

精粹速递-2024 ESMO 晚期胃癌诊疗新进展

金永东

四川省肿瘤医院 腹部肿瘤内科

1 免疫治疗：胃癌一线标准治疗基石

2 新靶点开启胃癌精准治疗之路

替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+CAPOX一线治疗PD-L1 CPS<5的局部晚期或转移性胃食管腺癌(mGEA): 一项2期、前瞻性、单臂研究的更新结果

- PD-1抗体+化疗获批用于mGEA的标准一线治疗。然而, PD-L1低表达患者的结局仍然较差。
- 该前瞻性2期试验旨在探索替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗治疗PD-L1 CPS<5 mGEA的疗效和安全性。初步数据已有报道

关键纳入标准:

PD-L1 CPS < 5且HER2(-)的mGEA患者, n=27

替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+标准CAPOX方案
(最多8个周期)

替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+卡培他滨

直至疾病进展或毒性

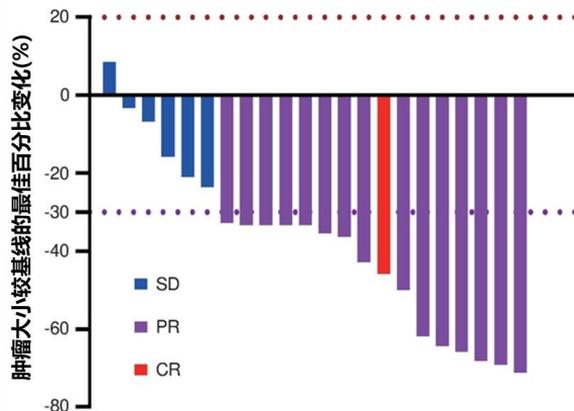
- 在基线时收集了7例肿瘤组织样本, 并根据RNA-seq数据评价免疫细胞浸润和DEGs。

主要终点: 6个月PFS率

次要终点: ORR, PFS, OS, DCR, 安全性特征

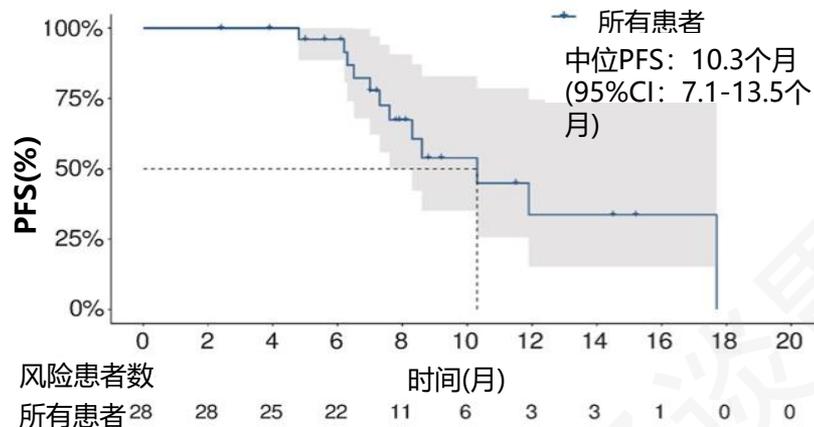
- 从2021年8月至2024年4月, 纳入28例患者。中位年龄为59岁, 大多数为低分化(96.4%)。此外, 39.3%的患者PD-L1 CPS<1, 64.3%的患者 CPS 1-4。
- 在28例疗效可评估的患者中, 1例达到CR(3.6%), 15例达到确认的PR(53.6%), 12例显示SD(42.9%)。ORR为57.1%, DCR为100%。在22例可测量疾病患者中, ORR为72.7%(16/22)。

患者缓解结局

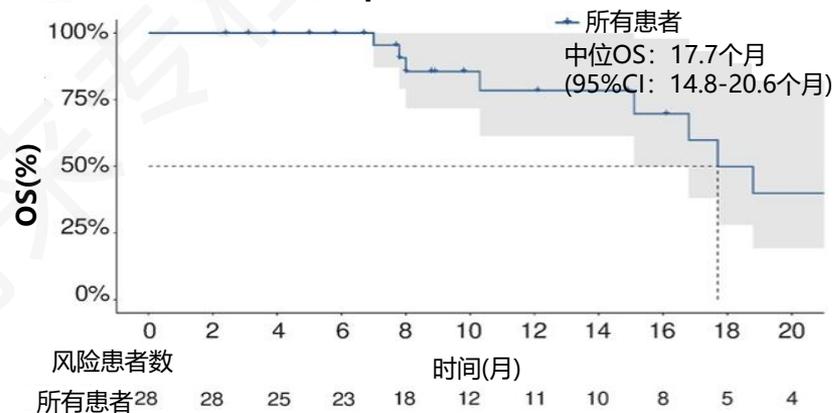


- mPFS为10.3个月(95%CI: 7.1-13.5), mOS为17.7个月(95%CI: 14.8-20.6)。
- 最常见的任何级别的TRAE为: 恶心和呕吐 (55.6%), 骨髓抑制 (37%), 厌食 (33.3%), 肝损伤 (25.9%), 疲乏 (22.2%)。8例患者(29.6%)发生3-4级治疗相关不良事件(TRAEs), 未观察到新的安全性信号。

PFS的Kaplan-Meier曲线



OS的Kaplan-Meier曲线



研究结论

- 替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+GAPOX治疗PD-L1 < 5, HER2(-), 局部晚期或转移性GIA患者显示出有前景的疗效, 且安全性特征可管理。
- 研究正在进行中, 治疗方案值得进一步探索。

SHR-1701 vs 安慰剂+化疗一线(1L)治疗HER2阴性胃/胃食管结合部腺癌(G/GEJA)的3期研究

- SHR-1701是一种双功能药物，由靶向PD-L1的IgG4单克隆抗体与TGF- β 受体II的细胞外结构域融合组成。
- 在剂量递增、剂量扩展和临床扩展I期研究中，SHR-1701单药治疗在既往接受过多种治疗的胃癌队列中显示出有利的抗肿瘤活性
- 本研究是一项多中心、2-部分、3期研究(NCT04950322),
 - ✓ 第1部分-安全性及耐受性探索：SHR-1701与CAPOX联合使用时的推荐剂量为30 mg/kg Q3W。
 - ✓ 2部分-多中心、随机、双盲：旨在评估在CAPOX基础上添加SHR-1701。

关键纳入标准:

- 年龄 \geq 18岁
- 不可切除的局部晚期或转移性G/GEJA
- 既往未进行全身治疗
- HER2表达阴性
- ECOG体能状态 0/1
- 根据RECIST 1.1, \geq 1个可测量病灶

分层:

- PD-L1表达状态(CPS \geq 5 vs <5)
- ECOG体能状态(0 vs 1)
- 腹膜转移(存在 vs 不存在)

N=365

R
1:1

N=366

SHR-1701(30mg/kg, iv, D1, Q3W)+
卡培他滨(1000mg/m², po, BID, D1-D14, Q3W)+
奥沙利铂(130mg/m², iv, D1, Q3W)

安慰剂(iv, D1, Q3W)+
卡培他滨(1000mg/m², po, BID, D1-D14, Q3W)+
奥沙利铂(130mg/m², iv, D1, Q3W)

SHR-1701/安慰剂长达2年; CAPOX长达6个周期

主要终点:

- OS, 在PD-L1 CPS \geq 5人群和ITT人群中评估

次要终点:

- PFS
- ORR
- DoR
- 安全性

伴随诊断使用E1L3N PD-L1 IHC方法检测PD-L1表达。

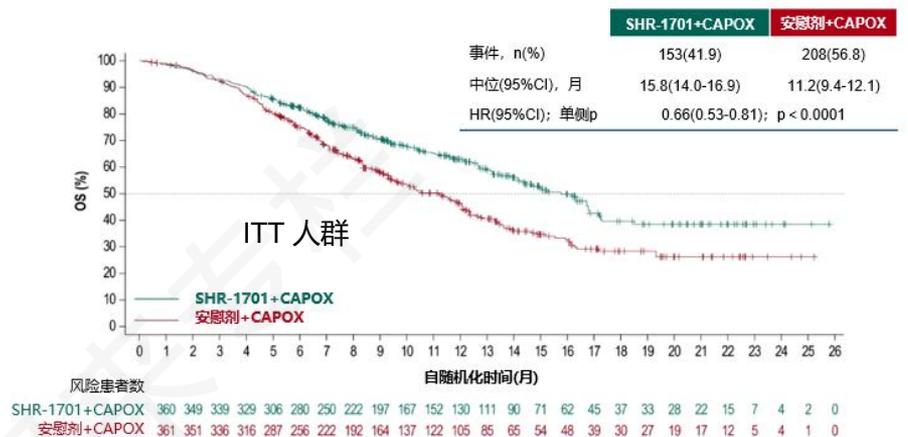
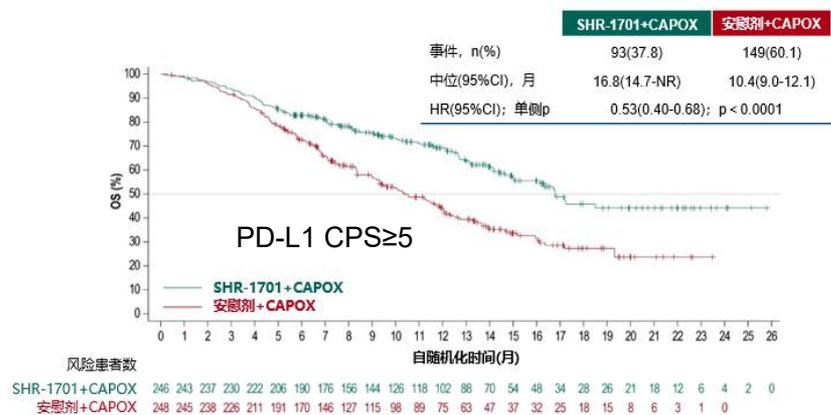
CAPOX, 卡培他滨和奥沙利铂; ECOG, 东部肿瘤协作组; RECIST, 实体瘤疗效评估标准; CPS, 联合阳性评分; ITT, 意向治疗人群; OS, 总生存期; PFS, 无进展生存期; ORR, 客观缓解率; DoR, 缓解持续时间。

Zhi Peng, et al. 2024 ESMO. Presentation Number #LBA60.

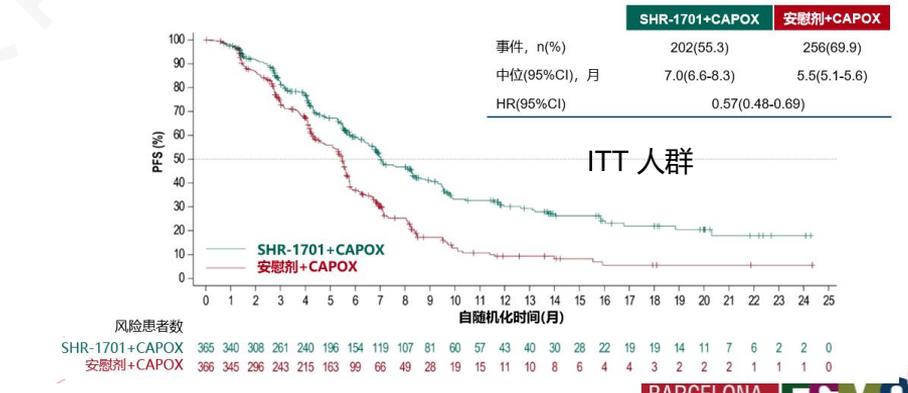
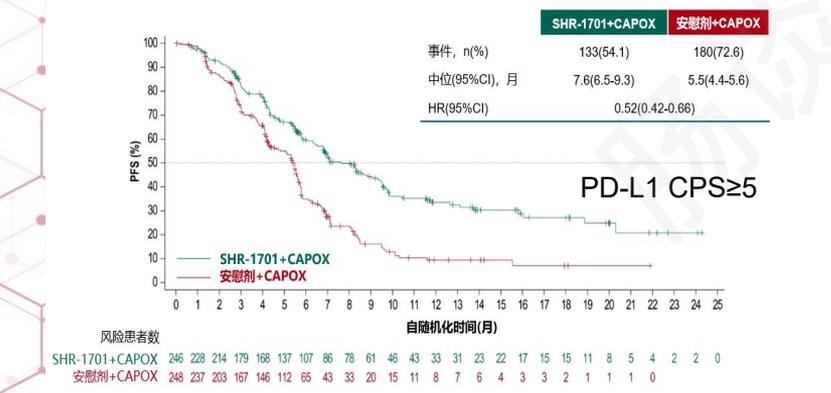
基线特征

	PD-L1 CPS≥5		ITT人群	
	SHR-1701+CAPOX (N=246)	安慰剂+CAPOX (N=248)	SHR-1701+CAPOX (N=365)	安慰剂+CAPOX (N=366)
年龄, 中位(范围), 岁	62(24-80)	64(26-78)	63(24-80)	62(26-78)
男性, n(%)	193(78.5)	183(73.8)	285(78.1)	274(74.9)
ECOG体能状态, n(%)				
0	59(24.0)	60(24.2)	89(24.4)	91(24.9)
1	187(76.0)	188(75.8)	276(75.6)	275(75.1)
原发肿瘤部位, n(%)				
胃	192(78.0)	200(80.6)	288(78.9)	286(78.1)
胃食管结合部	54(22.0)	48(19.4)	77(21.1)	80(21.9)
腹膜转移, n(%)	84(34.1)	83(33.5)	124(34.0)	123(33.6)
疾病状态, n(%)				
转移性	241(98.0)	238(96.0)	355(97.3)	353(96.4)
局部晚期	4(1.6)	10(4.0)	9(2.5)	13(3.6)
局部复发	1(0.4)	0	1(0.3)	0
组织学分型(Lauren分型), n(%)				
弥漫型	25(10.2)	25(10.1)	41(11.2)	39(10.7)
肠型	165(67.1)	155(62.5)	249(68.2)	230(62.8)
混合型	50(20.3)	63(25.4)	66(18.1)	86(23.5)
未知	6(2.4)	5(2.0)	9(2.5)	11(3.0)
微卫星不稳定性状态, n(%)				
高	4(1.6)	4(1.6)	6(1.6)	4(1.1)
低或微卫星稳定	156(63.4)	167(67.3)	226(61.9)	226(61.7)
未知	86(35.0)	77(31.0)	133(36.4)	136(37.2)

