

# GEMSTONE 301 研究

## 一项抗PD-L1单克隆抗体CS1001作为巩固治疗在同步/序贯放化疗后未发生疾病进展的、局部晚期/不可切除（III期）的非小细胞肺癌患者中的随机双盲、安慰剂对照的III期研究

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial of CS1001, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Human Monoclonal Antibody, as Consolidation Treatment in Subjects with Locally Advanced/Unresectable (Stage III) Non-Small Cell Lung Cancer that Has not Progressed After Prior Concurrent/Sequential Chemoradiotherapy

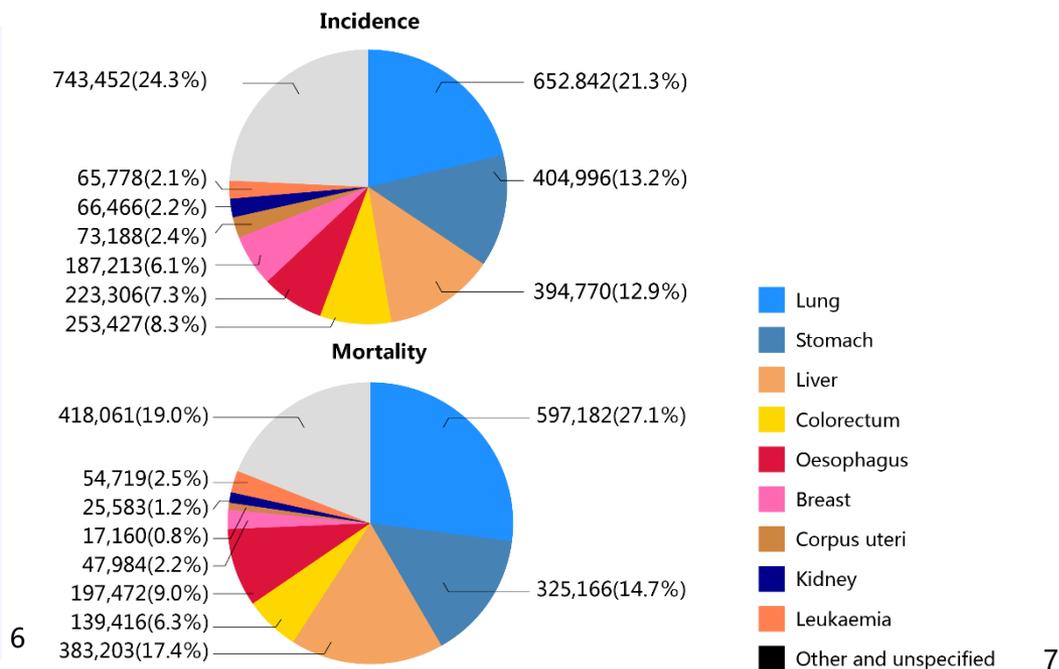
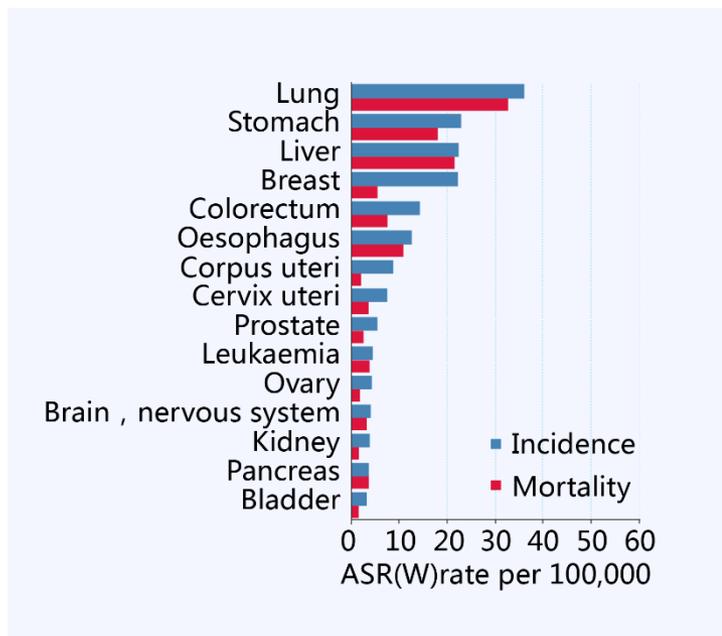
吴一龙<sup>1</sup>, 陈明<sup>2</sup>, 周清<sup>1</sup>, 夏红强<sup>3</sup>, 孙文怡<sup>3</sup>, 金迪蒂<sup>3</sup>, 卢冬梅<sup>3</sup>

