

“秒懂”全球创新药系列研究之会议追踪

—— AACR 2023 本土药企临床进展

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

2023年4月18日

联系人：朱国广/刘倩//郑川川/张翀翯/杨波

美国癌症研究协会年会(AACR)是全球规模最大的癌症研究会议之一,会议公布肿瘤早期研究和创新进展,包括发布大量的创新靶标、临床前研究数据或早期临床研究结果。2023年AACR大会于4月14日至19日在美国奥兰多举行,众多国内创新药公司亮相AACR大会,带来大量临床前和临床最新进展。

公司名称	产品名称	靶点	适应症	临床分期
恒瑞医药	SHR-A1921	TROP2	晚期实体瘤	I期
	SHR-A1811	HER2	HER2表达/突变的实体瘤	I期
	SHR-A1811	HER2	HER2突变非小细胞肺癌	I/2期
	SHR-A1921	TROP2	肿瘤	临床前
百济神州	替雷利珠单抗	PD-1	非小细胞肺癌/联合化疗	回顾性研究
	替雷利珠单抗	PD-1	食管鳞癌/联合化疗	回顾性研究
	替雷利珠单抗	PD-1	食管鳞癌/单药	I期
	BGB-24714	IAP	晚期实体瘤	1a/1b期
	BGB-3245	B-RAF	实体瘤	1期
信达生物	信迪利单抗	PD1	食管鳞癌	III期
	信迪利单抗	PD1	胃或胃食管交界处腺癌	III期
	信迪利单抗	PD1	晚期宫颈癌	II期
	佩米替尼	FGFR1、2和3	胆管癌	II期
百奥赛图	IBI351	KRAS G12C	晚期非小细胞肺癌	I期
	1C3	TNFR2	肿瘤	临床前
	6B5	B7-H3	肿瘤	临床前
	7E1	AMHRII	肿瘤	临床前
	BCG008	sigle -15	肿瘤	临床前
	D02	IL2RA	肿瘤	临床前
	YH012	her2 /TROP2 ADC	肿瘤	临床前
	YH013	EGFR/MET ADC	肿瘤	临床前
	BSA01	EGFR/MUC1 ADC	肿瘤	临床前
	BCG022	HER3/MET ADC	肿瘤	临床前
	BCG033	PTK7/TROP2 ADC	三阴性乳腺癌	临床前
	DM001	TROP2/EGFR ADC	肿瘤	临床前
	和黄医药	赛沃替尼	MET	MET扩增胃癌/胃食管连接腺癌
索凡替尼		VEGFR-1/213; EGFR1; CSF- 1R	胆道癌	临床前
索凡替尼		VEGFR-1/213; EGFR1; CSF- 2R	非小细胞肺癌	临床前
HMPL-306		IDH 1/2	IDH1/2突变胶质瘤等实体瘤	临床前
HMPL-760		BTK	B细胞恶性肿瘤	临床前
HMPL-453		FGFR 1/2/3	肿瘤	临床前
贝达药业	MCLA-129	EGFR X C-MET	非小细胞肺癌	临床前
	BP1-221351	IDH 1/2	白血病	临床前
	BP1-452080	HIF-2α	肿瘤	临床前
	BP1460372	TEAD	实体瘤	临床前
	BP1472372	CD73	癌症	临床前
	BPB-101	TGF-β和PD-L1	肿瘤	临床前