PD-L1 CPS \geq 5和ITT人群的OS



根据BICR评估的PD-L1 CPS \geq 5和ITT人群的PFS

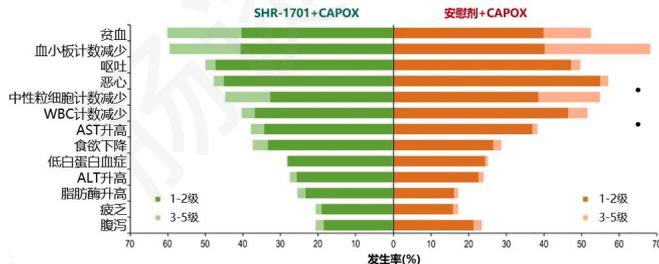


根据BICR评估的肿瘤缓解

	PD-L1 CPS≥5		ITT	
	SHR-1701+CAPOX (N=246)	安慰剂+CAPOX (N=248)	SHR-1701+CAPOX (N=365)	安慰剂+CAPOX (N=366)
最佳总体缓解, n(%)				
CR	4(1.6)	1(0.4)	5(1.4)	2(0.5)
PR	135(54.9)	80(32.3)	190(52.1)	118(32.2)
SD	70(28.5)	124(50.0)	115(31.5)	182(49.7)
PD	19(7.7)	28(11.3)	30(8.2)	41(11.2)
NE	18(7.3)	15(6.0)	25(6.8)	23(6.3)
确认的ORR,%(95% CI)	56.5 (50.1-62.8)	32.7 (26.9-38.9)	53.4 (48.2-58.6)	32.8 (28.0-37.9)
差异, %(95% CI)	23.8(15.1-32.0)		20.6(13.5-27.5)	
DoR, 中位(95% CI), 月	10.2(7.7-17.6)	5.1(4.3-5.6)	8.5(7.0-13.0)	5.3(4.5-5.8)

安全性	SHR-1701+CAPOX (N=364)	安慰剂+CAPOX (N=366)
任何级别TRAEs	356(97.8)	360(98.4)
≥3级TRAEs	228(62.6)	216(59.0)
严重TRAEs	127(34.9)	88(24.0)
导致任何研究药物停用的TRAEs	38(10.4)	11(3.0)
SHR-1701/安慰剂停药	30(8.2)	7(1.9)
CAPOX停药	16(4.4)	6(1.6)
导致死亡的TRAEs	7(1.9)	4(1.1)

最常见的TRAEs



图中显示发生率≥20%的TRAEs; WBC, 白细胞; AST, 天冬氨酸转氨酶。

研究结论

本研究证明与安慰剂相比, SHR-1701联合CAPOX作为HER2阴性G/GEJA一线治疗的优效性:

- PD-L1 CPS≥5人群的OS: 16.8 vs 10.4个月(HR, 0.53[95%CI, 0.40-0.68]; p<0.0001)。
- ITT人群中的OS: 15.8 vs 11.2个月(HR, 0.66[95%CI, 0.53-0.81]; p<0.0001)。

SHR-1701+CAPOX的PFS和ORR显示出改善趋势:

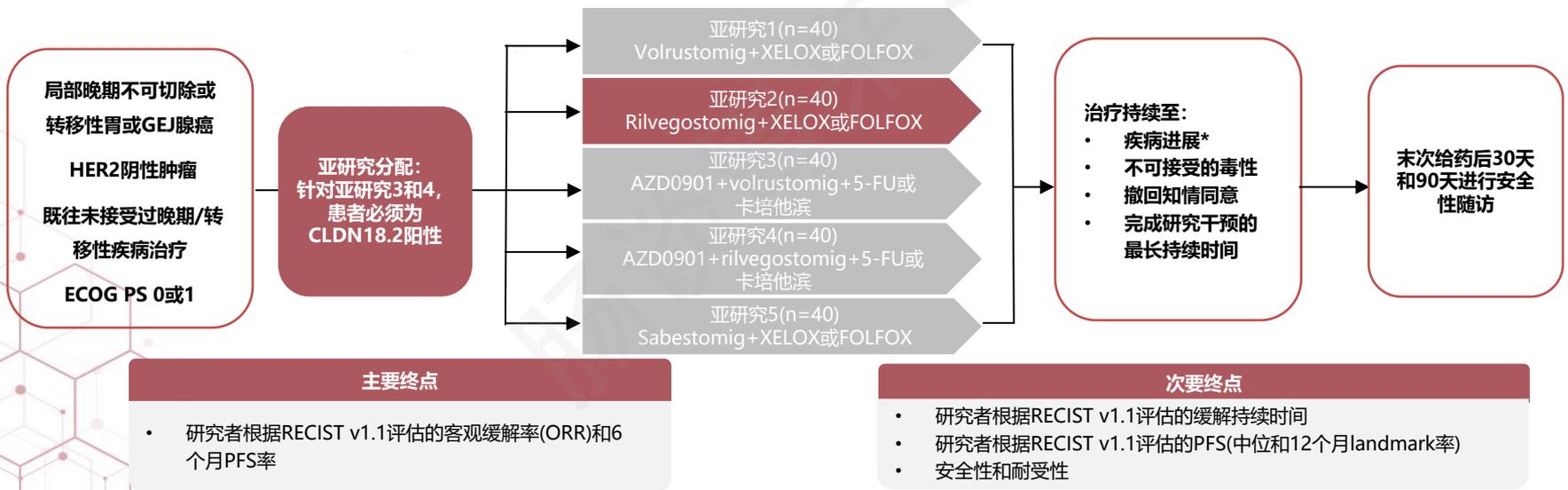
- 根据BICR评估PD-L1 CPS≥5人群的PFS: 7.6 vs 5.5个月(HR, 0.52[95%CI, 0.42-0.66])。
- 根据BICR评估ITT人群的PFS: 7.0 vs 5.5个月(HR, 0.57[95%CI, 0.48-0.69])。
- 根据BICR评估PD-L1 CPS≥5人群的ORR: 56.5% vs 32.7%(差异, 23.8%[95%CI, 15.1-32.0])。
- 根据BICR评估ITT人群的ORR: 53.4% vs 32.8%(差异, 20.6%[95%CI, 13.5-27.5])。

安全性特征可接受, 且未观察到新的安全性信号。

研究结果支持SHR-1701+CAPOX作为既往未经治疗的不可切除, 局部晚期或转移性HER2阴性G/GEJA的新治疗选择。

Rilvegostomig+化疗一线治疗HER2阴性局部晚期不可切除或转移性胃癌: GEMINI-Gastric亚研究2的首次报告

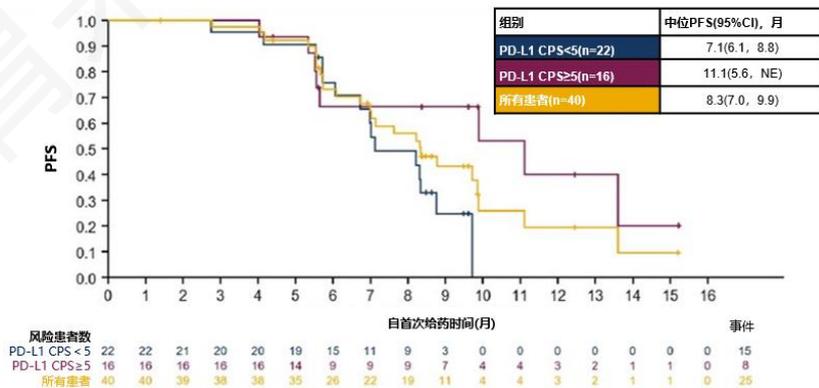
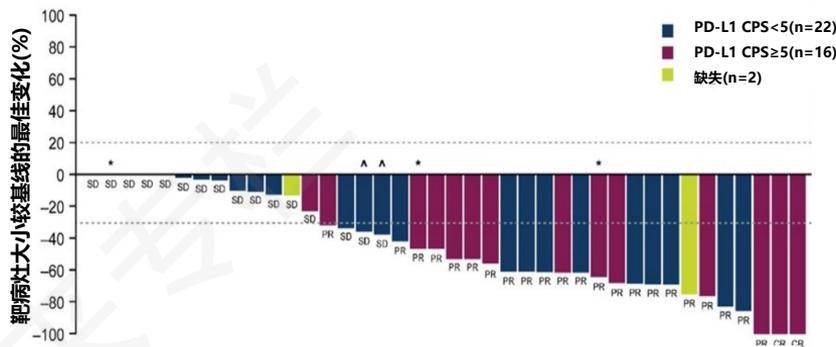
- 具有免疫球蛋白和免疫受体的T细胞免疫受体(TIGIT)在许多恶性肿瘤中高度表达, 并与其配体CD155相互作用, 抑制肿瘤微环境中自然杀伤和CD8阳性T细胞的存活和抗肿瘤反应。
 - 因为GC倾向于表达高水平的PD-1和TIGIT, 联合抑制PD-1:PD-L1和TIGIT:CD155的相互作用可能为GC提供临床获益。
 - Rilvegostomig是一种双特异性人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体, 可同时阻断PD-1和TIGIT。
 - 此次报告了2期GEMINI-Gastric研究(NCT05702229)亚研究2中rilvegostomig+化疗一线治疗HER2阴性、局部晚期不可切除或转移性胃或GEJ腺癌的初步分析结果。
- GEMINI-Gastric是一项2期、开放标签、多药物、多中心研究, 旨在评估新型免疫肿瘤学(IO)药物和/或抗体-药物偶联物+化疗联合治疗HER2阴性、局部晚期不可切除或转移性胃或GEJ腺癌



研究结果: 疗效

- 在数据截止日期(2024年7月4日), 已有40例患者接受治疗(27例接受rilvegostomig+XELOX, 13例接受rilvegostomig+FOLFOX), 9例患者(22.5%)正在进行治疗。所有患者均有肿瘤转移。
- 总体而言, 确认的ORR为62.5%(PD-L1 CPS \geq 5和<5的患者分别为81.3%和50.0%)。2例PD-L1 CPS \geq 5的患者达到完全缓解。所有患者均显示疾病控制, 无患者发生原发疾病进展。

结局	PD-L1 CPS<5(n=22)	PD-L1 CPS \geq 5(n=16)	所有患者(N=40)
确认的ORR, % (95%CI)	50.0(28.2, 71.8)	81.3(54.4, 96.0)	62.5(45.8, 77.3)
确认的最佳总体缓解, n(%)			
CR	0	2(12.5)	2(5.0)
PR	11(50.0)	11(68.8)	23(57.5)
未确认的PR	2(9.1)	0	2(5.0)
SD持续 \geq 5周	9(40.9)	3(18.8)	13(32.5)
PD	0	0	0
DCR(CR+PR+SD), n(%)	22(100)	16(100)	40(100)
确认缓解的DoR, 中位(95%CI)月	5.8(4.1, 7.0)	12.2(3.4, NC)	5.8(4.2, NC)

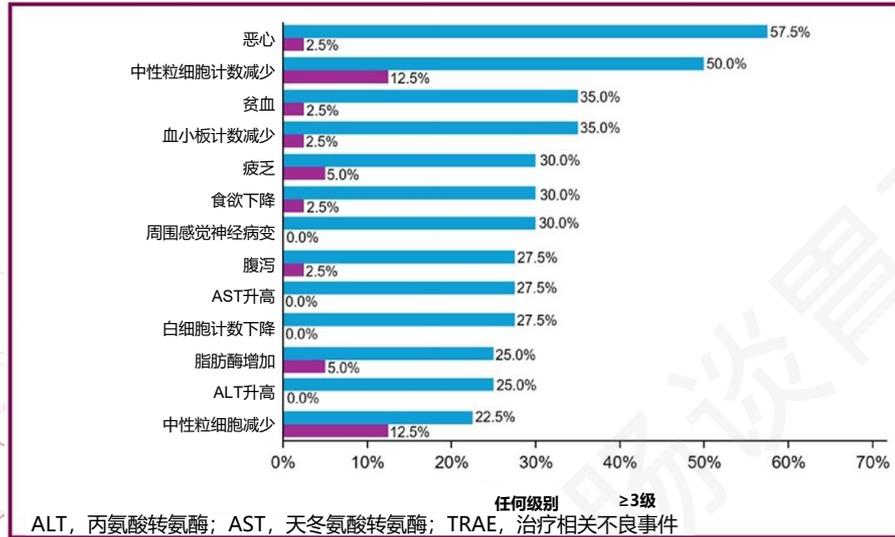


研究者评估是PFS

安全性

- 共有23例患者(57.5%)出现 ≥ 3 级治疗期间发生的不良事件, 17例患者(42.5%)发生治疗相关不良事件(TRAEs)。
- 4例患者发生 ≥ 3 级rilvegostomig相关TRAEs: 脂肪酶升高(n=2)、血碱性磷酸酶升高、血小板计数降低和肺炎(各n=1)。
- 肺炎发生在停止研究治疗后约3个月。
- 安全性特征与既往PD-1抑制剂+XELOX/FOLFOX或双重PD-1/TIGIT抑制剂+FOLFOX的临床研究一致^{1,2}

