

魔方肿瘤学术周系列直播

---

# ADC药物研究年度进展

2023-12

医药魔方DeepMed数据库团队

# DeepMed指南循证数据库：荟萃指南循证，洞悉临床需求

20000+

临床指南

200000+

循证文献

450000+

临床试验

AI数据工坊  
+  
HI数据分析师

了解细分  
适应症标  
准疗法

全面掌握  
高质量临  
床研究

跟踪最新  
临床研究  
动态

洞悉未  
足需求及  
竞争格局

临床需求

疾病: 非小细胞肺癌  
生物标记物: 请输入 (至少2个汉字或字母) 并选择  
病理: 请输入 (至少2个汉字或字母) 并选择

临床分期: 请输入 (至少2个汉字或字母) 并选择  
基线特征: 请输入 (至少2个汉字或字母) 并选择

重置 检索 展开更多筛选

查询出“非小细胞肺癌”相关信息 74

适应症	疾病	生物标记物	标准治疗	临床结果	临床试验
+ 早期非小细胞肺癌	非小细胞肺癌 0期   IA1期   IA2期   IA期   IB期   IIA期   IIB期   IIIA期   IIB期   III期	--	279	270	23
+ 局部晚期非小细胞肺癌	非小细胞肺癌 IIIA期   IIIB期   IIIC期   II期	--	47	1196	156
+ 晚期或转移性非小细胞肺癌	非小细胞肺癌 IVA期   IVB期   IV期	--	619	2383	205

扫描右侧二维码申请试用



# 免责声明

- 本报告由医药魔方制作，仅供购买用户使用。未经允许，严禁将本报告大规模传阅。
- 医药魔方不对本报告内的数据做超出客户服务协议之外的承诺。本报告不构成任何立项、投资、交易建议。阅读者应审慎使用本报告信息。医药魔方不会因为接收人收到本报告而视其为客户。
- 对本报告有任何疑问和建议或者是数据上的需求，欢迎扫码添加魔方君企业微信联系。

<http://www.pharmcube.com>



联系我们

- Email: [hi@pharmcube.com](mailto:hi@pharmcube.com)
- TEL: 010-64736966 / 021-66292268
- 北京市朝阳区宝能中心A座1308室
- 上海市张江高科技园区亮秀路112号Y1座611室
- 苏州市工业园区星湖街218号B6楼2楼
- 南京市江宁区芝兰路18号4号楼科技创新中心1501-4室



# CONTENT

---

1

## ADC药物发展史与获批

2

## 各瘤种ADC药物治疗进展

主要有：泌尿生殖系统肿瘤、血液瘤、肺癌、乳腺癌

3

## ADC药物未来展望

01

ADC药物发展史与获批

# 自2010年以来，ADC经历了爆炸式的增长，ADC公司的成立和资本市场的热度均在增加

## 早期探索阶段：2000年以前

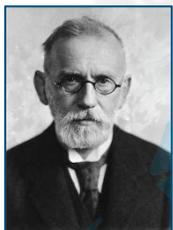
ADC概念诞生;早期实验和临床探索;成立了全球具有代表性的ADC技术公司

## 缓慢发展阶段：2000年-2020年

ADC产品的推出和开发是曲折的;整体行业知识和经验不断积累

## 爆炸性增长阶段：2020年左右

产品审批集中;新技术在临床应用(特别是实体瘤)中得到验证。



1913:  
Paul Ehrlich首先提出了“magic bullets”的概念

1958: 抗小鼠白细胞免疫球蛋白联合甲氨蝶呤用于白血病治疗

1975: 抗体杂交瘤技术诞生;首先对共价偶联ADC进行动物模型实验

1983: Vindesine-aCEA 抗体偶联进入临床研究阶段

1988: 人源化抗体技术诞生

1993: 抗体对在临床研究中显示出疗效

2000: Mylotarg, 全球首个AML ADC获批

2010: Mylotarg因安全问题终止

2011: Adcetris 获批

2013: 首个实体瘤ADC Kadcyla 获批

2017:

- Mylotarg在优化给药方案后重新获批
- Besponsa 获批

2018: Lumoxiti 获批

2019:

- Polivy、Padcev、Enhertu 获批

2020:

- Trodelvy、Blenrep、Akalux 获批

2021:

- Zynlonta、Disitamab Vedotin
- Tivdak 获批

1910s-1980s

1980s

1990s

2000s

2010s

2020s

1982: 免疫医学成立

1981: ImmunoGen 成立

1998: Seattle 基因公司成立

2008: Remegen 成立

2011: Newbiotherapeutics 成立

2012: Dacbiotech 成立

2014: Miracogen 成立

2016: 艾伯维以58亿美元收购 Stemcentrx, 但开发失败

2019: ProfoundBio 成立

2020:

- First Three Republic AZ in \$6 billion partnership.
- Gilead以210亿美元收购Immunomedics

# 已上市15款ADC中，获批适应症均为肿瘤

药品名称	商品名	靶点	获批适应症	公司
吉妥珠单抗奥唑米星	Mylotarg	CD33	急性髓系白血病	
维布妥昔单抗	Adcetris	CD30	淋巴瘤	
恩美曲妥珠单抗	Kadcyla	HER2	HER2阳性乳腺癌	
奥加伊妥珠单抗	Besponsa	CD22	急性髓系白血病	
维泊妥珠单抗	Polivy	CD79b	淋巴瘤	
维恩妥尤单抗	Padcev	Nectin-4	尿路上皮癌	
德曲妥珠单抗	Enhertu	HER2	HER2阳性乳腺癌，胃癌	
戈沙妥珠单抗	Trodely	TROP2	TNBC，尿路上皮癌	
Belantamab Mafodotin	Blenrep	BCMA	多发性骨髓瘤	
Cetuximab Saratolacan	Akalux	EGFR	头颈部鳞状细胞癌	
泰朗妥昔单抗	Zynlonta	CD19	淋巴瘤	
维迪西妥单抗	艾地希	HER2	尿路上皮癌，胃癌	
Tisotumab Vedotin	Tivdak	TF	宫颈癌	
Mirvetuximab soravtansine	Elahere	FR $\alpha$	卵巢癌，输卵管癌，腹膜癌	
恩美曲妥珠单抗 (生物类似物)	Ujvira	HER2	HER2阳性乳腺癌	

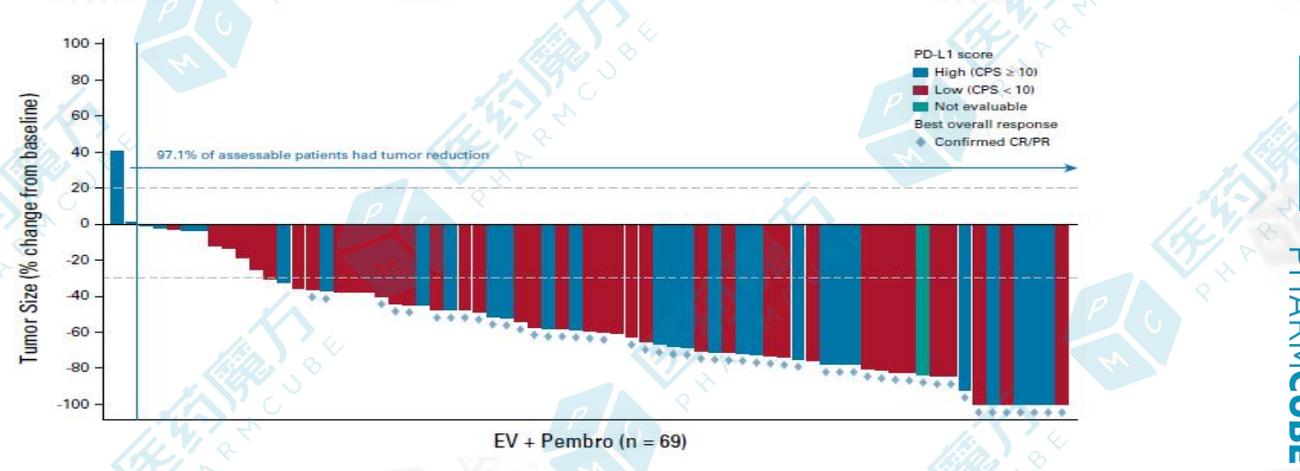
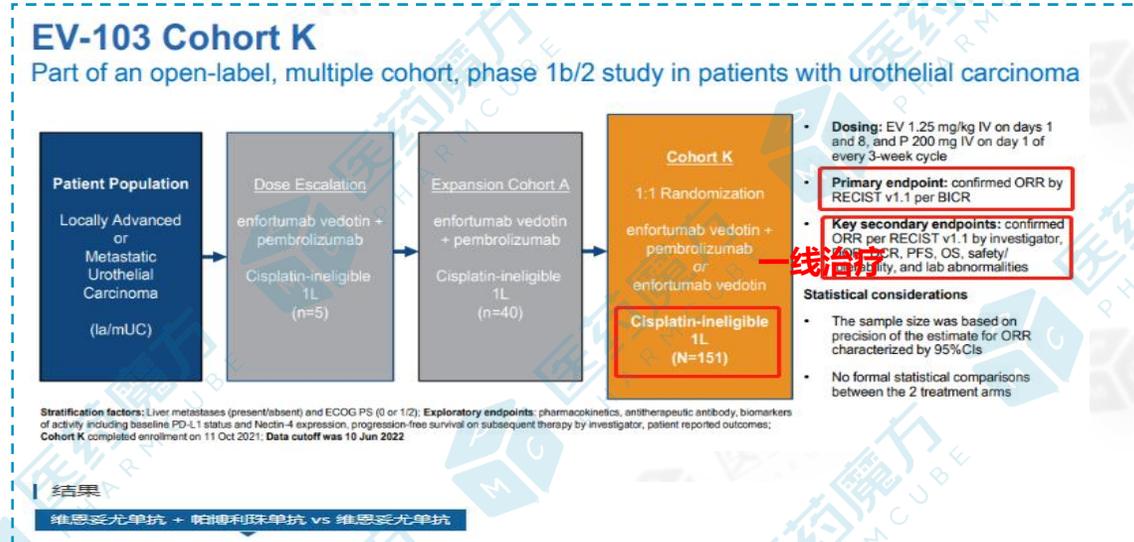
# 02

