

证券研究报告——创新药学术前沿信息专题报告(1)

多家国内企业公布重磅新药关键临床数据

——ASCO 2019摘要速递（国内部分）

2019-05-20

证券分析师：谢长雁 0755-82133263 xiecy@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

证券分析师：陈益凌 021-60933167 chenyingling@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519010002

证券分析师：张智聪 021-60933151 zhangzhicong@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519030001

联系人：朱寒青 0755-81981837 zhuhhanqing@guosen.com.cn

联系人：马步云 0755-81981847 mabuyun@guosen.com.cn

投资建议

A股上市公司:

■ 恒瑞医药 (600276): 重申“买入”评级。

(1) 吡咯替尼: 建议关注会议现场发布的详细内容, ph3b验证试验 (HER2+ mBC 2L对照拉帕替尼+卡培他滨)、ph3c验证试验 (HER2+ mBC 1L联合多西他赛+曲妥珠单抗)、ph3注册试验 (HER2+ eBC联合多西他赛+曲妥珠单抗术前新辅助) 三个重要临床试验的临床进展和数据读出, 以及其他适应症 (如HER2+ NSCLC) 的开发策略。

(2) 卡瑞利珠单抗: 建议关注会议现场发布的详细内容, 前两个适应症 (r/r cHL、HCC 2L) 的注册审批进展, 以及后续多个适应症注册试验的临床进展、数据读出、注册申请进度。

(3) 阿帕替尼: 建议关注会议现场发布的详细内容, 与卡瑞利珠单抗联合的多项注册试验的临床进展、数据读出、注册申请进度。

(4) 氟唑帕利: 建议关注会议现场发布的详细内容, ph3注册试验 (铂敏感复发卵巢癌维持治疗) 的临床进展和数据读出, 以及其他适应症的开发策略。

港股上市公司:

■ 中国生物制药 (01177.HK): 重申“买入”评级。安罗替尼, 建议关注会议现场发布的详细内容, 近期两个适应症 (STS 2L、SCLC 3L) 的注册审批进展, 以及下一个适应症 (RAIR-MTC) 的注册申请进度。

■ 君实生物 (01877.HK): 暂无评级。特瑞普利单抗, 建议关注会议现场发布的详细内容, 后续多个适应症 (mUC 2L、NPC 2L等) 注册试验的临床进展、数据读出、注册申请进度。

■ 信达生物 (01801.HK): 暂无评级。(1) 信迪利单抗: 建议关注会议现场发布的详细内容, 下一个适应症 (r/r ENKTCL) 的注册申请进度, 以及后续多个适应症注册试验的临床进展、数据读出、注册申请进度; (2) 贝伐珠单抗生物类似物 (IBI305): 建议关注注册审批进展以及获批适应症拓展范围。

■ 百济神州 (06160.HK): 暂无评级。替雷利珠单抗, 建议关注会议现场发布的详细内容, 第一个适应症 (r/r cHL) 的注册审批进展, 以及后续多个适应症注册试验的临床进展、数据读出、注册申请进度。

重点关注摘要

国内小分子创新药重要试验结果:

- **吡咯替尼**: HER2+晚期乳腺癌二线ph3a验证试验结果首发: 吡咯替尼+卡培他滨vs安慰剂+卡培他滨, mPFS=11.1 vs 4.1个月 (PFS HR=0.18, p<0.0001), ORR=68.6% vs 16.0% (n=279);
HER2+非小细胞肺癌二线单药ph2试验结果: ORR=31.7%, mDOR=7.0个月, mPFS=6.8个月 (n=60)。
- **艾维替尼**: EGFR T790M+非小细胞肺癌二线ph2注册试验结果首发: ORR=50.2%, DCR=88.0%, mDOR=7.5个月, mPFS=7.5个月 (n=209/227)。
- **BPI-7111**: EGFR T790M+非小细胞肺癌ph1试验结果: 所有剂量ORR=54.5%、DCR=96.4%, 推荐剂量ORR=64.1%、DCR=97.4% (n=82)。
- **安罗替尼**: 碘难治晚期甲状腺髓样癌ph2b注册试验结果首发: 安罗替尼vs安慰剂, mPFS=20.67 vs 11.07个月 (PFS HR=0.53, p=0.0289), ORR=48.39% vs 3.45% (p<0.0001) (n=91)。
- **氟马替尼**: 慢性髓系白血病慢性期一线ph3注册试验结果首发: 氟马替尼600mg vs伊马替尼400mg, 3个月MMR=8.2% vs 2.0%, 6个月MMR=33.7% vs 18.3%, 12个月MMR=48.5% vs 33.0% (n=400)。

国内大分子及细胞治疗重要试验结果:

- **特瑞普利单抗**: 鼻咽癌二线单药ph2注册试验中期结果: ORR=25.2%, DCR=54.8% (n=135/190);
尿路上皮癌二线单药ph2注册试验初步结果: ORR=30.8%, DCR=50.8% (n=65/79)。
- **信迪利单抗**: 复发难治NK/T淋巴瘤单药ph2注册试验结果首发: ORR=68%, DCR=85.7% (n=28)。
- **替雷利珠单抗**: 鼻咽癌二线单药ph1/2试验初步结果: PR=3(+1)/15 (ORR~20%) (n=15/20)。
- **RC48-ADC**: 尿路上皮癌二线单药ph2注册试验结果首发: ORR=60.5%, DCR=90.7% (n=43)。
- **IBI305**: 非鳞非小细胞肺癌一线联合化疗ph3注册试验结果首发: 含铂双药化疗+IBI305 vs含铂双药化疗+贝伐珠单抗, ORR=44.3% vs 46.4% (ORR RR=0.95), PFS=8.4 vs 8.3个月 (n=441/450)。
- **CAR-CLD18**: 晚期胃及胰腺腺癌ph1试验部分结果: ORR=33.3% (CR+PR=1+3) (n=12)。

注: (n=疗效可评估人数/已入组人数)

会议介绍及注意事项

会议介绍:

- ASCO (American Society of Clinical Oncology, 美国临床肿瘤学会) 是全球最大、最具影响力的肿瘤临床医学组织; 其举办的年会是全球最大、最具盛名的肿瘤医学学术会议。
- 2019年ASCO年会 (ASCO 2019) 将于5月31日至6月4日在美国芝加哥举行; 美东时间5月15日傍晚 (北京时间5月16日早晨), ASCO官方网站已在线发布了绝大多数摘要 (除迟发摘要LBA, 将在大会现场同步发布)。
- 根据大会报告形式, 报告内容可以分为口头演讲 (Oral Presentation)、壁报展览 (Poster)、电子摘要 (e) 三大类; 具有开创性、突破性、颠覆性并可能建立、验证、改写、补充临床诊疗范式的重要研究结果及专家点评讨论等少数内容将被邀请在大会现场口头发言, 部分内容以壁报形式在会场中展览并讨论, 其余内容仅在线发布电子摘要。
- 在线发布的摘要并未包含全部内容, 现场演讲及壁报将包含更新、更完整、更详细的内容, 值得期待。

报告内容:

- 根据官方在线发布的ASCO 2019摘要, 按产品分类整理、翻译并汇编为本报告。
- 本报告分为三个部分: 国内小分子创新药、国内大分子及细胞治疗、迟发摘要 (LBA); 主要为临床试验结果公布, 也包括部分进行中试验 (TPS) 介绍。
- 因时间所限, 本报告仅包括部分关注的创新药分子及其重点摘要, 未能也无法穷尽所有关注创新药分子涉及的所有摘要, 可在ASCO官方网站自行查阅更多内容。
- 本报告尽可能做到基于原文表述的自然翻译, 并修正其中显而易见的错误、统一专业术语表述; 但因中英文语言差异, 不保证翻译文字的准确性、完整性、恰当性, 以ASCO摘要英文原文及勘误、大会现场内容为准。

注意事项:

- 本报告仅用于传递创新药学术前沿信息动态, 仅针对在线发布摘要, 未包括对产品及公司的完整分析。
- 本报告中涉及的摘要文字及图片, 原始版权归ASCO及摘要出版方所有。

● 国内小分子创新药

国内小分子创新药摘要概览

表1: ASCO 2019国内小分子创新药摘要(部分)

厂商	产品	靶点机理	摘要	临床试验	适应症	治疗方案	内容
恒瑞医药	吡咯替尼	HER1/2/4	O1001	Ph3a验证	HER2+ mBC 2L	卡培他滨±吡咯替尼	结果首发
			P9089	Ph2	HER2+ NSCLC	吡咯替尼+卡培他滨	结果
			P1035	Ph1	HER2+ mBC	吡咯替尼+卡培他滨	生物标志物分析
艾森医药	艾维替尼	EGFR T790M	P9091	Ph2注册	EGFR T790M NSCLC 2L	单药单臂	结果首发
倍而达	BPI-7111	EGFR T790M	P9034	Ph1	EGFR T790M NSCLC 2L	单药单臂	结果
恒瑞医药	阿帕替尼	VEGFR等	P1076	IIT	HER2- mBC 2L	阿帕替尼+依托泊苷	结果
			P3527	IIT	mCRC 3L	单药	结果
			P6030	IIT	NPC 2L	单药	结果
			P8553	IIT	ES-SCLC 3L	单药	结果
正大天晴	安罗替尼	VEGFR等	P6019	Ph2b注册	RAIR-MTC	安罗替尼vs安慰剂	结果首发
			P11012	IIT	尤文肉瘤2L	安罗替尼+伊立替康	结果
			TPS6089	Ph3注册	NPC 1L	含铂双药±安罗替尼	介绍
和记黄埔	呖喹替尼	VEGFR等	e15012	Ph3注册	mCRC 3L	单药vs安慰剂	副作用事后分析
	沃利替尼	MET	TPS119	Ph2注册	EGFR/MET NSCLC	奥希替尼+沃利替尼	介绍
豪森药业	氟马替尼	BCR-ABL1	O7004	Ph3注册	Ph+ CML-CP 1L	氟马替尼vs伊马替尼	结果首发
百济神州	泽布替尼	BTK	TPS7568	Ph2注册	r/r MZL	单药单臂	介绍
			TPS7572	Ph3注册	r/r CLL/SLL	泽布替尼vs伊布替尼	介绍
恒瑞医药	氟唑帕利	PARP1	P4060	Ph1	GC/GEJC 2L	+阿帕替尼+紫杉醇	结果
百济神州	Pamiparib	PARP1/2	TPS5086	Ph2	HRD/BRCA mCRPC	单药	介绍
亚盛医药	APG-115	MDM2-P53	P3126	Ph1美国	实体瘤	单药	结果
			P3124	Ph1中国	STS	单药	结果
	APG-1387	IAP	P3125	Ph1	实体瘤	单药±帕博利珠单抗	部分结果

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

注: 浅灰色底纹为重点关注摘要; IIT: 研究者发起临床试验

O1001: 吡咯替尼+卡培他滨用于曲妥珠单抗+紫杉类经治HER2+转移性乳腺癌女性: 一项随机ph3研究

■ 背景:

吡咯替尼作为泛ErbB受体激酶不可逆抑制剂, 在治疗HER2+转移性乳腺癌 (mBC) 的ph1/2试验中显示了具有前景的抗肿瘤活性和可接受的耐受性。

■ 方法:

在紫杉类和曲妥珠单抗经治的HER2+ mBC中国患者中进行本项双盲多中心随机ph2试验。患者按2:1随机化接受吡咯替尼400mg每日口服或安慰剂联合卡培他滨 (1000mg/m²每日两次口服), 每周期21天。主要终点为对研究治疗中接受至少1个剂量的患者由独立审查委员会 (IRC) 评估的无进展生存期 (PFS)。安慰剂+卡培他滨组中的进展患者可以接受吡咯替尼单药后续治疗。

■ 结果:

在2016年7月至2017年11月, 279名患者被随机化至吡咯替尼+卡培他滨 (n=185) 或安慰剂+卡培他滨 (n=94) 组。中位无进展生存期 (mPFS) 吡咯替尼+卡培他滨组为11.1个月 (95%置信区间 (CI) 9.66, 16.53), 安慰剂+卡培他滨组为4.1个月 (95%置信区间2.79, 4.17)。安慰剂+卡培他滨组中71名患者接受了吡咯替尼后续治疗, 又显示了38.0%的响应率 (95% CI: 26.7%~49.3%) 及5.5个月 (95% CI: 4.07~6.90) 的中位PFS。最常见 (≥5%) 的治疗相关3级以上不良事件是腹泻 (30.8% vs 12.8%) 和手足综合征 (15.7% vs 5.3%)。

■ 结论:

在紫杉类及曲妥珠单抗经治的HER2+ mBC女性患者中, 吡咯替尼+卡培他滨产生了统计学显著的更好PFS。吡咯替尼单药也显示了抗肿瘤活性。

临床试验信息:
NCT02973737

表2: O1001主要数据

	独立审查委员会		研究者	
	吡咯替尼+卡培他滨 N=185	安慰剂+卡培他滨 N=94	吡咯替尼+卡培他滨 N=185	安慰剂+卡培他滨 N=94
mPFS, 月 (95% CI)	11.1 (9.66, 16.53)	4.1 (2.79, 4.17)	10.9 (8.31, 12.42)	4.1 (3.45, 4.24)
HR (95% CI)	0.18 (0.13, 0.26)		0.24 (0.18, 0.33)	
P值	P<0.0001		P<0.0001	
ORR, 人数 (%)	127 (68.6%)	15 (16.0%)	133 (71.9%)	15 (16.0%)
(95% CI)	(61.4%, 75.3%)	(9.2%, 25.0%)	(64.8%, 78.2%)	(9.2%, 25.0%)

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

P9089: 吡咯替尼在HER2外显子20突变NSCLC患者的单臂ph2研究

■ 背景:

HER2外显子20突变在非小细胞肺癌（NSCLC）中是广为人知的致癌驱动因素，NCCN指南推荐用于NSCLC患者检测。然而迄今为止，没有治疗方案被批准用于这一患者人群。吡咯替尼是一种口服不可逆泛HER受体酪氨酸激酶抑制剂（TKI）靶向HER1、HER2、HER4，近期已在中国批准联合化疗治疗HER2阳性晚期乳腺癌。

■ 方法:

HER2外显子20突变（经中心实验室确认）、既往经过至少一线含铂化疗的3B/4期NSCLC患者入组本项开放标签多中心单臂ph2研究。具有活性脑转移或既往经过HER2 TKI治疗的患者被排除。合格患者接受吡咯替尼每日400mg直至疾病进展、无法耐受毒性或撤回知情同意。主要终点为根据RECIST 1.1评估的客观响应率（ORR）。次要终点包括安全性、无进展生存期（PFS）、至进展时间（TTP）、响应持续时间（DOR）、总生存期（OS）。

■ 结果:

2016年10月20日至2018年12月10，60名患者（33名男性、27名女性）入组。中位年龄57岁（范围：40, 72）。绝大多数为4期患者（95%）。超过58%的患者既往经过至少两线化疗方案。截止2019年1月21日，研究者评估的ORR为31.7%（95% CI: 20.3%~45.0%）。中位DOR为7.0个月（95% CI: 5.5~11.0），中位PFS为6.8个月（95% CI: 4.1, 8.3）。26.7%的患者报告了治疗相关的3级不良事件（AE）。腹泻（20.0%）是唯一在2名以上患者中出现的与治疗相关3级AE。1名患者（GGT升高）报告了治疗相关的4级AE。多种突变类型中都显示了吡咯替尼的抗肿瘤活性。

■ 结论:

在重度经治的HER2突变NSCLC患者中，吡咯替尼单药证明了具有前景的抗肿瘤活性和可接受的安全性特征。临床试验信息：NCT02834936

P1035: 吡咯替尼+卡培他滨用于HER2+转移性乳腺癌患者的安全性、有效性、生物标志物分析: ph1研究

■ 背景:

ErbB家族的交叉信号通路是曲妥珠抵抗的重要机制。吡咯替尼是靶向EGFR/HER1、HER2、HER4的泛ErbB受体激酶不可逆抑制剂,可能有潜力在曲妥珠单抗抵抗的乳腺癌中提高HER2信号通路阻断的有效性。本项ph1研究对吡咯替尼+卡培他滨治疗HER2阳性转移性乳腺癌(mBC)评估安全性、耐受性、最大耐受剂量(MTD)、药代动力学(PK)、抗肿瘤活性和预测生物标志物。

■ 方法:

患者接受160、240、320、400mg每日连续剂量+卡培他滨1000mg/m²在第1、14日每日两次,每周期21天。收集给药前、治疗后第1、14日PK的PK血液样本。对循环肿瘤DNA(ctDNA)进行下一代测序(NGS)以检测联合用药的预测生物标志物。

■ 结果:

共有28名患者入组。全部28名(100%)患者经历了至少一例治疗相关不良事件(AE),主要为1-2级。3级治疗相关AE出现在12名(42.9%)患者;贫血(14.3%)和腹泻(10.7%)是最常见的3级AE。3名(10.7%)患者因AE卡培他滨停药。客观响应率(ORR)为78.6%(95% CI: 59.0%, 91.7%),疾病控制率(DCR, CR+PR+SD)为96.4%(95% CI: 81.7%, 99.9%)。中位无进展生存期(PFS)为22.1个月(95% CI: 9.0, 26.2)。ORR在曲妥珠单抗经治患者为70.6%(12/17),曲妥珠单抗未经治疗患者为90.9%(10/11)。NGS分析全部HER2旁路信号通路的全部基因变异,基线血液样本中PI3K/Akt/mTOR通路和TP53提示,同时伴随(两个或更多)基因变异相比没有或一个基因变异,与更差的PFS相关(中位数, 15.8 vs 26.2个月, p=0.006)。

■ 结论:

吡咯替尼联合卡培他滨可较好耐受,并且在HER2阳性mBC患者中证明了具有前景的抗肿瘤活性。

临床试验信息: NCT02361112

P9091: 第三代EGFR TKI艾维替尼治疗EGFR T790M NSCLC中国患者的安全性和有效性

■ 背景:

艾维替尼 (AC0010) 是一种高效选择性第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，本研究ph1部分已证明对EGFR T790M+ 非小细胞肺癌 (NSCLC) 中国患者具有临床有效性、不良事件 (AEs) 可管理。我们在此汇报本研究从患者入组到ph2部分的结果。

■ 方法:

本研究入组18岁以上、既往经过EGFR-TKI治疗后进展、中心实验室检测具有T790M+的局部晚期或转移性NSCLC患者。所有患者接受300mg每日两次作为ph2推荐剂量。

■ 结果:

截止2018年3月5日，227名患者接受治疗，绝大多数为腺癌 (n=220, 97%)，中位年龄59岁，65%患者 (n=148) 为女性，大多数为非吸烟者 (n=171, 75%)、ECOG PS 1 (n=162, 71%)。中位治疗持续时间为21周。96.9%患者 (n=220) 报告了治疗相关不良事件，多数为1-2级。最常见的药物相关3-4级AEs (≥2%) 为ALT升高 (7.0%)、AST升高 (4.8%)、腹泻 (4.4%)、间质性肺病 (4.0%) 中性粒细胞减少症 (3.5%)，没有药物相关的5级AEs。可评估的209名患者中，研究者评价有90%患者 (n=188) 肿瘤减小，客观响应率 (完全响应+部分响应) 为50.2% (n=105, 95% CI: 43.3%, 57.2%)；37.8%患者 (n=79) 疾病稳定，疾病控制率为88% (95% CI: 82.9%, 92.1%)。根据Kaplan-Meier估计的中位响应持续时间和无进展生存期分别为7.5个月 (95% CI: 6.0, 9.2)、7.5个月 (95% CI: 6.0, 8.8)。

■ 结论:

在EGFR T90M+ NSCLC患者中，艾维替尼证明了临床有效性、副作用可管理。因此对EGFR-TKI治疗后进展、具有EGFR T790M+的患者而言，艾维替尼可以作为一种合适的治疗方案。

临床试验信息: NCT02330367

P9034: 评估BPI-7711治疗EGFR/T790M突变晚期复发NSCLC安全性、耐受性、药代和抗肿瘤活性的ph1

■ 背景:

BPI-7711是第三代不可逆EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，选择性靶向EGFR-TKI敏感突变和T790M耐药突变。我们进行一项ph1研究，以评估BPI-7711治疗晚期或复发EGFRm+/T790M+非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的安全性和有效性。

■ 方法:

第1/2代EGFR-TKI治疗后进展有记录、经中心实验室确认为EGFRm+/T790M+的NSCLC患者，入组本项多中心试验，采用3+3方案设计剂量爬坡或剂量扩展队列。BPI-7711胶囊30-450mg剂量口服给药。在剂量爬坡队列的患者首先接受单剂量BPI-7711的7天药代动力学 (PK) 评估期，随后按相同剂量每日给药，直至疾病进展或根据CTCAE V4.03无法耐受。从每日给药开始，根据RECIST 1.1每6周评估治疗有效性。一旦在某剂量观察到有效性，每日给药的剂量扩展队列将启动入组。

■ 结果:

截止2018年12月23日，5个剂量爬坡队列 (30、60、120、180、240mg)、4个剂量扩展队列 (30、60、120、180mg) 共入组82名患者 (中位年龄55岁，27名男性、55名女性)。剂量限制毒性 (DLT) 和最大耐受剂量 (MTD) 尚未达到。安全性可评估的全部患者中，最常见的治疗期间不良事件 (TEAEs, $\geq 10\%$) 为白细胞减少症 (21.3%)、中性粒细胞减少症 (17.3%)、上呼吸道感染 (17.3%)、呕吐 (12.0%)、腹泻 (10.7%)，且均为1-2级。8%患者出现3-4级TEAEs，根据研究者判定4.0%与治疗相关。4.0%患者报告了严重不良事件 (SAEs)，1.3%与治疗相关。有效性可评估的全部患者中，所有剂量的总客观响应率 (ORR) 为54.5% (30/55)，包括1.8%完全响应、52.7%部分响应。疾病控制率 (DCR) 为96.4%。120、180mg队列患者的ORR为64.1% (25/39)、DCR为97.4%。PK分析显示在30-180mg范围内，单剂量和多剂量给药后BPI-7711暴露与剂量成比例。

■ 结论:

在获得性T790M+ NSCLC患者中，BPI-7711耐受良好、具有较高的有效性。正在准备ph2试验。

临床试验信息: NCT03386955

P1076: 阿帕替尼+口服依托泊苷用于经治转移性HER2阴性乳腺癌的ph2单臂试验

■ 背景:

对局部晚期或转移性乳腺癌一线化疗后进展的患者，没有标准治疗策略。阿帕替尼是靶向VEGFR-2的酪氨酸激酶抑制剂。依托泊苷单药或联合方案在晚期乳腺癌中具有高活性，且耐受良好、严重毒性发生率较低。进行本项研究，在至少一线化疗失败的HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌中，评估阿帕替尼+口服依托泊苷的有效性和安全性。

■ 方法:

本项开放标签单臂研究入组HER2阴性乳腺癌患者，蒽环类、紫杉类经治，在转移阶段至少一线化疗方案失败，激素受体阳性患者还需要至少一线内分泌药物失败。根据患者ECOG状态接受阿帕替尼425、500mg每日给药，口服依托泊苷50mg/m²前10天给药，每周期21天。主要终点为无进展生存期（PFS）。次要终点包括客观响应率（ORR）、疾病控制率（DCR）、总生存期（OS）、毒性。治疗持续知道疾病进展或对任一药物无法耐受毒性。

■ 结果:

符合资格的20名患者中位年龄54岁（范围36-66），入组本项开放标签单臂研究接受阿帕替尼+口服依托泊苷治疗。中位随访时间为11个月。20名患者均符合有效性分析。中位PFS为5.6个月（95% CI: 4.01, 8.42），ORR为20%（4/20），DCR为70%（14/20）。中位OS为11.2个月（95% CI: 9.6, 14.95）。最常见的3-4级治疗相关不良事件为高血压（30%）、蛋白尿（5%）、恶性（5%）。35%患者（7/20）由于不良事件减少剂量后，所有不良事件均降低至2级以下。

■ 结论:

在HER2阴性经治转移性乳腺癌中，阿帕替尼+口服依托泊苷展现了客观有效性、毒性可管理。需要入组更多患者的前瞻性研究。

临床试验信息: NCT03535961

P3527: 阿帕替尼单药用于化疗抵抗转移性结直肠癌: 一项多中心单臂前瞻研究

■ 背景:

阿帕替尼是阻断VEGFR-2的口服高选择性酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。本项探索性研究评估阿帕替尼单药治疗化疗抵抗转移性结直肠癌患者的有效性和安全性。

■ 方法:

本项多中心单臂前瞻性研究在中国广东省14家中心入组了48名转移性结直肠癌患者, 经过包含氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康在内至少两线标准化疗方案失败。阿帕替尼500mg剂量连续给药, 每周期28天(4周)。主要终点为无进展生存期(PFS)。次要终点包括总生存期(OS)、客观响应率(ORR)、疾病控制率(DCR)、生活质量(QoL)、毒性。

■ 结果:

2015年9月3日至2017年6月9日, 共48名患者入组本项研究。4名患者部分响应、22名患者疾病稳定, 显示ORR为8.3%、DCR为60.4%。中位随访时间为10.3个月。在41名可评估患者中, 中位PFS、中位OS分别为4.7个月(95% CI: 3.7, 5.9)、9.7个月(95% CI: 5.9, 13.6)。最常见的3-4级不良事件(AEs)为高血压(12.5%)、手足综合征(10.4)、血小板减少症(10.4%)、蛋白尿(8.3%)、口腔黏膜炎(6.3%)。

■ 结论:

对化疗抵抗的转移性结直肠癌患者, 阿帕替尼单药显示了具有前景的有效性、毒性可管理。需要后续ph3试验。

临床试验信息: ChiCTR1900020503

P6030: 阿帕替尼治疗一线化疗失败后局部复发转移鼻咽癌: 一项多中心ph2试验

■ 背景:

局部复发或转移的鼻咽癌 (NPC) 患者一线化疗失败后没有可行的治疗方案。我们研究对这些患者阿帕替尼作为二线治疗方案的有效性和安全性。

■ 方法:

在本项多中心ph2试验中, 一线化疗失败后疾病进展的NPC患者接受阿帕替尼 (500mg/日) 治疗。主要终点为客观响应率 (ORR)。次要终点包括无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)、毒性。

■ 结果:

2017年1月至12月, 中国3个中心最终入组了33名患者。基线特征汇总见表。12名患者部分响应、没有观察到完全响应, ORR为36.3%。此外, 6名患者 (18.2) 疾病稳定至少5个月, 疾病控制率为54.5%。中位随访时间14个月 (范围1-22) 后中位PFS为5.0个月 (95% CI: 2.3, 7.7)。中位OS尚未达到, 1年生产率为83.1%。最常见的1-2级药物相关不良事件为高血压 (42.4%)、手足综合征 (54.5%)、蛋白尿 (12.1%)、口腔溃疡 (24.2%)。

■ 结论:

对化疗经治的晚期NPC患者, 阿帕替尼显示了较好的治疗效果、安全性特征可管理。需要后续研究联合化疗和其他靶向药物治疗NPC患者。

临床试验信息: NCT03130270

表3: P6030基线人口和疾病特征

内容	阿帕替尼 (n=33)		
年龄, 中位数 (范围)	48 (23-70)		
性别, 人数 (%)	男性 28 (84.8%)	女性, 5 (15.2%)	
NPC组织学	非角化, 分化型	非角化, 未分化型	
人数 (%)	3 (9.1%)	30 (90.9%)	
复发或转移位置	鼻咽部	区域淋巴结	
人数 (%)	5 (15.2%)	6 (21.2%)	
	肺部	骨骼	肝脏
	13 (39.4%)	6 (18.2%)	10 (30.3%)
既往化疗	铂类	吉西他滨	多西他赛 氟尿嘧啶
人数 (%)	33 (100%)	14 (42.4%)	23 (69.7%) 17 (51.5%)

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

P8553: 阿帕替尼治疗至少两线化疗失败的广泛期小细胞肺癌患者的有效性和安全性

■ 背景:

小细胞肺癌（SCLC）二线治疗之后的最佳治疗方式非常有限、尚有争议。抑制VEGF信号通路的组件是一种有吸引力的治疗选择。VEGFR-2酪氨酸激酶选择性抑制剂阿帕替尼已在多种晚期实体瘤中证明安全有效。本项前瞻性临床研究的目的是在至少两线化疗方案失败的广泛期（ES）SCLC患者中，评估阿帕替尼单药治疗有效性和安全性。

■ 方法:

2016年11月至2018年8月，22名ES-SCLC患者在我单位入组临床研究，在至少两线化疗方案失败后接受阿帕替尼单药。甲磺酸阿帕替尼按500mg剂量每日口服给药、每周期28天，直至疾病进展或无法耐受毒性。根据毒性评估，允许减少剂量至425mg或250mg每日一次。主要终点为无进展生存期（PFS）。次要终点包括总生存期（OS）、客观响应率（ORR）、疾病控制率（DCR）、不良事件（AE）。

■ 结果:

患者中位年龄56岁（范围36-70）。多数患者接受阿帕替尼三线治疗（63.6%，14/22），或四线（22.7%，5/22）、五线（13.6%，3/22）治疗。3名患者（13.6%）部分响应，18名患者（81.8%）疾病稳定。中位PFS、中位OS分别为5.4、10.0个月。阿帕替尼证明了毒性谱可管理，最常见的AE为1-3级继发性高血压、蛋白尿。只有3名患者（13.6%）观察到3级AE，分别为高血压（1名）、蛋白尿（2名）。除这3名患者之外，所有其他患者均为1-2级AE。患者中没有观察到4-5级AE。多变量分析显示，继发性高血压是OS的独立预测因素（ $p=0.047$ ）。

■ 结论:

在ES-SCLC患者管理中阿帕替尼是安全有效的，在至少两线化疗方案失败后可以考虑作为一种治疗选择。阿帕替尼治疗中继发性高血压有潜力成为预后的预测因素。

临床试验信息：NCT02995187

P6019: 安罗替尼治疗局部晚期或转移性甲状腺髓样癌: 一项多中心双盲安慰剂对照ph2b试验

■ 背景:

安罗替尼 (AL3818) 是一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 可抑制肿瘤血管新生和增殖信号通路。此前单臂ph2 ALTN/MTC试验 (NCT01874873) 已证明, 在局部晚期或转移性甲状腺髓样癌 (MTC) 中安罗替尼具有持久的抗肿瘤活性、不良事件特征可管理。我们在此汇报在更大样本中安罗替尼治疗局部晚期或转移性MTC的ph2b试验 (ALTER01031, NCT02586350) 结果。

■ 方法:

2015年9月至2018年9月, 在中国入组了91名患者。符合资格的患者诊断为4期MTC难治、具有可测量病灶、未经过抗血管靶向治疗。患者按2:1随机化接受安罗替尼或安慰剂 (第1-14日12mg每日一次、每周期21天)。独立影响委员会诊断疾病进展的患者可以揭盲, 安慰剂组患者可交叉至用药组。主要终点为无进展生存期 (PFS)。

■ 结果:

91名患者随机化, 62名至安罗替尼组、29名至安慰剂组。至数据截止日 (2019年2月1日), 中位PFS安罗替尼组为20.67个月 (95%CI, 14.03-34.63) 对比安慰剂组11.07个月 (95%CI, 5.82-14.32) (HR 0.53, $p=0.0289$)。OS数据分析尚未充分成熟。在两组中观察到ORR显著提高 (48.39% vs 3.45%, $p<0.0001$)。不良事件 (AE) 安罗替尼组为100%、安慰剂组为89.66%。安罗替尼组最常见的AE是手足综合征、高血压、高甘油三酯血症、腹泻。

■ 结论:

ALTER01031达到PFS主要终点并显示安罗替尼治疗有效、耐受性良好。安全性特征 (与此前研究) 一致, 没有发现新的不良事件。这些数据潜在扩展了安罗替尼单药可作为MTC患者新的治疗策略。

临床试验信息: NCT02586350

P11012: 安罗替尼+伊立替康用于标准治疗失败的尤文肉瘤: 一项多中心单臂开放标签ph1b/2试验

■ 背景:

在尤文肉瘤 (Ewing sarcoma) 中, 拉长伊立替康和抗血管新生治疗都显示了具有前景的结果。本项ph1b/2试验, 首先确定伊立替康联合安罗替尼治疗尤文肉瘤的合适剂量, 其次评估有效性。

■ 方法:

复发难治尤文肉瘤患者入组并分为队列A (≥ 16 岁)、队列B (< 16 岁)。在剂量确定ph1b部分, 安罗替尼12mg固定剂量在每3周第1-14日给药, 两个队列分别从20mg/m²/日x5x2开始, 采用3+3设计递减探索伊立替康的推荐剂量。前两个周期不超过30%患者出现剂量限制毒性 (DLT) 时, 最高剂量作为ph2推荐剂量 (RP2D)。在剂量扩展ph2部分, 主要终点为12周客观响应率 (ORR12w)。采用传统的两阶段设计模型。

■ 结果:

41名患者入组, 29名队列A、12名队列B。队列A中, 前5名患者采用ph1b部分的起始剂量治疗, 其中2名随后出现迟发性腹泻为DLT。另外6名患者降低剂量至15mg/m²。因为没有出现DLT, 这一剂量作为RP2D。队列A中, ph2部分入组的23/24名患者在12周时刻评估响应, 1名完全响应 (CR)、14名部分响应 (PR) (包括1名CMR, PET/CT扫描阴性但MR扫描仍有异常病灶)、2名疾病稳定 (SD)、6名疾病进展 (PD)。ORR12w为62.5%。队列B中, 起始剂量治疗的前6名患者没有观察到DLT, 起始剂量作为RP2D。随后, 队列B入组了12名患者, ORR12w为83.3%, 2名CR、8名PR (包括1名CMR)、2名PD。尽管有效, 但队列B仍然因为入组过慢而关闭。最常见的3-4级不良事件为腹泻、腹部疼痛、中性粒细胞减少症。UGT1A1*1、UGT1A1*28基因型与腹泻风险相关。

■ 结论:

在晚期尤文肉瘤中, 伊立替康+安罗替尼联合方案证明了可接受的毒性和具有前景的临床有效性。
临床试验信息: NCT03416517

TPS6089: 安罗替尼或安慰剂联合吉西他滨+顺铂一线治疗复发转移鼻咽癌的多中心随机双盲对照ph3研究

■ 背景:

吉西他滨+顺铂(GP)是复发或转移性鼻咽癌(rmNPC)一线标准化疗方案。然而,对一线化疗抵抗的患者结局较差。更有效的一线治疗仍然是未满足的需求。NPC中常见VEGF过表达,且表达越高与总生存(OS)越短相关。这一特征提示抗血管新生治疗有潜力适用于NPC。安罗替尼是一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂,靶向VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α/β 。在标准治疗失败的rmNPC患者中,安罗替尼的ph1研究显示出可管理的安全性特征和具有前景的抗肿瘤活性,客观响应率(ORR)为25%。本项ph3试验目的是比较安罗替尼对比安慰剂联合GP方案一线治疗rmNPC患者的有效性和安全性。

■ 方法:

本项研究符合资格的关键指标包括:经过根治性放疗后转移或初诊为转移的患者, ECOG PS 0-1, 充足的器官功能, 根据RECIST 1.1至少有1个可测量病灶。符合资格的患者按1:1随机化, 接受吉西他滨1g/m²第1、8日静脉注射, 顺铂75mg/m²第1日静脉注射, 联合安罗替尼或安慰剂12mg第1-14天每日口服, 每周期3周治疗最多6个周期; 序贯安罗替尼或安慰剂12mg每3周第1-14日每日口服维持治疗。主要终点为无进展生存期(PFS)。次要终点包括总生存期(OS)、ORR、生活质量、安全性特征。本研究将采用独立数据监测委员为和独立审查委员会。我们假设中位PFS安罗替尼组为10个月、安慰剂组为7个月。为探测安罗替尼组3个月的PFS提升, 在双边显著性水平0.05、把握度0.8的假设下, 若允许10%脱落率需要入组共336名患者。2018年8月起已经入组58名患者。

