

精粹速递-2024 ASCO 胃癌治疗新进展

应杰儿 教授

浙江省肿瘤医院

Translating science into better cancer patient care

更好的诊疗来自科学向实践的转化

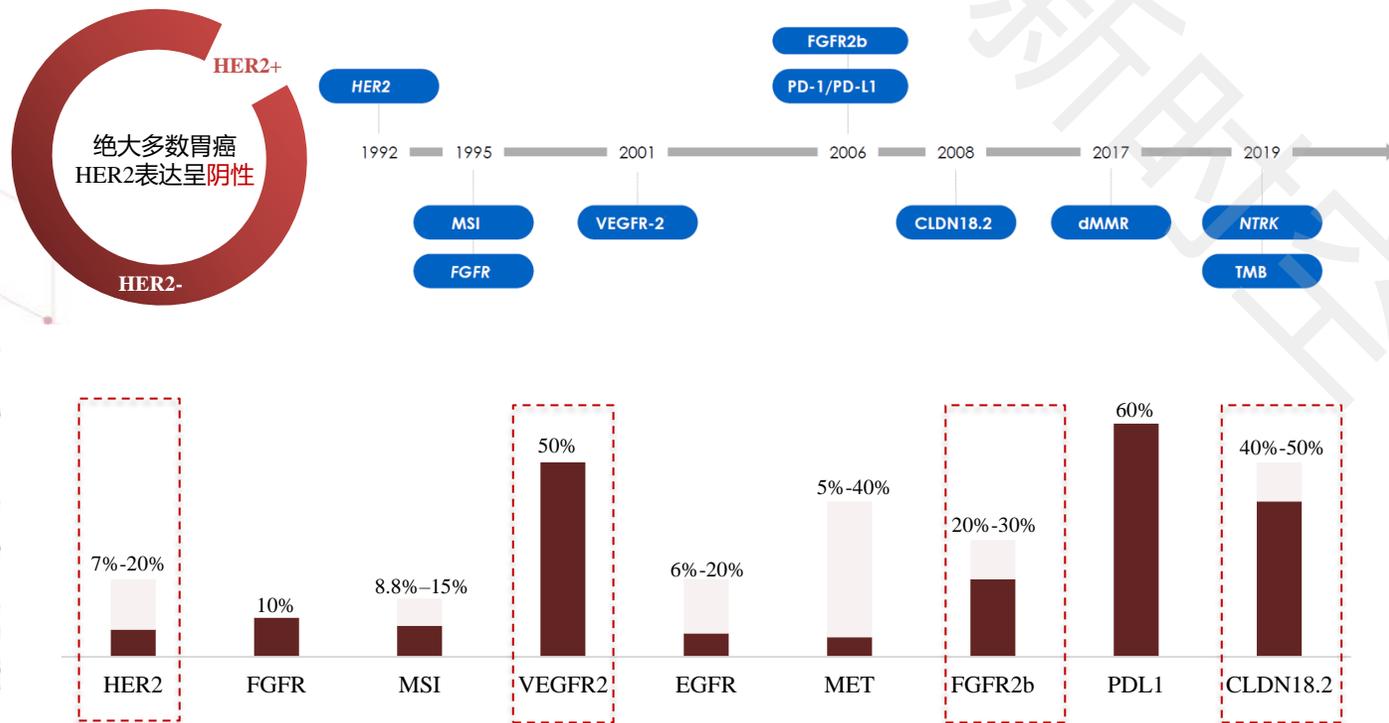
仅供医疗卫生专业人士学术参考之用

1 晚期胃癌靶向治疗的突破性研究进展

2 晚期胃癌免疫联合化疗的关键性研究进展

胃癌精准治疗时代，靶向治疗策略正在寻求新的突破

- ▶ 在晚期胃癌患者中，约7-20%检测出HER2过表达，而绝大多数胃癌患者的HER2表达呈阴性。
- ▶ 对于HER2表达阴性的胃癌患者，FGFR、FGFR2b、Claudin 18.2、VEGFR等生物标志物显示出巨大的治疗潜力，这些靶点不仅具有高度的选择性，而且在患者人群中的发病率并不低，从而为胃癌的精准靶向治疗提供了重要的补充和扩展。



2024 ASCO胃癌靶向治疗进展

➤ HER2

- **RCTS研究：**RC48联合替雷利珠单抗和S-1一线治疗HER2过表达的进展期GC/GEJC患者

➤ FGFR2

- **II期NIVOFGFR2研究的OS结果：**纳武利尤单抗+CAPOX一线治疗FGFR2阳性、PD-L1阳性转移性胃癌患者

➤ CLDN18.2

- **SPOTLIGHT研究的最终OS结果：**zolbetuximab+mFOLFOX6一线治疗claudin 18.2阳性、HER2阴性晚期G/GEJ腺癌患者
- **FG-M108+CAPOX的I/IIa期研究：**FG-M108+CAPOX一线治疗CLDN18.2+/HER2-晚期G/GEJ腺癌患者
- **TranStar102研究队列G结果：**Osemitamab(TST001)联合纳武利尤单抗和CAPOX一线治疗晚期G/GEJ癌

➤ VEGFR

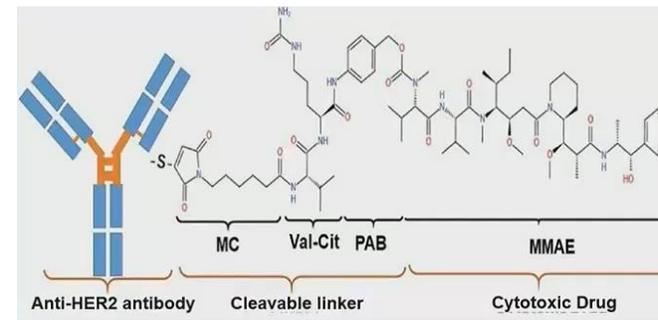
- **ARMANI III期试验：**雷莫西尤单抗+紫杉醇转换维持 vs 继续含奥沙利铂化疗治疗晚期HER2阴性胃/GEJ腺癌患者

RC48联合替雷利珠单抗和S-1用于HER2过表达的进展期GC/GEJC晚期一线的治疗和安全性：一项多中心、单臂、2期研究 (RCTS)



➤ 研究背景

- ToGA: 曲妥珠单抗联合化疗 (CT) vs. CT
 - ORR: **47%** vs. 35%; mPFS: 6.7m vs. 5.5m, HR 0.71(95%CI: 0.59-0.85), p=0.0002
 - mOS: 13.8m vs. 11.1m, HR 0.74(95%CI: 0.60-0.91), p=0.0045
- 抗HER2联合免疫治疗在临床前和临床阶段均显示出协同效应 (MSKCC, PANTHERA)
- KEYNOTE-811: 免疫检查点抑制剂 (ICI) 联合曲妥珠单抗/CT vs. 曲妥珠单抗/CT
 - ORR: **72.6%** vs. 59.8%; mPFS: 10.0m vs. 8.1m, HR 0.73(95%CI: 0.61-0.87), p=0.0002
 - mOS: 20.0m vs. 16.8m, HR 0.87(95%CI: 0.70-1.01)
- 维迪西妥单抗 (RC48) 通过可裂解的连接子将抗HER2单抗和MMAE (甲基澳瑞他汀E) 偶联在一起
- RCTS研究: RC48 (2.5mg/kg) 联合替雷利珠单抗和S-1 (Q3W) 用于HER2 IHC3+或IHC2+/FISH(+)和IHC2+/FISH(-)胃癌晚期一线治疗



➤ 研究设计

关键入组标准:

- 不可切除的局部进展期或转移性胃癌
- 进展期患者未接受过前线治疗
- HER2 IHC 3+或2+, 无论FISH表达情况如何
- ECOG PS 0-1
- 按照RECIST v1.1评估至少有一次可测量病灶

干预方案:

- RC48 2.5mg/kg IV Q3W
 - 替雷利珠单抗 200mg IV Q3W
 - S-1 40-60mg 口服 bid d1-14 Q3W
- 直到疾病进展或毒性不可耐受

主要终点:

- 按照RECIST v1.1评估的ORR

次要终点:

- DCR、PFS、DOR
- OS
- 安全性

探索性终点:

- 潜在的biomarker

- Simon两阶段设计 (共计n=55)
- 预计ORR: 67% (较ToGA研究提升20%)
- **入组时间:** 2023.2-2024.4, 9家来自中国的中心
- **数据截止日期:** 2024.4.30

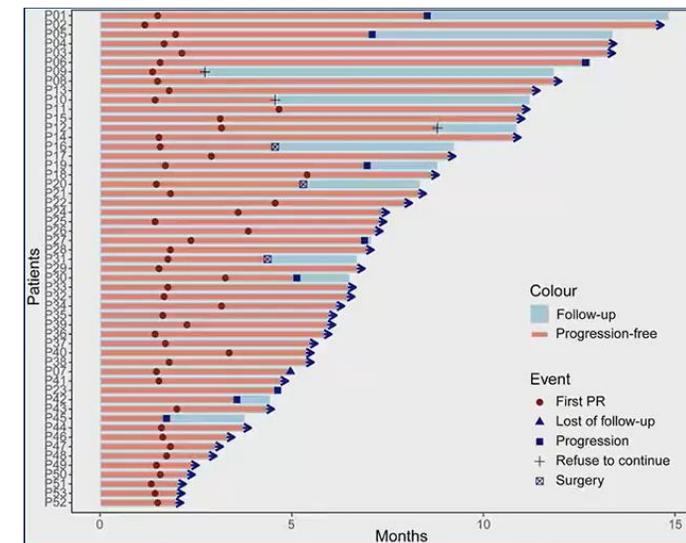
- **入组:** 55例
- **PFS、OS、ORR和安全性分析:** 至少有一次评估结果的53例患者
- **BOR分析:** 至少有两次评估结果的44例患者

基线特征和随访情况

特征		N=53
年龄	中位 (范围)	65 (39-81)
ECOG	0	17 (32.1%)
	1	36 (67.9%)
性别	男性	42 (79.2%)
	女性	11 (20.8%)
原发灶位置	胃	43 (81.1%)
临床分期	胃食管结合部	10 (18.9%)
	转移性	49 (92.5%)
接受过化疗	局部进展期	4 (7.5%)
	否	50 (94.3%)
转移器官数目	是	3 (5.7%)
	≤1	32 (60.4%)
EBER	> 1	21 (39.6%)
	阴性	46 (86.8%)
	阳性	1 (1.9%)
HER2	未知	6 (11.3%)
	IHC 3+	37 (69.8%)
	IHC 2+/FISH+	10 (18.9%)
PD-L1 CPS	IHC 2+/FISH-	6 (11.3%)
	≥1	21 (39.6%)
	< 1	31 (58.5%)
PD-L1 CPS	≥5	9 (17.0%)
	未知	1 (1.9%)

随访情况:

- 中位随访时间: 6.7m (四分位: 4.4-10.8) ; 中位治疗周期数: 7 (四分位: 4-10)
- 8例进展
- 3例手术, 均为R0切除, 其中2例达到pCR



达到主要终点ORR*

缓解	N=53	最佳整体缓解	N=53
ORR, n (%)		确认的ORR, n (%)	
CR	5 (9.4%)	CR	3 (6.8%)
PR	45 (84.9%)	PR	37 (84.1%)
SD	2 (3.8%)	SD	3 (6.8%)
PD	1 (1.9%)	PD	1 (2.3%)
ORR, % (95%CI)	94.3% (84.3-98.8%)	ORR, % (95%CI)	90.9% (77.9-97.4%)
DCR, % (95%CI)	98.1% (89.9-100%)	DCR, % (95%CI)	97.7% (87.7-99.9%)

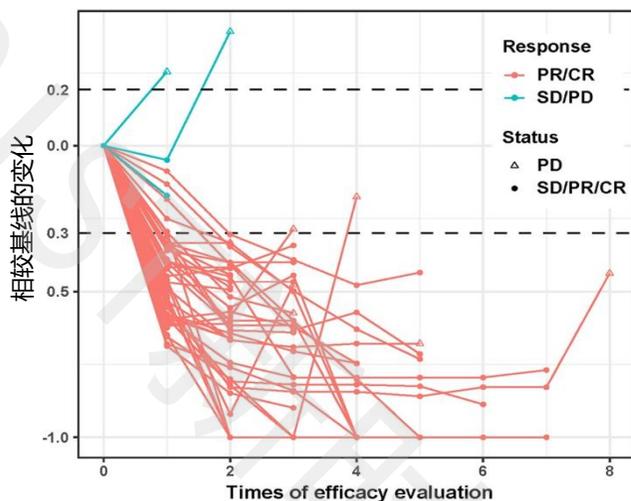
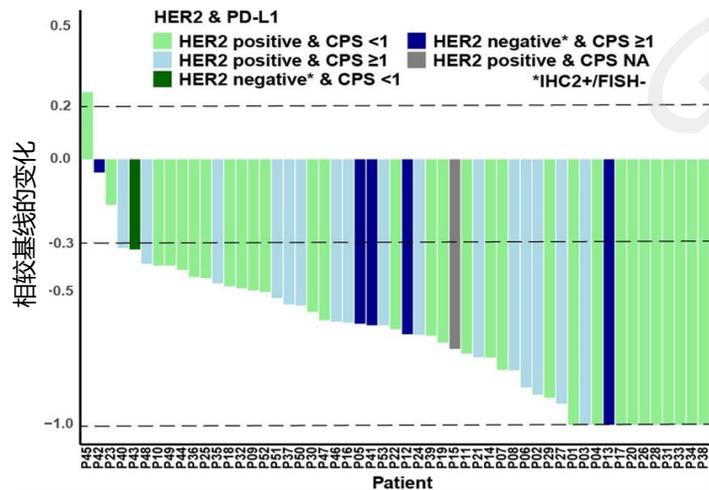
*由研究者评估, 数据截止日期: 2024.4.30

疗效结果：原发灶距离基线最大退缩和生存结局

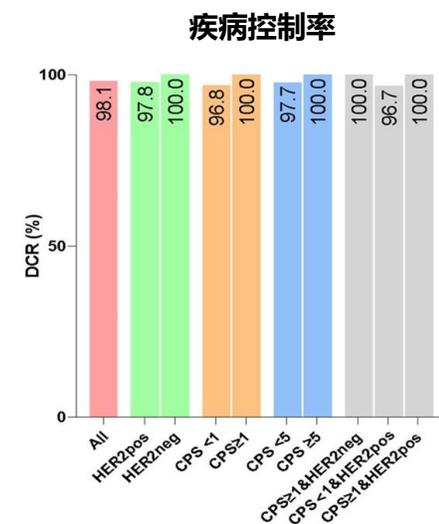
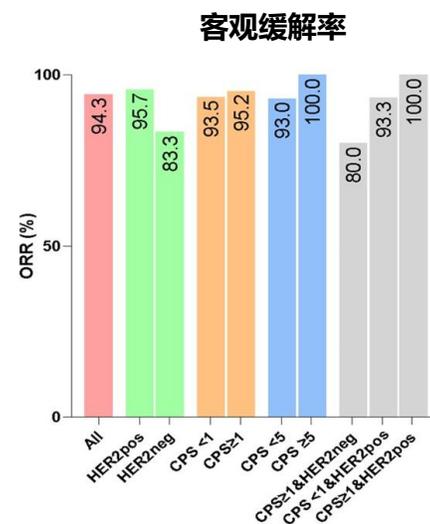


中位退缩深度：65.8% (95%CI: 58.2-73.3%)

肿瘤退缩情况

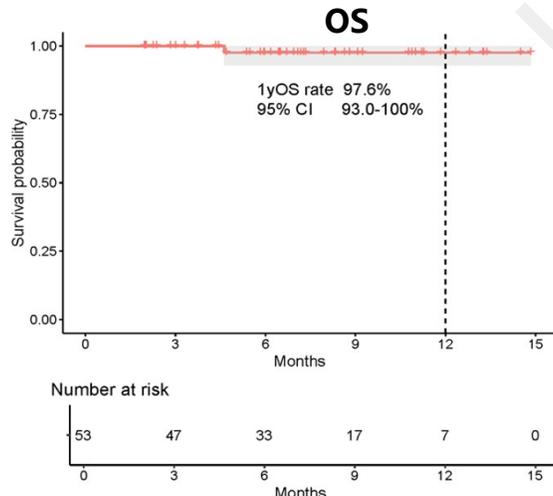
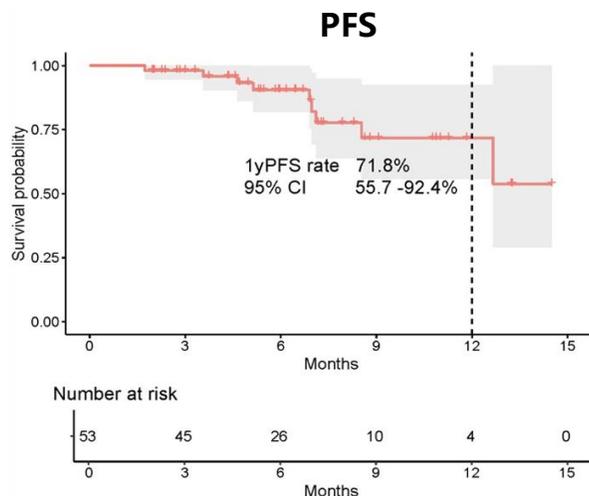


ORR亚组分析 (依据HER2和PD-L1)

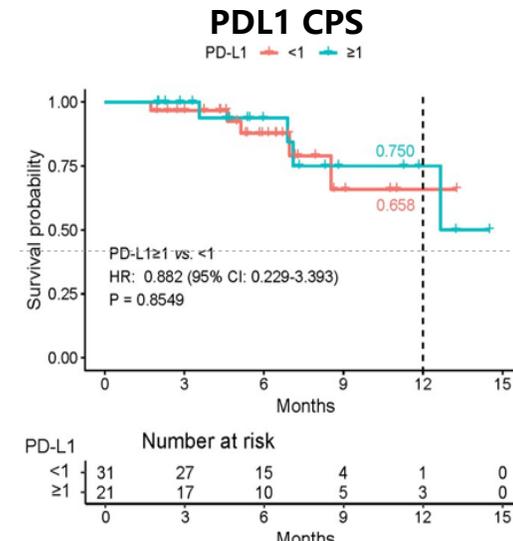
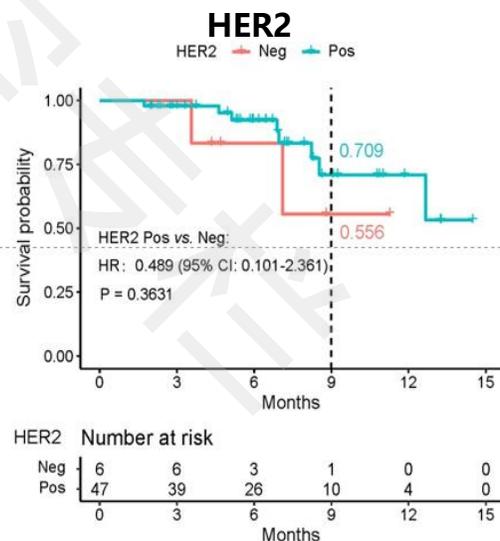


