

医药生物行业

2021 ASCO 年会系列：国产 ADC 亮相国际舞台

核心观点：

- **ADC 药物老树新花灿烂。**ADC 药物设计概念起于 30 多年前,直到 2000 年全球第一款 ADC 药物才获批上市,后因临床价值相对有限撤市;2013 年第一款 ADC 重磅药物 Ado-trastuzumabemtansine(T-DM1)上市,2020 年销售额 17.5 亿 CHF。长达三十多年的 ADC 药物发展,已经从第一代发展至第三/四代;第一三共研发的 DS8201 和 DS1062 因其突出的早期临床价值,先后在 2019 年 2020 与阿斯利康达成总额超过 120 亿美元的合作协议;ADC 药物成为众多新药研发企业重点布局领域。
- **ADC 药物设计理念已突破传统框架,新药开发空间得到极大提升。**ADC 即抗体偶联药物,传统经典的 ADC 药物有三大核心组成元件及单抗、毒素分子和 linker;近年来在三大元件方面均取得较大突破,负责靶向的单抗扩展至多特异抗体、多肽等分子,毒素分子由过去经典的细胞毒药物扩展至小分子靶向药、放射性分子、基因治疗分子等,linker 和偶联方式亦有较大突破。多方面的研发突破,使得 ADC 类药物在靶点选择、治疗领域等方面得到很大的扩展。
- **国产 ADC 创新药登上国际舞台,研发逐渐进入兑现期。**本次 ASCO 年会目前已披露的 ADC 类药物 21 项,其中除 T-DM1、trastuzumab deruxtecan、Sacituzumab govitecan 已获批上市,RC48-ADC 已在国内申报上市外,其余均处于不同临床阶段。21 项 ADC 类药物中,4 项来自国内厂家,其中科伦博泰研发的靶向 HER2 的 ADC 新药 A166 在 HER2 阳性实体瘤取得较好的早期疗效和安全性数据;荣昌生物研发的非曲妥单抗的 HER2 靶向 ADC 新药 RC48-ADC 在 HER2 针对低表达乳腺癌取得较好的早期临床数据;新码生物的 ARX788 等国产 ADC 亦取得积极的早期临床数据。国产 ADC 新药已开始逐步显示突出的临床价值,部分品种亦具备国际化的可能性,建议重点关注科伦药业、荣昌生物、浙江医药等国内 ADC 新药研发企业。
- **风险提示。**临床进展及临床研究结果不及预期,国际化推进不及预期。

行业评级

买入

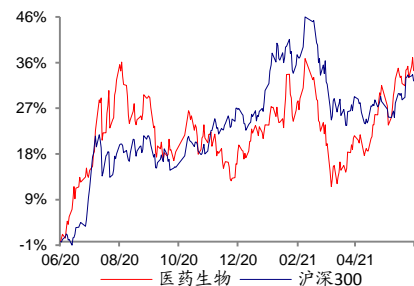
前次评级

买入

报告日期

2021-06-03

相对市场表现



分析师：

李安飞



SAC 执证号：S0260520100005



021-38003669



lianfei@gf.com.cn

分析师：

罗佳荣



SAC 执证号：S0260516090004



SFC CE No. BOR756



021-38003671

luojiarong@gf.com.cn

请注意, 李安飞并非香港证券及期货事务监察委员会的注册持牌人, 不可在香港从事受监管活动。

相关研究：

医药生物行业:BTK 抑制剂案 2021-05-28

例分析: 药物疗效决定市场潜

力, 研发确定性主导内在价值

医药生物行业:行业随疫情缓 2021-05-08

和业绩迅速恢复, 关注创新与

高景气赛道

医药生物行业:生物药前沿研 2021-04-06

究系列之 RNA 靶向药物: 后

单抗时代新浪潮

重点公司估值和财务分析表

股票简称	股票代码	货币	最新	最近	合理价值	EPS(元)	PE(x)		EV/EBITDA(x)		ROE(%)			
			收盘价	报告日期			评级	(元/股)	2021E	2022E	2021E	2022E	2021E	2022E
科伦药业	002422.SZ	CNY	21.88	2021/04/29	买入	27.30	0.78	0.99	28.05	22.10	12.22	11.02	7.60	8.70
荣昌生物-B	09995.HK	HK	108.5	2020/12/25	买入	98.13	-1.38	-1.11	--	--	--	--	-28.00	-29.00

数据来源: Wind、广发证券发展研究中心

备注: 表中估值指标按照最新收盘价计算

目录索引

一、ADC 概念突破，国产 ADC 陆续登台	5
二、2021 年 ASCO 年会 ADC 及 ADC 类药物摘要	5
(一) 新一代靶向 HER2 的 ADC 新药 A166	5
(二) 非天然氨基酸偶联的 HER2 靶向 ADC 新药 ARX788	6
(三) RC48-ADC: 非曲妥珠单抗 HER2 靶向 ADC，HER2 低表达乳腺癌早起疗效显著	8
(四) 双特异性抗体 ADC 新药 CBP-1008.....	11
(五) HER2 靶向 ADC 重磅新药 TRASTUZUMAB DERUXTECAN(DS8201).....	11
(六) 经典 ADC 药物 TRASTUZUMAB EMTANSINE(T-DM1)	13
(七) MGC018	14
(八) MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE (IMGN853)	14
(九) XMT-1536.....	17
(十) NBE-002.....	17
(十一) SGN-B6A.....	18
(十二) SACITUZUMAB GOVITECAN	19
(十三) STRO-002.....	24
(十四) DATOPOTAMAB DERUXTECAN.....	24
(十五) TAK-164.....	27
(十六) BRENTUXIMAB VEDOTIN	28
(十七) CCW702	29
(十八) BT8009	29
(十九) BDC-1001	30
(二十) PEN-221	31
(二十一) COFETUZUMAB PELIDOTIN	32
三、风险提示	32

图表索引

图 1: trastuzumab deruxtecan 结构示意图	12
图 2: 双环肽偶联药物(Bicycle Toxin conjugate)BT8009	29
表 1: 2021 年 ASCO 年会披露的 ADC 及 ADC 类药物概况	5
表 2: ACE-Breast-01 研究有效性和安全性	7
表 3: ARX788 系统毒性较低	8
表 4: KAMILLA 队列 1 (全球) 和 2 (亚洲) 结果	13
表 5: Mirvetuximab soravtansine 治疗卵巢癌研究有效性数据	17

一、ADC 概念突破，国产 ADC 陆续登台

截止2021年5月25日，2021年ASCO年会披露的摘要有关ADC或ADC类药物21项，其中大部分为经典的ADC药物即抗体-连接子-毒素分子偶联，靶点上以HER2、FR α 、Trop-2、整合素(Integrin)等居多；同时也出现双环肽偶联(BT8009)、双特异性抗体偶联(CBP-1008)等比较新颖的结构，毒素分子也突破传统细胞毒类分子，譬如BDC-1001偶联的分子为TLR 7/8小分子激动剂。

2021年ASCO年会披露的21项ADC及ADC类药物中，国内企业荣昌生物(RC48-ADC)、科伦博泰(A166)、新码生物(ARX788)、同宜医药(CBP-1008)。

表1：2021年ASCO年会披露的ADC及ADC类药物概况

ADC 项目	靶点/机制	企业
MGC018	B7-H3	MacroGenics, Inc
Mirvetuximab soravtansine	FR α	ImmunoGen
XMT-1536 (upifitamab rilsodotin)	NaPi2b	Mersana Therapeutics
NBE-002	ROR1	NBE-Therapeutics
SGN-B6A	Integrin beta-6	Seagen Inc
RC48-ADC	HER2	荣昌生物
sacituzumab govitecan	TROP-2	Gilead Sciences
cofetuzumab pelidotin	PTK7	AbbVie
STRO-002	FR α	Sutro Biopharma
datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062)	TROP-2	Daiichi Sanko
TAK-164	Guanylyl cyclase C (GCC)	Takeda
Brentuximab vedotin	CD30	Seattle Genetics
CCW702	PSMA&CD3	Calibr
BT8009	A bicyclic peptide toxin conjugate targeting Nectin-4 (PVRL4)	Bicycle Therapeutics
BDC-1001	trastuzumab biosimilar chemically conjugated to a TLR 7/8 agonist	Bolt Biotherapeutics
CBP-1008	FR α & TRPV6	同宜医药
trastuzumab emtansine (T-DM1)	HER2	Genentech
PEN-221	SSTR2	Tarveda Therapeutics
ARX788	HER2	新码生物
trastuzumab deruxtecan	HER2	Daiichi Sankyo、AstraZeneca
A166	HER2	科伦博泰

数据来源：ASCO 官网，广发证券发展研究中心

二、2021 年 ASCO 年会 ADC 及 ADC 类药物摘要

(一) 新一代靶向 HER2 的 ADC 新药 A166

1. A166在HER2表达的局部晚期或转移性实体瘤患者中的一期临床试验

作者：Xichun Hu等

背景：A166是一种抗体偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC），由一种新型细

胞毒性药物（Duo-5，微管抑制剂）通过稳定的可被蛋白酶切割的缬氨酸-瓜氨酸连接子（a stable protease-cleavable valine citrulline linker）位点特异地与抗HER2抗体（trastuzumab）偶联。在一项针对复发性或难治性实体瘤美国患者的一期临床试验中，A166显示出可接受的毒性，且在有效剂量水平下最佳客观缓解率（objective response rate, ORR）达到36%（Yongheng Liu et al. ASCO 2020）。在这里，我们汇报了一项在中国患者中进行的A166针对局部晚期或转移性实体瘤的一期临床试验（CTR20181301）。

方法：KL166-I-01-CTP是一项用于评价A166在HER2表达局部晚期或转移性实体瘤患者中疗效的单臂、开放标签、剂量递增和剂量扩展的一期临床试验。入组患者每三周接受一次（Q3W）0.1/0.3/0.6/1.2/2.4/3.6/4.8/6.0 mg/kg剂量的A166静脉滴注治疗；剂量扩展试验在4.8/6.0 mg/kg Q3W剂量组下进行。本研究旨在确定A166的安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性。

结果：自2018年8月1日至2020年11月30日，共57例患者入组（年龄中位数53，范围26-74；男性50例，女性7例）。全部57例患者均有HER2表达：51例HER2阳性（IHC 3+，或2+且ISH+），6例HER2低表达（IHC 1+，或2+且ISH-），61.4%（35/57）的患者既往接受过至少5线方案的治疗。所有剂量组均未观察到剂量限制性毒性（DLTs）。96.5%（55/57）的患者任何与研究药物相关的不良事件（TRAEs）均被记录，其中31.6%（18/57）为三级或以上TRAEs。常见TRAEs为角膜上皮病变（73.7%），视物模糊（59.6%）、外周神经病变（26.3%）、干眼症（21.1%）、贫血（19.3%）及低钠血症（19.3%）。常见三级以上TRAEs为角膜上皮病变（17.5%）、低磷血症（5.3%）及干眼症（5.3%）。4例患者发生严重不良事件，其中两例可能与研究药物相关，包括血栓栓塞和乏力。TRAEs导致5.3%（3/57）的患者调减剂量，5.3%（3/57）的患者治疗终止，1例患者在治疗过程中由于疾病进展死亡。在0.3-6.0 mg/kg剂量范围内，血清ADC暴露量表现出剂量依赖性，平均半衰期为1.17-11.04天。第一个给药周期中，以摩尔量计算的血清游离毒素的C_{max}及AUC分别为总A166（ADC）的约0.1%及0.2%。在有效剂量下，36例可评估疗效的HER2阳性乳腺癌患者中，4.8 mg/kg及6.0 mg/kg剂量组中最佳ORR分别为59.1%（13/22）及71.4%（10/14）；中位无进展生存期（PFS）尚未达到，4.8 mg/kg剂量组中的一例患者已接受治疗19个月以上。

结论：A166具有可控的安全性以及血液循环中的高稳定性，急性血液毒性及胃肠道毒性的发生率及严重程度更低。A166在经过多线抗HER2治疗后的HER2阳性乳腺癌患者中显示出具有临床意义且较优的抗肿瘤活性。临床试验信息：CTR20181301

（二）非天然氨基酸偶联的 HER2 靶向 ADC 新药 ARX788

1. ARX788单药治疗在HER2阳性晚期胃和胃食管结合部癌患者中的多中心I期剂量扩展试验

作者：Yang Zhang等

背景：ARX788是一种新型抗体偶联药物（ADC），由靶向人表皮生长因子受体-2（HER2）的单克隆抗体（mAb）与细胞毒性效应分子AS269（一种高效微管蛋白抑制剂）相偶联而成。在ARX788治疗HER2阳性晚期乳腺癌的1期研究中（CTR20171162/ACE-Breast-01），1.5mg/kg Q3W剂量组的客观缓解率（ORR）为74%（14/19）。在此，我们介绍了ARX788在HER2阳性晚期胃癌和胃食管结合

部(GEJ)癌患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性的1期临床试验(ACE-Gastric-01)。

方法：入组HER2阳性胃癌及胃食管结合部癌患者每3周接受一次1.3/1.5/1.7 mg/kg ARX788静脉注射，以确定最大耐受剂量及二期推荐剂量，并评估ARX788的抗肿瘤活性。有效终点包括根据RECIST 1.1版评估客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)。

结果：截至2021年1月29日，共23例患者入组，其中1.3 mg/kg剂量组包含9例患者，1.5 mg/kg剂量组包含14例患者，所有患者接受了至少一剂ARX788。所有患者都曾接受过多线治疗。1.3及1.5 mg/kg剂量组的确认ORR分别为42.9%及46.2%。截至截止日期，6例患者仍在接受治疗，其中2例接受了超过了12个月的治疗。大多数不良事件为1级或2级且可控。发生2例与药物相关的3级不良事件，无4级或5级不良事件发生。未观察到DLT，MTD未达到。1.7mg/kg Q3W剂量组的剂量扩展仍在进行中，成熟的数据将在未来发表。

结论：ARX788在HER2阳性晚期胃癌及胃食管结合部癌患者中具有良好的耐受性及抗肿瘤活性。临床试验信息：CTR20190639

表2：ACE-Breast-01研究有效性和安全性

有效性[n(%)]	1.3mg/Kg(N=7)	1.5mg/Kg(N=13)	All(N=20)
Confirmed ORR	3 (42.9)	6 (46.2)	9 (45.5)
DCR	4 (57.1)	6 (46.2)	10 (50.0)
Safety [n (%)]	N=9	N=14	N=23
TEAE (Grade 1-2)	9 (100)	13 (92.2)	22 (95.7)
TEAE (≥Grade 3)	3 (33.3)	3 (21.4)	6 (26.1)
— Drug-related AE (≥Gr3)	2 (22.2)	0	2 (8.7)
SAE	4 (44.4)	2 (14.3)	6 (26.1)
— Drug-related SAE	2 (22.2)	0	2 (8.7)