临床试验信息: NCT03601975

e15012: FRESCO试验中手足皮肤反应与呋喹替尼生存获益的关联

■ 背景:

Ph3 FRESCO试验证明了呋喹替尼在中国转移性结直肠癌（mCRC）患者中，具有统计学显著和临床有意义的总生存获益。作为VEGFR抑制剂的已知副作用，手足皮肤反应（HFSR）是呋喹替尼组报道常见的药物相关不良反应（AE）。本项回顾分析探索HFSR是否与FRESCO中生存获益存在关联。

■ 方法:

本项分析基于意向治疗人群中的亚组，至少完成一个周期、进入第二周期的呋喹替尼治疗。随机化后接受呋喹替尼5mg/日每周期4周前3周治疗的患者，根据是否报告HFSR划分为亚组。根据Kaplan-Meier方法评估总生存期（OS）、无进展生存期（PFS）。根据Cox比例风险模型估计风险比（HR）。根据log-rank测试生成p-value。

■ 结果:

呋喹替尼至少治疗一个周期、进入第二周期的全部255名患者中，52%患者（n=133）报告了任意等级的HFSR。任意等级HFSR出现的中位时间为21天，大约75%患者在完成第二周期后报告HFSR。HFSR报告和未报告亚组之间，基线特征均衡良好。在呋喹替尼组中，HFSR报告患者相比未报告患者显示了统计学显著差异的OS和PFS获益。在HFSR报告患者相比未报告患者显著降低了43%死亡风险、延长中位OS（11.24 vs 7.54个月；HR=0.57, 95% CI: 0.42, 0.78; p<0.001）。相似地，在呋喹替尼组中，HFSR报告患者相比未报告患者显著更长的PFS（中位5.49 vs 3.48个月；HR=0.70, 95% CI: 0.54, 0.91; p=0.008）。

■ 结论:

本项事后分析提示在中国mCRC患者中，出现HFSR的患者从呋喹替尼中得到更大的生存获益。
临床试验信息：NCT02314819

TPS9119: SAVANNAH: 奥希替尼+沃利替尼治疗奥希替尼后线、EGFR突变、MET驱动晚期NSCLC的ph2

■ 背景:

第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 奥希替尼的毒性谱使其成为一种有吸引力的支柱, 联合其他靶向药可能克服获得性耐药机制。在ph3 FLAURA (15%患者)、AURA3 (19%患者) 研究中, 通过初步的ctDNA数据识别MET扩增是最常见的获得性耐药机制, 联合MET抑制剂就成为一种很直观的想法。沃利替尼 (AZD6094、HMPL-504) 是一种口服高效高选择性的MET-TKI, 在ph1b TATTON研究中联合奥希替尼具有可接受的安全性特征, 为本次ph2 SAVANNAH研究打下了基础。对奥希替尼获得性耐药的其他机制包括EGFR第二突变 (如C797S)、RAS/RAF活化、原癌基因融合, 也为开发奥希替尼为基础的联合用药提供了其他机会。

■ 方法:

符合资格的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者需要组织学、细胞学确认EGFR突变, 并经中心FISH、中心IHC或当地二代测序 (中心事后确认) 确认MET阳性。患者在既往1-3线治疗 (必须包含奥希替尼) 后有影像学进展记录。患者将接受奥希替尼80mg+基于体重的沃利替尼300或600mg每日口服, 每周期28天。主要终点包括中心FISH确认MET阳性患者中的客观响应率 (ORR) 有效性 (根据RECIST 1.1)。次要终点包括: 在中心IHC确认MET阳性及全部患者中的ORR; 在中心FISH、中心IHC确认MET阳性及全部患者中的无进展生存期、总生存期、响应持续时间、肿瘤大小变化、健康相关生活质量、EGFR突变ctDNA清除情况; 在全部患者中的安全性、药代动力学。根据TATTON研究, 我们预期入组约172名MET阳性患者, 包括至少117名中心FISH确认的MET阳性患者。2019年一季度入组已经开始。将进一步讨论针对奥希替尼其他耐药机制的补充试验和后续开发策略。

临床试验信息: NCT03778229

O7004: 氟马替尼对比伊马替尼一线治疗慢性髓系白血病慢性期患者: 中国随机ph3研究结果

■ 背景:

氟马替尼 (FM) 作为伊马替尼 (IM) 的衍生物, 是一种新型BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。本项开放标签ph3试验的目的是验证氟马替尼相比伊马替尼一线治疗新诊断费城染色体阳性慢性髓系白血病慢性期 (CML-CP) 中国患者的有效性和安全性。

■ 方法:

根据Sokal评分分层按1:1随机化分配至每个组。主要终点是在6、12个月时主要分子生物学缓解 (MMR=BCR-ABL IS \leq 0.1%) 比例。由研究全程对分配盲态的中心实验室评估分子生物学缓解。在意向治疗人群中分析有效性终点。

■ 结果:

400名合格患者随机化后两组基线特征相似。全分析集 (FAS) 纳入393名患者, 分别接受氟马替尼片600mg每日一次 (n=196) 或伊马替尼片400mg每日一次 (n=197)。氟马替尼相比伊马替尼具有更高的诱导MMR比例 (% , 95% CI), 在6个月 (33.7, 27.06-40.29 vs 18.3, 12.88-23.67; P=0.0005)、12个月 (48.5, 41.47-55.47 vs 33.0, 26.43-39.56; P=0.0021) 及3个月 (8.2, 4.33- 12.00 vs 2.0, 0.06-4.00; P=0.0058)。12个月时氟马替尼相比伊马替尼更多患者达到完全分子生物学缓解 (BCR-ABL IS \leq 0.0032%)。氟马替尼相比伊马替尼显著更多患者达到3个月早期分子生物学缓解 (BCR-ABL IS \leq 10%) (82.1; 76.78-87.50 vs 53.3; 46.33-60.27; P<0.0001) 和6个月早期完全细胞遗传学缓解 (CCyR) (60.71; 53.88-67.55 vs 49.75, 42.76, 56.73; P = 0.0332)。氟马替尼与伊马替尼具有相似的安全性特征。3-4级治疗期间不良事件发生率相似, 氟马替尼56.57% (112/198) vs伊马替尼 (41.38%87/196)。然而, 部分非血液学和血液学不良事件发生率氟马替尼显著低于伊马替尼, 如皮疹 (4.59% vs 12.63%, P=0.0064)、眼睑浮肿 (0.51 vs 14.65, P<0.0001), 白细胞减少症 (30.61 vs 62.63, P<0.0001)、中性粒细胞减少症 (30.10 vs 59.60, P<0.0001)。各组中没有发现特别的治疗期间不良事件。

■ 结论:

本项ph3试验达到主要终点。我们的研究结果提示氟马替尼相比伊马替尼具有可比的安全性特征, 在3、6、12个月时点具有更优的有效性特征。这些结果支持氟马替尼作为新诊断CML-CP患者的一线治疗选择。

临床试验信息: NCT02204644

TPS7568: 泽布替尼用于复发难治边缘区淋巴瘤 (r/r MZL) 患者的ph2研究

■ 背景:

Bruton酪氨酸激酶 (BTK) 在B细胞受体信号通路中扮演了关键角色, 介导B细胞分化、迁移、黏附、生存。抑制BTK成为靶向B细胞恶性肿瘤的一种策略, 包括边缘区淋巴瘤 (MZL)。临床前研究中显示, 泽布替尼是一种高效、不可逆、高特异性的BTK抑制剂, 具有很好的口服生物利用度、较好的药代动力学/药效动力学属性。迄今为止的临床数据显示, 完全和持续的24小时BTK占有欲持续响应相关, 提示泽布替尼通常耐受良好、严重不良事件发生率较低。在开放标签多中心ph1研究中MZL队列的初步结果在7/9名患者上证明了78%的总响应率 (ORR)。积累的安全性数据显示, 泽布替尼单药治疗伴随房颤、大出血发生率较低, 因治疗相关不良事件的停药率也较低。设计本项研究评估泽布替尼治疗复发/难治边缘区淋巴瘤 (r/r MZL) 患者的安全性和有效性。

■ 方法:

进行中的本项ph2单臂开放标签研究, 评估泽布替尼单药治疗经过至少一线系统治疗的r/r MZL患者。患者接受泽布替尼160mg每日两次口服治疗, 直至疾病进展、无法耐受毒性或撤回知情同意。组织学确认、经过抗CD20抗体治疗、具有可测量病灶的MZL患者符合资格。根据2014 Lugano NHL分类评估疾病响应。主要终点为独立审查委员会 (IRC) 评估的ORR。关键次要终点包括研究者评估的ORR、至响应时间、响应持续时间、至治疗终止时间、无进展生存期 (由IRC和研究者分别评估), 以及总生存期和安全性。正在招募中。

临床试验信息: NCT03601975

TPS7572: ALPINE: ph3泽布替尼对比伊布替尼用于复发难治慢淋白血病/小细胞淋巴瘤 (r/r CLL/SLL)

■ 背景:

抑制Bruton酪氨酸激酶 (BTK) 成为靶向B细胞恶性肿瘤的一种策略, 包括慢淋白血病/小细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)。在研BTK抑制剂泽布替尼经过特别设计以优化选择性、半衰期、可溶性, 能够降低毒性、更好穿透肿瘤组织。早期临床数据提示, 泽布替尼治疗未经治疗 (TN, n=16) 或复发/难治 (R/R, n=50) CLL/SLL患者产生了深度响应: 总响应率 (ORR) 为94%, 包括TN患者、R/R患者中分别6%、2%的完全响应率 (ICML 2017)。设计本项研究以评估泽布替尼单药相比伊布替尼单药治疗r/r CLL/SLL患者, 是否在ORR上显示出有效性的非劣和潜在优效。

■ 方法:

进行中的本项ph3随机开放标签全球研究 (BGB-3111-305), 比较泽布替尼vs伊布替尼在r/r CLL/SLL成人患者的有效性和安全性。约400名患者将按1:1随机化入组, 根据年龄 (<65 vs ≥65岁)、难治状态 (是vs否)、地理区域、del(17p)/TP53突变状态 (出现或缺失) 分层。关键入组标准包括根据iwCLL标准诊断的r/r CLL/SLL、ECOG PS 0-2、充足的血液学功能。主要终点为独立审查委员会根据iwCLL指南评估的ORR, CLL患者根据治疗相关的淋巴细胞增多症修正、SLL患者根据2014 Lugano分类。本项研究支持测试泽布替尼vs伊布替尼的ORR非劣效性和优效性。次要终点包括无进展生存期、安全性、响应持续时间、总生存期。正在招募中。临床试验信息: NCT03734016

P4060: PARP抑制剂氟唑帕利联合阿帕替尼及紫杉醇用于晚期胃及胃食管交接腺癌的ph1研究

■ 背景:

氟唑帕利 (SHR3162) 是一种口服选择性PARP1抑制剂。在我们胃癌PDX模型中, 氟唑帕利+阿帕替尼+紫杉醇相比阿帕替尼单药、阿帕替尼+紫杉醇证明了更显著的肿瘤生长抑制。在本项ph1研究中, 我们假设氟唑帕利+阿帕替尼+紫杉醇对晚期胃及胃食管交界癌患者是安全、有活性的。

■ 方法:

剂量爬坡期 (P1) 采用3+3设计探索氟唑帕利的4个剂量水平, 以寻找ph2推荐剂量 (RP2D) 用于后续研究。患者接受氟唑帕利 (20、30、40、60mg每日两次)+阿帕替尼 (250mg/日)+紫杉醇 (60mg/m²第1、8、15日)。剂量扩展期 (P2) 评估安全性和有效性。患者接受氟唑帕利+阿帕替尼+紫杉醇RP2D直至疾病进展或无法耐受毒性。治疗方案每4周重复进行。患者必须在标准含铂治疗方案后疾病进展。评估不良事件 (AE)、PK、响应率 (根据RECIST 1.1每8周评估可测量病灶)。

■ 结果:

39名患者 (中位年龄58岁) 在P1和P2接受治疗, 包括氟唑帕利20mg (n=4)、30mg (n=27; 6名P1, 21名P2)、40mg (n=6)、60mg (n=2)。本研究的中位治疗时间为2.8个月。在20mg队列中没有报告剂量限制毒性 (DLT)。30mg队列出现1例DLT (3级低磷血症), 40mg队列出现1例4级DLT (4级中性粒细胞减少性发热)、1例4级中性粒细胞减少症出现但3天后恢复, 60mg队列出现2例DLT (1例4级中性粒细胞减少症、1例4级中性粒细胞减少性发热)。因此, 40mg剂量被认为是最大耐受剂量 (MTD)。研究中没有出现治疗相关死亡。最常见的3级以上AE包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性发热、高血压。观察到1例治疗相关停药。36名可评估患者中, 12名 (30.0%) 确认的部分响应、13名 (36.1%) 疾病稳定。中位无进展生存期为4.9个月。PK分析将展示。

■ 结论:

RP2D氟唑帕利+阿帕替尼+紫杉醇联合治疗含铂治疗失败的晚期胃及胃食管交界癌患者是可耐受、有活性的。临床试验信息: NCT03026881

TPS5086: 在研PARP抑制剂pamiparib用于CTC-HRD表型或BRCA缺陷的mCRPC: 一项进行中试验

■ 背景:

转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）男性患者若有BRCA1/2突变或其他导致同源重组缺陷（HRD）的基因突变，预后往往更差。一项新型液态活检测试（EPIC Sciences）可以识别具有HRD表型的循环肿瘤细胞（CTC）。初步研究显示这些男性可以从PARP抑制剂治疗中获得响应。在研PARP1/2抑制剂Pamiparib在非临床研究中，显示了脑部穿透和高效捕获PARP-DNA复合物的特性。在早期临床研究（NCT02361723、NCT03333915）中，pamiparib耐受良好，并显示出初步的抗肿瘤活性；60mg每日两次口服作为研究推荐剂量。

■ 方法:

本项开放标签全球ph2研究，在检测为CTC-HRD或胚系/体细胞BRCA1/2删除突变的mCRPC患者中评估pamiparib的抗肿瘤活性和安全性、耐受性。患者应在至少一线靶向雄激素受体治疗时或治疗后进展，经过至少一线紫杉类治疗后根据PCWG3标准显示前列腺特异性抗原（PSA）进展。4个队列的患者接受pamiparib 60mg每日两次、每周期28天治疗。队列1包括约50名患者，检测CTC-HRD阳性±BRCA1/2突变、具有可测量的转移疾病；队列2包括约30名患者，检测CTC-HRD阳性±BRCA1/2突变、仅有骨转移疾病；队列3、4共包括约20名患者，检测CTC-HRD阴性或未知且BRCA1/2突变、具有可测量转移疾病（队列3）或仅有骨转移疾病（队列4）。前24周每8周、随后每12周评估疾病状态；每4周检测PSA水平。共同主要终点为独立审查委员会评估的影像学客观响应率（ORR）（针对可测量疾病），以及根据PCWG3标准确认的PSA响应率（无论是否有可测量疾病）。次要终点包括ORR、至PSA响应/进展时间、PSA响应持续时间、至症状性骨骼事件时间、影像学无进展生存期、总生存期、安全性。2018年12月5日起，本项研究开放入组。

临床试验信息: NCT03712930

P3126: 新型MDM2拮抗剂APG-115在晚期实体瘤患者中的ph1研究

■ 背景:

APG-115是一种高效可口服的MDM2蛋白抑制剂。与MDM2蛋白结合后，通过保留诱导野生型p53的肿瘤细胞凋亡，APG-115恢复p53蛋白的肿瘤抑制功能。在协同肿瘤模型中，APG-115联合PD-1阻断还可以增强抗肿瘤活性。

■ 方法:

设计本项ph1研究（APG-115-US-001），在美国入组晚期实体瘤患者。研究目标包括评估安全性、剂量限制毒性（DLT）、药代动力学（PK）、药效动力学（PD）、抗肿瘤活性（根据RECIST v1.1标准每8周评估）。患者接受计划剂量（从10至300mg）的APG-115每周期28天中前21天隔日口服给药，直至疾病进展。

■ 结果:

截止2019年1月4日，共28名患者接受不同剂量的APG-115治疗（10mg、20mg、50mg各1名，14名100mg、6名200mg、5名300mg）。既往经过抗肿瘤系统治疗的中位数数为4（范围0-15）。第一周期中观察到DLT，包括200mg有1例2级血小板减少症，300mg有1例3级血小板减少症，100mg、300mg分别有1例3级乏力。最常见的不良事件（AEs）（≥10%患者报告）包括：乏力、恶心、呕吐、腹泻、食欲降低、脱水、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、肢端疼痛、血小板减少症。最常见的3-4级治疗相关AEs为乏力（10.7%）、血小板减少症（10.7%）。6名患者治疗两个周期后疾病稳定（SD），其中2人继续在本研究治疗。PK分析指出暴露（Cmax、AUC）通常随着剂量从20mg到300mg上升而上升。

■ 结论:

APG-115耐受良好、不良事件可管理。APG-115单药治疗晚期实体瘤患者，按每周期28天中前21天隔日口服给药，最大耐受剂量（MTD）、ph2推荐剂量（RP2D）确定为100mg。进一步评估APG-115联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤患者仍在进行中。

临床试验信息：NCT02935907

P3124: 新型MDM2-P53拮抗剂APG-115在中国晚期软组织肉瘤患者中的ph1研究

■ 背景:

APG-115是一种高效可口服的MDM2蛋白抑制剂。在多种移植瘤模型和PDX模型中, APG-115单药或联合化疗、靶向治疗、免疫治疗, 显示出高效抗肿瘤活性。

■ 方法:

本项研究在中国入组晚期实体瘤患者。研究目标包括评估APG-115的安全性、剂量限制毒性(DLT)、药代动力学(PK)、药效动力学(PD)、抗肿瘤活性。患者接受APG-115(范围100-200mg)每周期28天中前21天隔天口服给药, 直至疾病进展。根据RECIST v1.1标准每8周评估抗肿瘤响应。治疗前收集存档肿瘤组织用于分析MDM2和TP53。

■ 结果:

截止2019年1月4日, 13名患者入组3个队列(100mg、150mg、200mg), 其中9名软组织肉瘤(STS)、2名腺样囊性癌(ACC)、2名骨肉瘤。既往经过抗肿瘤系统治疗的中位数数为2(范围0-4)。200mg有1名患者观察到2例DLT, 包括血小板减少症和中性粒细胞减少性发热。最常见的治疗期间不良事件(TEAEs)(≥50患者)包括: 贫血、血小板减少症、呕吐、高胆固醇血症、白细胞减少症。7名患者(54%)出现严重不良事件(SAEs), 其中4例与治疗相关。最常见的3-4级治疗相关不良事件(TRAEs)为贫血(38.5%、中性粒细胞减少症(38.5%。在150mg队列, MDM2扩增、TP53野生型的1名脂肪肉瘤患者部分响应, 5名患者(3名STS、2名ACC)的最佳总响应为疾病稳定。PK分析指出, 在不同剂量水平单次或多次口服贵药, Cmax、AUC与剂量按比例提升。初步PD数据显示, 在测试剂量范围内血浆MIC-1提升呈暴露依赖性。

■ 结论:

初步数据提示在MDM2扩增、TP53野生型脂肪肉瘤中, APG-115具有前景的抗肿瘤活性。安全性特征和PD效果与其他MDM2抑制剂一致。剂量方案优化仍在进行中。

临床试验信息: CTR20170975

P3125: 新型IAP抑制剂APG-1387单药及与帕博利珠单抗联合治疗晚期实体瘤患者的ph1研究

■ 背景:

APG-1387是一种新型双价小分子IAP抑制剂。在多种移植瘤模型中显示出较强的抗肿瘤活性。APG-1387作为宿主免疫调节剂,也支持APG-1387联合抗PD-1抗体治疗肿瘤的想法。

■ 方法:

本研究包括两部分。第一部分是APG-1387单药的剂量爬坡研究,包括转移性前列腺癌(mPC)队列扩展;第二部分是APG-1387联合帕博利珠单抗的剂量爬坡和队列扩展。APG-1387每周期21天中每周静脉注射30分钟给药。帕博利珠单抗200mg每周期21天中第1日静脉注射给药。研究目标是评估安全性、药代动力学(PK)、药效动力学(PD)、有效性(根据RECIST v1.1每6周评估)。

■ 结果:

截止2019年1月4日,共23名患者入组APG-1387单药部分的4个队列(20mg、30mg、45mg、60mg)。在60mg观察到2例剂量限值毒性(DLT),包括脂酶升高、贝尔麻痹,最大耐受剂量(MTD)确定为45mg。19/23名患者经历了至少1例治疗期间不良事件(TEAE)。最常见的TEAEs是were 恶性(21.7%)、乏力(17.4%)、食欲降低(13.0%)、腹部疼痛(13.0%)。45mg、60mg记录了3例3级TEAE,包括胆红素升高、脂酶升高、呼吸短促。3/6名mPC患者(1名60mg、2名45mg)疾病稳定(SD),45mg其中1名确认疾病稳定(-18%)且治疗超过5个周期。APG-1387联合帕博利珠单抗部分,20mg的2名患者第一周期没有观察到DLT。APG-1387的初步PK数据显示,在20-60mg剂量范围内剂量与暴露(Cmax、AUC)成比例。

■ 结论:

APG-1387耐受良好、不良事件可管理。APG-1387单药或联合帕博利珠单抗的潜在效果值得在晚期实体瘤患者中进一步探索,尤其是在mPC患者中。

临床试验信息: NCT03386526

● 国内大分子及细胞治疗

国内大分子及细胞治疗摘要概览

表4: ASCO 2019国内大分子及细胞治疗摘要 (部分)

厂商	产品	靶点机理	摘要	临床试验	适应症	治疗方案	内容
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	PD-1	P4031	Ph2探索	GC 1L	+化疗双药+阿帕替尼	结果
			P4074	Ph2探索	HCC/BTC 1L	+化疗双药	结果
			P9112	Ph2探索	野生型NSCLC 2-3L	+阿帕替尼	结果
			其他4个	IIT	略	略	结果、介绍
君实生物	特瑞普利单抗	PD-1	P4554	Ph2注册	mUC 2L	单药	初步结果
			P6017	Ph2注册	NPC 2L	单药	中期结果
			其他3个	Ph1/2	GC 2L、EC 2L、MLN 2L	单药	生物标志物分析
信达生物	信迪利单抗	PD-1	O7504	Ph2注册	r/r eNKTCL	单药	结果首发
			P4042	Ph1b-F	GC 1L	+化疗双药	结果
			P7533	Ph2注册	r/r cHL	单药	延长随访更新
			P8531	IIT	sqNSCLC新辅助	单药	结果
百济神州	替雷利珠单抗	PD-1	P2556	Ph1	NPC 2L	单药	初步结果
			TPS2655	Ph3注册	GC/GEJC 1L	化疗双药±单药	介绍
			TPS2656	Ph3注册	EC 1L	化疗双药±单药	介绍
			TPS8574	Ph3注册	NSCLC 3期巩固	cCRT±单药	介绍
康方生物	AK105	PD-1	e14006	Ph1澳洲	实体瘤	单药	部分结果
			e19017	Ph1/2注册	r/r cHL	单药	部分结果
誉衡生物	GLS-010	PD-1	e14072	Ph2注册	r/r cHL	单药	初步结果
基石药业	CS1001	PD-L1	P2526	Ph1a/1b	实体瘤、淋巴瘤	单药	部分结果
			TPS8572	Ph3注册	NSCLC 3期巩固	cCRT±单药	介绍
康宁杰瑞 思路迪	KN035	PD-L1	P2608	Ph1中国	实体瘤	单药	结果
			P2609	Ph1日本	实体瘤	单药	部分结果
康宁杰瑞	KN046	PD-L1/CTLA-4	P2554	Ph1 FIH	实体瘤	单药	部分结果
荣昌生物	RC48-ADC	HER2	P4509	Ph2注册	mUC 2L	单药	结果首发
信达生物	IBI305	VEGF-A	P9095	Ph3注册	nsNSCLC 1L	IBI305 vs 贝伐珠单抗	结果首发
科济生物	CAR-CLD18	CLDN 18.2	O2509	Ph1 FIH	GC/PanC	单药	部分结果

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

注: 浅灰色底纹为重点关注摘要; IIT: 研究者发起临床试验; FIH: 首次人体试验

P1066: 抗PD-1单抗SHR-1210+阿帕替尼治疗晚期三阴性乳腺癌患者的安全性和有效性

■ 背景:

PD-1/PD-L1单药阻断在晚期三阴性乳腺癌（TNBC）的早期试验中提供了正面结局。然而，最高的客观响应率（ORR）仅为18.5%。IMPpassion130 试验证明只有PD-L1+ TNBC从抗PD-L1抗体+化疗联合中获得总生存获益。临床前研究发现，通过诱导PD-L1表达、提高肿瘤微环境中细胞毒性淋巴细胞的浸润，抗血管治疗可以提高抗PD-1治疗的敏感性。因此，我们设计了一项SHR-1210（抗PD-1抗体）联合阿帕替尼（VEGFR2抑制剂）在晚期TNBC患者中的p2开放标签试验。

■ 方法:

在转移阶段经过小于三线系统治疗的20-58名晚期TNBC患者，在孙逸仙纪念医院按1:1随机化入组，接受SHR-1210 200mg q2w+阿帕替尼250mg连续剂量（第1-14日）或间断剂量（第1-7日），直至疾病进展或无法耐受毒性。主要终点为ORR。次要终点包括无进展生存期、疾病控制率、至响应时间、响应持续时间、临床获益率、1年总生存率、毒性。

■ 结果:

截止2019年1月30日有34名患者入组，其中10名间断剂量组、24名连续剂量组。26（76.5%）患者在转移阶段经过既往系统治疗。至截止日（2019年1月30日），28名患者根据RECIST可以评估ORR。连续剂量组ORR为47.4%（9/19），间断剂量组没有发现确认的客观响应。连续剂量组DCR为68.4%，间断剂量组DCR为44.4%。间断剂量组中位PFS为2个月，连续剂量组中位PFS尚未达到。最常见的不良事件（AE）为疲乏（65.0%）、手足综合征（63.3%）、AST升高和/或ALT升高（73.3%）。没有治疗相关死亡。由于其较好的响应，另外5名患者将入组到连续剂量组。

■ 结论:

在晚期TNBC患者中，抗PD-1抗体SHR-1210联合阿帕替尼证明了较好的临床活性、安全性特征可管理。
临床试验信息：NCT03394287

P4031: SHR-1210联合卡培他滨+奥沙利铂序贯SHR-1210+阿帕替尼一线治疗晚期胃癌: ph2试验更新结果

■ 背景:

卡培他滨+奥沙利铂 (CAPOX) 是晚期转移性胃癌的一线标准治疗方案之一。抗PD-1抗体卡瑞利珠单抗 (SHR-1210) 在晚期转移性胃及胃食管交界癌 (GC/GEJC) 患者中显示了具有前景的抗肿瘤活性。一项正在进行的多中心ph2试验 (队列1) 评估卡瑞利珠单抗联合CAPOX一线治疗GC/GEJC, 令人鼓舞的初步结果已经汇报。我们展示更新的安全性和有效性数据。

■ 方法:

在本队列中, 未经系统治疗的HER2阴性晚期转移性GC/GEJC腺癌患者接受卡瑞利珠单抗200mg第1日、卡培他滨1000mg/m²第1-14日每日两次、奥沙利铂130mg/m²第1日, 每周期21天重复4-6个周期后, 接受卡瑞利珠单抗200mg每3周+阿帕替尼375mg每日一次, 直至疾病进展或无法耐受毒性。主要终点为客观响应率。

■ 结果:

至数据截止日 (2019年1月20日), 43/48名患者可评估。观察到28名 (65%) 患者部分响应, 确认19名 (44%)。14名患者疾病稳定, 10名患者疾病进展。响应持续时间、无进展生存期的中位估计尚未达到。9名 (21%) 患者出现3级以上治疗相关不良事件 (TRAEs), 包括中性粒细胞减少症、腹泻、皮疹、ALT升高, 但没有致死性TRAEs。10名患者接受4-6个周期卡瑞利珠单抗+CAPOX联合治疗后未进展, 全部接受了卡瑞利珠单抗+阿帕替尼后续治疗, 没有观察到新的安全性信号。

■ 结论:

更新结果确认了卡瑞利珠单抗+CAPOX序贯卡瑞利珠单抗+阿帕替尼一线治疗晚期GC/GEJC患者可耐受, 具有值得关注的响应。本队列扩展的ph3研究已开始进行。

临床试验信息: NCT03472365

P4033: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗一线治疗晚期食管鳞癌的ph2研究

■ 背景:

抗PD-1单抗及抗血管分子在晚期食管癌患者中显示了具有前景的抗肿瘤活性。我们进行本项单中心ph2研究, 评估卡瑞利珠单抗(抗PD-1抗体)+阿帕替尼(VEGFR2-TKI)联合紫杉醇脂质体+奈达铂一线治疗食管鳞癌(ESCC)患者。

■ 方法:

不可切除局部晚期或转移性ESCC患者接受卡瑞利珠单抗200mg第1日、紫杉醇脂质体150mg/m²第1日、奈达铂50mg/m²第1日、阿帕替尼250mg第1-14日给药。治疗方案每周期14天重复6-9个周期后, 序贯卡瑞利珠单抗和/或阿帕替尼维持治疗。主要终点为意向治疗人群中的无进展生存期(PFS)。次要终点包括客观响应率(ORR)、疾病控制率(DCR)、总生存期(OS)、安全性。PD-L1阳性定义为免疫组化(IHC)评估的联合阳性分数(CPS)≥1。

■ 结果:

2018年8月6日至2019年2月6日, 共29名患者入组。中位年龄62岁(43-70)。多数患者为男性(22/29, 75.9%)、转移性疾病(25/29, 86.2%)。26名患者由独立审查中心评估响应, 19名最佳响应为PR(部分响应), 6名SD(疾病稳定), 1名PD(疾病进展), ORR和DCR分别为73.1%(19/26)、96.2%(25/26)。PFS和OS数据尚未成熟。最常见的3-4级不良事件为白细胞减少症(21/29, 72.4%)和中型粒细胞减少症(15/29, 51.7%)。报告了2例治疗相关的严重不良事件均导致住院: 1名患者3级中型粒细胞减少性发热、4级白细胞减少症、3级厌食; 另1名患者4级毒性表皮坏死松解症。

■ 结论:

卡瑞利珠单抗+阿帕替尼联合紫杉醇脂质体+奈达铂可以成为不可切除局部晚期或转移性ESCC患者的一项新的治疗选择。

临床试验信息: NCT03603756

P4074: 卡瑞利珠单抗+FOLFOX4或GEMOX系统化疗 一线治疗晚期肝细胞癌或胆道癌的ph2研究

■ 背景:

晚期肝细胞癌（HCC）和胆道癌（BTC）患者只有非常有限的治疗选择。考虑到奥沙利铂的免疫原性效应，卡瑞利珠单抗+含奥沙利铂化疗联合可能带来更好的临床获益。

■ 方法:

这是一项正在进行的单臂多中心ph2试验。未经系统治疗的晚期HCC或BTC患者给予卡瑞利珠单抗（3mg/kg每2周静脉注射）+典型FOLFOX4（注射氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂）或GEMOX（吉西他滨+奥沙利铂）方案。主要终点为根据RECIST v1.1确认的客观响应率（ORR）和根据CTCAE 4.03的安全性。

■ 结果:

2017年4月27日至2018年10月31日，34名HCC、47名BTC中国患者接受治疗，HCC中27名（79.4%）、BTC中17名（36.2%）为HBV感染。在34名可评估的HCC患者中，确认的ORR为26.5%、疾病控制率（DCR）为79.4%。中位至响应时间（TTR）为2.0个月（范围1.5-5.7）。6/9名响应患者仍在继续响应，中位响应持续时间（DoR）尚未达到（范围3.3-11.5+个月）。中位无进展生存期（PFS）为5.5个月。至数据截止日，61.7% BTC患者仍在继续接受研究药物治疗。在43名可评估BTC患者中，中位治疗持续时间为2.9个月，确认的ORR为7.0%、DCR为67.4%。中位TTR为1.9个月（范围1.8-2.1）。中位DoR为5.3个月（范围3.79-7.0）。中位PFS尚未达到。HCC和BTC患者总生存期的中位估计也尚未达到。85.3% HCC患者、57.4% BTC患者出现3级以上治疗相关不良事件（TRAEs），最常见的为中性粒细胞减少症（HCC 55.9%、BTC 29.8%）、白细胞减少症（HCC 38.2%、BTC 21.3%）、血小板减少症（HCC 17.6%、BTC 12.8%）、过敏反应（BTC 19.1%）。只有1例BTC患者因为TRAE（重复出现的2级贫血，与FOLFOX4相关）停止治疗。只有5.9% HCC患者（脂酶升高）、3.8% BTC患者（过敏反应）出现3级以上免疫相关不良事件。

■ 结论:

卡瑞利珠单抗+FOLFOX4或GEMOX化疗对晚期HCC和BTC患者可耐受，可以提供一种具有前景的新选择。

临床试验信息：NCT03092895

P4092: SHR-1210+GEMOX一线治疗胆道癌：单臂探索性研究结果

■ 背景:

SHR1210是人源化抗PD-1抗体。我们进行一项单臂探索性研究，用于评估SHR-1210联合吉西他滨+奥沙利铂（GEMOX）一线治疗胆道癌（BTC）患者的有效性和安全性。

■ 方法:

患者接受SHR-1210（3mg/kg，总剂量 \leq 200mg，每2周第1日静脉注射）联合吉西他滨（800mg/m²，每2周第1日静脉注射）+奥沙利铂（85mg/m²，每2周第2日静脉注射）。联合化疗不超过8-12个周期。若无法耐受化疗或12周期联合化疗结束，疾病稳定或客观响应的患者将继续接受SHR-1210单药维持治疗，直至疾病进展或无法耐受毒性。每8周评估响应。

■ 结果:

2018年2月至2018年12月15日，32名合格患者招募，治疗超过2个月的27名患者纳入本项分析。中位年龄64岁（范围range 47-75）。16名患者为胆管癌，11名患者为胆囊癌。26名患者可评估有效性。12名患者达到部分响应（46.15%），12名患者疾病稳定（46.15%），2名患者疾病进展。胆囊癌患者相比胆管癌患者具有更高客观响应率的趋势（63.64% vs 33.33%， $p=0.23$ ）。19名患者有组织样本供二代测序。胆囊癌相比胆管癌有较高的中位肿瘤突变负荷（TMB）的趋势（8.1个突变/Mb vs 5.4个突变/Mb， $p=0.33$ ）。高TMB（ >8.6 个突变/Mb，基于世和基因BTC数据库）患者相比低TMB患者，具有显著较高的ORR（100% vs 26%， $p=0.0294$ ）。最常见的3级以上不良事件有恶心（18.52%）、GGT升高（18.52%）、低钾血症（18.52%）、疲乏（18.52%）。

■ 结论:

SHR-1210+GEMOX对BTC患者显示了具有前景的有效性及其可耐受的不良反应。胆囊癌患者可能从这一治疗中获益更多。肿瘤突变负荷可能成为免疫治疗的预测因子。

临床试验信息：NCT03486678

P9112: PD-1单抗SHR-1210+阿帕替尼治疗EGFR及ALK野生型晚期NSCLC患者的有效性

■ 背景:

临床前研究提示PD-1单抗SHR-1210和VEGFR2抑制剂阿帕替尼联合可以显著提升抗肿瘤效果。这是SHR-1210静脉注射+apatinib口服治疗晚期NSCLC患者的一项开放标签多中心ph1/2研究。我们汇报SHR-1210+阿帕替尼治疗EGFR和ALK野生型患者的初步有效性和安全性结局。

