

# 一项Avapritinib治疗中国不可手术切除的或转移性胃肠道间质瘤 (GIST) 受试者的安全性、药代动力学 (PK) 和有效性的开放性、多中心、I / II期研究

Safety, pharmacokinetics (PK) and efficacy results from an open-label, multicenter, Phase 1/2 study of avapritinib in Chinese patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST)

讲者: 齐长松<sup>1</sup>

李健<sup>1</sup>, 张信华<sup>2</sup>, 蔡世荣<sup>2</sup>, 邓艳红<sup>3</sup>, 周永建<sup>4</sup>, 吴欣<sup>5</sup>, 郑志超<sup>6</sup>, 陶凯雄<sup>7</sup>, 曹晖<sup>8</sup>, 张艳桥<sup>9</sup>, 张军<sup>10</sup>, 于吉人<sup>11</sup>, 崔越宏<sup>12</sup>, 揭志刚<sup>13</sup>, 任文晓<sup>14</sup>, 赵婉淇<sup>14</sup>, 王业东<sup>14</sup>, 胡劲<sup>14</sup>, 任春莉<sup>14</sup>, 杨建新<sup>14</sup>, 沈琳<sup>1</sup>

1.北京大学肿瘤医院; 2.中山大学附属第一医院; 3.中山大学附属第六医院; 4.福建医科大学附属协和医院; 5.中国人民解放军总医院; 6.辽宁省肿瘤医院;

7.华中科技大学同济医学院附属协和医院; 8.上海交通大学医学院附属仁济医院; 9.哈尔滨医科大学附属肿瘤医院; 10.重庆医科大学附属第一医院;

11.浙江大学医学院附属第一医院; 12.复旦大学附属中山医院; 13.南昌大学第一附属医院; 14.基石药业 (苏州) 有限公司



## 胃肠道间质瘤 (GIST)

大约90%的GIST患者的肿瘤与基因突变有关，可能是KIT突变 (75%~80%)；或者高度相关的PDGFRA突变 (5%~10%)<sup>1-3</sup>，其中最常见的情况是外显子18氨基酸842处位点突变 (D842V)。

## 治疗现状

目前国内批准的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 均不能选择性抑制KIT外显子17突变或PDGFRA外显子18 (包括D842V) 突变。因此，携带这两种分子病理学特征的GIST一直是亟需解决的医学难题。

## Avapritinib

- Avapritinib (亦称BLU-285) 是作用于KIT和PDGFRA 位点突变的一种强效、选择性小分子抑制剂。已经证明avapritinib体外对KIT外显子17和PDGFRA D842突变具有强有力的选择性活性。
- 研究BLU-285-1101 (NAVIGATOR)<sup>4</sup>为一项全球I期、开放性、首次人体研究，旨在GIST患者中评价avapritinib口服给药的安全性、药代动力学 (PK)、药效学和初步抗肿瘤活性。2020年1月9日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准avapritinib用于治疗携带PDGFRA外显子18突变 (包括PDGFRA D842V突变) 的不可切除或转移性GIST患者<sup>5</sup>。
- 本研究 (CS3007-101/BLU-285-1105) 为NAVIGATOR研究的中国桥接研究。

缩略语: KIT = v-Kit Hardy-Zuckerman 4猫科肉瘤病毒致癌基因同源物; PDGFRA =血小板衍生生长因子受体 $\alpha$

1. Antonescu CR, et al. Clin Cancer Res. 2005;11(11):4182-90.  
2. Barnett CM, Heinrich MC. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012:663-8.  
3. Corless CL, et al. J Clin Oncol. 2005 Aug 10;23(23):5357-64.  
4. Heinrich MC, et al. Lancet Oncol. 2020;21(7):935-946.

5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>

# 研究目的和设计

## 研究目的

### I 期:

- 评价安全性、耐受性和药代动力学特征

### II 期:

- 初步评估疗效
- 进一步评估安全性和药代动力学特征

## 研究设计

I 期研究: 剂量递增  
不可手术切除或转移性的GIST受试者\*  
(N=9~12)

Avapritinib 200 mg QD  
n=3~6

Avapritinib 300 mg QD  
n=3~6

II 期研究: 剂量扩展  
(N≈60)

Avapritinib RP2D

PDGFRA D842V 突变GIST  
n≈25

3L和≥4L GIST (经标准  
治疗后进展或不耐受)  
n≈35

RP2D

\*必须为经伊马替尼和至少1种其他TKI治疗后疾病进展, 或者对标准治疗不耐受, 或者缺乏标准治疗, 或者PDGFRA基因中存在D842突变。  
缩略语: GIST = 胃肠道间质瘤; PDGFRA = 血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ ; QD=每日一次; RP2D = 2期推荐剂量; TKI = 酪氨酸激酶抑制剂

