

# 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联合化疗用于胃癌(GC)/胃食管交界处(GEJ)癌患者一线治疗的初步结果

沈琳<sup>1</sup>, 李进<sup>2</sup>, 刘宝瑞<sup>3</sup>, 赵艳秋<sup>4</sup>, 潘宏铭<sup>5</sup>, 李薇<sup>6</sup>, 徐农<sup>7</sup>, 苗战会<sup>8</sup>, 丁吉远<sup>9</sup>, 王晶茹<sup>9</sup>, 戴杭君<sup>9</sup>, 王寅<sup>9</sup>, 史青梅<sup>9</sup>, 杨建新<sup>9</sup>

1. 北京大学肿瘤医院研究所; 2. 上海市东方医院, 同济大学医学院; 3. 南京鼓楼医院; 4. 河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院; 5. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院; 6. 吉林大学第一医院; 7. 浙江大学附属第一医院; 8. 新乡医学院第一附属医院; 9. 基石药业(苏州)有限公司

基石药业  
CSTONE  
PHARMACEUTICALS

## 背景

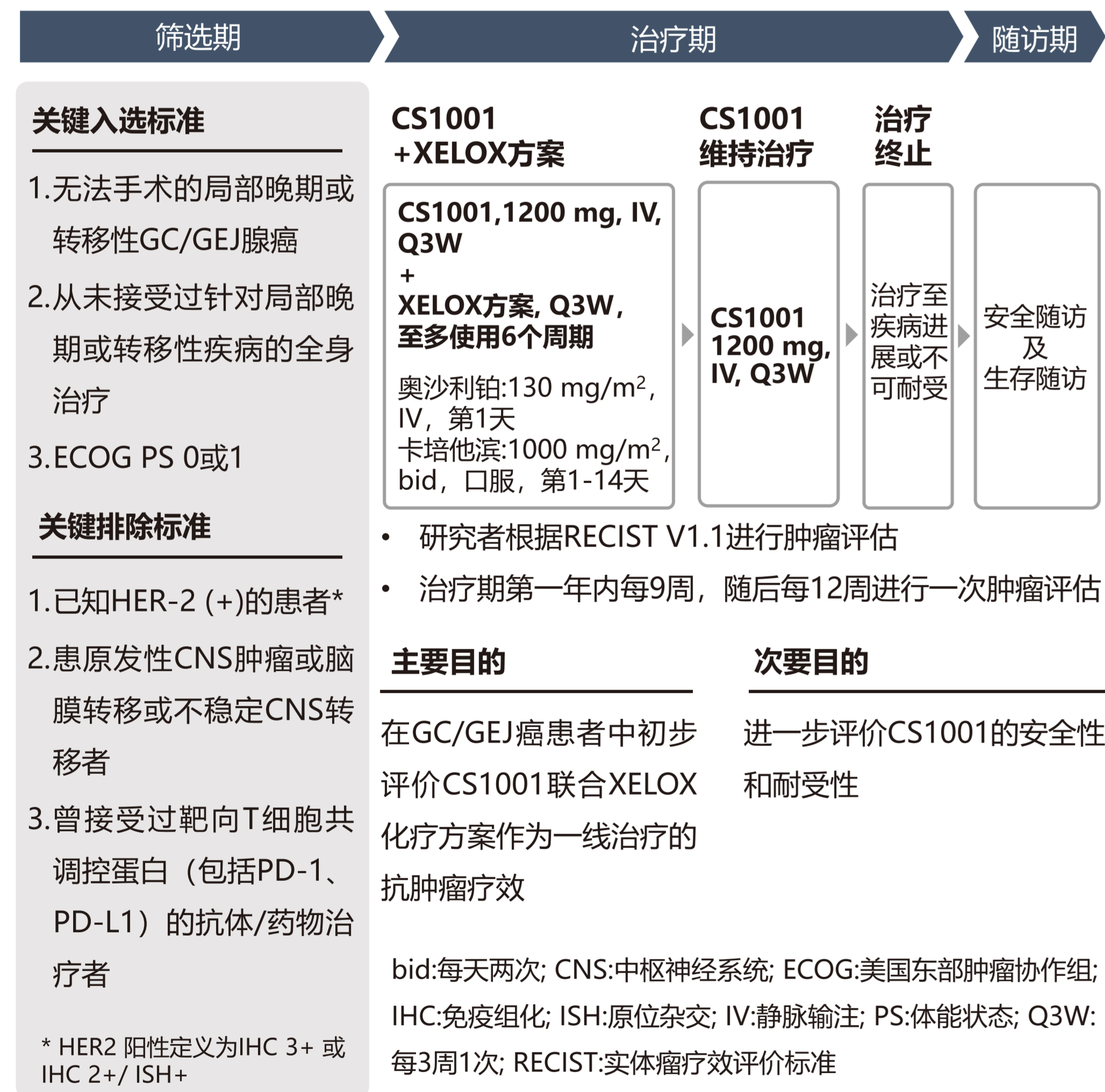
- 2015年我国新发胃癌病例67.91万, 居恶性肿瘤新发病例第2位(男性第2位, 女性第3位)<sup>(1)</sup>。同期, 我国胃癌死亡人数49.8万, 占恶性肿瘤死因的第二位<sup>(1)</sup>。由于缺乏全国性的早期筛查, 胃癌患者在确诊时通常已到晚期, 约占新诊断病例的40%-60%<sup>(2)</sup>。一线晚期胃癌现有治疗手段有限, 主要依赖于细胞毒性药物, 研究显示, 中国患者中位总生存期(mOS)为10~13个月, 客观缓解率(ORR)为30%~50%<sup>(3-5)</sup>
- CS1001是由OMT转基因大鼠平台开发的首个全长、全人源PD-L1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固定剂量, 每三周一次(Q3W)为II期推荐剂量(RP2D), 继续用于Ib期剂量扩展和后续研究<sup>(6)</sup>
- 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联合化疗作为胃癌(GC)/胃食管交界处(GEJ)癌一线治疗的有效性和安全性

