

2023 ASCO

NSCLC 研发进展精解

Insight / June, 2023

关于 Insight 数据库

Insight 数据库 (db.dxy.cn) 是丁香园在药学领域建立的数据情报平台, 专注于医药行业 17 年, 为药企、投资公司、CRO 等国内外 3000 多家企业提供全球新药、临床试验结果、品种筛选、企业分析等整合分析解决方案以及申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据。

Insight 数据库为企业提供**数据准确、功能好用、专业交付**的数据情报产品, 助力企业决策更精准, 工作更高效。

关于 Insight 自研报告

Insight 自研报告是由 Insight 医药分析师整合分析输出的报告, 数据来源以 Insight 数据库中的数据为主。目前分为全球新药月报、行业研究专题报告等类型, 可通过关注【Insight 数据库】公众号及时获取相关内容。



Insight 数据库「临床试验结果」
已上线 2023 ASCO 数据快速筛选
扫码免费申请全库试用

概览摘要

美国东部时间 6 月 2~6 日，2023 年度的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会在芝加哥召开，作为全球最具影响力的肿瘤学术盛会之一，NSCLC 领域有一系列重磅研究公布。随着本土创新药的崛起，中国创新药企大放异彩。Insight 数据库专注于全球新药和临床试验结果数据的收集，以终点指标数据、试验分组信息、亚组分析结论等维度的数据整合方式，共收录 814 篇摘要，其中选取了 NSCLC 领域的重磅临床研究及新兴疗法的临床试验结果，进行详细盘点。

■ 奥希替尼奠定靶向术后辅助治疗标准地位，冲击 ucEGFRmut NSCLC 一线治疗

- ◇ ADAURA 研究首个证实靶向治疗能为 I B-III A 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者带来 DFS 和 OS 统计学显著性获益
- ◇ UNICORN 研究进一步为奥希替尼作为 ucEGFR 突变患者一线治疗选择提供了更加充分的证据支持

■ 帕博利珠单抗开启 NSCLC 围手术期全程免疫治疗

- ◇ KEYNOTE-671 研究是当前唯一——一个以 OS 为主要研究终点的围手术期免疫治疗 III 期临床研究，显示出 OS 获益趋势

■ 瑞普替尼的 TRIDENT-1 研究变革晚期 ROS1 阳性 NSCLC 临床治疗格局

■ TTFIELDS 联合 SOC 治疗 NSCLC 取得阳性结果

■ 中国创新药企大放异彩

- ◇ 君实生物的特瑞普利单抗的 Neotorch 研究引领围手术期治疗新格局，CHOICE-01 研究刷新一线非鳞 NSCLC 长生存记录
- ◇ 迪哲医药的舒沃替尼打破 EGFR-Ex20Ins 突变 NSCLC 难治魔咒
- ◇ 阿斯利康和晨泰医药合作开发的新一代 EGFR-TKI 佐利替尼一线治疗 NSCLC 脑转移
- ◇ 百利天恒的首款 EGFR x HER3 双抗及 ADC 均获得积极结果
- ◇ 康方生物的全球首款 PD-1/VEGF 双抗依沃西单抗 (AK112) 更新 NSCLC 临床试验数据
- ◇ 科伦博泰的 Trop2 ADC 药物 Sacituzumab tirumotecan (SKB264) 成为后线治疗 EGFR 突变的 NSCLC 中潜在 BIC

缩略词

Acronym

ADC：抗体偶联药物

BBB：血脑屏障

BIC：同类最优

CNS：中枢神经系统

CSCO：中国临床肿瘤学会

DAR：药物/抗体比率

DCR：疾病控制率

DFS：无病生存期

DoR：缓解持续时间

EFS：无事件生存率

ESMO：欧洲肿瘤学学会

Ex19del：外显子19缺失

Ex20Ins：外显子20插入

FIC：首创药物

GBM：胶质母细胞瘤

HR：风险值

I/O：肿瘤免疫治疗

ICI：免疫检查点抑制剂

ICP：免疫检查点

irAE：免疫相关不良事件

MPR：主要病理学缓解

NCCN：美国国立综合癌症网络

NSCLC：非小细胞肺癌

ORR：客观缓解率

OS：总生存期

pCR：病理学完全缓解

PD-L1 TPS：PD-L1肿瘤比例评分

PDUFA：处方药用户付费法案目标评审日期

PFS：无进展生存期

R0：完全切除

SOC：标准治疗

TEAE：治疗期间出现的不良事件

TKI：酪氨酸激酶抑制剂

TMB：肿瘤突变负荷

TRAE：治疗相关的不良事件

TTFields：肿瘤电场治疗

ucEGFRmut：EGFR罕见突变

内容目录

Contents

01 2023 ASCO 总览

02 NSCLC 疾病概览

03 NSCLC 重磅临床研究

04 NSCLC 新兴疗法

05 总结

06 其他领域亮点项目汇总

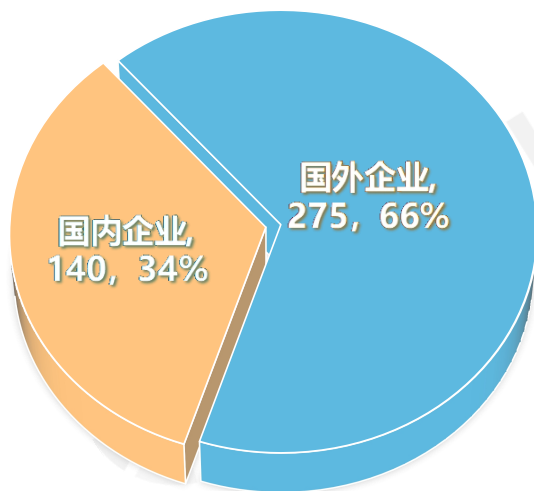
01

2023 ASCO总览

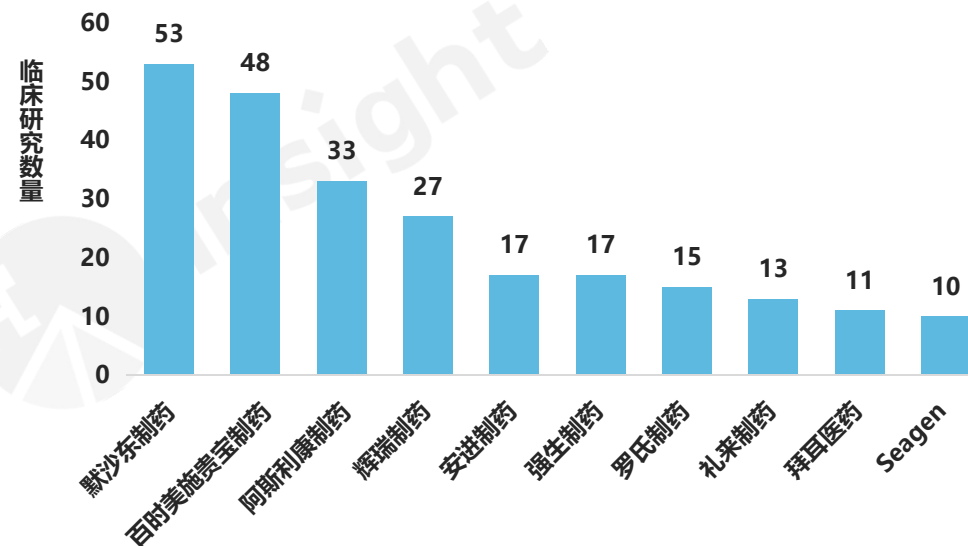
■ 国际巨头引领肿瘤研发赛道，国内企业群星璀璨

默沙东、BMS、阿斯利康作为国际巨头，引领研发热潮；随着本土创新药的崛起，恒瑞医药、百济神州等国内诸多药企纷纷携临床成果亮相世界舞台，ADC百花齐放，双抗/多抗优秀数据频出，中国共 19 项临床研究入选口头报告。

□ 2023 ASCO 临床研究企业分布



□ 2023 ASCO 临床研究国外企业分布 (TOP10)

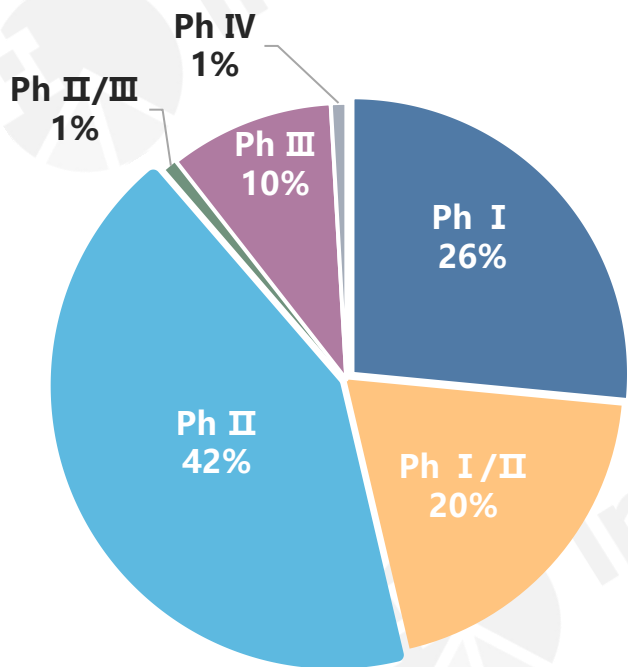


□ 2023 ASCO 临床研究国内企业分布 (TOP10)

