

# CS1001 (抗PD-L1单抗) 治疗复发或难治性结外自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤患者：一项评估其有效性和安全性的 II 期关键性临床试验更新结果

The Preliminary Results of A Pivotal Study of CS1001 Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer/ T Cell Lymphoma

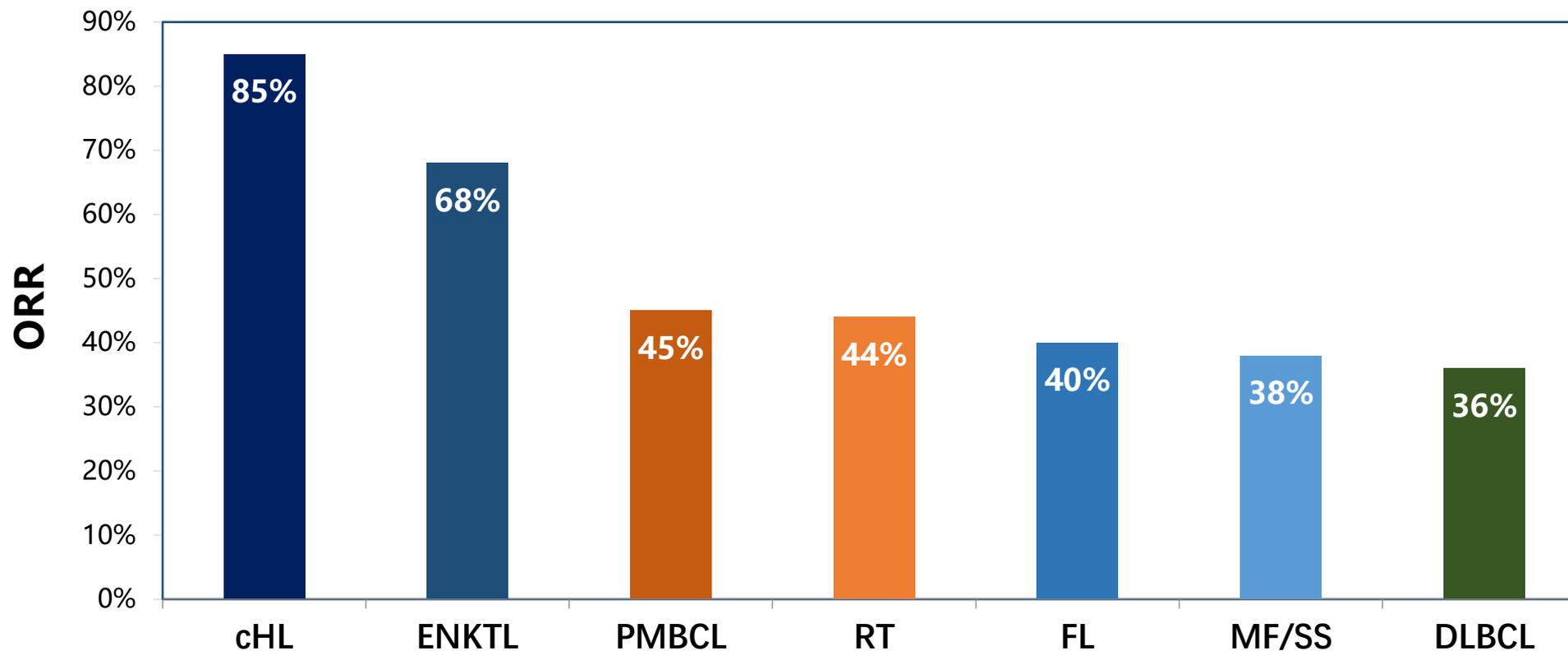
黄慧强<sup>1</sup>; 陶荣<sup>2</sup>; 邹立群<sup>3</sup>; 岑洪<sup>4</sup>; 郭晔<sup>5</sup>; 周辉<sup>6</sup>; 黄韵红<sup>7</sup>; 张利玲<sup>8</sup>; 杨海燕<sup>9</sup>; 杨瑜<sup>10</sup>; 钱文斌<sup>11</sup>; 金洁<sup>11</sup>; 邢晓静<sup>12</sup>;  
朱丹<sup>13</sup>; 方腾<sup>13</sup>; 戴杭君<sup>13</sup>; 史青梅<sup>13</sup>; 杨建新<sup>13</sup>

1. 中山大学附属肿瘤医院; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院; 3. 四川大学华西医院; 4. 广西医科大学附属肿瘤医院; 5. 上海市东方医院; 6. 湖南省肿瘤医院; 7. 贵州省肿瘤医院; 8. 华中科技大学协和医院肿瘤中心; 9. 浙江省肿瘤医院; 10. 福建省肿瘤医院; 11. 浙江大学附属第一医院; 12. 辽宁省肿瘤医院; 13. 基石药业 (苏州) 有限公司