发生率 $\geq 25\%$ 的任何级别TRAEs以及发生率 $\geq 5\%$ 的 ≥ 3 级TRAEs



特别关注的不良事件

AE/SAE, n(%)	所有患者(n=40)	
	任何级别	≥ 3 级
输注相关反应	3(7.5)*	0
肺炎	2(5.0) [†]	1(2.5) [†]
皮疹	2(5.0) [†]	0
腹泻	1(2.5) [†]	0
药物超敏反应	1(2.5) [‡]	0
甲状腺机能亢进	1(2.5)	0
免疫介导性小肠结肠炎	1(2.5) [†]	0
免疫介导性甲状腺炎	1(2.5) [†]	0
瘙痒	1(2.5)	0

*1例rilvegostomig相关事件(2级); [†]所有rilvegostomig相关事件; [‡]奥沙利铂相关; AE/SAE, 特别关注的不良事件。

研究结论

- Rilvegostomig+化疗一线治疗HER2阴性、局部晚期不可切除或转移性胃或GEJ腺癌表现出可管理的安全性。
- Rilvegostomig+化疗也显示出有前景的疗效, 与PD-L1 CPS < 5 的患者相比, PD-L1 CPS ≥ 5 的患者具有数值上更高的ORR, PFS更长。

帕博利珠单抗+曲妥珠单抗和化疗治疗不可切除或转移性HER2阳性胃/GEJ腺癌的3期KEYNOTE-811研究总生存期最终分析

- 3期KEYNOTE-811研究旨在评估化疗+曲妥珠单抗联合帕博利珠单抗或安慰剂治疗HER2阳性G/GEJ癌患者。
- 本次公布KEYNOTE-811符合方案最终分析的总生存期结果。



分层因素

- 地理区域
- PD-L1状态(CPS <1 vs CPS≥1)
- 化疗选择

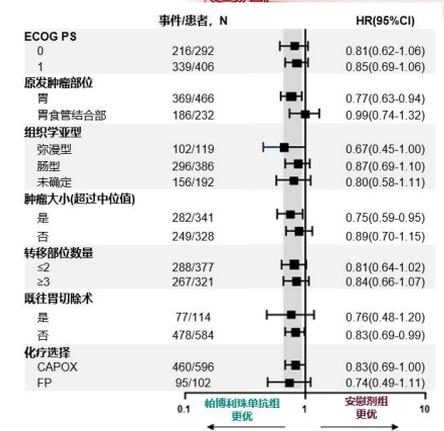
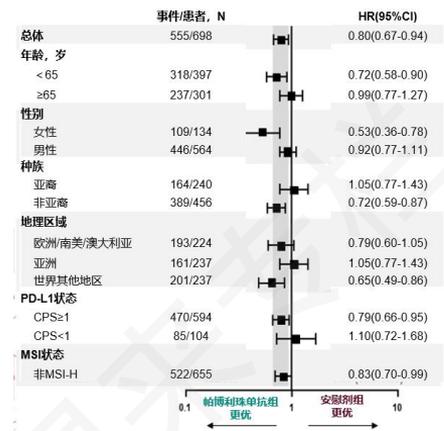
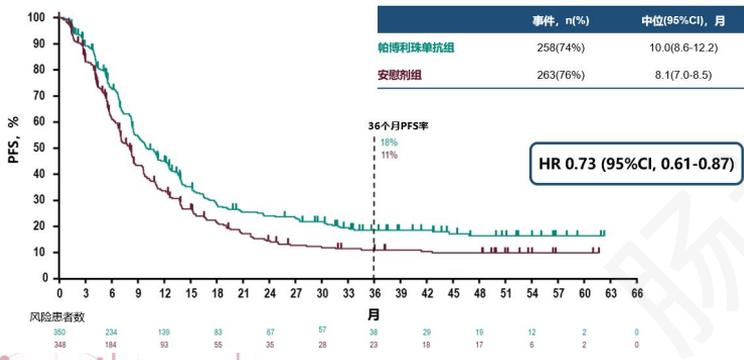
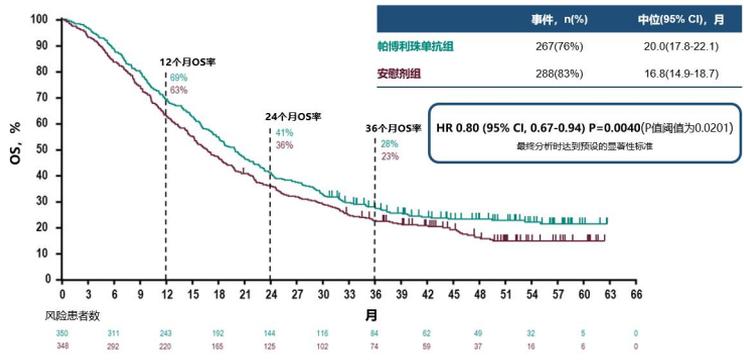
终点

- **双重主要终点:** OS、PFS
- **关键次要终点:** ORR、DOR、安全性

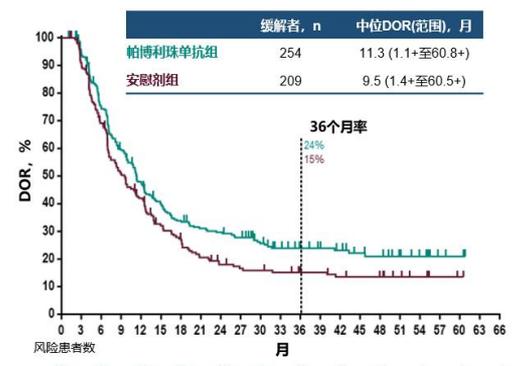
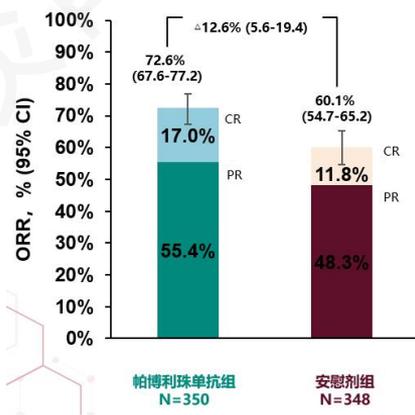
^a曲妥珠单抗: 6mg/kg IV Q3W随后以8mg/kg负荷剂量; FP: 5-氟尿嘧啶800mg/m² IV, D1-5 Q3W +顺铂80mg/m² IV Q3W; CAPOX: 卡培他滨1000mg/m² BID, D1-14 Q3W +奥沙利铂130 mg/m² IV Q3W。BICR根据RECIST评估PFS、ORR、DOR。

最终分析时的OS(ITT)和PFS

最终分析时关键亚组的OS(ITT)



最终分析时的客观缓解(ITT)

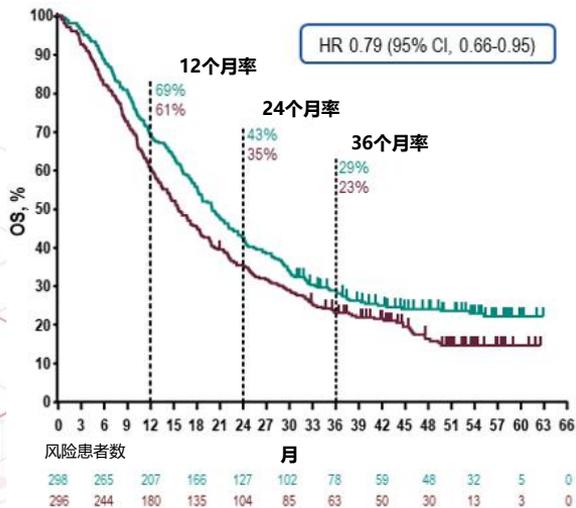


数据截止日期: 2024年3月20日。

最终分析时CPS≥1亚组的抗肿瘤活性

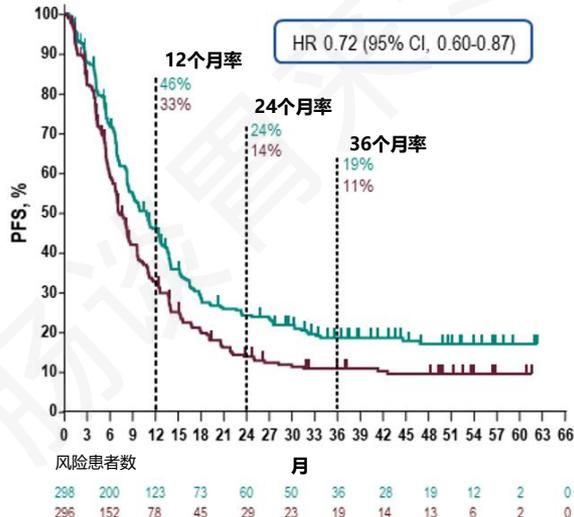
OS

	事件, n(%)	中位(95%CI), 月
帕博利珠单抗组	266(76%)	20.1(17.9-22.9)
安慰剂组	244(82%)	15.7(13.5-18.5)



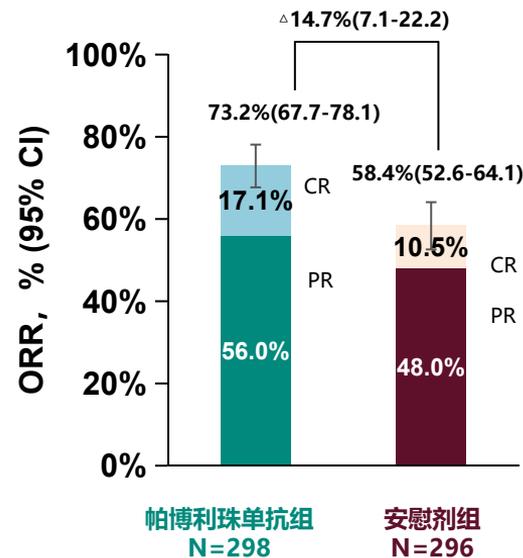
PFS

	事件, n(%)	中位(95%CI), 月
帕博利珠单抗组	221(74%)	10.9(8.5-12.5)
安慰剂组	226(76%)	7.3(6.8-8.4)



ORR和DOR

	缓解者, n	中位DOR(范围), 月
帕博利珠单抗组	218	11.3(1.1+至60.8+)
安慰剂组	173	9.5(1.4+至60.5+)



数据日期: 2024年3月20日; DOR, 缓解持续时间。

不同PD-L1 CPS 1状态预设亚组的生存结局

	PD-L1 CPS \geq 1		PD-L1 CPS <1	
	帕博利珠单抗组 N=298	安慰剂组 N=296	帕博利珠单抗组 N=52	安慰剂组 N=52
PFS, 中位(95%CI), 月	10.9(8.5-12.5)	7.3(6.8-8.4)	9.5(8.3-12.6)	9.5(7.9-13.0)
HR (95%CI)	0.72(0.60-0.87)		0.99(0.62-1.56)	
OS, 中位(95%CI), 月	20.1(17.9-22.9)	15.7(13.5-18.5)	18.2(13.9-22.9)	20.4(16.4-24.7)
HR (95%CI)	0.79(0.66-0.95)		1.10(0.72-1.68)	

研究结论

- KEYNOTE-811在所有患者评估的所有终点中均达到了预设的显著性标准。
 - ORR(IA1), PFS(IA2), OS(FA)。
- 未发现新的安全性问题。
- 这些数据支持将帕博利珠单抗+曲妥珠单抗和化疗作为PD-L1 CPS \geq 1的不可切除或转移性HER2阳性G/GEJ腺癌患者的一线治疗, 并证实此方案是该人群的标准治疗。

数据截止日期: 2024年3月20日。

德曲妥珠单抗单药治疗和联合治疗用于晚期/转移性HER2阳性食管、胃或胃食管结合部腺癌患者: DESTINY-Gastric03 (DG-03)

- T-DXd是一种靶向HER2抗体偶联药物。T-DXd 6.4 mg/kg获批用于基于曲妥珠单抗的治疗方案失败的HER2+ GC/GEJA患者。
- 临床数据表明PD-1和HER2双重阻断可改善结局。帕博利珠单抗与曲妥珠单抗、氟尿嘧啶和含铂化疗联合治疗获批用于一线治疗HER2+和PD-L1 CPS≥1的GC患者。
- DESTINY-Gastric03研究第1部分已证实T-DXd联合氟尿嘧啶治疗既往接受过治疗的HER2+ GC/GEJA患者的安全性和初步疗效7。
- 本次报告DESTINY-Gastric03研究第2部分(剂量扩展), 评估T-DXd单药或与氟尿嘧啶和/或帕博利珠单抗联合一线治疗HER2+(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)GC/GEJA的结果。

• DESTINY-Gastric03的第2部分, 1b/2期试验(NCT04379596), 采用**非同期和非随机分组**。



患者人群

- ≥18岁的成人
- 不可切除, 局部晚期或转移性食管腺癌/GC/GEJA
- HER2+(根据当地评估IHC 3+或IHC 2+/ISH+)
- 未经治疗的转移性疾病
- ECOG PS为0或1

第2部分终点

主要	次要	探索
<ul style="list-style-type: none"> • 研究者评估的确认ORR 	<ul style="list-style-type: none"> • ORR、DOR和研究者评估的PFS和OS • 安全性和耐受性 	<ul style="list-style-type: none"> • 根据PD-L1状态的抗肿瘤活性

