



中信建投证券
CHINA SECURITIES

证券研究报告 医药行业研究 创新药系列

2023ESMO—ADC群英荟萃，新技术层出不穷

贺菊颖

hejuying@csc.com.cn
SAC编号：S1440517050001
SFC编号：ASZ591

研究助理：

魏佳奥

weijiaao@csc.com.cn

袁清慧

yuanqinghui@csc.com.cn
SAC编号：S1440520030001
SFC编号：BPW879

研究助理：

王云鹏

wangyunpeng@csc.com.cn

阳明春

yangmingchun@csc.com.cn
SAC编号：S1440521070004

2023年10月20日

核心观点

- **核心观点**：2023ESMO大会如期开展，全球ADC在本次大会中大放光彩，众多靶点崭露头角。相比ASCO，今年的ESMO在ADC上收获颇丰。同时，从靶点来看，RDC、肿瘤疫苗、溶瘤肽、Tigit、KRAS G12C、KRAS G12D、ENPP1、KIT/PDGFR α 、CSF-1R + VEGFR、WEE1、CLDN6、EGFR/cmet双抗等都有不同程度的披露数据，而作为肿瘤新生代基石药物的PD-1，也一定程度上贯穿在各类疗法中。整体上肿瘤药物的发生和发展持续推动，不断走出上行 β 和 α ，ADC群英荟萃，新技术层出不穷。
- **ADC群英荟萃**。ADC产品靶点选择越发多样，双抗ADC也在逐渐展开探索；细胞毒素选择趋于多样，连接子技术也在不断推陈出新。本次欧洲肿瘤学ESMO大会上发布涌现出重要数据，有望掀起ADC药物研发新一轮热潮。除此之外，诺华的RDC，Bolt Biotherapeutics的ISAC等技术也逐步取得进展，偶联技术的突破有望带动肿瘤治疗迈上一个新的台阶。
- **经典技术持续进步**。小分子药物研发持续火热，KRAS等一系列靶点在本次ESMO大会上均有更多的数据读出，此外WEE1、ENPP1等新的靶点也取得了阶段性的进步和发展。抗体类药物如单抗和双抗也没有缺席，在本次ESMO大会中，PD-1单抗作为联用药物的基石，在ADC，小分子等联用中取得了不凡的成绩，K药联用Enfortumab Vedotin取得了接近翻倍的PFS和OS。强生EGFR/cmet双抗也分别在头对头奥希替尼、奥希替尼耐药、20ins细分人群中取得了不错的成果。
- **新技术层出不穷**。肿瘤疫苗、RDC、溶瘤肽、CLDN6 CART等技术也取得了阶段性的进展。相比传统治疗，肿瘤疫苗和溶瘤肽的推进有助于提供更多的治疗选择以及提供和当下疗法的联合等。
- **相关公司**：无论是当下热门的ADC，还是经典技术小分子、单/双抗，以及新技术如RDC、CLDN6 CART等，都迎来了持续不断的上行发展。我们看好ADC/抗体/新技术布局领先或差异化的行业头部公司：恒瑞医药、科伦药业、荣昌生物、信达生物、康方生物、康诺亚等。相关公司还有：益方生物、迈威生物、百利天恒、和黄医药、翰森制药、乐普生物、加科思、复宏汉霖、新诺威、百奥泰等。
- **风险分析**：行业政策风险，地缘政治风险，销售不及预期风险，研发不及预期风险等。



1 ADC领域迈步向前，全球热情高涨

2 经典技术持续进步，升级迭代

3 新技术层出不穷，曙光初现

4 投资建议及相关公司

5 风险提示

1

ADC领域迈步向前，全球热情高涨

ADC领域迈步向前，全球热情高涨

- 本次ESMO大会涌现了众多ADC数据，海外公司中第一三共仍然是发布数据的主力军。同时中国公司如恒瑞医药、荣昌生物、科伦药业、迈威生物、百利天恒等众多公司也有参与其中。除了传统靶点之外，PTK7、FolR α 等新靶点也崭露头角。
- 我们摘选了部分企业及ADC数据，具体分布如下图。

企业/靶点	B7H3	B7H4	CDH6	CEACAM5	EGFR	EGFR/CMET	FolR α	HER2	HER3	ISAC	Nectin-4	PSMA	PSMA/FR α	PTK7	SEZ6	SIRPa-CD47	TF	TROP2	TROP2+Nectin-4	
Ambrx.												1								
Bicara Therapeutics/Merck																		1		
Bolt Biotherapeutics										1										
Byondis B.V.								1												
Seagen		1									1							1		
Seagen/Genmab																		1		
Sutro Biopharma							1													
艾伯维					1									1	1					
爱科瑞思								1												
百利天恒						1		1												
第一三共			1					4	1							1		4		
翰森制药		1																		
恒瑞医药								3	2											
宏观基因	1																			
吉利德																		3	1	
科伦药业																		1		
乐普生物					1															
迈威生物											1									
默克/Seagen											1									
荣昌生物								1												
赛诺菲				1																
石药集团								1												
同宜医药													1							

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-PanTumor01

II期研究：HER2-DXd在挟带特异性HER2突变的实体瘤中的研究 (DESTINY-PanTumor01)

结果：

- 102例患者接受治疗，此前平均接受3线治疗（1-13），**ORR为29.4%，mDoR尚未达到，mPFS为5.4个月。**

安全性：

- 51.0%的患者出现≥3级不良事件（AE）；9.8%的患者因AE而停止治疗。11例患者发生了与药物相关的间质性肺病/肺炎（10.8%[G3，n=1；G5，n=2]）。

结论：

在选择有限的实体瘤患者中，T-DXd表现出令人鼓舞的抗癌活性和跨多种肿瘤类型的长DOR时间。本转化研究将有助于确定哪些患者可能从T-DXd中获得最大益处。

	全部患者	乳腺癌	结直肠癌	胆道癌	食管/食管胃癌	尿路上皮癌	唾液/头颈腺癌	小肠腺癌	子宫颈癌	子宫内腺癌	神经内分泌癌	胰腺癌	未知癌	帕哲病	黑色素瘤	卵巢癌	脐尿管癌
患者数量,n	102	20	20	19	11	7	6	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1
ORR,%	29.4%	50.0%	20.0%	10.5%	9.1%	28.6%	66.7%	0%	66.7%	100.0%	50.0%	0%	100%	100%	0%	0%	0%

	HER2激酶区域突变	HER2胞外突变	HER2跨膜/近膜区域突变
患者数量,n	52	34	17
ORR,%	36.5%	29.4%	5.9%

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-PanTumor02

T-DXd治疗HER2表达实体瘤患者的DESTINY-PanTumor02研究：组织和血浆中HER2表达和基因扩增的探索性生物标记分析 (NCT04482309)

方法：在这项开放标签、多中心、多队列、2期研究中，T-DXd (5.4 mg/kg q3w) 被用于评估经过1次系统性治疗或无治疗选择的HER2表达（经局部或中心检测为IHC 2+/3+）局部晚期或转移性疾病患者。HER2 IHC状态由HER2 HercepTest (DAKO) 集中评估，并根据胃特异性标准评分。使用Ventana 双原位杂交 (ISH) 对存档组织进行集中评估，并使用Guardant Health OMNI 检测法检测基线血浆ctDNA中的HER2扩增。

结果：本地和中央HER2 IHC评分的一致性为：IHC 3+ 为59%，IHC 2+ 为55%。ISH和ctDNA的HER2扩增分别为35%和18%。下表显示了通过ISH或IHC检测的HER2状态与ctDNA的一致性；与血浆中检测到的HER2局灶扩增的一致性分别为42%和39%

Plasma HER2amp	Central ISH			Total
	HER2 ISH+	HER2 ISH-	N/A	
Detected	32	7	9	48
Not detected	44	136	32	212
N/A	2	2	3	7
Total	78	145	44	267
	PPA (95% CI): 42% (31e54%)	NPA (95% CI): 95% (90e98%)		

Plasma HER2amp	Central HER2* status				Total
	HER2+	HER2-	N/A	Total	
Detected	35	7	6	48	
Not detected	54	140	18	212	
N/A	3	2	2	7	
Total	92	149	26	267	
	PPA (95% CI): 39% (29e50%)	NPA (95% CI): 95% (90e98%)			

结论：局部和中央HER2 IHC结果的中等一致性可归因于多种因素，包括不同的检测方法/算法、肿瘤异质性和病理学家之间的差异，这突出表明需要一种标准化的方法来对不同适应症的HER2进行评分。血浆中HER2扩增的检测是准确的，假阳性率低就说明了这一点；但灵敏度较低。这表明ctDNA检测有助于识别HER2扩增的患者，但还不能替代基于组织的HER2 ISH和IHC检测。

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-PanTumor02

II期研究：HER2-DXd在接受过治疗的HER2表达的实体瘤中的研究 (DESTINY-PanTumor02)

结果：

- 267例患者接受治疗，涵盖胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌和其他肿瘤。72.3%的患者此前接受过2线及以上治疗。
- 全部患者中 (n=267) ， ORR为37.1% (31.3 , 43.2) ， mDOR为11.3个月 (9.6,17.8) ， mPFS为6.9个月 (5.6,8.0) ， mOS为13.4个月 (11.9,15.5) 。在IHC3+患者中 (n=75) ， ORR为61.3% (49.4 , 72.4) ， mDOR为22.1个月 (9.6,NR) ， mPFS为11.9个月 (8.2,13.0) ， mOS为21.1个月 (15.3,29.6)

安全性：

- 40.8%的患者出现≥3级不良事件 (AE) ； 8.6%的患者因AE而停止治疗。10.5% (n=28) 的例患者发生了与药物相关的间质性肺病/肺炎 (9.0% [G≤2 , n=24] ； 1.1% [G5 , n=3]) 。

结论：

在经治疗的HER2标的患者中，T-DXd对患者的PFS和OS具有持久疗效，临床试验数据支持T-DXd有效治疗HER-2表达肿瘤。

	n		ORR , %		mPFS, mo (95% CI)		mOS, mo (95% CI)	
	ALL	IHC 3+	ALL	IHC 3+	ALL	IHC 3+	ALL	IHC 3+
全部	267	75	37.1	61.3	6.9 (5.6, 8.0)	11.9 (8.2, 13.0)	13.4 (11.9,15.5)	21.1 (15.3,29.6)
胆道癌	41	16	22.0	56.3	4.6 (3.1, 6.0)	7.4 (2.8,12.5)	7.0 (4.6,10.2)	12.4 (2.8,NR)
膀胱癌	41	16	39.0	56.3	7.0 (4.2, 9.7)	7.4 (3.0, 11.9)	12.8 (11.2,15.1)	13.4 (6.7,19.8)
宫颈癌	40	8	50.0	75.0	7.0 (4.2, 11.1)	NR (3.9, NR)	13.6 (11.1, NR)	NE (3.9, NR)
子宫内膜癌	40	13	57.5	84.6	11.1 (7.1, NR)	NR (7.3, NR)	26.0 (12.8,NR)	26.0 (18.9,NR)
卵巢癌	40	11	45.0	63.6	5.9 (4.0, 8.3)	12.5 (3.1, NR)	13.2 (8.0, 17.7)	20.0 (3.8,NR)
胰腺癌	25	2	4.0	0	3.2 (1.8, 7.2)	5.4 (2.8,NR)	5.0 (3.8,14.2)	12.4 (8.8,NR)
其他肿瘤	40	9	30.0	44.4	8.8 (5.5,12.5)	23.4 (5.6,NR)	21.0 (12.9,24.3)	24.3 (11.1, NR)

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-PanTumor03

T-DXd和免疫疗法联合或不联合化疗一线治疗晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 和 HER2 过度表达 (OE) 患者的 Ib 期多中心研究：DESTINY-Lung03 (NCT04686305)

背景：T-DXd是一种HER2靶向ADC，可用于治疗具有HER2突变的转移性NSCLC、HER2+乳腺癌或胃癌或HER2低的乳腺癌患者。DESTINY-Lung01显示，T-DXd单药治疗不可切除/转移性、HER2-OE、非鳞状NSCLC重度预处理患者具有疗效。在临床前研究中，T-DXd和免疫疗法的联合治疗比单独使用其中一种疗法更有效，而且加用化疗可能会提高疗效。这项试验正在评估T-DXd单独或与durvalumab或MED15752（一种PD-1/CTLA-4双特异性抗体）联合使用或不使用化疗治疗不可切除/转移性、HER2-OE、非鳞状NSCLC患者的效果。

试验设计：DESTINY-Lung03 (NCT04686305) 是一项Ib期、开放标签、多中心、剂量递增和扩增研究，研究对象为HER2-OE不可切除、局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者。在第1部分（已完成注册）中，复发/转移性患者在接受1或2线全身治疗后疾病进展，将接受T-DXd单药治疗或T-DXd + durva与顺铂、卡铂或培美曲塞联合治疗。试验的第二部分尚未启动。在第3部分中，既往未接受过晚期或转移性疾病治疗的受试者将接受T-DXd与MED15752联合治疗，同时接受或不接受卡铂；该阶段的受试者必须既往未接受过早期疾病的免疫治疗，且不存在活化的表皮生长因子受体突变、EML4-ALK融合或其他靶向性改变。主要终点是T-DXd + durva + 化疗（第1部分）或T-DXd + MED15752化疗（第3部分）的不良事件（AE）和严重AE（SAE）发生频率。次要终点包括所有治疗组的确诊客观反应率、反应持续时间、疾病控制率、无进展生存期和总生存期、药代动力学和免疫原性，以及T-DXd单药治疗（第1部分）的AE和SAE发生频率。

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-Breast 04

曲妥珠单抗 deruxtecan (T-DXd) 与医生选择的治疗 (TPC) 对比 HER2 低的不可切除和/或转移性乳腺癌 (mBC) 患者 (pt)：随机 III 期 DESTINY-Breast04 研究的更新生存结果 (NCT03734029)

方法：患者按 2:1 的比例随机分配至 T-DXd 或 TPC。在更新的 DCO 中，对 OS (HR+ 和 FAS)、研究者的无进展生存期 (PFS) (HR+ 和 FAS) 以及安全性进行了分析。

结果&安全性：在 DCO 时，中位 F/U 为 32 个月。T-DXd 的中位治疗持续时间为 8.2 个月 (范围, 0.2-39.1 个月)，TPC 为 3.5 个月 (范围, 0.3-19.7 个月)。功效结果示于表中。T-DXd 与 TPC 相比， ≥ 3 级治疗引起的不良事件 (TEAE) 较低 (54.4% vs 67.4%)。最常见的 TEAE 本质上是胃肠道或血液学的；T-DXd 最常见的是全级恶心 (T-DXd : 76.0% ; TPC : 30.2%) 和呕吐 (T-DXd : 40.7% ; TPC : 13.4%)，中性粒细胞计数减少 (T-DXd : 22.1%) ; TPC : 36.0%) 是最常见的 TPC。T-DXd 组与 TPC 组的任何级别 TEAE 的暴露调整发生率分别为 1.2 和 2.6。F/U 较长时，未报告新判定的药物相关间质性肺疾病/肺炎事件 (原发性 DCO : T-DXd 为 45 分 [12.1%] ; TPC 为 1 分 [0.6%])。

	HR+		FAS	
	T-DXd n = 331	TPC n = 163	T-DXd N=373	TPC N=184
mOS, mo (95% CI)	23.9 (21.7-25.2)	17.6 (15.1-20.2)	22.9 (21.2-24.5)	16.8 (14.1-19.5)
mOS Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.55-0.87)		0.69 (0.55-0.86)	
OS rate at 24 mo, % a (95% CI)	49.0 (43.3, 54.5)	35.1 (27.3, 43.0)	47.3 (41.9, 52.4)	32.0 (24.8, 39.3)
OS rate at 36 mo, %a (95% CI)	26.5 (20.7-32.7)	16.9 (10.2-25.0)	26.2 (20.8-31.9)	16.3 (10.3-23.6)
mPFS by investigator, mo (95% CI)	9.6 (8.4-10.0)	4.2 (3.4-4.9)	8.8 (8.3-9.8)	4.2 (3.0-4.5)
mPFS Hazard ratio (95% CI)	0.37 (0.30-0.46)		0.36 (0.29-0.45)	

结论：DESTINY-Breast04 的 32 个月中位 F/U 结果证实，与之前在 HER2 低 mBC 中证实的 TPC 相比，无论 HR 状态如何，T-DXd 均具有持续的具有临床意义的改善。与初步分析类似，随着治疗暴露时间的延长，总体安全性总体上是可控的。

第一三共：HER2 ADC临床数据更新

DESTINY-Breast (DB)-01、-02和-03汇总分析

DESTINY-Breast (DB)-01、-02和-03的 HER2 阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌 (mBC) 脑转移 (BM) 患者 (pts) 使用曲妥珠单抗 deruxtecan (T-DXd) 的汇总分析 (NCT03248492; NCT03523585; NCT03529110)

方法：DB-01/-02 入组对曲妥珠单抗 emtansine (T-DM1) 耐药/难治的患者；DB-03 包括之前接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的患者。T-DXd 数据和临时探索性颅内分析来自 DB-01/-02/-03。Comp 数据、医生选择的化疗和 T-DM1 分别来自 DB-02 和 -03。终点为根据 RECIST 进行的盲法独立中央审查 (BICR) 的颅内 (IC) 客观缓解率 (ORR ; 大脑中的完全 [CR] 或部分缓解 [PR])、IC 缓解持续时间 (DoR)、中枢神经系统进展 - BICR 的自由生存期 (CNS-PFS) 和安全性。

结果&安全性：在接受 T-DXd 的 148 名基线患有 BM 的患者中，104 名 (70.3%) 接受了治疗，44 名 (29.7%) 的 BM 未经治疗。患者先前在转移性环境中接受过中位治疗方案为 3 种 (范围，1.0-14.0)。T-DXd 的中位治疗持续时间为 12.7 个月 (范围，0.7-45.1)，comp的中位治疗持续时间为 5.6 个月 (范围，0.1-43.0)。功效数据见表。接受 T-DXd 治疗的患者中，94.5%、43.2% 和 13.0% 的患者出现任何级别的药物相关治疗突发不良事件 (TEAE)、药物相关的 ≥ 3 级 TEAE 和严重的药物相关 AE，而接受 T-DXd 治疗的患者为 94.0% 与比较相比，分别为 %、36.1% 和 7.2%。

	T-DXd (N [148)		Comp (N [83)	
	Treated/stable BMs (n /% 104)	Untreated/active BMs (n /% 44)	Treated/stable BMs (n /% 58)	Untreated/active BMs (n /% 25)
Best overall IC response, n (%)				
CR	17 (16.3)	7 (15.9)	2 (3.4)	0
PR	30 (28.8)	13 (29.5)	14 (24.1)	3 (12.0)
Stable disease	48 (46.2)	15 (34.1)	28 (48.3)	15 (60.0)
Progressive disease	3 (2.9)	1 (2.3)	7 (12.1)	5 (20.0)
NE	4 (3.8)	5 (11.4)	1 (1.7)	2 (8.0)
Missing	2 (1.9)	3 (6.8)	6 (10.3)	0
IC-ORR (CR + PR in brain), n (%)	47 (45.2)	20(45.5)	16 (27.6)	3 (12.0)
IC-DoR, median, mo (95% CI)	12.3 (9.1-17.9)	17.5 (13.6-31.6)	11.0 (5.6-16.0)	2.8 (2.7-NE)
CNS-PFS, median (95% CI)	12.3 (11.1-13.8)	18.5 (13.6-23.3)	8.7 (6.3-11.8)	4.0 (2.7-5.7)

结论：与对照组相比，T-DXd 在经过治疗的患者和未经治疗的 BM 患者中表现出强烈的 IC 反应。尽管患者数量很少且未进行统计测试，但在未经 T-DXd 治疗的 BM 患者中观察到中位数 IC-DoR 和 CNS-PFS 数值较长。T-DXd 的安全性是可以接受的并且总体

第一三共：Trop-2 ADC临床数据更新

TROPION-Lung01研究

Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 用于治疗先前治疗过的具有可操作基因组改变 (AGAs) 的非小细胞肺癌(NSCLC) (NCT04484142)

方法：每 21 天向患有 a/m NSCLC、ECOG 状态 0 或 1、且 EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、MET 外显子 14 跳跃或 RET 记录的 AGA ≥1 的患者每 21 天给予一次 Dato-DXd 6 mg/kg。主要终点是通过盲法独立中央审查 (BICR) 确认的客观缓解率 (cORR)。次要终点包括 BICR 的缓解持续时间 (DOR) 和疾病控制率 (DCR) 以及安全性。

结果&安全性：共有 137 名患者接受了 ≥1 次剂量，中位年龄为 61.0 岁；71.5% 的患者既往接受过 ≥3 种 a/m NSCLC 治疗；56.9% 有 EGFR 突变。截至 2022 年 12 月 14 日，85.4% 的患者停止治疗，63.5% 的患者出现疾病进展，49.6% 的患者死亡。研究的中位 PT 持续时间为 15.2 个月 (mo)；**cORR 为 35.8%，DCR 为 78.8%**，中位 DOR 为 7.0 个月；在具有 EGFR 突变的患者中也观察到类似的反应 (表)。最常见的 ≥3 级 TEAE 是口腔炎 (9.5%)、贫血 (5.8%) 和淀粉酶升高 (5.8%)。

Efficacy	
cORR, n (%) (95% CI)	49 (35.8) (27.8-44.4)
Complete response	4 (2.9)
Partial response	45 (32.8)
cORR in pts with EGFR mutation	34 (43.6)
DCR, n (%)	108 (78.8)
Median DOR in confirmed responders, months	7
Safety, n (%)	
Grade ≥3 TEAEs	65 (47.4)
Serious TEAEs	34 (24.8)
TEAEs associated with:	
Dose reduction	30 (21.9)
Drug discontinuation	13 (9.5)
Death	
Adjudicated drug-related ILD	2 (1.5) ^b
Grade 1/2	4 (2.9)
Grade ≥3	1 (0.7) ^c

结论：Dato-DXd 在接受 AGA 治疗的 NSCLC 患者中显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性，具有临床意义和持久的反应。安全性是可控的，并且与之前使用 Dato-DXd 观察到的安全性一致。这些数据支持将患有 AGA 的患者纳入 TROPION-Lung01 研究中。

第一三共：Trop-2 ADC临床数据更新

TROPION-Breast01研究

对于既往接受过激素受体阳性、HER2阴性 (HR+/HER2-) 乳腺癌 (BC) 治疗的无法手术或转移性患者，Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 与化疗的对比：随机III期TROPION-Breast01试验的初步结果 (NCT05104866)

方法：患有无法手术或转移性HR+/HER2-BC的成人患者，在接受内分泌治疗 (ET) 后病情出现进展，且ET不适合他们，他们之前接受过1-2次全身化疗 (CT)，被1:1随机分配到Dato-DXd (6 mg/kg Q3W) 或研究者选择的CT (ICC；艾瑞布林、维诺雷滨、卡培他滨或吉西他滨)，直到病情进展或出现不可接受的毒性。双重主要终点为无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)

结果：732名患者接受了随机治疗 (Dato-DXd组：365人；ICC组：367人)。Dato-DXd/ICC组的中位年龄 (范围) 分别为56 (29-86) /54 (28-86) 岁。截止2023年7月17日，Dato-DXd/ICC组中93/39例患者仍在接受治疗。结果如表所示。与ICC组相比，接受Dato-DXd治疗的患者的PFS明显改善 (HR 0.63 [95% CI 0.52-0.76]；P<0.0001)。OS数据尚不成熟；观察到了有利于Dato-DXd的改善趋势。与ICC相比，接受Dato-DXd治疗的患者发生3级TRAE和剂量减少的比例较低。

