

一项关于PD-L1单克隆抗体CS1001的多中心、开放标签、剂量扩展的Ib期临床试验：CS1001单药治疗高度微卫星不稳定或错配修复缺失实体瘤患者的初步结果

A Multi-Center, Open-Label, and Dose-Expansion Phase Ib Study of CS1001, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Human Monoclonal Antibody: Preliminary Results of CS1001 Monotherapy in Patients with High Microsatellite Instability (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Solid Tumors

沈琳¹; 李进²; 曹军宁³; 张清媛⁴; 高全立⁵; 徐农⁶; 丁吉远⁷; 王晶茹⁷; 戴杭君⁷;
王寅⁷; 史青梅⁷; 杨建新⁷

1. 北京大学肿瘤医院; 2. 上海市东方医院, 同济大学医学院; 3. 复旦大学附属肿瘤医院; 4. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院; 5. 郑州大学附属肿瘤医院; 6. 浙江大学附属第一医院; 7. 基石药业(苏州)有限公司

研究背景

抗PD-1/PD-L1 抗体对 MSI-H/dMMR 实体瘤治疗的 重大意义

- 高度微卫星不稳定/错配修复缺失 (MSI-H/dMMR) 存在于在不同早期/晚期肿瘤患者中
- FDA 先后批准PD-1单抗Keytruda®和OPDIVO®分别用于治疗不可切除的或转移性MSI-H/dMMR实体瘤和MSI-H/dMMR转移性结直肠癌
- 目前尚无PD-L1产品获批用于治疗MSI-H/dMMR实体瘤

CS1001的分子 特点及I期临床 研究简介

- CS1001: 由OMT转基因大鼠平台开发的国内首个全长全人源PD-L1靶向免疫球蛋白G4 (IgG4) 单克隆抗体
- CS1001-101 (GEMSTONE 101, NCT03312842) 研究已完成Ia 期剂量爬坡, 确定1200 mg Q3W 固定剂量为RP2D, 用于Ib 期剂量扩展和后续研究
- CS1001-101 研究Ib期包括多个特定肿瘤类型的扩展队列, 本队列评价CS1001单药在MSI-H/dMMR患者中的疗效和安全性

PD-1: 程序性死亡因子1; PD-L1: 程序性死亡因子配体1

2019年CSCO年会 厦门

GEMSTONE 101 Ib ≥2L MSI-H/dMMR 队列 研究设计

筛选期

关键入选标准

1. 经前线治疗失败且没有满意的替代治疗的MSI-H/dMMR不可手术或转移性实体瘤
2. ECOG PS 0或1

关键排除标准

1. 患原发性CNS肿瘤或脑膜转移或不稳定CNS转移者
2. 患有活动性或可能复发的自身免疫性疾病
3. 曾接受过靶向T细胞共调控蛋白（包括PD-1、PD-L1）的抗体/药物治疗者

治疗期

研究治疗

CS1001给药:

- 静脉输注
- 1200 mg
- Q3W

治疗终止

直至疾病进展
或出现不可耐
受的毒性

随访期

安全随访及
生存随访

- 研究者根据RECIST V1.1进行肿瘤评估
- 治疗期第一年内每9周，随后每12周评估一次

主要目的

在MSI-H/dMMR实体瘤患者中初步评价CS1001单药作为二线及后线治疗的抗肿瘤疗效

次要目的

进一步评价CS1001的安全性和耐受性

CNS: 中枢神经系统; ECOG: 美国东部肿瘤协作组评分; PD-1: 程序性死亡因子1; PD-L1: 程序性死亡因子配体1;
PS: 体能状态; Q3W: 每3周1次; RECIST V1.1: 实体瘤疗效评价标准版本1.1