# PD-1抑制剂最早在淋巴瘤获得成功

单药仅仅对一小部分复发难治性患者显示出较高的疗效

淋巴瘤中的客观反应率 (ORR)



# PD-1单抗治疗难治复发ENKTL的疗效比较

时间	药物	病例数	ORR(%)	CR(%)	OS
2017	Pembrolizumab	7	100	71.4	NA
2018	Pembrolizumab	7	57	28.6	NA
2018	Nivolumab	3	33.3	33.3	NA
2019	Pembrolizumab/Nivolumab	13	38	23	1yr-OS:46%,1yr-PFS:39%
2019	Sintilimab	28	67.9	7.1	1yr-OS:82.1%
2020	GB226	22	40.9	NA	NA

**ORR: 38-67.9%, CR: 7.1-33.3%**

## 抗PD-1/PD-L1 抗体对R/R ENKTL治疗的 重大意义

- ✓ R/R ENKTL属罕见病，缺乏标准治疗，治愈率低，生存期极短
- ✓ EBV (Epstein-Barr virus)感染是ENKTL发生的重要机制与特征。EBV感染引起PD-L1表达提高进而导致肿瘤的免疫耐受，约80%的 ENKTL 肿瘤细胞高表达 PD-L1
- ✓ 目前国内外尚无PD-1/ PD-L1产品获批用于治疗R/R ENKTL

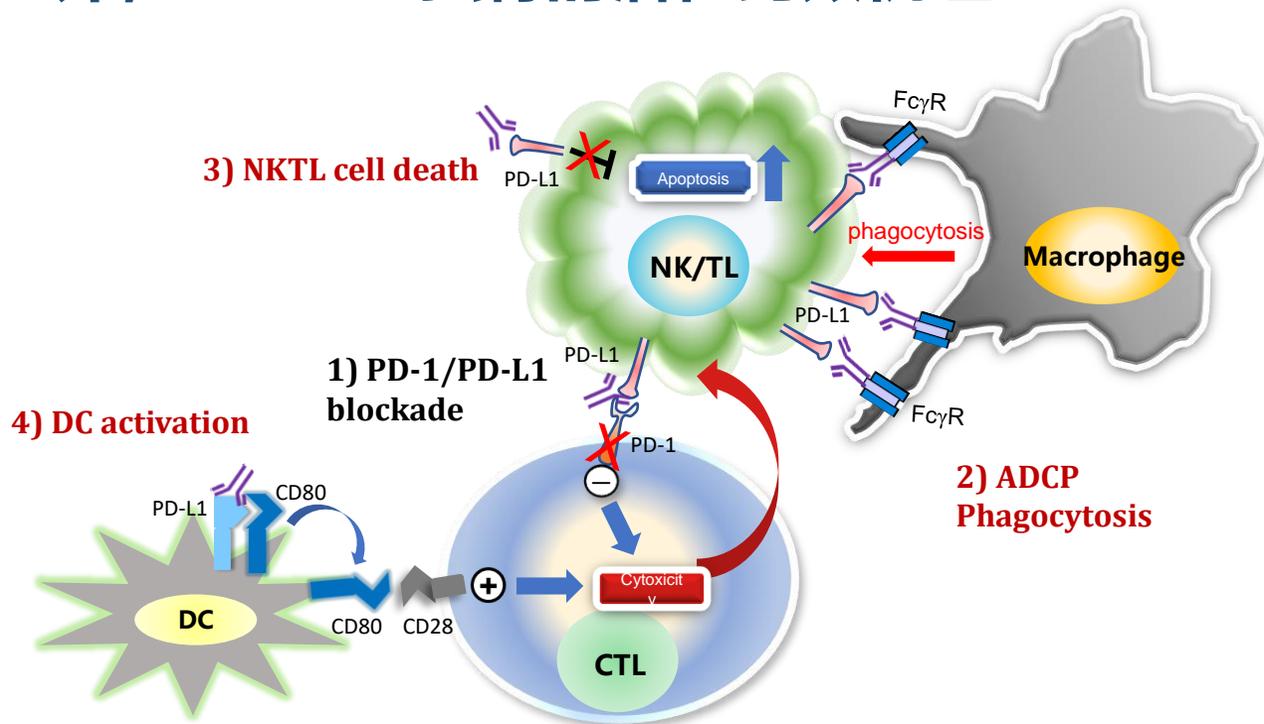
## CS1001的分子 特点

- ✓ 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
- ✓ 作为PD-L1抗体，保留抗体依赖的细胞介导的吞噬作用(Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)，具有介导的ADCP杀伤肿瘤细胞的潜在机制
- ✓ 没有ADCC/CDC效应；免疫原性较低，安全性好
- ✓ 目前在多个I-III期临床试验及>1000患者中，展示了良好的安全性和有效性