## 研究设计

### 关键入排标准

- 患者必须患有无法手术治疗的局部晚期或转移性GC/GEJ癌, 且组织学检查证实为腺癌
- 患者必须从未接受过全身治疗(包括HER2抑制剂)作为局部晚期或转移性疾病的主要治疗方案
- 美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分(PS)为0-1

### 图1 研究设计



### 研究目的

- 主要目的: 在GC/GEJ癌患者中初步评价CS1001联合XELOX化疗方案作为一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

### 治疗和评估

- 符合条件的GC/GEJ癌患者接受CS1001, 1200 mg 固定剂量 + XELOX方案联合治疗(详见图1), 每21天(3周)给药一次(Q3W), 直至疾病进展或不可耐受等
- 研究者根据实体瘤疗效评价标准(RECIST V1.1)对肿瘤进行评估, 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

## 结果

### 人口统计学与基线特征

- 截止至2019年7月1日, 29例患者入组GC/GEJ队列接受治疗, 15例患者仍在接受治疗, 14例患者终止治疗。终止CS1001治疗的原因包括疾病进展(n=7)、不良事件(n=3)、患者退出(n=2)、死亡(n=1)、其他原因(暂停用药超过6周, 根据方案终止治疗, n=1)

表1 人口统计学与基线特征 (安全性分析集)

入组人数	29
年龄(岁), 中位数(范围)	60 (40, 73)
性别, n(%)	
男	23 (79.3)
女	6 (20.7)
ECOG 体能状态评分, n(%)	
0	12 (41.4)
1	17 (58.6)
初始诊断, n(%)	
GC	26 (89.7)
GEJ	3 (10.3)
既往抗肿瘤治疗方案, 中位数(范围)	0 (0, 2*)
距离初始诊断时间(年), 中位数(范围)	0.077 (0.01, 6.60)
肿瘤分期, n(%)	
III期	1 (3.4)
IV期	28 (96.6)

