

ASCO-2022透视全球ADC研发进展

——全球创新药系列研究之会议追踪

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

二零二二年六月六日

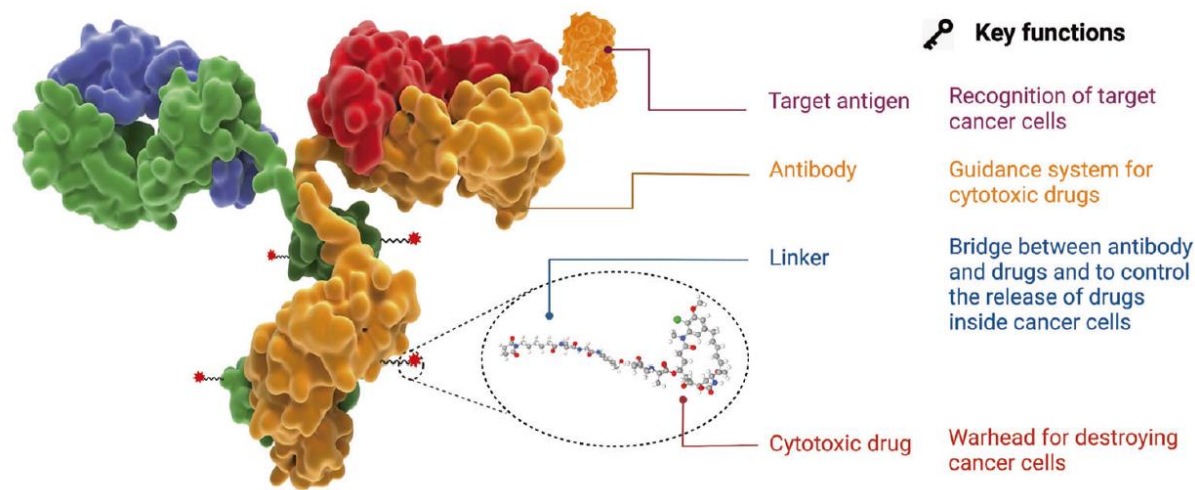


- 1、全球ADC药物研发方向及临床进展
- 2、ASCO2022 本土ADC药物介绍及数据解析
- 3、ASCO2022 海外ADC药物介绍及数据解析
- 4、研发方向：技术创新、对外合作的开发路径

1、全球ADC药物研发方向及临床进展

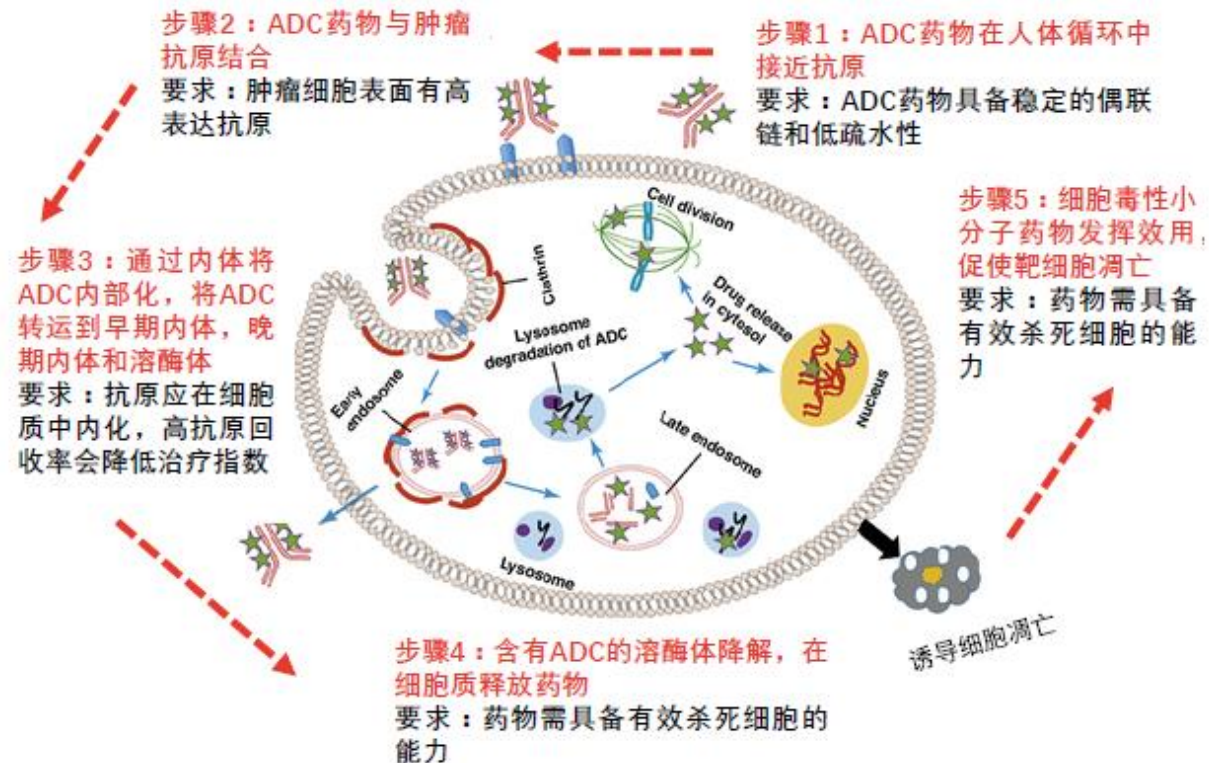
- 抗体偶联药物(antibody-drug conjugate,ADC)是一类通过化学接头将单克隆抗体与不同数目小分子细胞毒素（效应分子）偶联起来的药物
- ADC药物结合了单克隆抗体靶向性强和小分子毒素高活性等优点，既可降低小分子细胞毒素的毒副作用，又可提高药物疗效。
- ADC药物的出现连接了抗体药物和传统化疗药物，提高了药物特异性，改善了治疗窗口。

ADC结构



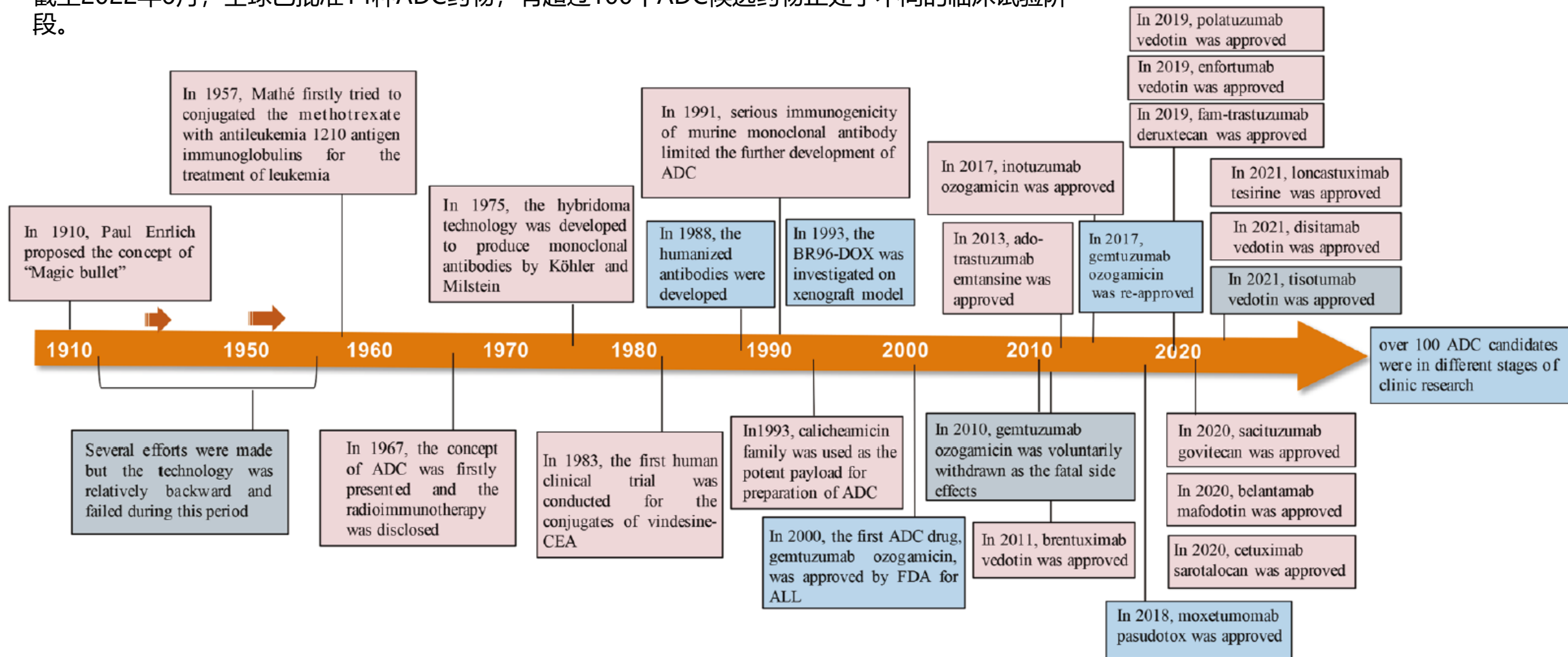
- ADC是将单克隆抗体通过偶联臂（linker）与小分子药物共价偶联形成的复合物。ADC药物分子包含抗体、linker、小分子细胞毒素三个结构模块

ADC作用机制



1. ADC通过人体循环接近靶组织，识别抗原并结合
2. ADC-抗原复合物内吞进入细胞而内化
3. ADC在溶酶体（及早晚期内体）中降解
4. 小分子细胞毒素（药物）释放发挥药效
5. 靶细胞凋亡、死亡

- 2000年，美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准ADC药物Mylotarg(吉妥珠单抗ozogamicin)用于成人急性髓系白血病(AML)，标志着癌症靶向治疗ADC时代的开始。
- 截至2022年6月，全球已批准14种ADC药物，有超过100个ADC候选药物正处于不同的临床试验阶段。



全球已批准14款ADC药物及2021年销售情况

- 截止2022年6月1日全球目前已有14款上市的ADC药物，7款用于血液肿瘤，7款用于治疗实体瘤，其中有4款ADC药物在中国上市。ADC药物目前主要是用于后线疗法，ADC药物能够为后线患者带更多的治疗选择和延长生存期的希望，大部份药物通过加速审评审批政策上市。
- 全球ADC药物的整体市场规模在2021年超过50亿美元，ADC药物当前多数都还是临床后线疗法，在全球ADC药物研发热潮下，随着未来更多其它ADC药物获批以及适应症的不断拓展，销售额有望快速增长。

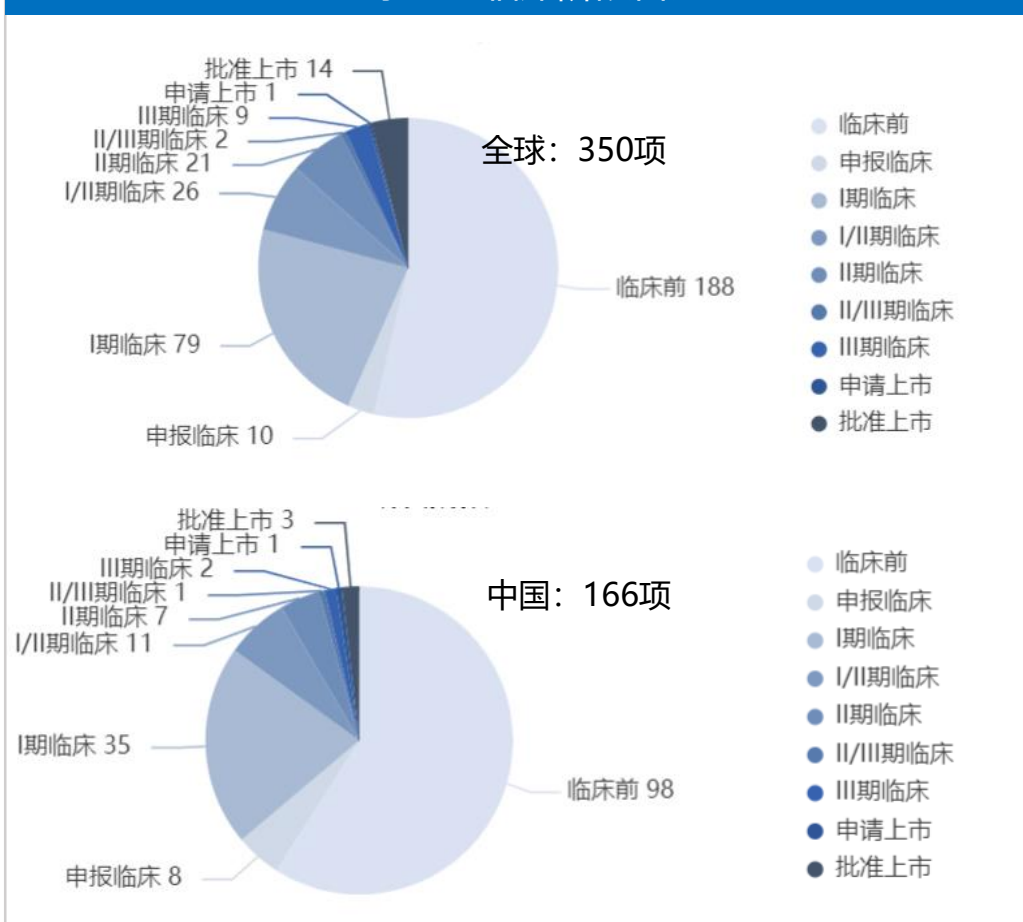
药物	靶点	毒素	公司	适应症	特殊审批	批准时间	21年销售 (亿\$)
Mylotarg	CD33	卡其霉素	辉瑞	CD33 AML	加速批准(US);孤儿药(US);孤儿药(EU)	2017	/
Adcetris	CD30	MMAE	Seagen/武田	淋巴瘤	突破性疗法(US);加速批准(US);孤儿药(US)	2011.8	13.06
Kadcyla	HER2	DM1	罗氏	HER2阳性乳腺癌	优先审评(US);突破性疗法(US);孤儿药(US)	2013.2	21.78
Besponsa	CD22	卡其霉素	辉瑞	r/r B细胞急性淋巴细胞白血病	优先审评(US);突破性疗法(US);孤儿药(US)	2017.8	1.92
Lumoxiti	CD22	PE38	AZ	r/r HCL	优先审评(US);突破性疗法(US);孤儿药(US)	2018.9	/
Polivy	CD79β	MMAE	罗氏	r/r DLBCL	突破性疗法(US);加速批准(US)	2019.6	2.71
Padcev	Nectin-4	MMAE	Seagen/阿斯泰来	晚期尿路上皮癌	突破性疗法(US);加速批准(US)	2019.12	3.4
Enhertu	HER2	Dxd	AZ/第一三共	Her2阳性乳腺癌	优先审评(US);突破性疗法(US);快速通道(US)	2019.12	4.26
Trodelyv	TROP-2	SN38	Immunomedics	TNBC (3L)	优先审评(US);突破性疗法(US);快速通道(US)	2020.4	3.8
Blenrep	BCMA	MMAF	GSK	r/r MM	优先审评(US);突破性疗法(US);加速批准(US)	2020.8	1.22
Akalux	EGFR	IRDye700D X	Rakytan Aspyrian	头颈部鳞状细胞癌		2020.9	/
Lonca	CD19	PBD	ADC Therapeutics	弥漫性大B细胞	优先审评(US);加速批准(US);孤儿药(US)	2021.4	/
RC48	HER2	MMAE	荣昌生物	胃癌/尿路上皮癌	突破性疗法(US);孤儿药(US);优先审评(CN)	2021.6	/
Tisotumab	TF	MMAE	Seagen	Tisotumab	儿科研究计划(US);加速批准(US)	2021.9	0.06

- 从企业的布局情况来看，国外企业由于起步较早，因此ADC研发管线较为丰富，其中 ImmunoGen、Seagen、第一三共等企业有较为丰富的在研产品梯度。国内企业方面，荣昌生物已经实现商业化，乐普生物、多禧生物、科伦博泰等产品处于临床开发阶段，国内其他企业的ADC管线多处于早期临床阶段。
- ADC药物领域的商业授权和技术转让是Biotech和Bigpharma合作的热点。国外以Pfizer\Abbvie\Roche为代表的MSD和以Seagen\第一三共为代表的Biotech构建了合作授权网络。国内如荣昌生物和科伦博泰核心产品均实现了高额授权合作。

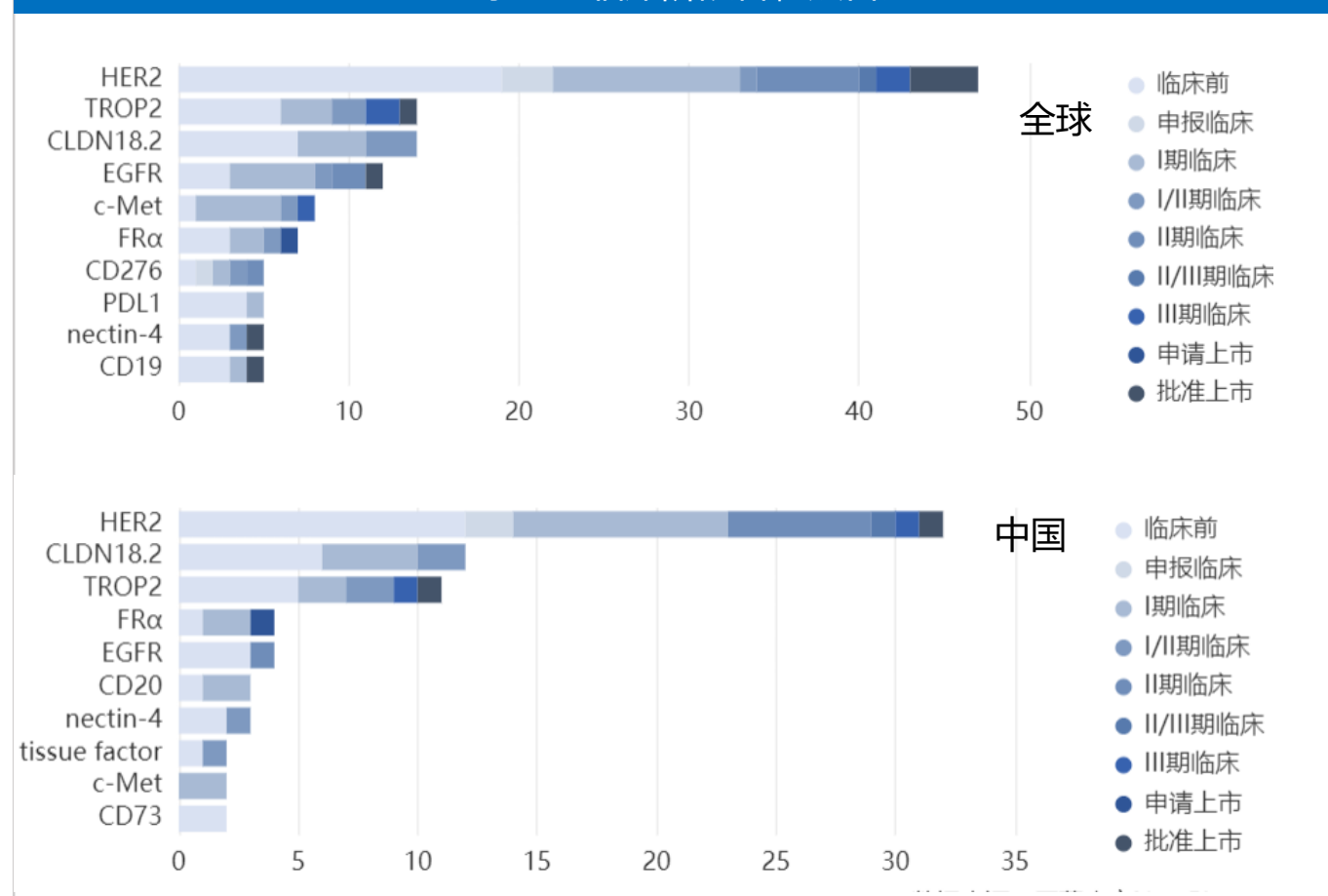
企业	I	II	III	上市	合作企业	代表产品
ImmunoGen	7	3	2	1	Sanofi/Bayer/Roche, 华东医药等	Kadcyla SAR408701 IMGN853
Seagen	6	-	1	3	GSK/Roche/Gilead /云顶新耀/荣昌生物等	Adcetris, Padcev, Blenrep
AbbVie	4	2	1	-	Pfizer , Life Science Pharmaceuticals	ABBV399, ABBV154, ABBV3373
Pfizer	3	2	2	2	AbbVie , UCB等	Besponsa, Mylotarg
AstraZeneca	1	1	1	2	第一三共, ADC Therapeutics 等	Enhertu, ADCT402, DS1062
第一三共	3	1	1	1	AstraZeneca	Enhertu, DS 1062
Roche	-	1	3	2	Seagen, ImmunoGen Servier	Kadcyla, Polivy
ADC Therapeutics	2	2	1	1	AstraZeneca, Genmab , 瓴路药业等	ADCT402, ADCT301, ADCT602
乐普生物	3	1	1	-	药明康德	MRG002
荣昌生物	2	1	-	1	Seagen	RC48
多禧生物	3	1	-	-	恒驭生物、君实生物	DX126-262, DAC-002、DXC005
科伦博泰	1	-	1	-	默沙东	Trop2-ADC(SKB264)

- 根据医药魔方NextPharma数据，全球以企业主导的ADC药物临床来发项目共约350项，其中中国公司约166项，占比约47%。
- 全球在研ADC药物的靶点前三分别为HER2、TROP2和CLDN18.2，针对HER2靶点的ADC药物“内卷”相对严重。

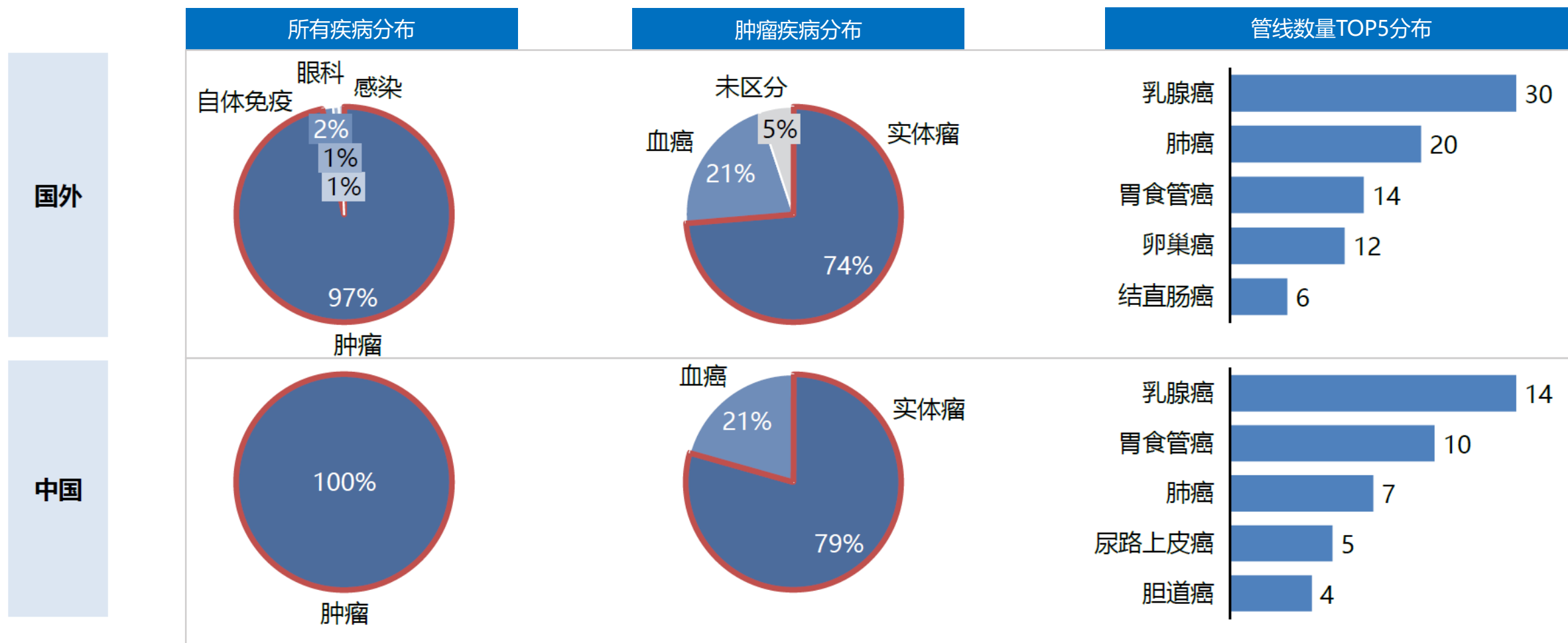
全球ADC临床阶段占比



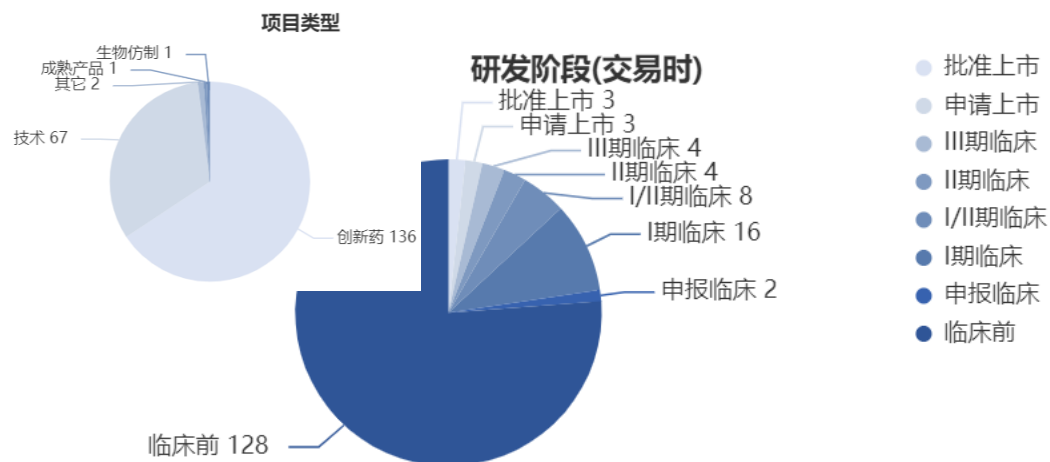
全球ADC临床阶段各靶点占比



- 全球ADC药物主要集中在肿瘤领域，占比约97%。中国ADC药物均为肿瘤领域。
- 全球在研ADC药物的适应症前三分别为乳腺癌、胃癌和肺癌。中外重点布局的适应症实体瘤领域具有较高的一致性。