数据来源：ASCO 官网，广发证券发展研究中心

2. ARX788，一种位点特异性ADC，在曾接受过多线治疗的HER2过表达实体瘤患者中的安全性和独特的药代动力学：两项I期临床试验结果

作者：Sara A. Hurvitz等

背景：ARX788是一种位点特异、同质及高稳定性的ADC。效应分子AS269与人源化HER2单抗通过人工合成氨基酸para-acetylphenylalanine (pAF) 相偶联。临床前研究显示，ARX788在HER2阳性、HER2低表达及T-DM1抗性肿瘤患者中有良好的活性。我们在此介绍实体瘤患者中ARX788安全性、抗肿瘤活性及药代动力学的I期临床结果。

方法：采用标准3+3设计(0.33 - 1.5 mg/kg, Q3W或Q4W) 确定在一项美国及澳大利亚HER2阳性实体瘤患者的I期研究(ACE- Pan tumor-01) 及一项在中国HER2阳性乳腺癌患者(ACE-Breast-01) 中ARX788的MTD及/或RP2D。有效终点包括ORR及DCR。在前三个周期进行密集PK采样，以表征血清ARX788、总抗体及pAF-AS269的PK特征。

结果：ACE-Breast-01试验(中位为曾接受过6线治疗) 及ACE-Pan tumor-01试验(包括乳腺癌、胃和胃食管结合部癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、尿道癌、胆管癌、子宫内膜癌和唾液腺癌) 分别入组69例及34例曾接受过多线治疗的患者，并在这两项试

验中接受ARX788单药治疗。两项试验中剂量递增部分已完成，未观察到DLT。MTD尚未达到。ARX788有良好的耐受性，多数不良事件为1-2级。常见三级以上不良事件包括：ACE-Breast-01试验中的眼科不良事件（5.7%）、肺炎（4.3%）、ACE-Pan tumor-01试验中的肺炎（2.9%）、疲乏（2.9%）。从AEs发生率和等级来看，全身性毒性较低（如下表所示）。无治疗相关死亡。在1.5 mg/kg剂量组，ACE-Breast-01试验及ACE-Pan tumor-01试验中ORR分别74%（14/19）及67%（2/3）。DCR为100%。中位DOR及中位PFS尚未达到。总抗体及ARX788 PK特征在所有剂量水平上都是可比的。在1.5 mg/kg 剂量组，ARX788及总抗体平均半衰期约为100小时。血清pAF-AS269浓度在168 h（中位）达到峰值。血清pAF-AS269暴露量很低，在第一周期中以摩尔量计算，Cmax及AUC分别为ARX788的0.1%及0.18%。

结论：ARX788的高稳定性及低pAF-AS269血清暴露量可能是其低全身毒性的原因，这将其与其他ADCs区分开来。临床试验信息：NCT032550070

表3：ARX788系统毒性较低

N, %	ACE-Breast-01(N=69)		ACE-Pan tumor-01(N=34)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Nausea/Vomiting	3 (4.3)/4 (5.8)	0/0	5 (14.7)/2 (5.9)	0/0
Constipation/Diarrhea	6 (8.7)/3 (4.3)	0/0	5 (14.7)/6 (17.6)	0/0
Neutropenia	14 (20.3)	0	1 (2.9)	0
Decreased WBC	12 (17.4)	0	1 (2.9)	0
Thrombocytopenia	9 (14.3)	1 (1.4)	3 (8.8)	0
Anemia	6 (8.7)	0	4 (11.8)	0
Fatigue	20 (29.0)	0	12 (35.3)	1 (2.9)
Neuropathy	0	0	2 (5.9)	0

数据来源：ASCO 官网，广发证券发展研究中心

(三) RC48-ADC：非曲妥珠单抗 HER2 靶向 ADC，HER2 低表达乳腺癌早起疗效显著

1. RC48-ADC，一种靶向HER2的抗体偶联药物，针对HER2阳性及HER2低表达晚期或转移性乳腺癌的两项研究的pooled分析

作者：Jiayu Wang等

背景：目前，尚无推荐用于HER2阳性（IHC 3+，或IHC 2+/FISH+）晚期或转移性乳腺癌患者的三线及以上标准治疗方案，同时也没有推荐用于HER2低表达（IHC 2+/FISH-，或IHC 1+）患者的HER2靶向疗法。RC48-ADC是一种新型靶向HER2的抗体偶联药物，具有可裂解的连接子，效应分子为强效微管抑制剂MMAE，其在肿瘤细胞杀伤中具有旁观效应（bystanding effect）。

方法：C001 CANCER（NCT02881138）是一项采用3+3设计的针对HER2阳性患者的剂量递增一期临床试验（0.5/1.0/1.5/2.0/2.5 mg/kg）。C003 CANCER（NCT03052634）是一项1b期临床试验，该试验给予HER2阳性亚组1.5/2.0/2.5 mg/kg剂量，给予IHC 2+/FISH-及IHC 1+ HER2低表达两个亚组2.0 mg/kg剂量。C003 CANCER目前正在进行针对IHC 1+患者的研究。针对这两项研究的pooled分

析旨在研究RC48-ADC在HER2阳性或HER2低表达亚组中的有效性和安全性。

结果：截至2020年12月31日，118例女性乳腺癌患者入组并接受RC48-ADC治疗。70例患者（59.3%）HER2阳性，48例患者（40.7%）HER2低表达。基线检查发现，77例患者（65.3%）存在肝转移，50例患者（42.4%）ECOG评分为1，47例患者（39.8%）曾接受过至少三线的化疗方案。在HER2阳性亚组中，1.5/2.0/2.5 mg/kg剂量组的客观缓解率（ORRs）分别为22.2%（95% CI: 6.4%, 47.6%）、42.9%（95% CI: 21.8%, 66.0%）、40.0%（95% CI: 21.1%, 61.3%），中位无进展生存期（mPFSs）分别为4.0个月（95% CI: 2.6, 7.6）、5.7个月（95% CI: 5.3, 8.4）、6.3个月（95% CI: 4.3, 8.8）。在HER2低表达亚组中，ORR及mPFS分别为39.6%（95% CI: 25.8%, 54.7%）、5.7个月（95% CI: 4.1, 8.3）。IHC2+/FISH-患者的ORR及mPFS分别为42.9%（15/35）、6.6个月（95% CI: 4.1, 8.5）。对于IHC1+患者，尽管受COVID-19疫情的影响，部分患者的治疗被推迟，ORR及mPFS仍达到了30.8%（4/13）、5.5个月（95% CI: 2.7, 11.0）。常见的治疗相关不良事件（TRAEs）为谷草转氨酶升高（64.4%）、谷丙转氨酶升高（59.3%）、感觉减退（58.3%）、白细胞数降低（48.3%）及中性粒细胞数降低（47.5%）；大部分不良反应的严重程度为1-2级。中性粒细胞减少（16.9%）、 γ -谷氨酰转肽酶升高（12.7%）及疲乏（11.9%）为总人群中发生率大于10%的三级及以上TRAEs。

结论：RC48-ADC在HER2阳性及HER2低表达亚组中展现出一致的疗效。每两周一次2.0 mg/kg剂量组相较于其他剂量组显示出更好的效益风险比。未观察到新的安全信号。已开展进一步研究以评估RC48-ADC在各种条件下的有效性及安全性。临床试验信息：NCT02881138；NCT03052634。

2. 一项评估RC48-ADC用于HER2过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的有效性及安全性的开放标签、单臂、多中心二期临床研究（RC48-C009）

作者：Xinan Sheng等

背景：曾至少接受过一线化疗但失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）患者仍存在迫切的医疗需求。RC48-ADC，一种新型的人源化抗HER2抗体偶联药物，已在这些患者中证明了其有效性（RC48-C005，NCT03507166），这其中大多患者接受过吉西他滨及含铂化疗。紫杉烷是另一个纳入考虑的可能对mUC有效的药物，本项研究旨在进一步评估RC48-ADC在含铂化疗、吉西他滨、紫杉烷治疗失败的HER2过表达的mUC患者中的有效性。

方法：本研究是一项开放标签、多中心、单臂、非随机的二期临床试验。入组标准包括：组织学上确诊尿路上皮癌；HER2过表达（IHC 2+或3+）；ECOG评分0-1；含铂化疗、吉西他滨、紫杉烷治疗失败。患者仅接受RC48-ADC治疗（每两周一次2 mg/kg静脉滴注），直到出现疾病进展、无法接受的毒性、患者退出、死亡或研究终止。本研究主要终点为由盲态独立评审委员会（blinded independent review committee, BIRC）根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版评估得到的客观缓解率（ORR）。无进展生存期（PFS）、缓解持续时间（DOR）、总生存期（OS）及安全性也被纳入评估。

结果：患者由2018年12月开始入组，2020年9月完成患者招募。共64例患者入组，年龄中位数为62.5岁。基线检查发现，多数患者（82.8%）存在内脏转移，55例患

者 (85.9%) 曾接受过至少二线治疗, 19例患者 (29.7%) 曾接受过免疫检查点抑制剂 (CPI) 治疗。截至2020年11月30日, 由BIRC评估的ORR为46.9% (95%CI: 34.3%, 59.8%), 中位DOR为8.3个月 (95%CI: 4.3, NE), 中位PFS为4.3个月 (95%CI: 4.0, 6.8), 中位OS为14.8个月 (95%CI: 8.7, 21.1)。ORR在HER2 IHC3+或FISH阳性患者中为60.0% (15/25), 在内脏转移患者中为45.3% (24/53), 在曾接受过CPI治疗的患者中为42.1% (8/19)。在曾接受过一线/二线/三线及以上治疗的患者中ORR分别为55.6% (5/9), 50.0% (21/20), 30.8% (4/13)。常见的治疗相关不良事件 (TRAEs) 为白细胞减少 (45.3%)、谷草转氨酶升高 (43.8%)、中性粒细胞减少 (42.2%)、感觉减退 (42.2%)、谷丙转氨酶升高 (37.5%) 及疲乏 (35.9%); 常见的三级以上TRAEs为中性粒细胞减少 (9.4%) 及感觉减退 (6.3%)。

结论: 相较于针对曾接受过至少一线及以上化疗的mUC患者的RC48-C005研究, 在含铂化疗、吉西他滨、紫杉烷治疗失败, 且绝大多数曾接受过二线及以上治疗的HER2过表达 (IHC 2+或3+) mUC患者中, RC48-ADC展现出一致且出色的有效性及效益风险比。临床试验信息: NCT03809013

3. RC48-ADC联合抗PD-1单克隆抗体toripalimab用于局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的Ib/II期临床试验初步结果

作者: Li Zhou等

背景: RC48-ADC是一种新型人源化抗HER2抗体偶联药物 (ADC), 该药物在HER2阳性, 甚至阴性患者中都展示出良好的数据。抗PD-1单抗在mUC患者, 特别是PD-L1阳性mUC患者中有持久的抗肿瘤效果。两种药物联用可能存在协同抗肿瘤效果。本项Ib/II期临床试验评估了RC48-ADC与toripalimab联用在mUC患者中的安全性及抗肿瘤活性。

方法: 在剂量递增队列中, 采用传统的3+3递增设计, 患者接受1.5或2 mg/kg RC48-ADC + 3 mg/kg toripalimab。在剂量扩展队列, 患者每两周接受推荐的RC48-ADC及toripalimab剂量。主要终点为安全性/耐受性及RC48-ADC推荐剂量; 次要终点包括药代动力学、根据RECIST 1.1版评估得到的客观缓解率 (ORR)、无进展生存期 (PFS) 及根据HER2及PD-L1表达水平分类的总生存期。HER2阳性由免疫组化 (IHC) 及原位杂交 (ISH) 决定。PD-L1表达通过IHC 22C3 pharmDx方法检测。

结果: 截至2021年1月8日, 共14例mUC患者入组 (9例男性, 年龄中位数为66岁, 年龄范围为52-76岁)。大部分患者为局部晚期或转移性且未接受过系统性治疗 (57%)。50%患者的原发部位为上尿路; 50%患者存在内脏转移, 其中36%为肝转移; 28%患者HER2阳性 (IHC 3+或2+ ISH+), 43%患者PD-L1 CPS \geq 10。预期到2021年4月将有共计36例患者入组。剂量限制性毒性未见报道, RC48-ADC的推荐剂量为2 mg/kg。至数据截至时, 10/14例患者可被评估, 其中8例部分缓解 (PR), 1例疾病稳定 (肿瘤缩小), 1例疾病进展。客观缓解率 (ORR) 为80%, 疾病控制率 (DCR) 为90%。所有有响应的患者都有持久的疗效, 且仍在接受治疗。对PFS及OS的随访仍在继续。常见治疗相关不良事件 (TRAEs) 为1-2级, 包括转氨酶水平提高 (7/14, 50%)、体重减轻 (6/14, 43%)、脱发 (6/14, 43%)、虚弱无力 (4/14, 29%)、贫血 (3/14, 21%)、白细胞减少 (21%)、周围神经病变 (21%)、

甲状腺功能减退 (21%)、血甘油三酯升高 (21%) 以及肌酸磷酸激酶增加 (21%)。1例患者由于研究药物发生G3肠梗阻, 恢复后继续参与治疗。

结论: RC48-ADC与toripalimab联用在mUC患者中展现出良好的耐受性及较优的抗肿瘤活性。对于安全性及有效性的进一步研究仍在继续。临床试验信息: NCT04264936

(四) 双特异性抗体 ADC 新药 CBP-1008

1. CBP-1008, 一种靶向FR α 及TRPV6的双特异性抗体偶联药物, 在晚期实体瘤患者中的1a期临床试验

作者: Jifang Gong等

背景: CBP-1008是首款靶向草酸受体 α (folate receptor α , FR α) 及瞬时受体电位通道香草酸亚家族成员6 (vanilloid subfamily member 6 of transient receptor potential channels, TRPV6) 的双特异性抗体偶联药物, 效应分子为强效微管抑制剂 monomethyl auristatin E (MMAE)。CBP-1008的一项人类首次、多中心、一期临床研究正在进行, 我们在此报告该研究第一部分, SCP-1008在实体瘤中的安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性的初步结果。