德琪医药	ATG-008	TORC1/TORC2	晚期肝细胞癌	II期
	ATG-031	CD24	肿瘤	临床前
	ATG-037	CD73	多发性骨髓瘤	临床前
	ATG-017	ERK1/2	复发/难治性血液瘤/实体瘤	临床前
和誉	ATG-034	LILRB4	肿瘤	临床前
	ABSK011	FGFR4	FGF19+HCC	临床前
	ABSK091	FGFR	FGFRalt UC	临床前
	ABSK071	KRASG12C	实体瘤	临床前
	ABSK021	CSF-1R	TGCT, 实体瘤	临床前
泽璟制药	ABSK112	EGFR-exon20	非小细胞肺癌	临床前
	ZG005	PD-1, TIGIT	肿瘤	临床前
	ZGGS18	VEGF, TGFB	肿瘤	临床前
	ZG0895	TLR8	实体瘤	临床前
	ZG19018	KRAS G12C	晚期非小细胞肺癌和其他实体肿瘤	临床前
诺诚健华	奥布替尼	BTK	B细胞恶性肿瘤	II期
	ICP-490	IKZF1/3	多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤	I期
	ICP-189	SHP2	实体瘤	临床前
加科思	JAB-2485	AURKA	小细胞肺癌、三阴性乳腺癌	临床前
	JAB-23425	KRASmulti	肿瘤	临床前
	JAB-X1800	CD73iADC	实体瘤	临床前
亚盛医药	奥雷巴替尼	BCR-ABL/KIT	肾细胞癌	临床前
	奥雷巴替尼+APG-2575	BCR-ABL/KIT, Bcl-2 选择性	胃肠间质瘤	临床前
	APG-115	MDM2-p53	葡萄膜黑色素瘤	临床前
海思科	HSK29116	BTK	复发难治B细胞淋巴瘤患	I期
	HSK38008	AR-V7	前列腺癌	临床前
先声药业	SCR-9171	CD3, MUC17	MUC17 阳性的肿瘤	临床前
	SS008871	Polθ	HR 缺陷肿瘤	临床前
再鼎医药	Tebotelimab	PD-1/LAG-3	黑色素瘤	I期
	ZL-1211	CLDN18.2	实体瘤	I期
百奥泰	BAT1006	her2	实体瘤	I期
和铂医药	porustobart	CTLA-4	实体瘤	Ib 期
石药集团	SYSA1801	Claudin18.2	癌症	临床前
康宁杰瑞	KN052	PD-L1/OX40	实体瘤	临床前
翰森制药	HS-10365	RET	NSCLC	临床前
开拓药业	GT1708	hedghog	实体瘤	临床前

恒瑞的HER2 ADC SHR-A1811, 抗体部分为曲妥珠单抗, **荷载为自有分子拓扑异构酶I抑制剂SHR9265, 也是喜树碱衍生物依喜替康 (exatecan) 优化而来, 具有更好的脂溶性和细胞通透性。** SHR7971为恒瑞根据Dxd已发表的结构合成的化合物将SHR9265和SHR7971进行理化性质的比较, 在pH5和pH7.4时SHR9265膜通透性是SHR7971 的5倍(PAMPA模型), 细胞杀伤活性约为SHR7971的3倍。SHR-A1811的药物**抗体比(DAR)为5.7**。在旁观者杀伤效应测试时, 共培养时SHR-A1811能够同时杀伤 HER2+的SK-BR-3和HER2-的MDA-MB-468细胞, 对MDA-MB-468的IC50为0.28 nM。同时恒瑞也测试了不同DAR值下药物的体外疗效, SHR-A1811 的疗效和 DAR 7.5 时的分子相当, 比 DAR 3.5 的分子高, 6 是这一组合最佳的选择。

(<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10828/presentation/9665>)

恒瑞的Trop2 ADC SHR-A1921的荷载毒素为自有分子SHR9265 (拓扑异构酶I抑制剂), **A1921的DAR值为4**, 采用四肽可切割连接子, 和其他的Trop2 ADC 相比A1921的抗体部分SHR7971拥有更好的 TROP2亲和力, linker-荷载拥有更强的血浆稳定性减少游离毒素的脱靶毒性, 毒素有更好的脂溶性从而带来更强的旁观杀伤效果, 和IMMU132、SKB264相比拥有大于2倍的半衰期从而支持更灵活的给药频率, PK暴露的游离毒素/ADC的比值更低只有不到1%而其他竞品大概是5%-6%的水平。恒瑞的TROP2 ADC SHR-A1921体内体外都表现出优良的稳定性和肿瘤杀伤活性

(<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10828/presentation/9664>), 其NSCLC的关键III期临床试验计划在中国进行, I期临床结果也显示了其初步有效性。

A1811对HER2 阳性/突变实体的I期数据: 研究纳入标准治疗无效或不耐受的HER2阳性乳腺癌、HER2阳性胃/GEJ癌、HER2低表达乳腺癌、HER2表达/突变型NSCLC或其他HER2表达/突变型实体瘤患者。SHR-A1811剂量为1.0 ~ 8.0 mg/kg, 每3周给药。2020年9月7日至2022年9月28日, 250例既往接受过中位3线治疗的转移性乳腺癌患者接受了剂量递增、PK扩展, 有1例患者经历了DLT。TRAE发生率97.2%, ≥3级TRAE发生率52.4%、严重TRAE发生率12.4%, **治疗相关死亡3例(1.2%)**, 8例(3.2%)患者报告了ILD。**总ORR为61.6%** (154/250, 95% CI 55.3 ~ 67.7), **HER2阳性乳腺癌ORR 81.5%** (88/108, 95% CI 72.9 ~ 88.3)、**HER2低表达乳腺癌ORR 55.8%** (43/77, 95% CI 44.1 ~ 67.2)、**尿路上皮癌ORR 63.6%** (7/11)、**结直肠癌ORR 30%** (3/10)、**胃GEJ癌ORR 55%** (5/9)、**胆道癌62.5%** (5/8)、**非小细胞肺癌(NSCLC) (1/3)**、子宫内膜癌(1/2)和H&N癌(1/1)患者均观察到客观缓解。**全组6个月PFS率为73.9%**。