结论：TROPION-Breast01达到了PFS的主要终点；研究将继续进行到最终OS。与ICC相比，接受Dato-DXd治疗的患者的PFS有统计学意义和临床意义的改善，同时安全性良好且可控。

	Dato-Dxd (N = 365)	ICC (N = 367)
m PFS/月 (BICR, 95% CI)	6.9 (5.7-7.4)	4.9 (4.2-5.5)
6m-PFS rate % (BICR, 95% CI)	53.3 (47.7-58.5)	38.5 (32.8-44.1)
9m-PFS rate % (BICR, 95% CI)	37.5 (31.9-43.2)	18.7 (13.8-24.3)
Confirmed ORR (BICR), % (n)	36.4 (133)	22.9 (84)
TRAEs, %	Any grade (93.6) Grade ≥3 (20.8)	Any grade (86.3) Grade ≥3 (44.7)

第一三共：Trop-2 ADC临床数据更新

TROPION-Lung01研究

对既往接受过治疗的晚期/转移性 (adv/met) 非小细胞肺癌 (NSCLC) 进行的 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 与多西他赛对比研究：随机III期研究TROPION-Lung01的结果 (NCT04656652)

方法：患者以 1:1 的比例随机接受 Dato-DXd 6 mg/kg 或 DTX 75 mg/m² Q3W 治疗。双重主要终点是无进展生存期 (PFS ; 由盲法独立中央审查[BICR]) 和总生存期 (OS) 。次要终点包括客观反应率 (ORR) 、反应持续时间 (DOR) 和安全性。

结果：604名患者被纳入完整分析集 (FAS) ; 43.1%的患者曾接受过2次系统治疗。中位年龄为64岁 (24-88岁) 。在FAS中, Dato-DXd的PFS明显优于DTX (HR , 0.75 ; 95% CI , 0.62-0.91 ; P=004 ; 中位数, 4.4个月 vs 3.7个月) 。**确认的ORR分别为26.4% (Dato-DXd) 和 12.8% (DTX) , 中位DOR分别为7.1个月和5.6个月。**在预设的非鳞癌组织学亚组 (NSQ ; 5.6 个月 vs 3.7 个月) 中观察到**更长的中位 PFS**。Dato-DXd和DTX的中位治疗时间分别为4.2个月 (0.7-18.3个月) 和2.8个月 (0.7-18.9个月) 。

安全性：Dato-DXd最常见的治疗突发不良事件 (TEAEs) 是口腔炎 (49.2% , 大多为1/2级) 和恶心 (37%) 。3.4%的患者使用Dato-DXd , 而使用DTX的患者为1.4%。Dato-DXd与DTX相比, 导致减量或停药的药物相关3级TEAE和AE较少。

结论：与DTX相比, Dato-DXd能明显改善NSCLC预后。NSQ患者似乎获益最多。Dato-DXd耐受性良好, 安全性可控。该试验将持续到最终的OS分析。

第一三共：Trop-2 ADC临床数据更新

BEGONIA研究

Dato-DXd + 德瓦鲁单抗 (D) 作为一线治疗不可切除的局部晚期/转移性三阴性乳腺癌 (a/mTNBC) : 来自BEGONIA一期的最新结果 (NCT03742102)

方法：无论PD-L1/TROP2表达情况如何，纳入了符合一线治疗条件的不可切除a/mTNBC患者，并接受Dato-DXd 6 mg/kg IV + D 1120 mg IV Q3W，直到进展或不耐受药物毒性。通过VENTANA PD-L1 (SP263)测定，如果10%的肿瘤区域被表达PD-L1的肿瘤或免疫细胞所填充，PD-L1水平就会很高。主要终点是安全性和耐受性。次要终点包括研究者评估的ORR、PFS (RECIST v1.1)和DoR。

结果：截至2023年2月2日，62例患者接受了Dato-DXd + D治疗 (29例正在进行中)。中位随访时间为11.7个月 (最长时间为20 - 20个月)。基线时，患者中位年龄为53岁；60%有内脏转移；87%的患者有pd-11表达。确诊ORR为79% (95% CI, 67-88)；6例 (10%) PTS完全缓解，43例 (69%) 部分缓解。对治疗的反应与PD-L1表达水平无关。中位DoR为15.5 mos (95% CI, 9.9, 无法计算[NC])。中位PFS为**13.8 mos** (95% CI, 11e NC)。恶心和口炎是最常见的不良事件 (ae；各40[65%])。35例 (57%) 发生任何 (G) 3/4级不良事件，14例 (23%) 发生严重不良事件。贫血 (9例[15%])、腹泻 (8例[13%]) 和中性粒细胞减少 (3例[5%]) 发生率较低。3例 (5%) 患者发生治疗相关间质性肺病/肺炎 (2例G2；1 G1)。未发生治疗相关不良事件导致的死亡。10例 (16%) 患者因不良反应停用研究药物。没有新的安全信号报道。

结论：在 Dato-DXd联合D在1L a/mTNBC中继续表现出可管理的安全性和令人信服的高、持久的反应率。进一步的调查是必要的。翻译数据分析正在进行中。

第一三共：HER-3 ADC临床数据更新

HERTHENA-Lung01

II期研究：HER3-DXd在经治疗过的EGFRm NSCLC患者中的颅内疗效研究（HERTHENA-Lung01）

结果：

- 95例患者发生脑转移，23例有可测量的靶病变，72例只有非靶病变。患者此前平均接受过3线治疗。
- 95例患者中，CNS BICR评估的cORR为20%（未经脑部放疗的患者中cORR为37%），mDOR为8.5个月。60%患者为SD，14%患者为PD。在有靶病变的患者中，cORR为22%。

结论：

HER3-DXd在EGFR突变的NSCLC中枢神经系统转移中显示出疗效，并具有持久的反应。这些数据增加了越来越多的证据，证明系统治疗脑转移患者是可行的，并支持在这种情况下对HER3-DXd的进一步研究

既往局部中枢神经系统定向放射治疗患者

	ALL (n=95)	<6 mo from start (n=36)	≥6 mo from start (n=29)	None (n=30)
cORR, n (%) [95% CI]	19 (20.0) [12.5-29.5]	5 (13.9) [4.7-29.5]	3 (10.3) [2.2-27.4]	11 (36.7) [19.9-56.1]
CR, n (%)	15 (15.8)	3 (8.3)	2 (6.9)	10 (33.3)
PR, n (%)	4 (4.2)	2 (5.6)	1 (3.4)	1 (3.3)
SD/non-CR/non-PD, n (%)	57 (60.0)	25 (69.4)	20 (69.0)	12 (40.0)
PD, n (%)	13 (13.7)	5 (13.9)	4 (13.8)	4 (13.3)
NE, n (%)	6 (6.3)	1 (2.8)	2 (6.9)	3 (10.0)
DOR, median (95% CI)	8.5 (8.1-NE)	NE (NE-NE)	8.1 (2.8-NE)	8.4 (5.8-NE)

第一三共：CDH6 ADC临床数据更新

CDH6 ADC (R-DXd) 研究

Raludotatug deruxtecan (R-DXd ; DS-6000) 单药治疗卵巢癌 (OVC) 患者：一项首次人体I期研究的亚组分析 (NCT04707248)

方法：所有患者既往均接受紫杉烷和铂类药物治疗，并未选择CDH6肿瘤表达。A部分（剂量递增）评估了R-DXd在1.6~9.6 mg/kg的耐受性，并确定8.0 mg/kg为最大耐受剂量。在b部分中扩大了4.8至8.0 mg/kg的剂量，这里报告了接受4.8至8.0 mg/kg R-DXd的OVC患者的亚组分析。

结果：截至2023年3月3日，42名OVC患者接受了4.8 (n = 7)、6.4 (n = 20) 和8.0 (n = 15) mg/kg的R-DXd治疗:40名 (95%) 患有铂耐药疾病，29名 (69%) 先前接受过贝伐单抗治疗，26名 (62%) 先前接受过PARP抑制剂治疗。先前治疗线的中位数为4.0 (范围1 - 13)。21例患者 (50%) 仍在接受研究治疗。中位治疗时间为18.1周 (范围3.0-93.9)。37例 (88%) 患者出现了任何级别的治疗不良事件 (teae)，21例 (50%) 患者出现了≥3级的teae。最常见的各级teae是恶心 (55%)、疲劳 (40%)、呕吐 (38%) 和腹泻 (33%)。ae导致14%的患者停用R-DXd。**可测量疾病患者的确诊总缓解率 (RECIST v1.1) 为38% (13/34) : 67% (95% CI, 22.3 - 95.7 ; 4/6 , 包括1个CR) , 4.8 mg/kg , 33% (95% CI, 11.8 - 61.6 ; 5/15) 6.4 mg/kg , 31% (95% CI, 9.1 - 64 ; 4/13) 剂量为8.0 mg/kg。**两名未证实部分缓解的患者仍在接受治疗。21例gcigg可评估患者中有11例 (52%) 有CA-125反应。

结论：在未进行CDH6预选的重度预处理的OVC患者中，R-DXd显示出可接受的安全性和令人鼓舞的初步疗效，这为OVC的进一步临床开发提供了支持。

第一三共：DS-1103a (SIRP- α ADC) 临床数据更新

PAPILLON研究

I/II期研究：DS-1103a与DS-8201在晚期实体瘤中的研究 (PAPILLON)

试验设计：

- 78例患者接受治疗，将患者分为两组。
 - Part I：HER2表达 (IHC1+或者更高) 或HER2突变实体瘤患者 (无可治疗方法) ，第一个Cycle将使用DS-1103a单药，之后将DS-1103a与DS-8201联用。
 - Part II：HER2低表达 (IHC2+/ISH- or IHC1+ [ISH- or untested]) 乳腺癌患者 (此前接受过1-2线化疗治疗) ，采用DS-1103a与DS-8201联用策略。

终点：

- 安全性与耐受性
- 肿瘤活性评估，ORR

试验编号：

- NCT05765851

赛诺菲：CEACAM5-ADC临床数据更新

CARMEN-LC04研究

Tusamitamab ravtansine联合ramucirumab治疗2L及以上高CEACAM5表达的转移性NSQ NSCLC患者 (CARMEN-LC04)

方法：CARMEN-LC04是一项开放标签2期研究（NCT04394624），评估了CEACAM5高表达的mNSQ NSCLC患者每2周服用100 mg/m²（Q2W）+服用8 mg/kg Q2W的联合用药。50%的肿瘤细胞免疫组化检测为2+强度）。患者在免疫检查点抑制剂+铂类化疗后出现进展；EGFR或BRAF突变或ALK/ROS改变的患者在靶向治疗中有进展。主要终点是第1部分前4周的剂量限制性毒性（DLT）和第2部分根据RECIST v1.1的客观缓解率（ORR：确认完全缓解[CR]或部分缓解[PR]）。评估安全性、疾病控制率（DCR：CR + PR + 疾病稳定）和无进展生存期（PFS）。

	PFS, median (95% CI), m	OS, median (95% CI), m
TL 1		
CTx (n=60)	2.8 (2.4-4.0)	5.0 (3.3-7.4)
IO (n=23)	17.8 (3.7-NR)	31.9 (7.4-NR)
CTx + IO (n=10)	13.2 (0.2-NR)	NR (0.5-NR)
TL 2		
CTx (n=9)	1.6 (1.0-9.0)	9.2 (1.5-14.3)
IO (n=20)	4.2 (1.4-12.5)	10.4 (2.8-17.9)
TL 3		
CTx (n=7)	2.1 (0.1-9.9)	6.6 (0.1-25.8)
Date of diagnosis		
Jan 2016-Sep 2017 (n=24)	NA	6.8 (4.4-18.5)
Oct 2017-Oct 2021 (n=66)	NA	7.7 (4.0-20.5)

赛诺菲：CEACAM5-ADC临床数据更新

CARMEN-LC04研究

Tusamitamab ravtansine联合ramucirumab治疗2L及以上高CEACAM5表达的转移性NSq NSCLC患者 (CARMEN-LC04)

结果：截至2023年4月，共有31名患者接受了第1部分和第2部分的治疗。暴露的中位持续时间为24.1周（范围：3.9-106.0），6例（19.4%）患者仍在接受治疗。未观察到DLT（可评估DLT的患者，n=6）。ORR为19.4%（6/31），CR为1；DCR为83.9%（26/31）。31例患者中有23例（74.2%）出现病灶缩小。中位PFS为5.7个月（95%可信区间，5.41-9.1）。所有患者均发生治疗不良事件（TEAE）；12例（38.7%）患者为3级TEAE。7例（22.6%）患者角膜TEAE为1级；5例（16.1%）为2级，2例（6.5%）为最差3级。没有治疗引起的间质性肺疾病或中毒性死亡的报道。

结论：Tusamitamab ravtansine+雷莫芦单抗表现出令人鼓舞的功效。这种组合的安全性与每种药物的安全性一致，没有意外的安全信号。

艾伯维：PTK7-ADC临床数据更新

PTK7-ADC (Cofetuzumab pelidotin)

Cofetuzumab pelidotin在表达 PTK7 的复发性非小细胞肺癌 (rNSCLC) 患者中的 Ib 期研究 (NCT02222922)

方法：符合资格的患者年龄 ≥ 18 岁，患有PTK7表达（中央免疫组织化学[IHC]）rNSCLC，且既往接受过铂双联体和免疫检查点抑制剂（肿瘤没有可操作的遗传改变[AGA-]）或铂双联体和靶向药物（AGA+）肿瘤。患者接受 2.8 mg/kg Cofe-P IV Q3W 直至 PD/不可接受的毒性。

结果&安全性：截至 2022 年 8 月 9 日，56 名患者接受了 Cofe-P（中位年龄 64 岁；男性，63%；亚洲人，50%，白人，46%）；27 例 (48%) 为非鳞状 (NSQ) EGFR WT，13 例 (23%) 为 NSQ EGFR 突变型，16 例 (29%) 为鳞状 (SQ)。PTK7 IHC 入组截止时间在研究期间进行了细化；42 名患者 (75%) 的 PTK7 表达高于最终 $\geq 90\% / \geq 2+$ 截止值；其中，21 例 (50%) 为 NSQ EGFR WT。由于每个亚组的缓解率，SQ 和 NSQ EGFR 突变患者的招募已停止，以优先考虑 NSQ EGFR WT 累积。功效结果示于表中。所有患者均报告了 TEAE，最常见 ($\geq 30\%$)：脱发 (52%)、中性粒细胞减少 (45%)、头痛 (36%)、瘙痒 (36%) 和食欲下降 (30%)。68% 的患者报告 ≥ 3 级 TEAE，最常见 ($\geq 5\%$)：中性粒细胞减少症 (39%)、白细胞减少症 (9%)、肺炎 (7%)、贫血 (5%)、疲劳 (5%)。据报道，18% 的患者出现周围神经病变；2% 为 3 级。没有与 Cofe-P 相关的死亡报告。PK 与之前的 1 期研究相似，Cofe-P 缀合物消除半衰期约为 3 天。

Parameter	NSQ EGFR WT, PTK7 $\geq 90\% / \geq 2+$ N=21	Overall N=56
ORR, % (95% CI)	30.0 (11.9, 54.3)^n	19.6 (10.2, 32.4)
CBR (CR + PR + SD), % (95% CI)	90.0 (68.3, 98.8)^n	78.6 (65.6, 88.4)
mDOR, mo (95% CI)	5.8 (2.8, -)	7.2 (2.8, 9.7)
mPFS, mo (95% CI)	5.5 (2.6, 8.5)	5.3 (3.6, 5.9)

结论：Cofe-P 具有良好的耐受性，在 NSCLC 中观察到令人鼓舞的抗肿瘤活性，在 NSQ EGFR WT NSCLC 和 PTK7 $\geq 90\% / \geq 2+$ 的亚群中 ORR 为 30%。

艾伯维：SEZ6-ADC临床数据更新

SEZ6-ADC (ABBV-706)

ABBV-706单独或联合治疗晚期实体瘤成人患者的 I 期研究 (NCT05599984)

背景：SEZ6在许多肿瘤类型中有过度表达，包括小细胞肺癌 (SCLC)、神经内分泌癌 (NEC) 和中枢神经系统 (CNS) 肿瘤。 ABBV-706 是一种抗体药物偶联物 (ADC)，由与拓扑异构酶-1抑制剂有效负载偶联的抗 SEZ6 抗体组成。

方法：该研究将评估 ABBV-706 作为单一疗法以及与 budigalimab (一种 PD-1 抑制剂)、卡铂或顺铂联用的安全性、耐受性、药代动力学 (PK) 和抗肿瘤活性，并确定推荐的 2 期治疗方案 ABBV-706 的剂量 (RP2D)。该研究分为4部分：(1) ABBV-706单药治疗复发或难治性 (R/R) 实体瘤的剂量递增，遵循贝叶斯最佳间隔 (BOIN) 设计；(2) 单药治疗剂量优化、两个或多个剂量水平之间的随机化以及 R/R SCLC 的扩展；(3) ABBV-706 联合布加利单抗或铂类治疗 R/R SCLC 和 NEC 的剂量递增和扩展；(4) R/R 高级别 CNS 肿瘤或 NEC 的单药治疗剂量扩展。安全终点包括不良事件、临床实验室测试、生命体征和剂量限制性毒性。PK 终点包括 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC。主要疗效终点包括客观缓解率和缓解持续时间。还将评估临床受益率、无进展生存期、总生存期和生物标志物。 ABBV-706 将静脉注射，直至疾病进展、撤回同意或出现不可接受的毒性。入组标准：患有 R/R SCLC、NEC (包括神经内分泌前列腺癌) 或高级别 CNS 肿瘤且符合 RECIST v1.1 或 RANO 的可测量疾病的满18岁的成人，且 ECOG 评分为 1。

B7-H4 ADC (SGN-B7H4V)

SGN-B7H4V在晚期实体瘤患者中的首次人体研究：I期研究的初步结果 (NCT05194072)

方法：该试验是一项首次人体、多中心研究，用以评估 SGN-B7H4V 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性（根据 RECIST v1.1 的客观缓解率）。Part A 纳入了经组织学或细胞学证实的局部晚期不可切除或转移性实体瘤的患者，无论 B7-H4 表达如何。患者在 21 天周期的第 1 和 8 天（2Q3W，0.75、1.0、1.25 或 1.5 mg/kg）或 28 天周期的第 1 和 15 天（2Q4W，1.25、1.5、1.75 或 2.0 毫克/千克）接受 SGN-B7H4V 治疗。

结果&安全性：截至 2023 年 3 月 10 日，已有 75 名患者入组并接受了 SGN-B7H4V。在第 2 季度（n=35）中，3 名患者（8.6%）出现高血糖（1.25 mg/kg）、动脉栓塞（1.5 mg/kg）和中性粒细胞减少症（1.5 mg/kg）的剂量限制性毒性（DLT）。各剂量中最常见的 TEAE 是疲劳（20.0%）、周围感觉神经病变（20.0%）和中性粒细胞减少症（17.1%）。最常见的 ≥3 级 TEAE 是中性粒细胞减少症（14.3%）。在第 2 季度（n=40）中，39 名可评估 DLT 的患者中有 2 名（5.1%）患有周围感觉神经病变（1.5 mg/kg）和转氨炎（2.0 mg/kg）的 DLT。最常见的 TEAE 是疲劳（27.5%）、周围感觉神经病变（27.5%）和恶心（22.5%）。最常见的 ≥3 级 TEAE 是贫血、呼吸困难、低血压和肺炎（各 5.0%）。**在可评估的乳腺癌（7/25 名患者）、卵巢癌（2/15 名患者）、子宫内膜癌（1 [完全缓解]/16 名患者）和胆道癌患者（2/9 名患者）中观察到了确认的客观缓解（从 0.75 mg/kg 开始）。**

结论：局部和中央 HER2 IHC 结果的中等一致性可归因于多种因素，包括不同的检测方法/算法、肿瘤异质性和病理学家之间的差异，这突出表明需要一种标准化的方法来对不同适应症的 HER2 进行评分。血浆中 HER2 扩增的检测是准确的，假阳性率低就说明了这一点；但灵敏度较低。这表明 ctDNA 检测有助于识别 HER2 扩增的患者，但还不能替代基于组织的 HER2 ISH 和 IHC 检测。

Seagen : EV-302 (Nectin-4 ADC) 数据更新

KEYNOTE-A39

III期研究 : EV-302+K药 (Pembrolizumab) 对比化疗在一线局部晚期转移性尿路上皮癌研究 (KEYNOTE-A39)

结果 :

- 886例患者接受治疗 (EV-302+K药 : 442人 ; 化疗组 : 444人) 。
- 全部患者中 (n=267) , **EV-302+K药 vs 化疗 : mPFS (12.5 vs 6.3 , HR=0.45 , P < 0.00001) , mOS (31.5 vs 16.1 , HR=0.47 , P < 0.00001) , cORR (67.7% vs 44.4% , P < 0.00001) 。**

安全性 :

- EV-302+K药发生≥3级TRAE的比例为55.9% , 化疗组为69.5% ; EV-302+K药组最常见的为的斑丘疹 (7.7%) 、高血糖 (5.0%) 和中性粒细胞减少症 (4.8%) , 以及化疗的贫血 (31.4%) 、中性粒细胞降低症 (30.0%) 和血小板减少症 (19.4%) 。 EV-302最常见 (≥5%) 的≥3级特别感兴趣的TRAE包括皮肤反应 (15.5%) 、周围神经病变 (6.8%) 和高血糖 (6.1%) 。 K药最常见 (≤5%) 的≤3级治疗引发的特别感兴趣AE包括严重皮肤反应 (11.8%) 。

结论 :

EV-302+K药显著改善了先前未经治疗的局部晚期转移性尿路上皮癌的预后, 与化疗相比, 中位PFS和OS几乎翻了一番。在没有新的安全信号的情况下, 安全状况总体上是可控的。这些结果支持EV-302+K药作为一线局部晚期转移性尿路上皮癌的新标准疗法。

Nectin-4 ADC (Padcev)

开放标签、随机3期研究：Enfortumab Vedotin (Padcev) 联合K药 (EV+P) 与化疗 (Chemo) 治疗未治疗的局部晚期转移性尿路上皮癌 (la/mUC) (NCT04223856)

方法：先前未治疗的la/mUC患者（无论PD-L1表达如何）按1：1随机分组，接受3周周期的EV治疗（1.25 mg/kg；IV）第1天和第8天，P（200 mg；IV）第1天或吉西他滨与顺铂或卡铂。双主要终点是按BICR和OS计算的RECIST v1.1的PFS。选择的次要终点包括总有效率（ORR）和安全性。

结果：886位患者（EV+P：442；化疗组：444例；两组间P特征平衡。在数据截止时，中位随访时间为17.2个月。与化疗相比，EV+P显著延长了PFS，将进展或死亡风险降低了55%（中位PFS分别为12.5个月和6.3个月；HR 0.45 [95% CI：0.38-0.54]；P<0.00001）。**与化疗相比，EV+P显著延长了生存期，将死亡风险降低了53%（中位生存期分别为31.5个月和16.1个月；HR 0.47 [95% CI：0.38-0.58]；P<0.00001）。EV+P组和化疗组的确诊ORR分别为67.7%和44.4%（P<0.00001）。**3级TRAE发生率为EV+P组的55.9%，化疗组的69.5%；最常见的是黄斑丘疹（7.7%）、高血糖（5.0%）和中性粒细胞减少（4.8%），化疗的贫血（31.4%）、中性粒细胞减少（30.0%）和血小板减少（19.4%）。最常见的（≥5%）EV特别关注的≥3级TRAEs包括皮肤反应（15.5%），周围神经病变（6.8%）和高血糖（6.1%）。最常见的（≥5%）≥3级治疗后出现的急性不良反应包括严重的皮肤反应（11.8%）。

