

一项关于抗PD-L1单克隆抗体CS1001的多中心、开放性、剂量扩展Ib期临床试验：CS1001单药治疗不可切除胆管癌或胆囊癌（CC/GBC）患者的初步研究结果

邢宝才¹, 沈琳¹, 李进², 潘宏铭³, 赵艳秋⁴, 曹军宁⁵, 高全立⁴, 张清媛⁶, 徐农⁷, 丁吉远⁸, 王晶茹⁸, 王寅⁸, 戴杭君⁸, 史青梅⁸, 杨建新⁸

1. 北京大学肿瘤医院; 2. 同济大学附属东方医院; 3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院; 4. 郑州大学附属肿瘤医院; 5. 复旦大学附属肿瘤医院; 6. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院; 7. 浙江大学医学院第一附属医院; 8. 基石药业(苏州)有限公司

基石药业
CSTONE
PHARMACEUTICALS

背景

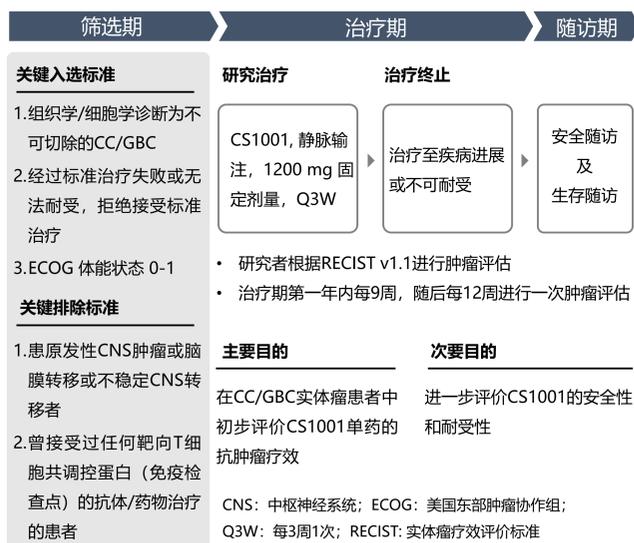
- 胆管癌和胆囊癌 (CC/GBC) 是一种恶性肿瘤，通常确诊时已经是晚期且无法切除。预后较差，对目前治疗反应差，死亡率高¹⁻²
- CS1001是由OMT转基因大鼠平台开发的首个全长、全人源PD-L1 靶向免疫球蛋白G4 (IgG4) 单克隆抗体。药代动力学 (PK) 特征提示CS1001可能减小在病人体内产生免疫毒性/免疫原性的风险
- CS1001-101 (GEMSTONE 101, NCT03312842) 研究已完成Ia期剂量爬坡，确定1200 mg每三周一次 (Q3W) 固定剂量为II期推荐剂量RP2D，用于Ib期剂量扩展和后续研究³
- CS1001-101研究Ib期包括多个特定肿瘤类型的扩展队列，其中本队列评价CS1001单药治疗不可切除CC/GBC的疗效和安全性

研究设计

关键入选标准

- 经组织/细胞学确诊不可手术切除的胆管细胞癌 (包括肝内胆管癌或肝外胆管癌，或混合性肝细胞胆管细胞癌)，或胆囊癌，且经过标准治疗失败或无法耐受，拒绝接受标准治疗的成年患者
- 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分0或1

图1 胆管癌或胆囊癌队列研究流程图



研究目的

- 主要目的：在CC/GBC实体瘤患者中初步评价CS1001单药的抗肿瘤疗效
- 次要目的：进一步评价CS1001的安全性和耐受性

治疗和评估

- 符合条件的CC/GBC患者接受CS1001 1200 mg固定剂量给药，每3周一次直至疾病进展或不可耐受
- 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
- 不良事件 (AE) 分级根据美国国家癌症研究所AE通用术语标准 (NCI-CTCAE) v4.03

参考文献

- Ghosn, M., et al, World J Gastroenterol, 2015, 21: 4121-5.
- Bragazzi, M., et al, Transl Gastrointest Cancer, 2012, 1: 21-32.
- Shen, L., et al. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO), October 19-23, 2018; Munich, Germany, 1165P.

