

一项CS1003作用于中国晚期实体瘤及淋巴瘤患者的I期研究的初步安全性、药代动力学和有效性数据

Preliminary Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Results from a Phase I Study of CS1003 in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphoma

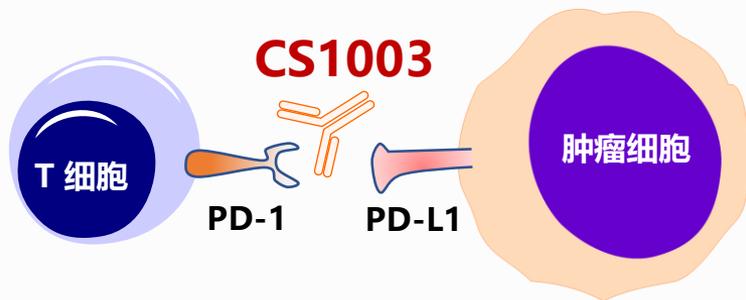
沈琳¹, 张艳桥², 郭晔³, 龚继芳¹, 马志刚², 彭伟³, 陶晓路⁴, 李富⁵,
刘柯桢⁶, 王渊⁶, 戚沁洲⁶, 倪婧⁶, 秦臻⁶, Archie Tse⁴

- 1.北京肿瘤医院
- 2.哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
- 3.同济大学附属上海市东方医院
- 4.基石药业（苏州）有限公司，转化医学和早期研发部
- 5.基石药业（苏州）有限公司，药物研究部
- 6.基石药业（苏州）有限公司，临床开发与注册事务部



CS1003: 能同时识别人和鼠PD-1的单克隆抗体

CS1003, a Human & Mouse Cross-Reactive Anti-PD-1 Monoclonal Antibody



高亲和力:

- CS1003是人源化IgG4亚型的抗PD-1单克隆抗体, 与pembrolizumab及nivolumab的亲合力相似*

强效阻断:

- 高效、特异性竞争抑制PD-1与PD-L1、以及PD-1与PD-L2结合

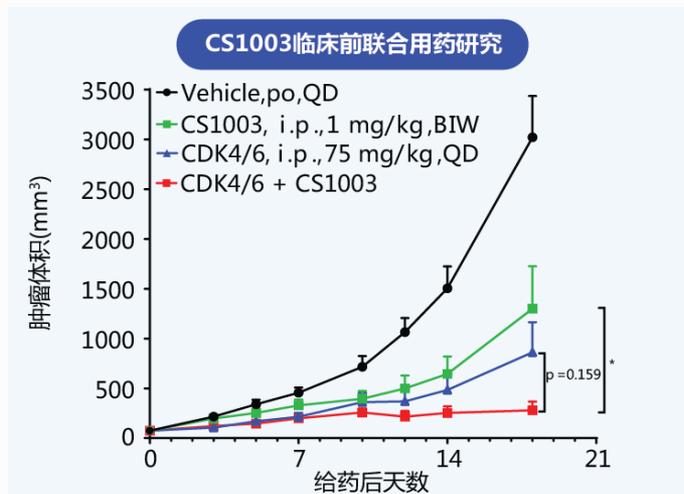
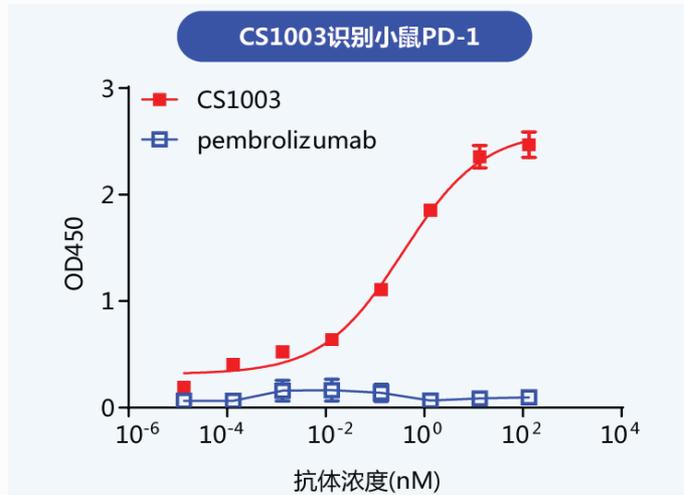
差异化:

