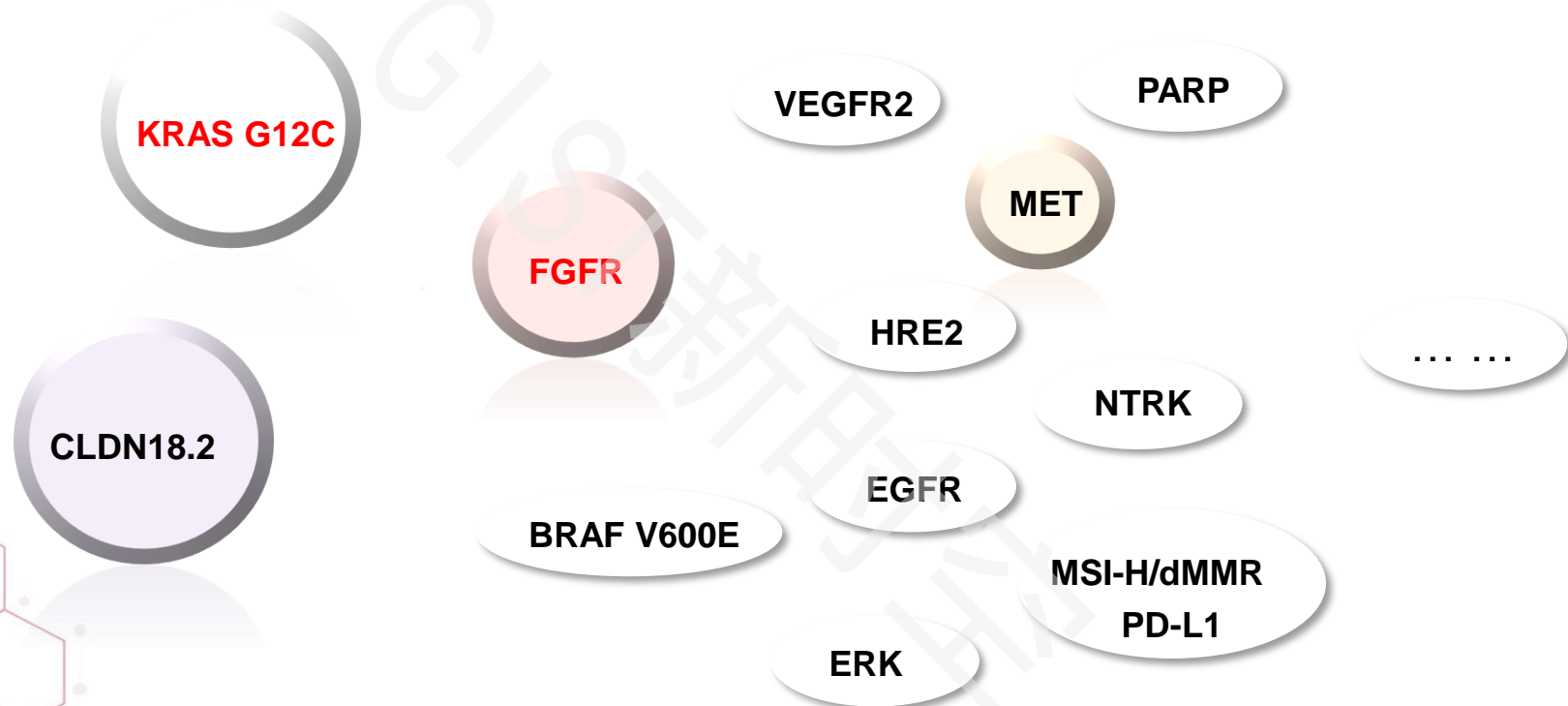


精粹速递—2023 ESMO 消化道肿瘤 精准治疗新进展

北京大学肿瘤医院
王晰程 教授

消化道肿瘤中，那些我们最关注的精准治疗靶点



2023 ESMO

结直肠癌/实体瘤 (4篇)

➤ KRAS

- Adagrasib±西妥昔单抗治疗KRAS^{G12C}突变的结直肠癌(CRC)患者: 肿瘤生物标志物和基因组改变分析
- 索托拉西布+帕尼单抗 vs 标准治疗用于化疗难治性KRAS^{G12C}突变的转移性结直肠癌(mCRC): CodeBreak 300 III期研究
- D-1553联合西妥昔单抗治疗 KRAS^{G12C} 突变型结直肠癌(CRC)的安全性和疗效: 一项 II 期研究
- 一项在携带 KRAS^{G12D} 突变的晚期实体瘤患者中评价新型 KRAS^{G12D} 抑制剂 HRS-4642 的首次人体 I 期研究

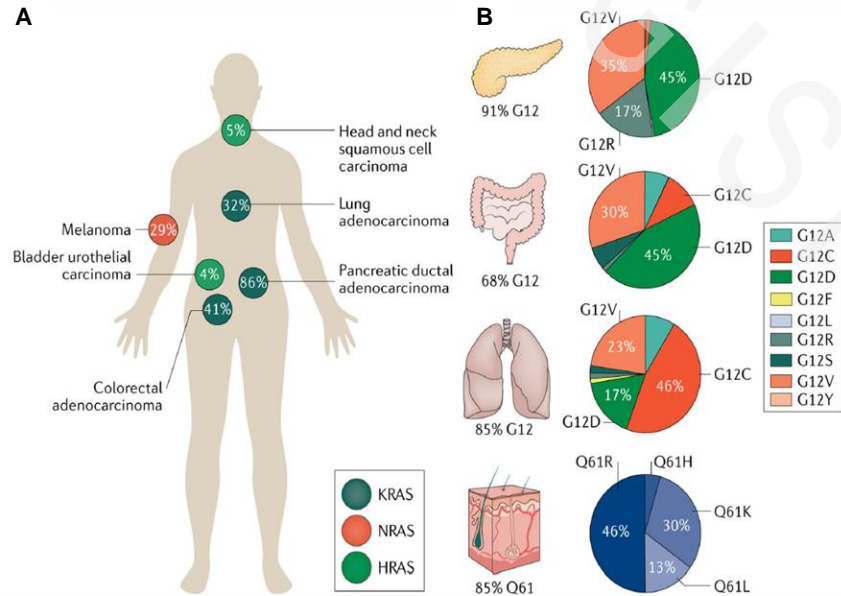


胃癌/胃食管癌 (2篇)

➤ FGFR

- Bemarituzumab(BEMA) + mFOLFOX6 + 纳武利尤单抗(NIVO)治疗晚期胃/胃食管交界部癌(G/GEJC)的Ib期研究结果: Fortitude-102第1部分
- 英菲格拉替尼治疗FGFR2基因扩增的局部晚期或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌患者的疗效和安全性

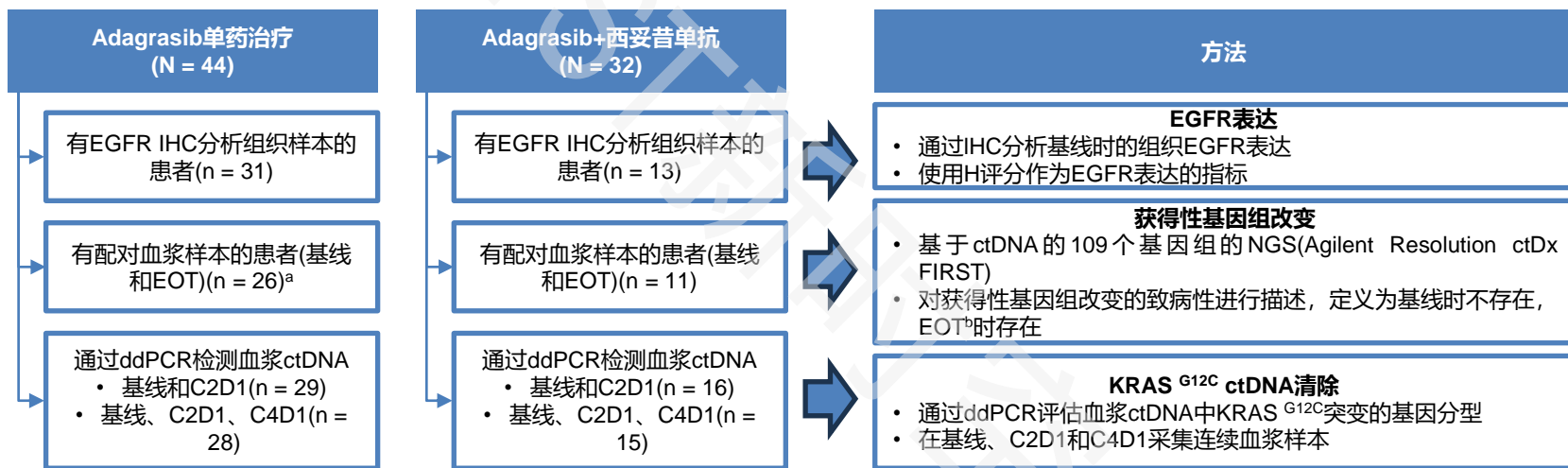
KRAS是最重要的癌基因之一，目前全球多个KRAS抑制剂药物正在开展研究



- RAS 基因突变是最常见的癌基因异常，RAS基因突变的类型和突变频率在不同的肿瘤中存在差异，其中**KRAS**突变最为常见，在86%的胰腺癌、41%的大肠癌以及32%的肺腺癌中可见KRAS基因突变。
- KRAS主要方式是点突变和基因扩增，常见点突变位点为第12、13、61密码子等。G12密码子是最常见的变异位点，包括G12C、G12D、G12V等。其中KRAS G12C变异在肺腺癌和肠癌中的发生率相对较高，约占14%和3%。
- KRAS^{G12C} 共价抑制剂：率先突破KRAS不可成药困境，Adagraisb 与 Sotorasib是KRAS^{G12C} 抑制剂的先行者，已获批 NSCLC适应症，KRAS^{G12C}抑制剂在结直肠癌等肿瘤中的探索也非常值得期待，目前全球多个KRAS^{G12C}抑制剂药物正在开展研究
- 多种KRAS 非G12C突变抑制剂也正处于开发阶段。