# 患者基线特征

- 截止至2020年3月31日，研究共入组50例患者，6例使用avapritinib 200 mg QD 治疗，44例使用avapritinib 300 mg QD 治疗。
- 其中，41例患者仍在接受治疗，9例患者终止治疗（1例因不良事件，3例因疾病进展，5例为死亡\*）。

	Avapritinib 起始剂量		
	200 mg N=6	300 mg N=44	200/300 mg N=50
年龄，中位数（最小值，最大值）	60.0 (45, 68)	59.0 (43, 70)	59.0 (43, 70)
性别，男性，n (%)	6 (100)	30 (68.2)	36 (72.0)
ECOG评分，1分，n (%)	5 (83.3)	34 (77.3)	39 (78.0)
筛选时的肿瘤TNM分期，IV期，n (%)	6 (100)	44 (100)	50 (100)
确诊为转移，n (%)	6 (100)	44 (100)	50 (100)
自首次诊断时间（年）**，中位数（最小值，最大值）	5.77 (2.0, 10.4)	5.39 (0.1, 16.0)	5.62 (0.1, 16.0)
既往抗肿瘤治疗			
既往TKI治疗线数，中位数（最小值，最大值）	3 (2, 4)	3 (0, 4)	3 (0, 4)
最大既往TKI治疗线数，n (%)			
0	0	3 (6.8)	3 (6.0)
1	0	9 (20.5)	9 (18.0)
2	1 (16.7)	9 (20.5)	10 (20.0)
3	4 (66.7)	18 (40.9)	22 (44.0)
4+	1 (16.7)	5 (11.4)	6 (12.0)
既往肿瘤相关手术/操作史，是，n (%)	6 (100)	43 (97.7)	49 (98)

\* 5例死亡均与研究药物无关。

\*\*自首次诊断时间计算为(第一次研究药物用药日期-首次诊断日期+1)/365.25。

缩略语：ECOG = 美国东部肿瘤协作组； QD=每日一次； TKI = 酪氨酸激酶抑制剂

数据截止至2020年3月31日

# DLT评估结果和RP2D

I 期研究的12例患者中，共10例符合纳入剂量决定分析集的要求，其中200 mg剂量组6例，300 mg剂量组4例。所有10例患者均完成DLT评估且未观察到DLT事件。

根据 I 期研究的安全性与PK数据，并参考avapritinib全球研究NAVIGATOR的临床数据及剂量选择依据，建议选择300 mg QD口服给药作为后续研究推荐剂量，即RP2D。

# 安全性结果

## 治疗期间不良事件 (TEAE) 总结

至少发生一次以下事件	Avapritinib 起始剂量 200/300 mg N=50, n(%)
TEAE	49 (98.0%)
与研究药物相关的TEAE	48 (96.0%)
≥3级的TEAE	28 (56.0%)
与研究药物相关的≥3级的TEAE	23 (46.0%)
严重TEAE	14 (28.0%)
与研究药物相关的严重TEAE	4 (8.0%)
导致死亡的TEAE	7 (14.0%)
导致永久停药的TEAE	1 (2.0%)
导致研究药物剂量减少的TEAE	1 (2.0%)
导致研究药物中断的TEAE	26 (52.0%)
认知影响AESI	1 (2.0%)
颅内出血AESI	0

- Avapritinib的中位治疗持续时间为13.9周 (范围: 0, 32周)。
- 49例 (98.0%) 患者报告了TEAE, 最常见的TEAE为贫血 (37例, 74.0%) 和血胆红素升高 (34例, 68.0%)。
- 48例 (96.0%) 患者报告了与研究药物相关的TEAE (TRAE), 最常见的TRAE为贫血和血胆红素升高 (各32例, 64.0%)。
- 23例 (46.0%) 患者报告了≥3级TRAE, 均为3级。最常报告的3级TRAE为贫血 (7例, 14.0%)。
- 14例患者 (28.0%) 在研究期间报告了严重不良事件 (SAE); 4例患者 (8.0%) 报告了与研究药物相关的SAE, 包括贫血 (2例, 4.0%), 面部水肿、胸腔积液和感染性肺炎 (各1例, 2.0%)。
- 26例 (52.0%) 患者因TEAE导致研究药物中断, 1例 (2.0%) 患者因TEAE永久停药, 7例 (14.0%) 患者因TEAE导致死亡 (主要为PD)。死亡均认为与研究药物无关。
- 1例 (2.0%) 患者报告了认知影响AESI, 为1级记忆受损。
- 无患者报告颅内出血AESI。