- 能同时识别人和小鼠PD-1
- 能便捷应用于临床前联合用药研究, 例如:
CS1003联合小分子CDK4/6抑制剂

* CS1003, pembrolizumab及nivolumab的KD值分别为: 6.13 nM, 2.59 nM, 3.37 nM

PD-1 -程序性细胞死亡蛋白1; PD-L1 -程序性死亡蛋白1配体1

2019年CSCO年会 厦门



* $P < 0.05$



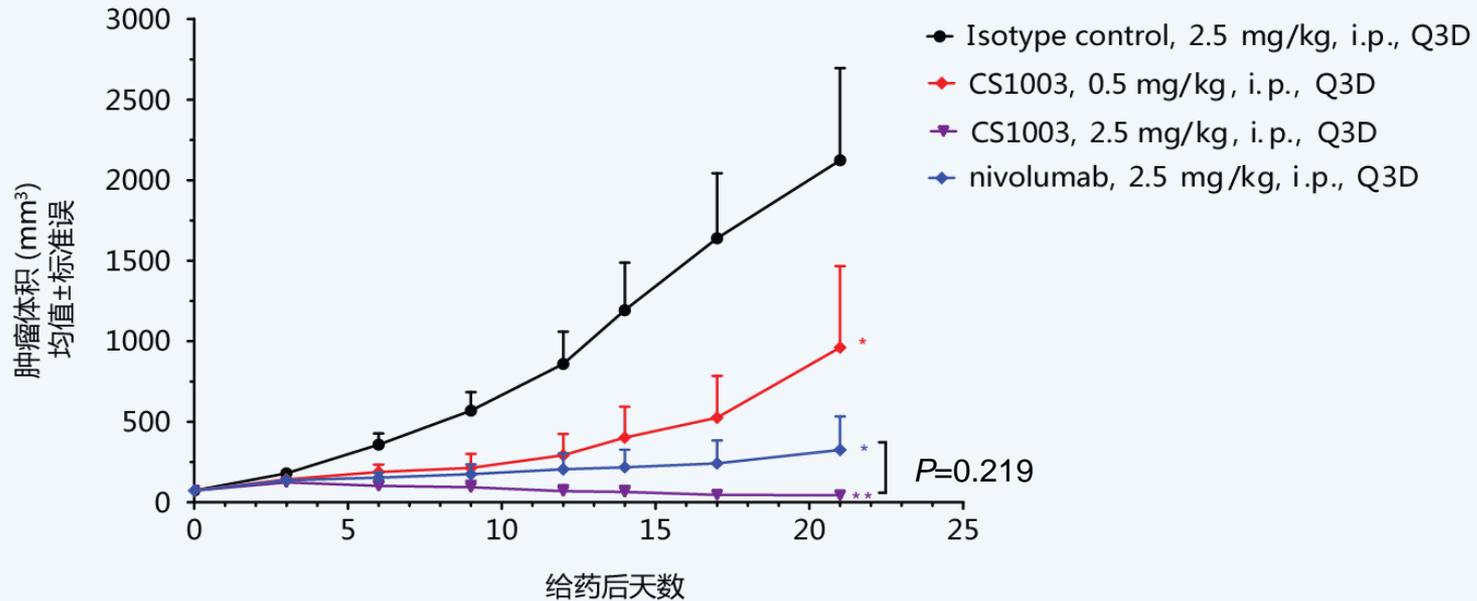
CS1003在人源化模型中展现了较强的抗肿瘤活性

CS1003 Demonstrated High Antitumor Activity in Humanized Model

人源化肿瘤模型



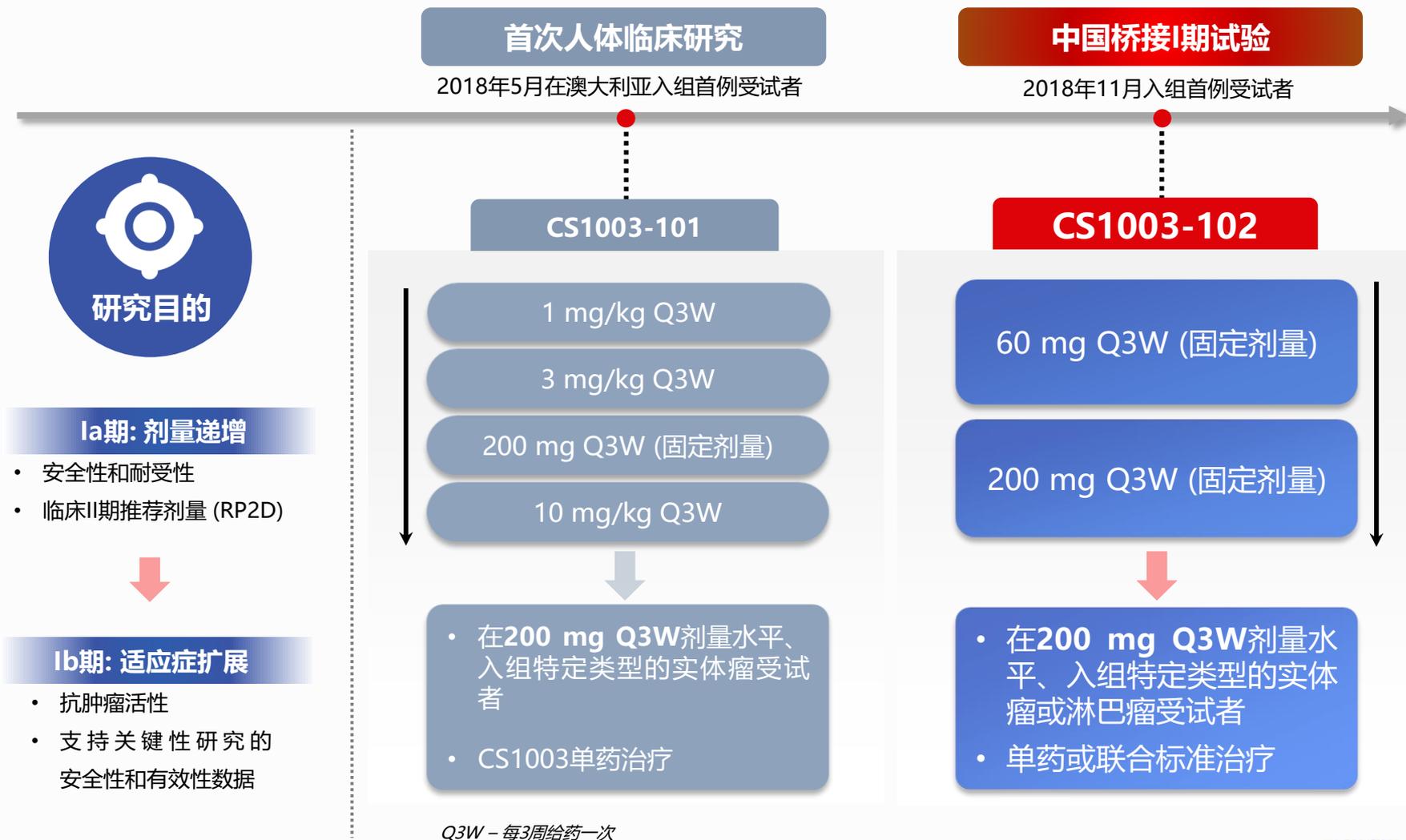
将MC38-hPD-L1细胞接种在PD-1人源化C57BL/6J小鼠



与isotype control比较 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

CS1003一期临床研究计划

Phase I Development Plan of CS1003



CS1003-101研究小结

CS1003-101 Study Summary

- ❑ CS1003的首次人体临床试验于2018年5月在澳大利亚启动，后续扩展至新西兰和美国；
已于2018年10月获批美国IND
- ❑ 在Ia期，CS1003剂量水平由1 mg/kg递增至10 mg/kg；未观察到DLT，且未达到MTD；
固定剂量**200 mg Q3W被选定为RP2D**
- ❑ CS1003在澳大利亚受试者中耐受性及安全性良好，未观察到非预期的安全性信号
- ❑ CS1003的暴露量与剂量成线性关系，且与已上市的抗PD-1单克隆抗体相比具有相似的PK特征
- ❑ 已初步观察到CS1003在多个瘤种中的有效性