No. of prior treatment lines in metastatic setting in all pts (N=250)			
	HER2 positive BC (N=108)	HER2-low BC (N=77)	Other tumor types (N=65)
≤3	81.8% (45/55)	58.7% (27/46)	36.7% (18/49)
>3	81.1% (43/53)	51.6% (16/31)	31.3% (5/16)
Prior anti-HER2 therapies in pts with BC (N=185)*			
	HER2 positive BC (N=108)	HER2-low BC (N=77)	All BC (N=185)
Any	82.2% (88/107, 73.7-89.0)	68.8% (11/16, 41.3-89.0)	80.5% (99/123, 72.4-87.1)
Trastuzumab	81.9% (86/105, 73.2-88.7)	75.0% (9/12, 42.8-94.5)	81.2% (95/117, 72.9-87.8)
Pertuzumab	83.0% (39/47, 69.2-92.4)	100% (5/5, 47.8-100)	84.6% (44/52, 71.9-93.1)
Pyrotinib	86.9% (53/61, 75.8-94.1)	71.4% (5/7, 29.0-96.3)	85.3% (58/68, 74.6-92.7)
Lapatinib	80.0% (28/35, 63.1-91.6)	100% (1/1, 2.5-100)	80.6% (29/36, 64.0-91.8)
T-DM1	82.4% (14/17, 56.6-96.2)	100% (3/3, 29.2-100)	85.0% (17/20, 62.1-96.8)
Other HER2-ADC (except T-DM1)**	60.0% (9/15, 32.3-83.7)	50.0% (2/4, 6.8-93.2)	57.9% (11/19, 33.5-79.8)
ORR in pts with tumor types other than BC (N=65)			
	HER2 IHC3+ or IHC2+/ISH+ (N=36)	HER2 IHC2+/ISH- or IHC1+ or unknown (N=29)	All other tumor types (N=65)
% (n/N)	38.9% (14/36)	31.0% (9/29)	35.4% (23/65)
ORR was shown as % (n/N, 95% CI) or % (n/N). *ORR is calculated using the number of subjects previously treated with anti-HER2 cancer therapy in advanced/metastatic setting as denominator; 2-sided 95% CIs are estimated using Clopper-Pearson method. **Includes RC48-ADC, A166, DP303c, MRG002, ARX788, TAA013, DX126-262, PF-06804103, and BAT8001.			