## 各瘤种ADC药物治疗进展

主要包括：泌尿生殖系统肿瘤、血液瘤、肺癌、乳腺癌

# EV-103

- 维恩妥尤单抗是一款辉瑞的ADC药物，靶点为nectin-4；维恩妥尤单抗 + 帕博利珠单抗于2023-04-03经FDA因EV-103研究（研究中剂量递增队列、队列A和队列K的合并疗效分析结果）批准用于治疗无法接受含顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者。
- EV-103研究是一项开放，多队列的I/II期临床研究，其队列K：维恩妥尤单抗 + 帕博利珠单抗 vs 维恩妥尤单抗单药一线治疗顺铂不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中的抗肿瘤活性。



终点	相对风险	结果
cORR ( BICR) <b>主要终点</b>		64.5% vs 45.2%
mDoR ( BICR) <b>次要终点</b>		NR vs 13.2 月
cORR ( investigator assessments) <b>次要终点</b>		86.7% vs 85.5%
DCR ( BICR) <b>次要终点</b>		86.8% vs 79.5%
PFS rate ( BICR, 12-month) <b>次要终点</b>		55.1% vs 35.8%
OS rate ( BICR, 12-month) <b>次要终点</b>		80.7%, vs 70.7%
≥grade 3 TRAEs ( maculopapular rash) <b>(AEs)</b>		17.1% vs 1.4%
≥grade 3 TRAEs ( fatigue) <b>(AEs)</b>		9.2% vs 8.2%
≥grade 3 TRAEs ( neutropenia) <b>(AEs)</b>		9.2% vs 6.8%

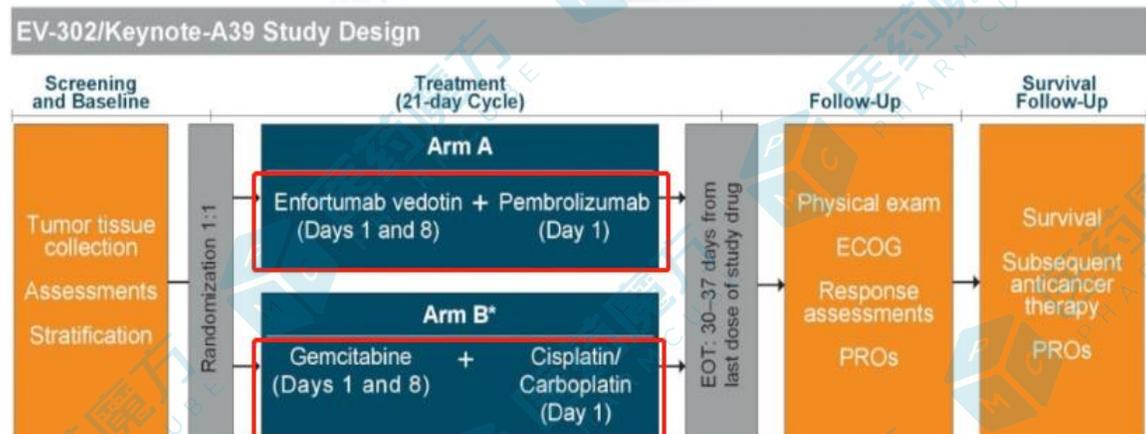
TABLE 2. Treatment-Related Adverse Events

Variable	EV + Pembro (N = 76) No. (%)	EV Monotherapy (N = 73) No. (%)
Grade ≥3 TRAEs	48 (63.2)	35 (47.9)
Serious TRAEs	18 (23.7)	11 (15.1)
TRAEs leading to death	3 (3.9)	2 (2.7)
TRAEs leading to discontinuation of EV only <sup>a</sup>	19 (25.0)	14 (19.2)
TRAEs leading to discontinuation of pembro only <sup>a</sup>	17 (22.4)	NA
TRAEs leading to discontinuation of either EV or pembro	36 (47.4)	14 (19.2)
TRAEs leading to discontinuation of both EV and pembro <sup>a</sup>	4 (5.3)	NA

数据来源：医药魔方DeepMed数据库；PMID37369081

# EV-302

- EV-302试验是旨在作为美国FDA加速批准**维恩妥尤单抗 + 帕博利珠单抗**组合疗法的确定性试验以及递交全球监管申请的基础，**积极**的数据发布在今年**ESMO**大会。
- EV-302 (也称为KEYNOTE-A39) 试验是一项开放标签、随机对照的3期研究，在既往未经治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中评估**维恩妥尤单抗 + 帕博利珠单抗**联合疗法与**化疗**相比的疗效与安全性。



	EV+P (N=442)	Chemotherapy (N=444)		EV+P (N=442)	Chemotherapy (N=444)
<b>Male sex, n (%)</b>	344 (77.8)	336 (75.7)	<b>Cisplatin eligible<sup>a</sup>, n (%)</b>	240 (54.3)	242 (54.5)
<b>Age (yrs), median (range)</b>	69.0 (37.87)	69.0 (22.91)	<b>Metastatic category, n (%)</b>		
<b>Race, n (%)</b>			Visceral metastases	318 (71.9)	318 (71.6)
White	308 (69.7)	290 (65.3)	Bone	81 (18.3)	102 (23.0)
Asian	99 (22.4)	92 (20.7)	Liver	100 (22.6)	99 (22.3)
<b>Geographic location, n (%)</b>			Lung	170 (38.5)	157 (35.4)
North America	103 (23.3)	85 (19.1)	Lymph node only disease	103 (23.3)	104 (23.4)
Europe	172 (38.9)	197 (44.4)	<b>PD-L1 expression<sup>b</sup>, n/N (%)</b>		
Rest of World	167 (37.8)	162 (36.5)	High (CPS ≥ 10)	254/438 (58.0)	254/439 (57.9)
<b>ECOG PS, n (%)</b>			Low (CPS < 10)	184/438 (42.0)	185/439 (42.1)
0	223 (50.5)	215 (48.4)			
1	204 (46.2)	216 (48.6)			
2	15 (3.4)	11 (2.5)			
<b>Primary tumor location, n (%)</b>					
Upper tract	135 (30.5)	104 (23.4)			
Lower tract	305 (69.0)	339 (76.4)			

Data cutoff: 08 Aug 2023; FPI: 7 Apr 2020; LPI: 09 Nov 2022

CPS: combined positive score  
\*Represents eligibility at time of randomization  
<sup>b</sup>CPS status was determined using the validated PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay at Neogenomics and Labcorp; 4 patients in the EV+P arm and 3 patients in the chemotherapy arm had samples that were of inadequate tissue quality for analysis.