Adagrasib ± 西妥昔单抗治疗KRAS^{G12C}突变的结直肠癌(CRC)患者： 肿瘤生物标志物和基因组改变分析

- ❑ **KRYSTAL-1**: Adagrasib(MRTX849)KRAS^{G12C}抑制剂 ± 西妥昔单抗治疗CRC。本文报告adagrasib获得性耐药的潜在机制，以及根据基线肿瘤IHC评估的EGFR表达和血浆ctDNA清除率确定的临床缓解情况进行的探索性分析。

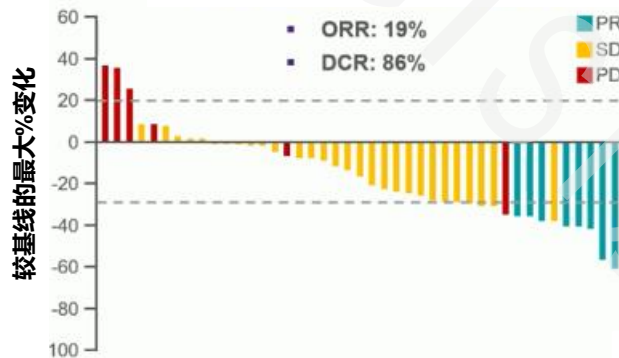


a 包括4例随后交叉至adagrasib + 西妥昔单抗治疗的患者;b 所有已知肿瘤抑制基因的明确失活突变(例如移码突变、无义突变、剪接位点突变)。COSMIC证实了已充分建立、注释、明显复发的突变。意义不明的潜在变异的点突变需要在COSMIC中提供复发证据(≥5例)加上SIFT和突变评估者的结构影响评估。

C2D1, 第2周期第1天; C4D1, 第4周期第1天; ddPCR, 微滴式数字聚合酶链式反应; EOT, 治疗结束; NGS, 二代测序

Adagrasib±西妥昔单抗在KRAS^{G12C}突变CRC患者中的疗效

Adagrasib单药(n=43)^a



- 中位DOR: 4.3个月(95% CI, 2.3 ~ 8.3)
- 中位PFS: 5.6个月(95% CI, 4.1-8.3)

Adagrasib+西妥昔单抗(n=28)^b



- 中位DOR: 7.6个月(95%CI, 5.7-NE)
- 中位PFS: 6.9个月(95%CI, 5.4-8.1)

患者样本分析:

EGFR

突变

ctDNA清除率

患者样本分析:

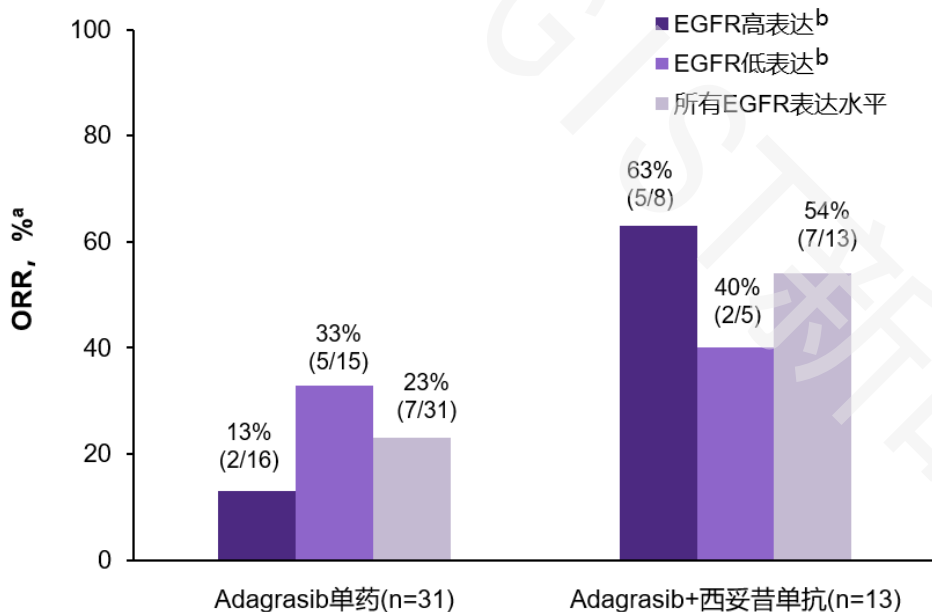
EGFR

突变

ctDNA清除率

a研究者评估的缓解(n = 43; 1例患者在首次扫描前撤回知情同意); b研究者评估的缓解(n = 28, 4例患者因无基线后靶病灶评估而未被纳入); c由于未对靶病灶进行基线后评估, 1例进行获得性基因组改变分析的患者未被显示。截至2022年06月16日的数据(中位随访时间: adagrasib单药治疗, 20.1个月; adagrasib + 西妥昔单抗, 17.5个月, Yaeger et al, New Engl J Med, 2023;388:44-54.)

探索性分析：不同基线EGFR表达的KRAS^{G12C}突变CRC患者的ORR

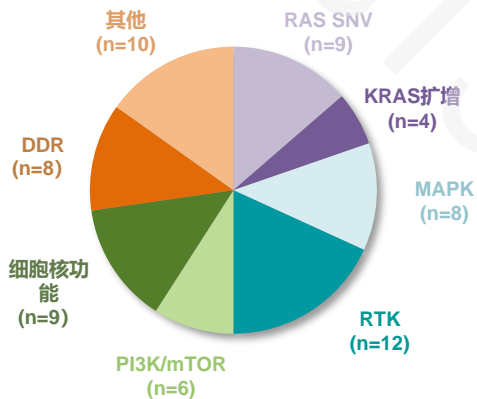


- 无论EGFR表达如何，均观察到缓解(均为PRs)。
- 在单药治疗队列中，EGFR低表达患者的ORR高于EGFR高表达患者。
- 在联合治疗队列中，EGFR高表达患者的ORR高于EGFR低表达患者，尽管该样本量非常有限。

a BICR评估的ORR; b 以中位H评分60分作为EGFR表达的临界值: H评分≥60分为EGFR高表达; H评分<60分为EGFR低表达

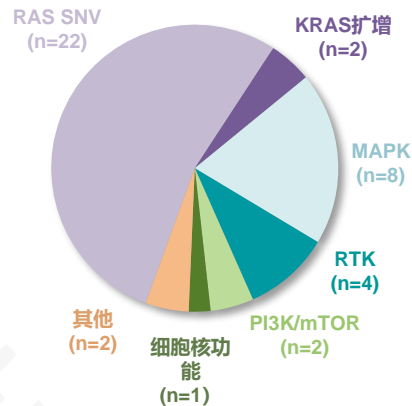
探索性分析：通过ctDNA分析KRAS^{G12C}突变CRC患者中信号通路的获得性基因组改变

Adagrasib单药^a



- 在接受adagrasib单药治疗的患者中，69%(18/26)检测到获得性致病性基因组改变。
- 共检测到66种致病性改变；其中32%发生在RAS/MAPK通路。

Adagrasib+西妥昔单抗^b



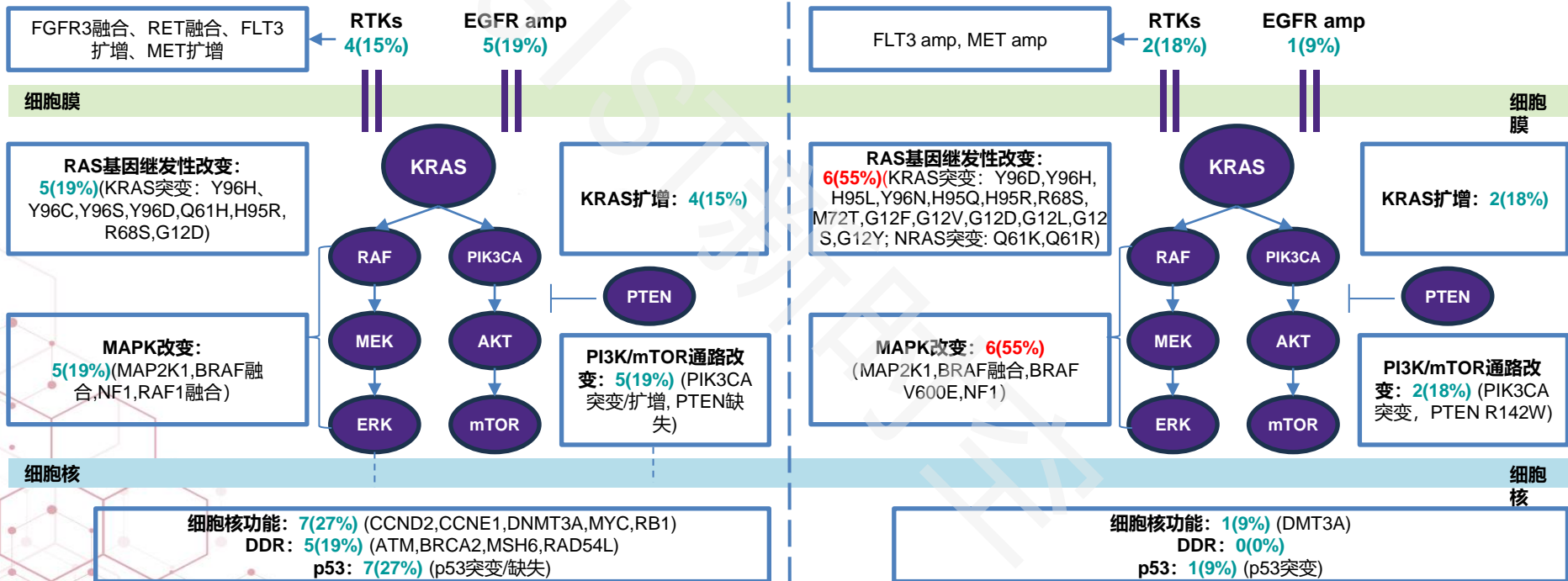
- 在接受adagrasib + 西妥昔单抗治疗的患者中，73%(8/11)检测到获得性致病性基因组改变。
- 共检测到41种致病性改变；其中78%发生在RAS/MAPK通路。

a adagrasib单药治疗的获得性基因组改变包括RAS: KRAS; MAPK: BRAF, MAP2K1, NF1, RAF1; RTK: EGFR, FGFR3, FLT3, MET, RET; PI3K/mTOR: PIK3CA, PTEN; 细胞核功能: GCND2, CCNE1, DNMT3A, MYC, RB1; DDR: ATM, BRCA2, MSH6, RAD54L; 其他致病性: FBXW7, JAK2, TP53; b adagrasib + 西妥昔单抗的获得性基因组改变包括RAS: KRAS, NRAS; MAPK: BRAF, MAP2K1, NF1; RTK: EGFR, MET, FLT3; PI3K/mTOR: PIK3CA, PTEN; 细胞核功能: MTDN3A; 其他致病性: FBXW7, TP53