DCO, 数据截止; SOC, 标准方案

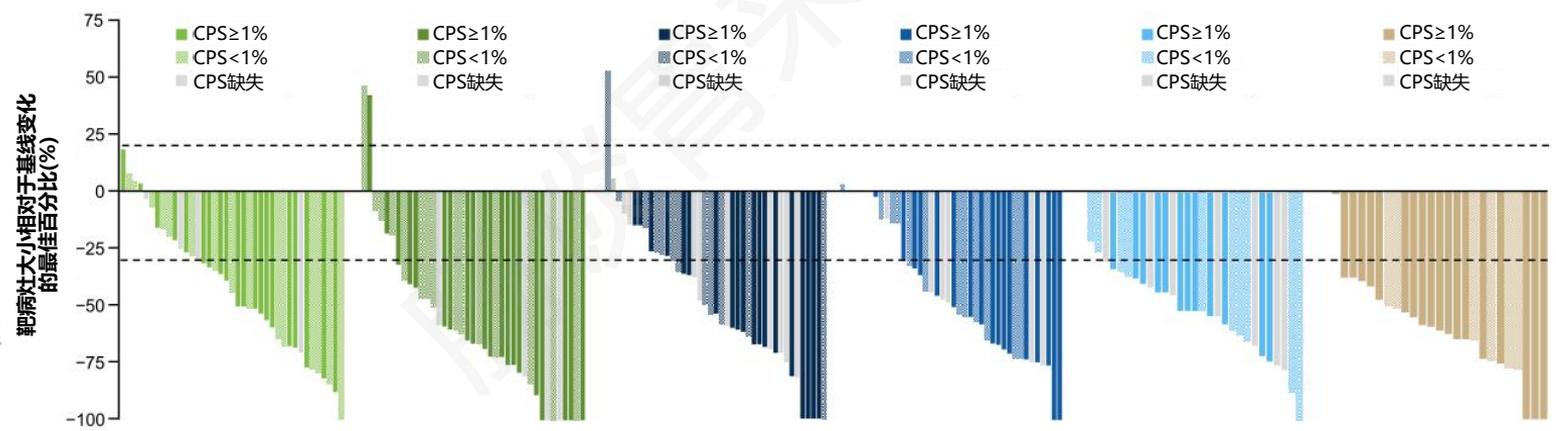
各治疗组的基线人口统计学和临床特征

总计N=229	T-DXd 6.4mg/kg n=43	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² n=41	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² + 帕博利珠单抗 n=43	T-DXd 6.4mg/kg + 帕博利珠单抗 n=41	T-DXd 5.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 750 mg/m ² + 帕博利珠单抗 n=32	SOC-曲妥珠单抗+ 5-FU/卡培他滨 + 顺铂/奥沙利铂 n=29
中位年龄, 岁(范围)	61(41-85)	60(27-82)	65(41-80)	66(33-81)	61(20-78)	64(31-83)
女性, n(%)	13(30)	10(24)	10(23)	8(20)	3(9)	10(34)
种族, 亚裔, n(%)	12(28)	14(34)	19(44)	16(39)	15(47)	14(48)
地理区域, n(%)						
亚洲	12(28)	13(32)	19(44)	16(39)	15(47)	14(48)
世界其他地区	31(72)	28(68)	24(56)	25(61)	17(53)	15(52)
ECOG PS, n(%)						
0	21(49)	19(46)	23(53)	23(56)	17(53)	13(45)
1	22(51)	22(54)	20(47)	18(44)	15(47)	16(55)
原发肿瘤部位, *n(%)						
食管	0	0	8(19)	10(24)	4(13)	0
胃	29(67)	22(54)	27(63)	25(61)	20(63)	22(76)
GEJ	14(33)	19(46)	8(19)	6(15)	7(22)	6(21)
局部HER2状态, †n(%)						
IHC3+/IHC2+/ISH+	37(86) / 5(12)	36(88) / 5(12)	35(81) / 7(16)	32(78) / 9(22)	26(81) / 6(19)	26(90) / 3(10)
中心HER2状态, n(%)						
IHC3+ / IHC2+ / ISH+	30(70) / 0	31(76) / 1(2)	30(70) / 4(9)	24(59) / 2(5)	16(50) / 3(9)	18(62) / 1(3)
缺失/待定	5(12)	3(7)	4(9)	2(5)	6(19)	5(17)
中心PD-L1状态, n(%)						
CPS≥1% / CPS<1%	21(49) / 15(35)	22(54) / 15(37)	20(47) / 13(30)	18(44) / 16(39)	13(41) / 11(34)	20(69) / 7(24)
缺失/待定	7(16)	4(10)	10(23)	7(17)	8(25)	2(7)

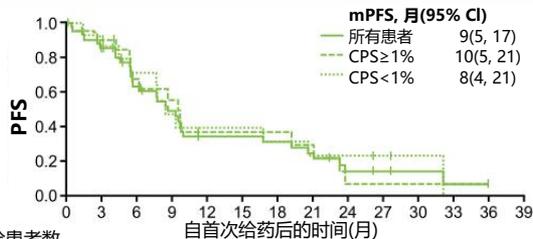
*n=2(SOC和T-DXd 5.4 mg/kg+5-FU/卡培他滨+帕博利珠单抗)原发肿瘤部位缺失; †n=1 当地检测IHC 2+ /ISH未知或缺失(T-DXd 6.4 mg/kg+5-FU/卡培他滨+帕博利珠单抗)和n=1 HER2状态缺失(T-DXd 6.4 mg/kg)。

客观缓解率和靶病灶大小相对于基线的最佳百分比变化

	T-DXd 6.4mg/kg n=43	T-DXd 6.4mg/kg+5-FU /卡培他滨 1000mg/m ² n=41	T-DXd 6.4mg/kg+5-FU /卡培他滨 1000mg/m ² +帕博利珠单抗 n=43	T-DXd 6.4mg/kg +帕博利珠单抗 n=41	T-DXd 5.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 750 mg/m ² +帕博利珠单抗 n=32	SOC-曲妥珠单抗+5-FU /卡培他滨 +顺铂/奥沙利铂 n=29
中位随访, 月	17	21	17	15	5	18
中位DOR, 月(95% CI)	18(6,30)	20(12,28)	17(8,NE)	18(5,21)	NE(2,NE)	14(5,20)
确认ORR, %(95% CI)	49(33,65)	78(62,90)	58(42,73)	63(46,78)	59(40,77)	76(56,90)
CPS≥1%	57	77	70	78	62	85
CPS<1%	53	73	39	44	46	71

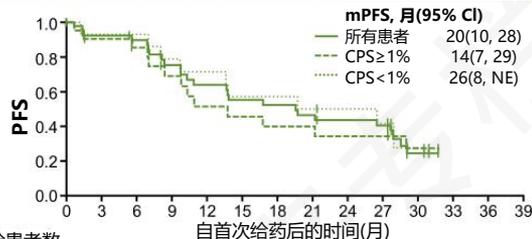


所有患者和不同PD-L1状态的无进展生存期

T-DXd 6.4 mg/kg
n=43

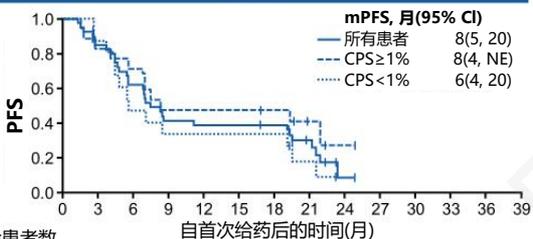
风险患者数

所有患者	43	34	23	17	11	11	10	7	4	3	2	1	0	0
CPS \geq 1%	21	18	12	9	5	5	5	3	1	1	1	1	0	0
CPS<1%	15	12	9	6	5	5	4	3	3	2	1	0	0	0

T-DXd 6.4mg/kg+5-FU/卡培他滨 1000mg/m²
n=41

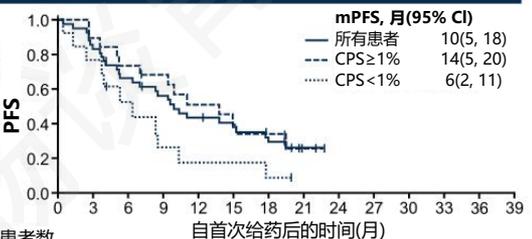
风险患者数

所有患者	41	35	32	26	22	19	18	16	14	13	4	0	0	0
CPS \geq 1%	22	18	16	12	9	8	7	7	6	6	2	0	0	0
CPS<1%	15	13	13	11	10	8	8	7	6	5	2	0	0	0

T-DXd 6.4mg/kg+帕博利珠单抗
n=41

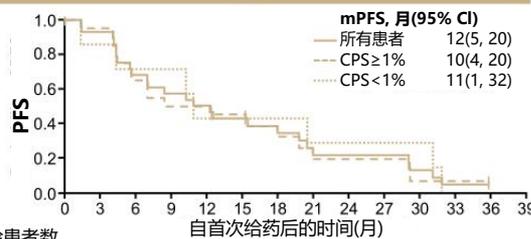
风险患者数

所有患者	41	33	24	16	15	15	14	7	1	0	0	0	0	0
CPS \geq 1%	18	14	12	8	8	8	7	3	1	0	0	0	0	0
CPS<1%	16	13	7	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0

T-DXd 6.4mg/kg+5-FU/卡培他滨 1000mg/m²+帕博利珠单抗
n=43

风险患者数

所有患者	43	36	27	22	17	14	11	2	0	0	0	0	0	0
CPS \geq 1%	20	17	14	12	9	7	5	2	0	0	0	0	0	0
CPS<1%	13	10	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC-曲妥珠单抗+5-FU/卡培他滨+顺铂/奥沙利铂
n=29

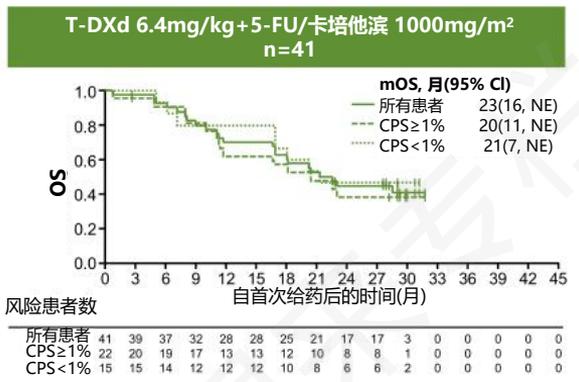
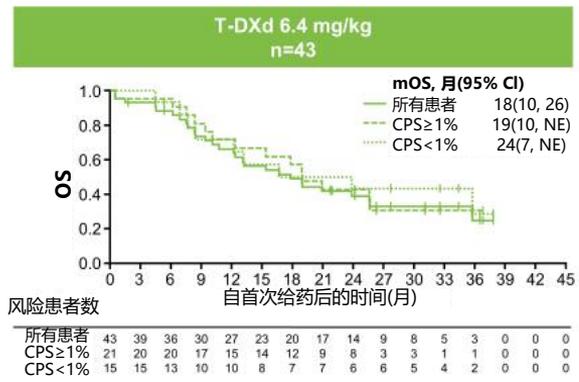
风险患者数

所有患者	29	26	19	16	14	11	8	5	5	5	3	1	0	0
CPS \geq 1%	20	19	13	10	10	8	5	3	3	3	1	1	0	0
CPS<1%	7	6	5	5	3	3	3	2	2	2	2	0	0	0

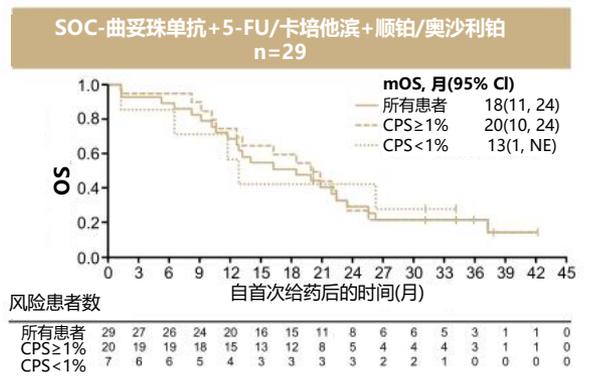
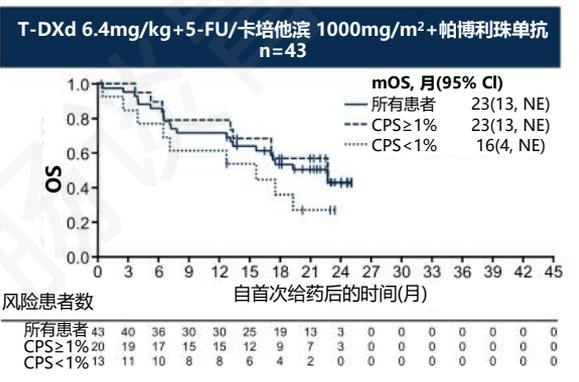
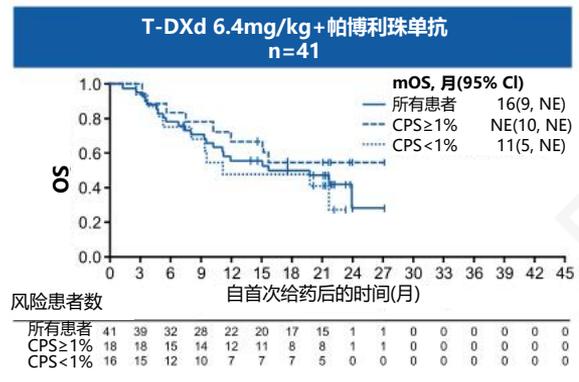
T-DXd 5.4 mg/kg + 5-FU/卡培他滨750 mg/m²+帕博利珠单抗组的数据尚未成熟。

对于PFS分析(由研究者根据RECIST 1.1评估),若患者无进展或死亡,或在2次或2次以上缺失随访后发生进展或死亡,或在第1天(随机化/治疗分配)无可评估的随访或无基线评估(除非患者在基线评估后13周内死亡),则在最后一次根据RECIST评估时删失。中心评估PD-L1状态。PFS亚组分析中未纳入CPS缺失/待定状态的患者。

所有患者和不同PD-L1状态的总生存期



T-DXd 5.4 mg/kg + 5-FU/卡培他滨 750 mg/m² + 帕博利珠单抗组的数据尚未成熟。



对于OS分析, 根据已知患者存活到最后记录日期, 对分析时未知死亡的任何患者进行删失。如果死亡日期在数据截止日期之后, 则删失至数据截止日期。中心评估PD-L1状态。OS亚组分析中未纳入CPS缺失/待定状态的患者。