ADCC: 抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用; CDC: 补体依赖的细胞毒性作用; PD-1: 程序性死亡因子1; PD-L1: 程序性死亡因子配体1

# 研究背景

## 除阻断PD-1/PD-L1外，CS1001独特的潜在药效机理



### 已知机理:

1) 阻断PD-1/PD-L1相互作用, 增强T细胞的杀伤肿瘤能力<sup>[1]</sup>

### 潜在机理:

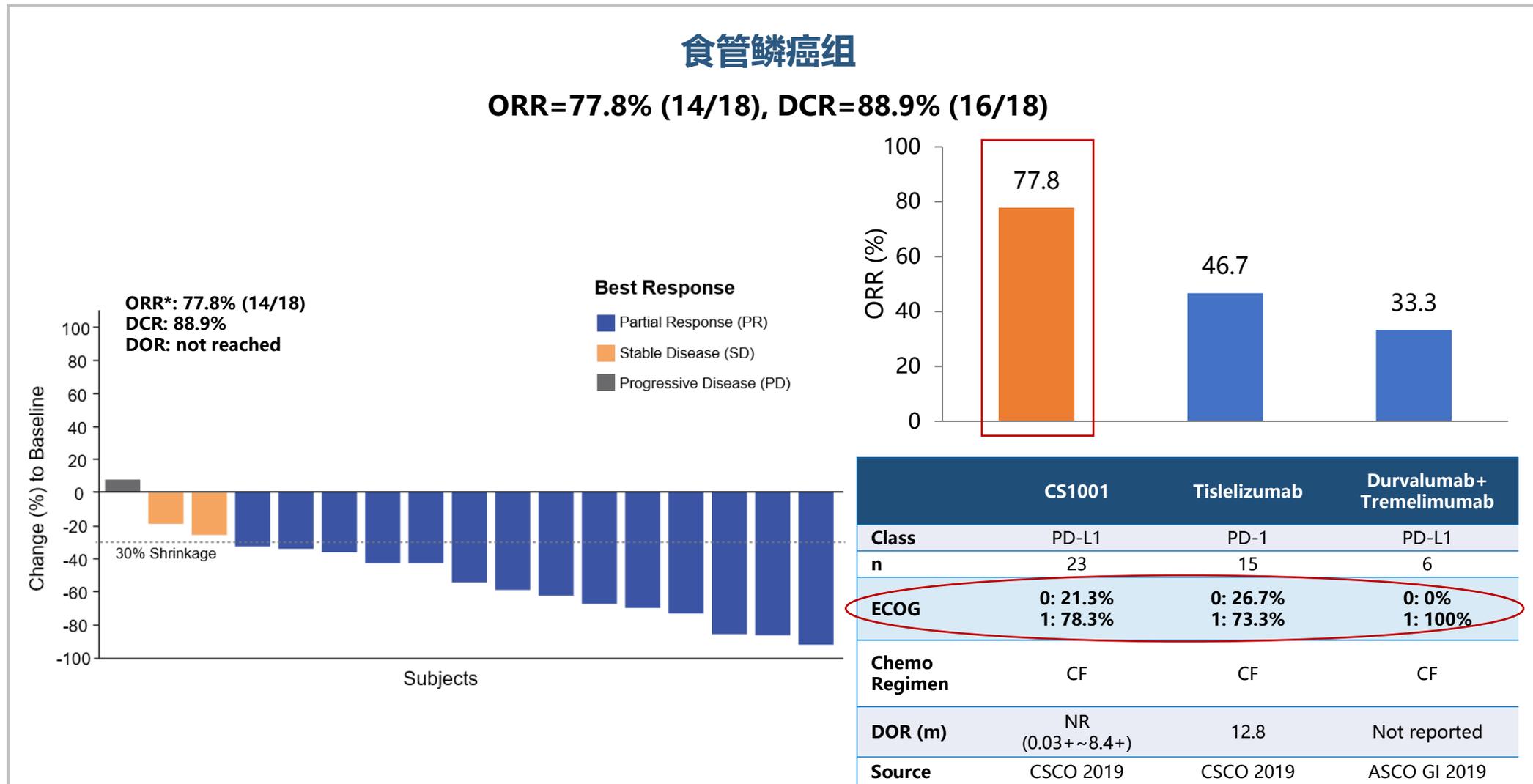
- 2) 诱导ADCP作用以杀伤PD-L1+肿瘤<sup>[2,3]</sup>
- 3) 阻断PD-L1在肿瘤细胞内信号传导, 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>
- 4) 阻断DC上PD-L1/CD80相互作用, 释放CD80并通过CD80与CD28的结合增强T细胞杀伤肿瘤能力<sup>[5]</sup>