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

## 研究方案

**尿路上皮癌**  
III期, IV期

患者数  
886

III期临床试验  
非盲 (开放),  
随机, 多中心

交叉试验:

**疗法类型: 一线治疗**

患者特征: 初治

随访时间: 17.2月

开始时间: --

截止时间: --

## 结果

维恩妥尤单抗 + 帕博利珠单抗 vs 吉西他滨 + (顺铂 或 ...)

终点	相对风险	结果
mPFS <b>主要终点</b>	0.45 (95%CI 0.38-0.54) P<0.00001	12.5 vs 6.3 月
mOS <b>主要终点</b>	0.47 (95%CI 0.38-0.58) P<0.00001	31.5 vs 16.1 月
ORR <b>次要终点</b>	P<0.00001	67.7% vs 44.4%
≥grade 3 TRAEs <b>AEs</b>		55.9% vs 69.5%

# NCT04724018研究

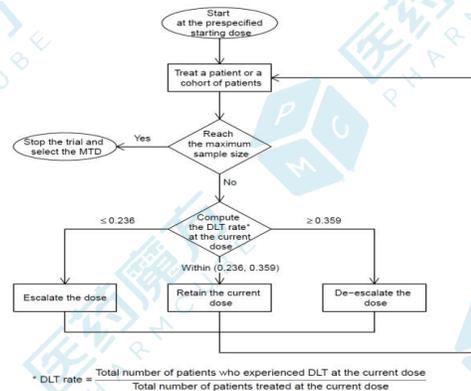
- NCT04724018是**维恩妥尤单抗**联合另一款ADC **戈沙妥珠单抗**（公司：云顶新耀；靶点：TROP2+Top I）**三线及以上**治疗晚期尿路上皮癌的**I期**研究，旨在探索戈沙妥珠单抗联合维恩妥尤单抗在**晚期转移性尿路上皮癌**的最佳剂量、疗效和安全性。
- 该研究的数据发布在今年ESMO会议和Annals Of Oncology，研究具有有前景的疗效和可控的安全性。

## Study Design

### Bayesian Optimal Internal Design (BOIN)

	Starting dose	
	SG	EV
DL1	8 mg/kg	1 mg/kg
DL2	8 mg/kg	1.25 mg/kg
DL3	10 mg/kg	1.25 mg/kg
DL-1	6 mg/kg	1 mg/kg

Both drugs given D1,8 of a 21 day cycle



\* DLT rate =  $\frac{\text{Total number of patients who experienced DLT at the current dose}}{\text{Total number of patients treated at the current dose}}$

Patients had to receive both drugs on D1 of each cycle to continue  
Either therapy could be held on D8 independently based on toxicity

Table 3. Summary of treatment related adverse events observed in >10%\* of 23 patients treated at any dose level, as of July 2023 data cutoff.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhea	12 (52.2%)	6 (26.1%)	2 (8.7%)	-
Anemia	4 (17.4%)	5 (21.7%)	8 (34.8%)	-
Neutrophil count decreased	3 (13.0%)	5 (21.7%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
Fatigue	8 (34.8%)	5 (21.7%)	2 (8.7%)	-
Alopecia	3 (13.0%)	11 (47.8%)	-	-
Peripheral sensory neuropathy	5 (21.7%)	8 (34.8%)	-	-
Nausea	7 (30.4%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	-
Alanine aminotransferase increased	8 (34.8%)	2 (8.7%)	-	-
Aspartate aminotransferase increased	9 (39.1%)	1 (4.3%)	-	-
Mucositis	2 (8.7%)	6 (26.1%)	1 (4.3%)	-
Weight loss	3 (13.0%)	4 (17.4%)	-	-
Alkaline phosphatase increased	6 (26.1%)	1 (4.3%)	-	-
Rash maculo-papular	6 (26.1%)	1 (4.3%)	-	-
Dry eye	4 (17.4%)	2 (8.7%)	-	-
Constipation	5 (21.7%)	1 (4.3%)	-	-
Dysgeusia	5 (21.7%)	1 (4.3%)	-	-
Watery eyes	5 (21.7%)	1 (4.3%)	-	-
Hypomagnesemia	4 (17.4%)	1 (4.3%)	-	-
Pruritus	1 (4.3%)	4 (17.4%)	-	-
Hypophosphatemia	1 (4.3%)	3 (13.0%)	-	-
Urinary tract infection	-	1 (4.3%)	3 (13.0%)	-
Anorexia	2 (8.7%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	-

\*One grade 5 pneumonitis, possibly related to enfortumab vedotin-ejfv, is not included in the table.

N	23
Age, years, median (IQR), [range]	70 (63-76), [41-88]
Sex	
Female	5 (22%)
Male	18 (78%)
Race/Ethnicity	
White	19 (83%)
Asian	2 (9%)
Hispanic or Latino	2 (9%)
ECOG performance status	
0	14 (61%)
1	9 (39%)
Primary site	
Bladder	16 (70%)
Urethra	1 (4%)
Upper tract	6 (26%)

N	23
Histology	
Mixed urothelial	7 (30%)
Pure urothelial	16 (70%)
Number of lines of prior therapy	
1	1 (4%)
2	11 (48%)
3-5	11 (48%)
Prior therapy	
Immunotherapy	22 (96%)
Platinum Based chemotherapy	22 (96%)
Metastatic sites	
Bone	6 (26%)
Kidney	3 (13%)
Liver	6 (26%)
Lung	5 (22%)
Lymph nodes	17 (74%)

## 结果

### 戈沙妥珠单抗 + 维恩妥尤单抗

#### 终点

#### 相对风险

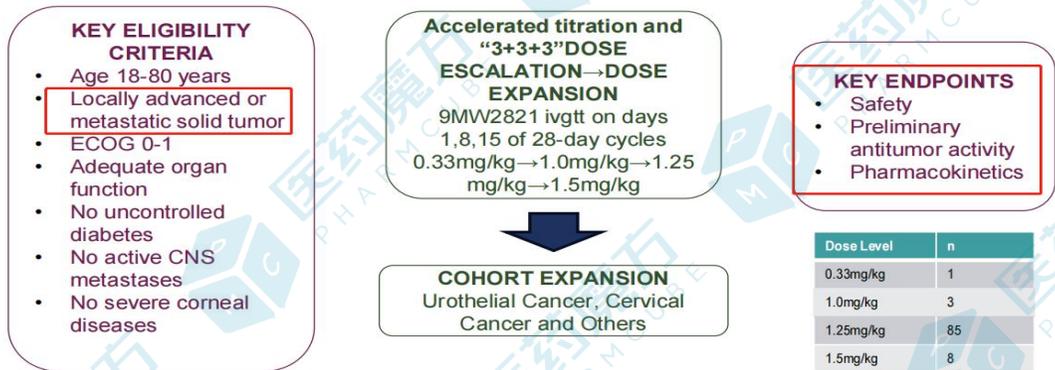
#### 结果

RP2D (主要终点)	SG 8 mg/kg with EV 1.25 mg/kg with GCSF support
MTD (主要终点)	SG 10 mg/kg with EV 1.25 mg/kg
ORR (次要终点)	70%
PFS rate (12-month) (次要终点)	41%
OS rate (12-month) (次要终点)	86%
≥grade 3 AEs (AEs)	78%

# NCT05216965

● 9MW2821 (靶点nectin-4) 是迈威生物的一款ADC药物, 其I/II期临床研究 (NCT05216965) 为单臂、开放标签, 适应症为实体瘤 (含尿路上皮癌), 主要探讨药物的安全性, 初步抗肿瘤疗效和药代动力学。单药治疗实体瘤取得了有前景的疗效。

## Study design and enrollment



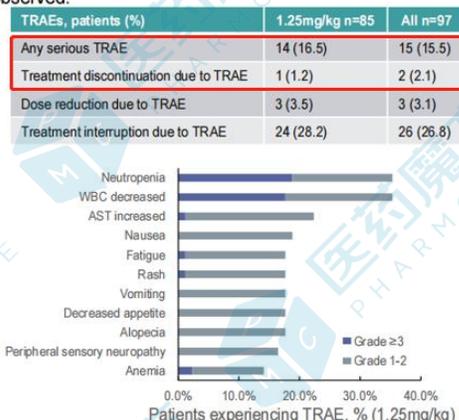
## Results-Baseline Characteristics

All solid tumor patients		Urothelial cancer patients	
Baseline Characteristics	n (%)	Baseline Characteristics	n (%)
Age, Median (Range)	57 (32-78)	Age, Median (Range)	68 (41-78)
Sex		Sex	
Male	39 (40%)	Male	25 (64%)
Female	58 (60%)	Female	14 (36%)
ECOG PS		ECOG PS	
0	17 (18%)	0	10 (26%)
1	80 (82%)	1	29 (74%)
Prior systemic therapies for advanced disease, Median (Range)	2 (1-6)	Prior systemic therapies for advanced disease, Median (Range)	2 (1-4)
<b>Primary Tumor Type</b>		<b>Metastatic Sites</b>	
Urothelial Cancer 39 (40%)		Visceral 60 (62%)	
Cervical Cancer 29 (30%)		Non-visceral 15 (38%)	
Breast Cancer 7 (7%)			
Esophagus Cancer 6 (6%)			
Other 21 (27%)			

## Results-TRAEs in ≥15% of Patients

Only 1 dose limiting toxicity of grade 4 neutropenia lasted more than 5 days was observed at 1.5mg/kg group. Maximum tolerated dose was not yet reached. Treatment related death was not observed.