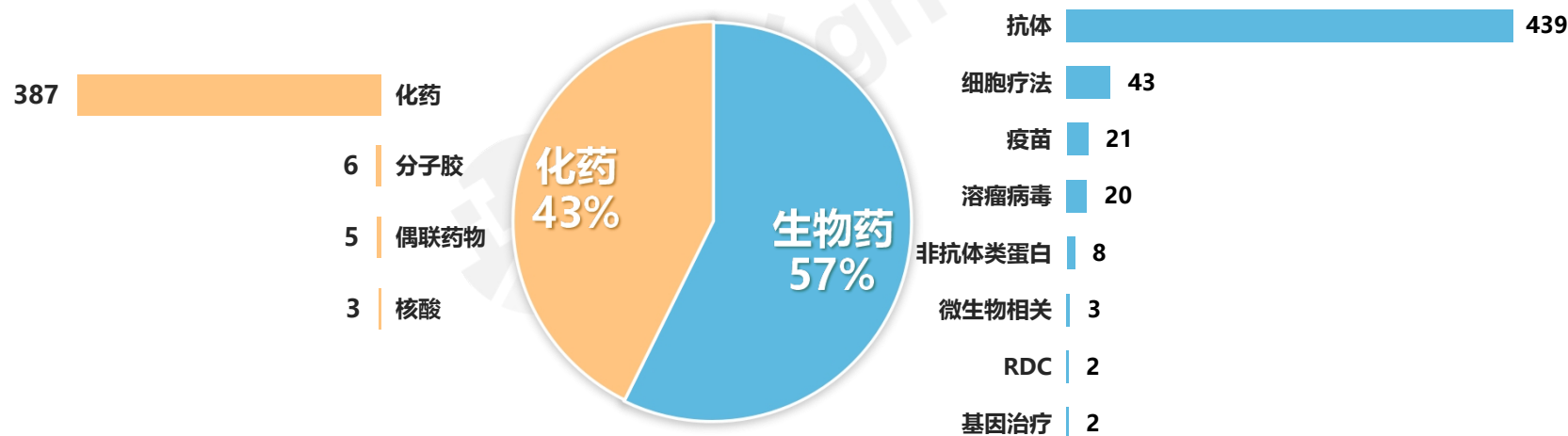


■ I/II 期临床研究布局居多，小分子/生物药旗鼓相当，I/O 治疗斩获头筹。

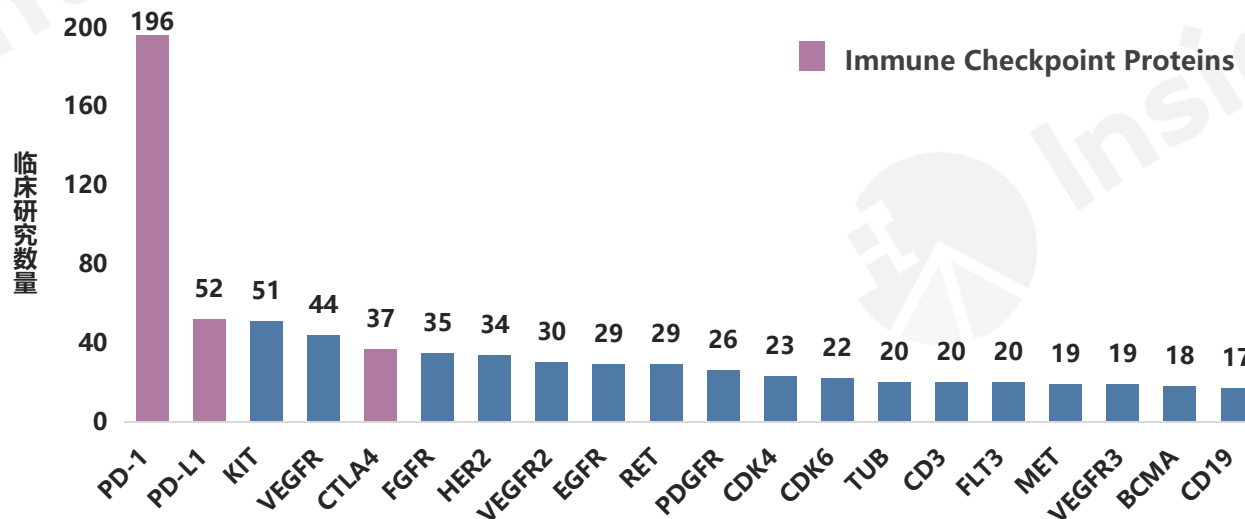
□ 2023 ASCO 临床研究分期分布



□ 2023 ASCO 临床研究成分类别分布



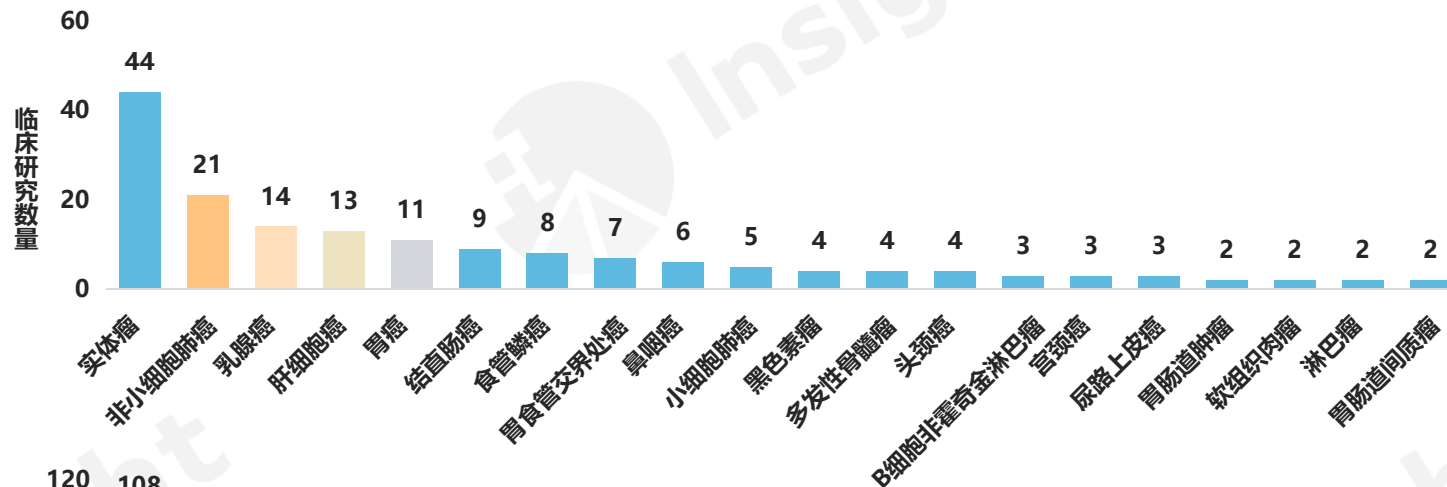
□ 2023 ASCO 临床研究成分靶点分布 (TOP20)



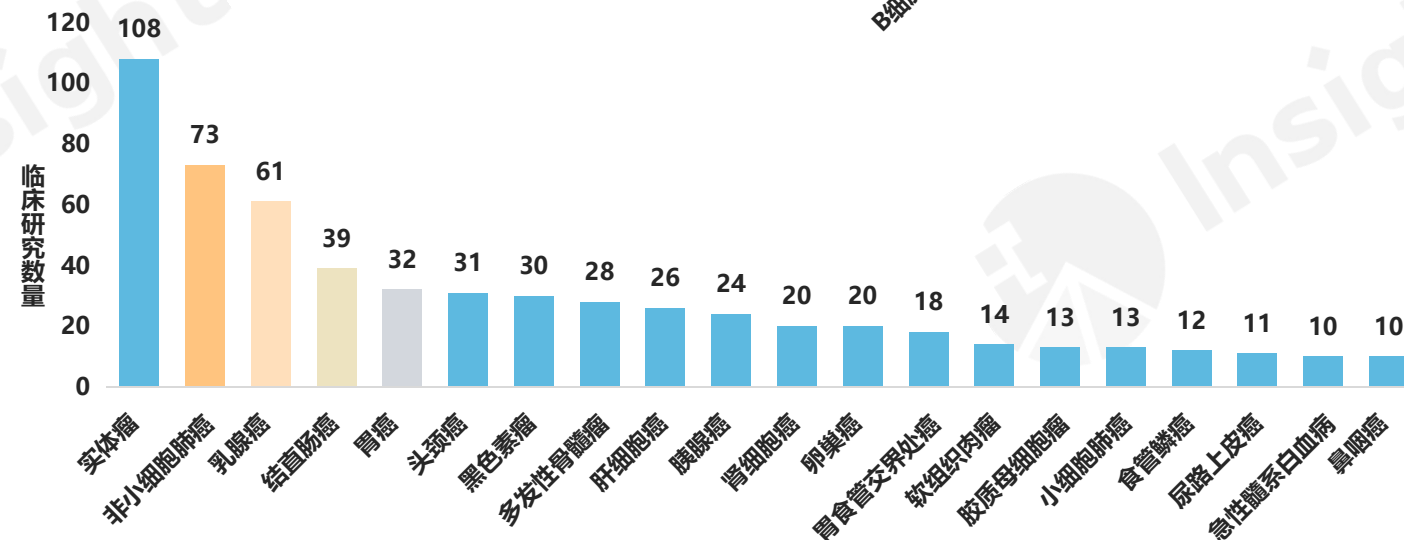
■ 非小细胞肺癌企业布局位居魁首，其他癌种缤纷呈现

NSCLC 在本次 ASCO 临床研究中企业布局占比约 12.3%/12.5%（全球/国内），研发热度领跑，相比 2022 ASCO 临床研究数量翻一番，各项成果璀璨夺目，给 NSCLC 各阶段患者带来全新的治疗选择和希望。本次 ASCO 报告分析重点聚焦 NSCLC 治疗领域进展。

□ 2023 ASCO 国内药企主要临床研究适应症分布 (TOP20)



□ 2023 ASCO 全球药企主要临床研究适应症分布 (TOP20)



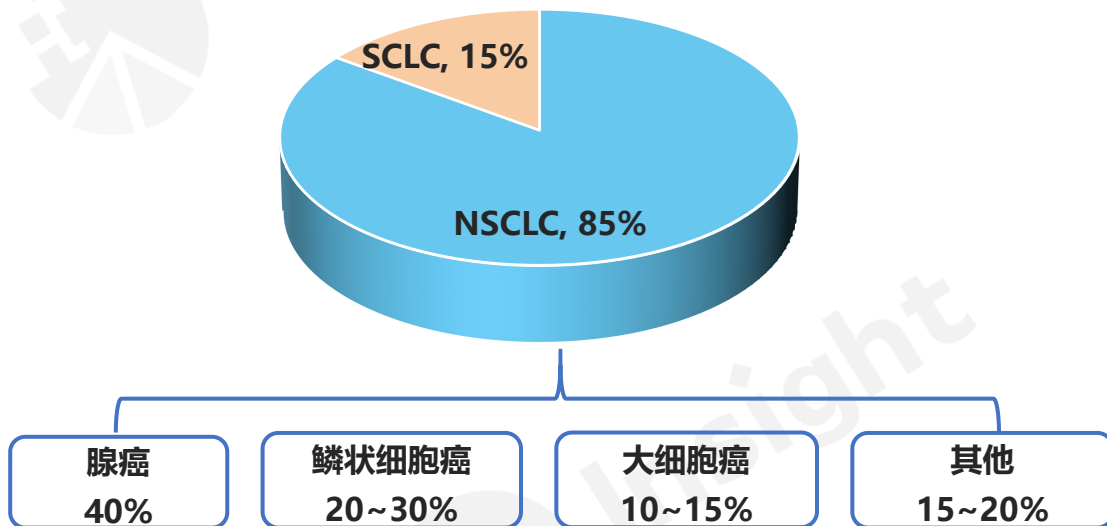
02

NSCLC疾病概览

■ 非小细胞肺癌

肺癌包括一组起源于下呼吸道内层细胞的恶性上皮肿瘤。相对于小细胞肺癌而言，NSCLC 实际是一大类疾病的总称，包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等。其占肺癌比例约 85%。NSCLC 是肿瘤学中个性化药物开发的前沿，其生物标志物驱动疗法的数量不断增加，旨在治疗具有驱动突变的肿瘤。

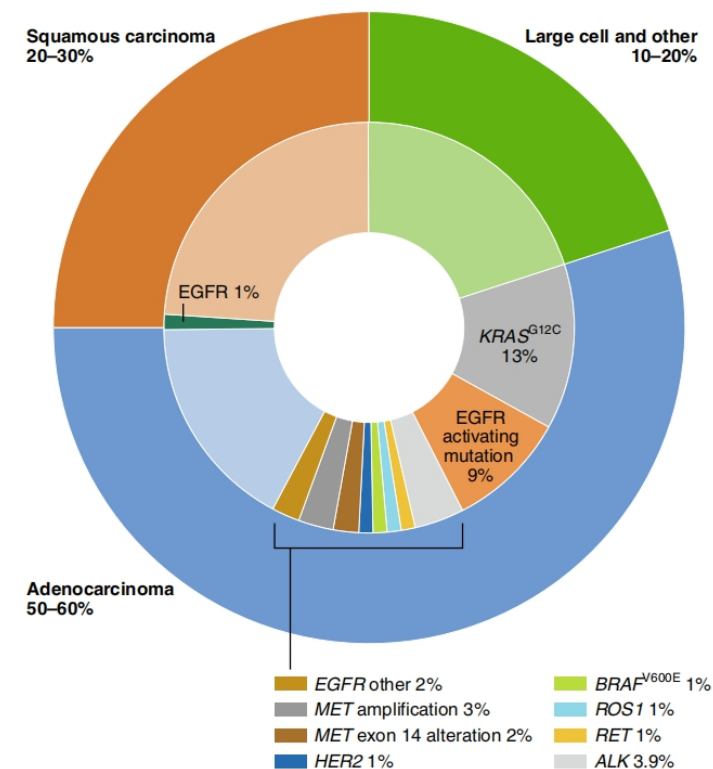
□ NSCLC 疾病分类



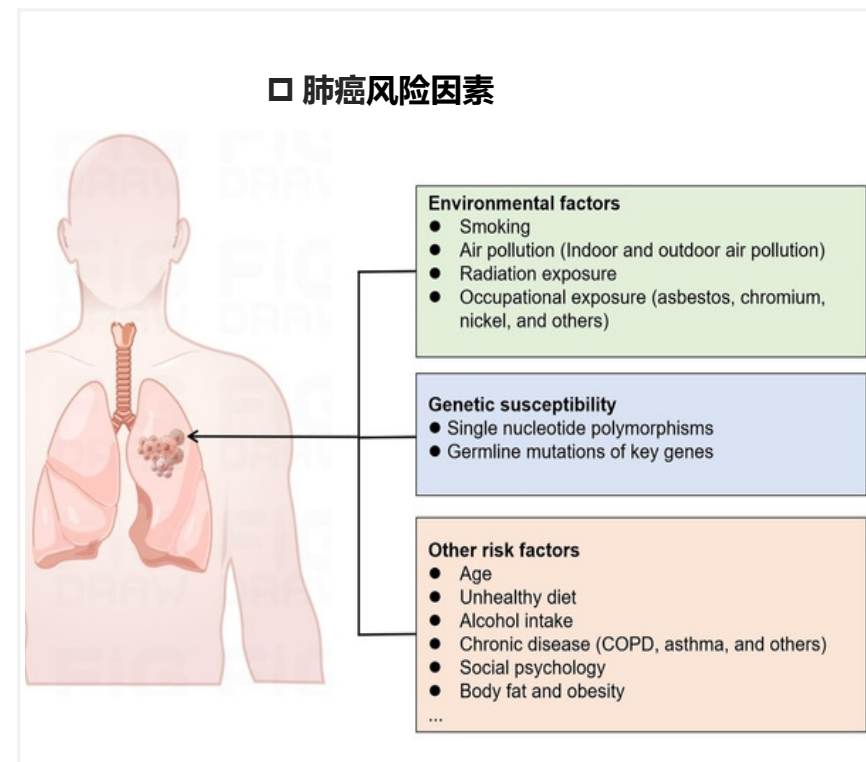
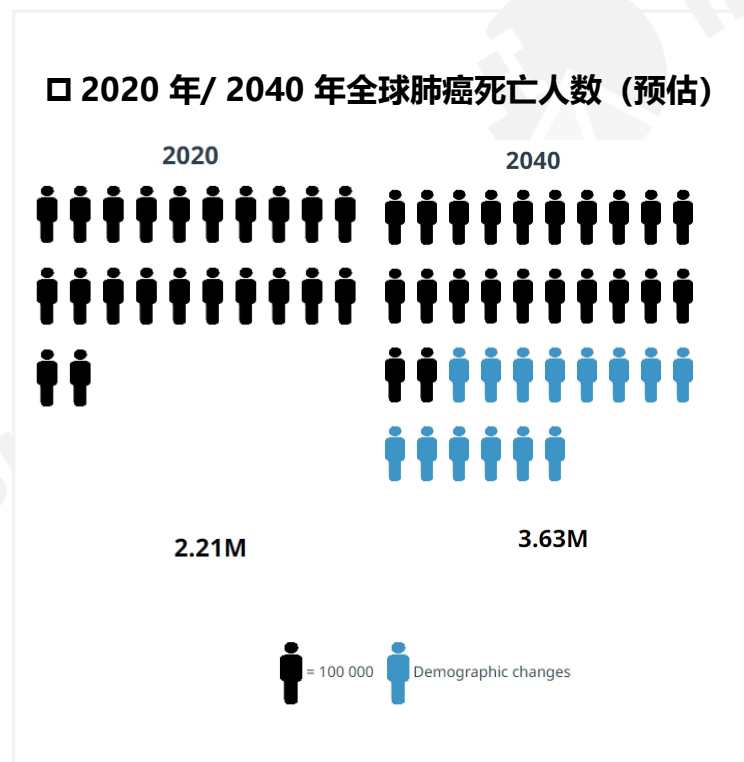
起源于支气管粘膜上皮，少数起源于大支气管的粘液腺，表现为肺周围型。在女性相对多见。