结论：EV+P显著改善了先前未治疗的la/mUC患者的预后，与化疗相比，中位PFS和OS几乎翻了一番。安全概况总体上是可控的，没有新的安全信号。这些结果支持EV+P作为1L la/mUC的新SOC。

TF-ADC (innovaTV)

一项全球、随机、开放标签的3期研究：维汀-替索妥单抗(TV)与研究者对2L或3L复发或转移宫颈癌化疗方案的选择 (NCT04697628)

方法：符合条件的患者在接受标准护理化疗双药±贝伐单抗±抗pd-(L) 1治疗时/后病情进展为复发或转移性宫颈癌 (r/mCC)，根据RECIST v1.1可测量疾病，ECOG PS 0-1。患者以1：1的比例随机分配到TV单药治疗或研究者选择的拓扑替康、长春瑞滨、吉西他滨、伊立替康或培美曲塞。主要终点为OS。关键次要终点包括PFS和研究者确认的ORR。

结果：502名患者随机分组 (TV：253；化疗：249)；中位生存期随访为10.8个月 (95% CI，10.3-11.6)。总体而言，中位年龄为50岁 (范围：26-80岁)；根据人口统计和疾病特征对武器进行了平衡。63.9%和27.5%的患者先前分别接受过贝伐单抗和抗pd-(L) 1治疗。**与化疗相比，TV组的死亡风险降低了30% (和化疗组的确诊ORR分别为17.8%和5.2% (优势比：4.0；95% CI 2.1-7.6；P<0.0001))。HR 0.70；95% CI 0.54-0.89；P=0.0038)，中位生存期明显延长 (11.5个月[95% CI 9.8-14.9] vs 9.5个月[95% CI 7.9-10.7])。PFS在TV组优于化疗组 (HR：0.67 [95% CI，0.54-0.82]；P<0.0001)。TV组大多数患者至少经历了一次治疗相关不良事件 (TV：87.6%[分级≥3：29.2%] vs 化疗：85.4%[分级≥3：45.2%])。AEs与已知的TV安全概况一致，包括眼部、周围神经病变和出血AEs。**

结论：在innovaTV 301 III期研究中，与化疗相比，TV在OS、PFS和ORR方面具有统计学意义和临床意义的改善，并且在2L/3L r/mCC患者中具有可管理和可耐受的安全性。

Sutro Biopharma : FolR α -ADC临床数据更新

FolR α -ADC (STRO-002)

抗叶酸受体 α (FolR α) 抗体药物偶联物 (ADC) Luveltamab Tazevibulin (STRO-002/Luvelta) 在复发/进展性上皮性子宫内膜癌 (EEC) 中显示临床活性 : STRO-002- gm1期剂量扩大 (NCT03748186)

方法 : 在STRO-002-GM1一期研究完成后, 纳入了一个剂量扩大队列, 包括转移性EEC。1个铂或基于免疫治疗的方案 (共3个线) 1% FolRa表达 (使用Ventana FolR1 IHC检测任意浓度)。卢韦他剂量为5.2 mg/kg q3w。先前骨盆照射的患者 (pts), 剂量为4.3 mg/kg q3w。主要终点是客观缓解率 (RECIST v1.1), 次要终点是安全性和PK。

	Response evaluate patients (n=16)	Response evaluate patients with FolRa \geq 25% (n=8)
Response (PR+PRu)	6 (37.5%)	4 (50%)
PR	4 (25%)	2 (25%)
PRu (unconfirmed PR)	2 (12.5%)	2 (25%)
SD	5 (31.3%)	3 (37.5%)
PD	5 (31.3%)	1 (12.5%)
Disease control rate (PR+PRu+SD)	11 (68.8%)	7 (87.5%)

结果 : 17名患者入组 (8名患者5.2 mg/kg , 9名患者4.3 mg/kg)。既往治疗 : 中位数=2 ; 既往铂=17位患者 ; 既往PD-1=4位患者。中位暴露时间为12周 (范围3-38)。初始疗效数据见表。安全性与先前报道的使用卢韦他治疗卵巢癌患者的数据一致。最常见的3级或以上不良事件 (G3+) 是中粒细胞减少 (53%)、贫血 (24%) 和关节痛 (18%)。无G3级眼病AE, 1例G3+肺部AE (G3肺炎), 无G5级AE。单个患者有AE导致停药 (G3关节痛)。

结论 : 晚期EEC仍然是一个高度未满足需求的领域, 预后差, 治疗选择有限。初步数据表明, Luvelta具有可预测和可管理的安全性, 对复发/进展性表达FolRa的EEC患者具有鼓舞人心的临床活性。作为治疗EEC的靶向药物, Luvelta值得进一步开发。

吉利德：Trop-2 & Nectin-4 ADC临床数据更新

Trop-2 & Nectin-4 ADC (SG+EV)

双抗体药物偶联 (DAD) I 期试验： Sacituzumab govitecan (SG) + enfortumab vedotin (EV) 作为转移性尿路上皮癌 (mUC) 的二线疗法 (NCT04724018)

方法：入组患者均为 mUC 和 ECOG<1 患者，他们在接受铂和免疫疗法后病情有所进展，或不符合顺铂治疗条件并接受了一线治疗。SG+EV的剂量为21天周期的D1,8，直至出现不可接受的毒性反应。为评估SG+EV联合治疗的可行性和安全性，采用贝叶斯最优区间设计，根据第1周期 (C) 的剂量限制性毒性 (DLT) 发生率和在四个预先指定的剂量水平 (DL) 下接受治疗的患者总数调整剂量。不良事件 (AE) 采用 CTCAE 5.0 进行评估。。

结果：从2021年5月至2023年4月，共纳入24名患者 (9名 DL1、9名 DL2、6名 DL3)。2023年5月1日数据截止时，23名患者可进行DLT评估；DL3中的一名患者从未开始治疗。中位年龄为69岁 (41-88岁不等)；22人接受了两线治疗。DL1中有2名患者出现发热性中性粒细胞减少症 (FN) 后，允许使用预防性粒细胞刺激因子 (GCSF)；18名患者接受了GCSF治疗。**在21例可评估反应的患者中，客观反应率为71% (15/21, 90% CI : 51-87)，其中2例CR，13例PR；2例疾病进展。**中位随访时间为11.9个月，11/15例反应持续时间为1.1+至21.6+个月。

DL	SG Dose (mg/kg)	EV dose (mg/kg)	N enrolled	DLT
-1	6	1	0	NA
1	8	1	9	2 (FN)
2	8	1.25	9	1 (delay C2D1 > 3 wks)
3	10	1.25	6 (1 not evaluable)	3 (grade 3 mucositis, delay C2D1 > 3 wks, FN)

安全性：70%的患者在任何DLs都出现了3级AE，其中1例5级AE (可能与EV有关的肺炎) 发生在C2期间 (DL3中的患者)

结论：在治疗难治性UC患者中，SG+EV是安全的，ORR为71%。目前正在开发针对难治性和新发病例的更多DAD扩增队列；正在探索与免疫疗法相结合的三联疗法。

吉利德：Trop-2 ADC临床数据更新

Trop-2 ADC (SG) 小细胞肺癌数据发布

Sacituzumab govitecan (SG) 作为广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的2L治疗药物：II期TROPiCS-03篮子试验的初步结果 (NCT03964727)

方法：成人 ES-SCLC 患者在接受不超过 1 次的铂类化疗和抗-PD-(L)1 治疗后出现进展，在 21 天周期的第 1 天和第 8 天接受 SG 10 mg/kg。主要终点是根据 RECIST v1.1 由研究者评估的客观反应率 (ORR)。主要次要终点包括临床获益率 (CBR)、应答持续时间、无进展生存期、总生存期和安全性。接受 1 次 SG 给药的患者纳入安全性分析，接受 1 次 SG 给药并随访 13.0 周的患者纳入疗效分析。

结果：截至 2023 年 4 月 18 日，26 名患者接受了 1 次 SG 治疗。中位年龄为 67 岁 (48-79 岁不等)，89% 的患者 ECOG 表现为 1。16 名患者 (62%) 仍在接受治疗。**在疗效分析中 (n=14)，ORR为29%，CBR为36%。**

Efficacy	ES-SCLC SG n = 14
ORR (95% CI), %	29 (8-58)
BOR(best overall response), n (%)	
CR	0
PR	4 (29)
SD	9 (64)
PD	1 (7)
CBR (95% CI), %	36 (13 – 65)

安全性：在安全性分析 (n=26) 中，96% 的患者发生了任何级别的治疗相关不良事件 (TRAEs) (3级，46%)。迄今为止，尚未有导致中止研究治疗的不良事件报告，也没有因不良反应导致死亡的报告。

结论：SG作为ES-SCLC的2L治疗方法，显示出良好的抗肿瘤活性和可控的安全性，迄今为止没有出现导致停药的 TRAEs

吉利德：Trop-2 ADC临床数据发布

TROPiCS-03研究

Sacituzumab govitecan (SG) 治疗复发/难治性 (R/R) 晚期头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 患者：

TROPiCS-03篮子试验II期结果 (NCT03964727)

方法：既往接受过铂类化疗和抗-PD-(L)1疗法后病情进展的R/R转移性或局部晚期HNSCC成人患者，在21天周期的第1天和第8天接受SG 10 mg/kg治疗。主要终点是根据 RECIST v1.1 由研究者评估的客观反应率 (ORR)。主要次要终点包括临床获益率 (CBR)、反应持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期和安全性。接受一次 SG 剂量治疗的患者均纳入安全性和有效性分析。

结果：截至 2023 年 4 月 18 日，43名患者接受了 1 次 SG 治疗。中位年龄为 62 岁 (46-75 岁不等)，79% 的患者 ECOG 表现为 1。 **中位随访时间为 7.5 个月 (0.6-19.7 个月)，ORR 为 16%，CBR 为 26%，中位 DOR 为 4.2 个月。中位 PFS 为 4.1 个月。** 5名患者 (12%) 仍在接受治疗。

Efficacy	Advanced HNSCC SG n = 43
ORR (95% CI), %	16 (7-31)
BOR(best overall response), n (%)	
CR	0
PR	7 (16)
SD	21 (49)
PD	9 (21)
CBR (95% CI), %	26 (14 – 41)
Median DOR (95% CI), mo	4.2 (2.6 – NR)
Median PFS (95% CI), mo	4.1 (2.6-5.1)

安全性：全部患者都发生了任何级别的治疗相关不良事件 (TRAEs) (3级, 44%)。迄今为止，尚未有导致中止研究治疗的不良事件报告。有 3 例 (7%) 因不良反应而死亡的报告，其中只有 1 例 (2%) 被认为与研究治疗有关。

结论：在晚期 HNSCC 重度预处理患者中，SG 表现出了单药活性和可控的安全性，迄今为止没有出现导致停药的 TRAEs

吉利德：HER2-ADC临床数据更新

TROPiCS-02研究

从TROPiCS-02 III期研究中，对HR+/HER2-转移性乳腺癌（mBC）患者的既往化疗线进行的疗效和安全性分析：戈沙妥珠单抗（SG）与医生选择（TPC）治疗（pts）（NCT03901339）

方法：HR+/HER2- mBC患者和≥1次内分泌治疗，紫杉烷和CDK4/6抑制剂，以及2至4次治疗mBC的患者随机分为SG组（10 mg/kg IV Days 1和8，Q3W）或TPC组。主要终点为PFS；次要终点包括OS、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）和安全性。该分析包括转移性既往多次化疗（LoT）2 vs≥3的患者。

Efficacy, ITT	2 Prior LoT		≥3 Prior LoT	
	SG (n=113)	TPC (n=113)	SG (n=159)	TPC (n=158)
Median PFS (95% CI), mo	5.7 (4.2-8.5)	4.1 (2.8-5.6)	5.3 (4.0-6.9)	4.0 (2.9-4.4)
HR (95% CI)	0.61 (0.44-0.84)		0.72 (0.54-0.97)	
Median OS (95% CI), mo	15.3 (12.7-19.8)	12.4 (10.4-14.9)	13.9 (12.3-15.5)	10.3 (8.7-12.4)
HR (95% CI)	0.82 (0.60-1.12)		0.78 (0.61-1.01)	
ORR (95% CI), %	30 (22-39)	16 (10-24)	14 (9-21)	13 (8-19)
CBR (95% CI), %	41 (32-50)	25 (17-34)	29 (22-37)	20 (14-27)
Safety, all treated, n (%)	SG (n=112)	TPC (n=109)	SG (n=156)	TPC (n=140)
Any grade TEAEs	112 (100)	106 (97)	156 (100)	133 (95)
Grade 3/4	79 (71)	58 (53)	113 (72)	92 (66)

TROPiCS-02研究

从TROPiCS-02 III期研究中，对HR+/HER2-转移性乳腺癌（mBC）患者的既往化疗线进行的疗效和安全性分析：戈沙妥珠单抗（SG）与医生选择（TPC）治疗（pts）（NCT03901339）

结果：543名患者随机分为SG组（n=272；113例（42%）既往有2例LoT，159例（58%）≥3例）和TPC（n=271；120例（44%）有2例LoT，151例（56%）有≥3例LoT。既往有2次和≥3次LoT的患者和不同治疗的患者的基线特征相似。**与先前的LoT无关，SG与TPC的中位PFS和OS均得到改善，先前LoT为2的患者的HR分别为0.61和0.82，先前LoT≥3的患者的HR分别为0.72和0.78（表）。**在既往LoT 2次和≥3次的患者中，SG和TPC改善了CBR，在既往LoT 2次的患者中，ORR得到改善，两个亚组的安全性相似（表）。

结论：无论先前LoT的数量如何，SG在HR+/HER2-mBC患者中表现出比TPC更好的疗效，并且在亚组中具有可控的安全性。研究结果与ITT人群一致，表明早期LoT患者可能受益于SG。

PSMA-ADC (ARX-517)

ARX517 I 期临床试验 (APEX-01) 中表现出显著的稳定性和药代动力学 (PK) 特征

方法：7 个队列中有 21 名患者接受了剂量范围为 0.32 至 2.4 mg/kg 的 ARX517。ARX517 每三次静脉输注给药。在固定时间点收集患者血清样本，并在经过验证的总抗体 (TA；解偶联抗体和偶联抗体之和)、ADC (DAR 为 1 或 2 的偶联抗体) 和有效负载 pAF-AS269 测定中进行评估。TA、ADC 和 pAF-AS269 检测的定量下限分别为 62.5 ng/mL、7.8 ng/mL 和 0.02 ng/mL。使用基于 TA、ADC 和 pAF-AS269 血清浓度的非房室分析确定 PK 参数。

结果&安全性：ARX517 在所有测试剂量水平下都表现出几乎重叠的 TA 和 ADC PK 浓度-时间曲线，表明 ADC 具有很强的稳定性，并且过早有效负载释放最小。在剂量 ≥ 1.4 mg/kg 时观察到 ADC 终末半衰期约为 6-10 天，从而在 3 周的给药周期内最大化药物暴露。在所有剂量水平下均观察到 pAF-AS269 浓度较低 (约 0.02-0.2 ng/mL)，并且在循环中缓慢出现，**给药后约 7 天观察到 C_{max}。这与其他 ADC 形成鲜明对比，其他 ADC 通常在给药后数小时至数天表现出有效负载 C_{max}。**

结论：ARX517 是第一个经过临床测试的抗 PSMA ADC，表现出显著的稳定性和较长的终末半衰期。这些属性使得能够在整个给药周期中连续给药，从而潜在地提高疗效并最大限度地减少由于过早有效负载释放而导致的毒性，这表明了明确且有利的治疗指数。

TULIP研究

T-Duo与医生选择治疗her2阳性转移性乳腺癌：III期TULIP试验的最终结果（NCT03262935）

方法：TULIP试验随机分配her2阳性的局部晚期患者或先前接受过2次her2靶向MBC治疗方案或T-DM1预处理的MBC患者，T-Duo（1.2 mg/kg q3w）和PC的比例为2：1。PC可以是曲妥珠单抗联合卡培他滨或长春瑞滨或伊瑞布林或拉帕替尼联合卡培他滨。通过盲法、独立、中心评价，主要终点为PFS。关键的次要终点是研究者的PFS，OS，总体缓解率，生活质量，缓解持续时间和安全性。

结果：共有291例患者被随机分为T-Duo组，146例患者被随机分为PC组。数据截止时，T-Duo组和PC组的中位随访时间分别为35.6个月和32.0个月。T-Duo组的中位OS为21.0个月，PC组为19.5个月。风险比为0.87（95% CI 0.68，1.12） $p=0.236$ 。T-Duo组的1年生存率估计为70%，PC组为68%。与初始分析相比，该分析的主要终点PFS（7.0 vs 4.9个月，HR 0.63， $p=0.002$ ）和其他次要疗效结局没有变化。在更长时间的随访中没有观察到新的安全性发现。

结论：T-Duo在治疗前HER2阳性MBC患者的PFS中显示有意义且具有统计学意义的改善。与PC组相比，最终的OS结果证实了T-Duo组在数字上延长OS的趋势（统计上无显著性）。安全性与初步分析一致，未发现新的信号。

恒瑞医药：HER2 ADC临床数据更新

HER2-ADC (SHR-A1811)

针对 HER2 表达/突变的晚期非乳腺实体瘤 (ST) 全球 I 期研究结果 (NCT04446260)

方法：对标准疗法难治或不耐受的晚期、不可切除或转移性HER2表达/突变ST患者给与剂量为1.0-8.0 mg/kg Q3W (静脉注射) 的治疗。

结果：截至 2023年2月28日，共有98例非乳腺 ST 患者入组。患者既往接受过的治疗中位数为2次 (1-9次不等) ，66.3%的患者接受过≥2次治疗。ORR为45.9% (39/85例可评估患者；95% CI 35.0-57.0) ；DCR为88.2% (75/85例；95% CI 79.4-94.2) ；中位TTR为1.4个月 (范围 0.7-5.8) 。HER2 IHC3+患者的ORR为54.1% (20/37) ，IHC2+为41.7% (10/24) ，IHC1+为50.0% (7/14) 。**就单个肿瘤类型而言，BTC 患者的 ORR 为 56.3% (9/16) ，UC 患者的 ORR 为 59.1% (13/22) ，GC/GEJA 患者的 ORR 为 50.0% (6/12) ，CRC 患者的 ORR 为 36.4% (4/11) 。**总体而言，98例患者中有38例 (38.8%) 疾病进展或死亡；6个月的PFS率为52.1%。

	BTC (N=22)	UC (N=23)	GC/GEJA (N=13)	CRC (N=14)	Other tumors (N=26)
ORR*, n/N (%) (95% CI)	9/15 (60.0%) (32.3–83.7)	13/22 (59.1%) (36.4–79.3)	6/12 (50.0%) (21.1–78.9)	4/11 (36.4%) (10.9–69.2)	7/25 (28.0%) (12.1–49.4)
HER2 IHC 3+	7/10 (70.0%) (34.8–93.3)	2/6 (33.3%) (4.3–77.7)	2/6 (33.3%) (4.3–77.7)	3/3 (100.0%) (29.2–100.0)	4/8 (50.0%) (15.7–84.3)
HER2 IHC 2+	0/1	7/10 (70.0%) (34.8–93.3)	2/2 (100.0%) (15.8–100.0)	0/3	1/8 (12.5%) (0.3–52.7)
HER2 IHC 1+	1/2 (50.0%) (1.3–98.7)	4/5 (80.0%) (28.4–99.5)	0	0/1	2/6 (33.3%) (4.3–77.7)
HER2 mutation and/or amplification	1/2 (50.0%) (1.3–98.7)	0/1	0	1/4 (25.0%) (0.6–80.6)	0/3

安全性：50名患者 (51.0%) 发生了≥3级的治疗相关不良事件 (TRAEs) ；最常见的不良事件 (≥10%) 是中粒细胞计数减少和贫血。据报告，15例 (15.3%) 患者发生了严重的 TRAE。值得注意的是，只有1例 (1.0%) 患者患有间质性肺炎。

结论：SHR-A1811 在重度预处理的 HER2 表达/突变晚期非乳腺癌 ST (包括 BTC、UC、GC/GEJA 和 CRC) 中具有良好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。

恒瑞医药：HER2 ADC临床数据更新

HER2-ADC (SHR-A1811)

SHR-A1811 治疗 HER2 表达的晚期胃癌 (GC) 或胃食管交界腺癌 (GEJ) 和结直肠癌 (CRC) 的 I 期试验 (NCT04446260)

方法：入组患者均为标准治疗失败或无可用/不适用标准治疗的患者。按照 i3+3 剂量递增方案，患者分别用 3.2、4.8、6.4 和 8.0 mg/kg (Q3W , iv) 剂量的 SHR-A1811，然后在选定的可耐受剂量下进行 PK 扩增，最后在 RP2D 时进行临床扩增。

结果：截至2023年4月21日，共有 98 例患者入组，其中包括 55 例 GC/GEJ 和 43 例 CRC (HER2 阳性，72.7%/86.0%；既往接受过两线治疗，29.1%/67.4%)。在DE期间，8.0 mg/kg 时出现 1 例 DLT (血小板计数下降 4 级)。结合 SHR-A1811、总抗体和有效载荷在 3.2-8.0 mg/kg 时的全身暴露剂量比例、一般治疗耐受性以及 6.4 mg/kg 时 50.0% (6/12) 的 ORR (在 DE 和 PK 扩增期间)，6.4 mg/kg 被确定为 RP2D。总体而言，**在 RP2D 时，GC/GEJ 和 HER2 阳性 GC/GEJ 的 ORR 分别为 38.2% (21/55; 95% CI 25.4-52.3) 和 43.8% (14/32; 95% CI 26.4-62.3)；CRC 的相应 ORR 分别为 44.2% (19/43; 95% CI 29.1-60.1) 和 46.9% (15/32; 95% CI 29.1-65.3)。RP2D 时，GC/GEJ 和 HER2 阳性 GC/GEJ 的 6 个月 PFS 率分别为 71.0% (95% CI 54.0-82.7) 和 73.9% (95% CI 52.1-86.9)；CRC 的相应比率分别为 75.6% (95% CI 57.986.6) 和 85.5% (95% CI 65.6-94.3)。**

	All GC/GEJ (N=55)	HER2-positive GC/GEJ 6.4 mg/kg (N=32)	All CRC (N=43)	HER2-positive CRC 6.4 mg/kg (N=32)
ORR, % (n/N, 95% CI)	38.2% (21/55; 25.4-52.3)	43.8% (14/32; 26.4-62.3)	44.2% (19/43; 29.1-60.1)	46.9% (15/32; 29.1-65.3)
DCR, % (n/N, 95% CI)	83.6% (46/55; 71.2-92.2)	84.4% (27/32; 67.2-94.7)	86.1% (37/43; 72.1-94.7)	93.8% (30/32; 79.2-99.2)
TTR, median (range), mo	1.5 (1.3-4.6)	1.4 (1.3-3.0)	2.8 (1.2-7.1)	2.9 (1.5-7.1)
6-mo PFS, % (95% CI)	71.0% (54.0-82.7)	73.9% (52.1-86.9)	75.6% (57.9-86.6)	85.5% (65.6-94.3)