方法: 剂量递增开始于前两个计划剂量水平的单患者队列, 然后采用标准的3+3设计。CBP-1008以剂量递增 (0.015、0.03、0.12、0.15及0.18 mg/kg) 静脉滴注的方式给药。主要终点为确定安全性及最大耐受剂量 (MTD)。同时评估了不良事件 (AEs) 及剂量限制性毒性 (DLTs)。

结果: 入组18例曾接受过多次系统性治疗方案但均失败的晚期实体瘤患者。肿瘤类型包括结直肠癌 (7例)、乳腺癌 (5例)、非小细胞肺癌 (2例)、卵巢癌 (2例)、肾上腺皮质癌 (1例) 及滤泡树突状细胞肉瘤 (1例)。剂量限制性毒性包括四级低磷酸盐血症 (0.15 mg/kg)、四级中性粒细胞减少 (0.12、0.15、0.18 mg/kg)、四级发热性中性粒细胞减少 (FN) (0.18 mg/kg)、三级高血糖 (0.15 mg/kg) 及三级谷丙转氨酶 (ALT) 升高 (0.18 mg/kg)。怀疑药物相关的常见所有级别不良事件包括发热 (83.3%, 完全限于1-2级)、谷草转氨酶 (AST) 升高 (72.2%, 其中5.6%评估为3-4级)、白细胞减少 (66.7%, 其中27.8%为3-4级)、中性粒细胞减少 (66.7%, 其中38.9%为3-4级) 及低血红蛋白 (55.6%, 其中5.6%为3-4级), 没有药物相关死亡。预计MTD在0.15mg/kg Q2W及0.18mg/kg Q2W之间。最佳总响应为1例0.18 mg/kg剂量组部分缓解 (PR), 4例 (22.2%) 达到疾病稳定 (SD)。缓解发生在FR α 和/或TRPV6阳性表达的晚期实体瘤患者中。

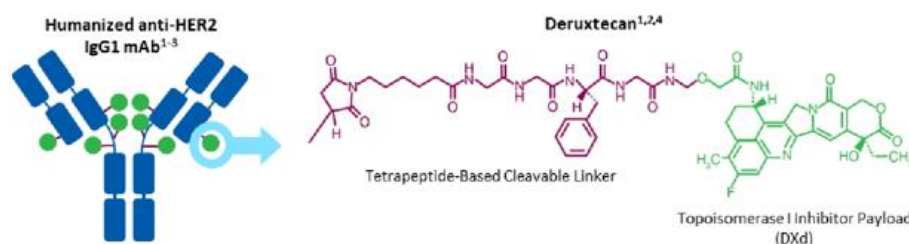
结论: CBP-1008显示出可接受的安全性。已很好地观察到肿瘤应答与剂量及FR α /TRPV6受体表达水平之间的关系。临床试验信息: 04740398。

(五) HER2 靶向 ADC 重磅新药 trastuzumab deruxtecan(DS8201)

trastuzumab deruxtecan为日本第一三共研发出的HER2靶向ADC新药, 其抗体为曲妥珠单抗, 毒素分子为deruxtecan(exatecan衍生物, 拓扑异构酶I抑制剂), linker为可酶促切割的四肽分子(GFLG)。2019年在美国获批上市, 2020年和2021年分别

在日本和欧盟获批上市，适应症为HER2阳性乳腺癌三线治疗。

图1: trastuzumab deruxtecan结构示意图



数据来源：2020ASCO，广发证券发展研究中心

本次ASCO年会，将会披露trastuzumab deruxtecan多项研究成果，本报告仅列示其DESTINY-Breast01研究中脑转移患者的结果。

1. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 用于治疗HER2+转移性乳腺癌伴脑转移患者：DESTINY-Breast01临床试验的亚组分析

作者：Guy Heinrich Maria Jerusalem等

背景：HER2+转移性乳腺癌(mBC)患者发生脑转移(BMs)的风险较高，一旦发生脑转移，治疗方案的选择就会受到限制。T-DXd是一种抗体偶联药物，由抗HER2抗体、基于四肽的可裂解连接子和效应分子拓扑异构酶I抑制剂组成。基于II期临床试验DESTINY-Breast01 (NCT03248492) 的结果，T-DXd被批准用于治疗HER2+不可切除或mBC成年患者，患者曾接受过至少二线基于抗HER2的治疗方案（美国和欧洲）或曾接受过化疗但对标准治疗无效或不耐受（日本）。我们在此描述了DESTINY-Breast01试验中有BMs病史的患者的亚组分析。

方法：DESTINY-Breast01是一项正在进行的两部分、多中心、开放标签、II期临床试验，针对T-DXd用于曾接受过trastuzumab emtansine治疗的HER2+不可切除mBC成年患者。BMs已被治疗、无症状且不需要治疗来控制症状的患者有资格入组。所有控制症状的治疗必须在随机分组前60天以上完成。仅入组时存在BMs的患者需每6周进行一次脑部MRI检查。脑部病变被认为非目标病变，因此不需要收集直径测量值。本分析包括入组时存在BMs病史的患者，他们接受T-DXd的治疗剂量为每3周5.4mg/kg。

结果：24例有BMs病史的患者被纳入（数据截止日期为2019年8月1日）。在这些患者中，根据独立中央审查，T-DXd给药剂量为5.4 mg/kg时的客观缓解率（ORR）、中位无进展生存期（mPFS）和中位缓解持续时间（mDoR）分别为58.3%（95% CI, 36.6%-77.9%）、18.1个月（95% CI, 6.7-18.1个月）及16.9个月（95% CI, 5.7-16.9个月），与DESTINY-Breast01临床试验中给药剂量为5.4 mg/kg的总患者人群（N = 184）相当（ORR, 60.9%；mPFS, 16.4个月；mDoR, 14.8个月；中位随访时间，11.1个月）。存在BMs及不存在BMs患者的疾病进展模式相似，在BMs亚组，24例患者中有8例出现进展（33%；2例在脑部），在非BMs亚组，160例患者中有40例出现进展（25%；2例在脑部），这表明系统性疾病得到了持久控制。在24例患者中，有14例患者可获得BMs基线直径（14例患者中12例报告入组前曾接受放疗）。在有

基线BM直径资料的患者中，经研究者评估的中枢神经系统缓解率为50%（7/14）。

结论：T-DXd在HER2+mBC全部患者及存在BMs的患者亚组中都显示出强大的临床活性。在入组时存在BMs病史的患者中，BMs 对治疗的响应明显且T-DXd存在良好的持久临床活性，未来值得进一步研究。临床试验信息：NCT03248492

(六)经典 ADC 药物 trastuzumab emtansine(T-DM1)

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) 用于治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌 (mBC) 患者的安全性: KAMILLA队列1 (全球) 和2 (亚洲) 的最终结果

作者：Rachel Wuerstlein等

背景：KAMILLA是一项关于T-DM1用于治疗HER2阳性晚期BC患者的开放标签、单臂、IIIb期安全性研究（NCT01702571）。KAMILLA的被试人群（安全性）包括两个队列：一个较大的全球队列1（n=2002）及一个较小的亚洲队列2（n=181，[中国，n=154；泰国，n=15；印尼，n=12]）。我们在此报告基于队列1背景下，队列2的结果。

方法：入组患者患有HER2阳性、局部晚期或mBC，曾在化疗及抗HER2治疗或接受完整辅助治疗后六个月及以内发生疾病进展。每3周静脉注射一次3.6 mg/kg T-DM1，直到疾病进展、患者退出或出现不可接受的毒性。主要终点是3级及以上（G≥3）主要关注的不良事件（adverse events of primary interest, AEPis），特别是肝脏事件、过敏反应、血小板减少（TCP）及出血事件；所有其他G≥3治疗相关不良事件（TRAEs）；以及全等级肺炎。

结果：截至2019年7月31日，KAMILLA共入组2185例患者（队列1，n=2003；队列2，n=182），其中每个队列分别有2002例及181例至少接受了一次治疗剂量，并被纳入安全性分析人群。队列间基线特征相似。队列1的T-DM1中位（范围）暴露量为5.6个月（0-46），队列2为5.0个月（0-31）。队列2与队列1相比，总体G≥3 AEPI发病率较高，主要是由于队列2较高的G≥3 TCP发病率。在队列2中，G≥3 TCP（最常报告的G≥3 AEPI）似乎与G≥3出血事件无关，多数G≥3 TCP事件（128/138）完全解决，其中98/138持续时间在15天及以内。G≥3 TRAE发病率在队列1中为18.4%，在队列2中为48.6%，后者主要是由于TCP和血小板计数下降；全等级的肺炎发病率分别为1.0%和2.2%。未观察到其他安全信号。两个队列的中位无进展生存期及总生存期相似。

结论：这些数据证实了先前在III期临床试验EMILIA的亚洲亚组中观察到的T-DM1对曾接受过治疗的mBC患者的疗效。虽然亚洲队列G≥3 TCP发病率较高，但这些事件大多可以完全解决。两个队列的OS及PFS相似。这些数据充实了T-DM1在mBC中良好效益风险特征。临床试验信息：NCT01702571

表4: KAMILLA队列1 (全球) 和2 (亚洲) 结果

Safety and efficacy	Cohort 1(Global;n = 2002)	95% CI	Cohort 2(Asia;n = 181)	95% CI
G≥3 AEPIs, n (%)	462 (23.1)	21.2, 25.0	93 (51.4)	43.9, 58.9
Hepatic events, n (%)	139 (6.9)	5.9, 8.1	22 (12.2)	7.8, 17.8
Allergic reactions, n (%)	46 (2.3)	1.7, 3.1	2 (1.1)	0.1, 3.9
TCP, n (%)	74 (3.7)	2.9, 4.6	66 (36.5)	29.5, 43.9
Hemorrhage events, n (%)	46 (2.3)	1.7, 3.1	3 (1.7)	0.3, 4.8

Any-grade pneumonitis, n (%)	21 (1.0)	0.7, 1.6	4 (2.2)	0.6, 5.6
G \geq 3 TRAEs, n (%)	368 (18.4)	16.7, 20.1	88 (48.6)	41.1, 56.1
Median PFS, mo	6.8	5.8, 7.6	5.7	5.5, 7.0
Median OS, mo	27.2	25.5, 28.7	29.5	21.1, non-estimable

数据来源：2021ASCO，广发证券发展研究中心

(七) MGC018

1. MGC018，一种抗B7-H3抗体偶联药物（ADC），在晚期实体瘤患者中的一期剂量递增研究

作者：Sekwon Jang等

背景：MGC018是一种研究性抗体偶联药物，其效应分子duocarmycin与抗B7-H3单克隆抗体相连。B7-H3在多种实体瘤中表达，正常组织中表达有限。据推测，MGC018可能对表达B7-H3的肿瘤存在活性，并具有可接受的安全性。研究表明，B7-H3是包括黑色素瘤在内的多种肿瘤发展及发生转移的重要因素。

方法：该项一期临床试验根据3+3+3剂量递增设计，根据RECIST 1.1版评估MGC018在晚期实体瘤患者中的安全性、最大耐受剂量或最大给药剂量、药代动力学、免疫原性及肿瘤响应。MGC018每三周静脉滴注一次。

结果：本研究共入组29例各肿瘤类型患者，其中包括3例曾接受过二线及以上免疫检查点治疗的黑色素瘤患者。截至2021年1月21日，本研究完成了6个计划剂量组中的5个（0.5-4 mg/kg）。在数据提交日，4 mg/kg剂量组中有3例患者仍在接受治疗与随访。每三周静脉滴注一次MGC018产生最小血清积累量。29例患者至少发生一次急性不良事件（100%）；常见（25%）不良事件为贫血、中性粒细胞减少、疲乏、色素沉着、注射相关反应、恶心及手足综合征（掌跖感觉丧失性红斑，palmar plantar erythrodysesthesia）；发生两起剂量限制性毒性：2 mg/kg剂量组发生的4级中性粒细胞减少，4 mg/kg剂量组发生的持续7天的3级疲乏；无发热性中性粒细胞减少的报道。三例黑色素瘤患者靶病灶直径总和分别减少24.4%、27.5%及35%（未经确认的部分缓解），且数据截止时仍在接受治疗。二期推荐剂量为3 mg/kg。

结论：迄今为止的结果表明，该药具有可控的安全性，并有早期证据表明其对曾接受过治疗的转移性黑色素瘤具有临床活性。目前二期推荐剂量，即每3周一次3 mg/kg静脉滴注，正在进行剂量扩展试验。计划招募患者包括晚期转移性去势抵抗性前列腺癌、黑色素瘤、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌。临床试验信息：NCT03729596

(八) Mirvetuximab soravtansine (IMGN853)

1. Mirvetuximab soravtansine (IMGN853) 与pembrolizumab联合治疗微卫星稳定 (MSS) 子宫内膜癌 (EC) 患者的二期两阶段研究

作者：Rebecca L. Porter等

背景：叶酸受体 α (Folate receptor- α , FR α) 在子宫内膜癌 (EC) 细胞上表达，与预后不良有关。Mirvetuximab soravtansine (ImmunoGen) 是一种抗体偶联药物 (ADC)，由FR α 抗体、可裂解连接子及微管蛋白抑制剂maytansinoid DM4组成。在针对FR α 阳性晚期/复发性EC的剂量递增一期试验 (NCT01609556) 及与化

疗、bevacizumab、pembrolizumab 联用（NCT02606305）时，Mirvetuximab soravtansine 都表现出耐受性及单药活性。除了具有直接靶标介导的细胞毒性，ADCs 还可以刺激局部肿瘤微环境。Mirvetuximab soravtansine 已被证明可以激活单核细胞，并且可以通过 Fc-FcγR 相互作用促进 mirvetuximab 治疗的 FRα 阳性肿瘤细胞的吞噬。另外，ADCs 与免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）联用可以克服小鼠模型中对免疫治疗的原发耐药性。鉴于 MSS 子宫内膜癌对 PD-1 阻断的低响应，我们假定添加 mirvetuximab 可能可以增强这些肿瘤对免疫治疗的响应。