1. 广东肺癌研究所, 广东省人民医院和广东省医学科学院, 广州, 中国
2. 浙江省肿瘤医院, 杭州, 中国
3. 基石药业 (苏州) 有限公司, 苏州, 中国

2019年9月21日  
CSCO年会 厦门 中国

# 背景介绍

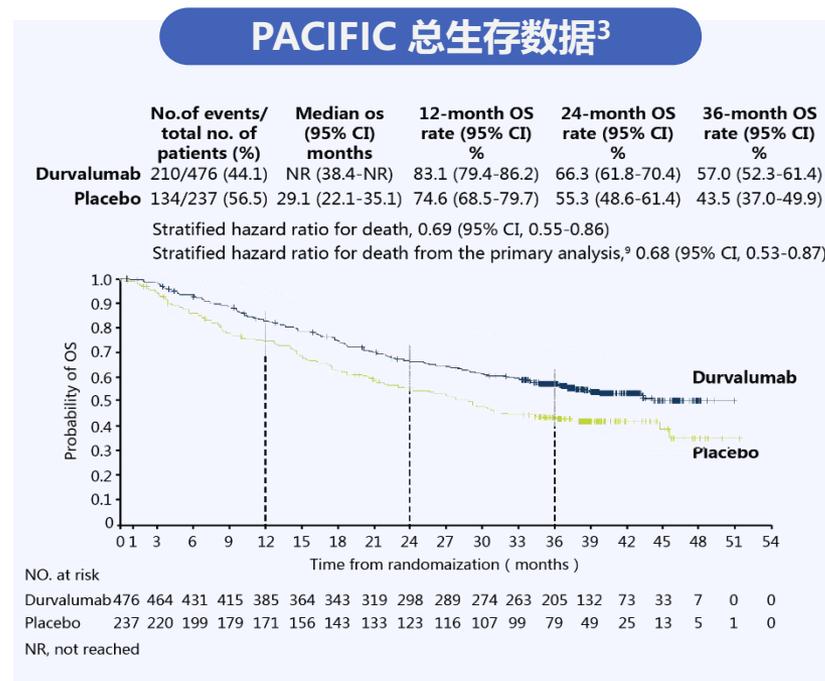
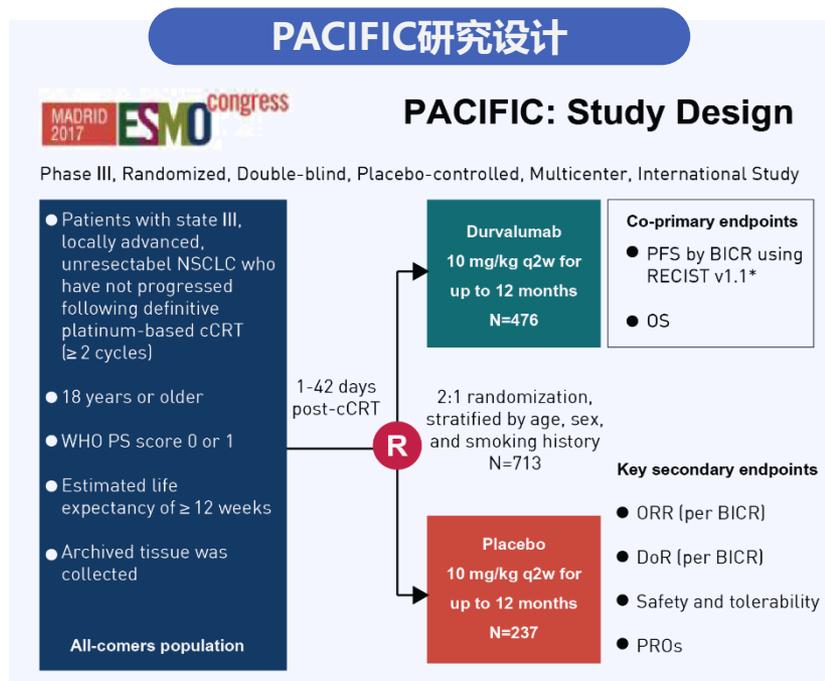
- 肺癌是全球最常见的癌症<sup>1</sup>。2018年，约210万患者被新确诊为肺癌（占癌症总发病人数的11.6%），并导致全球180万人死亡（占总癌症相关死亡人数的18.4%）<sup>2</sup>。
- 肺癌是我国发病率最高的癌症。国家癌症登记中心公布的数据显示，2015年，73.33万人被新确诊为肺癌（占癌症总发病人数的17%）；61.02万人死于肺癌，占有所有癌症相关死亡病例的22%<sup>3</sup>。
- 80-85%的肺癌属于非小细胞肺癌（NSCLC），其中30%被发现时已到III期<sup>4</sup>。目前针对局部晚期/不可切除（III期）NSCLC的治疗选择有限。序贯或同步放化疗在我国是主要治疗手段，但其治疗结果并不令人满意<sup>5</sup>。



1. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2008
2. 15-Lung-fact-sheet. pdf available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
3. Chen W, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin., 2016;66(2):115—32
4. Auperin A, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 29; 28(13): 2181—90
5. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 (2018版)
6. GloboCan 2012
7. Cancer Statistics in China, 2015

# PACIFIC 研究

- 在PACIFIC研究中，接受同步放化疗后未发生进展的、局部晚期/不可切除 NSCLC 患者给予 durvalumab（一种靶向程序性死亡配体-1 [PD-L1] 单克隆抗体 [mAb]）进行治疗，其无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 显著长于使用安慰剂治疗的患者<sup>1-3</sup>。

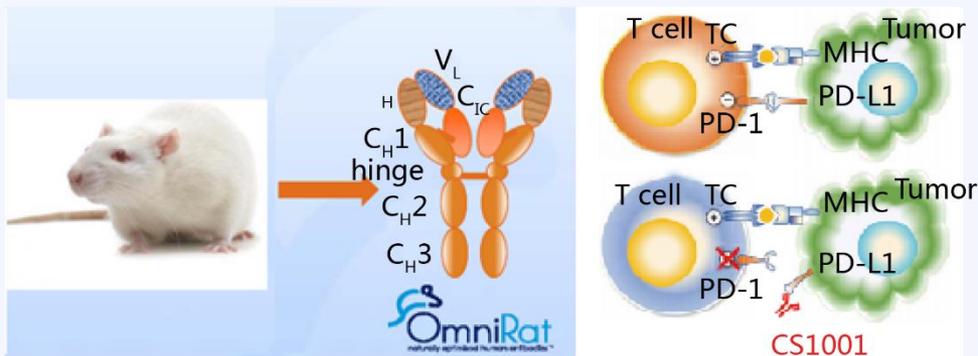


1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemotherapy in Stage III Non- Small-Cell-Lung-Cancer. N Engl J Med. 2017 16; 377(20):1919—29.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018; 379:2342-2350
3. Jhanelle E. G, Augusto V, Davey D, et al. Three-year Overall Survival Update from the PACIFIC Trial, ASCO, 2019