安全性：98 例患者中有 67 例 (68.4%) 发生了 3 级 TRAE，其中 10% 为血液毒性。没有间质性肺病的报道。

结论：SHR-A1811 在 HER2 表达的 GC/GEJ 和 CRC 患者中显示出可接受的安全性和良好的临床活性。

恒瑞医药：HER3-ADC临床数据更新

HER3-ADC SHR-A2009 I 期研究

方法：SHR-A2009 的剂量为 1.5-10.5 mg/kg (Q3W , 静脉注射) , 采用 i3+3 剂量递增方案 , 然后在选定剂量下进行队列扩增。

结果：截至2023年4月24日, 共有42例患者入组 (ECOG 1 , 83.3% ; IV期, 100% ; NSCLC , 85.7% ; 脑转移, 31.0%) ; 既往接受过系统治疗的患者中位数为 3 例 (1-11 例不等) 。在36例NSCLC患者中, 34例 (94.4%) 存在EGFR突变; 所有患者均对EGFR-TKI耐药, 其中 85.3% (29/34) 的患者曾接受过第三代药物治疗。最高剂量为 10.5 mg/kg , 未观察到 DLT ; 剂量递增仍在进行中。在可评估的患者中, 所有肿瘤类型的 **ORR 为 25.0% (9/36; 95% CI 12.1-42.2)** , **NSCLC 为 30.0% (9/30; 95% CI 14.7-49.4)** ; 两组患者的中位缓解时间均为 7.0 个月 (2.8-8.5 个月) 。表中显示了不同剂量的肿瘤反应。**所有肿瘤的 6 个月生存率为 46.4% (95% CI 27.0-63.8)** , **NSCLC 为 49.8% (95% CI 28.8-67.8)** 。单次/多次给药 1.5-9.0 mg/kg 后, SHR-A2009、总抗体和游离毒素的全身暴露量大致按剂量比例增加; 所有水平的血浆毒素暴露量都很低 (10.5 mg/kg 的数据不详) (NCT05114759)

	1.5 mg/kg	3.0 mg/kg	4.5 mg/kg	6.0 mg/kg	7.5 mg/kg	9.0 mg/kg	10.5 mg/kg	Total
All tumors, n	3	3	3	11	3	13	0	36
ORR, n (%)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (27.3)	1 (33.3)	3 (23.1)	0	9 (25.0)
DCR, n (%)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	6 (54.5)	2 (66.7)	11 (84.6)	0	26 (72.2)
mDOR/月	NE	NE	7	5.7	NE	NE	NE	7
NSCLC, n	3	3	3	8	3	10	0	30
ORR, n (%)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (37.5)	1 (33.3)	3 (30.0)	0	9 (30.0)
DCR, n (%)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	5 (62.5)	2 (66.7)	9 (90.0)	0	23 (76.7)
mDOR/月	NE	NE	7	5.7	NE	NE	NE	7

安全性：13名患者 (31.0%) 出现了≥3级TRAEs, 其中血液毒性发生率≥5%。3例 (7.1%) 患者因TRAE导致停药。2例 (4.8%) 患者出现间质性肺炎。

结论：SHR-A2009 在重度预处理晚期实体瘤患者中显示出了可耐受的安全性和令人鼓舞的抗肿瘤活性。目前正在进行试验, 以评估 SHR-A2009 在更高剂量和特定癌症类型 (NSCLC 和其他实体瘤) 中的疗效

科伦博泰：Trop-2-ADC临床数据更新

SKB264 (MK-2870)

SKB264 (MK-2870) 治疗既往接受过治疗的激素受体阳性 (HR+) /HER2阴性转移性乳腺癌 (mBC) : I/II期单臂篮式试验结果 (NCT04152499)

方法：HR+/HER2- (包括HER2-低和HER2-零) mBC患者接受SKB264治疗，剂量为5 mg/kg Q2W，直至病情进展或出现不可接受的毒性反应。符合条件者包括内分泌治疗进展以及至少接受过一次mBC化疗

结果：截至2023年4月12日，共有41名患者 (中位年龄50岁 [34-66]，61% ECOG PS 1) 入组。中位随访时间为8.2个月。在38例可进行反应评估的患者中，47%的患者存在原发性内分泌耐药；79%的患者之前因转移性疾病接受过≥2次化疗，之前的治疗包括紫杉类药物 (100%) 和CDK 4/6抑制剂 (65.8%)。ORR为**36.8%** (14/38，12例证实PR，2例未证实PR)，DCR为**89.5%**，中位DoR为**7.4个月** (范围为4.2至14.9+)，6个月DoR率为**80%**。中位PFS为**11.1个月** (95% CI : 5.4，13.1)，6个月PFS率为**61.2%**。

安全性：48.8%的患者 (20/41) 报告了≥3级的治疗相关不良事件 (TRAE)。最常见的≥3级TRAEs (≥5%) 是中性粒细胞计数减少 (36.6%)、白细胞计数减少 (22%)、贫血 (14.6%)、血小板计数减少 (9.8%) 和谷草转氨酶升高 (7.3%)。17.1%的受试者 (7/41) 因TRAE导致减量。没有神经病变或与药物相关的ILD/肺炎的报道。没有TRAE导致治疗中止或死亡。

结论：SKB264的剂量为5毫克/千克，在预先接受治疗的HR+/HER2- mBC患者中具有可控的安全性和良好的抗肿瘤活性。目前计划在HR+/HER2- mBC中开展两项3期研究，其中一项在中国进行，对象是至少接受过一次化疗的mBC患者；另一项在全球进行，对象是之前未接受过化疗的mBC患者。

RC48 ADC II期研究

重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 结合物 RC48-ADC 对 HER2 阳性或 HER2 低表达、局部晚期或转移性乳腺癌患者的疗效和安全性：单臂 II 期研究

方法：符合条件的HER2阳性或HER2低表达MBC患者每两周接受一次2.5 mg/kg的RC48治疗，可单独使用或与免疫检查点抑制剂（ICIs）、酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）和抗血管生成化合物等具有不同抗肿瘤机制的药物联合使用。主要终点是客观反应率（ORR）。次要终点包括无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、疾病控制率（DCR）和安全性。

结果：76名女性多发性乳腺癌患者接受了RC48治疗。58名患者（76.3%）HER2阳性，18名患者（23.7%）HER2低表达。基线时，35名患者（46.0%）有肝转移，27名患者（35.5%）有脑转移，67名患者（88.1%）之前接受过3次化疗。**总体的ORR为31.6%。中位PFS为5.7个月。DCR为57.9%。在HER2阳性亚组中，ORR和mPFS分别为34.5%和6.3个月。在HER2低表达亚组中，ORR和mPFS分别为22.2%和3.6个月。此外，双药联合治疗组的mPFS分别为7.1个月和4.6个月，长于单药治疗组。**

安全性：最常报告的不良反应是谷草转氨酶（AST）升高（62.4%）、谷丙转氨酶（ALT）升高（61.9%）、白细胞计数下降（42.4%）和疲劳（30.4%），大多数不良反应的严重程度为1-2级。

结论：RC48-ADC在HER2阳性和HER2低表达亚组中显示出一致的疗效。未观察到新的安全性信号。与ICIs、TKIs和抗血管生成化合物联合用药大大提高了疗效，这可能是ADC的未来发展方向

迈威生物：9MW2821（Nectin-4 ADC）数据更新

Nectin-4 ADC II期数据

I/II期研究：9MW2821（Nectin-4 ADC）在实体瘤上的研究

结果：

- 39例接受1.25mg/kg及以上剂量的患者中，ORR为38.5%，DCR为84.6%。在18例接受1.25mg/kg治疗的尿路上皮癌患者中（接受PD-1与含铂化疗后进展），**ORR为55.6%，DCR为94.4%**。

安全性：

- 在接受治疗的60名患者中，剂量范围为0.33-1.5mg/kg，1.5mg/kg组仅观察到1例持续5天以上的4级中性粒细胞减少症的剂量限制性毒性。最大耐受剂量尚未达到。
- 在接受治疗的60名患者中，64.9%的患者发生任何级别的治疗相关不良事件。最常见的TRAE是白细胞（WBC）计数下降（36.1%）、中性粒细胞减少症（35.1%）、恶心（22.7%）、天冬氨酸转氨酶升高（22.7%）。最常见的3/4级TRAE是白细胞计数下降（18.6%）和中性粒细胞减少症（18.6%），未观察到与治疗相关的死亡。

结论：

结果表明，9MW2821具有可控的安全性和良好的抗肿瘤活性，后续的研究将继续确定9MW2821对哪些肿瘤具有疗效。

百利天恒：EGFR/HER3双抗ADC 数据更新

BL-B01D1的I期研究

I期研究：BL-B01D1 (EGFR/HER3 ADC) 在NSCLC上的研究

结果：

- 在可评估疗效的人群中，EGFRmut (n=38) 组89% (34/38) 接受过3代EGFR-TKI治疗，74% (28/38) 接受过含铂化疗；EGFRwt (N=50) 全部接受过含铂化疗，90% (45/50) 接受过含铂化疗+PD-1/PD-L1治疗。
- 在可评估疗效的人群中，EGFRmut (n=38) 组mPFS为6.9 (4.3, ~) ，EGFRwt (N=50) 组mPFS为5.2 (3.9, ~) 。
- 在可评估疗效的人群中，EGFRmut (n=38) 组ORR为63.2% ，DCR为89.5% ；EGFRwt (N=50) 组ORR为44.0% ，DCR为94.0% 。

安全性：

- 114名接受治疗的患者中，最常观察到的TRAEs ($\geq 10\%$, $\geq G3$) 为贫血 (59%/25%) 、白血球减少 (59%/28%) 、中性粒细胞减少 (51%/32%) 、血小板减少 (48%/23%) 、恶心 (36%/ < 1%) 、呕吐 (34%/2%) 、脱发 (27%/0%) 、食欲减少 (24%/ < 1%) 、虚弱 (23%/0%) 、口腔溃疡 (23%/0%) 、腹泻 (20%/ < 1%) 、进食减少 (19%/0%) 、低钾血症 (15%/0%) 、低白蛋白血症 (12%/0%) 、皮疹 (11%/0%) 。

结论：

BL-B01D1在经过治疗过的转移性/局部晚期NSCLC中表现出令人鼓舞的疗效，尤其是在EGFRmut患者中。目前观察到的毒性被认为是可接受的。

	NSCLC EGFRmut (n=38)	NSCLC EGFRwt (n=50)
此前平均治疗线数	3 (1-7)	2 (1-8)
PR , n	24	22
SD , n	10	25
PD , n	4	3
ORR , %	63.2%	44%
DCR , %	89.5%	94.0%
mPFS	6.9 (4.3, ~)	5.2 (3.9, ~)

百利天恒：HER2 ADC数据更新

BL-M07D1的多瘤种数据

I期研究：BL-M07D1 (HER2 ADC) 在HER2表达 (阳性/低) 的乳腺癌及其他实体瘤上的研究

结果：

- 在可评估疗效的人群中，全部患者 (n=26) **ORR为42.3%，DCR为88.5%**；乳腺癌患者 (n=23) **ORR为43.5%，DCR为91.3%**；HER2阳性乳腺癌患者 (n=15) 中，**ORR为60%，DCR为100%**。

安全性：

- 在给药扩充组，剂量已爬升至5.0mg/kg，尚未达到最大耐受剂量。
- 最常观察到的TRAEs ($\geq 10\%$, $\geq G3$) 为白血球减少 (60%/13%)、中性粒细胞减少 (58%/21%)、贫血 (44%/0%)、恶心 (44%/0%)、呕吐 (25%/2%)、淋巴细胞减少 (23%/8%)、GGT增加 (21%/2%)、血小板减少 (19%/0%)、虚弱 (19%/0%)、脱发 (17%/ < 0%)、食欲降低 (17%/0%)、AST增加 (15%/0%)。

结论：

BL-M07D1在经过治疗过的HER2表达的实体瘤中表现出令人鼓舞的疗效，尤其是在HER2阳性乳腺癌患者中，且目前展现出足够的安全性
与耐受性。

	ALL (n=26)	BC (n=23)	HER2+ BC (n=15)
此前平均治疗线数	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)
PR (cPR) , n	11 (6)	10 (6)	9 (6)
SD (with shrinkage) , n	12 (8)	11 (8)	6 (4)
PD , n	3	2	0
ORR , %	42.3 (23-63.1)	43.5(23.2-65.5)	60(32.3-83.7)
DCR , %	88.5(69.9-97.6)	91.3(72-98.9)	100

翰森制药：HS-20089 (B7-H4 ADC) 数据更新

HS-20089在实体瘤的研究

I期研究：HS-20089 (B7-H4) 在实体瘤上的研究

结果：

- 在可评估疗效的人群中，全部患者 (n=33) 中**PR为24.2% (8/33)**，包括3例确证性PR和5例待确证性PR，DCR为63.6%。在三阴乳腺癌患者 (n=16) 中，**PR为37.5% (6/16)**，包括2例确证性PR和4例待确证性PR。在可能的治疗剂量组 (4.8 and 5.8 mg/kg)，三阴乳腺癌 (n=12) 中PR为41.7%。

安全性：

- 在接受治疗的44名患者中 (41例乳腺癌、2例卵巢癌、1例子官内膜癌)，3例患者观察到DLT (均为7.2mg/kg)
- 在接受治疗的44名患者中 (41例乳腺癌、2例卵巢癌、1例子官内膜癌) 最常观察到的TRAEs (≥20%) 为白细胞减少，中性粒细胞减少，恶心，贫血，血小板减少，呕吐，疲劳，谷丙转氨酶升高，厌食症，谷草转氨酶升高和低钠血症。无ILD和输液反应发生。

结论：

HS-20089在晚期实体瘤中具有良好的耐受性和抗肿瘤活性，在TNBC中具有令人鼓舞的临床疗效。

乐普生物：MRG003（EGFR ADC）数据更新

MRG003在鼻咽癌的研究

II期研究：MRG003（EGFR ADC）在鼻咽癌上的研究

结果：

- 61例患者接受治疗，30名在DL1（2.0mg/kg）以及31名在DL2（2.3mg/kg）组。85.2%（52/61）名患者接受过2线及以上治疗，86.9%（53/61）名患者接受过含铂化疗和PD-1/PD-L1治疗。
- 在可评估疗效的人群中，DL1组（n=28，2.0mg/kg）的**ORR为39.3%**，DCR为71.4%，mDOR为6.8个月，**mPFS为7.3个月**；在DL2组（n=29，2.3mg/kg），**ORR为55.2%**，DCR为86.2%，mDOR为6.8个月，**mPFS数据尚未成熟**。

安全性：

- 在接受治疗的60名患者中，最常观察到的TRAEs皮疹（49.2%）、瘙痒（41.0%）、贫血（34.4%）和脱发（31.1%）；根据CTCAE 5.0，大多数TRAE为1或2级。治疗相关严重不良事件（SAE）的发生率为11.5%（7/61）。TRAEs引起的剂量减少率为13.1%（8/61），3例患者停止治疗（4.9%）。未观察到与治疗相关的死亡。

结论：

MRG003在晚期r/m鼻咽癌患者中显示出有希望的抗肿瘤活性，并且具有可接受的耐受性和可控的安全性。因为数据上更高的ORR值以及更好的耐受性，2.3mg/kg将被作为注册性研究的推荐剂量。

石药集团：DP303c (HER2 ADC) 数据更新

DP303c实体瘤研究

I期研究：DP303c (HER2 ADC) 在经治疗过的HER2阳性实体瘤中的研究

结果：

- 94例患者接受治疗（22例剂量爬升组与72例剂量扩充组），平均年龄51.5岁，患者分别为乳腺癌（68例）、结直肠癌（10例）、胃癌（9例）和其他（7例）。所有患者均接受过大于等于1线的治疗。95.6%（65/68）的乳腺癌患者接受过≥2线治疗
- 94例患者中，**mPFS为4.44个月**，mDOR为10.97个月。在66例乳腺癌患者中，ORR为51.5%，DCR为77.3%，**mPFS为6.44个月**，mDOR为10.97个月。

安全性：

- 观察到4.0 mg/kg的单剂量限制性毒性[Grade 3级眼痛]，3.0 mg/kg选择为扩大剂量。所有94例患者均发生治疗相关不良事件，其中34例（36.2%）G≥3。最常见的G≥3 TRAE是视神经模糊（16.0%）、干眼症（6.4%）和周围神经病变（3.2%）。没有发生与治疗相关的死亡。

结论：

结果表明，DP303c在经治疗的晚期实体瘤患者中，尤其是乳腺癌患者中，表现出了良好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。在乳腺癌患者中的II期关键临床正在开展中。

同宜医药：CBP-1018 (FR α /PSMA ADC) 数据更新

FR α /PSMA ADC 实体瘤数据

I期研究：CBP-1018 (FR α /PSMA ADC) 在实体瘤中的研究

结果：

- 20例患者接受治疗，平均年龄51.5岁，患者分别为转移性趋势抵抗性前列腺癌（18例）、膀胱癌（1例）、尿路上皮癌（1例）。患者被分配至6个剂量组，**暂未观察到DLT**。
- 17例转移性趋势抵抗性前列腺癌中，5例SD与7例non-PD被观察到，9例患者被延迟给药以及6例患者因COVID-19脱落。2例患者前列腺特异性抗原(PSA)下降50%，**mPFS为9.2个月**。
- CBP-1018和游离MMAE的半衰期分别为0.54 ~ 1.15 h和38.27 ~ 57.27 h，多次给药后两种物质均无积累。

安全性：

- 15例患者（75%）观察到 ≥ 3 的TRAEs，最常见的是中性粒细胞减少(50%)、白细胞减少(40%)、低钾血症(10%)和高甘油三酯血症(10%)。
- 观察到4.0 mg/kg的单剂量限制性毒性[Grade 3级眼痛]，3.0 mg/kg选择为扩大剂量。所有94例患者均发生治疗相关不良事件，其中34例（36.2%）G ≥ 3 。最常见的G ≥ 3 TRAE是视神经模糊（16.0%）、干眼症（6.4%）和周围神经病变（3.2%）。没有发生与治疗相关的死亡。

结论：

CBP-1018在0.03 ~ 0.14 mg/kg Q2W时耐受性良好。在剂量为0.08-0.14 mg/kg时，观察到多个患者SD和PSA降低，尽管受到COVID-19的影响，但mCRPC患者具有良好的初步抗肿瘤活性。最大耐受剂量暂未达到，RP2D剂量仍在持续探索中。

宏观基因：B7-H3 ADC 试验设计发布

B7-H3 (MGC018) 前列腺癌设计

转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者服用两种剂量的Vobramitamab duocarmazine的2期随机试验 (NCT05551117)

背景：B7-homolog 3 (B7-H3) 在包括mCRPC在内的多种实体肿瘤中高表达，在正常组织中表达有限，可能具有免疫抑制作用，有利于肿瘤生长。Vobramitamab duocarmazine (vobra duo/MGC018) 是一种正在研究的抗B7-H3 IgG1抗体-药物偶联物，具有基于duocarmycin的DNA烷基化有效载荷，可损伤分裂细胞和非分裂细胞的DNA，导致细胞死亡。vobra duo (NCT03729596) 的一期试验表明，在实体肿瘤患者中，每3周 (Q3W) 剂量高达4.0 mg/kg IV的安全性可接受。在mCRPC队列中，4/16 (25%) 可评估的患者有客观反应，21/39 (53.8%) 的PSA较基线水平降低；50% (PSA50)。在该队列中，接受3.0 mg/kg Q3W vobra duo治疗的参与者中，不良事件分别导致10%、30%和55%的参与者停药、剂量减少或药物中断，接受剂量的中位数为3.5 (范围1.0-8.0)。降低起始剂量可以改善耐受性，延长治疗时间，提高疗效。

试验设计：TAMARACK是一项随机、开放标签、2期剂量选择 (Simon, PMID 4075313) 研究，评估两种剂量水平 (2.0 mg/kg和2.7 mg/kg IV Q4W) 的有效性、安全性和耐受性。该研究将招募先前接受过一种ARAT (阿比特龙、恩杂鲁胺或阿帕鲁胺) 治疗前列腺癌的mCRPC患者。大约100名参与者将以1:1的比例随机分配到两个研究治疗组之间。研究的主要终点是研究者使用前列腺癌工作组3标准评估的放射学无进展生存期。次要终点包括不良事件的频率和严重程度、PSA50反应率、客观反应率和症状性骨骼事件的发生。在20名可评估的患者入组后，将对每组进行基于PSA50反应率的无效分析。报名正在进行中。

宁波新湾：KIT/PDGFRa-ADC临床数据更新

KIT/PDGFRa (NB003) 的GIST研究

NB003在晚期胃肠道间质瘤 (GIST) 患者中进行的首次人体 I 期试验 (NCT04936178)

方法：该研究是一项 1 期、多中心、开放标签、剂量递增研究，研究对象是患有确诊 GIST 的、在伊马替尼和其他标准护理治疗中出现进展或不耐受的成年患者，该试验采用 BOIN 剂量递增设计；患者接受 7 种剂量水平 (DL) 的口服 NB003，范围从 3 毫克到 40 毫克，每天两次 (BID)。主要终点是安全性和耐受性。其他终点包括 PK、PD 和 mRECIST 的早期疗效信号。

结果&安全性：截至 2023 年 4 月 19 日，已登记 23 名患者 (中位年龄 56.0 岁)；60.9% 为男性，78.3% 的 ECOG PS 为 1。78.3% 接受过至少 4 系既往 TKI。最常见的治疗相关不良事件 (TRAE) 为 CPK 升高 (95.7%)、AST 升高 (87.0%)、面部水肿 (82.6%)、眶周水肿 (82.6%)、WBC 降低 (78.3%)、贫血 (73.9%))，中性粒细胞计数减少 (69.6%)，淀粉酶增加 (65.2%)，血小板计数减少 (47.8%)，脂肪酶增加 (43.5%)，ALT 增加 (34.8%)，疲劳 (34.8%) 和周围水肿 (34.8%)。40 mg BID DL 治疗中的 2 名患者 (3 级疲劳、3 级面部水肿) 和 30 mg BID DL 治疗中的 1 名患者 (3 级发热性中性粒细胞减少症、3 级斑丘疹皮疹) 经历了 DLT。TRAE (面部水肿) 导致 1 名患者在 40mg BID 时永久停药。19 名可评估患者中有 3 名已确诊，2 名患者有未确认的 RECIST 部分缓解 (PR)。 **确诊的 ORR 为 15.8% (3/19)，疾病控制率 (DCR：PR + 疾病稳定[SD]) 为 78.9% (15/19)**。在稳态下，药物暴露的增加大约与剂量成比例。

结论：NB003 具有可控的毒性特征，并且对经过大量预处理的患有广泛获得性伊马替尼耐药突变的晚期 GIST 患者具有良好的临床活性。
选择 20mg 和 30mg BID 剂量在 I 期 RP2D 确认队列中进行进一步研究。

爱科瑞思：HER-2 ADC临床数据更新

HER-2 ADC (ZV0203)

ZV0203针对 HER2+ 晚期实体瘤患者的 I 期研究 (NCT05423977)