结果

人口统计学与基线特征

- 截止至2019年7月1日，CS1001-101研究Ib期共入组29例确诊不可手术切除的CC/GBC患者并接受CS1001治疗。3例患者仍在接受治疗，26例患者终止治疗，终止治疗的主要原因是疾病进展 (19) 和不良事件 (3)

表1 人口统计学与基线特征 (安全性分析集)

项目	人数	百分比 (%)
入组人数	29	
年龄 (岁), 中位数 (范围)	55 (39, 72)	
性别, n (%)		
男性	9	31.0
女性	20	69.0
ECOG 评分, n (%)		
0	14	48.3
1	13	44.8
缺失	2	6.9
初始诊断, n (%)		
CC	27	93.1
GBC	2	6.9
肿瘤分期, n (%)		
IV期	29	100
既往抗肿瘤治疗方案, 中位数 (范围)	1 (0, 6)	
距离初始诊断时间 (年), 中位数 (范围)	0.731 (0.03, 1.84)	

初步有效性数据

- 所有29例用药患者均被纳入有效性分析集，3 (10.3%) 例患者达到部分缓解 (PR)，8 (27.6%) 例患者达到疾病稳定 (SD)，14 (48.3%) 例患者出现疾病进展 (PD) (表2)

图2 肿瘤靶病灶自基线变化 (有效性分析集)

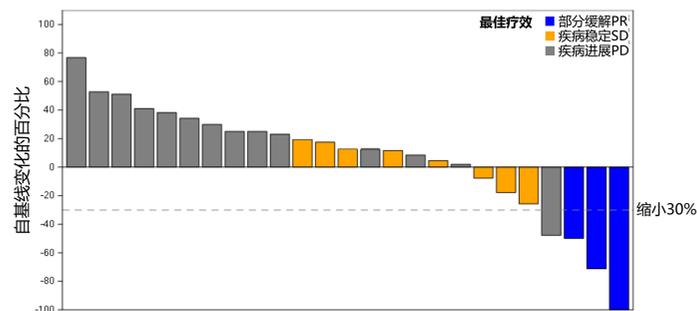
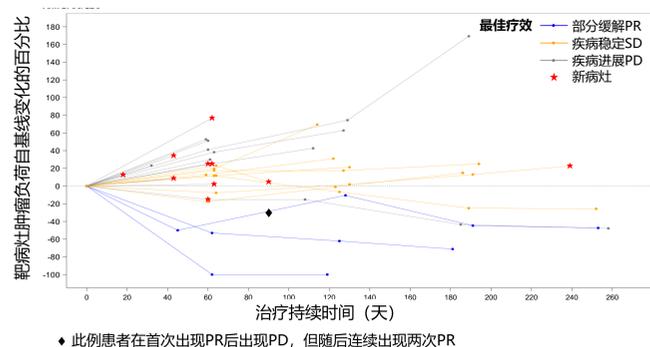


表2 最佳疗效 (有效性分析集)

最佳疗效, n (%)	合计 (N=29)
部分缓解 (PR)	3 (10.3)
疾病稳定 (SD)	8 (27.6)
疾病进展 (PD)	14 (48.3)
不适用 (NA)	4 (13.8)
客观缓解率 (ORR=CR+PR)	3 (10.3)
疾病控制 (DCR=CR+PR+SD)	11 (37.9)
缓解时间 (月) (DoR) 中位数 (范围)	5.39 (1.91+, 8.02)