\*既往治疗: 共有10例患者接受过新辅助和/或辅助治疗, 其中, 1例患者在接受根治性手术前后分别接受过新辅助和辅助治疗。

### 初步有效性数据

- 29例接受治疗患者均被纳入有效性分析集, 其中, 18 (62.1%)例达到部分缓解(PR), 15例为确证PR; 6 (20.7%)例患者达到疾病稳定(SD); 3 (10.3%)例患者出现疾病进展(PD) (见表2)

图2 肿瘤靶病灶自基线变化 (有效性分析集)

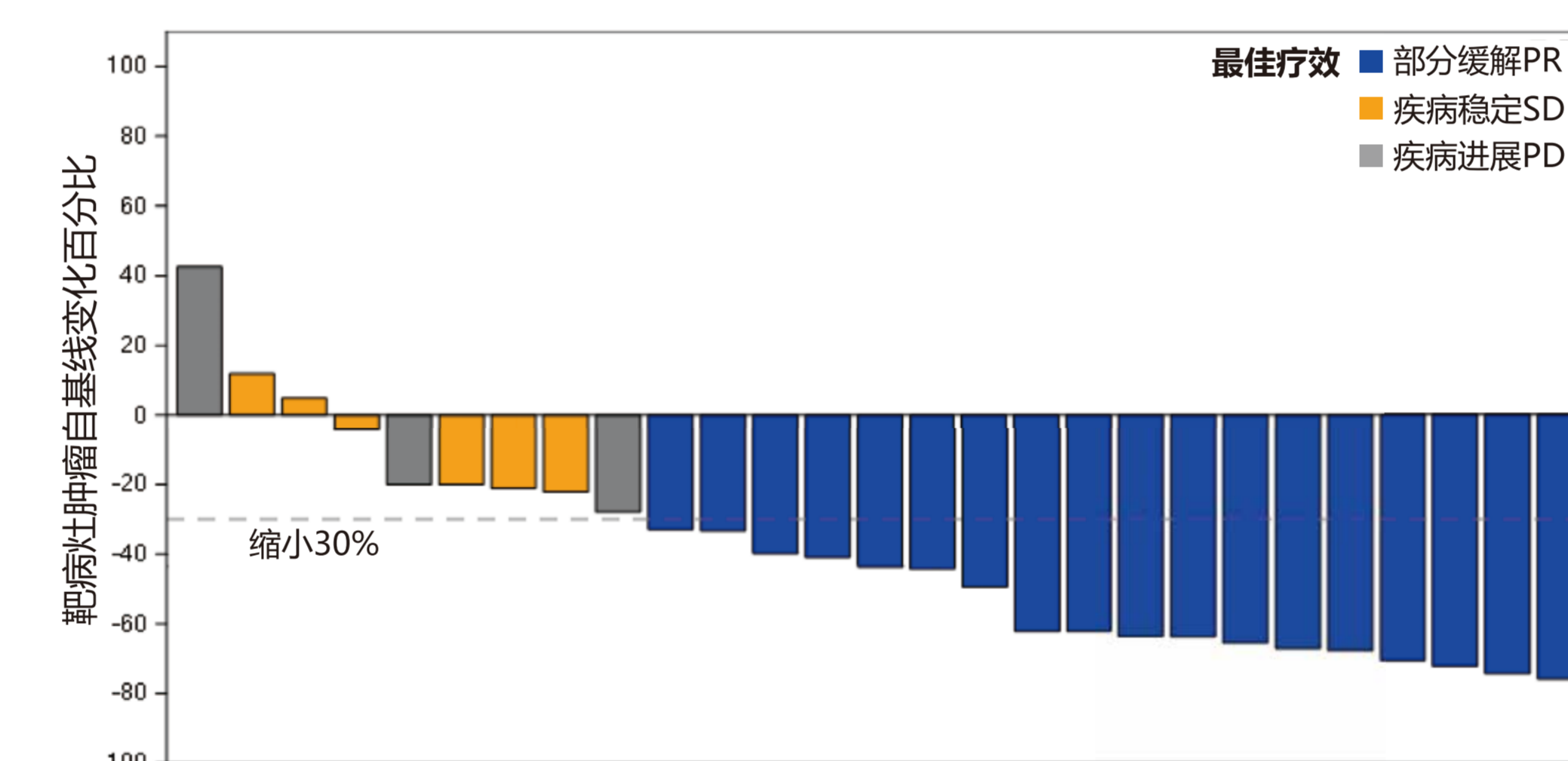


表2 最佳疗效 (有效性分析集)

最佳疗效	合计 (N=29) n (%)
部分缓解 (PR)	18 (62.1)
疾病稳定 (SD)	6 (20.7)
疾病进展 (PD)	3 (10.3)
不适用 (NA)	2 (6.9)
客观缓解率 (ORR=CR+PR)	18 (62.1)
疾病控制率 (DCR=CR+PR+SD)	24 (82.8)
缓解持续时间 (DoR, 月) 中位数 (范围)	6.21 (0.03+, 6.21+)

- 有效性分析集中的2例患者无基线后肿瘤评估, 因此未在图中呈现。这2例患者在有效性分析中的最佳疗效为不适用(NA), 计为未缓解
- 确证ORR为51.7% (15/29)

图3 靶病灶肿瘤负荷自基线变化百分比 (有效性分析集)

