



Foundation for International Cancer Research



# AACR 年会

2023 年 4 月 14 日 - 19 日

礼来公司资助。  
礼来公司未影响本次发布的内容



## Rolf Stahel 教授来信



各位同事，大家好！

我很荣幸展示这部 ETOP 幻灯集，此幻灯集旨在突出强调和总结来自 2023 年重大会议的胸部癌症关键研究结果。此幻灯片集侧重于 2023 年 AACR 年会，并提供了 3 种语言版本 — 英语、汉语和日语。

肿瘤学临床研究领域的环境充满挑战且不断变化。在这种大环境下，我们都珍视科学数据和研究成果的获取，这有助于教育并启发我们作为科学家、临床医生和教育工作者取得进一步进展。我希望这篇有关胸腔癌最新进展的综述对您的从业实践有所帮助。如果您愿意与我们分享您的看法，我们欢迎您提出意见。请将任意信函发送至 [etop@etop.eu-org](mailto:etop@etop.eu-org)。

我衷心感谢我们的 ETOP 成员：Enriqueta Felip 和 Solange Peters 博士，感谢他们作为编辑为优先处理摘要及评阅幻灯片内容发挥的作用。没有他们的付出和辛劳工作，眼前的这组幻灯片不可能呈现在您面前。

最后，我们还非常感谢礼来肿瘤科在实现这项复杂但有益的活动中给予财务、行政和后勤保障。

谨上，



Rolf Stahel

ETOP 基金理事会主席

## 2023 年 ETOP 医学肿瘤 PPT 编辑人员



重点：晚期 NSCLC  
(无法根治的 III 期和 IV 期) 及生物标记物 (所有阶段)

**Solange Peters** 博士

瑞士洛桑多学科肿瘤中心, 洛桑癌症中心



重点：早期和局部晚期 NSCLC (第 I-III 阶段) 与  
其他恶性肿瘤、SCLC、间皮瘤、罕见肿瘤

**Enriqueta Felip** 博士

西班牙巴塞罗那市瓦尔德希布伦大学医院肿瘤科

# 目录

---

- 筛选、生物标记物及预防
- 早期和局部晚期 NSCLC – I、II 和 III 期
- 晚期 NSCLC – 不可根治的 III 期和 IV 期
  - 靶向治疗
- 其他恶性肿瘤
  - SCLC、间皮瘤和胸腺上皮瘤

本刊物中提及的会议摘要之版权归美国癌症研究协会所有。虽然在编纂本出版物的内容时非常谨慎，但 Springer Healthcare、美国癌症研究协会 (American Association for Cancer Research) 及其员工或分包商对信息的时效性、原文或后续翻译中的任何错误、遗漏或失误之处以及由此产生的任何后果概不承担任何责任。使用前应审核批准的产品信息。

# 筛选、生物标记物及预防

---

# 1144: 索托拉西布治疗 KRAS G12C 突变非小细胞肺癌患者循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的动态变化 — Murciano-Goroff YR 等人

- 研究目的

- 研究在 CodeBreak 100 试验中，在接受索托拉西布治疗的 NSCLC 与 KRAS G12C 突变患者中，是否存在发挥预后或预测作用的特定突变或动态变化

## 主要患者纳入标准

- 局部晚期或转移性 NSCLC
  - KRAS p.G12C 突变
  - 此前接受标准治疗后出现疾病进展
- (n = 179)

联合阶段 1/2  
索托拉西布或  
索托拉西布 + 派姆单抗

## 关键终点

- ORR（客观应答率）(BICR（盲态独立中心审查）、RECIST v1.1)、DoR（应答持续时间）、DCR（疾病控制率）、TTR（临床反应时间）、PFS（无进展生存期）、OS（总生存期）、安全性

## 探索性研究终点

- ctDNA 使基因组改变\*

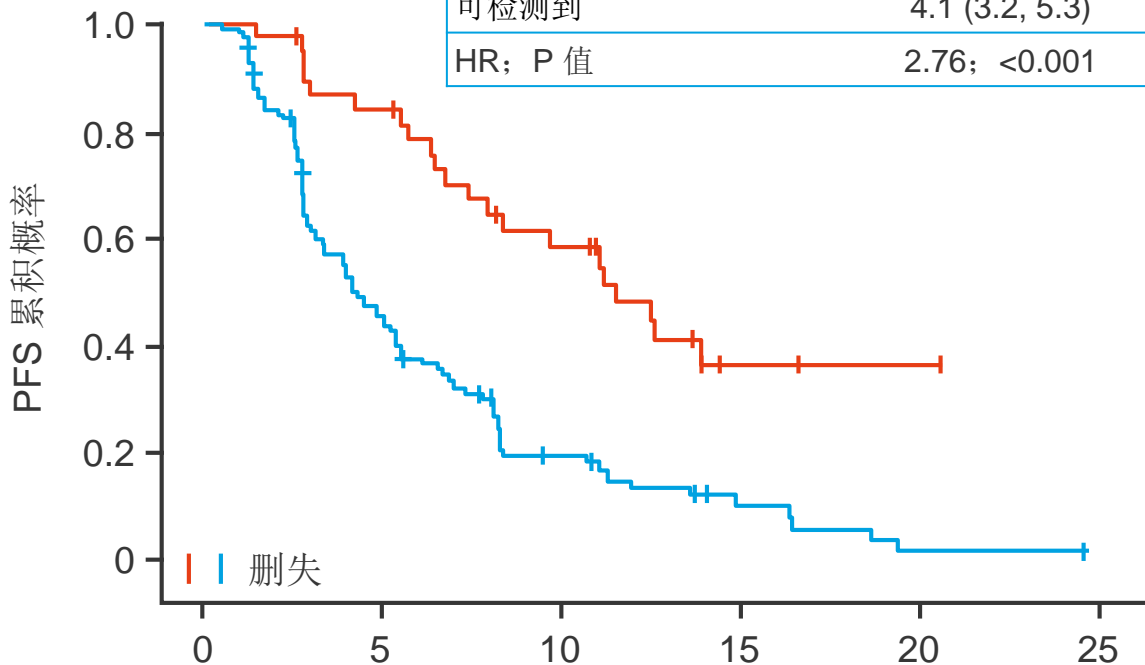
\*在 C1D1、C2D1 和 EOT 采集系列样本 (n = 624)，并使用 23 个基因组合 (Resolution Bioscience 的 ctDX 肺部检测) 进行分析

# 1144: 索托拉西布治疗 KRAS G12C 突变非小细胞肺癌患者循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的动态变化 — Murciano-Goroff YR 等人

## 关键结果

无进展生存期

基线上的 KRAS G12C	mPFS (月数) (95%CI)
未检测到	11.5 (7.3, NE)
可检测到	4.1 (3.2, 5.3)
HR; P 值	2.76; <0.001

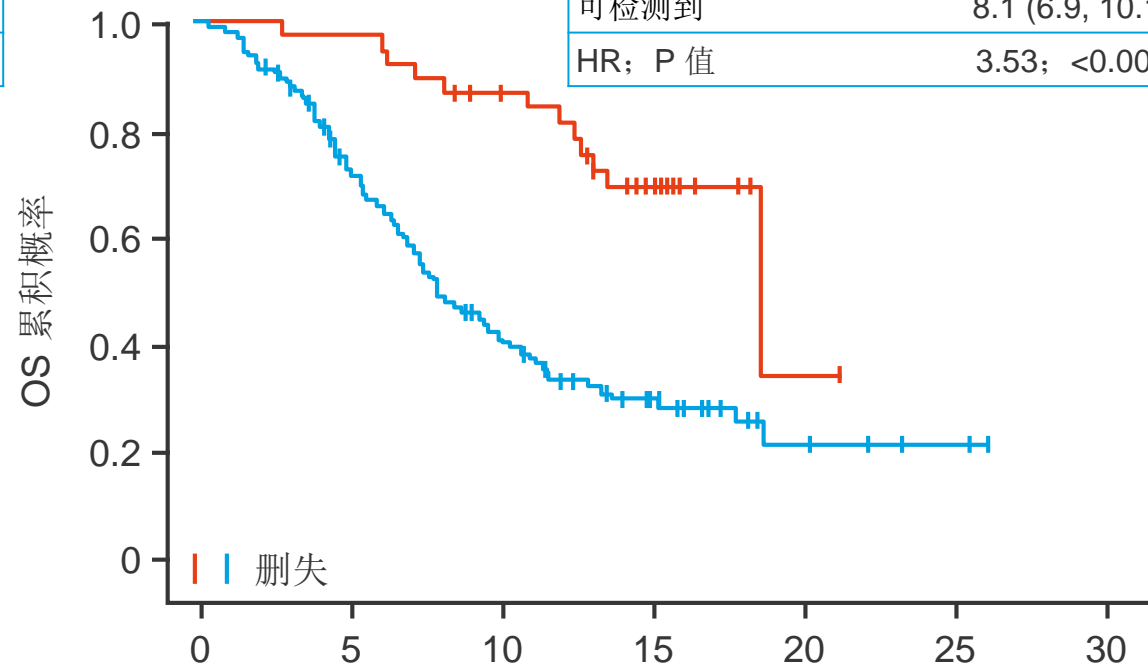


面临风险的人数

时间 (月数)	0	5	10	15	20	25
未检测到	39	31	19	2	1	0
可检测到	127	51	17	5	1	0

总体生存率

基线上的 KRAS G12C	mOS (月数) (95%CI)
未检测到	18.6 (0, NE)
可检测到	8.1 (6.9, 10.1)
HR; P 值	3.53; <0.001