探索性分析：联合治疗比单药治疗更常见获得性RAS/MAPK通路基因组改变

Adagrasib单药(n=26)

Adagrasib+西妥昔单抗(n=11)



这与既往报道的CRC中KRASG12C抑制剂联合或不联EGFR抑制剂后，获得性KRAS突变和获得性RTK/RAS/MAPK/PI3K通路改变一致。

比较Adagrasib + 西妥昔单抗 vs 化疗2L治疗携带KRAS G12C突变的mCRC患者: KRYSTAL-10(849-010)全球、3期、随机化、开放标签试验



3期研究 CRC联合治疗 vs 化疗的比较

主要纳入标准

- KRAS G12C突变CRC
- 基于1L氟尿嘧啶的奥沙利铂或伊立替康方案治疗进展

R
1:1

Adagrasib 600 mg BID+西妥昔单抗^a

FOLFIRI^b或mFOLFOX6^{c,d}

研究目的

- 主要终点: PFS, OS
- 次要终点: 安全性, ORR(RECIST 1.1), 1年OS, DOR, PK, PROs

a西妥昔单抗, 500 mg/m² Q2W; b FOLFIRI Q2W(伊立替康, 180 mg/m², 5-FU/LV, 氟尿嘧啶, 400 mg/m² IV推注, 随后2400 mg/m²持续输注46-48小时); c mFOLFOX6 Q2W(奥沙利铂, 85 mg/m², 5-FU/LV, 氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, 随后 2400 mg/m²剂量连续输注46-48小时); d可根据研究者的判断给予VEGF/VEGFR抑制剂

索托拉西布+帕尼单抗 vs 标准治疗用于化疗难治性KRAS^{G12C}突变的转移性结直肠癌 (mCRC): CodeBreakK 300 III期研究

□ 全球、随机、开放标签、阳性对照研究(NCT05198934), 索托拉西布+ 帕尼单抗治疗mCRC。

关键纳入标准

- ≥18岁
- 通过中心分子检测确定的KRAS^{G12C}突变mCRC
- 既往接受≥1线mCRC治疗; 接受氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂治疗期间或之后发生进展*
- ECOG≤2
- 根据RECIST-1.1评估的可测量病灶
- 既往未使用KRAS^{G12C}抑制剂†

分层: 既往抗血管生成治疗(是/否)、自mCRC诊断时间(≥18个月/ <18个月)、ECOG状态(0或1/2)

随机分组
1:1:1
(N=160)

索托拉西布960mg/天 +
帕尼单抗 6 mg/kg 2QW(n=53)

索托拉西布240 mg/天 +
帕尼单抗 6 mg/kg 2QW(n=53)

研究者选择: 曲氟尿苷/替匹嘧啶
或瑞戈非尼 (n=54)

治疗直至疾病进展、开始另一种抗癌治疗、撤回知情同意或不耐受

主要终点

- BICR评估的PFS**

次要终点

- OS
- ORR

*对于研究者认为不适合接受氟尿嘧啶、伊立替康或奥沙利铂治疗的患者, 如果既往因转移性疾病接受过≥1线治疗, 并且曲氟尿苷和替匹嘧啶和/或瑞戈非尼被认为适合下一线治疗, 则仍有资格参加研究。†排除既往接受过曲氟尿苷和替匹嘧啶以及瑞戈非尼治疗的患者, 研究者将选择这些药物; 2QW, 每2周一次; BICR, 盲态独立中心审查; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; KRAS, Kirsten大鼠肉瘤; mCRC, 转移性结直肠癌; MRI, 磁共振成像; OS, 总生存期; ORR, 客观缓解率; PFS, 无进展生存期; RECIST, 实体瘤疗效评价标准; **通过CT/MRI(计算机断层扫描/磁共振成像)测量, 并通过RECIST v1.1评估

□ 各组间人口统计学和基线特征基本平衡。

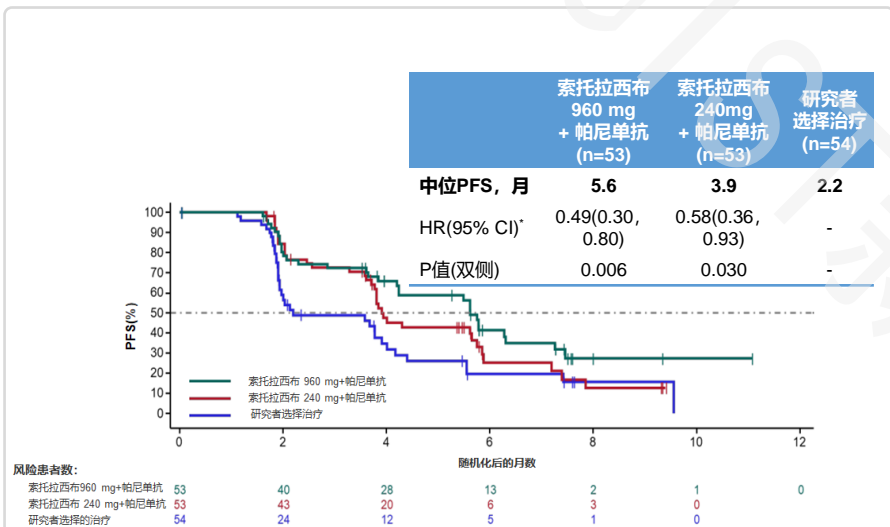
特征	索托拉西布960 mg+ 帕尼单抗 (n=53)	索托拉西布240mg+ 帕尼单抗 (n=53)	研究者选择治疗 (n=54)
年龄, 中位值(范围), 岁	63.0(37-79)	58.0(35-82)	64.5(34-81)
男性, n(%)	29(55)	26(49)	24(44)
北美/欧洲/亚洲/世界其他地区, %	9/77/11/2	9/35/36/2	13/67/20/0
ECOG 体能状态0/1/2, %	60/36/4	55/42/4	65/33/2
肿瘤侧, 左/右/未知, %	53/45/2	68/32/0	69/30/2
既往治疗线数, n(%)			
1	7(13)	8(15)	9(17)
≥2	46(87)	45(85)	45(83)
既往奥沙利铂, 伊立替康和氟尿嘧啶, n(%)	49(92)	50(94)	51(94)
既往抗血管生成治疗, n(%)	45(85)	47(89)	48(89)
既往曲氟尿苷和替匹嘧啶, n(%)	7(13)	7(13)	6(11)
既往瑞戈非尼, n(%)	4(8)	1(2)	2(4)

数据截止日期:2023年6月19日。ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组体能状态

主要终点: ITT人群PFS

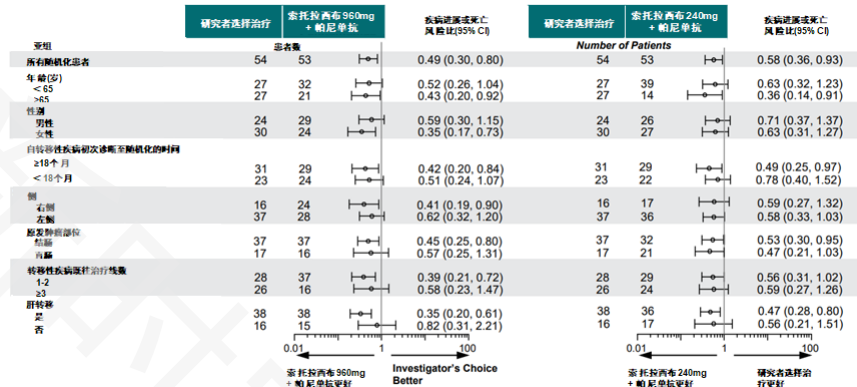


□ 中位随访7.8个月后，与研究者选择治疗相比，索托拉西布 (960mg和240mg)联合帕尼单抗显著改善了PFS(BICR评估)。



使用分层对数秩检验对PFS进行检验。*HR是索托拉西布960mg+帕尼单抗/研究者选择的治疗，或索托拉西布 240mg+帕尼单抗/研究者选择的治疗。BICR, 盲态独立中心审查; HR, 风险比; PFS, 无进展生存期

PFS亚组分析



未对两组中n < 10例患者的亚组进行分析。使用按随机化分层因素分层的 Cox 比例风险模型估计HR(95%CI)。BICR, 盲态独立中心审查; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; HR, 风险比; PFS, 无进展生存期。

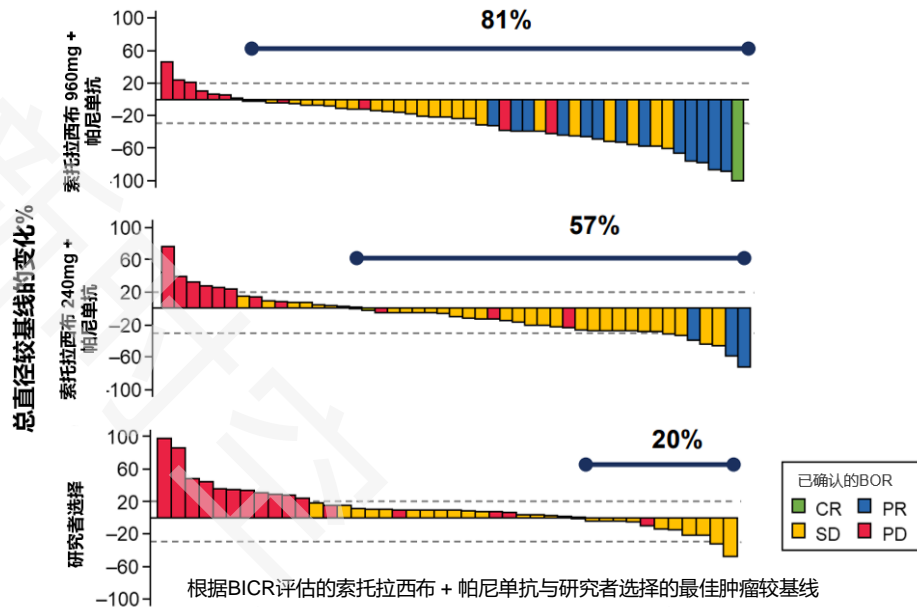
□ 索托拉西布(960mg和240mg) + 帕尼单抗组的ORR和DCR(BICR评估)均高于研究者选择的治疗组。