方法：这是一项 mirvetuximab soravtansine 与 pembrolizumab 联用治疗复发或顽固性子宫内膜癌的二期、单队列临床研究。患者必须是晚期或复发性 MSS 浆液性子宫内膜癌，且曾接受过一线到三线的治疗。需确认 FRα 表达（在 50% 以上细胞中达到 PS 2+ 染色强度，由 Ventana Medical Systems, Inc 集中检测）。曾接受过 ICI 治疗的患者排除。患者将每 21 天按照标准理想体重（AIBW）接受一次 mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg 静脉滴注及 pembrolizumab 200 mg 静脉滴注联合治疗。共同主要终点为 6 个月无进展生存期（PFS6），以及根据 RECIST 1.1 版评估的客观缓解率。转化目标包括评估肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）、免疫检查点标记物表达，以及全外显子测序（WES）以检测 DNA 修复途径的突变、新抗原及免疫相关基因的多态性。在统计学上，采用 Simon 两阶段优化设计，一阶段入组 16 例患者，二阶段入组 19 例患者，共 35 例患者入组。一阶段预定活动已完成，二阶段患者招募 2020 年 11 月开始。临床试验信息：NCT03835819

2. Mirvetuximab soravtansine 与吉西他滨（G）在特定 FRα 阳性实体瘤患者中的一期临床试验：卵巢癌（EC）队列中的结果

作者：Mihaela C. Cristea 等

背景：mirvetuximab soravtansine（MIRV）是一种抗体偶联药物（ADC），由 FRα 抗体、可裂解连接子及微管蛋白抑制剂 maytansinoid DM4 组成。MIRV 在 FRα 阳性中/高表达卵巢上皮癌（epithelial ovarian cancer, EOC）中表现出良好的单药活性，剂量为每 21 天根据标准理想体重（AIBW）静脉滴注 6 mg/kg。本研究在复发性 EOC、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌中评估了 MIRV 联用 G 的治疗。推荐二期剂量（RP2D）为 MIRV 根据 AIBW 静脉滴注 6 mg/kg，第一天给药及 G 静脉滴注 800 mg/m²，第一天及第八天给药，21 天为一次周期（J Clin Oncol 37, 2019, Abs. #3009）。我们在这里报告 EOC 队列的结果。

方法：患者入组条件为 FRα 阳性，铂抗性 EOC 患者，且曾接受过四线及以下的化疗方案。FRα 阳性最初被定义为至少 25% 细胞具有 PS 2+ 染色强度（低到高 FRα 表达），然后被修订为要求中/高 FRα 表达（至少 50%/75% 细胞具有 PS 2+ 染色强度）

结果：自 2017 年 10 月至 2020 年 12 月，113 例 EOC 患者接受了 FRα 筛查，其中 74 例 FRα 阳性。全部 30 例 EOC 患者（中位为曾接受过三线治疗）接受了治疗；其中 8 例患者在剂量递增阶段接受治疗，22 例 EOC 患者在 RP2D 阶段（全部可评估）接受治疗。50 例患者（50%）FRα 高表达，10 例患者（33%）FRα 中表达，5 例患者（17%）FRα 低表达。30 例患者中 11 例患者（30%）达到部分缓解（PR），15 例患者（50%）疾病稳定（SD），4 例患者（13%）疾病发生进展。在 11 例 PR 患者中，5 例患者 FRα 高表达，4 例患者 FRα 中表达，2 例患者 FRα 低表达。临床显著的非血液学不良事件（AEs）包括 G2 感觉神经病变（4 例）、G3 腹泻（3 例）、G3 疲乏（2 例）、G3 肺

炎（2例）及1例患者发生G5呼吸衰竭（肺炎继发引起，但不能排除药物引起肺炎的可能性）。

结论：MIRV与G联用在后线铂抵抗FR α 阳性EOC患者中表现出良好的临床活性，在FR α 高表达患者中观察到最佳响应。本方案耐受性良好，可根据每种药物的已知毒性预期不良事件。本研究得到了美国国家综合癌症网络（NCCN）肿瘤研究项目的批准和资助，ImmunoGen Corp及癌症中心支持经费P30CA033572提供了一般研究支持。临床试验信息：NCT02996825

3. Mirvetuximab soravtansine，一种靶向叶酸受体 α （FR α ）的抗体偶联药物（ADC），与bevacizumab联合治疗铂不确定性（platinum-agnostic）卵巢癌的最终分析

作者：David M. O'Malley等

背景：mirvetuximab soravtansine（MIRV）是一种抗体偶联药物（ADC），由FR α 抗体、可裂解连接子及微管蛋白抑制剂maytansinoid DM4组成。作为1b期临床试验FORWARD II（NCT02606305）的一部分，在FR α 阳性（中/高表达， $\geq 50\%/ \geq 75\%$ 细胞具有PS 2+染色强度）、铂不确定性的卵巢癌患者中联用MIRV与bevacizumab（BEV）的非铂类双药疗法是合适的。铂不确定性（platinum-agnostic）的定义为患者具有铂抗性（PROC）（在最后一次铂治疗后6个月内复发）或铂敏感（PSOC）（对最后一次铂治疗有响应且6个月内疾病无进展）。

方法：患者每21天接受一次MIRV（6 mg/kg，根据标准理想体重计算）及BEV（15 mg/kg）治疗。响应由研究者根据RECIST 1.1版评估，不良事件（AEs）根据CTCAE 4.03版评估。

结果：共计60例患者入组，中位年龄为60岁，中位为曾接受过二线系统治疗（范围为1-4），中位随访时间为17.5个月。该队列中包含32例（53%）患有PROC疾病的患者，以及28例（47%）患有PSOC疾病的患者。60例患者中，28例出现客观响应，总体响应率（overall response rate, ORR）为47%（95%CI: 34, 60），中位缓解持续时间（mDOR）为9.7个月（95%CI: 6.7, 12.9），中位无进展生存期（mPFS）为8.3个月（95%CI: 5.6, 10.6）。在FR α 高表达的患者（n=33）中，确认的ORR为64%（95%CI: 45, 80），mDOR为11.8个月（95%CI: 6.7, 13.7），mPFS为10.6个月（95%CI: 8.3, 13.3），在FR α 高表达患者中PROC及PSOC亚组的有效性结果见下表。常见治疗相关不良事件（所有级别，级别3+）为腹泻（68%，2%）、视力模糊（63%，2%）、疲乏（58%，7%）及恶心（57%，0%）。常见治疗相关级别3及级别4的不良事件为中性粒细胞减少及高血压（12%，3%；13%，0%），其他所有三级以上不良事件在小于等于10%的患者中发生。

结论：MIRV与BEV联合治疗在FR α 高表达复发性卵巢癌中表现出良好的抗肿瘤活性，且具有持久的疗效及良好的耐受性。这些结果建立在先前报道的MIRV/BEV治疗PROC患者的数据基础上（Gyn Oncology O'Malley, et al 2020），表明在不考虑铂敏感的FR α 高表达复发性卵巢癌患者中，MIRV有希望成为BEV的首选搭档。临床试验信息：NCT02606305

表5: Mirvetuximab soravtansine治疗卵巢癌研究有效性数据

Efficacy Results	All pts	High FRα	PROC High FRα	PSOC High FRα
N	60	33	17	16
Confirmed ORR (95% CI)	47% (34, 60)	64% (45, 80)	59% (33, 82)	69% (41, 89)
mDOR months (95% CI)	9.7 (6.7, 12.9)	11.8 (6.7, 13.7)	9.4 (4.0, NR)	12.9 (6.5, 15.7)
mPFS months (95% CI)	8.3 (5.6, 10.6)	10.6 (8.3, 13.3)	10.1 (5.6, 12.9)	13.3 (8.3, 18.3)

数据来源: 2021ASCO, 广发证券发展研究中心

(九) XMT-1536

1. Uplift (ENGOT-ov67): 一个用于评估XMT-1536 (upifitamab rilsodotin) 治疗铂抵抗卵巢癌的关键队列, XMT-1536为一种靶向NaPi2b的抗体偶联药物 (ADC)

作者: Debra L. Richardson等

背景: XMT-1536 (upifitamab rilsodotin) 是一种first-in-class Dolaflexin ADC, 靶向NaPi2b, 一种钠离子依赖的磷酸盐转运蛋白, 广泛表达于实体瘤中, 如浆液性卵巢上皮癌 (OC) 及非小细胞肺癌。XMT-1536使用Dolaflexin平台为每个抗体提供大约10个DolaLock auristatin效应分子, 目前正在进行I期临床评估 (NCT03319628)。在卵巢癌扩展队列中观察到了XMT-1536的初步抗肿瘤活性, 包括曾使用bevacizumab及PARPi治疗的患者 (Tolcher et al, ASCO 2019; Richardson et al, ASCO 2019; Hamilton et al, ESMO 2020)。截至2020年12月, OC队列中包括31例NaPi2b高表达的患者 (Mersana Therapeutics, 2021)。在这些患者中, ORR为32%, DCR为74%。2例铂抵抗卵巢癌患者完全缓解 (CR), 且都曾接受过bevacizumab及PARP抑制剂治疗。由于治疗选择有限, 且治疗的响应率很低, 铂抵抗卵巢癌仍是一个严重未满足的医疗需求。基于XMT-1536良好的安全性和有效性, 设计了UPLIFT试验, 以加速研究并提供简化的监管审查途径。Uplift为铂抵抗卵巢癌的二期单臂注册队列, 是正在进行的I期FIH剂量递增及扩展试验的一部分。

方法: UPLIFT队列正在招募高度铂抵抗的浆液性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者, 且最多曾接受过4线治疗。XMT-1536的二期推荐剂量为43 mg/m², 每4周静脉滴注一次, 这将是UPLIFT队列中评估的剂量。UPLIFT将招募约180名铂抵抗的晚期卵巢癌患者, 以获得约100名NaPi2b高表达的患者。对于曾接受过1/2线治疗的患者, 需要使用过bevacizumab。入组前将收集肿瘤样品 (新鲜或保藏), 用于对肿瘤组织NaPi2b表达情况进行回顾性分析。主要目标是由研究者评估的NaPi2b高表达患者对XMT-1536的确认客观缓解率。次要终点包括不考虑NaPi2b表达的确认客观缓解率、缓解持续时间和不良事件。相关目标包括评估血液和组织生物标志物与临床效益的关系。这项研究正在与ENGOT及GOG合作进行。患者将在全球范围内招募。临床试验信息: NCT03319628

(十) NBE-002

1. NBE-002: 一种新型靶向ROR1的蕙环类抗体偶联药物 (ADC) 用于晚期实体瘤治疗的1/2期临床试验

作者: Anthony W. Tolcher等

背景: 受体酪氨酸激酶样孤儿受体1 (ROR1) 在胚胎发育过程中高度表达, 但在产后健康组织上很少存在或不存在。ROR1在各种血液癌症和实体肿瘤中表达, 并与

侵袭性癌症表型和预后不良有关。NBE-002是一种靶向ROR1的ADC，使用不可裂解的连接子将蒽环类衍生物PNU-159682通过酶促反应位点特异性地与人源化重组IgG1单克隆抗体偶联，该抗体为新型抗人ROR1单克隆抗体XBR1-402（Peng et al. (2017) J. Mol. Biol. 429: 2954-73）。在免疫缺陷、ROR1低/中/高表达的几种癌及肉瘤亚型PDX模型中，评估了NBE-002的直接抗肿瘤活性。在三阴性乳腺癌（TNBC）中取得了最明显的抗肿瘤效果，剂量低至0.033 mg/kg，基于临床前毒理学模型中的高耐受性，表明了NBE-002具有同类中最好的治疗指数。在免疫能力完整的情况下（EMT6/ROR1原位乳腺癌模型）给药，产生了强烈的抗肿瘤反应和依赖于CD8 T细胞的持久性抗肿瘤免疫保护。

方法：NBE-002-01（NCT04441099）是一项针对晚期实体瘤成年患者的人类首次开放标签、多中心1/2期临床试验。一期试验包括一个剂量递增队列（DEC），采用加速滴定法设计，随后按照传统的3+3试验设计，以及一个可选的安全性扩展队列（SEC）。二期试验将包括两个平行的扩展队列（EC），招募晚期TNBC（EC1）或其他实体肿瘤（EC2）患者，采用Simon两阶段设计。关键入组标准包括：ECOG评分为0-2（一期）或0-1（二期），器官功能状态适宜：血红蛋白 ≥ 9.0 g/dL，中性粒细胞 ≥ 1500 / μ L，血小板 ≥ 100000 / μ L，天冬氨酸和丙氨酸转氨酶 ≤ 2.5 倍正常上限（ULN），总胆红素 ≤ 1.5 倍ULN，肌酐 ≤ 1.5 倍ULN，左心室射血分数 $\geq 50\%$ 。主要目标是评估NBE-002的安全性及耐受性，确定后续研究的推荐剂量（一期），以及评估NBE-002的抗肿瘤活性（二期）。次要和探索性目标包括表征免疫原性、药代动力学及药效学。NBE-002每三周静脉注射一次，直到疾病发生进展、不可接受的毒性、患者退出或其他满足协议的条件。一期剂量递增试验已于2020年7月17日启动，目前仍在美国进行患者招募。二期试验计划于2022年启动。临床试验信息：NCT04441099

(十一) SGN-B6A

1.SGN-B6A，一种靶向整合素 $\beta 6$ 的抗体偶联药物，在晚期实体瘤患者中的一期临床试验（SGNB6A-001，正在进行的研究）

作者：Amita Patnaik等

背景：细胞外基质（extracellular matrix, ECM）在实体瘤的发病机制中发挥着重要的作用，是研究和靶向治疗的主要焦点。整合素 $\beta 6$ 是一种细胞表面受体，与ECM相互作用以介导细胞粘附。整合素 $\beta 6$ 在多种实体瘤中过表达，其表达在包括结直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌及宫颈癌中都是不良预后标志物。SGN-B6A是一种研究性vedotin类抗体偶联药物，直接靶向整合素 $\beta 6$ ，并选择性递送细胞毒性微管蛋白抑制剂monomethyl auristatin E，诱导细胞凋亡。在多个异种移植模型中，与对照组相比，使用SGN-B6A治疗可以延缓肿瘤生长并缩小肿瘤体积。

方法：SGNB6A-001（NCT04389632）是一项人类首次、开放标签、多中心的一期临床研究，旨在评估SGN-B6A在特定晚期实体瘤成年患者中的安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性。主要目标是评估SGN-B6A在晚期实体瘤患者中的安全性和耐受性，确定最大耐受剂量，以及确定推荐剂量及未来计划。本研究包含两个部分：剂量递增部分（A部分）、多特定疾病队列及生物学队列剂量扩展部分（B部分）。SGN-B6A最初将在21天周期中的第一天、第八天及第十五天进行静脉滴注。剂量递增阶段（A部分）通过改进毒性概率区间设计（modified toxicity probability interval

method) 确定剂量限制性毒性率为25%±5%的药物剂量。B部分的剂量及计划将基于对安全性、药代动力学及药效学生物标志物的评估来决定。患者响应将基于RECIST 1.1版进行评估。患者必须为18岁及以上, 患有组织学或细胞学确诊的转移性或不可切除的恶性实体瘤, 并属于以下肿瘤类型之一: 非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、食管癌、卵巢癌、皮肤鳞状细胞癌、胰腺外分泌恶性肿瘤、膀胱癌、宫颈癌或胃癌。在A部分确定了合适的剂量及计划后, SGN-B6A的安全性及初步抗肿瘤效果将在特定适应症队列(B部分)中被评估。本研究正在北美及欧洲的部分地区进行。临床试验信息: NCT04389632