以下是关于中国桥接I期试验**CS1003-102**初步数据的详细介绍

IND – 新药临床试验申请；DLT – 剂量限制性毒性；MTD – 最大耐受剂量；RP2D – II期临床研究推荐剂量；PK – 药代动力学

CS1003-102 Ia期关键入排标准

Key Inclusion/Exclusion Criteria in CS1003-102 Phase Ia



- 组织学或细胞学确认的晚期或转移性实体瘤或淋巴瘤
- 无可用的标准治疗
- ECOG评分0或1
- 预期寿命 \geq 12周
- 器官功能满足方案要求



- 已知的、有症状的或未经治疗的脑转移
- 活动性自身免疫性疾病或病史
- 曾接受免疫检查点抑制剂治疗
- 需要系统性治疗的活动性感染
- 有重大心血管疾病

CS1003-102 Ia期肿瘤类型

Tumor Types in CS1003-102 Phase Ia

肿瘤类型	受试者数, n (N=19)
胃腺癌	3
食管鳞癌	2
平滑肌肉瘤	2
小肠癌、直肠腺癌、肝细胞癌、喉部鳞状细胞癌、宫颈鳞状细胞癌、 子宫平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、滤泡树突细胞肉瘤、纤维瘤病、腺样囊 性癌、恶性黑色素瘤、蕈样肉芽肿	各1

数据截止日期: 2019年6月15日

CS1003-102 Ia期人口统计学特征

Demographics and Baseline Characteristics in CS1003-102 Phase Ia

指标, 单位	60 mg (n=7)	200 mg (n=12)	合计 (N=19)
性别, n(%)			
男	3 (42.9%)	6 (50.0%)	9 (47.4%)
女	4 (57.1%)	6 (50.0%)	10 (52.6%)
年龄, 岁			
平均值 (标准差)	56.3 (9.62)	46.2 (15.50)	49.9 (14.24)
中位数 (范围)	53.0 (41, 68)	50.5 (22, 66)	53.0 (22, 68)
ECOG评分			
0	4 (57.1%)	1 (8.3%)	5 (26.3%)
1	3 (42.9%)	11 (91.7%)	14 (73.7%)
既往系统治疗线数			
1	4 (57.1%)	5 (41.7%)	9 (47.4%)
2	1 (14.3%)	2 (16.7%)	3 (15.8%)
>=3	2 (28.6%)	5 (41.7%)	7 (36.8%)

数据截止日期: 2019年6月15日

CS1003-102 Ia期治疗相关不良事件总结 (≥10%或≥3级)

Treatment-Related Adverse Events (TRAEs) in CS1003-102 Phase Ia (≥10% or Grade ≥3)

- 在60 mg和200 mg两个剂量水平均未观察到剂量限制性毒性，且未达到最大耐受剂量；60 mg组中位治疗持续时间为9.1周（范围：3-29.3），200 mg组中位治疗持续时间为9.0周（范围：4.9-21.7）

事件, n (%) MedDRA首选术语	60 mg (n=7)		200 mg (n=12)		合计 (N=19)	
	所有等级	≥3级	所有等级	≥3级	所有等级	≥3级
至少发生1起TRAE的受试者数	6 (85.7%)	1 (14.3%)	12 (100.0%)	2 (16.7%)	18 (94.7%)	3 (15.8%)
乏力	2 (28.6%)	0	3 (25.0%)	0	5 (26.3%)	0
血胆红素升高 *	1 (14.3%)	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)
甲状腺功能减退症	2 (28.6%)	0	1 (8.3%)	0	3 (15.8%)	0
贫血	1 (14.3%)	0	2 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
丙氨酸氨基转移酶升高	0	0	2 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高 *	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
结合胆红素升高	2 (28.6%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
血乳酸脱氢酶升高	0	0	2 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
甲状腺功能亢进症	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	2 (10.5%)	0
皮疹	2 (28.6%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
血碱性磷酸酶升高 *	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
γ-谷氨酰转氨酶升高 *	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
白细胞计数升高 #	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
腹泻 *	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
低钠血症 *	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)

有1例受试者发生一起4级白细胞升高[#]，报告为SAE；1例受试者发生一起3级腹泻^{*}，报告为SAE；1例受试者分别发生3级ALP升高^{*}，3级AST升高^{*}，3级GGT升高^{*}，3级胆红素升高^{*}，以及3级低钠血症（各1起）；其余TRAE分级均为CTCAE 1-2级

数据截止日期：2019年6月15日；MedDRA 第22.0版；CTCAE 4.03版

CS1003-102 Ia期免疫相关不良事件 (≥10%或≥3级)

Immune-Related Adverse Events (irAEs) in CS1003-102 Phase Ia (≥10% or Grade ≥3)

- 19例接受过CS1003治疗的受试者中，有9例至少报告了一起irAE；其中较为常见的包括：乏力 (n=3)、甲状腺功能减退症 (n=3)、甲状腺功能亢进症 (n=2)、皮疹 (n=2)