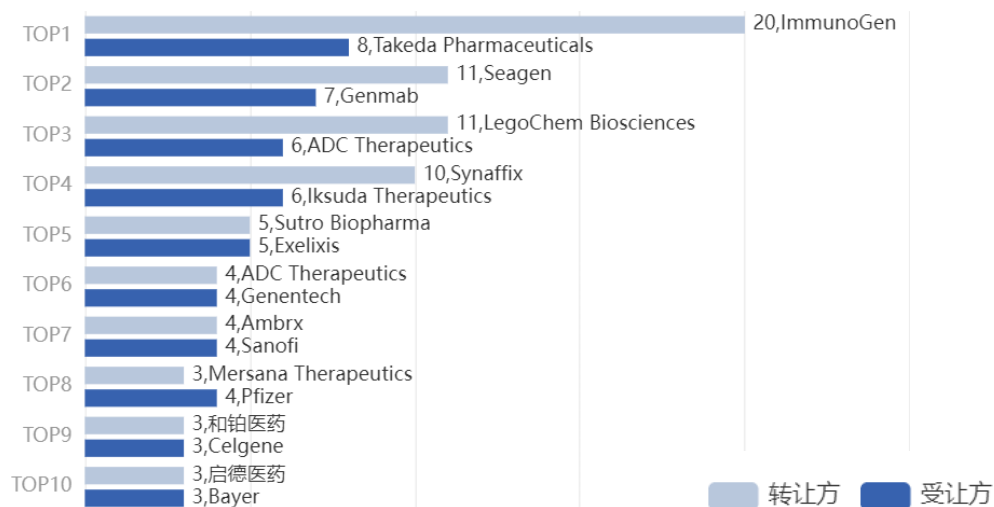
全球ADC交易的项目类型和研发阶段占比



全球ADC授权交易变化



全球ADC交易项目转让与受让方TOP10公司



中国ADC授权交易的变化

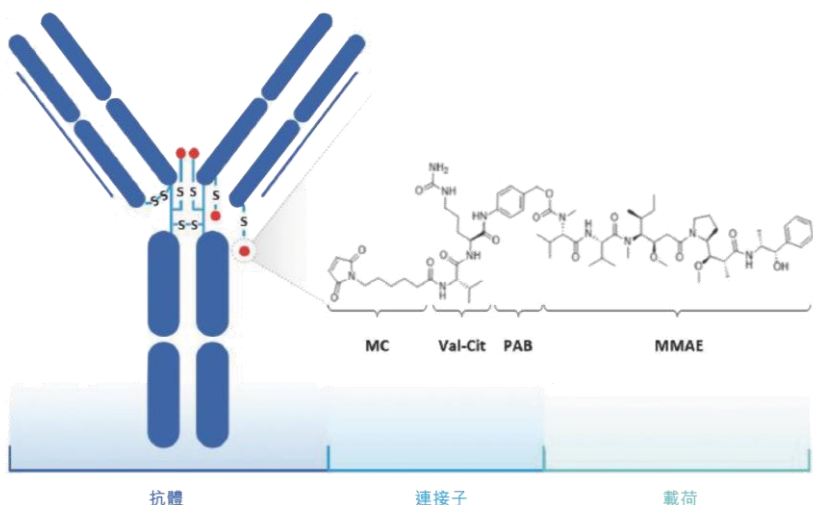


2、ASCO2022 本土ADC药物介绍及数据解析

- RC48（维迪西妥单抗）作为首个上市的国产ADC药物，胃癌适应症于2021年获批上市销售并被纳入国家医保药品目录，尿路上皮癌适应症同年获批上市销售，尿路上皮癌适应症的批准标志着维迪西妥单抗的临床升级开始。
- RC-48是首个License out的国产ADC新药，荣昌生物将收取2亿美元首付款和最多24亿美元的里程碑付款以及Seagen所负责地区RC48高个位数到百分之十几比例的销售提成。此交易有利于优化荣昌资源配置，将RC48实现全球商业化并带来研发支持性资金。
- 维迪西妥单抗由亲和力更高的新型人源化HER2抗体、甲基澳瑞他汀E(MMAE)[微管蛋白结合剂]及蛋白酶可剪切连接子MC-Val-Cit-PAB组成，通过半胱氨酸定点耦联，具有优化的药物 - 抗体比率（DAR≈4）。
- 今年的ASCO年会，维迪西妥单抗有三项临床研究被选中纳入今年壁报讨论环节，且将在同一时段构成维迪西妥单抗治疗尿路上皮癌的专题讨论。

RC48分子结构

Disitamab Vedotin的结构



RC48正在多种适应症中探索

适应症	状态（状态栏显示临床试验地点）						
	临床前	IND	I期	II期	关键/III期	NDA/BLA	上市
HER2表达胃癌	★ 中国					附条件批准上市	2021年6月
HER2表达尿路上皮癌	▲ 中国					附条件批准上市	2021年12月
HER2表达尿路上皮癌	● ▲ 美国						
HER2表达胃癌	● ■ 美国						
HER2低表达乳腺癌	中国					正在进行注册性临床试验	
HER2阳性存在肝转移乳腺癌	▲ 中国						
HER2低及不表达尿路上皮癌	中国						
HER2表达胆道癌	中国						
HER2表达非小细胞肺癌	中国						
联合PD-1抗体治疗一线UC/BC	美国					与Seagen合作	
多种实体瘤	中国						

突破性疗法认定：● = 获得快速通道资格；■ = 获得孤儿药资格认定

- 正在开展HER2（阳性/低表达/不表达）乳腺癌、胆道癌和非小细胞肺癌等多种实体瘤的临床研究。
- 表现出了对HER2低表达癌种的良好治疗潜力，有望填补该巨大的治疗市场的空白。

RC48-ADC（维迪西妥单抗）联合toripalimab（特瑞普利单抗）用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的Ib/II期研究初步结果

关键入选标准:

- 无法接受手术完全切除的局部进展或转移性尿路上皮癌患者
- 不能耐受或拒绝以顺铂为基础的化疗，或既往接受过至少1种全身化疗方案治疗后出现疾病进展，或在完成新辅助或辅助顺铂化疗后12个月内出现疾病进展
- 2020年8月20日~2022年1月17日：
N=41

NCT04264936

剂量递增阶段

RC48-ADC1.5mg/kg或2mg/kg
+特瑞普利单抗3mg/kg Q2W

剂量扩展阶段

RC48-ADC2mg/kg
+特瑞普利单抗3mg/kg Q2W

安全性与生存随访

主要研究终点：安全性

次要研究终点：疗效和肿瘤组织生物标志物

患者基线信息:

- 共入组41名患者，男性19名；中位年龄为66岁[42-76]。
- 61%的患者未接受全身治疗，54%有内脏转移，其中24%有肝转移。54%患者的原发部位位于上尿路。
- 59%的患者中HER2表达阳性(IHC2+或3+)，32%的患者中PD-L1表达阳性(CPS≥10)。
- 试验中未观察到剂量限制毒性，推荐剂量为RC48-ADC2mg/kg+特瑞普利单抗3mg/kg，每2周一次。

Preliminary results of a phase Ib/II combination study of RC48-ADC, a novel humanized anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC) with toripalimab, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

有效性信息：中位随访时间为8.0个月

组别	bORR	cORR	DCR	CR	mPFS	mOS
至少接受过一次评估患者 (N=36)	83.3%	76.7%	96.7%	10%	不成熟，目前为9.2个月	未达到

亚组分析:

1L既往未接受过治疗患者 (N=17)	82.4%					
HER2 IHC (2+/3+) PD-L1 (+) (N=5)	100%					
HER2 IHC (2+/3+) PD-L1 (-) (N=13)	92.3%					
HER2 IHC (1+) PD-L1 (+) (N=4)	50%					
HER2 IHC (1+) PD-L1 (-) (N=6)	50%					
HER2 IHC (0) PD-L1 (-) (N=2)	50%					

安全性信息:

常见TRAE	最常见的与治疗相关的AEs是ALT/AST升高 (65.9%)、周围感觉神经病变 (58.5%)、食欲下降 (56.1%)、虚弱 (56.1%)、高甘油三酯血症 (48.8%)。
三级以上AEs	≥3级的TRAEs包括γ-谷氨酰基转移酶升高 (12.2%)、ALT/AST升高 (7.3%)、虚弱 (7.3%)、高甘油三酯血症 (4.9%) 和中性粒细胞减少 (4.9%)。9例患者有免疫相关不良事件 (irAEs) (22.0%，7.3%≥G3)，包括免疫相关性肺炎、肝炎和肌炎。

- RC48-ADC联合抗PD-1（特瑞普利单抗）显示出优异的协同抗肿瘤疗效。
- 此外，RC48-ADC联合特瑞普利单抗对照铂化疗方案，对既往未治疗的Ia/mUC患者的随机研究正在开展，期待数据的读出！

RC48-ADC治疗HER2阴性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的II期研究

open-label, single-center, single-arm, phase II trial

关键入选标准:

- 组织学证实的局部晚期或转移性尿路上皮癌
- HER2阴性(IHC0或1+)
- ECOG PS 0-1
- 既往接受过至少一种全身治疗
- 截止2022年2月, N=19

NCT04073602

RC48-ADC 2mg/kg
Q2W

直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点: ORR和安全性
次要研究终点: 无进展生存期、疾病控制率和总生存期。

患者基线信息:

- 共19例患者入组, 患者中中位年龄为64岁[36-77]。
- HER2 IHC0 患者有6例, HER2 IHC1+患者有13例。
- 大多数患者 (13/19) 有内脏转移。 15 (79%) 名患者既往接受了≥2 线治疗。

有效性信息:

组别	ORR	DCR	SD	mPFS	mOS
所有患者 (N=19)	26.3%	94.7%		5.5个月	16.4个月

亚组分析:

HER2 IHC0 (N=6)			6例		
HER2 IHC1+ (N=13)	38%				
内脏转移患者 (N=13)	31%				
肝转移患者 (N=6)	17%				
既往接受 ≥ 2 线治疗 (N=15)	27%				

安全性信息:

常见TRAE

最常见的治疗相关不良事件(TRAEs)为1级或2级。常见的治疗相关 AE 为白细胞减少 (52.6%)、感觉减退 (47.4%)、脱发 (47.4%)、AST 升高 (42.1%)、ALT 升高 (42.1%) 和中性粒细胞减少 (42.1%)、疲劳 (42.1%)、恶心 (26.3%)、呕吐 (15.8%)。

三级以上AEs

3级AE为中性粒细胞减少症 (10.5%)。SAE为CPK增加 (5.3%)。

- II期研究表明, 在HER2阴性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中, RC48-ADC安全性良好, 并观察到26.3%的ORR, 显示出初步的疗效数据。

A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

RC48-ADC治疗HER2阳性转移性尿路上皮癌：RC48-C005和RC48-C009试验的联合分析

RC48005关键入选标准：

- 局部进展或转移性尿路上皮癌
- HER2阳性(IHC2+, 3+)
- 既往≥1线全身化疗后出现疾病进展

RC48009关键入选标准：

- 局部进展或转移性尿路上皮癌
- HER2阳性(IHC2+, 3+)
- 既往常规化疗药物治疗后均进展，包括吉西他滨、铂类以及紫杉类

NCT03507166、NCT03809013

患者基线信息：

- RC48-C005和RC48-C009于2017年11月至2020年9月共入组107例mUC患者，其中男性80例，中位年龄为63岁[40-79]；
- 64.5%的患者既往接受了≥2线全身化疗；
- 90.7%的患者有内脏转移。

RC48-ADC 2mg/kg
Q2W

直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点：ORR
次要研究终点：无进展生存期、总生存期和安全性。

有效性信息：

组别	cORR	DCR	mPFS	mOs
所有患者 (N=107)	50.5%	82.2%	5.9个月	14.2个月

亚组分析：

肝转移患者 (N=48)	52.1%			
既往接受过PD-1/L1治疗患者 (N=27)	55.6%			
HER2 IHC2+ & FISH+ 或 IHC3+ (N=45)	62.2%			
HER2 IHC2+ & FISH未知 (N=9)	55.6%			
HER2 IHC2+ & FISH- (N=6)	39.6%			

安全性信息：

常见TRAE	最常见的治疗相关AEs为感觉减退(50.5%)、白细胞减少(49.5%)、天冬氨酸转氨酶升高(43.0%)、中性粒细胞减少(42.1%)、脱发(40.2%)、虚弱(39.3%)、丙氨酸转氨酶升高(35.5%)、食欲下降(31.8%)。
--------	---

三级以上AEs ≥3级TRAEs (≥5%) 仅包括感觉减退(15.0%)、中性粒细胞减少(12.1%)和r-GT增加(5.6%)。

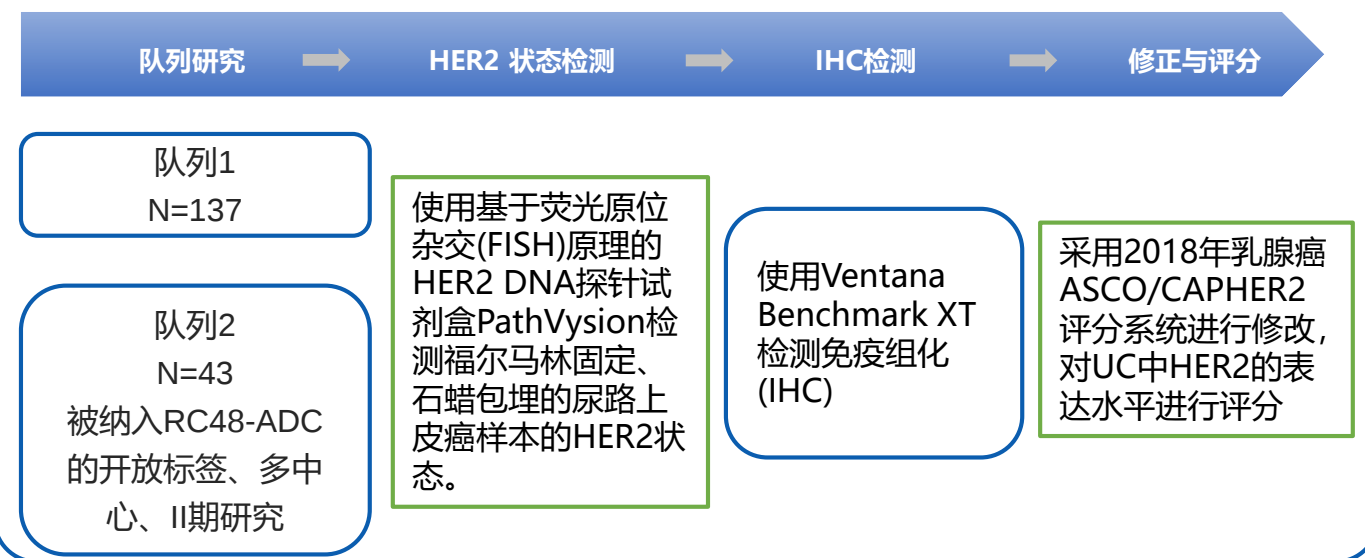
- 在RC48-C005和RC48-C009试验中，RC48-ADC对HER2阳性、化疗失败的局部晚期或转移性UC患者，显示出有前景的疗效和可管理的安全性，预计能为mUC患者带来新的解决方案。
- mUC含铂药物化疗的一线治疗在早期比较有效，但耐药情况后复发和疾病进展时，二线治疗的选择却极为有限，目前已经获批的用于尿路上皮癌的二线PD-1/PD-L1抗体药物，整体ORR仅20%左右，mPFS约2-3个月，疗效并不显著。

RC48-ADC for metastatic urothelial carcinoma with HER2-positive: Combined analysis of RC48-C005 and RC48-C009 trials

HER2评分系统评估及其与尿路上皮癌HER2靶向ADC药物的相关性

- HER2过表达与多种肿瘤治疗有关。
- HER2的特征性表达和评分系统在乳腺癌、胃癌中已经存在多年，但在UC中并不成熟。
- 该项研究的目的是探索HER2在UC中的表达模式，并开发一个经过验证的HER2评分系统。

UC中的HER2评分系统构建：



HER2表达水平结果：

- HER2(IHC2+/3+)的表达率为24.1% (33/137)。
- 在HER2 IHC状态为3+或2+患者中，HER2扩增率为31% (13/42)。

HER2表达水平与ORR之间的关系：患者经RC48-ADC治疗

组别	ORR
IHC3+	58.8%
IHC2+和FISH+	66.7%
IHC2+和FISH-	40%

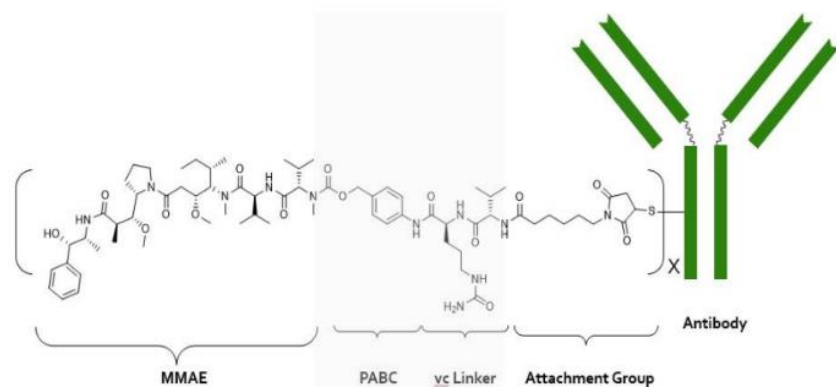
✓ HER2蛋白表达的异质性为55.5% (15/27)，肿瘤异质性和同质性患者之间的客观应答率无显著性差异。

- 改进的HER2检测评分系统可应用于UC，以确定哪些患者可能受益于抗HER2-ADC治疗。
- RC48-ADC对HER2扩增的患者有更好的获益，肿瘤的异质性并不影响药物疗效。

Assessment of a HER-2 scoring system and its correlation of HER2-targeting antibody-drug conjugate therapy in urothelial carcinoma.

- MRG002是一款创新性HER2靶向ADC药物。根据招股书，MRG002用于HER2过度表达乳腺癌的注册性试验已经在中国获批，乐普生物计划于2023年递交其上市申请。
- MRG002由**糖修饰曲妥珠单抗**通过**可酶切连接子**与**Auristatin E (MMAE)** 偶联而成，通过独特设计及创新改良的曲妥珠单抗，在保证增强抗肿瘤疗效的同时提高患者安全性及耐受性。
- MRG002创新的经修饰曲妥珠单抗在**Fc区**具有选择性的**较高岩藻糖基化水平**，导致Fc与效应免疫细胞结合减少，以尽量减少MRG002对免疫细胞的潜在杀伤，从而降低对患者的潜在不良免疫相关影响，I b期受试者未发现**间质性肺炎和明显的眼毒性**，药物整体安全性良好。

MRG002分子结构



强效细胞毒的小分子药物

甲基澳瑞他汀 E
(MMAE)

链接体

蛋白酶可降解的Linker

抗 HER2 单抗

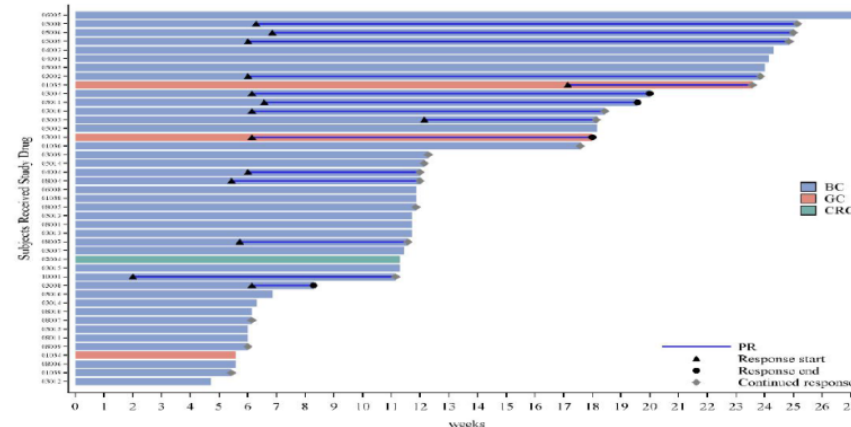
曲妥珠单抗的岩藻糖化
提高型抗体，具有高
HER2蛋白结合亲和力

MRG002在HER2阳性实体瘤中的早期疗效数据

MRG002 在HER2阳性晚期实体瘤研究的Ib期疗效数据

截至2021年7月30日，入组的**51例患者**中共有**43例**获得疗效评估数据：

- ✓ **22例PR**，**18例SD**，**3例PD**，客观缓解率**ORR为51%**，疾病控制率**DCR为93%**
- ✓ 在既往**T-DM1**治疗失败的**6例患者**中观察到**2例PR**，说明MRG002在T-DM1治疗失败患者中有一定疗效
- ✓ **8例患者**仍在用药中，期待进一步的肿评结果



Ib期共入组51例HER2阳性晚期实体瘤受试者，覆盖瘤种为乳腺癌、胃癌和结直肠癌。试验结果显示，患者整体ORR为51%，DCR为93%。



一项多中心、开放标签的单臂II期临床试验：MRG002在HER2低表达晚期或转移性乳腺癌患者中的疗效。

关键入选标准：

- 经组织学确诊的HER2低表达，至少接受过针对复发/转移性乳腺癌一线标准治疗的乳腺癌患者，目前处于局部晚期或转移阶段，且不可根治性切除。
- ECOG 0-1;
- 至少具有一个RECIST1.1标准规定的可测量病灶;
- 数据截至2021年12月31日：N=56

NCT04742153

2.6mg/kg Q3W iv;

直到疾病进展或首次发生不可接受的毒性

安全性与生存随访

主要研究终点：ORR

次要研究终点：PFS、DCR、安全性

患者基线信息：

- 患者中位年龄为55岁（30-72岁）。
- 大部分患者为HER2 IHC1+（83.9%）、激素受体阳性(HR+)（85.7%），以及ECOG PS为1（57.1%）。
- 28例患者（50.0%）患者接受了至少2线化疗，中位治疗线数为3。41例（73.2%）有内脏转移，31例（55.4%）有骨转移。

疗效数据：

组别	ORR	DCR	PR	SD	PD
所有可评估患者（N=49）	34.7%	75.5%	17例	20例	12例

亚组分析：

可评估的内脏转移患者（N=38）	39.5%	76.3%			
HER2 IHC 1+	34.1%				
HER2 IHC 2+	37.5%				
HR阴性（N=8）	37.5%	62.5%			

不良反应：

常见TRAE	最常见的治疗相关不良事件(TRAEs)为1级或2级。最常见的TRAEs (≥20%) 为中性粒细胞计数下降 (53.6%)、白细胞计数下降 (48.2%)、AST升高 (46.4%)、脱发和ALT升高 (39.3%)、血乳酸脱氢酶升高 (33.9%)、GGT升高 (32.1%)、恶心 (32.1%)、呕吐 (23.2%)、便秘 (23.2%)、腹泻 (23.2%) 和高血糖 (21.4%)。
三级以上AEs	最常见的≥3级TRAE (≥10%) 是中性粒细胞计数下降 (14.3%)。没有患者因MRG002而死亡。

- 从整体数据来看，经多线治疗后，再接受MRG002治疗的HER2低表达乳腺癌患者，ORR仍然有34.7%，疾病控制率（DCR）为75.5%，数据优秀。
- 最常见的治疗相关不良事件为1级或2级，药物整体安全性良好。

A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer

MRG002-006：MRG002-ADC治疗不可切除、局部晚期或转移性尿路上皮癌（UC）的多中心II期临床试验

关键入选标准：

- 无法手术切除的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者
- 既往接受至少一次标准化疗
- HER2表达阳性（IHC 3+或IHC 2+）
- ECOG 0-1；
- 具有RECIST1.1标准规定的可测量病灶；
- 截至2021年12月31日：N=39

NCT04839510

初始剂量发现阶段

2.2mg/kg或2.6mg/kg Q3W iv

根据结果进行剂量扩展

安全性与生存随访

主要研究终点：ORR

次要研究终点：PFS/DOR/OS/安全性

患者基线信息：

- 9例患者用药剂量为2.6 mg/kg，26例患者用药剂量为2.2 mg/kg。通过安全性分析，2.2mg/kg的MRG002显示出可控的安全性，推荐扩展剂量为2.2 mg/kg。
- 80%的患者(28/35)有内脏转移。大多数患者(28/35)接受了至少2线治疗，29名(83%)患者之前接受过免疫检查点抑制剂(ICI)治疗。

有效性信息：

组别	ORR	DCR	CR	mPFS
所有可评估患者（N=23）	65%	91%	9%	5.5个月

亚组分析：

过往≥2 线治疗患者（N=17）	65%			
过往含铂化疗和ICI治疗失败患者	78%			

安全性信息：

常见TRAE	最常见的治疗相关不良事件(TRAEs)为1级或2级。最常见的治疗相关AE是贫血(34%)、脱发(34%)、AST增加(31%)、中性粒细胞计数减少(26%)、周围神经病变(23%)、便秘(17%)、食欲下降(17%)
三级以上AEs	SAE的发生率为17% (6/35)。在2.6mg/kg剂量下，1例患者因低血压停药，1例患者出现肠梗阻，考虑为MRG002的神经毒性所致。在2.2mg/kg剂量的患者中没有发生上述类似事件。

- II期初步数据表明：在经过治疗的HER2阳性、不可切除的局部晚期或转移性UC患者中，尤其是经过含铂化疗和ICI治疗后进展的患者中，MRG002具有临床意义的缓解。
- 化疗容易产生耐药性，PD-1/PD-L1免疫疗法整体缓解率约20%，目前晚期转移性尿路上皮癌的二线治疗尚缺乏有效手段

MRG002-006: A multicenter phase II clinical trial of MRG002-ADC for unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer

- A166是第三代靶向HER2的抗体偶联药物（ADC），通过蛋白酶可裂解linker将新型毒素分子（Duo-5，微管蛋白抑制剂）定点偶联至HER2抗体（曲妥珠单抗）。A166是全球首个通过赖氨酸定点定量偶联、具有创新连接子和高活性毒素小分子的第三代抗HER2 ADC，拟用于HER2阳性乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗。另外，也是国内首个中美双报品种，在美国已拿到胃癌孤儿药资格。
- 2021年ASCO年会壁报，A166中国 I 期研究共纳入57例患者；50例乳腺癌，2例胃癌，5例肠癌；超过95%的肿瘤患者分期是IV期；超过61.4%的患者经过了至少5线治疗；整体安全性良好可控，无间质性肺炎发生，血液学毒性和胃肠道毒性的发生率和严重程度均较低。
- 截至目前，A166首发适应症HER2+乳腺癌关键II期多中心注册临床研究已完成入组，正在进行Pre-NDA的准备工作。Ib期拓展试验包括NSCLC、结直肠癌和胃癌，正快速推进入组。

A166分子结构

A166为创新型靶向HER2的ADC药物：

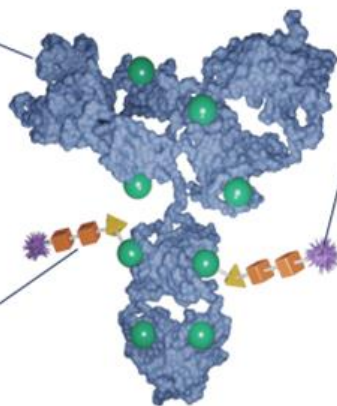
- **Antibody**与赫赛汀®（曲妥珠）相同；
- **Payload**为Duo-5（微管蛋白抑制剂）；
- **Linker**为可裂解的Val-Cit。