(十二) Sacituzumab govitecan

1. sacituzumab govitecan (SG) 治疗转移性三阴性乳腺癌(mTNBC)的III期临床试验ASCENT: 65岁及以上患者中的结果

作者: Kevin Kalinsky等

背景: 约20%被诊断为TNBC的患者年龄在65岁及以上。通常, 由于合并症发生率较高、药物使用增加以及预先存在的虚弱或功能丧失, 老年患者不太适合接受化疗。SG是一种抗体偶联药物, 由抗Trop-2抗体通过专有的可水解连接子与细胞毒性SN-38效应分子偶联而成。具有里程碑意义的3期ASCENT研究(NCT02574455)显示, 在复发或难治性mTNBC患者中, SG与医生选择的单药化疗(TPC)相比, 治疗效果有所改善(中位无进展生存期[PFS], 5.6/1.7个月; 中位总生存期[OS], 12.1/6.7个月)。在此, 我们评估了ASCENT试验中, 年龄对SG有效性和安全性的影响。

方法: 曾接受过至少二线化疗的难治或复发性mTNBC患者按1:1的比例随机接受SG(每21天周期的第1天和第8天静脉注射10 mg/kg,)或TPC(capecitabine、eribulin、vinorelbine或gemcitabine), 直至疾病进展或发生不可接受的毒性。主要终点是根据RECIST 1.1版经独立审查的脑转移阴性(BMNeg)患者中的PFS。所有接受治疗的患者的安全性结果都得到了评估。这项预先指定的亚组分析评估了年龄(≥65岁)对PFS、OS和安全性的影响。

结果: 在529例入组患者中, 468例BMNeg(中位年龄为54岁); 其中, 接受SG治疗的44/235例患者(19%)及接受TPC治疗的46/233例患者(20%)年龄在65岁及以上。SG治疗相对于TPC治疗, 改善了65岁及以上患者的中位PFS(7.1/2.4个月; HR, 0.22; 95%CI, 0.12-0.40)。SG治疗相对于TPC治疗也改善了65岁及以上患者的中位OS(15.3/8.2个月; HR, 0.37; 95%CI, 0.22-0.64)。SG治疗相对于TPC治疗提高了65岁及以上患者的ORR(50%/0%)及临床获益率(CBR, 61%/9%)。在接受SG治疗的7例75岁及以上患者中, 2例部分缓解, 4例疾病稳定(SD), 最佳反应为1例疾病稳定6个月以上。在小于65岁的患者中, SG治疗相对于TPC治疗的中位PFS分别为4.6/1.7个月(HR, 0.46; 95%CI, 0.35-0.59), 中位OS分别为11.2/6.6个月(HR, 0.50; 95%CI, 0.40-0.64); ORR和CBR分别为31%/6%, 41%/9%。接受SG治疗与接受TPC治疗的65岁及以上患者, 所有等级和3级及以上的治疗期间出现的不良事件(TEAEs)发生率相似。在SG与TPC治疗组中, 导致剂量减少的TEAEs在65岁及以上患者中相似(35%/33%), 在65岁以下患者中较低(19%/24%)。在SG与TPC治疗组中, 导致65岁及以上患者剂量减少的主要治疗相关TEAEs是中粒细胞减少(包括发热性中性粒细胞减少; 14%/25%)、疲乏(10%/4%)、腹泻

（6%/0%）及恶心（4%/0%）。导致SG与TPC治疗终止的TEAEs在65岁及以上（2%/2%）和65岁以下（5%/6%）患者中较少。在接受SG治疗的任何年龄组中都没有导致死亡的治疗相关AEs。

结论：无论年龄，接受SG治疗的患者与接受TPC治疗的患者相比有明显的生存获益，且安全性尚可。积极的AE监测和管理将使老年患者获得SG的最佳治疗效果。临床试验信息：NCT02574455

2. 在转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）3期临床研究ASCENT中评估sacituzumab govitecan（SG）在曾接受过新辅助/辅助化疗患者中的作用。

作者：Lisa A. Carey等

背景：mTNBC是一种异质性的疾病，治疗选择少且效果不佳。在接受完整（新）辅助化疗后12个月及以内复发的患者可能代表了更具侵略性的疾病亚群。SG是一种抗体偶联药物，由抗Trop-2抗体和效应分子细胞毒性SN-38通过专有的可水解连接子组成。SG获得了加速批准，用于曾接受过至少二线针对转移性疾病治疗的mTNBC患者；在3期临床研究ASCENT（NCT02574455）中，SG的临床效益超过了医生选择的治疗（TPC），中位无进展生存期（PFS；5.6/1.7个月），中位总生存期（OS；12.1/6.7个月），客观缓解率（ORR；35%/5%），临床获益率（CBR；45%/9%），以及中位缓解持续时间（6.3/3.6个月）。这项ASCENT亚组分析针对在（新）辅助化疗后12个月及以内复发的mTNBC患者，且在转移性环境中只接受过一线治疗，评估了SG在该亚组与整体受试患者中的益处。

方法：在ASCENT试验中，曾接受过二线及以上化疗的难治或复发性mTNBC患者按1:1的比例随机接受SG（10 mg/kg静脉注射，第1天及第8天，每21天为一个周期）或TPC（capecitabine、eribulin、vinorelbine或gemcitabine）。根据临床设计方案，在接受完整（新）辅助化疗后12个月及以内复发且在转移性环境中只接受过一线治疗的患者有入组资格。主要终点为根据RECIST 1.1版经独立审查的脑转移阴性（BMNeg）患者的PFS。有效性及安全性在（新）辅助化疗后12个月及以内复发且在转移性环境中只接受过一线治疗的患者亚组中评估。

结果：在该亚组中，共33例及32例BMNeg患者接受了SG和TPC治疗，中位年龄分别为49岁和51岁。在该亚组中，SG（相对于TPC）治疗改善了PFS（中位数5.7/1.5个月；HR，0.41；95%CI，0.22-0.76；P = 0.0049）及OS（中位数10.9/4.9个月；HR，0.51；95%CI，0.28-0.91；P = 0.0227）。我们还观察到更高的ORR（30%/3%）及CBR（42%/6%），SG治疗组的中位缓解持续时间为6.7个月，TPC治疗组无法计算。该亚组的有效性结果与总体BMNeg人群中SG与TPC的有效性相似。该亚组中的患者使用SG的安全性与之前的报道一致。没有与出现与SG治疗相关的死亡。

结论：在（新）辅助治疗后12个月及以内复发且转移性环境中接受过一线治疗的mTNBC患者可能代表了一个更具侵略性的疾病亚组。在该亚组中，患者在二线转移性环境中使用SG治疗的结果相对于TPC治疗更好，这与在总体BMNeg患者人群中一致。目前研究正在进行（NeoSTAR，NCT04230109；SASCIA，NCT04595565），旨在评估SG作为TNBC的早期治疗方案。临床试验信息：NCT02574455

3. Saci-IO TNBC: sacituzumab govitecan（SG）+/- pembrolizumab治疗PD-L1

阴性转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）的随机II期临床试验

作者：Ana Christina Garrido-Castro等

背景：免疫检查点抑制剂（ICIs）尚未使大多数乳腺癌患者受益。在mTNBC中，ICI联合化疗仅在PD-L1+ mTNBC中提高了生存期。克服PD-L1- mTNBC原发耐药性的最佳ICI联用药物尚不清楚。一种有希望的药物是抗Trop-2-SN-38抗体偶联药物（ADC）SG，它使曾接受过二线及以上化疗的mTNBC患者中位无进展生存期（PFS）达到5.6个月¹。这种ADC可以通过结合免疫细胞受体促进抗体依赖性细胞毒性，以增强抗癌免疫力²。另外，SG的效应分子SN-38是irinotecan的活性代谢产物，它能减少调节性T细胞，上调MHC1类分子及PD-L1的表达，并增强小鼠肿瘤模型中抗PD-1/L1抗体的抗肿瘤活性³。irinotecan类似物camptothecin也可以通过抑制NR4A转录因子来增强CD8+细胞毒性T细胞的效应功能和抗肿瘤免疫反应⁴，最近被证明在诱导实体瘤及慢性抗原刺激相关的T细胞功能障碍中发挥了核心作用。

方法：这是一项多中心、1:1随机II期临床试验，旨在研究与单独使用SG相比，在SG（10 mg/kg静脉注射，每21天周期的第一天及第八天）中加入pembrolizumab（200 mg，静脉注射）能否改善PD-L1-（22C3 CPS < 10或SP142 免疫细胞< 1%）mTNBC患者的PFS（NCT04468061）。主要的入组资格标准包括：没有针对mTNBC进行过系统性治疗，允许曾治疗过的脑转移。排除标准包括曾接受过SG、irinotecan及PD-1/L1抑制剂治疗。基于每组110例患者的样本量，该试验有80%的能力来检测3个月的中位PFS差异，从SG单药治疗组的5.5个月到SG + pembrolizumab治疗组的8.5个月，单侧 α 值为0.1。若患者样本可以安全获得，他们将接受强制性的基线调查及治疗期间的活检。肿瘤活检将用于评估Trop-2、免疫细胞、抑制性检查点、转录组特征和基因组突变。粪便标本将被用于微生物组分析，与健康相关的生活质量将被评估。该试验目前已经开放，正在招募患者。参考文献：1) Bardia A et al. Ann Oncol 31, S1142-S1215 (2020). 2) Cardillo TM et al. Bioconjug Chem 26, 919-931 (2015). 3) Iwai T et al. Oncotarget 9, 31411-31421 (2018). 4) Hibino S et al. Cancer Res 78, 3027-3040 (2018)。临床试验信息：NCT04468061

4. 在转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）III期临床研究ASCENT中评估sacituzumab govitecan（SG）与医生选择的治疗（TPC）队列的药物效果

作者：Joyce O'Shaughnessy等

背景：在曾接受过治疗的mTNBC患者中，标准化疗与低客观缓解率（ORRs）和短中位无进展生存期（PFS）相关。SG是一种抗体偶联药物，由抗Trop-2抗体及有效分子细胞毒性SN-38通过专有的可水解连接子组成。SG获得了FDA的加速批准，用于治疗曾接受过二线及以上针对转移性疾病治疗的mTNBC患者。在复发或难治性mTNBC患者中进行的验证性III期临床试验ASCENT（NCT02574455）证实了SG疗法比TPC具有更显著的生存期优势（中位PFS: 5.6/1.7个月，HR 0.41，P< 0.0001；中位总生存期[OS]: 12.1/6.7个月，HR 0.48，P< 0.0001），并具有可耐受的安全性。我们在此总结了ASCENT中SG与各TPC药物的疗效结果，以考察各TPC药物的单药疗效。

方法：患者mTNBC对曾接受过至少二线标准化疗的难治或发生进展。患者按1:1的比例随机接受SG（第1天及第8天静脉注射10 mg/kg，每21天为一个周期）或单药

TPC (eribulin、vinorelbine、capecitabine或gemcitabine)。主要终点是根据RECIST 1.1版经独立审查的脑转移阴性 (BMNeg) 患者的PFS。次要终点为根据RECIST 1.1版评估的ORR、缓解持续时间、OS及安全性。对TPC组中每种药物的结果都进行了分析，并与SG进行了比较。

结果：在529例入组患者中，468例为BMNeg。在TPC队列中 (n = 233)，eribulin是最常用的化疗药物 (n = 126)，其次是vinorelbine (n = 47)、capecitabine (n = 31) 及gemcitabine (n = 29)。eribulin、vinorelbine、capecitabine及gemcitabine治疗的中位PFS与SG相比更短 (分别为2.1、1.6、1.6及2.7/5.6个月)；中位OS (6.9、5.9、5.2及8.4/12.1个月)、ORR (5%、4%、6%及3%/35%) 及临床获益率 (CBR; 8%、6%、10%及14%/45%) 也有类似结果。TPC与SG的主要3级及以上治疗相关不良事件 (TRAEs) 包括中性粒细胞减少 (33%/51%)、白细胞减少 (5%/10%)、疲乏 (5%/3%) 及贫血 (5%/8%)。eribulin与SG的主要3级及以上TRAEs包括中性粒细胞减少 (30%/51%)、白细胞减少 (5%/10%)、疲乏 (5%/3%)、贫血 (2%/8%) 及周围神经病变 (2%/none)。Vinorelbine、capecitabine及gemcitabine组合的安全性与TPC整体及eribulin的安全性一致。TPC组 (eribulin) 发生一例治疗相关的死亡报告，SG组无。

结论：在单独评估每种TPC化疗药物时，相比与TPC，SG在mTNBC患者中观察到的有效性优势得以保留。这些结果证实，SG应被视为曾接受过相关治疗的mTNBC患者的新治疗标准。临床试验信息：NCT02574455。

5. 评估Sacituzumab govitecan (一种抗体偶联药物) 用于经标准新辅助治疗后高复发风险的原发性HER2阴性乳腺癌患者的III期新辅助治疗后 (postneoadjuvant) 研究: SASCIA

作者：Frederik Marmé 等

背景：在新辅助化疗 (NACT) 后有残留病灶的三阴性乳腺癌 (TNBC)，及HR阳性/HER2阴性乳腺癌 (BC) 的CPS (临床和治疗后病理分期) +EG (雌激素受体状态和等级) 评分大于等于3或评分2，且NACT后有淋巴结转移 (ypN+) 的患者复发风险很高。Sacituzumab govitecan被批准用于治疗曾接受了至少两种针对转移性疾病疗法的转移性TNBC患者，且在经过多线治疗的转移性HR阳性/HER2阴性BC患者中显示出活性。因此，sacituzumab govitecan可能是抗NACT治疗后的耐药残留病灶的新选择。