# CS1001 - 全人源 PD-L1 靶向IgG4 单克隆抗体

## 药物基本特征

- ❑ CS1001是由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
- ❑ 可特异性结合PD-L1，阻断其与程序性细胞死亡因子 (PD-1) 的结合
- ❑ 可降低在患者体内产生免疫原性及相关毒性的风险



## 初步安全性有效性

- ❑ Ia/Ib期研究显示<sup>1,2</sup>，使用CS1001治疗期间，出现的不良事件以贫血，蛋白尿和肝酶升高较为常见
- ❑ 疗效方面，CS1001单药或联合化疗在多种肿瘤中展现了持久的抗肿瘤活性，包括MSI-H的实体瘤，胆管癌，淋巴瘤，胃癌，食管癌以及非小细胞肺癌等
- ❑ 非小细胞肺癌：单药在二线以上治疗，联合化疗在一线治疗上均显示出持久的抗肿瘤活性

1. Shen, J. Cao, et al. ESMO 2018;  
2. Lin Shen, Junning Cao, et al. ASCO 2019.

# GEMSTONE 301 临床研究设计

## CS1001作为巩固治疗在同步/序贯放化疗后未发生疾病进展的、局部晚期/不可切除（III期）的非小细胞肺癌患者中的随机双盲、安慰剂对照的III期研究

- ❑ 在我国，同步放化疗的使用占比在各地各医院间差异巨大（从20%到90%不等，据不完全统计），序贯放化疗依然被广泛用于治疗局部晚期/不可切除的非小细胞肺癌患者<sup>1</sup>。
- ❑ 同步放化疗在美国占比78%，在西欧占比53%<sup>2</sup>。
- ❑ PACIFIC研究成功建立了durvalumab作为同步放化疗后巩固治疗的标准治疗。本研究可能为接受序贯放化疗后的病人带去潜在新疗法。

- 同步/序贯放化疗后未发生疾病进展的、局部晚期/不可切除（III期）的非小细胞肺癌患者
- 至少接受过2周期含铂化疗
- ≥ 18 岁
- ECOG 评分 0 或 1
- 排除 EGFR 突变，ALK 重排和 ROS1 重排
- 提供肿瘤组织切片

R  
2:1  
N=402

**CS1001 1200mg q3w  
至多24个月**

随机化分层因子包括

- ECOG 评分 (0 vs 1)
- 放疗总剂量 (< 60 Gy vs => 60 Gy)
- 放化疗方式 (序贯放化疗 vs. 同步放化疗; 同步放化疗患者不少于60%)

**安慰剂 1200 mg q3w  
至多24个月**

**主要目的  
无进展生存期 (研究者评估)**

**次要目的**

- 总生存期
- 无进展生存期 (盲态独立中心审阅)
- 客观缓解率
- 缓解持续时间
- 至死亡/远处转移时间
- 安全性和耐受性
- 药代动力学特征

1. Feedback from selected hospitals  
2. CancerMPact® United States, 2015 by Kantar Health

# GEMSTONE 301关键入选标准



- ❑ 签署书面知情同意书 (ICF)
- ❑ 签署 ICF 当天年龄在 18 岁及以上
- ❑ 组织学确诊的局部晚期、不可切除的III期NSCLC
- ❑ 研究治疗的首次给药需要在同步/序贯放化疗后 1-42 天 (包括 42 天) 内进行
- ❑ 至少接受过2个周期的铂类化疗
- ❑ 同步或序贯放化疗后未发生疾病进展
- ❑ ECOG PS 为0或1
- ❑ 预期生存期 $\geq$ 12周
- ❑ 除了听力损失、脱发和疲劳外, 既往抗肿瘤治疗引起的所有毒性必须已恢复至 $\leq$ 1级 (根据NCI CTCAE V4.03) 或基线水平
- ❑ 血常规、肾脏、肝脏和凝血功能良好
- ❑ 具有生育能力的男性和育龄期女性必须同意从签署知情同意书开始直至研究药物末次给药后180天期间采取有效的避孕措施。育龄期女性在首次研究药物给药前 $\leq$ 7天内的妊娠检测结果必须为阴性

