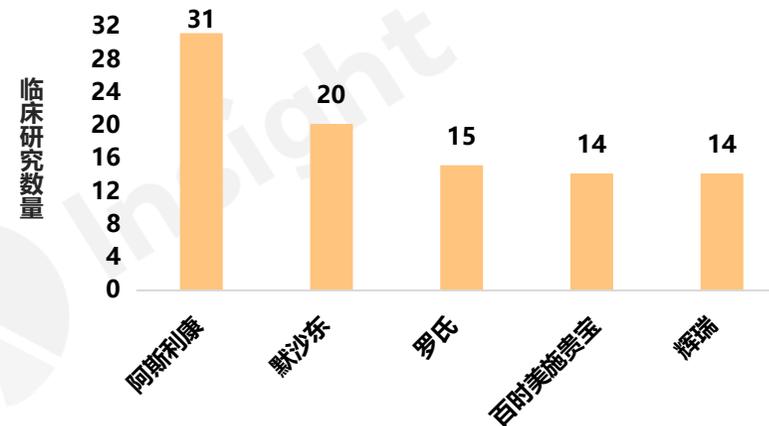
■ 国际巨头引领肿瘤研发赛道，国内企业群星璀璨

阿斯利康、默沙东、罗氏作为国际巨头，引领研发热潮；随着本土创新药的崛起，恒瑞医药、百济神州等国内诸多药企纷纷携临床成果亮相世界舞台，ADC 百花齐放，单抗/双抗优秀数据频出，中国共 15 项临床研究入选优选口头报告。

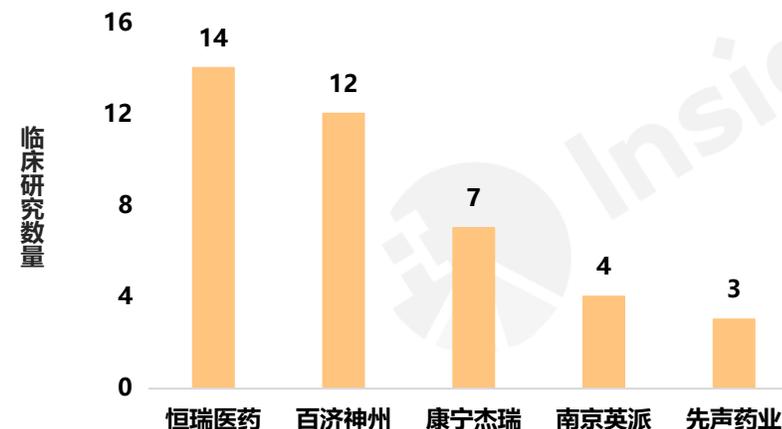
□ 2023 ESMO 临床研究企业分布



□ 2023 ESMO 临床研究国外企业分布 (TOP5)

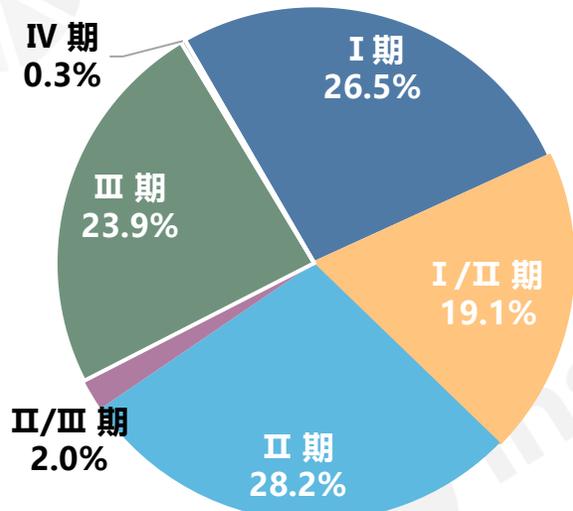


□ 2023 ESMO 临床研究国内企业分布 (TOP5)

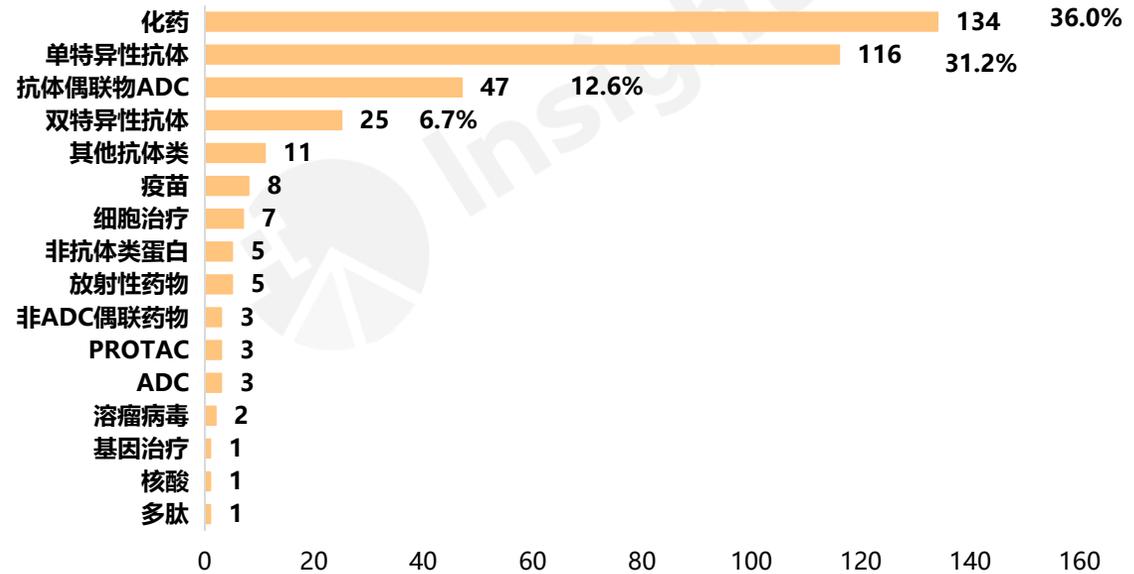


■ I 期和 II 期临床研究布局居多；化药和单特异性抗体占比均超过30%，ADC 约为双抗的 2 倍；I/O 靶点分布最多

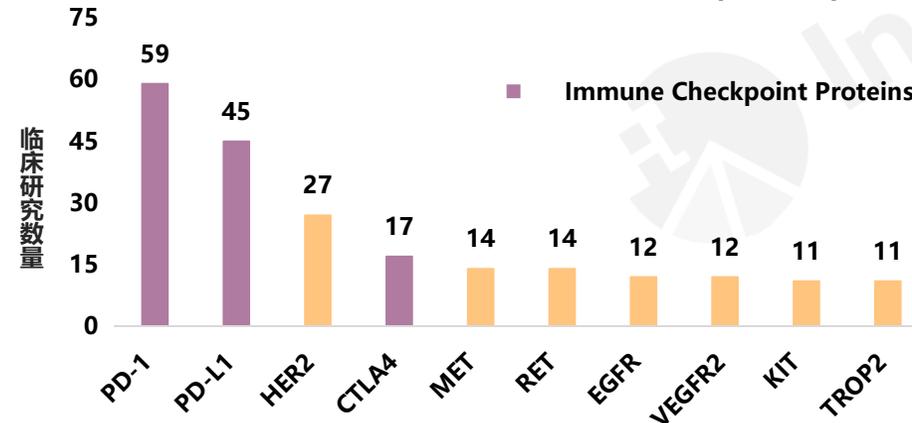
□ 2023 ESMO 临床研究分期分布



□ 2023 ESMO 临床研究成分类别分布



□ 2023 ESMO 临床研究成分靶点分布 (TOP10)