■ 方法:

在剂量爬坡阶段入组既往经过至少两线化疗的晚期非鳞NSCLC患者，探索阿帕替尼2个剂量水平（250、375mg/d）+SHR-1210（200mg q2w）。在ph2试验中选择阿帕替尼250mg/d联合SHR-1210。入组经过一线含铂化疗的患者。主要终点为根据RECIST 1.1评估的ORR。治疗前获取存档或新鲜的肿瘤组织和血液样本，检测PD-L1表达和肿瘤突变负荷（TMB）用于疗效相关性。蔡勇Oseq-泛肿瘤面板（包含636个基因、1.95Mb）检测TMB并用华大基因内部开发的算法计算。

■ 结果:

96名EGFR和ALK野生型晚期非鳞NSCLC患者招募。23名既往经过至少两线系统治疗，73名既往经过一线治疗。中位年龄57岁，男性79.8%，腺癌93.9%，吸烟史56.7%。91名患者可评估，ORR、DCR分别为29.7%、81.3%。80/91名可评估患者有血液TMB（bTMB）检测，根据操作者特性曲线确定分界点为1.54个突变/Mb。高bTMB患者ORR为50%（19/38）。数据截止2019年1月20日，20/27名响应患者仍在继续治疗（见表）。在全部96名患者中，54名（56.2%）出现3级以上TRAEs。在2名以上患者中出现的3级以上不良事件包括高血压、手足综合征、GGT升高、蛋白尿、肝功能异常、碱性磷酸酶升高。

■ 结论:

在非鳞NSCLC患者中，SHR-1210+阿帕替尼证明了具有前景的抗肿瘤活性和可接受的安全性，尤其是在高bTMB人群中。需要前瞻性研究验证临床结局和bTMB作为疗效预测指标。

临床试验信息: NCT03083041

表5: P9112关键数据

	ORR	DCR	mDOR (月)	mPFS (月)
既往≥2线	33.3%	85.7%	5.9, 3/7继续	6.4
既往1线	28.6%	80.0%	尚未达到, 17/20继续	未达到
bTMB高	50.0%	81.6%	尚未达到, 14/17继续	8.3
bTMB低	16.7%	76.2%	尚未达到, 5/7继续	5.6

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

P11013: 阿帕替尼+SHR-1210用于化疗后进展不可切除高级别骨肉瘤 (APFAO): 前瞻开放标签ph2试验

■ 背景:

此前研究结果显示在晚期骨肉瘤中,阿帕替尼有较高的客观响应率,但持续活性较短。鉴于免疫疗法的近期成功,抗血管新生与免疫检查点阻断剂联合成为一种有吸引力的策略。我们目标是研究在化疗后进展的晚期不可手术高级别骨肉瘤患者中阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗的活性。

■ 方法:

我们在北大人民医院进行本项开放标签ph2试验。入组化疗后进展的晚期骨肉瘤患者(14岁以上)。患者接受500mg阿帕替尼每日口服+200mg卡瑞利珠单抗每2周静脉注射,直至疾病进展或无法耐受毒性。主要终点为6个月无进展生存(PFS)。所有分析基于意向治疗人群。

■ 结果:

在2018年1月1日至9月4日间,入组了41名患者。20/41名患者(48.8%; 95%CI: 32.8%, 64.8%) 在6个月时疾病进展。截止最后随访,客观响应率为21.95% (9/41)。6个月、4个月PFS比例分别为54.32% (95% CI: 37.62%, 68.33%)、70.00% (95% CI: 53.24%, 81.73%)。中位PFS为6.50个月(95% CI: 4.23, 7.50),中位OS尚未达到。不同PD-L1表达人群的ORR或PFS没有统计学显著差异($P=0.153$, $P=0.231$)。但仅有肺转移病灶相比其他部位病灶,具有明显更长的PFS ($P<0.001$)。我们还汇总了不同病灶的进展特征如下:肺部病灶缓慢进展(N=7)、肺部稳定但肺外出现新病灶(N=4)、骨病灶进展(N=13),我们发现不同进展人群具有显著不同的PFS ($P=0.009$)。20/41名患者(48.78%)因为毒性导致剂量减少和/或短期中断。没有治疗相关死亡。

■ 结论:

阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗相比阿帕替尼单药治疗化疗后进展的晚期骨肉瘤患者显著延长了PFS。肺转移病灶的人群获得显著更长的PFS。患者是否获得总生存获益需要进一步观察。

临床试验信息: NCT03359018

TPS4147: 抗PD-1单抗SHR-1210+尼妥珠单抗二线治疗食管鳞癌的单臂开放ph2试验

■ 背景:

大约有40%食管癌诊断为晚期不可切除或转移性疾病;晚期疾病的5年生存率仅为5%。在中国,一线化疗后进展的晚期食管鳞癌(ESCC)患者没有标准治疗方案。在晚期不可切除或转移性ESCC患者中,抑制PD-1证明了具有前景的抗肿瘤活性、安全性可管理。人源化IgG4单抗SHR-1210对PD-1分子具有高亲和力和特异性。SHR-1210通常耐受良好、在包括ESCC在内的实体瘤患者中具有初步的抗肿瘤效果。在多项ph2研究中,人源化抗EGFR单抗h-R3尼妥珠单抗治疗头颈癌、非小细胞肺癌、食管癌已显示有效性和安全性。本项研究的目的是观察和评估抗PD-1抗体SHR-1210联合尼妥珠单抗二线治疗晚期ESCC患者的有效性和安全性。

■ 方法:

18-75岁、具有可测量肿瘤病灶、一线化疗失败或进展的患者入组本项研究。患者接受SHR-1210 200mg每2周联合尼妥珠单抗200mg每周,直至疾病进展、死亡或无法耐受毒性。根据RECIST v1.1每6周评估响应、评估安全性(身体检查、生命体征、ECOG PS、实验室检测)。主要终点是客观响应率(ORR),次要终点疾病控制率(DCR)、响应持续时间(DOR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。此外,我们还通过靶向捕获测序和基因表达谱,尝试识别可以预测SHR-1210+尼妥珠单抗疗效的生物标志物作为探索性终点。

临床试验信息: NCT03092895

P4554: 重组人源化抗PD-1单抗特瑞普利单抗治疗转移性尿路上皮癌患者: 开放标签ph2研究的初步结果

■ 背景:

标准治疗后疾病进展的晚期转移性尿路上皮癌 (UC) 患者只有有限的治疗选择。重度经治的转移性UC患者中, 特瑞普利单抗的ph1研究证明了可接受的安全性特征和具有前景的临床活性。我们在此汇报在难治/转移性尿路上皮癌中国患者中特瑞普利单抗的ph2临床研究初步安全性和有效性结果。

■ 方法:

转移性UC患者接受特瑞普利单抗 (又名JS001) 3mg/kg每2周, 直至疾病进展或无法耐受毒性。转移性疾病的所有患者根据RECISTv1.1每8周评估临床响应。评估肿瘤PD-L1表达和肿瘤突变负荷与临床响应的相关性。

■ 结果:

2017年5月至2019年2月10日, 来自7家参与中心的79名患者入。中位年龄61岁, 57.5%为男性。至数据截止日2019年1月20日, 常见的治疗相关不良事件大多为1-2级, 包括贫血、高血糖、ALT升高、AST升高、甲状腺功能减退。65名可评估患者中观察到2名完全响应、18名部分响应、13名疾病稳定, 客观响应率 (ORR) 为30.8%, 疾病控制率为50.8%。至截止日有70% (14/20) 响应患者仍在继续治疗。56名患者获得了PD-L1表达结果。PD-L1阳性患者 (n=16, 28.6%) 相比PD-L1阴性患者 (n=40), 获得了显著更高的ORR (62.5% vs 15.0%, $p < 0.01$)。

■ 结论:

在化疗难治的UC患者中, 特瑞普利单抗证明了令人鼓舞的临床活性、安全性特征可管理。在PD-L1阳性患者中, 特瑞普利单抗引起了较好的62.5%, 而PD-L1阴性患者也获得了15% ORR, 包括一名完全响应。患者将持续检测以获得更多的安全性和有效性数据读出 (DOR、PFS、OS)。

临床试验信息: NCT03113266

P6017: 重组人源化抗PD-1单抗JS001治疗复发转移鼻咽癌: 开放标签ph2研究的中期结果

■ 背景:

标准治疗后疾病进展的转移性鼻咽癌 (NPC) 患者只有有限的治疗选择。靶向PD-1的人源化IgG4抗体特瑞普利单抗 (又名JS001) 在中国已被批准二线治疗转移性黑色素瘤。我们在此汇报特瑞普利单抗治疗转移性NPC患者的一项ph2研究结果。

■ 方法:

设计本项多中心开放标签ph2试验, 用于评估特瑞普利单抗治疗系统治疗失败的转移性NPC患者的安全性和有效性。特瑞普利单抗3mg/kg每2周静脉注射, 直至疾病进展或无法耐受毒性。分析肿瘤PD-L1表达、血浆EBV DNA水平及其他生物标志物与临床响应的相关性。

■ 结果:

截止2019年2月, 190名化疗难治的转移性NPC患者在17个参与单位完成入组。中位年龄46岁, 89.5%的患者既往经过至少两线系统治疗。92%的患者出现治疗相关不良事件 (TRAE), 大多数为1-2级。常见的TRAE包括贫血、甲状腺功能减退、AST升高、蛋白尿、发热、咳嗽、便秘、ALT升高、白蛋白减少血症、瘙痒。25%的患者出现3级以上TRAE。至数据截止日2019年1月7日, 135名可评估患者中观察到3名完全响应、31名部分响应、40名疾病稳定, 客观响应率 (ORR) 为25.2%, 疾病控制率为54.8%。125名患者获得了PD-L1表达结果, 其中45.6% (57/125) 为PD-L1阳性。PD-L1阳性患者相比PD-L1阴性患者获得了略微更高的ORR (29.8% vs 22.1%)。此外在响应患者中观察到平均47倍的血浆EBV DNA拷贝数下降, 往往早于影像学识别临床获益。

■ 结论:

在迄今为止最大的NPC患者检查点阻断试验中, 特瑞普利单抗证明了可管理的安全性特征和令人鼓舞的临床活性。血浆EBV DNA拷贝数变化可能成为临床响应较好的预测标志物。患者将继续监测安全性和生存数据读出。

临床试验信息: NCT02915432

P4021: 化疗抵抗胃癌接受特瑞普利单抗后, 肿瘤突变负荷可以识别总生存优势

■ 背景:

在特定肿瘤中接受免疫治疗, 肿瘤突变负荷 (TMB) 与增强的客观响应率 (ORR) 和无进展生存期相关。本项研究目的是在晚期胃癌中研究人源化PD-1抗体特瑞普利单抗的安全性和有效性, 以及包括TMB和PD-L1在内的生物标志物预测有效性的价值。

■ 方法:

本项研究是ph1b/2试验的一部分, 用于评估特瑞普利单抗单药或与化疗联合治疗化疗难治或未经化疗的晚期胃癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈鳞癌的安全性和活性。此次汇报聚焦于化疗抵抗的胃癌队列, 接受特瑞普利单抗 (3mg/kg 每2周第1日) 单药治疗。主要终点为ORR。生物标志物包括肿瘤PD-L1表达、TMB、微卫星不稳定 (MSI)、Epstein-Barr病毒 (EBV) 感染状态, 根据预先计划评估它们与临床疗效的相关性。采用SP142免疫组化评估肿瘤PD-L1表达, 对肿瘤样本进行全外显子组测序评估其他生物标志物。

■ 结果:

58名患者加入本队列。ORR为12.1%, 疾病控制率为39.7%。只有1人为微卫星高度不稳定 (MSI-H) 并取得了部分响应。1/4名EBV阳性人群取得了部分响应。PD-L1表达阳性人群 (ORR 37.5%, 3/8) 相对PD-L1表达阴性人群 (ORR 8.5%), 或TMB \geq 12个突变/Mb (ORR 33.3%, 4/8) 相对TMB $<$ 12个突变/Mb (ORR 7.0%), 观察到了显著更高的。TMB高人群相对TMB低人群显示了显著更优的总生存期 (OS) (HR = 0.48, 96% CI 0.24-0.96, p=0.038), 然而PD-L1表达状态未能区分OS。

■ 结论:

特瑞普利单抗治疗化疗难治的晚期胃癌患者证明了具有前景的抗肿瘤活性。对化疗难治的晚期胃癌患者接受PD-1阻断免疫治疗, TMB相比PD-L1表达可能是更好的OS预测标志物。

临床试验信息: NCT02915432

P4036: 食管鳞癌中染色体11q13频繁扩增与免疫检查点阻断临床获益的关联

■ 背景:

食管鳞癌 (ESCC) 是南美、东亚国家最主要的组织学亚型, 世界范围内仍然是未满足的临床需求。此前研究已显示在转移性ESCC的部分患者群中靶向PD-1治疗的有效性。然而对于基于PD-1抗体的免疫治疗, 完善的预测生物标志物依然尚未确认。

■ 方法:

纳入本项分析的患者来自于一项多中心ph1b/2试验的一部分, 用于评价人源化PD-1抗体特瑞普利单抗治疗实体瘤的安全性和活性。为识别响应的分子生物学决定因素, 我们对患者样本进行全外显子组测序 (WES)、mRNA测序、免疫组化, 评估基因组和转录组的生物标志物、PD-L1表达和肿瘤突变负荷 (TMB) 与临床有效性之间的相关性。

■ 结果:

60名化疗抵抗的晚期ESCC患者入组, 59名接受特瑞普利单抗治疗。16个月后, 94.9% (56/59) 患者经历了至少一次治疗相关不良事件 (TRAEs)。主要为1-2级。30.5% (18/59) 患者出现了3级以上TRAEs。至数据截止日, 11名患者 (18.6%; 95% CI: 9.7%, 30.9%) 实现了客观响应, 疾病控制率为47.5% (95% CI: 34.3%, 60.9%)。其中有24/50 (48%) 名患者在拷贝数分析中识别为染色体11q13区域扩增, 与扩增基因的mRNA表达上升一致, 包括CCND1 (cyclin D1)、FGF家族成员 (FGF3/4/19)。没有11q13扩增患者相比11q13扩增患者, 客观响应率 (ORR) 显著更高 (30.8% vs 4.2%, $p=0.024$)、无进展生存期 (PFS) 更长 (3.7 vs 2.0个月, $HR=0.47$, 95% CI: 0.24-0.91, $p=0.025$)。相反, 高TMB患者 (≥ 12 个突变/Mb; 11/47, ORR=23.4%) 或PD-L1表达阳性患者 (TC或IC 1%; 19/57, 33.3%) 并未能显示出更高的ORR或生存优势。

■ 结论:

在化疗抵抗的ESCC患者中, 特瑞普利单抗证明了可管理的安全性特征和具有前景的抗肿瘤活性。对接受基于PD-1免疫治疗的晚期ESCC患者而言, 基因组的11q13区域扩增可能成为负面预测标志物。对这一区域中推测的耐药基因正在进行后续研究。

临床试验信息: NCT02915432

e21050: 肿瘤生长速率 (TGR) 作为晚期黑色素瘤抗PD-1免疫治疗疗效的早期指标

■ 背景:

由于免疫治疗相比化疗和靶向治疗需要更长时间显示临床有效性, 在免疫治疗之前筛选出肿瘤生长速率 (TGR) 较低的患者十分关键, 让免疫治疗获得充足的时间发挥作用。然而, 免疫治疗前TGR哪个阈值可能与更好结局之间关联仍然未知。

■ 方法:

在两项临床试验 (NCT02836795、NCT03013101) 中, 前瞻性接受抗PD-1抗体特瑞普利单抗的晚期抵抗黑色素瘤患者, 分析其医疗记录。计算在治疗前期间 (参照) 和治疗期间 (治疗) 的TGR。计算TGR与首次评估的客观响应、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 之间的关联。

■ 结果:

我们共分析了这两项临床试验中的142名患者。排除了治疗前期间没有可测量病灶、治疗前/治疗期间影像记录不完整之后, 共90名患者可以探索TGR与抗PD-1抗体有效性之间的关系。TGR和超进展根据Charniak S.定义。TGR的分布如下: 中位63.7 (范围-51~720)。部分响应 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)、完全响应 (CR) 的患者分别有15名 (16.7%)、41名 (45.6%)、34名 (37.8%)、0名。观察到TGR较低与客观响应之间存在关联 ($P \leq 0.001$)。可评估患者在第8周时, TGR ≤ 55 组、TGR > 55 组相对基线肿瘤测量显示PR/SD的比例分别为83.9% (13+34/56)、26.5% (2+7/34)。TGR ≤ 55 组、TGR > 55 组的中位PFS分别为 5.5 ± 0.9 个月 vs 1.8 ± 0.4 个月 ($P \leq 0.001$)。TGR ≤ 55 组、TGR > 55 组的中位OS分别为尚未达到 vs 15.9 ± 1.8 个月 ($p=0.02$)。两名患者在随访中出现确认的假性进展; 这两名患者的TGR均小于55。5名患者经历了超进展; 每个患者的TGR分别为9、12、54、56、78。

■ 结论:

在抗PD-1抗体治疗前TGR ≤ 55 的黑色素瘤患者, 更有可能从这类治疗中获益。然而, TGR无法预测在抗PD-1抗体治疗后可能出现超进展的患者。

临床试验信息: NCT02836795, NCT03013101

O7504: 信迪利单抗治疗复发难治结外NK/T细胞淋巴瘤 (ENKTL): 一项多中心单臂ph2试验 (ORIENT-4)

■ 背景:

亚洲外周T细胞淋巴瘤中结外NK/T细胞淋巴瘤 (ENKTL) 占比超过20%。基于L-门冬酰胺酶治疗失败后, 复发/难治 (r/r) ENKTL预后较差, 中位总生存期小于6个月。EBV感染诱导的PD-L1过表达是ENKTL逃避免疫监视的潜在机制, PD-1抗体在r/r ENKTL患者中的近期研究证明了潜在有效性。全人抗PD-1单抗信迪利单抗具有与其他已批准PD-1抗体一致的安全性特征, 2018年在中国已被批准治疗复发/难治经典霍奇金淋巴瘤。本项多中心单臂ph2研究目的是炎症信迪利单抗单药治疗r/r ENKTL中国患者的有效性和安全性。

■ 方法:

病理学确认的r/r ENKTL患者入组。信迪利单抗200mg每3周静脉, 直至疾病进展、死亡、无法耐受毒性或从研究中撤回。疾病进展后允许继续治疗。同时采用PET-CT和增强CT/MRI评估肿瘤响应。主要终点为根据Lugano 2014标准的客观响应率。本次分析的数据截止日为2019年2月2日。

■ 结果:

2017年8月31日至2018年2月7日, 共28名患者入组: 60.7%为男性, 中位年龄37岁 (范围19-65)。68%患者为4期疾病, 89.3%患者为ECOG PS \geq 1分。所有患者基于L-门冬酰胺酶治疗均失败, 既往治疗中位线数为3 (范围1-13), 78.6%患者经过既往放疗, 7.1%患者造血干细胞移植失败。中位治疗持续时间为14.04个月 (范围1.4-17.3), 19名患者仍在继续接受信迪利单抗治疗。68% (19/28, 95%CI: 47.6%-84.1%) 患者获得响应 (CR+PR), 包括4名患者响应前进展。DCR为85.7%, 包括5名患者疾病稳定或响应前进展。1年总生存率为82.1%, 中位总生存期尚未达到。大多数治疗相关不良事件 (TRAE) 为1-2级 (67.9%), 没有患者因不良事件而终止治疗。最常见的TRAE是淋巴细胞减少症 (46.4%), 其中84.6%为1-2级。21.4%患者出现了严重不良事件, 均与信迪利单抗不相关。没有患者因不良事件而死亡。

■ 结论:

信迪利单抗治疗r/r ENKTL有效且耐受良好, 对这些患者可以作为一项具有前景的治疗选择。本项研究中在PET扫描中观察到的早期疾病可能为假进展, 与较差的结局并不相关, 还需要进一步研究。

临床试验信息: NCT03228836

P4042: 信迪利单抗联合XELOX一线治疗胃及胃食管交界癌 (GC/GEJC) 的有效性和安全性

■ 背景:

免疫检查点抑制剂在晚期胃及胃食管交界癌 (GC/GEJC) 中已显示临床获益。本项ph1b研究评估抗PD-1抗体信迪利单抗联合XELOX一线治疗GC/GEJC的安全性和有效性。

■ 方法:

本项ph1b研究队列F入组未经治疗、无HER2扩增的不可切除局部晚期或转移性GC/GEJC患者。患者接受信迪利单抗200mg每3周静脉注射联合最多6个周期的XELOX方案 (奥沙利铂130mg/m²第1日静脉注射+卡培他滨1000mg/m²前14日每日两次口服), 直至疾病进展、无法耐受毒性或死亡。主要终点为评估联合用药根据RECIST v1.1的有效性、安全性、耐受性。

■ 结果:

共20名患者入组队列F。至数据截止 (2019年1月15日), 中位随访时间为5.8个月 (范围2.4-12.5)。信迪利单抗的中位剂量为6.5次 (范围4-12)。客观响应率 (ORR) 为85.0% (95%CI, 62.1-96.8), 疾病控制率 (DCR) 为100.0% (95%CI, 83.2-100.0)。在最佳客观响应 (BOR) 为部分响应 (PR) 的17名患者中, 2名患者达到靶病灶的完全响应 (CR)。中位治疗持续时间 (DOR)、中位无进展生存期 (PFS) 尚未达到。3名患者在达到PR (N=2) 和SD (N=1) 的BOR后完成了原发肿瘤切除。治疗期间不良事件 (TEAEs) 发生率为85.0%。14名患者 (70.0%) 出现了治疗相关不良事件 (TRAEs)。3级以上TRAEs发生率为15%。6名患者 (30.0%) 出现了免疫相关不良事件。没有不良事件导致死亡。至数据截止, 12名患者仍在继续治疗, 8人终止治疗并进入生存随访。包括肿瘤样本中PD-L1表达的生物标志物分析仍在进行中。

■ 结论:

信迪利单抗联合XELOX一线治疗GC/GEJC显示了具有前景的抗肿瘤有效性和可耐受的安全性特征。这一适应症中信迪利单抗联合XELOX的后续随机ph3研究在进行 (NCT03745170)。

临床试验信息: NCT02937116

P7533: 信迪利单抗治疗复发难治经典霍奇金淋巴瘤: 多中心单臂ph2 ORIENT-1研究的延长随访

■ 背景:

经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的特征是染色体 9p24.1 变异和 PD-L1 过表达。PD-1 检查点抑制剂信迪利单抗在复发难治 cHL 中, ORIENT-1 研究的主要分析已经证明了有效性。我们在此汇报在延长随访后的安全性和有效性更新。

■ 方法:

ORIENT-1 是一项在中国进行的多中心单臂 ph2 研究。包括自体造血干细胞移植 (HSCT) 在内, 经过至少 2 线系统治疗失败的 cHL 患者入组。信迪利单抗 200mg 每 3 周静脉注射, 直至疾病进展、死亡、无法耐受毒性或从研究中撤回。主要终点为独立影像审查委员会 (IRRC) 根据 2007 IWG 标准评估的客观响应率 (ORR)。

■ 结果:

96 名患者接受治疗。至 2018 年 10 月 16 日数据截止, 72.9% 患者仍在继续治疗, 中位随访时间 14 个月。治疗周期中位数为 20 (范围 1-26)。基于 IRRC 审查的 ORR 为 85.4% (82/96, 95%CI: 76.7-91.8)。根据 PET 扫描, 28 名患者 (29.2%) 获得完全响应 (CR)。82 名达到完全或部分响应的患者中有 59 名在分析时点仍在继续响应。中位响应持续时间 (DoR) 和无进展生存期 (PFS) 尚未达到。最常见的治疗相关不良事件 (TRAE) 为发热 (40.6%, 39/96), 其中 92.3% 为 1-2 级。最常见的 3-4 级 TRAE 为发热 (3.1%) 和贫血 (3.1%)。1 名患者出现死亡, 被认为与治疗无关。

■ 结论:

ORIENT-1 研究是中国 cHL 患者接受 PD-1 治疗中的最大队列。除了高响应率外, 延长随访也证明了信迪利单抗的持久有效性和较好的长期安全性特征。

临床试验信息: NCT03114683

P8531: 信迪利单抗阻断PD-1新辅助治疗可切除鳞状非小细胞肺癌 (sqNSCLC) 的有效性和安全性

■ 背景:

潜在可切除疾病的NSCLC通常会在手术之后复发。迫切需要新的治疗手段预防术后复发。本项研究中,我们测试抗PD-1抗体信迪利单抗新辅助治疗可切除鳞状非小细胞肺癌 (sqNSCLC) 中国患者的有效性和安全性。

■ 方法:

所有患者均为未经治疗的可切除sqNSCLC (1B-3A期), 并经组织病理学确认。患者在第1、22日接受2个周期信迪利单抗 (200mg 静脉注射)。手术在第29-43日内开展。增强PET-CT在基线和手术前7天获得。安全性特征和有效性的初步分析计划在至少20个患者手术后进行。

■ 结果:

截止2019年1月28日, 22名sqNSCLC患者 (20名男性、2名女性) 接受了2个剂量的信迪利单抗后进行根治性手术。中位年龄61.5岁 (范围48-70)。分别有6名 (27.3%)、4名 (18.2%) 患者经历了新辅助治疗期间不良事件 (TEAEs)、新辅助治疗相关不良事件 (TRAEs)。多数TEAEs、TRAEs为1-2级。3名患者达到影像学部分响应: 根据RECIST 1.1 ORR为3.6%。10名患者 (45.5%) 实现了主要病理学响应 (MPR, 肿瘤活细胞 $\leq 10\%$), 包括4名患者 (18.2%) 完全病理学响应 (pCR, 无肿瘤活细胞)。病理学响应和原发肿瘤的标准化摄取值 (SUV) 下降幅度之间有正相关性。SUV下降幅度 $>30\%$ 的9名患者中有8名MPR, 相比SUV下降幅度 $\leq 30\%$ 的11名患者中没有MPR。

■ 结论:

信迪利单抗新辅助治疗sqNSCLC患者可耐受, MPR比例45.5%令人鼓舞SUV下降服务可能可以预测sqNSCLC接受PD-1治疗后的病理学响应。

临床试验信息: ChiCTR-OIC-17013726

P2556: 在研抗PD-1单抗替雷利珠单抗治疗中国鼻咽癌（NPC）患者的初步结果

■ 背景:

鼻咽癌（NPC）的流行病学特征具有独特的地理分布，中国是全球NPC发病率最高的国家之一。替雷利珠单抗是一种与PD-1具有高度亲和力和特异性的在研单抗。替雷利珠单抗通过抗体工程最小化巨噬细胞FcγR结合力，以避免导致T细胞清除、对PD-1治疗潜在抵抗的抗体依赖吞噬作用。本项ph1/2研究的此前报道展现了替雷利珠单抗单药耐受良好，在中国晚期实体瘤患者中证明了初步的抗肿瘤活性。本项研究的剂量验证部分推荐剂量认定为200mg每3周静脉注射。我们在此汇报NPC队列的初步数据。

■ 方法:

组织学或细胞学确认、WHO分类II-III的晚期转移性NPC中国患者，入组本研究的适应症扩展阶段。入组患者接受替雷利珠单抗200mg每3周静脉注射，直至无法耐受毒性、撤回知情同意或没有证据继续临床获益。根据RECIST v1.1评估抗肿瘤活性，根据NCI-CTCAE v4.03评估安全性、耐受性。

■ 结果:

截止2018年5月11日，20名NPC患者（中位年龄49岁，范围35–61）入组。大多数患者为男性（85%）、非吸烟者（65%）。所有患者既往经过放疗；19名患者（95%）既往经过至少一线系统治疗，系统治疗中位线数为2（范围0-10）。至数据截止日，15名患者仍在继续治疗，中位随访期5.5个月（范围0.46-9.0）。响应可评估的15名患者中，3名确认部分响应（PR），9名疾病稳定；1名患者PR尚未确认。7名患者经历了至少1例治疗相关不良事件（TRAE）；在2例以上出现的唯一TRAE为甲状腺功能减退（n=3）。没有报告3级以上TRAE或严重不良事件。此外，没有不良事件导致治疗中断或终止。

■ 结论:

替雷利珠单抗总体上耐受良好，在经治晚期NPC患者中证明了抗肿瘤活性。
临床试验信息：CTR20160872

TPS2655: ph3进行中试验比较替雷利珠单抗+化疗对比安慰剂+化疗一线治疗晚期胃及胃食管交界腺癌

■ 背景:

在局部晚期或转移性胃及胃食管交界癌（GC/GEJC）患者中，基于氟尿嘧啶和铂类的联合化疗是一线标准治疗方案。尽管化疗方案在进步，但结局依然较差、生存率低。在研抗PD-1单抗替雷利珠单抗，通过抗体工程最小化巨噬细胞FcγR结合力，避免会导致T细胞清除、对PD-1治疗潜在抵抗的抗体依赖吞噬作用。此前报告提示替雷利珠单抗单药或联合化疗，在包括GC/GEJC在内的晚期实体瘤患者中耐受性良好、具有抗肿瘤活性。

■ 方法:

设计本项全球双盲随机ph3研究，比较铂类/氟尿嘧啶+替雷利珠单抗对比铂类/氟尿嘧啶+安慰剂，一线治疗局部晚期或转移性GC/GEJC患者。来自160家中心的约720名患者将按1:1随机化接受替雷利珠单抗（200mg每3周静脉注射）或安慰剂（每3周静脉注射）联合化疗。在个体基础上行，奥沙利铂（130mg/m²每3周静脉注射）+卡培他滨（1000mg/m²每3周前2周每日两次口服）或顺铂（80mg/m²每3周静脉注射）+氟尿嘧啶（800mg/m²/日每3周前5日静脉注射）将作为化疗支柱。化疗给药最多6个周期；对卡培他滨+奥沙利铂患者，可选择卡培他滨维持治疗。采用Ventana PD-L1（SP263）检测PD-L1表达。主要终点是在意向治疗人群和PD-L1阳性人群中的无进展生存期、总生存期。次要终点包括总有效率、治疗持续时间、生活质量结局、联合治疗的安全性/耐受性特征。探索性终点包括疾病控制率、至响应时间，以及潜在预测性生物标志物的分析，包括但不限于PD-L1表达。

临床试验信息：NCT03777657

TPS2656: 随机对照ph3进行中试验评估替雷利珠单抗+化疗一线治疗晚期食管鳞癌的有效性和安全性

■ 背景:

食管鳞癌 (ESCC) 仍然是食管癌中最主要的组织学亚型, 导致了大多数死亡。在晚期不可切除或转移性ESCC中, 抑制PD-1证明了具有前景的抗肿瘤活性、通常耐受良好。在研抗PD-1单抗替雷利珠单抗, 通过抗体工程最小化巨噬细胞FcγR结合力, 避免会导致T细胞清除、对PD-1治疗潜在抵抗的抗体依赖吞噬作用。早期临床研究结果提示替雷利珠单抗单药在包括ESCC在内的实体瘤患者中通常耐受良好、具有抗肿瘤活性。

■ 方法:

设计本项ph3随机安慰剂对照双盲研究, 用于评估替雷利珠单抗+化疗一线治疗不可切除局部晚期复发或转移性ESCC的安全性和有效性。初诊或6个月以上无治疗间隔后转移性疾病的、经组织学确认的ESCC成人患者符合资格。额外的符合资格条件包括可测量/可评估病灶、ECOG PS≤1、既往未经抗PD-1/PD-L1/PD-L2治疗、既往未经其他一线治疗或治疗前姑息性放疗≤4周。约480名患者将按1:1随机化接受研究者选择的化疗方案 (ICC) +替雷利珠单抗200mg每3周静脉注射或ICC+安慰剂。可选择的化疗方案包括: 铂类 (顺铂60-80mg/m²或奥沙利铂130mg/m²每3周静脉注射) +氟尿嘧啶 (750-800mg/m²每3周前5日每日静脉注射); 或铂类+卡培他滨 (1000mg/m²每3周前14天每日两次口服); 或铂类+紫杉醇 (175mg/m²每3周静脉注射)。共同主要终点为无进展生存期、总生存期; 次要终点包括客观响应率、响应持续时间、健康相关生活质量。通过监测不良事件、身体检查、生命体征、心电图评估安全性。本试验正在开放入组。

临床试验信息: NCT03783442

TPS8574: 替雷利珠单抗+同步放化疗后单药治疗新诊断局部晚期NSCLC的ph3试验 (RATIONALE 001)

■ 背景:

同步放化疗 (cCRT) 对比单纯放疗提升了生存, 并成为3期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的全球标准治疗方案, 但这些患者的生存依然很差。cCRT联合靶向PD-1/PD-L1免疫治疗可能带来协同活性和结局提升。在包括NSCLC在内的实体瘤中, 抗PD-1抗体替雷利珠单抗证明了临床活性和耐受性。本项ph3随机双盲安慰剂对照试验 (RATIONALE 001) 将评估替雷利珠单抗+cCRT的有效性和安全性。

■ 方法:

约840名患者按1:1:1随机化进入三臂研究设计, 用于评估替雷利珠单抗的给药时间提前到与cCRT同步以及巩固治疗 (第1组) 或替雷利珠单抗仅在巩固治疗时给药 (第2组) 相比单纯cCRT (第3组) 是否能够提升结局 (见表)。放疗按照2Gy/分割、目标剂量共60Gy (30个分割)。化疗方案根据研究者选择顺铂+依托泊苷或卡铂+紫杉醇。计划单独针对顺铂+依托泊苷cCRT+替雷利珠单抗联合治疗方案进行安全性分析。所有临床基地必须通过放疗质量保证审查程序。主要终点为无进展生存期 (PFS)。次要终点包括客观响应率 (ORR)、总生存期 (OS)、24个月总生存率、安全性。探索性终点为评估血液和肿瘤生物标志物与临床获益的相关性。对于某一成对比较 (第1组vs第3组或第2组vs第3组), 在给定单边 $\alpha=1.25%$ 、约90%把握度假设下, 需要共580个PFS事件以探测进展或死亡HR=0.7。关键的符合资格条件包括局部晚期不可切除的3期NSCLC; FDG-PET和脑部影像确认3期状态; 既往未经治疗; ECOG PS ≤ 1 。随机化前PD-L1表达检测并非必须。

临床试验信息: NCT03745222、EudraCT 2018-001132-22

表6: TPS8574主要信息

分组	cCRT阶段	单药巩固治疗阶段
第1组	替雷利珠单抗+cCRT	替雷利珠单抗
第2组	安慰剂+cCRT	替雷利珠单抗
第3组	安慰剂+cCRT	安慰剂

资料来源: ASCO 2019, 国信证券经济研究所整理

注: 主要目标是评估第1组或第2组vs第3组的有效性

e14006: 抗PD-1抗体AK105的ph1剂量爬坡和剂量扩展研究

■ 背景:

AK105是一种人源化IgG1单抗，可以阻断PD-1与PD-L1结合、允许T细胞识别和杀伤肿瘤细胞。AK105的关键特性是通过抗体工程化消除Fc接到的效应器功能，抗原结合后更慢的解离速率以提高受体占有率（RO）。这些特性为AK105提供了完善的生物学功能、增强抗肿瘤活性。

■ 方法:

包括剂量爬坡、剂量扩展的多中心开放标签ph1试验于2017年12月启动，评估AK105每2周静脉注射的安全性和有效性，直至确认的疾病进展（根据RECIST v1.1）。在剂量爬坡阶段，1/3/10mg/kg的剂量队列入组患者。AK105的ph2推荐剂量（RP2D）为200mg每2周给药，剂量扩展仍在进行中，入组患者包括晚期胃及胃食管交界腺癌、食管鳞癌、肝细胞癌、微卫星高度不稳定（MSI-H）的结直肠癌。