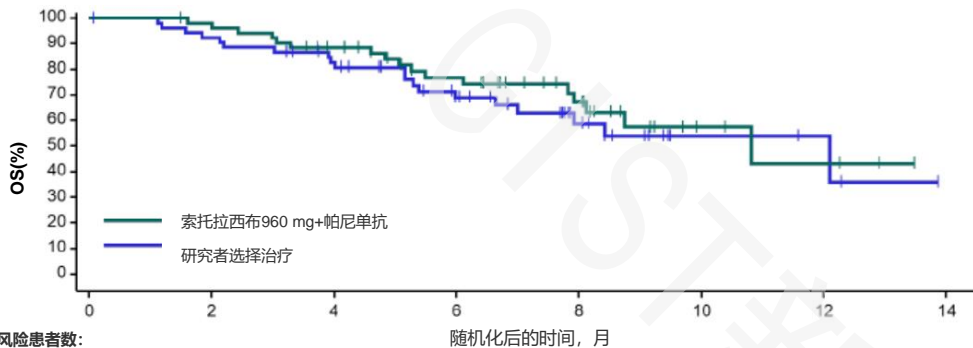
BICR评估的缓解	索托拉西布 960mg + 帕尼单抗 (n=53)	索托拉西布 240mg + 帕尼单抗 (n=53)	研究者选择治 疗 (n=54)
ORR, %(95% CI)†	26(15.3-40.3)	6(1.2-15.7)	0(0-6.6)
完全缓解, n(%)	1(2)	0	0
部分缓解, n(%)	13(25)	3(6)	0
疾病稳定, n(%)	24(45)	33(62)	25(46)
疾病进展, n(%)	12(23)	13(25)	17(31)
不可评估/未进行, n(%)	3(6)	2(4)	11(20)
DCR, %(95% CI)‡	72(57.7-83.2)	68(53.7-80.1)	46(32.6-60.4)

意向治疗分析集包括接受随机化的所有患者。

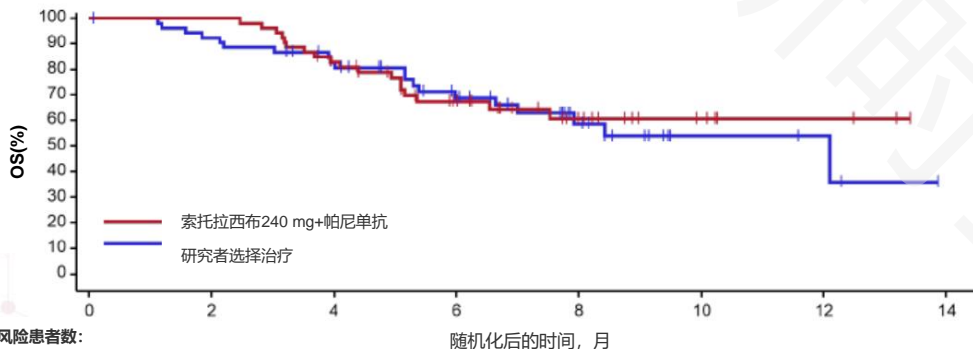
†使用Clopper-Pearson方法估计95%CI; BICR, 盲态独立中心审查; DCR, 疾病控制率; ORR, 客观缓解率; ‡240 mg组2例患者(4%)和研究者选择组1例患者(2%)发生非完全缓解/非疾病进展; 这些患者仅发生经BICR评估的非靶疾病

□ 索托拉西布(960 mg和240 mg) + 帕尼单抗组和研究者选择组分别有81%、57%和20%的患者观察到任何水平的肿瘤退缩。





索托拉西布960 mg+帕尼单抗
研究者选择治疗



索托拉西布240 mg+帕尼单抗
研究者选择治疗

- 在数据截止时，总生存期数据尚不成熟，观察到55例(34%)死亡。

	索托拉西布 960 mg + 帕尼单抗 (n=53)	索托拉西布 240mg + 帕尼单抗 (n=53)	研究者选择 治疗 (n=54)
--	-------------------------------------	------------------------------------	-----------------------

HR (95% CI)*	0.77 (0.41, 1.45)	0.91 (0.48, 1.71)	-
死亡, n(%)	17 (32)	18 (34)	20 (37)
中位随访, 月(95% CI)	8.1 (6.7, 8.7)	7.7 (6.2, 8.3)	7.8 (6.5, 8.5)

采用 Kaplan-Meier 法估计生存率；*HR是索托拉西布 960mg + 帕尼单抗/研究者选择治疗，或索托拉西布 240mg + 帕尼单抗/研究者选择治疗；HR，风险比

安全性特征

- 两种索托拉西布剂量 + 帕尼单抗均可耐受，未出现新的安全性信号和致死性TRAE。

- 索托拉西布+ 帕尼单抗治疗中最常见的≥3级TRAEs为痤疮样皮炎、低镁血症、皮疹和腹泻。
- 研究者选择治疗的最常见≥3级TRAEs为中性粒细胞减少症、恶心和贫血。

TRAEs

	索托拉西布960 mg + 帕尼单抗 (n=53)	索托拉西布 240mg + 帕尼单抗 (n=53)	研究者选择治疗 (n=51)
治疗疗程, 中位值(范围), 月	5.8(1.0,13.2)	4.1(0.9, 10.1)	2.2(0.8-10.3)
TRAEs, n(%)	50(94)	51(96)	42(82)
≥3级	19(36)	16(30)	22(43)
严重	3(6)	0	4(8)
导致任何IP停用	2(4)	1(2)	1(2)
导致索托拉西布减量	3(6)	-	-
导致帕尼单抗减量	7(13)	9(17)	-

最常见的TRAEs*

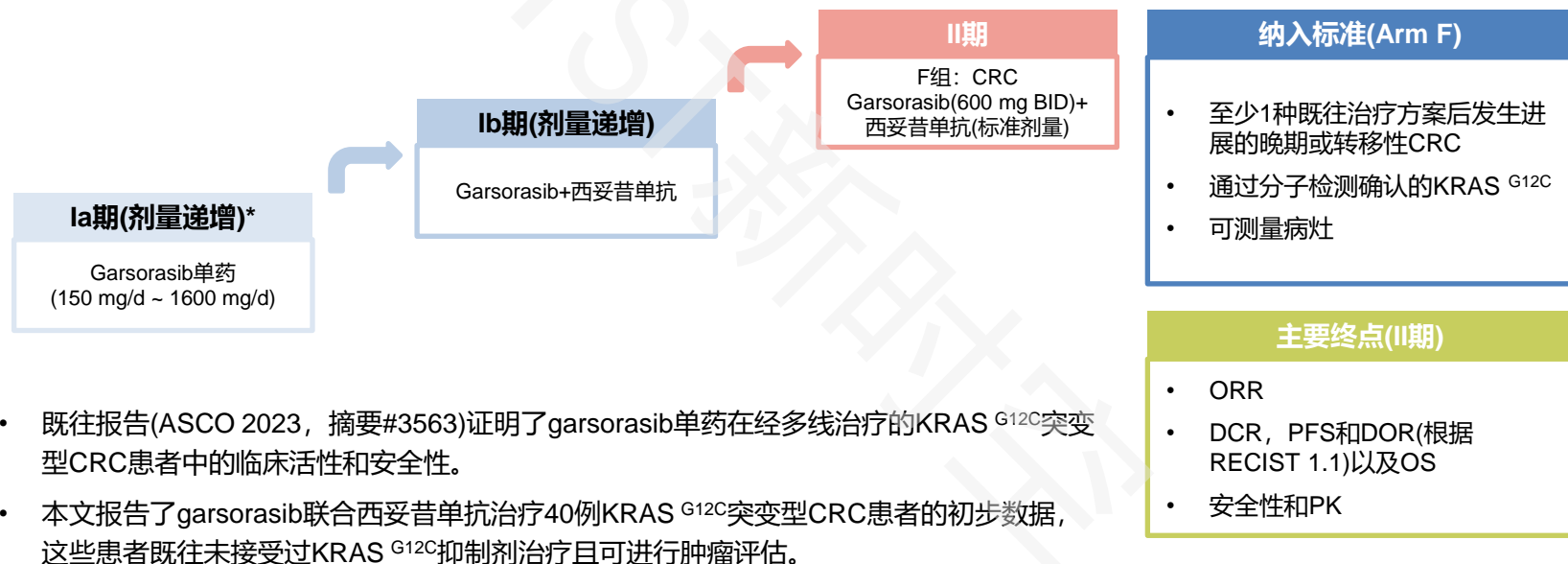
	索托拉西布 960 mg + 帕尼单抗 (n=53)		索托拉西布 240mg + 帕尼单抗 (n=53)		研究者选择治疗 (n=51)	
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
TRAEs, n(%)	50(94)	19(35)	51(96)	16(30)	42(82)	22(43)
低镁血症	15(28)	3(6)	16(30)	4(8)	1(2)	0
皮疹	15(28)	3(6)	13(24)	1(2)	1(2)	0
痤疮样皮炎	12(23)	6(11)	20(38)	2(4)	1(2)	0
腹泻	11(21)	2(4)	10(19)	3(6)	10(20)	0
皮肤干燥	10(19)	0	12(23)	0	0	0
恶心	6(11)	1(2)	9(17)	2(4)	15(29)	1(2)
贫血	1(2)	1(2)	4(8)	1(2)	10(20)	3(6)
中性粒细胞减少症	0	0	0	0	16(31)	12(24)

安全性分析集包括至少接受1次指定治疗的所有随机化患者；*240mg组不允许降低索托拉西布剂量，患者可以在中断后恢复相同剂量或永久停药；IP，试验用药品；TRAE，治疗相关不良事件