02

2023 ESMO 重磅研究分析

非小细胞肺癌

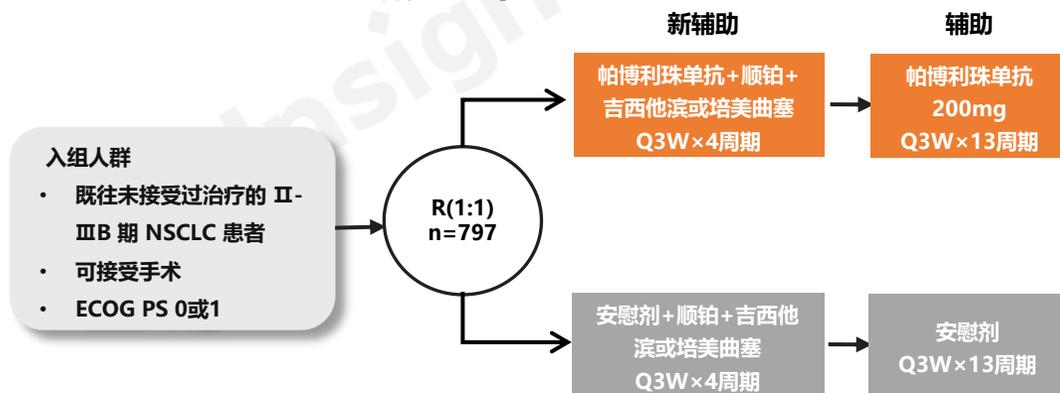
尿路上皮癌

胃/胃食管交界处腺癌

宫颈癌

2023 年 10 月 16 日，默沙东的 PD-1 单抗帕博利珠单抗 (Keytruda) 基于 KEYNOTE-671 研究获得 FDA 批准用于治疗可切除 (T≥4 cm 或 N+) NSCLC 患者，联合化疗作为新辅助治疗，然后继续单药作为术后辅助治疗。K 药成为全球首个获批新辅助+辅助治疗 NSCLC 的 PD-1 单抗。

KEYNOTE-671 研究设计



KEYNOTE-671 研究结果

有效性结果		安全性结果	
主要终点指标	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	次要终点指标	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗
mOS/月	NR vs 52.4 HR=0.72, P=0.00517	TRAE (≥grade 3)	45.2% vs 37.8%
mEFS/月	47.2 vs 18.3 HR=0.59	TRAE (discontinuation)	20.2% vs 9.3%
OS(36-month)	71.3% vs 64.0%	TRAE (death)	1% vs 0.8%
EFS(36-month)	54.3% vs 35.4%	/	/

- KEYNOTE-671研究 成为首个达 OS 终点的围手术期研究

K 药实现 NSCLC 全线覆盖

适应症	疗法	试验代号	用药方案	上市获批地区	
NSCLC	新辅助+辅助	KEYNOTE-671	+含铂化疗	US	
	辅助	KEYNOTE-091	单药	US、EU	
	一线		KEYNOTE-042 (PD-L1 TPS≥1%)	单药	CN、US、JP
			KEYNOTE-024 (PD-L1 TPS≥50%)	单药	EU、JP
			KEYNOTE-010	单药	EU
	二线		KEYNOTE-001	单药	US
sq-NSCLC	一线	KEYNOTE-407	+紫杉醇+铂类	CN、US、EU、JP	
nsq-NSCLC	一线	KEYNOTE-189	+培美曲塞+铂类	CN、US、EU、JP	
		KEYNOTE-021	+培美曲塞+卡铂	US	

- K 药是全球首个实现 NSCLC 全线覆盖的 PD-1 单抗，在国内已经获批 NSCLC、sq-NSCLC 和 nsq-NSCLC 一线治疗

NSCLC 国内未来 3 年免疫治疗竞争格局

癌症类型	疗法	~ 2020 年				2021 年				2022 年				2023 年				2024 年				2025 年				2026 年				
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
NSCLC	新辅助+辅助																													
	新辅助																													
	辅助																													
	一线																													
	二线																													
	三线																													
维持/巩固																														
未知																														

PD-1 单抗

- ◆ 帕博利珠单抗 (MSD)
- ◆ 纳武利尤单抗 (BMS/Ono-pharma)
- ◆ 特瑞普利单抗 (君实生物)
- ◆ 信迪利单抗 (信达生物)
- ◆ 卡瑞利珠单抗 (恒瑞医药)
- ◆ 替雷利珠单抗 (百济神州)
- ◆ 派安普利单抗 (康方生物/正大天晴)
- ◆ 斯鲁利单抗 (复宏汉霖)

PD-L1 单抗

- ◆ 度伐利尤单抗 (AstraZeneca)
- ◆ 阿替利珠单抗 (Roche)
- ◆ 舒格利单抗 (基石药业)

- **围手术期治疗竞争最激烈**：PD-1/PD-L1 抑制剂数量分布情况依次为围手术期（7 种）>> 一线（6 种）>> 二线（3 种）>> 三线（2 种）>> 维持/巩固（2 种）>> 未知（1 种）
- **一线治疗主要为 K 药和其他 PD-1/PD-L1 抑制剂的竞争**：K 药除 2019 年已获批单药治疗外，预计 2024 年将获批联用奥拉帕利和放化疗。此外 K 药还布局了联合 TROP2 ADC 用于一线治疗，预计将在 2025 年获批联用德达博妥单抗，在 2026 年获批联用戈沙妥珠单抗
- **其他治疗线数主要为度伐利尤单抗和替雷利珠单抗的竞争**：虽然目前度伐利尤单抗在国内仅获批维持和巩固疗法，但未来 3 年将在国内实现全线覆盖。此外替雷利珠单抗目前已获批单药用于二线/三线治疗，未来三年也将覆盖围手术期和一线治疗，并且还将拓展联合司曲替尼用于三线治疗

数据来源：Insight 数据库，预测来自于 Insight 数据库中国上市策略 & 时长分析模块

sq-NSCLC 和 nsq-NSCLC 国内未来 3 年免疫治疗竞争格局

癌症类型	疗法	~2020 年				2021 年				2022 年				2023 年				2024 年				2025 年				2026 年			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
sq-NSCLC	新辅助+辅助																												
	新辅助																												
	辅助																												
	一线				2019																								
	二线																												
nsq-NSCLC	新辅助+辅助																												
	新辅助																												
	辅助																												
	一线	2019	2020																										
	二线																												
未知																													

PD-1 单抗

- ◆ 帕博利珠单抗 (MSD)
- ◆ 特瑞普利单抗 (君实生物)
- ◆ 卡瑞利珠单抗 (恒瑞医药)
- ◆ 派安普利单抗 (康方生物/正大天晴)
- ◆ 纳武利尤单抗 (BMS/Ono-pharma)
- ◆ 信迪利单抗 (信达生物)
- ◆ 替雷利珠单抗 (百济神州)
- ◆ 斯鲁利单抗 (复宏汉霖)

PD-L1 单抗

- ◆ 度伐利尤单抗 (AstraZeneca)
- ◆ 舒格利单抗 (基石药业)
- ◆ 阿替利珠单抗 (Roche)

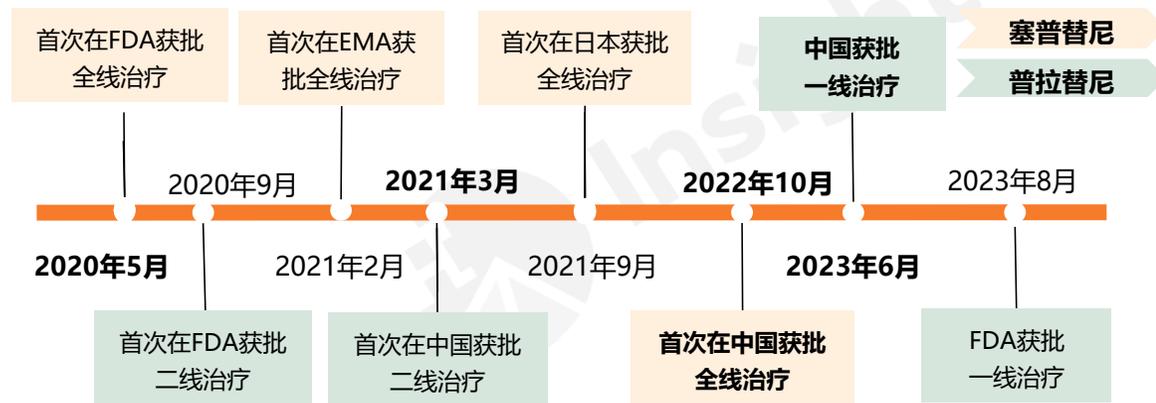
- **sq-NSCLC 国内竞争集中于一线疗法**：包括 K 药在内已有 6 个 PD-1 单抗和 1 个 PD-L1 单抗参与竞争。而信迪利单抗已开展二线和新辅助疗法的 III 期临床研究，预计分别将于 2024 年和 2025 年独占二线和新辅助疗法市场
- **nsq-NSCLC 国内竞争同样集中于一线疗法**：包括 K 药在内未来将有 7 个 PD-1 单抗和 2 个 PD-L1 单抗参与竞争。卡瑞利珠单抗除了 2020 年已获批联合培美曲塞和卡铂用于一线治疗，恒瑞还在评估卡瑞利珠单抗联合法米替尼和化疗用于一线治疗，预计 2024 年获批。信迪利单抗是全球首个获批用于经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR+ nsq-NSCLC 的 PD-1 抑制剂，确立了 EGFR-TKI 耐药后治疗新标准。此外信迪利单抗还在积极探索 KRAS G12C 突变的 nsq-NSCLC 联用方案的 III 期临床研究，预计将于 2025 年获批