方法：SASCIA是一项III期、前瞻性、国际、多中心、随机、开放标签、平行组临床试验，研究对象为HER2阴性且NACT后残留病灶的BC患者 (NCT04595565)。入组患者必须已经接受了基于紫杉烷的NACT 16周，包括至少6周的紫杉烷治疗。患者应该是治疗后复发的高危人群，定义为集中确认的HER2阴性BC (根据ASCO/CAP指南，IHC评分为0-1或FISH阴性)，最好是基于新辅助治疗后残留的乳腺浸润性疾病组织的评估，且HR阴性 (<1%的阳性染色细胞)，NACT后任何残留浸润性组织>ypT1mi; 或HR阳性 (≥1%的阳性染色细胞)，CPS+EG评分≥3，或CPS+EG评分2且使用局部ER及NACT治疗前核心活检评估的等级为ypN+。放疗应在试验治疗开始前进行。患者按1:1的比例随机接受sacituzumab govitecan 10 mg/kg (每三四周期的第1天及第8天，共8个周期)或医生选择的治疗 (capecitabine 2000 mg/m²,

每21天周期的第1至14天；或含铂化疗，如卡铂，AUC 5 q3w或AUC 1.5，连续8个三周周期，或观察）。随机分组是根据HR状态（HR阳性/阴性）及NACT后淋巴结转移（ypN+/ypN0）。对于HR阳性的BC患者，将根据指南进行基于内分泌的治疗。主要终点是无浸润性肿瘤复发生存率（iDFS）。次要终点包括治疗组间比较总生存期（OS，关键次要终点）、无远处转移生存期、无局部复发间隔、安全性、依从性、iDFS、根据分层及亚组的OS、患者报告的结果以及生活质量。截至2021年2月2日，在德国已有7/1200名患者被随机分组。国际研究小组将很快加入。临床试验信息：NCT04595565

6. Saci-IO HR+: sacituzumab govitecan (SG) +/-pembrolizumab用于PD-L1+ 激素受体阳性 (HR+) /HER2-转移性乳腺癌 (MBC) 治疗的随机II期临床试验

作者：Ana Christina Garrido-Castro等

背景：免疫检查点抑制剂（ICI）尚未使大多数MBC患者受益。在HR+MBC中，首个将ICI与化疗相结合的随机临床试验表明，在eribulin的基础上加入pembrolizumab无临床效益¹。克服HR+MBC原发性耐药的最佳ICI组合药物尚不清楚。一种有希望的药物是抗Trop-2-SN-38抗体偶联药物（ADC）SG，SG使对内分泌治疗无效的HR+MBC患者的中位无进展生存期（PFS）达到5.5个月²。这种ADC可以通过结合免疫细胞受体促进抗体依赖性细胞毒性，以增强抗癌免疫力³。另外，SG的效应分子SN-38是irinotecan的活性代谢产物，它能减少调节性T细胞，上调MHC1类分子及PD-L1的表达，并增强小鼠肿瘤模型中抗PD-1/L1抗体的抗肿瘤活性⁴。irinotecan类似物camptothecin也可以通过抑制NR4A转录因子来增强CD8+细胞毒性T细胞的效应功能和抗肿瘤免疫反应⁵，最近被证明在诱导实体瘤及慢性抗原刺激相关的T细胞功能障碍中发挥了核心作用。

方法：这是一项多中心、1:1随机II期临床试验，旨在研究与单独使用SG相比，在SG（10 mg/kg静脉注射，每21天周期的第一天及第八天）中加入pembrolizumab（200 mg，静脉注射）能否改善PD-L1+（22C3综合阳性分数[combined positive score, CPS] ≥ 1）HR+ HER2-MBC患者的PFS（NCT04448886）。主要的入组资格标准包括：至少接受过一次荷尔蒙治疗，以及不超过一次针对HR+ MBC的化疗；入组患者必须有可评估的肿瘤组织；允许曾接受过针对脑转移的治疗。排除标准包括曾接受过SG、irinotecan及PD-1/L1抑制剂治疗。基于110例患者的样本量，该试验有80%的能力来检测3个月的中位PFS差异，从SG单药治疗组的5.5个月到SG + pembrolizumab治疗组的8.5个月，单侧α值为0.1。若患者样本可以安全获得，他们将接受强制性的基线调查及治疗期间的活检。肿瘤活检将用于评估Trop-2、免疫细胞、抑制性检查点、转录组特征和基因组突变。粪便标本将被用于微生物组分析，与健康相关的生活质量将被评估。该试验目前已经开放，正在招募患者。参考文献：1) Tolaney SM et al. JAMA Oncol 6, 1598-1605 (2020). 2) Kalinsky K et al. Ann Oncol 12, 1709-1718 (2020). 3) Cardillo TM et al. Bioconjug Chem 26, 919-931 (2015). 4) Iwai T et al. Oncotarget 9, 31411-31421 (2018). 5) Hibino S et al. Cancer Res 78, 3027-3040 (2018). 临床试验信息：NCT04448886

(十三) STRO-002

1.STRO-002，一种抗叶酸受体 α （FR α ）抗体偶联药物，在晚期、进展性铂抵抗/难治性卵巢上皮癌（EOC）患者中的一期剂量递增试验

作者：R. Wendel Naumann等

背景：STRO-002-GM1是一项针对晚期、铂抵抗或难治性EOC患者的一期、开放标签临床试验。STRO-002是一种新型靶向FR α 的抗体偶联药物（ADC），其精确的药物抗体比例（DAR）为4，采用了位点特异的偶联技术以避免现有ADCs的局限性。STRO-002可以诱导免疫原性细胞死亡，并含有靶向微管蛋白的SC209，3-氨基苯hemiassterlin，一种强效细胞毒素，是P-糖蛋白（P-gp）的弱底物。

方法：直到疾病发生进展，每21天给予一次STRO-002静脉滴注。在基线及每两个周期进行一次眼科检查。不使用预防性皮质类固醇滴眼液。入组不要求FR α 表达，目前正在进行对保藏的肿瘤组织样品中FR α 表达情况的回顾性分析。

结果：已完成全部39例入组患者9个剂量水平的治疗（0.5-6.4 mg/kg）。数据截至2021年1月30日。中位年龄为61岁（年龄范围48-79岁）。中位系统性治疗次数为6（范围为2-11）。86%治疗突发不良事件（AEs）为1-2级。常见治疗相关三级及四级AEs为可逆性中性粒细胞技术减少（36%）及中心粒细胞减少症（33%），3级关节痛（12.8%）及神经病变（7.7%）。两例患者发生中性粒细胞减少伴发热，经抗生素治疗后好转。34例患者接受了临床活性剂量（ ≥ 2.9 mg/kg），其中31例患者可根据RECIST 1.1版评估响应。10例患者可见客观缓解：1例完全缓解（CR），4例确认的部分缓解（PR），5例未确认的部分缓解（uPR）（1例uPR患者影像学研究审查中）。12周及以上疾病控制率（CR+PR+SD）为74%，16周及以上为61%。5例患者仍在接受治疗，其中3例接受超过74周治疗。14例接受 ≥ 2.9 mg/kg剂量治疗的患者有FR α 表达结果，根据PS 2+评分算法，50%为FR α 低表达，21%为中表达，29%为高表达。13例H-scores ≥ 105 的患者中，12例疾病得到控制（PR或SD）。STRO-002最大血药浓度出现在一小时滴注结束时，且暴露量以明显的剂量比例/线性比例增加。

结论：STRO-002是一种新型靶向FR α 的抗体偶联药物，在曾接受过多次治疗的复发/难治性EOC中具有令人鼓舞的安全性及有效性。未观察到眼部毒性信号。在接受 ≥ 2.9 mg/kg剂量治疗的可评估患者中，STRO-002在广泛的FR α 表达范围内表现出持久的响应及抗肿瘤活性。48%（15/31）经治疗的患者在24周以上没有出现疾病进展，13%（4/31）的患者接受治疗超过一年，且仍在接受治疗，表明STRO-002在长期响应的患者中具有良好的耐受性。一项在曾接受系统治疗次数较少的ECO患者中比较STRO-002 4.3 mg/kg及5.2 mg/kg剂量水平的随机剂量扩展试验正在进行。临床试验信息：NCT03748186

(十四) datopotamab deruxtecan

1. 一项datopotamab deruxtecan（Dato-DXd; DS-1062）对比docetaxel在曾接受过治疗的无驱动性基因突变晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的随机III期临床试验（TROPION-Lung01）

作者：Kiyotaka Yoh等

背景：对于含铂化疗及免疫治疗失败后无驱动基因突变的晚期或转移性NSCLC患者，治疗方案是有限的；中位生存期小于1年。Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062)是一种抗体偶联药物，由人源化抗TROP2 IgG1单克隆抗体通过基于四肽的可切割连接子与效应分子拓扑异构酶I抑制剂相偶联而成。正在进行的I期研究 (TROPION-PanTumor01; Spira, WCLC 2020)结果表明，接受Dato-DXd 6 mg/kg治疗的NSCLC患者的总体缓解率 (ORR) 为21%，疾病控制率 (DCR) 为67%，初步中位无进展生存期 (PFS) 为8.2个月 (全部通过BICR审查)，且具有可控的安全性。本项3期临床试验 (NCT04656652) 将比较Dato-DXd与docetaxel用于晚期或转移性NSCLC患者二/三线治疗的有效性。

方法：TROPION-Lung01是一项对比Dato-DXd与docetaxel在无EGFR、ALK或其他驱动性基因突变的晚期或转移性NSCLC患者中疗效的开放标签、随机、III期临床试验。患者必须曾接受过含铂化疗及PD-L1单克隆抗体的联合或连续治疗，且在最近一次治疗中或之后出现影像学确认的疾病进展。无症状及稳定或曾接受过治疗的脑转移患者也符合条件。生物标志物分析需要肿瘤样品。患者 (N=590) 以1:1的比例随机分配至Dato-DXd 6mg/kg或docetaxel 75mg/m²治疗组，每个3周周期的第1天静脉给药。根据组织学 (鳞状与非鳞状)、最后一个方案中的免疫治疗 (是与否) 及地区 (美国/日本/西欧与世界其他地区) 进行随机分层。治疗持续到疾病发生进展或不耐受或符合其他停药标准。本实验将在全球约184个研究机构进行。双重主要终点为BICR评估的PFS及总生存期。次要终点包括研究人员评估的PFS、ORR、缓解持续时间、DCR及起效时间 (均由BICR及研究人员根据RECIST 1.1版评估)、患者报告结局、安全性、药代动力学及患者产生抗药抗体的比例。生物标志物与潜在有效性的关系将被评估。临床试验信息: NCT04656652

2.TROPION-PanTumor01: TROP2靶向抗体偶联药物datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062) 用于晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗的剂量分析

作者：Funda Meric-Bernstam等

背景：Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062) 是一种由人源化抗TROP2 IgG1单克隆抗体通过基于四肽的可裂解连接子与拓扑异构酶I抑制剂相偶联的抗体偶联药物。

方法：TROPION-PanTumor01 (NCT03401385) 是一项多中心剂量递增/扩展研究，评估了晚期NSCLC患者每三周接受一次Dato-DXd治疗的疗效 (后续扩展到其他肿瘤类型，不在此分析范围内)。在175例剂量分析入组患者中评估了有效性及安全性。跨剂量进行了定量药理学分析 (群体药代动力学 [popPK] 和暴露-反应模型)，为进一步试验的剂量选择提供依据。

结果：在数据截止时 (2020年9月4日)，中位随访时间为7.4个月 (范围为0.10-21.7个月)。相较于4 mg/kg及6 mg/kg剂量组，全等级TEAEs在8 mg/kg剂量组中高出了1.5至2倍：呕吐 (34% vs 12%及18%)、贫血 (28% vs 4%及16%)、腹泻 (20% vs 6%及11%)、粘膜炎 (29% vs 6%及13%)。三级及以上药物相关TEAEs及严重药物相关TEAEs在8 mg/kg剂量组 (n = 80; 34%及20%) 中的发生率较4 mg/kg (n=50; 10%及8%) 及6mg/kg (n=45; 16%及9%) 剂量组中高两倍以上。经独立

评审委员会评审，8 mg/kg剂量组的药物相关间质性肺病（ILD）发生率较高（15%，4 mg/kg及6 mg/kg剂量组分别为2%及2%）；8 mg/kg剂量组中有3名患者出现5级ILD。由于TEAEs导致的剂量中断及减少随剂量增加而增加（4 mg/kg：4%及2%；6 mg/kg：20%及9%；8 mg/kg：20%及31%）。与4 mg/kg（4%）和6 mg/kg（7%）剂量组相比，8 mg/kg剂量组中有更多的病人因AEs而提前终止了治疗（15%）。由盲态独立中心审查确定的各剂量组ORRs相似：8 mg/kg，25%（20/80）；6 mg/kg，21%（8/39）；4 mg/kg，23%（9/40）。初步中位PFS（95%CI）在8 mg/kg剂量组中为5.4个月（4.1-7.1个月），在6 mg/kg剂量组中为8.2个月（1.5-11.8个月），在4 mg/kg剂量组中为4.3个月（2.0个月-NE）。由于随访持续时间不足，PFS受到早期审查的限制，在4 mg/kg（66%）、6 mg/kg（67%）及8 mg/kg（46%）剂量组中，大多数患者的随访时间少于3个月。在定量药理学分析中，肿瘤大小变化及完全缓解/部分缓解概率与Dato-DXd暴露量（AUC）呈正相关。剂量减少及2级及以上口腔炎/粘膜炎症的发生率也与暴露量呈正相关；基于NSCLC患者的popPK数据，通过自举法（bootstrap）在虚拟人群中预测的概率证实了这些趋势。将展示最新结果。

结论：基于更好的耐受性、有效性，及PFS提高的趋势，6 mg/kg的Dato-DXd剂量被选择用于随机、III期TROPION-Lung01试验（NCT04656652）。临床试验信息：NCT03401385

3.BEGONIA: durvalumab (D) ± 紫杉醇(P)联合新型肿瘤疗法用于转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）一线治疗的开放标签、Ib/II期平台研究：增加第7组，D + datopotamab deruxtecan（Dato-DXd，DS-1062）