中位随访时间为6.7个月，1y-PFS率为71.8%，1y-OS率为97.6%，OS未成熟

生存结局



根据HER2或PD-L1进行PFS亚组分析



研究结果：安全性

- TEAE: 88.7%, 95%CI: 79.9-97.5%; ≥3级TEAE: 52.8%, 95%CI: 38.9-66.7%
- 最常见的TEAE: 中性粒细胞计数降低, 乏力, 白细胞计数降低。
- 没有发现新的安全性信号

AE	任意级别 (n=52)	≥3级 (n=52)
所有	47 (88.7%)	28 (52.8%)
中性粒细胞计数降低	27 (50.9%)	13 (24.5%)
乏力	24 (45.3%)	6 (11.3%)
白细胞计数降低	22 (41.5%)	5 (9.4%)
感觉异常	22 (41.5%)	2 (3.8%)
腹痛	20 (37.7%)	2 (3.8%)
厌食	19 (35.8%)	2 (3.8%)
恶心	15 (28.3%)	2 (3.8%)
AST升高	15 (28.3%)	2 (3.8%)
低白蛋白血症	15 (28.3%)	0
腹泻	14 (26.4%)	6 (11.3%)
血小板计数降低	14 (26.4%)	0
发热	14 (26.4%)	0
ALT升高	13 (24.5%)	2 (3.8%)
低钠血症	13 (24.5%)	2 (3.8%)
血脂升高	9 (17.0%)	2 (3.8%)
淋巴细胞计数降低	9 (17.0%)	2 (3.8%)
脱发	9 (17.0%)	0
呕吐	9 (17.0%)	0
周围运动神经病	9 (17.0%)	3 (5.7%)

研究结论

结论:

- RC48联合替雷利珠单抗和S-1用于HER2过表达胃或胃食管结合部腺癌晚期一线显示出较好的疗效和安全性
- ORR: 94.3% (95%CI: 87.9-100%)
- 中位随访时间为6.7m, 1年PFS率: 71.8% (95%CI: 55.7-92.4%)
- 该方案同样适用于HER2 IHC2+/FISH-或PD-L1低表达胃癌患者
- 安全性可控

局限性:

- 单臂设计
- 样本量相对较小
- 随访时间较短
- 将继续随访至最终结果
- 一项将RC-T-S方案与标准治疗对比的HER2阳性胃癌随机对照研究 (RCTS2) 正在发起中

纳武利尤单抗+CAPOX一线治疗FGFR2阳性、PD-L1阳性转移性胃癌患者的2期NIVOFGFR2研究的总生存期结果

研究设计

- 一项单臂、多中心、2期研究(NCT05859477)。

关键纳入标准:

- 未经治疗的转移性HER2阴性胃腺癌
- 中心确认PD-L1和FGFR2表达
- 根据RECIST 1.1标准有可测量病灶
- ECOG PS 0-2
- 年龄≥18岁
- 充足的器官功能
- 签署知情同意书

表达的定义: PD-L1 (CPS≥5; DAKO 28-8)和FGFR2[超过1%的肿瘤细胞出现中等(2+)和强(3+)膜染色;

Abcam EPR24075-418]

N=23

**纳武利尤单抗 360 mg+
CAPOX(卡培他滨和奥沙利铂)
每3周一次**

直至记录的疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或研究治疗结束

主要终点

1年无进展生存(PFS)

次要终点

- 中位PFS
- 中位总生存(OS)
- 客观缓解率(ORR)
- ≥3级不良事件发生率

患者特征

- 筛选74例患者，纳入23例(31%)患者。

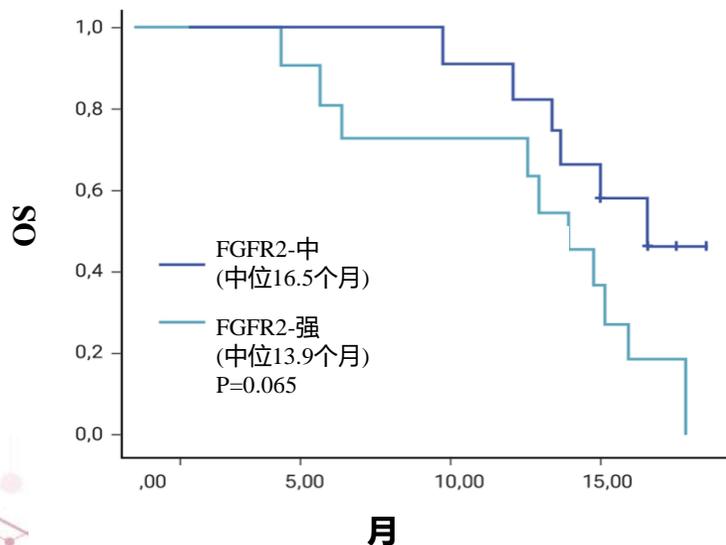
	N=23
年龄, 岁, 中位(范围)	61(44-79)
性别, N(%)	
男性	17(74)
女性	6(26)
种族, N(%)	
白人	21(91)
其他	2(9)
ECOG体能状态, N(%)	
0	5(22)
1	16(69)
2	2(9)
Lauren分型, N(%)	
肠型	13(57)
弥漫型	6(26)
未知	4(17)
转移器官, N(%)	
1	5(22)
≥2	18(78)
既往辅助/新辅助治疗, N(%)	4(17)
既往手术, N(%)	14(61)
至转移性疾病时间, N(%)	
<1年	11(48)
≥1年	12(52)
PD-L1状态(CPS), N(%)	
5-9	5(22)
≥10	18(78)
FGFR2 IHC表达状态, N(%)	
中等(2+)	12(52)
强(3+)	11(48)
FGFR2扩增, N(%)	
否	3(13)
是	20(87)

- **样本量计算(N=23):** H0=20%, HA=45%, α=0.05, β=0.2, 把握度0.8。

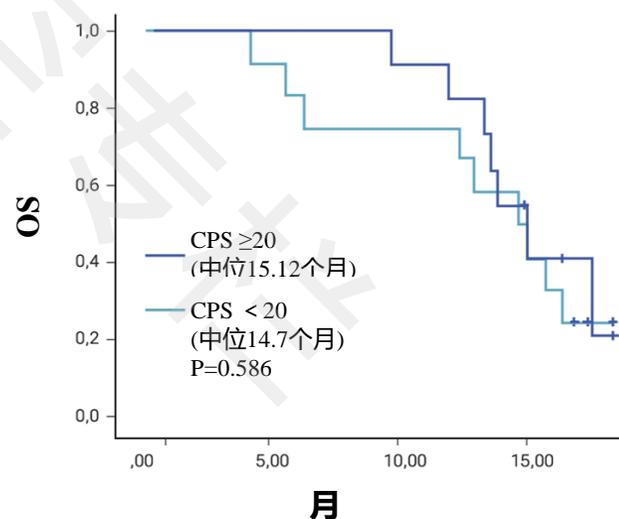
结果：疗效

- 中位随访时间为17.3个月。
- **免疫联合化疗一线治疗FGFR2+阳性胃癌患者疗效不佳，中位PFS仅6个月(95%CI 4.3-7.7)，1年PFS率为30.4%，中位OS为15.1个月(95%CI 13.2-16.8)。**
- 中位PFS2为5.9个月(95% CI 4.5-7.3)。
- 19例(82.6%)患者接受二线雷莫西尤单抗+紫杉醇治疗，10例(43.5%)患者接受三线及以上治疗。

FGFR2: OS的Kaplan-Meier曲线



PD-L1: OS的Kaplan-Meier曲线



结果：肿瘤缓解和安全性

客观缓解率(RECIST 1.1)

	N(%)
完全缓解	1(4.3)
部分缓解	4(17.4)
ORR	21.7%
疾病稳定	14(60.9)
疾病进展	4(17.4)

毒性(CTCAE 5.0)

级别	N(%)
无不良事件	6(26.1)
1	6(26.1)
2	3(13.0)
3	6(26.1)
4	2(8.7)

研究结论

- 尽管纳武利尤单抗+CAPOX在一线治疗中疗效一般，但观察到有利的中位OS，可能归因于雷莫西尤单抗联合紫杉醇二线治疗FGFR2阳性、PD-L1阳性转移性胃癌。
- 进一步随访正在进行中。

抗FGFR2b单抗Bemarizuzumab联合mFOLFOX6治疗FGFR2b+胃癌一线患者具有明显的临床获益

- FIGHT研究在全球共入组晚期一线FGFR2b高表达和/或FGFR2基因扩增非HER2阳性胃/胃食管结合部腺癌患者156例 (62.8%为FGFR2b高表达*)，其中东亚人群共99例 (60.6%为FGFR2b高表达)

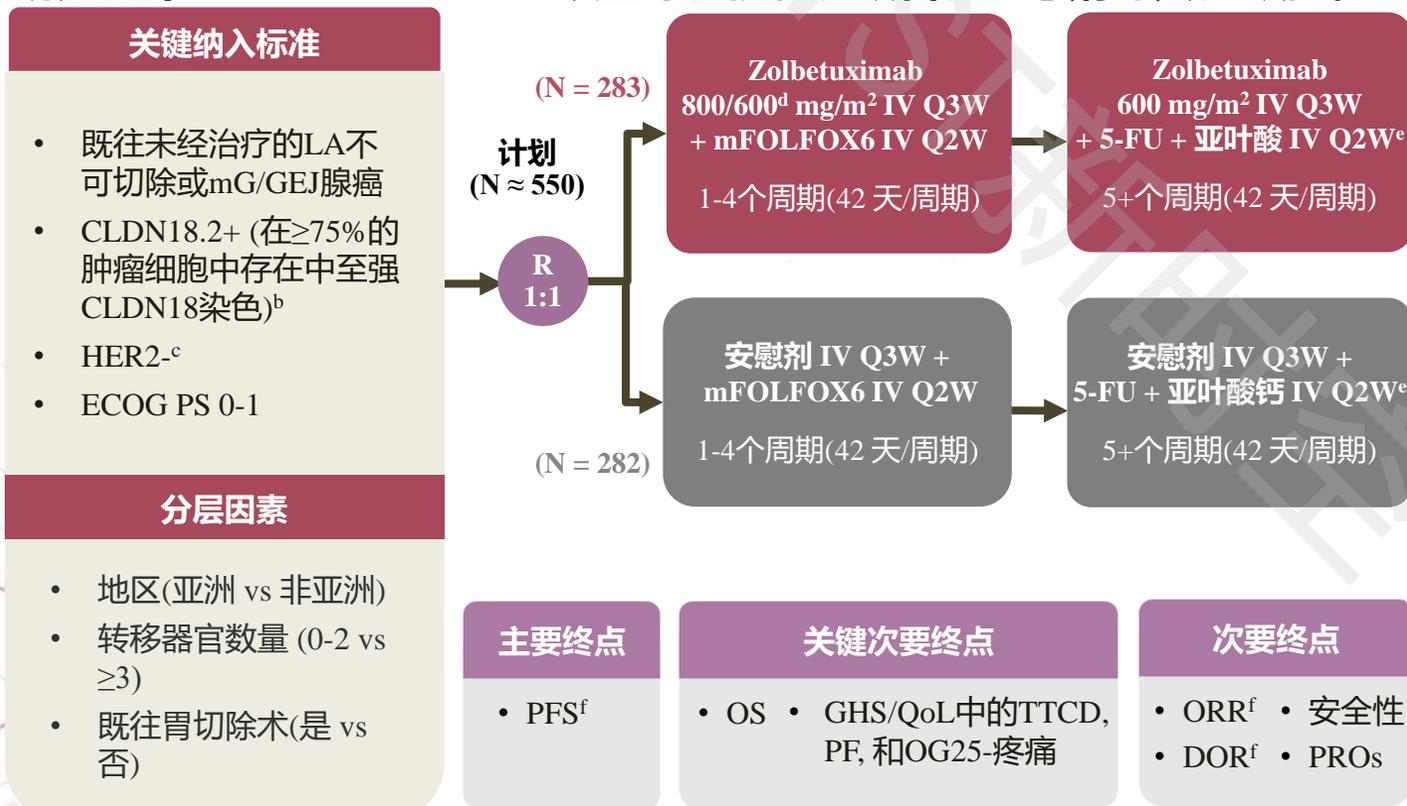
	全人群 ¹				东亚人群 ²	
	ITT人群		FGFR2b高表达		ITT人群	
	bemarituzumab	安慰剂	bemarituzumab	安慰剂	bemarituzumab	安慰剂
例数, n	77	78	46	52	45	44
ORR, n(%)	37 (48.1)	26 (56.5)	26 (56.5)	19 (36.5)	22 (48.9)	15 (34.1)
CR	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (6.7)	1 (2.3)
PR	33 (42.9)	24 (30.8)	24 (52.2)	18 (34.6)	19 (42.2)	14 (31.8)
SD	29 (37.7)	38 (48.7)	12 (26.1)	20 (38.5)	17 (37.8)	23 (52.3)
mPFS, 月	9.5	7.4	14	7.3	12.9	8.2
HR(95% CI)	0.72 (0.49-1.08)		0.43 (0.26-0.73)		0.50 (0.29-0.87)	
mOS, 月	19.2	13.5	24.7	11.1	24.7	12.9
HR(95% CI)	0.77 (0.52-1.14)		0.52 (0.31-0.85)		0.56 (0.32-0.96)	

*FGFR2b高表达: FGFR2b \geq 10%(IHC 2+/3+)

- FDA和CDE均授予Bemarituzumab突破性疗法认定
- 全球多中心III期FORTITUDE-101研究 (Bema联合化疗)，中国加入60余家中心，目前已经结束入组
- 全球多中心III期FORTITUDE-102研究 (Bema联合免疫和化疗)，已经启动入组中

zolbetuximab+mFOLFOX6一线(1L)治疗claudin 18.2阳性(CLDN18.2+)、HER2-局部晚期(LA)不可切除或转移性胃或胃食管结合部(mG/GEJ)腺癌患者的3期SPOTLIGHT研究的最终生存期结果

研究设计: SPOTLIGHT: 一项全球、随机、双盲、安慰剂对照、3期试验



患者人口统计学和基线特征¹

		Zolbetuximab+mFOLFOX6 (N = 283)	安慰剂 + mFOLFOX6 (N = 282)
年龄, 岁(范围)	中位	62.0 (27-83)	60.0 (20-86)
性别, n (%)	男性	176 (62.2)	175 (62.1)
	亚洲	88 (31.1)	89 (31.6)
地区, n (%)	非亚洲	195 (68.9)	193 (68.4)
转移器官数量, n (%)	0-2	219 (77.4)	219 (77.7)
	≥3	64 (22.6)	63 (22.3)
既往胃切除术, n (%)	是	84 (29.7)	82 (29.1)
	否	199 (70.3)	200 (70.9)
原发部位, n (%)	胃	219 (77.4)	210 (74.5)
	GEJ	64 (22.6)	72 (25.5)
	弥漫型	82 (29.1)	117 (42.1)
Lauren分型, n (%)	肠型	70 (24.8)	66 (23.7)
	混合型/其他 ^a	130 (45.9)	95 (33.7)
ECOG PS ^{b,c} , n (%)	0	125 (44.8)	115 (41.4)
	1	153 (54.8)	163 (58.6)

^a研究在澳大利亚、亚洲、欧洲、北美和南美20个国家的215家研究中心进行; ^b使用分析验证的 VENTANA CLDN18(43-14A)RxDx 测定法, 通过中心 IHC检测(仅研究使用, Roche); ^c通过中心或当地HER2 检测; ^d在第1周期D1给予800 mg/m², 随后在第1周期D22以及后续周期的D1和D22天给予 600 mg/m²; ^e由研究者决定; ^f独立审查委员会根据RECIST v1.1评估

5-FU: 5-氟尿嘧啶; CLDN 18: claudin 18; CLDN18.2: claudin 18.2; DOR: 缓解持续时间; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体能状态; GHS: 总体健康状态; HER 2: 人表皮生长因子受体2; IHC: 免疫组织化学; IV: 静脉注射; LA: 局部晚期; mFOLFOX 6: 改良亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; mG/GEJ: 转移性胃或胃食管结合部; QoL: 生活质量; OG 25: 癌症患者的生活质量调查问卷, 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: 实体瘤疗效评估标准; TTCD: 至确诊恶化时间

Kohei Shitara, et al. 2024 ASCO. Abstract # 4036.

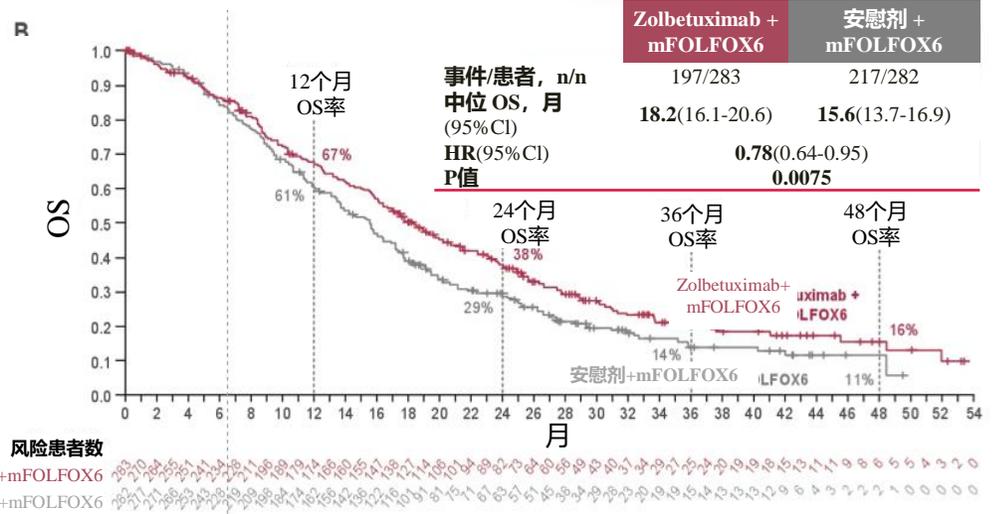
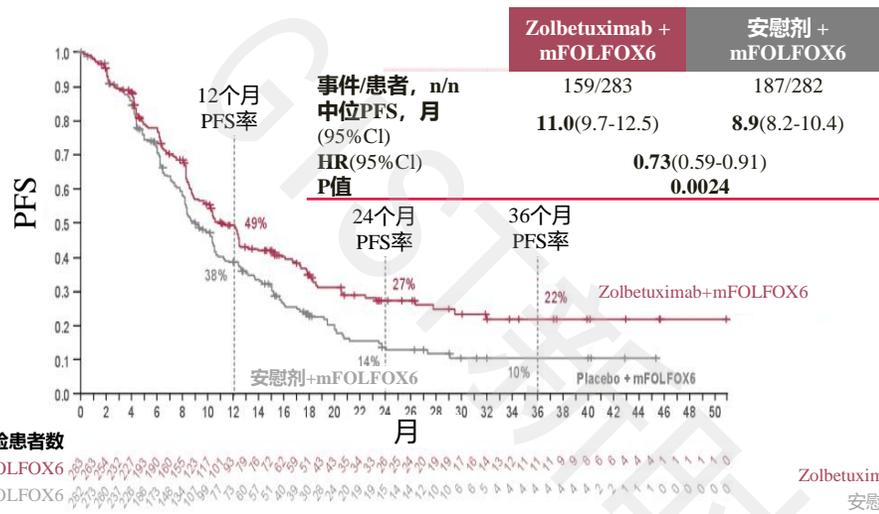
1. Shitara K et al Lancet. 2023;401(10389):1655-1668