- CodeBreak K 300达到了主要终点，即与研究者选择治疗相比，PFS更优。
- 索托拉西布(960mg和240mg)显示PFS具有统计学显著改善，960mg剂量组显示出更具临床意义的获益。
 - 中位PFS分别为5.6个月和3.9个月(索托拉西布 + 帕尼单抗) vs 2.2个月(研究者选择)。
 - 各亚组：索托拉西布+ 帕尼单抗PFS更优。
- 观察到ORR和DCR更高，在数据截止时OS数据尚不成熟。
- 未发现新的安全性问题。
- 这些结果以及NSCLC的既往数据支持960 mg作为索托拉西布治疗mCRC的剂量。
- 索托拉西布960 mg + 帕尼单抗是化疗难治性KRAS^{G12C} 突变mCRC患者的潜在新标准疗法。

D-1553联合西妥昔单抗治疗 KRAS^{G12C} 突变型结直肠癌(CRC)的安全性和疗效: 一项 II 期研究

- 本文报告了一项正在进行的garsorasib联合西妥昔单抗(EGFR抗体)治疗KRAS^{G12C}突变型CRC的多国家、单臂、II期研究(NCT04585035)的安全性和疗效结果。



*关于 Ia 期研究的详细研究设计, 请参见本研究在2022 AACR年会上的报告

患者分布和基线特征

患者分布	总计(n=40*)
仍在治疗中	21(52.5%)
终止治疗	19(47.5%)
不良事件	0
医生决定	0
疾病进展	17(42.5%)
撤回知情同意	2(5.0%)

基线特征	总计(n=40)
中位年龄, 岁(范围)	54.0(32, 76)
性别, 女性, n(%)	15(37.5)
种族, n(%)	
亚洲人	33(82.5)
美洲印第安人或阿拉斯加土著	1(2.5)
白种人	6(15)
ECOG PS, n(%)	
0/1	11/29(27.5/72.5)
基线疾病分期, n(%)	
IV	40(100)
原发肿瘤部位, n(%)	
左半结肠	13(32.5)
右半结肠	12(30.0)
直肠	15(37.5)
既往系统性抗癌治疗线数, 中位(范围)	2(1,6)
≥2	32(80.0)
≥3	18(45.0)
既往系统性抗癌治疗, n(%)	
奥沙利铂	40(100)
伊立替康	36(90.0)
氟嘧啶	39(97.5)
抗VEGF治疗	37(92.5)
瑞戈非尼和/或曲氟尿苷替匹嘧啶和/或呋喹替尼	11(27.5)

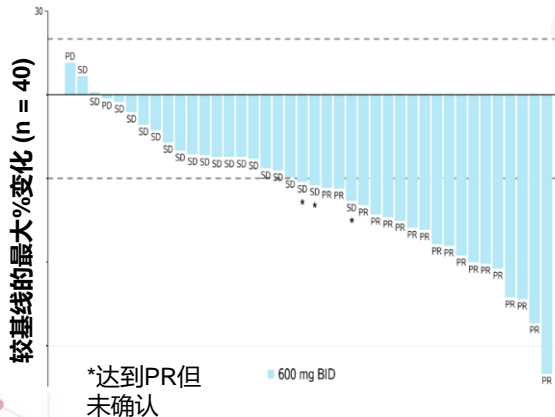
- 截至2023年8月10日, 52.5%(21/40)的患者仍在接受治疗。
- 中位随访9.1(2.3, 12.9)个月。

*未接受过KRAS G12C抑制剂治疗、接受过基线肿瘤评估和至少一次给药后肿瘤评估的KRAS G12C突变型mCRC患者

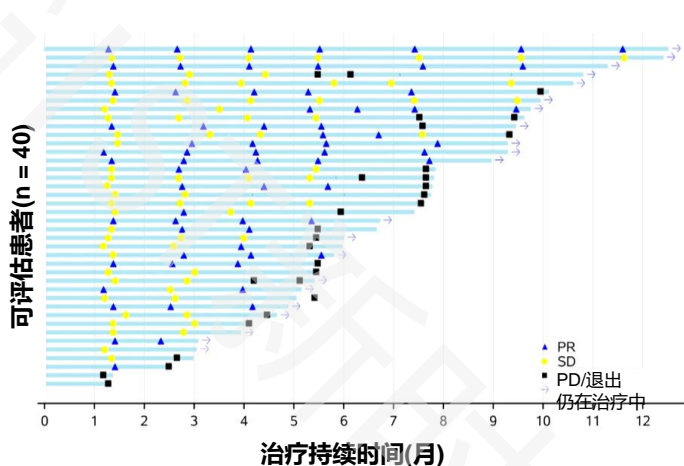
数据截止日期: 2023年08月10日

主要疗效数据

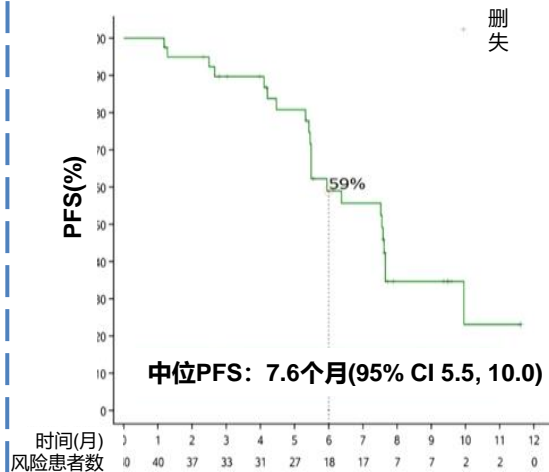
最佳总体缓解和肿瘤大小变化



治疗持续时间



mPFS



- ORR 45.0%(95%CI: 29.3, 61.5); DCR 95.0%(95%CI: 83.1, 99.4)。
- 在92.5%的患者中观察到靶病灶缩小。

- 截至数据截止日期, 21例患者仍在接受治疗; 包括12例缓解患者;
- 中位至缓解时间为5.9周(范围: 5.9, 24.1);
- 中位缓解持续时间为8.6个月(95%CI: 4.9, NA)。

- 55.0%(22/40)的患者发生了事件*, 中位PFS为7.6个月;
- 由于随访时间有限, 未达到中位OS, 但9个月OS率为82.4%(95%CI: 62.0, 92.5)。

	总计(n=40)	
	Garsorasib相关	西妥昔单抗相关
TRAE, 任何级别	34(85.0%)	40(100%)
3级	1(2.5%)	5(12.5%)
4/5级	0	0
任何TRAE导致:		
暂停用药	4(10.0%)	7(17.5%)
减量	0	3(7.5%)
终止用药	0	1(2.5%)
死亡	0	0

- 大多数TRAEs为轻度或中度;
- 未报告4/5级TRAEs;
- 暂停用药为一过性, 大多数患者恢复治疗。

治疗相关AEs	Garsorasib+西妥昔单抗	
	任何级别	3级
任何TRAEs, n(%)	40(100)	5(12.5)
TRAEs(频率≥10%), n(%)		
皮疹	28(70.0)	2(5.0)
AST 升高	13(32.5)	0
ALT 升高	10(25.0)	0
甲沟炎	10(25.0)	0
血胆红素升高	7(17.5)	0
皮肤皴裂	6(15.0)	0
便秘	5(12.5)	0
痤疮样皮炎	4(10.0)	1(2.5)
腹泻	4(10.0)	0
皮肤干燥	4(10.0)	0
恶心	4(10.0)	0

- 3级TRAEs包括皮疹、痤疮样皮炎、低镁血症和痒疹。

□ Garsorasib联合西妥昔单抗显示出良好的耐受性和安全性特征。

□ 联合治疗与单药治疗之间的安全性特征无显著差异。

D-1553+西妥昔单抗在KRAS G12C突变型mCRC患者中初步显示出良好的抗肿瘤活性

疗效总结

	总计(n=40)	PFS的KM估计值	N=40
最佳总体缓解(%)		中位PFS, 月(95%CI)	7.6(5.5,10.0)
PR	18(45.0)	PFS率, %(95%CI)	
SD	20(50.0)	3个月	89.7(74.7,96.0)
PD	2(5.0)	6个月	59.0(40.5,73.4)
DCR(%)	38(95.0)	9个月	34.6(18.5,51.4)
95% CI(%)	(83.1,99.4)	12个月	23.1(6.2,46.2)
ORR(%)	18(45.0)		
95% CI(%)	(29.3,61.5)		

- 在经多线治疗的KRAS G12C突变型CRC患者中，garsorasib和西妥昔单抗联合治疗显示出有前景的初步疗效，并且与garsorasib单药治疗和SoC相比疗效更好。
- ORR 45.0% vs. 20.2%(garsorasib单药治疗)vs. ~2%(3L SoC)。mPFS 7.6个月 vs. 5.4个月(garsorasib单药治疗)vs. ~2个月(3L SoC)。中位OS数据似乎前景良好(9个月OS率：82.4%)。
- garsorasib联合西妥昔单抗具有可接受的安全性特征，不良事件可控。与单个药物的已知安全性特征一致。联合用药时未观察到其他安全性信号。
- garsorasib和西妥昔单抗联合治疗可能为经多线治疗的KRAS G12C突变型CRC患者提供一种新的治疗选择。