■ 未满足的临床需求

- 在选择性 RET 抑制剂获批之前，NCCN 指南推荐用于 RET 融合阳性晚期 NSCLC 治疗的有凡德他尼、卡博替尼等多激酶抑制剂，但其「脱靶效应」使得药物耐受性差，ORR 约 18%~47%；国内一线免疫联合化疗的 ORR 约为 20%-30%，mOS 为 10-12 个月
- RET 融合发生在 1-2% 的 NSCLC 患者中，同时接近 50% 的 RET 融合阳性 NSCLC 的患者最终会发生脑转移，而脑转移患者 1 年的生存率仅为 14%

■ 治疗 NSCLC 的选择性 RET 抑制剂的获批历史

- 针对 RET 融合阳性 NSCLC 全球目前仅有两款选择性 RET 抑制剂药物上市，分别是礼来的塞普替尼和基石药业的普拉替尼。



■ RET 融合阳性 NSCLC 治疗临床指南

临床指南	RET 融合阳性 NSCLC 治疗推荐
2023 CSCO NSCLC 指南	一线治疗：I 级推荐塞普替尼，II 级推荐普拉替尼 III 级推荐参考 IV 期无驱动基因 后线治疗：I 级推荐塞普替尼、普拉替尼
2023 NCCN V3 NSCLC 指南	一线治疗，首选方案塞普替尼，普拉替尼，某些情况下使用卡博替尼

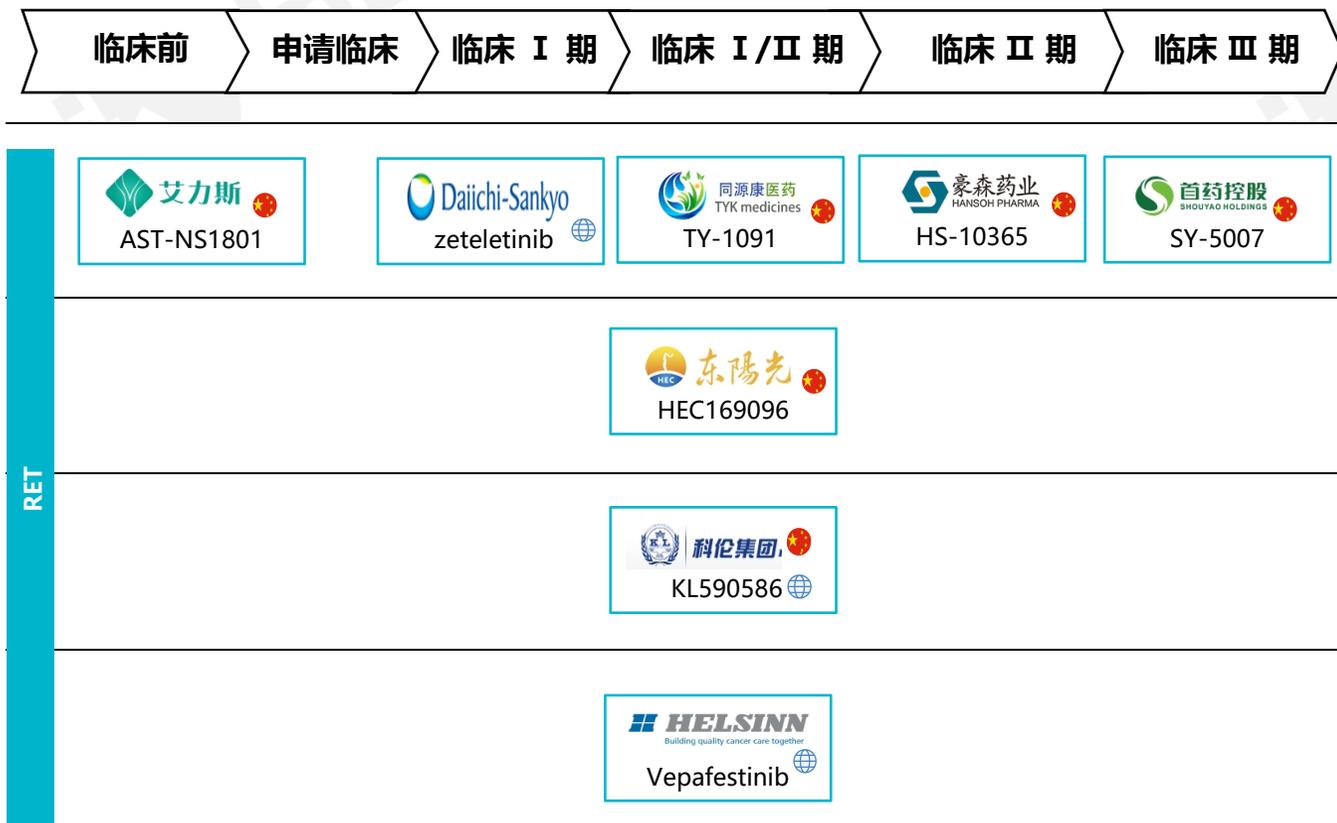
■ LIBRETTO-431 研究结果

组名	试验组	对照组
干预药	塞普替尼	化疗±帕博利珠单抗
mPFS/月	24.8	11.2
主要终点	HR=0.465, P=0.0002	
mPFS(伴CNS)	HR=0.26, p=0.0006	

- 与对照组相比，塞普替尼的 mPFS 延长两倍多，研究结果夯实了塞普替尼在 RET 融合阳性的 NSCLC 一线治疗中的地位
- 除了用于上述人群外，塞普替尼的 LIBRETTO-432 关键临床研究布局了 I B-III A 期 NSCLC 辅助治疗

■ 基于 RET 融合阳性 NSCLC 开展的在研项目

- 目前共有 8 款高选择靶向 RET 基因用于治疗 RET 融合阳性晚期或转移性 NSCLC 的临床在研项目，国内企业首药控股、豪森药业、科伦集团、东阳光等多家针对这一靶点均有布局。



Scope: China global

■ 已公布的临床试验结果

试验药	登记号	分期	人数	ORR
SY-5007	NCT05278364	I/II期	60	75.0%
HS-10365	NCT05207787	I/II期	33 26	69.7% 80.8%#
zeteletinib	NCT03780517	I期	67	33%
KL590586	NCT05265091	I/II期	57	63%
塞普替尼*	LIBRETTO-321	II期	105 39	64% 85%#
普拉替尼*	ARROW	I/II期	87 27	57% 70%#

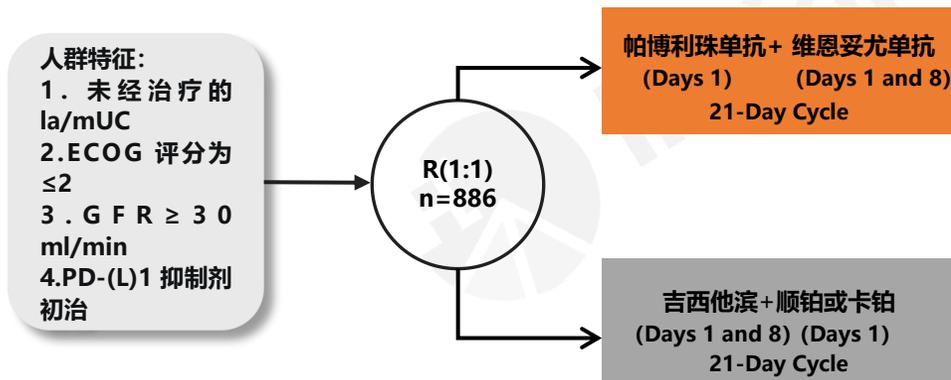
注: *表示为当时获批依据结果; #表示初治人群

- 从早期公布数据看，新一代选择性 RET 抑制剂 HS-10365 最有潜力，但需要更多的证据验证其疗效
- 塞普替尼和普拉替尼开启了 RET 融合阳性晚期 NSCLC 靶向药治疗时代，临床中仍有耐药产生，未来需进一步探索接受选择性 RET 抑制剂治疗后的耐药机制。