TRAEs, patients (%)	1.25mg/kg n=85		All n=97	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Any TRAE	54 (63.5)	30 (35.3)	63 (64.9)	34 (35.1)
WBC decreased	30 (35.3)	15 (17.6)	35 (36.1)	18 (18.6)
Neutropenia	30 (35.3)	16 (18.8)	34 (35.1)	18 (18.6)
Nausea	16 (18.8)	0	22 (22.7)	0
AST increased	19 (22.4)	1 (1.2)	22 (22.7)	1 (1.0)
Rash	15 (17.6)	1 (1.2)	19 (19.6)	2 (2.1)
Alopecia	15 (17.6)	0 (0.0)	19 (19.6)	0
Fatigue	15 (17.6)	1 (1.2)	18 (18.6)	1 (1.0)
Decreased appetite	15 (17.6)	0	18 (18.6)	0
Anemia	12 (14.1)	2 (2.4)	17 (17.5)	2 (2.1)
Vomiting	15 (17.6)	0	16 (16.5)	0
Peripheral sensory neuropathy	14 (16.5)	0	16 (16.5)	0



## 结果

9MW2821	相对风险	结果
DLT (主要终点)		1 pts
ORR (at 1.25mg/kg or above) (主要终点)		38.5%
MTD (次要终点)		not yet reached
DCR (at 1.25mg/kg or above) (次要终点)		84.6%
ORR (dosed at 1.25mg/kg, 尿路上皮癌, 含铂化疗和免疫检查点抑制剂治疗后进展) (次要终点)		55.6%
DCR (dosed at 1.25mg/kg, 尿路上皮癌, 含铂化疗和免疫检查点抑制剂治疗后进展) (次要终点)		94.4%
TRAEs (AEs)		64.9%
grade 3-4 TRAEs (AEs)		35.1%

# 靶向nectin-4在研ADC

- 除获批的维恩妥单抗外，现有如下6个药物现进入临床研究，目前有临床数据的只有9MW2821。

药品名称	靶点	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
<u>9MW2821</u>	nectin-4, microtubule,microtubule	上海药物研究所,迈威生物	I/II期临床	I/II期临床
<u>ADRX-0706</u>	nectin-4	Adcentrx Therapeutics	无申报	I期临床
<u>BAT8007</u>	Top I,Top I,nectin-4	百奥泰	I期临床	I期临床
<u>IPH45</u>	nectin-4,Top I	Innate Pharma	无申报	I期临床
<u>SHR-A2102</u>	nectin-4	恒瑞医药	I期临床	I期临床
<u>SKB410</u>	nectin-4	Merck & Co.,科伦博泰生物	I期临床	I期临床
<u>SYS6002</u>	nectin-4, microtubule,microtubule	Corbus Pharmaceuticals, 石药集团	I期临床	I期临床

# POLARIX

- 维泊妥珠单抗是罗氏研发的一款ADC药物，靶点是CD79b，它是20年来第一个挑战R-CHOP一线治疗DLBCL成功的药，于2023-04-19获FDA批准用于一线治疗DLBCL。
- POLARIX研究 (NCT03274492) 是一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究，比较Pola-R-CHP+安慰剂 vs R-CHOP+安慰剂用于DLBCL一线治疗的疗效及安全性。

R-CHOP  
↓  
Pola+R-CHP



## 临床试验里程碑

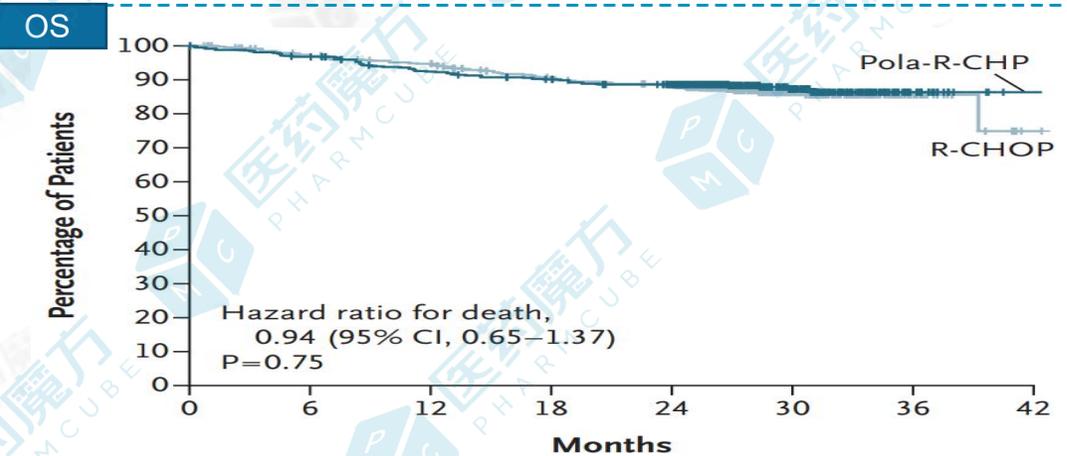
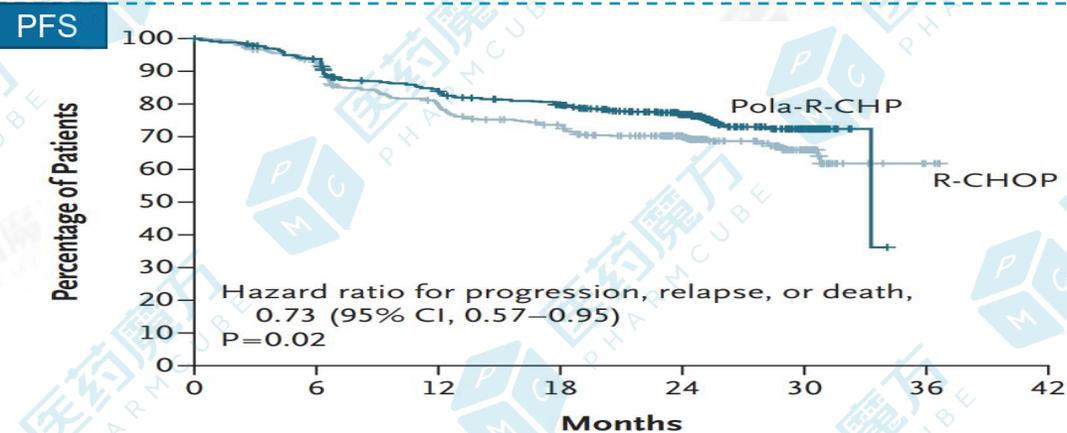


数据来源: 医药魔方DeepMed数据库; 10.1056/NEJMoa2115304; \*主要分析 (PA) 计划在ITT人群观察到228个PFS事件且所有患者至少随访24个月时进行, 实际在观察到241个PFS事件时进行 (最低随访24个月, 中位随访28.2个月); \*\*首次OS中期分析在PFS PA时进行, 第二次OS中期分析在PA后8个月进行, 最终OS分析在PA后12个月进行; #治疗结束时基于PET-CT进行评估