方法：这是一项针对 HER2+ 晚期实体瘤患者 (pts) 的开放标签、多中心、1 期剂量递增研究。主要目标是安全性、耐受性和推荐的 2 期剂量。次要目标包括药代动力学 (PK)、免疫原性和初步临床疗效。ZV0203 每 3 周静脉注射一次，周期为 21 天。0.3 和 0.6 mg/kg 剂量采用加速滴定设计，随后 1.2、1.8、2.7 和 3.6 mg/kg 剂量水平采用 3+3 设计。

结果&安全性：截至 2023 年 8 月 23 日，已入组 15 名实体瘤患者 (乳腺癌 [11]、结直肠 [2]、胃 [1]、肺 [1])，剂量为 0.3-3.6 mg/kg，中位年龄为 52 岁 (范围 35-65)，其中 9 名患者接受过先前的 HER2 靶向治疗 (曲妥珠单抗 ± 帕妥珠单抗)，11 名患者完成了 21 天的 DLT 评估 (0.3 mg/kg 和 0.6 mg/kg [各 1]，1.2 mg/kg、1.8 mg/kg 和 2.7 mg/kg [各 3])，无 DLT 发生率。11 名患者 (73.3%) 发生了治疗相关不良事件 (TRAE)。最常见的 TRAE 是肝酶升高 [6]、角膜上皮病变 [5]、干眼症 [4]、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、蛋白尿和贫血 [各 3 种]，大多数严重程度为 1-2 级。2 名患者经历了 3 级 TRAE：淋巴细胞减少 (1.8 mg/kg [1]) 和视力模糊 (2.7 mg/kg [1])，这些在治疗期间是可控的。TRAE 导致 6.7% (1/15) 的治疗终止。在接受评估的 11 名患者中，2 名患者达到了 PR 的最佳肿瘤反应；5 分有 SD；根据 RECIST v1.1，1 名患者患有非 CR/非 PD。因此，**疾病控制率为 73% (8/11)**。中期 PK 结果表明，总抗体的 PK 曲线与 ZV0203 ADC 相似，其系统暴露量以剂量依赖性方式增加。DUO5 的浓度仍然稀少，表明 ZV0203 具有良好的稳定性。

结论：ZV0203 具有可控的安全性，在经过大量预处理的 HER2+ 癌症患者中具有初步的抗肿瘤活性。更高剂量的进一步评估正在进行中。

2

经典技术持续进步，升级迭代

经典技术持续进步，升级迭代

- 经典技术包括小分子药物，单抗药物，双抗药物及各类组合疗法。我们选取了部分经典技术，出现按较多新发展的靶点，如ENPP1、WEE1等，同时老靶点也有更高的热度如KRAS等。具体如下图。

企业/靶点	BCL-2	EGFR/Cmet 双抗	EGFR- TKI	ENPP1	FGFR	GPER 1	HDAC	HER2 双抗	KIT/PDGFR a	KRAS	PD-1	PD- 1/VEGF 双抗	PD- 1+TACE	PD- 1+VEGF	PD-L1/TGF- βRII 双抗	Tigit	TNFR2	VEGF3/CSF1R	VEGFR1 /2/3	WEE1
Bicara Therapeutics/ Merck				1		1														
Mirati/百济神州										1										
Mirati/再鼎医药										1										
阿斯利康			1																	
安进										1										
百济神州								1								3				
第一三共																				
和黄医药																			2	
恒瑞医药										1				1	2					
加科思										1										
君实生物											1									
康方生物												1								
宁波新湾									1											
强生		3																		
石药集团																		1		
微芯生物							1													
先声药业																1				
信达生物													1							
亚盛医药	1																			
药捷安康					1															
益方生物										1										
英派药业										1										1
再鼎医药										1										

Amgen : Sotorasib治疗mCRC临床数据更新

Sotorasib治疗mCRC临床数据

Sotorasib + panitumumab治疗难治性 KRAS G12C 突变转移性结直肠癌 (mCRC) 与标准疗法的比较 : CodeBreak 300 III 期研究 (NCT05198934)

方法：在CodeBreak 300 全球开放标签研究中，160名难治性KRAS G12C突变mCRC患者按1:1:1的比例随机接受 soto 960毫克/天加 pani 6毫克/公斤静脉注射 (soto 960+pani ; n=53)、soto 240毫克/天加 pani 6毫克/公斤静脉注射 (soto 240+pani , n=53) 或研究者选择的TAS-102或瑞戈非尼 (n=54) 治疗。主要终点是无进展生存期 (PFS) ，根据RECIST 1.1由盲法独立中央审查 (BICR) 确定。主要次要终点包括ORR、DRR 和 DCR。

结果：研究达到了主要终点。与SOC相比，**两种soto+pani治疗组的PFS均有显著统计学优势**：soto960+pani HR=0.49 (95% CI: 0.30, 0.80; p=0.006) ， soto240+pani HR=0.58 (95% CI: 0.36, 0.93; p=0.03)。次要疗效终点见表。数据截止时，OS 尚不成熟。

	Soto960+Pani N=53	Soto240+Pani N=53	SOC n=54
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (4.21, 6.31)	3.9 (3.71, 5.75)	2.2 (1.94, 3.91)
ORR, % (95% CI)	26.4 (15.3, 40.3)	5.7 (1.2, 15.7)	0 (0.0, 6.6)
Number of responders	14	3	0
Median DOR, months (range)	4.4 (1.9+, 6.0+)	NR (1.8+, 3.8+)	-
DCR, % (95% CI)	71.7 (57.7, 83.2)	67.9 (53.7, 80.1)	46.3 (32.6, 60.4)

安全性：3级TRAEs发生率为5%：soto960+pani为痤疮样皮炎 (11.3%)、低镁血症 (5.7%) 和皮疹 (5.7%) ；soto240+pani为低镁血症 (7.5%) 和腹泻 (5.7%) ；SOC为中性粒细胞减少 (23.5%)、贫血 (5.9%) 和高血压 (5.9%) 。没有出现致命的 TRAE。

结论：在首个针对化疗难治性 mCRC 的 KRASG12C 抑制剂加抗 EGFR 抗体的 3 期研究中，主要终点均已达到，两种剂量的 Soto+pani 均显示出优于 SOC 的 PFS。Soto960+pani 在 PFS 和关键次要终点 (ORR、DCR、DOR) 方面均显示出有临床意义的获益，而且耐受性良好，3 级 TRAEs 发生率低于 SOC。

阿斯利康：奥希替尼+化疗 1L NSCLC临床数据发布

奥希替尼1L NSCLC临床数据发布

FLAURA2：表皮生长因子受体（EGFRm）晚期非小细胞肺癌一线（1L）奥希替尼（osimertinib, osi）±化疗（CTx）的安全性和中枢神经系统结果（NCT04035486）

方法：截止2023年4月3日，符合条件的患者（≥18岁[日本≥20岁]，EGFRm晚期NSCLC患者，既往未接受过晚期NSCLC治疗；无症状中枢神经系统转移灶不需要类固醇治疗，或在明确治疗/类固醇治疗后稳定超过2周）按1:1随机分配到1L osi-CTx或osimono，直至病情进展/停药。所有患者在基线+进展期进行脑成像（首选核磁共振成像），基线有中枢神经系统转移的患者在进展期前按计划进行评估。中枢神经系统终点（修改后的RECIST1.1）包括中枢神经系统PFS、中枢神经系统应答和中枢神经系统BICR DoR。

结果：在557例随机患者中，118/279例（osi-CTx）和104/278例（osi-mono）被纳入中枢神经系统BICR全面分析集（cFAS；有1个可测量和/或不可测量病变的患者）；40/118例（osi-CTx）和38/104例（osi-mono）被纳入中枢神经系统可评估反应集（cEFR；有1个可测量病变的患者）。各治疗组的人口统计学特征均衡。中枢神经系统疗效见表。cFAS和总体人群的安全性相似。将介绍治疗过程中的安全性和耐受性。

	C-FAS		cEFR	
	Osi-CTx(n=118)	Osi-mono(n=104)	Osi-CTx(n=40)	Osi-mono(n=38)
CNS ORR, n (%)	86 (73)	72 (69)	35 (88)	33 (87)
- CR, n (%)	70 (59)	45 (43)	19 (48)	6 (16)
Median CNS DoR, mos (95% CI)	NR (23.8-NC)	26.2 (19.4-NC)	NR (21.6-NC)	20.9 (12.6-NC)
BICR CNS PFS				
- HR (95% CI)	0.58 (0.33-1.01)		0.40 (0.19-0.84)	
-Median, mos (95% CI)	30.2 (28.4-NC)	27.6 (22.1-NC)	NR (23.0-NC)	17.3 (13.9-NC)

结论：在FLAURA2中，osi-CTx治疗组中有中枢神经系统转移灶的患者中枢神经系统病情恶化的风险明显降低，中枢神经系统ORR高（CR高），应答持久，安全性可控且可耐受。

强生：Amivantamab（EGFR/c-Met双抗）数据更新

肺癌一线数据

III期研究：Amivantamab+拉泽替尼与奥希替尼在一线EGFRm NSCLC上的头对头研究（MARIPOSA）

结果：

- 1074例患者接受治疗（Amivantamab+拉泽替尼，429；奥希替尼，429；拉泽替尼，216），中位年龄为63岁，62%为女性，59%为亚洲人，41%有脑转移史。
- Amivantamab+拉泽替尼在mPFS上显著优于奥希替尼组（**23.7 vs 16.6, HR=0.7, P < 0.001**），ORR上对比为（86% vs 85%），mDOR上实现领先（25.8 vs 16.8），在中位OS分析上，Amivantamab+拉泽替尼疗效优于奥希替尼组（HR=0.80, P=0.1）。

安全性：

- 除腹泻外，Amivantamab+拉泽替尼组的副作用率高于奥希替尼组，Amivantamab+拉泽替尼组的静脉血栓副作用增加，但主要为1-2级副作用且发生于早期，后期可用抗凝药进行缓解。在两组中观察到的间质性肺炎发生率接近。

结论：

Amivantamab+拉泽替尼在统计学上优于奥希替尼，在PFS方面提供了有临床意义的改善，具有更高的DoR和有利的OS趋势。

Amivantamab+拉泽替尼的安全性与之前的报道一致。MARIPOSA将Amivantamab+拉泽替尼确立为EGFR突变的晚期NSCLC的新一线、标准护理。

强生：Amivantamab（EGFR/c-Met双抗）数据更新

TKI耐药后的数据

II期研究：Amivantamab+化疗（±拉泽替尼）对照化疗在EGFR TKI耐药后的NSCLC研究（MARIPOSA-2）

结果：

- 657例患者接受治疗（Amivantamab+化疗，131；Amivantamab+化疗+拉泽替尼，263；化疗，263），基线特征在各组之间是平衡的，包括有中枢神经系统转移史的患者数量。
- Amivantamab+拉泽替尼+化疗 vs Amivantamab+化疗 vs 化疗：**ORR=63% vs 64% vs 36%，mPFS=8.3m vs 6.3m vs 4.2m**（HR=0.44，HR=0.48），mOS：（Amivantamab+化疗 vs 化疗，HR=0.77；Amivantamab+拉泽替尼+化疗 vs 化疗，HR=0.96）。

安全性：

- Amivantamab组的主要不良反应为血液学、EGFR和c-Met靶点相关毒性。Amivantamab+化疗组的不良反应率低于Amivantamab+拉泽替尼+化疗组。修改Amivantamab+拉泽替尼+化疗组的方案对安全性和疗效的影响需要更长的随访时间。

结论：

与化疗相比，在奥希替尼进展后EGFR突变的晚期NSCLC中，Amivantamab+化疗和Amivantamab+拉泽替尼+化疗改善了PFS、ORR，并可能代表一种新的护理标准。

强生：Amivantamab（EGFR/c-Met双抗）数据更新

20ins细分亚型的数据

III期研究：Amivantamab在一线EGFR Ex20ins突变 NSCLC中的研究（PAPILLON）

结果：

- 308例患者接受治疗，中位年龄分别为61/62岁、56/60%为女性、64/59%为亚洲人和23/23%有ami化疗/化疗脑转移史。
- 全部患者中（n=267），Amivantamab+化疗组（n=153）对化疗组（n=155）的mPFS具有显著差异（11.4 vs 6.7，HR=0.4，P<0.001），18个月mPFS率领先（31% vs 3%），**ORR具有显著领先（73% vs 47%，p<0.001），中位OS分析显示出显著领先（HR=0.67，P=0.106）。**

安全性：

- Amivantamab+化疗组的最常见的TEAE（≥40%）是中性粒细胞减少症、甲沟炎、皮疹、贫血、输液相关反应和低白蛋白血症，7%的受试者因为Amivantamab相关副反应停药。

结论：

在EGFR-Ex20ins晚期NSCLC患者中，Amivantamab+化疗的PFS优于化疗。PAPILLON研究将Amivantamab+化疗确立为EGFR-Ex20ins晚期NSCLC的新一线护理标准。

LNS8801 联合 pembrolizumab 治疗 CM

LNS8801 联合 pembrolizumab 对治疗难治性皮肤黑色素瘤患者的效果 (NCT04130516)

方法： 治疗难治性 CM 患者接受 LNS8801 (125 毫克, QD, PO) 和 pembrolizumab (200 毫克, Q3W, IV) 治疗。

结果&安全性： 截至 2023 年 4 月 15 日, 共有 10 名 CM 患者接受了治疗。所有患者都曾接受过 PD-1 和 CTLA-4 导向 ICIs 治疗, 并接受过中位数为 2.5 个疗程的系统性治疗。疗效方面, 2 名患者有部分反应 (PR), 4 名患者病情稳定 (SD), 1 名患者尚未进行评估, 结果显示 ORR 为 20%, DCR 为 60%。两名获得部分应答的患者均持续接受了 24 周以上的治疗。在 10 位测序患者中, 有 7 位存在 consensus germline GPER。在该生物标记呈阳性的患者中, **2 人出现 PR, 3 人出现 SD, 结果显示 ORR 为 29%, DCR 为 71%。**

安全性： 10 名患者中有 8 名出现了可能与研究药物有关的 AEs (1-2 级 4 名, 3 级 4 名), 其中 1 名以上患者出现了 AST/ALT 升高、腹泻或疲劳。

结论： LNS8801 和 pembrolizumab 在治疗难治性 CM 患者中具有耐受性和令人鼓舞的活性, 包括在使用 ICIs 确诊病情进展后立即入组的患者。已达成共识的种系 GPER 是一种很有前景的预测性生物标记物, 与 LNS8801 治疗患者的预后改善有关。这些数据支持进一步开发 LNS8801 与 pembrolizumab 联合治疗晚期 CM 患者。

RBS2418±pembrolizumab

单独口服ENPP1抑制剂RBS2418或与pembrolizumab联合治疗实体瘤患者 (NCT05270213)

方法：1期剂量递增（3+3设计）：对于既往接受过所有SOC治疗失败的患者，RBS2418可单独或与pembrolizumab（200毫克，静脉注射，q3w）联合使用，每组剂量为100、200、400和800毫克，每日服用。

结果&安全性：至今已对19名患者进行了前3个剂量水平的评估，结果均安全且耐受性良好，未出现DLT。RBS2418的中位血浆浓度呈剂量依赖性增加。在所有测试时间点，所有患者的血浆和肿瘤中RBS2418的浓度都高于ENPP1抑制EC90水平。IHC分析表明，肿瘤中基线ENPP1和cGAS共表达与RBS2418治疗相关的疾病稳定时间延长（SD时间>180天）和外周T细胞活化、肿瘤浸润T细胞增加以及M2到M1巨噬细胞复极化相关，与该药物的作用机制一致。

结论：在目前正在进行的剂量递增研究中，RBS2418单独或与pembrolizumab一起口服均安全且耐受性良好。PK资料显示，血浆水平能够完全抑制ENPP1。初步分析支持以下假设：ENPP1和cGAS在肿瘤中的共表达与RBS2418治疗相关的免疫激活和疾病稳定期延长有关，这表明该药可为包括MSS CRC和HCC在内的多种难治性恶性肿瘤患者带来临床获益。

PD-1 (Camrelizumab) & VEGFR (Rivoceranib)

围手术期卡瑞利珠单抗 (C) 联合阿帕替尼 (R) 和化疗 (化疗) 与化疗治疗局部晚期可切除胃或胃食管交界处 (G/GEJ) 腺癌的比较：随机 III 期试验 (DRAGON IV) 的首次中期分析 (NCT04208347)

方法：将T3-4aN+M0 患者按 1:1 随机分配至 SOXRC (C 200 mg IV D1 + R 250 mg PO QD D1-21 + 奥沙利铂 130 mg/m² IV D1 + S-1 PO BID D1-14, Q3W) 或 D2 手术前/后进行 3 个周期的 SOX, 然后根据研究者的选择进行 R 加 C (SOXRC) 或 S-1 (SOX), 最多进行 17 个周期。根据肿瘤位置 (GEJ 与 G) 和体积大的 N (是与否) 进行分层。盲法独立审查委员会 (BIRC) 评估病理完全缓解 (pCR、ypT0), 研究人员评估 EFS 是主要终点。次要终点是主要病理缓解 (MPR)、总 pCR (ypTON0)、R0 切除、DFS 和 OS。计划样本量为 512 点。pCR 的主要分析将在前 360 名随机患者有机会进行 D2 手术后进行。

结果：在前 360 名随机受试者中 (SOXRC n=180 ; SOX n=180) , 71.4% 患有胃癌, 28.6% 患有 GEJ 癌; 66.7% 为 T4, 100% 为 N+, 两组之间基线平衡。179 名患者接受了新辅助治疗, 164 名患者完成了所有新辅助治疗, 155 名患者接受了手术 (SOXRC) ; 177、169 和 156 也接受同样的治疗(SOX)。在 ITT 人群中, BIRC 评估的 SOXRC 的 pCR 为 18.3% (95% CI 13.0-24.8), SOX 为 5.0% (95% CI 2.3-9.3), 统计显著改善为 13.7% (95% CI 7.2-9.3)。20.1, p<0.0001) ; MPR 分别为 51.1% 和 37.8% ; tpCR 为 16.7% vs 4.4%。在手术组中, R0 切除率为 98.7% (SOXRC) vs 94.2% (SOX)。

安全性：手术并发症的发生率为 27.7% (SOXRC) 和 30.1% (SOX)。术前 3 级以上治疗相关不良事件的发生率为 36.3% (SOXRC) 和 16.3% (SOX)。

结论：该试验显示, 与单独化疗相比, 围手术期 C 结合 R 和化疗可显著改善 pCR, 并且对于局部可切除 G/GEJ 腺癌具有可耐受的安全性。

恒瑞医药：PD-L1/TGF-βRII双抗临床数据更新

PD-L1/TGF-βRII (SHR-1701)

SHR-1701 联合 BP102 和 XELOX 作为不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者 (pts) 的一线 (1L) 治疗： 来自 II/III 期研究的数据 (NCT04856787)

方法：在第 2 阶段部分，患有先前未经治疗、不可切除的 mCRC 的合格患者接受 SHR-1701 (30 mg/kg，静脉注射，第 1 周，第 3 周) + BP102 (7.5 mg/kg，静脉注射，第 1 周，第 3 周) + XELOX (卡培他滨 1000) mg/m²，po bid，d1-14，奥沙利铂 130 mg/m²，iv，d1)，周期为 21 天。主要终点是根据 RECIST v1.1 的每位研究者的安全性和客观缓解率 (ORR)。次要终点是缓解持续时间 (DoR)、疾病控制率 (DCR)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。

结果&安全性：2021年6月22日至2023年2月28日，共招收62名学员。中位年龄为 56 岁 (范围：23-73 岁)。患者的主要特征如下：右侧 mCRC 22例 (35.5%)，肝转移43例 (69.4%)，MSS/pMMR 62例 (100.0%)，RAS突变36例 (58.1%)，RAS突变4例。(6.5%)有 BRAF 突变。截至2023年2月28日，中位随访时间为12.5个月 (范围1.4-18.8)。37 例 (59.7%) 患者报告了≥3 级 TRAE，最常见的是贫血 (8.1%)、中性粒细胞计数减少 (6.5%) 和过敏反应 (4.8%)。TRAE 导致 12 名 (19.4%) 患者停用任何研究药物；其中，6 例 (9.7%) 因 TRAE 停用 SHR-1701 (1 例为 1 例，3 例为 3 级，2 例为 4 级)。**该联合方案的 ORR 为 59.7%，DCR 为 83.9%。中位 DoR 为 10.7 个月 (95% CI，8.4-13.0)。中位 PFS 为 10.3 个月 (95% CI，8.3-13.7)，中位 OS 尚未成熟。**

结论：SHR-1701 与 BP102 和 XELOX 联合作为 1L 治疗，为不可切除的 mCRC 患者提供了可控的安全性和有效的抗肿瘤活性。

恒瑞医药：PD-L1/TGF-βRII双抗临床数据更新

PD-L1/TGF-βRII (SHR-1701)

SHR-1701联合替莫唑胺治疗晚期黑色素瘤的II期临床试验 (NCT05106023)

方法：在这项单中心 II 期研究中，患有晚期黑色素瘤的患者符合资格。不允许先前使用 ICI 加上 TMZ 并在 6 个月内取得进展。患者接受 SHR-1701 (30 mg/kg IV，第三周) 联合 TMZ (150 mg/m² IV，第三周第 1-5 天)，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。主要终点是根据 RECIST1.1 的客观缓解率 (ORR)。次要终点包括无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总生存期 (OS) 和安全性。使用标准西蒙两级设计。如果第一阶段 21 名受试者中有超过 5 名答复，则研究将继续到第二阶段 31 名受试者。

结果&安全性：截至2023年3月31日，已有21名学员入组。包括各种组织学亚型 (16 种肢端、2 种粘膜、2 种皮肤、1 种未知组织学亚型)。中位年龄为54岁 (范围34-73岁)，大多数患者为男性 (52.4%)，18例 (85.7%) 为 ECOG PS 1，15例 (71.4%) 为 IV 期。既往接受过 0/1/2 线全身治疗的患者分别为 14(66.7%)/4(19.0%)/3(14.3%) 例。中位随访时间为 4.4 个月 (范围 0.5 ~ 12.7 个月)。截至数据截止时，仍有 12 名患者仍在接受治疗。在 16 名可评估的患者中，7 名患者出现部分缓解，6 名患者病情稳定。**未经证实的 ORR 和 DCR 分别为 43.8% 和 81.3%**。治疗后，3 例孤立性转移病灶接受根治性手术。在 21 名患者中，治疗相关不良事件 (TRAE) 的发生率为 47.6%，最常见的是贫血、γ-谷氨酰转移酶升高和皮疹 (各 14.3%)。**3 级 TRAE 的发生率为 14.3%。没有发生 4 级以上的 TRAE。**

结论：SHR-1701 联合 TMZ 在晚期黑色素瘤患者中显示出良好的抗肿瘤活性，并且通常具有良好的耐受性。

KRAS G12D inhibitor (HRS-4642)

新型 KRAS G12D 抑制剂 HRS-4642 在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者中的首次人体 I 期研究 (NCT05533463)

方法：经组织学证实含有 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤且未达到既往护理标准的患者被纳入接受 HRS-4642 静脉注射治疗。剂量为 15、50、100、200 和 300 mg QW，21 天为一个周期。剂量递增部分允许存在 KRAS 突变的患者。采用加速滴定和贝叶斯最佳间隔设计来指导剂量递增并确定最大耐受剂量 (MTD)。主要终点是安全性、MTD 和推荐的 2 期剂量 (RP2D)。