Antibody

- 与赫赛汀®氨基酸序列相同，确保HER2靶点的有效识别和结合

Linker

- Val-Cit类linker：组织蛋白酶B裂解
- 体内循环稳定，引入具有特异识别的活性接头，定点偶联



Payload

- Duo-5, MMAF 类似物
- 微管蛋白抑制剂
- 较DM1和MMAF体外活性更强
- DAR = 2
- 旁观者杀伤效应

稳定linker设计连接抗体和毒素：毒素脱落率↓ 耐受性和安全性↑ 药效↑

2022CSCO指南大会：HER2+乳腺癌治疗数据

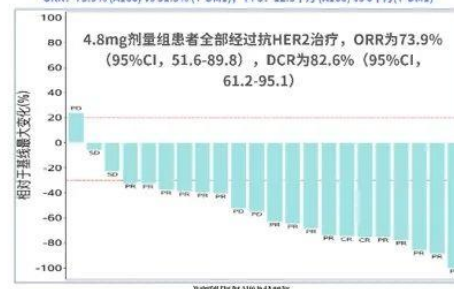


精耕ADC 一起向未来



4.3 A166: HER2阳性乳腺癌临床数据

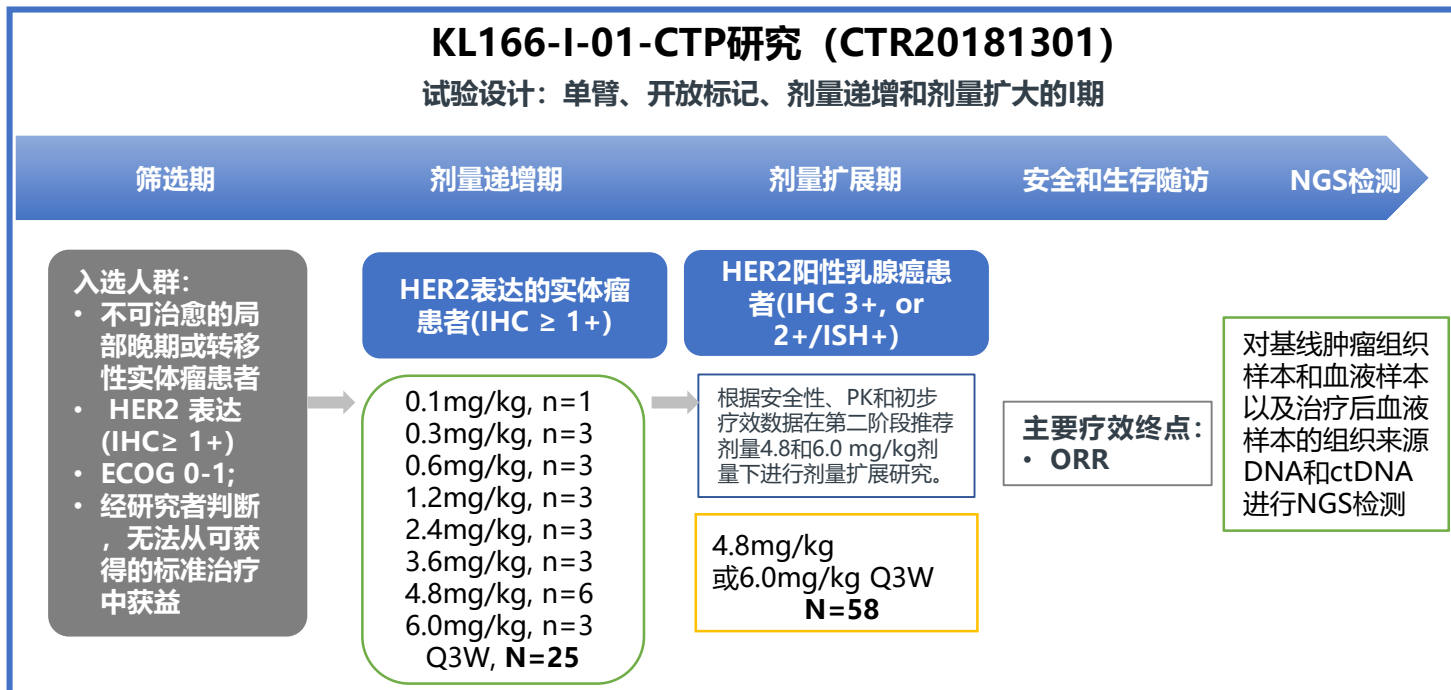
4.8mg/kg组纳入HER2+乳腺癌末线患者共23例疗效数据，与同类ADC药物具有可比性
A166 I 期临床数据与T-DM1临床数据比较
ORR: 73.9% (A166) vs 31.3% (T-DM1); PFS: 12.3个月 (A166) vs 6个月 (T-DM1)



王碧芸 教授
复旦大学附属肿瘤医院



A166治疗HER2表达局部晚期或转移性实体瘤患者的 I 期试验结果更新和生物标志物分析



患者基线信息：

- 截至2021年12月10日，共有58名女性患者被纳入剂量扩展队列；中位年龄为53.5岁（26-71）。
- 58例患者（100%）既往接受过HER2靶向治疗，既往抗HER2治疗线数中位数为4，包括100%接受过曲妥珠单抗±帕妥珠单抗，94.8%接受抗HER2 TKIs，20.7%接受抗HER2 ADC。

Updated results and biomarker analyses from the phase I trial of A166 in patients with HER2-expressing locally advanced or metastatic solid tumors.

有效性信息：

组别	bORR	CR	mPFS	mOS
4.8mg/kg组 (N=23)	73.91%	1例，持续时间7+月	12.30个月	
6.0mg/kg组 (N=35)	68.57%		9.40个月	
截至2021年12月10日，24名患者（41.4%）继续接受A166治疗。				

安全性信息：

常见TRAE	入组患者任意级别治疗相关不良反应(TRAEs)的发生率为100%，。常见的TRAEs表现为角膜上皮病变（98.3%）、视力模糊（89.7%）、周围感觉神经病变（67.2%）、肌无力（36.2%）和干眼症（32.8%）。
三级以上AEs	最常见的≥3级TRAEs为角膜上皮病变（34.5%）、视力模糊（22.4%）和溃疡性角膜炎（10.3%）。7例患者患有严重的不良事件，其中3例可能与A116有关，包括血栓形成、周围运动神经病变和肌肉无力。TRAEs导致39.7%（23/58）的剂量减少和1.7%（1/58）的停止治疗。

NGS检测：

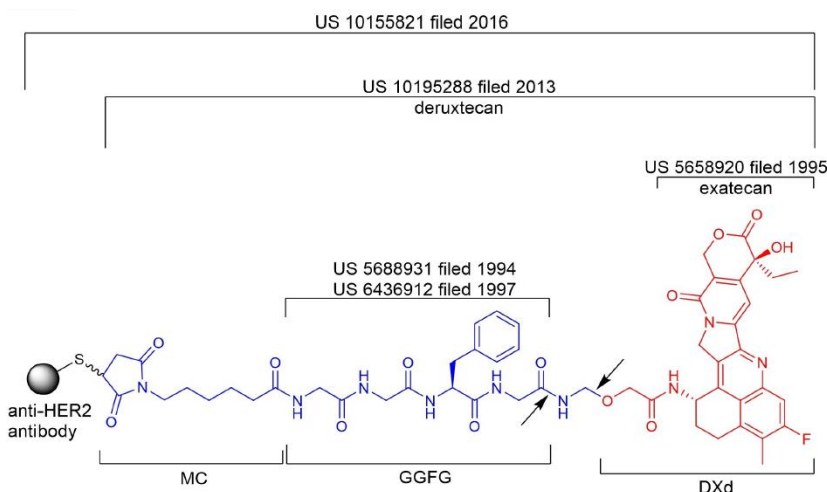
分别对基线肿瘤组织样本以及治疗后血液样本的组织来源DNA和ctDNA进行520个基因的NGS检测。FGFR1扩增可能是A166对HER2阳性乳腺癌疗效的潜在负向预测因子。

- 结果显示，4.8mg/kg组客观缓解率(ORR)为73.9%，中位PFS为12.3个月，不良反应可控。
- 对比DS-8201，乳腺癌适应症ORR为60.3%，mPFS为19.4月。科伦在ORR数据上更好，但mPFS数据不及DS-8201。综合来看，A166初步数据表现优秀，需要后期的临床来验证。

3、ASCO2022 海外ADC药物介绍及数据解析

- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (DS-8201; ENHERTU®) 是由第一三共和阿斯利康合作开发的新型HER2靶向ADC。T-DXd在治疗难治性HER2+转移性乳腺癌患者中显示出显著的抗肿瘤活性，在2019年获批准。
- T-DXd几种HER2表达的实体瘤中也显示出极具潜力的抗肿瘤活性，包括HER2低表达乳腺癌、HER2阳性胃癌、HER2表达大肠癌和HER2表达或突变NSCLC。目前，多项临床试验正在进行中，以探索T-DXd在广泛表达HER2肿瘤中的活性，已有的初步结果显示T-DXd具有改变HER2+肿瘤治疗模式的潜力。
- T-DXd由抗HER2人源化单克隆抗体（MAAL-9001）与依沙替康衍生物MAAA-1181a（DXd）组成，抗体部分氨基酸序列与曲妥珠单抗相同，DXd是一种DNA拓扑异构酶II抑制剂，与伊立替康的活性代谢物SN-38相比，其抑制效力高出10倍。与HER2结合后，T-DXd会破坏HER2信号并介导抗体依赖的细胞毒性反应。

T-DXd (DS-8201) 结构及专利



NCCN 指南将T-DXd (DS-8201) 为首选方案（胃癌、乳腺癌）

NCCN Guidelines Version 1.2022 Gastric Cancer

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

Setting	Regimen	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence
First line ¹	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ⁸	Preferred Regimen	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel ⁸	Preferred Regimen	2A
Second line ¹	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl for HER2 overexpression positive adenocarcinoma ⁶	Preferred Regimen	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ¹	Other Recommended Regimen	2A
	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ^{8,9}	Other Recommended Regimen ¹	1
	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + lapatinib ^{8,9} (without cytotoxic therapy)	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + other agents ^{8,9,10}	Other Recommended Regimen	2A
	Neratinib + capecitabine ⁹	Other Recommended Regimen	2A
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy ² (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)	Other Recommended Regimen	2A

Additional targeted therapy options (See BINV-R)

NCCN Guidelines Version 1.2022 Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^h

Setting	Regimen	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence
First line ¹	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ⁸	Preferred Regimen	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel ⁸	Preferred Regimen	2A
Second line ¹	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl ^{1,2}	Preferred Regimen	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ¹	Other Recommended Regimen	2A
	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ^{8,9}	Other Recommended Regimen ¹	1
	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib ^{8,9}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + lapatinib ^{8,9} (without cytotoxic therapy)	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + other agents ^{8,9,10}	Other Recommended Regimen	2A
	Neratinib + capecitabine ⁹	Other Recommended Regimen	2A
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy ² (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)	Other Recommended Regimen	2A

Additional targeted therapy options (See BINV-R)

Trastuzumab deruxtecan(T-DXd;DS-8201): 用于HER2表达的不可切除或复发性胆道癌(BTC)患者: 一项由研究者发起的多中心2期研究 (HERB试验)。

关键入选标准:

- 对含有吉西他滨的方案难治或不耐受的BTC患者
- HER2表达 (HER2阳性: IHC3+或IHC2+/ISH+, 以及HER2低表达: IHC/ISH状态为0/+、1+/-、1+/+,或2+/-)
- ECOG 0-1
- N=32

JMA-IIA00423

5.4mg/kgT-DXd每3周

22个HER2阳性样本量的功效为80%，单边alpha误差为5%；阈值ORR，15%；预计ORR为40%

主要研究终点: ORR

次要研究终点: PFS/DCR/OS/安全性

患者基线信息:

- 24例HER2阳性和8例HER2低表达的BTC。22名HER2阳性患者（不包括2名不符合条件的患者）被确定用于主要疗效分析
- 在22名患者中，IHC3+和IHC2+/ISH+分别为45.5%和54.5%，原发部位：胆囊/肝外/肝内/肝胰壶腹分别为11/6/3/2，先前方案的中位数为2（范围，1-4）

有效性信息:

组别	ORR	CR	PR	DCR	mOS	mPFS
HER2阳性患者 (N=22)	36.4%	2例	6例	81.8%	7.1个月	4.4个月
HER2低表达患者 (N=8)	12.8%			75%	8.9个月	4.2个月

安全性信息:

常见TRAEs	常见的TEAEs为贫血(53.1%)、中性粒细胞减少(31.3%)和白细胞减少(31.3%)。导致停药的TEAEs发生在8名患者(25.0%)中。8名患者 (25.0%) 患有未经独立委员会裁定的间质性肺病 (ILD; G1/G2/G3/G5为3/1/2/2)
三级以上AEs	在安全性分析组(n=32)中，>=3级的TEAEs发生率为81.3%(26/32)

- T-DXd在表达HER2的BTC患者中显示出有希望的活性。尽管安全性概况与其他T-DXd研究基本一致，但ILD是T-DXd的一个重要已确定风险，需要更仔细的监测和干预。这些结果支持在该患者群体中进一步探索T-DXd

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2- expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial).

T-DXd与T-DM1在HER2阳性 (HER2+)不可切除和/或转移性乳腺癌(mBC)患者中的疗效：随机3期

安全性信息：

研究DESTINY-Breast03的安全性随访

关键入选标准：

- HER2阳性 (HER2+)不可切除和/或转移性乳腺癌(mBC)患者
- 先前在晚期/转移性环境中接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗，或在涉及包括曲妥珠单抗和紫杉烷在内的方案的新辅助或辅助治疗后 6 个月内出现进展

NCT03529110

患者按1:1随机分配至T-DXd或T-DM1

↓
对治疗中出现的不良事件 (TEAEs) 进行了预设的安全性分析；端点包括事件发生时间、事件持续时间和解决方案

患者基线信息：

- 截止2021年9月7日，T-DXd组和T-DM1组分别有116名 (45.1%) 和39名 (14.9%) 名患者仍在接受治疗
- T-DXd的中位治疗时间为16.1个月 (范围, 0.7-33.0) , 而T-DM1的中位治疗时间为6.9个月 (范围, 0.7-28.5)

常见TRAEs

T-DXd与T-DM1相比，与药物停药或剂量减少相关的TEAE中位时间更长 (分别为224.0对147.0天和96.0对19.0天)。≥20%患者中的大多数TEAEs是血液或胃肠道的。T-DXd与T-DM1分别any-G TEAEs首次发作的中位时间为：贫血70.0天vs42.0天，淋巴细胞减少症196.0天vs168.0天，血小板减少症132.0天vs8.0天，疲劳22.0天vs24.0天，白细胞减少症74.5天vs92.0天，以及64.0天vs中性粒细胞减少症为105.0天。在两组中，大多数恶心和呕吐事件为G1/2

三级以上AEs

T-DXd与T-DM1的任何G≥3和严重AE(SAE)发生率相似 (99.6%对95.4%；53.3%对49.8%；21.0%对19.2%)，而T-DXd与T-DM1相比，G≥3和SAE的暴露调整发病率(EAIRs) 较低 (0.42 vs 0.70和0.17 vs 0.27)。T-DXd与T-DM1的G≥3事件分别为6.6%和0.4%的恶心和1.6%和0.8%的呕吐。恶心、呕吐和脱发发生率在第1周期最高，在随后的T-DXd周期中较低。早期周期的血液学事件发生率通常低于两组周期≥8的周期。T-DXd组经裁定的药物相关ILD/肺炎发生率为10.9%，而T-DM1组为1.9%，无G4/5事件。T-DXd与T-DM1首次裁定的药物相关ILD/肺炎事件的中位时间分别为5.9和9.5个月

- T-DXd组患者的药物暴露校正发生率 (EAIR)，包括≥3级或严重不良事件发生率均低于T-DM1组患者；
- DXd组患者对比T-DM1组患者，至停药或剂量降低相关TEAE的中位时间要更长 (分别为224.0天 vs 147.0天和96.0天 vs 19.0天)
- 这一更长的安全更新加强了 T-DXd 的一致安全性，支持 T-DXd 在 HER2+ mBC 患者中优于 T-DM1 的临床益处。

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03.

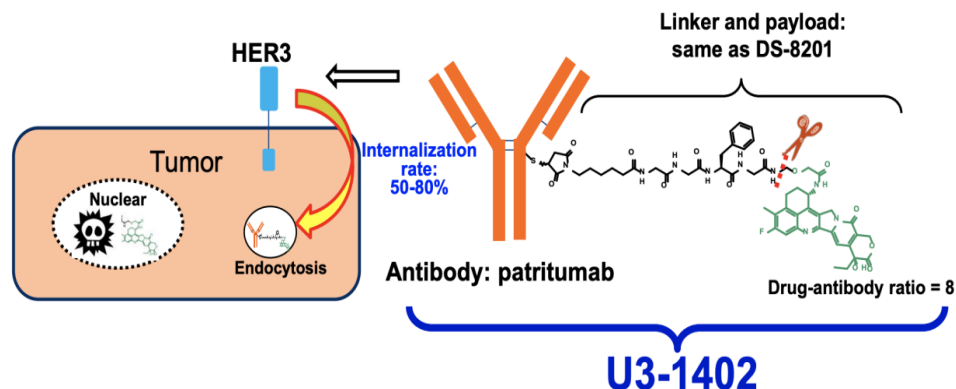
- HER3-DXd (U3-1402) 抗体部分为patritumab (U3-1287)，是一种针对HER3胞外结构域的单克隆抗体，可以有效的阻止HER2/HER3异源二聚体形成。临床前研究显示，patritumab可以抑制肿瘤细胞的迁移、增殖。HER3-DXd采用了DS-8201的载荷deruxtecan（拓扑异构酶I抑制剂）并通过马来酰亚胺-GGFG以半胱氨酸定点偶联，DAR值为8。
- HER3-DXd 在多种实体瘤小鼠异种移植瘤模型中均显示出抗肿瘤活性，包括已知对 EGFR TKI 治疗有耐药性的 EGFR 突变 NSCLC 患者来源的异种移植瘤模型，HER3-DXd既往在乳腺癌相关研究中显示了较好的抗肿瘤活性和可接受的安全性（2022年ESMO BC大会）。
- 大多EGFR突变的NSCLC肿瘤中HER3广泛表达，使HER3成为一个具有吸引力的靶点。在转移性EGFR突变的NSCLC中，在EGFR TKI治疗的疾病进展后，治疗方法包括针对已知耐药机制的基因型导向治疗或化疗。HER3-DXd表现出跨越已知和未知EGFR TKI耐药机制的临床活性。HER3-DXd可能是对EGFR TKI耐药机制不可知的未来治疗选择。

HER3-DXd分子结构

Product concept

Highly-internalized ADC:

Patritumab (anti-HER3 mAb) armed with topoisomerase I inhibitor, to target HER3 expressing tumors



HER3-DXd在 EGFR 抑制剂耐药、EGFR 突变的非小细胞肺癌中的疗效数据

Table 3. Responses by BICR per RECIST 1.1

Characteristics	Pooled RDE (5.6 mg/kg)	
	All pooled (n = 57)	Prior PBC and osimertinib (n = 44)
Confirmed ORR, % (n) [95% CI]	39 (22) [26.0-52.4]	39 (17) [24.4-54.5]
BOR, n (%)		
CR	1 (2)	1 (2)
PR	21 (37)	16 (36)
SD	19 (33)	13 (30)
PD	9 (16)	8 (18)
NE	7 (12)	6 (14)
DCR, ^a % (n) [95% CI]	72 (41) [58.5-83.0]	68 (30) [52.4-81.4]
TTR, median (range), months	2.6 (1.2-5.4)	2.7 (1.2-5.4)
Duration of response, median (95% CI), months	6.9 (3.1-NE)	7.0 (3.1-NE)
Progression-free survival, median (95% CI), months	8.2 (4.4-8.3)	8.2 (4.0-NE)
Overall survival, median (95% CI), months	NE (9.4-NE)	NE (8.2-NE)

Abbreviation: PBC, platinum-based chemotherapy.

^aDCR = rate of confirmed BOR of CR, PR, or SD.

- 这项 I 期临床研究纳入了既往接受过EGFR-TKI治疗的晚期NSCLC患者。有57例患者接受5.6 mg/kg、每3周一次的HER3-DXd治疗。
- 这部分患者的ORR为39%，中位缓解持续时间（DOR）为6.9个月，中位随访期10.2个月，患者的中位PFS为8.2个月

Patritumab deruxtecan (HER3-DXd)：在无EGFR激活突变的晚期/转移性非小细胞肺癌(NSCLC)中的疗效和安全性。

关键入选标准：

- 既往接受过PBC（铂类化疗）±IO（免疫治疗）且无EGFR激活突变的晚期非小细胞癌患者。有稳定脑转移的患者符合条件，有非EGFR致癌改变和既往靶向治疗的患者也符合条件。
- 至少具有一个RECIST1.1标准规定的可测量病灶；
- 数据截至2021年3月26日：N=47

NCT04619004

5.6mg/kg IV Q3W

根据RECISTv1.1通过盲态独立中心评估(BICR)确认ORR

安全性与生存随访

主要研究终点：ORR
次要研究终点：PFS、DOR、安全性

患者基线信息：

- 患者中位年龄为62岁（29-79岁）。
- 17名患者具有已确定的驱动基因组改变（4个KRAS和1个NRAS突变，4个EGFREx20ins，3个ROS1和2个ALK融合，以及3个其他）
- 53%的患者为女性；17%患有鳞状非小细胞肺癌。

疗效数据：

组别	ORR	mDOR	mPFS	SD	PR
所有可评估患者（N=47）	28%	5.7个月	5.4个月	22例	13例

亚组分析：confirmed response by BICR

已确定驱动基因组改变的患者中（N=17）	35%	其中5名患者中有3名有KRAS/NRAS突变，2名中有2名有ALK融合
未发现驱动基因组改变的患者中（N=30）	23%	

不良反应：

常见TRAE	中央裁定的药物相关间质性肺病发生率为4例（9%；0≥3级）。4名患者(9%)出现与治疗中断相关的TEAEs
三级以上AEs	最常见的≥3级治疗中出现的不良事件(TEAEs)是中性粒细胞减少症(26%)、血小板减少症(15%)和疲劳(15%)。没有发生与药物有关的死亡。

- 这些数据显示，在无EGFR激活突变的非小细胞肺癌患者中，包括其他已确定的驱动基因组改变的患者，具有良好的临床活性。
- 总体安全性概况与先前在无EGFR激活突变的非小细胞肺癌患者中报道的相似。

Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in advanced/ metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) without EGFR-activating mutations.

Patritumab deruxtecan 的 1/2 期研究结果，这是一种 HER3 导向的抗体药物偶联物 (ADC)，用于 HER3 表达的转移性乳腺癌 (MBC) 患者。

关键入选标准:

- 患者必须有病理记录的晚期/不可切除或转移性乳腺癌。
- 通过免疫组织化学 (IHC) 测量记录的 HER3 阳性疾病
- 需之前接受过 2-6 种乳腺癌化疗方案，其中至少 2 种用于治疗晚期/不可切除或转移性疾病。至少 1 种先前的化疗方案必须包括紫杉烷，在新辅助、辅助或晚期环境中给药。
- 患者 ECOG PS 为 0 或 1。
- ~2021 年 8 月 16 日: N=182

NCT02980341

剂量递增(3.2-8.0 mg/kg IV Q3W)
分子亚型的剂量发现部分(n = 66; HER3 high(4.8 mg/kg [n = 33]或6.4 mg/kg [n = 31]), HER3 low(6.4 mg/kg [n = 21]) HR+/HER2 MBC或HER3 high TNBC (6.4 mg/kg [n = 31])。

主要研究终点: 安全性合疗效
次要研究终点: 疗效和HER3表达

患者基线信息:

- 共有 n=182 人入组，患者的中位年龄为 57 岁。
- 中位研究持续时间为 31.9 个月(范围 15-56)。中位年龄为 57 y(范围 30-83); 132(72.5%) 和 50 例(27.5%)
- 患者有的中位治疗线是 5(1-13)。HER3-DXd 的中位治疗时间为 5.9 个月(范围为 0.7-30.6)。
- 在剂量递增/发现和扩大的汇总评估中，表中 HR+/HER2 - MBC、TNBC 和 HER2+ MBC 的患者显示了疗效

Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC).

有效性信息:

组别	ORR	PR	SD	mDoR
HR+/HER2-, HER3 high and low All doses (113)	30.1%	34	57	7.2
TNBC/HER3 high(53)	22.6%	12	370	5.9
HER2+/HER3 high(14)	42.9%	6		8.3

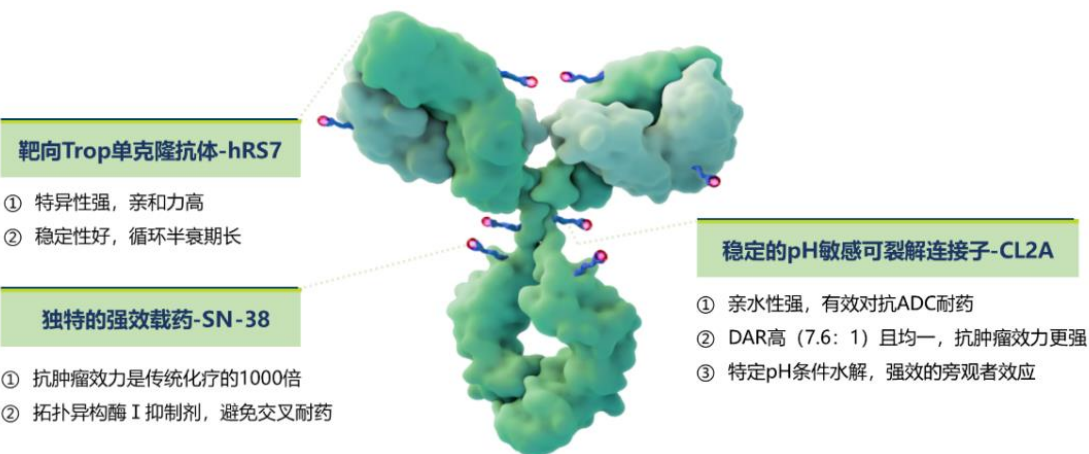
安全性信息:

常见 TRAE	最常见 (≥15%) TEAE 为中性粒细胞计数降低 (39.6%)、血小板计数降低 (30.8%)、贫血 (18.7%) 和白细胞计数降低 (18.1%)
三级以上 AEs	共有 130 例患者 (71.4%) 出现 ≥3 级 TEAE。此外，有 12 例患者 (6.6%) 发生治疗相关间质性肺疾病 (其中 1 例为 5 级事件)。

- 对这些重度治疗人群的汇总分析显示，对 HR+/HER2 和 HER2+ MBC 患者以及 TNBC 患者有很好的疗效。长期随访的安全性与以前的报告一致，显示了足够的安全性和耐受性。
- 对 MBC 肿瘤类型的研究正在进行中，重点是与疗效相关的生物标志物

- 戈沙妥珠单抗 (Trodelvy®、Sacituzumab govitecan、IMMU-132) 通过CL2A连接子将靶向癌细胞表面Trop-2的人源化单克隆抗体hRS7和与伊立替康的活性代谢物SN-38偶联在一起, 形成了全面、稳定和强效的ADC类抗肿瘤药物。与大多数使用超毒药物和稳定接头的 ADC 不同, IMMU-132 使用中等毒性药物, 在 SN-38 和接头之间具有中等稳定的碳酸盐键。
- Trop-2 在多种肿瘤类型中表达, 包括胃癌、胰腺癌、三阴性乳腺癌 (TNBC)、结肠癌、前列腺癌和肺癌。此前大多数三阴乳癌患者在接受一线治疗基本都会出现疾病进展, 而标准的治疗方案目前就只有化疗, 有效率只有10%至15%, 无进展生存2至3个月。

IMMU-132分子结构

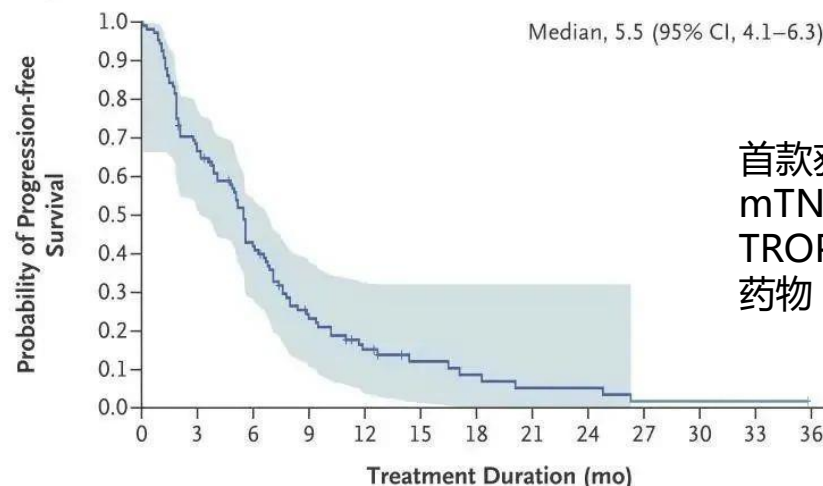


Trodelvy®通过CL2A连接子将靶向癌细胞表面Trop2的单克隆抗体hRS7和小分子细胞毒药物SN-38偶联在一起

- CL2A连接子属于可剪切连接子。其与SN-38的连接部位在血液中高度稳定, 有效避免系统性脱靶效应
- hRS7为特异性靶向滋养层细胞表面抗原-2 (Trop-2) 的人源化IgG1单克隆抗体, 具有特异性强、亲和力高、稳定性好以及半衰期长。
- SN-38为拓扑异构酶I抑制剂, 在ADC药物采用的载药中属于中等毒性

ASCENT3期临床试验中达到了无进展生存期 (PFS) 的主要终点

C Progression-free Survival



No. at Risk 108 73 43 22 12 7 5 3 3 1 1 1 0

在中位随访9.7个月时, 试验结果表明: 采用Trodelvy治疗的ORR为33.3% (95%CI, 24.6%-43.1%), 中位反应持续时间DOR为7.7个月 (95%CI, 4.9-10.8); DOR为45.4%, 中位DOR为9.1个月 (95%CI, 4.6-11.3); 中位OS为13.0个月 (95%CI, 11.2-13.7)。

首款获得FDA批准治疗
mTNBC患者的靶向
TROP-2抗原的抗体偶联
药物

针对局部三阴性乳腺癌 (NeoSTAR) 患者的反应指导的新辅助 sacituzumab govitecan (IMMU-132) 的 2 期研究

关键入选标准:

- 参与者必须有活检证实的ER阴性 (ER-)、PR阴性 (PR-)、HER2阴性 (HER2-)、浸润性乳腺癌。
- 组织学确诊为浸润性乳腺癌，以前未经治疗。
- 通过放射成像测量的 1 cm 或更大的原发肿瘤（至少一个病变）。
- 2020年1月18日~2021年10月27日：
N=50 **NCT04230109**

IMMU-132 + pembrolizumab,
10mg/kg, 持续4个周期

经活检证实有残留病灶的患者可以根据主治医师的判断选择接受额外的标准新辅助治疗

安全性与生存随访

主要研究终点: pCR
次要研究终点: 放射反应率、安全性、耐受性、EFS

患者基线信息:

- 共入组50名患者，；中位年龄为48.5岁。
- 98%的患者患者完成了4个周期的SG治疗。
- 26例患者在SG治疗后直接进行手术，24例患者接受额外NA治疗

Phase 2 study of response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with localized triple-negative breast cancer: Results from the NeoSTAR trial.