事件, n (%) MedDRA首选术语	合计 (N=19)	
	所有等级	≥3级
至少发生1起irAE的受试者数	9 (47.4%)	3 (15.8%)
乏力	3 (15.8%)	0
甲状腺功能减退症 [#]	3 (15.8%)	0
甲状腺功能亢进症 [#]	2 (10.5%)	0
皮疹	2 (10.5%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高 [*]	1 (5.3%)	1 (5.3%)
γ-谷氨酰转移酶升高 [*]	1 (5.3%)	1 (5.3%)
血胆红素升高 [*]	1 (5.3%)	1 (5.3%)
白细胞计数升高	1 (5.3%)	1 (5.3%)
腹泻	1 (5.3%)	1 (5.3%)

1例食管鳞癌受试者先后发生各一起1级甲状腺功能亢进症[#]和2级甲状腺功能减退症[#]；1例小肠癌受试者分别发生3级AST升高^{*}，3级GGT升高^{*}，以及3级胆红素升高^{*}（各1起）

数据截止日期：2019年6月15日；MedDRA 第22.0版；CTCAE 4.03版

CS1003-102 Ia期药代动力学特征

Pharmacokinetic (PK) Profile in CS1003-102 Phase Ia

- 在60 mg和200 mg剂量水平，CS1003的系统暴露量与剂量成等比关系
- CS1003的PK特征符合IgG4单克隆抗体在人体内的一般特征
- 初步的CS1003-102数据提示，CS1003在中国和澳洲受试者中的PK特征相似

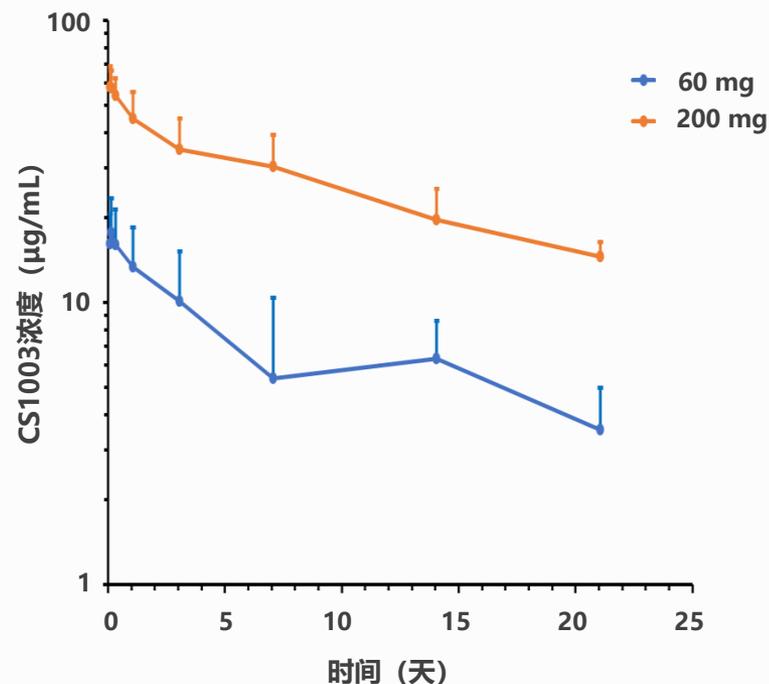
PK参数 (单位)		60 mg (n = 6)	200 mg (n = 5)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	几何均值 (变异系数%)	17.3 (35.3%)	59.8 (14.0%)
AUC_{0-21d} ($\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$)	几何均值 (变异系数%)	119 (120%)	410 (48.9%)
$AUC_{0-\infty}^a$ ($\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$)	几何均值 (变异系数%)	150 (143%)	522 (73.3%)
$t_{1/2}^a$ (day)	算术平均值 (标准差)	8.99 (4.41)	9.23 (5.36)
CL^a (L/day)	几何均值 (变异系数%)	0.398 (143%)	0.384 (73.3%)
V_{ss}^a (L)	几何均值 (变异系数%)	4.58 ^b (37.5%)	3.97 ^c (29.1%)

a. 受限于有限的血样采集时间该数值不能体现真实值，所列数值仅供参考

b. n = 2

c. n = 3

C_{max} = 观察所得最大血浆浓度，
 AUC = 血药浓度-时间曲线下面积，
 $t_{1/2}$ = 消除半衰期， CL = 清除率，
 V_{ss} = 稳态分布容积