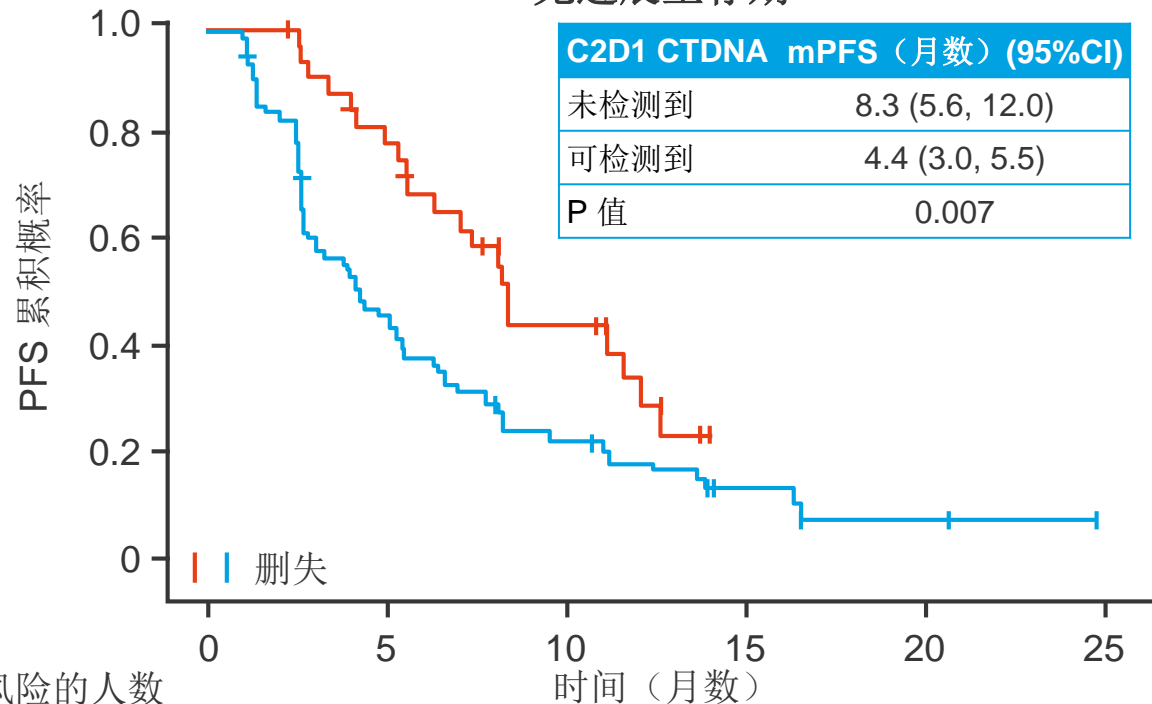


时间 (月数)	0	5	10	15	20	25	30
未检测到	39	38	32	18	1	0	0
可检测到	127	87	44	21	5	2	0

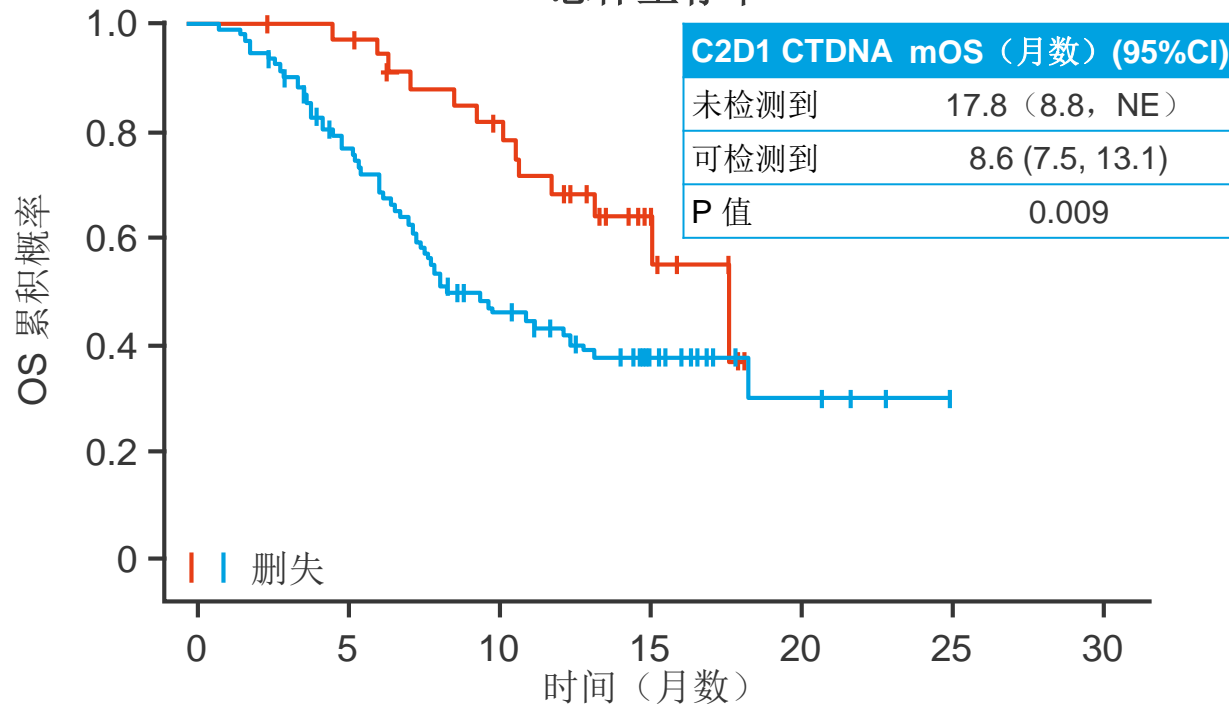
# 1144: 索托拉西布治疗 KRAS G12C 突变非小细胞肺癌患者循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的动态变化 — Murciano-Goroff YR 等人

## • 关键结果 (续)

无进展生存期



总体生存率



面临风险的人数

时间 (月数)	0	5	10	15	20	25
未检测到	35	25	11	0	0	0
可检测到	93	40	17	5	2	0

时间 (月数)	0	5	10	15	20	25	30
未检测到	35	33	25	11	0	0	0
可检测到	93	68	37	22	4	1	0

## • 结论

- 在索托拉西布治疗的 NSCLC 与 KRAS G12C 突变的患者中，观察到基线变异等位基因频率较低的患者或在 C2D1 检测不到 ctDNA 的患者的结局更加良好

## 3431: KRAS p.G12C 抑制剂在晚期 NSCLC 中的作用分子决定因素 — Negrao MV 等人

- 研究目的
  - 研究主要的 KRAS G12C 协同突变与较为少见的协同改变对接受 KRAS G12C 抑制剂、索托拉西布与阿达格拉西布治疗的晚期 NSCLC 患者与 KRAS G12C 突变患者临床活动性的影响
- 方法
  - 从患有 IV 期 NSCLC 与 KRAS G12C 突变 (n = 424) 的患者身上收集样本，这些患者的 ECOG PS 评分为 0-2, 并且在美国与欧洲的 21 个学术中心接受了索托拉西布 (n = 353) 或阿达格拉西布 (n = 71) 的治疗
  - 将样本应用于基线基因组分析 (肿瘤和/或血浆) 与体细胞突变评估、双等位基因的缺失 (用于 TSG) 与扩增 (用于肿瘤基因)

由 Ferdinandos Skoulidis

# 3431: KRAS p.G12C 抑制剂在晚期 NSCLC 中的作用分子决定因素 — Negroao MV 等人

## • 关键结果

结果	n	mPFS (月数) (95%CI)	n	mOS (月数) (95%CI)	ORR, n/N (%)
总人口	413	5.2 (4.7, 5.6)	424	10.7 (8.8, 12.6)	34.0

根据关键的协同改变而产生的结局		n	mPFS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值	n	mOS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值	ORR, n/N (%)	P 值
KEAP1	野生型	209	5.4 (4.6, 6.1)	2.26 (1.60, 3.19); <0.001	212	11.1 (8.9, 13.3)	2.03 (1.38, 2.99); <0.001	71/204 (34.8)	0.093
	突变型	50	2.8 (2.4, 3.1)						
SMARCA4	野生型	213	5.4 (4.8, 6.0)	3.04 (1.80, 5.15); <0.001	214	11.8 (9.3, 14.3)	3.07 (1.69, 5.60); <0.001	72/209 (34.3)	1.000
	突变型	18	1.6 (1.3, 2.0)						
CDKN2A	野生型	304	5.3 (4.7, 5.9)	1.98 (1.32, 2.97); <0.001	309	10.7 (8.5, 12.9)	1.66 (1.03, 2.68); 0.009	99/299 (33.1)	0.679
	突变型	31	3.4 (1.9, 4.8)						

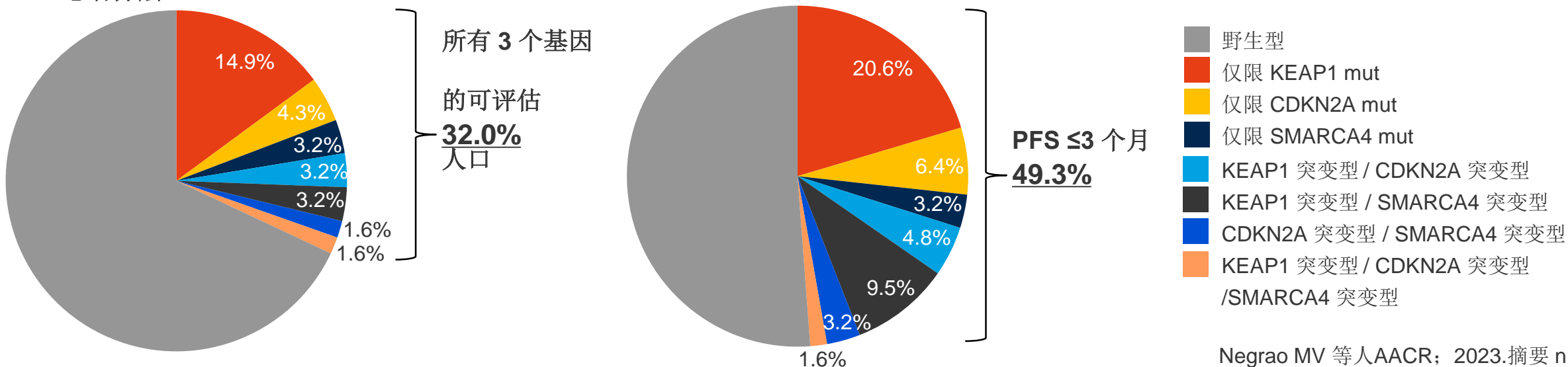
KEAP1 和 STK11 协同改变所产生的结局		n	mPFS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值	n	mOS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值	ORR, n/N (%)	P 值
KEAP1 野生型	STK11 野生型	154	5.3 (4.3, 6.2)	1.03 (0.74, 1.46); 0.848	156	10.7 (6.8, 14.7)	1.05 (0.69, 1.61); 0.810	53/152 (34.9)	0.098
KEAP1 野生型	STK11 突变型	74	5.6 (3.7, 7.4)		77	12.3 (8.6, 16.1)		28/69 (40.6)	
KEAP1 突变型	STK11WT 野生型/突变型	50	2.8 (2.5, 3.1)	2.30 (1.60, 3.30); <0.001	51	6.3 (3.0, 9.7)	2.13 (1.41, 3.20); <0.001	11/50 (22.0)	

# 3431: KRAS p.G12C 抑制剂在晚期 NSCLC 中的作用分子决定因素 — Negrao MV 等人

## • 关键结果 (续)

其他共同改变所产生的结局		n	mPFS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值	n	mOS (月数) (95%CI)	HR (95%CI); P 值
KRAS/NRAS/HRAS	野生型	204	4.9 (4.2, 5.7)	3.62 (1.93, 6.78); <0.001	206	9.9 (7.9, 12.0)	3.20 (1.61, 6.37); <0.001
	突变型	11	2.2 (1.1, 3.3)				
AKT1/PIK3CA/MTOR/TSC1/2/PTEN	野生型	107	7.5 (5.4, 9.6)	1.88 (0.99, 3.59); 0.025	107	14.6 (11.0, 18.2)	2.00 (0.94, 4.28); 0.066
	突变型	13	3.4 (2.0, 4.8)				
ALK/ROS1/NTRK1-3	野生型	96	7.5 (5.3, 9.7)	3.04 (1.66, 5.57); <0.001	96	14.7 (10.8, 18.7)	2.66 (1.34, 5.26); 0.004
	突变型	17	3.0 (1.5, 4.5)				
缺陷 DNA 损伤修复 (DDR)	野生型	149	4.6 (3.8, 5.5)	0.68(0.48、0.97); 0.030	150	8.4 (6.2, 10.5)	0.69 (0.46, 1.04); 0.075
	突变型	70	5.9 (4.0, 7.7)				
ATRX/DAXX	野生型	185	4.8 (3.9, 5.7)	0.29 (0.09, 0.92); 0.025	187	NE (NE, NE)	0.05 (0.01, 1.30); 0.005
	突变型	10	NE (NE, NE)				