发生于表皮或附属器细胞，多为中央型肺癌。常见于老年男性，与吸烟关系密切。

□ NSCLC 病理及分子分型分布



- 2020 年全球新发肺癌病例约 **221 万** 人，位居全球癌症新发病例数第 **2** 位；死亡病例约 **180 万** 人，位居全球死亡病例数第 **1** 位。预计到 2040 年，肺癌的发病数将超过 **363 万** 例。中国新发病例及死亡病例**均居世界前列**，肺癌患者年龄标化的 5 年生存率仅 19.7%。
- 风险因素：吸烟、空气污染、遗传和病史、其它。



早期可切除 (I-III)

局部晚期/晚期 (III-IV)

PD-L1 阳性

- 新辅助**
- 帕博利珠单抗+雷莫西尤单抗 (EAST ENERGY)

EGFR 突变

- 新辅助**
- 奥希替尼 不佳 (NCT03433469)

- 辅助**
- 奥希替尼 (ADAURA)

无驱动基因突变

- 新辅助**
- 纳武利尤单抗+化疗 (CheckMate-816)
 - 纳武利尤单抗 ± Relatlimab (NEOpredict)
 - 度伐利尤单抗+化疗 (SAKK-16/18)

- 辅助**
- 帕博利珠单抗 (KEYNOTE-091)

- 围手术期**
- 特瑞普利单抗 (Neotorch) *
 - 帕博利珠单抗+化疗 (KEYNOTE-671) *
 - 替雷利珠单抗+化疗 (LungMark) *
 - 度伐利尤单抗+放疗 (NCT03694236)

驱动基因阳性

- EGFR 突变**
- 奥希替尼/吉非替尼 (1L: AGAIN) 不佳 不佳
 - 帕博利珠单抗+化疗 (2L: KEYNOTE-789)
 - 佐利替尼 (1L: EVEREST) *
 - 舒沃替尼 (2L: WU-KONG6) *
 - 奥希替尼 (1L: UNICORN)
 - 苏特替尼 (1L: CTR20190681)
 - 阿法替尼+化疗 (2L: NEJ025B)
 - AFM-24 (2L: NCT04259450)
 - Lazertinib (2L: KCSG LU20-15)
 - 特泊替尼+奥希替尼 (2L: INSIGHT-2)
 - 奈妥木单抗+奥希替尼+曲妥珠单抗 (2L: UCLA L-08)
 - 舒沃替尼 (1L: WU-KONG1, WU-KONG2, WU-KONG15) *
 - BLU-451 (2L: CONCERTO)
 - 奥希替尼+Quaratusugene ozeplasmid (2L: Acclaim-1)
 - GB263T (2L: NCT05332574) *
 - BLU-945±奥希替尼 (2L: SYMPHONY)
 - YK-029A (CTR20180350)
 - WSD0922 (2L: NCT04197934)
 - HS-10241+阿美替尼 (2L: NCT05430386) *
 - 埃万妥单抗+Lazertinib (1L: CHRYSALIS)

KRAS G12C 突变

- 索托拉西布 (CodeBreaK 200)
 - 索托拉西布 (SCARLET)
 - JDQ443 (KontRASt-01)
 - GEC-255 (CTR20212486)
- KRAS G12V 突变**
- Avutometinib±Defactinib (RAMP 202) 不佳

ALK 阳性

- 布格替尼 (1L: ALTA-1L)
- 布格替尼 (1L: J-ALTA)
- TGRX-326 (NCT05441956) *
- CT-3505 (NCT05257512) *

MET 突变

- 特泊替尼 (VISION)

HER2 突变

- 伊尼妥单抗+吡咯替尼 (NCT05016544) *
- BI-1810631 (2L: NCT04886804)

RET 阳性

- SY-5007 (NCT05278364) *

ROS1 阳性

- 瑞普替尼 (TRIDENT-1) *

PD-L1 阳性

- 度伐利尤单抗 (1L: SAKK-19/17)
- 帕博利珠单抗±伏林司他 (1L: NCT02638090)
- IBI 939+信迪利单抗 (1L: NCT04672369) *

无驱动基因突变

Mono

- TTFields (LUNAR)
- Rilvegostomig (2L: ARTEMIDE-01)
- Sacituzumab tirumotecan (KL264-01)
- Gotistobart (2L: NCT04140526)
- APG-2449 (2L: NCT03917043) *
- GT103 (2L: NCT04314089)
- MEM-288 (2L: NCT05076760)
- NBF-006 (NCT03819387)

Combi

- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (IFCT-1701) 相似
- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗+化疗 (1L: CheckMate 9LA)
- 信迪利单抗+GM-CSF+SBRT (2L: Sword) *
- 依沃西单抗+化疗 (1L: AK112-201) *
- Pevonedistat+多西他赛 (2L: NCT03228186)
- Izalontamab+化疗 (2L: NCT05020457) *
- 替雷利珠单抗+化疗 (NCT04507217) *
- 度伐利尤单抗+放疗 (CRUISER)
- 尤莱利单抗+特瑞普利单抗 (1L: NCT04322006)
- 纳武利尤单抗+CIMAvox-EGF (2L: NCT02955290)
- 索凡替尼+多西他赛 (2L: ChiCTR2100047313) *
- IMM60±帕博利珠单抗 (KEYNOTE-E69)
- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗+尼达尼布 (NCT03377023)
- ABTL0812+化疗 (1L: NCT03366480)
- 德达博妥单抗+帕博利珠单抗±化疗 (1L: TROPION-Lung02)

注:

- 加粗部分为本报告精解临床研究。
- 临床分期: ● III期 ● II/III期 ● II期 ● I/II期 ● I期。
- 未标明临床试验评价均为积极。

03

NSCLC 重磅临床研究

辅助靶向治疗

围手术期免疫治疗

驱动基因阳性 TKI 治疗

EGFR 敏感突变 NSCLC 辅助治疗探索

企业	试验代号	分期	人数(n)	疾病阶段	分组	临床结果
阿斯泰来罗氏制药	RADIANT	III期	973	I-III期	厄洛替尼 vs 安慰剂	mDFS(m)=50.5 vs 48.2 mDFS (EGFRm-positive)=46.4 vs 28.5
	EVAN	II期	102	III A期	厄洛替尼 vs 顺铂+长春瑞滨	OS (5-year): 84.8% vs 51.1%
阿斯利康制药	ADJUVANT	III期	222	II-III A期	吉非替尼 vs 长春瑞滨+顺铂	OS (5-year): 53.2% vs 51.2%
	IMPACT	III期	234	II-III A期	吉非替尼 vs 顺铂+长春瑞滨	OS (5-year): 78.0% vs 74.6%, HR=1.03
贝达药业	EVIDENCE	III期	322	II-III A期	埃克替尼 vs 化疗	mDFS(m): 47.0 vs 22.1
阿斯利康制药	ADAURA	III期	682	I B-III A期	奥希替尼 vs 安慰剂	OS (5-year): 88% vs 78%

- 厄洛替尼的 RADIANT 研究 DFS 无获益；虽然厄洛替尼的 EVAN 研究是首个获得 OS 获益的 TKI 辅助治疗研究，但该研究仅纳入了 III A 期患者切为 II 期试验，其结果还需要在更早期、更广泛人群的 III 期试验中进一步验证
- 吉非替尼的 ADJUVANT 研究和 IMPACT 研究均未获得 OS 获益
- 埃克替尼的 EVIDENCE 研究尚无 OS 数据公布
- 奥希替尼的 ADAURA 研究是首个证实靶向辅助治疗为已切除的 EGFR 突变的 I B/III A 期 NSCLC 患者带来 OS 显著性获益的 III 期研究

数据来源：Insight 数据库；阿斯利康官网

ADAURA 研究临床结果

分组	全人群 (I B/II/III A 期)	II/III A 期患者
mOS/月 次要终点	NR vs NR	HR=0.49
OS(5-year) 次要终点	88% vs 78%, HR=0.49	85% vs 73%
mDFS/月 (CNS)	/	NR vs NR, HR=0.24
OS (亚组结果)	接受辅助化疗: HR=0.49 未接受辅助化疗: HR=0.47 Ex19del 突变: HR=0.35 L858R 突变: HR=0.68	/

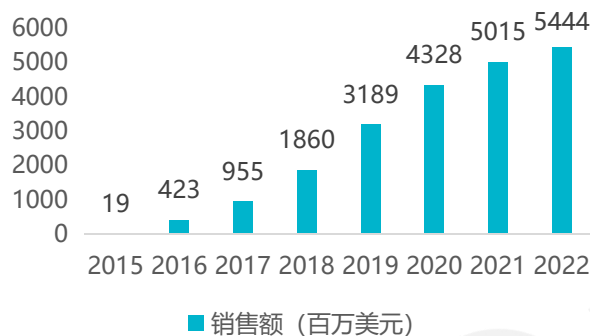
- 结果证实奥希替尼辅助治疗 **DFS 可以转化为 OS 的获益**。ADAURA 研究将继续延长随访时间，每 2-3 年更新生存结果
- 奥希替尼**改善了 CNS 疗效**，II/III A 期患者的 HR 为 0.24
- 无论患者是否接受过辅助治疗均能获得 OS 获益，**为术后辅助“去化疗”提供了借鉴**
- 为进一步明确 EGFR 驱动基因阳性患者的术前靶向治疗的疗效，以中国患者人群为主要研究对象的 NeoADAURA 研究正在深入探索

■ 奥希替尼已获批适应症

EGFR T790M 突变阳性 晚期 NSCLC 二线治疗	EGFR 突变晚期 NSCLC 一线治疗*	EGFR 突变 早期 NSCLC 辅助治疗#
2015-11-13 美国	2018-04-18 美国	2020-12-18 美国
2016-02-02 EMA	2018-06-08 EMA	2021-04-07 中国
2016-03-28 日本	2018-08-21 日本	2021-05-28 EMA
2017-03-24 中国	2019-09-01 中国	2022-08-25 日本

*获得 NCCN、ESMO、CSCO 及日本肺癌诊疗指南一线治疗首选推荐

#NCCN 和 CSCO 指南先后将奥希替尼推荐用作 I B-III A 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者术后的辅助治疗



从奥希替尼 2015-2022 年的销售额可以看到 2018-2020 年一线治疗获批使奥希替尼的销售额维持高速增长。辅助治疗获批使奥希替尼的销售额仍保持平稳增长

■ ucEGFRmut NSCLC 治疗现状

- 转移性 ucEGFRmut NSCLC 的治疗药物有限，仅有勃林格殷格翰制药的第二代 TKI 阿法替尼获得 FDA 批准用于携带 L861Q、G719X 或 S768I 突变的 NSCLC 患者的一线治疗。

■ 2023 ASCO 公布的 UNICORN 研究临床结果

- UNICORN 研究是一项多中心、开放标签、单臂的回顾性研究，探索分析了奥希替尼治疗携带 EGFR 罕见突变（不包括 Ex20Ins 突变）的未经治疗的转移性 NSCLC 患者的治疗前景