有效性信息:

组别	放射学反应率	pCR	mPFS	mOS
所有 (N=50)	62%	30%		

亚组分析:

接受额外NA治疗患者 (N=6)		6例		
接受蒽环类药物方案 (N=3)		3例		
接受卡铂/紫杉烷患者 (N=2)		2例		
接受多西紫杉醇/环磷酰胺患者 (N=1)		1例		
在SG治疗后直接进行手术有BRCA突变患者 (N=7)		86%		

安全性信息:

常见TRAE	SG最常见的=是恶心 (82%, =41)、疲劳 (78%, =39)、脱发 (76%, =38)、中性粒细胞减少 (58%, =29)、贫血 (36%, =18) 和皮疹 (48%, =24)。6%的患者需要减少剂量。
--------	--

三级以上AEs 暂无三级以上AEs

- IMMU-132在局部三阴性乳腺癌患者中显示出了良好的疗效，且安全性可控。

Sacituzumab govitecan (SG) 与医生选择的治疗 (TPC) 对先前治疗过的转移性三阴性乳腺癌 (mTNBC) 患者 (pts): 来自 3 期 ASCENT 研究的最终结果

关键入选标准:

- 在至少两种先前的晚期/转移性 TNBC 标准治疗方案后难治或复发。
- 先前在局部或晚期/转移性环境中接触紫杉烷。
- 在之前的抗癌治疗后至少 2 周, 并且从所有急性毒性恢复到 1 级或以下。
- ~2021年2月25日: N=468

NCT02574455

1:1分配接受SG(第1天和第8天10 mg/kg IV, 每21天)或TPC(卡培他滨、艾力布林、长春瑞滨或吉西他滨)

直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或终止研究

主要研究终点: PFS
次要研究终点: OS、ORR、客观反应时间

患者基线信息:

- 在529例入组患者中, 468例基线时未发现脑转移(中位年龄:54岁[范围27-82];中位既往线:4 [范围,2-17])。
- 235例患者接受SG治疗, 233例患者接受TPC治疗。

Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Final results from the phase 3 ASCENT study

有效性信息:

组别	接受SG治疗 (n=235)	接受TPC治疗 (n=233)
mPFS/PFS率	5.6	1.7
中位OS	12.1	6.7
ORR	35%	5%
24个月OS率	22.4%	5.2%

安全性信息:

常见TRAE	暂无常见TRAE披露
三级以上AEs	在安全人群 (=482) 中, SG (=258) 与TPC (=224) 的关键治疗相关≥3级不良事件为腹泻(11% vs 0.4%)、中性粒细胞减少(52% vs 33%)、贫血(8% vs 5%)和发热性中性粒细胞减少(6% vs 2%)。无≥3级神经病变, SG组中报告1例3级间质性肺病。无患者因SG而发生治疗相关死亡, TPC治疗中有1例因中性粒细胞减少性脓毒症而死亡。两组因AEs而停止治疗的概率均≤3%。

- 转移性乳腺癌患者的治疗目标包括延长生存期和提高生活质量(QoL)。
- Sacituzumab govitecan (SG) 与医生选择的治疗 (TPC) 对先前治疗过的转移性三阴性乳腺癌患者中显示出了良好的疗效, 且安全性可控。
- 与TPC组相比, SG组在所有五个主要焦点健康相关生活质量领域的得分均有显著的临床意义和统计学意义上的改善。

Belantamab mafodotin 在复发/难治性多发性骨髓瘤中的回顾性、单中心、真实世界研究。

真实世界研究设定：

- 在该项单中心回顾性研究中，研究者评估了在真实世界的标准护理(SOC)环境下使用 Belantamab mafodotin时，RRMM患者的有效性和安全性。
- **治疗地点：** MD安德森癌症中心；
- **治疗时间：** 2020年11月11日至2021年11月30日；
- **治疗人群：** Belamaf单药治疗或联合治疗的MM患者；
- **眼部不良事件：** 角膜病变和最佳矫正视力 (BCVA)不良事件(AEs)根据角膜病变和视力 (KVA)量表进行分级；
- **事件终点估计：** 采用Kaplan-Meier方法估计到事件终点的时间。

患者基线信息：

- 共有 39 名连续患者被纳入分析，其中 37 名患者 (95%) 接受了单药 belamaf治疗，既往治疗线数中位数为 7 。中位年龄为 66 岁 (范围 39-89) ；
- 37例FISH患者中有14例 (38%) 患有高危疾病，14 名患者(36%) 患有髓外疾病，37 例 (95%) 患者为 TCR，32 例 (82%) 患者为 TCR 和烷化剂难治性患者，8 位 (21%) 患者为 BCMA 难治性患者。
- **根据关键的合格标准，该分析中大多数 (69%) 的患者将不符合DREAMM-2试验的条件。**
(注：DREAMM-2是belamaf治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的II期临床试验，基于该临床试验的积极结果 [ORR: 31%])，belamaf成功经FDA批准作为单药疗法，用于治疗既往接受过至少4种疗法的RRMM成人患者。)

有效性信息：

组别	bORR	≥ VGPR	PR	CBR(≥ MR)	mPFS	mOS
所有可评估患者 (N=23)	27%	3%		35%	1.8个月	9.2个月
BCMA 难治性患者 (N=8)			1例	MR 1例		

安全性信息：

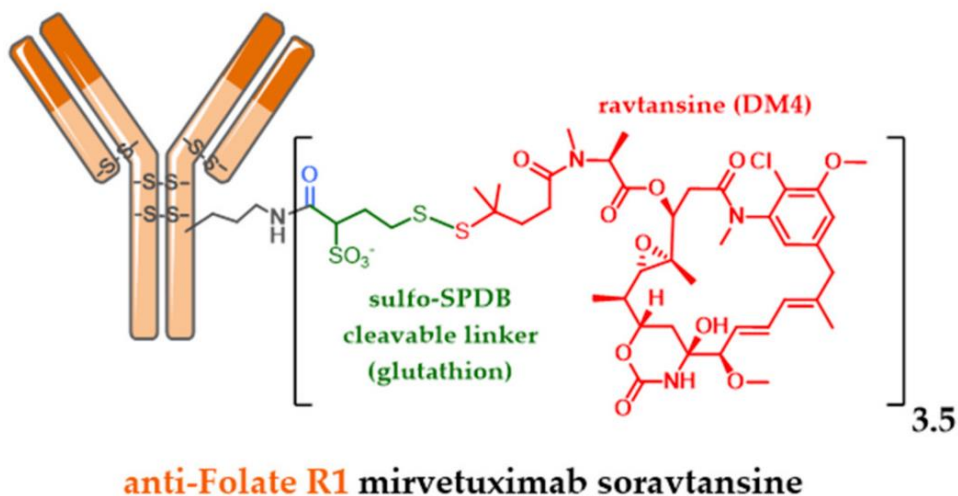
常见TRAE	在 33 名接受治疗后经眼科检查的患者中，25 名患者 (76%) 发生角膜病变 (1/2/3/4 级，9%/55%/12%/ 0%) 和 BCVA 变化 (1/2/3/4 级，42%/27%/6%/0%) 。首次发生角膜病变或 BCVA AE 的中位时间为 1.3 个月。
严重AEs	停止治疗的最常见原因是疾病进展 (75%) 和不良事件 (9%) 。

- 在重度预处理的RRMM患者(大多数不符合dream-2研究的条件)中，SOC Belamaf治疗的ORR、PFS和眼AE与关键注册研究报告的结果一致。
- 未来的研究方向：进一步确定Belamaf在MM患者中的最佳使用场景和次序，特别是存在其他BCMA靶向治疗的背景下。

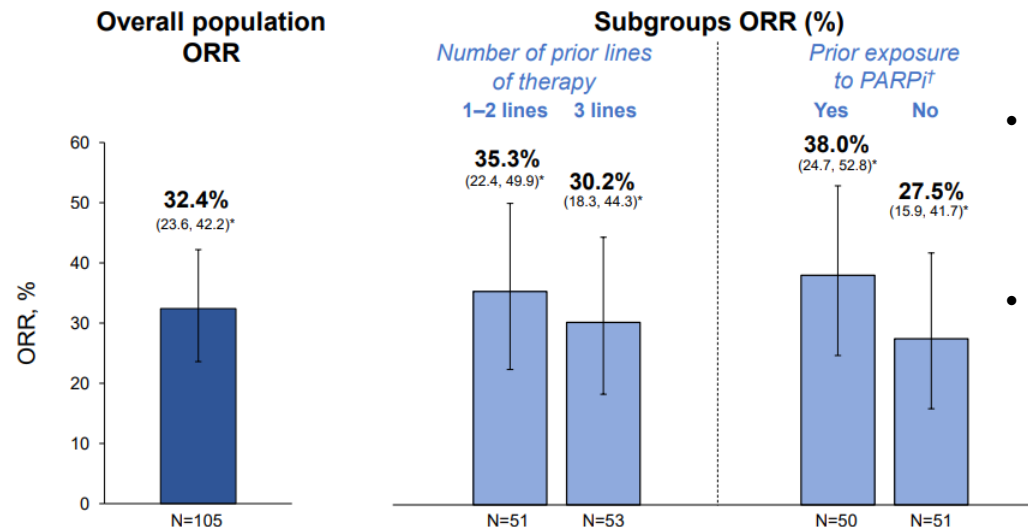
Retrospective, single-center, real-world experience of belantamab mafodotin in relapsed/refractory multiple myeloma.

- Mirvetuximab soravtansine (简称MIRV) 是唯一一款进入临床阶段的以FR α 为靶点的ADC药物。该药由人源化抗FR α 单克隆抗体通过可切割的 sulfo-SPDB 链接子与靶向微管蛋白的细胞毒素DM4相连。ImmunoGen创新地通过在二硫键 α 位点引入两个甲基，并通过引入一个磺酰基改善了链接子的亲水性，从而克服了早期研发阶段中发现的药物在血浆循环中过于不稳定的缺点。属于全球首创产品 (First-in-class)。
- FR α 是叶酸受体家族的成员，能够介导细胞内吞。FR α 在非恶性肿瘤组织中的表达量较低，而在多种实体瘤细胞表面过表达，如卵巢癌 (76-89%)、三阴性乳腺癌 (35-68%)、子宫内膜癌 (20-50%) 和肺癌 (75-90%) 等。FR α 介导的信号通路能够影响肿瘤细胞的分裂和迁移，因此抑制FR α 还可能产生一定程度的直接抗癌活性。
- 2022年5月24日，华东医药宣布，Mirvetuximab Soravtansine的BLA申请已获得FDA受理，用于单药治疗叶酸受体 α (FR α) 高表达的铂耐药卵巢癌，并被授予优先审评资格。根据处方药申报者付费法案 (PDUFA)，FDA做出决议的目标日期为2022年11月28日。

Mirvetuximab Soravtansine分子结构式



关键性单臂临床试验SORAYA结果



- ORR为32.4%，包括5例完全缓解；mDOR为6.9个月；mPFS为4.4个月。
- 单药化疗的ORR为4%–13%，并且毒性较大。

Mirvetuximab Soravtansine单药治疗在叶酸受体 α (FR α)阳性复发性卵巢癌患者中的回顾性分析：1期和3期临床试验。

1期首次人类研究关键入选标准：

- 既往标准疗法无效的晚期实体瘤患者
- ECOGPS0-1

3期FORWARD I研究关键入选标准：

- 高级别浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌（EOC）
- 既往接受过1线但不超过3线全身治疗且对铂类化疗耐药
- FR α 阳性

3期SORAYA研究关键入选标准：

- 高级别浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌（EOC）
- 既往接受过1线但不超过3线全身治疗且对铂类化疗耐药
- FR α 阳性

NCT01609556、NCT04296890、NCT02631876

MIRV 6mg/kg 21day cycle
Q3W iv

直到疾病进展、不可接受的
毒性、撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点：安全性/ORR/PFS
次要研究终点：DOR/OS等。

患者基线信息：

- 三项临床试验纳入了来自15个国家的464名患者，中位年龄63岁；
- 87%既往接受过1-3次治疗，91%无铂间期 $\leq$ 6个月，65%既往接受过贝伐单抗治疗，25%既往接受过PARPi治疗。

安全性信息：

常见TRAE

最常见的治疗相关不良事件（TRAE）（所有级别，3+ 级）包括视力模糊（42%、3%）、恶心（40%、2%）、腹泻（33%、2%）、疲劳（31%、2%）、角膜病变（26%、3%）和干眼症（22%、1%）。没有角膜溃疡或穿孔的报道，也没有有严重眼部事件的患者有永久性后遗症的报道。

三级以上 AEs

导致剂量延迟或减少的 TRAE 分别发生在 33% 和 21% 的患者中。7%的患者因 TRAE 而停止治疗。4 名患者（<1%）因眼部事件而停用 MIRV。90% 的 2+ 级视力模糊患者恢复至为 0 级或 1 级，93% 的 2+ 级角膜病患者恢复至 0 级或 1 级。

- 在这项464例患者的回顾性分析中，MIRV单药治疗具有可预测的安全性，其中低级别的胃肠道和眼毒性可通过剂量调整进行管理。
- MIRV在复发性卵巢癌中的安全性以及在PROC的抗肿瘤活性（32.4%ORR）表明，在入选的患者群体中具有良好的获益/风险比。
- 根据Global Cancer 数据，2020年中国卵巢癌预估新发病例5.53万例，死亡3.75万例。经治疗的大多数卵巢癌患者最终发展为铂耐药。这些患者进一步的治疗包括单药化疗，但通常存在有效率低、持续时间短和毒性显著等问题亟需改善。

Integrated safety summary of single-agent mirvetuximab soravtansine in patients with folate receptor α (FR α)-positive recurrent ovarian cancer: Phase 1 and 3 clinical trials.

Mirvetuximab soravtansine (MIRV) 用于具有高叶酸受体 α (FR α) 表达的铂类耐药卵巢癌患者: SORAYA 研究中抗肿瘤活性的表征

关键入选标准:

- 患者必须确诊为高级别严重上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。
- 患者必须患有铂类耐药疾病。
- 患者之前接受过1-3次治疗, 包括贝伐珠单抗。
- 2019年12月24日~2022年5月13日: N=106

NCT04209855

患者在21天周期的第1天接受6mg/kg静脉注射MIRV

直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点: ORR
次要研究终点: 安全性、耐受性、ORR、DOR、CA-125响应

患者基线信息:

- 共有106名PTS被纳入;51%的患者有3条既往线;48%的患者之前有1-2次治疗;48%接受过PARPi治疗
- 中位缓解时间为1.5 mos(范围1.0 - 5.6), 71%的患者显示肿瘤缩小。
- 患者将被随机分配接受 mirvetuximab soravtansine (MIRV) 或研究者选择化疗 (紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星或拓扑替康)。

Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR α) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study

有效性信息:

组别	ORR	DOR	CA-125	mOS
所有 (N=106)	32.4%	5.9	46.5%	

亚组分析:

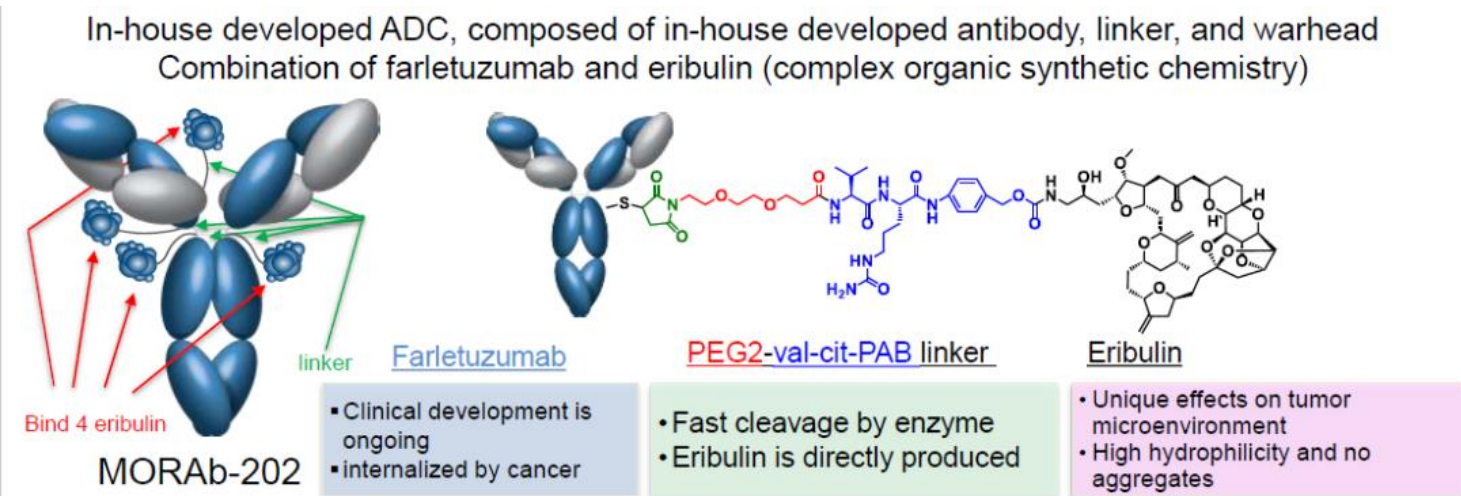
接受过3线治疗患者 (N=55)	23.6%	5.6	35.7%	
接受过1-2次治疗患者 (N=51)	42.2%	7.7	57.6%	

安全性信息:

常见TRAE	所有级别: 视力模糊: 41%, 角膜病变: 36%, 恶心: 29%,
三级以上AEs	三级以上AEs: 视力模糊: 6%, 角膜病变: 9%, 恶心: 0% TRAE 导致 32% 的患者出现剂量延迟, 19% 的患者减少剂量, 7% 的患者停药; 一名患者因眼部事件停止治疗。

- PROC患者的治疗选择有限。MIRV是首个在FR α 高PROC患者中显示抗肿瘤活性的生物标志物导向疗法。
- 这些结果支持MIRV对FR α 高PROC患者具有临床意义的影响, 且不考虑之前的治疗方案或剂量调整

- MORAb-202由Farletuzumab (叶酸受体 α [FR α]抗体) 与甲磺酸艾日布林 (微管抑制剂) 通过组织蛋白酶-B可切割接头偶联而成, 药物抗体偶联比(DAR)为4.0。在非临床研究中, MORAb-202表现出旁观者效应 (bystander effect), 对FR α 阳性癌细胞周围的FR α 阴性癌细胞具有抗肿瘤活性。
- MORAb-202的有效载荷eribulin (产品名称: Halaven, 通用名: 艾立布林) 是首个软海绵素类微管动力学抑制剂, 具有一种新型作用机制。。eribulin被认为通过抑制微管动力学的生长期, 阻止细胞分裂。在癌细胞中, 这种机制可导致长时间不可逆的有丝分裂阻滞, 最终导致细胞死亡。



ADC design to exhibit **bystander effects**²

- Farletuzumab being internalized efficiently by FRA³ overexpressing cancer cells
- Such linker as to release eribulin itself after cleaved by cathepsin b
- Eribulin's profile to maximize bystander effects
 - Being accumulated inside cancer cells after enzymatic cleavage
 - Being efficiently released from the dying tumor cells
 - Unique effects on tumor microenvironment (vascular remodeling and mesenchymal-epithelial transition (MET) induction)

- 在2021 AACR年会上, 研究人员公布了 MORAb-202治疗FR α 阳性实体瘤患者的I期临床试验结果
- 在能够接受评估的22例患者中, 1例患者获得完全缓解 (CR), 9例患者获得部分缓解 (PR), 另有8例患者疾病稳定 (SD)。
- 研究发现患者血清中的FR α 水平与肿瘤缩小之间存在正相关关系。

MORAb-202在铂类耐药卵巢癌(PROC)患者(pts)中的安全性和有效性：1期试验扩展部分的结果。

关键入选标准：

- 诊断为PROC后接受了≤2种化疗方案
- 扩张期的患者（除了那些具有高级别浆液性组织学的患者）被要求为FRα阳性
- 根据RECIST v1.1具有可测量疾病
- ECOG PS ≤1
- N=45

NCT03386942

0.9mg/kg（队列1 N=24）

1.2mg/kg（队列2 N=21）
队列2是在队列1的安全评估完成后启动的

主要研究终点：安全性和耐受性
次要研究终点：
PFS/BOR/OS/ORR/PK表征

患者基线信息：

- 队列1中有24名患者接受了治疗，队列2中有21名患者接受了治疗

有效性信息：

Parameter	Cohort 1 MORAb-202 0.9 mg/kg (n=24)	Cohort 2 MORAb-202 1.2 mg/kg (n=21)
CR, n (%)	1 (4.2)	0
PR, n (%)	5 (20.8)	11 (52.4)
SD, n (%)	10 (41.7)	9 (42.9)
PD, n (%)	8 (33.3)	1 (4.8)
ORR, n (%), (95% CI) ^a	6 (25.0), (9.8–46.7)	11 (52.4), (29.8–74.3)
DCR, n (%), (95% CI) ^a	16 (66.7), (44.7–84.4)	20 (95.2), (76.2–99.9)
Median PFS, mos (95% CI) ^a	6.7 (1.5–12.0)	8.2 (4.2–10.4)
Median OS, mos (95% CI) ^a	10.5 (6.4–15.1)	NE (12.5–NE)

^aCI calculations: ORR, DCR—Clopper-Pearson’s exact method; PFS, OS—Kaplan-Meier estimate and Greenwood Formula.

安全性信息：

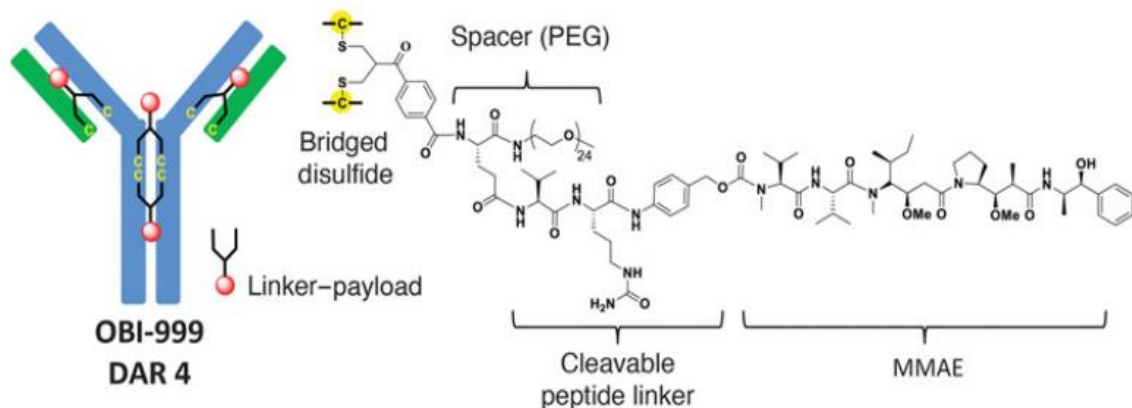
常见TRAEs	最常见的TEAEs是间质性肺病（ILD）/两种剂量水平的肺炎（队列1：37.5%[n=9；8例1级，1例2级]；队列2：66.7%[n=14；6例1级，7例2级,1例3级]）
三级以上AEs	队列1中33.3%的患者和队列2中28.6%的患者发生了≥3级TEAEs

- 在PROC人群中，MORAb-202 0.9mg/kg和1.2mg/kg剂量均可见抗肿瘤活性。虽然患者数量很小，但无论FRα表达水平如何，都可以观察到疗效。ILD/肺炎是最常见的TEAEs，在大多数患者中为低级别。正在进行剂量优化，以最大限度地提高MORAb-202的益处/风险

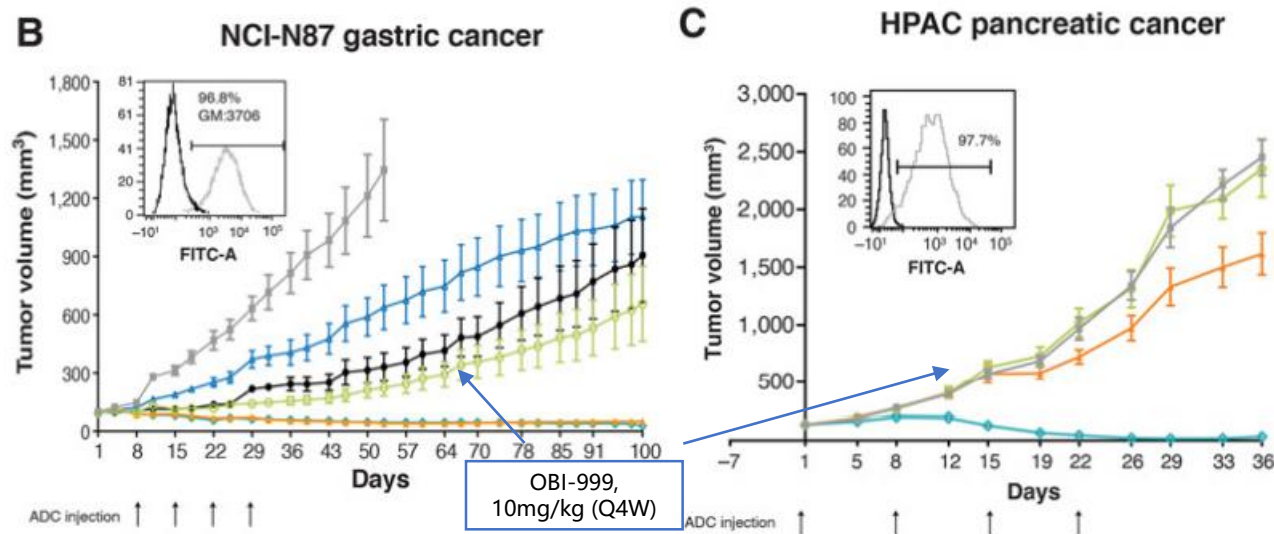
Safety and efficacy of MORAb-202 in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC): Results from the expansion part of a phase 1 trial.