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 人口统计学与基线特征

- CS1001-101的Ib期MSI-H/dMMR \geq 2L 队列共入组21例患者接受CS1001的治疗
- 9例患者仍在接受治疗，12例患者终止治疗
- 终止治疗的主要原因是疾病进展(8例)，患者决定终止接受治疗(2例)，死亡* (1例) 和其他原因** (1例)
- 没有患者因不良事件终止治疗

肿瘤类型	
所有入组患者	21
结直肠癌	18
胰腺癌	2
小肠癌	1

* 该患者因疾病进展死亡，继而终止治疗； ** 该患者因研究疾病而终止治疗

ECOG：美国东部肿瘤协作组；数据截止日期：2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

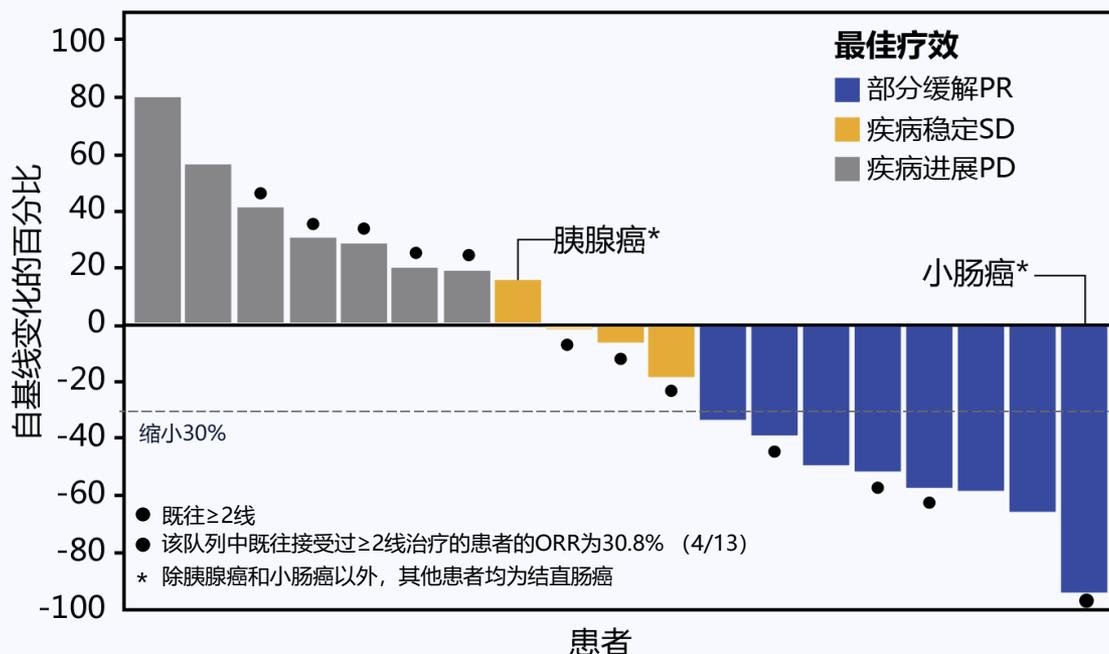
人口统计学与基线特征 (安全性分析集)	
入组人数	21
年龄 (岁) : 中位数 (范围)	53 (25-71)
性别:	
男性, n (%)	12 (57.1)
女性, n (%)	9 (42.9)
ECOG 评分:	
0, n (%)	0 (0)
1, n (%)	21 (100)
既往抗肿瘤治疗线数:	
\geq 2L, n (%)	13 (61.9)
治疗持续时间 (天) : 中位数 (范围)	137 (21-377)
距离初始诊断时间 (年) : 中位数 (范围)	1.32 (0.36-19.76)
肿瘤分期	
IV期, n (%)	21 (100)

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列

初步有效性数据——客观缓解率达38.1% (8/21)