# POLARIX

- 共入组879名患者，包括160名亚洲患者，62%的患者IPI3-5分，约1/3的患者为活化B细胞（ABC）亚型，约45%的患者为双表达或双/三打击。
- 中位随访28.2个月，Pola-R-CHP组患者的2年PFS相比R-CHOP组显著提高：76.7% vs 70.2%，HR 0.73，95%CI 0.57-0.95，p=0.02；但两组OS及CR率未见显著差异。

pola+R-CHP vs CHOP+利妥昔单抗		
终点	相对风险	结果
PFS rate (2-year) <span style="color: orange;">(主要终点)</span>	0.73 (95%CI 0.57-0.95) P[two-sided]=0.02	76.7% vs 70.2%
EFS rate (2-year) <span style="color: orange;">(次要终点)</span>	0.75 (95%CI 0.58-0.96) P[two-sided]=0.02	75.6% vs 69.4%
CR <span style="color: orange;">(次要终点)</span>	P[two-sided]=0.16	78.0% vs 74.0%
OS rate (2-year) <span style="color: orange;">(次要终点)</span>	0.94 (95%CI 0.65-1.37) P[two-sided]=0.75	88.7% vs 88.6%
ORR <span style="color: orange;">(次要终点)</span>		85.5% vs 83.8%
Grade 3-4 AEs (中性粒细胞减少症) <span style="color: red;">(AEs)</span>		28.3% vs 30.8%
Grade 3-4 AEs (发热性中性粒细胞减少) <span style="color: red;">(AEs)</span>		13.8% vs 8.0%
Grade 3-4 AEs (贫血) <span style="color: red;">(AEs)</span>		12.0% vs 8.4%
Grade 3-4 AEs (感染) <span style="color: red;">(AEs)</span>		15.2% vs 12.6%
SAEs <span style="color: red;">(AEs)</span>		34.0% vs 30.6%
AEs (周围神经病变 (所有/≥2级)) <span style="color: red;">(AEs)</span>		52.9%/13.8% vs 53.9%/16.7%



# FDA ODAC

- 2023年3月9日，FDA ODAC专家委员会以 11 : 2 认为基于POLARIX研究结果，维泊妥珠单抗在既往未经治疗的大B细胞淋巴瘤（LBCL）患者（包括DLBCL NOS）中具有有利的获益-风险特征；
- 2023年4月19日，FDA批准维泊妥珠单抗联合R-CHP用于既往未经治疗、IPI评分 $\geq 2$ 分的DLBCL NOS或HGBCL患者。

PFS	OS	其他终点	人群异质性
<p>Pola-R-CHP相比R-CHOP显示适度的 (modest) PFS获益 (HR 0.73, 95%CI 0.57-0.95, p=0.0177)</p> <p>Pola-R-CHP resulted in a modest PFS benefit over R-CHOP with a hazard ratio (HR) of 0.73 (95%CI 0.57-0.95) and log-rank p-value of 0.0177 (two-sided <math>\alpha=0.05</math>).</p>	<p>最终OS分析 (中位随访39.7个月)，未显示pola-R-CHP的OS获益 (HR 0.94, 95%CI 0.67-1.33)</p> <p>The final prespecified analysis of OS, with a median follow-up 39.7 months, did not demonstrate an improvement in OS for pola-R-CHP (HR 0.94, 95%CI 0.67-1.33).</p>	<p>其他疗效终点的分析尽管支持，但存在限制</p> <p>Analyses of other efficacy endpoints, although supportive, have limitations.</p>	<p>研究人群的异质性可能影响结果的可解释性</p> <p>Heterogeneity of the study population has the potential to impact the interpretability of the results.</p>

## VOTE YES (11)

### Amit Pai, PharmD, FCP

- 未观察到毒性增加
- 可见临床获益

### Anthony D. Sung, MD

- PFS获益偏小，但存在统计学差异及临床意义
- 毒性是合理的

### Christopher S. Coffey, PhD, MS

- 理由同上

### Grzegorz S. Nowakowski MD

- PFS对患者十分重要
- 没有显著增加的不良事件
- 新的选择，而非新的标准治疗

### Jorge A. Garcia, MD, FACP

- PFS作为终点被广泛认可
- 等待OS结果是不现实的
- 减少后续复发治疗是重要的

### Kieron M. Dunleavy, MD

- PFS是重要且有临床意义的
- 减少后续复发治疗
- 新的选择，且需要在真实世界中继续评估疗效

### Louis F. Diehl, MD

- 对照组接受更多CAR-T/移植
- 减少后续复发治疗

### Neil Vasan, MD, PhD

- 为部分患者提供了新的治愈选择
- 减少毒性更大的复发治疗

### Paul V. Majkowski, Esq

- 后续CAR-T/移植的比例减半
- 未观察到风险超过获益

### Ravi A. Madan, MD

- 评估OS需要太长的时间
- 未观察到风险增加的证据
- FN数值增加，但并不是“新的”AE
- 获益偏小但具有统计学差异及临床意义

### Sandra Finestone, PsyD

- \* 理由同上

## VOTE NO (2)

### Mark R. Conaway, PhD

- 有意义，但治疗效果的大小及稳健性存在不确定性

### Mikkael A. Sekeres, MD, MS

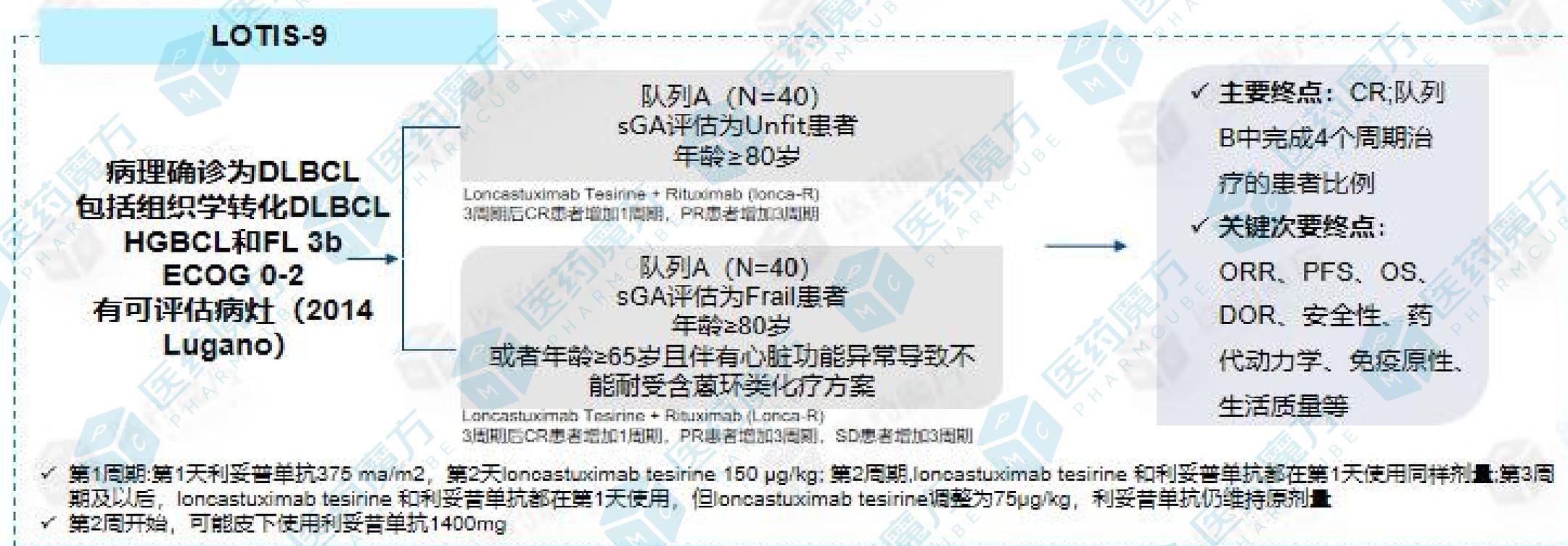
- 研究设计中对于患者诊断及疾病进展的评估不够“严格”

资料来源：NextPharma®数据库

数据来源：医药魔方NextPharma®数据库；10.1056/NEJMoa2115304

# LOTIS-9研究 (NCT05144009)

- 泰朗妥昔单抗是 ADC Therapeutics 公司的一款靶向CD19的ADC药物；泰朗妥昔单抗于2021-04-23经FDA获批作为既往经过两种或两种以上的全身治疗的成人复发/难治大B细胞淋巴瘤患者的药物，包括非特定类型的DLBCL，惰性淋巴瘤转化的DLBCL和高级别B细胞淋巴瘤。
- LOTIS-9研究 (NCT05144009)，这项研究旨在评估 Lonca 联合利妥昔单抗联合方案一线治疗健康状况不佳/虚弱DLBCL患者的疗效和安全性特征。主要终点为CR及完成方案患者的比例。
- ADCT与2023年7月11日自愿暂停II期LOTIS-9研究的新患者入组，原因主要是观察到与呼吸系统有关的治疗中出现的不良事件 (TEAE)。然而，初步疗效 (ORR达94.1%，CR达58.8%) 显著。