目前报道的三种KRAS G12C抑制剂联合EGFRi 疗效汇总

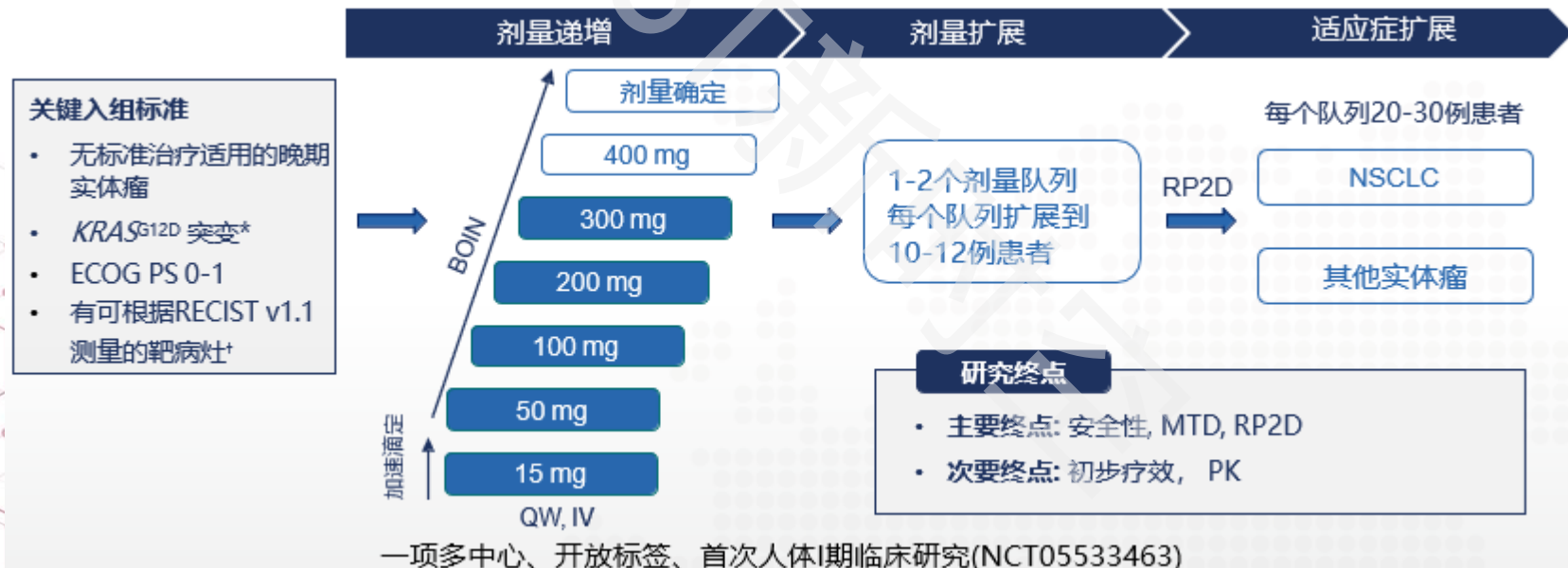
主要疗效数据	KRYSTAL-1 I/II期 研究		CodeBreak 300 III期研究			Garsorasib I/II期临床研究	
	Adagrasib	Adagrasib+ Cetuximab	Sotorasib 240 mg+ Panitumumab (n=53)	Sotorasib 960 mg+ Panitumumab (n=53)	研究者选择的方案 (n=54)	Garsorasib	Garsorasib +Cetuximab
入组人群中位治疗线数	四线 (2-10线)		三线 (三线及以上 85%)			三线 (三线 35%, 四线及以上 45%)	
ORR	19%	46%	6%	26%	0	20.8%	45%
DCR	82%	100%	68%	72%	46%	95.8%	95%
PFS	5.6个月	6.9个月	3.9个月	5.6个月	2.2个月	5.42个月	7.6个月
OS	19.8个月	13.4个月	NR	NR	NR	NR	NR

- 值得注意的是：既往西妥昔单抗 vs 帕尼单抗的III期研究已显示两种EGFR抑制剂治疗CRC无显著差异：mPFS 4.1 vs 4.4个月 (HR=1.00,95% CI 0.88,1.4)、ORR 22% vs. 19.8% (OR 1.15, 95%CI 0.83,1.58)

- Hong. NEJM. 2020;383:1207.
- Samuel J. Klempner, et al. 2022 ESMO # LBA24.
- ESMO 2021 e-Poster 434
- Weiss J, et al. ESMO 2021: LBA6.
- Price T, et al. 2022 AACR. Abstract CT504
- Lancet Oncol 2014 May;15(6)
- Filippo Pietrantonio, et al. 2023 ESMO#LBA10
- Rui-Hua Xu, et al. 2023 ESMO #5500

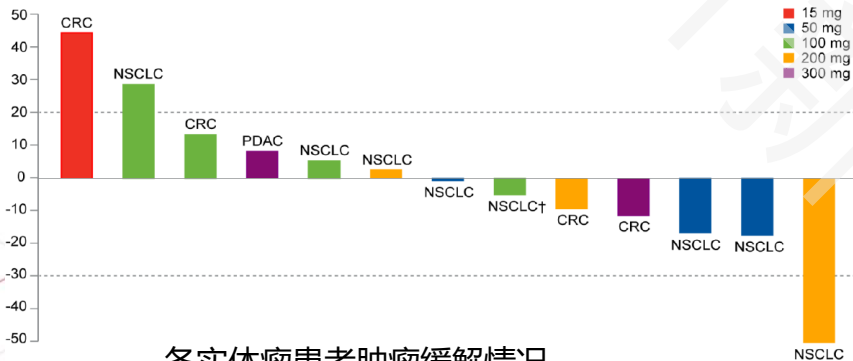
一项在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者中评价新型 KRAS G12D 抑制剂 HRS-4642 的首次人体 I 期研究

- KRAS G12D 突变是 RAS 突变癌症中最常见的亚型之一（在 > 30%的胰腺癌、~12%的 CRC 和~4%的 NSCLC 中可以检测到）。
- HRS-4642 是一种高选择性 KRAS G12D 抑制剂，采用脂质体包裹制成，通过抑制下游 MEK 和 ERK 蛋白的磷酸化发挥抗肿瘤活性。



	实体瘤 (n=18)	NSCLC(n=10)
BoR	1PR, 11 SD, 2 non-CR/non-PD	1PR, 7 SD, 1 non-CR/non-PD
DCR	77.8%(14/18)(53.8)	90.0% (9/10)
靶病灶缩小的患者*	53.8% (7/13)	62.5% (5/8)

靶病灶自基线最佳变化



各实体瘤患者肿瘤缓解情况

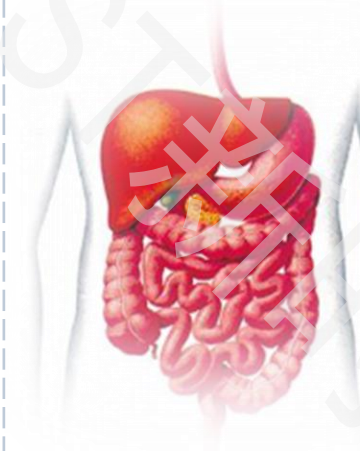
- 共纳入18例患者(肺癌n=10, 结直肠癌n=5, 阑尾粘液腺癌、卵巢癌和胰腺癌各1例)。
- 患者既往接受治疗线数中位数为3线(范围2-7)。未观察到DLTs, 未达到MTD。在9例患者 (50.0%) 中观察到≥3级不良事件 (AE)。6例患者 (33.3%) 发生≥3级治疗相关AE(TRAЕ), 包括高胆固醇血症 (16.7%)、脂肪酶升高 (11.1%) 和贫血 (11.1%)。不良反应发生率无剂量依赖趋势。
- 13例患者至少进行了一次基线后评估, 1例NSCLC患者接受200mg治疗有部分缓解, 18例患者共有11例患者 (61.1%)病情稳定, 6例(33.3%)靶病灶缩小, 包括肺癌和结直肠癌。DCR, 所有肿瘤 77.8%, NSCLC 90%
- HRS-4642半衰期约为40小时。

2023 ESMO

结直肠癌/实体瘤 (4篇)

➤ KRAS

- Adagrasib±西妥昔单抗治疗KRAS G12C突变的结直肠癌(CRC)患者: 肿瘤生物标志物和基因组改变分析
- 索托拉西布+帕尼单抗 vs 标准治疗用于化疗难治性KRAS G12C突变的转移性结直肠癌(mCRC): CodeBreak 300 III期研究
- D-1553联合西妥昔单抗治疗 KRAS G12C 突变型结直肠癌(CRC)的安全性和疗效: 一项II期研究
- 一项在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者中评价新型 KRAS G12D 抑制剂 HRS-4642 的首次人体 I 期研究

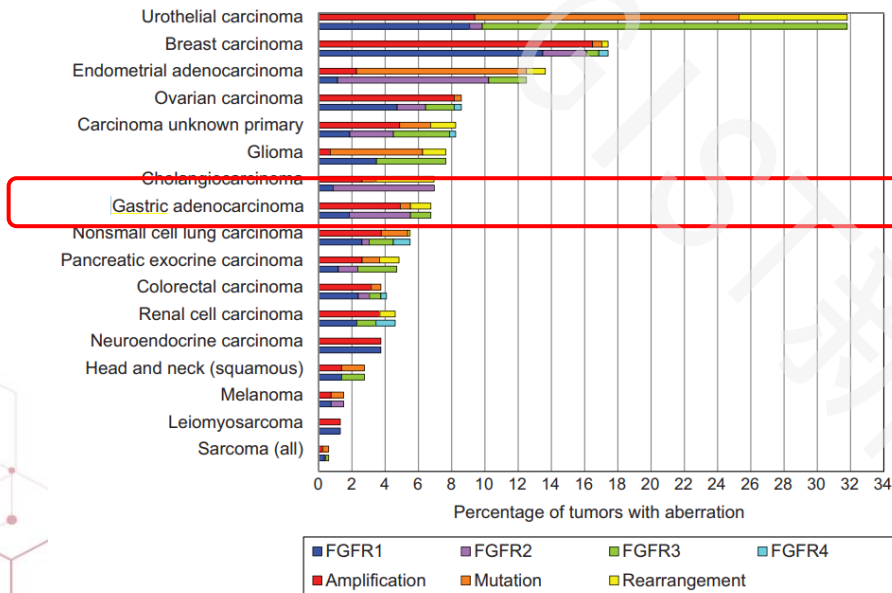


胃癌/胃食管癌 (2篇)

➤ FGFR

- Bemarituzumab(BEMA) + mFOLFOX6 + 纳武利尤单抗(NIVO)治疗晚期胃/胃食管交界部癌(G/GEJC)的Ib期研究结果: Fortitude-102第1部分
- 英菲格拉替尼治疗FGFR2基因扩增的局部晚期或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌患者的疗效和安全性

FGFR在胃癌中的变异以FGFR2扩增为主



Breast cancer

- FGFR1 Amp in 19% of ER-positive breast cancer
- Less common: FGFR2 Amp, Fus and Mut

Liver cancer

- FGFR2 Fus in 45% of iCCA
- FGFR19 Amp in 5% of HCC

Uterine cancer

- FGFR2 Mut in 10% of endometrial cancer
- Less common: FGFR2 Fus

Lung cancer

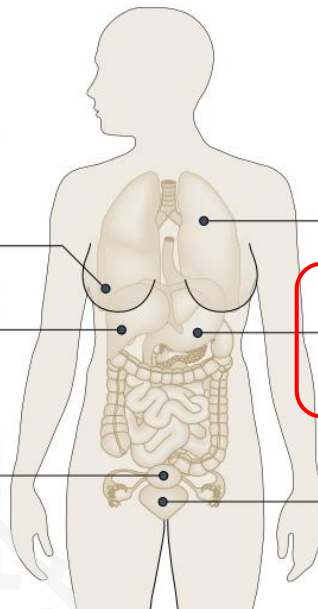
- FGFR1 Amp in 17% of lung SCC
- Less common: FGFR2/3 Fus and Mut