结果&安全性：截至 2023 年 8 月 4 日数据截止，共有 18 名患者入组（肺腺癌 10 例、结直肠腺癌 5 例、阑尾粘液腺癌、卵巢癌和胰腺癌各 1 例）。患者之前接受过中位数 3 行治疗（范围 2-7）。**未观察到 DLT，且尚未达到 MTD。** 9 名患者 (50.0%) 观察到 3 级不良事件 (AE)。6 名患者 (33.3%) 出现 3 级治疗相关 AE (TRAE)，包括高胆固醇血症 (16.7%)、脂肪酶升高 (11.1%) 和贫血 (11.1%)。未观察到 AE 发生率的剂量依赖性趋势。一名患者观察到严重的 TRAE (2 级 ALT 升高和 1 级 AST 升高)。没有患者因 TRAE 停止治疗或死亡。13 名具有基线目标病变的患者至少进行了一项基线后评估，**一名 200 mg 剂量的 NSCLC 患者出现部分缓解。11 名患者 (61.1%) 病情稳定，6 名患者 (33.3%) 出现靶病灶缩小，包括肺癌和结直肠癌。** HRS-4642 暴露量与剂量大致成正比，半衰期约为 40 小时。

结论：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。

信达生物：Sintilimab联合TACE临床数据更新

Sintilimab治疗肝癌

PD-1抑制剂(信迪利单抗)联合常规经动脉化疗栓塞(cTACE)的安全性和有效性 (NCT04842565)

方法：本单臂II期研究中，符合条件的肝细胞癌患者接受了cTACE和辛珠单抗（200mg，静脉注射，每3周一次）。第一次信迪利单抗剂量在第一次cTACE后给予，随后每3周一次。主要目标是安全性和无进展生存期（PFS）。次要目标包括根据RECIST v1.1和mRECIST v1.1评估的ORR，总生存期（OS）和疾病控制率（DCR）。

结果：从2020年10月至2023年2月，共有20名患者参与了研究，中位年龄为62岁。所有患者均为BCLC B期，其中45.0%（9/20）为CNLC IIa期，55.0%（11/20）为IIb期。在中位随访时间为9个月时，根据RECIST，ORR为30.0%（95%CI：14.6%-51.9%），mRECIST为60.0%（95%CI：38.7%-78.1%）。根据RECIST和mRECIST，DCR分别为95.0%（95%CI：76.4%-99.1%）。**中位PFS为7.95个月（95%CI：2.7-NA），中位OS尚未达到。**有4名患者转而进行了根治性手术切除。血小板淋巴细胞比值（PLR）的最佳阈值点对肿瘤大小有预测作用，低PLR与肿瘤缩小相关。最常见的治疗相关不良事件包括甲状腺功能减退症（37.5%），谷草转氨酶升高（10.0%），皮疹（5.0%）。只有一名患者经历了3级治疗相关不良事件（心肌炎），未报告与治疗相关的死亡。

结论：信迪利单抗与cTACE的联合应用在BCLC B期（CNLC IIa-IIb期）超过七项标准的肝细胞癌患者中显示出了显著的抗肿瘤活性和可控的毒副反应。PLR是肝细胞癌肿瘤缩小的预测因子，且在大型随机对照试验中得到验证。

百济神州：HER2 双抗临床数据更新

Zanidatamab联合化疗与Tislelizumab治疗GC/GEJC研究结果

针对 HER2 阳性的晚期胃或胃食管连接部癌 (GC/GEJC) 1b/2期研究结果 (NCT04276493)

方法：该研究的第2组患者包括未经治疗、不可切除的、局部晚期/转移性HER2+ GC/GEJC的患者。2a组接受zani 30 mg/kg静脉注射（IV），2b组接受zani 1800 mg静脉注射（体重<70 kg）或2400 mg静脉注射（体重≥70 kg），每3周注射TIS 200 mg IV。两组患者也接受标准卡培他滨-奥沙利铂（CAPOX）。

结果：截至2022年11月22日，33名患者（中位年龄64岁[范围：29-80]）被分配到2a组（n=19）或2b组（n=14）。总体而言，有13例（39.4%）患者仍在接受治疗。**Confirmed ORR为75.8%% (95% CI: 57.7, 88.9)；中位PFS为16.7个月 (95% CI: 8.2, NE)。**

	Cohort 2a (n=19)	Cohort 2b (n=14)	Overall (N=33)
Median follow-up, months	19.1	18.0	18.2
Best overall response, n(%)			
Complete response	1(5.3)	0(0.0)	1(3.0)
Partial response	14(73.7)	10(71.4)	24(72.7)
Stable disease	4(21.1)	4(28.6)	8(24.2)
ORR,n(%) (95% CI)	15(78.9)(54.4,93.9)	10(71.4)(41.9,91.6)	25(75.8)(57.7,88.9)
DCR,n(%) (95% CI)	19(100.0)(82.4,100)	14(100.0)(76.8,100)	33(100.0)(89.4,100)
Median DoR, months, (95% CI)	15.4(4.9,NE)	NE (7.4, NE)	22.8(7.4,NE)
Median PFS, months, (95% CI)	8.3 (5.6, NE)	NE (8.8,NE)	16.7 (8.2, NE)

安全性：所有患者均发生≥1级治疗相关的不良事件（TRAEs），22例（66.7%）发生≥3级TRAEs，11例（33.3%）患者发生严重的TRAEs，2例（6.1%）患者发生导致停止治疗的TRAEs，2例（6.1%）患者发生导致死亡的TRAEs。

结论：Zani +TIS 和 CAPOX 作为 HER2+ GC/GEJC 患者的 1L 治疗方案，可产生持久、良好的抗肿瘤活性和令人鼓舞的 PFS。安全性与之前的发现相一致。一项评估该方案的III期临床试验（NCT05152147）正在进行中。

百济神州：TIGIT 临床数据更新

TIS±OCI治疗R/M II 期研究结果

替雷利珠单抗 (TIS) ± ociperlimab (OCI) 治疗既往经治的复发/转移性 (R/M) 宫颈癌 (CC) 的 II 期随机、多中心、开放研究 (NCT04693234)

方法：符合条件的R/M CC患者已接受过≥1次化疗，且无法接受根治性治疗。在第一阶段，80名患者被随机 (1:1) 分配接受200毫克TIS静脉注射Q3W+900毫克OCI静脉注射Q3W (Cohort [C]1) 或TIS单药治疗 (C2) ，直至疾病进展、出现不可接受的毒性或患者撤回同意。在第二阶段，C1又招募了98名患者。主要终点：根据 IRC 对 C1 的 RECIST v1.1 标准得出的 ORR。次要终点 DoR、PFS、OS 和安全性。

结果：截至2022年6月16日，共有138名患者入组并接受了C1治疗 (中位年龄为53.0岁) ；中位随访时间为7.4个月。在安全性分析集 (SS) 中，**ORR为22.5%，其中有13例完全应答 (CR) ；76.8%的患者有≥6个月的持久应答。**PD-L1+肿瘤 (PD-L1评分≥5%) 患者的**ORR为26.2%，有10例CR。**两组分析结果均显示，接受抗PD-1治疗的患者的ORR较历史对照组ORR的15%有明显改善 (P<0.05) 。C2的入组人数有限 (40人) ，ORR为32.5%。

Cohort 1	Safety analysis set (n=138)	PD-L1 + (n=84)
	22.5 (15.8, 30.3)	26.2 (17.2, 36.9)
ORR, % (95% CI)		
	n (%)	
Complete response	13 (9.4)	10 (11.9)
Partial response	18 (13.0)	12 (14.3)
Stable disease	56 (40.6)	34 (40.5)
Progressive disease	39 (28.3)	20 (23.8)
Not determined	12 (8.7)	8 (9.5)
mDoR, mo	NE	NE
95% CI	(5.6, NE)	(5.6, NE)
mPFS, mo	3.5	4.2
95% CI	(2.6, 4.9)	(2.7, 6.9)
mOS, mo	9.0	10.4
95% CI	(8.1, 10.4)	(8.1, NE)

安全性：约67%的患者经历了≥1次治疗相关不良事件(TRAE)。只有13%的患者出现了≥3级的TRAE；报告最多的是贫血 (2%) 和皮疹 (1%)

结论：无论PD-L1表达如何，OCI+TIS都显示出良好的抗肿瘤活性和持久的反应，并且对既往接受过治疗的R/M CC患者耐受性良好。

百济神州：TIGIT 临床数据更新

OCI+TIS治疗ESCC II期研究结果

Ociperlimab (OCI) + 替雷利珠单抗 (TIS) 治疗不可切除、局部晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌 (ESCC) 和程序性细胞死亡配体1 (PD-L1) 阳性患者的2期随机多中心研究 (NCT04732494)

方法：对PD-L1肿瘤区域阳性率 (TAP) $\geq 10\%$ 、1L系统治疗后病情进展的成人ESCC患者随机 (1:1) 进行OCI 900毫克+TIS 200毫克 (O+T) 或安慰剂+TIS (P+T) 治疗，每3周一次，直至病情进展、出现不可接受的毒性或停药。

结果：截至2023年2月1日，125名患者 (中位年龄64岁；88.8%为男性) 随机接受了O+T (62人) 或P+T (63人) 治疗。INV评估的O+T ORR为30.6%，P+T为20.6%；INV评估的PFS危险比 (HR) 为0.93 (95% CI: 0.61—1.43)。

	O+T (n=62)	P+T (n=63)	
ORR, % (95% CI)			
INV	30.6 (19.6, 43.7)	20.6 (11.5, 32.7)	P=0.2114
IRC	32.3 (20.9, 45.3)	25.4 (15.3, 37.9)	P=0.4209
OS (months), median (95% CI)	10.1 (7.1, NE)	9.3 (6.0, NE)	HR(95% CI): 0.93 (0.55, 1.58) P=0.3977
PFS (months), median (95% CI)			
INV	3.4 (1.8, 5.1)	3.5 (1.9, 4.1)	HR(95% CI): 0.93 (0.61, 1.43)
IRC	3.6 (2.7, 5.1)	2.8 (1.9, 6.9)	HR(95% CI): 1.01 (0.64, 1.59)

安全性：O+T (93.5%) 和P+T (95.2%) 的 ≥ 1 例不良事件 (AE) 发生率相当；最常见的AE是贫血 (O+T: 25.8%；P+T: 28.6%)。O+T和P+T的AE发生率分别为41.9%和41.3%， ≥ 3 级AE分别为41.9%和39.7%，严重AE分别为41.9%和39.7%，导致治疗中止的AE分别为9.7%和15.9%，免疫相关AE分别为45.2%和30.2%，治疗相关致命AE分别为0%和3.2%。

结论：在对PD-L1 TAP $\geq 10\%$ 的晚期ESCC患者进行2L治疗时，O+T与P+T相比显示出可耐受的安全性和更好的ORR趋势，但PFS相似。

百济神州：TIGIT 临床数据更新

OCI+TIS+BAT1706与TIS+BAT1706治疗HCC II期研究结果

Ociperlimab (OCI) +替雷利珠单抗 (TIS) +BAT1706 (贝伐珠单抗生物类似物) vs. TIS + BAT1706 治疗晚期肝细胞癌 (HCC) 患者 (pts) 的2期随机开放研究 (NCT04948697)

方法：符合条件的成人经组织学确诊为BCLC B期或C期HCC，不能接受局部区域治疗或局部区域治疗后病情进展，且之前未接受过系统治疗。患者按2:1比例随机接受OCI 900毫克+TIS 200毫克+BAT1706 15毫克/千克 (O+T+B) 或T+B治疗，每3周一次，直到研究者 (INV) 认为患者失去临床获益为止。

结果：截至2023年2月27日，94名患者 (中位年龄58.5岁) 随机接受了O+T+B (62人) 和T+B (32人) 治疗。**INV评估的O+T+B ORR为35.5%，T+B为37.5%。**

Best overall response, n (%)	O+T+B (n=62)	T+B (n=32)	
Complete response	0	0	
Partial response	22 (35.5)	12 (37.5)	
Stable disease	26 (41.9)	11 (34.4)	
Progressive disease	10 (16.1)	7 (21.9)	
Not evaluable	4 (6.5)	2 (6.3)	
ORR, % (95% CI)	35.5 (23.7, 48.7)	37.5 (21.1, 56.3)	2-sided P=0.8350
DOR (months), median (95% CI)	12.6 (7.0, NE)	10.6 (4.2, NE)	
PFS (months), median (95% CI)	8.3 (5.5, 10.0)	6.9 (4.1, NE)	Hazard ratio = 1.08 (0.59, 1.96) 1-sided P=0.4056

安全性：O+T+B和T+B的≥3级治疗相关不良事件 (TRAEs) 分别为50.0%和25.8%，最常见 (发生率≥5%) 的TRAEs是高血压 (14.5%和6.5%) 和蛋白尿 (均为6.5%)；导致任何治疗中止的TRAEs分别为16.1%和6.5%。O+T+B出现了3例 (4.8%) 治疗相关死亡，而T+B则没有。

结论：在晚期HCC患者中，TIS + BAT1706显示出良好的ORR，而在双联疗法中加入OCI与提高抗癌活性无关。两组均未发现新的安全性信号。OS数据尚不成熟，需要进一步随访。

康方生物：PD-1/VEGF 双特异性抗体临床数据更新

PD-1/VEGF 双特异性抗体 (AK112)

HARMONi：针对局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 患者的 ivonescimab 或安慰剂联合培美曲塞和卡铂的随机、双盲、多区域 3 期试验 (NCT05184712)

背景：对于患有 EGFR 突变 NSCLC 的患者 (pts) 的标准疗法是使用酪氨酸激酶抑制剂进行前期治疗，但耐药性仍然是一个挑战，若肿瘤进展，则需要其他有效的治疗。Ivonescimab (SMT112/AK112) 是一种新型双特异性抗体，可双重阻断 PD-1 和 VEGF 活性。这 2 个靶点的共同作用使 PD-1 的亲合力增加了 10 倍以上。考虑到肿瘤微环境中 VEGF-A 和 PD-1 表达之间的相关性，与同时给予单独的抗 PD-1 药物相比，ivonescimab 同时阻断这 2 个靶点可能会产生增强的抗肿瘤活性，并具有改善的安全性。(L)1 和一种抗 VEGF 药物。2 期试验数据报告显示，在 TKI 治疗后进展的 19 名 EGFR 突变 NSCLC 患者中，使用 ivonescimab 加培美曲塞和卡铂的缓解率为 68.4% (13/19)，并且在接受治疗的总人群 (N=83) 中具有安全性。

方法：470 名患者按照 1:1 的比例随机分配，接受 ivonescimab/安慰剂 加培美曲塞和卡铂 (第 3 周，4 个周期，每个周期 21 天)，然后接受为期 2 年的 ivonescimab/安慰剂 加培美曲塞维持治疗，直至出现进展或无法耐受毒性。共同主要终点是根据 RECIST v1.1 由 IRC 评估的总生存期和无进展生存期。次要终点包括总体缓解率、不良事件的发生率/严重程度以及 ivonescimab 的免疫原性。关键入组资格标准包括具有激活 EGFR 突变的晚期或转移性 NSq-NSCLC、东部肿瘤合作组表现状态 0 或 1 以及第三代 EGFR-TKI 上/之后的进展。

D-1553联合西妥昔单抗

D-1553与Cetuximab联合治疗KRAS G12C突变结直肠癌（CRC）的II期研究数据（NCT04585035）

方法：纳入经过标准治疗后疾病进展的转移性CRC患者。患者携带KRAS G12C突变，且没有接受过针对KRAS G12C的治疗。入组患者接受D-1553 600mg口服两次和Cetuximab（标准剂量）。研究终点包括疗效评价（RECIST, v1.1）、安全性和药代动力学（PK）。

结果：截至2023年4月17日，共有29名患者（37.9%女性，中位年龄56.0岁[32-76岁]，65.5%接受过至少3种先前治疗[中位数为3]，100%基线时处于IV期疾病，24.1%/75.9%的ECOG评分为0/1）被纳入研究。截至数据截止日期，有20名（69.0%）患者仍在接受治疗。中位治疗持续时间为5.95个月（范围1.35-9.13个月），中位随访时间为6.24个月（范围2.33-9.13个月）。初步的**总体缓解率为51.7%（15/29）**，其中有9例患者的缓解得到确认，其中5例仍在接受治疗，需进一步确认其疗效。疾病控制率为93.1%（27/29）。**中位无进展生存期（PFS）为7.56个月（95% CI：5.49，NA）**。

安全性：任何级别的治疗相关不良事件（TRAEs）发生在29例（100%）患者中，其中最常见的（>20%）包括皮疹、AST升高、ALT升高和甲沟炎，主要为2级。3-4级TRAEs发生在3例（10.3%）患者中，均与Cetuximab相关。未报告5级TRAEs。TRAEs导致2/29（6.9%）患者中断D-1553剂量，1/29（3.4%）患者减少Cetuximab剂量和中断治疗，以及1/29（3.4%）患者停用Cetuximab。

结论：D-1553与Cetuximab的联合治疗显示出较好的安全性，并在接受过多次预处理的KRAS G12C突变CRC患者中取得了比D-1553单药更高的响应率和较长的无进展生存期。

Glecirasib 联合 JAB-3312 治疗 KRAS p.G12C

Glecirasib (KRAS G12C 抑制剂) 联合 JAB-3312 (SHP2 抑制剂) 治疗 KRAS p.G12C 突变实体瘤患者 (NCT05288205)

方法： 这项1/2a期研究评估了Glecirasib+JAB-3312治疗KRAS p.G12C突变实体瘤患者 (pts) 的效果。Glecirasib每天400毫克或800毫克，与不同剂量和疗程的JAB-3312联合使用。

结果： 截至2023年4月7日，共有60名患者 (50名非小细胞肺癌[NSCLC]患者、9名结直肠癌患者和1名胰腺癌患者) 参加了6个剂量级别的治疗。约 40% 的患者既往接受过≥ 2 种治疗，26.7% 的患者既往接受过 KRAS G12Ci 治疗。在较高剂量水平上出现一次剂量限制性毒性 (3 级肺炎) 后，剂量升级结束。JAB-3312联合用药的PK值与以往的单药治疗基本相当，表明药物间相互作用的风险较低。在50例NSCLC患者中，35例可进行疗效评估，14例未进行首次扫描，1例因COVID-19而退出。在28例可进行疗效评估的未接受治疗KRAS G12Ci的NSCLC患者中，**ORR为50% (14/28)**，**DCR为100%**。在接受过 KRAS G12Ci 治疗的 NSCLC 患者中，**ORR 为 14.3% (1/7)**，**DCR 为 57.1%**。

安全性： 最常见 (>20%) 的治疗相关不良事件 (TRAE) 包括贫血、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高、高甘油三酯血症、胆红素升高、中性粒细胞减少/白细胞减少、肌酸激酶升高和水肿。36.7%的患者出现了≥3级的TRAE。没有TRAE导致Glecirasib和JAB-3312停药。

结论： Glecirasib联合 JAB-3312 对 KRAS p.G12C NSCLC 耐受性良好，疗效令人鼓舞。目前正在扩大剂量，以进一步评估疗效和安全性

石药集团：VEGFR1-3/CSF1R 临床数据更新

VEGFR1-3/CSF1R (SYHA1813)

SYHA1813针对复发性脑膜瘤患者的 I 期剂量扩展队列研究 (ChiCTR2100045380)

方法：研究纳入经组织学证实患有复发性脑膜瘤且不适合手术或放疗的成人患者（卡氏体能状态 ≥ 60 ），每天接受一次15mg 或 20mg SYHA1813 治疗。主要终点是根据脑膜瘤神经肿瘤学标准中的反应评估得出的客观缓解率 (ORR) 和 6 个月无进展生存率 (PFS-6)。次要终点包括不良事件的发生率、类型和严重程度，按不良事件通用术语标准（5.0 版）分级。

结果：截至2023年4月12日，入组了11名中位年龄为50岁（范围34-76岁）的合格患者（5名男性），其中1名患有世界卫生组织（WHO）I 级肿瘤，6名患有WHO II级肿瘤，4名患有世界卫生组织（WHO）II级肿瘤。既往手术次数中位数为2次（范围1-4）。中位治疗持续时间为1.45个月（范围0.23-6.24），ORR为45.5% [95% 置信区间(CI) 16.8%–76.6%]，**其中1例部分缓解 (PR)、2例次要缓解 (MR)、1例未经证实的 PR 和 1个未经证实的 MR。11名患者中有10名观察到目标病灶的肿瘤消退，其中6名患者的肿瘤尺寸缩小了 $\geq 25\%$ 。PFS-6为75.8% (95% CI 30.5%-93.7%)。**

安全性：所有患者均出现治疗相关不良事件（TEAE），其中6例（54.5%） ≥ 3 级，且全部在7天内恢复。在这些 ≥ 3 级TEAE中， ≥ 2 名患者发生高血压。一名具有复杂手术史的患者出现了严重的TEAE（4级颅内出血），经过干预后很快得到缓解。未报告5级TEAE。

结论：SYHA1813在复发性脑膜瘤患者中显示出令人鼓舞的客观反应和良好耐受性的安全性。

Toripalimab一线数据

针对特瑞普利单抗联合阿昔替尼与舒尼替尼一线治疗晚期肾细胞癌(RCC)的比较结果 (NCT04394975)

方法：对国际转移性肾细胞癌数据库协会标准的未经治疗的不可切除或转移性透明细胞RCC患者接受静脉注射Toripalimab (240mg) 或舒尼替尼口服 (50mg) 。

结果：随访中位数为14.6个月后，发现Toripalimab联合阿昔替尼组的中位PFS明显优于舒尼替尼组 (18.0 vs. 9.8个月，HR = 0.66 [95% CI: 0.49-0.87]，P = 0.0034)。1年PFS率分别为62.5%和45.4%。Toripalimab联合阿昔替尼组的客观缓解率 (ORR) 为56.7% (95% CI: 49.7-63.5)，而舒尼替尼组为30.8% (95% CI: 24.6-37.5) (P < 0.0001)。Toripalimab联合阿昔替尼组的中位总生存期未达到，而舒尼替尼组为26.8个月 (HR = 0.61 [95% CI: 0.40-0.92]，P = 0.0186)。两组的≥3级不良事件发生率 (71.2% vs. 67.1%)、导致治疗中止的不良事件 (14.4% vs. 8.1%) 和致命不良事件 (1.0% vs. 1.0%) 相似。

结论：在先前未经治疗的晚期RCC患者中，Toripalimab联合阿昔替尼治疗带来了相较于舒尼替尼治疗明显更长的PFS以及更高的ORR，为Toripalimab联合阿昔替尼作为晚期RCC的一线治疗提供数据支持。

微芯生物：信迪利单抗+西达本胺联合疗法临床数据发布

西达苯胺联合信迪利单抗数据

信迪利单抗+西达本胺联合疗法临床数据发布（NCT04724239）

方法：至少两线系统性治疗失败或不耐受的MSS/pMMR mCRC患者随机分配到两组，一组接受信迪利单抗加西达苯胺（双联）治疗（信迪利单抗200mg静脉注射，每3周一次，加上西达苯胺30mg口服，每周两次），另一组接受信迪利单抗加西达苯胺联合贝伐单抗（三联）治疗（信迪利单抗200mg静脉注射，每3周一次，加上西达苯胺30mg口服，每周两次，以及贝伐单抗7.5mg/kg静脉注射，每3周一次）。主要终点是在18周时达到的无进展生存率（18wPFS）。次要终点包括客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、疾病控制率（DCR）和安全性。