药物名称	DS-8201				SHR-A1811						
研发公司	三一共				恒瑞						
适应症	HER2阳性乳腺癌				HER2阳性乳腺癌						
海外适应症最快进展	2019.12 US 获批上市				-						
中国适应症最快进展	2022.3中国香港HK 获批； 2023年2月大陆获批；				III期临床						
已公布临床数据	NCT03529110 (DESTINY-Breast03)		NCT03523585 (DESTINY-Breast02)		NCT03248492 (DESTINY-Breast01)		CTR20201638 NCT04446260				
分期及起止时间	III期 (2018.8-2021.5)		III期 (2018.5-2024.9)		II期 (2017.8-2023.9)		III期				
治疗线数	二线		三线及以上		末线		/				
患者基线	中位治疗线数为2 (1-3) 中位年龄 54.3 vs 54.2岁 HER2 IHC 3+ 90%, 2+ 10% 接受过其他抗HER2治疗的患者比例100%，接受过其他HER2 ADC治疗的患者比例<1%		患者之前用过T-DM1 中位年龄 54岁 HER2 IHC 3+ 80% HER2 IHC2+&ISH+ (20%) HR+ 58% 脑转患者占比 18%		中位治疗线数6次 中位年龄 55岁 IHC 3+或者IHC 1+or 2+ , ISH+ 之前100% 接受过曲妥珠和TDM1治疗， 65.8%接受过帕妥珠治疗		HER2+ 转移性乳腺癌患者 之前治疗线数≤3次	HER2+ 转移性乳腺癌患者 之前治疗线数>3 次	之前接受过T- DM1治疗		
试验方案	DS-8201 : 5.4 mg/kg (Q3W)		T-DM1 : 3.6 mg/kg (Q3W)		DS-8201 : 5.4 mg/kg (Q3W)	医生选择的治疗方案		DS-8201: 5.4 mg/kg (Q3W)	SHR-A1811:1.0 ~ 8.0 mg/kg (Q3W)		
患者人数	261		263		406		202		184		
ORR	79.00%		35.00%		69.70%		29.20%		60.90%		
DCR	96.60%		76.80%		-		-		97.30%		
mDOT	18.2 months		6.9 months		-		-		10.0 months		
mDOR	36.6 months		23.8 months		-		-		14.8 months		
mPFS	28.8 m (HR:0.33)		6.8 months		17.8 months		6.9 months		16.4 months		
mOS	NR (HR:0.64)		NR		39.2 months		26.5 months		NR		
AE发生率	AE: 99% SAE: 25%		AE: 95% SAE: 22%		AE : 99.8% SAE:25.5%		AE : 94.9% SAE:23.6%		AE: 99.5%		
三级以上AE	56.00%		52.00%		52.70%		44.10%		57.10%		
因AE影响治疗比例	42% 中断 20% 停药 25% 减量		17% 中断 7% 停药 15% 减量		32.7% 中断 14.4% 停药 23.5% 减量		39% 中断5.1% 停药 45.6% 减量		35.3%中断 23.4%减量 15.2%停药		
主要AE发生率	间质性肺疾病 (ILD) : 15% (三级<1%,没有四级五级, 中位ILD出现时间为8.1m) 导致停药的主要TRAE为: 局限性肺炎 (6%) , ILD (5%) 三级以上AE: 白细胞减少 6% , 呕吐 7% , 疲劳 6% , 中心粒细胞减少 16%		间质性肺疾病 (ILD) : 3% (三级<1% , 没有四级五级, 中位ILD出现时间 11.7m) 导致停药的主要TRAE为: 血小板减少 (2%) , 局限性肺癌(1%) 三级以上: 血小板减少 20% , 贫血 7% , 中心粒细胞减少 3% , ALT/AST 升高 5%		因为不良反应导致的死亡 2.7% , 其中药物相关的死亡 1%		因为不良反应导致的死亡 3.6% , 其中药物相 关的死亡0%		间质性肺病 : 13.6% , (三级0.5% , 无4/5 级) 三级以上: 中性粒细胞计数减少(20.7%)、贫 血(8.7%)、恶心(7.6%)、白细胞计数减少 (6.5%)、淋巴细胞计数减少(6.5%)和疲劳 (6.0%)		250例既往接受过中位3线治疗的转移性乳腺癌患者接受了 剂量递增、PK扩展, 有1例患者经历了DLT。 治疗相关死亡3例(1.2%) , 8例(3.2%)患者报告了ILD

药物名称	DS-8201		SHR-A1811		
研发公司	第三一共		恒瑞		
适应症	HER2低表达乳腺癌		HER2低表达乳腺癌		
海外适应症最快进展	2022.8 US 获批上市		-		
中国适应症最快进展	2022.8 CN 提交上市申请		III期临床		
已公布临床数据	NCT03734029 (DESTINY-Breast04)		CTR20201638 NCT04446260		
分期及起止时间	III期 (2018.12.27-2023.01.01)		I期		
治疗线数	二线及以上		/		
患者基线	中位治疗线数3 (1-9) 中位年龄 57.5 vs 55.9岁 IHC 1+ 57.6%, IHC 2+&FISH- 42.4% 之前接受CDK4/6治疗患者64%，内分泌治疗患者 89%-93%		HER2+ 转移性乳腺癌患者 之前治疗线数≤3 次	HER2+ 转移性乳腺癌患者 之前治疗线数 > 3 次	之前接受过T-DM1治疗
试验方案	DS-8201	physician' s choice group 化疗	SHR-A1811:1.0 ~ 8.0 mg/kg (Q3W)		
患者人数	373	184	46	31	3
ORR	52.30%	16.30%	58.70%	51.60%	100.00%
DCR	87.10%	65.80%			
mDOT	8.2 months	3.5 months			
mDOR	10.7	6.8			
mPFS	9.9 months HR=0.5	5.1 months			
mOS	23.4m (HR=0.64)	16.8 months			
AE发生率	AE: 99.5% SAE: 27.8%	AE: 98.3% SAE: 25.0%	AE: 97.2% SAE: 12.4%		
三级以上AE	52.60%	67.40%	52.40%		
因AE影响治疗比例	16.2% 停药 22.6% 减量	8.1% 停药 38.4% 减量			
主要AE发生率	间质性肺病或肺炎 12.1%; 其中 0.8%五级 , 1.3%三级 (ILD出现时间1~ 25m) 不良反应导致死亡: 3.8%, 药物导致死亡0.5% 三级以上: 中性粒细胞减少(13.7%的患者)、贫血(8.1%)和疲劳(7.5%), 恶心呕吐 (4.6%)	间质性肺病或肺炎 0.6%; 且都是1级 不良反应导致死亡: 2.9%, 没有药物导致死亡 三级以上: 中性粒细胞减少(40.7%的患者)、贫血 (4.7%)和疲劳(4.7%), 恶心呕吐 (0%)	250例既往接受过中位3线治疗的转移性乳腺癌患者接受了剂量递增、PK扩展, 有1例患者经历了DLT。治疗相关死亡3例(1.2%), 8例(3.2%)患者报告了ILD		