治疗期间不良事件(TEAE)定义为在首次使用研究药物后出现或加重的不良事件。

AESI = 特别关注不良事件。

认知影响AESI包括记忆受损、认知障碍、意识模糊状态和脑病。

颅内出血AESI包括大脑出血、硬膜下血肿和颅内出血。

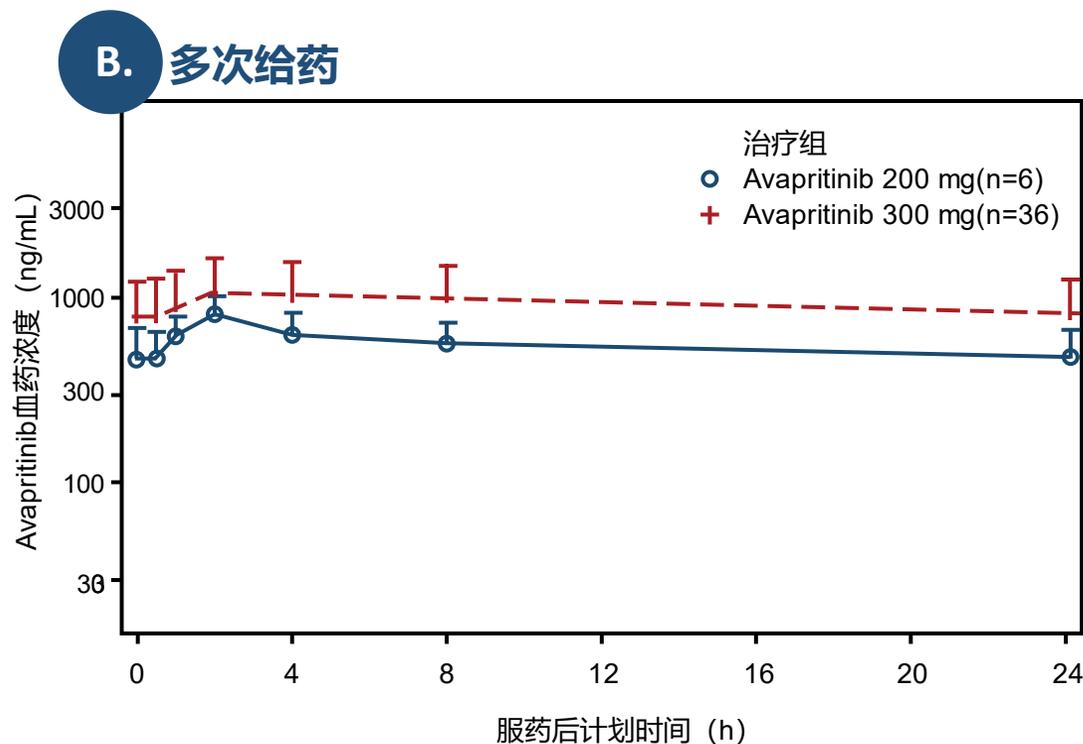
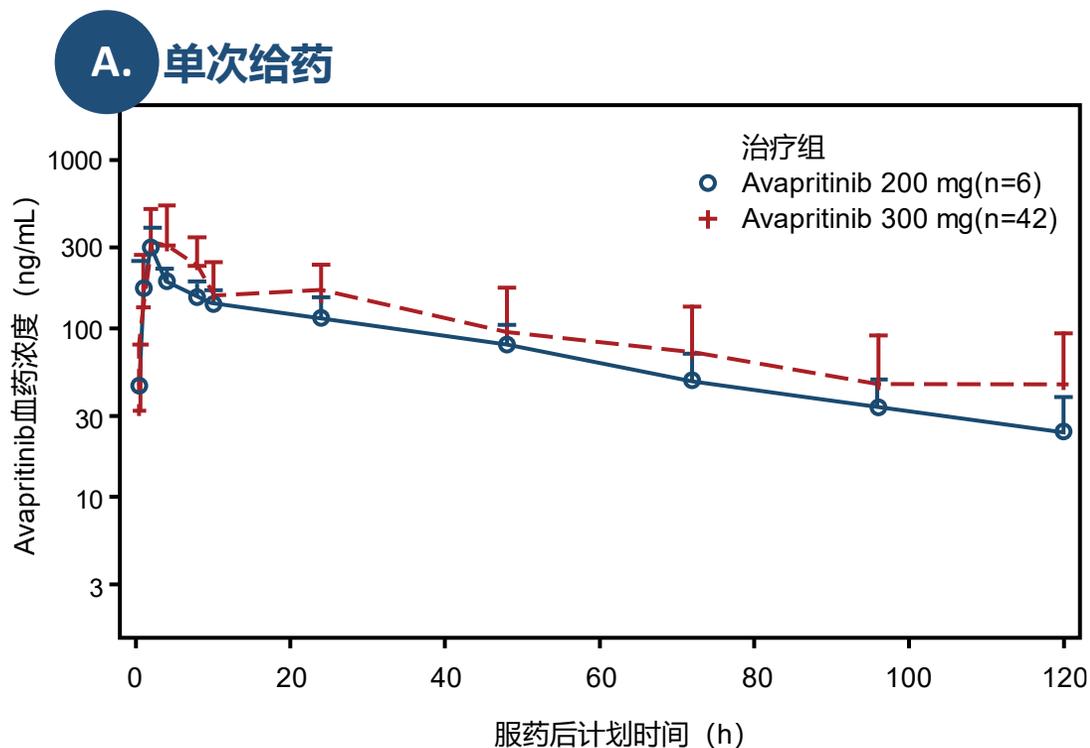
NCI-CTCAE 版本 5.0。