- Globo H (GH) 是一种六糖，在正常组织中低水平表达，其在多达15种上皮癌中表达，乳腺癌、前列腺癌及肺癌表面都有过度表达，使其成为癌症免疫治疗的有希望的靶点。
- OBI-999采用了专有的连接技术，通过位点特异性 ThioBridge 和可切割Linker将Globo H抗体和MMAE偶联而成。ThioBridge 实现了 OBI-999 的高同质性，使DAR为 4 (>95%)。OBI-999 表现出 GH 依赖性细胞内化，可在 1 小时和 5 小时内被转运至内体和溶酶体。
- 在多种类型肿瘤（胰腺、肺、胃和乳腺）的临床前异种移植动物模型中，OBI-999在各种剂量下均显著缩小了肿瘤体积。在临床前单剂量和重复剂量毒理学研究中，OBI-999的耐受性良好，并显示出良好的安全性。
- 2020年OBI-999获FDA授予治疗胃癌的孤儿药资格（ODD），在2019年底FDA授予OBI-999治疗胰腺癌的ODD。

OBI-999分子结构式



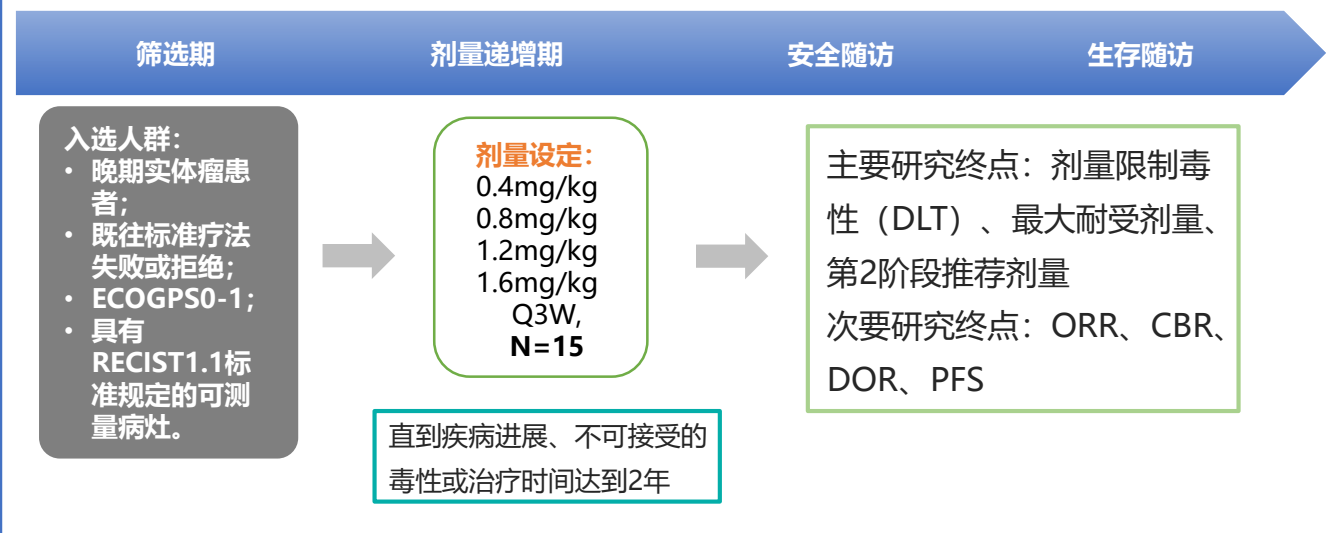
OBI-999在多种异种移植模型表现出抗肿瘤作用



OBI-999的首次人体研究：一种用于晚期实体瘤患者的靶向Globo H的ADC药物。

NCT04084366

试验设计：首次人体研究、剂量递增阶段的I期



药代动力学和免疫组化评估:

- OBI-999表现出从0.4mg/kg至1.6mg/kg的非线性药代动力学，在较高剂量时清除率较低；
- 50%的晚期实体肿瘤患者具有较高的GloboH染色 (H-评分 ≥ 100)。

First-in-human study of OBI-999: A globo H-targeting antibody-drug conjugate in patients with advanced solid tumors.

剂量递增结果:

- 剂量递增阶段的最大耐受剂量 (MTD)为1.2mg/kg。

有效性结果:

5例 (33.3%) 患者病情稳定 (SD)，其中口咽部腺样囊性癌1例 (SD维持13个周期)；胃食管交界处腺癌1例 (SD维持8个周期)，其他肿瘤类型3例 (SD分别维持4、2、2个周期)。(注：21天为1个周期)

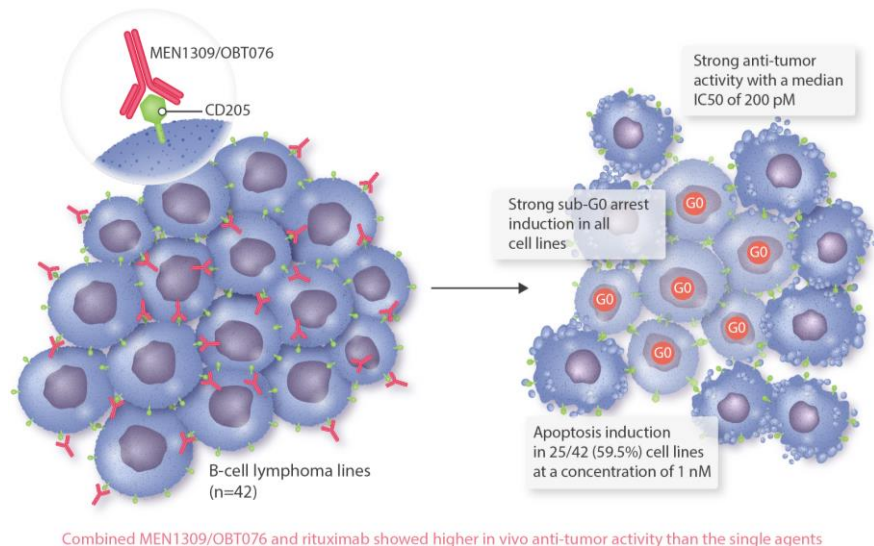
安全性信息:

常见TRAE	40% (6/15) 的患者出现治疗相关 AE (TRAE)。
三级以上AEs	27% (4/15) 的患者出现 TRAE ≥ 3 级；其中 3 人患有中性粒细胞减少，2 人患有贫血。
1.6 mg/kg剂量水平的亚组分析 (N=3)	2例在第1周期出现4级中性粒细胞减少，1例在第2周期的第15天出现4级中性粒细胞减少。其中的1例患者也出现4级肾功能不全，并死于进展性疾病(直接胆红素，3.5mg/dL)。

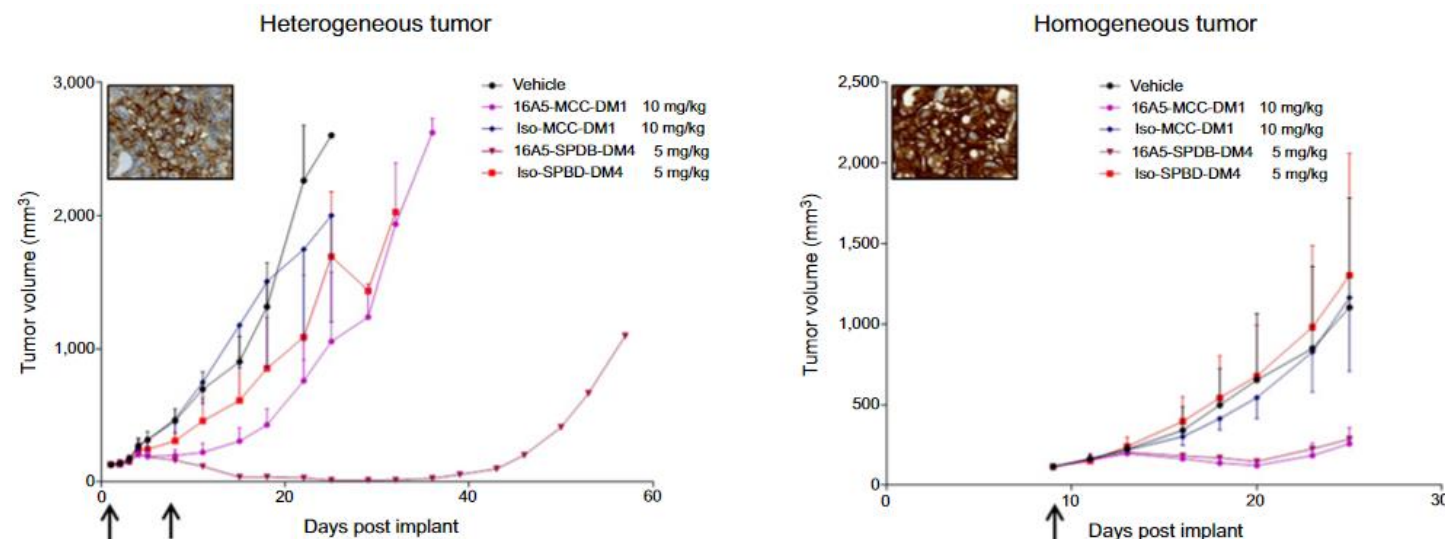
- OBI-999在首次人体试验中耐受性良好，第2阶段推荐剂量为1.2mg/kg Q3W。中性粒细胞减少症是限制剂量的主要不良反应。
- 研究计划：剂量扩展阶段纳入高GloboH表达(H-评分 ≥ 100)实体瘤患者，包括胰腺癌、结肠直肠癌和其他组织学亚型的癌症。

- CD205 是一种I型跨膜糖蛋白，CD205 在不同组织型的各种实体恶性肿瘤中高表达，与相应的正常组织相比，CD205 在胰腺癌、膀胱癌和三阴性乳腺癌 (TNBC) 中的表达增加。
- OBT076由完全人源化CD205抗体通过可切割的 N-succinimidyl-4-(2-pyridyldithio) 丁酸接头与 DM4（强效美登素衍生物）偶联。DM4直接或间接地由二硫键或稳定硫醚键与抗体相连。当ADC被肿瘤细胞吞噬后，抗体部分在溶酶体内被破坏而释放带有赖氨酸的美登素，但由于离子化赖氨酸的存在，美登素衍生物不能通过细胞膜，因而更具安全性。
- 临床前研究显示，OBT076 对高和低至中度 CD205 表达的肿瘤细胞表现出选择性和强效的细胞毒性作用。在许多 TNBC、胰腺和膀胱癌细胞系来源和患者来源的异种移植模型中产生持久的反应和完全的肿瘤消退，与抗原表达水平无关。
- MEN1309 (OBT076) 计划用于治疗转移性三阴乳腺癌、膀胱癌和胰腺癌以及非霍奇金淋巴瘤。

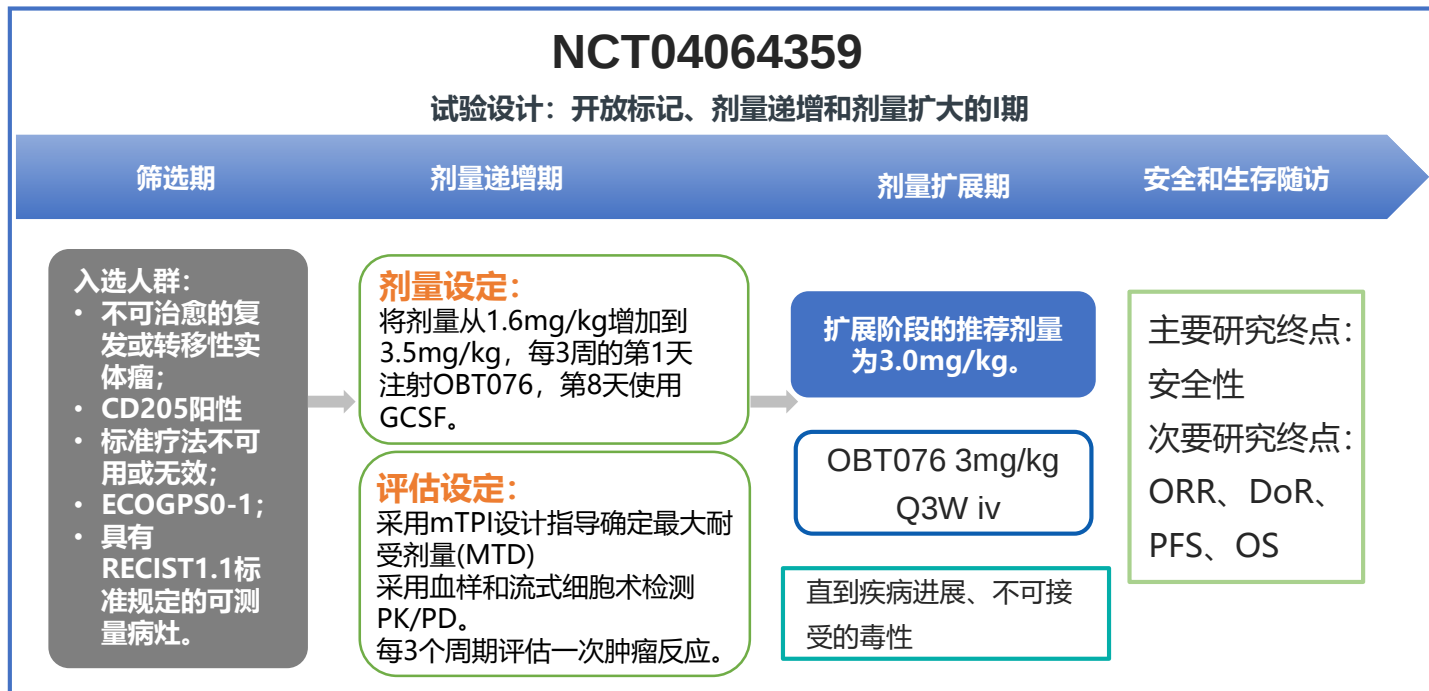
OBT076 抗肿瘤活性



OBT076-SPDB-DM4和OBT076-MMC-DM1在异种移植模型中的抗肿瘤活性



First-in-class的抗DEC205-ADC药物OBT076用于晚期/转移性实体瘤患者的1期研究：安全性、有效性和PK/PD结果。



患者基线信息：

- 18名患者在剂量递增阶段，2名患者在剂量扩展阶段；
- 中位年龄为61岁，男性为9例，9例患者的ECOG PS为0；
- 所有患者至少有一个转移部位，90%的患者在转移后接受了至少2线化疗。

剂量递增结果：

扩展阶段的推荐剂量为3.0mg/kg，没有观察到其他显著的副作用。PK数据显示，40-90ng/ml的Cmax在2.5-3.5mg/kg剂量之间达到，与小鼠模型中的治疗剂量相当。

有效性结果：

- 在剂量递增阶段，7名患者在试验开始时疾病进展，但取得了临床获益。
- 1例胃癌合并皮革样胃患者在经过3个周期治疗后出现显著改善，腹水和转移性腺病完全消失。
- 其他6例患者病情持续稳定，接受了5-14个+周期，治疗周期中位数为5个。
- 2例PD-L1低表达的患者分别在2个周期和5个周期的OBT076治疗后接受了帕博利珠单抗治疗，两例患者仅在1-2个周期后接近完全缓解。

- I期试验初步显示了OBT076单药对胃癌、卵巢癌和肺癌有抗肿瘤活性，具有可控制的安全性。
- 2例在OBT076后连续给予帕博利珠单抗的患者显示出主要的抗肿瘤活性。
- 连续给药OBT076，之后使用PD-1抑制剂也得到了PD标记物的支持，值得进一步评估。

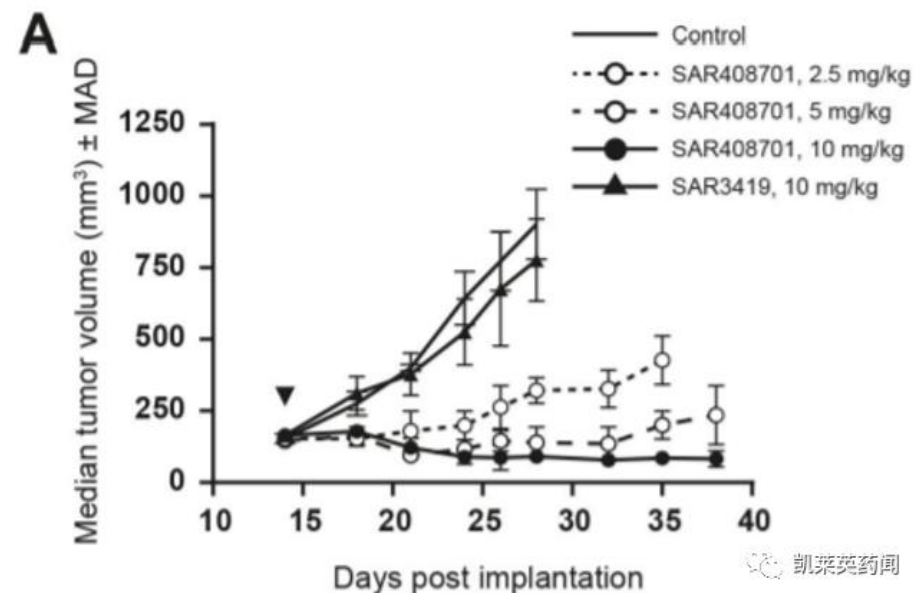
Phase 1 study of OBT076, a first-in-class anti-DEC205 ADC, in patients with advanced/metastatic solid tumors: Safety, efficacy, and PK/PD results.

- Tusamitamab ravtansine (SAR-408701) 是Sanofi自ImmunoGen引进的一款ADC产品，该产品由靶向CEACAM5（又称CD66e）的人源化抗体（SAR408377）通过ImmunoGen开发的N-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio) butyrate (SPDB)可切割链接子与细胞毒素DM4偶联。目前，SAR-408701是全球唯一一款靶向CEACAM5的ADC药物。
- CEACAM5自1965年起就被用作肿瘤生物标志物。CEACAM5通过同嗜性和异嗜性结合（与CEACAM1或CEACAM6）参与细胞间接触并抑制失巢凋亡。CEACAM5对失巢凋亡的抑制作用表明其在促进肿瘤发生和转移中发挥作用。研究发现，CEACAM5在多种癌症组织中表达上调。
- 临床前试验结果表明，SAR-408701在多种CEACAM5阳性的异种肿瘤移植小鼠模型（结肠癌、肺癌、胃癌）中显示出抗肿瘤活性，并且具有明确的剂量-应答关系。而具有相同链接子和DM4毒素的平行对照ADC--SAR3419并未表现出抗肿瘤活性。

CEACAM5在不同类型癌症中有高表达率

Cancer Type	Population with high CEACAM5 expression ⁽¹⁾	1L metastatic incidence (thousands, U.S.)	Anti-tubulin-sensitive
Gastric Adenocarcinoma	25-30%	12	Yes
NSCL Adenocarcinoma	20-30%	74	Yes
Pancreas adenocarcinoma	10-20%	27	Yes
Metastatic breast cancer	5-15%	39	Yes
Colorectal Adenocarcinoma	80-90%	44	No

SAR-408701临床前研究结果



凯莱英药闻

Tusamitamab ravtansine (SAR408701)在长期治疗表达CEACAM5的非鳞状非小细胞肺癌(NSQ NSCLC)患者中的安全性和有效性

1/2期研究(NCT02187848)表明, Tusamitamab ravtansine (tusa) 在既往多次治疗和CEACAM5高表达的NSQ NSCLC患者中显示出良好的抗肿瘤活性。本次更新了在治疗时间≥12个月和CEACAM5高度表达 NSQ NSCLC患者的结果。

1/2期研究结果 (2020 ASCO, 非本次披露):

组别	ORR	DCR	mDOR	PR	SD
高度CEACAM5表达组 (N=64)	20.3%	64%	5.6个月	13例	27例(42.2%)
中度CEACAM5表达组 (N=28)	7.1%			2例	15例(53.6%)
先前接受微管抑制剂治疗的高CEACAM5表达组 (N=39)	28%				
先前未接受微管抑制剂治疗的高CEACAM5表达组 (N=25)	15%				
既往接受抗PD1/PD-L1治疗组 (N=45)	17.8%				

- SAR408701在既往多次治疗和CEACAM5高表达的NSQ NSCLC患者中显示出良好的抗肿瘤活性;
- 与常规化疗相比, SAR408701耐受性良好, 血液学毒性较小;
- 通过剂量调整, 角膜病变是可恢复和可控制的。

接受治疗时间信息:

- 共24例患者接受治疗≥6个月, 15例≥9个月, 11例≥12个月, 6例≥24个月, 2例≥42个月。
- 在数据截止时, 5例患者继续接受治疗, 1例接受治疗>3.5年。
- 对于接受治疗≥12个月的患者, 中位治疗时间为26.6 (12.1-45.3) 个月。
- 截至2021年12月, 15例PR患者中, 治疗时间≥6个月中有10例 (67%)、治疗时间≥9个月中有8例 (53%)、治疗时间≥12个月中有7例 (47%) 患者仍观察到PR。

Safety and efficacy of tusamitamab ravtansine (SAR408701) in long-term treated patients with nonsquamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC) expressing carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5 (CEACAM5).

治疗时间≥12个月的患者信息:

- 在治疗时间≥12个月的11例患者中, 7例为PR, 4例为SD;
- 在治疗时间≥12个月的11例患者中, 9例CEACAM5高表达, 2例CEACAM5中等表达; 大多数患者之前曾接受过抗PD1/PD-L1治疗。
- 治疗时间≥12个月的患者比整个组有更好的ECOG表现状态和更少的既往治疗线数。
- 在治疗时间≥12个月的患者中, PR的发生与CEACAM5表达水平无关。

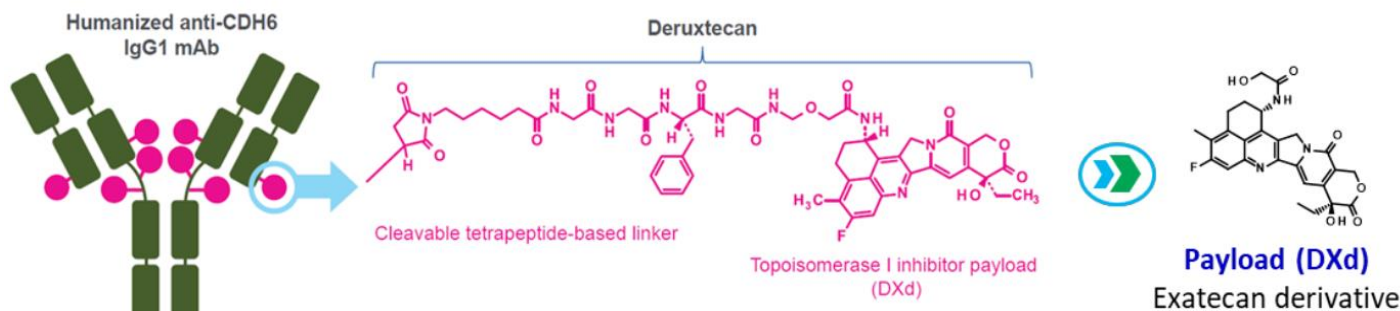
安全性信息:

常见TRAE	角膜不良反应 (角膜炎/角膜病变) 是最常见的TEAEs, 发生在8名患者 (73%) 中。无角膜TEAE严重症状或导致停止治疗。治疗时间≥12个月的患者中, 只有1名乳腺癌患者因TRAE而停药。
三级以上AEs	4名患者 (36%) 发生≥3级的不良反应; 7名患者有后续治疗调整 (延迟或延迟/减少剂量)。

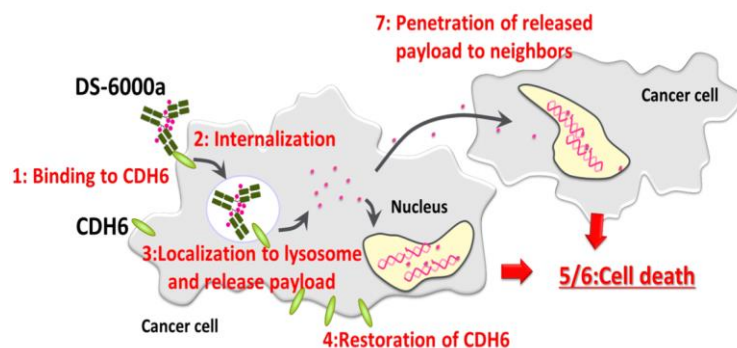
- 近一半 (47%) 达到PR的患者接受了超过1年的治疗, 这表明既往多次治疗的患者对Tusa的反应是持久的。
- 没有患者因药物相关毒性而停止长期治疗。这些患者的角膜毒性可通过剂量调整 (延迟/减少) 进行控制。观察到的tusa的长期临床效益和安全性支持其进一步的临床发展。
- 一项3期研究正在进行中, 以评估tusa单药治疗既往接受过治疗的高CEACAM5表达的NSQ NSCLC的患者。

- DS-6000a是一种由Daiichi Sankyo开发的抗体-药物偶联物，由人源化抗CDH6 IgG1单克隆抗体组成，该抗体通过可切割的接头与拓扑异构酶I(TOP1)抑制剂有效载荷相连。DS-6000a与肿瘤细胞表面的CDH6（CDH6是钙粘蛋白家族的一部分，参与细胞间粘附、器官发育和上皮间质转化。发现CDH6在各种癌症中过度表达，特别是RCC和OVC）特异性结合，并在结合后内化。然后释放有效载荷，导致靶细胞凋亡。在临床前研究中，DS-6000a在表达CDH6的RCC和OVC中抑制肿瘤生长并诱导肿瘤消退。
- DS-6000a 采用 Daiichi Sankyo 专有的 DXd ADC 技术设计，由人源化抗 CDH6 单克隆抗体组成，该抗体通过基于四肽的接头与新型 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷（DXd）连接。DS-6000a 具有均匀的药物与抗体比率（DAR），每个抗体约 8 个有效载荷分子。

Structure of DS-6000a



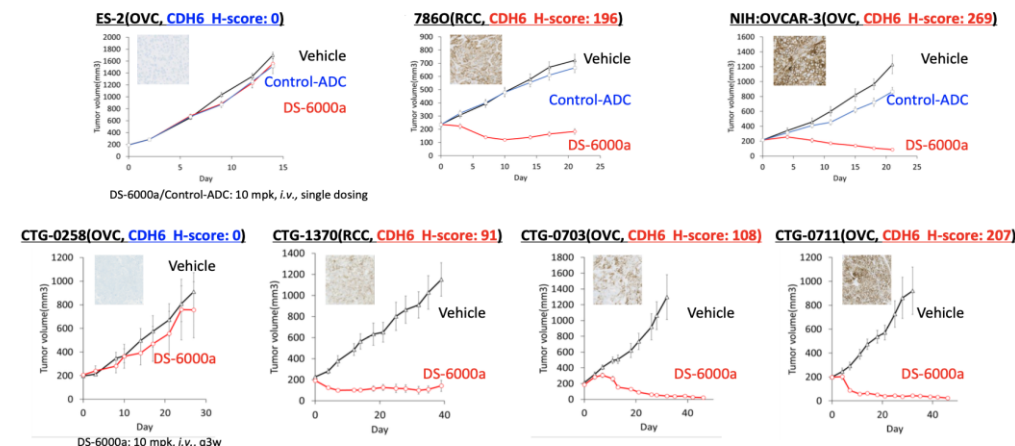
4. Mechanisms of action



- Almost 100% of DS-6000a internalized within 24 h *in vitro* and localized in lysosome(2/3).
- CDH6 expression on the cell membrane is transiently reduced and then restored after DS-6000a treatment(4).
- DS-6000a induced apoptosis by DXd, a Topo1 inhibitor with a bystander effect(5-7).