药物名称 研发公司	DS-8201 第三一共				SHR-A1811 恒瑞		
	胃癌/食管交界癌		非小细胞肺癌		胃癌	胆道癌	非小细胞肺癌
适应症	胃癌/食管交界癌		非小细胞肺癌		胆道癌	胃癌	非小细胞肺癌
海外适应症进展	2021.1 US 获批上市		2022.8 US 获批上市		II期	-	-
中国适应症进展	2021.7 III期		2022.6 招募		II期	II期	I/II期
已公布的临床数据	NCT03329690 (DESTINY-Gastric01)		NCT03505710 (DESTINY-Lung01)		JMA-IIA00423	CTR20201638 NCT04446260	CTR20201638 NCT04446260
分期及起止时间	II期 (2017.11.02-2020.12.11)		II期 (2018.05.21-2022.11.30)		II期	II期	II期
治疗线数	二线		/		二线及以上	/	/
患者基线	中位治疗线数为 2线 (2-4+) 之前接受2线, 3线, 大于等于4线的患者占比分别为: 实验组DS8201 53%, 27%, 20% 对照组: 61%, 29%, 10% 中位年龄 65 vs 66 岁 HER2+ IHC 3+ 77% HER2+ IHC 2+ or FISH+ 23%		中位治疗线数2 (0-9) 中位年龄60 HER2激酶区突变患者 93%, 胞外结构域突变7% 之前PD1治疗 66%, HER2 TKI治疗 14%		中位治疗线数 2 (1 ~ 4) her2阳性患者24例, her2低表达患者8例		中位治疗线数 3 (1 ~ 8) HER2靶向TKI(66%)、免疫检查点抑制剂 (68%)和抗血管生成药物(78%)
试验方案	DS-8201 : 6.4 mg/kg (Q3W, 注射给药)	医生选择的化疗方案	DS-8201 : 6.4 mg/kg (Q3W, 注射给药)	IHC3+ or IHC2+/ISH+ (HER2+) DS-8201 : 5.4 mg/kg (Q3W)	IHC/ISH 0+, 1+/-, 1+/+, or 2+/- (HER2低表达) DS-8201 : 5.4 mg/kg (Q3W)	SHR-A1811以3.2、4.8、5.6、6.4和8.0 mg/kg	
患者人数	119	56	91	22	8	9	8
ORR	43.00%	12.00%	55.00%	36.40%	12.50%	55%	62.50%
DCR	86.00%	62.00%	92.00%	81.80%	75.00%		
mDOT	4.6 months	2.8 months	6.9 months				
mDOR	11.3 months	3.9 months	9.3 months				8.3 months
mPFS	5.6 months	3.5 months	8.2 months	4.4 months	4.2 months		
mOS	12.5 months	8.4 months	17.8 months	7.1 months	8.9 months		
AE发生率	100.00%	98.00%	AE : 97% SAE: 20%				
三级以上AE	51.00%	24.00%	46.00%	81.30%			
因AE影响治疗比例	15% 停药 62% 中断 32% 减量	6%停药 37% 中断 34% 减量	32% 中断 34% 减量 25% 停药	25.0% 停药			
主要AE发生率	间质性肺病或肺炎 12人 (9名患者为1级或2级, 3名患者为3或4级); 出现1例与药物相关的死亡 (因肺炎) 中性粒细胞计数减少 63% (3级 38% 4级 13%); 贫血58% (3级 38% 4级 0%); 白细胞计数减少 38% (3级 21% 4级 0%);	中性粒细胞计数减少 35% (3级 16% 4级 8%); 贫血 31% (3级 21% 4级 2%); 白细胞计数减少 35% (3级 8% 4级 3%); 没有发生与药物相关的死亡	药物相关间质性肺病 26% (导致2名患者死亡) 恶心 73% (3级 9%); 贫血 33% (3级 10%); 疲劳 53% (3级 7%); 呕吐 40% (3级 3%); 腹泻 32% (3级 2% 4级 1%); 中性粒细胞减少症 35% (3级 15% 4级 3%); 白细胞减少症 23% (3级 4%)	间质性肺病 25.0% (ILD G1/G2/G3/G5 分别有 3/1/2/2 人) 贫血(53.1%)、中性粒细胞减少(31.3%)、白细胞减少 (31.3%);			2例患者因不良反应停止治疗, 1例因为治疗相关的间质性肺病死亡 8.0 mg/kg剂量组1例患者出现了剂量限制性毒性(4级发热性中性粒细胞减少和4级血小板减少) 最常见的三级TRAE 是中性粒细胞计数减少 (30%)、白细胞计数减少(20%)、贫血 (16%)和血小板减少(12%)