不良事件总结

	T-DXd 6.4mg/kg n=42*	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² n=42	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² + 帕博利珠单抗 n=43	T-DXd 6.4mg/kg + 帕博利珠单抗 n=41	T-DXd 5.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 750 mg/m ² + 帕博利珠单抗 n=32	SOC-曲妥珠单抗+ 5-FU/卡培他滨 + 顺铂/奥沙利铂 n=29
中位随访时间, 月	17	21	17	15	5	18
全因AEs, n(%)	42(100)	42(100)	43(100)	41(100)	27(84)	29(100)
≥3级AEs	27(64)	32(76)	39(91)	33(80)	11(34)	17(59)
最常见的全因≥3级AE(任何组中≥10%), n(%)						
贫血	11(26)	3(7)	11(26)	8(20)	2(6)	6(21)
腹泻	1(2)	2(5)	7(16)	4(10)	0	1(3)
疲乏 [†]	2(5)	3(7)	1(2)	8(20)	0	2(7)
发热性中性粒细胞减少	1(2)	0	5(12)	1(2)	0	0
低钾血症	0	3(7)	8(19)	0	0	1(3)
白细胞减少 [†]	1(2)	0	5(12)	0	0	1(3)
脂肪酶增加	0	2(5)	2(5)	3(7)	0	4(14)
恶心	1(2)	1(2)	8(19)	3(7)	1(3)	2(7)
中性粒细胞减少 [†]	11(26)	18(43)	11(26)	8(20)	5(16)	6(21)
血小板减少 [†]	2(5)	3(7)	5(12)	1(2)	1(3)	1(3)
治疗相关SAEs [‡] , n(%)	8(19)	7(17)	22(51)	14(34)	1(3)	2(7)
治疗相关死亡 [‡] , n(%)	0	1(2)	4(9)	4(10)	0	0
特别关注的不良事件, n(%)						
确诊的药物相关ILD/非感染性肺炎 [§]	4(10)	5(12)	8(19)	5(12)	0	NA
≥3级药物相关ILD/非感染性肺炎	0	0	3(7)	1(2)	0	NA
因药物相关ILD/非感染性肺炎死亡	0	0	2(5)	1(2)	0	NA
左心室功能障碍	1(2)	2(5)	3(7)	2(5)	1(3)	NA

安全性分析集。中性粒细胞减少性脓毒症; T-DXd 6.4 mg/kg+5-FU/卡培他滨+帕博利珠单抗: n=1。*分配至T-DXd 6.4 mg/kg组的1例患者错误地接受了5-FU/卡培他滨, 将其纳入T-DXd 6.4 mg/kg+5-FU/卡培他滨组进行安全性分析; [†]分組术语; [‡]被研究者评估为可能与任何研究药物相关; [§]包括发生日期在首次给药当天或之后的ILD/非感染性肺炎。

DCO: 2022年10月27日

耐受性总结

	T-DXd 6.4mg/kg n=42*	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² n=42	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² +帕博利珠单抗 n=43	T-DXd 6.4mg/kg +帕博利珠 单抗 n=41	T-DXd 5.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 750 mg/m ² +帕博利珠单抗 n=32	SOC-曲妥 珠单抗+ 5-FU/卡培 他滨/ 奥沙利铂 n=29
中位治疗周期, n						
T-DXd	7.5	13.5	10.0	9.0	7.0	NA
5-FU/卡培他滨	NA	11.5 / 6.5	9.5 / 7.0	NA	7.5 / 5.5	18.0 / 11.0
帕博利珠单抗	NA	NA	10.0	10.0	7.0	NA
任何导致停药的治疗 相关AE, n(%) ^a	9(21)	14(33)	22(51)	12(29)	5(16)	3(10)
任何导致T-DXd停 药的AE	9(21)	3(7)	14(33)	11(27)	1(3)	NA
任何导致5-FU/卡培 他滨停用的AE	NA	13(31)	16(37)	NA	4(13)	3(10)
任何导致帕博利珠 单抗停药的AE	NA	NA	11(26)	10(24)	1(3)	NA

	T-DXd 6.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 1000mg/m ² +帕博利珠单抗 n=43	T-DXd 5.4mg/kg+ 5-FU/卡培他滨 750 mg/m ² +帕博利珠单抗 n=32
中位随访时间, 月	4.1	4.6
中位T-DXd治疗持续时间, 月	3.5	4.8
中位T-DXd治疗周期, n	5.0	7.0
中位5-FU / 卡培他滨治疗周期, n	5 / 4	8 / 6
中位帕博利珠单抗治疗周期, n	5	7
全因AEs, n(%)	42(98)	27(84)
≥3级AEs	31(72)	11(34)
治疗相关SAEs, n(%)	19(44)	1(3)
任何导致停药的治疗相关AE, n(%)	10(23)	5(16)
任何导致T-DXd停药的AE	5(12)	1(3)
任何导致5-FU/卡培他滨停用的AE	1(2) / 8(19)	1(3) / 3(9)
任何导致帕博利珠单抗停药的AE	5(12)	1(3)
任何结局为死亡的治疗相关AE, n(%)	2(5)	0

研究结论

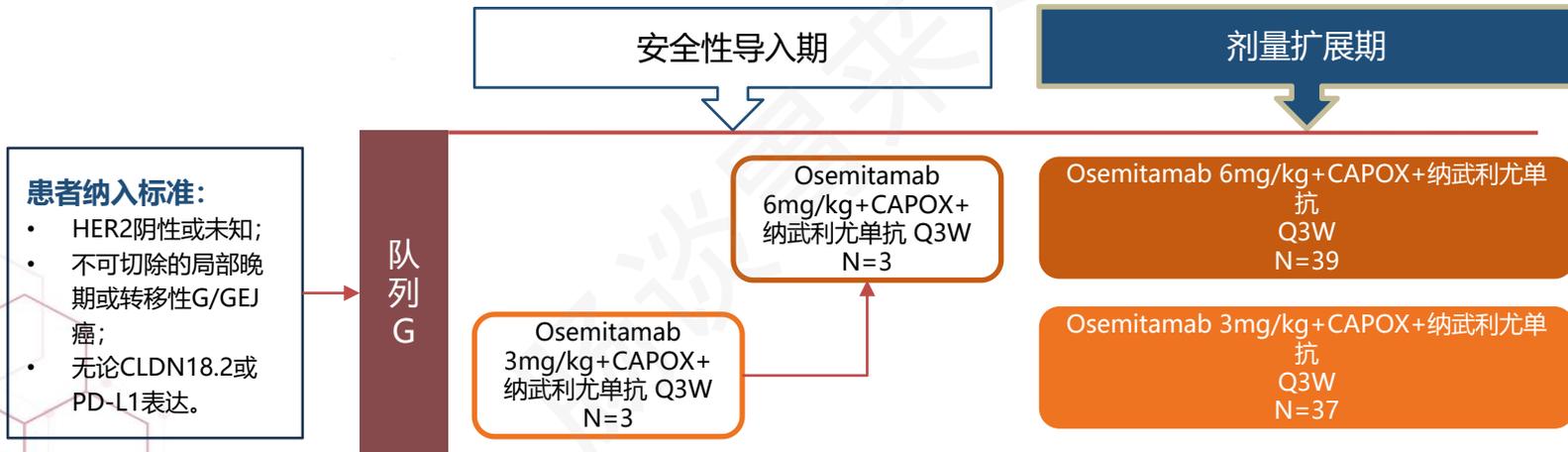
- T-DXd 6.4 mg/kg—线治疗HER2+ GC/GEJA表现出抗肿瘤活性, 确认ORR为49%, 中位PFS为9个月, 中位OS为18个月。
- 无论PD-L1状态如何, T-DXd 6.4 mg/kg与氟尿嘧啶联合治疗HER2+ GC/GEJA的确认ORR为78%, 中位PFS为20个月, 中位OS为23个月, 安全性特征可管理。
- T-DXd 6.4 mg/kg与足剂量氟尿嘧啶和帕博利珠单抗联合治疗HER2+ GC/GEJA表现出抗肿瘤活性, 尤其是在PD-L1 CPS≥1%的肿瘤中; 然而, 其与包括ILD的高水平毒性相关, 导致治疗中断。
- T-DXd 5.4 mg/kg和减量氟尿嘧啶与帕博利珠单抗治疗HER2+ GC/GEJA具有可管理的安全性特征和有前景的早期抗肿瘤活性。
- 计划开展评估T-DXd联合氟尿嘧啶和免疫疗法治疗HER2+ CPS≥1% GC/GEJA患者的研究。

1 免疫治疗：胃癌一线标准治疗基石

2 新靶点开启胃癌精准治疗之路

Osemitamab(TST001)联合纳武利尤单抗和CAPOX一线治疗晚期G/GEJ癌患者 (TranStar102)

- Osemitamab是一种人源化单克隆抗体，对CLDN18.2具有更高的亲和力并增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性，在临床前研究中已显示出其与抗PD-1抗体和化疗的巨大协同效应。因此在CLDN18.2阳性1L G/GEJ癌中探索了CLDN18.2抗体Osemitamab与SOC的联合治疗。
- Transtar102研究(NCT04495296)队列G旨在探索**Osemitamab+CAPOX+纳武利尤单抗**一线治疗晚期G/GEJ癌的**安全性和疗效**，分为**安全性导入期**和**扩展期**。
- 患者在扩展期交替分配至**3或6mg/kg**组。根据肿瘤细胞显示的CLDN18.2膜染色，CLDN18.2的表达被分为三个亚组：**H/M(高/中)**、**L(低)**和**R(其他)**。
- 通过CLDN18.2表达水平进行亚组间比较，来评估可能的效应值，作为缺乏“真实”对照的替代方法。



基线特征和安全性结果

- 截至2024年7月17日，共有**82例**患者接受了TST001+CAPOX+纳武利尤单抗给药(3mg/kg组40例，6mg/kg组42例)，中位随访时间为**15.2个月**。
- 82例患者中，**32例**为CLDN18.2 H/M表达，**22例**为L表达，**28例**为其他亚组包括CLDN18.2表达低于L (n=7)、阴性(n=19)或未知(n=2)。
- 66例患者有PD-L1检测结果，**56例**CPS < 5。

安全性结果

- 所有患者均发生TRAE。最常见的TRAEs为低白蛋白血症、恶心和呕吐，其中大多数为CTCAE为1级或2级，且可管理。
- 安全性特征与既往公布的TST001联合CAPOX的结果相似(J Clin Oncol 41, 2023, suppl 16;abstr 4046)。

按首选术语	TEAE, 发生率≥20%, 无论级别		TRAE	
	所有级别	>3级	所有级别	>3级
至少发生1例不良事件的受试者	82(100)	56 (68.3)	82 (100)	44 (53.7)
恶心	56 (68.3)	3 (3.7)	55 (67.1)	3 (3.7)
呕吐	49 (59.8)	2 (2.4)	49 (59.8)	2 (2.4)
便秘	18 (22.0)	0	5(6.1)	0
腹泻	20 (24.4)	4 (4.9)	13 (15.9)	2 (2.4)
低白蛋白血症/低蛋白血症	65 (79.3)	0	57 (69.5)	0
低钠血症	38 (46.3)	3 (3.7)	26 (31.7)	2 (2.4)
食欲减退	38 (46.3)	4 (4.9)	37 (45.1)	4 (4.9)
低钾血症	28 (34.1)	11 (13.4)	19 (23.2)	8 (9.8)
低钙血症	17 (20.7)	1 (1.2)	7 (8.5)	0
高血糖症	17 (20.7)	0	7 (8.5)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	51 (62.2)	4 (4.9)	38 (46.3)	3 (3.7)
中性粒细胞计数减少	52 (63.4)	16 (19.5)	36 (43.9)	10(12.2)
血小板计数减少	49 (59.8)	10 (12.2)	38 (46.3)	8 (9.8)
白细胞计数减少	40 (48.8)	3 (3.7)	27 (32.9)	1(1.2)
体重下降	41 (50.0)	3 (3.7)	34 (41.5)	2 (2.4)
丙氨酸氨基转移酶升高	31 (37.8)	3 (3.7)	19 (23.2)	3 (3.7)
脂肪酶升高	25 (30.5)	5 (6.1)	21 (25.6)	4 (4.9)
淋巴细胞计数减少	17 (20.7)	5 (6.1)	13 (15.9)	3 (3.7)
淀粉酶升高	19 (23.2)	1 (1.2)	16 (19.5)	1(1.2)
贫血	57 (69.5)	8 (9.8)	35 (42.7)	4 (4.9)
蛋白尿	22 (26.8)	0	17 (20.7)	0

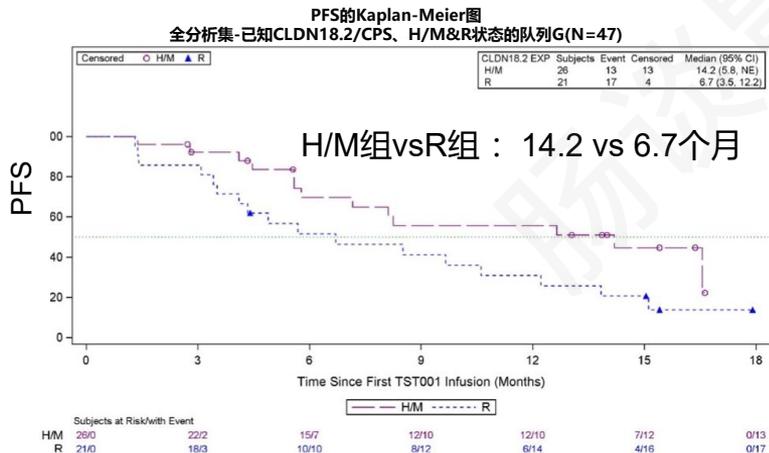
肿瘤缓解和生存结局

- 在此报告对所有患者(n=32)和PD-L1 CPS<5(n=22)患者中H/M CLDN18.2表达亚组疗效的探索性分析。

	所有 [#]			所有已知CLDN18.2/PD-L1			PD-L1 CPS<5		
	H/M N=32	L N=22	R N=28	H/M N=26	L N=19	R N=21	H/M N=22	L N=16	R N=18
ORR* (确认)	58.1%	52.4%	55.6%	68.0%	61.1%	50.0%	71.4%	60.0%	47.1%
mPFS	12.6m (95%CI: 5.8-16.6)	7.1m (95%CI: 4.2-8.8)	8.5m (95%CI: 4.3-12.2)	14.2m (95%CI: 5.8-NE)	8.5m (95%CI: 4.2-NE)	6.7m (95%CI: 3.5-12.2)	16.6m (95%CI: 5.6-NE)	7.1m (95%CI: 4.2-NE)	5.7m (95%CI: 3.5-13.8)