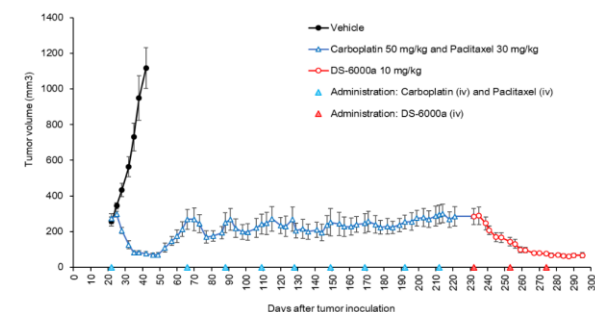
5. Antitumor activity

1. In vivo activity of DS-6000a against cell line derived xenograft/PDX models



2. DS-6000a efficacy against Carboplatin/Paclitaxel long term treated OVC model

NIH:OVCAR-3(OVC, CDH6 H-score: 269)



DS-6000a：在晚期肾细胞癌(RCC)和卵巢肿瘤(OVC)受试者中的I期、两部分、多中心、首次人体(FIH)研究。

关键入选标准：

- 患有晚期肾细胞癌(RCC)和卵巢肿瘤(OVC)的患者
- ECOG 0-1;
- 截至2021年11月19日：N=22

NCT04707248

DS-6000a在21天周期的第1天作为单一疗法进行静脉内给药

剂量递增 (A部分)

DS-6000a的起始剂量为1.6mg/kg, 然后是3.2、4.8、6.4、8和9.6mg/kg

贝叶斯最优区间设计评估安全性、耐受性和最大耐受剂量或扩展推荐剂量(RDE); 额外的患者被招募来检查安全性和有效性

扩展研究 (B部分)

以RDE 接受 DS-6000a 的静脉输注

评估RDE的安全性、耐受性和有效性

患者基线信息：

- 有22名患者入组 (7名RCC, 15名OVC)。所有RCC患者均接受了免疫检查点抑制剂, 大多数OVC患有铂类耐药 (Pt-R) 疾病
- 中位年龄为63.5岁 (范围, 41-78)
- 既往治疗线中位数为 4 (范围, 1-12); 中位治疗时间为8.0周 (范围3-33.14); 截止日期有15名患者(68.2%)仍在进行中

有效性信息：

在15名可评估的患者中, 观察到2名部分缓解 (PR; 1名在RCC中确认, 1名在Pt-R OVC中未确认PR); 9例病情稳定。此外, 11名OVC可评估患者中有5名使用GCIG标准显示CA-125 (糖类抗原125) 反应, 所有CA-125反应者都患有Pt-R疾病

安全性信息：

常见TRAEs

19例(86.4%)患者发生了治疗中出现的不良事件 (TEAEs)。相关的TEAEs发生在17名患者(77.3%)中。最常见的相关TEAE(> 20%)是疲劳和恶心 (各45.5%) 和呕吐 (27.3%)。

三级以AEs

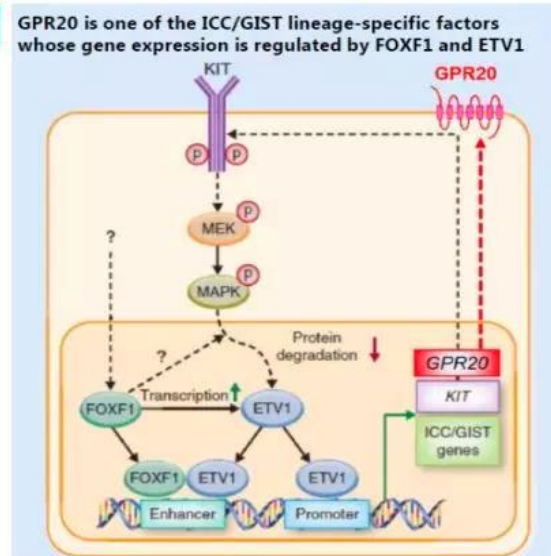
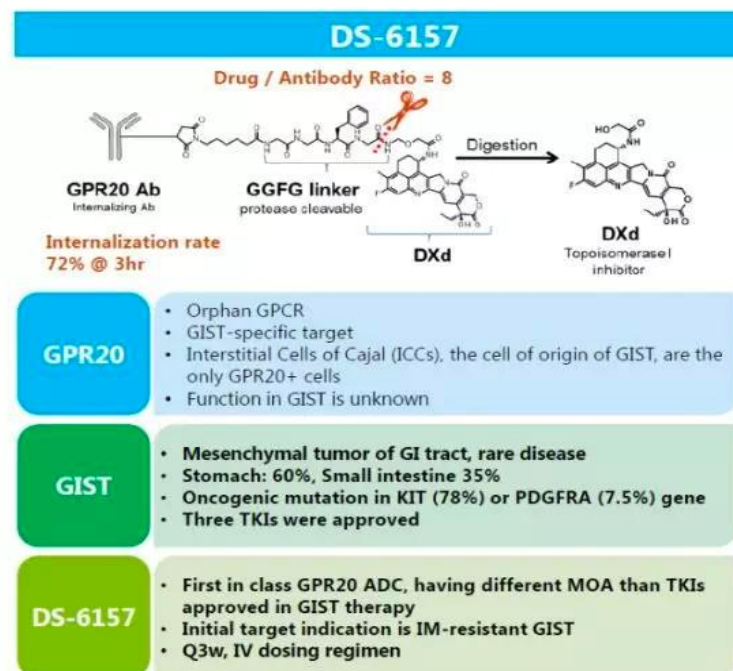
≥3级相关TEAE发生在4例患者中 (18.2%); 最常见的是中性粒细胞减少症 (13.6%)。一名患者 (4.5%)患有3级发热性中性粒细胞减少症。发生了一种4级血小板减少症(9.6mg/kg)的剂量限制性毒性。没有因TEAE导致的研究药物中止。

- 数据显示, DS-6000具有可接受的耐受性, 并表现出早期疗效信号, 这支持在计划的剂量扩展队列中对DS-6000a进行进一步临床评估。

Phase I, two-part, multicenter, first-in-human (FIH) study of DS-6000a in subjects with advanced renal cell carcinoma (RCC) and ovarian tumors (OVC).

- DS-6157是一种潜在的首创（first-in-class）GPR20靶向ADC，通过一种链接子将靶向GPR20的单克隆抗体与一种新型拓扑异构酶1抑制剂exatecan衍生物（DX-8951衍生物，DXd）链接在一起，可靶向递送细胞毒制剂至表达GPR20的细胞内（在GIST中位Cajal间质细胞），与通常的化疗相比，可减少细胞毒制剂的全身暴露。临床前数据显示，DS-6157能够特异性结合患者肿瘤细胞表面的GPR20。
- GPR20是一种在胃肠道间质瘤（GIST）中特异性表达的孤儿G蛋白偶联受体（GPCR）。目前治疗GIST的获批疗法都是酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。DS-6157具有与TKI不同的作用机制，可以用于治疗对TKI产生耐药性的GIST患者。

DS-6157 | GPR20 ADC



GGFG: glycine-glycine-phenylalanine-glycine
DXd: DX-8951 derivative
FOXF1: Forkhead box F1
ETV1: ETS variant 1, a member of the ETS (E twenty-six) family of transcription factors

Chi P. et al, *Cancer Discov.* 2018;8(2):146-149, 234-251. (modified)



- 在2021年三季度财报中，第一三共仅表示DS-6157治疗GIST患者没有观察到明显的应答，但并没有分享1期临床研究的结果。
- 该公司表示继续分析该研究的信息，以探索“无应答”的可能机制。
- 此次2022 ASCO会议将展示这项1期研究的数据。

DS-6157a在晚期胃肠道间质瘤(GIST)患者中的1期、多中心、开放标签、首次人体研究。

关键入选标准:

- 晚期胃肠道间质瘤(GIST)成人患者
- 根据RECISTv1.1可测量的疾病以及足够的骨髓、肝和肾功能
- ECOG 性能状态为 0 或 1
- N=34

NCT04276415

DS-6157a作为单一疗法每3周给药一次。患者每6周进行一次RECIST1.1的肿瘤评估，持续36周，之后每9周进行一次。

剂量递增 (第1部分)

第1部分评估了安全性、耐受性、功效和药代动力学(PK)以确定最大耐受剂量(MTD)和/或推荐的扩展剂量

剂量扩展 (第2部分)

该研究没有进入第2部分，因为第1部分的数据不符合疗效目标

患者基线信息:

- 中位年龄60.5岁 (范围, 29-81岁) ; 19名患者(56%)为男性; 47%的患者是亚洲人, 47%是白人; 中位治疗时间为9.9周 (范围3-56周), 5名患者 (14.7%) 正在进行中
- 基线GPR20表达非常普遍, 并且在剂量水平范围内证实了剂量依赖性PK暴露; MTD为6.4毫克/千克; 一名患有SDH B和NF1突变的SDH缺陷型GIST患者的PR确认为-75%; 18名患者(53%)经历了稳定的疾病, 10名患者(29%)经历了疾病进展作为最佳反应

有效性信息:

组别	mPFS
所有剂量水平	3.6个月

安全性信息:

常见TRAEs	所有患者均出现治疗紧急AEs(TEAEs), 32例(94%)患者出现治疗相关TEAEs(TRAEs)。最常见($\geq 25\%$)的所有级别(Gr)TEAEs是恶心(82%)、食欲下降(59%)、疲劳(47%)、贫血(44%)、便秘(38%)、减少血小板(35%)和呕吐 (32%)
三级以上AEs	14例(41%)发生Gr ≥ 3 TRAEs; 最常见的是血小板减少 (21%) 和贫血 (18%) 。9位患者(27%)发生了严重的TEAEs(SAEs), 4位患者(12%)发生了相关的SAEs。2例相关的Gr 4 SAEs包括肝功能异常、中性粒细胞减少、血小板减少和白细胞减少。有1例治疗相关死亡 (肝功能衰竭)

- DS-6157a一般耐受性良好, 具有中等临床活动的早期迹象。
- 在KIT突变型GIST患者中没有客观反应, 但在接受不同剂量治疗的KIT野生型GIST的所有4位患者中都观察到了肿瘤缩小, 包括一名具有SDH B和NF1突变的SDH缺陷型GIST患者在MTD时部分缓解 (PR)

A phase 1, multicenter, open-label, first-in-human study of DS-6157a in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST).

- FOR46是一种与单甲基auristatin E(MMAE)偶联的全人源抗体(ab)，靶向CD46的肿瘤选择性表位，该表位在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC) 和治疗出现的小细胞神经内分泌癌(t-SCNC)中高度表达。
- CD46 (补体抑制受体) 是一种跨膜免疫调节受体，通常是补体系统的一部分，但在肿瘤发生过程中，CD46 是肿瘤免疫防御屏障的一部分。CD46 在肿瘤细胞中上调以避免免疫监视，并且已显示在多种肿瘤类型中高度表达。FOR46 是一种有效的人抗体，可识别 CD46 上的肿瘤特异性表位。虽然 CD46 在全身表达，但临床前研究表明 FOR46 活性主要限于前列腺和其他肿瘤组织类型，而不是正常组织。
- FOR46 在临床前研究中显示出有效的体外和体内抗肿瘤活性。FOR46 的体外研究表明它具有杀死肿瘤细胞的潜力，而对正常细胞没有影响。在患有人类前列腺癌的啮齿动物中，它消除了肿瘤并导致长期存活。

PAYLOAD	TARGET & INDICATION(S)	TARGET & INDICATION(S)	LEAD OP	IND-ENABLING	PHASE 1	PHASE 2
FOR46-001	Prostate Cancer					
FOR46-002	Multiple Myeloma					

FOR46的1a/1b期研究，一种抗体药物偶联物(ADC)，针对转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)中的CD46。

关键入选标准:

- 患有转移性去势抵抗性前列腺癌mCRPC，至少1次ASI有进展，之前没有针对CRPC进行过化疗
- ECOG 性能状态为 0 或 1
- N=43

NCT03575819

1a期患者接受FOR46 0.1-3.0mg/kg IV Q3W

1a期的主要目标是评估不良反应(AEs)并选择1b期剂量，并在1b阶段评估疗效；对于1b期，需要在CRPC环境中进行肿瘤活检以分配给2个队列

队列1患有新发或t-SCNC（治疗紧急小细胞神经内分泌前列腺癌）的患者
队列2患有没有t-SCNC成分的mCRPC的患者
CD46表达不需要纳入扩展队列，但使用非表位特异性CD46多克隆ab进行评估

患者基线信息:

- 1a期入组33例，1b期入组10例（其中6例在ph1a接受扩大剂量或更高剂量治疗）。总体而言，36名患者接受了剂量>1.2mg/kg的治疗
- 在体重指数>30的患者中出现过度毒性（3人中有3人患有Gr 4中性粒细胞减少症，3人中有1人患有Gr 3疲劳，剂量为2.4mg/kg），使用调整后体重(AJBW)而不是实际体重计算进一步给药重量，允许升级到3.0mg/kg。AJBW的2.7mg/kg剂量被确定为MTD和1b期剂量

疗效数据:

- 31名可评估患者中有14名（45.2%）>1.2mg/kg达到了PSA50反应，其中10名（32.3%）得到确认。5例患者无法评估PSA（血清前列腺特异抗原）反应；3人没有基线后PSA，2人基线PSA<1ng/mL。经证实的PSA50反应的中位持续时间>16周（范围6-48+周，其中4次持续在12、24、25和48周）
- 18名患者有可测量的病灶；18人中有8人（44.4%）有肿瘤消退，4人（22.2%）确认部分缓解（PR）。中位缓解持续时间>14周（范围9-31+周，其中2周在13周和31周持续）
- 8名患者可评估CD46表达，中位H评分为245（范围0-300）。两位PRs的H分数分别为15和300；4例确认PSA50的H评分为10、15、40和300

不良反应:

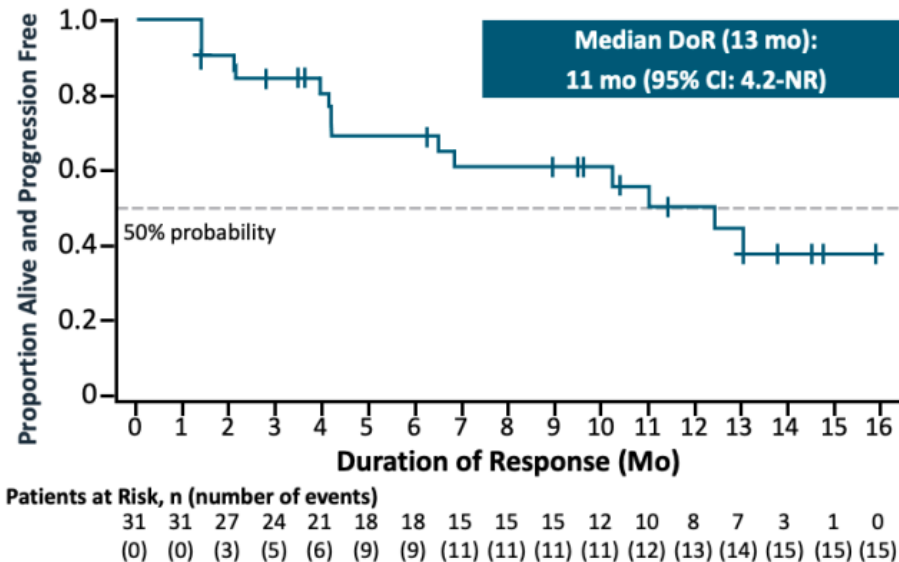
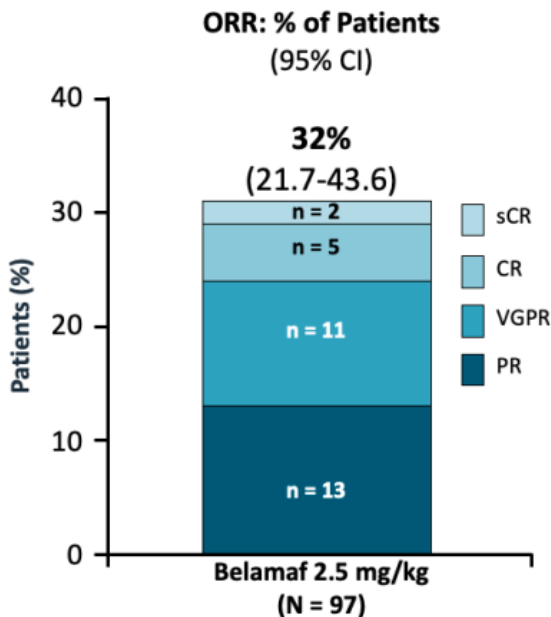
常见TRAEs	2.7mg/kg剂量下最常见的AEs是中性粒细胞减少症（77%Gr3或4）、输液反应（37%，所有<Gr2）、疲劳（31%，所有<Gr2）和周围神经病变（24%，所有<Gr 2）
三级以上AEs	2.7mg/kg剂量下最常见的AEs是中性粒细胞减少症（77%Gr3或4）

- FOR46是一种针对CD46的新型ADC，在mCRPC患者中表现出临床活性，具有可接受的安全性，类似于其他含有MMAE的ADC。
- FOR46值得在mCRPC患者中进行进一步研究，单独或与增强CD46表达的药物联合使用

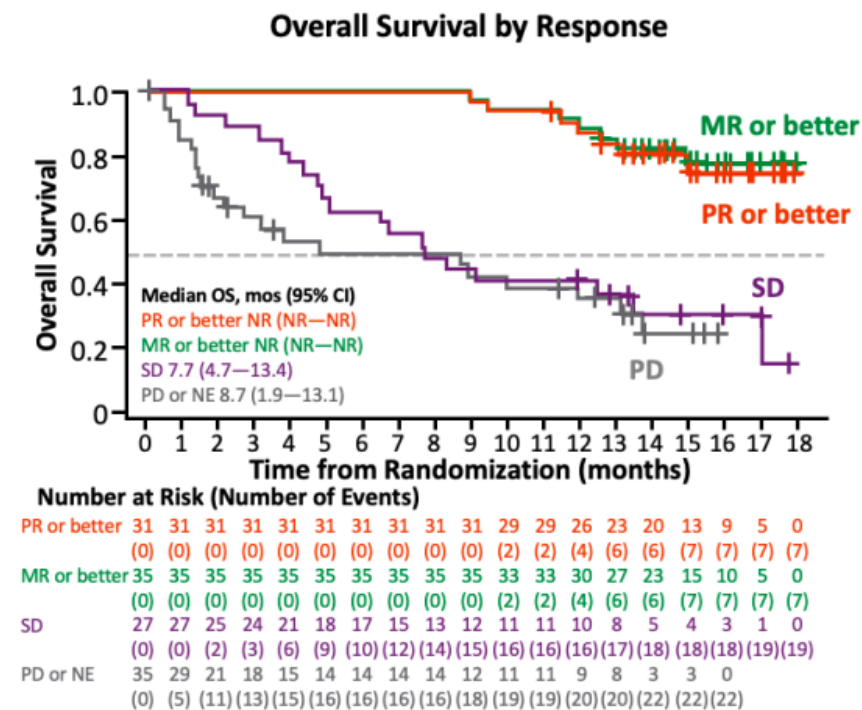
Phase 1a/1b study of FOR46, an antibody drug conjugate (ADC), targeting CD46 in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

- 2020年8月6日，美国食品和药物管理局（FDA）批准BLENREP（Belantamab Mafodotin, GSK2857916）作为一种单药疗法，用于治疗先前已接受过至少4种疗法（包括一种抗CD38抗体、一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂）的复发或难治性多发性骨髓瘤（MM）成人患者。
- Belantamab mafodotin由靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA)无岩藻糖基化单克隆抗体组成，其中抗体通过抗蛋白酶的马来酰亚胺基连接物与微管抑制剂单甲基auristatin F (MMAF) 偶联。它。抗体在 Fc 区被无岩藻糖基化，这增强了与 Fc 区的结合并增强了抗体介导的细胞毒性。与BCMA受体结合后会干扰BAFF和APRIL信号，从而诱导ADCC，而细胞毒性成分能通过阻断微管聚合抑制细胞分裂，使肿瘤细胞停止于G/M期并诱导caspase-3依赖的细胞凋亡。
- 获批主要是基于DREAMM-2研究，这项研究先后发表于Lancet Oncology和Cancer上。

Belantamab Mafodotin缓解率及缓解持续时间



DREAMM-2的生存曲线



Belantamab mafodotin与pembrolizumab在复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM)患者中的安全性和临床活性：DREAMM-4研究。

关键入选标准：

- 接受≥3线治疗 (LOT, 包括抗CD38单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂) 的RRMM成人患者
- ECOG 0或1
- 数据截至2021年10月18日:N=10

NCT03848845

第1部分确定了belamaf 2.5mg / kg与pem-bro 200mg的剂量，两者均静脉注射每三周一次，最多35个周期，第2部分沿用上述剂量

主要研究终点：ORR/PR
次要研究终点：DoR/PFS/AEs/PK

患者基线信息：

- 对所有接受治疗的患者（截至2021年10月18日）的初步分析包括34名患者（第1部分为6名，第2部分为28名）。
- 在这两个部分中，先前LOT的中位数为5（范围3-13）；10例(29%)有高危细胞遗传学，9例(26%)有髓外疾病

有效性信息：

Response, n (%)	Belamaf 2.5 mg/kg + pembro 200 mg Q3W Part 2 (N=28)	Belamaf 2.5 mg/kg + pembro 200 mg Q3W Parts 1 and 2 (N=34)
ORR, n (%) [95% CI]	12 (43) [25.4–62.8]; p=0.4490	16 (47) [29.8–64.9]
≥VGPR, n (%) [95% CI]	7 (25) [10.7–44.9]	10 (29) [15.1–47.5]
sCR	0	0
CR	2 (7)	4 (12)
VGPR	5 (18)	6 (18)
PR	5 (18)	6 (18)
SD	6 (21)	8 (24)
PD	8 (29)	8 (24)
NE	2 (7)	2 (6)

CR, complete response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; sCR, stringent CR; SD, stable disease.

ORR为47%；中位随访时间为14.7个月；中位数(95% CI)DoR为8.0个月(2.1–未达到)；中位PFS为3.4(1.4–5.6)个月

安全性信息：

常见TRAEs和三级以上AEs

大多数患者有≥1 AE (任何Gr: 97%; Gr≥3: 74%) 和治疗相关AE (TRAE, 任何Gr: 97%; Gr≥3: 65%)。最常见(≥35%)AEs是角膜病变 (任何Gr: 76%; Gr≥3: 38%)、视力模糊 (任何Gr: 38%; Gr≥3: 0%) 和血小板减少症 (任何Gr: 35%; Gr≥3: 29%)。AEs导致剂量延迟(65%)和剂量减少(32%)，但不会导致停药。9名患者出现严重AE (SAE)；4名患者出现≥1次与研究治疗相关的SAE。两名患者出现1级免疫相关AEs (痛风和自身免疫性甲状腺功能减退)

- 与单药belamaf相比，Belamaf+pembro在经过大量预处理的RRMM中表现出良好的ORR。没有发现新的TRAEs；AEs频率和严重程度与单药belamaf相似。相关生物标志物研究正在进行中

Safety and clinical activity of belantamab mafodotin with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): DREAMM-4 Study.

低剂量 belantamab mafodotin 与 γ -分泌酶抑制剂 (nirogacestat) 在复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者中的协同作用: DREAMM-5 研究。

关键入选标准:

- 接受 ≥ 3 线治疗 (LOT, 包括抗 CD38 单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂) 的 RRMM 成人患者
- ECOG 0 或 1
- 数据截至 2021 年 11 月 15 日: N=10

NCT04126200

方法:

DREAMM-5 nirogacestat 组合子研究中的这一队列具有顺序剂量探索 (DE) 阶段, 评估 0.95 mg/kg Q3W belamaf 与 100 mg BID nirogacestat 连续使用, 然后进行随机队列扩增 (CE), 将该组合与 belamaf 2.5 mg/kg Q3W 组进行比较

患者基线信息:

- 患者的先前的治疗方案中位数为 4.5 (范围 3-10)。在数据截止时 (2021 年 11 月 15 日), 的中位数为 7 个周期治疗 (范围 1-26)

有效性信息:

Response and safety.

	DE Cohort N=10n (%)
Overall response rate	6 (60)
Very good partial response	2 (20)
Partial response	4 (40)
AEs (Gr ≥ 3)	8 (80)
Diarrhea	Gr 1/2: 6 (60) Gr 3: 1 (10)
Hypophosphatemia	Gr 1/2: 6 (60) Gr 3: 1 (10)
Ocular events ^a	Gr 1/2: 5 (50) Gr 3: 2 (20)
Keratopathy	Gr 1/2: 1 (10) Gr 3: 1 (10)

^aCTCAE5 (based on visual acuity and ocular symptoms and reported by investigators).