在NCT05154604 I期临床试验中，纳入了标准治疗失败的晚期实体瘤，在剂量递增阶段，SHR-A1921从1.5 mg/kg给药至12.0 mg/kg(每3周，静脉注射)。(<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10828/presentation/10319>) 截至2022年10月21日，38例入组患者被纳入分析:18例在剂量递增期间入组(1.5 mg/kg, n=1;3.0 mg/kg, n=4;4.0 mg/kg, n=8;6.0 mg/kg, n=5)，20例患者剂量扩展 (3.0 mg/kg)。71.1%(27/38)为驱动基因阴性的非小细胞肺癌(NSCLC)患者，既往接受过以铂类为基础的化疗和抗pd -(L)1抗体治疗。4例患者出现剂量限制性不良反应，均为3级口腔炎(6.0 mg/kg, 3例;4.0 mg/kg, n=1)。建立的标准剂量为4.0 mg/kg。在所有剂量队列中，最常见的治疗相关不良事件为恶心(71.1%)、口腔炎(65.8%)、贫血(42.1%)、呕吐、食欲下降、体重下降和皮疹(各为36.8%)。≥3级TRAE 12例(31.6%);其中最常见的是口腔炎(n=7, 18.4%)。没有患者因trae而停止研究治疗。截至截止日期，10例患者(NSCLC, n=5;三阴性乳腺癌2例;壶腹癌2例;卵巢癌, n=1)部分缓解:4例已证实，6例有待进一步证实。客观缓解率为33.3% (10/30;95% CI 17.3 ~ 52.8)，疾病控制率80.0% (24/30;95% CI 61.4 ~ 92.3)。