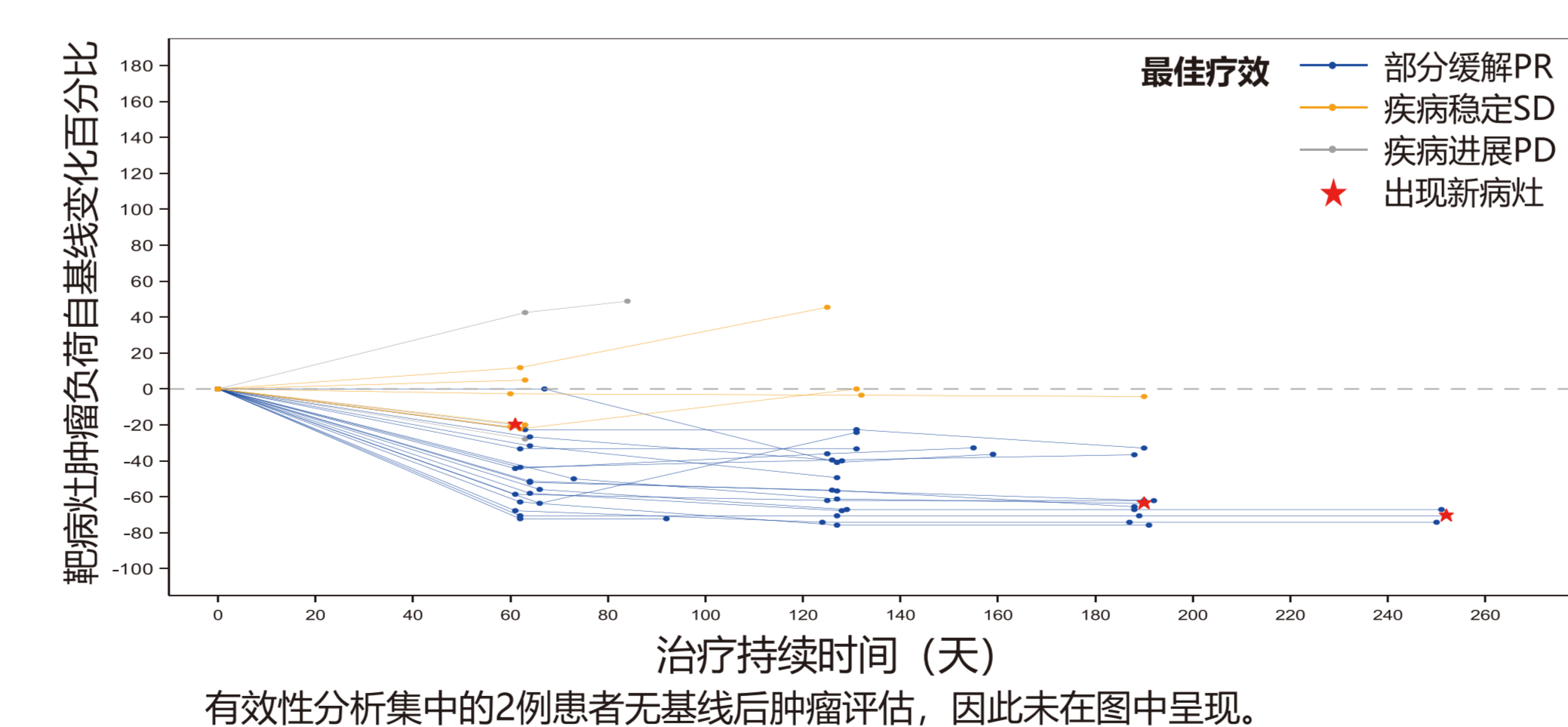


图4 治疗持续时间、个体最佳疗效、疾病进展 (有效性分析集)