全分析集PFS及OS



全分析集^d中PFS^{a,b}和OS^c

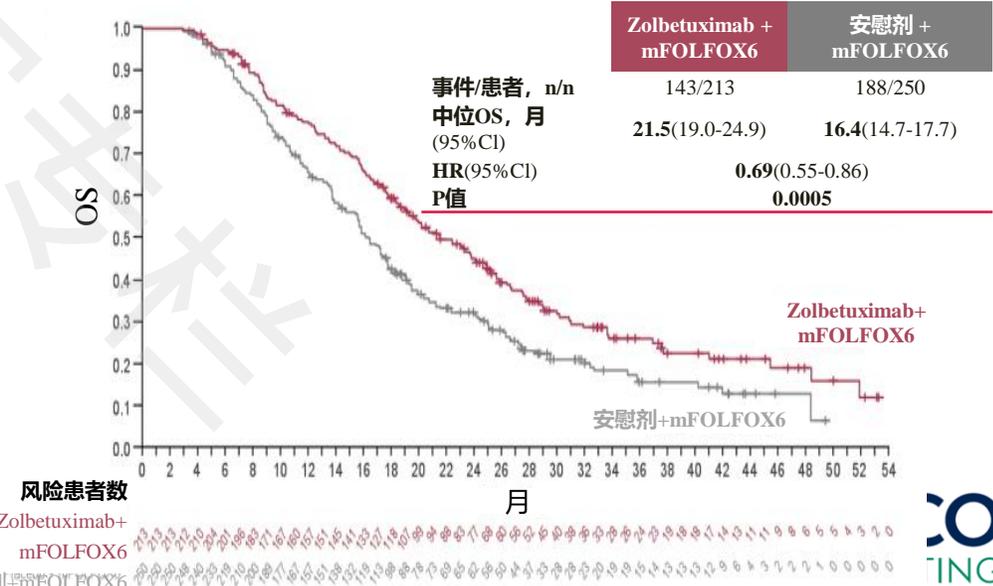
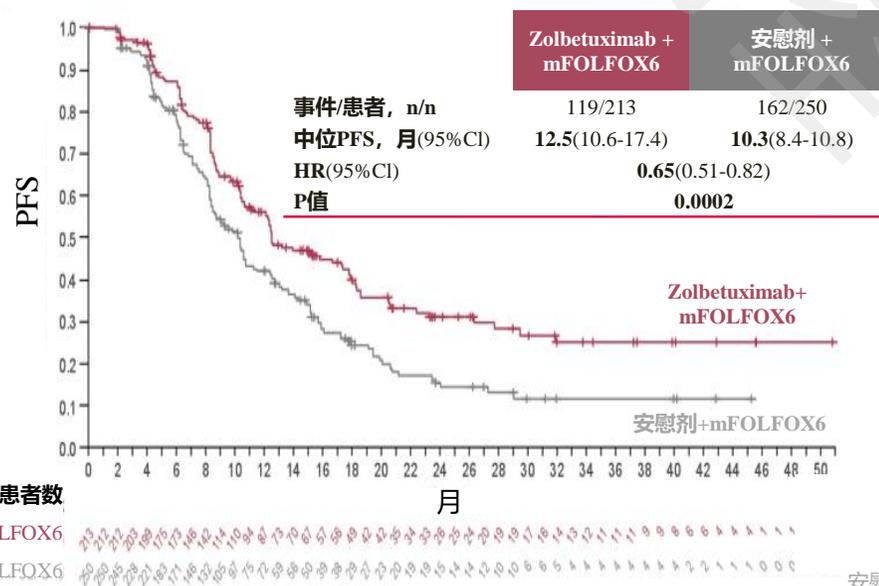
在全分析集中，与安慰剂组相比，Zolbetuximab组的PFS和OS更长且具有统计学显著性。



符合方案集人群PFS及OS结果

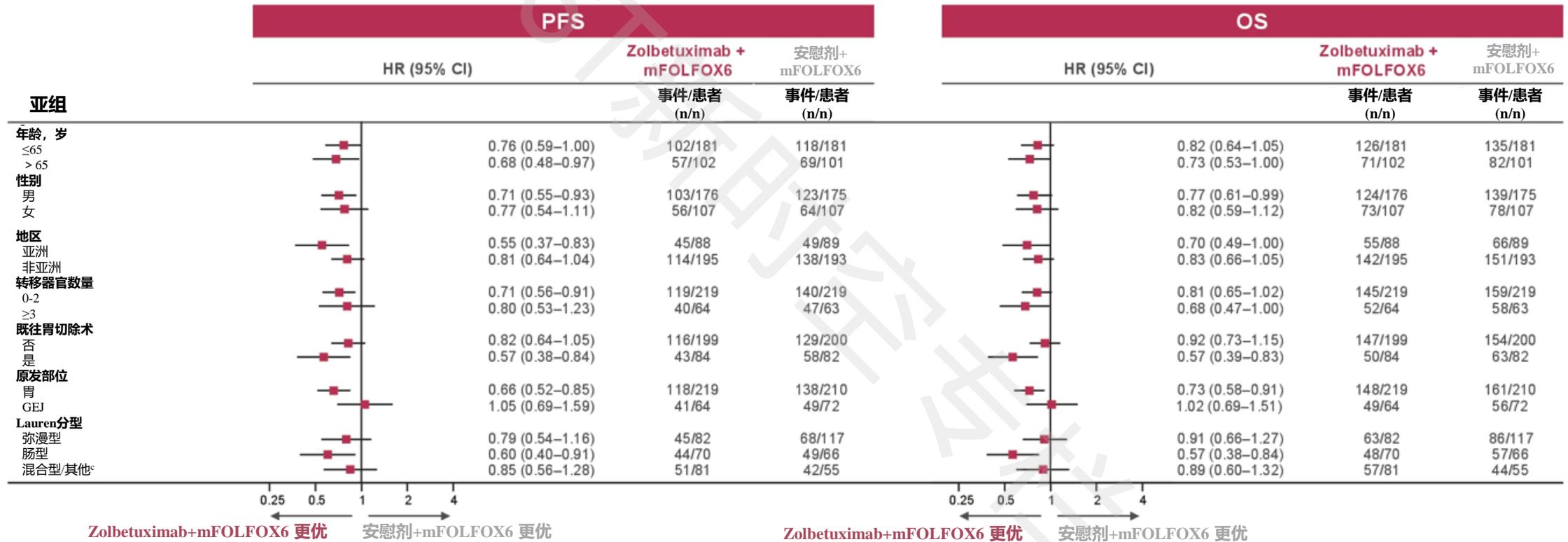
在符合方案集人群中，与安慰剂组相比，Zolbetuximab组的PFS和OS显著延长。

与全分析集相比，符合方案集人群更早出现PFS和OS曲线分离。



- 在大多数亚组中，与安慰剂组相比，Zolbetuximab组的PFS^a和OS有所改善。

全分析集^b中PFS^a和OS亚组分析



^a独立审查委员会根据RECIST v1.1; ^b全分析集定义为所有接受随机化的患者; ^cLauren分型为“混合型/其他”的患者包括“混合型”、“其他”或“未知”的患者(未知代表无Lauren分型的腺癌患者)
CI: 置信区间; GEJ: 胃食管结合部; HR: 风险比; mFOLFOX6: 改良亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; RECIST: 实体瘤缓解评估标准

- 全分析集中各治疗组以及有可测量病灶患者中的ORR和DOR相似。
- 与安慰剂组相比，Zolbetuximab治疗组最佳总体缓解为完全缓解/部分缓解患者至进展时间数值上更长。

ORR和DOR结果

	全分析集 ^a		有可测量病灶患者	
	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	安慰剂 + mFOLFOX6 (n = 282)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 211)	安慰剂 + mFOLFOX6 (n = 210)
ORR^b, n (%)	136(48.1)	134(47.5)	129(61.1)	131(62.4)
95% CI	(42.1-54.1)	(41.6-53.5)	(54.2-67.8)	(55.5-69.0)
BOR^{c,d}, n (%)				
CR	21(7.4)	13(4.6)	14(6.6)	10(4.8)
PR	115(40.6)	121(42.9)	115(54.5)	121(57.6)
SD	44(15.5)	51(18.1)	44(20.9)	51(24.3)
PD	15(5.3)	17(6.0)	14(6.6)	14(6.7)
中位DOR^{b,e}, 月, (95% CI)	9.0(7.5-10.4)	8.1(6.5-11.4)	8.9(6.8-10.3)	8.1(6.6-11.8)

^a全分析集定义为所有接受随机化的患者；^b独立审查委员会根据RECIST v1.1；；^c无CR/无PD、无疾病、数据缺失或无法评估的患者未显示；^d数据缺失患者无基线后影像学评估；^eDOR定义为客观缓解的患者从初步缓解(CR/PR)到PD的时间
BOR: 最佳总体缓解; CI: 置信区间; CR: 完全缓解; DOR: 缓解持续时间; mFOLFOX6: 改良亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; ORR: 客观缓解率; PD: 疾病进展; PR: 部分缓解; RECIST: 实体瘤缓解评估标准; SD: 疾病稳定

安全性总结

- 安全性和耐受性与既往相似，无新发现。

安全性分析集中安全性总结

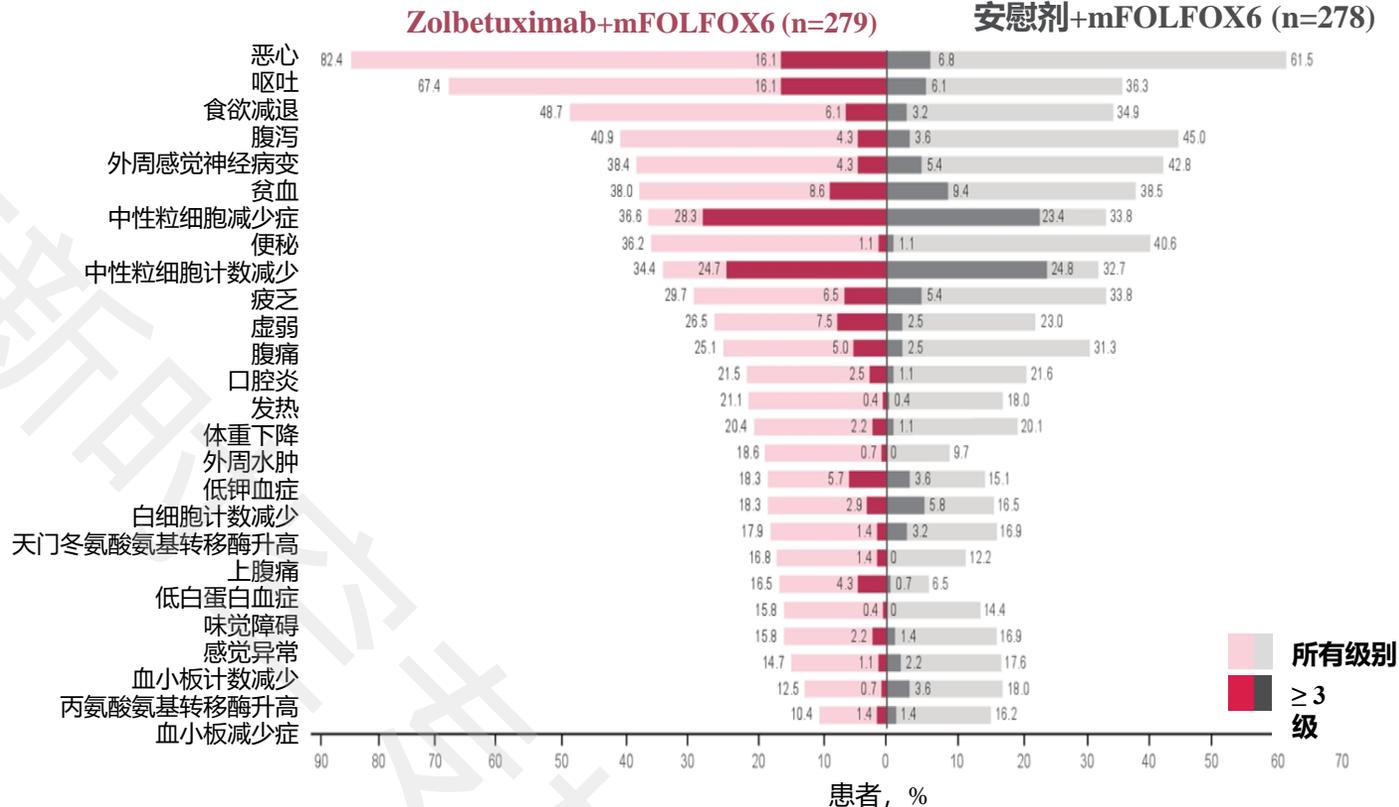
事件, n(%)	Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)	安慰剂 + mFOLFOX6 (n = 278)
所有TEAEs	278(99.6)	277(99.6)
≥3级TEAEs	244(87.5)	219(78.8)
严重TEAEs	133(47.7)	129(46.4)
导致任何研究药物剂量中断的TRAEs	217(77.8)	130(46.8)
导致Zolbetuximab或安慰剂剂量中断的TRAEs	172(61.6)	61(21.9)
导致任何研究药物停用的TRAEs	108(38.7)	83(29.9)
导致Zolbetuximab或安慰剂停用的TRAEs	38(13.6)	7(2.5)
导致死亡的TRAEs	5(1.8)	5(1.8)

^a安全性分析集定义为所有接受随机化且至少接受过一剂研究药物治疗的患者
mFOLFOX6: 改良亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; TEAE: 治疗期间发生的不良事件; TRAE: 治疗剂

研究结论

- 与安慰剂+mFOLFOX6相比，Zolbetuximab+mFOLFOX6在PFS和OS方面持续表现出统计学显著及有临床意义的改善，无新的安全性信号。
- 与全分析集相比，排除大多数在早期退出的患者后，符合方案集人群PFS和OS曲线的分离发生得更早。
- 试验结果支持zolbetuximab+mFOLFOX6作为一线治疗HER2阴性、CLDN 18.2阳性的LA不可切除或mG/GEJ腺癌患者的新标准治疗选择。

所有治疗患者中发生率≥15%的TEAEs^a



FG-M108+CAPOX一线(1L)治疗CLDN18.2+/HER2-局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌患者的I/IIa期研究的安全性和疗效结果

研究方法

- Ib/IIa期研究队列旨在评估FG-M108+CAPOX一线治疗晚期或转移性G/GEJ腺癌患者的安全性和初步疗效。
- 根据初步安全性、疗效和药代动力学数据确定FG-M108的推荐治疗剂量为300mg/m²每3周1次。
- 招募患有HER2-和CLDN18.2+(免疫组织化学[IHC]1+/2+/3+≥10%)晚期或转移性G/GEJ腺癌的中国患者。根据CTCAE v5.0对治疗期间发生的不良事件(TEAEs)分级。根据RECIST1.1每6周评估疗效。
- **数据截止日期为2024年5月10日，更新mPFS和mDOR。**

基线人口统计学

纳入标准:

- 组织学证实的局部晚期不可切除或转移性G/GEJ腺癌
- HER2阴性
- CLDN18.2阳性: IHC 1+/2+/3+≥10%

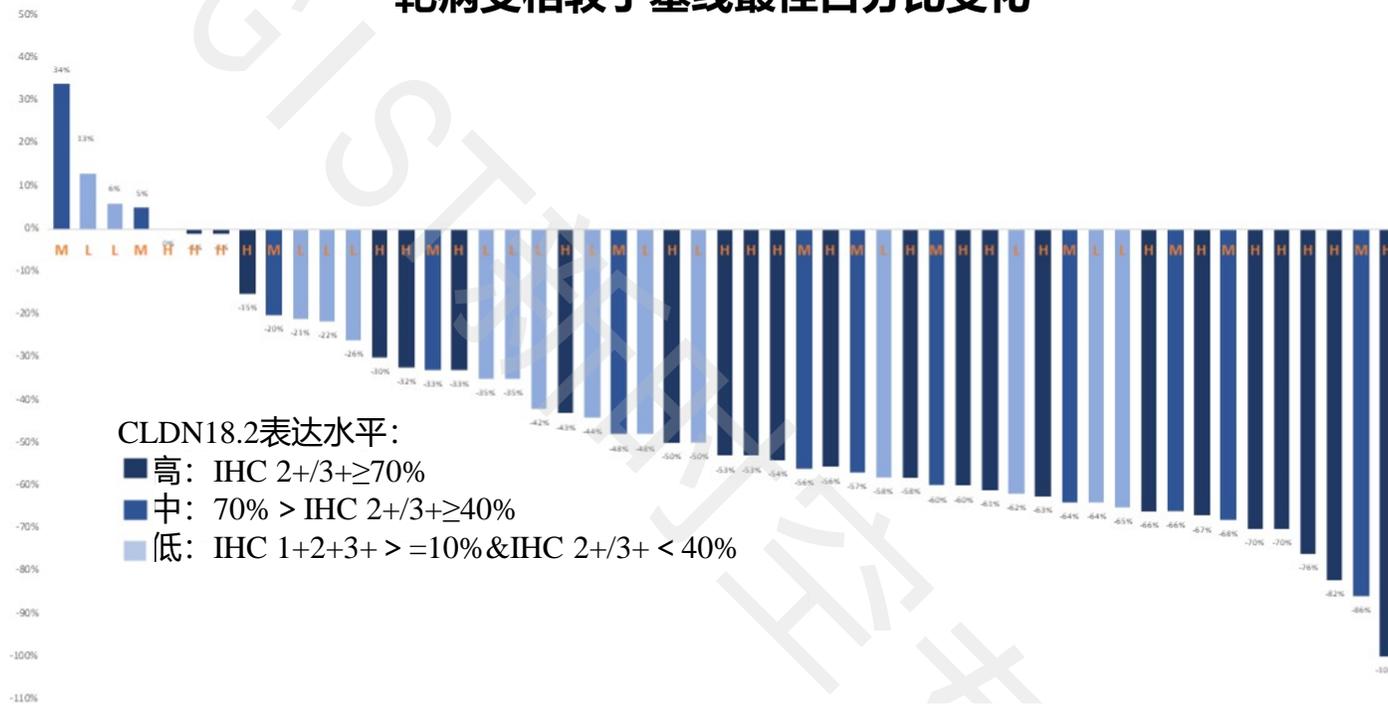
纳入患者:

- 62.2%的HER2阴性G/GEJA患者被确认为CLDN18.2阳性(IHC≥10%)，45%为CLDN18.2中至高表达(IHC 2/3+≥40%)
- 共有52例患者纳入FG-M108 300mg/m²+CAPOX队列。1例患者因确诊为多种原发性恶性肿瘤而被排除

300mg/m²队列的基线特征

特征	CLDN18.2 低表达 (n=15)	CLDN18.2 中/高表达 (n=36)
IHC状态	1/2/3+≥10%; & 2/3+< 40%	IHC 2/3+ ≥ 40%
年龄, 中位(范围)	60 (30,73)	58.5 (34,71)
男性, n(%)	10 (66.7)	25 (69.4)
ECOG PS, 1, n(%)	13 (86.7)	30 (83.3)
原发部位 n(%)		
GC	13 (86.7)	34 (94.4)
GEJA	2 (13.3)	2 (5.6)
转移部位 n(%)		
肝脏	7 (46.7)	14 (38.9)
腹膜	4 (26.7)	11 (30.1)
肺	1 (6.7)	4 (11.1)
卵巢	0	1 (2.8)