数据截止日期: 2019年6月15日

CS1003-102 Ia期免疫原性评估

Immunogenicity Assessment in CS1003-102 Phase Ia

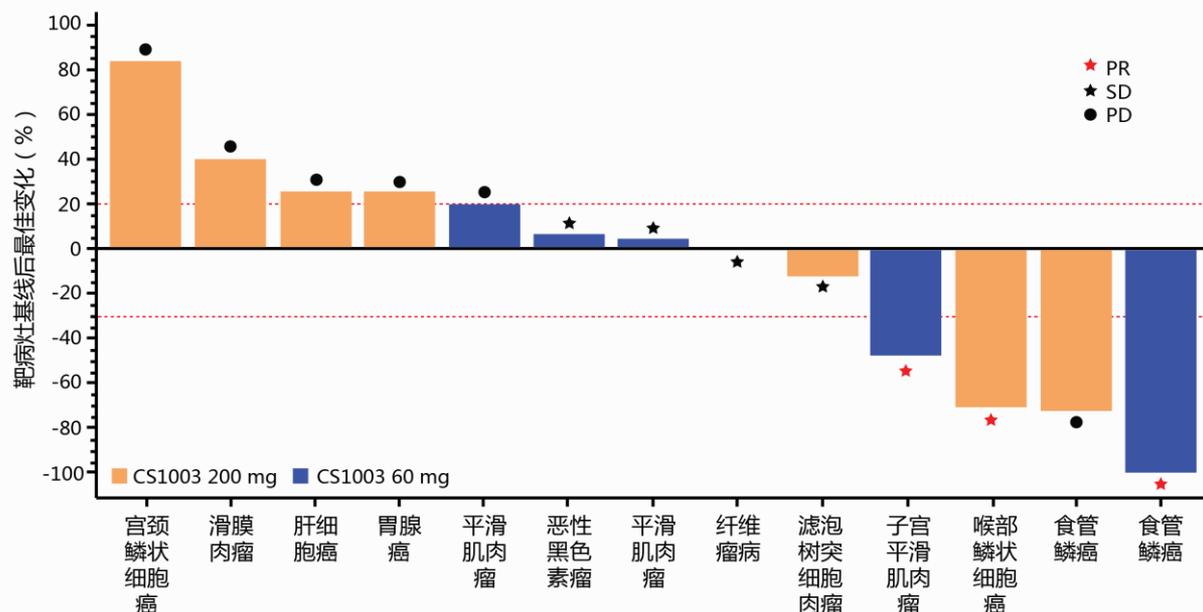
□ 抗药抗体 (ADA) 的初步数据分析显示, CS1003的免疫原性较低

分析结果		60 mg Q3W (n = 7)	200 mg Q3W (n = 6)	总数 (N = 13)
基线	n	7	6	13
	ADA阳性	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
	ADA阴性	5 (71.4%)	6 (100.0%)	11 (84.6%)
基线后	n	6	3	9
	治疗诱导的ADA阳性	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	治疗增强的ADA阳性	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

数据截止日期: 2019年6月15日

CS1003-102 Ia期初步有效性数据 (1/2)

Preliminary Efficacy Data in CS1003-102 Phase Ia (1/2)



最佳总体疗效 (BOR) n (%)	合计 (N=16*)
部分缓解 (PR) [†]	3 (18.8%)
疾病稳定 (SD)	4 (25.0%)
疾病进展 (PD) [‡]	6 (37.5%)
无法评估 [§]	3 (18.8%)

* Ia期入组的19例受试者中，有16例被纳入有效性分析集；其余3例受试者中，有1例基线没有可测量病灶，2例在数据截止日仍持续接受治疗、且未达基线后第一次肿瘤评估时间点，因此根据方案定义均未被纳入有效性分析集。