患者分层

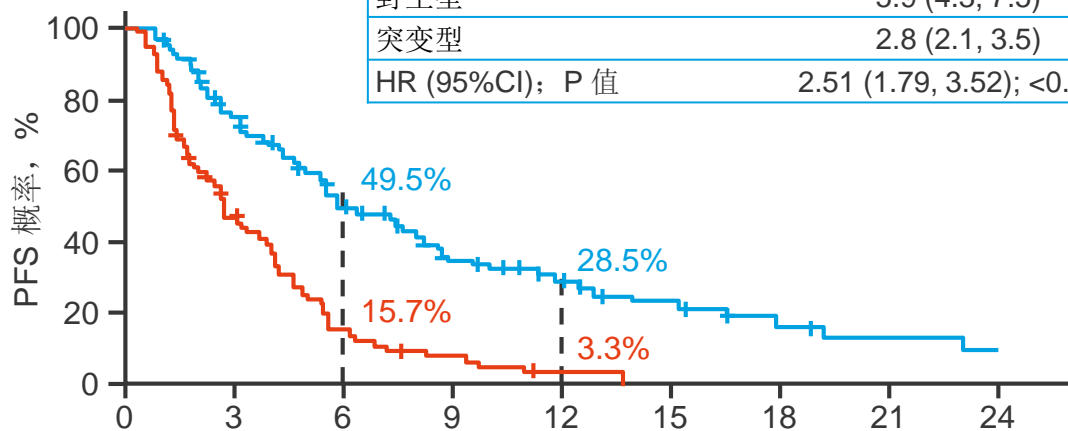


# 3431: KRAS p.G12C 抑制剂在晚期 NSCLC 中的作用分子决定因素 — Negrao MV 等人

## • 关键结果 (续)

无进展生存期

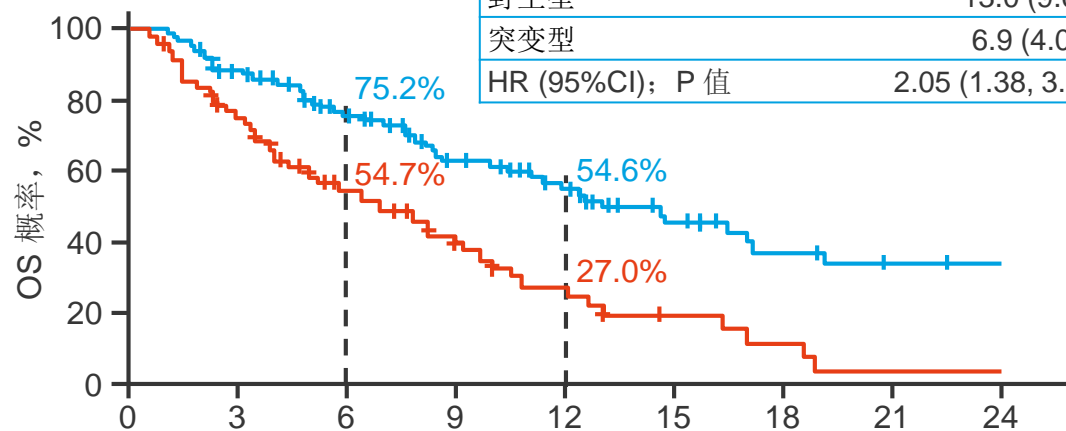
KEAP1/SMARCA4/CDKN2A	mPFS (月数) (95%CI)
野生型	5.9 (4.3, 7.5)
突变型	2.8 (2.1, 3.5)
HR (95%CI); P 值	2.51 (1.79, 3.52); <0.001



面临风险的人数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
野生型	128	89	49	27	17	11	6	4	3
突变型	79	34	11	5	1	0	0	0	0

总体生存率

KEAP1/SMARCA4/CDKN2A	mOS (月数) (95%CI)
野生型	13.0 (9.6, 16.3)
突变型	6.9 (4.0, 9.8)
HR (95%CI); P 值	2.05 (1.38, 3.02); <0.001



面临风险的人数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
野生型	128	103	74	47	33	21	13	10	9
突变型	81	56	31	17	10	5	3	1	1

## • 结论

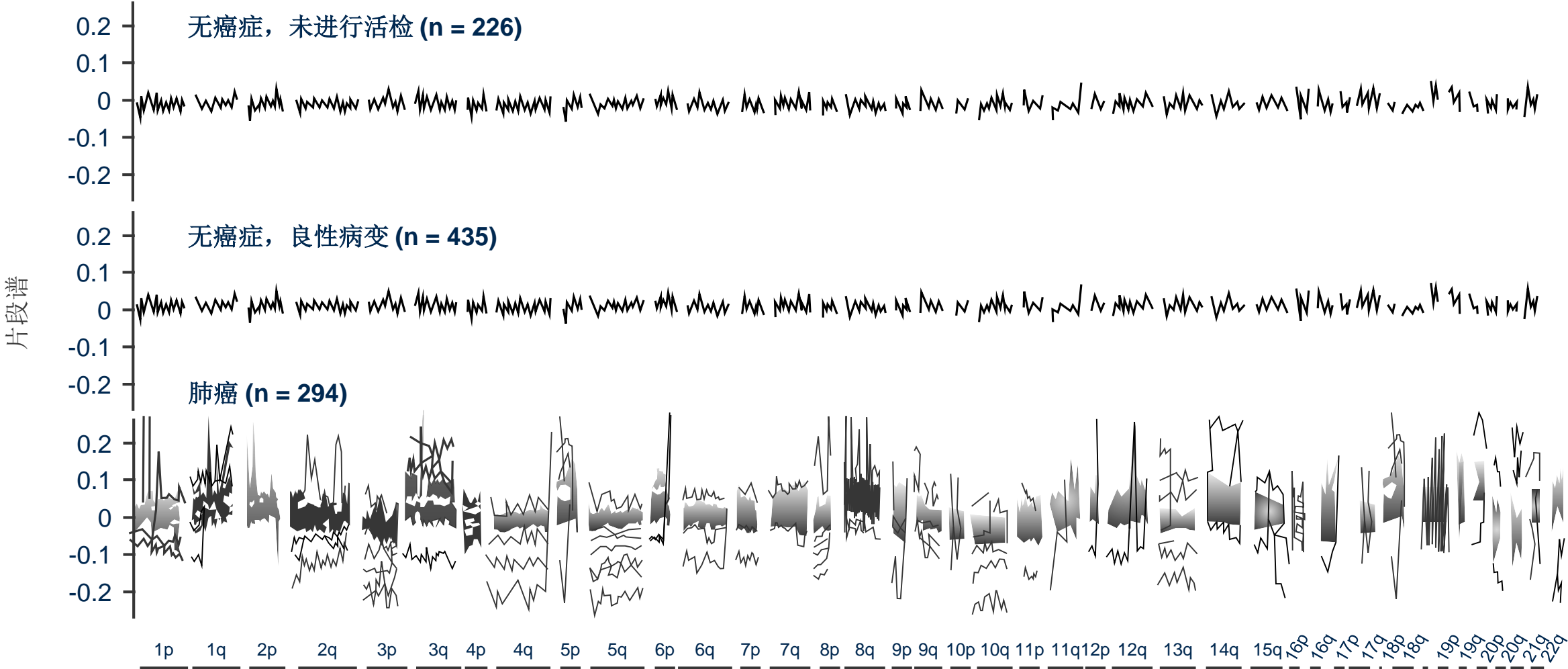
- 在晚期 NSCLC 和 KRAS G12C 突变的患者中，KEAP1、SMARCA4 和 CDKN2A 的协同改变分别与索托拉西布和阿达格拉西布的不良临床结局以及早期进展独立相关，并有可能作为临床结局的预测因素

## 5766: 肺癌检测中无细胞 DNA 片段的前瞻性评估 — Mazzone PJ 等人

- 研究目的
  - 在 DELFI-L101 病例对照研究的 cfDNA 分析中，研究 DELFI（早期截取的 DNA 片段评估）技术在检测肺癌方面的应用情况
- 方法
  - DELFI 技术旨在通过全基因组测序与机器学习来识别预示癌症的 cfDNA 分裂模式，为肺癌筛查提供一种可替代的低成本选择
  - 收集了 50 岁以上且当前或过往吸烟史大于 20 包/年 (n = 2500)，且近期已接受或计划接受胸科 CT 成像的成人血液样本，以此训练并测试用于检测肺癌的 DELFI 分类器
  - 通过反复进行 10 倍交叉验证，开发出了一种检测肺癌的分类器

# 5766: 肺癌检测中无细胞 DNA 片段的前瞻性评估 — Mazzone PJ 等人

- 关键结果



## 5766: 肺癌检测中无细胞 DNA 片段的前瞻性评估 — Mazzone PJ 等人

- 结论
  - 使用全基因组 cfDNA 片段组的 DELFI 技术能检测癌症，包括具有高敏感度的早期疾病，而片段谱能够捕捉到预示癌症的基因组和染色质变化

# 早期和局部晚期 NSCLC – I、II 和 III 期

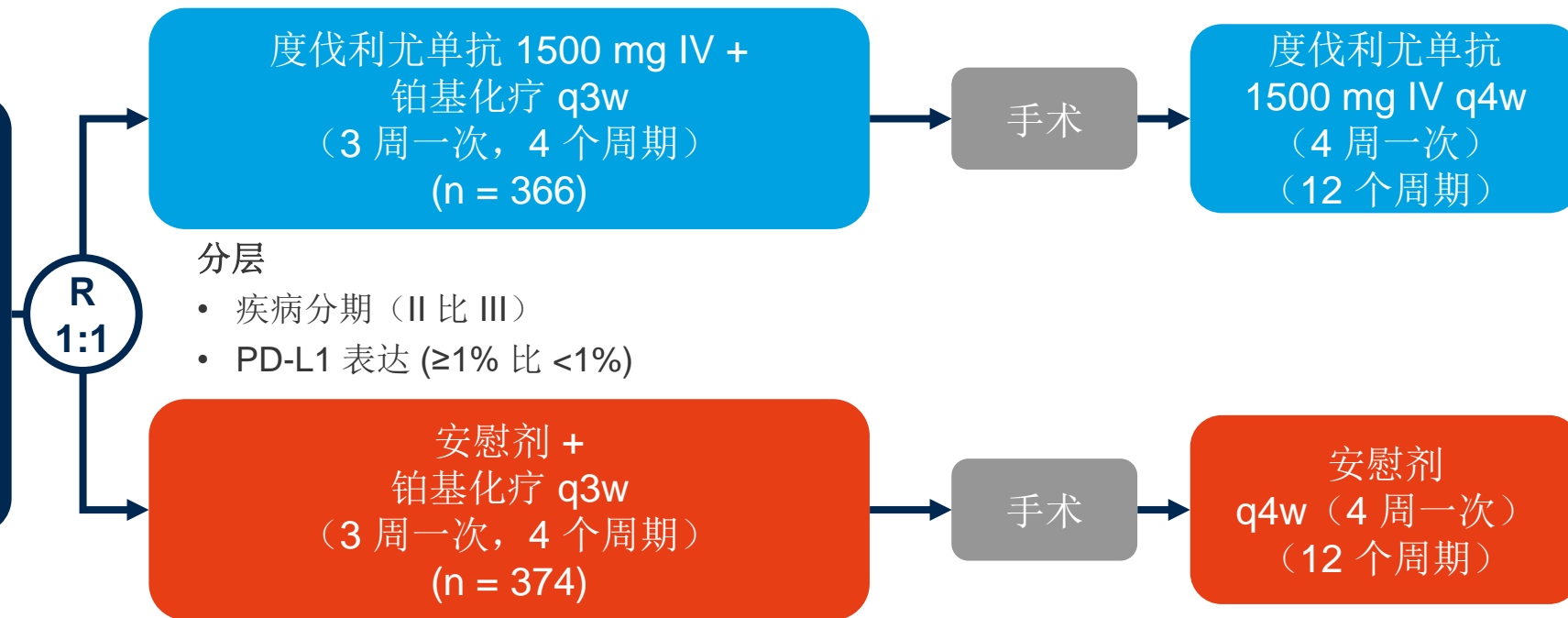
# CT005: AEGEAN: 在可切除 NSCLC 患者中进行新辅助度伐单抗 + 化疗后接受辅助度伐单抗治疗的 3 期试验 — Heymach JV 等人

## • 研究目的

- 在 3 期 AEGEAN 临床试验的首次中期分析中，研究新辅助度伐单抗 + 化疗后接受辅助度伐单抗治疗对可切除 NSCLC 患者的疗效和安全性

### 关键患者纳入标准\*

- 可切除 NSCLC (阶段 IIA–IIIB[N2], AJCC 第 8 版)
  - 未经治疗
  - 无 EGFR/ALK 畸变
  - ECOG PS 评分 0–1
- (n = 802)



### 主要终点

- pCR (病理完全缓解)、EFS (无事件生存)