数据来源: 医药魔方DeepMed数据库; <https://www.163.com/dy/article/I9R8F0SU0534Q32Z.html>

# DLBCL的在研ADC药物

药品名称	靶点	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
<u>泰朗妥昔单抗</u>	minor groove, minor groove, CD19	Mitsubishi Tanabe Pharma, ADC Therapeutics, Swedish Orphan Biovitrum, Spirogen (AstraZeneca), 领路药业	申请上市	批准上市
<u>维布妥昔单抗</u>	microtubule, microtubule, CD30	Seagen (Pfizer), Millennium Pharmaceuticals (Takeda Pharmaceuticals)	批准上市	批准上市
<u>维泊妥珠单抗</u>	microtubule, microtubule, CD79b	Seagen (Pfizer), Genentech (Roche)	批准上市	批准上市
<u>zilovertamab vedotin</u>	microtubule, microtubule, ROR1	University of California, San Diego, Oncernal Therapeutics, VelosBio (Merck & Co.)	II/III期临床	III期临床
<u>STRO-001</u>	CD74, microtubule, microtubule	Sutro Biopharma, 烨辉医药	I/III期临床	I/III期临床
<u>ABBV-319</u>	CD19, GCCR	AbbVie	无申报	I期临床
<u>LCB73</u>	minor groove, minor groove, CD19	Light Chain Bioscience, LCB, Iksuda Therapeutics	无申报	I期临床
<u>SGN-35T</u>	CD30	Seagen (Pfizer)	无申报	I期临床
<u>HDP-102</u>	Pol II, Pol II, CD37	Heidelberg Pharma	无申报	临床前

# DREAMM-7

- Blenrep是葛兰素史克（“GSK”）公司一款靶向BCMA ADC药物；DREAMM-7 III期临床试验是一项多中心、开放标签、随机试验，评估 blenrep 联合硼替佐米+地塞米松与达雷妥尤单抗和硼替佐米+地塞米松联用，治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的疗效和安全性。
- 2023年11月27日，GSK公布了DREAMM-7试验分析的积极结果，该试验达到了无进展生存期(PFS)的主要终点，显示Blenrep联合硼替佐米+地塞米松(BorDex)，与达雷妥尤单抗 + BorDex相比，显著延长了疾病进展或死亡的时间。

	DREAMM-7	DREAMM-3
阶段	III期	III期
适应症	多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤
试验标签	多中心、开放、随机	多中心、开放、随机
患者基线特征	既往接受过≥1线治疗；复发/难治	既往接受过≥2线治疗（包括来那度胺和一个蛋白酶体抑制剂）；复发/难治
患者人数	494(1:1)	218 vs 107
试验方案	Blenrep+硼替佐米+地塞米松 vs 达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松	Blenrep vs 泊马度胺+低剂量地塞米松
主要终点结果	达到PFS的主要终点	mPFS: 11.2 vs 7.0月 HR 1.03 (95%CI 0.72-1.47) <b>未达到临床终点</b> P=0.56
重要次要终点结果	显著且具有临床意义的 OS 趋势	mOS 21.2 vs 21.1 月 HR 1.14 (95%CI 0.77-1.68) P=0.75;  Grade 3-4 AEs 77% vs 74%

# 靶向BCMA在研ADC

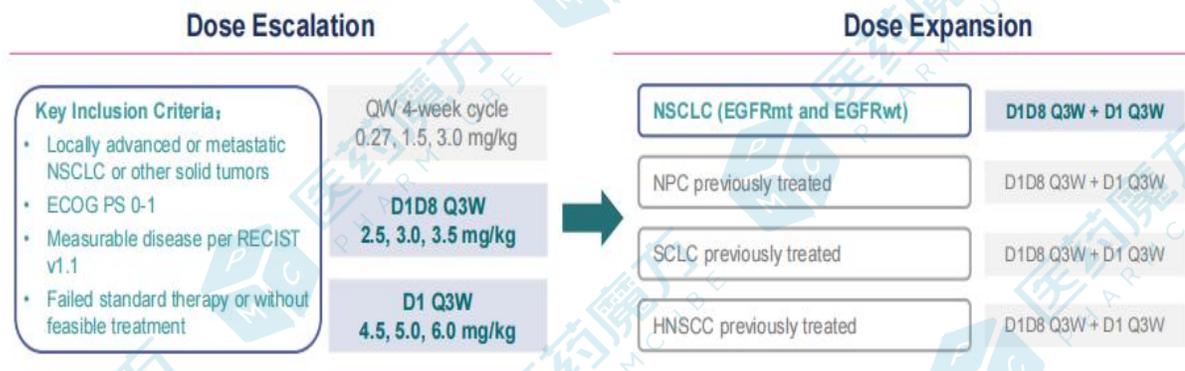
- 阿斯利康的 **MEDI2228** 因不良事件，终止了其在**多发性骨髓瘤**的 **II 期**临床研发；而**安进**停止了研发管线中所有的 BCMA 候选药物 **AMG224**。
- **华东医药**的 **HDP-101**，在今年12月份刚召开的ASH会议上**HDP-101-01**研究中显示出对多发性骨髓瘤有着积极的结果，三个队列中7个患者用于评估剂量限值毒性，结果显示无剂量限值毒性，**药物安全可耐受**。

药品名称	靶点	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段	状态
<u>belantamab mafodotin</u>	microtubule; BCMA	GSK; Seagen (Pfizer)	多发性骨髓瘤; AL淀粉样变性; B细胞淋巴瘤	批准上市	III期临床	active
<u>HDP-101</u>	Pol II; BCMA	华东医药; Heidelberg Pharma	多发性骨髓瘤	I/III期临床	临床前	active
<u>AMG 224</u>	microtubule; BCMA	Amgen	多发性骨髓瘤	I期临床	临床前	inactive
<u>MEDI2228</u>	minor groove; BCMA	AstraZeneca	多发性骨髓瘤	I期临床	临床前	inactive
<u>ispectamab debotansine</u>	microtubule; BCMA	Celgene (Bristol-Myers Squibb); Sutro Biopharma	多发性骨髓瘤	I期临床	临床前	active

# BL-B01D1-101 (ADC双抗)

- BL-B01D1是Systimmune研发的全球首个EGFR/HER3双靶点ADC药物, 首次在人体 (FIH) 1期临床试验 (BL-B01D1-101) 中评估了其在既往经治的局部晚期/转移性实体瘤患者中的安全性、耐受性和初步疗效。

## Study design of BL-B01D1-101



### Safety of BL-B01D1-101 Study

Overall Safety Summary	ALL Patients (n=195)	BL-B01D1-101 (N=195)	
		All Grade	≥G3
Median Follow-up (months)	4.1	119 (61%)	59 (30%)
Treatment Related AE (TRAE)	180(92%)	114 (58%)	49 (25%)
Treatment discontinuation	5(3%)	104 (53%)	67 (34%)
Dose reduction	48(25%)	98 (50%)	46 (24%)
Associated with death	2(1%) #	65 (33%)	1 (<1%)
<b>Grade ≥3 TRAE</b>	<b>111(57%)</b>	58 (30%)	2 (1%)
Treatment Related-SAE	56(29%)	56 (29%)	NA
		43 (22%)	2 (1%)
		43 (22%)	1 (<1%)
		34 (17%)	3 (2%)
		34 (17%)	1 (<1%)
		32 (16%)	0
		25 (13%)	0
		22 (11%)	5 (3%)

# Two drug related deaths were because of pulmonary infection, myelosuppression.

No interstitial lung disease (ILD) was observed.

Data cutoff: March 13, 2023

### Antitumor Response by tumor types

- All EGFRmut NSCLC had prior EGFR TKI, 89% (34/38) had prior 3rd-generation EGFR TKI, and 74% (28/38) had prior PBC
- All EGFRwt NSCLC had prior PBC, 90% (44/49) had prior anti-PD-1/L1 and PBC.