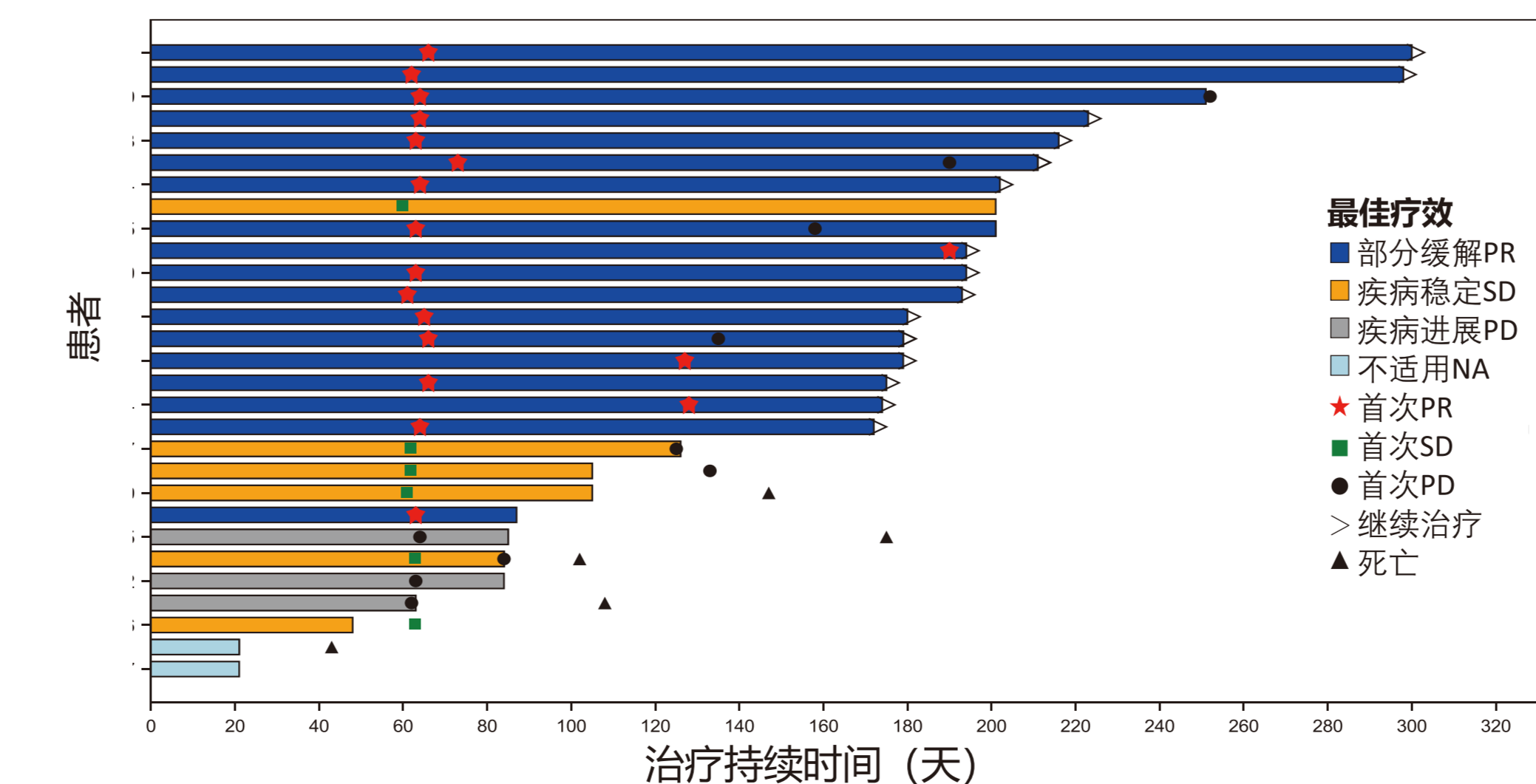