### 次要终点

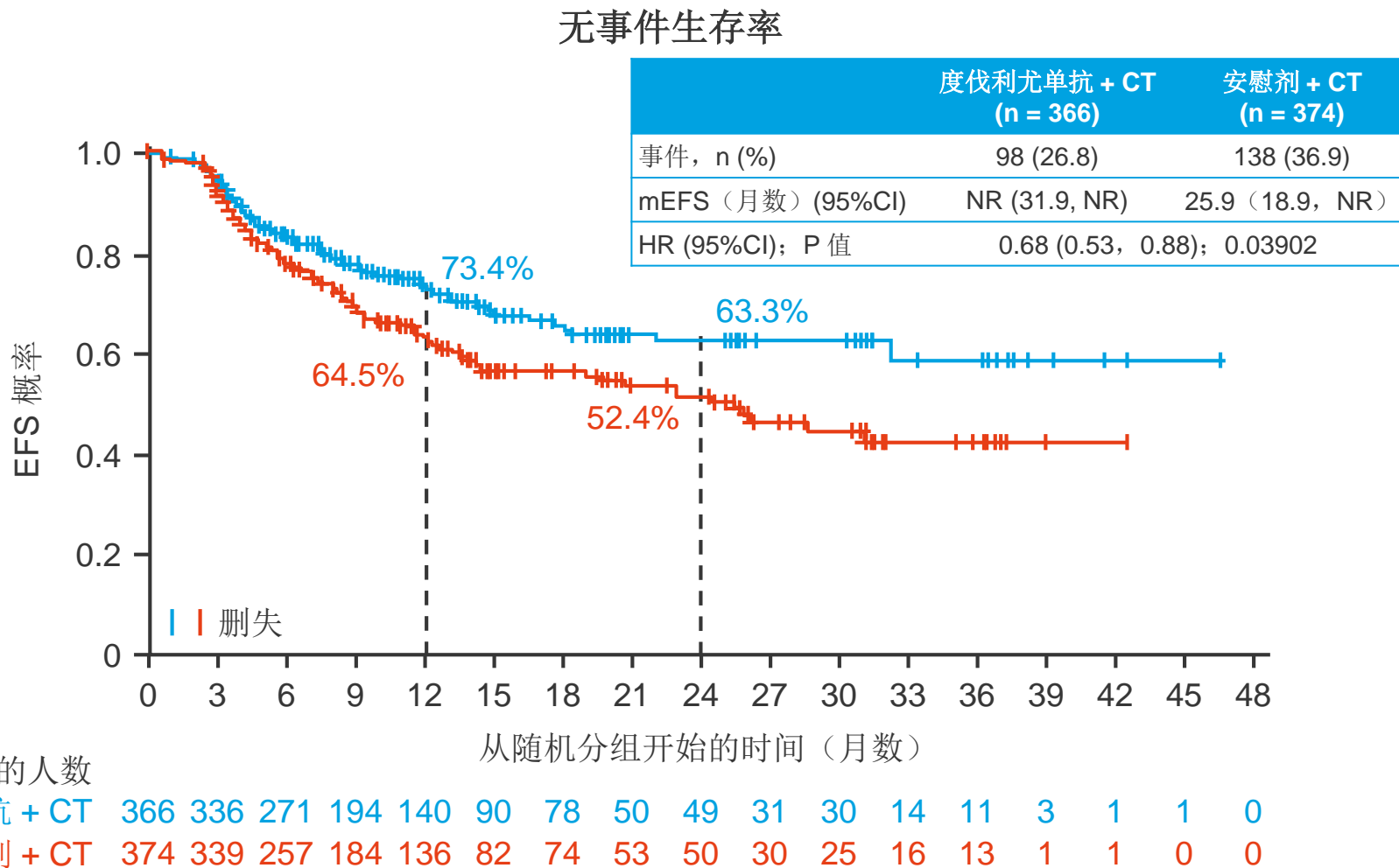
- MPR (主要病理学缓解)、DFS (无病生存期)、OS (总生存期)

\*在患者招募期间对方案进行了修订，将以下患者排除在外：除肿瘤尺寸原因之外，含有被分类为 T4 类肿瘤的患者；计划进行肺切除术；存在记录在案的 EGFR/ALK 畸变

# CT005: AEGEAN: 在可切除 NSCLC 患者中进行新辅助度伐单抗 + 化疗后接受辅助度伐单抗治疗的 3 期试验 — Heymach JV 等人

## • 关键结果

	度伐利尤单抗 (n = 366)	安慰剂 (n = 374)
pCR 率 (%)	17.2	4.3
偏差 (95%CI); P 值	13.0 (8.7, 17.6); 0.000036*	
MPR 率, %	33.3	12.3
偏差 (95%CI); P 值	21.0 (15.1, 26.9); 0.000002*	

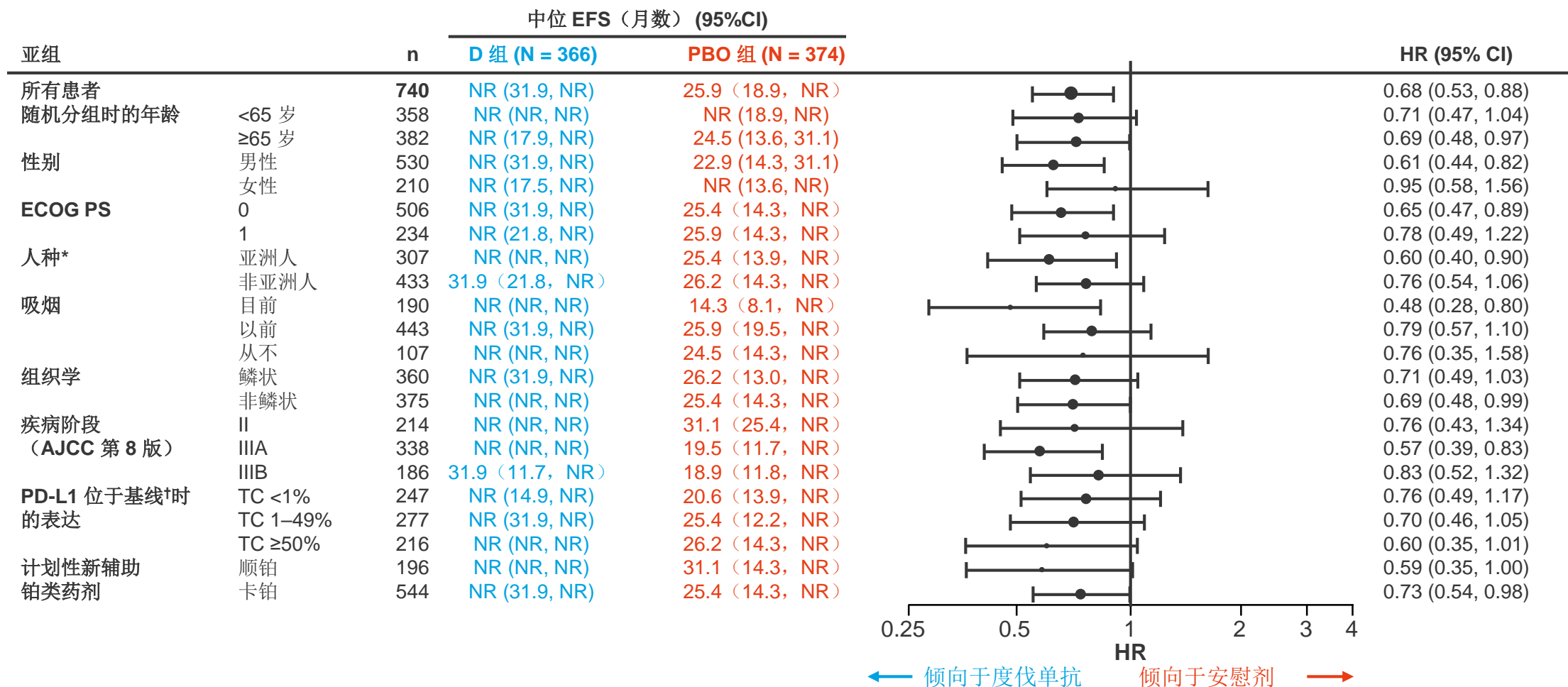


删失患者随访的中位随访 (范围) 时间: 11.7 个月 (0-46.1); EFS 成熟度: 31.9%

\*基于中期分析 (n = 402)

# CT005: AEGEAN: 在可切除 NSCLC 患者中进行新辅助度伐单抗 + 化疗后接受辅助度伐单抗治疗的 3 期试验 — Heymach JV 等人

## • 关键结果 (续)



\*根据电子案例报告自行上报人种情况;

†通过 Ventana SP263 IHC 测定确定

# CT005: AEGEAN: 在可切除 NSCLC 患者中进行新辅助度伐单抗 + 化疗后接受辅助度伐单抗治疗的 3 期试验 — Heymach JV 等人

- 关键结果 (续)

AE, n (%)	度伐利尤单抗 (n = 400)	安慰剂 (n = 399)
3/4级 TRAE (治疗相关不良事件)	129 (32.3)	132 (33.1)
TRAE 致死	7 (1.8)	2 (0.5)
3/4 级免疫介导 AE (不良事件)	16 (4.0)	10 (2.5)
肺炎 (任意级别)	15 (3.8)	7 (1.8)

患者 3/4 级 AE 发生率 ≥1% 的比例, %	度伐利尤单抗	安慰剂
中性粒细胞计数下降	9.8	10.8
嗜中性白血球减少症	9.0	9.5
贫血症	6.5	6.5
新冠肺炎	1.5	1.0
呕吐	0.8	1.0
乏力	0	1.3

- 结论

- 在可切除 NSCLC 的患者中, 与仅接受新辅助化疗相比, 新辅助度伐单抗 + 铂基化疗使 pCR 和 EFS 出现显著改善, 并且在中期分析中具备可控的安全特性

# 晚期 NSCLC 无法根治的第三阶段和第四阶段

---

靶向治疗

# CT028: 高选择性、强效的 KRAS G12C 抑制剂 LY3537982 用于 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的首次人体试验 1 期研究 — Murciano-Goroff YR 等人

## • 研究目的

- 在 1 期试验中，研究 LY3537982（一种 KRAS G12C 抑制剂）对晚期实体瘤患者与 KRAS G12C 突变患者（包括 NSCLC 在内）的疗效和安全性

1a 期  
单一升级疗法  
(n = 84)

1b 期  
联合扩展  
(n = 36)

### 主要患者纳入标准

- 局部晚期或转移性实体瘤
- KRAS G12C 突变
- ECOG PS 评分 0–1

A 部分：晚期实体瘤  
LY3537982

50、100、150、200 mg BID  
(一天两次)

B4 部分：NSCLC\*  
LY3537982 50、100、150 mg/天 +  
派姆单抗 200 mg q3w  
(每 3 周 1 次)

C2 部分：CRC†  
LY3537982, 100、150 mg/天 +  
西妥昔单抗 400 mg/m<sup>2</sup> C1D1,  
然后 250 mg/m<sup>2</sup> qw  
(每周一次)