作者：Peter Schmid等

背景：mTNBC患者的治疗选择有限且预后较差。免疫检查点抑制剂与化疗的联合治疗显示出前景，但只有部分mTNBC患者可以从中受益，这突出了对新治疗组合的需求。BEGONIA是一项正在进行的Simon II期、多中心、多臂平台研究，旨在评估D（一种抗PD-L1单克隆抗体），± P联合新型肿瘤疗法作为mTNBC一线治疗的安全性及有效性（NCT03742102）。Dato-DXd是一种抗体偶联药物（ADC），由人源化抗滋养细胞表面抗原2（TROP2）IgG1单克隆抗体、稳定的基于四肽的可裂解连接子和效应分子拓扑异构酶I抑制剂组成。在TROPION-PanTumor01（NCT03401385）I期临床试验中，Dato-DXd在曾接受过多线治疗的转移性NSCLC患者中显示出良好的临床活性和可控的安全性。TROP2在乳腺和其他上皮性肿瘤中高度表达，且一种TROP2 ADC在曾接受过多线治疗的mTNBC患者中显示出活性（Bardia, NEJM 2019）。

方法：符合条件的女性患者为年龄在18岁及以上、患有未经治疗且不可切除的局部晚期或mTNBC、距上一次紫杉烷治疗12个月及以上、ECOG评分为0/1、器官功能良好且存在1个及以上未经放疗的可测量病变。对于第7组，患有临床显著的角膜疾病、有间质性肺病/肺炎病史、潜在的肺部疾病或曾接受过含拓扑异构酶I抑制剂ADC治疗的患者被排除。第7组将评估每3周静脉注射一次D（1120 mg）及Dato-DXd（6 mg/kg），直到疾病进展或出现不可接受的毒性。每组的第一部分共30例患者，其中包含安全性导入期（n=6），以观察剂量限制性毒性、确定二期推荐剂量（RP2D）并检测第一部分扩展的有效性信号。第一部分的主要终点是安全性和耐受性。次要

终点包括研究者评估的客观缓解率（ORR）、缓解持续时间、无进展生存期（PFS）及总生存期（OS）。一旦第一部分的RP2D被确定，将进行无效性分析，并在满足扩展标准的情况下，可选择将队列扩展到额外的27例患者。第一部分的主要终点是ORR。将根据RECIST 1.1版每6周评估一次肿瘤。PFS和OS将采用Kaplan-Meier分析。PD-L1及TROP2表达水平将通过免疫组化进行评估。患者招募正在进行中。临床试验信息：NCT03742102

(十五) TAK-164

1.TAK-164，一种抗鸟苷酰环化酶C（GCC）抗体偶联药物（ADC），在GCC表达的胃肠道癌患者中的1期临床研究

作者：Richard D. Kim等

背景：TAK-164一种第二代ADC，由一个肽连接子将靶向GCC的人源化IgG1单克隆抗体与DNA损伤性烷化剂相偶联而成。TAK-164在表达GCC的细胞及异种移植小鼠模型中表现出细胞毒性及抗肿瘤活性。这是一项关于TAK-164安全性、药代动力学（PK）及初步疗效的首次研究。

方法：GCC阳性的晚期或转移性胃肠道癌成年患者每21天接受一次TAK-164静脉注射（Q3W）。基于第一个周期安全性数据，通过贝叶斯模型调整毒性概率区间，从0.004 mg/kg开始剂量递增试验。

结果：共入组31例患者。中位年龄为58岁（范围为32-72岁），其中58.1%为女性，64.5%患有结肠癌。中位为曾接受过四线治疗（范围为2-9）。TAK-164剂量为0.004（n=1）、0.008（n=1）、0.016（n=1）、0.032（n=5）、0.064（n=7）、0.12（n=7）、0.16（n=2）、0.19（n=3）、0.25（n=3）及0.32 mg/kg（n=1）。在第一个周期中，0.32 mg/kg剂量内没有病人出现剂量限制性毒性（DLT）。3例患者在第一个周期后出现被认为是DLT的不良事件（AEs）：1例接受0.19 mg/kg剂量的患者（3级发热及5级肝衰竭），2例接受0.25 mg/kg剂量的患者（1例患者发生3级恶心、4级血小板减少及中性粒细胞减少；1例患者发生4级肝衰竭及4级血小板计数减少）。由于肝毒性，剂量上限被定为0.19 mg/kg。根据第一周期的安全性及耐受性，二期推荐剂量（RP2D）被确定为0.064 mg/kg。总的来说，患者接受了中位数为2（范围1-8）的治疗周期数。77.4%的患者报告了与TAK-164相关的治疗突发不良事件（TEAEs），包括血小板减少（58.1%）、疲乏（38.7%）及贫血（32.3%）。32.3%的患者报告了与TAK-164相关的3级及以上TEAEs，包括血小板减少（12.9%）、谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、疲乏及贫血（均为9.7%）。三例患者因TAK-164相关的TEAEs而终止试验。在0.016-0.32 mg/kg范围内，TAK-164的最大血药浓度及暴露量呈剂量依赖性增加，重复Q3W给药在PK中无有意义的累积。一例接受TAK-164 0.19 mg/kg剂量的病人在治疗后的活检中通过免疫组化显示了 γ H2AX的诱导表达，证明目标靶点参与了药物作用。一例入组时GCC低表达的患者接受了5个周期TAK-164 0.008 mg/kg剂量的治疗，在第4个周期出现了未确认的部分缓解；25例可评估的患者中11例（44.0%）最佳总响应为疾病稳定。

结论：在晚期胃肠道癌患者中，TAK-164在最高剂量0.064 mg/kg以内表现出可控的安全性；肝毒性被认为是潜在风险。二期推荐剂量为0.064 mg/kg，但被认为不足以

获得显著的临床效益。临床实验信息：NCT03449030

(十六) Brentuximab vedotin

1. Brentuximab vedotin联合化疗由于治疗III或IV期霍奇金淋巴瘤青少年及年轻人（AYAs）患者：III期临床试验Echelon-1的亚组分析

作者：Howland E. Crosswell等

背景：霍奇金淋巴瘤（HL）是一种罕见疾病，通常发生于青少年及年轻人（AYAs），通常定义为15至39岁。鉴于发病时年龄较小，治疗选择的关键因素包括高治愈率及限制长期毒性。Brentuximab vedotin (Adcetris®; A)是一种靶向CD30的ADC，基于III期临床试验ECHELON-1的结果，Brentuximab vedotin被批准与doxorubicin、vinblastine及dacarbazine化疗（A+AVD）联合用于未接受过治疗的III/IV期cHL成人患者。近5年数据显示，与doxorubicin、bleomycin、vinblastine及dacarbazine（ABVD）相比，由研究者（INV）评估的PFS显著提高（HR, 0.69; 95%CI, 0.54-0.9; P = 0.003）（Straus 2020）。我们在此描述了ECHELON-1试验中入组的AYA患者的关键有效性和安全性结果。

方法：ECHELON-1（N = 1334）是一项针对未接受过治疗的cHL患者的全球性、开放标签、多中心、随机III/IV期临床试验。共771例AYA患者（57.8%）接受了A+AVD（n = 396）或ABVD（n = 375）治疗，并在两个周期后进行PET扫描（PET2）。对由研究者评估的PFS（从随机入组到病情进展或因任何原因死亡的时间）进行了分析。

结果：经过中位为60.7个月的随访（95%CI, 60.4-61.0），接受A+AVD的AYA患者与ABVD相比，病情进展或死亡的风险降低了36%（HR 0.64; 95%CI, 0.45-0.92; P = 0.013），5年PFS分别为86.3%及79.4%，与ITT人群相似。A+AVD与ABVD的PFS与PET2状态无关；PET2阳性率（Deauville 4-5）分别为6%及8%。在A+AVD治疗组中，81例（20%）AYA患者接受了至少一次后续抗癌治疗，而ABVD治疗组为96例（26%）；26例（7%）A+AVD治疗组中的AYA患者接受了后续的大剂量化疗和自体干细胞移植，ABVD治疗组为32例（9%）。周围神经病变（PN）的解决或改善在两组中相似：A+AVD治疗组有224例（88%）AYA患者解决或改善PN，ABVD组为133例（89%）。正在发生的PN主要是1级（62%）和2级（26%），A+AVD治疗组中8例（13%）AYA患者、ABVD治疗组中1例（5%）AYA患者报告正在发生的3级PN。最后，A+AVD及ABVD治疗组分别有7例（1.8%）及5例（1.4%）AYA患者报告有继发性恶性肿瘤。女性患者（44例A+AVD；26例ABVD）和男性患者的伴侣（31例A+AVD；30例ABVD）报告了随后的妊娠情况。均无死胎报告。每组除一例患者外，其他患者均低于40岁。

结论：与ITT人群一致，相较于ABVD，接受A+AVD治疗的AYA患者在5年这个重要的里程碑中具有更持久的PFS。未观察到对继发性恶性肿瘤发生率的影响，观察到更多妊娠次数，这些都是AYA患者关心的结果。此外，大多数PN事件随着时间的推移得到改善或解决。A+AVD应被视为患有III/IV期cHL AYA患者的一种治疗选择。临床实验信息：NCT01712490

(十七) CCW702

1.CCW702，一种靶向PSMA及CD3的双特异性小分子-抗体偶联药物（small molecule-antibody conjugate），在转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者中的1期临床试验

作者：Mark Christopher Markowski等

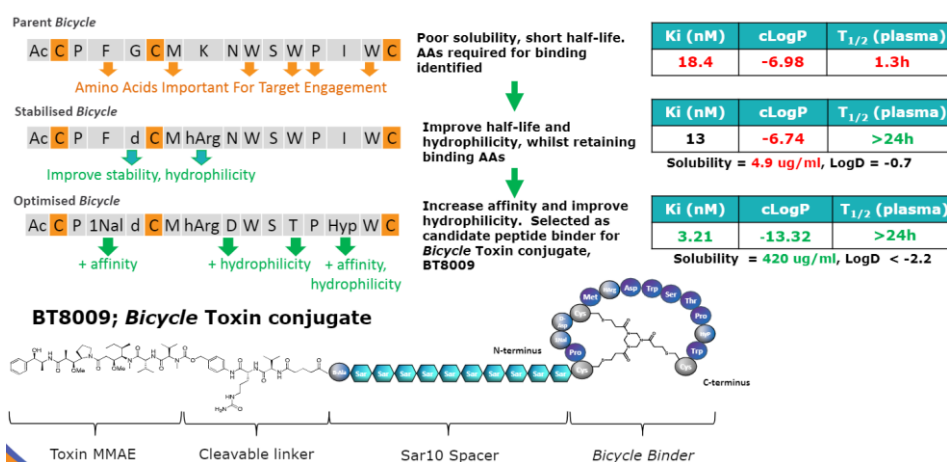
背景：CCW702是一种新型双特异性抗体，由特异性识别前列腺特异细胞膜抗原（prostate specific membrane antigen, PSMA）的小分子成像剂配体（DUPA）通过非天然氨基酸与抗CD-3抗体偶联而成。这种形式有着抗体偶联药物的结构，具有靶向CD-3的双特异性抗体活性。在临床前开发中，CCW702被用于优化针对PSMA阳性前列腺癌的T细胞重定向细胞毒性。

方法：这是一项人类首次、开放标签、多中心I期临床试验，旨在评估在男性mCRPC患者中皮下注射CCW702的安全性及耐受性。本研究由两个部分组成：部分I，剂量递增阶段，用于确定最大耐受剂量（MTD）及二期推荐剂量（R2PD）；部分II，剂量扩展阶段，用于确定R2PD的有效性。安全性、药代动力学（PK）、药效学（PD）、免疫原性及初步疗效也将被评估。有效性的评估依赖于循环肿瘤细胞（CTC）的变化、PSA50响应率及根据RECIST 1.1版评估的客观肿瘤响应。关键生物标志物包括CTC特征、外周血T细胞表型、随时间变化的趋化因子及细胞因子，以及通过免疫组化对可活检肿瘤的评估。关键入组标准包括：18岁及以上组织学或细胞学确诊的男性转移性前列腺癌患者，且曾接受过至少一次新型AR靶向治疗。允许曾接受过至多一线化疗方案。本研究将在部分I招募20-30例患者，在部分II招募约40例患者。本研究于2019年12月开始，目前正在招募剂量递增阶段患者。临床试验信息：NCT04077021

(十八) BT8009

BT8009是一种靶向Nectin-4的双环肽偶联药物(BTC)，由Bicycle Therapeutics研发，目前正在进行临床一期开发。药物构建类似ADC，其中负责靶向部分为双环肽，毒素分子为细胞毒药物MMAE，linker为缬氨酸-瓜氨酸(val-cit)可裂解连接子。本次ASCO披露一项poster，介绍其I期临床方案BT8009-100 (NCT04561362)。

图2：双环肽偶联药物(Bicycle Toxin conjugate)BT8009



数据来源：AACR2019，广发证券发展研究中心

1. 新型双环肽-MMAE偶联药物BT8009在Nectin-4表达的晚期恶性肿瘤中的I/II期临床研究

作者: Meredith McKean等

背景: BT8009是一种双环肽偶联药物 (Bicycle Toxin Conjugate, BTC), 也是一种新型化学合成分子, 由靶向Nectin-4肿瘤抗原的双环肽 (bicyclic peptide) 通过缬氨酸-瓜氨酸 (val-cit) 可裂解连接子与细胞毒素 (monomethyl auristatin E, MMAE) 相偶联而成。粘连蛋白 (Nectins, 包括Nectin-1、-2、-3及-4) 及粘连蛋白类似物 (Neel) 是非Ca²⁺依赖的免疫球蛋白样黏附分子。近期研究表明了Nectin-4在几种人类癌症中的重要性, 包括肺癌、卵巢癌、乳腺癌和膀胱癌; 然而, Nectin-4在肿瘤中的确切作用和临床意义在很大程度上仍然是未知的。靶向Nectin-4的enfortumab vedotin 1通过val-cit连接子与MMAE相连, 在晚期膀胱癌中显示出高度活性, 单药治疗及与pembrolizumab联合使用都显示出明显的额外的临床活性。皮肤毒性、骨髓抑制、周围神经病变及糖尿病都与enfortumab相关, 其中一些毒性反应已在含MMAE的抗体疗法中得到注意。我们预计BT8009在临床试验中也会出现类似的毒性反应。

BT8009表现出良好的临床前特征, 且对一系列细胞系来源的异体移植肿瘤模型有效。

方法: BT8009-100试验 (NCT04561362) 将评估每周用药及隔周用药BT8009的安全性及耐受性, 用药方式为单药或每四周接受一次nivolumab联合治疗。确定实际的2期剂量及顺序将是未来进一步研究安全性及有效性的关键, 同时也是通过免疫组化确定肿瘤Nectin-4表达水平基线的早期检查。SOC分类下 (即膀胱、乳腺、胰腺、头颈、胃、食道和卵巢) 的Nectin-4表达的晚期实体瘤患者将被纳入试验。患者需存在可用的肿瘤组织、可接受的血液学及其他关键器官功能, 并愿意参与。遵守即将制定的适当的道德和监管批准和建议。排除标准包括不受控制的脑转移、不受控制的高血压及使用CYP3A4抑制剂, 另外nivolumab队列还将排除曾有重大自身免疫性疾病史的患者。PK样本采集将在第一天至第十五天进行。每两个月将根据RECIST进行放射学肿瘤评估。临床试验信息: NCT04561362