数据截止至2020年3月31日

# 药代动力学结果

- Avapritinib可被迅速吸收， $T_{max}$ 约为2.00小时，并具有较长的半衰期（范围：30.86~42.24小时），支持QD给药。
- Avapritinib多次口服给药（QD）200 mg和300 mg后，稳态时暴露量参数（ $AUC_{0-\tau, SS}$ ）与剂量成比例关系，蓄积比分别为3.65和4.12。

单次 (A) 和多次 (B) 给药后, avapritinib在中国患者体内平均血药浓度 (+ SD) - 时间半对数曲线



注: n=提供数据的患者数; 按剂量水平对曲线进行颜色和图标的标识; Y轴为对数刻度; 多次给药的横坐标对应C1D15给药后时间。

数据截止至2020年3月31日

# 药代动力学结果

参数 (单位)	统计数据	单次给药		多次给药	
		200 mg (N=6)	300 mg (N=43)	200 mg (N=6)	300 mg (N=43)
$C_{max}$ (ng/mL)	n	6	42	6	36
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	284 (35.19)	331 (70.72)	791 (25.73)	1050 (49.83)
$T_{max}$ (h)	n	6	42	6	36
	Median(Min – Max)	2.00 (1.98 - 4.00)	2.05 (1.00 - 22.03)	2.01 (1.98 - 2.02)	4.00 (0.00 - 24.00)
$AUC_{0-24}$ (h·ng/mL)	n	6	22	6	36
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	3480 (19.53)	4850 (61.93)	12700 (33.87)	19500 (53.98)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	n	4	3	-	-
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	8330 (25.79)	5680 (46.74)	-	-
CL/F (L/h)	n	6	18	6	36
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	20.1 (37.02)	29.5 (57.14)	15.7 (33.87)	15.4 (53.98)
$V_z/F$ (L)	n	6	18	-	-
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	1200 (16.48)	1190 (62.98)	-	-
$t_{1/2}$ (h)	n	6	18	-	-
	Mean (SD)	42.24 (9.9065)	30.86 (15.172)	-	-
$R_{ac,AUC}$	n	-	-	6	36
	GeoMean (%CV <sub>b</sub> )	-	-	3.65 (28.23)	4.12 (61.94)

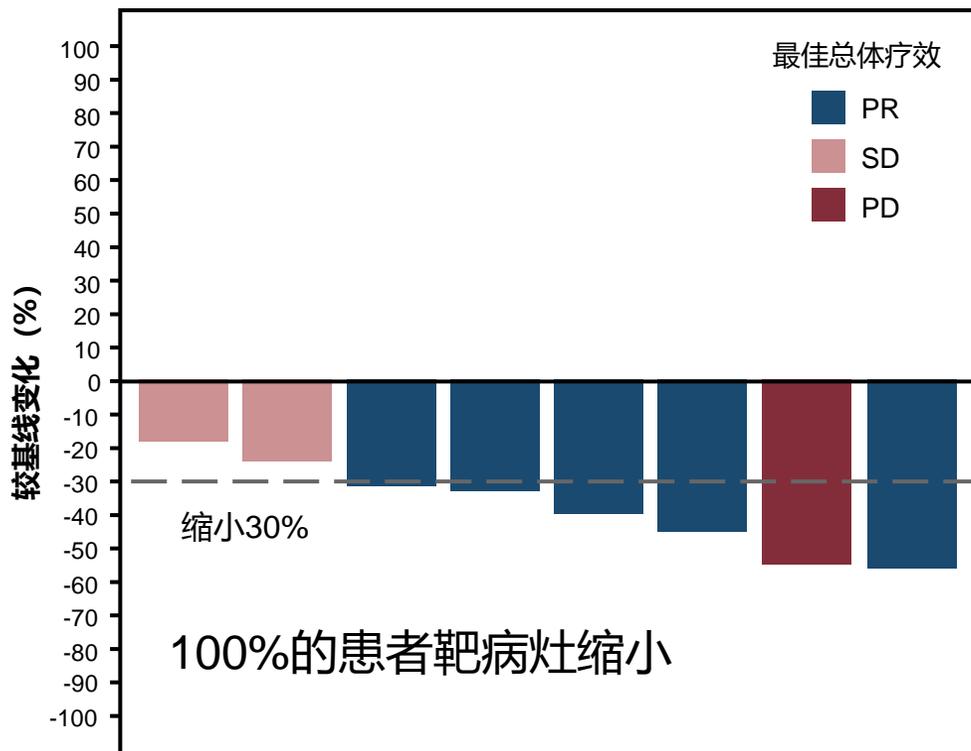
注：在给定队列的各药代动力学参数中，导致 n (观察结果数) 值差异 (如有) 的原因是没有充分的数据用于估算特定药代动力学参数。  
 缩略语：%CV<sub>b</sub>=几何变异系数；AUC<sub>0-24</sub> = 从0时到24 h的药物浓度-时间曲线下面积；AUC<sub>0-∞</sub> = 从0时至无穷大时间药物浓度-时间曲线下面积；CL/F = 总清除率；C<sub>max</sub> = 峰浓度；GeoMean = 几何均值；Mean = 算术平均数；n = 药代动力学人群中提供观察结果的患者数；SD = 标准差；t<sub>1/2</sub> = 消除半衰期；T<sub>max</sub> = 达峰时间；V<sub>z</sub>/F = 表观分布容积。  
 数据截止至2020年3月31日