### 关键终点

- 安全性、MTD（最大耐受剂量）、RP2D（II 期临床试验推荐剂量）、PK（药物代谢动力学）、ORR（客观应答率）、DoR（应答持续时间）

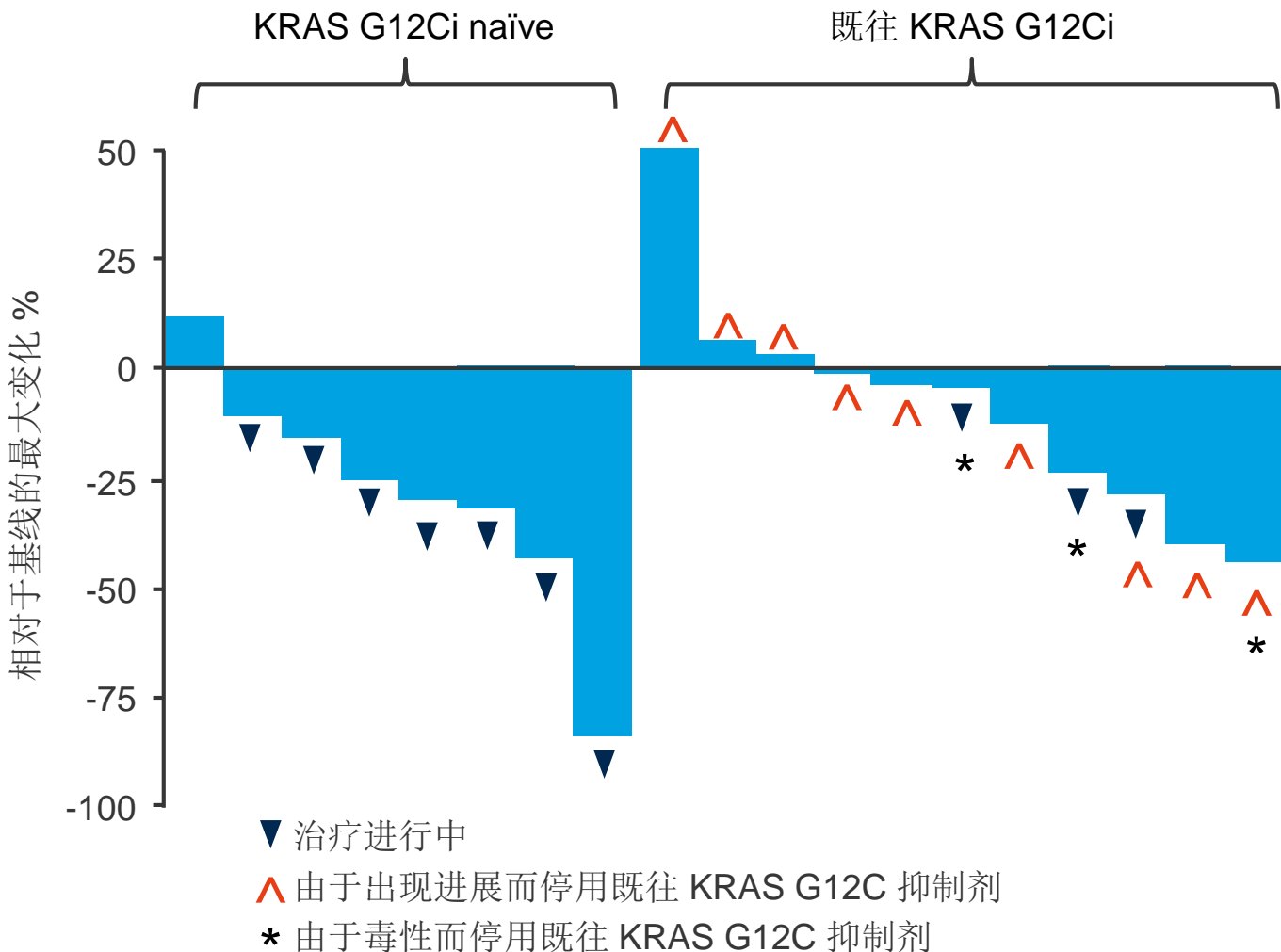
\*接受事先化疗，抗 PD-(L)1 或 KRAS G12C 抑制剂；

†事前需要氟嘧啶、奥沙利铂或伊立替康

# CT028: 高选择性、强效的 KRAS G12C 抑制剂 Ly3537982 用于 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的首次人体试验 1 期研究 — Murciano-Goroff YR 等人

## • 关键结果

NSCLC 患者对单一升级疗法的应答情况

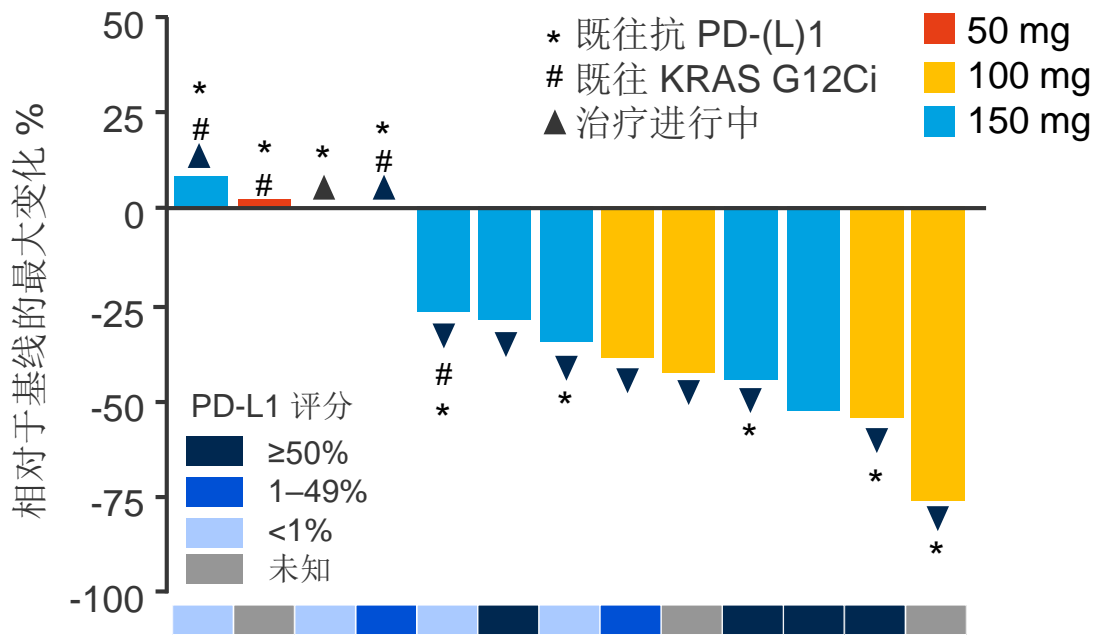


疗效可评估	ORR, n/N (%)	DCR, %
G12C 抑制剂 naïve	3/8 (38)	7/8 (88)
既往 G12C 抑制剂	1/14 (7)	9/14 (64)

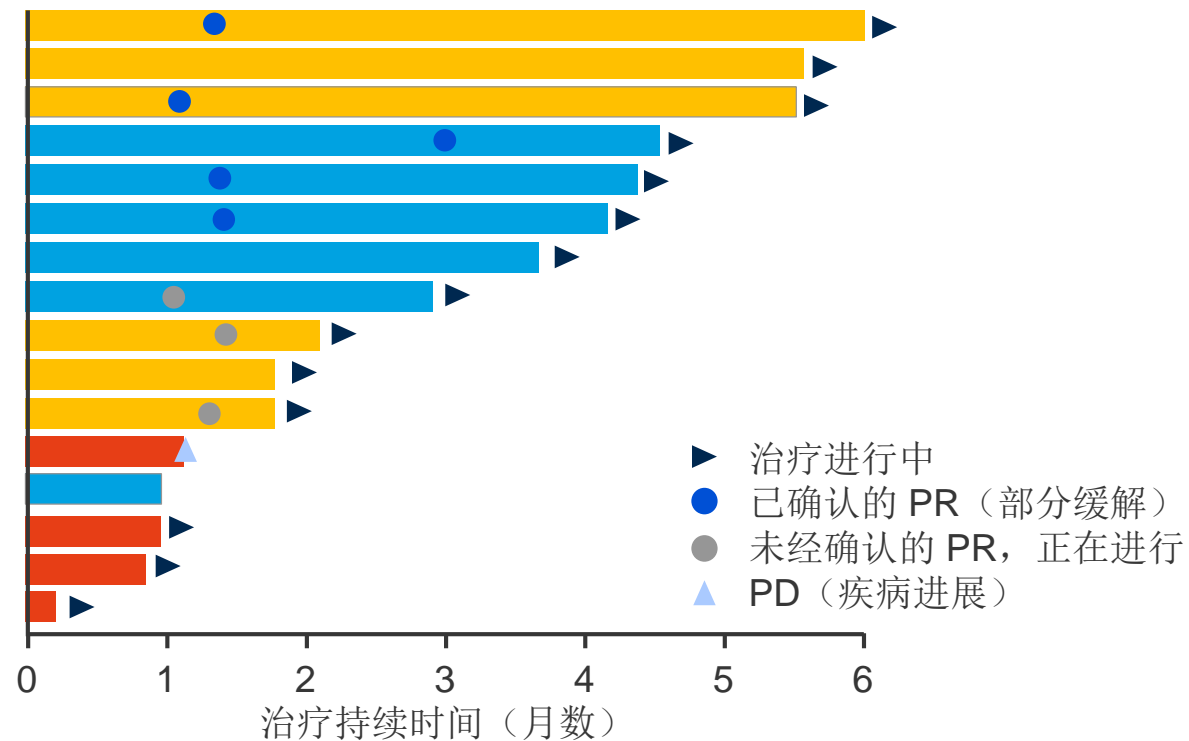
# CT028: 高选择性、强效的 KRAS G12C 抑制剂 Ly3537982 用于 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的首次人体试验 1 期研究 — Murciano-Goroff YR 等人

## 关键结果 (续)

队列 B4 中 NSCLC 患者的应答情况:  
LY3537982 + 派姆单抗



患者的可评估疗效	KRAS G12Ci naïve (n = 9)	既往 KRAS G12Ci (n = 4)
ORR, n (%)	7 (78)	1 (25)
BOR, n (%)		
CR	-	-
PR	7 (78)	1 (25)
SD	2 (22)	2 (50)
PD	-	1 (25)
DCR, n (%)	9 (100)	3 (75)



- 100% (8/8) 的患者进行了持续应答
- 中位应答时间为 1.4 个月
- 在 7 名 KRAS G12C 抑制剂 naïve 的应答者中, 有 3 位的 PD-L1 评分 ≥50%

# CT028: 高选择性、强效的 KRAS G12C 抑制剂 Ly3537982 用于 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的首次人体试验 1 期研究 — Murciano-Goroff YR 等人

- 关键结果（续）

队列 B4: NSCLC LY3537982 + 派姆单抗		
≥ 3 级的 TRAE, %	50 mg BID (n = 4) + 100 mg BID (n = 6)	150 mg BID (n = 6)
腹泻	10	0
ALT 增加	-	33
AST 增加	-	33

- 结论

- 在晚期 NSCLC 和 KRAS G12C 突变患者中，LY3537982 + 派姆单抗表现出良好的安全性与可观的抗肿瘤活性，在接受 KRAS G12C 抑制剂 naïve 的患者中尤其如此

# CT033: 一项 1b 期、开放标签、剂量递增的扩展研究对晚期或难治性实体瘤患者进行了 RAF 二聚体抑制剂 lifirafenib 与 MEK 抑制剂 mirdametininib 联合治疗, 在安全性、药代动力学与抗肿瘤活性方面有所发现 — Solomon B 等人

## • 研究目的

- 在 1b 期试验中, 研究 RAF 二聚体抑制剂 lifirafenib 与 MEK 抑制剂 mirdametininib 对晚期或难治性实体瘤 (包括 NSCLC) 患者的疗效和安全性

## 剂量递增

Mirdametininib 2 mg/天 + lifirafenib 15 或 20 mg/天, 连续用药

Mirdametininib 3 或 4 mg/天 + lifirafenib 20 mg/天; 给药 5 天/停药 2 天, 间歇用药

(导入 14 天)

(Mirdametininib 3 mg/天 + lifirafenib 10 mg/天) → mirdametininib 3 mg/天 + lifirafenib 20 mg/天

(Mirdametininib 2 mg/天 + lifirafenib 10 mg/天) → mirdametininib 2 mg/天 + lifirafenib 15 mg/天

(Mirdametininib 2 mg/天 + lifirafenib 10 mg/天) → mirdametininib 2 mg/天 + lifirafenib 20 mg/天

(Mirdametininib 3 mg/天 + lifirafenib 10 mg/天) → mirdametininib 3 mg/天 + lifirafenib 15 mg/天

(Mirdametininib 4 mg/天 + lifirafenib 10 mg/天) → mirdametininib 4 mg/天 + lifirafenib 15 mg/天

给药 5 天/停药 2 天, 间歇用药

## 主要患者纳入标准

- 晚期实体瘤
  - MAPK 通路突变\*
- (n = 71)