终点指标	KCSG-LU15-09 (II期)	UNICORN (其他)
数据来源	Journal of Clinical Oncology	2023 ASCO
人数(n)	36	40
ORR 主要终点	50%	55%
DCR	/	90%
mPFS/月	8.2	9.4
mOS/月	NR	NR
mDoR/月	11.2	22.7
AE(grade 3/4)	/	27.5%

- KCSG-LU15-09 研究是首个前瞻性研究，显示了奥希替尼治疗罕见突变的出色疗效。UNICORN 研究进一步为奥希替尼作为 ucEGFR 突变患者一线治疗选择提供了更加充分的证据支持

■ 已公布积极结果的 NSCLC 围手术期免疫治疗模式

药品名称	企业	登记号	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
纳武利尤单抗+化疗	百时美施贵宝制药, 小野制药	CheckMate-816 NCT02998528 	Phase 3 (新辅助) ; I B-III A 期; n=358; mEFS(m)=31.6 vs 20.8, HR=0.63; EFS(Non pCR) HR=0.84													
阿替利珠单抗+化疗	罗氏制药	IMpower-010 NCT02486718 	Phase 3 (辅助) ; I B-III A 期; n=1005; mDFS(m)=NR vs 35.3, HR=0.66													
帕博利珠单抗	默沙东制药	KEYNOTE-091 NCT02504372 	Phase 3 (辅助) ; I B-III A 期; n=1177; mDFS(m)=58.7 vs 34.9, HR=0.73													
术前(帕博利珠单抗+化疗)+ 术后帕博利珠单抗	默沙东制药	KEYNOTE-671 NCT03425643 	Phase 3 (新辅助+辅助) ; II-III B 期; n=797; mEFS(m)=NR vs 17, HR=0.58 ; OS HR=0.73; EFS(Non pCR) HR=0.69													
术前(特瑞普利单抗+含铂双药化疗)+ 术后(特瑞普利单抗+含铂双药化疗)	君实生物	Neotorch NCT04158440 	Phase 3 (新辅助+辅助) ; III 期; n=404; mEFS(m)=NR vs 15.1, HR=0.40													
术前(度伐利尤单抗+化疗)+ 术后度伐利尤单抗	阿斯利康制药	AEGEAN NCT03800134 	Phase 3 (新辅助+辅助) ; II-III B; n=802; mEFS(m)=NR vs 25.9, HR=0.68													

Scope: China global

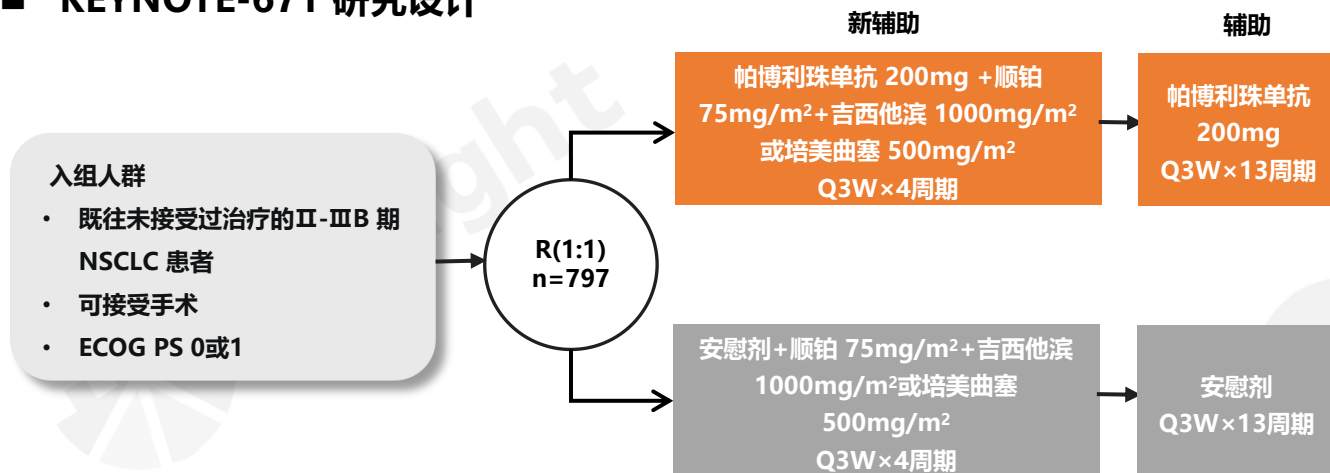
新辅助+手术

手术+辅助

新辅助+手术+辅助

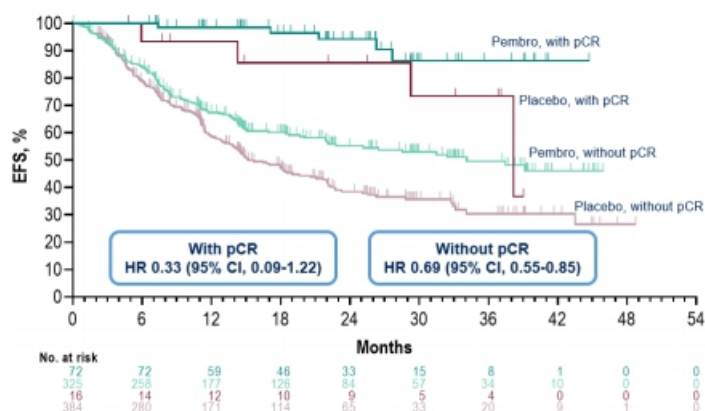
- 帕博利珠单抗 KEYNOTE-671 研究的 mEFS 的 HR 为 0.58, 对比 KEYNOTE-091 研究的 mDFS 的 HR 为 0.73, 表明新辅助治疗是必要的
- 帕博利珠单抗 KEYNOTE-671 研究中未达到 pCR 的患者的 EFS HR 为 0.69, 而纳武利尤单抗单抗 CheckMate-816 研究中未达到 pCR 的患者的 EFS HR 为 0.84, 暗示在新辅助免疫治疗后使用辅助免疫治疗或许能进一步提升治疗效果

KEYNOTE-671 研究设计



KEYNOTE-671 研究结论

Exploratory analysis of EFS by pCR status

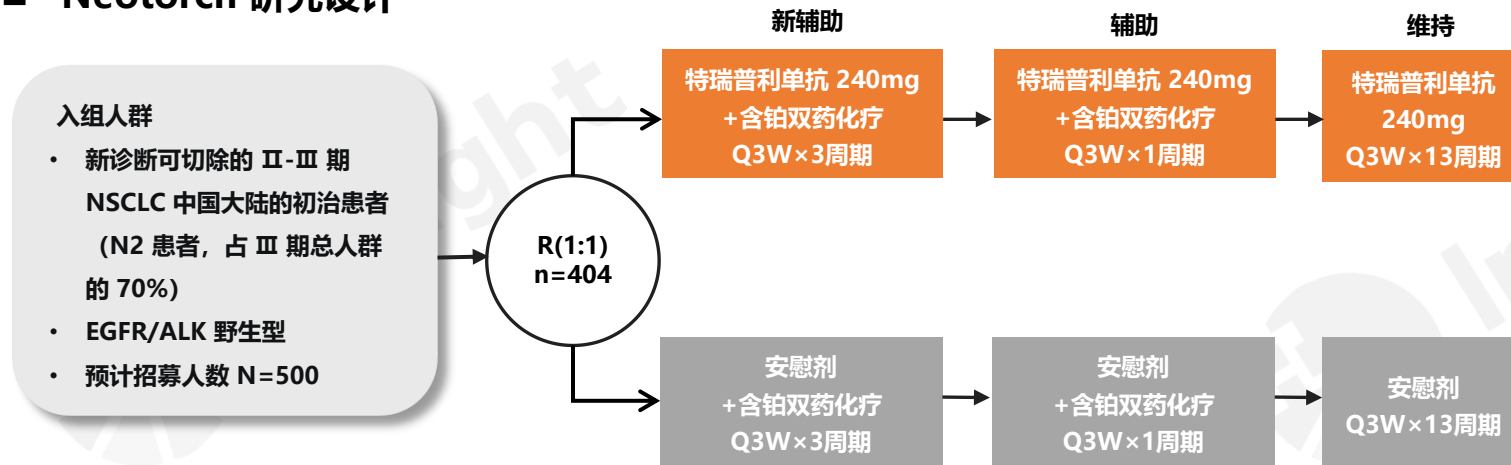


- 相比于单用新辅助化疗，围手术期加用帕博利珠单抗可显著改善患者 EFS，并提升mPR率和 pCR
- 主要终点 OS 显示获益趋势**
- 无论患者是否达到 pCR，EFS 均能获益
- 基于 KEYNOTE-671 研究，FDA 已经接受帕博利珠单抗的上市申请，PDUFA 为 2023 年 10 月 16 日

KEYNOTE-671 研究临床结果

	有效性结果	安全性结果	
终点指标	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	终点指标	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗
mEFS/月 主要终点	NR vs 17	TRAE (≥grade 3) 次要终点	44.9% vs 37.3%
EFS(2-year) 主要终点	62.4% vs 40.6%	TRAE (discontinuation) 次要终点	12.6% vs 5.3%
EFS 主要终点		death 次要终点	1% vs 0.8%
		irAE 次要终点	25.3% vs 10.5%
OS 主要终点		/	/
pCR 次要终点	18.1% vs 4% difference=14.2%		
mPR 次要终点	30.2% vs 11% difference=19.2%		

Neotorch 研究设计



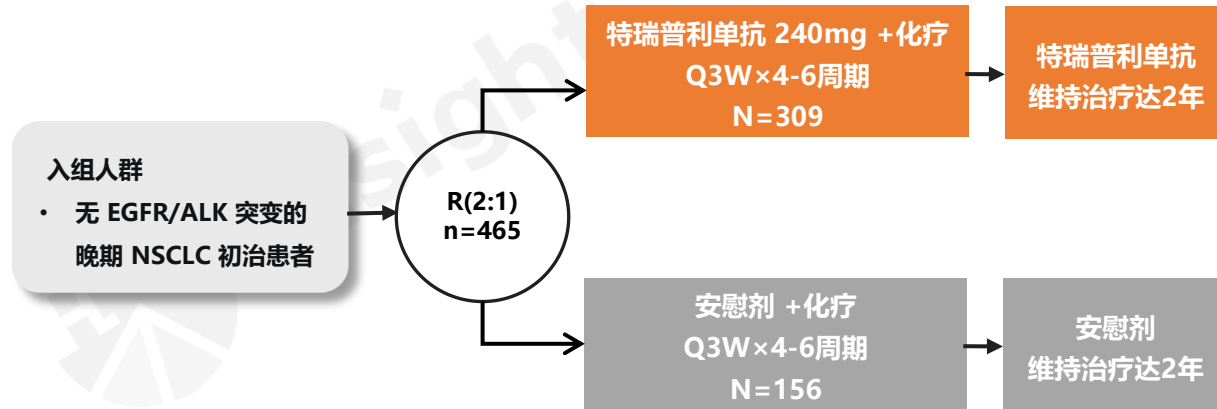
Neotorch 研究初步临床结果

III 期患者结果		关键亚组结果	
终点指标	特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	终点指标	特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗
mEFS/月 主要终点	NR vs 15.1 HR=0.40	mEFS/月	1) PD-L1 < 1% or NE (n=139): NE vs 15.3, HR=0.59
MPR 主要终点	48.5% vs 8.4%		2) PD-L1 1-49% (n=137): 24.6 vs 12.7, HR=0.31
pCR 次要终点	24.8% vs 1.0%		3) PD-L1 ≥ 50% (n=128): NE vs 15.5, HR=0.31
mOS/月 次要终点	NR vs 30.4		4) 非鳞状 NSCLC (n=90): NE vs 21.9, HR=0.54
R0	95.8% vs 92.6%		5) 鳞状 NSCLC (n=314): NE vs 12.9, HR=0.35

Neotorch 研究结论

- 接受特瑞普利单抗联合化疗“3+1+13”围术期治疗的患者，疾病复发、进展或死亡风险降低了60%，迄今为止报道 EFS HR 下降最明显
- pCR 率提高近 30 倍
- 患者无论 PD-L1 表达状态均能获益，其中PD-L1 1-49% 与 PD-L1 ≥ 50% 人群获益相似
- 患者无论组织学类型均能获益，鳞癌患者 (HR=0.35) 比非鳞癌患者 (HR=0.54) 更显著
- 基于 Neotorch 研究，CDE 已经受理君实生物的特瑞普利单抗的上市申请

CHOICE-01 研究方案



CHOICE-01 研究结论

- 特瑞普利单抗联合化疗一线治疗晚期 NSCLC，全人群 mOS 达 23.8 个月；非鳞 NSCLC 患者 mOS 达 27.8 个月，**刷新一线非鳞状 NSCLC 长生存记录**
- 无论 TMB 水平如何，特瑞普利单抗联合化疗组 OS 均优于安慰剂联合化疗组
- 无论 PD-L1 表达状态如何，均观察到 OS 获益趋势
- 安全性方面，未观察到新的安全性信号，但特瑞普利单抗组因 AE 导致永久停药、因 AE 导致死亡和 irAE 发生率更高