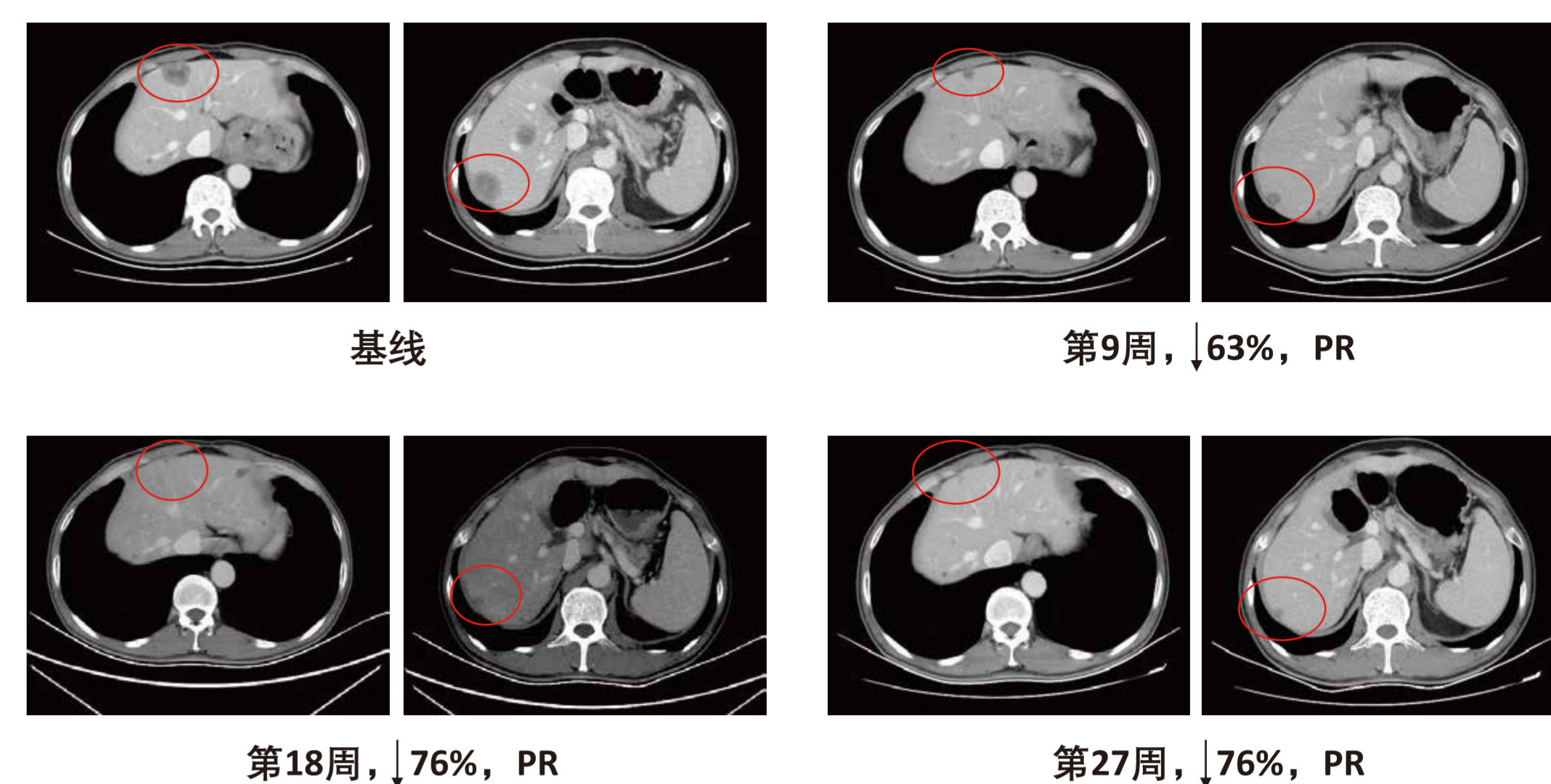