■ 尿路上皮癌流行病学与未满足的临床需求

- 尿路上皮癌 (UC) 主要包括上尿路上皮癌 (UTUC) 和膀胱癌, 超过 90% 的 UC 发生于膀胱, UTUC 约占 5%-10%。据 GLOBOCAN 2020 数据显示, 膀胱癌 2020 年全球发病人数为 573 278, 死亡人数为 212 536, 2022 国家癌症中心统计的数据显示, 中国患有膀胱癌新发人数为 82300 人
- 晚期 UC 患者以铂类为基础的联合化疗一线治疗 ORR 达 50% 左右, mPFS 7 个月, mOS 14 个月, 5 年 OS 率达 10%-20%。免疫疗法取得了一定疗效, 但从中获益依旧有限, 亟需新的治疗手段改善预后

■ EV-302 研究设计



■ EV-302 研究结果

试验结果	试验组1 (N=442)	试验组2 (N=444)
干预药	维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗	吉西他滨+顺铂或卡铂
mPFS/月 主要终点	12.5 months	6.3 months
	HR=0.45, P < 0.00001	
mOS /月 主要终点	31.5 months	16.1 months
	HR=0.47, P < 0.00001	
ORR 次要终点	67.7%	44.4%
	P < 0.00001	
PR	38.7%	32.0%
CR	29.1%	12.5%
mDoR /月	NR	7
TRAE (Grade ≥ 3) 次要终点	55.9%	69.5%

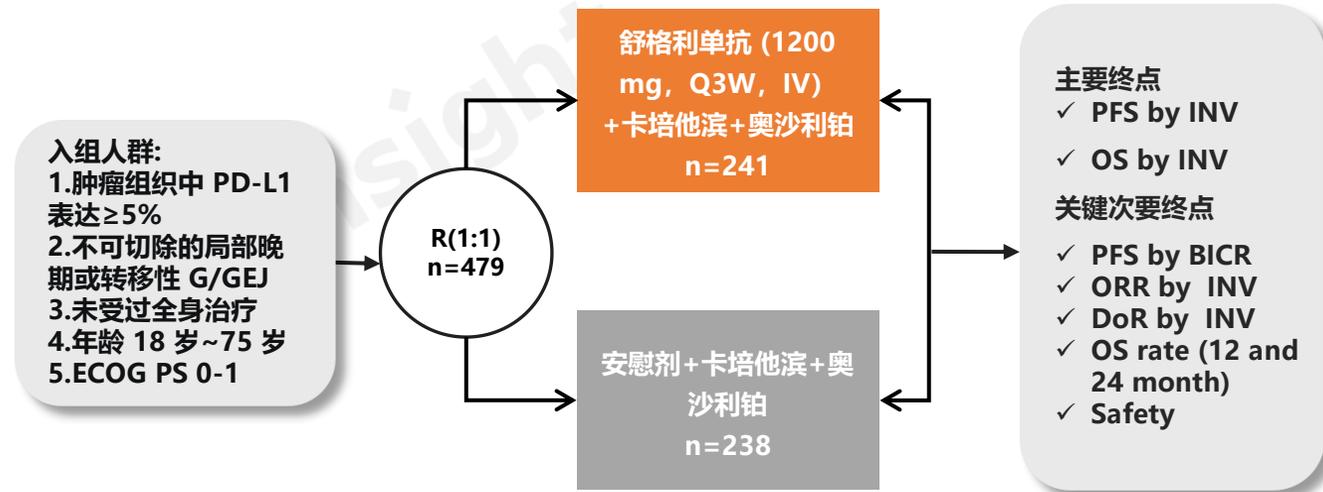
- 维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗 (EV+P) 显著改善了先前未经治疗的 la/mUC 患者的预后, 与化疗相比, 中位 PFS 和 OS 几乎翻倍, 第一个在 mUC 的一线治疗中击败化疗组合
- 安全状况总体上可控, 没有新的安全信号
- 以上结果支持 EV+P 作为 la/mUC 一线治疗新的标准疗法

■ ADC 药物联用方案治疗尿路上皮癌临床研究概览

联用	企业	联用方案	登记号	分期	疗法	结果
PD-1	Seagen, 默沙东	维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗	NCT05656235	II 期	一线	
			NCT05239624	II 期	一线	
			NCT05775471	II 期	新辅助+辅助	
	荣昌生物, 默沙东	维迪西妥单抗+帕博利珠单抗	NCT05911295	III 期	一线	
	荣昌生物, 君实生物	维迪西妥单抗+特瑞普利单抗	NCT04264936	I/II 期	一线	ORR 76.0%
	荣昌生物, 百济神州	维迪西妥单抗+替雷利珠单抗	NCT05837806	II 期	新辅助	
	科伦药业, 默沙东	Sacituzumab tirumotecan+帕博利珠单抗	CTR20223165	II 期	/	
PD-L1	第一三共, 百时美施贵宝	德曲妥珠单抗+纳武利尤单抗	NCT03523572	I 期	/	ORR 36.7%; mOS 11.0m
	荣昌生物, 罗氏	维迪西妥单抗+阿替利珠单抗	NCT03869190	II 期	二线	
	科伦药业, 罗氏	Sacituzumab Govitecan+阿替利珠单抗	NCT03869190	II 期	/	
双抗	四川百利药业	Danvilostomig+BL-B01D1	CTR20232346	II 期	二线	
PD-1, CTLA-4	吉利德, 百时美施贵宝	戈沙妥珠单抗+伊匹木单抗+纳武利尤单抗	NCT04863885	I/II 期	一线	ORR 66.6%; mPFS 8.8m
ADC	Seagen, 吉利德	维恩妥尤单抗+戈沙妥珠单抗	NCT04724018	I 期	二线	ORR 71%; AE (≥grade 3) 70%

- ADC 药物联合疗法在尿路上皮癌上百花齐放，ADC 除与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合为主外，还可与双抗联用，与PD-1 和 CTLA-4 单抗联用，此外还可以是两种不同靶点的 ADC 联用
- 联用方案纳入研究的人群广泛，如 Seagen 的维恩妥尤单抗除获批一线治疗以外，还布局了新辅助和辅助治疗
- 本次 ESMO 大会公布的首个双 ADC 联合疗法（维恩妥尤单抗+戈沙妥珠单抗）的 I 期临床结果显示虽然毒性不可忽视，但疗效令人鼓舞

■ GEMSTONE-303 研究设计



■ GEMSTONE-303 研究结果

全人群结果		亚组结果 PD-L1表达 ≥ 10%	
终点指标	舒格利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	终点指标	舒格利单抗+化疗 (N=130) vs 安慰剂+化疗 (N=128)
mOS/月 主要终点	15.64 vs 12.65 HR=0.75, P=0.0060	mPFS/月	7.79 vs 5.52 HR=0.58, P=0.0001
mPFS/月 主要终点	7.62 vs 6.08 HR=0.66, P<0.0001		
OS(24-month) 次要终点	29.90% vs 23.28%	mOS/月	17.81 vs 12.45 HR= 0.64, P= 0.0022
OS(12-month) 次要终点	61.25% vs 52.02%		
ORR 次要终点	68.6% vs 52.7%		
TRAE (grade 3-5) 次要终点	31.1% vs 28.7%		