CHOICE-01 研究临床结果

全人群结果		关键亚组结果	
终点指标	特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	终点指标	特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗
mOS/月 主要终点	23.8 vs 17.0 HR=0.73	mOS/月	1) 非鳞状 NSCLC (n=245): 27.8 vs 15.9 , HR=0.49
OS(3-year) 主要终点	32.5 vs 18.4		2) TMB-H (n=122) NE vs 20.7, HR=0.68
TRAE (≥grade 3) 次要终点	78.9% vs 82.1%		3) TMB-L (n=272) 23.2 vs 16.0, HR=0.75
TRAE (discontinuation) 次要终点	15.3% vs 3.2%		4) PD-L1 TC < 1% (n=139): 21.2 vs 16.0, HR=0.79
death 次要终点	5.5% vs 2.6%		5) PD-L1 1% ≤ TC < 50% (n=203): 23.7 vs 17.0, HR=0.72
irAE 次要终点	50.6% vs 21.2%		6) PD-L1 TC ≥ 50% (n=100): 30.0 vs 28.4, HR=0.91

注：在安慰剂联合化疗组有81例（61.4%）患者在疾病进展后交叉至接受特瑞普利单抗治疗

ROS1 融合阳性 NSCLC 指南推荐用药

疗法类型	分层	NCCN指南 (2023 Version 3)
一线	在一线全身治疗前发现 ROS1 重排	首选: 恩曲替尼*或克唑替尼 其他推荐: 塞瑞替尼
	在一线全身治疗期间发现 ROS1 重排	完成或中断原计划的化疗, 包括维持治疗, 然后: 克唑替尼 (首选); 恩曲替尼* (首选); 塞瑞替尼
后线治疗	/	洛拉替尼或初始全身治疗

*: 恩曲替尼可能对脑转移瘤患者有更好的疗效

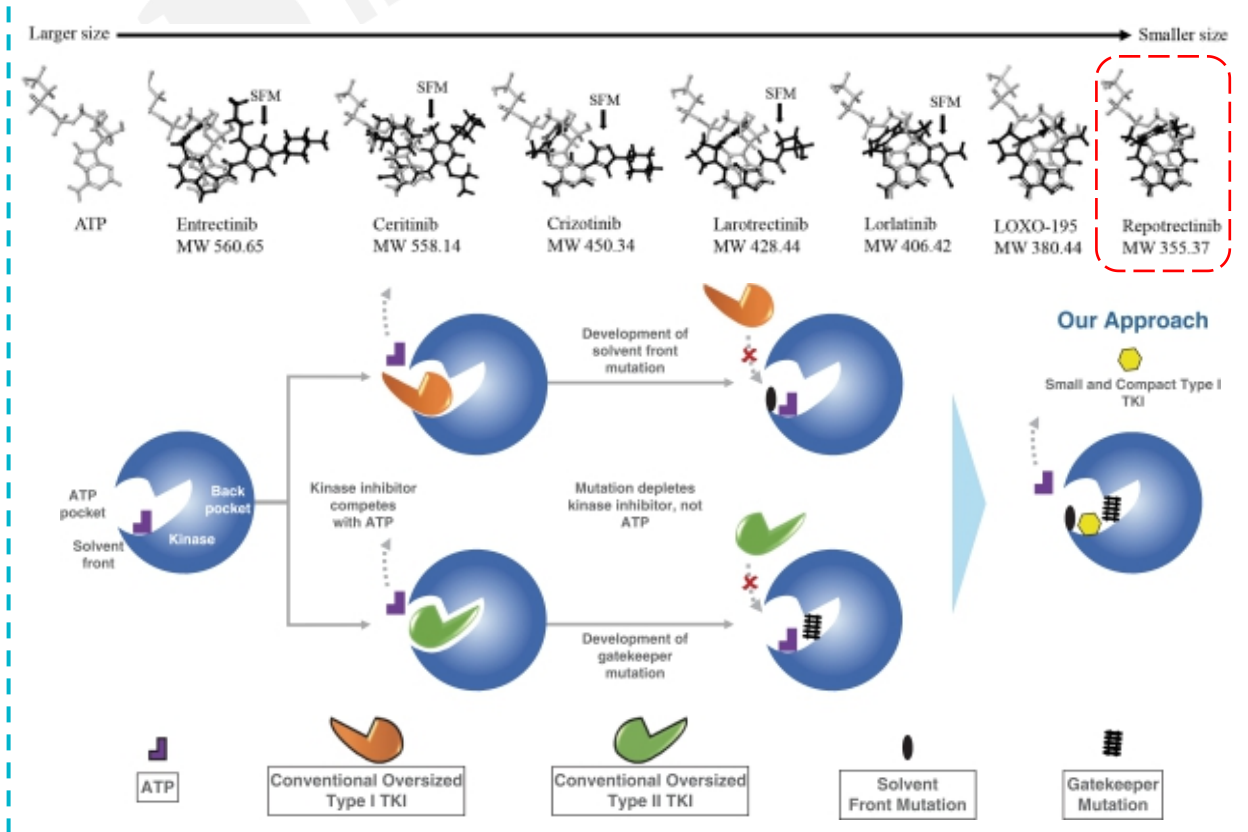
疗法类型	分层	CSCO指南 (2023)
一线	/	I 级推荐: 恩曲替尼 (3类) 或克唑替尼 (3类) II 级推荐: 含铂双药化疗±贝伐珠单抗 (非鳞癌) (2A类)
二线	寡进展或 CNS 进展	I 级推荐: 原TKI治疗+局部治疗 (2A类) II 级推荐: 参加 ROS1 抑制剂临床研究 (3类)
	广泛进展	I 级推荐: 含铂双药化疗±贝伐珠单抗 (非鳞癌) (2A类)
三线	PS=0~2	I 级推荐: 单药化疗 (2A类) II 级推荐: 单药化疗+贝伐珠单抗 (非鳞癌) (2A类); 参加 ROS1 抑制剂临床研究 (3类)

ROS1 融合阳性 NSCLC 未满足的临床需求

- 克唑替尼和恩曲替尼均会产生耐药突变, 后线靶向治疗选择有限
- 脑转移患者疗效有待提高

瑞普替尼的结构优势克服耐药突变

瑞普替尼是百时美施贵宝和再鼎医药的一款低分子量的 ROS1、TRK 和 ALK 抑制剂



■ TRIDENT-1 研究临床试验结果

既往治疗	ROS1 TKI naïve	1 TKI and no chemo	1 TKI and 1 chemo	2 TKI and no chemo
Pts with CNS mets	N=18	N=24	N=10	N=8
ORR (Intracranial)	88%	42%	/	/
ORR (confirmed)	89%	33%	40%	13%
DoR (6-month)	100%	63%	50%	100%
DoR (12-month)	93%	/	/	/
Pts without CNS mets	N=75	N=57	N=62	N=56
ORR (confirmed)	76%	41%	44%	40%
DoR (6-month)	87%	92%	71%	50%
DoR (12-month)	84%	/	/	/

- 瑞普替尼针对 **ROS1 TKI 初治或经治患者均有效，且能有效抑制脑转移病灶**
- 瑞普替尼耐受性良好。治疗期间出现的不良事件 (TEAE) 主要为 1-2 级，无 4-5 级 TEAEs 发生

■ 瑞普替尼已获 9 个针对 ROS1 阳性 NSCLC 的特殊审评通道

特殊审评通道	ROS1 TKI 初治	既往接受过一线 ROS1 TKI 以及一线含铂化疗治疗失败	既往接受过一线 ROS1 TKI 治疗失败且未接受过化疗或免疫治疗	局部晚期或转移性
突破性疗法	美国	★		
	中国	★	★	★
快速通道	美国	★	★	★
优先审评	美国			★
	中国			★

- 瑞普替尼的 FDA PDUFA 为 2023 年 11 月 27 日

■ 市场预测*

ROS1 阳性发病率：约为 **1.5%** NSCLC

现有 ROS1 阳性 NSCLC 市场：约 \$500-\$600M

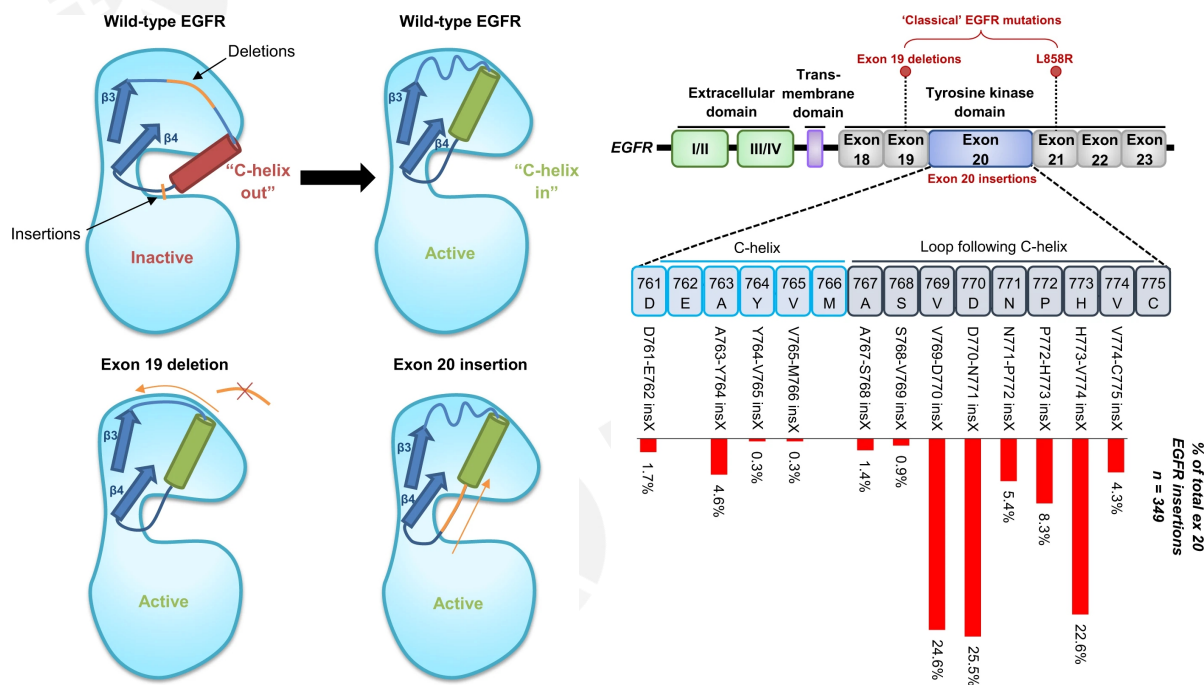
基于持久的反应时间、高应答率、更好的安全性及耐受性，瑞普替尼有望实现

ROS1 阳性 NSCLC **市场翻倍**，并获得第一的市场占有率

*百时美施贵宝投资者文档公布数据

■ EGFR-Ex20Ins NSCLC 为何难治

EGFR-Ex20Ins 突变约占 EGFR 基因突变的 4%-12%。C 螺旋是一个关键的调节元件，它通过从向外旋转到向内位置来决定 EGFR 的激活状态。EGFR-Ex19del 和 EGFR-Ex20Ins 均能使 EGFR 转化为活性构象。EGFR-Ex20Ins 具有**高异质性**，仅在中国，EGFR-Ex20Ins 的亚型就高达 85 种。绝大部分 EGFR-Ex20Ins NSCLC **对第 1-3 代 EGFR-TKIs 不敏感**。



■ EGFR-Ex20Ins 突变 NSCLC 指南推荐用药

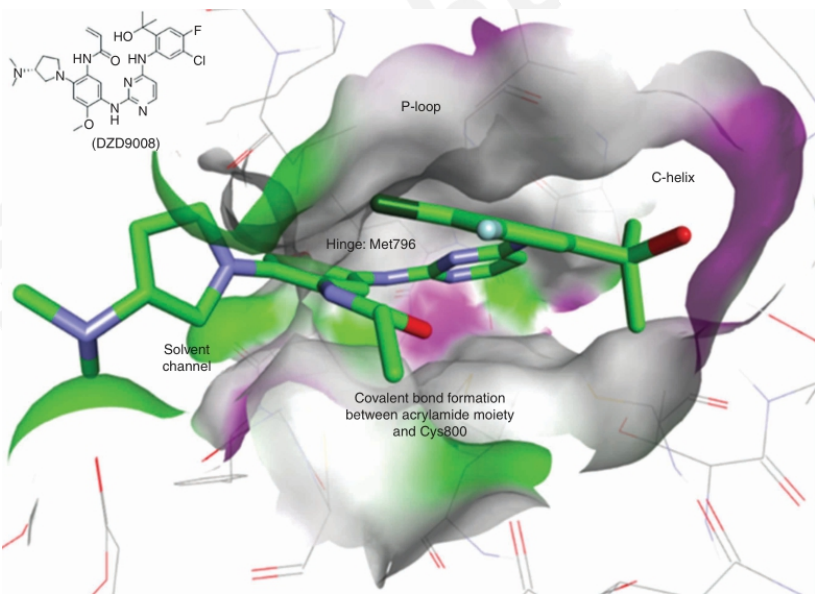
疗法类型	NCCN指南 (2023 Version 3)	CSCO指南 (2023)
一线	初始全身治疗	参考IV期无驱动基因NSCLC的一线治疗
后线治疗	莫博赛替尼或埃万妥单抗或后续全身治疗	I 级推荐: 莫博赛替尼 (3类) II 级推荐: 参考IV期无驱动基因NSCLC的后线治疗 III 级推荐: 埃万妥单抗 (3类)