Gastric cancer

- FGFR2 Amp in <10% of gastric cancer
- Less common: FGFR1 Amp

Bladder cancer

- FGFR3 Mut in 20% of urothelial carcinoma
- Less common: FGFR1 Amp and FGFR2/3 Fus

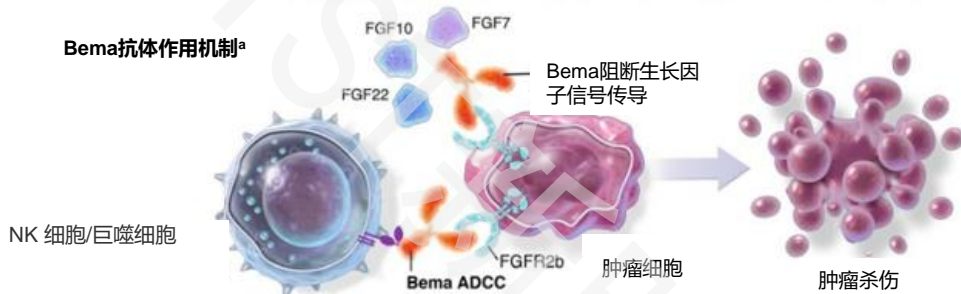


FGFR基因在肿瘤中的改变类型

Bemarituzumab(BEMA) + mFOLFOX6 + 纳武利尤单抗(NIVO)治疗晚期胃/胃食管交界部癌(G/GEJC)的Ib期研究结果: FORTITUDE-102第1部分

- 在约20%-30%的新诊断非HER2阳性晚期胃或胃食管交界部癌(G/GEJC)患者中观察到由剪接异构体IIIb编码的成纤维细胞生长因子受体2b(FGFR2b)的表达¹。

图1.FGFR2b和肿瘤细胞增殖的关系



^a该图描述的是所提出的作用机制，并不意味着临床疗效；ADCC，抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用；berma, bemaritzumab；FGF，成纤维细胞生长因子；FGFR2b，FGF受体2异构体IIIb；Ig，免疫球蛋白；NK，自然杀伤；图片来自于Catenacci D, et al. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 4-8, 2021; Online Virtual Scientific Program

- Bemarituzumab是一种人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体，可选择性抑制FGFR2b信号并增强对表达FGFR2b的肿瘤细胞的抗体依赖性细胞毒性²。
- 在FIGHT研究的最终分析中，与安慰剂+mFOLFOX6(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)相比，Bemarituzumab + mFOLFOX6可延长FGFR2b高表达 (IHC 2+或3+≥10%) 患者的中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)，结果如下³：
 - PFS: Bemaritzumab, 14.0个月；安慰剂, 7.3个月；HR=0.43(95%CI, 0.26-0.73)。
 - OS: Bemaritzumab, 24.7个月；安慰剂, 11.1个月；HR= 0.52(95%CI,0.31-0.85)。
- 在标准一线化疗中加用纳武利尤单抗使非HER2阳性肿瘤患者的中位OS从11.1个月增加到14.4个月(OS HR=0.71, 98.4%CI: 0.59-0.86)⁴。
- 在此报告FORTITUDE-102 研究(NCT05111626)第1部分(开放标签 Ib期)的事后中期分析，评价bemarituzumab + mFOLFOX6 + 纳武利尤单抗的安全性和耐受性。

1. Wainberg ZA, et al. Lancet Oncol. 2022;23:1430-1440.

2. Wainberg ZA, et al. World Congress on Gastrointestinal Cancer; Barcelona, Spain; June 28 to July 1,2023.

3. Xiang H, et al. MAb. 2021;13:1981202.

4. Opdivo (纳武利尤单抗) US Prescribing Information, 2021. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf

- FORTITUDE-102旨在评估bemarituzumab联合化疗 + 纳武利尤单抗治疗未筛选FGFR2b过表达的晚期G/GEJC的安全性、耐受性、疗效和药代动力学(PK)。第1部分：bemarituzumab + mFOLFOX6 + 纳武利尤单抗治疗晚期G/GEJC的1期安全性导入研究；
 - 第2部分(进行中)：随机3期研究，评估bemarituzumab或安慰剂联合化疗 + 纳武利尤单抗治疗FGFR2b过表达、既往未经治疗的晚期G/GEJC的疗效。
- 筛选期间通过中心免疫组化评估肿瘤样本的**FGFR2b过表达**(任何具有中度[2+]至强[3+]膜染色的肿瘤细胞)；收集并总结数据，但结果不影响入组资格。
- 本方案获得了所有研究中心伦理委员会的批准，所有患者均提供了知情同意书。

关键入组标准

- 不可切除的局部晚期，或转移性 G/GEJC，无论 FGFR2b 是否过表达
- RECIST 1.1可评估疾病
- ECOG体能状态为0或1
- 非HER2阳性
- 无角膜异常证据或病史

Bema 15 mg/kg IV Q2W,
7.5 mg/kg C1D8
+ Nivo + mFOLFOX6

主要终点

- DLTs发生率

次要终点

- OR, DOR, DCR, PFS, OS
- PK参数

Bema, bemarituzumab; C1D8, 第1周期第8天; DLT, 剂量限制性毒性; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; FGFR2, 成纤维细胞生长因子受体2; G/GEJC, 胃或胃食管交界癌; HER2, 人表皮生长因子受体2; mFOLFOX6, 改良FOLFOX(输注5-氟尿嘧啶, 亚叶酸钙和奥沙利铂); Nivo, 纳武利尤单抗; PK, 药代动力学; Q2W, 每2周一次; RECIST, 实体瘤疗效评价标准, TEAE, 治疗期间不良事件; TRAE, 治疗相关不良事件

表1. 患者基线特征

特征	患者(N=8)
年龄, 岁, 最小值-最大值	50-71
性别, n/N 患者	
男性	6/8
女性	2/8
种族, n/N患者	
亚洲人	4/8
白种人	4/8
既往接受过1次或多次治疗, n/N患者	3/8
基线ECOG状态, n/N患者	
0	3/8
1	5/8

ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组体能状态

- 纳入8例患者(50-71岁)并评估DLTs:
6例患者为男性, 4例患者为亚洲人, 4例患者为白人。
- 入组患者的肿瘤样本未检测到FGFR2b过表达。

- 在28天剂量评估期内未报告DLT且未发现新的安全性信号。
- 在DLT评估期后13个月进行ad-hoc分析, 中位治疗约29.6周(范围, 7.9-55.1)。
 - 7例患者发生11次严重TEAE(其中1例低钠血症和1例角膜感染可能与bemarituzumab相关);
 - 8例患者发生了26次≥3级TEAEs;
 - 4例患者报告11次bemarituzumab相关TEAEs, 包括结膜充血、角膜不适、角膜感染、谵妄、低钠血症、眼前房积脓、粘膜炎性和视力下降);
 - 6例患者报告25次≤2级眼部TEAEs, 中位至发作时间约为18周。
- 1例患者发生导致停用bemarituzumab的TEAE(角膜疾病)。
- 6例患者因bemarituzumab相关AEs而中断治疗(3例为眼部AEs)。

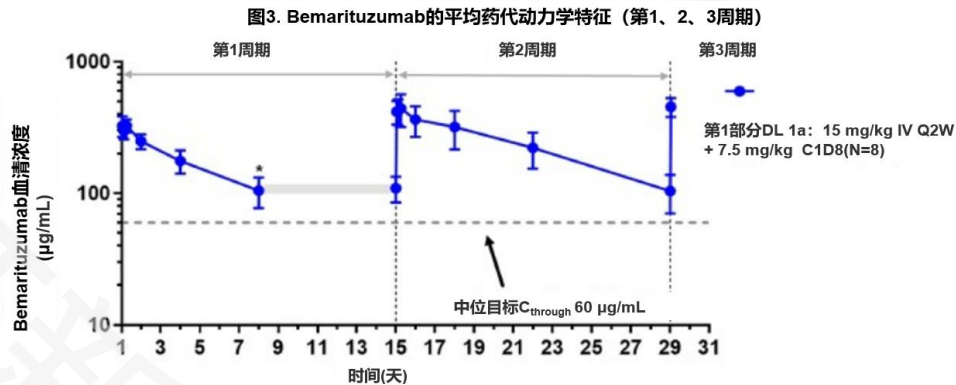
表2.13个月ad-hoc审查时的安全性结果(中位治疗29.6周)

事件类型	发生≥1起事件的患者(N=8)
任何TEAE, n/N 患者	
严重	7/8
≥3级	8/8
任何TRAE, n/N 患者	
严重	2/8
≥3级	4/8
导致bemarituzumab终止用药	2/8
导致bemarituzumab中断用药	6/8
眼部TEAE, n/N患者	
严重	1/8
≥3级	2/8
导致bemarituzumab终止用药	1/8
导致bemarituzumab中断用药	3/8

- 推荐的III期剂量为15mg/kg, 每2周一次, 在第1周期第8天加用一次, 剂量为7.5 mg/kg。
- 在ad-hoc分析中, 3例患者部分缓解, 4例疾病稳定, 1例疾病进展。

PK结果及总结

- 前3个周期达到的平均暴露量(C_{max} 和 $C_{through}$)与FIGHT研究一致(相同的bemarituzumab给药方案)。联用纳武利尤单抗后未发生有意义的暴露量变化,表明无药物相互作用。
- 估计的终末消除半衰期范围为7-11天,与既往数据一致。
- 在前2个周期已经达到根据FIGHT试验预测的最低有效暴露量(60 $\mu\text{g/mL}$)的平均目标覆盖率。