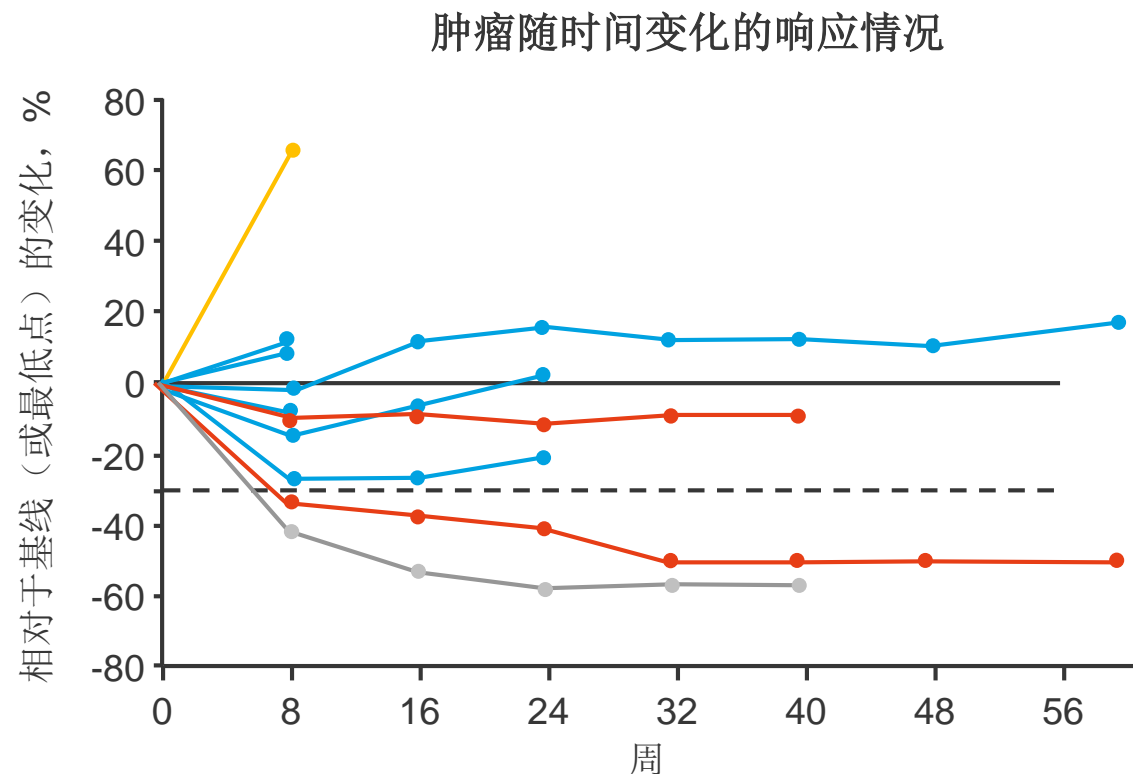
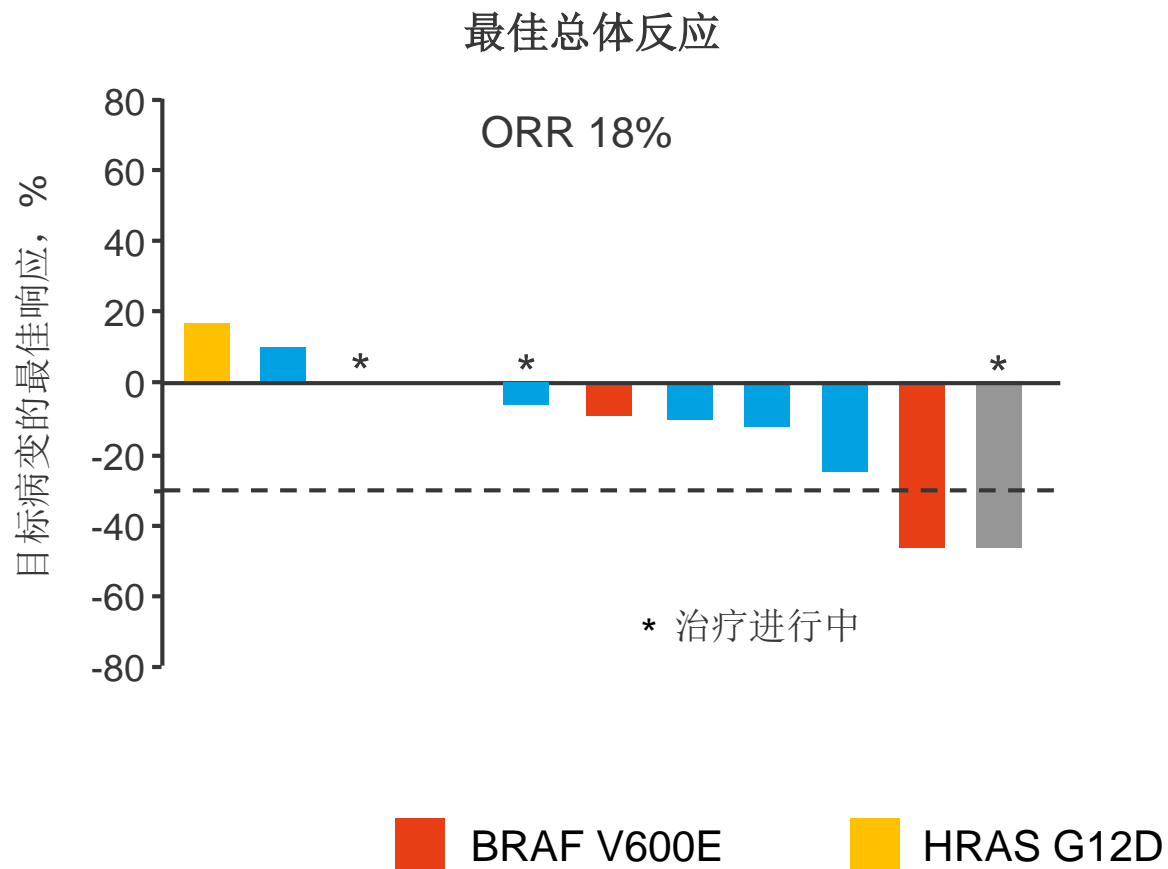
## 关键终点

- 安全性、MTD、RP2D、PK

# CT033: 一项 1b 期、开放标签、剂量递增的扩展研究对晚期或难治性实体瘤患者进行了 RAF 二聚体抑制剂 **lifirafenib** 与 MEK 抑制剂 **mirdametinib** 联合治疗, 在安全性、药代动力学与抗肿瘤活性方面有所发现 — Solomon B 等人

- 关键结果

可评估的 NSCLC 患者的应答情况 (n = 11)



# CT033: 一项 1b 期、开放标签、剂量递增的扩展研究对晚期或难治性实体瘤患者进行了 RAF 二聚体抑制剂 lifirafenib 与 MEK 抑制剂 mirdametininib 联合治疗, 在安全性、药代动力学与抗肿瘤活性方面有所发现 — Solomon B 等人

## • 关键结果 (续)

所有患者中 ≥ 3 级的 TRAE, %	Lifirafenib + mirdametininib
血小板减少症/血小板数量减少	5.6
腹泻	1.4
ALT 增加	1.4
AST 增加	1.4
斑状丘疹	1.4
射血分数下降	1.4

所有患者的 AE, n (%)	无 导入剂量 (n = 31)	有 导入剂量 (n = 40)
紧急治疗	31 (100)	40 (100)
与 lifirafenib 有关	28 (90.3)	34 (85.0)
与 mirdametininib 有关	28 (90.3)	35 (87.5)
严重	17 (54.8)	13 (32.5)
与 lifirafenib 有关	7 (22.6)	3 (7.5)
与 mirdametininib 有关	4 (12.9)	4 (10.0)
DLT (剂量限制毒性)	6 (19.4)	1 (2.5)
导致剂量改变	22 (71.0)	19 (47.5)
导致治疗中断	2 (6.5)	2 (5.0)
导致死亡	1 (3.2)	3 (7.5)

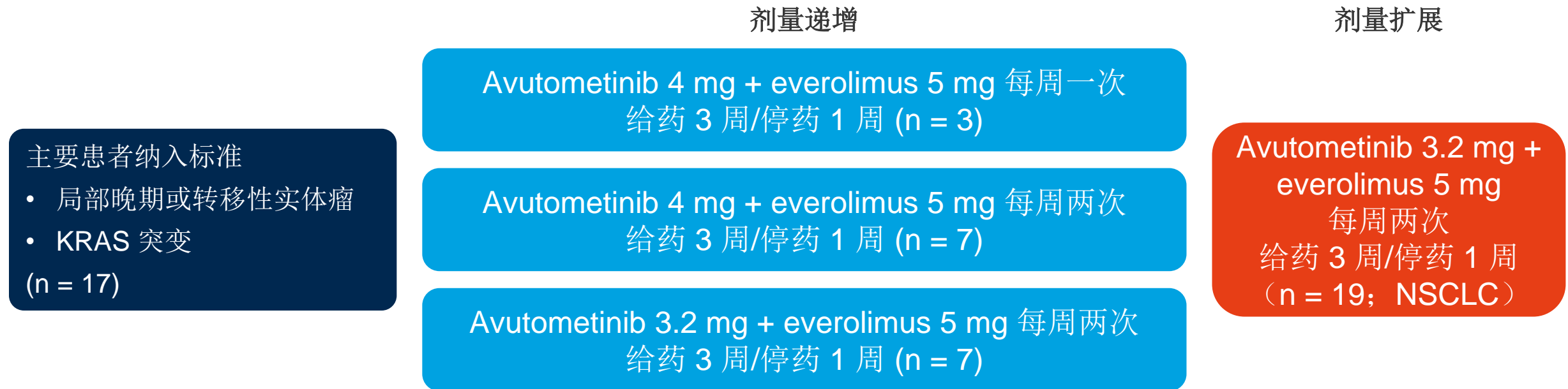
## • 结论

- 在晚期 NSCLC 患者中, lifirafenib + mirdametininib 展现出潜在的抗肿瘤活性, 特别是在存在 NRAS 与 BRAF 突变的患者中, 具有良好的安全性