	EGFRmut NSCLC (n=38)	EGFRwt NSCLC (n=49)	NPC (n=28)	SCLC (n=7)	HNSCC (n=15)	Other (n=2)
Median prior treatment line (range)	3 (1-7)	2 (1-8)	3 (1-9)	2 (1-2)	3 (1-7)	3 (2-4)
BOR, n (%)						
PR	24	22	15	1	1	0
SD	10	23	13	5	11	2
PD	1	2	0	1	3	0
NE	0	2	0	0	0	0
<b>ORR, %</b>	<b>63.2%</b>	<b>44.9%</b>	<b>53.6%</b>	<b>14.3%</b>	<b>6.7%</b>	<b>0</b>
(95% CI)	(46.0-78.2)	(30.7-59.8)	(33.9-72.5)	(0.36-57.9)	(0.19-36.03)	
<b>DCR, %</b>	<b>89.5%</b>	<b>91.8%</b>	<b>100%</b>	<b>85.7%</b>	<b>80%</b>	<b>100%</b>
(95% CI)	(75.2-97.1)	(80.4-97.7)		(42.1-99.6)	(46.19-94.96)	

ORR (总人群): 45.3%

### 结果

BL-B01D1

终点	相对风险	结果
DLT (主要终点)		neutropenia, febrile neutropenia and thrombocytopenia at 3.0mg/kg QW and 3.5mg/kg D1D8 Q3W
MTD (主要终点)		3.0mg/kg D1D8 Q3W and 6.0mg/kg D1 Q3W
ORR ( NSCLC (EGFRmut) ) (次要终点)		61.8%
ORR ( NSCLC (EGFRwt) ) (次要终点)		40.5%
ORR ( SCLC ) (次要终点)		14.3%
ORR ( NPC ) (次要终点)		45.5%
ORR ( HNSCC ) (次要终点)		7.7%
TRAEs ( leukopenia ) (AEs)		60%
TRAEs ( neutropenia ) (AEs)		51%
TRAEs ( anemia ) (AEs)		45%
TRAEs ( thrombocytopenia ) (AEs)		44%
TRAEs ( alopecia ) (AEs)		30%

# BL-B01D1-101 (ADC双抗)

● ESMO 2023会议数据展示了与既往数据一致的有前景的疗效和安全性。

	ALL NSCLC (N = 102)	NSCLC EGFRmt (N = 40)	NSCLC EGFRwt (N = 62)
Age (Median, Range)	57.0 (20.0 - 82.0)	57.0 (20.0 - 82.0)	57.0 (32.0 - 74.0)
Sex (Male)	54% (55/102)	28% (11/40)	71% (44/62)
Smoking History			
Never	62% (63/102)	85% (34/40)	47% (29/62)
Yes	36% (37/102)	13% (5/40)	51% (32/62)
UNK	2% (2/102)	3% (1/40)	2% (1/62)
ECOG			
0	8% (8/102)	13% (5/40)	5% (3/62)
1	92% (94/102)	88% (35/40)	95% (59/62)
Median baseline SOD (range), mm	61 (14 - 327)	58 (16 - 123)	63 (14 - 327)
# of metastasis organs (median, range)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)
CNS Metastasis at screening	31% (32/102)	55% (22/40)	16% (10/62)
# of prior treatment line			
1	19% (19/102)	3% (1/40)	29% (18/62)
2	30% (31/102)	28% (11/40)	32% (20/62)
≥3	51% (52/102)	70% (27/40)	39% (24/62)

## 研究方案

非小细胞肺癌  
 III期, IV期  
 患者数  
 114  
 I期临床试验  
 非盲 (开放)

交叉试验: 否  
 疗法类型: 二线治疗, 三线及以上治疗  
 患者特征: 标准治疗无效  
 随访时间: --  
 开始时间: 2021-11-29  
 截止时间: 2023-05-31

## 结果

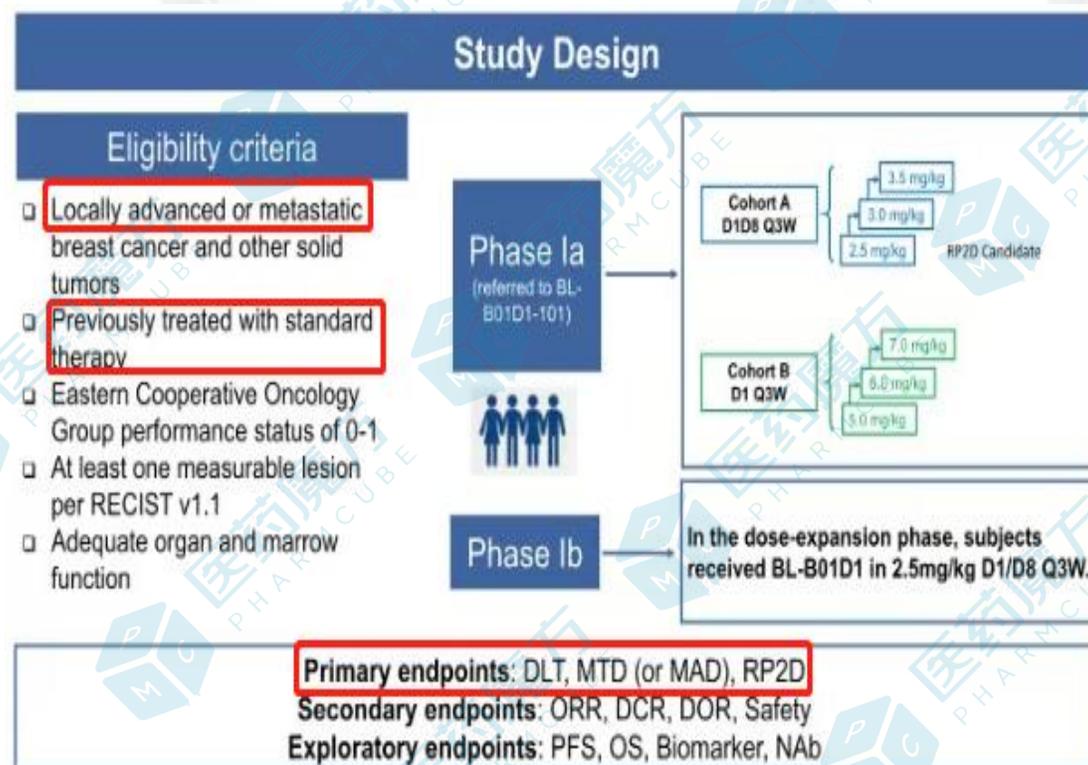
### BL-B01D1

终点	相对风险	结果
mPFS (EGFR突变) <small>次要终点</small>		6.9月
<b>ORR (EGFR突变) <small>次要终点</small></b>		<b>63.2%</b>
DCR (EGFR突变) <small>次要终点</small>		89.5%
mPFS (EGFR野生型) <small>次要终点</small>		5.2月
ORR (EGFR野生型) <small>次要终点</small>		44.0%
DCR (EGFR野生型) <small>次要终点</small>		94.0%
AEs (ILD) <small>AEs</small>		0%

数据来源: 医药魔方DeepMed数据库; 10.1016/annonc/annonc1331; ESMO 2023

# NCT05470348 (ADC双抗)

- NCT05470348是一项I期临床试验，探讨BL-B01D1在不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌和其他实体瘤患者中的剂量限制性毒性（DLT）、最大耐受剂量（MTD）、推荐II期剂量（RP2D）、初步疗效、药代动力学特征和免疫原性。
- 研究初步结果显示，在对TNBC、HR+HER2-和HER2+的既往治疗的乳腺癌患者的分析中，客观缓解率分别为45.5%、33.3%和25.0%，疾病控制率分别为100%、68.9%和87.5%。