■ EGFR-Ex20Ins 突变 NSCLC 临床疗效有待提高

药品名称	登记号/分期	人数 (n)	临床试验结果		
			ORR(%)	mPFS(m)	mDoR(m)
莫博赛替尼	NCT02716116 (I 期)	114	28	7.3	15.8
埃万妥单抗	NCT02609776 (I/II 期)	114	43	8.3	10.8

- 莫博赛替尼的ORR仅为28%，而埃万妥单抗的ORR虽有43%，但对“近环端插入突变”和“远环端插入突变”的ORR不同 (41% vs 25%)

舒沃替尼结构



舒沃替尼 (sunvozertinib, DZD9008) 是迪哲医药自主研发的靶向 EGFR-Ex20Ins 突变的小分子抑制剂，以奥希替尼的氨基嘧啶母环为基础，将 C-4 位上旋转柔性较低的甲基吡啶嘧啶替换为更灵活的苯胺基结构得到。舒沃替尼能够靶向 EGFR-Ex20Ins 突变，及包括 EGFR T790 在内的敏感突变。

2023 ASCO 公布临床研究结果

适应症	试验代号/分期	人数(n)	临床试验结果		
			ORR(%)	mPFS(m)	mDoR(m)
EGFR-Ex20Ins NSCLC (一线)	WU-KONG1 A 部分 (I/II 期)、WU-KONG15 (其他)	36	77.8	/	/
EGFR-Ex20Ins NSCLC (二/后线)	WU-KONG6 (II 期)	32	60.8(ALL) 48.5(CNS)	/	/
TKI 耐药的 EGFR 敏感突变 NSCLC	WU-KONG1 A 部分 (I/II 期)、WU-KONG2 (I 期)、WU-KONG15 (其他)	97	/	5.8	6.5

- 此次 ASCO 公布结果证实舒沃替尼是目前同类药物中更优的选择。WU-KONG6 研究还显示舒沃替尼对基线伴有经治且稳定的 CNS 患者也显示疗效
- 此外，WU-KONG6 研究在 2022 CSCO 上公布的初步结果显示 ORR (近环端插入突变) 为 62%，ORR (远环端插入突变) 为 50%，提示舒沃替尼对于不同突变亚型均有较好的抗肿瘤活性
- 一项评估舒沃替尼对比含铂化疗一线治疗 EGFR-Ex20Ins 突变型 NSCLC 的全球 III 期多中心研究 (WU-KONG28) 已启动
- 舒沃替尼是治疗 EGFR-Ex20Ins 突变在研药物中进度最快的，已被 CDE 纳入优先审评，并获得中、美双“突破性疗法认定”

04

NSCLC 新兴疗法

新一代 EGFR-TKI

双抗

ADC

TTFields

■ 未满足的临床需求

- EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的发生 CNS 转移发生比较常见，晚期患者初诊时约四分之一已存在脑转移，约一半的患者在 3 年病程中会发生脑转移。
- 伴 CNS 转移的 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 一线治疗尚缺乏高循证医学证据支持，如 FLAURA、AENEAS 和 FURLONG 研究的 CNS 转移亚组中均显示出较好的抗肿瘤疗效，但均为样本量较少的亚组分析。

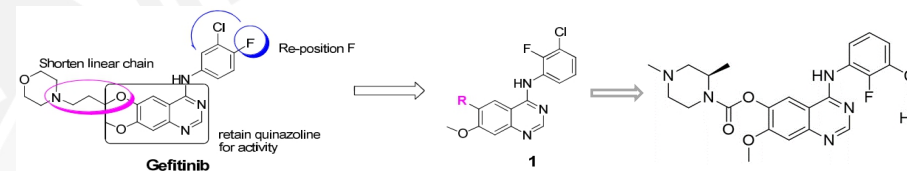
■ NSCLC 脑转移治疗临床指南或专家共识

临床指南或专家共识	脑转移全身治疗推荐
2023 CSCO NSCLC 指南	无专门描述针对脑转移患者的治疗推荐； 对于 IV 期 EGFR 敏感患者，推荐第一，二，三代 EGFR-TKI
2023 NCCN V3 NSCLC 指南	无专门描述针对脑转移患者的治疗推荐 对于 IV 期 EGFR 敏感患者，推荐第一，二，三代 EGFR-TKI (三代优选)
2022 ESMO NSCLC 专家共识	CNS 转移患者，优先考虑第三代 EGFR-TKI 作为初始治疗 (证据级别: I, 推荐级别 A)

■ 佐利替尼结构特征

佐利替尼由晨泰医药从阿斯利康引进

- EGFR L858R 和 Exon 19Del 抑制剂
- 区别于其他 EGFR-TKI，非外排蛋白底物设计的 EGFR-TKI
- 临床前和早期临床结果显示，**BBB 通透性高达 100%**

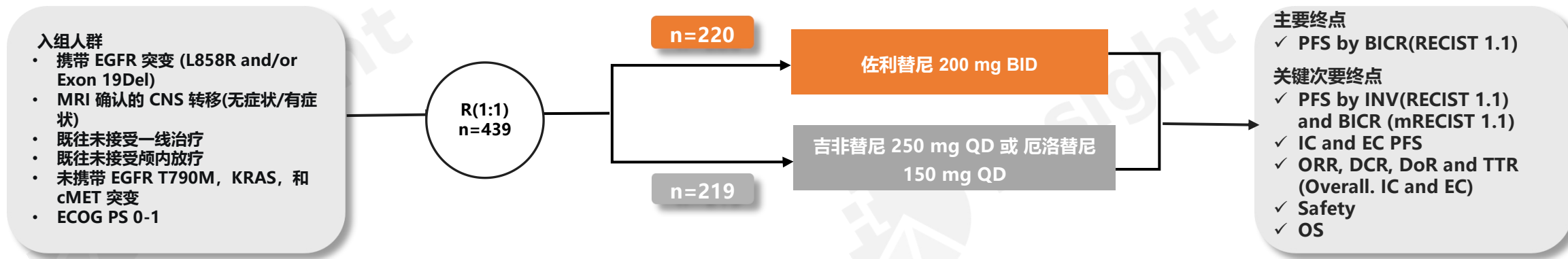


■ EGFR-TKI 的血脑屏障通透性对比

EGFR-TKI	BCRP/P-gp 底物	K _{puu,brain}	BBB 通透性
吉非替尼	是	0.103	1.13%
厄洛替尼	是	0.103	2.8%-3.3%
阿法替尼	是	0.048	1.65%
奥希替尼	是	0.289	2.5%-16%
达可替尼	是	0.493	NA
佐利替尼	否	2.96	100%

注: K_{puu,brain}: 脑中游离药物浓度与血浆中游离药物浓度的比值; NA: 不适用

■ EVEREST 研究设计



■ EGFR-TKI 临床研究入组患者基线对比

CNS转移疗效分析集	佐利替尼	奥希替尼	阿美替尼	伏美替尼
试验代号	EVEREST	FLAURA	AENEAS	FURLONG
人数 (n)	439	128	106	127
有CNS转移症状患者数 (比例)	96 (22%)	/	0%	0%
L858R 基因患者数 (比例)	240 (55%)	43 (34%)	41 (39%)	60 (47%)
颅内病灶数 >3个患者数 (比例)	236 (54%)	32 (25%)	/	/
颅内靶病灶长径和中位值 mm (范围)	25.8 vs 23.8	16 vs 29	/	22.7 vs 20.6

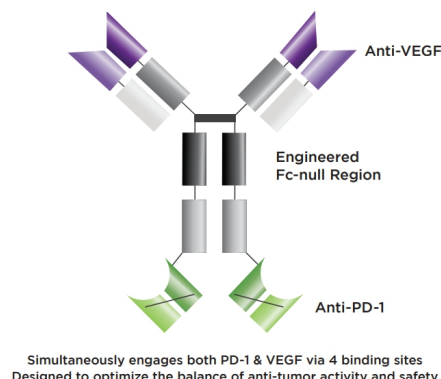
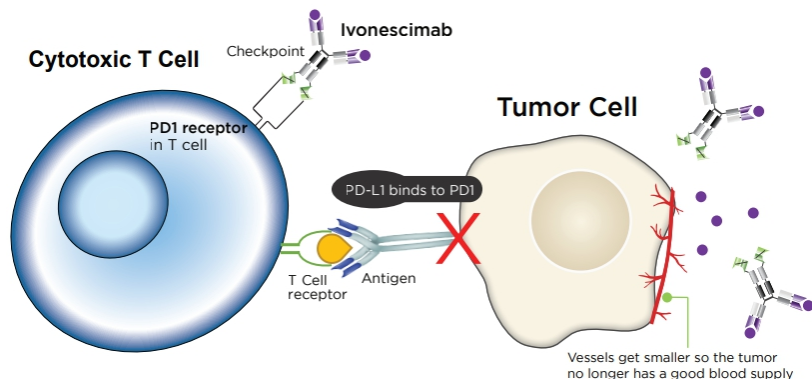
- EVEREST 研究入组了有症状的 CNS 转移患者，符合临床治疗现状
- EVEREST 研究入组更多的 L858R 突变的患者，而 L858R 的临床预后相对较 Exon 19Del 更差
- 在颅内肿瘤负荷方面（颅内病灶数 >3 和靶病灶长径），EVEREST 研究的基线相对更重
- EVEREST 研究入组患者的基线特征与现有第三代 EGFR-TKIs 的 CNS 亚组患者的基线不同，更具治疗难度

■ 佐利替尼与第三代 EGFR TKI 治疗 NSCLC 脑转移临床研究对比

试验代号	EVEREST	FLAUR (CNS亚组)	AENEAS (CNS亚组)	FURLONG (CNS亚组)
人数	220 vs 219	61 vs 67	51 vs 55	65 vs 62
干预药	佐利替尼 vs 吉非替尼, 厄洛替尼	奥希替尼 vs TKI	阿美替尼 vs 吉非替尼	伏美替尼 vs 吉非替尼
mPFS/月 (intracranial)	15.2 vs 8.3	NR vs 13.9	29 vs 8.3	20.8 vs 9.8
	HR=0.467, P<0.0001	HR=0.48, P=0.014	HR=0.3, P=0.0015	HR=0.4, P=0.0011
ORR (intracranial)	75.0% vs 64.2%	91% vs 68%	82.8% vs 75%	91% vs 65%
	OR=1.658, P=0.0534	P=0.066	P=0.4621	P=0.0277
mPFS/月	9.6 vs 6.9			
	HR=0.719, P=0.0024			
ORR	68.6% vs 58.4%			
	P=0.027	/	/	/
mDoR/月	8.2 vs 6.8			
	P=0.0997			
mDoR/月 (intracranial)	12.4 vs 7.0			
	HR=0.521, P=0.0009			

- EVEREST 研究结果显示, 与对照组相比, 佐利替尼 mPFS 为 9.6 个月, 疾病进展或死亡风险降低 28%; 颅内 mPFS 为 15.2 个月, 疾病进展或死亡风险降低 53%
- 与其它三个研究相比, EVEREST 研究的颅内 mPFS 和 ORR 相对较低, 由于不是头对头研究, EVEREST 入组人群基线更严重, 治疗难度大, 所以临床结果符合预期
- EVEREST 研究是针对伴 CNS 转移 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者的 III 期随机对照研究, 此次临床结果的成功率先填补了 EGFR 敏感突变 NSCLC 伴 CNS 转移治疗领域的 I 级循证空白

■ 结构和作用机制



- 康方生物的依沃西单抗 (AK112) 的作用机制在于同时阻断双通路。在阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合的同时, 其还可以阻断 VEGF 与 VEGF 受体的结合。
- PD-1 抗体与 VEGF 阻断剂的联合疗法已在多种瘤种 (如肾细胞癌、非小细胞肺癌和肝细胞癌) 中显示出强大的疗效。

■ AK112-201 试验设计和结果

Cohort 1
1L without EGFR/ALK alterations

Ivonescimab +
pemetrexed 500 mg/m² +
carboplatin AUC 5
mg/min/ml
(non-squamous)

Ivonescimab +
paclitaxel 175 mg/m² +
carboplatin AUC 5
mg/min/ml
(squamous)