# 3461: RAF/MEK 抑制剂 avutometinib (VS-6766) 与 mTOR 抑制剂 everolimus 联合治疗 KRAS 突变的非小细胞肺癌临床前与临床评估 — Rodney S 等人

- 研究目的

- 研究 RAF/MEK 抑制剂 avutometinib 联合 everolimus 治疗 NSCLC 与 KRAS 突变患者的疗效和安全性

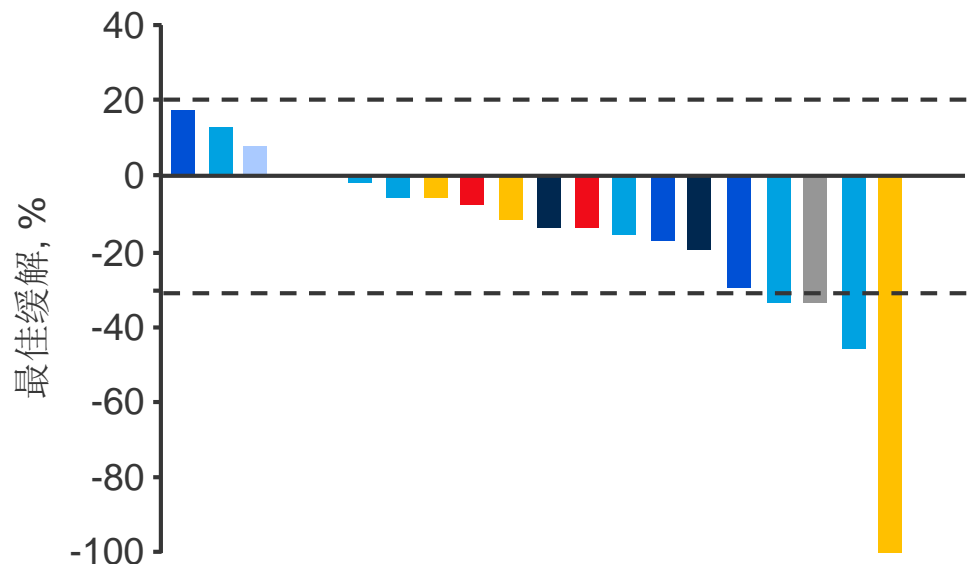


## 关键终点

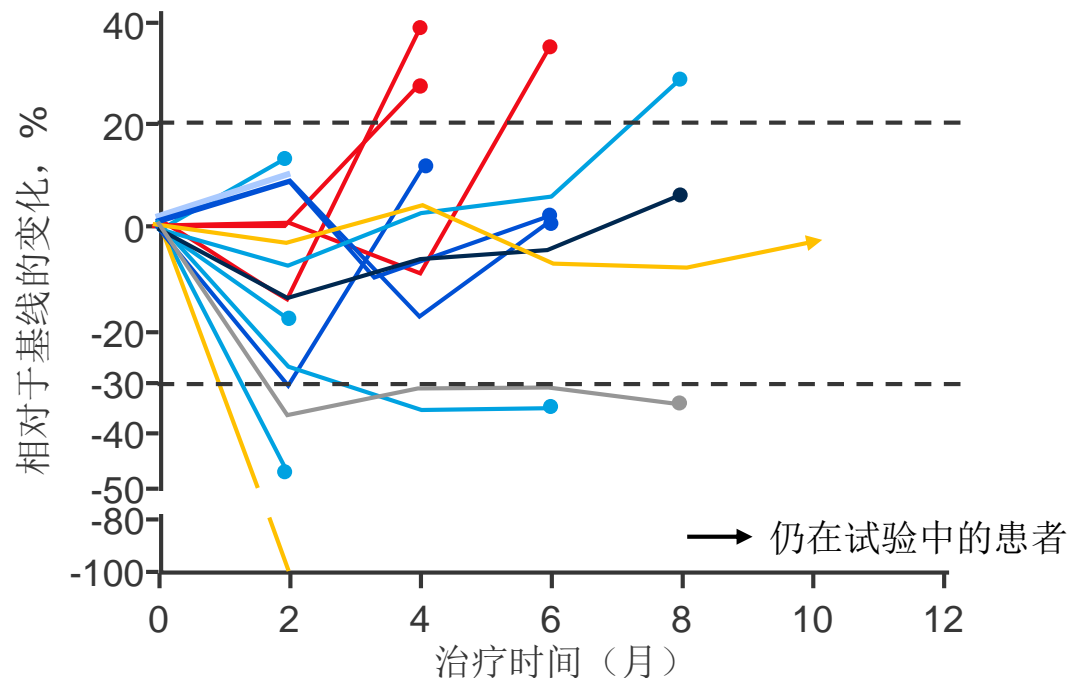
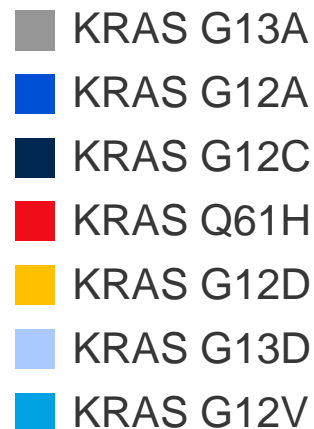
- 安全性、MTD（最大耐受剂量）、RP2D（II 期临床试验推荐剂量）、PK（药物代谢动力学）、ORR（客观应答率）、DoR（应答持续时间）

# 3461: RAF/MEK 抑制剂 avutometinib (VS-6766) 与 mTOR 抑制剂 everolimus 联合治疗 KRAS 突变的非小细胞肺癌临床前与临床评估 — Rodney S 等人

## • 关键结果



## NSCLC 患者的应答情况



- mPFS 3.7 个月 (95%CI 2.8, 7.2)
- 19 名患者至少接受一次治疗后扫描
- 在 9/19 (47%) 的患者身上展现出临床疗效 (即完成 6 x 28 天的周期治疗)
- 数据表明 KRAS 突变患者 (包括非 G12C 变异体的患者) 的 ORR 和 PFS 具有临床意义

# 3461: RAF/MEK 抑制剂 avutometinib (VS-6766) 与 mTOR 抑制剂 everolimus 联合治疗 KRAS 突变的非小细胞肺癌临床前与临床评估 — Rodney S 等人

- 关键结果（续）

剂量递增期间的 DLT	n/N
Avutometinib 4 mg + everolimus 5 mg 每周1次，给药 3 周/停药 1 周	0/3
Avutometinib 4 mg + everolimus 5 mg 每周两次，给药 3 周/停药 1 周	2/7
Avutometinib 3.2 mg + everolimus 5 mg 每周两次，服用 3 周/停用 1 周	1/7

- 结论

- 在大量接受过既往治疗的 NSCLC 与 KRAS 突变患者中，有关 avutometinib + everolimus 的早期数据表明，其抗肿瘤活性引人关注，且安全性可控

# 其他恶性肿瘤

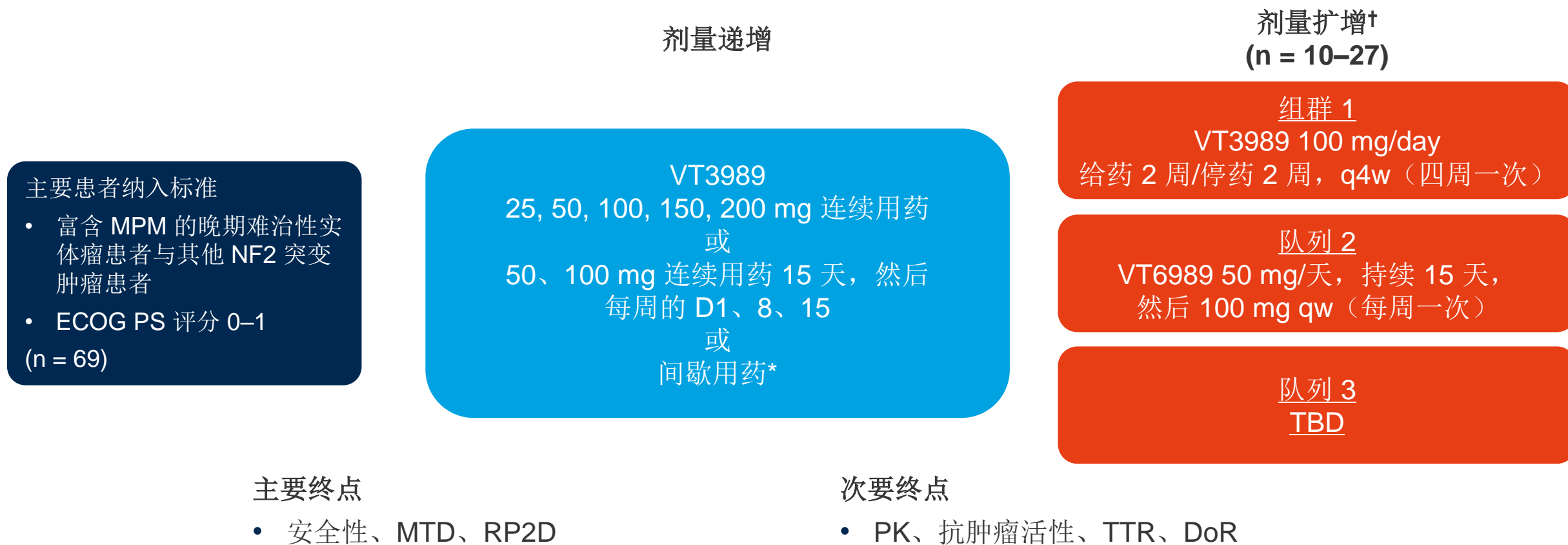
---

SCLC、间皮瘤和胸腺上皮瘤

# CT006: Vt3989 (相关蛋白 (YAP)/转录增强剂激活域 (TEAD) 的抑制剂) 在富含恶性间皮瘤与其他神经纤维瘤2 (NF2) 突变的晚期实体瘤患者 (PTS) 中进行的首创用药、首次人体 1 期试验 — Yap TA 等人

## • 研究目的

- 在 1 期试验中，研究 YAP/TEAD 抑制剂 VT3989 对晚期实体瘤（包括恶性胸膜间皮瘤）患者的疗效和安全性

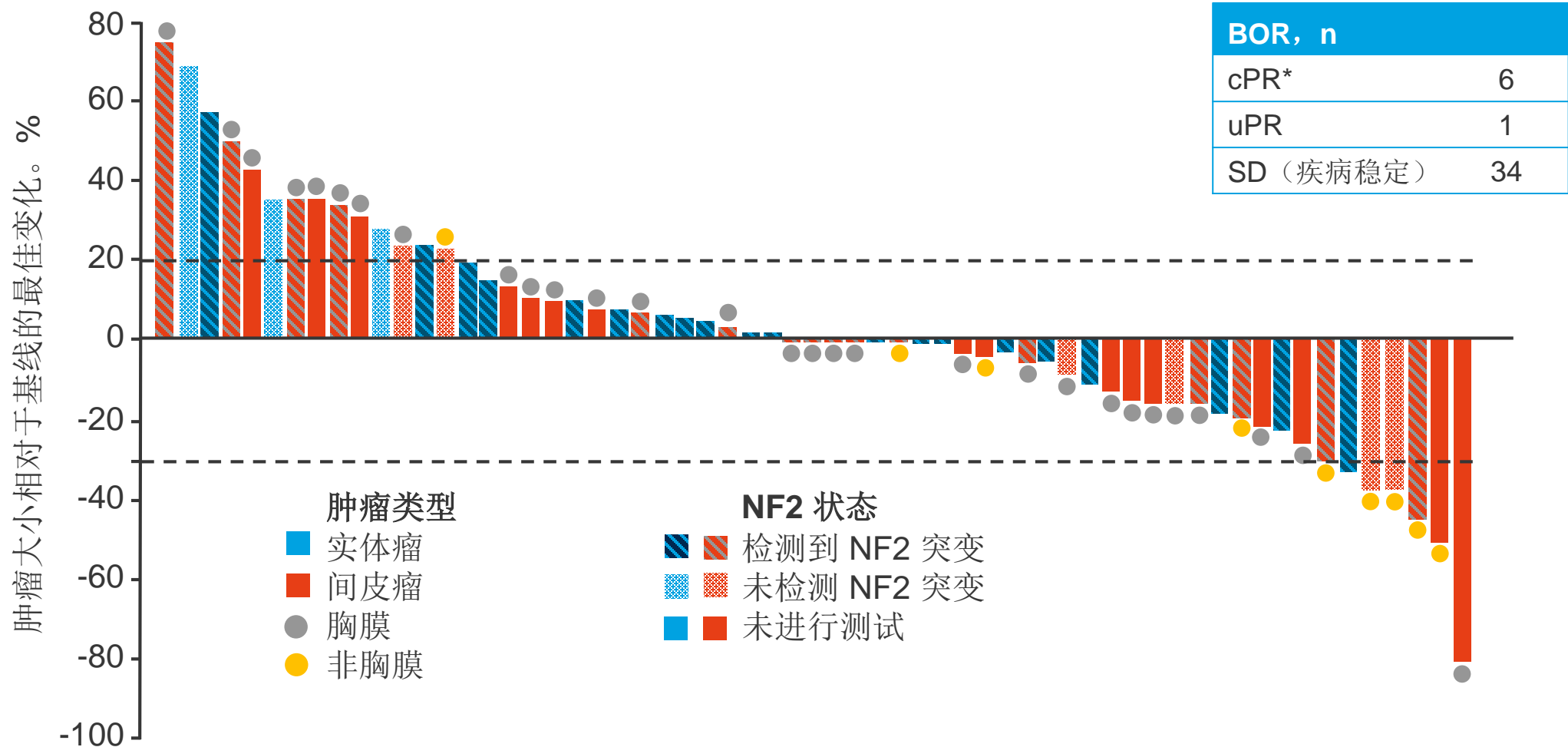


\*200 mg，给药 2 周/停药 1 周、200 mg，给药 1 周/停药 2 周、200 mg，给药 2 周/停药 2 周、100 mg，给药 2 周/停药 2 周、150 mg，给药 1 周/停药 3 周；†患有间皮瘤，伴有或无 NF2 突变的患者

# CT006: Vt3989 (相关蛋白 (YAP)/转录增强剂激活域 (TEAD) 的抑制剂) 在富含恶性间皮瘤与其他神经纤维瘤2 (NF2) 突变的晚期实体瘤患者 (PTS) 中进行的首创用药、首次人体 1 期试验 — Yap TA 等人

## 关键结果

NF2 突变导致的抗肿瘤活性



\*5 人患有间皮瘤, 1 人患有 NF2 梭形细胞肉瘤

# CT006: Vt3989 (相关蛋白 (YAP)/转录增强剂激活域 (TEAD) 的抑制剂) 在富含恶性间皮瘤与其他神经纤维瘤2 (NF2) 突变的晚期实体瘤患者 (PTS) 中进行的首创用药、首次人体 1 期试验 — Yap TA 等人

- 关键结果 (续)

所有患者的 TRAE (n=69), n (%)	所有等级	3 级
蛋白尿	37 (53.5)	3 (4.3)
外周性水肿	25 (36.2)	1 (1.4)
疲劳	17 (24.6)	1 (1.4)
恶心	14 (20.3)	0
ALT 增加	8 (11.6)	1 (1.4)
AST 增加	8 (11.6)	1 (1.4)
胆固醇增加	5 (7.2)	0
厌食	5 (7.2)	0
高脂血	5 (7.2)	0
眼眶周围水肿	5 (7.2)	0