# 有效性结果 (中心影像学评估, mRECIST v1.1)

## — PDGFRA D842V 突变患者

- Avapritinib 300 mg QD 起始剂量组的8例 (I 期3例, II期5例) 可评估PDGFRA D842V 突变患者中, 5例患者达到PR, ORR为62.5%。

患者靶病灶长径总和较基线变化 (可评估患者) \*



Avapritinib 300 mg 组PDGFRA D842V突变患者

最佳总体疗效	PDGFRA D842V 突变 (N=8) n (%)
完全缓解 (CR)	0
部分缓解 (PR)	5 (62.5%)
疾病稳定 (SD)	2 (25.0%)
疾病进展 (PD)	1 (12.5%)
<b>客观缓解率 (CR+PR) (95%CI)</b>	<b>62.5% (24.5%, 91.5%)</b>

CI = 置信区间。

最佳总体疗效定义为从首次研究用药到首次影像学评估的PD, 死亡, 或者后续抗肿瘤治疗三者中的最早日期内的最佳评估结果。结果包括确认的与待确认的缓解。  
使用Clopper-Pearson计算95%置信区间。

\*有效性分析基于可评估患者, 定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。

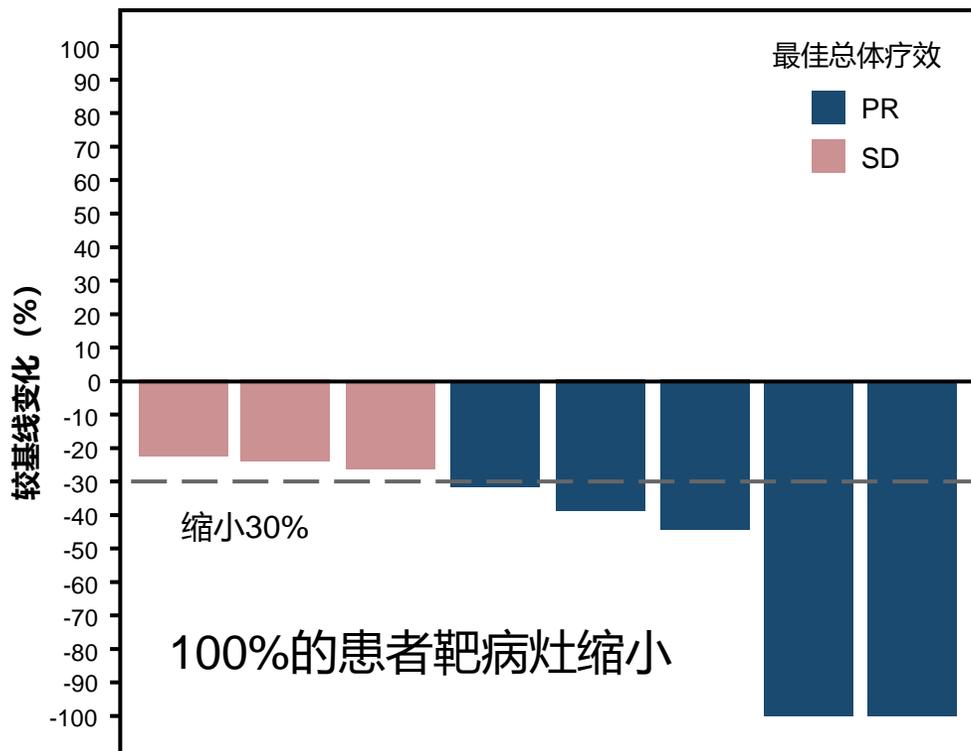
数据截止至2020年4月30日

# 有效性结果 (研究者评估, mRECIST v1.1)

## — PDGFRA D842V 突变患者

- Avapritinib 300 mg QD 起始剂量组的8例 (I期3例, II期5例) 可评估PDGFRA D842V 突变患者中, 5例患者达到PR, ORR为62.5%。