*在基线时可测量疾病的患者中; #包括CLDN18.2或PD-L1未知的患者。

- 截至数据截止日期, 中位OS**未达到**, 该队列中总体人群(82例患者)的12个月生存率为73.8%(95%CI: 62.0-82.4%)。



研究结论

- 更新的数据表明, Osemitamab+CAPOX和纳武利尤单抗一线治疗G/GEJ癌患者**安全且耐受性良好**。
- 在CAPOX和纳武利尤单抗的基础上加上Osemitamab一线治疗晚期或转移性G/GEJ癌患者, 与历史对照组相比产生令人鼓舞和持久的抗肿瘤作用, 特别是对于**CLDN18.2高/中表达**的患者, 无论PD-L1 CPS如何。

FG-M108+卡培他滨和奥沙利铂(CAPOX)一线(1L)治疗CLDN18.2+/HER2-晚期胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌患者的I/II期研究

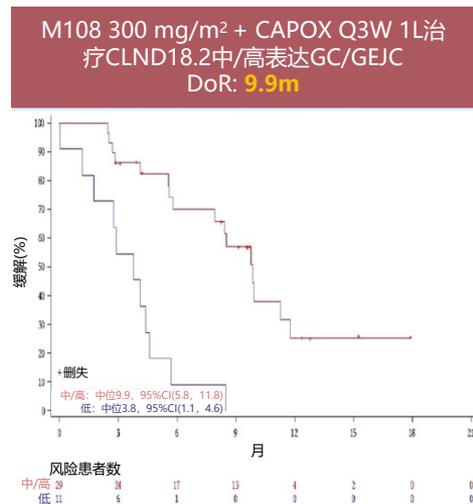
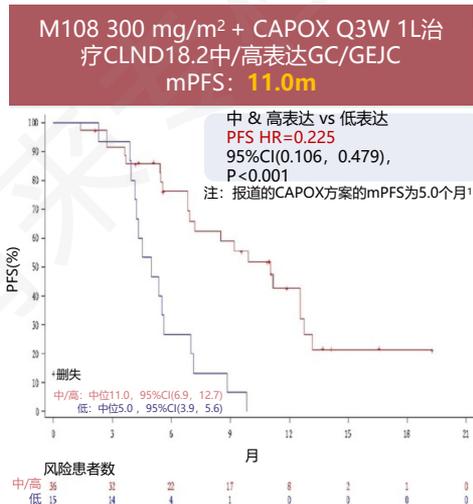
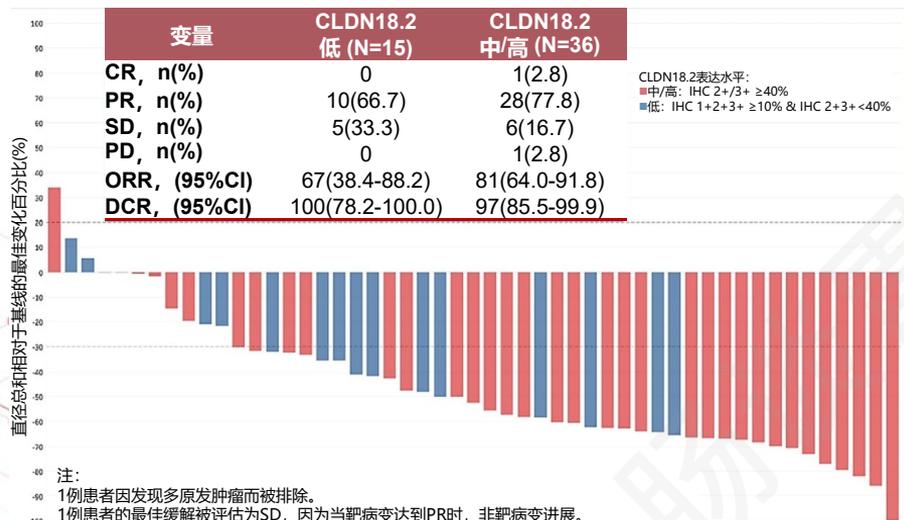
- **FG-M108**是一种靶向**CLDN18.2**的非岩藻糖修饰**IgG1**单克隆抗体，具有高特异性、优化的中等亲和力和增强的ADCC活性。
- 这项I/IIa期研究(NCT06177041)评估了FG-M108 300mg/m² Q3W+CAPOX在既往未经接受治疗的CLDN18.2+/HER2-晚期或转移性G/GEJ腺癌患者中的安全性和初步抗肿瘤活性。通过CTCAE v5.0对TEAEs进行分类。通过RECIST 1.1每6周评估疗效。
- 数据截止日期为2024年7月18日。

- 共纳入**52例**患者，分为CLDN18.2**中/高**表达组(N=37)和**低**表达组(N=15)。

特征	CLDN18.2 低(N=15)	CLDN18.2 中/高(N=37)	总计 (N=52)
IHC 状态	1/2/3+≥10% & 2/3+<40%	IHC2/3+≥40%	1/2/3+≥10%
年龄, 中位(范围)	60 (46, 65)	59 (53, 67)	60 (53, 66)
男性(%)	67	70	69
ECOG PS=1(%)	87	84	85
既往胃切除术(%)	67	16	31
原发病灶(%)			
胃	87	95	92
GEJ	13	5	8
转移器官(%)			
1-2	67	76	73
≥3	33	24	27
转移部位(%)			
肝脏	53	38	42
腹膜	27	30	29
肺	7	11	10

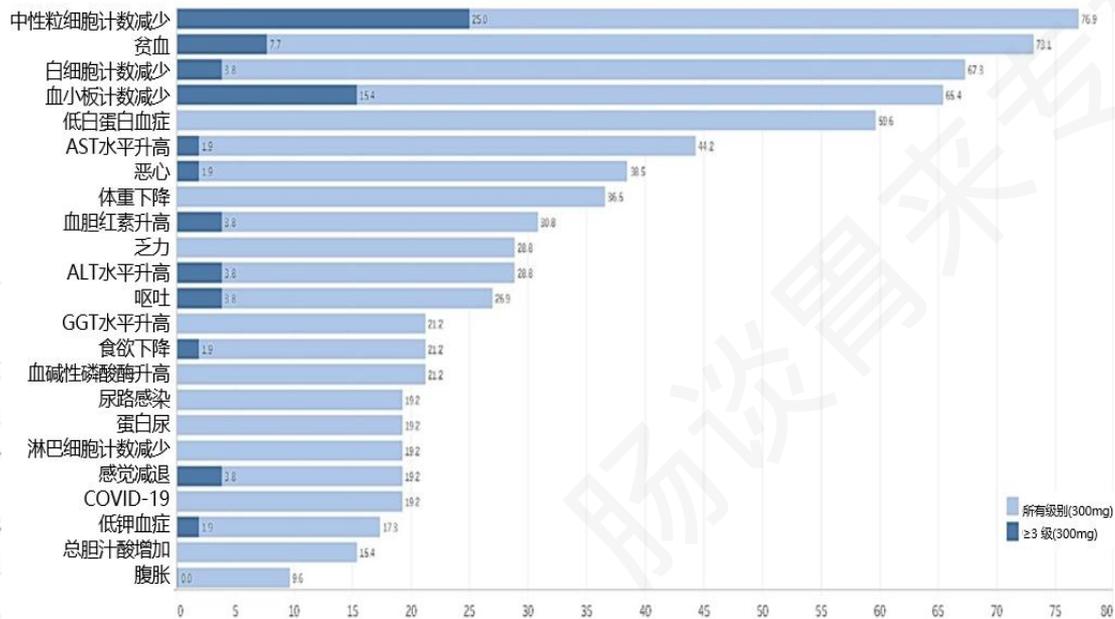
疗效结果

- 在CLDN18.2中/高表达的患者中，**ORR为81%**，**1例患者达到CR**。中位PFS达**11.0**(95%CI, 6.9-12.7)个月，中位DoR达**9.9**(95%CI, 5.8-11.8)个月。
- 在CLDN18.2低表达患者中，mPFS为**5.0**(95%CI, 3.9-5.6)个月。
- 根据ORR/PFS/DoR的结果，M108 300mg/m²联合CAPOX治疗CLDN18.2中/高表达患者的疗效**显著优于**低表达患者。



安全性结果

- TEAEs大多为**1-2级**，最常见的TEAEs为中性粒细胞计数减少(76.9%)、贫血(73.1%)、白细胞计数减少(67.3%)、血小板计数减少(65.4%)和低白蛋白血症(59.6%)。
- 严重FG-M108相关AEs的发生率为**13.5%**，**无FG-M108相关4级或5级AEs**。无患者因任何TRAEs而停止治疗。



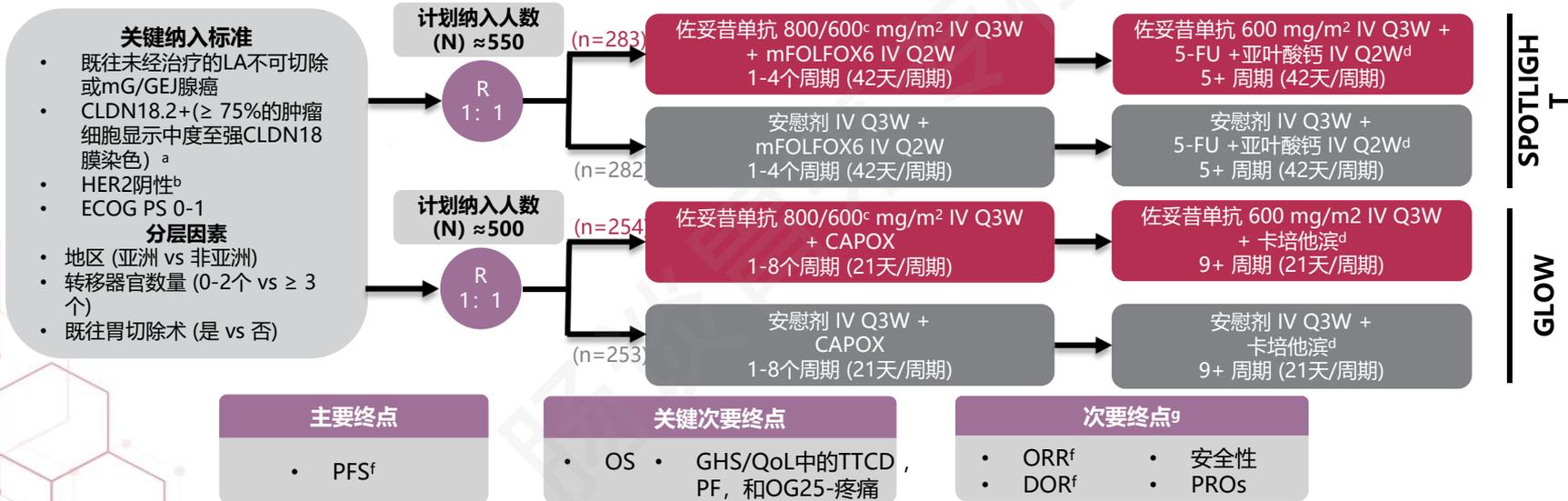
研究结论

- 在CLDN18.2中/高表达的晚期G/GEJC患者中，**FG-M108+CAPOX**一线治疗显示出可管理的安全性特征并改善疗效结局。

佐妥昔单抗+化疗一线治疗CLDN18.2阳性、HER2阴性、局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者：一项SPOTLIGHT+GLOW的汇总最终分析



- SPOTLIGHT (NCT03504397) 和GLOW (NCT03653507) 两项研究在预设的中期分析以及后续更新分析的结果表明，HER2阴性、局部晚期 (LA) 不可切除或转移性胃或胃食管结合部 (mG/GEJ) 腺癌且肿瘤为claudin 18亚型2阳性 (CLDN18.2+) 的患者中，与安慰剂联合化疗相比，一线佐妥昔单抗联合化疗可显著改善PFS和OS。在此，报告SPOTLIGHT和GLOW研究的合并最终PFS和OS分析。



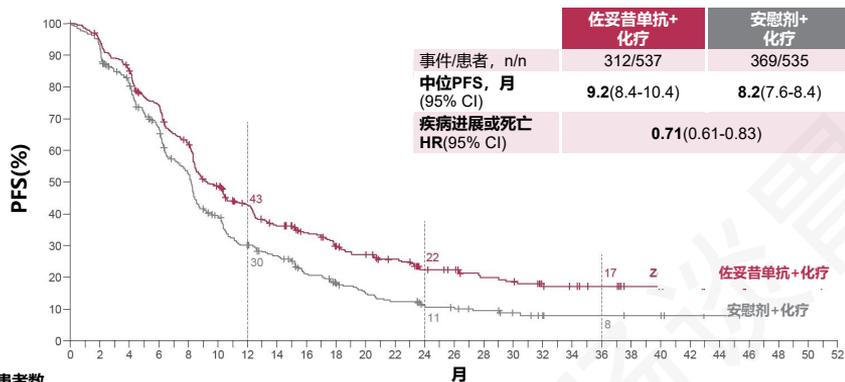
^a使用VENTANA CLDN18(43-14A)RxDx试剂盒进行中心免疫组化(仅供研究使用; VMSI/罗氏); ^b通过中心或当地HER2检测; ^c第1周期第1天800 mg/m², 随后在第1周期第22天以及后续周期第1天和第22天600 mg/m²; ^d由研究者决定; ^e第1周期第1天800 mg/m², 随后后续周期第1天600 mg/m²; ^f由独立审查委员会根据RECIST 1.1版进行评估; ^g在这里并未显示所有次要终点。