结果：从2021年3月至2022年4月，共有23名患者被随机分配到双联组，25名患者被分配到三联组。双联组的18wPFS为17.4%，三联组为66.7%（ $P=0.0012$ ）。**双联组的ORR为13.0%，三联组为44.0%，DCR分别为39.1%和72.0%。双联组的中位PFS为1.5个月，三联组为7.3个月（ $P=0.008$ ）。**三联组的中位OS尚未达到，而双联组的中位总生存期为18.9个月（ $P=0.41$ ）。

安全性：双联组最常见的治疗相关不良事件（TEAEs）是蛋白尿（60.9%）、血小板减少（43.5%）和贫血（39.1%），而三联组的主要不良事件是血小板减少（72.0%）、蛋白尿（72.0%）和中性粒细胞减少（60.0%）。双联组有7（30.4%）例患者发生3级及以上TEAEs，三联组有13（42.0%）例。

结论：信迪利单抗联合西达苯胺和贝伐单抗在MSS mCRC患者中显示出有效的疗效和较好的安全性。

药捷安康：Tinengotinib临床数据更新

Tinengotinib (FGFR)

Tinengotinib治疗晚期 FGFR突变的难治性/复发性胆管癌患者试验结果 (NCT03654547, NCT04742959, NCT04919642)

方法：患者口服Tinengotinib，8天周期中每天一次。对治疗相关不良事件（TRAEs）、总体缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）和中位无进展生存期（mPFS）进行了汇总分析。

结果：在2021年12月至2023年3月，共招募了73名晚期CCA患者。中位年龄为60岁（24-81岁），60%为女性，100%的患者至少接受过1次治疗，其中47%的患者曾接受过FGFRi治疗，97%的患者处于第IV期疾病。63名患者（86.3%）存在TRAEs，其中28例（38.4%）为1-2级，32例（43.8%）为3级，3例（4.1%）为4级。最常见的TRAEs（≥20%）包括高血压（43.8%，3级19.2%）、口腔炎（32.9%，3级4.1%）、腹泻（30.1%，3级4.1%）和掌跖红皮病（24.7%，3级2.7%）。在58名可评估患者中，ORR和DCR分别为20.7%和75.9%。在接受过之前的FGFRi治疗的29名具有FGFR2突变的患者中，ORR和DCR分别为34%和89.7%。21名患者对之前的FGFRi产生耐药性，ORR为38.1%，DCR为95.2%，mPFS为6.90个月（95% CI，4.90-9.20）。10名在基线时通过液体活检检测到的FGFR2激酶结构域突变（N549D/H/K/T，V564F/I/L，E565A/G/K）的患者，ORR为50%，DCR为90%，mPFS为7.03个月（95% CI，0.95-11.86）。

结论：在CCA患者中，Tinengotinib的药物毒性处于可控范围内。在对之前的FGFRi产生耐药性的FGFR突变的CCA患者中，Tinengotinib显示出显著的临床益处。未来计划进行全球性III期临床试验，以进一步评估Tinengotinib对FGFRi耐药性的CCA的疗效和安全性。

Adagrasib肠癌的肿瘤标志物和基因组

Adagrasib联合或不联合西妥昔单抗治疗kras g12c突变型结直肠癌(CRC)患者:对肿瘤生物标志物和基因组改变的分析 (NCT03785249)

方法：先前接受治疗的KRAS G12C突变型结直肠癌患者接受了ada单一治疗（600 mg两次/天）或ada（600 mg两次/天）+ cetux（400 mg/m²，然后250 mg/m²每周或500 mg/m²每两周）。在两个队列中的探索性分析包括获得性KRAS G12C耐药的机制以及血浆ctDNA清除和基线肿瘤免疫组化评估的EGFR表达与治疗反应的相关性。在基线、第2周期第1天、第4周期第1天和治疗结束时收集了血浆样本。获得性基因组变化的定义为基线时不存在，在治疗结束时存在，被认为是病理性改变。

结果：截至数据截止日期（2022年6月16日），共有44名患者接受了ada治疗，32名接受了ada + cetux治疗。ada队列中有27名患者，ada + cetux队列中有11名患者的血浆样本在基线和治疗结束时配对。在ada治疗组和ada + cetux治疗组中，观察到81%（27/33）和73%（8/11）的患者出现了获得性基因组变化，包括突变、拷贝数改变和融合。在ada和ada + cetux治疗组中，有55%（16/29）和88%（14/16）的患者的突变等位基因频率在第2周期时清除了95%以上。**初步数据表明肿瘤中EGFR的表达与对ada + cetux的治疗反应之间存在关联。**

结论：探索性分析表明，在接受ada单一治疗和ada与cetux联合治疗的患者中，出现了多种获得性耐药机制，并且在接受ada + cetux治疗的患者中，ctDNA反应更为深入。KRYSTAL-10试验（NCT04793958）正在对ada + cetux在二线治疗结直肠癌中进行研究。

Adagrasib肺癌数据更新

Adagrasib联合Pembrolizumab治疗未经治疗的KRASG12C突变晚期非小细胞肺癌（NSCLC）临床数据（NCT04613596）

方法：在2期KRYSTAL-7研究中，未经治疗的KRASG12C突变晚期NSCLC患者同时口服Ada 400 mg，静脉注射Pembro 200 mg，每3周一次。研究目标包括疗效（客观缓解率[ORR]、缓解持续时间[DOR]、无进展生存期[PFS]和总生存期）以及安全性。

结果：截至2023年6月19日，共有148名患者接受了Ada联合Pembro治疗（中位随访时间8.7个月）。患者的中位年龄为67岁，48%为女性，39%/61%的患者的ECOG评分为0/1。**在PD-L1表达 \geq 50%的患者中（中位随访时间为10.1个月），ORR为63%（51名患者中的32名），疾病控制率为84%。中位DOR未达到（NR；95% CI 12.6 - 不可估计[NE]）；中位PFS未达到（NR；95% CI 8.2 - 不可估计）。**所有患者中，94%（148/139名患者）出现了任何级别的治疗相关不良事件（TRAEs）；55%为3级，9%为4级，1%为5级。TRAEs导致4%的患者中断了Ada和Pembro（6%只中断Ada，11%只中断Pembro）。没有患者因ALT/AST升高或肝脏TRAEs而同时中断两种药物；1名患者因肝转氨酶升高而中断Ada，3名患者因肝转氨酶升高而中断Pembro。

结论：在更长时间的随访后，Ada联合Pembro在PD-L1表达 \geq 50%的患者中初步疗效较好，且安全性可控，为III期试验建立基础，以评估Ada联合Pembro治疗未经治疗的KRASG12C突变NSCLC和PD-L1表达 \geq 50%的患者。

英派药业：IMP7068临床数据发布

IMP7068的I期数据

WEE1抑制剂IMP7068用于晚期实体瘤患者的1期、多中心、剂量递增和剂量扩展研究 (NCT04768868)

方法：符合条件的患者被分别纳入递增剂量队列，起始剂量为30毫克（口服给药，每日一次[QD]或每日两次[BID]，每周3天，随后休息4天[3/4]，每21天为一个周期）。

结果：截至2023年4月12日，共有50名患者被纳入了10个剂量队列。最常见（>10%）的治疗相关不良事件包括QT间期延长（28%），呕吐（16%），腹泻（14%）和恶心（14%）。观察到8名患者出现9例3级QT间期延长和肺栓塞的剂量限制性毒性（DLTs）。在方案3/4中，80毫克每日两次的平均QT间期延长低于160毫克每日一次。35名患者进行了疗效评估，其中4队的1名子宫浆液癌患者完全缓解时间长达30周，18名患者表现为非进展性疾病（SD），其中7队的1名卵巢癌患者维持SD达24周。目前仍有5名患者正在接受治疗。药代动力学（PK）分析显示7队中IMP7068的曝光量与4队相当。4、7和9队的磷酸化细胞周期依赖性激酶1水平在治疗后降低了 $\geq 50\%$ 。基于安全性、PK和药效学数据，80毫克每日两次可以被视为3/4方案中的推荐2期剂量（PR2D）。

Cohorts	Dose (mg)	Schedules	Subject number/DLT evaluable	DLT, Subject number
1	30 QD	3/4	1/1	No
2	60 QD	3/4	1/1	No
3	120 QD	3/4	3/3	No
4	160 QD	3/4	9/9	1
5	200 QD	3/4	10/9	2
6	300 QD	3/4	3/3	3
7	80 BID	3/4	9/9	1
8	240 QD	2/5	3/3	1
9	50 BID	5/2	8/7	No
10	60 BID	5/2	3/2	No

结论：IMP7068显示出有希望的抗肿瘤活性，并且通过改变方案减轻了QT间期延长的问题，其耐受性良好。80毫克被确定为3/4方案中的潜在PR2D，同时正在探索5/2方案中的第二个潜在RP2D。IMP7068的RP2D将很快确定。

IMP9064（ATR抑制剂）首次人体数据

IMP9064单药治疗及与塞那帕尼联合治疗晚期实体瘤患者的首次人体研究数据（NCT05269316）

方法：本I/II期、开放标签研究旨在评估IMP9064单药治疗和与塞那帕尼联合应用的安全性、药代动力学、抗肿瘤活性、最大耐受剂量和推荐的IMP9064单药治疗和联合应用塞那帕尼的第2期剂量。患者每21天周期1次，每日3天用药，4天停药，采用i3+3剂量递增设计。

结果：截至2023年2月14日，共有16名患者入组：队列1（n=1，7.5 mg）；队列2（n=1，15 mg）；队列3（n=4，30 mg）；队列4（n=3，45 mg）；队列5（n=4，80 mg）；队列6（n=3，120 mg）。在7.5至80 mg的剂量范围内未观察到剂量限制性毒性。13名可评估患者中有9名患者的最佳疗效为使疾病无进展。队列4中一名晚期肾脏肿瘤患者迄今已进行了7个周期以上的试验，且疾病无进展。在队列3中，一名非小细胞肺癌患者在C2D1时显示出158%的循环肿瘤DNA增加，随后在C4D1时降低了58.2%，在C6D1相对于C2D1降低了84%。在所研究的7.5至80 mg剂量范围内，IMP9064暴露随剂量增加而增加；中位T_{max}范围为1至3小时，平均消除半衰期范围为4至6小时。

安全性：10名患者（62.5%）至少出现一种治疗相关不良事件（TEAE）。3名以上患者报告的TEAE包括恶心（25.0%）、腹泻（18.8%）和疲劳（18.8%）。4名患者出现3级TEAE（25.0%）。与IMP9064相关的唯一3级不良事件是3级腹泻，给药暂停48小时内缓解。未报告与药物相关的死亡。

结论：IMP9064单药治疗耐受良好，并为进一步剂量递增提供支持证据。

APG-1252联合奥希替尼肺癌数据更新

Pelcitoclax (APG-1252)与奥希替尼联合治疗肺腺癌患者的临床数据 (NCT04001777)

方法： Pelcitoclax的推荐II期剂量为每周160毫克联合奥西替尼每日80毫克。在接受剂量递增和两个剂量扩展周期后，患者被分为三个组别进行治疗：组别1和2为对一代和三代EGFR-TKI抵抗的患者；组别3为之前未接受EGFR-TKI治疗的患者。

结果： 截至2023年2月16日，共有64名患者（中位年龄56岁，54%女性）接受了Pelcitoclax联合奥西替尼治疗。其中，组别1有8例患者，组别2有29例，组别3有27例。在组别3中26例评估疗效的患者中，观察到20例部分缓解（PR，76.9%）。对于组别3中**携带TP53和EGFR阳性突变的患者，观察到13/16例（81.3%）部分缓解，并且中位无进展生存期（范围）为16.39（8.11-NR）个月。**来自组别2中患者的初步生物标志数据表明，高BCL-xL表达与抗肿瘤疗效相关。在所有组中，64例（100%）患者出现了治疗相关不良事件（TRAEs），其中12例（18.8%）为3级。常见的TRAEs包括谷草转氨酶升高（70.4%）和丙氨酸氨基转移酶升高（59.3%），血小板计数减少（33.3%），血清淀粉酶升高（25.9%）和血肌酐升高（22.2%）。

结论： Pelcitoclax加奥希替尼在改善TP53和EGFR突变的非小细胞肺癌患者的预后方面具有潜在的临床意义。需要进一步研究以阐明pelcitoclax与奥希替尼联合对该患者人群的临床应用前景。

VEGFR inhibitor (Fruquintinib)

呋喹替尼加信迪利单抗治疗初治或既往接受过治疗的晚期胃或胃食管连接部 (GEJ) 腺癌患者 (pts) : 多中心、单臂 II 期研究的结果 (NCT03903705)

方法：PD-L1 状态 CPS \geq 1、既往未接受过全身治疗或至少一线治疗失败的晚期胃或 GEJ 腺癌患者纳入研究。符合条件的患者接受 F (5 毫克，连续 2 周/停药 1 周，口服，每天一次) 加 S (200 毫克，静脉注射，每 3 周)，周期为 21 天，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。S 的治疗时间长达 24 个月 (mo)。主要终点是根据 RECIST v1.1 的 ORR。

结果&安全性：截至 2023 年 2 月 28 日，共有 27 名患者入组并接受 F 加 S 治疗，其中包括 20 名未接受过治疗的患者 (即：第一线患者) 和 7 名接受过既往治疗的患者 (即： \geq 第二线患者)。中位年龄 (范围) 为 63.71 (35.8, 74.6) 岁。中心检测的 PD-L1 状态为 $1 \leq$ CPS < 5 、 $5 \leq$ CPS < 10 和 $10 \leq$ CPS 的患者分别有 8 例 (29.6%)、9 例 (33.3%) 和 8 例 (29.6%)。F 和 S 的中位治疗持续时间分别为 6.90 和 7.13 个月。在肿瘤可评估患者中 (第一线患者 N=18， \geq 第二线患者 N=6)，第一线患者和 \geq 第二线患者的确诊 ORR 分别为 72.2% 和 33.3%；临床反应与 PD-L1 状态水平相关。第一线患者和 \geq 第二线患者的 DCR 分别为 100% 和 83.3%；第一线患者和 \geq 第二线患者的中位 TTR 分别达到 2.7 个月和 2 个月。**一线患者和 \geq 二线患者的 9 个月 PFS 率为 63.8% 和 50.0%。中位 PFS 和 OS 尚未成熟。**常见 ($\geq 20\%$) 的治疗相关不良事件包括蛋白尿 (48.1%)、甲状腺功能减退 (40.7%)、天冬氨酸转氨酶升高 (25.9%)、丙氨酸转氨酶升高 (22.2%)、高血压 (22.2%) 和体重下降 (22.2%)。

结论：F 加 S 对晚期胃癌或 GEJ 腺癌患者 (尤其是不能耐受化疗的患者) 提供了良好的疗效和可控的毒性特征。

VEGFR inhibitor (Fruquintinib)

呋喹替尼联合信迪利单抗和化疗作为晚期初治 EGFR 和 ALK 阴性非鳞状非小细胞肺癌 (nsq-NSCLC) 的一线治疗：II 期试验的更新结果 (NCT04956146)

方法：这项单臂、开放标签的 II 期研究由安全导入期（第 1 部分）和剂量扩展阶段（第 2 部分）组成。在第 1 部分中，口服 5 mg F（服用 2 周/停药 1 周，Q3W）加 S（200mg，静脉注射，d1，Q3W）和化疗（Q3W）。4~6 个周期后，进行 F(RP2D) 加 S 和培美曲塞或不培美曲塞维持治疗。观察 DLT 1 个周期。第 1 部分的主要目标是评估安全性并确认 F 的 RP2D。第 2 部分的主要目标是估计 PFS 和次要终点，包括 ORR、DCR、OS 和安全性。

结果&安全性：2022年2月至2023年5月，共招收26名学员。中位年龄62岁，其中男性92.3%，ECOG PS 0 73.1%，最长径总和（SLD）中位100.805mm。PD-L1 TPS ≥1%、<1% 和未知的患者分别为 14 例、8 例和 4 例。在 20 名可评估患者中，**ORR 和 DCR 分别为 80% 和 100%。根据PD-L1水平，PD-L1 TPS ≥1% 和 <1% 的患者的ORR分别为91.7%和57.1%。基线 SLD < 中位 SLD 的 ORR 为 60%，中位 SLD > 中位 SLD 的 ORR 为 100%。尚未达到中位 PFS。**所有患者均经历 ≥1 次治疗引起的不良事件 (TEAE)。最常见的 Gr ≥3 TEAE (≥10% 患者) 为中性粒细胞计数减少 (42.3%)、贫血 (15.4%)、γ-谷氨酰转氨酶增加 (11.5%) 和高甘油三酯血症 (11.5%)。

结论：这一发现表明，呋喹替尼联合信迪利单抗和化疗作为一线治疗对晚期 NSCLC 患者具有良好的疗效，且安全性可控。这项研究可能为不可切除或转移性晚期 EGFR 和 ALK 阴性 nsq-NSCLC 患者提供潜在的治疗选择。

迪哲医药：EGFR inhibitor临床数据更新

EGFR inhibitor (Sunvozertinib)

Sunvozertinib 作为 EGFR Exon20 插入突变 NSCLC 患者的一线治疗 (NCT03974022, NCT05559645)

方法：先前未接受全身抗癌治疗的携带 EGFR 外显子 20 蛋白的 NSCLC 患者被纳入两项正在进行的研究：WU-KONG1，一项多国 I/II 期研究；和 WU-KONG15 (NCT05559645)，一项由研究者发起的 II 期研究。 Sunvozertinib 以 200 mg 或 300 mg QD 口服给药，直至满足停药标准。疗效分析包括至少接受过一次独立审查委员会 (IRC) 根据 RECIST 1.1 进行的治疗后肿瘤评估的患者。

结果&安全性：截至2023年2月21日，共有28名患者纳入疗效分析 (200 mg , n = 19 ; 300 mg , n = 9)。中位年龄为 67 岁，75.0% (21/28) 为女性。基线 ECOG PS 为 0 或 1。大多数患者 (96.4%, 27/28) 在研究开始时患有转移性疾病，其中 21.4% (6/28) 具有 > 3 个转移部位，32.1% (9/28) 具有基线脑部转移 (BM)。最常见的突变亚型包括769_ASV (39.3% , 11/28)、770_SVD (10.7% , 3/28) 等。通过 IRC，20 名患者获得肿瘤缓解，**最佳客观缓解率 (ORR) 为 71.4% (200 mg , 68.4% ; 300 mg , 77.8%)**。尚未达到中位反应持续时间。安全性研究结果与之前 sunvozertinib 研究的结果一致。最常见的 TEAE 包括腹泻、CPK 升高和皮疹。大多数 AE 属于 CTCAE 1 级或 2 级，并且临床上可以控制。

结论：在第一线治疗中，sunvozertinib 作为单一疗法在 EGFR 外显子 20ins 的 NSCLC 患者中表现出良好的抗肿瘤功效和可接受的安全性。一项 III 期跨国随机研究 (WU-KONG28, NCT05668988) 正在进行中，以比较 sunvozertinib 与化疗作为 EGFR 外显子 20 NSCLC 一线治疗的效果。

SIM1811-03 (TNFR2) 数据崭露头角

SIM1811-03 (SIM0235)针对晚期实体瘤和/或皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)患者中国首次I期试验的初步结果 (NCT05781386)

方法：不适合接受标准治疗的晚期肿瘤患者在第0周接受SIM1811-03，随后每2周一次，剂量在0.5mg/mg至25mg/mg之间。

结果：截至2023年4月18日，有22名患者接受了0.5mg/kg (n=3)、1.5mg/kg (n=4)、5mg/kg (n=4)、15mg/kg (n=4)、25mg/kg (n=4) Q2W以及40mg/kg Q3W (n=3) 的SIM1811-03治疗。未观察到剂量限制性毒性，且未达到最大耐受剂量。大多数不良事件为1级或2级。有两名患者出现了3/4级治疗相关不良事件。两名患者经历了治疗相关的严重不良事件。SIM1811-03在较低剂量水平呈非线性药理学特征，在较高剂量水平 (15至40mg/kg) 呈线性药理学特征，半衰期约为12天。TNFR2受体占有率随着SIM1811-03浓度增加，在浓度高于约10 μ g/mL时在外周血CD14⁺和CD16⁺细胞中达到持续饱和。

结论：**SIM1811-03在所有剂量水平均耐受良好，未报告剂量限制性毒性，并且未达到最大耐受剂量。**初步药代动力学和药效学结果支持每3周以40mg/kg剂量进行进一步试验。计划与免疫疗法联合使用SIM1811-03进行进一步临床研究。

德昂济医药/默克：口服ENPP1抑制剂新药临床数据发布

RBS2418展现出初步的疗效和安全性

口服ENPP1抑制剂RBS2418在实体瘤患者中的初步安全性、药代动力学和免疫调节活性 (NCT05270213)

方法：1期剂量递增（3+3设计），在既往所有SOC治疗失败的患者中单独使用RBS2418或与pembrolizumab（200mg IV q3w）联合使用100，200，400和800mg BID剂量队列。主要终点是安全性和PK。收集治疗中的肿瘤活检和血液样本，使用LC/MS、ENPP1抑制、IF、IHC、流式细胞术和TCR/RNAseq分析来确定PK/PD和免疫谱。

结果：迄今为止在19例患者中评估的前3个剂量水平是安全且耐受性良好的，没有剂量限制性毒性。RBS2418的中位血浆浓度呈剂量依赖性增加。在所有测试的时间点，RBS2418的血浆和肿瘤浓度均高于ENPP1抑制的EC90水平。免疫结构分析显示基线ENPP1和cGAS在肿瘤中的共表达与RBS2418治疗相关，延长疾病稳定（SD持续时间>180天）和外周T细胞活化，增加肿瘤浸润T细胞和M2到M1巨噬细胞的再极化，与药物的作用机制一致。

结论：在目前正在进行的剂量递增研究中，RBS2418单独口服或与派姆单抗联合口服在所有剂量水平下都是安全且耐受性良好的。PK谱显示血浆水平能够完全抑制ENPP1。初步分析支持了肿瘤中ENPP1和cGAS共表达与RBS2418治疗相关的免疫激活和延长疾病稳定相关的假设，这提示了包括MSS CRC和HCC在内的多种难治性恶性肿瘤患者的临床获益。

3

新技术层出不穷，曙光初现

新技术层出不穷，曙光初现

- 肿瘤新技术层出不穷，无论是药物治疗还是物理治疗，都在不断的发展和进步。我们选取部分技术，具体如下图。

企业	摘要号	药物	标题
Bicara Therapeutics/ Merck	924P	癌症疫苗	接受PDS0101和pembrolizumab联合疗法治疗复发性/转移性HPV16阳性头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）的受试者的多功能HPV16特异性T细胞反应（NCT04260126）
Bicara Therapeutics/ Merck	1051P	溶瘤肽	瘤内注射 LTX-315 联合 pembrolizumab 用于既往 PD-1/PD-L1 治疗难治的晚期黑色素瘤患者：ATLAS-IT-05试验的中期结果（NCT04796194）
BioNTech	LBA35	CLDN6 CART	BNT211-01：对采用自动化流程制造的 CLDN6 CAR-T 细胞± CLDN6 编码 CAR-T 细胞扩增 RNA 疫苗 (CARVac)的重复剂量递增研究的中期结果（NCT04503278）
诺华	LBA13	RDC	[177Lu]Lu-PSMA-617治疗未经紫杉醇的转移性去势抵抗前列腺癌患者临床数据（EudraCT 2020-003969-19, NCT04689828）
诺华	LBA84	RDC	恩扎鲁胺与177Lu-PSMA-617治疗高风险转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）II期临床试验数据（NCT04419402）
Bolt Biotherapeutics	657MO	ISAC	首个人体免疫刺激抗体偶联物 (ISAC) BDC-1001 在表达 HER2 的晚期实体瘤患者中的推荐 II 期剂量 (RP2D) 选择和药效 (PD) 数据（NCT04278144）