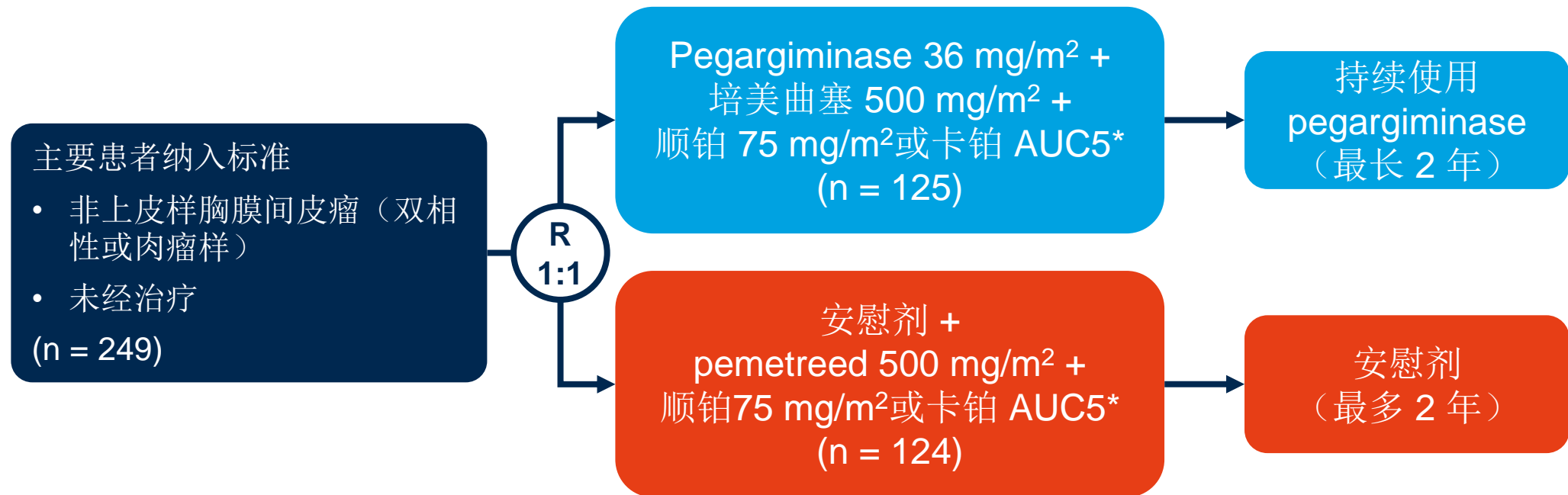
- 结论

- 在存在或不存在 NF2 突变的晚期间皮瘤患者中，VT6989 展现出良好的抗肿瘤活性，且在用药中断/减少或间歇性减少用药来逆转或避免蛋白尿时，通常表现出良好的耐受性

# CT007: 对非上皮样胸膜间皮瘤患者使用 pegargiminase + 化疗与安慰剂 + 化疗进行对比的 2-3 期试验 — Szlosarek PW 等人

## • 研究目的

- 在 2/3 期 ATOMIC-Meso 试验中，研究采用精氨酸耗竭剂 pegargiminase + 化疗治疗非上皮样胸膜间皮瘤患者的疗效和安全性



### 主要终点

- OS

### 次要终点

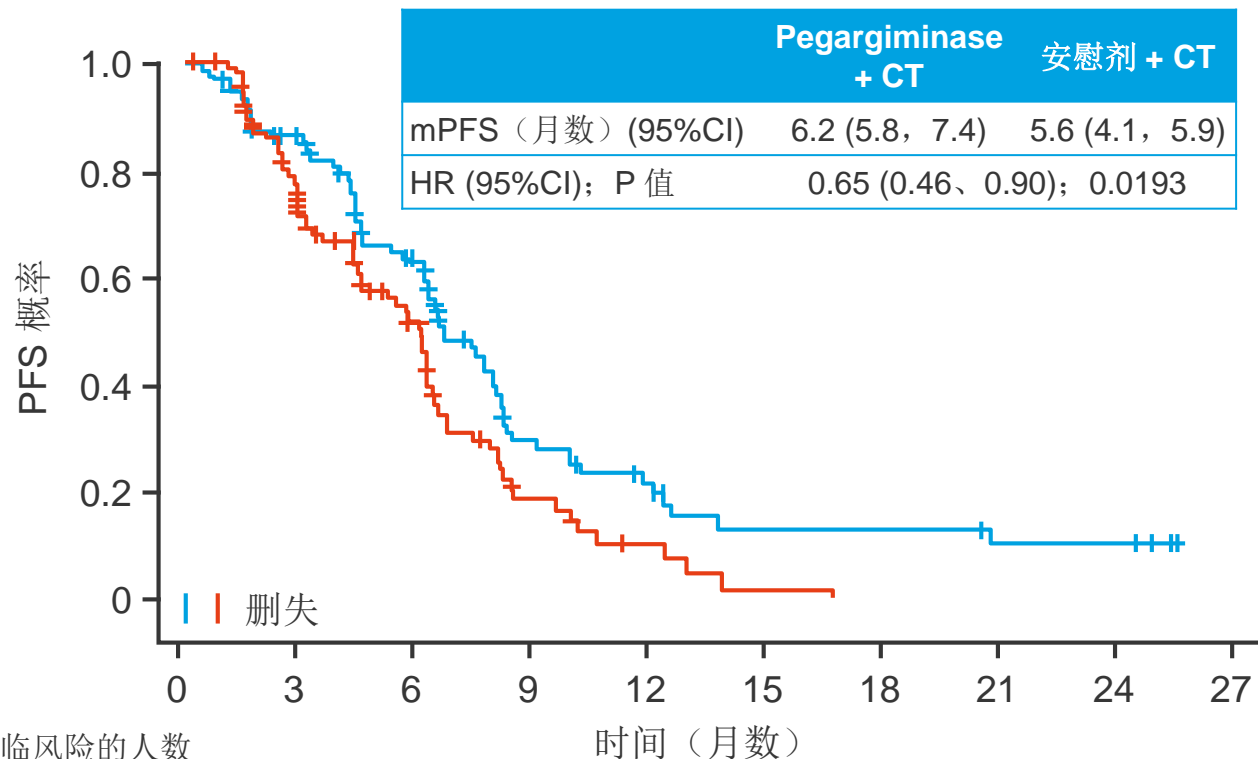
- PFS、ORR、应答情况、安全性

\*每周一次，随化疗给予 pegargiminase 或安慰剂（第 1 - 18 周），如果 48 小时之前已给过药，则第 1 周期除外，每 3 周一次，给予 pemetrexed 与铂 IV，最多 6 个周期（第 1、4、7、10、13 和 16 周）

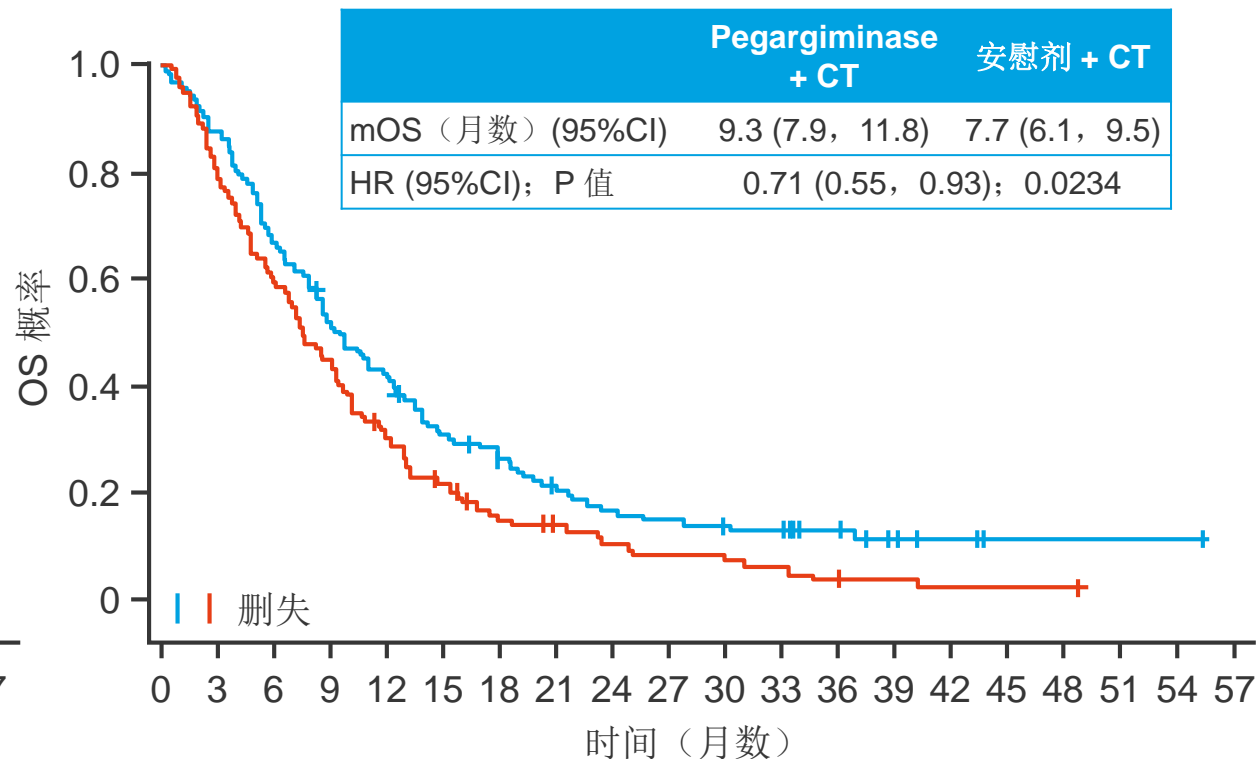
# CT007: 对非上皮样胸膜间皮瘤患者使用 pegargiminas + 化疗与安慰剂 + 化疗进行对比的 2-3 期试验 — Szlosarek PW 等人

## • 关键结果

### 无进展生存期



### 总体生存率



面临风险的人数

时间 (月数)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
PEG 125	125	76	42	19	7	6	6	4	2	0
PBO 124	124	62	23	10	3	1	0			

时间 (月数)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
PEG 125	125	109	83	63	51	36	31	22	17	15	14	12	9	5	3	1	1	1	1	0
PBO 124	124	102	75	55	38	25	16	12	9	7	7	5	3	2	1	1	1	0		

## CT007: 对非上皮样胸膜间皮瘤患者使用 pegargiminas + 化疗与安慰剂 + 化疗进行对比的 2-3 期试验 — Szlosarek PW 等人

### • 关键结果 (续)

缓解率, n (%)	Pegargiminas (n = 87)	安慰剂 (n = 89)	P 值
ORR, n (%)	12 (13.8)	12 (13.5)	0.95
BOR (最佳总体疗效), n (%)			
CR (完全缓解)	0	1 (1.1)	
PR	12 (13.8)	11 (12.4)	
SD (疾病稳定)	62 (71.3)	56 (62.9)	
PD (疾病进展)	6 (6.9)	10 (11.2)	
NE/缺失	7 (8.0)	11 (12.4)	
DCR (%) (95%CI)	85.1 (75.8, 91.8)	76.4 (66.2, 87.4)	0.15

≥3 级的TRAE, n (%)	Pegargiminas (n = 125)	安慰剂 (n=124)
任何不良事件	36 (28.8)	21 (16.9)
中性粒细胞计数下降	7 (5.6)	2 (1.6)
贫血症	6 (4.8)	3 (2.4)
嗜中性白血球减少症	6 (4.8)	2 (1.6)
血小板数量减少	4 (3.2)	2 (1.6)
白细胞计数下降	3 (2.4)	0
过敏反应	3 (2.4)	0
恶心	2 (1.6)	1 (0.8)
疲劳	2 (1.6)	2 (1.6)
中性粒细胞减少性败血症	2 (1.6)	1 (0.8)
低钠血症	2 (1.6)	0

### • 结论

- 在非上皮样胸膜间皮瘤患者中，pegargiminas + 化疗展现出引人振奋的活性，与标准化疗相比，其 OS 和 PFS 有所改善，且总体耐受性良好