■ GEMSTONE-303 研究结论

- 基石药业研发的舒格利单抗成为全球首个在 G/GEJ 适应症的 III 期临床研究中取得积极结果的抗 PD-L1 单抗
- 舒格利单抗联合化疗一线治疗晚期 G/GEJ，全人群 mOS 达 15.64 个月，死亡风险降低 25%，刷新此前公布的 14.6 个月长生存记录
- 所有亚组中都观察到了 OS 获益，PD-L1 表达 ≥ 10% 的 G/GEJ 患者 mOS 达 17.81 个月
- 安全性与既往报道的相关临床研究结果一致，未发现新的安全性信号。

■ G/GEJ 适应症已上市产品和在研抗 PD-L1 单抗研发进展

药品名称	疗法	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
帕博利珠单抗	1 L				Pembrolizumab 联合化疗 vs 化疗: mOS 13.6m vs 11.6m			▲	▲	
纳武利尤单抗	1 L				Nivolumab 联合化疗 vs 化疗: mOS 13.8m vs 11.6m			▲	▲	
信迪利单抗	1 L								▲	
替雷利珠单抗	1 L				Tislelizumab 联合化疗 vs 化疗: mOS 15.0m vs 12.9m					▲
舒格利单抗	1 L									●
恩沃利单抗	1 L					Envafolelimab 联合 FOLFOX ORR 60%			■	
PD-L1 t-haNK	2 L							■		
度伐利尤单抗	新辅助						◇			
	/								▼	
阿维鲁单抗	3 L		◇					Avelumab vs 化疗: mOS 4.6m vs 5.0m		
	维持		◇					Avelumab vs 化疗: mOS 10.4m vs 10.9m		
阿替利珠单抗	1 L					HER2阳性		■		
	1 L				HER2阴性			■		

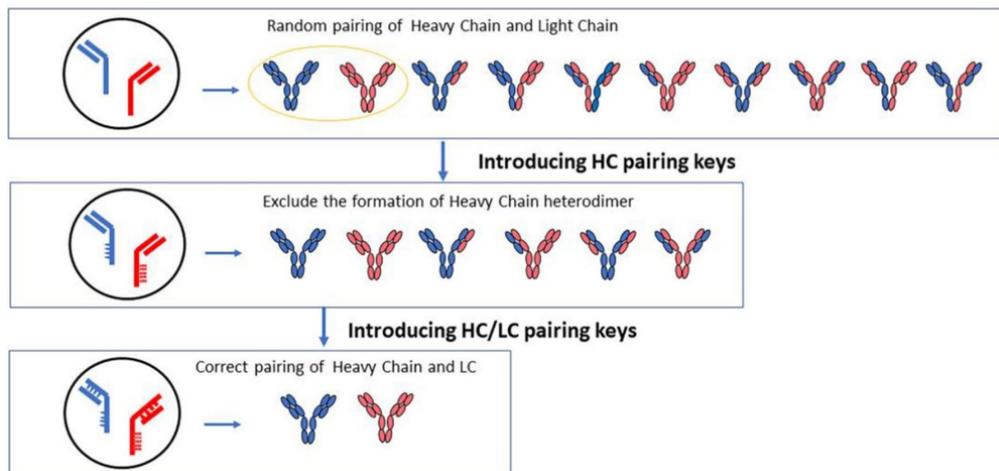
▲: 境内批准上市 ▲: 境外批准上市 ●: 申请上市 ■: 境内 II 期 ■: 境外 II 期 ◇: 境外 III 期 ▼: 批准临床

- G/GEJ 适应症的一线治疗已有 5 款抗 PD-1 单抗上市，舒格利单抗有望成为第一个获批该适应症的抗 PD-L1 单抗
- 恩沃利单抗的 G/GEJ 适应症的国内进度仅次于舒格利单抗。恩沃利单抗最新临床结果显示一线治疗 ORR 达 60%
- 阿维鲁单抗公布的结果来看，在 3 L 和维持治疗中，相比于化疗治疗有限，以失败告终

■ QL1706 的特点

QL1706 (PSB205, CTLA-4 IgG1+PD-1 IgG4) 是齐鲁制药基于自主研发的组合抗体平台 (MabPair) 开发的一款同时靶向 PD-1和 CTLA-4 的抗体药。该平台开发的 QL1706 对 CTLA-4 抗体的重链进行改造, 降低了 CTLA-4 抗体的毒副作用, 同时保持高表达、易纯化、高活性、高稳定性的特点, 且研发成本低于两种不同的抗体。

■ MabPair 平台



■ 宫颈癌未满足的临床需求

- 宫颈癌是全球女性第 4 高发的癌症, 仅次于乳腺癌, 结直肠癌和肺癌。据 WHO 数据统计, 2020 年全球共有 60.4 万新发宫颈癌病例, 34.2 万死亡病例。据国家癌症中心数据, 2016 年我国宫颈癌发病人数 11.9 万, 死亡人数 3.7 万。
- 相对于肺癌、乳腺癌等癌症, 宫颈癌的免疫治疗研究进展缓慢, 可选的药物较少。

系统治疗

2023 CSCO 指南

- | 系统治疗 | 2023 CSCO 指南 |
|------|--|
| 一线 | I 级推荐:
顺铂/卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗; 顺铂/卡铂+紫杉醇 |
| | II 级推荐:
帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+紫杉醇±贝伐珠单抗 (PD-L1 阳性); 拓扑替康+紫杉醇+贝伐珠单抗; 拓扑替康+紫杉醇; 顺铂+拓扑替康 |
| | III 级推荐: 顺铂; 卡铂; 紫杉醇 |
| 二线 | I 级推荐: 无 |
| | II 级推荐:
化疗——白蛋白结合型紫杉醇; 多西他赛; 吉西他滨; 培美曲塞; 拓扑替康;
免疫治疗—— 卡度尼利单抗 (含铂化疗失败) ; 斯鲁利单抗 (MSI-H 实体瘤); 替雷利珠单抗 (MSI-H 或 dMMR 实体瘤); 恩沃利单抗 (MSI-H 或 dMMR 实体瘤) |
| | III 级推荐:
化疗——异环磷酰胺; 丝裂霉素; 氟尿嘧啶; 长春瑞滨; 伊立替康; 赛帕利单抗;
免疫治疗——帕博利珠单抗 (PD-L1 阳性或 TMB-H 或 MSI-H/dMMR 肿瘤); 纳武利尤单抗 (PD-L1 阳性) |

■ PD-1/CTLA4 双功能抗体治疗宫颈癌临床结果对比

药品名称	QL1706 联合疗法	VS	卡度尼利单抗 联合疗法	VS	QL1706 单药	VS	卡度尼利单抗 单药
企业	齐鲁制药		康方生物		齐鲁制药		康方生物
登记号/试验代号	NCT05179317 (II 期, n=60)		NCT04868708 (II 期, n=45)		NCT05171790 (I 期, n=53)		NCT03852251 (II 期, n=111) AK104-201
适应症	宫颈癌 (一线)		宫颈癌 (一线)		宫颈癌 (二线、三线)		宫颈癌 (二线、三线) 已获批
用药方案	QL1706+紫杉醇+顺铂/卡铂±贝伐珠单抗		卡度尼利单抗+紫杉醇+顺铂/卡铂; 卡度尼利单抗+紫杉醇+顺铂/卡铂+贝伐珠单抗		QL1706		卡度尼利单抗
ORR	81%		73.3%; 92.3%		28%		33.0%
DCR	98.3%		/		55%		/
mPFS/月	14.3		/		4.2		3.75
mOS/月	NR		/		/		17.51
TRAE (≥grade 3)	71.7%		51.1%		17%		27.0%
irAE	60%		53.3%		53%		/
来源	2023 ESMO		2022 ASCO		2022 ASCO		康方生物官网新闻

- 基于 AK104-201 的临床结果，卡度尼利单抗获 NMPA 附条件批准单药用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者治疗。康方生物已开展卡度尼利单抗联合含铂化疗 ± 贝伐珠单抗用于宫颈癌一线治疗的 III 期 AK104-303 研究
- QL1706 对标卡度尼利单抗，总的来说两款药物治疗宫颈癌无论单药或联合化疗的临床结果对比，疗效都相差不大。QL1706 的宫颈癌适应症有望获批上市
- QL1706 已于2023年8月12日申报上市，推测适应症为宫颈癌。此外在2023年8月22日，齐鲁制药已经启动 QL1706 联合紫杉醇-顺铂/卡铂 ± 贝伐珠单抗一线治疗宫颈癌的 III 期临床研究。