† 60 mg剂量组有2例受试者被确认评估为PR（上图右一食管鳞癌、右四子宫平滑肌肉瘤）；200 mg剂量组有1例受试者PR待确认（上图右三喉部鳞状细胞癌）。

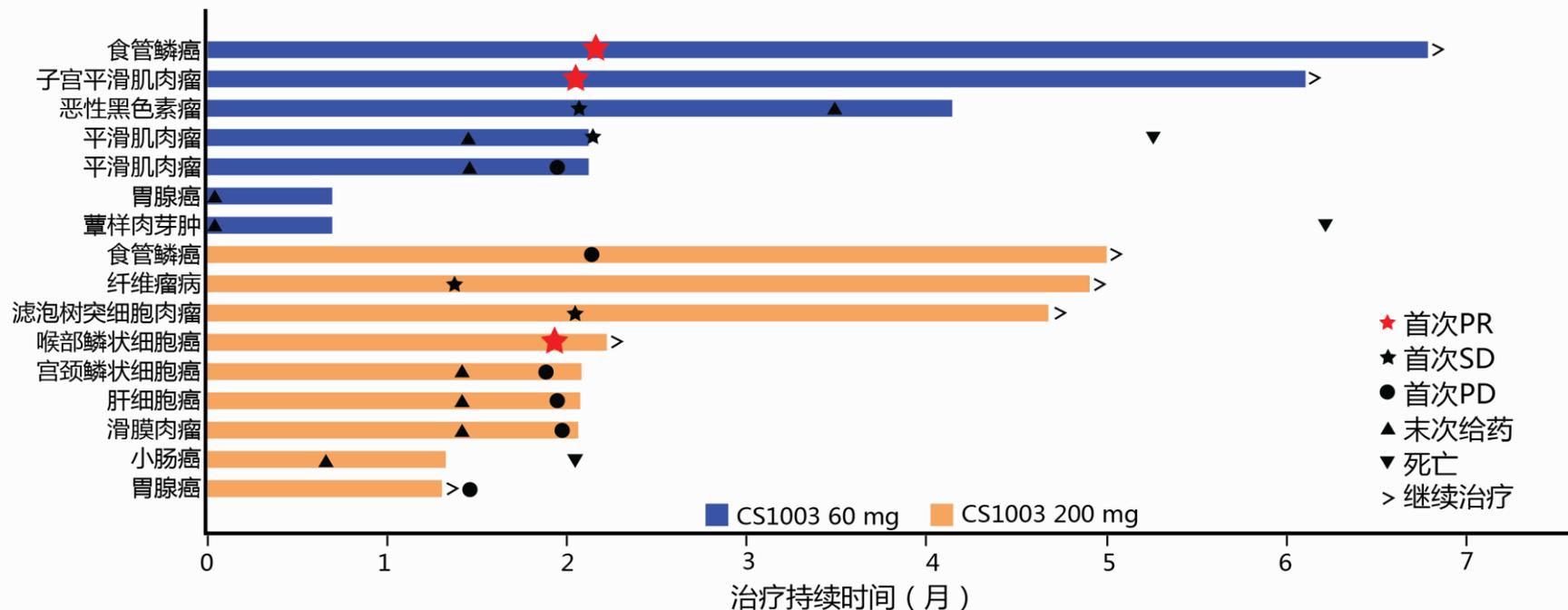
‡ 200 mg剂量组有1例食管鳞癌受试者（上图右二）基线后首次疗效评估为PD，研究者允许其继续接受治疗；在随后的疗效评估中观察到肿瘤负荷相较于基线明显减小，且该受试者在数据截止日持续接受治疗；但根据RECIST v1.1标准，BOR仍为PD。

§ 有3例受试者已终止CS1003治疗、且无有效的基线后肿瘤评估结果，因此BOR为无法评估。

数据截止日期：2019年6月15日

CS1003-102 Ia期初步有效性数据 (2/2)

Preliminary Efficacy Data in CS1003-102 Phase Ia (2/2)

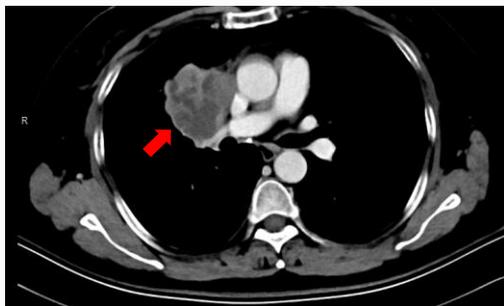


- ❑ 在被纳入有效性分析集的16例受试者中，尚有7例在持续接受治疗，中位治疗持续时间为21.3周（范围：5.6-29.3）
- ❑ 9例受试者已终止研究治疗，原因包括不良事件（n=1），疾病进展（n=5）和受试者决定终止接受治疗（n=3）；其中，6例受试者仍处于随访阶段，其余3例死亡
- ❑ 有2例受试者在治疗期首次被评估为PD之后，研究者允许其继续接受治疗；在随后的疗效评估中观察到，其中1例受试者的肿瘤负荷相较于基线明显减小，且该受试者在数据截止日期仍持续接受治疗