靶病变相较于基线最佳百分比变化

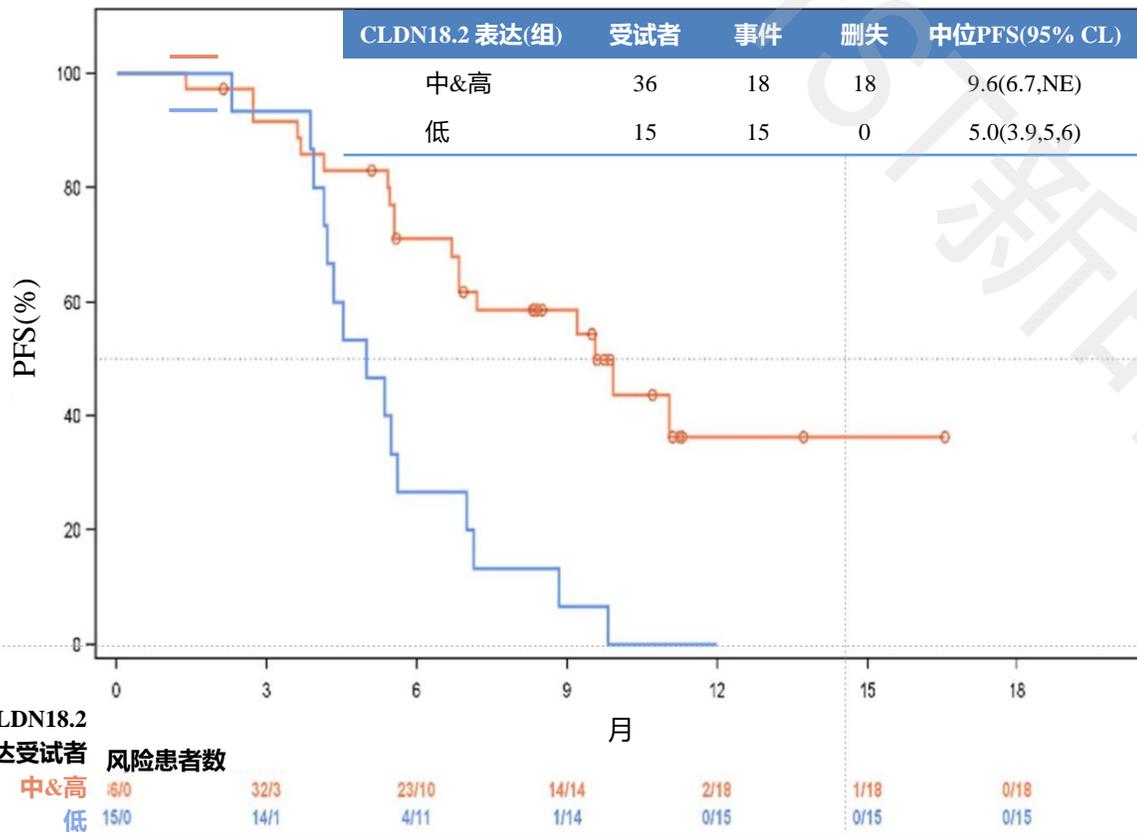


CLDN18.2表达	总计 N=51	PR n(%)	cPR n(%)	cCR n(%)	ORR(%)	cORR(%)
中&高	36	28(77.8)	27(75.0)	1(2.8)	80.6	77.8
低	15	10(66.7)	7(46.7)	0	66.7	46.7
总计	51	38(74.5)	34(66.7)	1(2.0)	76.5	68.6

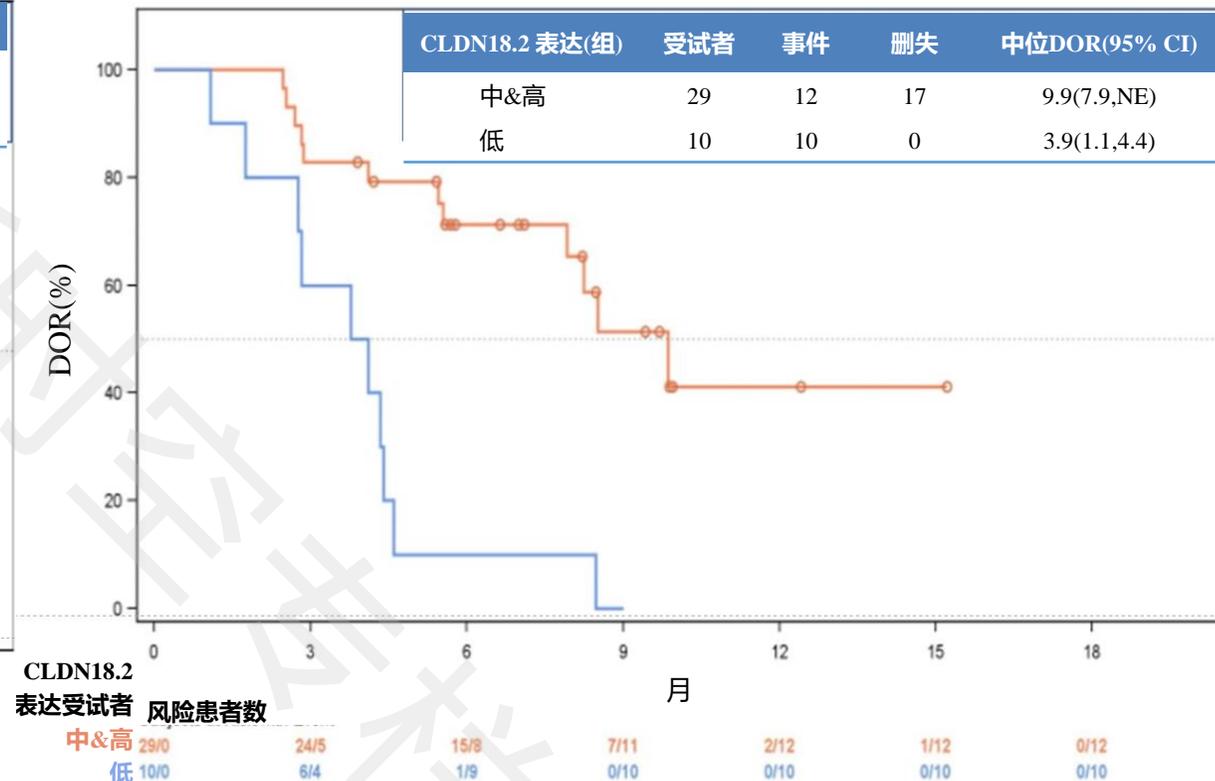
PR, 部分缓解; cPR, 确认PR; cCR, 确认完全缓解; ORR, 客观缓解率; cORR, 确认ORR

疗效- PFS和DOR

基于CLDN18.2表达的无进展生存期(PFS)的Kaplan-Meier曲线



基于CLDN18.2表达的缓解持续时间(DOR)的Kaplan-Meier曲线



• CLDN18.2低表达患者mPFS为5.0个月，与CAPOX治疗中国患者的历史疗效数据一致¹。

Funan Liu, et al. 2024 ASCO. Abstract # 4049.

1. XD Zhu, et al. Cancer Commun (Lond). 2022; 42(4):314-326.

300mg/m² FG-M108+CAPOX队列治疗患者的安全性总结

AE类型	CLDN18.2 中&高 n=37	CLDN18.2 低 n=15	总计 n=52
任何级别 TEAE	37(100)	15(100)	52(100)
≥3级 TEAE	22(59.5)	9(60.0)	31(59.6)
≥50%患者发生的任何级别TEAE			
中性粒细胞计数减少	30(81.1)	10(66.7)	40(76.9)
贫血	27(73.0)	11(73.3)	38(73.1)
白细胞计数减少	26(70.3)	9(60.0)	35(67.3)
血小板计数减少	25(67.6)	8(53.3)	33(63.5)
低白蛋白血症	22(59.5)	9(60.0)	31(59.6)
任何级别 TRAE	37(100)	15(100)	52(100)
≥3级 TRAE	15(40.5)	4(26.7)	19(36.5)
治疗相关SAE	6(16.2)	1(6.7)	7(13.5)
导致停药的TRAE	0	0	0
FG-M108相关TRAE			
低白蛋白血症	20(54.1)	7(46.7)	27(51.9)
低白蛋白血症, ≥3级	0	0	0
恶心	13(35.1)	6(40.0)	19(36.5)
恶心, ≥3级	1(2.7)	0	1(1.9)
呕吐	9(24.3)	3(20.0)	12(23.1)
呕吐, ≥3级	1(2.7)	0	1(1.9)

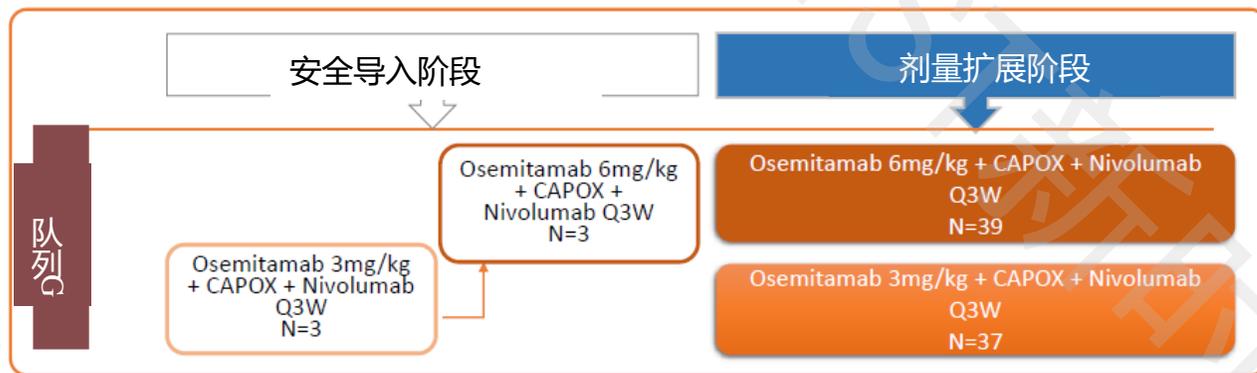
SAE: 严重不良事件; TEAE: 治疗期间发生的不良事件; TRAE: 治疗相关不良事件

研究结论

- FG-M108+CAPOX一线治疗CLDN18.2+/HER2-晚期G/GEJ癌患者显示出良好的耐受性。
- 与历史CAPOX对照相比, FG-M108已被证实可改善疗效, 且CLDN18.2表达更高, 疗效有更佳趋势。
- 基于这些结果, FG-M108+CAPOX vs CAPOX 一线治疗CLDN18.2 中/高表达的局部晚期不可切除或转移性G/GEJ腺癌的关键性3期研究已经启动, 目前正在进行中。

Osemitamab(TST001) 联合纳武利尤单抗和 CAPOX 一线治疗晚期 G/GEJ 癌 (TranStar102)-I/IIa 期研究中队列 G 的结果

Transtar102 研究队列 G, 纳入HER2阴性或未知的不可切除的局部晚期或转移性 G/GEJ 癌 (不论CLDN18.2或 PD-L1 表达状态如何)



- 截至2024年04月18日, 82例患者接受了给药, 中位随访期为12.6个月, 40例患者接受3 mg/kg, 42例患者接受6 mg/kg。
- 82例患者中, 32例为CLDN18.2 高/中表达, 22例为低表达, 其余28例分别为CLDN18.2表达低于低表达(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。
- 三联治疗的安全性特征与之前介绍接受osemitamab + CAPOX作为一线联合治疗的安全性数据一致, 主要表现为可管理的靶向-非肿瘤效应, 包括恶心、低白蛋白血症和呕吐, 且多为1级或2级。

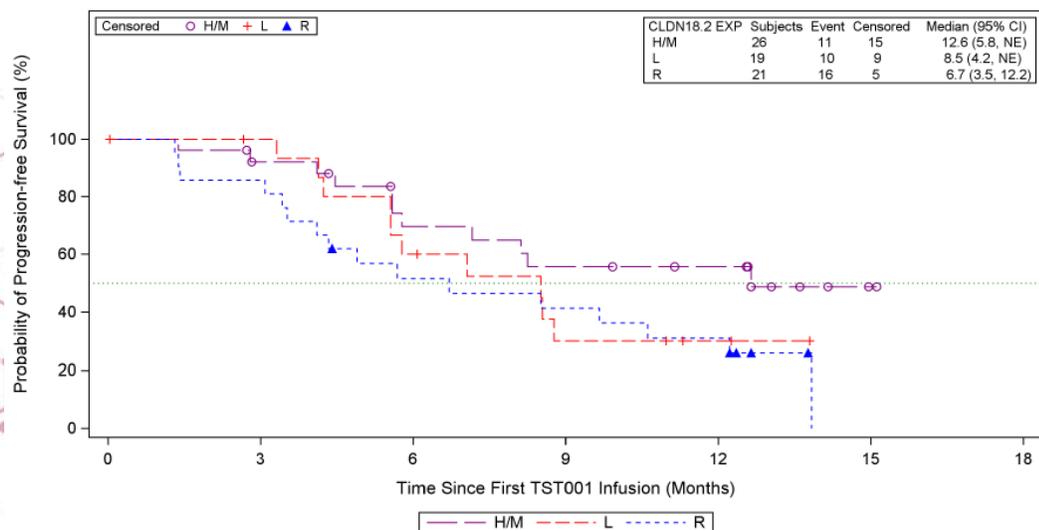
安全性分析集中的不良事件

优选术语	所有级别(≥20%发生率)		TRAE	
	任何级别	≥3级	任何级别	≥3级
至少有一次不良事件的受试者数	82 (100%)	56 (68.3%)	82 (100%)	43 (52.4%)
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%)
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	64 (78.0%)	0	56 (68.3%)	0
低钠血症	37 (45.1%)	2 (2.4%)	25 (30.5%)	1 (1.2%)
食欲减退	36 (43.9%)	4 (4.9%)	35 (42.7%)	4 (4.9%)
低钾血症	28 (34.1%)	10 (12.2%)	18 (22.0%)	7 (8.5%)
低钙血症	18 (22.0%)	1 (1.2%)	9 (11.0%)	0
高血糖	17 (20.7%)	0	7 (8.5%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶增加	49 (59.8%)	4 (4.9%)	36 (43.9%)	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	39 (47.6%)	3 (3.7%)	26 (31.7%)	1 (1.2%)
体重下降	40 (48.8%)	3 (3.7%)	33 (40.2%)	2 (2.4%)
丙氨酸氨基转移酶增加	31 (37.8%)	3 (3.7%)	19 (23.2%)	3 (3.7%)
脂肪酶增加	25 (30.5%)	5 (6.1%)	22 (26.8%)	4 (4.9%)
淋巴细胞计数减少	17 (20.7%)	5 (6.1%)	13 (15.9%)	3 (3.7%)
淀粉酶增加	19 (23.2%)	1 (1.2%)	16 (19.5%)	1 (1.2%)
贫血	57 (69.5%)	8 (9.8%)	36 (43.9%)	4 (4.9%)
蛋白尿	22 (26.8%)	0	18 (22.0%)	0

肿瘤缓解和持续抗肿瘤效果

- 抗肿瘤疗效与CLDN18.2表达之间存在明显趋势，H/M表达患者的中位无进展生存期为12.6个月。
- CLDN18.2 H/M表达和PD-L1 CPS < 5患者 (n = 22) 的 mPFS 为12.6个月。

肿瘤缓解和持续抗肿瘤效果			
PD-L1 CPS & CLDN18.2 状态已知 N=66	H/M N=26	L N=19	R N=21
ORR (确认的)	68.0%	61.1%	50.0%
mPFS	12.6m (95% CI: 5.8, NE)	8.5m (95% CI: 4.2, NE)	6.7m (95% CI: 3.5, 12.2)



总体(N=66) PFS	Hazard Ratio (HR) 点估计值	95% CIs for HR	
CLDN 18.2 (H/M vs R), R作为参照	0.443	0.205	0.958
CLDN 18.2 (H/M /L vs R), R作为参照	0.560	0.292	1.074

研究结论

- osemitamab 联合 CAPOX 和 nivolumab 作为 G/GEJ 癌症患者的一线治疗是安全的，耐受性良好。与 osemitamab 联合 CAPOX 治疗相比，三联治疗未增加安全性风险。
- 初步疗效数据表明，与现有或新兴疗法的历史数据相比，osemitamab + CAPOX和 nivolumab 联合治疗作为 G/GEJ 癌症患者的一线治疗具有非常令人鼓舞的抗肿瘤活性，无论 PD-L1 表达如何，尤其是对于H/M CLDN18.2表达的患者。

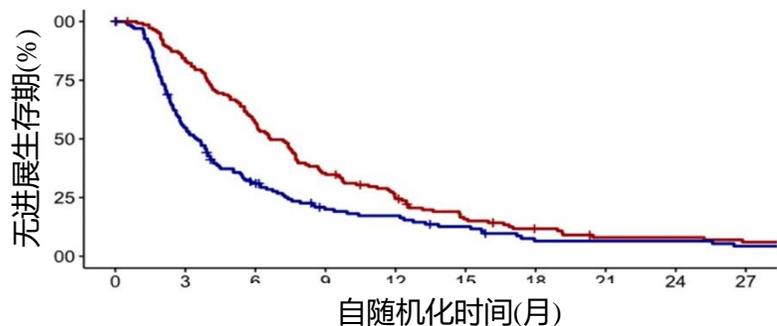
雷莫西尤单抗+紫杉醇转换维持 vs 继续含奥沙利铂化疗治疗晚期HER2 阴性GC/GEJC患者：ARMANI III期试验



- **研究背景：**在顺铂/氟尿嘧啶化疗中添加抗VEGFR2单抗雷莫西尤单抗一线治疗未能延长无进展生存期和总生存期。然而，紫杉醇+雷莫西尤单抗仍然是HER2阴性疾病的标准二线治疗方案。
- **研究目的：**ARMANI研究了FOLFOX/CAPOX诱导3个月后，疾病得到控制的晚期HER2阴性胃/GEJ腺癌患者，紫杉醇+雷莫西尤单抗的“转换维持治疗”是否**优于**继续一线含奥沙利铂的双药化疗。
- **研究结果：**24个月RMST分析显示PFS平均延长2.4个月，具有统计学显著性(p=0.002)。

主要终点：PFS

	A组 (PTX-RAM) n=144	B组 (FOLFOX/CAPOX) n=136
事件, (%)	91%	90%
中位, 月(95%CI)	6.6(6.0-7.8)	3.5(2.8-4.2)
HR(95%CI)	0.64(0.49-0.81)	
双侧P值	P<0.001	