接受治疗的21例患者均纳入有效性分析集，其中8例（38.1%）患者达到RECIST V1.1 标准定义的部分缓解（PR）

肿瘤靶病灶较基线变化（有效性分析集）



- 2例患者无基线后肿瘤评估，因此未在上图中呈现。这2例患者在有效性分析中的最佳疗效为不适用（NA），计为非缓解
- 8例PR患者中7例为结直肠癌，1例为小肠癌
- 6例患者PR在后续肿瘤评估中得到确证，确证的ORR为28.6%

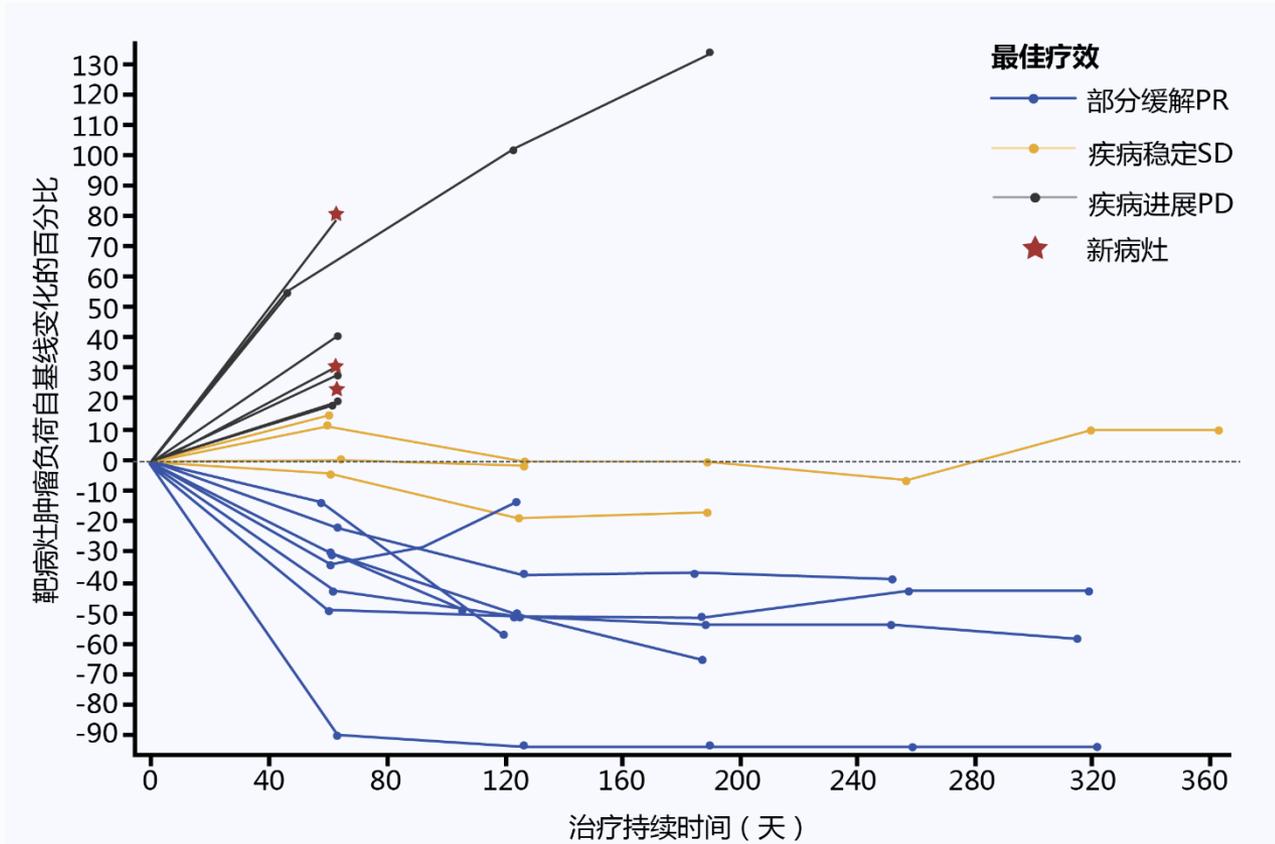
最佳疗效	合计 (N=21) n (%)
部分缓解 (PR)	8 (38.1)
疾病稳定 (SD)	4 (19.0)
疾病进展 (PD)	7 (33.3)
不适用 (NA)	2 (9.5)
客观缓解率 (ORR=CR+PR)	8 (38.1)
疾病控制 (DCR=CR+PR+SD)	12 (57.1)