■ 结果:

截止2019年2月1日，剂量爬坡阶段入组了34名患者，中位年龄66.5岁（30-79）、女性44%、ECOG 0/1比例分别为68%/32%；1mg/kg（n=3）、3mg/kg（n=6）、10mg/kg（n=7）、200mg每2周（n=18）队列，接受了中位5个（1-29）剂量的AK105治疗。没有报告剂量限制毒性（DLT）。41%患者出现治疗相关不良事件（TRAEs），12%患者（4/34）出现3级，没有出现4级，9%患者（3/34）治疗中断。常见的TRAEs（>5%）为甲状腺功能亢进（9%）、甲状腺功能减退（6%）、疲乏（6%）、皮疹（6%）。PD-1 RO分析显示，所有剂量水平的患者均保持完全占有（>80%）。在所有剂量水平，重度经治的25名患者可评估，ORR为24%（6/25），其中剂量爬坡阶段29%（4/14）、剂量扩展阶段18%（2/11）；疾病控制率（DCR）为56%（14/25）。响应患者中，5名经确认并仍在继续响应（分别为肝细胞癌、胰腺癌、胆管癌、多形性胶母细胞瘤、胃腺癌），1名尚待确认扫描（胃食管交界癌）。

■ 结论:

在剂量爬坡阶段获得了RP2D，安全性特征和令人鼓舞的抗肿瘤活性可支持AK105后续临床开发，包括在经典霍奇金淋巴瘤、转移性鼻咽癌的关键性研究，联合化疗治疗非小细胞肺癌、联合安罗替尼（多靶点酪氨酸激酶抑制剂）治疗肝细胞癌的ph2/3研究。药效动力学研究仍在进行中，RP2D水平剂量扩展阶段仍在进行中。

临床试验信息：NCT03655483

e19017: 抗PD-1抗体AK105治疗复发难治经典霍奇金淋巴瘤患者的ph1/2研究

■ 背景:

AK105是一种人源化IgG1单抗，可以阻断PD-1与PD-L1结合、允许T细胞识别和杀伤肿瘤细胞。AK105的关键特性是通过抗体工程化消除Fc接到的效应器功能，抗原结合后更慢的解离速率以提高受体占有率。这些特性为AK105提供了完善的生物学功能、增强抗肿瘤活性。

■ 方法:

复发/难治经典霍奇金淋巴瘤 (r/r cHL) 的多中心ph1/2单臂研究于2018年7月启动，评估AK105每2周静脉注射给药的安全性和有效性，直至疾病进展（根据Lugano 2014标准评估）。自体造血干细胞移植后最近治疗进展或既往经过至少两线化疗的复发/难治cHL患者符合资格。本研究ph1部分入组完成，ph2部分仍在进行中，AK105的ph2推荐剂量（RP2D）为200mg每2周静脉注射。

■ 结果:

截止2019年2月1日，ph1部分入组6名中国患者，中位年龄26.5岁（19-38）、女性33%、ECOG 0/1比例分别为67%/33%，接受了中位7个（3-12）剂量的AK105 200mg每2周治疗。没有报告剂量限制毒性（DLT）和严重不良事件（SAE）。没有报告2级以上免疫相关不良反应。83%患者（5/6）出现治疗相关不良事件（TRAEs），其中3级17%（1/6）、没有4级、没有导致治疗中断或终止。最常见的TRAEs（≥2名患者）为甲状腺功能减退（33%，2/6）、ALT升高（33%，2/6）。中国患者的药代动力学（PK）特征与高加索患者一致。重度经治的5名患者可评估，客观响应率（ORR）为100%（5/5），3名完全响应、2名部分响应。3名完全响应的患者均在第一次肿瘤评估（第8周）时达到，并保持到数据截止之前的最近一次评估（第24周）。另外2名部分响应的患者均在第8周时达到，并仍在继续响应。

■ 结论:

汇报的安全性特征和令人鼓舞的抗肿瘤活性可支持AK105后续临床开发，包括在经典霍奇金淋巴瘤、转移性鼻咽癌的关键性研究，联合化疗治疗非小细胞肺癌、联合安罗替尼（多靶点酪氨酸激酶抑制剂）治疗肝细胞癌的ph2/3研究。

临床试验信息: NCT03655483

e14072: 新型抗PD-1单抗GLS-010治疗复发难治经典霍奇金淋巴瘤中国患者: 一项ph2试验的初步结果

■ 背景:

GLS-010是一种新型全人抗PD-1单抗。此前ph1研究展示了较好的耐受性结果和初步有效性, ph2推荐剂量(RP2D)为240mg固定剂量每2周。本项ph2临床试验目的是进一步评估在复发难治经典霍奇金淋巴瘤(r/r cHL)中国患者中GLS-010的安全性和有效性特征。我们在此汇报初步结果。

■ 方法:

所有入组患者接受了GLS-010 240mg每2周治疗。根据Lugano 2014标准每8周评估肿瘤响应。根据NCI CTCAE v4.03对不良事件(AEs)进行分级。

■ 结果:

截止2019年1月30日, 39名患者入组本项进行中研究。中位剂量数为4(范围1~12)。17名患者接受响应评估。在17名可评估患者中, 15名患者(88.3%)报告了客观响应, 包括4名患者(23.5%)完全响应(CR)、11名患者(64.7%)部分响应(PR)、1名患者(5.9%)疾病稳定(SD)、剩余1名患者(5.9%)未确认的疾病进展(PD)(首次评估中观察到SD)。最常见的治疗相关不良事件包括中性粒细胞减少症(10/32)、白细胞减少症(7/32), 发热(6/32), ALT升高(4/32)等。3-5级治疗相关不良事件包括中性粒细胞减少症(2/6)、间质性肺病(1/6)、流感样症状(1/6)。

■ 结论:

在r/r cHL中国患者中, GLS-010展示了印象深刻的治疗活性和可接受的安全性特征。目前的证据支持GLS-010在本适应症和其他适应症中的进一步开发。

临床试验信息: NCT03655483

P2526: 抗PD-L1全人单抗CS1001治疗晚期实体瘤或淋巴瘤的ph1a/1b试验

■ 背景:

CS1001是由OMT转基因大鼠平台开发的第一个全长全人抗PD-L1单抗,与天然IgG4人抗体有对应的预期内药代动力学(PK)特征,潜在可降低患者的免疫原性和毒性。进行本项首次人体ph1a/1b试验,评估CS1001在晚期实体瘤或淋巴瘤中的安全性、耐受性、PK特征、抗肿瘤活性。

■ 方法:

晚期实体瘤或淋巴瘤患者入组到ph1a剂量爬坡阶段,在3、10、20、40mg/kg及1200mg递增剂量上接受CS1001每3周静脉注射。采用3+3剂量爬坡方案。在首次给药后3周内评估剂量限制毒性(DLT)。多种肿瘤类型的患者入组ph1b剂量扩展阶段以评估抗肿瘤活性及安全性,包括非小细胞肺癌(NSCLC)、食管癌、胃癌、肝细胞癌、胆道癌等。监测不良事件(AEs)并根据NCI CTCAE v4.03分级以评估安全性,根据RECIST v1.1评估实体瘤或根据Lugano 2014评估淋巴瘤。

■ 结果:

截止2018年11月30日,29名患者入组ph1a阶段,中位年龄53岁(23-75),其中3mg/kg(N=3)、10mg/kg(4)、20mg/kg(3)、40mg/kg(3)、1200mg固定剂量(16)。20名患者终止治疗,分别由于疾病进展(14)、死亡(2)、患者撤回(2)、AEs(2,4级肝功能异常、3级肺结核,均与治疗无关)。9名患者仍在继续治疗。中位治疗持续时间为126天(21-408+)。没有观察到DLT。27/29名患者出现治疗相关不良事件(TRAEs),最常见的TRAEs包括贫血(14)、蛋白尿(13)、血胆红素升高(8)。3级TRAEs包括贫血(2)、血小板减少症(1)。6名患者报告了严重不良事件(SAEs),均为TRAEs。报告了3例4级AEs:贫血(1)、低血钾症(1)、肝功能异常(1),研究者判定都不是TRAEs。7名患者(24%)出现免疫相关不良事件(irAEs)。29名可评估患者中,7名部分响应(PR)、8名疾病稳定(SD),中位治疗持续时间(mDoR)尚未达到。97名患者入组ph1b阶段,其中65名仍在继续治疗,32名终止治疗。最常见的终止原因为疾病进展(21)。Ph1b阶段入组仍在进行中。

■ 结论:

CS1001耐受良好,在所有剂量水平上没有出现DLT。观察到抗肿瘤活性的证据。目前,ph1b正在多种肿瘤类型中探索1200mg固定剂量每3周,演讲中将展示安全性和有效性结果。

临床试验信息: NCT03312842

TPS8572: Gemstone-301: 局部晚期NSCLC同步/序贯放化疗后未进展CS1001巩固治疗的ph3试验

■ 背景:

在中国，不可切除3期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的标准治疗方案是含铂双药化疗同步或序贯放疗。然而，这些患者的中位无进展生存期（PFS）较差（大约8-10个月），5年总生存（OS）率仅为15%。近期在PACIFIC试验中，度伐利尤单抗相比安慰剂治疗同步放化疗（cCRT）后未进展的局部晚期/不可切除NSCLC患者，显著提高了PFS和OS。CS1001是由OMT转基因大鼠平台开发的第一个全长全人靶向PD-L1的IgG4（S228P）单抗，Ph1a/1b试验（GEMSTONE-101，NCT03312842）证明了CS1001在包括NSCLC在内的多种实体瘤中耐受良好、具有前景的抗肿瘤活性。GEMSTONE-301是一项随机双盲ph3试验，比较CS1001对比安慰剂巩固治疗3期不可切除NSCLC患者的安全性和有效性。在这一适应症中，这是中国抗PD-1/PD-L1单抗的第一个ph3临床试验。

■ 方法:

在本试验中，前序同步/序贯放化疗后未进展的局部晚期/不可切除3期NSCLC患者符合资格，按2:1随机化接受CS1001 1200mg每3周或安慰剂每3周。随机化分层因素包括ECOG状态（0 vs 1）、放化疗方案（同步vs序贯）、放疗总剂量（<60Gy vs ≥60Gy）。研究治疗最长给药24个月，直至疾病进展、无法耐受毒性、撤回知情同意或其他原因终止。第1年每9周、随后每12周根据RECIST v1.1评估肿瘤。研究中监测不良事件（AEs）并根据NCI-CTCAE v4.03分级。主要终点为研究者根据RECIST v1.1评估的PFS。次要终点为盲态独立中心审查（BICR）评估的PFS、客观响应率（ORR）、OS、至死亡或远端转移时间（TTDM）、安全性、药代动力学（PK）特征。中国临床基地正在继续入组，直至402名患者随机化。

临床试验信息: NCT03728556

P2608: 首个皮下给药新型融合抗PD-L1抗体KN035治疗中国晚期实体瘤患者的ph1研究

■ 背景:

KN035是一种新型的人源化抗PD-L1单域抗体与人IgG1 Fc片段融合蛋白, 通过皮下注射剂给药。

■ 方法:

剂量爬坡阶段采用修改后3+3设计、每周期28天评估剂量限值毒性 (DLT), 计划的8个剂量水平为0.1、0.3、1.0、2.5、5、10mg/kg每周皮下注射。0.1、0.3mg/kg剂量水平各入组1名患者, 其他剂量组随后按照传统3+3设计。每12周根据RECIST 1.1评估响应。

■ 结果:

截止2018年11月2日, 17名患者入组剂量爬坡阶段, 包括尿路上皮癌 (n=2)、肝细胞癌 (n=2)、肝内胆管癌 (n=2)、甲状腺癌 (n=2)、结直肠癌 (n=2)、肾细胞癌 (RCC, n=3)、肺鳞癌 (n=1) (n=1)、卵巢癌 (n=1)。大多数患者为晚期疾病阶段, IV期 (15/17) 和III期 (2/17)。有7名患者经过放疗、16名患者经过手术、13名患者经过既往系统抗肿瘤治疗。没有人经过既往检查点抑制剂治疗。达到了计划中的最大耐受剂量10mg/kg (n=3), 没有DLT出现。药物相关的治疗期间不良事件 (TEAE) 仅有1例3级出现在0.3mg/kg剂量水平, 为免疫相关的皮炎, 随后缓解。所有其他药物相关的TEAEs为1-2级, 最常见的事件包括ALT升高 (5/17) 和AST升高 (4/17)。在所有入组患者中, 3名确认部分响应 (PR), 包括1名2.5mg/kg的RCC患者、1名5mg/kg的肝内胆管癌患者、1名10mg/kg的肝内胆管癌患者。

■ 结论:

在晚期恶性肿瘤患者中, KN035展现出较好的安全性特征和具有前景的初步抗肿瘤活性。

临床试验信息: NCT03101488

P2609: 首个皮下给药新型融合抗PD-L1抗体KN035治疗日本晚期实体瘤患者的ph1安全性和药代动力学研究

■ 背景:

KN035是一种新型的人源化抗PD-L1单域抗体与人IgG1 Fc片段融合蛋白,通过皮下注射剂给药。在日本患者中进行一项ph1安全性和药代动力学(PK)研究。

■ 方法:

晚期实体瘤患者接受KN035每周或每2周皮下注射方案,以28天为周期评估剂量限制毒性(DLT)。对于每周方案,起始剂量为1mg/kg(n=3)并递增至2.5mg/kg(n=4)、5mg/kg(n=3)。对每2周方案,计划在2.5、5mg/kg剂量水平入组6名患者。

■ 结果:

在最高剂量水平5mg/kg每周,没有观察到DLT。尚未达到最大耐受剂量(MTD)。可评估治疗患者(n=14)中,2名确认部分响应。初步PK分析提示在皮下注射给药后,KN035缓慢吸收(T_{max}约4天),平均残余时间(MRT)为21天。表观清除率(CL/F)、表观分布体积(V_z/F)平均分别为0.58L/天、11L。血浆浓度水平按单指数常规下降,皮下注射给药并达到峰值浓度后,平均终末消除半衰期约为13天。KN035暴露与剂量大致成比例增加。5mg/kg每2周给药后,谷浓度维持在15μg/mL以上。没有观察到明显的暴露-体重关联。

■ 结论:

在晚期恶性肿瘤患者中,KN035展现出较好的安全性特征,初步结果证明令人鼓舞的抗肿瘤活性。根据每2周方案的PK数据,正在评估每3-4周更低频率固定剂量给药方案。

临床试验信息: NCT03248843

P2554: KN046 (PD-L1/CTLA4双抗) 治疗晚期实体瘤首次人体研究的安全性、有效性、药代初步结果

■ 背景:

KN046是一种新型双特异性抗体,同时阻断PD-L1与PD-1的相互作用、CTLA-4与CD80/CD86的相互作用。KN046具有野生型IgG1 Fc部分,保留完整的效应器功能,包括耗竭肿瘤微环境中的Treg。本项首次人体研究评估晚期实体瘤患者中KN046的安全性、耐受性、药代动力学(PK)及初步有效性。

■ 方法:

本项试验采用传统3+3设计,入组对标准治疗方案抵抗或无法耐受的晚期不可切除或转移性实体瘤患者。允许既往经过PD-1或PD-L1免疫检查点抑制剂治疗。KN046每2周静脉注射给药。剂量限制毒性(DLT)评估周期为28天。计划的剂量水平为0.3、1、3、5、10mg/kg。根据RECIST 1.1每8周评估有效性。

■ 结果:

截止2018年12月13日,10名患者入组(0.3mg/kg n=1; 1mg/kg n=3; 3mg/kg n=3; 5mg/kg n=3)。中位治疗持续时间为8周(范围2-24)。5mg/kg剂量观察到1例DLT(3级免疫相关肝炎不伴随总胆红素升高,2周后逆转)。最常见($\geq 30\%$)治疗期间不良事件(TEAE)为疲乏、腹泻、恶心、呕吐。3名患者中观察到6例免疫相关TEAEs(下腹部疼痛、关节痛、肝功能异常、甲状腺功能减退、恶心、转氨酶升高)。3mg/kg队列中的1名非小细胞肺癌患者确认完全响应。1mg/kg队列中的2名患者(三阴性乳腺癌、纳武利尤单抗抵抗的肾细胞癌)长期疾病稳定(>12周)。较低剂量下观察到的KN046快速清除可能是由于靶点介导清除。在3mg/kg及以上剂量饱和占有时,半衰期大约为7-9天。

■ 结论:

KN046单药具有可接受的安全性特征,与此前报道的其他免疫检查点抑制剂相似。初步有效性结果具有前景。前4个队列的PK数据支持每2周给药方案。本项研究的5mg/kg每2周剂量水平仍在进行中。

临床试验信息: NCT03529526

P4509: RC48-ADC治疗HER2阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的ph2研究

■ 背景:

尿路上皮癌（UC）是HER2阳性的第三大癌症。RC48-ADC是一种新型抗HER2抗体药物偶联物（ADC）。本研究评估RC48-ADC治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）HER2阳性患者的活性。

■ 方法:

本研究是开放标签多中心单臂非随机ph2研究。符合资格条件包括：组织学确认的UC、HER2阳性（IHC 2+或3+）、ECOG PS=0-1、既往经过至少一线系统治疗。患者接受RC48-ADC单药（2mg/kg每2周静脉注射），直至疾病进展、无法耐受毒性、撤回或研究终止。主要终点为客观响应率（ORR）。同时评估无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、安全性。

■ 结果:

本研究的患者入组于2018年11月完成。共43名患者入组，中位年龄64岁。大多数（37/43）患者在基线内脏转移。14名患者（32.6%）经过至少二线系统治疗，8名患者（18.6%）既往经过免疫检查点抑制剂（CPI）二线治疗。ORR为60.5%（95% CI: 44.4%, 75.0%），疾病控制率（DCR）为90.7%（39/43）。截止2019年1月23日，全部研究人群的中位PFS尚未达到，2018年1月30日之前入组的9名患者中位PFS为7.8个月（95% CI: 4.9, 10.7）。HER2 FISH+或IHC 3+的患者ORR为70.6%（12/17）。内脏转移患者ORR为64.9%（24/37），肝脏转移患者ORR为70.0%（14/20）。经过至少二线治疗的患者ORR为64.3%，经过免疫治疗的患者ORR为75%。常见的治疗相关不良事件为白细胞减少症（51.2%）、感觉迟钝（41.9%）、脱发（41.9%）、中性粒细胞减少症（37.2%）、疲乏（34.9%）、ALT升高（32.6%）、AST升高（32.6%）大多数为1-2级。

■ 结论:

在包括免疫治疗失败的经治HER2阳性mUC患者中，RC48-ADC证明了具有临床意义的60.5% ORR。

临床试验信息: NCT03507166

P9095: 随机双盲ph3研究中IBI305相比贝伐珠单抗一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的有效性和安全性

■ 背景:

IBI305是重组人源化抗VEGF单抗贝伐珠单抗的生物类似药候选产品，在分析和功能上具有可比性。健康男性的药代动力学相似性已经证明。我们在此汇报非小细胞肺癌（NSCLC）ph3可比性研究的主要有效性和安全性结果。

■ 方法:

本项双盲阳性对照研究中，晚期非鳞NSCLC患者入组，按1:1随机化接受卡铂+紫杉醇联合IBI305或贝伐珠单抗（15mg/kg每3周静脉注射）一线治疗。6个周期后接受IBI305或贝伐珠单抗（7.5mg/kg每3周静脉注射）维持治疗，直至疾病进展。主要终点为临床等效性，评估两组之间确认客观响应率（ORR）的比率风险比（RR），双边90%置信区间（CI）的预设边界为(0.75, 1.33)。

■ 结果:

共450名患者随机化入组（IBI305组n=224，贝伐珠单抗组n=226）。两组之间基线特征均衡良好。由独立影响审查委员会（IRRC）在全分析集（FAS）中评估ORR，IBI305组为44.3%（98/221）、贝伐珠单抗组为46.4%（102/220）。ORR RR为0.95（90% CI: 0.803, 1.135）。在意向治疗人群（ITT）和其他分析集中，ORR RR的敏感性分析结果（与FAS）一致，且都在预设的等效性边界内。中位无进展生存期（PFS）IBI305组为8.4个月、贝伐珠单抗组为8.3个月，两组之间的治疗持续时间（DOR）也相似。两组之间治疗期间不良事件（TEAEs）均衡良好，且与贝伐珠单抗一致的不良事件特征一致。患者体内产生的结合抗体IBI305组为0.5%、贝伐珠单抗组为0%；没有患者检测到中和抗体阳性。

■ 结论:

对于贝伐珠单抗生物类似药治疗NSCLC患者，这是迄今为止发布的第一项包含维持治疗方案的ph3临床研究。本项可比性研究达到了预设的主要终点，即确认的ORR RR在预设边界之内。两组之间的安全性特征和免疫原性有显著差异。

临床试验信息：NCT02954172

O2509: Claudin 18.2特异性嵌合抗原受体T细胞治疗晚期胃及胰腺腺癌的ph1试验

■ 背景:

作为某些癌症中具有前景的疗法，嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法在实体瘤中成功却十分有限。

Claudin18.2（CLDN 18.2）是Claudin-18的胃部特异性异构体，在胃及胰腺腺癌中高度表达，晚期患者有迫切的未满足医疗需求。我们此前开发和证明CLDN 18.2特异性CAR（CAR-CLDN18.2）T细胞可以根除CLDN 18.2阳性胃癌的移植瘤，且没有明显的靶上脱组织毒性（Huang J. JNCI 2018）。

■ 方法:

本项单臂首次人体ph1关键研究，对自体CAR-CLDN18.2 T细胞评估安全性和探索有效性。年龄在18-70岁、确认CLDN 18.2阳性的晚期胃癌或胰腺腺癌患者，在预先清淋（氟达拉滨+环磷酰胺±白蛋白紫杉醇）后接受一个或多个周期的CAR-CLDN18.2 T细胞输注，直至疾病进展或无法耐受毒性。根据CTCAE 4.0分级分类不良事件（AEs），根据RECIST 1.1评估肿瘤响应。

■ 结果:

截止2018年11月30日，12名转移性腺癌患者（7名胃部、5名胰腺）接受1-5个周期（共计0.5-55x10⁸个）CAR阳性T细胞输注。研究中没有出现严重不良事件、治疗相关的死亡或严重神经毒性。除淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、白细胞减少外，没有4级副作用。观察到的所有细胞因子释放综合征均为1-2级。在11名可评估患者中，1名完全响应（胃腺癌），3名部分响应（2名胃腺癌、1名胰腺腺癌），5名疾病稳定、2名疾病进展。合计客观响应率为33.3%，根据Kaplan-Meier方法估计的中位无进展生存期为130天（95% CI: 38, 230）。

■ 结论:

本项临床研究提示CAR-CLDN18.2 T细胞疗法是安全、耐受良好的，在晚期胃及胰腺腺癌患者中的疗效具有前景。

临床试验信息: NCT03159819

●值得关注的LBA

LBA: 成功试验数据首发

LBA4: 一线含铂化疗后奥拉帕利维持治疗gBRCA突变转移性胰腺癌患者: ph3 POLO试验

- **产品:** 奥拉帕利/olaparib, 商品名利普卓/Lymparza, PARP抑制剂, 由阿斯利康、默沙东合作开发
- **试验:** NCT02184195, n=154; ph3安慰剂对照, 主要终点为PFS。
- **背景:** 晚期卵巢癌(OC)对铂类化疗高度敏感, 但往往会复发难治, 其中约20-30%患者具有BRCA突变。多个PARP抑制剂作为含铂化疗后维持治疗方案, 在多项试验中显著延长PFS; 其中奥拉帕利一线后维持ph3 SOLO-1试验结果发布于ESMO 2018 (PFS HR=0.30)、并刊发于NEJM杂志。而在晚期胰腺癌中也有约4-5%患者携带gBRCA1/2突变, 对含铂化疗相对更为敏感、但预后反而较差。
- **结果:** 2019年2月宣布POLO试验达到主要终点; 详细数据将在大会现场首发。
- **注册:** 2018年10月FDA授予晚期胰腺癌的孤儿药资格(ODD); 预计FDA有望批准该适应症。
- **延伸阅读:** 百济神州pamiparib已启动ph3卵巢癌一线后维持、ph2卵巢癌三线单药、ph3胃癌一线后维持, 恒瑞医药氟唑帕利已启动ph3卵巢癌复发后维持。

LBA4505: EV-201: EV单药治疗铂类及免疫检查点抑制剂经治局部晚期或转移性尿路上皮癌

- **产品:** enfortumab vedotin (EV), nectin-4 MMAE ADC, 由Seattle Genetics、Astellas合作开发
- **试验:** NCT03219333, n=200; ph2单臂, 主要终点ORR; 根据含铂化疗状态分为两个队列, 队列1为铂类及免疫检查点抑制剂(CPI, 包括PD-1/PD-L1)经治人群, 队列2为铂类未治且不耐受、CPI经治人群。
- **背景:** 膀胱癌是最常见的尿路上皮癌(UC), 晚期尿路上皮癌(mUC)对化疗及CPI均较为敏感, 一线铂类化疗ORR≈50%, 二线CPI单药ORR≈20%; 但铂类失败、不耐受或CPI无响应的剩余人群缺乏有效治疗方案、存在未满足需求。EV-101试验结果已发布于ASCO 2018 (整体ORR=41%、CPI经治人群ORR=40%)。
- **结果:** 2019年3月宣布EV-201试验达到主要终点, ORR=44%; 详细数据将在大会现场首发。
- **注册:** 2018年3月FDA授予mUC的突破性疗法资格(BTD); 预计FDA有望根据EV-201的ORR/DOR数据加速批准; 需要ph3 EV-301随机对照试验的生存数据确认后转为完全批准。
- **延伸阅读:** 荣昌生物RC48-ADC单药二线治疗HER2阳性mUC的ph2试验结果发布于本次会议(P4509)。

LBA: 失败试验数据发布

LBA3: ANNOUNCE: 多柔比星+olaratumab对比多柔比星+安慰剂治疗晚期软组织肉瘤的ph3试验

- **产品:** olaratumab, 商品名Lartruvo, 抗PDGFR α 单抗, 由礼来研发。
- **试验:** NCT02451943, n=460; ph3 SOC对照, 主要终点为OS。
- **背景:** 软组织肉瘤 (STS) 较为罕见, 晚期不可切除患者的一线治疗方案为多柔比星等蒽环类药物化疗, 进展后缺乏有效的后线治疗方案, 过去近40年始终未能取得突破。2016年6月, ph1/2 JGDG试验 (n=148, 主要终点为PFS) 结果刊发于Lancet杂志 (PFS HR=0.67、OS HR=0.46); 2016年10月, FDA加速批准多柔比星联合olaratumab一线治疗晚期STS, 同时要求开展随机对照试验进行确认。
- **结果:** 2019年1月宣布ANNOUNCE试验未能达到主要终点; 随后, FDA、EMA等监管机构建议STS新患者停止使用, 2019年4月宣布全球撤市。
- **延伸阅读:** 复宏汉霖HLX08处于临床前研究阶段、尚未申报IND。

LBA4007: 帕博利珠单抗单独或联合化疗对比化疗治疗晚期胃或胃食管交界腺癌: ph3 KN062研究

- **产品:** 帕博利珠单抗/pembrolizumab, 商品名可瑞达/Keytruda, 抗PD-1单抗, 由默沙东研发。
- **试验:** NCT02494583, n=764; ph3, 主要终点为PFS/OS; 包括K药单药、K药联合化疗、化疗三臂。
- **背景:** 胃癌 (GC) 在欧美地区较为少见, 但在中国是第二高发的实体瘤。早期患者的治疗范式为D1/D2胃全切术及术前新辅助、术后辅助治疗; 晚期患者的治疗范式为一线双药 (铂类+嘧啶)、二线单药化疗, HER2阳性患者还可采用曲妥珠单抗联合化疗, 但整体预后依然很差; 胃癌虽然对含铂双药化疗较为敏感, 但缺乏持久响应, DOR、PFS较短, 且进展后缺乏有效的后线治疗方案。抗PD-1单抗单药或联合治疗非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管癌均已取得成功经验, 但后线治疗胃癌有多项试验宣布失败, 挑战难度很高。KN062试验作为2015年率先启动的一线治疗晚期胃癌的ph3注册试验, 其方案设计及终点假设较为复杂。
- **结果:** 2019年4月宣布KN062试验未能达到主要终点; 此外, KN811 (K药+化疗用于HER2阴性晚期胃癌)、KN859 (K药+化疗+曲妥珠单抗用于HER2阳性晚期胃癌) 两项三期试验仍在进行中。
- **延伸阅读:** BMS O药+化疗 (CM649试验)、恒瑞医药SHR-1210+化疗+阿帕替尼、百济神州BGB-A317+化疗、信达生物IBI308+化疗、基石药业CS1001+化疗, 一线治疗胃癌均已启动ph3试验。

LBA: 平行试验结果

LBA2: 标准治疗方案单独或联合恩扎卢胺治疗转移性激素敏感前列腺癌 (mHSPC) 的ph3随机试验:
ENZAMET (ANZUP 1304), 一项ANZUP牵头的国际协作组试验

- **产品:** 恩扎卢胺/enzalutamide, 商品名Xtandi, 雄激素受体拮抗剂 (NSAA), 由辉瑞、Astellas合作开发
- **试验:** NCT02446405, n=1125; ph3 SOC对照, 主要终点为OS。
- **背景:** 前列腺癌 (PC) 在欧美地区普遍高发, 近年来中国一线城市发病率迅速提升, 进展相对缓慢、预后相对较好。新诊断患者绝大多数为雄激素依赖的激素敏感前列腺癌 (HSPC), 根据进展风险及转移情况可以选择延迟治疗、根治手术、局部放疗、系统治疗。对于高风险无转移或转移患者, 一线治疗范式为雄激素剥夺治疗 (ADT), 通过手术或药物将雄激素降低至去势水平; 但ADT去势1-2年后, 最终都将进展为去势抵抗前列腺癌 (CRPC), 需要在ADT基础上联合雄激素合成抑制剂或雄激素受体拮抗剂。ADT+恩扎卢胺方案, 对mCRPC可显著延长无进展生存 (PFS), 对nmCRPC可显著延长无转移生存期 (MFS); 对于新诊断mHSPC, 在ADT基础上联合恩扎卢胺强化治疗也有可能进一步改善预后。
- **其他结果:** 恩扎卢胺在mHSPC 1L的另一项ph3 ARCHES试验 (n=1150) 已宣布达到主要终点rPFS, 结果发布于ASCO GU 2019 (rPFS HR=0.39、OS HR=0.81), 本次会议也有数据更新 (O5044、O5048), 但次要终点OS统计学不显著, 说明rPFS获益未能充分转化为OS获益; 本试验是另一项平行开展的研究者发起试验 (IIT), 能否获得主要终点OS获益值得期待。
- **延伸阅读:** 阿帕鲁胺在mHSPC 1L的ph3 TITAN试验已宣布达到共同主要终点 (rPFS、OS), 结果发布于本次会议 (O5006); 恒瑞医药SHR3680一线治疗mHSPC 1L已启动ph3试验 (n=572)。

LBA: 试验数据更新

LBA1008: HR+/HER2-晚期乳腺癌绝经前患者内分泌治疗±ribociclib的ph3 MONALEESA-7试验: OS结果

- **产品:** ribociclib, 商品名Kisqali, CDK4/6抑制剂, 由诺华研发
- **试验:** NCT02278120, n=672; ph3 SOC对照, 主要终点为PFS。
- **背景:** 乳腺癌(BC)是女性第一高发的实体瘤, 大多数患者新诊断时为早期可手术, 少数患者会复发转移, 其中50-60%为雌激素依赖的HR+/HER2-型, 预后相对好于HER2阳性及三阴性乳腺癌, 一线的治疗范式为内分泌治疗(ET)。欧美地区患者发病年龄偏大, 绝大多数为绝经后; 而东亚和中国患者发病相对低龄化, 约有30%为绝经前, 需要在ET基础上联合卵巢功能抑制(OFS), 通过手术或药物将雌激素降低至绝经水平。已有多项试验已经证明, 在ET联合CDK4/6抑制剂能够进一步延长PFS, 但入组患者大多数为绝经后; 绝经前患者因入组人数较少或被排除, 获益程度不明显或不确定; MONALEESA-7是首个面向绝经前mBC患者的试验, 采用CDK4/6抑制剂+ET+OFS方案。
- **前期结果:** 诺华已经宣布MONALEESA-7试验显著延长PFS, 此次公布的OS数据值得期待。
- **延伸阅读:** 恒瑞医药已启动SHR6390+氟维司群方案ph3 mBC 2L; 国内没有面向绝经前mBC患者的试验。

LBA9015: Pembrolizumab治疗晚期NSCLC患者的5年长期总生存: KN001结果

- **产品:** 帕博利珠单抗/pembrolizumab, 商品名可瑞达/Keytruda, 抗PD-1单抗, 由默沙东研发。
- **试验:** NCT01295827, n=1260; ph1, 采用多部分、多队列、复杂设计。
- **背景:** KN001是帕博利珠单抗Keynote系列的第一项临床试验, 包含多个适应症、多个治疗剂量和方案, 其中入组了550名晚期NSCLC患者(101人未经治疗、449人经治)。
- **前期结果:** 2017年6月在ASCO 2017发布3年随访数据; 2017年6月在ASCO 2018发布4年随访数据; 此次公布的5年随访数据值得期待。
- **延伸阅读:** BMS O药治疗NSCLC的早期试验CM003, 5年随访数据已于2018年3月发表在JCO杂志上。

附注

ASCO 2019相关链接:

- 官方网站: <https://www.asco.org/>
- 2019年年会议程: <https://iplanner.asco.org/am2019/#/>
- 2019年年会摘要在线查询: https://abstracts.asco.org/239/IndexView_239.html
- 2019年年会摘要分类浏览: https://abstracts.asco.org/239/CatView_239_B.html

常见临床术语:

- OS: overall survival, 总生存期; PFS: progression-free survival, 无进展生存期
- DOR: duration of response, 响应持续时间; TTR: time to response, 至响应时间
- CR: complete response, 完全响应; PR: partial response, 部分响应
- SD: stable disease, 疾病稳定; PD: progression disease, 疾病进展
- ORR: objective response rate, 客观响应率; DCR, disease control rate, 疾病控制率
- HR: hazard ratio, (生存)风险比; RR: risk ratio, (比率)风险比
- DLT: dose-limiting toxicity, 剂量限制毒性; MTD: maximum tolerated dose, 最大耐受剂量
- AE: adverse event, 不良事件; SAE: serious adverse event, 严重不良事件
- TEAE: treatment emergent AE, 治疗期间不良事件, TRAE: treatment-related AE, 治疗相关不良事件

常见肿瘤适应症:

- NSCLC: non-small cell lung cancer, 非小细胞肺癌; SCLC: small cell lung cancer, 小细胞肺癌
- EC: esophageal cancer, 食管癌, GC: gastric cancer, 胃癌; CRC: colorectal cancer, 结直肠癌
- HCC: hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌; BTC: biliary tract cancer, 胆道癌
- NPC: nasopharyngeal carcinoma, 鼻咽癌; TC: thyroid carcinoma, 甲状腺癌
- MLN: melanoma, 黑色素瘤; BC: breast cancer, 乳腺癌; PC: prostate cancer, 前列腺癌
- RCC: renal cell carcinoma, 肾细胞癌; UC: urothelial carcinoma: 尿路上皮癌
- HL: Hodgkin lymphoma, 霍奇金淋巴瘤; NHL: non-Hodgkin lymphoma: 非霍奇金淋巴瘤

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧

GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