ORR 为 60% (n=6/10) 和 20% (n=2) 获得了非常好的部分缓解

安全性信息:

常见 TRAEs 和三级以上 AEs

主要紧急不良事件 (AE) 包括眼部事件 (n=7 [70%]; ≥ 3 Gr, n=2 [20%], 其中 1 患者 [10%] 报告了 Gr3 角膜病变), 腹泻 (n=7 [70%]; Gr3, n=1 [10%]) 和低磷血症 (n=7 [70%]; Gr3, n=1, [10%])。有 2 个 5 级 AEs, 均与研究治疗无关。没有患者因治疗相关的 AEs 永久中止研究

- 在 RRMM 患者中观察到低剂量 belamaf (0.95 mg/kg Q3W) + nirogacestat (连续 100 mg BID) 令人鼓舞的临床活性和可控的安全性。这项正在进行的子研究正在积极招募患者, 并将继续评估 belamaf + nirogacestat 的疗效和安全性。更新的结果将在大会上报告

Synergistic effects of low-dose belantamab mafodotin in combination with a gamma-secretase inhibitor (nirogacestat) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: DREAMM-5 study.

Belantamab mafodotin 联合来那度胺加地塞米松治疗复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者的安全性和临床活性: DREAMM-6 arm-A中期分析。

关键入选标准:

- 先前接受过≥1 线治疗 (LOT) 的 RRMM 患者
- ECOG 0-2
- 数据截至2021年7月23日:N=45

NCT03544281

1.9 mg/kg Q8W 或 Q4W
2.5 mg/kg Q4W 或 Q4W
SPLIT 剂量 [50% 第1、8天]
IV) 与 Len (20 mg PO 第
1-21天) 和 Dex (20 mg
PO/IV 第1, 8, 15, 22天)

主要研究终点: 安全性 (包括与
belamaf 和 LenDex 组合相关的治疗
相关 [TR]AEs)、耐受性和ORR

患者基线信息:

- 45 名患者接受了≥1剂 (12名1.9 mg/kg Q8W; 4名1.9 mg/kg Q4W; 16名 2.5 mg/kg Q4W; 16名患者。
- 13名2.5 mg/kg Q4W SPLIT)。在所有队列中, 中位年龄为68岁 (范围: 36-80)。
- 13 名患者 (29%) 患有高危细胞遗传学, 6名 (13%) 患有髓外疾病。之前 LOT 的中位数为 3 (范围: 1-11), 26 人 (58%) 之前接受过 Len 治疗

有效性信息:

Follow-up, ORR, and safety.

n, (%), unless specified	Belamaf 1.9 mg/kg Q8W + LenDex n=12	Belamaf 1.9 mg/kg Q4W + LenDex n=4	Belamaf 2.5 mg/kg Q4W + LenDex n=16	Belamaf 2.5 mg/kg Q4W SPLIT + LenDex n=13
Duration of follow-up, median, mo	3.4	17.4	16.2	12.0
ORR	5 (42)	3 (75)	10 (63)	9 (69)
≥Very good partial response	2 (17)	2 (50)	8 (50)	5 (38)
Gr ≥3 TRAEs	5 (42)	2 (50)	13 (81)	11 (85)
AEs leading to dose interruption/delay	11 (92)	3 (75)	13 (81)	12 (92)
Serious TRAEs	2 (17)	0	3* (19)	3 (23)

*Includes 1 fatal serious TRAE (febrile neutropenia).

中位缓解持续时间 (DoR) 仅在 1.9 mg/kg Q4W 队列中达到 (11.1 个月 [95% CI: 3.7-未达到])。数据截止时, 1.9 mg/kg Q8W和2.5 mg/kg Q4W 队列未达到中位无进展生存期 (PFS)

安全性信息:

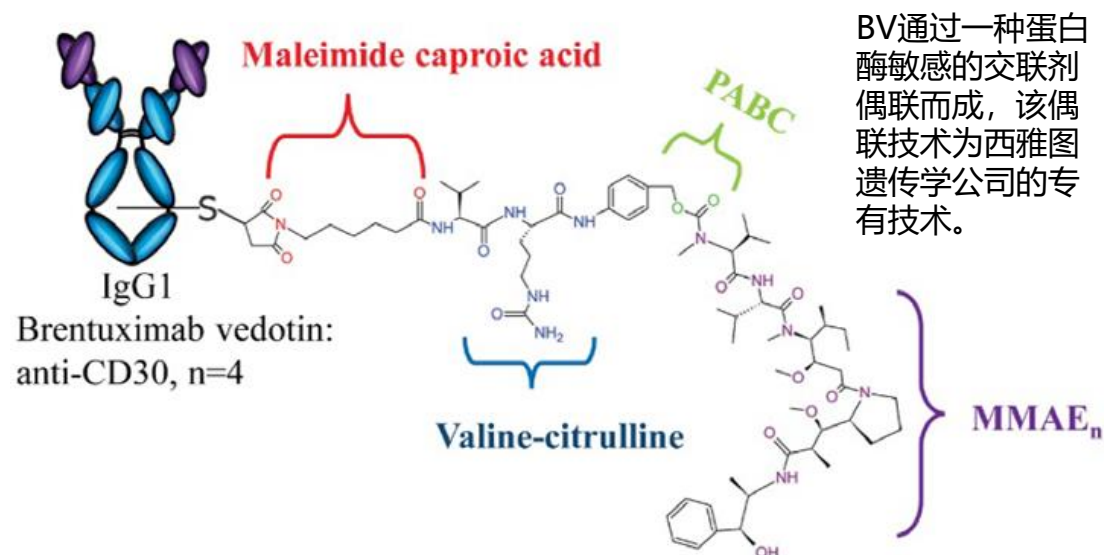
三级以上AEs	Gr ≥3 TRAE 发生率为 42-85%。Gr ≥3 角膜病变发生在 1.9 mg/kg Q8W 中 0 名患者, 1.9 mg/kg Q4W 中 1 名患者 (25%), 2.5 mg/kg Q4W 中 8 名患者 (50%) 和 2.5mg/kg Q4W SPLIT 队列中 6 名患者 (46%)
---------	---

- Belamaf + LenDex 具有可耐受的安全性, 在 RRMM 患者中没有发现新的安全信号。包括角膜病变在内的AEs很常见, 但可以通过调整剂量来控制。
- 组合疗法在RRMM患者中观察到令人鼓舞的临床效果

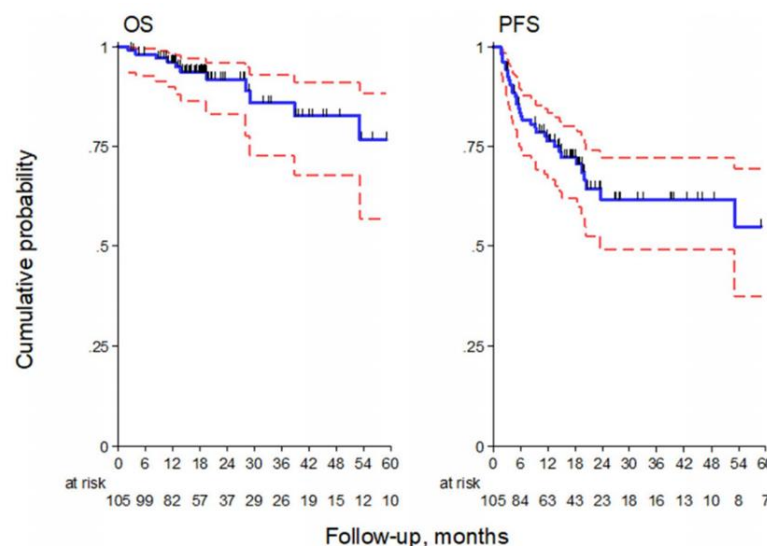
Safety and clinical activity of belantamab mafodotin with lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): DREAMM-6 arm-A interim analysis.

- 迄今为止，已有14种ADC药物获批用于治疗血液肿瘤和实体瘤。第一个是Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)，最初于2000年上市（后来退市并重新改进），**其次是Adcetris (brentuximab vedotin)** 和Kadcyla（曲妥珠单抗 emtansine）。
- Brentuximab vedotin (Adcetris: Seattle genetics) 靶向癌细胞表面的CD30。该抗体通过蛋白酶可裂解的连接子Val-Cit 连接到有效负载MMAE。连接子与抗体上的半胱氨酸(cys) 残基偶联。它的DAR为4。Brentuximab vedotin 在附着到CD30后被内化，然后转运到溶酶体。溶酶体中的蛋白酶切割将MMAE 释放到细胞质中，通过MMAE发挥细胞毒作用，通过细胞周期停滞诱导细胞凋亡。Brentuximab 于2011 年被 FDA 批准用于治疗间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）。
- 2018 年，FDA 批准 Brentuximab vedotin 与化疗（长春碱、多柔比星和达卡巴嗪）联合用于治疗先前未治疗的 III 期或 IV 期经典霍奇金淋巴瘤（HL）的成年患者。EMA 已授权有条件批准 brentuximab vedotin。就其代谢特征而言，ADC 的半衰期为 4-6 天，估计清除率为 1.457 L/天。

Brentuximab vedotin 结构



Brentuximab vedotin 真实世界随访研究



- 3年PFS率为62%，3年OS率为86%，中位PFS和中位OS均为未达到。
- 在不同阶段给予BV的治疗效果上，BV同样作为挽救疗法的3年PFS率与3年OS率分别为77%和96%
- 3级9例（39%）。其余包括感染5例、体乏1例、输液反应2例、肝毒性2例、其他1例。

Brentuximab vedotin 与新诊断高危霍奇金淋巴瘤 (HL) 儿童无事件生存期 (EFS) 的关联：一项儿童肿瘤组3期研究 AHOD1331 的报告。

关键入选标准：

- 患者应为未经治疗的 HL、IIB 期 + 大块、IIIB、IVA、IVB 期的患者。
- 患者总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 年龄正常上限 (ULN)。
- 患者超声心动图显示缩短分数 $\geq 27\%$ ，或放射性核素血管造影显示射血分数 $\geq 50\%$
- 2014年6月18日~2022年4月29日：N=587

NCT02166463

- 患者被随机分为5个周期的ABVE-PC或Bv-AVE-PC，每21天给予粒细胞集落刺激因子支持。
- 经过2个周期(PET2)的集中复查PET-CT，评估SRL
- 对肥大纵隔腺病及SRL放射治疗(ISRT)

安全性与生存随访

主要研究终点：EFS
次要研究终点：SRL、PD早期反应患者比例、3级以上周围神经病变患者比例

患者基线信息：

- 共入组587名患者，中位年龄为15.6岁。
- 患者均为2-21岁（岁）的先前未治疗 HL、IIB + 大块、IIIB、IVA、IVB 期的患者。
- 2个周期后的中央审查 PET-CT (PET2) 确定慢反应病变 (SRL) 定义为 Deauville 评分 > 3 。对大纵隔淋巴结肿大和 SRL 给予受累部位放疗 (ISRT)。

有效性信息：

组别	所有 (N=587)	ABVE-PC	Bv-AVE-PC
3年EFS	82.5%	77.4%	86.5%
mOS	9.4	1.3	25.8
复发率		17%	7%
3年总生存率	98.5%	96.0%	99.4%
ISRT		55.7%	52.7%
PET2 SRL率		19%	18%

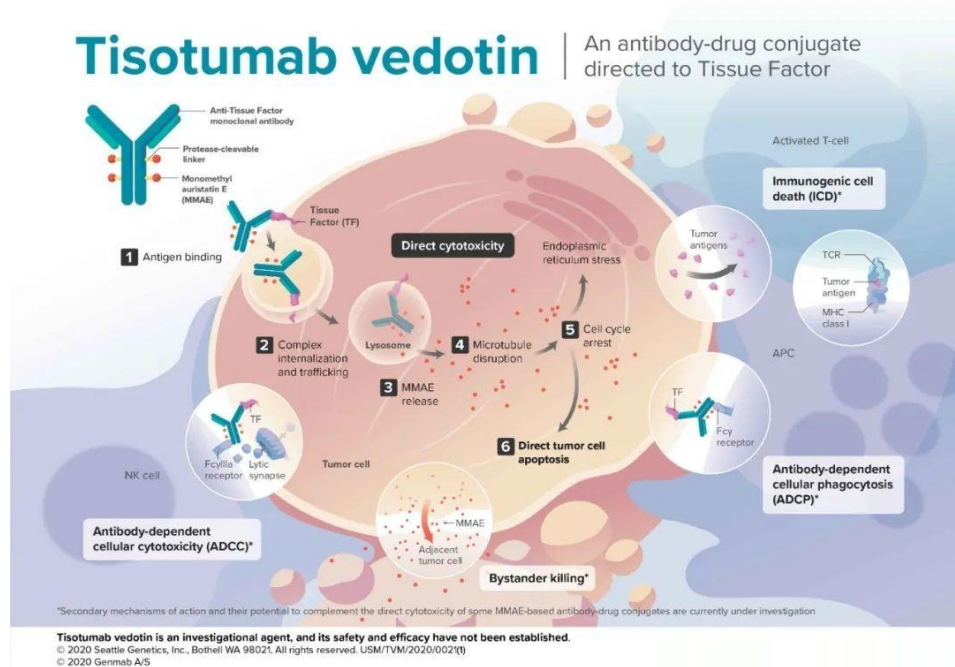
安全性信息：

常见TRAE	> 2级神经病变：19%
三级以上AEs	> 3级发热性中性粒细胞减少症的发生率：32%

- BV已被批准用于成人晚期HL，但尚未确定其在儿童或青少年群体的有效性和安全性。
- BV联合AVE-PC在剂量强化方案中对儿童高危HL患者的疗效优于ABVE-PC，且毒性没有增加，EFS的风险降低了59%

Brentuximab vedotin and association with event-free survival (EFS) in children with newly diagnosed high-risk Hodgkin lymphoma (HL): A report from the Children's Oncology Group phase 3 study AHOD1331 (NCT02166463).

- Telisotuzumab vedotin (ABBV-399/Teliso-V)，是由抗c-Met人源化单克隆抗体ABT-700通过缬氨酸-瓜氨酸连接子(ABT-700 vcMMAE)偶联于细胞毒素单甲基澳瑞他汀E (MMAE)构成。Telisotuzumab vedotin 是一种靶向 c-Met 的抗体药物偶联物，c-Met 是一种在 NSCLC 肿瘤中过度表达的受体酪氨酸激酶。
- 研究显示，c-Met被过度激活，有可能会启动正常细胞向肿瘤细胞转化，并进一步带动其侵袭、转移、扩散等的发生。当与其配体HGF结合后，c-Met通过二聚化和发生自磷酸化，激活下游的一系列信号通路，启动相关的细胞生理生化功能。
- FDA 已授予 Telisotuzumab vedotin (ABBV-399) 突破性疗法认定，用于治疗晚期/转移性EGFR野生型、非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者，其 c-Met 过表达，疾病在铂类治疗期间或之后出现进展。目前没有批准的癌症疗法专门针对 c-Met 过表达的 NSCLC 患者。



- **肺鳞状细胞癌**：在LUNGMAP子研究S1400K中评估了ABBV-399在肺鳞状细胞癌患者中的疗效，23例复治患者中的ORR仅为9%，中位PFS 2.4个月，中位OS 5.6个月，因此停止了在肺鳞癌患者中的进一步研究
- **c-MET+NSCLC**：ABBV-399用于既往接受过治疗的c-MET+NSCLC受试者中的II期研究中，观察到EGFR野生型非鳞癌患者的ORR达到35%，mDOR为6.9个月，其中高表达患者的ORR高达54%。
- 目前ABBV-399与多西他赛对比治疗c-MET表达患者的III期临床试验正在进行中。

telisotuzumab vedotin (Teliso-V) + 奥希替尼的 1/1b 期研究，在先前的奥希替尼治疗失败后，用于晚期、c-Met 过表达、EGFR 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

关键入选标准:

- 参与者必须患有晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)，不适合手术切除或其他已证明有临床益处的批准治疗方案。
- 参与者必须根据实体瘤反应评估标准 (RECIST) 1.1 版具有可测量的疾病。
- 参与者的东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态为 0 到 2。
- 2014年3月28日~2022年5月13日:
N=25

NCT02099058

- Teliso-V初始剂量为1.6 mg/kg，在审查安全数据后，扩展为1.9 mg/kg(安全评估)。
- 扩展队列采用1.9 mg/kg，群体为既往接受过≤2线全身治疗的PTS患者。
- 在整个研究过程中对药代动力学(PK)进行评估。

安全性与生存随访

主要研究终点: AE人数、AUC (0-t) 曲线下面积、最大血浆浓度 (Cmax)及其达到时间、终末消除半衰期

患者基线信息:

- 共入组25名患者，中位年龄为60岁。
- 患有转移性EGFR突变、c-Met OE (通过中心免疫组织化学) 的 NSCLC 患者 (≥18 岁)
- 在先前的 奥希替尼治疗后发生进展

Phase 1/1b study of telisotuzumab vedotin (Teliso-V) + osimertinib (Osi), after failure on prior Osi, in patients with advanced, c-Met overexpressing, EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

有效性信息:

组别	n	ORR	DCR
所有 (N=19)	19	58%	
亚组分析			
1.6毫克/公斤剂量	7	43%	
1.9毫克/公斤剂量	12	67%	
c-Met 水平≥50%	10	50%	
c-Met 水平25-49%	8	63%	
L858R EGFR突变	9	56%	
德尔19 EGFR突变	9	67%	

安全性信息:

常见TRAE	神经病变 (36%)、恶心 (20%)、外周水肿 (20%)
三级以上AEs	贫血 (12%)、周围运动神经病变 (8%)

- 二线和三线Tx方案仅限于以化疗为基础的方案，疗效有限，毒性显著。
- Teliso-V+奥希替尼在奥希替尼治疗发生进展的c-Met OE NSCLC患者中耐受良好，ORR为58%(在1.9 mg/kg时为67%)。
- 新型ADC药物为肺癌患者的治疗提供了新的可能性，Teliso-V+奥希替尼可能丰富临床治疗的选择。

Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) 单药治疗既往c-Met 过表达的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

有效性信息:

关键入选标准:

- 参与者必须具有已知 EGFR的非鳞状细胞非小细胞肺癌 (NSCLC)。
- 参与者为局部晚期或转移性NSCLC，接受过不超过 2 线的既往全身治疗（包括不超过 1 线的全身细胞毒性化疗）
- ECOG表现状态为 0 到 1。
- ~2021年5月27日：N=136

NCT03539536

Teliso-V
1.9 mg/kg
IV Q2W

主要研究终点：ORR
次要研究终点：DOR

试验背景:

- 在第1期，根据组织病理学(非鳞状[NSQ]或鳞状[SQ])和EGFR突变状态(突变型或野生型 [WT])将患者纳入队列;NSQ队列根据c-Met表达进一步分组(高或中)。
- 旨在确定最适合Teliso-V的c-Met OE NSCLC人群(1期)，并扩大选定的组以进一步评估疗效(2期)。

NSCLC Group	Confirmed Responses (n/N)	ORR,% (95% CI)	Events/Responders	Median DOR, mo (95% CI)
c-Met OE NSQ EGFR WT	19/52	36.5 (23.6, 51.0)	8/19	6.9 (4.1, -)
c-Met high	12/23	52.2 (30.6, 73.2)	5/12	6.9 (2.4, -)
c-Met intermediate	7/29	24.1 (10.3, 43.5)	3/7	– (4.1, -)
c-Met OE NSQ EGFR mutant	5/43	11.6 (3.9, 25.1)	2/5	– (3.0, -)
c-Met high	5/30	16.7 (5.6, 34.7)	2/5	– (3.0, -)
c-Met intermediate	0/13	0 (–, -)	0	Not applicable
c-Met OE SQ	3/27	11.1 (2.4, 29.2)	2/3	4.4 (3.0, -)

安全性信息:

常见TRAE

最常见的任何级别不良事件(AEs)为外周感觉神经病变(25.0%)、恶心(22.1%)和低蛋白血症(20.6%)。

三级以上AEs

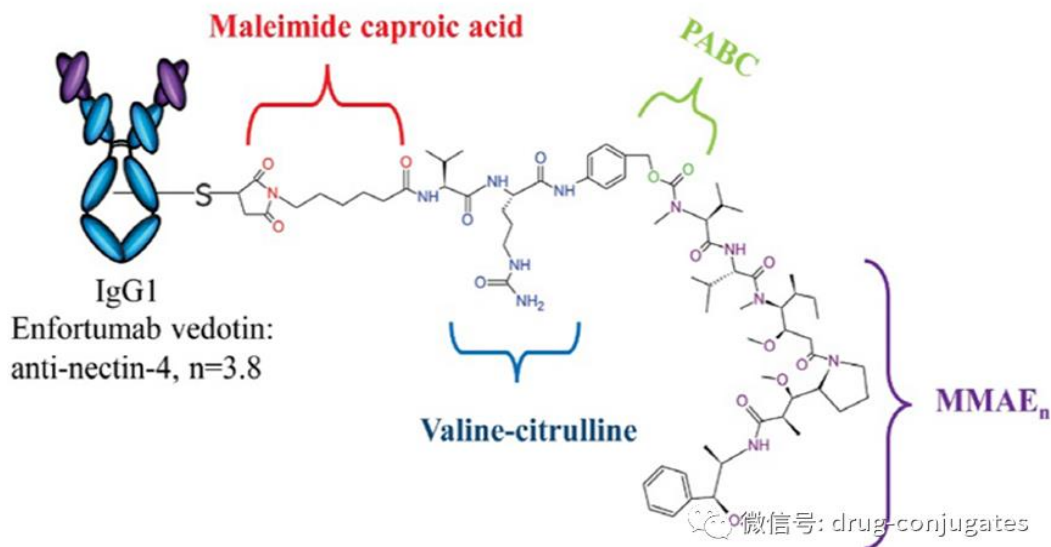
被认为可能与 Teliso-V 相关的 5 级 AE 发生在 2 名患者中 (SQ 队列中各有 1 名患者发生猝死和肺炎)

- Teliso-V在之前治疗过的c-Met OE NSQ EGFR WT NSCLC中显示了一个有前途的ORR;这一群体目前正在第二阶段扩大。
- 在c-Met OE NSQ EGFR突变NSCLC和c-Met OE SQ NSCLC患者队列中，ORR水平较低

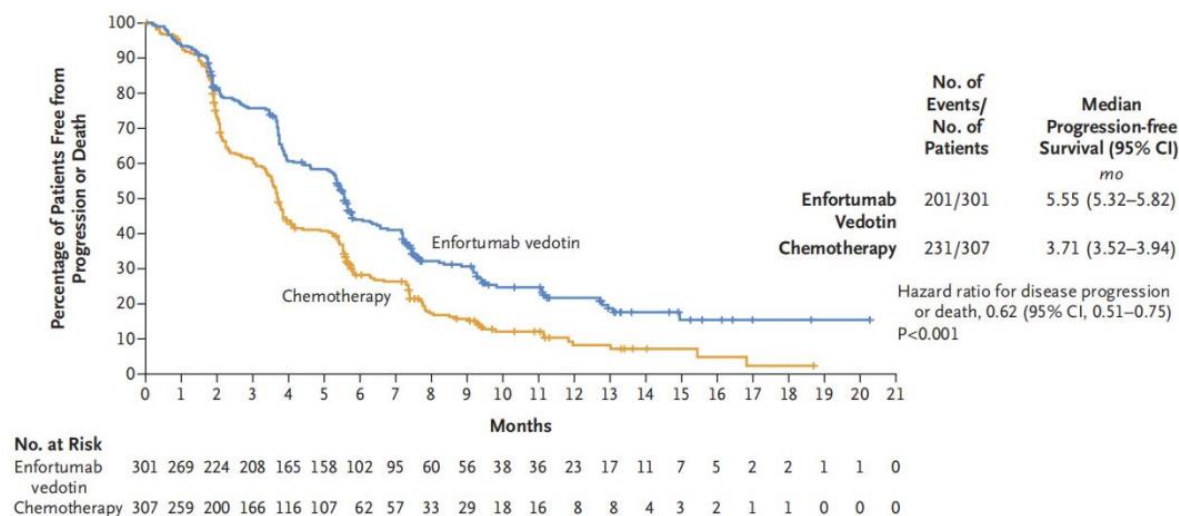
Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) monotherapy in patients (pts) with previously treated c-Met–overexpressing (OE) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

- Enfortumab Vedotin(Padcev®:Astellas Pharma/Seattle Genetics)于2019年获得FDA批准用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。Padcev通过蛋白酶可切割的连接子-马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸 (MC-Val-Cit) 连接在抗体的半胱氨酸残基上，有效载荷为MMAE。它靶向细胞表面蛋白 Nectin-4，DAR 为 3.8。
- 靶向连接蛋白-4 (Nectin-4) 是一种在尿路上皮癌中高表达的细胞粘附分子，有助于肿瘤细胞的生长和增殖，可作为包括尿路上皮癌在内的多种实体肿瘤的治疗靶点。
- 《NEJM》发表研究表明：与标准化疗相比，Enfortumab vedotin治疗显著延长了既往接受过铂类化疗和PD-1/PD-L1免疫治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的无进展生存期和总生存期。两组中与治疗相关的不良反应的总发生率相似，Enfortumab vedotin组为93.9%，化疗组为91.8%。皮肤反应通常表现为斑丘疹，可能与皮肤内的nectin-4表达有关。

Brentuximab vedotin 结构



治疗可显著延长无进展生存期



EV-301的随访结果：enfortumab vedotin 与化疗在先前治疗的晚期尿路上皮癌患者中的 3 期试验的 24 个月结果。

关键入选标准:

- 受试者患有组织学或细胞学证实的尿路上皮癌（即膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌或尿道癌）。
- 受试者必须在转移性/局部晚期、新辅助或辅助环境中接受含铂方案（顺铂或卡铂）。
- 受试者的 ECOG PS 为 0 或 1。
- 2020年7月15日~2021年7月30日：
N=608

NCT03474107

按1:1随机分组，在每28天周期的第1、8和15天接受EV 1.25 mg/kg或研究者选择的多西紫杉醇、紫杉醇或伏福林标准化疗。

安全性与生存随访

主要研究终点：OS
次要研究终点：PFS、安全性、耐受性等

患者基线信息:

- 608例la/mUC患者被随机分配到EV (n = 301)或化疗(n = 307)。截至2021年7月30日，已发生444例死亡(EV, n = 207;化疗, n = 237)。
- 入组患者ECOG ≤ 1 且之前接受过 1~2 线治疗，包括细胞毒性化疗、免疫治疗和靶向治疗。c-Met 状态由 IHC (SP44 抗体) 集中确定。

Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma.

有效性信息:

组别	接受EV治疗 (n=301)	接受化疗治疗 (n=307)
死亡	207	237
中位OS	12.91	3.97
mPFS/PFS率	5.55	3.71
TRAE	93.9%	91.8%
严重的TRAE	22.6%	23.4%

安全性信息:

常见TRAE	EV 组和化疗组的治疗相关不良事件发生率 (TRAE; 93.9% 对 91.8%)，包括严重的 TRAE (22.6% 对 23.4%) 具有差异。
三级以上AEs	EV组和化疗组的≥3 级 TRAE 发生率均约为 50%。

- 在la/mUC治疗的患者中，EV持续表现出显著且一致的生存优势。没有发现新的安全信号。
- 凭借强大的临床效益和可耐受的安全性，EV保持了其作为这种侵袭性疾病治疗标准的地位。

研究 EV-103 Cohort H: enfortumab vedotin 单药新辅助治疗对不符合顺铂条件的肌肉浸润性膀胱癌患者的抗肿瘤活性

关键入选标准:

- 受试者患有局部晚期或转移性尿路上皮癌 (la/mUC)、肌肉浸润性膀胱癌 (MIBC)。
- 受试者不符合以顺铂为基础的一线化疗且既往未接受过 la/mUC 治疗, 或在至少 1 次含铂治疗后疾病进展。
- ECOG of 0-2
- 2017年9月20日~2022年4月8日: N=22

NCT03288545

在RC+PLND前, 患者在每3周周期的第1天和第8天接受3个周期的新佐剂EV (1.25 mg/kg)。

直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点: pCRR、ypT0N0
次要研究终点: pDS、安全性

患者基线信息:

- 共入组22名患者, 患者有cT2(68.2%)、cT3(27.3%)和cT4(4.5%)肿瘤。68.2%的PTS以尿路上皮癌为主;31.8%为混合型。19例患者完成了所有3个周期的EV。21例行RC+PLND, 1例行部分膀胱切除术。
- 患者为不符合顺铂条件的 cT2-T4aN0M0 肌肉浸润性膀胱癌患者, 这些患者符合根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术的条件。

Study EV-103 Cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer who are cisplatin-ineligible.