RECIST V1.1: 实体瘤疗效评价标准版本1.1; 数据截止日期: 2019年7月1日

2019年 CSCO 年会 厦门

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 初步有效性数据——观察到持续的肿瘤缓解

靶病灶肿瘤负荷自基线变化百分比（有效性分析集）



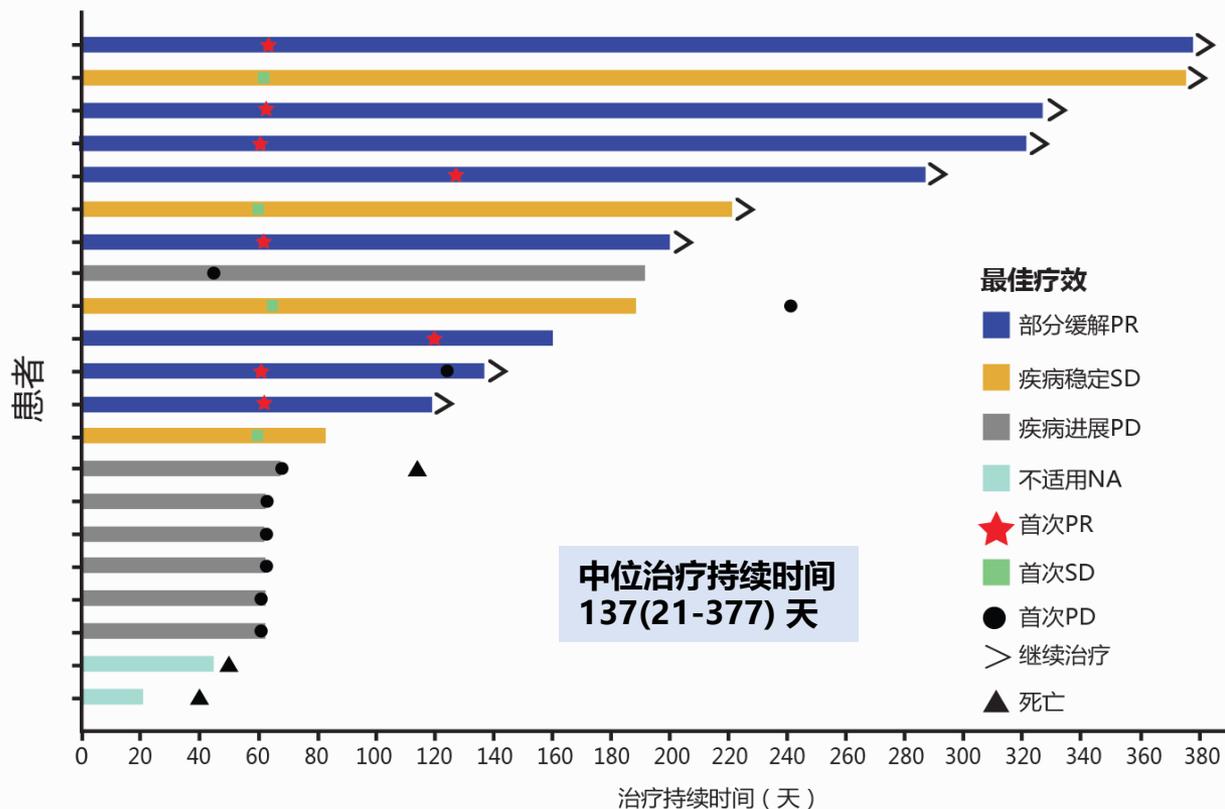
2例患者无基线后肿瘤评估，因此未在图中呈现

数据截止日期：2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 初步有效性数据——观察到持续的肿瘤缓解