恒瑞医药 TROP2 ADC SHR-A1921 vs 其他Trop2 ADC

产品名称	戈沙妥珠单抗 IMMU-132		datopotamab deruxtecan DS-1062			SHR-A1811
研发企业	吉利德		第一一药, AZ			恒瑞
适应症	晚期非小细胞肺癌		晚期转移性非小细胞肺癌			晚期实体瘤
治疗线数	二线及以上		一线或者二线			标准治疗失败
临床编号	NCT05089734 (EVOKE-01)		NCT04526691 (TROPION-Lung02)			NCT05154604
临床进展	III期		Ib期			I期
临床开始时间	2012/1/1		2020/8/26			2021/12/13
数据发布时间	2017年5月		2022年8月			2023年4月
用药方式	8 or 10 mg/kg on days 1 and 8 of 21-day cycles		DS-1062联合K药 DS-1062联合K药+化疗			DS-1062单药 SHR-A1611单药 SHR-A1921从1.5 mg/kg给药至12.0 mg/kg(每3周, 静脉注射)
基因突变情况	EGFR 突变占比 7% KRAS 突变占比 17%		没有驱动基因突变			EGFR突变占85%(n=29) ALK突变占9% (n=3) ROS1 and RET 突变占3%(both n=1) 71.1%(27/38)为驱动基因阴性的非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 既往接受过以铂类为基础的化疗和抗pd1治疗
转移器官	肝转移 (30%), 淋巴结转移 (54%), 骨转移 (33%), 胸腔转移 (33%)					
之前用药线数	经过1次治疗 (9%), 经过2次治疗 (32%), 经过3次治疗 (28%), 大于4次治疗 (32%)					大于等于三次治疗 (82%)
之前治疗情况	EGFR TKI (32%), PD1治疗 (33%)					TKI治疗 (85%, 69%的缓和之前用过奥希替尼)
患者分组	所有患者(中位治疗线数3)	之前接受过免疫检查点抑制剂治疗的	所有患者: DS-1062联合K药 DS-1062联合K药+化疗	一线治疗患者: DS-1062联合K药 DS-1062联合K药+化疗	二线及以后治疗患者: DS-1062联合K药 DS-1062联合K药+化疗	所有患者 DS-1062单药
人数	47	14	40 vs 48	13 vs 20	25 vs 17	34
ORR	19%	14%	37% vs 41%	62% vs 50%	24% vs 29%	33.30%
DCR	68%	64%	84% vs 84%	100% vs 90%		80%
PR	19%	14%		62% vs 50%		
CR	0%	0%				
mPFS	5.2m	5.2m				
mOS	9.5m	14.6m				
三级以上TRAE发生率	恶心 (7%), 腹泻 (7%), 脱发 (0%), 中性粒细胞减少 (28%), 呕吐 (4%), 贫血 (4%), 便秘 (0%), 厌食 (2%), 血磷酸盐过少 (2%), 脱水 (4%), 体重减少 (0%), 白血球减少 (9%), 肺炎 (9%)		40% vs 60%			31.6% 口腔炎(n=7, 18.4%)
最常见的不良反应	恶心 (80%), 腹泻 (61%), 脱发 (39%), 中性粒细胞减少 (37%), 呕吐 (35%), 贫血 (31%), 便秘 (31%), 厌食 (26%), 血磷酸盐过少 (22%), 脱水 (19%), 体重减少 (19%), 白血球减少 (19%), 肺炎 (13%)		口腔炎 (56% and 29%), 恶心 (41% and 48%), 食欲变差 (28% and 38%), 疲劳 (25% and 36%) 贫血 (16% and 36%), 间质性肺部 (有四个间质性肺疾病(ILD)事件被一个独立的裁决委员会确定为与药物相关;2人被判定为1/2级, 2人被判定为3级)			恶心(62%), 口腔炎(56%), 血液学毒性不常见 有1例与治疗相关的间质性肺疾病的发生率, 在8mg/kg时, 为5级事件 恶心(71.1%), 口腔炎(65.8%), 贫血 (42.1%), 呕吐、食欲下降、体重下降和皮疹
因为毒性停药患者比例			21%			0% 4例患者出现剂量限制性不良反应, 均为3级口腔炎

【恒瑞医药】HER2 ADC A1811

HER2 阳性乳腺癌

因为患者的基线差异，恒瑞的数据没法和8201的数据直接比数字，尽量选择基线相似的比较：

##在之前接受过T-DM1治疗的患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是69.7% (n=406, DESTINY-Breast02研究) vs 82.4%(n=17) 恒瑞略好；

##而在之前接受过1-3次治疗的患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是79% (n=261, DESTINY-Breast03研究) vs 81.8%(n=55) 二者相差不大；

HER2 低表达乳腺癌

##在中位治疗线数为3次的患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是52.3% (n=372, DESTINY-Breast04研究) vs 55.8%(n=77) 二者相差不大；

其他瘤种

##在非小细胞肺癌患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是55% (n=119,DESTINY-Lung01,中位治疗线数为2线) vs 40% (n=50, 中位治疗线数为3线) A1811的基线更差，应答率稍低，推测在非小细胞肺癌上数据相似

##在胃癌患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是43% (n=119,DESTINY-Gastric01,中位治疗线数为2线) vs 55% (n=9, 患者基线未知)

##在胆道患者中：DS 8201 vs A1811的ORR是36.4% (n=22,JMA-IIA00423,中位治疗线数为2线) vs 62.5% (n=8, 患者基线未知)

从早期数据看恒瑞的A1811对基线更差的之前治疗多次的HER2 阳性患者有潜力和8201竞争，而在二三线患者中的应答率和8201相似，此外二者三级以上不良反应发生率相似，A1811的的间质性肺病发生率比8201小，展现安全性更好的潜质。