患者靶病灶长径总和较基线变化 (可评估患者) \*



Avapritinib 300 mg 组PDGFRA D842V突变患者

最佳总体疗效	PDGFRA D842V 突变 (N=8) n (%)
完全缓解 (CR)	0
部分缓解 (PR)	5 (62.5%)
疾病稳定 (SD)	3 (37.5%)
疾病进展 (PD)	0
<b>客观缓解率 (CR+PR) (95%CI)</b>	<b>62.5% (24.5%, 91.5%)</b>

CI = 置信区间。

最佳总体疗效定义为从首次研究用药到首次影像学评估的PD, 死亡, 或者后续抗肿瘤治疗三者中的最早日期内的最佳评估结果。结果包括确认的与待确认的缓解。  
使用Clopper-Pearson计算95%置信区间。

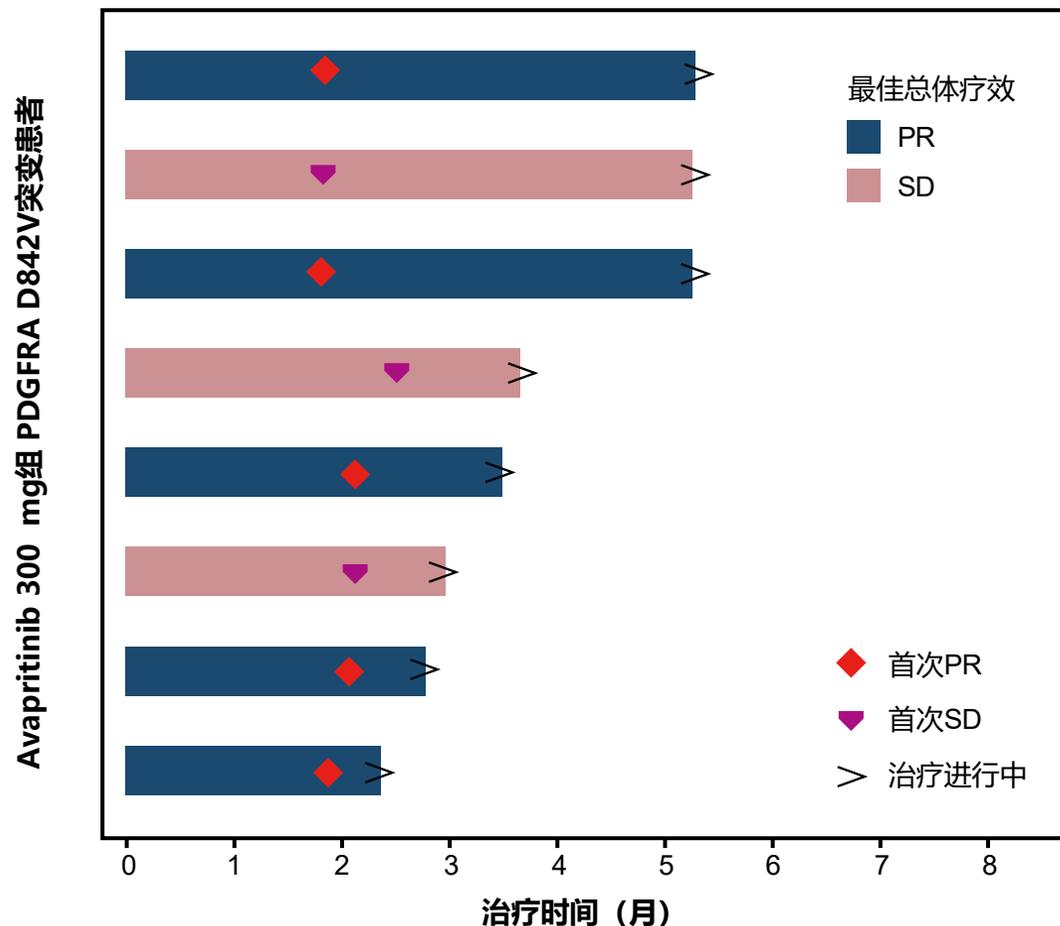
\*有效性分析基于可评估患者, 定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。

数据截止至2020年3月31日

# 有效性结果 (研究者评估, mRECIST v1.1)

## — PDGFRA D842V 突变患者

治疗持续时间、最佳总体疗效和疾病进展游泳图 (可评估患者) \*



\*有效性分析基于可评估患者, 定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。  
最佳总体疗效定义为从首次研究用药到首次影像学评估的PD, 死亡, 或者后续抗肿瘤治疗三者中的最早日期内的最佳评估结果。结果包括确认的与待确认的缓解。  
数据截止至2020年3月31日