# GEMSTONE 301关键排除标准



- ❑ 组织学鉴定为混合小细胞肺癌成分
- ❑ 同步或序贯放化疗后发生疾病进展
- ❑ 研究药物首次给药前28天内接受过重大手术
- ❑ 研究治疗首次给药前 28 天内接受过活疫苗接种
- ❑ 研究药物首次给药前28天参加过其他任何药物临床试验或正在接受其他临床试验治疗（参与一项研究的总生存期随访除外）
- ❑ 曾接受过任何靶向T细胞共调控蛋白的抗体/药物治疗
- ❑ 患有活动性或曾患过自身免疫性疾病（I型糖尿病、仅使用激素替代治疗的甲状腺功能减退或不需系统治疗的皮肤疾病患者除外）
- ❑ 诊断为免疫缺陷病或首次给药前14天内接受系统性激素治疗或使用过任何其他形式的免疫抑制治疗
- ❑ 研究治疗首次给药前 5 年内有其他恶性肿瘤病史
- ❑ 有炎性肠炎病史或现患有炎性肠病
- ❑ 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染和/或获得性免疫缺陷综合症病史
- ❑ 慢性乙型肝炎活动期或活动性丙型肝炎受试者

# GEMSTONE 301研究亮点

- ❑ 本研究为中国局部晚期/不可切除（III期）的NSCLC患者带去新的治疗希望。尤其首次在接受过序贯放化疗的中国NSCLC患者中评估抗PD-L1单抗的疗效，可能改变中国该患者群体的标准治疗。
- ❑ 本研究治疗期可达24个月（如果患者有持续获益，治疗期可能更长），相对于PACIFIC研究提供的不超过12个月治疗，会给患者带来潜在的更大临床获益。

# 致谢

衷心感谢参与研究的患者及他/她们的家人

衷心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、拓石药业（上海）有限公司申办

# GEMSTONE 301研究进展

- 研究正在进行中
- 首例患者于2018年10月入组
- 在中国有约40家研究中心参与（排名不分先后）

医院名称	主要研究者
广东省人民医院	周清
浙江省肿瘤医院	陈明
华中科技大学同济医学院附属协和医院	伍钢
复旦大学附属肿瘤医院	常建华
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	陈公琰
内江市第二人民医院	杜驰
陆军军医大学第二附属医院	李光辉
吉林大学第一医院	崔久巍
南昌大学第二附属医院	刘安文
重庆三峡中心医院	朱川
北京肿瘤医院	方健
福建省肿瘤医院	黄诚
临沂市肿瘤医院	石建华
汕头大学医学院附属肿瘤医院	林英城
山东大学齐鲁医院	程玉峰
厦门大学附属第一医院	林勤
中国医科大学附属第一医院	刘云鹏
湖南省肿瘤医院	杨农
陆军军医大学大坪医院	王东

医院名称	主要研究者
浙江大学医学院附属邵逸夫医院	应可净
河南省肿瘤医院	马智勇
江苏省人民医院	卢凯华
吉林省肿瘤医院	程颖
南京军区南京总医院	宋勇
四川大学华西医院	官友陵
江西省肿瘤医院	刘智华
中国医科大学附属盛京医院滑翔院区	吴荣
湖北省肿瘤医院	胡德胜
浙江大学医学院附属第一医院	潘志杰
安徽省立医院	潘跃银
安徽医科大学第一附属医院	孙国平
安徽医科大学第二附属医院	陈振东
福建协和医科大学附属协和医院	林小燕
武汉大学中南医院	谢丛华
北京医院	李琳
北京胸科医院	唐俊舫
上海市第一人民医院	李琦
天津医科大学总医院	张文学