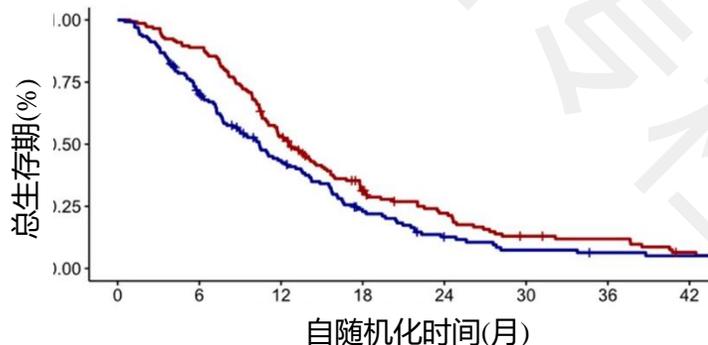


风险患者数

—	144	120	70	37	24	13	11	5
—	136	73	39	22	19	13	6	6

关键次要终点：OS

	A组 (PTX-RAM) n=144	B组 (FOLFOX/CAPOX) n=136
事件, (%)	86%	85%
中位, 月(95%CI)	12.6(11.5-15.0)	10.4(8.0-13.1)
HR(95%CI)	0.75(0.58-0.97)	
双侧P值	P=0.028	



风险患者数

—	144	120	70	37	24	13	11	5
—	136	91	52	25	12	7	5	4

关键次要终点：ORR

	A组 n=95 ^a	B组 n=102 ^a
ORR, %	18.9	15.7
DCR, %	85.3	54.0
CR	1(1%)	3(3.0%)
PR	17(17.9%)	13(12.8%)
SD	63(66.3%)	39(38.2%)
PD	9(9.5%)	33(32.3%)
NE ^b	5(5.3%)	14(13.7%)

^a纳入RECIST可测量疾病的患者；^b纳入无基线后CT扫描的患者。

后续抗肿瘤治疗 and 安全性

后续抗肿瘤治疗

	A组 (PTX-RAM) N=144	B组 (FOLFOX/CAPOX) N=136
任何后续治疗, (%)	58	56
治疗方案, (%)*		
紫杉醇+雷莫西尤单抗	3	45
紫杉醇和多西他赛	1	5
FOLFOX/CAPOX/CDDP-5FU	18	4
伊立替康/FOLFIRI/CAPIRI	37	21
曲氟尿苷/替匹嘧啶	17	4
5FU/卡培他滨	5	2
抗PD-1抗体为基础	2	2
其他研究性药物	3	4

研究结论

- 在FOLFOX/CAPOX治疗3个月后疾病得到控制的晚期HER2阴性胃/GEJ腺癌患者中, 与继续使用含奥沙利铂的化疗相比, 使用紫杉醇+雷莫西尤单抗进行转换维持治疗可显著改善PFS和OS。
- 试验方案导致≥3级TRAEs的发生率升高, 但安全性特征与文献一致, 未观察到非预期的安全性信号。
- 在不适合免疫检查点抑制剂前期治疗的患者中, 紫杉醇+雷莫西尤单抗转换维持治疗可能是一种新的诱导后策略。

安全性

在PTX-RAM组40.4%的患者和FOLFOX/CAPOX组20.7%的患者中观察到3级或以上治疗相关不良事件。

	A组 (PTX-RAM) N=141		B组 (FOLFOX/CAPOX) N=135	
	任何级别(%)	≥3级(%)	任何级别(%)	≥3级(%)
口腔炎/口腔粘膜炎	14.2	1.4	14.0	1.5
恶心	12.8	0	18.5	0
呕吐	6.4	0	6.7	0
腹泻	16.3	0	8.9	0
手足综合征	1.4	0	11.8	0
周围神经病变	61.7	5.7	45.2	6.7
中性粒细胞减少	55.3	26.2	23.0	9.6
发热性中性粒细胞减少	1.4	1.4	0	0
贫血	27.7	2.1	13.3	3.0
血小板减少	14.2	0	28.1	0
高血压	23.4	6.4	0.7	0
静脉血栓栓塞	5.7	2.8	2.2	0

1 晚期胃癌靶向治疗的突破性研究进展

2 晚期胃癌免疫联合化疗的关键性研究进展

免疫联合化疗已成为HER2阴性晚期胃癌一线治疗的标准模式

- 免疫治疗对包括PD-L1高表达、错配修复缺陷（dMMR）/ 高度微卫星不稳定（MSI-H）及产AFP胃癌等在内的特殊胃癌人群较为敏感。
- 抗PD-1单抗联合化疗已成为晚期/转移性G/GEJ腺癌患者标准一线治疗，根据PD-L1 CPS评分或TAP比例的提高，获益越来越显著。
- 然而，尚无经免疫联合化疗治疗进展后的二线标准疗法。

2024 ASCO胃癌免疫联合化疗研究进展

➤ 一线治疗

- CheckMate 649研究的4年随访：纳武利尤单抗+化疗 vs 化疗一线治疗晚期GC/GEJC/EAC患者
- KEYNOTE-859研究的最新结果：帕博利珠单抗+化疗治疗晚期HER2阴性GC/GEJC患者

➤ 二线治疗

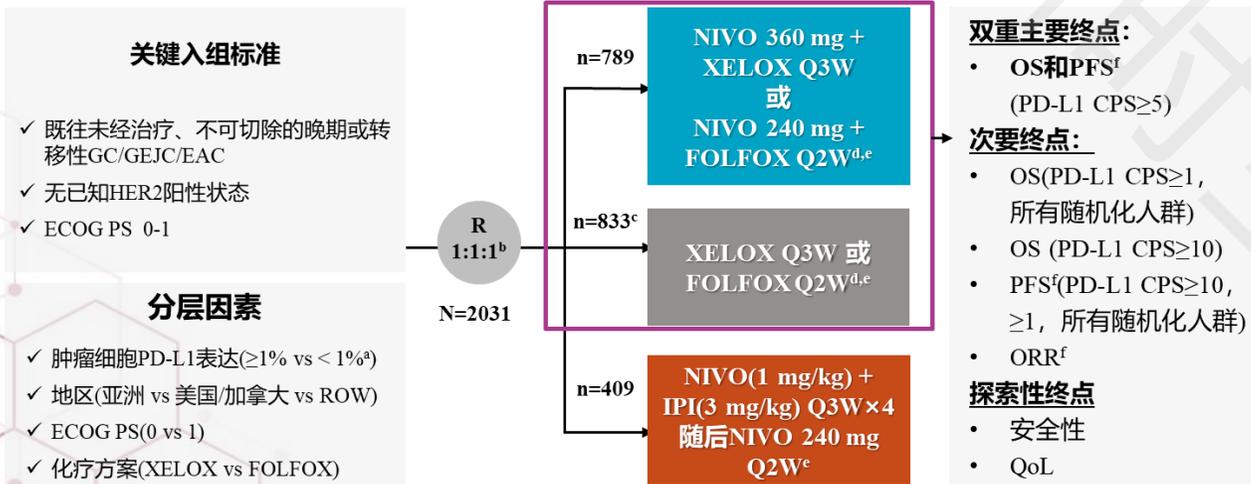
- 卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇二线治疗既往免疫化疗失败的晚期GC/GEJ的疗效和安全性：
一项多中心、双盲、随机试验

CheckMate 649研究的4年随访：纳武利尤单抗+化疗 vs 化疗一线治疗 晚期GC/GEJC/食管腺癌(EAC)患者

研究背景

- 在CheckMate 649中，在既往未经治疗的非HER2阳性晚期GC/GEJC/食管腺癌(EAC)患者中，与化疗相比，NIVO+化疗在随访1年后显示出更优的OS和具有临床意义的PFS获益，以及可接受的安全性
- 2年和3年随访后，与化疗相比，NIVO+化疗持续显示出有临床意义的疗效改善，且安全性特征可接受
- 在此报告CheckMate 649研究中NIVO+化疗组 vs 化疗组的4年随访结果。

CheckMate 649研究设计¹



^a小于1%包括不确定的肿瘤细胞PD-L1表达；^b在同时随机化期间；^c包括同时被随机分配接受化疗、NIVO+IPI(2016年10月至2018年6月)和NIVO+化疗(2017年4月至2019年4月)的患者；^dXELOX: 奥沙利铂130 mg/m² IV(第1天)和卡培他滨1000 mg/m²口服，每日2次(第1-14天)；FOLFOX方案: 奥沙利铂85 mg/m²，亚叶酸钙400 mg/m²，氟尿嘧啶400 mg/m²静脉注射(第1天)，氟尿嘧啶1200 mg/m²静脉注射(第1~2天)；^e直到被记录的疾病进展(除非同意在进展后采用NIVO+化疗或NIVO+IPI)、因毒性停药、撤回知情同意书或研究结束。NIVO给药不超过2年；^fBICR评估。BICR，盲态独立中心审查；CPS，联合阳性评分；ECOG PS，美国东部肿瘤协作组体能状态；NIVO，纳武利尤单抗；ORR，客观缓解率；PD-L1，程序性死亡-配体1；PFS，无进展生存期；Q2W，每2周一次；Q3W，每3周一次；QoL，生活质量；R，随机化；ROW，世界其他国家。1. Janjigian YY, et al. Lancet 2021;398:27-40.

基线特征

- 在数据截止日期(2023年5月29日)，最短随访时间(从最后一例患者同时随机化至临床数据截止的时间)为48.1个月。NIVO+化疗组3例患者和化疗组9例患者仍在接受治疗。
- 基线特征分布与PD-L1 CPS≥5的患者一致。

所有随机化 ^a	NIVO+化疗 (n=789)	化疗 (n=792)
中位年龄(范围), 岁	62(18-88)	61(21-90)
男性	68	71
地区		
亚洲	23	22
非亚洲	77	78
ECOG PS 1 ^b	58	57
初次诊断时的原发肿瘤部位		
GC	70	70
GEJC	17	16
EAC	13	14
印戒细胞癌	18	17
转移性疾病	96	95
肝转移 ^c	38	40
腹膜转移 ^c	24	24
肿瘤细胞PD-L1表达≥1% ^d	16	16
MSI状态 ^e		
MSS	88	86
MSI-H	3	3
研究中接受FOLFOX/XELOX ^f	54/46	53/47

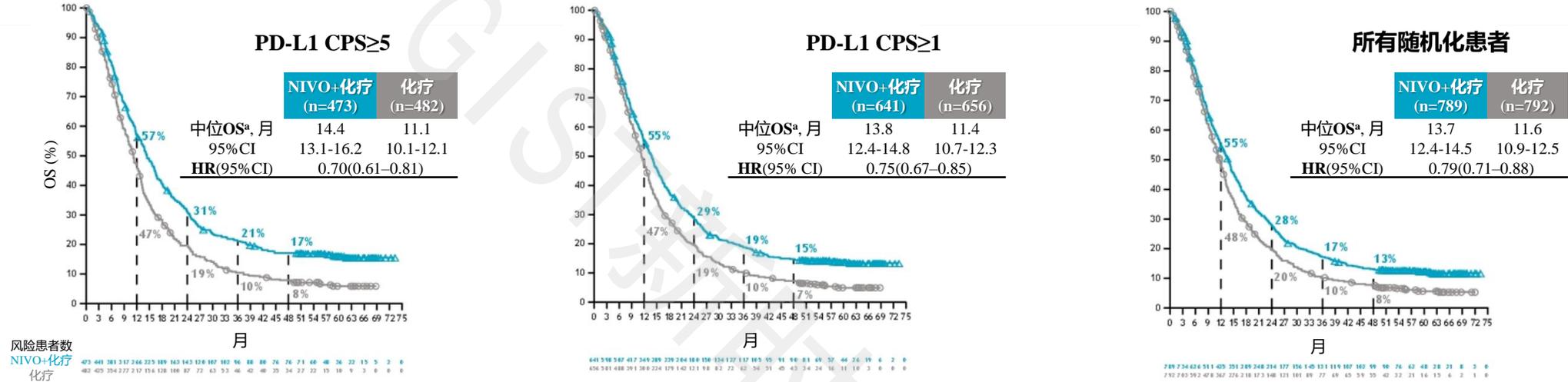
^a除非另有说明，所有数据均以%表示；^b基于病例报告表。根据交互式应答技术，所有随机分组的患者的ECOG PS均为0或1。ECOG PS 2: NIVO+化疗, n=1; 化疗, n=3; ^c未报告: NIVO+化疗, n=24; 化疗, n=25; ^d不确定, 不可评估, 或未报告, 化疗n=4; ^e不可用或无效: NIVO+化疗, n=70; 化疗, n=89; ^f所有治疗患者: NIVO+化疗, n=782; 化疗, n=767.

NIVO+化疗在PD-L1 CPS不同表达水平患者中的OS和PFS



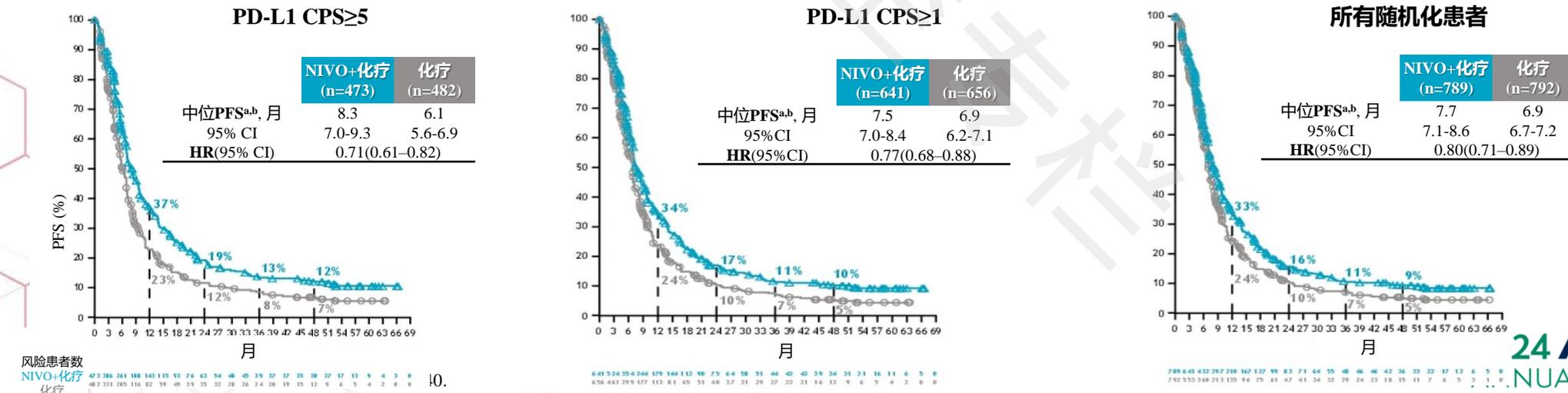
- 在PD-L1 CPS \geq 5、PD-L1 CPS \geq 1和所有随机化患者中，进行更长时间的随访结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗的OS仍然表现出有临床意义的改善。

OS



- 在PD-L1 CPS \geq 5、PD-L1 CPS \geq 1和所有随机化人群中，进行更长时间的随访结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗仍然表现出更优的PFS。

PFS



在PD-L1 CPS \geq 5和所有随机化患者中的OS亚组分析

- 在PD-L1 CPS \geq 5患者中，对多个预设亚组进行更长时间的随访结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗仍然表现出更优的OS。

组别(PD-L1 CPS \geq 5)	亚组	中位OS, 月 ^a		未分层的死亡HR	未分层HR(95%CI)
		NIVO+化疗	化疗		
总计(N=955)		14.4	11.1	0.69	
年龄, 岁	<65(n=552)	14.4	11.1	0.68	
	\geq 65(n=403)	14.3	11.3	0.71	
性别	男性(n=680)	14.5	10.8	0.66	
	女性(n=275)	13.6	12.1	0.77	
地区	亚洲(n=228)	16.1	11.8	0.61	
	US/加拿大(n=137)	19.8	12.6	0.66	
ECOG PS ^b	0(n=397)	17.8	13.9	0.74	
	1(n=558)	12.6	8.5	0.64	
原发肿瘤部位	GC(n=667)	15.0	10.5	0.64	
	GEJC(n=170)	13.4	13.1	0.85	
印戒细胞癌	是(n=141)	11.2	11.3	0.77	
	否(n=814)	14.8	11.4	0.70	
肝转移 ^c	是(n=407)	13.1	9.8	0.64	
	否(n=519)	15.0	12.0	0.73	
腹膜转移 ^c	是(n=198)	10.9	8.0	0.71	
	否(n=728)	15.7	11.6	0.68	
肿瘤细胞PD-L1表达 ^d	<1%(n=724)	14.2	11.6	0.74	
	\geq 1%(n=230)	16.1	8.8	0.55	
MSI状态 ^e	MSS(n=847)	14.3	11.2	0.72	
	MSI-H(n=34)	44.8	8.8	0.31	
化疗方案	FOLFOX(n=479)	14.3	11.3	0.68	
	XELOX(n=454)	15.0	11.0	0.70	

- 在所有随机化患者中，对多个预设亚组进行更长时间的随访结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗仍然表现出更优的OS。

组别(所有随机化患者)	亚组	中位OS, 月 ^a		未分层的死亡HR	未分层HR(95%CI)
		NIVO+化疗	化疗		
总计(N=1581)		13.7	11.6	0.78	
年龄, 岁	<65(n=961)	13.0	11.8	0.80	
	\geq 65(n=620)	14.4	11.3	0.76	
性别	男性(n=1100)	14.0	11.3	0.76	
	女性(n=481)	12.6	12.1	0.83	
地区	亚洲(n=356)	16.3	12.8	0.76	
	US/加拿大(n=263)	15.3	12.1	0.66	
ECOG PS ^b	0(n=664)	16.8	14.2	0.84	
	1(n=913)	11.5	9.8	0.73	
原发肿瘤位置	GC(n=1110)	14.2	11.2	0.75	
	GEJC(n=260)	12.6	12.9	0.93	
印戒细胞癌	是(n=282)	11.1	11.2	0.86	
	否(n=1299)	14.3	11.8	0.77	
肝转移 ^c	是(n=615)	12.6	10.6	0.72	
	否(n=917)	14.0	12.3	0.84	
腹膜转移 ^c	是(n=377)	9.3	10.0	0.96	
	否(n=1155)	14.6	12.0	0.75	
肿瘤细胞PD-L1表达 ^d	<1%(n=1323)	13.4	12.0	0.84	
	\geq 1%(n=253)	15.6	9.8	0.57	
MSI状态 ^e	MSS(n=1378)	13.8	11.5	0.79	
	MSI-H(n=44)	38.7	12.3	0.37	
化疗方案	FOLFOX(n=828)	13.6	11.8	0.77	
	XELOX(n=721)	13.9	11.8	0.80	