图5 一例达到部分缓解患者的CT扫描图



患者男性, 58岁, 胃癌IV期, 肝转移, 已接受9个周期CS1001治疗和6周期XELOX治疗, 目前仍在接受治疗

### 安全性和药物暴露程度

- 截止至2019年7月1日, CS1001中位治疗持续时间为179 (21-300)天, 中位治疗周期数为7个(范围: 1-14)
- 29 (100%)例患者治疗期间出现了不良事件(TEAE), 最常见TEAE包括贫血(n=23)、血小板计数降低(n=20)、白细胞计数降低(n=18)、中性粒细胞计数降低(n=11)等。19 (65.5%)例患者发生≥3级TEAE, 其中17 (58.6%)例为3级TEAE, 2例发生4级TEAE(分别为血小板计数降低和血碱性磷酸酶升高), 无5级TEAE
- 29 (100%)例患者出现了与治疗方案相关不良事件, 最常见治疗方案相关不良事件包括血小板计数降低(n=20)、贫血(n=20)、白细胞计数降低(n=18)和中性粒细胞计数降低(n=11)。16 (55.2%)例患者发生≥3级治疗方案相关不良事件。其中14例为3级, 2例为4级(分别为血小板计数降低和血碱性磷酸酶升高)
- 2例患者发生输液相关反应不良事件, 分别为皮疹和输液相关反应\*

\*输液相关反应在数据截止日后被更改为发热, 并被判断为与化疗相关

表3 不良事件概述

描述	Ib期 GC/GEJ队列 (N=29), n(%)
至少发生一起TEAE的患者数	29 (100)
3/4/5级的TEAE	19 (65.5)
与治疗方案相关TEAE	29 (100)
3/4/5级的治疗方案相关TEAE	16 (55.2)
导致CS1001停药的TEAE	3 (10.3)
导致任何联合化疗停药的TEAE	8 (27.6)
导致治疗周期推迟的TEAE	16 (55.2)
输液相关反应TEAE	2 (6.9)

## 结论

- CS1001与XELOX联合方案在GC/GEJ癌中具有良好的抗肿瘤活性, ORR达到62.1%
- 联合治疗方案总体安全性及耐受性良好
- 初步的安全性和有效性数据支持CS1001与XELOX联合方案在晚期GC/GEJ癌患者中的进一步研究

## 参考文献

- Chen, W., et al., CA Cancer J Clin, 2016. 66(2): p. 115-32;
- China Gastric Cancer Market Assessment © IMSCG 2013;
- Hui-yan Luo, et al. Chemotherapy 2010; 56: 94-100;
- Wang J, et al. Gastric Cancer. 2016 Jan; 19(1):234-44.
- Li YH, et al. Oncotarget. 2015 Oct 27; 6(33):35107-15;
- Shen, L., et al. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO), October 19-23, 2018; Munich, Germany, 1165P.

## 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高梦涵提供。

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