### Table 3. Efficacy by Tumor subtype

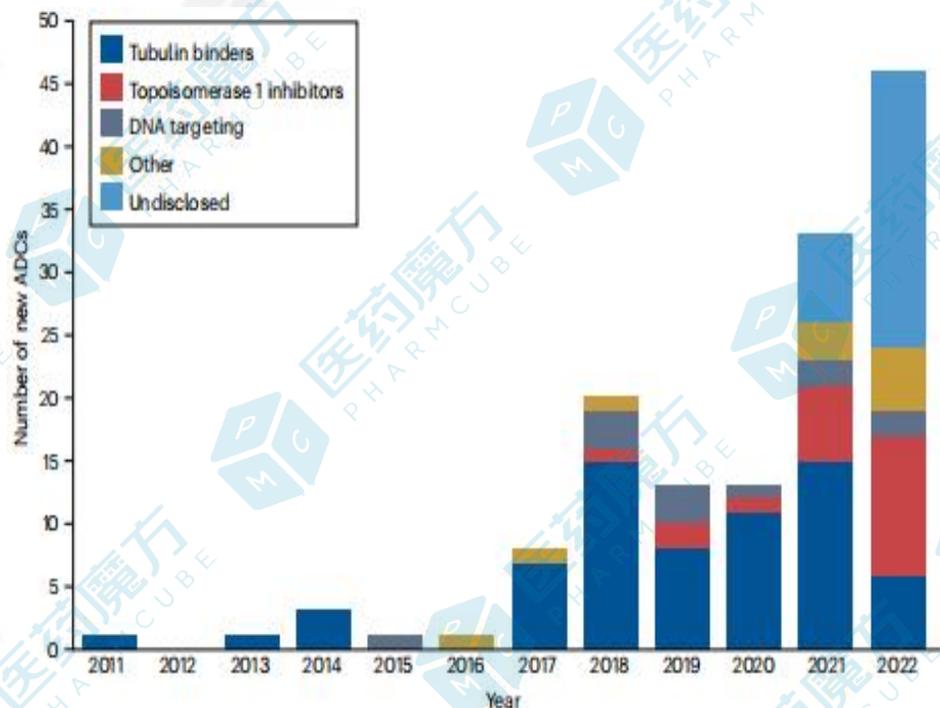
BOR, n	TNBC (n=35)	HR+ HER2- (n=38)	HER2+ (n=23)
<b>Prior treatment line median (range)</b>	3 (1-9)	4 (1-13)	4 (0-8)
<b>CR</b>	0	0	0
<b>PR</b>	11	17	9
<b>cPR</b>	8	7	6
<b>PR confirmation pending</b>	2	5	1
<b>SD</b>	21	19	11
<b>SD on-going with shrinkage</b>	12	12	7
<b>PD</b>	3	2	3
<b>ORR, % (95% CI)</b>	31.4% (16.9-49.3)	44.7% (28.6-61.7)	39.1% (19.7-61.5)
<b>cORR, % (95% CI)</b>	22.9% (10.4-40.1)	18.4% (7.7-34.3)	26.1% (10.2-48.4)
<b>DCR, % (95% CI)</b>	91.4% (76.9-98.2)	94.7% (82.3-99.4)	87.0% (66.4-97.2)

03

ADC药物未来展望

# ADC药物未来展望

- 未来更有希望的ADC靶点包括无活性的tyrosine蛋白激酶跨膜受体ROR1、HER3、癌胚抗原相关细胞粘附分子5（CEACAM5）、MET和钠依赖性磷酸盐转运蛋白2B（SLC34A2，也称为NaPi2b）。例如，CEACAM5是一种细胞表面粘附分子，已被用作诊断标志物和肿瘤靶点。此外，几种靶向CEACAM5的ADC目前正在进行临床试验，包括用于非小细胞肺癌（NCT05245071）、乳腺癌和胰腺癌（NCT04659603）患者的tusamitamab ravtansine/SAR408701，以及用于晚期结直肠癌（NCT05464030）患者的M9140。
- ADC现已在癌症药典中确立。clinicaltrials.gov中列出了1500多项ADC的临床研究，越来越多的药物进入临床试验（图1），未来授予ADC的上市批准以及其在各适应症中也将多样化。

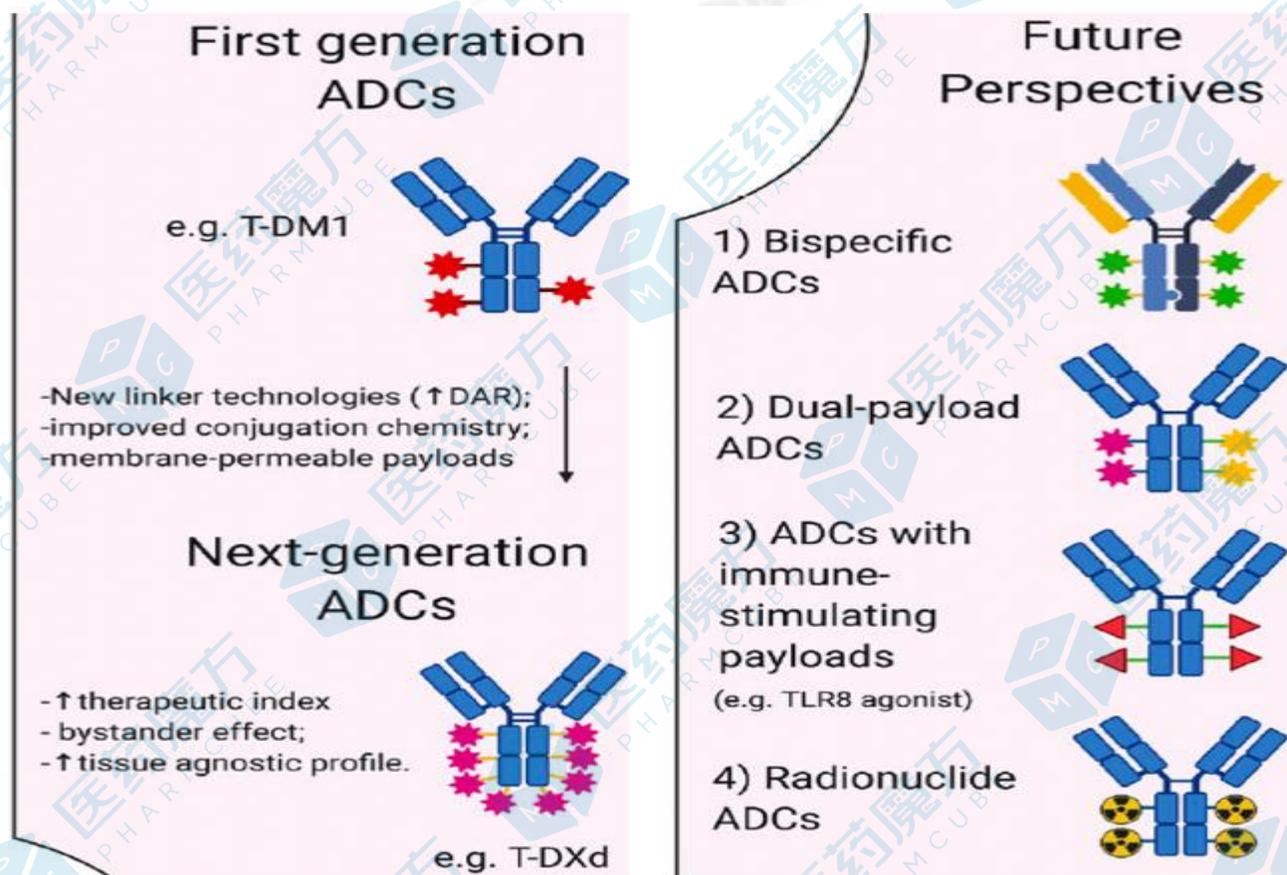


**Fig. 4 | Number of new ADCs reaching clinical trials between 2012 and 2022.** The number of new ADCs entering clinical evaluation has rapidly increased over the past few years. The fraction of topoisomerase 1 inhibitor-containing ADCs has increased since 2021. There is an increasing fraction of undisclosed payloads (48% in 2022).

图1 2012年至2022年间进入临床试验的新ADC数量

# ADC药物未来展望

- 靶抗原的选择至关重要。开发计算机策略：使用RNA测序和蛋白质表达数据预测最合理的靶抗原，从而完善肿瘤抗原图谱并确定最有可能从特定ADC中获益的组织学。
- ADC载荷的设计已经不局限于化疗药物。例如，放射性核素结合型ADC，旨在选择性传递放射性有效载荷。此外，免疫刺激分子结合型ADC,以诱导靶向抗肿瘤免疫反应和/或与免疫检查点抑制剂的协同作用;另有结合双重不同化疗药物载荷的ADC也都在进行早期试验。



# 免责声明 Disclaimer of liability

本报告由医药魔方制作,未经医药魔方许可,严禁将本报告大规模传阅。

医药魔方不对本报告内的数据做超出客户服务协议之外的承诺。本报告不构成任何立项、投资、交易建议。阅读者应审慎使用本报告信息,如因阅读者使用不当造成损失,医药魔方概不负责。医药魔方不会因为接收人收到本报告而视其为客户。

对本报告有任何疑问和建议或者是数据上的需求,欢迎扫码添加魔方君企业微信联系。

<http://www.pharmcube.com>

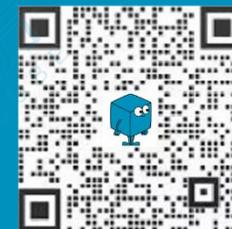


联系我们

Email: [hi@pharmcube.com](mailto:hi@pharmcube.com)

Tel: 010-64736966

021-66292268



北京市朝阳区宝能中心A座1308室  
上海市张江高科技园区亮秀路112号Y1座611室  
苏州工业园区星湖街218号A1楼南座301室  
南京市江宁区芝兰路18号4号楼科技创新中心1501-4室

# THANK YOU

Empowering Biopharma Innovation with Data and Insights