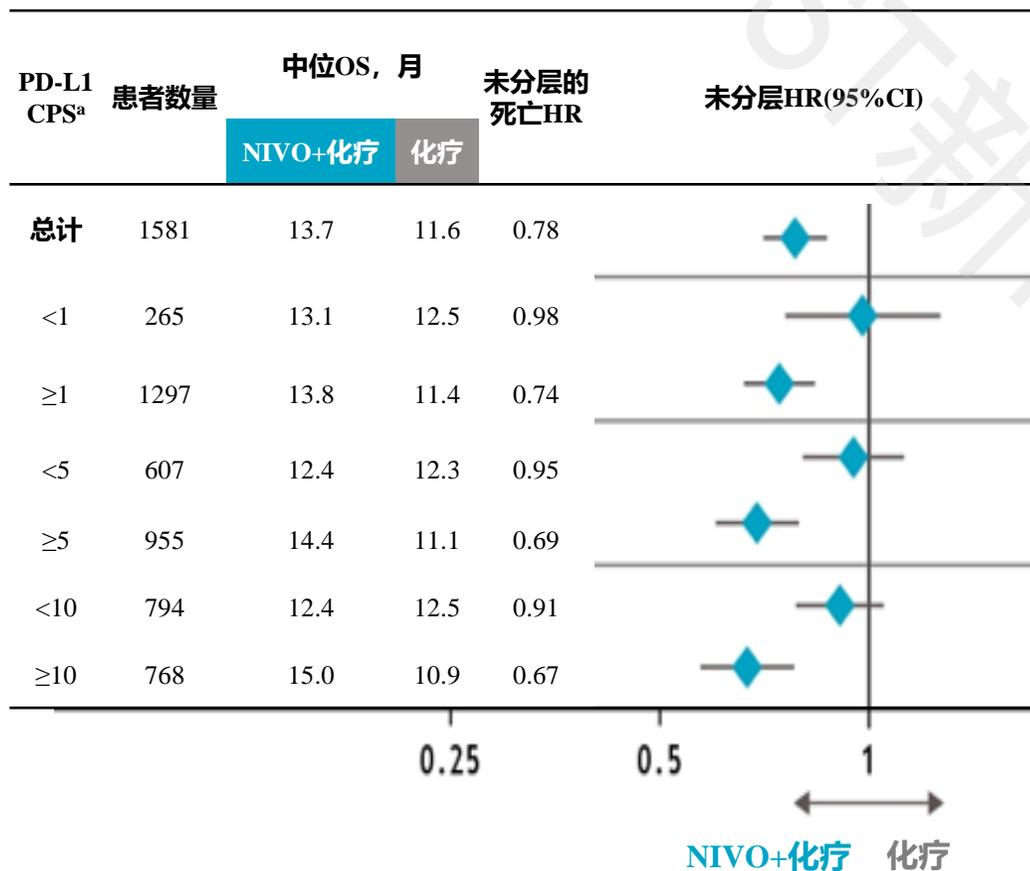
^a最短随访时间48.1个月; ^bECOG PS 2, n=4; ^c未报告, n=29; ^d不确定、不可评估或未报告, n=1; ^e无效/不可用, n=74。

^a最短随访时间48.1个月; ^bECOG PS 2, n=4; ^c未报告, n=49; ^d不确定、不可评估或未报告, n=5; ^e无效/不可用, n=159。

基于PD-L1 CPS的OS亚组分析和PFS2

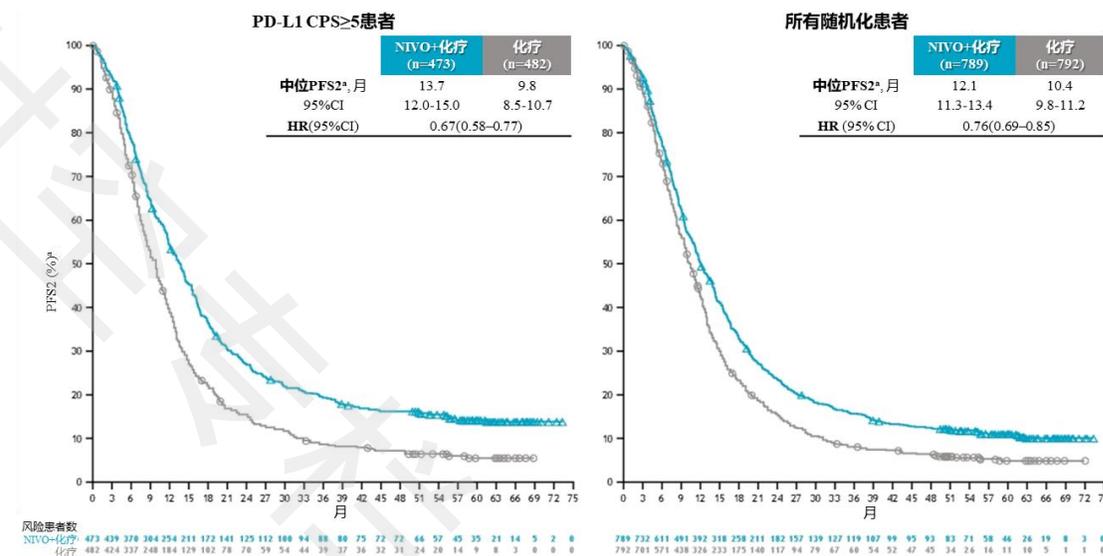
基于PD-L1 CPS的OS亚组分析:

- 在较高的PD-L1 CPS临界值时, NIVO+化疗的OS获益富集。



PFS2:

- PD-L1 CPS≥5患者和所有随机化患者的首次后续治疗率相当。
 - ✓ NIVO+化疗: 化疗, 36%-37%; 靶向治疗, 11%-12%; 免疫治疗, 1%-2%。
 - ✓ 化疗: 化疗, 38%; 靶向治疗, 8%-10%; 免疫治疗, 3%。
- 在PD-L1 CPS≥5患者和所有随机化的患者中, 进行更长的随访结果显示, NIVO+化疗 vs 化疗仍然表现出更优的PFS2。



^aPFS2, 后续治疗的无进展生存期(从随机化至后续系统治疗后进展、开始第二次后续系统治疗或死亡的时间, 以先发生为准)。

^aPD-L1 CPS表达不确定、不可评估或未报告, n=19.

疾病缓解和基于PD-L1 CPS的ORR亚组分析

缓解和缓解持续时间

- 更长时间的随访结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗可维持较高的ORR，仍然表现出更持久的缓解。

PD-L1 CPS≥5患者

BICR 评估的缓解	NIVO+化疗 (n=379) ^a	化疗 (n=391) ^a
ORR ^b , %(95%CI)	60(55-65)	45(40-50)
CR	14	8
PR	47	38
SD	28	34
PD	7	11

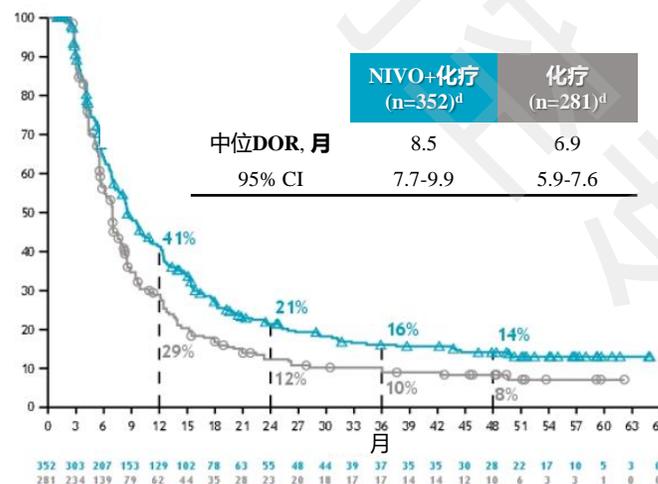
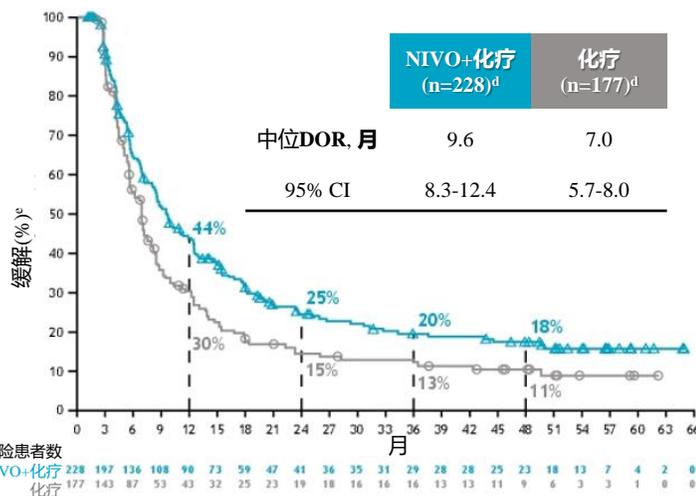
所有随机化患者

BICR 评估的缓解	NIVO+化疗 (n=603) ^a	化疗 (n=609) ^a
ORR ^c , %(95%CI)	58(54-62)	46(42-50)
CR	11	7
PR	47	39
SD	28	33
PD	7	10

基于PD-L1 CPS的ORR亚组分析

- 在所有PD-L1 CPS亚组中，NIVO+化疗组的ORR高于化疗组。

PD-L1 CPS ^a	患者数量 ^b	ORR, %		未加权 ORR 差异 ^c , %	未加权 ORR 差异 ^c , % (95%CI)
		NIVO+化疗	化疗		
总计	1212	58	46	12	
<1	180	51	42	9	
≥1	1018	60	46	13	
<5	428	56	47	9	
≥5	770	60	45	15	
<10	578	58	47	11	
≥10	620	59	45	15	



^a PD-L1 CPS表达不确定、不可评估或未报告, n=14; ^b根据BICR在基线时有靶病灶测量值的随机化患者; ^c由于四舍五入, 百分比可能不能反映确切差异。

^a基线时根据BICR评估具有靶病灶测量值的随机化患者; ^b无法确定: NIVO+化疗, n=21; 化疗, n=40; ^c无法确定: NIVO+化疗, n=40; 化疗, n=66; ^d缓解者数量; *根据BICR评估。CR, 完全缓解; DOR, 缓解持续时间; PD, 疾病进展; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定。

安全性结果

- 更长的随访结果显示，NIVO+化疗组未发现新的安全性信号，与3年结果一致¹。
- 最常见的3/4级治疗相关不良事件(TRAЕ)包括：
 - NIVO+化疗：中性粒细胞减少症(16%)、中性粒细胞计数减少(11%)、贫血(6%)和脂肪酶升高(6%)。
 - 化疗：中性粒细胞减少症(13%)、中性粒细胞计数减少(9%)、腹泻(3%)、周围神经病变(3%)、贫血(3%)和呕吐(3%)。

所有治疗 ^a , n(%)	NIVO+化疗 (n=782)		化疗 (n=767)	
	任何级别	3/4级	任何级别	3/4级
任何TRAЕs ^b	739(95)	473(60)	682(89)	346(45)
严重TRAЕs ^b	176(23)	134(17)	95(12)	78(10)
导致停药的TRAЕs ^c	331(42)	147(19)	198(26)	73(10)
治疗相关死亡 ^d	16 ^e (2)		4 ^f (<1)	

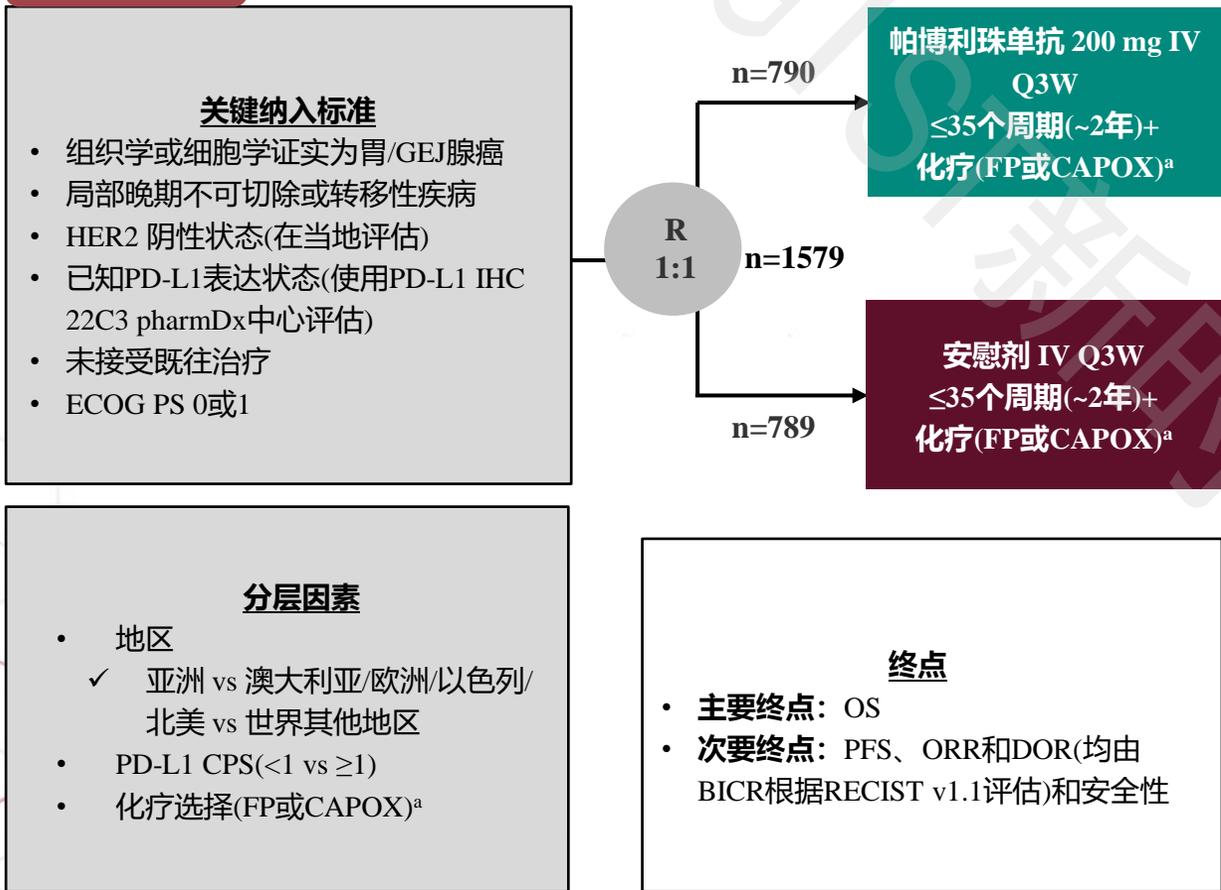
^a接受≥1剂研究药物的患者；^b在治疗期间和研究治疗末次给药后30天内所有治疗患者中评估；^c导致治疗方案中任何药物停药的TRAЕ；^d治疗相关死亡的报告不受时间限制；^e包括4例肺炎事件，2例发热性中性粒细胞减少症或中性粒细胞减少性发热事件，2例急性脑梗死或卒中事件，弥漫性血管内凝血、GI出血、GI毒性、感染、肠黏膜炎、肠系膜血栓形成、肺炎和感染性休克事件各1例；^f包括乏力和重度厌食、腹泻、肺炎事件各1例，和肺血栓栓塞症。GI，胃肠道。

研究结论

- NIVO+化疗是首个在既往未经治疗的晚期GC/GEJC/EAC患者中，经过4年随访，与化疗相比显示出长期疗效和可接受的安全性的PD-1抑制剂+化疗的联合治疗方案。
- OS获益具有临床意义，Kaplan-Meier曲线持续分离。
- PD-L1 CPS≥5、PD-L1 CPS≥1和所有随机化人群中，PFS均获益。
- 所有亚组的OS均获益，且在较高的PD-L1 CPS临界值时，OS获益富集。
- 所有评估的PD-L1 CPS亚组的ORR均较高。
- 有利的PFS2。
- 在更长的随访中，未发现新的安全性信号。
- 更长的随访结果显示，NIVO+化疗组仍然维持疗效获益，进一步支持其作为晚期GC/GEJC/EAC患者的标准1L治疗。

帕博利珠单抗+化疗治疗晚期HER2阴性胃或胃食管结合部癌： KEYNOTE-859研究的最新结果

研究设计



基线特征：组间基本平衡

	帕博利珠单抗+化疗			安慰剂+化疗		
	ITT (n=790)	PD-L1 CPS≥1 (n=618)	PD-L1 CPS≥10 (n=280)	ITT (n=789)	PD-L1 CPS≥1 (n=617)	PD-L1 CPS≥10 (n=273)
年龄, 中位(范围), 岁	61(23-86)	62(24-86)	63(26-84)	62(21-85)	63(25-85)	63(25-82)
≥65岁	304(38.5)	241(39.0)	118(42.1)	310(39.3)	253(41.0)	113(41.4)
性别, 男性	527(66.7)	422(68.3)	193(68.9)	544(68.9)	448(72.6)	206(75.5)
ECOG PS 0	281(35.6)	223(36.1)	99(35.4)	301(38.1)	228(37.0)	104(38.1)
原发肿瘤部位^a						
GEJ	148(18.7)	123(19.9)	65(23.2)	185(23.4)	164(26.6)	74(27.1)
胃	641(81.1)	494(79.9)	215(76.8)	603(76.4)	453(73.4)	199(72.9)
疾病状态^b						
局部晚期	28(3.5)	26(4.2)	14(5.0)	30(3.8)	24(3.9)	11(4.0)
转移性	761(96.3)	591(95.6)	266(95.0)	759(96.2)	593(96.1)	262(96.0)
MSI状态^c						
MSI-H	39(4.9)	35(5.7)	20(7.1)	35(4.4)	31(5.0)	16(5.9)
非MSI-H	641(81.1)	503(81.4)	228(81.4)	639(81.0)	500(81.0)	225(82.4)
缺失	110(13.9)	80(12.9)	32(11.4)	114(14.4)	85(13.8)	31(11.4)
肝转移 ^d	314(39.7)	258(41.7)	119(42.5)	311(39.4)	253(41.0)	110(40.3)
既往胃切除术或食管切除术 ^e	172(21.8)	109(17.6)	48(17.1)	162(20.5)	105(17.0)	41(15.0)
组织学亚型^f						
弥漫型	318(40.3)	236(38.2)	103(36.8)	301(38.1)	220(35.7)	90(33.0)
肠型	284(35.9)	239(38.7)	111(39.6)	273(34.6)	215(34.8)	99(36.3)
不确定	186(23.5)	141(22.8)	65(23.2)	215(27.2)	182(29.5)	84(30.8)
随机化时化疗选择						
CAPOX	682(86.3)	528(85.4)	243(86.8)	681(86.3)	528(85.6)	236(86.4)
FP	108(13.7)	90(14.6)	37(13.2)	108(13.7)	89(14.4)	37(13.6)

数据截止日期为2023年8月22日。

注: BICR: 盲态独立中心审查; CPS: 联合阳性评分; DOR: 缓解持续时间; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体能状态; IV: 静脉注射; Q3W: 每3周一次; R: 随机化。 ^aFP, 5-氟尿嘧啶800 mg/m²/天 IV 连续D1-5 Q3W+顺铂80 mg/m² IV D1 Q3W; CAPOX, 卡培他滨1000 mg/m², 口服, 每日2次, Q3W D1-14+奥沙利铂130 mg/m² IV Q3W。根据当地国家指南, 顺铂和奥沙利铂限制为6个周期。

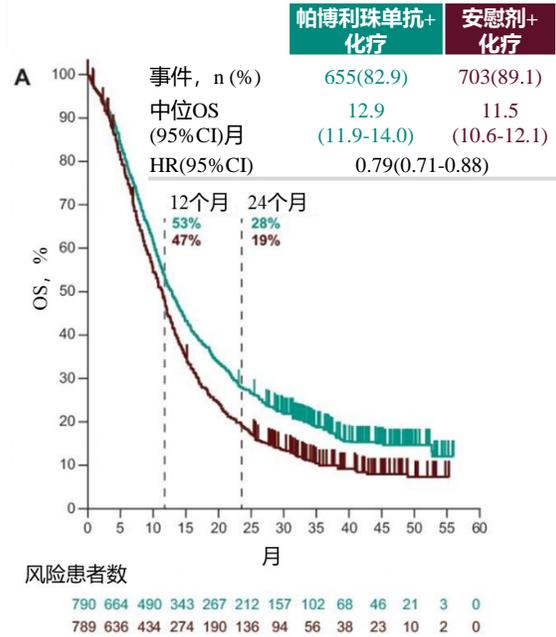
S.Y.Rha, et al. 2024 ASCO. Abstract # 4045.