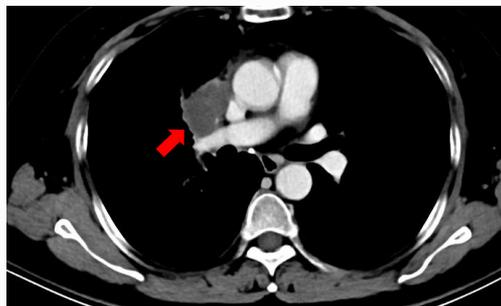
数据截止日期：2019年6月15日

案例分享

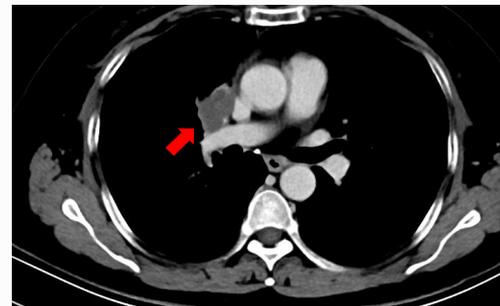
Representative CT Scan Images of Responders



基线

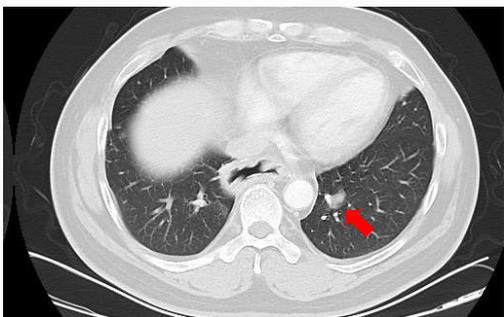


用药后9周 PR

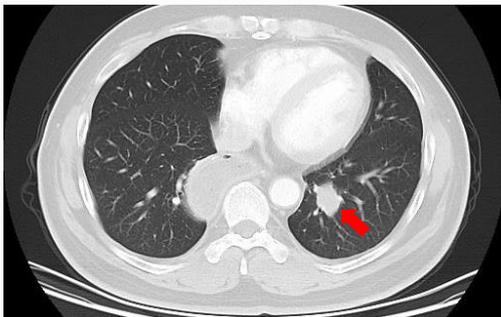


用药后18周 PR

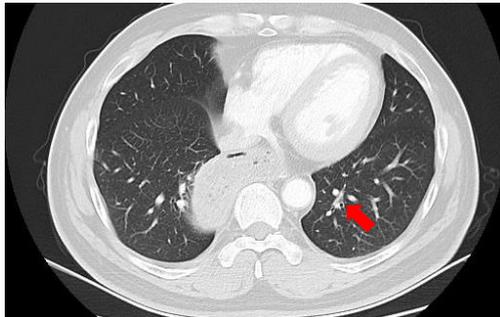
女性，53岁，子宫平滑肌肉瘤（右肺纵膈转移灶如图），IV期；60 mg Q3W剂量组；
数据截止时，已完成第9次给药，仍在持续接受治疗



基线



用药后10周 PD



用药后19周 肿瘤缩小

男性，52岁，食管鳞癌（肺转移灶如图），IV期；200 mg Q3W剂量组；根据RECIST v1.1标准，受试者基线后首次
疗效评估为PD，研究者允许其继续接受治疗；在随后的疗效评估中观察到肿瘤负荷相较于基线明显减小；
数据截止时，已完成第8次给药，仍在持续接受治疗

数据截止日期：2019年6月15日

总结

Conclusions

- ❑ CS1003可同时识别人和鼠PD-1的差异化特性，能加速在同源肿瘤模型中进行联合治疗的临床前概念验证，并进一步推动临床研究，比如即将开展的CS1003联合CDK4/6抑制剂或酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的临床研究
- ❑ CS1003已显示出良好的耐受性与安全性，未观察到DLT，且未达MTD
- ❑ CS1003在中国一期临床研究中显示出与剂量等比的系统暴露量，并且在中澳受试者群体中观察到相似的PK特性
- ❑ 抗药抗体的初步数据分析显示CS1003的免疫原性较低，未观察到治疗后诱导或增强的ADA阳性
- ❑ 目前已初步观察到CS1003在多个瘤种上显示出抗肿瘤活性
- ❑ 现有的安全性和有效性数据支持CS1003的进一步临床开发

致谢

Acknowledgments

所有参与本研究的受试者及其家人
所有参与本研究的研究者及研究中心
本研究的申办方为基石药业（苏州）有限公司