CAPOX, 卡培他滨+奥沙利铂方案; CLDN18, claudin 18; CLDN18.2, claudin 18.2; DOR, 缓解持续时间; ECOG PS, 东部肿瘤协作组体能状态评分; 5-FU, 5-氟尿嘧啶; GHS, 一般健康状况; HER2, 人表皮生长因子受体2; IHC, 免疫组化; IV, 静脉注射; LA, 局部晚期; mFOLFOX6, 改良的亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; mG/GEJ, 转移性胃癌或胃食管结合部癌; QoL, 生活质量; OG25, 癌症患者生活质量问卷, 食管-胃模块; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; PF, 身体功能; PFS, 无进展生存期; PRO, 患者报告结局; Q2W, 每2周一次; Q3W, 每3周一次; R, 随机化; RECIST, 实体瘤疗效评价标准; TTCD, 至确认恶化的时间。

合并最终分析的PFS

- 在合并的最终分析中，与安慰剂组相比，佐妥昔单抗组的PFS持续显示出统计学显著改善 9.2个月 vs 8.2个月 ($P < 0.001$)。
 - 在大多数预设亚组中，PFS持续改善。

合并最终分析^a的PFS^{b,c}



亚组	佐妥昔单抗+化疗 事件数/患者数	安慰剂+化疗 事件数/患者数	HR (95% CI)
所有患者	312/537	369/535	0.71 (0.61-0.83)
年龄			
≤ 65岁	208/357	254/361	0.69 (0.57-0.83)
> 65岁	104/180	115/174	0.79 (0.60-1.03)
性别			
男性	207/335	239/331	0.70 (0.58-0.85)
女性	105/202	130/204	0.75 (0.58-0.97)
地区			
亚洲	136/245	164/247	0.58 (0.46-0.74)
非亚洲	176/292	205/288	0.84 (0.69-1.03)
转移部位数量			
0-2	230/408	274/407	0.71 (0.59-0.84)
> 3	82/129	95/128	0.75 (0.56-1.01)
既往胃切除术			
否	220/378	258/378	0.75 (0.63-0.90)
是	92/159	111/157	0.66 (0.50-0.87)
Lauren分型			
肠型	88/169	137/217	0.70 (0.54-0.92)
弥漫型	67/106	75/107	0.64 (0.46-0.90)
混合型/其他 ^c	82/135	79/103	0.79 (0.58-1.08)
原发部位			
胃	249/438	296/419	0.65 (0.55-0.77)
GEJ	63/99	73/116	1.12 (0.80-1.57)
种族			
白人	146/234	160/224	0.88 (0.70-1.10)
亚裔	140/254	169/255	0.58 (0.46-0.72)

SPOTLIGHT的数据截止日期：2023年9月8日。GLOW的数据截止日期：2024年1月12日。

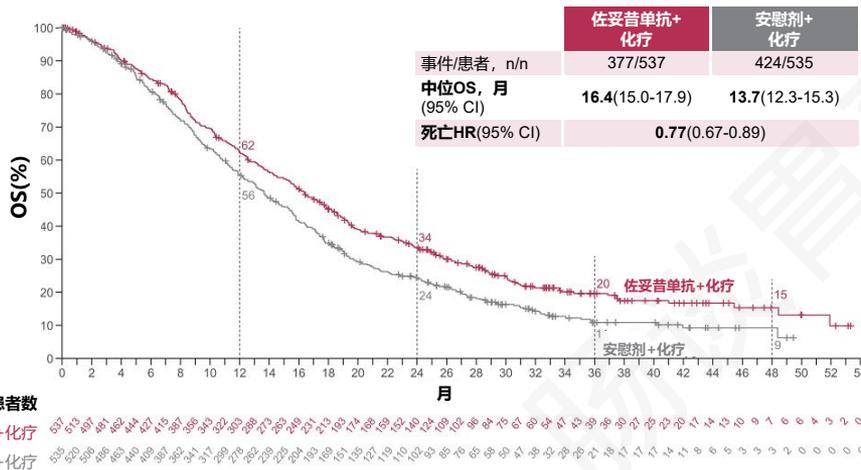
^a在包括所有随机分配患者的全分析集中评估PFS；^b中位随访持续时间：18.2个月(佐妥昔单抗+化疗) vs 17.9个月(安慰剂+化疗)；^c由独立审查委员会根据RECIST 1.1版评估。CI, 置信区间；GEJ, 胃食管结合部；HR, 风险比；PFS, 无进展生存期；RECIST, 实体瘤疗效评价标准。

佐妥昔单抗+化疗更优 安慰剂+化疗更优

合并最终分析的OS

- 在合并的最终分析中，与安慰剂组相比，佐妥昔单抗组的OS持续显示出统计学显著改善16.4个月 vs 13.7个月 ($P < 0.001$)。
 - 在大多数预设亚组中，OS持续改善。

合并最终分析^a的OS^b



亚组	佐妥昔单抗+ 化疗	安慰剂+ 化疗	HR (95% CI)
	事件数/患者数		
所有患者	377/537	424/535	0.77 (0.67-0.89)
年龄			
≤ 65岁	241/357	284/361	0.73 (0.62-0.87)
> 65岁	136/180	140/174	0.85 (0.67-1.07)
性别			
男性	243/335	272/331	0.78 (0.66-0.93)
女性	134/202	152/204	0.76 (0.60-0.96)
地区			
亚洲	166/245	190/247	0.71 (0.58-0.88)
非亚洲	211/292	234/288	0.83 (0.69-1.00)
转移部位数量			
0-2	274/408	312/407	0.76 (0.65-0.90)
≥ 3	103/129	112/128	0.78 (0.59-1.02)
既往胃切除术			
否	276/378	303/378	0.83 (0.71-0.98)
是	101/159	121/157	0.65 (0.50-0.85)
Lauren分型			
肠型	120/169	164/217	0.82 (0.65-1.04)
弥漫型	75/106	90/107	0.65 (0.47-0.88)
混合型/其他 ^c	96/135	85/103	0.88 (0.66-1.18)
原发部位			
胃	301/438	331/419	0.72 (0.62-0.84)
GEJ	76/99	93/116	1.02 (0.76-1.39)
种族			
白人	175/234	183/224	0.89 (0.72-1.09)
亚裔	171/254	196/255	0.69 (0.56-0.85)

佐妥昔单抗+化疗更优 安慰剂+化疗更优

SPOTLIGHT的数据截止日期: 2023年9月8日。GLOW的数据截止日期: 2024年1月12日。

^a在包括所有随机分配患者的全分析集中评估OS; ^b中位随访持续时间: 32.7个月(佐妥昔单抗+化疗) vs 31.8个月(安慰剂+化疗)。CI, 置信区间; GEJ, 胃食管结合部; HR, 风险比; OS, 总生存期。

合并最终分析的ORR和DOR以及安全性

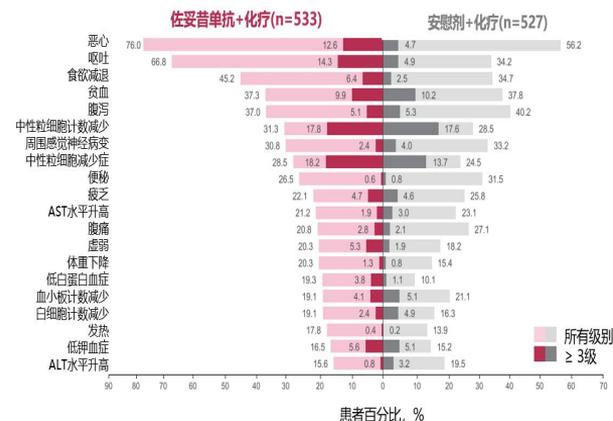
在合并最终分析中，佐妥昔单抗组的客观反应率（ORR）和缓解持续时间（DOR）与安慰剂组相比有数值上的改善。

在合并最终分析中，安全性和耐受性特征保持稳定，无新发现。

	全分析集		可测量疾病患者	
	佐妥昔单抗+化疗 (n=537)	安慰剂+化疗 (n=535)	佐妥昔单抗+化疗 (n=406)	安慰剂+化疗 (n=414)
ORR, n(%)	244(45.4)	233(43.6)	233(57.4)	229(55.3)
95% CI	41.2-49.8	39.3-47.9	52.4-62.3	50.4-60.2
BOR, n(%)				
CR	32(6.0)	17(3.2)	21(5.2)	13(3.1)
PR	212(39.5)	216(40.4)	212(52.2)	216(52.2)
SD	91(16.9)	108(20.2)	91(22.4)	108(26.1)
PD	27(5.0)	45(8.4)	24(5.9)	39(9.4)
中位DOR^{b,e}月(95% CI)	8.1(6.4-9.0)	6.5(6.2-7.7)	7.7(6.3-8.9)	6.5(6.2-7.9)

事件, n(%)	佐妥昔单抗+化疗 (n=533)	安慰剂+化疗 (n=527)
所有级别	529(99.2)	521(98.9)
TEAEs		
≥3级	430(80.7)	394(74.8)
严重	256(48.0)	255(48.4)
导致任何研究药物剂量中断	385(72.2)	238(45.2)
导致佐妥昔单抗或安慰剂剂量中断	286(53.7)	100(19.0)
TRAEs		
导致任何研究药物停药	164(30.8)	123(23.3)
导致佐妥昔单抗或安慰剂停药	56(10.5)	18(3.4)
导致死亡	11(2.1)	12(2.3)

在任一治疗组中，发生率≥15%的TEAEs^a



研究结论

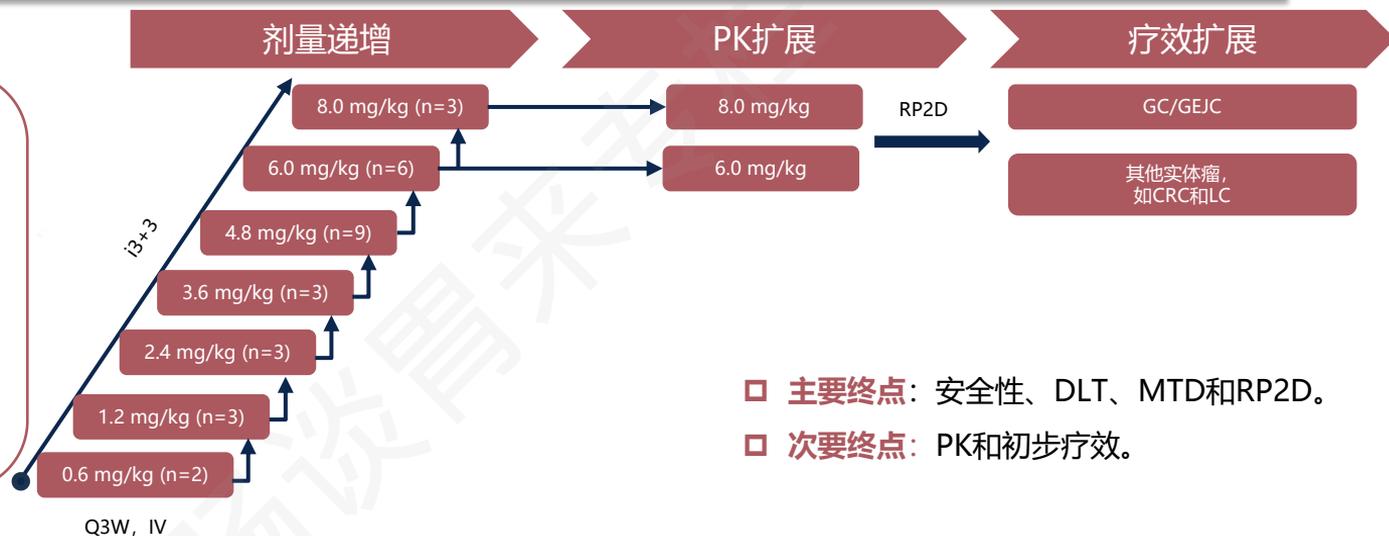
- 与安慰剂联合化疗相比，佐妥昔单抗联合化疗在PFS和OS持续显示出有临床意义的改善，且无新的安全性信号。
- 这些结果支持将佐妥昔单抗联合化疗作为HER2阴性、LA不可切除或mG/GEJ腺癌且肿瘤为CLDN18.2阳性患者的一线治疗的全球标准。

靶向CLDN18.2的抗体-药物偶联物 (ADC) SHR-A1904 治疗胃癌/胃食管结合部癌 (GC/GEJC) 患者：一项1期研究

- SHR-A1904是一种新型ADC，由靶向CLDN18.2的人源化IgG1单克隆抗体、可裂解连接子及拓扑异构酶I抑制剂载荷组成。具有高膜渗透性，强效细胞杀伤作用。
- 本研究为多中心、开放标签、3部分、人体首次、1期研究 (NCT04877717)

关键纳入标准

- 经病理学确认的晚期实体瘤；
- 标准治疗失败或无可用的标准治疗；
- CLDN18.2表达阳性*；
- ECOG PS 0-1；
- 通过RECIST v1.1评估，至少有一个可测量病灶。



□ 主要终点：安全性、DLT、MTD和RP2D。

□ 次要终点：PK和初步疗效。

- 在剂量递增阶段，3例患者报告DLTs，包括2例4.8 mg/kg剂量组患者（3级发热性中性粒细胞减少和3级血胆红素升高）和1例6.0 mg/kg剂量组患者（3级胃黏膜病变）。未达到MTD。
- 选择6.0和8.0 mg/kg SHR-A1904 IV Q3W进行扩展。