OS和ITT人群OS亚组分析

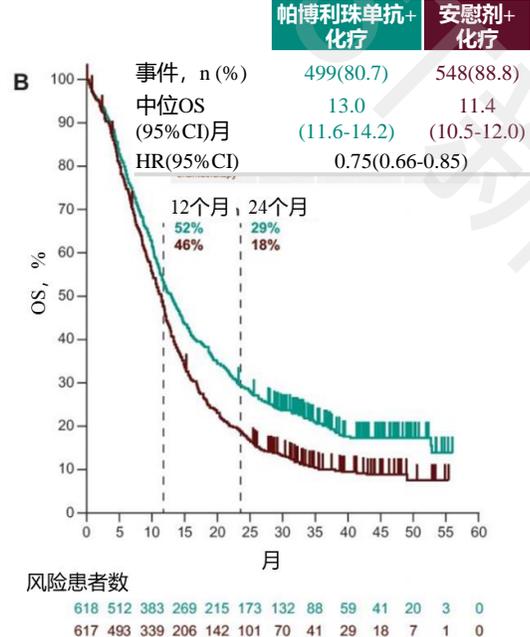


ITT人群OS亚组分析

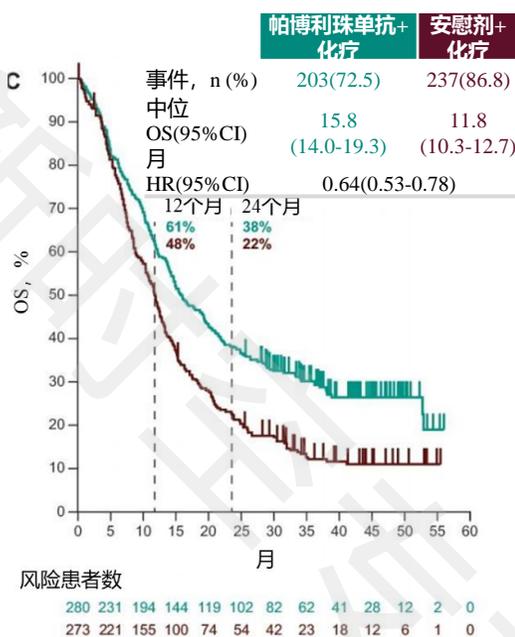
ITT人群OS



PD-L1 CPS≥1人群OS



PD-L1 CPS≥10人群OS



	事件数/ 患者数	HR(95% CI)
总计	1358/1579	0.79 (0.710-0.880)
年龄		
< 65岁	856/965	0.78 (0.677-0.887)
≥65岁	502/614	0.77 (0.644-0.915)
性别		
女性	451/508	0.75 (0.624-0.906)
男性	907/1071	0.78 (0.687-0.892)
地理区域		
亚洲	427/525	0.75 (0.624-0.912)
澳大利亚/欧洲/以色列/北美	1403	0.82 (0.666-1.015)
世界其他地区	580/651	0.77 (0.654-0.908)
ECOG PS		
0	477/582	0.75 (0.628-0.902)
1	881/997	0.77 (0.677-0.882)
原发肿瘤部位		
GEJ	292/333	0.76 (0.603-0.962)
胃	1065/1244	0.77 (0.687-0.874)
组织学亚型		
弥漫型	560/619	0.77 (0.649-0.906)
不确定	333/401	0.71 (0.574-0.886)
肠型	463/557	0.80 (0.668-0.962)
疾病状态		
转移性	1311/1520	0.77 (0.694-0.863)
肝转移		
否	815/953	0.74 (0.647-0.853)
是	542/625	0.82 (0.696-0.975)
既往胃切除术/食管切除术		
否	1078/1236	0.80 (0.709-0.902)
是	272/334	0.72 (0.568-0.915)
MSI状态		
MSI-H	43/74	0.35 (0.188-0.656)
非MSI-H	1110/1280	0.80 (0.709-0.898)
PD-L1 CPS		
≥1	1047/1235	0.75 (0.660-0.842)
1-9	605/680	0.85 (0.730-1.000)
≥10	440/553	0.64 (0.529-0.772)
随机化时的化疗选择		
CAPOX	1161/1363	0.77 (0.685-0.863)
FP	197/216	0.82 (0.621-1.087)

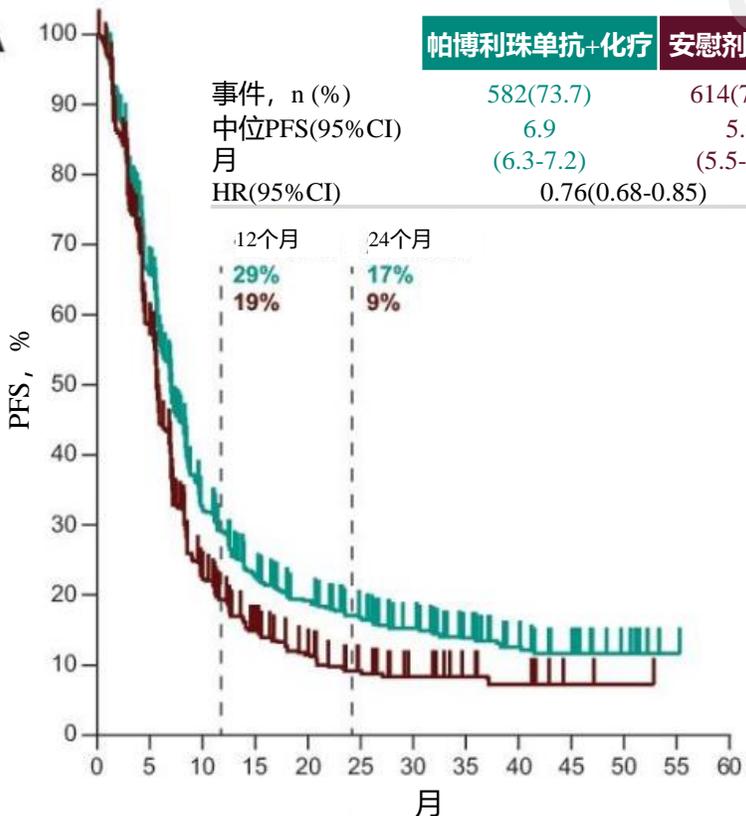
0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

帕博利珠单抗+化疗更优 安慰剂+化疗更优

BICR根据RECIST v1.1评估的PFS

ITT人群

	帕博利珠单抗+化疗	安慰剂+化疗
事件, n (%)	582(73.7)	614(77.8)
中位PFS(95%CI) 月	6.9 (6.3-7.2)	5.6 (5.5-5.7)
HR(95%CI)	0.76(0.68-0.85)	

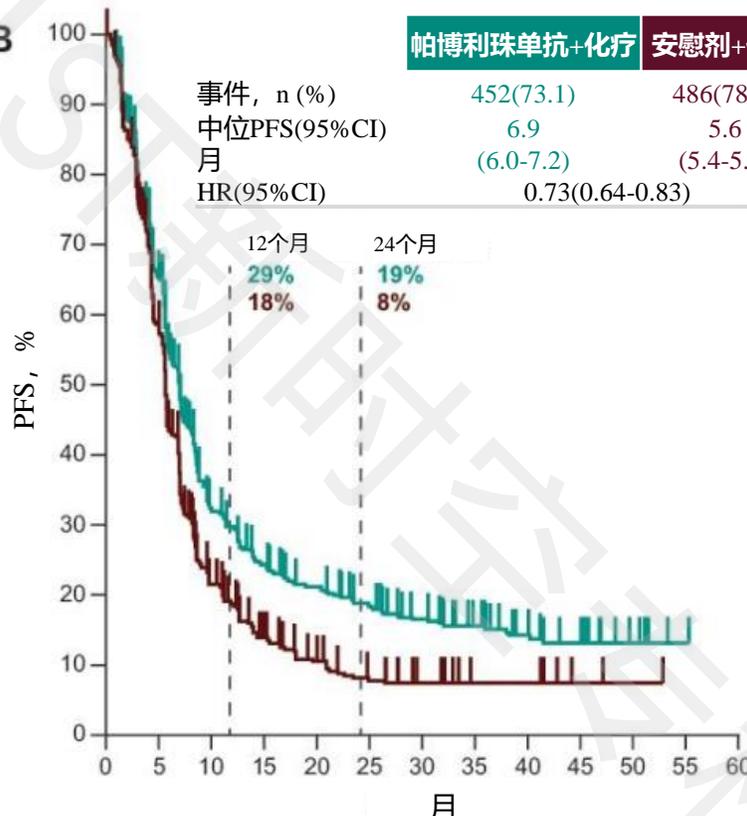


风险患者数

790	461	199	131	104	84	64	44	29	18	6	1	0
789	407	130	71	49	31	19	9	6	2	1	0	0

PD-L1 CPS≥1人群

	帕博利珠单抗+化疗	安慰剂+化疗
事件, n (%)	452(73.1)	486(78.8)
中位PFS(95%CI) 月	6.9 (6.0-7.2)	5.6 (5.4-5.7)
HR(95%CI)	0.73(0.64-0.83)	

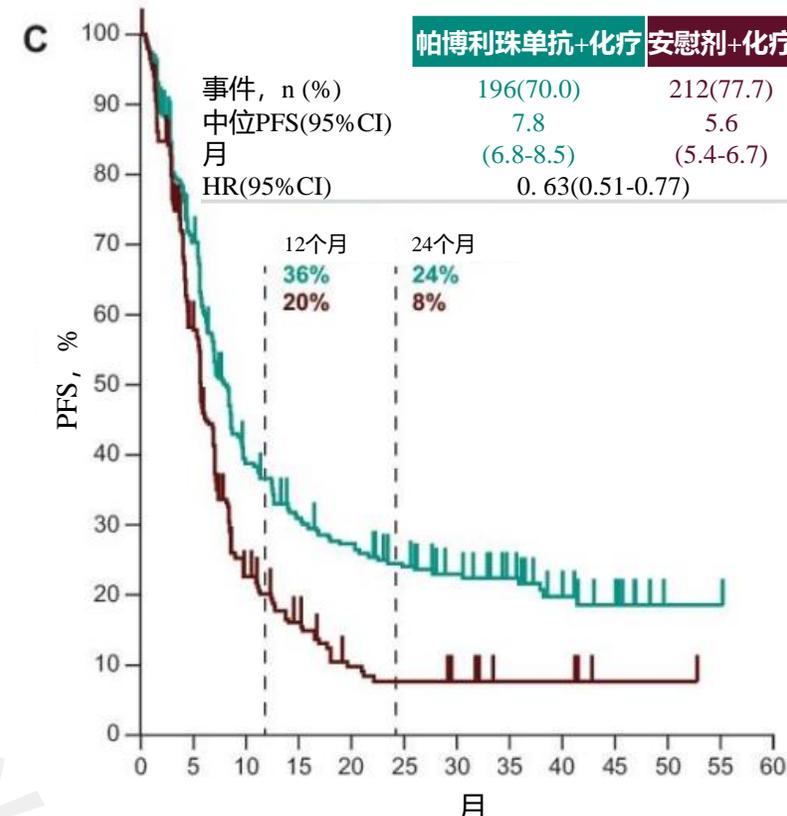


风险患者数

618	356	156	112	92	76	57	41	27	17	5	1	0
617	317	97	51	33	21	14	6	6	2	1	0	0

PD-L1 CPS≥10人群

	帕博利珠单抗+化疗	安慰剂+化疗
事件, n (%)	196(70.0)	212(77.7)
中位PFS(95%CI) 月	7.8 (6.8-8.5)	5.6 (5.4-6.7)
HR(95%CI)	0.63(0.51-0.77)	



风险患者数

280	177	90	69	60	49	38	31	20	11	1	1	0
273	139	44	27	14	11	9	4	4	1	1	0	0

➤ ITT人群中由BICR根据RECIST v1.1评估的肿瘤缓解

	帕博利珠单抗+化疗 (n=790)	安慰剂+化疗 (n=789)
ORR ^a (95% CI), %	51.0(47.5-54.6)	42.0(38.5-45.5)
DCR ^b (95% CI), %	83.7(80.9-86.2)	81.7(78.9-84.4)
最佳总体缓解, n(%)		
CR	81(10.3)	50(6.3)
PR	322(40.8)	281(35.6)
SD	258(32.7)	314(39.8)
PD	73(9.2)	87(11.0)
不可评估 ^c	7(0.9)	13(1.6)
未评估 ^d	49(6.2)	44(5.6)

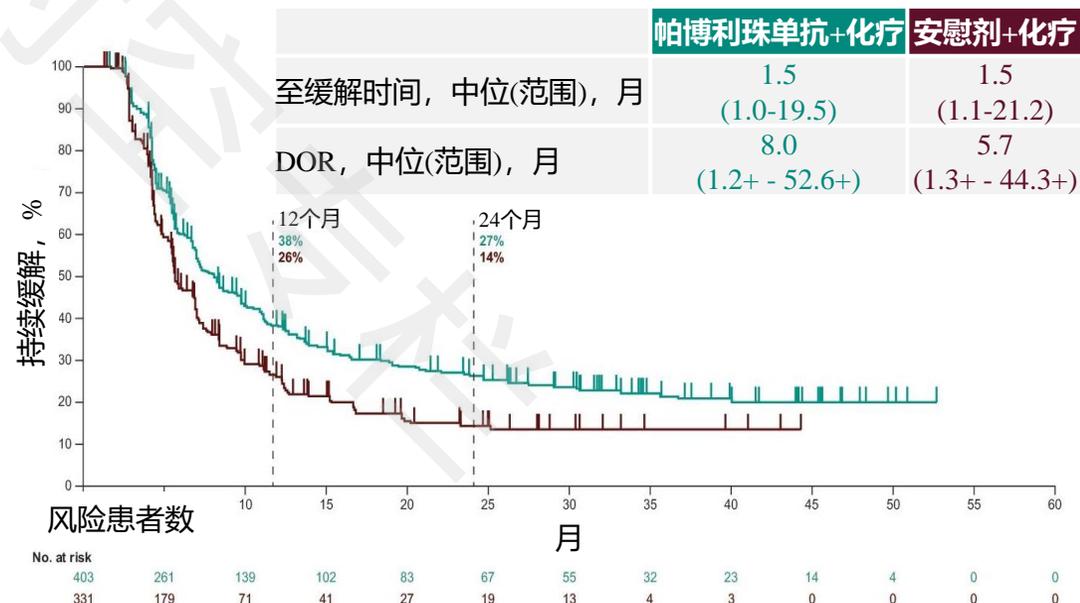
DCR: 疾病控制率; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定。
^aCR+PR; ^bCR+PR+SD; ^c基线后评估可用但不可评估;
^d无基线后评估可用于缓解评估。

➤ PD-L1 CPS≥1和PD-L1 CPS≥10人群的肿瘤缓解

	PD-L1 CPS≥1		PD-L1 CPS≥10	
	帕博利珠单抗+化疗 (n=618)	安慰剂+化疗 (n=617)	帕博利珠单抗+化疗 (n=280)	安慰剂+化疗 (n=273)
ORR(95% CI),%	51.8(47.8-55.8)	42.6(38.7-46.6)	60.0(54.0-65.8)	43.2(37.3-49.3)
DOR, 中位(范围), 月 ^a	8.3(1.2+ - 52.6+)	5.6(1.3+ - 44.3+)	10.0(1.2+ - 52.6+)	5.7(1.4+ - 41.0+)

a: +表示截至末次疾病评估时无PD。

➤ ITT人群中由BICR根据RECIST v1.1评估的DOR



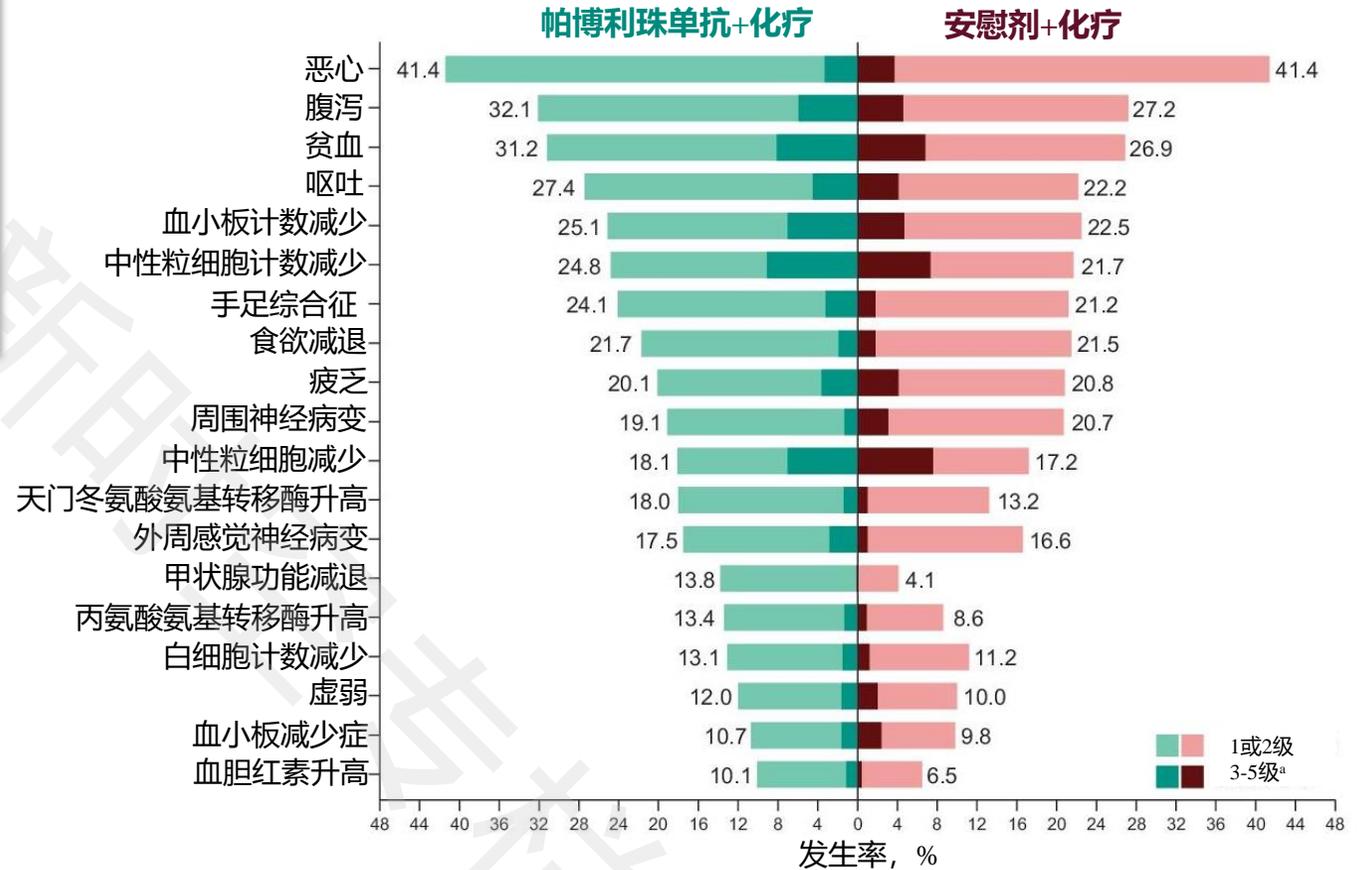
注: +表示截至末次疾病评估时无PD。

安全性

安全性:

- 帕博利珠单抗+化疗组751例患者(95.7%)和安慰剂+化疗组736例患者(93.5%)发生治疗相关AEs。
- 帕博利珠单抗+化疗组466例患者(59.4%)和安慰剂+化疗组404例患者(51.3%)发生了3-5级治疗相关AEs。

任一治疗组中发生率≥10%的治疗相关AEs



研究结论

- 中位随访时间为41.6个月，无论PD-L1表达如何，与安慰剂+化疗组相比，使用帕博利珠单抗+化疗持续表现出有临床意义的OS、PFS和ORR改善。
- 这些结果继续支持帕博利珠单抗+化疗一线治疗无论PD-L1表达的局部晚期或转移性HER2阴性胃或GEJ腺癌患者。

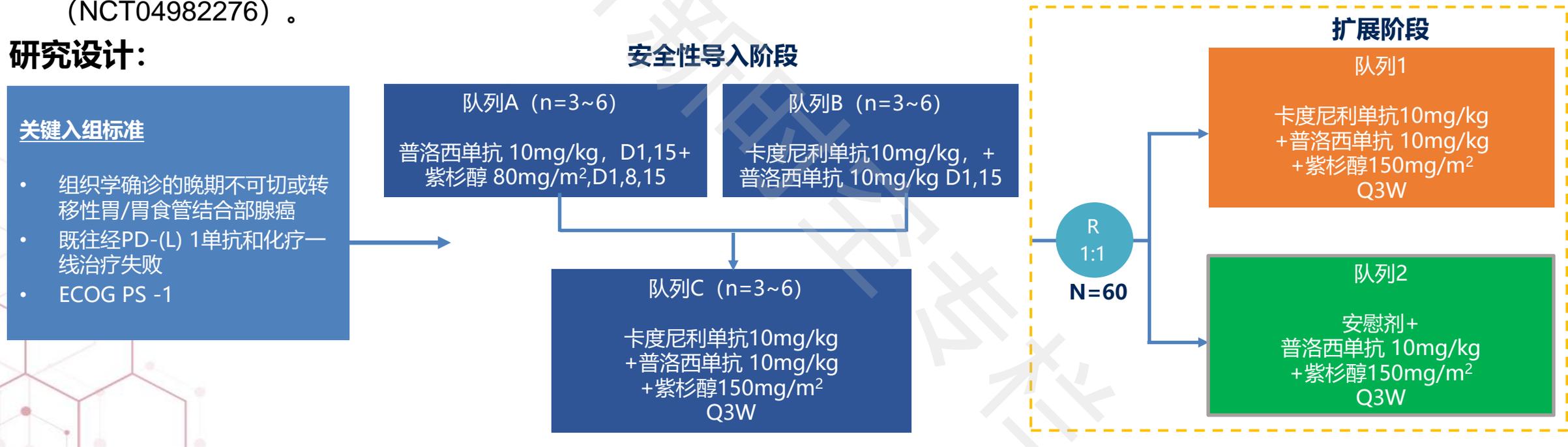
^a帕博利珠单抗+化疗组中，8例患者死于治疗相关AEs(1例死亡、1例腹泻、1例外周栓塞、1例肺炎、1例肺出血、1例脓毒症、1例感染性休克、1例血栓性血小板减少性紫癜)。安慰剂+化疗组中，16例患者死于治疗相关AEs(2例急性心肌梗死、1例脑出血、1例脑血管意外、1例腹泻、1例胃穿孔、1例肝功能异常、1例神经毒性、1例肺炎、1例肺栓塞、1例脓毒症、3例脓毒性休克、1例猝死、1例尿脓毒症)。

卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇二线治疗既往免疫化疗失败的晚期GC/GEJ的疗效和安全性：一项多中心、双盲、随机试验

研究背景：

- 卡度尼利单抗 (AK104) 是一种经NMPA获批的PD-1/CTLA-4双特异性抗体。
- 普洛西单抗 (AK109) 是一种抗VEGFR-2 单克隆抗体。经I期研究显示出可接受的安全性和有希望的抗肿瘤活性 (NCT04547205) 。
- 本项 I b/II期研究评估了卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇治疗经免疫化疗失败G/GEJ癌患者的安全性和有效性 (NCT04982276) 。

研究设计：



分层因素：

既往是否经抗HER2治疗 (是 vs 否)

主要终点：

安全性、ORR

次要终点：

PFS、OS、DCR、DoR、PK/PD

基线特征

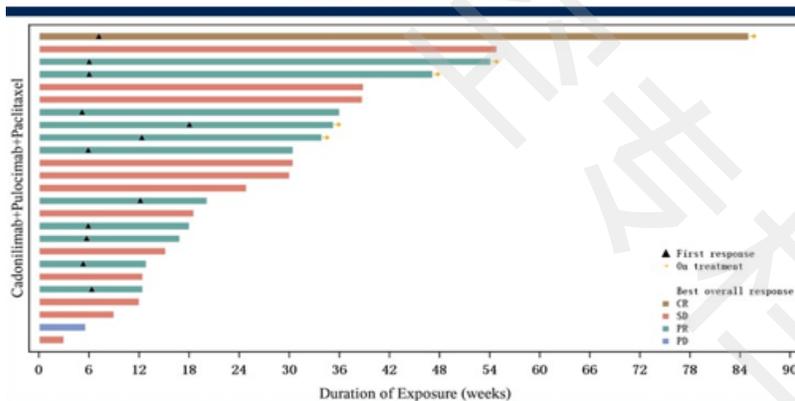
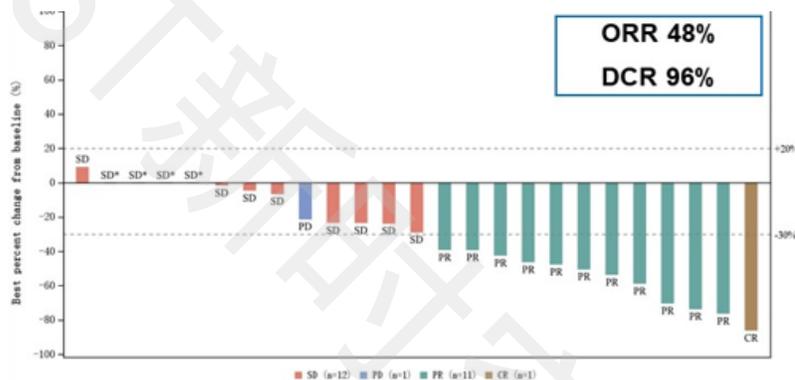
	卡度尼利单抗+普洛西单抗+紫杉醇 (n=29)	安慰剂+普洛西单抗+紫杉醇 (n=30)
年龄 中位(范围), 岁	59.0 (38,69)	61.5 (23,75)
男性, n (%)	23 (79.3)	19 (63.3)
ECOG PS 1, n (%)	22 (75.9)	25 (83.3)
肿瘤分期IV期, n (%)	29 (100.0)	30 (100.0)
原发肿瘤部位, n(%)		
胃	20 (69.0)	24 (80.0)
胃食管结合部	9 (31.0)	6 (20.0)
Lauren分型		
肠型	7 (24.1)	3 (10.0)
弥散型	4 (13.8)	1 (3.3)
混合型/未知	18 (62.1)	26 (86.7)
印戒细胞癌, n(%)	6 (20.7)	2 (6.7)
腹膜转移, n(%)	11 (37.9)	6 (20.0)
转移部位数, n (%)		
< 3	18 (62.1)	13 (43.3)
≥3	11 (37.9)	17 (56.7)
既往经抗HER2治疗, n (%)	2 (6.9)	4 (13.3)
既往免疫治疗周期数		
< 3	8 (27.6)	3 (10.0)
≥3	21 (72.4)	27 (90.0)

肿瘤退缩

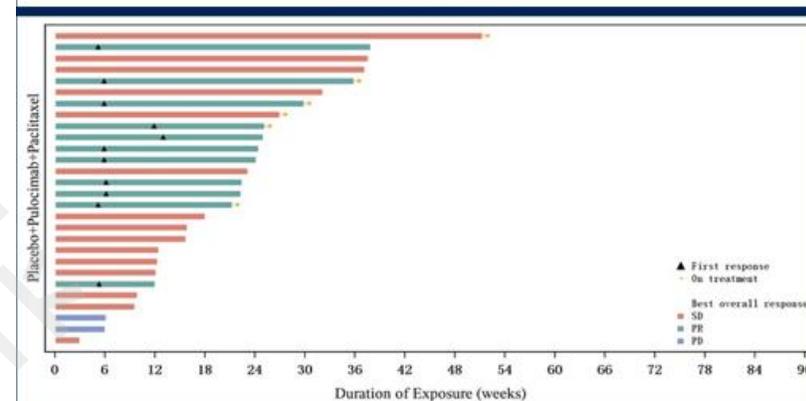
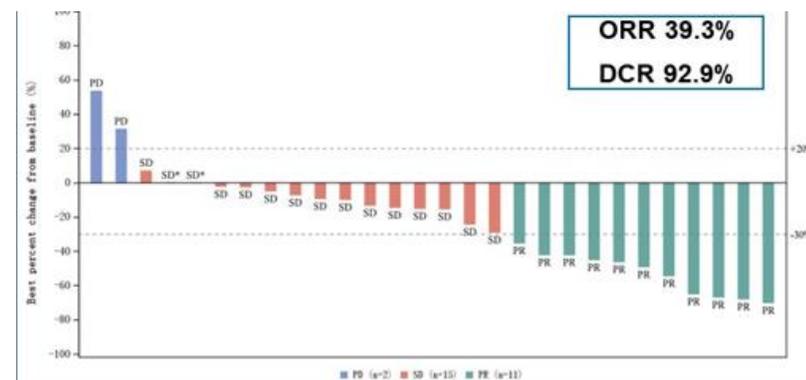
主要终点: ORR^a

	卡度尼利单抗+普洛西单抗+紫杉醇 (n=25)	安慰剂+普洛西单抗+紫杉醇 (n=28)
ORR (95% CI), %	48.0 (27.8-68.7)	39.3 (21.5-59.4)
DCR (95% CI), %	96.0 (79.6-99.9)	92.9 (76.5-99.1)
最佳缓解, n (%)		
CR	1 (4.0)	0
PR	11 (44.0)	11 (39.3)
SD	12 (48.0)	15 (53.6)
PD	1 (4.0)	2 (7.1)
mDoR (95% CI), m	5.5 (2.8, NE)	4.2 (2.8, NE)

卡度尼利单抗+普洛西单抗+紫杉醇



安慰剂+普洛西单抗+紫杉醇

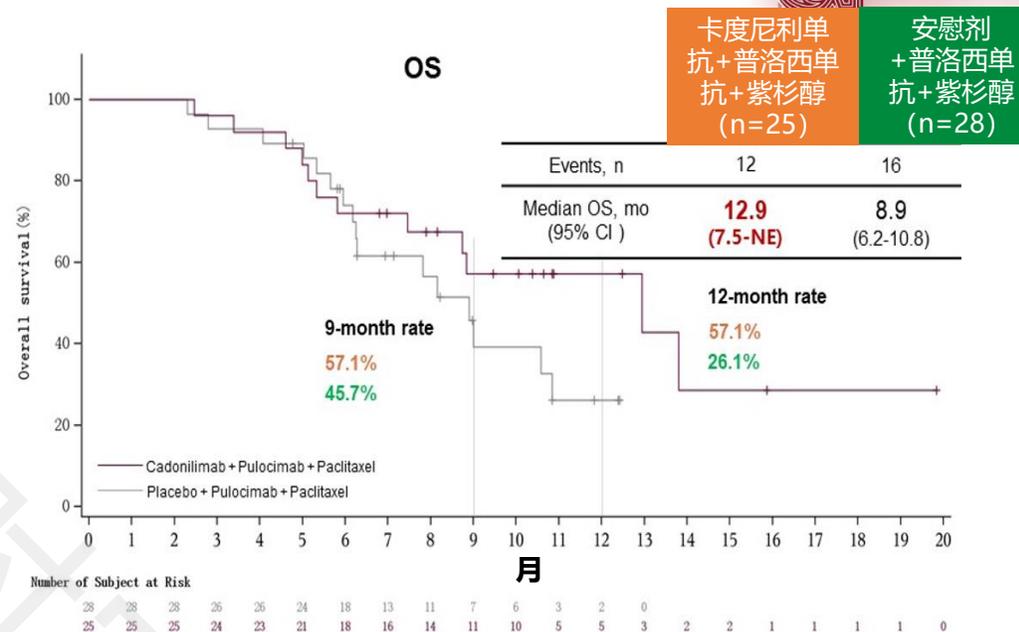
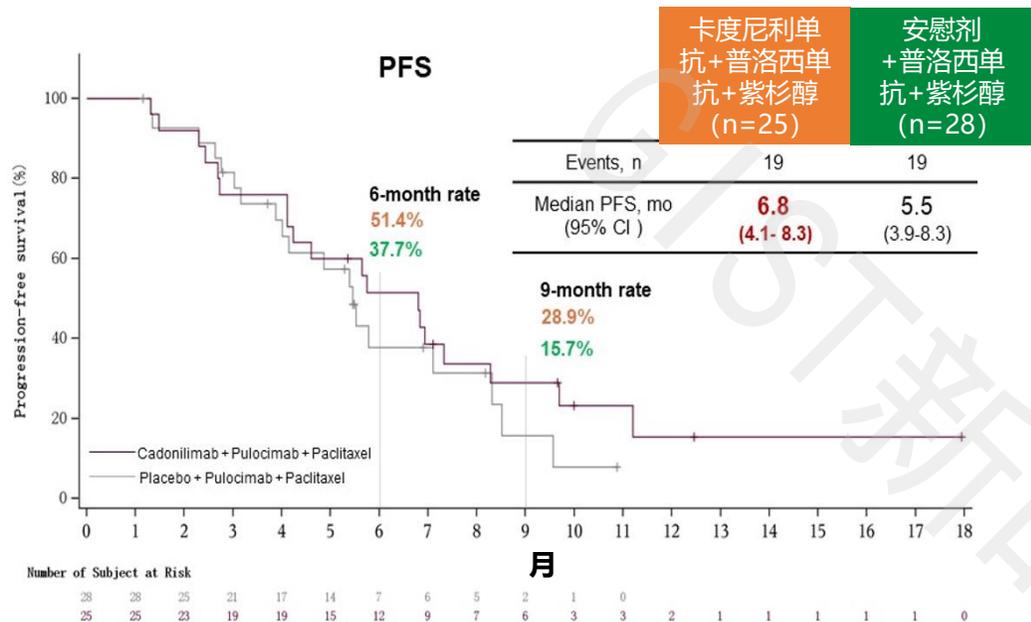


^a 6例患者在2022年9月-2022年12月因Covid-19治疗中断, 未纳入疗效分析。

注: RAINBOW研究中 (一线化疗失败), 雷莫西尤单抗+紫杉醇组对比紫杉醇组

ORR: 28% vs 16%, DCR: 80% vs 64%, mPFS 4.4m vs 2.9m。

次要终点：PFS、OS



例数, n (%)	卡度尼利单抗+普洛西单抗+紫杉醇 (n=29)	安慰剂+普洛西单抗+紫杉醇 (n=30)
任何级别的TEAE	29 (100)	30 (100)
3-4级TEAE	16 (55.2)	17 (56.7)
任何级别的严重TEAE	10 (34.5)	14 (46.7)
导致治疗终止的TEAE	7 (24.1)	5 (16.7)

安全性:
卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇表现出良好的安全性。

- 未发生导致死亡的TRAE。
- 最常见的3-4级TRAE包括：
 - 卡度尼利单抗+普洛西单抗+紫杉醇组：中性粒细胞计数降低 (31.0%)、白细胞计数降低 (10.3%)、血压升高 (13.8%)
 - 安慰剂+普洛西单抗+紫杉醇组：中性粒细胞计数降低 (33.3%)、白细胞计数降低 (30.0%)、血压升高 (10.0%)

研究结论

- 卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇二线治疗经免疫联合化疗失败的G/GEJ癌表现出良好的安全性和令人鼓舞的疗效。
- 卡度尼利单抗联合普洛西单抗（抗VEGFR2 靶向治疗）可能是克服免疫治疗耐药的潜在策略。

- 一项评估卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇治疗经免疫化疗失败G/GEJ癌患者的疗效和安全性的III期研究正在进行中（NCT06441335）。

关键入组标准:

- 组织学确诊的晚期不可切或转移性胃/胃食管结合部腺癌
- 既往PD-(L)1单抗联合标准化疗一线治疗失败
- 至少1个可测量病灶 (RECISTv1.1)
- ECOG PS -1

R
1:1
N=506

分层因素:

- ECOG PS (0/1)
- 肝转移 (是/否)

卡度尼利单抗10mg/kg
+
普洛西单抗 10mg/kg
+
紫杉醇150mg/m²
Q3W

安慰剂
+
紫杉醇150mg/m²
Q3W

主要终点:

- BICR评估的PFS
- OS

次要终点:

- 研究者评估的PFS
- ORR、DCR、DoR、TTR
- 安全性、生活质量

总结

➤ 2024 ASCO靶向治疗在胃癌领域取得的新突破：

- 针对HER2阳性的晚期胃癌患者，RC48联合替雷利珠单抗和S-1的RCTS研究达到了主要终点。
- NIVOFGFR2研究表明，纳武利尤单抗联合CAPOX一线治疗FGFR2阳性、PD-L1阳性的转移性胃癌患者疗效一般，但观察到有利的中位OS，可能归因于后续的雷莫西尤单抗联合紫杉醇二线治疗。而抗FGFR2b单抗Bemarituzumab联合化疗针对FGFR2b+胃癌可改善患者生存结局，且FGFR2b高表达细胞比例越高，疗效越好。目前Bemarituzumab联合化疗一线治疗胃癌的全球III期临床研究正在开展当中。
- 针对CLDN18.2的Zolbetuximab、FG-M108和Osemitamab单抗，在特定患者群体中的显著疗效和良好的耐受性。
- 抗VEGFR2单抗雷莫西尤单抗联合紫杉醇治疗提升HER2阴性患者生存期。

➤ 2024 ASCO胃癌免疫联合化疗获得持续临床获益，并带来新的希望和可能：

- CheckMate 649研究的长期随访结果证实纳武利尤单抗联合化疗可提供长期生存优势。
- KEYNOTE-859研究则显示帕博利珠单抗联合化疗对HER2阴性胃癌患者具有显著的疗效。
- 卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇二线治疗可能是克服免疫治疗耐药的潜在策略。