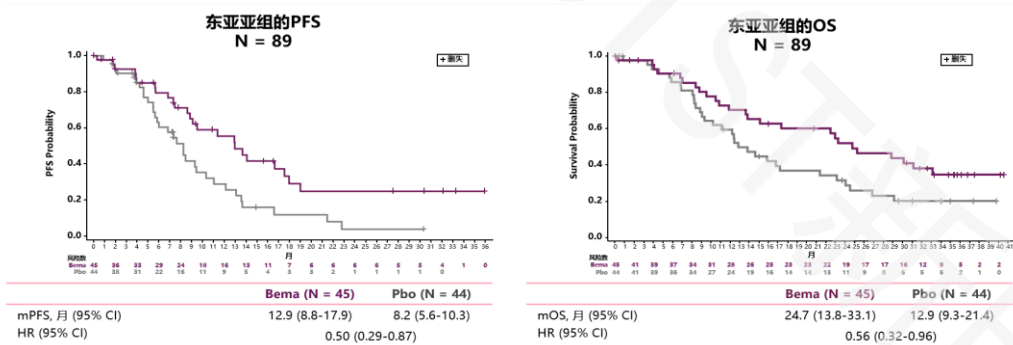
*研究中心未提供C1D8给药后样本。C1D8, 第1周期第8天; DL, 剂量水平; IV, 静脉注射; Q2W, 每2周一次

结论

- FORTITUDE-102是首次评估bemarituzumab+mFOLFOX6+纳武利尤单抗联合治疗的临床研究。
- 经过13个月的随访后未发现新的安全性事件
- 无DLTs且安全性/PK特征与FIGHT 2期研究中观察到的一致,表明与纳武利尤单抗无药物相互作用。因此,该研究第2部分的起始剂量为bemarituzumab 15 mg/kg每2周一次,在第一周期第8天加用一次7.5 mg/kg给药。
- III期研究FORTITUDE-102的第2部分(NCT0511126; 积极招募中),正在研究bemarituzumab或安慰剂联合化疗 + 纳武利尤单抗治疗 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞膜染色为中度(2+)至强度(3+)的FGFR2b过表达G/GEJC患者。

FIGHT研究亚洲数据 (ESMO-Asia)

FIGHT研究 (NCT03694522) 入组155例患者, 其中包括89例 (89/155=57%)东亚数据 (中国大陆, 日本, 韩国和台湾地区), Bemarituzumab+mFOLFOX6组45例, 安慰剂+mFOLFOX6组44例, 两组均有65%左右的患者呈现 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞FGFR2b IHC染色2+/3+。



从客观缓解方面来看, Bemarituzumab + mFOLFOX 治疗组的东亚人群与总体人群的结果一致, 48.1% vs 48.9%。

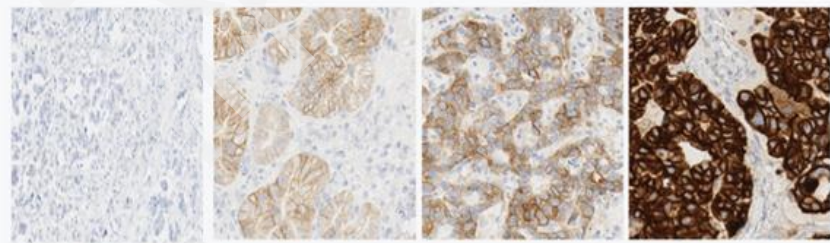
	东亚人群 (n = 89)	总体人群 (N = 155)
PFS, HR (95% CI)	0.50 (0.29–0.87)	0.72 (0.49–1.08)
OS, HR (95% CI)	0.56 (0.32–0.96)	0.77 (0.52–1.14)
FGFR2b+ $\geq 10\%$ PFS, HR (95% CI)	0.28 (0.13–0.57)	0.43 (0.26–0.73)
FGFR2b+ $\geq 10\%$ OS, HR (95% CI)	0.43 (0.22–0.86)	0.52 (0.31–0.85)

FGFR2b IHC染色2+/3+ $\geq 10\%$ 的患者疗效更优

东亚亚组的PFS和OS结果与总体人群的结果一致, 东亚患者在 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞FGFR2b IHC染色2+/3+的亚组中也同样体现出OS较总体人群获益更为明显。

BEMA相关研究不断优化的分子筛选入组标准

试验	分期	药物	关键入组标准	阳性定义	筛选情况
FIGHT研究	II期	Bemarituzumab +mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	FGFR2b高表达和/或FGFR2基因扩增, 非HER2阳性	FGFR2b IHC+: 任何2+/3+或FGFR2 ctDNA 扩增(阈值为提高1.5倍)	910例患者 (非HER2阳性) 中30%预筛合格, 其中≥10%肿瘤细胞染色2+/3+, N=96(占比62%)
FORTITUD E-101	III期	Bemarituzumab +mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	中心实验室检测IHC确认的FGFR2b过表达	FGFR2b IHC+: 2+或3+≥10%	--
FORTITUD E-102	IB/ III期	Bemarituzumab+mFOLFOX6+纳武利尤单抗(第2部分: vs mFOLFOX6+纳武利尤单抗)	IB: 无论FGFR2b 是否过表达 III期: 中心实验室检测IHC确认的FGFR2b过表达	IB, 收集并总结FGFR2b IHC+: 任何2+/3+, 但结果不影响入组 III期, FGFR2b IHC+: 正在研究 2+或3+≥10%	--



无染色(0)

低-中(1+)

中-强(2+)

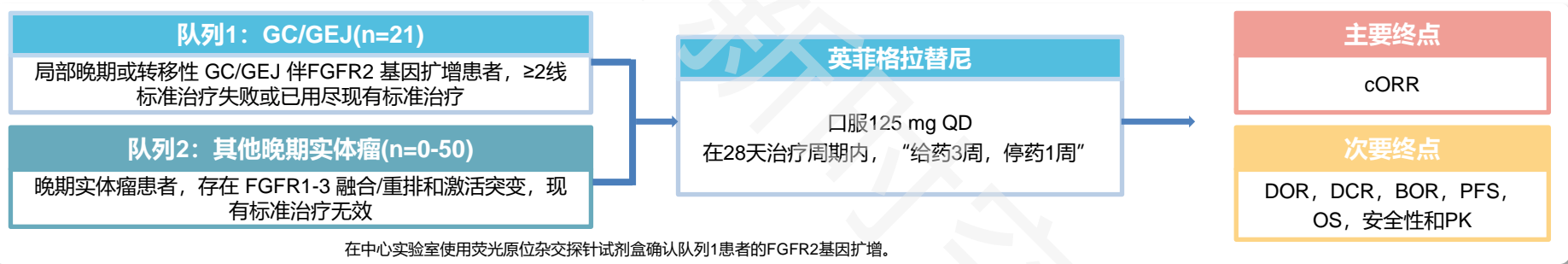
强(3+)

英菲格拉替尼治疗FGFR2基因扩增的局部晚期或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌患者的疗效和安全性

- 英菲格拉替尼(BGJ398)是一种ATP竞争性、FGFR1-3选择性口服酪氨酸激酶抑制剂，在临床前GC模型中显示出抗肿瘤活性6。
- 本项多中心、开放标签、II期研究，在携带FGFR2基因扩增的局部晚期或转移性GC或胃食管交界处腺癌(GEJ)(队列1)或携带其他FGFR基因改变(包括融合/重排和激活突变)的其他晚期实体瘤(队列2)成人患者中评估英菲格拉替尼的疗效、安全性和药代动力学(PK)(NCT05019794)；本文报告队列1的疗效和安全性结果。

统计学分析

- 使用全分析集(FAS)分析疗效，并在安全性分析集(SAS)中总结安全性。



在每个28天治疗周期中, 患者按照“给药3周, 停药1周”方案接受起始剂量为125 mg 英菲格拉替尼口服给药, 每日一次(QD; 1粒100 mg胶囊和1粒25 mg胶囊), 直至出现不可接受的毒性、疾病进展、撤回知情同意、死亡、失访, 或开始新的抗癌治疗(以先发生者为准)。

基线特征及疗效数据

人口统计学和基线特征	总计(n=21)
年龄, 岁, 中位数(范围)	48(21-73)
性别, n(%)	
女性	13(61.9)
男性	8(38.1)
从初诊至同意参与研究的时间, 月, 中位数(范围)	13.0(5.5-28.1)
临床诊断, n(%)	
GC	19(90.5)
GEJ	2(9.5)
研究入组时的临床分期, n(%)	
IIIA	1(4.8)
IIIB	2(9.5)
IV	10(47.6)
未知	8(38.1)
既往治疗线数, n(%)	
2	12(57.1)
3	7(33.3)
>3	2(9.5)

FAS的疗效	总计(n=21)
BOR, n(%)	
CR	0
PR	5(23.8)
SD	11(52.4)
PD	4(19.0)
不可评估	1(4.8)
cORR, %(95%CI)	23.8 (8.2-47.2) ^a
未确认的ORR, %(95%CI)	42.9(21.8- 66.0)
DCR, %(95%CI)	76.2 (52.8-91.8)
DOR, 月, 中位(95%CI)	3.8(3.6-NE)
PFS, 月, 中位(95%CI)	3.3 (2.3-4.5)
OS, 月, 中位(95%CI)	8.0 (4.1-NE)

- 一项多中心、单臂、关键性研究(LB1001-203)将评估英菲格拉替尼单药三线或以上治疗GC/GEJ中国患者的疗效和安全性; 计划于2024年上半年开始招募。

· 总 结 ·

- ✦ KRAS是最重要的癌基因之一，针对KRAS靶点，近几年取得了临床研究的重大突破，目前全球多个KRAS G12C抑制剂药物正在消化道肿瘤领域（结直肠癌、胰腺癌等）开展研究，展现了较好的疗效，其中还有重磅III期研究（KRYSTAL-10: Adagrasib + 西妥昔单抗, CRC 2L），结果值得期待，同时KRAS G12C抑制剂耐药机制也在积极探索中。KRAS G12D抑制剂初步的临床疗效也为KRAS非G12C靶向治疗带来曙光。
- ✦ 在胃癌/胃食管癌中，针对FGFR靶点的药物的多项研究正在进行中，靶向FGFR2b的单克隆抗体药物Bemarituzumab(BEMA) 相关的研究（联合化疗 III期，或联合化疗和免疫治疗 Ib/III期）值得进一步关注，靶向FGFR的小分子药物也正在开展相关研究。
- ✦ 2023 ESMO 消化道肿瘤精准治疗研究百花齐放，更多靶点也在研究探索中。

谢谢!