有效性信息:

组别	所有 (N=22)
cT2	68.2%
cT3	27.3%
cT4	4.5%
pCR	36.4%
pDS	50.0%

安全性信息:

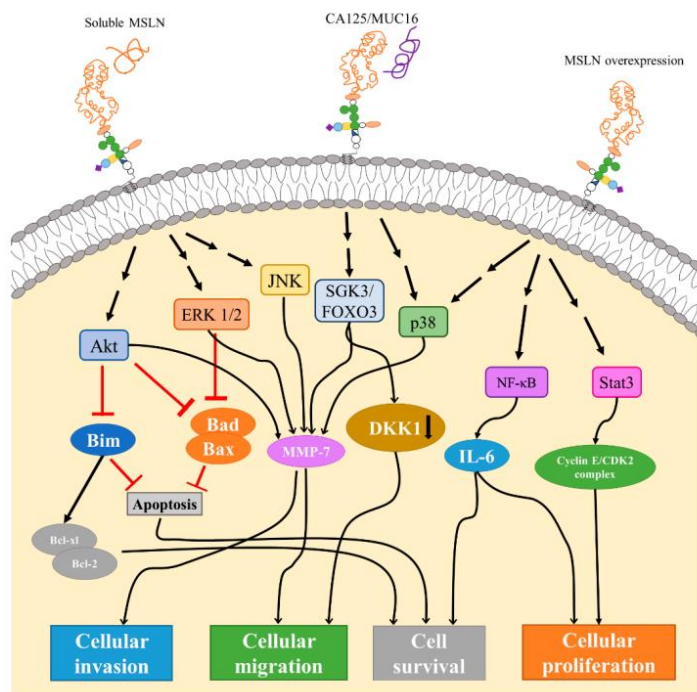
常见TRAE 疲劳 (45.5%)、脱发 (36.4%) 和味觉障碍 (36.4%)

三级以上AEs 18.2% 的患者有 ≥3 级的 EV TRAE

- 观察到EV后的pCR在不符合顺铂条件的MIBC患者中显示出良好的活性, 这些患者有很高的未满足的需求。
- 不良事件与既往的已知安全性情况一致。这一首次披露的数据支持正在进行的第二阶段和第三阶段临床, 进一步评估肌层浸润性膀胱癌 MIBC中的EV疗效。

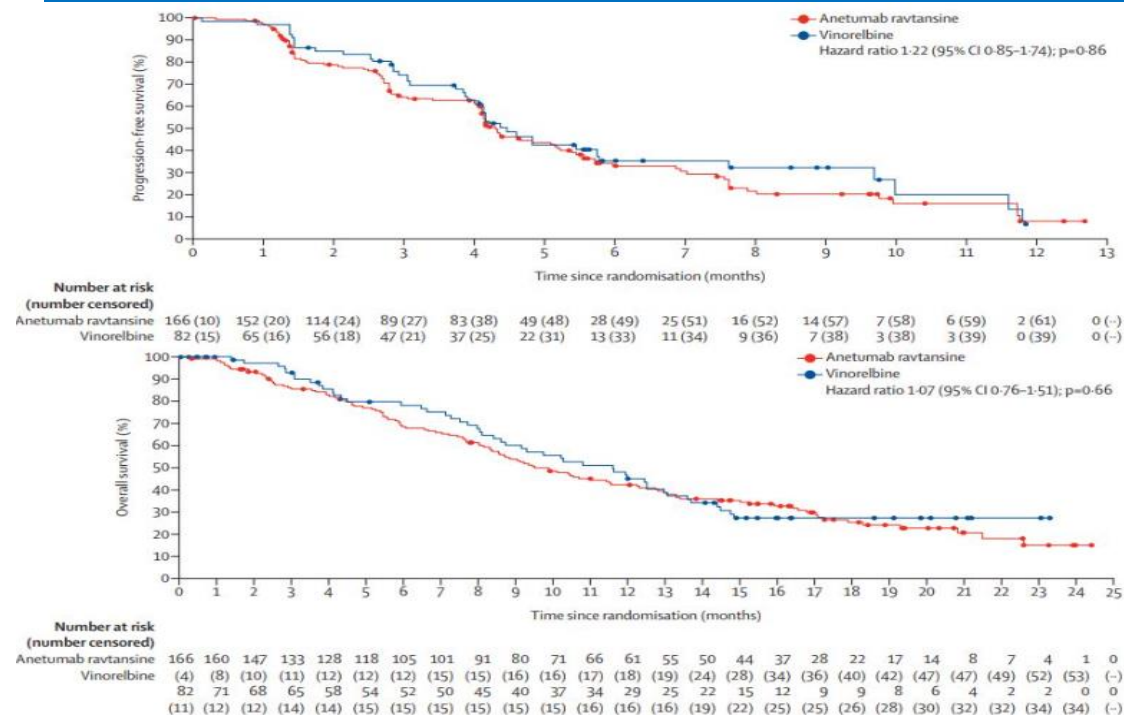
- 拜耳公司的Anetumab ravtansine (Bay94-9343) 是一款MSLN ADC药物，由全人源抗MSLN抗体MF-T通过氨基偶联与微管抑制剂美登素DM4组成，Anetumab ravtansine的DAR为3.2，具有旁杀伤效果 (Bystander Effect)。
- 在一项探索性 I 期试验中，38名患者接受了BAY94-9343的治疗，试验结果显示，Bay94-9343二线治疗晚期实体瘤实现了18%的PR (6/38)、47%的SD(18/38)。在MTD组，所有的TRAE均是不危及生命且可逆的。
- ARCS-M研究的目的是在一线铂类和培美曲塞化疗联合或不联合贝伐珠单抗治疗后进行进展的、不可切除的局部晚期或转移性、间皮素过表达的胸膜间皮瘤成人患者中，比较抗体-药物偶联物Anetumab Ravtansine与长春瑞滨的疗效。结果仍然不尽如人意。

间皮素表达与肿瘤



- 间皮素在许多实体瘤中均有表达，最常见于间皮瘤、上皮性卵巢癌和胰腺癌，但也见于肺和子宫恶性肿瘤以及胆管癌。
- 间皮素在卵巢癌和间皮瘤中的表达最高，较高的表达与晚期肿瘤分期和较高的转移率相关。

ARCS-M研究：PFS及OS分析均为阴性结果



Anetumab ravtansine 联合免疫疗法或免疫疗法加化疗治疗富含间皮素的晚期胰腺癌的 Ib 期研究: NCI10208

关键入选标准:

- 患者必须有组织学或细胞学证实的转移性或不可切除或复发性胰腺癌。
- 包括至少经过一种治疗线的晚期PDAC患者。AR联合O药(ARM1)、O药/伊匹利单抗(ARM2)或O药加吉西他滨(ARM3)。
- 关键合格标准为免疫组化检测>5%肿瘤细胞中MSLN表达。既往接受抗pd1 /抗ctla4治疗的患者被排除在外, 但允许既往接受Gem治疗。
- ~2022年1月22日: N=33

NCT03816358

anetumab ravtansine 5.5mg/kg、
6.5mg/kg
Q3W或Q4W

直到疾病进展、不可接受的毒性、
撤回同意或终止研究

安全性与生存随访

主要研究终点: MTD
次要研究终点: CD8 生物标志物分析

患者基线信息:

- 共有 33 人入组, n=11 (ARM 1)、n=13 (ARM 2) 和 n=9 (ARM3), 患者的中位年龄为 66 岁。
- 26人(79%)曾暴露于Gem。既往治疗线的中位数为3(1-7)。28例患者可评估DLT。
- 通过NCI-ETCTN的一项I期研究, 评估了AR在PDAC患者中各种联合用药的安全性/耐受性。这里报告升级部分的初步结果。

Phase Ib study of anetumab ravtansine in combination with immunotherapy or immunotherapy plus chemotherapy in mesothelin-enriched advanced pancreatic adenocarcinoma: NCI10208

有效性信息:

组别	ORR	SD	PD
所有 (N=25)			
亚组分析			
ARM1 (9)	0	2	7
ARM2 (8)	0	2	6
ARM3 (8)	0	8	0

安全性信息:

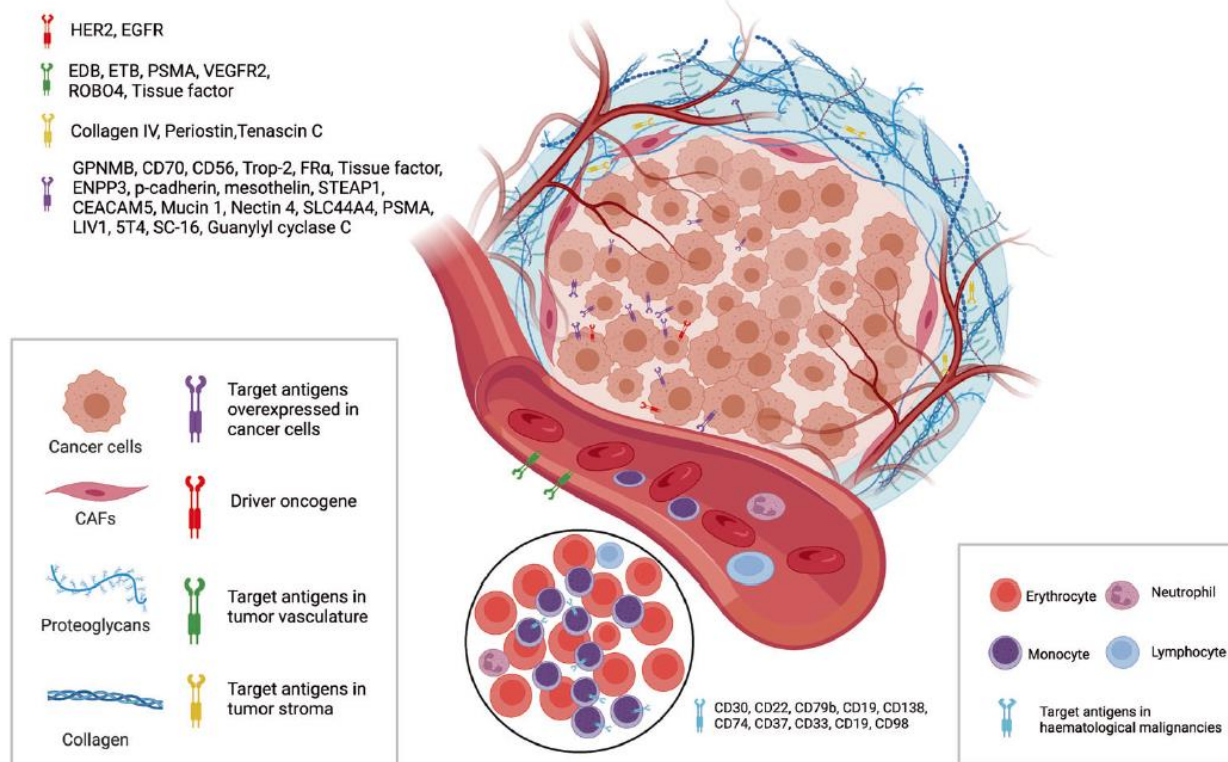
常见TRAE	眼部毒性事件为 5/33 (15%) 的 G1/2 视力模糊和 1/33 (3%) 的 G1 干眼症, 与 AR 和抗 PD1 相关; 1/33 (3%) 的 G2 角膜炎仅与 AR 有关。在 4/33 (12%) 的患者中仅观察到 G1 期周围神经病变。
三级以上AEs	3/4 级 TRAE: ARM1DL1 为 0%, ARM1DL2 为 5.3%, ARM2DL1 为 0%, ARM2DL2 为 16.9%, ARM3DL1 为 8.6%, ARM3DL2 为 19.5%。

- 根据观察到的疾病控制率和可接受的耐受性, 将在扩展部分测试 ARM3(包括DL1和DL2)。
- 另外20名患者将被招募进行剂量确认和综合生物标志物评估。

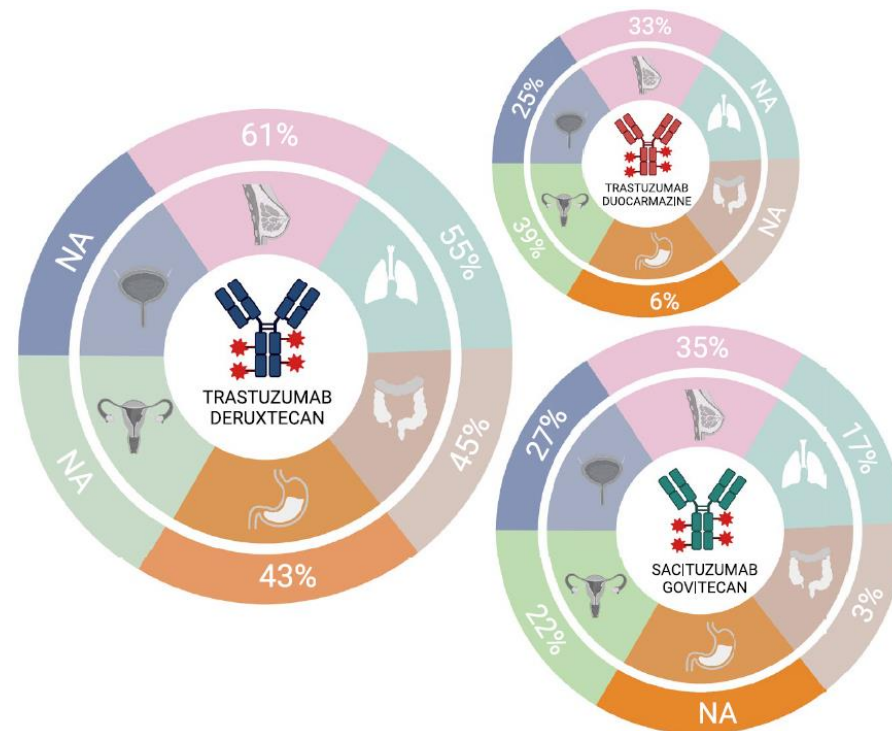
3、研发方向：技术创新、对外合作的开发路径

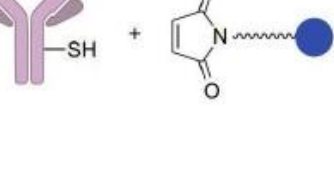
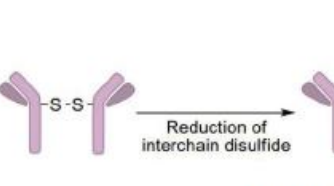
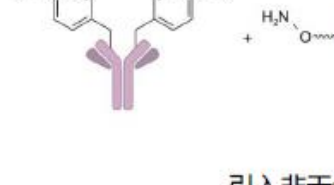
- 目前已获批的ADC药物的靶抗原为典型的肿瘤细胞中过表达的特异性蛋白，如实体瘤中的HER2、trop2、nectin4、EGFR，以及血液恶性肿瘤中CD19、CD22、CD33、CD30、BCMA、CD79b等。
- 在肿瘤学和免疫学基础研究的推动下，ADC靶点的逐渐从**传统的肿瘤细胞抗原向肿瘤微环境中扩展**（基质和血管）。临床前和临床证据表明，新血管系统的组成部分，如内皮下细胞外基质和肿瘤基质可能是ADC药物开发的有价值的靶抗原。
- 新靶点的发现对ADC药物拓展新适应症、扩宽市场空间至关重要，现阶段已上市的ADC药物主要针对乳腺癌与血液瘤适应症，全球范围内，ADC药物多个新靶点正在研发中，适应症涵盖非小细胞肺癌、肾癌、胃癌、卵巢癌、转移性直肠癌等多种类型癌症。

肿瘤细胞的重要靶抗原

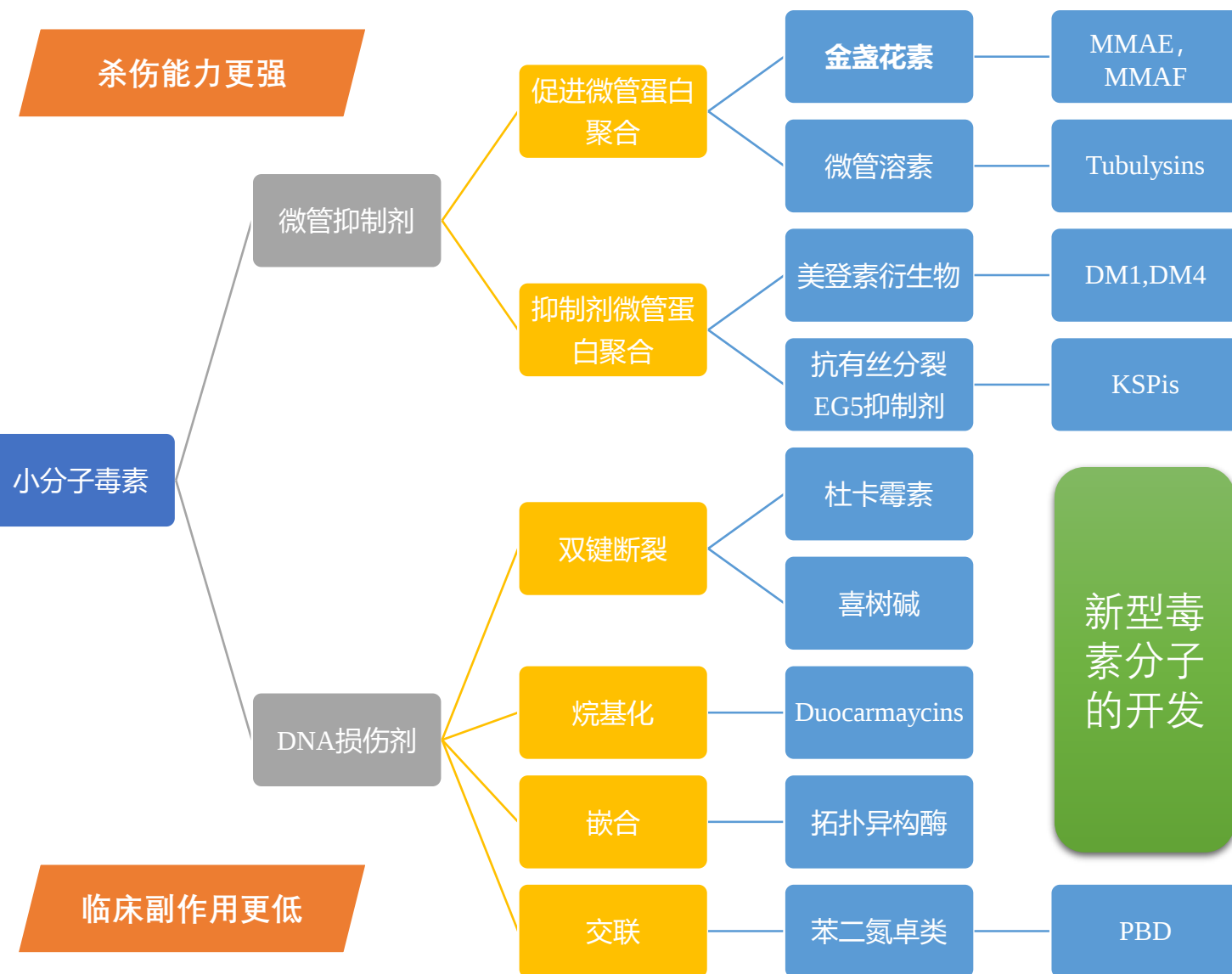


ADC具有多肿瘤活性



- ### 主流ADC偶联技术
- 
DAR distribution: 2, 4, 6, and 8
(predominant at 2 using THIOMAB)
- ### Thiomab技术
- 
DAR: predominant at 4
- ### ThioBridge技术
- 
DAR: 3.2
- ### 引入非天然氨基酸技术
- 
DAR: 3.2
- ### 酶催化技术

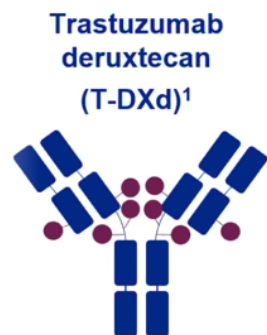
数据来源：ACS期刊文献，头豹研究，东吴证券研究所整理



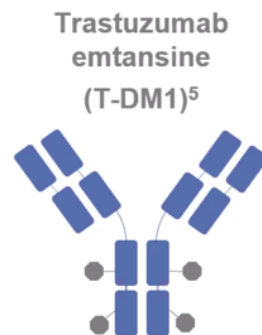
- **毒素发挥肿瘤杀伤作用：**毒素的毒性和理化特性会直接影响药物对于肿瘤的杀伤能力，从而影响疗效。用于偶联的细胞毒素必须具有较为清晰的作用机制、较小的分子量、较高的细胞毒性，并且采用化学方法偶联到抗体上后仍能保留抗肿瘤活性。
- **具有较高细胞毒性：**抗体的渗透能力和内吞效率较差，加上细胞表面较低的抗原表达量，最终能被递送到靶细胞中的有效载荷数量有限，为了保障药物作用，ADC选择的毒素需要具有足够高的毒性效力以有效杀伤肿瘤。
- **分子量较小：**ADC整体分子量增加会导致ADC药物的聚集而被清除，合理范围的毒素的分子量使得毒素可以透过细胞膜扩散到邻近细胞，发挥旁观者效应，加强肿瘤清除效果。
- **耦联不影响抗肿瘤活性：**采用化学方法偶联到抗体上后仍能保留抗肿瘤活性。某些细胞毒素如长春花碱和甲氨蝶呤偶联到抗体上后几乎失去抗癌能力，这类毒素就无法作为有效载荷。
- **减小ADC毒副作用：**ADC药物的毒性主要来源于2个方面，即抗体分子产生的毒性和毒素分子产生的毒性，其中抗体分子产生的毒性随着靶点、适应症等因素的不同有较大差异，而毒素分子产生的毒性主要体现在对快速增殖的健康细胞的损伤，如淋巴细胞的减少、脱发、胃肠道反应等。如MMAE/MMAF/Dxd等可能与肺炎、肝毒性、眼毒性有关。

- 第一三共DXd ADC 技术平台具有多项创新，处于世界领先地位，其很好地平衡了 ADC 药物疗效和毒性间的矛盾，在linker、毒素和偶联技术上均有所创新，利用该技术平台有六款以上的产品在研，其中 Enhertu 已经成功的实现商业化；平台专利的布局实现了对核心技术的保护，也为后续的技术合作或转让提供重要支撑。
- DxdADC 平台有 6 款药物在研 分别是 DS 8201 HER 2、DS 1062Trop 2、U 3 1402 HER 3、DS 7300 B 7 H 3、DS 6157GPR 20 和 DS 6000 CDH 6)) ； 基于此平台的三个重点 ADC 药物：DS8201 DS1062 U31402。
- **DS8201击败TDM1，或成为新标准治疗方案**：2021年DESTINY-Breast03公布结果，T-DXd在头对头III期试验中击败TDM1，mPFS分别为25和6.8个月。其他在研产品均有望成为潜在 “first in class” “best in class” ADC。

T-Dxd和TDM-1的结构和临床数据比较



T-DXd ^{1-4,a}	ADC Attributes	T-DM1 ³⁻⁵
Topoisomerase I inhibitor	Payload MoA	Anti-microtubule
~8:1	Drug-to-antibody ratio	~3.5:1
Yes	Tumor-selective cleavable linker?	No
Yes	Evidence of bystander anti-tumor effect?	No



适应症	临床试验	代号	mPFS	ORR	CR	DCR	CR
HER2+ BC 2L	DESTINY Breast03	TDxd	25.1月	79.70%	16.10%	96.60%	16.10%
头对头试验		TDM1	7.2月	34.20%	8.70%	76.80%	8.70%

Dxd平台中的技术创新点

- 创新DXd 具有独特的作用机制，与常见化疗药物伊立替康（irinotecan相比，活性提高 10 倍；
- ✓ 具有很强的渗透细胞膜的能力这使其在杀伤吞入 ADC 的癌细胞之后能够杀死附近的癌细胞产生旁观者效应 bystander effect
- DXd在血液中的半衰期显著缩短，有助于减少毒副作用的产生；
- ✓ 连接子有着很高的稳定性，非肿瘤组织不会受到毒性药物的影响
- 能够特异性地被肿瘤中高度表达的溶酶体蛋白酶切割；
- ✓ 可在一个抗体分子上偶联多个细胞毒性药物，提高药物抗体比例Drug Antibody Ratio, DAR) 。

- Seagen专注于开发基于抗体疗法的治疗癌症的生物医药公司，全球技术商业化合作伙伴超过10家，在全球已经上市的14款ADC药物中，Seagen参与研发的ADC药物就有3款，其中Adcetris终结了难治性霍奇金淋巴瘤领域40多年治疗方案没有改变的历史，也成为了霍奇金淋巴瘤一线治疗的新标杆；
- Seagen拥有新型高度特异性linker、创新小分子药物payload、平台型定点偶联技术、糖基化工程抗体（简称SEA）等创新技术，无论是单个产品还是平台技术，专利保护的网路始终走在前面，这为广泛的合作打下基础；
- Seagen较强的研发能力是公司创新与长期发展的引擎，Seagen的ADC药物技术被外部合作者广泛使用，目前超过20家ADCs临床研究项目在使用Seagen的技术来增强抗体能力。Seagen在研药物众多，还在研发CD-33A、CD19A、LV1A、CD70A、CD40等一大批ADC产品，Seagen的自研或其他公司合作的ADC药物管线共计35个药物。

合作伙伴

联合开发



临床合作



技术合作



创新合作

2021年  RemeGen
荣昌生物

Seagen和荣昌生物达成一项全球独家许可协议，以开发和商业化其ADC新药维迪西妥单抗。Seagen将支付高达26亿美元的许可费，包括2亿美元首付款和最高可达24亿美元的里程碑付款。

2020年  MERCK

Seagen 和 Merck公司合作开发和商业化Seagen的ladiratuzumab vedotin（针对LIV-1的ADC），Seagen将获得6亿美元的预付款、10亿美元股权投资及最高26亿美元里程碑付款。

2009年  Takeda

seagen和武田制药宣布在全球范围内，共同开发和商业化Adcetris

➤ 创新药疗效不及预期风险

创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

➤ 研发速度不及预期风险

随着全球疫情的影响，以及在研创新药品种的增多，临床试验中患者的入组速度往往不受企业完全掌控的，数据读出的时间点以及报产的时间点可能低于预期

➤ 竞争格局恶化风险

我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

➤ 医保谈判价格不及预期风险

进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，降低市场价值

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