ISAC (BDC-1001)

首个人体免疫刺激抗体偶联物 (ISAC) BDC-1001 在表达 HER2 的晚期实体瘤患者中的推荐 II 期剂量 (RP2D) 选择和药效 (PD) 数据 (NCT04278144)

方法：纳入标准治疗 (TxS) 后出现进展的 HER2+ (蛋白质或基因) 或 HER2低表达实体瘤患者。 BDC-1001 作为单一疗法每 3 周、每 2 周或每 1 周静脉注射一次 (单药 ; n = 94) , 每 2 周或每 1 周使用纳武单抗 240 mg 每 2 周一次 (组合 ; n = 37) 。

结果：截至2023年3月24日, 131名患有16种不同肿瘤类型的患者接受了0.15至20mg/kg的BDC-1001。 平均年龄 60 岁, 中位 4 条既往 Tx 线 (范围 0-13 ; 既往抗 HER2 67% , 免疫 29%) 。 20mg/kg q2w (单药/组合) 的 RP2D 是根据安全性、有效性、药代动力学和 PD 数据确定的。 BDC-1001 作为单药/组合具有良好的耐受性。 1/2 级输注相关反应是最常见的不良事件 (30%)。 当目标 Cmin \geq 10mg/mL 达到时, 在多种肿瘤类型和剂量中观察到的临床活性得到改善, 特别是在 RP2D 时。 **6 名患者 (3 名单一患者) 出现部分缓解 (PR), 11 名患者 (9 名单名患者) \geq 24 周达到疾病稳定 (SD)。** 15 名 HER2+ 肿瘤患者在 RP2D 时的临床获益率为 47% (27% 确认 PR, 另外 20% SD \geq 24 周), 肿瘤缩小 60% , 33% 患者仍在接受主动 Tx。 进行了全面的血浆和新鲜活检 (bx) 研究。 血浆和配对肿瘤 bx 中的 PD 反应 (蛋白质/基因分析) 表明 BDC-1001 具有免疫激活作用 (例如 IFN γ 、抗原加工、巨噬细胞激活) , 而曲妥珠单抗治疗以及随后肿瘤组织中 T 细胞募集未观察到这一点。

结论：新型 ISAC BDC-1001 (单药/组合) 在接受过 HER2+ 肿瘤治疗的患者中产生了可耐受的、令人鼓舞的疗效、与新型 MOA 一致的转化生物标志物数据, 特别是在 20mg/kg q2w RP2D 时。 HER2+ 结直肠癌、胃食管癌和子宫内膜癌的国际 2 期扩展以及乳腺癌的新 2 期 (BDC-1001 \pm 帕妥珠单抗) 已经启动。

BNT211-01 (CLDN6 CAR-T)

BNT211-01 : 对采用自动化流程制造的 CLDN6 CAR-T 细胞± CLDN6 编码 CAR-T 细胞扩增 RNA 疫苗 (CARVac)的重复剂量递增研究的中期结果 (NCT04503278)

方法： BNT211-01 正在招募患有 CLDN6 阳性 r/r 实体瘤且没有进一步治疗选择的患者 (pts)。淋巴细胞清除后，CAR-T 细胞以 4 个剂量水平 (DL, 1×10^6 至 2.5×10^8 CAR-T 细胞) 进行固定剂量，重复 CLDN6 CARVac 给药 ($1 \times 50 \mu\text{g}$, 然后 $100 \mu\text{g}$ 剂量)。主要终点是安全性和耐受性。次要终点是功效和药代动力学。

结果&安全性： 截至 2023 年 7 月 24 日，已有 38 名主要患有卵巢癌 (n=14) 和生殖细胞肿瘤 (n=11) 的患者接受了治疗。23 名 (61%) 患者中观察到治疗相关的 TEAE G3，其中 20 名 (53%) 患者出现与 CAR-T 细胞相关的 TEAE。在接受联合治疗的 21 名患者中，9 名 (43%) 患者出现与两种 IMP 相关的 TEAE G3，2 名患者 (10%) 出现与 CARVac 相关的 TEAE。8 名患者 (21%) 观察到相关 TEAEs。DLT 发生于来自不同队列的 2 名患者，G4 CRS 为 5×10^8 CAR-T 细胞，G4 全血细胞减少为 1×10^8 ，因此无法确定 MTD。数据截止后，一例死亡被评估为与治疗相关。CRS 主要是 (95%) G1-2，在 18 名 (47%) 患者中观察到。G1 ICANS 和 G1 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症各 2 例 (均为 5%)。在 28 名可评估疗效的患者中，9 名患者 (32%) 出现部分缓解 (PR)，另外 9 名患者病情稳定 ([SD]，未经证实的总体缓解率 [ORR] : 32%，疾病控制率 [DCR] : 64%)。在接受 1×10^8 CAR-T 细胞治疗的 19 名患者中，8 名 PR 和 8 名 SD 的 ORR 为 42%，DCR 为 84%。CAR-T 扩增具有剂量依赖性，通过添加 CARVac 可以提高持久性。

结论： CLDN6 CAR-T 细胞 CARVac 表现出令人鼓舞的抗肿瘤活性。添加 CARVac 可以提高 CAR-T 细胞的持久性。观察到的 CRS、ICANS 和 DLT 方面的安全状况与之前报告的结果一致。

诺华：177Lu-PSMA 617临床数据更新

177Lu-PSMA 617(RDC药物)

[177Lu]Lu-PSMA-617治疗未经紫杉醇的转移性去势抵抗前列腺癌患者临床数据 (EudraCT 2020-003969-19, NCT04689828)

方法：符合条件的mCRPC成年患者需要满足ARPI进展且需更换，通过[68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT检查具有 ≥ 1 个PSMA阳性且没有排除性PSMA阴性病变。不具备接受PARP抑制和先前进行系统性放射治疗 (<6个月前)，免疫治疗 (sipuleucel-T除外) 或化疗 (新辅助治疗>12个月前) 治疗史的患者不符合入选标准。随机分组为1 : 1，接受177Lu-PSMA-617 (7.4 GBq q6w; 6个周期) 或ARPI更换 (醋酸阿比特龙/恩替卡韦)。随机分配至ARPI组的患者可以在影像进展审核 (rPD) 后转为177Lu-PSMA-617治疗。终点包括：rPFS (PCWG3/RECIST v1.1 ; 主要终点)，OS (主要次要终点) (两者均为 $\alpha=0.025$ ，单侧)，FACT-P (次要终点) 和ORR/DOR (探索性终点)。首次分析将在w156 rPFS事件和第二次OS中间分析 (IA) 在w125例死亡事件后进行。预设通过交叉调整分析对OS进行等级结构失效时间 (RPSFT) 估计。

结果：468名患者进行随机分组。在首次分析中 (中位随访时间为7.3个月；N=467)，rPFS的主要终点得到满足 (HR为0.41；95% CI : 0.29, 0.56； $p < 0.0001$)。类似地，第二次IA (目标死亡的45.1%) 中，123/146 (84.2%) 中断ARPI的rPD患者转为177Lu-PSMA-617；根据RPFST，177Lu-PSMA-617组呈现了更优的OS趋势，但在未调整的OS分析中并未观察到这种趋势。**177Lu-PSMA-617组FACT-P和ORR/DOR均更优。**177Lu-PSMA-617与ARPI相比，3级不良反应发生率分别为34% (最常见的不良反应为贫血、口干)和44%，严重不良反应发生率分别为20%和28%，导致停药的不良反应发生率分别为5.7%和5.2%。

结论：177Lu-PSMA-617在PSMA阳性mCRPC未经紫杉醇治疗的患者中延长了rPFS，且具有良好的安全性。

诺华：177Lu-PSMA 617临床数据更新

177Lu-PSMA 617 (RDC药物)

Second OS IA (DCO, 21 Jun 2023; median follow-up, 15.9 months)	177Lu-PSMA-617 (N=234)	ARPI change (N=234)
Cycles, median (range)	6.0 (1-6)	/
rPFS		
Events, n (%)	115 (49.1)	168 (71.8)
Median (95% CI), months	12.02 (9.30, 14.42)	5.59 (4.17, 5.95)
HR (95% CI), p	0.43 (0.33, 0.54), <0.0001	
TTW in FACT-P Total		
Events, n (%)	167 (71.4)	187 (79.9)
Median (95% CI), months	7.46 (6.08, 8.51)	4.27 (3.48, 4.53)
HR (95% CI)	0.59 (0.47, 0.72)	
	N=105	N=103
ORRc, % (95% CI)	N[103 41.9 (32.3, 51.9)	12.6 (6.9, 20.6)
	N=44	N=13
DORc, median (95% CI), months	17.1 (11.6, NE)	10.1 (4.6, NE)

177Lu-PSMA 617(RDC药物)

恩扎鲁胺与177Lu-PSMA-617治疗高风险转移性去势抵抗前列腺癌 (mCRPC) II期临床试验数据 (NCT04419402)

方法：未经化疗或ARPI治疗的mCRPC（允许既往因激素敏感性疾病接受过醋酸阿比特龙和/或多西他赛治疗）患者需满足在正电子发射断层扫描（PET）上具有68Ga-PSMA阳性病变，并且具有至少2个与ENZA早期进展相关的风险因素。患者随机分组（1：1），接受每日160mg的ENZA（单独使用ENZA），或者每日160mg的ENZA联合自适应剂量的LuPSMA，其中第15天和第57天给予7.5GBq的LuPSMA，如果中期68Ga-PSMA PET（第92天）显示持续PSMA阳性病变，则再给予2次LuPSMA剂量（ENZA+LuPSMA）。主要终点是前列腺特异抗原进展无进展生存期（PSA-PFS）。次要终点包括放射学PFS（rPFS）、PSA50%和PSA90%的反应率（PSA50RR、PSA90RR）、不良事件（AE）和OS。

结果：从2020年8月至2022年7月随机分配了162名患者：中位年龄71岁（范围45-96岁），54%曾接受多西他赛治疗，13%曾接受过醋酸阿比特龙治疗。影像筛选失败率为18%（40/220）。16%（13例）患者接受了2-3次LuPSMA剂量，81%（67例）接受了4次剂量。中位随访时间为20个月（IQR 18-21）。**ENZA+LuPSMA组的PSA-PFS超过ENZA单独治疗组(中位13个月vs 7.8个月;HR 0.43 [95%CI 0.29 ~ 0.63] , p<0.001)**。ENZA+LuPSMA患者的PSA50RR和PSA90RR高于单纯ENZA患者:分别为93% (77/83)vs 68% (54/79) (p<0.001)和78% (65/83)vs 37% (29/79) (p<0.001)。在接受ENZA+LuPSMA治疗的患者中，33%(27/81)发生了SAE，而接受单药ENZA治疗的患者中，35%(28/79)发生了SAE。

结论：在ENZA基础上加用适应性剂量的LuPSMA(2~4剂)改善了PSA-PFS、PSA50RR和PSA90RR。数据支持将适应性剂量的LuPSMA联合ENZA作为mCRPC的一线治疗，可增强抗癌活性。

PDS0101+Pembrolizumab

接受PDS0101和pembrolizumab联合疗法治疗复发性/转移性HPV16阳性头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）的受试者的多功能HPV16特异性T细胞反应（NCT04260126）

方法：利用 Isoplexis IsoCode 单细胞蛋白质组测定法评估肿瘤特异性 CD4 和 CD8 T 细胞的功能状态。将冷冻保存的 PBMC 解冻并在 IL-2 存在下静置过夜，用重叠的 HPV16 E6/E7 肽池体外刺激 16 小时后，进行磁珠柱富集和 CD8/CD4 亚群表面染色。测量32个免疫分析物的单细胞产生，并在3个时间点评估多功能性：治疗前、联合治疗4个周期和5个周期后，分别为12周和36周。

结果&安全性：18名确诊HPV16阳性肿瘤和CPS 1（72%为CPS 20）的受试者，中位年龄为63岁（46-83岁），94%为男性，94%为免疫检查点抑制剂（ICI）无效患者，均有标本用于本次分析，并接受了至少4个周期的联合治疗。**6名受试者（33%）出现确诊客观缓解（OR；1例CR和5例PR）；10名受试者（56%）出现SD，2名受试者出现PD（11%）。**在CPS 1-19和CPS 20受试者中，CD4和CD8亚群中均观察到表达2-5+蛋白的多功能T细胞。在不同的时间点和受试者中，分泌频率最高的蛋白质是 Granzyme B、IL-8、IL-9、MIP-1a、MIP-1b 和 TNF α 。确诊 OR 的受试者与病情稳定或进展的受试者在多功能性评分方面没有差异。

结论：PDS0101+pembrolizumab 组合可产生多功能 CD4 和 CD8 T 细胞，这些细胞可分泌多种细胞因子和趋化因子，这些细胞因子和趋化因子具有主要的效应和刺激功能。有必要进一步研究 T 细胞的多功能性及其与临床结果的相关性。

LTX-315联合pembrolizumab

瘤内注射 LTX-315 联合 pembrolizumab 用于既往 PD-1/PD-L1 治疗难治的晚期黑色素瘤患者：ATLAS-IT-05试验的中期结果 (NCT04796194)

方法： 这项开放、单臂 II 期试验包括 IIIB 阶段 IVm1b (无肝转移) 转移性黑色素瘤患者，这些患者在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后病情有所进展。在 A 部分，患者在 5 周内最多 7 个治疗日接受瘤内 LTX-315 注射 (每次注射 5 毫克，总共最多 40 毫克)，并在第 1 天和第 22 天接受 pembrolizumab (200 毫克静脉注射)。在 B 部分，从第 43 天开始每 6 周注射一次 pembrolizumab (400 毫克静脉注射) 直至最多 24 个月。

结果： 截至 2023 年 4 月 24 日，20 名计划患者中已有 14 人登记并接受了治疗：其中包括 13 名转移性黑色素瘤患者和 1 名晚期尖锐湿疣患者 (根据早期方案纳入)。入组患者的平均年龄为 64 岁，50% 的患者曾接受过 2 次或 2 次以上的全身抗癌治疗。有 7 名患者的初步抗肿瘤活性可进行评估，这些患者在截止日期前有至少 1 次基线扫描可以评估。**总体缓解率为 14%，其中 1 名患者为 PR。疾病控制率为 43%。** 所有 14 名入选患者均接受了 1 次 LTX-315 注射和 1 次 pembrolizumab 输注，并被纳入中期安全人群。

安全性： 11 名患者 (79%) 报告了治疗突发不良事件 (TEAEs)。与 LTX-315 有关的最常见的 TEAEs (10%) 是轻度至中度注射部位疼痛 (50%) 和气喘 (14%)。免疫相关不良事件没有增加。

结论： 瘤内注射 LTX-315 与 pembrolizumab 联合用药的耐受性良好，对晚期黑色素瘤患者显示出初步疗效。

4

投资建议及相关公司

投资建议及相关公司情况

- 无论是当下热门的ADC，还是经典技术小分子、单/双抗，以及新技术如RDC、CLDN6 CART等，都迎来了持续不断的上行发展。我们看好ADC/抗体/新技术布局领先或差异化的行业头部公司：恒瑞医药、科伦药业、荣昌生物、信达生物、康方生物、康诺亚等。相关公司还有：益方生物、迈威生物、百利天恒、和黄医药、翰森制药、乐普生物、加科思、复宏汉霖、新诺威、百奥泰等。

表：相关公司预测情况（Wind一致预期）

股票代码	公司名称	总市值	归母净利润（亿元）			PE			PEG		
			2023E	2024E	2025E	2023E	2024E	2025E	2023E	2024E	2025E
600276.SH	恒瑞医药	2,795.28	47.09	57.03	69.80	59.36	49.02	40.05	2.89	2.32	1.79
1801.HK	信达生物	632.75	-10.93	-6.24	2.79	-57.89	-101.43	226.50	-1.16	-2.36	1.56
688331.SH	荣昌生物	332.05	-9.33	-6.33	-1.81	-35.61	-52.48	-183.27	-5.37	-1.63	-2.57
9926.HK	康方生物	295.98	17.27	-3.53	4.07	17.14	-83.85	72.65	0.07	0.70	0.34
2162.HK	康诺亚-B	137.72	-3.40	-5.59	-4.35	-40.51	-24.62	-31.65	3.91	0.38	-1.42
0013.HK	和黄医药	217.01	-0.51	-2.89	4.20	-423.19	-75.11	51.72	-4.32	0.16	0.21
002422.SZ	科伦药业	413.16	23.03	26.24	30.48	17.94	15.75	13.55	0.52	1.13	0.84
688382.SH	益方生物-U	83.09	-3.89	-4.44	-3.16	-21.38	-18.71	-26.31	-1.09	1.31	-0.91
688062.SH	迈威生物-U	96.18	-8.18	-6.59	-3.09	-11.77	-14.60	-31.15	-0.82	-0.75	-0.59
688506.SH	百利天恒-U	363.47	-2.98	-3.90	2.82	-121.98	-93.19	128.90	22.06	3.02	0.75
300765.SZ	新诺威	271.03	8.59	9.75	11.30	31.57	27.81	23.99	1.73	2.06	1.51
688177.SH	百奥泰	127.12	-2.64	1.06	4.35	-48.23	119.59	29.25	-1.07	0.85	0.09
3692.HK	翰森制药	614.16	27.17	30.46	34.38	22.61	20.17	17.86	4.38	1.67	1.39
1167.HK	加科思-B	28.33	-4.16	-5.36	-3.79	-6.25	-4.85	-6.85	0.53	0.17	-0.23
2696.HK	复宏汉霖	57.18	5.05	8.67	10.92	10.39	6.05	4.81	0.06	0.08	0.18
2157.HK	乐普生物-B	65.88	0	0	0	0	0	0	0	0	0

5

风险提示

风险提示

- 行业政策变化风险：因为行业政策调整带来的研究设计要求变化、价格变化、带量采购政策变化、医保报销范围及比例变化等风险。
- 研发推进不及预期风险：新药研发过程中，存在临床入组进度不确定、疗效结果及安全性结果数据不确定等风险。
- 审批不及预期风险：审批过程中存在资料补充、审批流程变化等因素导致的审批周期延长等风险。
- 商业推广不及预期风险：产品在商业推广中存在推广进度不及预期，销售费用变化，竞争环境改变等风险。

分析师介绍

贺菊颖：医药行业首席分析师，毕业于复旦大学，管理学硕士。10年医药行业研究经验，2017年加入中信建投。

袁清慧：制药及生物科技组首席分析师，2018年加入中信建投。

阳明春：北京大学药学院本科，药事管理硕士。2019年加入中信建投研究发展部，主要负责医药外包、创新药、药辅、互联网医疗及医药政策等板块，研究系统、踏实，紧密追踪热点时事。

研究助理

魏佳奥 weijiaao@csc.com.cn

王云鹏 wangyunpeng@csc.com.cn

评级说明

投资评级标准		评级	说明
报告中投资建议涉及的评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数作为基准；新三板市场以三板成指为基准；香港市场以恒生指数作为基准；美国市场以标普500指数为基准。	股票评级	买入	相对涨幅15%以上
		增持	相对涨幅5%—15%
		中性	相对涨幅-5%—5%之间
		减持	相对跌幅5%—15%
		卖出	相对跌幅15%以上
	行业评级	强于大市	相对涨幅10%以上
		中性	相对涨幅-10-10%之间
		弱于大市	相对跌幅10%以上

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：(i) 以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，结论不受任何第三方的授意或影响。(ii) 本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

法律主体说明

本报告由中信建投证券股份有限公司及/或其附属机构（以下合称“中信建投”）制作，由中信建投证券股份有限公司在中华人民共和国（仅为本报告目的，不包括香港、澳门、台湾）提供。中信建投证券股份有限公司具有中国证监会许可的投资咨询业务资格，本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格证书编号已披露在报告首页。

在遵守适用的法律法规情况下，本报告亦可能由中信建投（国际）证券有限公司在香港提供。本报告作者所持香港证监会牌照的中央编号已披露在报告首页。

一般性声明

本报告由中信建投制作。发送本报告不构成任何合同或承诺的基础，不因接收者收到本报告而视其为中信建投客户。

本报告的信息均来源于中信建投认为可靠的公开资料，但中信建投对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告所载观点、评估和预测仅反映本报告出具日该分析师的判断，该等观点、评估和预测可能在不发出通知的情况下有所变更，亦有可能因使用不同假设和标准或者采用不同分析方法而与中信建投其他部门、人员口头或书面表达的意见不同或相反。本报告所引证券或其他金融工具的过往业绩不代表其未来表现。报告中所含任何具有预测性质的内容皆基于相应的假设条件，而任何假设条件都可能随时发生变化并影响实际投资收益。中信建投不承诺、不保证本报告所含具有预测性质的内容必然得以实现。

本报告内容的全部或部分均不构成投资建议。本报告所包含的观点、建议并未考虑报告接收人在财务状况、投资目的、风险偏好等方面的具体情况，报告接收者应当独立评估本报告所含信息，基于自身投资目标、需求、市场机会、风险及其他因素自主做出决策并自行承担投资风险。中信建投建议所有投资者应就任何潜在投资向其税务、会计或法律顾问咨询。不论报告接收者是否根据本报告做出投资决策，中信建投都不对该等投资决策提供任何形式的担保，亦不以任何形式分享投资收益或者分担投资损失。中信建投不对使用本报告所产生的任何直接或间接损失承担责任。

在法律法规及监管规定允许的范围内，中信建投可能持有并交易本报告中所提公司的股份或其他财产权益，也可能在过去12个月、目前或者将来为本报中所提公司提供或者争取为其提供投资银行、做市交易、财务顾问或其他金融服务。本报告内容真实、准确、完整地反映了署名分析师的观点，分析师的薪酬无论过去、现在或未来都不会直接或间接与其所撰写报告中的具体观点相联系，分析师亦不会因撰写本报告而获取不当利益。

本报告为中信建投所有。未经中信建投事先书面许可，任何机构和/或个人不得以任何形式转发、翻版、复制、发布或引用本报告全部或部分内容，亦不得从未经中信建投书面授权的任何机构、个人或其运营的媒体平台接收、翻版、复制或引用本报告全部或部分内容。版权所有，违者必究。

中信建投证券研究发展部

北京
东城区朝内大街2号凯恒中心B
座12层
电话：(8610) 8513-0588
联系人：李祉瑶
邮箱：lizhiyao@csc.com.cn

上海
浦东新区浦东南路528号南塔2106室
电话：(8621) 6882-1612
联系人：翁起帆
邮箱：wengqifan@csc.com.cn

深圳
福田区益田路6003号荣超商务中心B
座22层
电话：(86755) 8252-1369
联系人：曹莹
邮箱：caoying@csc.com.cn

中信建投（国际）

香港
中环交易广场2期18楼
电话：(852) 3465-5600
联系人：刘泓麟
邮箱：charleneliu@csci.hk