# 4L+患者基线特征

基线特征 (可评估患者) *	4L+ 患者 (N=23) n (%)
<b>突变状态**</b>	
KIT 9	13 (56.5%)
KIT 11	9 (39.1%)
KIT 13	1 (4.3%)
KIT 17	9 (39.1%)
KIT 18	1 (4.3%)
野生型	1 (4.3%)
<b>原发肿瘤部位</b>	
小肠 (包括空肠、回肠)	14 (60.9%)
胃部	6 (26.1%)
直肠	2 (8.7%)
腹膜	1 (4.3%)
<b>转移部位**</b>	
肝脏	18 (78.3%)
腹膜	12 (52.2%)
盆腔	6 (26.1%)
骨	4 (17.4%)

\*可评估患者定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。Avapritinib 300 mg QD 起始剂量组共23例 (I期3例, II期20例) 4L+患者可评估。

\*\* 其他转移部位包括膀胱, 肺, 胸膜, 淋巴结等, 病例数均≤2。同一患者可能合并多种突变、有多个转移部位。

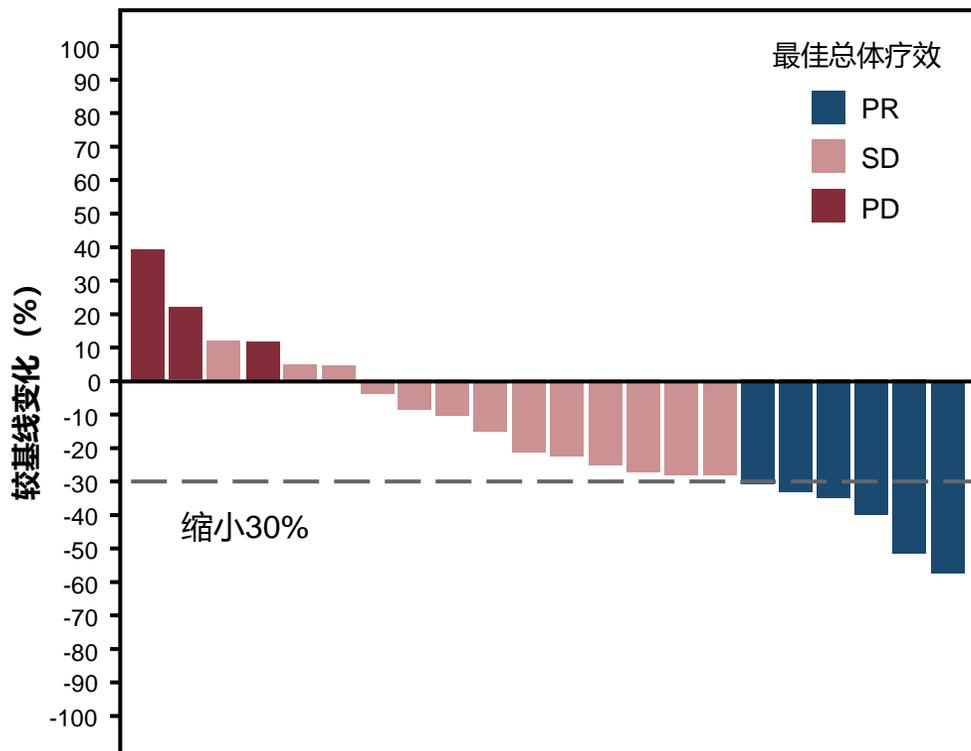
数据截止至2020年3月31日

# 有效性结果 (研究者评估, mRECIST v1.1)

## — 4L+患者

- Avapritinib 300 mg QD 起始剂量组的23例可评估4L+患者中, 6例患者达到PR, ORR为26.1%。

患者靶病灶长径总和较基线变化 (可评估患者) \*



Avapritinib 300 mg 组 4L+ 患者

最佳总体疗效	4L+ 患者 (N=23) n (%)
完全缓解 (CR)	0
部分缓解 (PR)	6 (26.1%)
疾病稳定 (SD)	13 (56.5%)
疾病进展 (PD)	3 (13.0%)
不适用 (NA)	1 (4.3%)
<b>客观缓解率 (CR+PR) (95%CI)</b>	<b>26.1% (10.2%, 48.4%)</b>