Cohort 2
(non-sq)
EGFR+ adv
Progressed after
EGFR-TKI

Ivonescimab +
pemetrexed 500 mg/m² +
carboplatin AUC 5 mg/min/ml

Cohort 3
Progressed after
platinum-doublet
and PD-1

Ivonescimab +
docetaxel 75 mg/m²

Primary Endpoints:

- » ORR
- » Safety

NCT04736823 /AK112-201	Cohort 1 (1L without EGFR/ALK alterations)	Cohort 2 (EGFR-TKI Relapsed NSCLC)	Cohort 3 (PD-1/Platinum Relapsed NSCLC)
组名 (人数)	试验组1 (n=72)	试验组2 (n=63)	试验组3 (n=19) 试验组4 (n=20)
分组特征	非鳞状 NSCLC	鳞状 NSCLC	NSCLC NSCLC
干预药	依沃西单抗 卡铂, 培美曲塞	依沃西单抗 卡铂, 紫杉醇	依沃西单抗 卡铂, 培美曲塞 依沃西单抗 多西他赛
ORR 主要终点	52%	67%	68% 40%
DCR	93%	93%	95% 70%
mDoR/月	18	15	8.5 12.4
mPFS/月	12.3	11.0	8.5 7.1
mOS/月	NR	NR	NR 15.6

■ 基于 2023 ASCO 报告的 Cohort 1/2 结果开展的关键临床

适应症	疗法	分期	登记号 / 试验代号	治疗方案	突破性疗法认定	试验状态	支持开展关键临床的前期临床研究结果
鳞状非小细胞肺癌	一线	III期	NCT05840016 AK112-306	 依沃西单抗+ 卡铂+ 紫杉醇 vs 替雷利珠单抗 + 卡铂+ 紫杉醇	/	尚未招募	此次 ASCO 报道的 NCT04736823 的Cohort 1 结果
			HARMONi-3	 依沃西单抗+ 卡铂+ 紫杉醇 vs 帕博利珠单抗 + 卡铂+ 紫杉醇	/	尚未招募 (计划 2023 年 H2 首例给药)	
非小细胞肺癌 PD-L1 TPS ≥1%	一线	III期	NCT05499390 AK112-303	依沃西单抗 vs 帕博利珠单抗	★	招募中	NCT04900363 的结果
非鳞状非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗进展		III期	NCT05184712 AK112-301	 依沃西单抗+培美曲塞+卡铂 vs 安慰剂+培美曲塞+卡铂	★	招募完成	此次 ASCO 报道的 NCT04736823的 Cohort 2 结果
				 依沃西单抗+培美曲塞+卡铂 vs 安慰剂+培美曲塞+卡铂	/	首例给药	



Scope: China  global 

- 2022年12月，康方生物授予 Summit 于美国、加拿大、欧洲和日本的开发和商业化 AK112 的独家许可权，获得 5 亿美元首付款，总交易金额高达 50 亿美元。
- AK112 开展的临床研究全面覆盖 NSCLC 全人群，目前正在进行 1L 鳞状 NSCLC、1L PD-L1 阳性 NSCLC 和 EGFR-TKI 治疗进展的 NSCLC 三项 III 期关键临床研究。

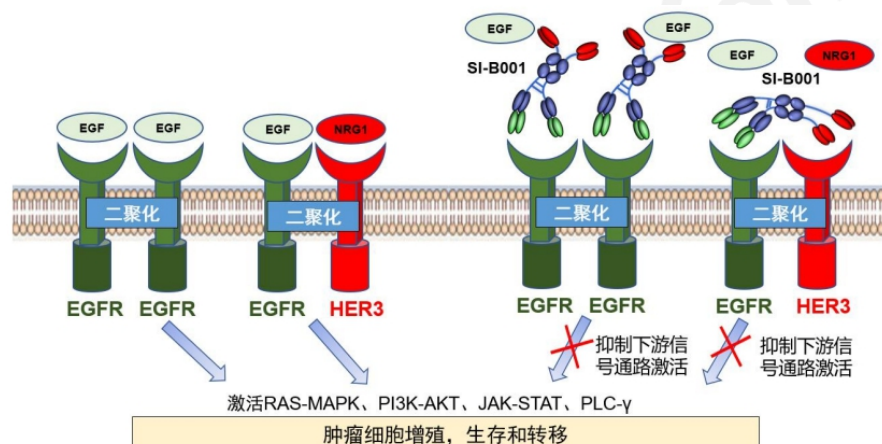
Izalontamab—BIC EGFR x HER3 双抗二线治疗 NSCLC 临床 I 期结果积极

- HER3 在多种实体肿瘤中均有表达，包括乳腺癌、肺癌等，其中在 NSCLC 肺癌中占 ~80%；通常与 EGFR 或 HER2 形成异源二聚体激活信号通路。
- 据 Insight 数据库显示，处于临床阶段的 EGFR x HER3 双抗仅有两款，分别是罗氏的 Duligotuzumab 和百利天恒的 Izalontamab (SI-B001)
- SI-B001 对 EGFR 亲和力高，对 HER3 亲和力低，减少抑制正常组织中的 HER3 带来的副作用；反应在早期临床中发生皮肤和胃肠道毒性概率低于 Duligotuzumab

■ SI-B001 vs Duligotuzumab 结构设计

药品名称	SI-B001	Duligotuzumab
双抗开发平台	SEBA 	Two-in-one 
抗体设计	一种双特异性四价抗体，其包含具有一对重链和一对轻链的 IgG，和连接到重链或轻链的 C 或 N 端的两个 scFv 组分	通过工程化改造可变区和噬菌体展示技术，获得识别两种同靶点的双抗，具有正常 IgG 抗体的结构
ADCC 效应	有	有
靶点亲和性	双抗分子仅在靶向结合 EGFR 以后，才能有效结合 HER3，从而富集并有效抑制同时表达 EGFR / HER3 的肿瘤细胞	两个相同的 Fab 均能够结合 EGFR 或 HER3，针对 HER3 亲和力更强

■ SI-B001 作用机制



■ SI-B001 vs Duligotuzumab 临床 I 期安全性

药品名称	SI-B001	Duligotuzumab
人数	n=60	n=66
皮疹/皮肤干燥	45%	52%
恶心	5%	17%
呕吐	5%	14%
腹泻	5%	32%

■ SI-B001+ 多西他赛二线治疗 NSCLC 临床 I 期结果

NCT05020457	试验组1 (n=1)	试验组2 (n=45)	试验组3 (n=8)
干预方案	SI-B001 + 含铂化疗	SI-B001 + 多西他赛	SI-B001 + 多西他赛
疗法	2L (anti-PD-1/L1失败)	2L (anti-PD-1/L1 + 含铂化疗失败)	≥3L (anti-PD-1/L1 和含铂化疗失败)
ORR	/	45.5%	/
DCR	/	68.2%	/

BL-B01D1 临床 I 期结果

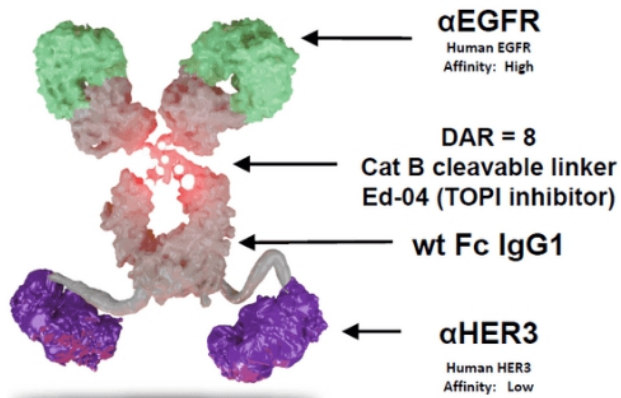
NCT05194982	试验组 1 (n=34)	试验组 2 (n=42)	试验组 3 (n=7)	试验组 4 (n=24)	试验组 5 (n=13)
适应症	非小细胞肺癌 (EGFR mut)	非小细胞肺癌 (EGFR wt)	小细胞肺癌	鼻咽癌	头颈鳞状细胞癌
ORR	61.8%	40.5%	14.3%	45.8%	7.7%
DCR	91.2%	95.2%	85.7%	100%	76.9%

U3-1402 临床 I 期结果

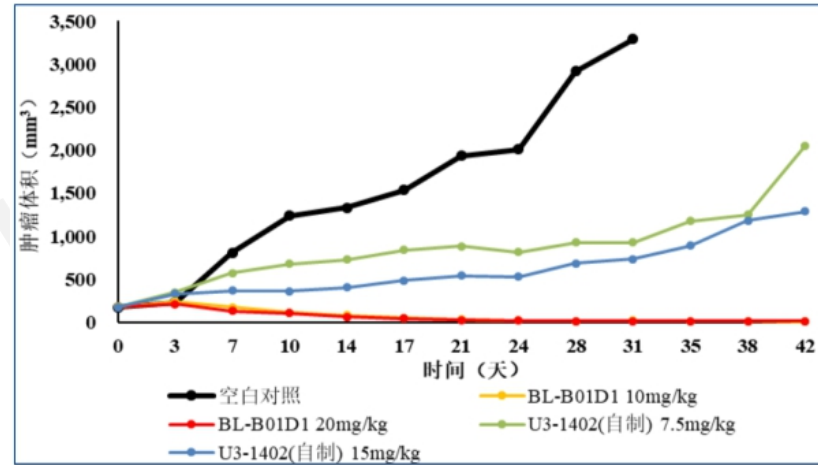
NCT03260491	试验组 1 (n=57)	试验组 2 (n=47)
干预方案	非小细胞肺癌 (EGFR mut)	非小细胞肺癌 (EGFR wt)
ORR	39%	28%
DCR	72%	-

• 百利天恒的 BL-B01D1 治疗 NSCLC 结果优于第一三共的 HER3 单抗 ADC 药物 U3-1402，验证了临床前的肿瘤模型结果。

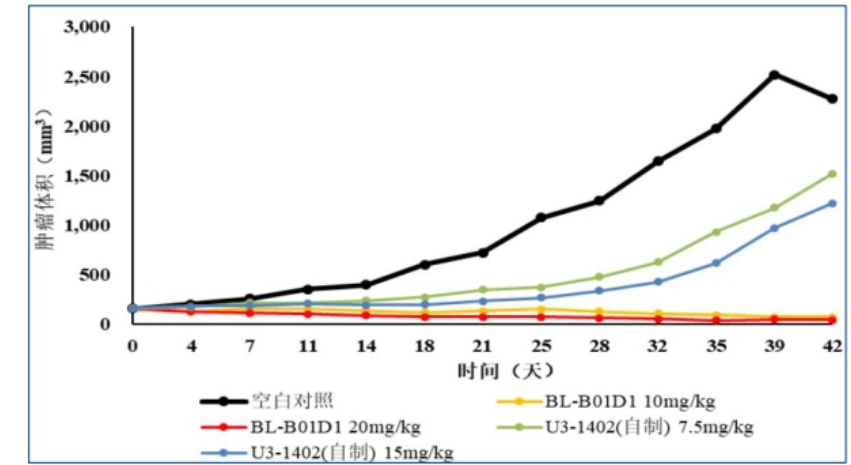
• BL-B01D1 由 EGFR / HER3 双抗 SI-B001，cathepsin B 可降解连接子和喜树碱衍生物 Ed-04 组成



临床前抑制肿瘤活性优于 HER3 单抗 ADC U3-1402



BL-B01D1 在 NCI-H1975 (肺癌细胞) 小鼠移植瘤上的体内药效试验



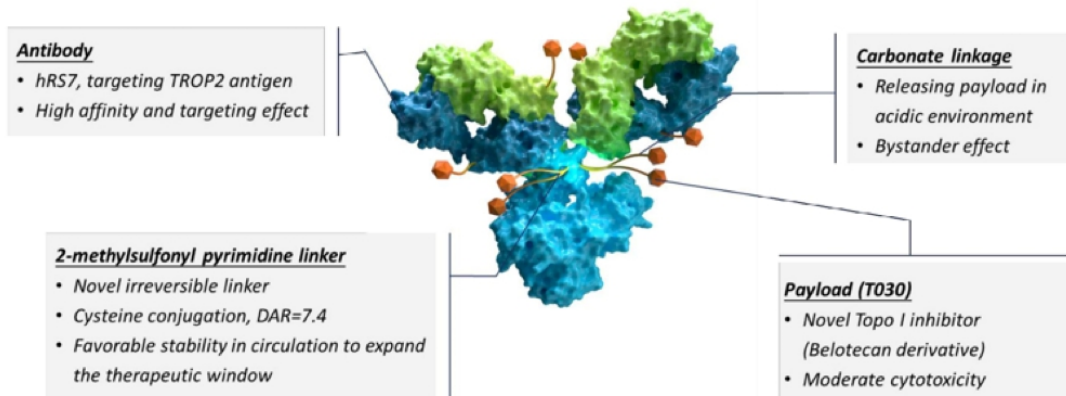
BL-B01D1 在 BxPC (胰腺癌细胞) 小鼠移植瘤上的体内药效试验

Sacituzumab tirumotecan (SKB264) 是科伦博泰研发的首款国产 TROP2 ADC，毒素采用贝洛替康衍生的拓扑异构酶 I (TOPO1) 抑制剂，以高 DAR 与赛妥珠单抗 (TROP2 单抗) 偶联，并具备旁观者效应。