03

2023 ESMO 新兴疗法分析

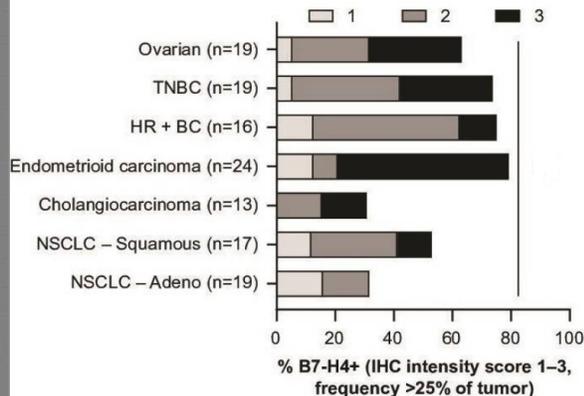
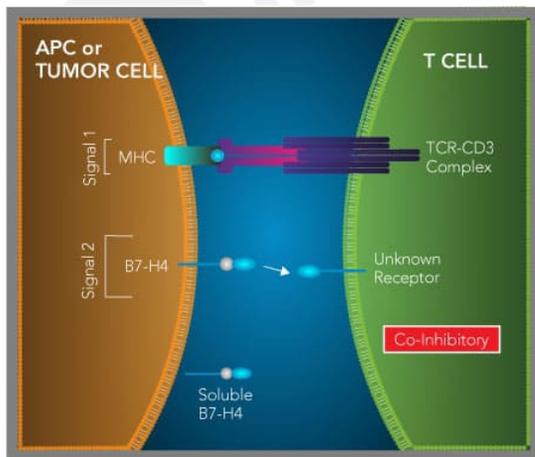
B7-H4 ADC

BCL2/BCL2L1抑制剂

KRAS G12D 抑制剂

■ B7-H4 在多种癌症组织中高表达

- B7-H4 是 B7 家族的重要成员，与其他 B7 家族成员（如 PD-L1）一样，它具有 I 型跨膜蛋白的整体结构。大量研究表明，B7-H4 在正常组织中的表达受到严格调控，而在肿瘤组织中高表达



■ 靶向 B7-H4 有潜力逆转实体瘤中的 α PD-(L)1 耐药

- 肿瘤细胞表达的 B7-H4 抑制抗肿瘤 T 细胞的活性，并促进这些 T 细胞的衰竭和功能障碍状态。在临床前 α PD-L1 敏感的 EMT6 乳腺癌模型中，细胞表面表达 B7-H4 的肿瘤对免疫治疗具有更强的抵抗力

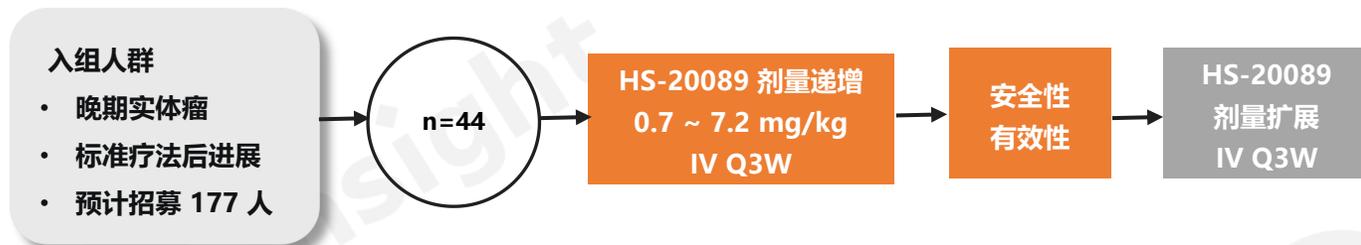
■ B7-H4 赛道刚刚起步

- 目前开发靶向 B7-H4 的成分类别**主要集中于 ADC、单抗以及双抗**
- ADC 赛道只有 4 款产品进入临床阶段，翰森制药的 HS-20089 作为唯一国产产品进度领先，已在国内公示 II 期临床；另外还有 4 款 ADC 产品处于临床前
- 适应症布局上主要选择以乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌为主的实体瘤

■ 全球 B7-H4 ADC 临床竞争格局

研发机构	药品名称	作用机制	适应症
翰森制药	HS-20089	Linker: 可裂解 Payload: TOP1i	II 期: 卵巢癌, 子宫内膜癌 I 期: 实体瘤
AstraZeneca	AZD8205	Linker: 多肽连接子, 可裂解; Payload: AZ'0133	I/II 期: 乳腺癌, 胆道癌, 卵巢癌, 子宫内膜癌, 上皮细胞癌, 三阴性乳腺癌
Seagen	SGN-B7H4V	Linker: Val-Cit, 可裂解 Payload: MMAE	I 期: 实体瘤
Mersana Therapeutics	XMT-1660	Linker: PHF, 可裂解 Payload: Auristatin	I 期: 三阴性乳腺癌, 卵巢癌, 输卵管癌和腹膜癌

■ HS-20089 的 I 期临床研究设计和抗肿瘤疗效



	HS-20089 (n=44)		SGN-B7H4V (n=75)	戈沙妥珠单抗 (n=80)
靶点	B7-H4		B7-H4	TROP2
企业	翰森制药		Seagen	吉利德
登记号/试验代号	NCT05263479 (I 期)		NCT05194072 (I 期) SGNB7H4V-001	NCT04454437 (II 期) EVER-132-001
适应症	实体瘤	TNBC	实体瘤	TNBC
疗法	二线	二线	二线	二/三线
ORR	24.2%	41.7%*	28%**	38.8%
DLT	4.5%		8.6%	/
DCR	63.6%		/	/
mPFS	/		/	5.55 months
TEAE (≥ grade 3)	/		/	71.3%

*来自亚组分析中的 4.8/5.8 mg/kg 剂量队列, n=12

**来自乳腺癌患者的统计, n=25

■ HS-20089 在 TNBC 亚组患者中 ORR 达 41.7%

- **初步有效性:** 在 33 例缓解可评价的患者中, 观察到接受 HS-20089 治疗的患者中有 8 例 PR; 在 16 例 TNBC 患者的亚组中, 在潜在目标治疗剂量(4.8 mg/kg 和 5.8 mg/kg) 下, 在 12 例 TNBC 患者中观察到 5 例 PR。
- 相比 Seagen 同靶点的 SGN-B7H4V, HS-20089 在乳腺癌患者中展现出了更好的疗效以及更优秀的安全性。
- 而在 TNBC 患者中, HS-20089 展示出了优于戈沙妥珠单抗的 ORR, 后者已获批用于二/三线的 TNBC 患者。

■ GSK 以 15.7 亿美元引进 HS-20089

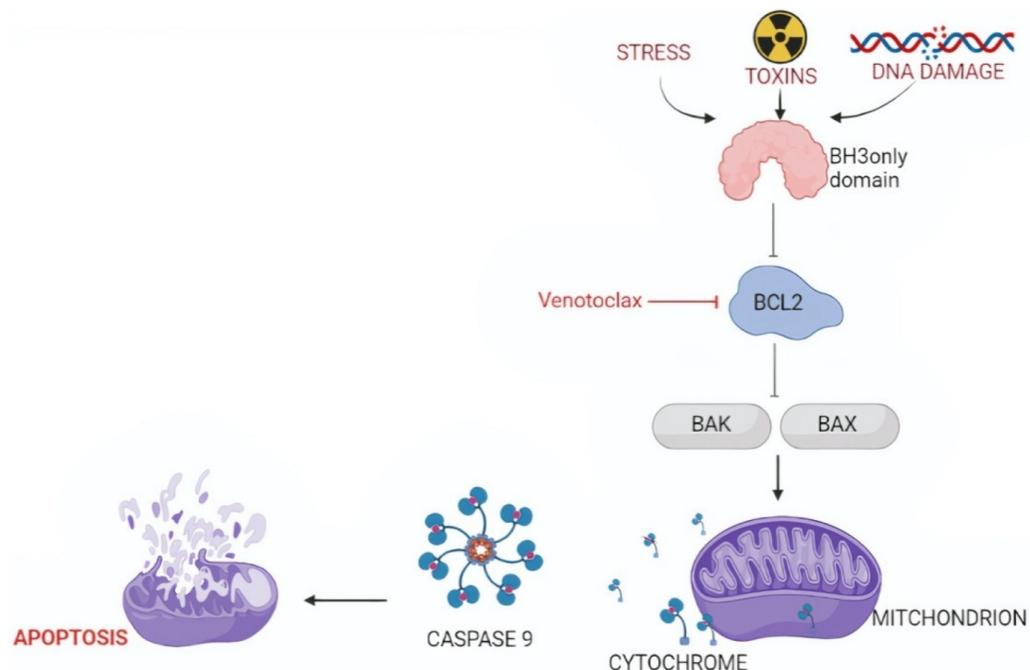
- 在 2023 ESMO 期间, 翰森制药宣布与 GSK 达成合作, 授予对方自研 B7-H4 ADC 新药 HS-20089 的全球独占许可。
- 翰森将收取 8500 万美元首付款, 并有资格收取最多 14.85 亿美元的里程碑款项。商业化后, GSK 还将就许可地区内的全球净销售额支付分级特许权使用费。