CI = 置信区间。

最佳总体疗效定义为从首次研究用药到首次影像学评估的PD, 死亡, 或者后续抗肿瘤治疗三者中的最早日期内的最佳评估结果。结果包括确认的与待确认的缓解。

如果患者无可用的基线后评估, 则被分类为“不适用”。

使用Clopper-Pearson计算95%置信区间。

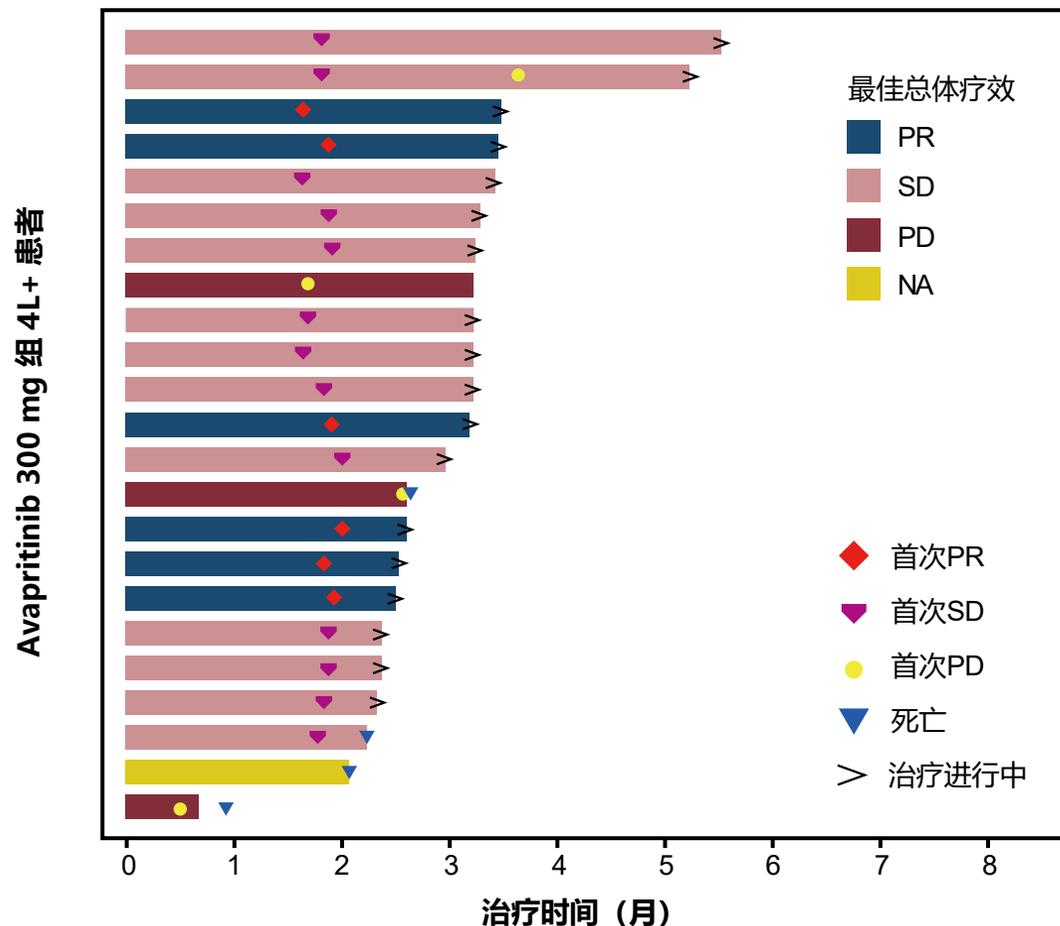
\*有效性分析基于可评估患者, 定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。

数据截止至2020年3月31日

# 有效性结果 (研究者评估, mRECIST v1.1)

## — 4L+患者

治疗持续时间、最佳总体疗效和疾病进展游泳图 (可评估患者) \*



\*有效性分析基于可评估患者, 定义为至少接受一次研究药物给药、有可测量基线病灶、且至数据截止日期时具有至少一次基线后肿瘤评估或已停止治疗的患者。  
最佳总体疗效定义为从首次研究用药到首次影像学评估的PD, 死亡, 或者后续抗肿瘤治疗三者中的最早日期内的最佳评估结果。结果包括确认的与待确认的缓解。  
数据截止至2020年3月31日

# 研究结论

Avapritinib在中国GIST患者中总体安全性和耐受性良好，与全球其他研究结果一致。

基于 I 期试验的安全性与PK数据，avapritinib在中国GIST患者中的RP2D确定为300 mg QD口服。

Avapritinib在携带PDGFRA D842V突变的中国GIST患者中展示出显著的抗肿瘤活性。

Avapritinib在至少接受过3线既往治疗的（4L+）中国GIST患者中也显示出一定的疗效。

Avapritinib对比瑞戈非尼三线/四线治疗转移性GIST的III 期前瞻性随机对照研究（VOYAGER）初步结果表明，avapritinib获得了更高的客观缓解率（17%），但PFS无统计学差异。

缩略语：GIST = 胃肠道间质瘤；PDGFRA = 血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ ；PK = 药代动力学；QD=每日一次；RP2D = 2期推荐剂量



扫描进入  
基石药业  
虚拟展台



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）有限公司和Blueprint Medicines Corporation申办



扫描进入基石药业虚拟展台

Copies of this slide obtained through QR (Quick Response) and/or text key codes are for personal use only and may not be reproduced without written permission of the authors.