SKB264 后线治疗 NSCLC 临床结果

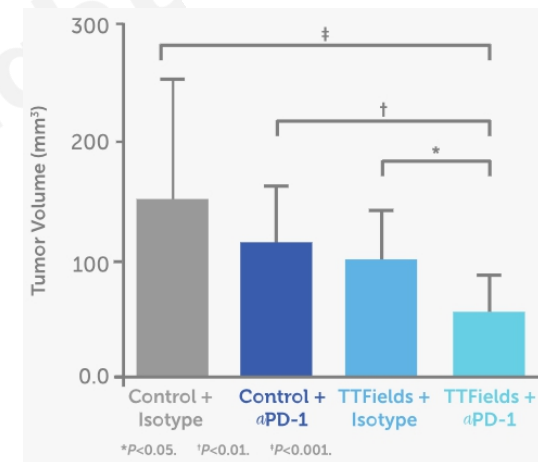
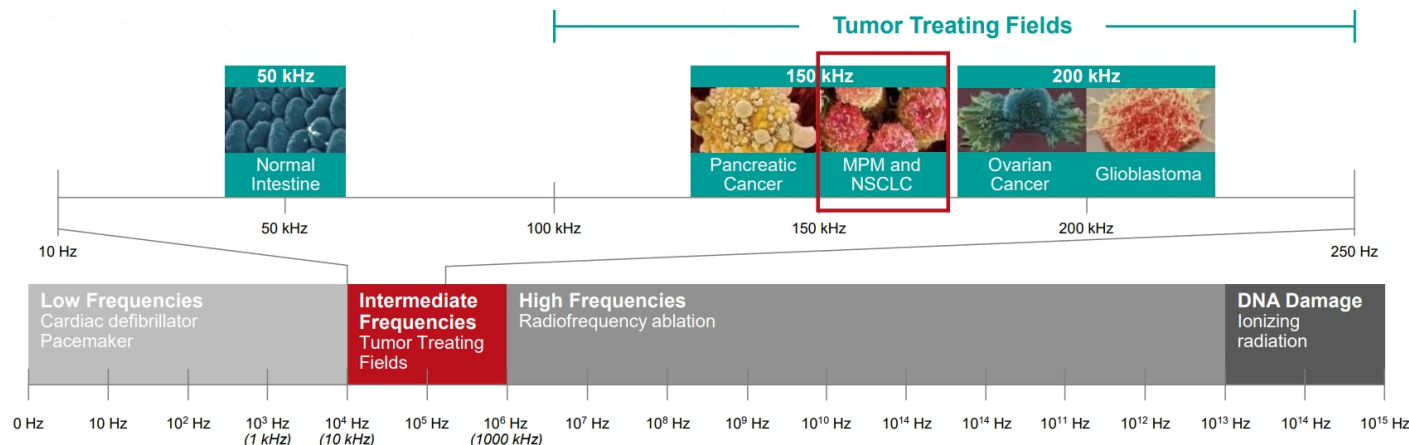
药品名称	SKB264 (n=43)	戈沙妥珠单抗 (n=54)	德达博妥单抗 (n=34)	
企业	科伦博泰	吉利德	第一三共/AZ	
登记号	NCT04152499 (I/II期)	NCT01631552 (I/II期)	NCT03401385 (I期)	
适应症	NSCLC (EGFR mut)	NSCLC (EGFR wt)	NSCLC (EGFR mut)	NSCLC (EGFR mut)
疗法	二线	二线	三线	二线
ORR	60%	26%	14%	35%
mPFS/月	11.1	5.3	5.2	/
TRAE (≥grade 3)	67.4%	/	/	/
TRAE (dose reduction)	23.3%	/	/	/

- 在 EGFR-TKI 耐药的 EGFR 突变的 NSCLC 后线治疗中，**ORR 优于同类 Trop2 ADC**的戈沙妥珠单抗和德达博妥单抗，但不良反应相对严重，3 级以上 TRAE 为 67.4%，后续研究需继续监测毒性问题。



- EGFR 突变 NSCLC，接受标准疗法 EGFR-TKI 治疗后耐药仍不可避免，治疗选择及疗效十分有限。
- TROP2 在约 70% 的 NSCLC 中高表达，且与不良预后相关。对 EGFR 突变 NSCLC，TROP2 表达被报道与吉非替尼耐药相关。
- 全球 TROP2 ADC 市场预计 2030 年前将达到 259 亿美元，而中国 TROP2 ADC 市场预计 2030 年前将达到 253 亿元，有巨大市场潜力。

- NovoCure/再鼎医药的肿瘤电场治疗 (TTFields) 是一种全新的肿瘤治疗技术, 是通过低强度、中频的交流电场作用于细胞的微管蛋白, 导致肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤生长, 达到抗肿瘤治疗的目的, 具有效果明显、毒副作用小的优势。
- 临床前研究显示, 与化疗、放疗 (RT)、免疫检查点抑制剂 (例如 PD-1/L1) 等一起使用时, 增强了治疗效果。



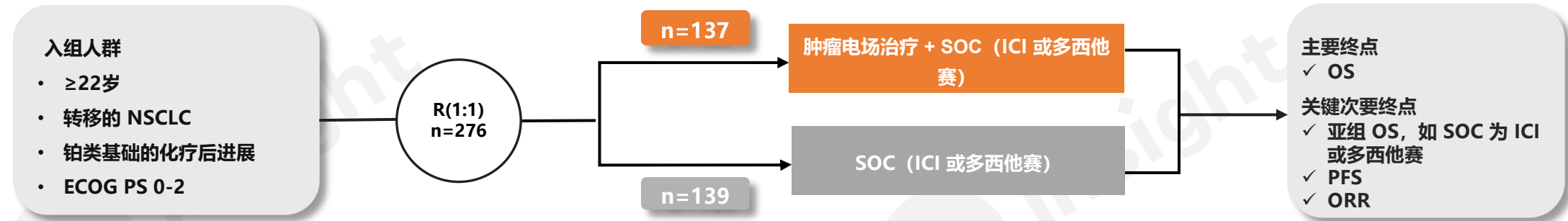
TTFields 联合 ICI 抑制 LLC-1 cell 生长

TTFields 关键临床布局及预期公布时间

试验代号	用药方案	适应症	分期	结果公布
LUNAR	TTFields + 多西他赛或 PD-L1 抑制剂	非小细胞肺癌	III 期	本次 ASCO 公布
INNOVATE-3	TTFields + 紫杉醇	卵巢癌	III 期	2023 下半年
METIS	TTFields	非小细胞肺癌脑转移	III 期	2024 第一季度
PANOVA-3	TTFields + 白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨	胰腺癌	III 期	2024 下半年

- TTFields 已在中国和美国获批治疗新诊断或复发的胶质母细胞瘤, 在美国还获批治疗胸膜间皮瘤
- 本次 ASCO 上公布了肺癌的 LUNAR 研究结果, 后续将陆续公布其他关键临床的结果

■ LUNAR 研究设计及结果



组名 (人数)	试验组 (n=137)	对照组 (n=139)
干预药	肿瘤电场治疗+ SOC	SOC
mOS/月	13.2	10.0
主要终点	HR=0.74, P=0.037	
mOS/月 (ICI)	18.5	10.6
次要终点	HR=0.63, P=0.032	
mOS/月 (多西他赛)	11.1	8.9
次要终点	HR=0.87	
OS (1-year)	53%	42%
mPFS/月	4.8	4.1
次要终点	HR=0.85, P=0.23	
ORR	20%	17%
次要终点	P=0.5	

- 与 SOC 相比，TTFields 联合 SOC 提供了具有显著统计学意义和临床意义的 3 个月 mOS 的改善
- 在 SOC 为 ICI 亚组，TTFields 联合 ICI 相比 ICI，OS 延长了 8 个月，死亡风险降低了 37%
- 基于本次 ASCO 公布的 LUNAR 临床数据 NovoCure 计划 2023 年下半年向 FDA 提交上市申请。再鼎医药则计划在 Novocure 向 FDA 递交后，向 NMPA 提交上市申请。
- 虽然 LUNAR 研究达到主要终点，但市场反应不佳，主要是因为试验设计不符合 NSCLC 的临床治疗现状，LUNAR 入组人群为铂类化疗进展的患者，而当前 NSCLC 临床的一线治疗是 ICI 治疗为主，能否获批还是未知之数。

05

总结



围手术期治疗：本次 ASCO 肺癌的围手术期治疗，成为了竞争比较激烈的领域之一，不同研究间的设计也不尽相同，OS 仍待长期随访，但是尚需探寻真正从围手术期免疫治疗中获益的患者，明确哪些患者需要接受辅助免疫治疗，同时免疫治疗在辅助阶段的最佳治疗时长仍需确定。



晚期靶向治疗：EGFR 突变引领了 NSCLC 治疗模式的变革，已经转变为针对不同患者的特征和基因分型开展不同治疗模式的个体化精准治疗。靶向治疗药物选择的依据是基因检测，当靶向治疗耐药后需再次活检以明确病理类型，当标本不可及或者患者不愿意再次活检，可检测 ctDNA，以指导临床治疗。由于耐药的复杂和异质性机制，未来最好的方法将是在可治愈时进行早期干预，或在早期采取合理的个性化联合方法，尽可能杀死更多的肿瘤细胞，推迟或防止耐药。



晚期免疫治疗：目前 NSCLC 免疫治疗已进入新的发展阶段，如联合抗血管，联合免疫，细胞免疫疗法等等，但是仍存在相应问题。①利用生物标志物检测实现精准治疗、探索耐药机制及其策略、对不良反应的管控是免疫联合化疗治疗中需要解决的难题；②联合模式、剂量的优化则是免疫联合抗血管生成药物亟待解决的问题；③为丰富 ICI 为基础的免疫治疗可挖掘新型免疫检查点分子及探索不同 ICI 联合策略等等。

06

其他领域亮点项目汇总

2023 ASCO 其他领域亮点项目汇总

试验代号	申办者	用药方案	靶点	适应症	分期	亮点
MORPHEUS-Liver	罗氏	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+Tiragolumab vs 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	PD-L1 VEGF TIGIT	局部晚期/转移肝细胞癌 (1L)	I / II期	双免加持抗血管显著延长 PFS。
IMbrave050	罗氏	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 vs 主动监测	PD-L1 VEGF	高复发风险肝细胞癌 (辅助)	III期	打开了免疫在早期肝癌的应用。
HERIZON-BTC-01	Zymeworks	Zanidatamab	HER2	HER2扩增胆道癌 (2L)	II期	在 HER2 扩增阳性的患者, ORR 达到 41.3%, DOR 达到 12.9 个月, 表现出快速、持久的反应和可控的安全性。
TORCHLIGHT	君实	特瑞普利单抗+白蛋白结合型紫杉醇 vs 安慰剂+白蛋白结合型紫杉醇	PD-1	IV 期或复发转移性 TNBC (1L)	III期	中国晚期三阴性乳腺癌免疫治疗实现「零」的突破。
NATALEE	诺华	利柏西利+ET vs ET	CDK4/6	II~III期HR+/HER2- EBC (辅助)	III期	首个在 HR+/HER2- EBC 广泛病患群体中表现出一致、有临床意义获益的 CDK4/6 抑制剂。
monarchE	礼来	阿贝西利+ET vs ET	CDK4/6	高危HR+/HER2- EBC (辅助)	III期	阿贝西利联合内分泌治疗在老年 HR+/HER2- 早期乳腺癌患者中维持良好的疗效和安全性。
INDIGO	施维雅	Vorasidenib vs 安慰剂	IDH1/2	残留或复发IDH1/2 突变低级别胶质瘤	III期	23 年来首次重大突破, 有潜力改写低级别胶质瘤治疗格局。
SWOG S1826	百时美施贵宝	纳武利尤单抗+AVD vs 维布妥昔单抗+AVD	PD-1	晚期经典型霍奇金淋巴瘤 (1L)	III期	有望颠覆晚期经典霍奇金淋巴瘤一线标准。
TALAPRO-2	辉瑞 阿斯利康	他拉唑帕利+恩杂鲁胺 vs 安慰剂+恩杂鲁胺	PARP	转移性去势抵抗性前列腺癌 (1L)	III期	Talazoparib 联合恩杂鲁胺用于 mCRPC 具有可管理的毒性。
DUO-O	阿斯利康	含铂化疗+贝伐珠单抗+度伐利尤单抗+奥拉帕利	VEGF PD-1 PARP	无BRCA突变的晚期卵巢癌 (1L)	III期	免疫治疗在卵巢癌一线治疗中首获成功, 奥拉帕利实现全人群获益。

Thank You.

声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据；

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证；

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告。