- **B7-H4 发展前景可观, ADC 可能成为靶点下最热门赛道。**
- **HS-20089 在 TNBC 患者中的有效性数据乐观, 具有成为 First-in-class 的潜力。**

■ Bcl-2 蛋白简介

Bcl-2 蛋白家族被发现与 CLL 等白血病高度相关，之后发现在实体瘤也有高度表达，在实体瘤中，超过 90% 的小细胞肺癌患者均表现出 Bcl-2/Bcl-xL 表达。

Bcl-2 蛋白家族分为三类，抗凋亡蛋白含 Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1 等，主要定位于线粒体上保护线粒体免于逆境损伤。促凋亡蛋白包含 1) BH3-only: Bid, Bad, Bim, PUMA 等，直接感应各种不同细胞逆境胁迫信号；2) BH 多结构域蛋白: Bax, Bak 等，是线粒体损伤的最终执行者。



■ Bcl-2/Bcl-xL 抑制剂布局 NSCLC 的企业较少

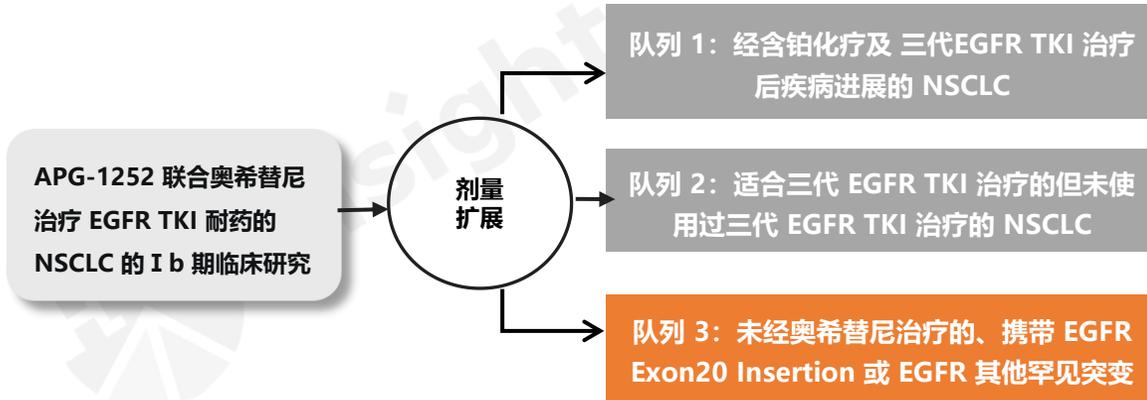
企业	药品名称	靶点	适应症	适应症进度
艾伯维	Navitoclax	Bcl-2/Bcl-xL	NSCLC	临床 I 期
亚盛医药	Pelcitoclax (APG-1252)	Bcl-2/Bcl-xL	NSCLC	临床 I 期

■ 亚盛医药专注于细胞凋亡，布局了三款 Bcl-2 抑制剂

亚盛医药专注于细胞凋亡通路，专注于蛋白蛋白相互作用研究。公司在研管线中包括三款靶向 Bcl-2 抑制剂药物，除了 APG-1252 (Bcl-2/Bcl-xL) 外，还有 APG-2575 (Bcl-2) 和 AT-101 (Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1)。



■ 临床研究设计



■ 2021 WCLC 公布的 APG-1252 的 I 期队列 1 和 2 的临床结果

登记号		
NCT04001777		
队列	队列 1, n=20	队列 2, n=22
ORR (confirmed)	5%	36.4%
DCR	80%	95.5%

- 2021 WCLC 结果表明在三代 EGFR-TKI 耐药或初治的 NSCLC 中初步观察到 APG-1252 和奥希替尼的协同抗肿瘤效应

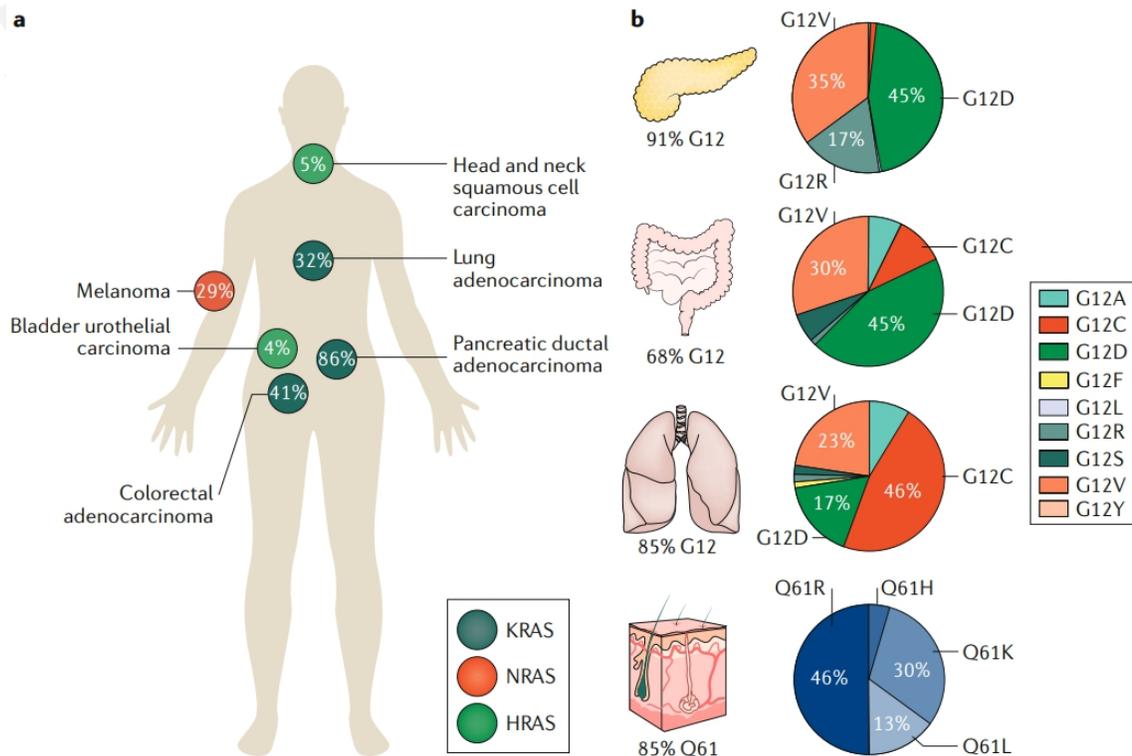
■ Bcl-2/Bcl-xL 抑制剂治疗 EGFR 突变 NSCLC 临床结果

登记号	NCT04001777 (I 期, 队列 3, n=64)	NCT02520778 (I 期, n=27)
企业	亚盛医药	艾伯维
试验药	Pelcitoclax (APG-1252)	Navitoclax
适应症	NSCLC (TP53 mut, EGFR mut)	NSCLC (EGFR mut)
用药方案	Pelcitoclax+奥希替尼	Navitoclax+奥希替尼
人群	奥希替尼初治, 有 EGFR 罕见突变和 Exon20 插入突变	EGFR-TKI 耐药
ORR	81.3% (13/16)	100% (9/9)
mPFS/月	16.4	16.8
TRAE (≥grade 3)	18.8%	/
AE	血小板减少 (33.3%)	血小板减少 (37%)
来源	2023 ESMO	Pubmed