风险提示：A1811的中位随访时间较短，间质性肺病发生的时间为4-11个月，随着随访时间的延长间质性肺病发生率有升高的风险，此外A1811的用药剂量有高有低，本次数据展示的ORR并不一定代表其RP2D, RP3D剂量下的疗效数据。疗效的评判还需要更长随访时间的数据。

【恒瑞医药】TROP2 ADC A1921

A1921的数据为实体瘤数据，瘤种组成各异，无法和其他TROP2 ADC的数据直接比较，但从安全性数据看出A1921暂时没有DS-1062的间质性肺病的问题，没有Trodelvy严重的中性粒细胞减少问题。38个实体瘤患者其中71%为二线及以上且驱动基因突变阴性的非小细胞肺癌患者，ORR为33%，参考其他TROP2 ADC数据的患者基线和应答率，推测恒瑞的A1921疗效非劣于核心竞品。

和黄医药的赛沃替尼是一种高选择性的口服MET酪氨酸激酶抑制剂。摘要报告了赛沃替尼单药治疗MET扩增的晚期或转移性胃癌/胃食管连接部腺癌(GC/GEJ)患者的临床II期试验的初步疗效和安全性(<https://www.abstractsonline.com/pp8/-!/10828/presentation/10376>)。

在NCT04923932 II期临床中患者基线为具有MET扩增的2线GC或GEJ，每日一次口服600 mg。有效性：20名患者的ORR为 45%（16名MET基因拷贝数高的患者中达到50%，而在4名MET基因拷贝数低的患者中仅观察到1例 PR）。4个月的DoR为 85.7%，中位随访时间为 5.5 个月。安全性：最常见的≥3级TRAE为血小板计数减少、超敏反应、贫血、中性粒细胞减少和肝功能异常。1名患者因4级肝功能异常 (TRAE) 而停止治疗，没有TRAE相关死亡。MET扩增的胃癌患者占有所有胃癌患者的4-6%，

药物名称	呋喹替尼	伊立替康		雷莫芦单抗		赛沃替尼
中国上市时间	胃癌暂未上市			2022-03-16 联用紫杉醇获批用于在含氟尿嘧啶类或含铂类化疗期间或化疗后出现疾病进展的晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的治疗		/
临床编号	NCT02415023 (Phase I/II)	WJOG 4007 Trial (II期)		NCT02898077 (RAINBOW-Asia, III期)		NCT04923932 (II期)
患者分组	/	伊立替康	紫杉醇	雷莫芦+紫杉醇	安慰剂+紫杉醇	赛沃替尼
患者基线	标准一线化疗失败的晚期胃癌患者	既往氟嘧啶+铂联合化疗失败后无严重腹膜转移的晚期胃癌患者		既往氟嘧啶+铂联合化疗失败后无严重腹膜转移的晚期胃癌患者		MET扩增的2线GC或GEJ
用药剂量	呋喹替尼2, 3, 4 mg 每天一次连续21天, 80mg/m ² 紫杉醇一周一次在第1,8,15天	伊立替康150mg/m ² 周一次在第1,8,15天	80mg/m ² 紫杉醇 周一次在第1,8,15天	雷莫芦 8 mg/kg, 第1, 15天 +80mg/m ² 紫杉醇第1,8,15天, 4周一个循环	安慰剂++80mg/m ² 紫杉醇第1,8,15天, 4周一个循环	每日一次口服600 mg
组内人数	32	111	108	294	146	20
ORR	35.70%	20.90%	13.60%	26.50%	21.90%	45.00%
OS (月)		9.5	8.4	8.71	7.92	
OS风险比		1.13 (实验组和对照组没有显著差异)		0.963 (实验组和对照组没有显著差异)		
PFS (月)		3.6	2.3	4.14	3.15	
PFS风险比		1.14 (实验组和对照组没有显著差异)		0.765		

【和黄医药】MET 抑制剂赛沃替尼

单药治疗MET扩增的二线胃癌和胃食管癌，ORR高达45%，二线胃癌的标准疗法为伊立替康或者紫杉醇单药，或者雷莫芦单抗+紫杉醇，ORR均不足30%，赛沃替尼单药在MET扩增的患者亚群中ORR优势显著。

风险提示

风险提示

- 药物研发后期数据不及预期风险

随着样本量的增加，临床数据有可能会下降

- 竞争格局恶化风险

同靶点，同适应症竞品增加，竞争格局有可能会逐渐恶化

- 临床试验进度不及预期风险

临床试验审批审批时间，临床入组速度等都会影响进度

免责声明

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号
邮政编码：215021
传真：（0512）62938527
公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园