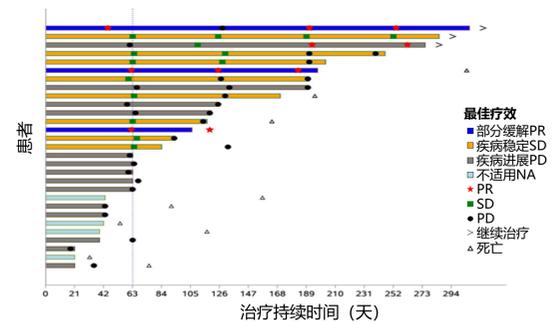
- 4例患者无基线后肿瘤评估，因此未在图和表中呈现，这些患者的最佳疗效为NA，计为非缓解；
- 确定ORR为2 (6.9%) 例。未确定PR的患者在首次出现PR后出现PD，但随后连续出现两次PR；
- 1例患者首次出现PD后，随后出现PR，未计入ORR

图3 靶病灶肿瘤负荷自基线变化百分比 (有效性分析集)



- ◆ 此例患者在首次出现PR后出现PD，但随后连续出现两次PR

图4 治疗持续时间、个体最佳疗效、疾病进展 (有效性分析集)



安全性和药物暴露程度

- CS1001中位治疗持续时间为84天 (范围: 21-307天)，中位治疗周期数为4个 (范围: 1-15)
- Ib期入组的29例患者有28例在治疗期间出现了不良事件 (TEAE)，最常见的TEAE为贫血 (41.4%)
- 22 (75.9%) 例患者发生 CS1001 相关不良事件，除6例患者出现3级不良事件和1例患者出现4级贫血及低钙血症外，其余均为2级及以下不良事件 (表3)
- 11例患者出现免疫相关不良事件，最常见的是甲状腺功能减退症 (13.8%)
- 9 (31.0%) 例患者出现严重不良事件 (SAE)，其中，5 (17.2%) 例患者出现CS1001相关SAE
- 3 (10.3%) 例患者因不良事件终止CS1001治疗，包括3级全血细胞减少症、3级肝功能异常以及4级天门冬氨酸基转移酶升高。其中全血细胞减少症和肝功能异常与CS1001相关
- 1例患者发生输液相关不良事件 (发热)

表3 CS1001相关不良事件 (≥5%或3级及以上)

MedDRA首选术语, n (%)	CC/GBC (N=29)	
	所有级别	≥3级
至少发生一起CS1001相关不良事件的患者数	22 (75.9)	7 (24.1)
丙氨酸氨基转移酶升高	8 (27.6)	1 (3.4)
贫血	7 (24.1)	1 (3.4)
天门冬氨酸基转移酶升高	6 (20.7)	0
蛋白尿	6 (20.7)	0
发热	4 (13.8)	0
甲状腺功能减退症	4 (13.8)	0
血肌酐磷酸酶升高	3 (10.3)	0
甲状腺功能亢进症	3 (10.3)	1 (3.4)
淀粉酶升高	2 (6.9)	0
血胆红素升高	2 (6.9)	0
结合胆红素升高	2 (6.9)	0
肝功能异常	2 (6.9)	1 (3.4)
全血细胞减少症	1 (3.4)	1 (3.4)
呕吐	1 (3.4)	1 (3.4)
低钠血症	1 (3.4)	1 (3.4)
低钙血症	1 (3.4)	1 (3.4)
肺部感染	1 (3.4)	1 (3.4)

结论

- CS1001单药在胆管癌和胆囊癌中显示了良好的抗肿瘤活性，客观缓解率达到10.3% (3/29)，且缓解可持续。1例患者首次出现PD后，随后出现PR，未计入ORR
- CS1001单药在胆管癌和胆囊癌患者中可耐受
- 初步安全性和有效性结果支持CS1001在胆管癌和胆囊癌患者中的进一步探索 and 开发

致谢

我们感谢参与研究的患者、他们的家人、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。医学编辑服务由基石药业周振芳博士提供。

ClinicalTrials.gov登记号: NCT03312842
联系人邮箱: ClinicalDevelopment@cstonepharma.com