(十九) BDC-1001

1. BDC-1001, 一种新型HER2靶向TLR 7/8免疫激活抗体偶联药物, 在晚期HER2表达实体瘤患者中的1/2期临床试验初步结果

作者: Manish Sharma等

背景: BDC-1001是一种新型ISAC, 由研究性药物trastuzumab类似物通过不可裂解的连接子与TLR 7/8激动剂相偶联。BDC-1001被设计用于激活先天免疫系统, 激发抗体介导的免疫应答 (如抗体依赖的细胞吞噬) 和持久的获得性免疫反应。在耐受抗HER2治疗的临床前肿瘤模型中, BDC-1001显示了强大而持久的免疫介导的抗肿瘤效果。

方法: 一项由4部分组成的1/2期剂量递增/剂量扩展临床试验已经启动, 用于评估BDC-1001 ± PD1抑制剂pembrolizumab在接受标准护理后疾病发生进展的HER2阳性实体瘤患者中效果 (NCT04278144)。本次报告了单药治疗剂量递增阶段 (第一部分) 的初步结果。晚期转移性HER2阳性 (IHC 2/3+) 或肿瘤增大的患者每21天接受一次BDC-1001静脉滴注。试验采用3+3设计, 每剂量组入组12例患者, 允许回填 (backfill allowed)。主要目标是评估安全性、耐受性、剂量限制毒性 (DLTs),

并确定二期剂量；次要目标是评估药代动力学（PK）、药效学及初步抗肿瘤效果。

结果：截至2021年1月29日，已入组20例中位年龄为65岁（46-85岁）的患者，参加了4个剂量水平（0.15mg/kg至5mg/kg）的治疗。癌症类型包括乳腺癌、胆管癌、宫颈癌、结直肠（CRC）癌、肺癌、胃食管癌、唾液腺癌、尿道癌和子宫内膜癌。患者曾接受过中位为4线的治疗（1-7）；65%的患者曾接受过至少一线抗HER2治疗。所有患者都完成了21天DLT周期；未观察到DLTs或药物相关的严重不良事件（AEs）。被认为是BDC-1001相关的AEs为轻度至中度，包括输液相关反应。尚未达到MTD（治疗时间为5-17+周）；招募工作正在进行。PK评估显示，Cmax水平与基于非人灵长类动物（NHP）的预测模型一致。一例微卫星稳定型（MSS）HER2+CRC伴肺转移的患者在4个周期后确认部分缓解，目前仍在治疗；两例转移性MSS HER2+CRC患者疾病稳定（SD），一例曾接受过多线治疗的MSS子宫内膜癌伴肺转移的患者确认SD，目前仍在治疗17+周；其中三名患者曾接受过二线抗HER2治疗。

结论：本项首次人类试验中，BDC-1001在迄今为止的测试剂量（5 mg/kg）内似乎耐受性良好，Cmax水平达到了NHP模型的预测水平。在包括曾接受过抗HER2治疗的患者中，观察到临床活性证据。剂量递增试验正在进行，后续将与CPI联用，并在选定的肿瘤类型中进行二期试验。临床试验信息：NCT04278144

(二十) PEN-221

1.PEN-221，生长抑素类似物（SSA）-DM1偶联药物，在晚期胃肠道（GI）中段神经内分泌肿瘤（NET）患者中的II期安全性及有效性结果

作者：Daniel M. Halperin等

背景：PEN-221是一种小分子偶联药物，由与SSTR2结合的生长抑素类似物与DM1毒素偶联而成。PEN-221-001是一项评估PEN-221在高度分化的神经内分泌肿瘤（NETs）及小细胞肺癌中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）及初步疗效的临床研究。我们在此展示了胃肠道中段队列患者的疗效结果，以及整个试验的安全性数据。

方法：晚期SSTR2+（通过影像学方法）GI中段NETs患者被纳入本研究队列。主要目标为确定PEN-221在入组前6个月内通过影像学确认肿瘤发生进展的患者中，每3周一次静脉注射的安全性及有效性。曾接受过细胞毒性化疗的患者被排除。根据RECIST 1.1版评估初步疗效。存在有临床意义的有效性被定义为临床获益率（CBR）大于75%，及中位无进展生存期（mPFS）大于8个月。

结果：2018年1月至2020年6月，共招募32例患者（17M/15F），本报告的数据截止日期为2020年7月31日。前9例患者按I期确定的最大耐受剂量18 mg进行治疗。在对这些患者的安全性、耐受性及PK数据进行审查后，所有后续患者的治疗方案被修改为8.8 mg/m²，以在所有患者中获得更一致的暴露量（AUC），同时减少体表面积（BSA）较低的患者的毒性反应。本队列患者接受治疗的平均周期数为7个（范围为1-18），在数据截至时有5例患者仍在接受治疗。在8.8 mg/m²的剂量下，所有受试者对PEN-221的耐受性良好。常见（≥20%）PEN-221相关的任何等级的不良事件包括疲乏（39%）、恶心（38%）、腹泻（35%）、食欲减退（30%）、输液反应（24%）、谷草转氨酶/谷丙转氨酶/碱性磷酸酶升高（24%）以及周围神经病变（21%）。

其中仅14起（10%）不良事件为3级或以上。2例或更多患者中报告的3级PEN-221相关不良事件包括疲乏（7.6%）、谷草转氨酶/谷丙转氨酶/碱性磷酸酶升高（7.6%）及周围神经病变（3%）。PEN-221的中位血浆半衰期为4.5小时，通过基于BSA的剂量均一化暴露量。在26例可评估相应的患者中，最佳响应为23例（88.5%）疾病稳定（SD），CBR为88.5%。在10例（38%）患者中观察到靶病灶缩小。该队列的中位PFS为9个月（CI 5 - 16.5个月）。肿瘤标志物数据（神经元特异性烯醇化酶、嗜铬粒蛋白A、5-羟基吲哚乙酸和循环肿瘤细胞）也将被介绍。

结论： PEN-221在每三周一次8.8 mg/m²剂量下表现出良好的耐受性，且其有效性超过临床有效性目标，CBR达到88.5%，mPFS达到9个月。PEN-221在GI中段NET患者中的随机临床试验正在进行中。临床试验信息：NCT02936323

(二十一) Cofetuzumab pelidotin

1. cofetuzumab pelidotin（PTK7靶向抗体偶联药物）在表达PTK7的复发性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的开放标签、单臂1b期研究

作者： Eric S. Schaefer等

背景： 酪氨酸蛋白激酶7（PTK7）是一种高度保守的受体酪氨酸激酶，参与Wnt信号传导通路，在包括非小细胞肺癌（NSCLC）在内的一系列肿瘤中过表达。Cofetuzumab pelidotin（ABBV-647）是一种抗PTK7抗体偶联药物，由hu6MO24单克隆抗体、可裂解半胱氨酸连接子及Aur0101（一种auristatin类微管蛋白抑制剂）组成。Cofetuzumab pelidotin在临床前研究中展示出良好的抗肿瘤效果（Damelin et al. Sci Transl Med 2017;9[372]:eaag2611），在一项针对晚期实体瘤患者的一期临床研究中表现出可控的安全性及针对NSCLC的有前景的抗肿瘤活性（Sachdev et al. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5565）。

方法： 本项开放标签、单臂、多种的1b期研究（NCT04189614）将在约40例PTK7表达的复发性NSCLC患者中评估cofetuzumab pelidotin的抗肿瘤活性及安全性。主要目标是根据RECIST 1.1版评估cofetuzumab pelidotin的客观缓解率。次要目标包括缓解持续时间、无进展生存期、总生存期、安全性及耐受性。研究过程中将收集药代动力学及生物标志物样本用于分析。患者年龄必须在18岁及以上，ECOG评分为0-1，且患有复发性组织学确诊的PTK7表达（通过免疫组化检验）NSCLC。患者必须在接受含铂双药化疗及免疫检查点抑制剂（针对无可靶向的基因突变的肿瘤）治疗，或含铂双药化疗及靶向药物（针对有可靶向的基因突变的肿瘤）治疗后发生疾病进展。患者必须曾接受二线及以下的系统性治疗（三线及以下针对肿瘤的靶向治疗），包括不超过一线的系统性化疗。每三周静脉滴注一次Cofetuzumab pelidotin（2.8 mg/kg），直到患者发生疾病进展、不可耐受的毒性或满足其他研究终止标准。本研究于2020年2月13日开始，患者招募仍在进行。临床试验信息：NCT04189614

三、风险提示

新药研发进展和结果不及预期，国内企业国际化推进不及预期。

广发医药行业研究小组

- 罗佳荣：首席分析师，上海财经大学管理学硕士，2016 年进入广发证券发展研究中心。
- 孙辰阳：资深分析师，北京大学金融信息工程硕士，2017 年进入广发证券发展研究中心。
- 孔令岩：资深分析师，武汉大学金融学硕士，2018 年进入广发证券发展研究中心。
- 马步云：资深分析师，清华大学金融学硕士，2019 年进入广发证券发展研究中心。
- 漆经纬：资深分析师，美国乔治华盛顿大学硕士，2020 年 5 月进入广发证券发展研究中心。
- 李安飞：资深分析师，中山大学医学硕士，2018 年进入广发证券发展研究中心。
- 李东升：研究助理，上海交通大学硕士，2019 年进入广发证券发展研究中心。
- 肖鸿德：研究助理，南加州大学硕士，2020 年 3 月加入广发证券。

广发证券—行业投资评级说明

- 买入：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 10%以上。
- 持有：预期未来 12 个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-10%~+10%。
- 卖出：预期未来 12 个月内，股价表现弱于大盘 10%以上。

广发证券—公司投资评级说明

- 买入：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 15%以上。
- 增持：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 5%-15%。
- 持有：预期未来 12 个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-5%~+5%。
- 卖出：预期未来 12 个月内，股价表现弱于大盘 5%以上。

联系我们

	广州市	深圳市	北京市	上海市	香港
地址	广州市天河区马场路 26 号广发证券大厦 35 楼	深圳市福田区益田路 6001 号太平金融大厦 31 层	北京市西城区月坛北街 2 号月坛大厦 18 层	上海市浦东新区南泉北路 429 号泰康保险大厦 37 楼	香港德辅道中 189 号李宝椿大厦 29 及 30 楼
邮政编码	510627	518026	100045	200120	-
客服邮箱	gfzqyf@gf.com.cn				

法律主体声明

本报告由广发证券股份有限公司或其关联机构制作，广发证券股份有限公司及其关联机构以下统称为“广发证券”。本报告的分销依据不同国家、地区的法律、法规和监管要求由广发证券于该国家或地区的具有相关合法合规经营资质的子公司/经营机构完成。

广发证券股份有限公司具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，接受中国证监会监管，负责本报告于中国（港澳台地区除外）的分销。广发证券（香港）经纪有限公司具备香港证监会批复的就证券提供意见（4 号牌照）的牌照，接受香港证监会监管，负责本报告于中国香港地区的分销。

本报告署名研究人员所持中国证券业协会注册分析师资质信息和香港证监会批复的牌照信息已于署名研究人员姓名处披露。

重要声明

广发证券股份有限公司及其关联机构可能与本报告中提及的公司寻求或正在建立业务关系，因此，投资者应当考虑广发证券股份有限公司及其关联机构因可能存在的潜在利益冲突而对本报告的独立性产生影响。投资者不应仅依据本报告内容作出任何投资决策。投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，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者口头承诺均为无效。

本报告署名研究人员、联系人（以下均简称“研究人员”）针对本报告中相关公司或证券的研究分析内容，在此声明：（1）本报告的全部分析结论、研究观点均精确反映研究人员于本报告发出当日的关于相关公司或证券的所有个人观点，并不代表广发证券的立场；（2）研究人员的部分或全部的报酬无论在过去、现在还是将来均不会与本报告所述特定分析结论、研究观点具有直接或间接的联系。

研究人员制作本报告的报酬标准依据研究质量、客户评价、工作量等多种因素确定，其影响因素亦包括广发证券的整体经营收入，该等经营收入部分来源于广发证券的投资银行类业务。

本报告仅面向经广发证券授权使用的客户/特定合作机构发送，不对外公开发布，只有接收人才可以使用，且对于接收人而言具有保密义务。广发证券并不因相关人员通过其他途径收到或阅读本报告而视其为广发证券的客户。在特定国家或地区传播或者发布本报告可能违反当地法律，广发证券并未采取任何行动以允许于该等国家或地区传播或者分销本报告。

本报告所提及证券可能不被允许在某些国家或地区内出售。请注意，投资涉及风险，证券价格可能会波动，因此投资回报可能会有所变化，过去的业绩并不保证未来的表现。本报告的内容、观点或建议并未考虑任何个别客户的具体投资目标、财务状况和特殊需求，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被广发证券认为可靠，但广发证券不对其准确性、完整性做出任何保证。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价。广发证券不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策，如有需要，应先咨询专业意见。

广发证券可发出其它与本报告所载信息不一致及有不同结论的报告。本报告反映研究人员的不同观点、见解及分析方法，并不代表广发证券的立场。广发证券的销售人员、交易员或其他专业人士可能以书面或口头形式，向其客户或自营交易部门提供与本报告观点相反的市场评论或交易策略，广发证券的自营交易部门亦可能会有与本报告观点不一致，甚至相反的投资策略。报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且无需另行通告。广发证券或其证券研究报告业务的相关董事、高级职员、分析师和员工可能拥有本报告所提及证券的权益。在阅读本报告时，收件人应了解相关的权益披露（若有）。

本研究报告可能包括和/或描述/呈列期货合约价格的事实历史信息（“信息”）。请注意此信息仅供用作组成我们的研究方法/分析中的部分论点/依据/证据，以支持我们对所述相关行业/公司的观点的结论。在任何情况下，它并不（明示或暗示）与香港证监会第5类受规管活动（就期货合约提供意见）有关联或构成此活动。

权益披露

(1) 广发证券（香港）跟本研究报告所述公司在过去12个月内并没有任何投资银行业务的关系。

版权声明

未经广发证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。