治疗持续时间、个体最佳疗效、疾病进展 (有效性分析集)

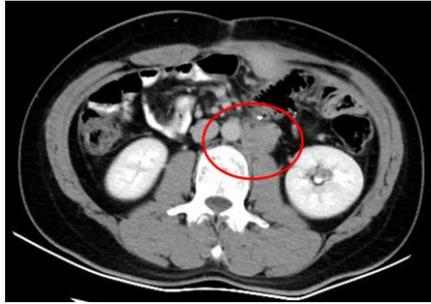
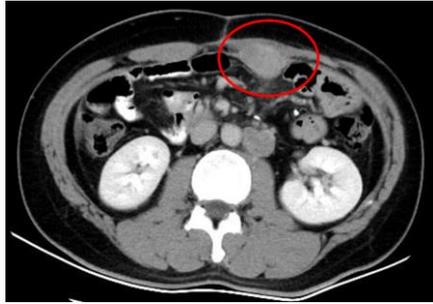


- 缓解持续时间 (DOR) 范围为从0.03+到8.6+个月, 中位缓解持续时间尚未达到
- 6例缓解发生在基线后首次肿瘤评估 (第9周)
- 8例达到疾病缓解的患者中, 7例患者仍在接受治疗

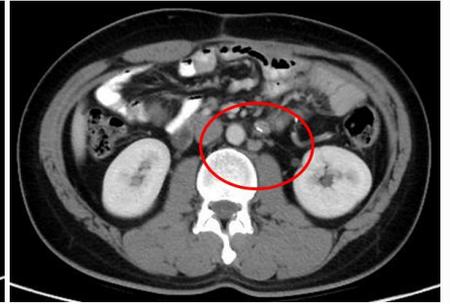
数据截止日期: 2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

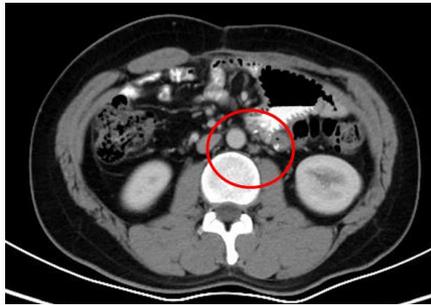
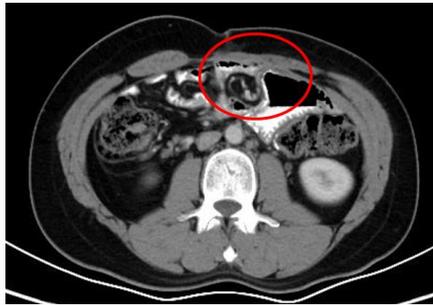
GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 初步有效性数据——患者实例



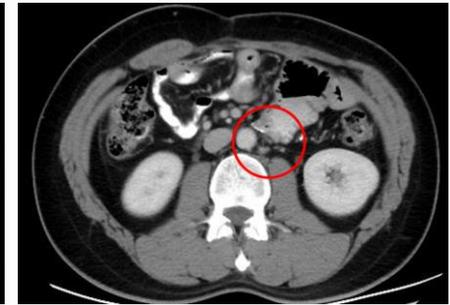
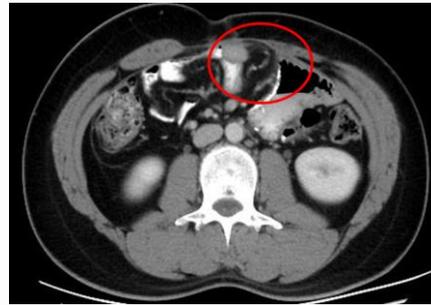
基线