在此公布CLDN18.2阳性 GC/GEJC患者的研究结果。

*CLDN18.2阳性定义为通过中心免疫组化确定的 ≥1% 的肿瘤细胞显示任何强度的膜染色；ECOG，东部肿瘤协作组；RECIST，实体瘤疗效评价标准；PK，药代动力学；DLT，剂量限制性毒性；MTD，最大耐受剂量；RP2D：推荐的II期剂量；GC/GEJC，胃/胃食管结合部癌；CRC，结肠直肠癌；LC，肝癌。

患者分布和基线特征

73例患者入组并接受SHR-A1904治疗。

73例GC/GEJC患者。

部分：剂量递增阶段入组29例，PK扩展阶段入组12例，疗效扩展期间入组32例。

剂量：2例接受SHR-A1904 0.6 mg/kg剂量，3例接受1.2 mg/kg剂量，3例接受2.4 mg/kg剂量，3例接受3.6 mg/kg剂量，9例接受4.8 mg/kg剂量，15例接受6.0 mg/kg剂量，38例接受8.0 mg/kg剂量。

40例停止治疗

18例疾病进展

13例患者决定

5例医生决定

2例不良事件

2例死亡

数据截止日期：2024年3月18日。

33例患者在数据截止时仍在接受治疗

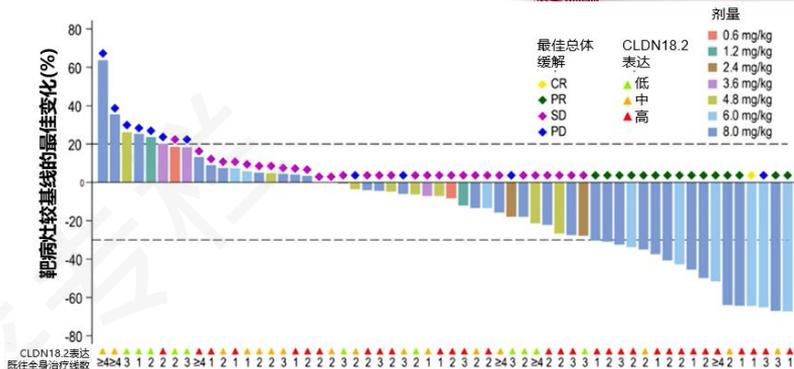
	GC/GEJC(N=73)
年龄, 中位(范围), 岁	56(22-72)
男性, n(%)	43(58.9)
ECOG PS, n(%)	
0	10 (13.7)
1	63(86.3)
肿瘤类型, n(%)	
GC	65(89.0)
GJC	8(11.0)
任何转移, n(%)	72(98.6)
转移部位数量, n(%)	
0	1(1.4)
1或2	35(47.9)
≥3	37 (50.7)
CLDN18.2表达, n(%)	
低(<50%*)	15 (20.5)
中(50-69%*)	20 (27.4)
高(≥70%*)	38 (52.1)

*CLDN18.2膜染色强度2+/3+的肿瘤细胞比例

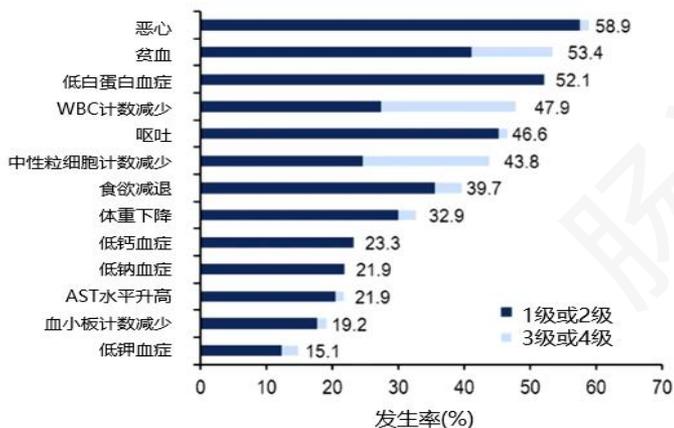
	GC/GEJC(N=73)
既往系统性治疗, n(%)	73(100.0)
治疗场景 (%)	
辅助治疗	6(8.2)
新辅助治疗	3(4.1)
晚期或转移性	73(100.0)
治疗线数, n(%)	
1	17(23.3)
2	33(45.2)
3	17(23.3)
≥4	6(8.2)
治疗类型, n(%)	
化疗	72(98.6)
靶向治疗	30(41.1)
抗CLDN18.2抗体	3(4.1)
免疫治疗	59(80.8)
其他	4(5.5)

肿瘤缓解和安全性

	0.6-4.8mg/kg (N=20)	6.0mg/kg (N=15)	8.0mg/kg (N=38)	全部 (N=73)
任何TRAE, n(%)	20(100.0)	13(86.7)	36(94.7)	69(94.5)
≥3级	8(40.0)	4(26.7)	27(71.1)	39(53.4)
严重	4(20.0)	3(20.0)	17(44.7)	24(32.9)
导致治疗中断	6(30.0)	2(13.3)	13(34.2)	21(28.8)
导致剂量降低	0	3(20.0)	1(2.6)	4(5.5)
导致治疗终止	0	1(6.7)	2(5.3)	3(4.1)
导致死亡	0	0	0	0



≥15%患者发生的TRAEs



	6.0mg/kg(N=9)	8.0mg/kg(N=30)	全部(N=58)
ORR, n(%; 95% CI)	5(55.6; 21.2-86.3)	11(36.7; 19.9-56.1)	16(27.6; 16.7-40.9)
DCR, n(%; 95% CI)	8(88.9; 51.8-99.7)	26(86.7; 69.3-96.2)	47(81.0; 68.6-90.1)

研究结论

- SHR-A1904显示出可耐受和可管理的安全性特征。
- 在既往接受过治疗的CLDN18.2阳性GC/GEJC患者中观察到初步抗肿瘤活性。
- 正在进行随访以评估SHR-A1904在CLDN18.2+ GC/GEJC中的长期结果，同时该试验也在评估SHR-A1904治疗其他选定癌症类型的疗效。

晚期胃或胃食管结合部癌(GC/GEJC)患者中成纤维细胞生长因子受体2亚型IIIb(FGFR2b)蛋白过表达和其他生物标志物的共表达

- FGFR在组织形成、血管生成和细胞增殖中至关重要，在一小部分GC患者中表现出基因扩增。此外，在GC/GEJC肿瘤组织中报告了FGFR2蛋白过表达，特别是FGFR2b剪接变体，最近在随机III期FIGHT研究中，其发生率为20%-30%。
- 贝玛妥珠单抗是一种靶向FGFR2b的重组人源化IgG1单克隆抗体，在FIGHT研究中显示出前景：
- 与安慰剂+化疗相比，贝玛妥珠单抗+化疗组的PFS(中位9.5个月 vs. 7.4个月; HR 0.72, 95%CI, 0.49-1.08)和OS(中位19.2个月 vs. 13.5个月; HR 0.77, 0.52-1.14)显示出有临床意义的改善。
- 基于这些结果，正在进行的III期试验(NCT05052801、NCT05111626)旨在进一步评估化疗联合贝玛妥珠单抗治疗晚期GC/GEJC的疗效11,12。
- 本研究试图提供晚期GC/GEJC中FGFR2b表达的临床和分子表征，及其与其他关注的生物标志物如HER2、PD-L1、MMR和CLDN18.2的共表达情况。

研究设计

- 从日本一家癌症中心的电子病历中收集了患者、治疗和肿瘤特征。

纳入标准包括:

- 不可切除的局部晚期、转移性或复发性GC/GEJC;
- 组织学证实的腺癌;
- 在肿瘤组织采集之前未对晚期疾病进行全身化疗;
- 在研究开始前不超过5.5年开始对晚期疾病进行全身化疗;
- 具有可用于组织分析的存档组织标本;
- 签署二次研究的书面知情同意书。

- 通过IHC检测1L治疗前采集的FFPE样本中的FGFR2b 和PD-L1。
- FGFR2b过表达定义为任何百分比肿瘤细胞表现出中度(2+)至强(3+)膜染色(FGFR2b任何2+/3+)。
- 基于FIGHT最终分析，还评估了FGFR2b过表达的预设替代定义，即有≥10%的肿瘤细胞表现出中度至强的膜染色(≥10% 2+/3+)。
- PD-L1分层(CPS)≥5分或CPS<5分)与贝玛妥珠单抗治疗晚期GC/GEJC患者注册研究中的分层一致，这有助于理解潜在的目标人群。
- HER2、MMR和CLDN18.2按照既往报告进行评估，CLDN18.2阳性定义为≥75%的肿瘤细胞表达2+或3+染色强度。
- 研究方案获得日本国家癌症中心研究伦理委员会的批准。

根据FGFR2b状态分层的患者和肿瘤标本特征

- 鉴定并检测了547份肿瘤标本的FGFR2b和PD-L1，其中500份样本可评估FGFR2b。
- 子队列包括128例在研究开始前不超过1.5年收集肿瘤标本的GC/GEJC患者。
- FGFR2b任何2+/3+的估计发生率为28.9%(37/128; 95% CI: 21.2, 37.6)，FGFR2b $\geq 10\%$ 2+/3+的估计发生率为10.9%(14/128; 95% CI: 6.1-17.7)。
- FGFR2b任何2+/3+和FGFR2b 0/1+染色强度组之间的患者或肿瘤特征无差异，包括Borrmann 4型肿瘤的发生率分别为27.0% vs. 26.4%，或组织学弥漫型发生率为51.4% vs. 49.5%。

基于FGFR2b状态*分层的患者和肿瘤标本特征

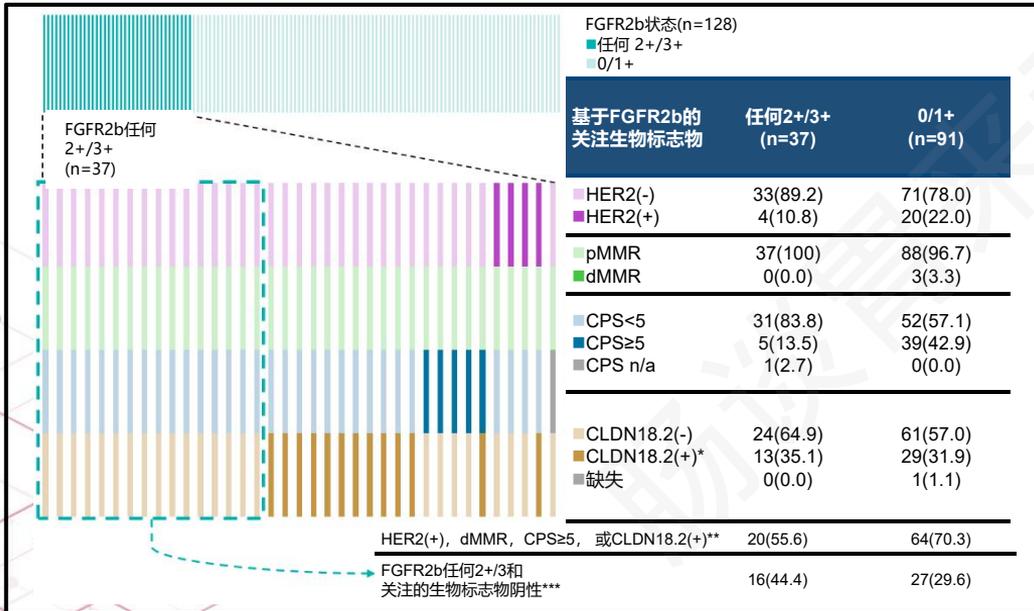
	FGFR2b任何2+/3+ (N=37)	FGFR2b 0/1+ (N=91)
性别, 男性	26(70.3)	64(70.3)
1L开始时年龄, 岁, 平均值(SD)	67.6(12.1)	66.7(13.3)
ECOG PS		
0	15(40.6)	52(57.1)
1	17(45.9)	26(28.6)
≥ 2	5(13.5)	13(14.3)
原发肿瘤部位, 胃	30(81.1)	81(89.0)
Lauren's分型, 弥漫型	19(51.4)	45(49.5)
Borrmann's 分型 4型	10(27.0)	24(26.4)
疾病状态, 转移性	37(100)	90(98.9)
转移器官部位数量		
0	0(0.0)	1(1.1)
1	28(75.7)	71(78)
2	7(18.9)	14(15.4)
≥ 3	2(5.4)	5(5.5)
肝转移	15(40.5)	27(29.7)
肺转移	2(5.4)	6(6.6)
腹膜转移	16(43.2)	44(48.4)
淋巴结转移	28(75.7)	62(68.1)
骨转移	2(5.4)	4(4.4)
其他转移	4(10.8)	4(4.4)

除非另有说明，所有数值均为患者数量或患者标本的百分比。

根据FGFR2b状态分层的关注生物标志物的分布和共表达情况

- 在关注的生物标志物中，FGFR2b任何2+/3+的估计发生率在HER2阳性患者中为16.6%(4/24)，在dMMR患者中为0%(0/3)，在PD-L1 CPS≥5的患者中为11.4%(5/44)，在CLDN18.2阳性患者中为31.0% (13/42)。
- 在FGFR2b任何2+/3+肿瘤样本中，13.5%(5/37)显示PD-L1 CPS≥5，35.1%(13/37)为CLDN18.2阳性。
- 在具有任何FGFR2b 2+/3+表达的37例样本中，16例(44.4%)的关注生物标志物呈阴性。

根据FGFR2b状态分层的关注的生物标志物的分布和共表达情况



研究结论

- FGFR2b是通过IHC检测的一种新型蛋白生物标志物，能够识别可能从当前正在进行的临床试验中评估接受FGFR2b靶向治疗(如贝玛妥珠单抗)获益的GC/GEJC患者人群。
- 在128例肿瘤样本的单中心分析中，约30%患者的肿瘤FGFR2b表达为任何2+/3+，其中约40%的患者不适合接受目前获批的靶向治疗。
- 上述结果可能有助于解释正在进行的靶向FGFR2b治疗GC/GEJC的III期试验，以及考虑未来针对FGFR2b的治疗策略。

谢谢大家