- 本次 ESMO 公布的队列 3 的结果显示, APG-1252 联合奥希替尼在未经奥希替尼治疗的 NSCLC 显示出良好的抗肿瘤作用

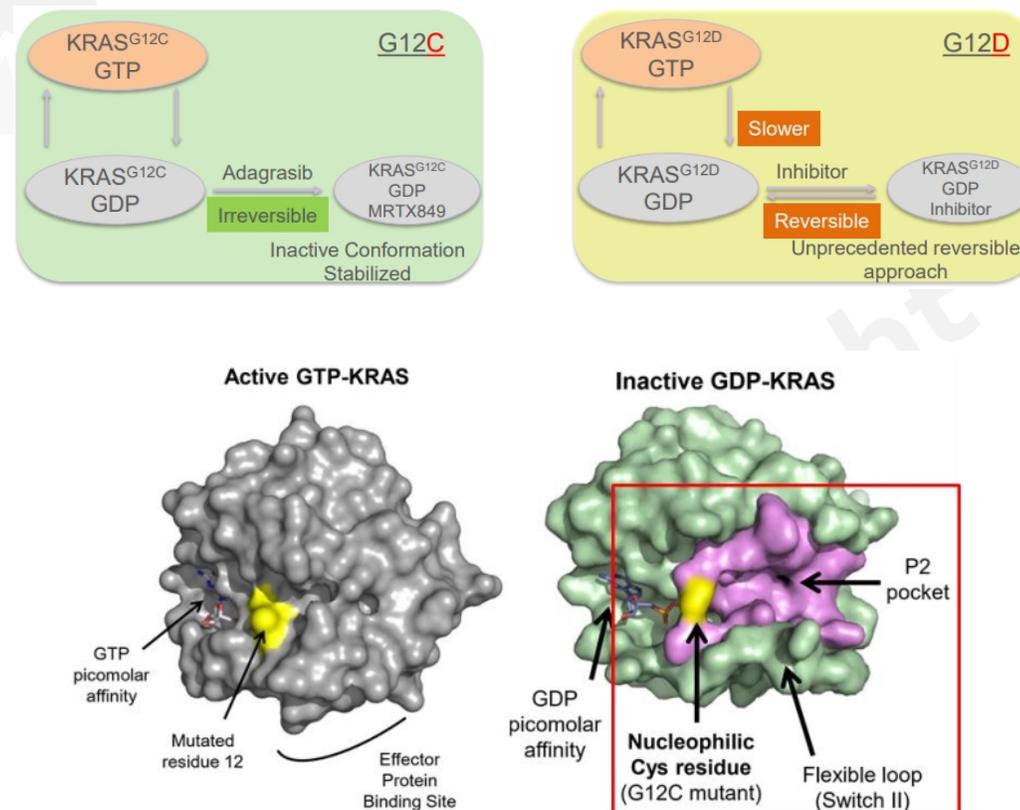
■ 未满足的临床需求

- KRAS 靶点以前被认为是因为“不可成药”，随着对 KRAS G12C 的研究及上市了 2 款新药，已验证了可成药性，但 G12C 在研品种内卷严重；G12D 竞争相对较小，大都处于早期阶段
- KRAS G12D 发病率约是 G12C 的 2.5 倍
- KRAS G12D 突变率前三的癌症为胰腺癌（45%）、结直肠癌（45%）、肺癌（17%）

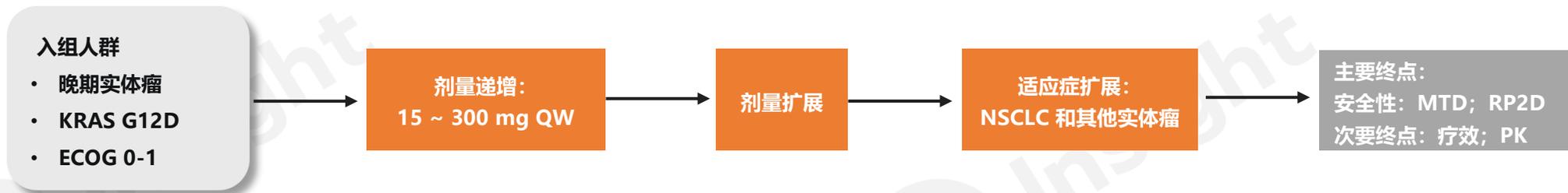


■ KRAS G12D 开发难度高于 KRAS G12C

KRAS G12D (12 号氨基酸变为天冬氨酸) 与 KRAS G12C (12 号氨基酸变为半胱氨酸) 仅在一个氨基酸残基上不同。KRAS G12D 无法像 KRAS G12C 一样，与开关 II 结合袋附近的氨基酸残基进行共价结合，因此需要新的方法来开发具有高亲和力和类药物效力的抑制剂。



研究设计



HRS-4642 临床 I 期实体瘤结果

登记号	NCT05533463 (n=18)	
指标	实体瘤 (n=18)	非小细胞肺癌 (n=10)
PR	5.6%	10%
DCR	77.8%	90.0%
DLT	none	
MTD	NR	

- HRS-4642 在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤中表现出良好的安全性和初步的抗肿瘤活性。

处于临床阶段的 KRAS G12D 项目概览

企业	药品名称	成分类别	作用机制	进度
Mirati Therapeutics	MRTX1133	化药	非共价 KRAS-G12D 抑制剂	I/II 期
Revolution Medicines	RMC-9805	化药	类分子胶机制的 KRAS-G12D 抑制剂	I 期
恒瑞医药	HRS-4642	化药	KRAS-G12D 抑制剂	I 期
安斯泰来	ASP3082	PROTAC	KRAS-G12D 降解剂	I 期

- 处于临床阶段的 KRAS G12D 项目较少，作用机制存在差异化。

2023 ESMO 亮点项目汇总

试验代号	申办者	用药方案	靶点	适应症	分期	亮点
KEYNOTE-671	默沙东	帕博利珠单抗+顺铂+吉西他滨+培美曲塞 VS 安慰剂+顺铂+吉西他滨+培美曲塞	PD-1	非小细胞肺癌	III 期	帕博利珠单抗凭借 KEYNOTE-671 研究在美国获批 NSCLC 围手术期适应症，实现了 NSCLC 的全线覆盖
LIBRETTO-431	礼来	塞普替尼 VS 培美曲塞±帕博利珠单抗	RET	非小细胞肺癌	III 期	塞普替尼有望成为 RET 融合阳性晚期或转移性 NSCLC 一线标准治疗
EV-302	Seagen, 默沙东	维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗 VS 吉西他滨+顺铂/卡铂	Nectin-4, PD-1	尿路上皮癌	III 期	维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗或将成为初治局部晚期或转移性尿路上皮癌一线标准疗法
GEMSTONE-303	基石药业	舒格利单抗+奥沙利铂+卡培他滨 VS 安慰剂+奥沙利铂+卡培他滨	PD-L1	胃癌/胃食管交界处腺癌	III 期	舒格利单抗有望成为全球首个获批该适应症的抗 PD-L1 单抗
NCT05179317	齐鲁制药	QL1706+紫杉醇+顺铂/卡铂	PD-1, CTLA4	宫颈癌	II 期	QL1706 联合化疗±贝伐珠单抗有望为一线宫颈癌人群提供新的选择
NCT05263479	豪森	HS-20089	B7-H4	实体瘤	I 期	HS-20089 在 TNBC 患者中的有效性数据乐观，具有成为 First-in-class 的潜力
NCT04001777	亚盛医药	Pelcitoclax+奥希替尼	Bcl-2, Bcl-xL, EGFR-T790M	非小细胞肺癌	I 期	对于 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者，Pelcitoclax 联合奥希替尼组合提供了新的治疗方案
HRS-4642-I-101	恒瑞医药	HRS-4642	KRAS G12D	实体瘤	I 期	国内首款 KRAS G12D 靶向药 HRS-4642 在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤中表现出良好的安全性和初步的抗肿瘤活性

Thank You.

声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据；

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证；

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告。