第9周, \downarrow 90%, PR



第18周, \downarrow 93%, PR



第37周, \downarrow 93%, PR

患者男性, 32岁, 小肠癌IV期, 局部淋巴结转移, 已接受18个周期治疗, 目前仍在接受治疗

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 安全性数据——不良事件 (TEAE) 概述

描述	MSI-H/dMMR (N=21), n (%)
发生不良事件的患者人数	20 (95.9)
3/4/5级不良事件	5 (23.8)
与CS1001相关的不良事件	18 (85.7)
3/4/5级的与CS1001相关不良事件	1 (4.8)
严重不良事件 (SAE)	2 (9.5)
与CS1001相关的SAE	0 (0)
免疫相关的不良事件	9 (42.9)
导致治疗周期推迟的不良事件	3 (14.3)
导致CS1001停药的不良事件	0 (0)
导致死亡的不良事件	0 (0)
输液相关反应不良事件	0 (0)

- 2例 (9.5%) 患者发生了SAE, 但均与CS1001无关
- 9例 (42.9%) 患者发生免疫相关的不良事件, 严重程度均为1-2级

数据截止日期: 2019年7月1日

2019年 CSCO 年会 厦门

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 安全性数据——CS1001相关不良事件 (TRAE, 发生率 \geq 5%)

MedDRA首选术语	所有级别 (N=21), n(%)	\geq 3级 (N=21), n(%)
与CS1001相关的不良事件	18 (85.7)	1 (4.8)
贫血	5 (23.8)	1 (4.8) *
丙氨酸氨基转移酶升高	4 (19.0)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4 (19.0)	0
白细胞计数降低	4 (19.0)	0
淀粉酶升高	2 (9.5)	0
血小板计数降低	2 (9.5)	0
结合胆红素升高	2 (9.5)	0
中性粒细胞计数降低	2 (9.5)	0
心电图QT间期延长	2 (9.5)	0
便秘	2 (9.5)	0
甲状腺功能亢进症	2 (9.5)	0
咳嗽	2 (9.5)	0

* 该事件为3级不良事件 (贫血)

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 安全性数据——免疫相关不良事件 (irAE)

MedDRA 首选术语	所有级别 (N=21), n (%)
免疫相关的不良事件	9 (42.9) *
淀粉酶升高	2 (9.5)
血小板计数降低	2 (9.5)
甲状腺功能亢进症	2 (9.5)
丙氨酸氨基转移酶升高	1 (4.8)
血肌酸磷酸激酶MB升高	1 (4.8)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1 (4.8)
三碘甲状腺原氨酸升高	1 (4.8)
血碱性磷酸酶升高	1 (4.8)
甲状腺功能检查异常	1 (4.8)
游离甲状腺素降低	1 (4.8)
血促皮质激素减少	1 (4.8)
腹泻	1 (4.8)
便血	1 (4.8)
高尿酸血症	1 (4.8)
发热	1 (4.8)

* 所有事件均为1至2级

数据截止日期: 2019年7月1日; MedDRA:国际医学用语词典, 第22.0版

2019年 CSCO 年会 厦门

GEMSTONE 101 Ib \geq 2L MSI-H/dMMR 队列 研究总结

- ❑ CS1001在MSI-H/dMMR实体瘤患者中表现出初步的抗肿瘤活性，客观缓解率为38.1% (8/21)
- ❑ CS1001具有良好的安全性
 - 最常见CS1001相关不良事件为贫血、丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高；仅1例患者出现3级不良事件贫血，其他不良事件均为1到2级
 - 所有免疫相关不良事件的严重程度均为1到2级
 - 未报告与CS1001相关的严重不良事件
- ❑ 本研究结果支持在前线治疗失败、且没有满意替代治疗的MSI-H/dMMR不可手术或转移性实体瘤患者中进一步探索

致谢

**我们感谢参与研究的患者、他们的家人
感谢参与研究的研究者和临床研究中心
本研究由基石药业（苏州）有限公司申办**