PD-1:程序性死亡受体1; PD-L1:程序性死亡受体-配体1; FcγR: IgG Fc段受体; DC:树突状细胞; CTL:细胞毒功能T淋巴细胞; ADCP: 抗体依赖的细胞介导的吞噬作用; Macrophage:巨噬细胞; Phagocytosis:吞噬作用; Apoptosis:细胞凋亡; Cytotoxicity:细胞毒作用

[1] Clin Cancer Res, 2012, 18(24), 6580-6587 [2] Frontiers in immunology, 2014 (10): 520 [3] Cancer Immunology, Immunotherapy, volume 67, 1079-1090(2018) [4] Front Oncol. 2018; 8: 386 [5] Sci. Transl. Med. 12, eaav7431 (2020)

# CS1001 (PD-L1) 在多个瘤种中展示出优异的疗效 (1/4)

## Phase Ib 研究数据: CS1001 + CF (Cisplatin + 5-FU) 食管鳞癌1线

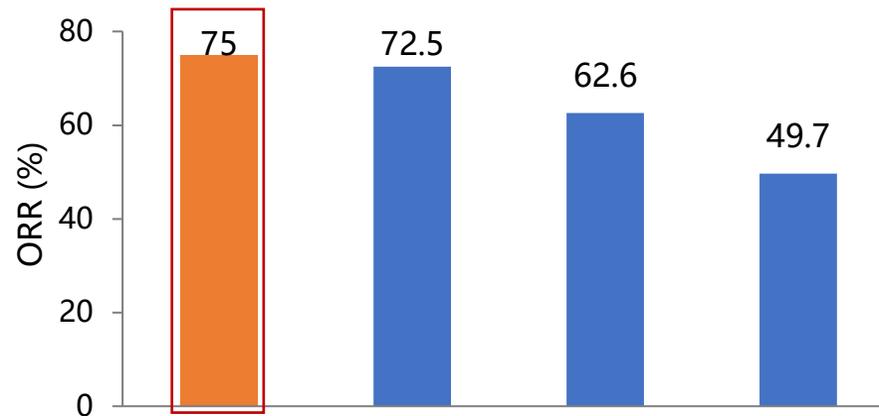
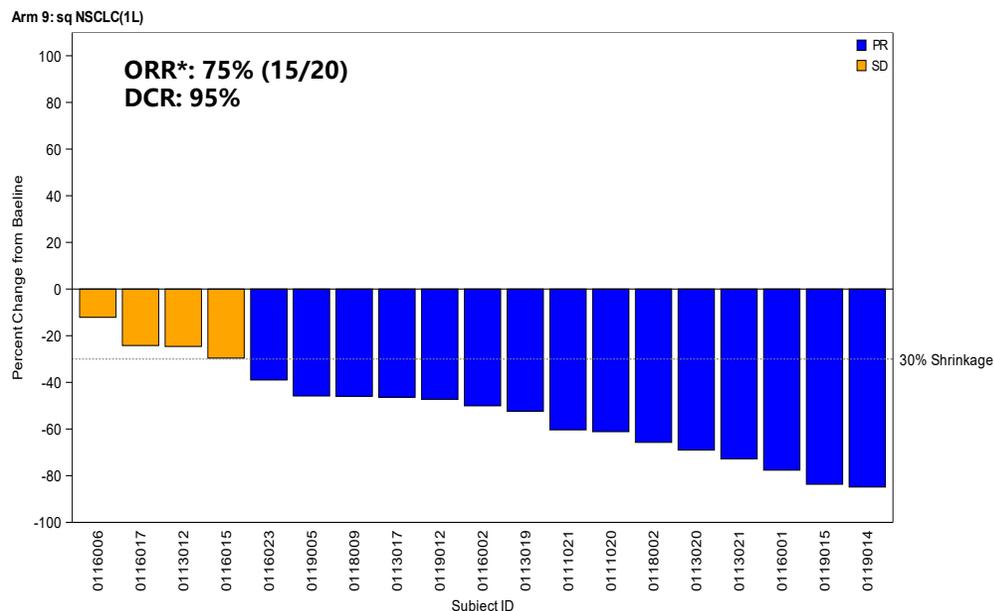


# CS1001 (PD-L1) 在多个瘤种中展示出优异的疗效 (2/4)

## Phase Ib 研究数据: CS1001 + platinum-based chemo 4期NSCLC鳞癌 1线

### NSCLC鳞癌组

ORR=75% (15/20), DCR=95% (19/20)



	CS1001	Tislelizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
<b>Class</b>	PD-L1	PD-1	PD-1	PD-L1
<b>n</b>	20	120	121	338
<b>ECOG</b>	0: 55% 1: 45%	0: 25.8% 1: 74.2%	0: 26.3% 1: 73.7%	0: 33.5% 1: 62.5%
<b>Chemo Regimen</b>	PC	PC	PC	CnP
<b>Source</b>	Internal data	ASCO 2020	ASCO 2018	ASCO 2018

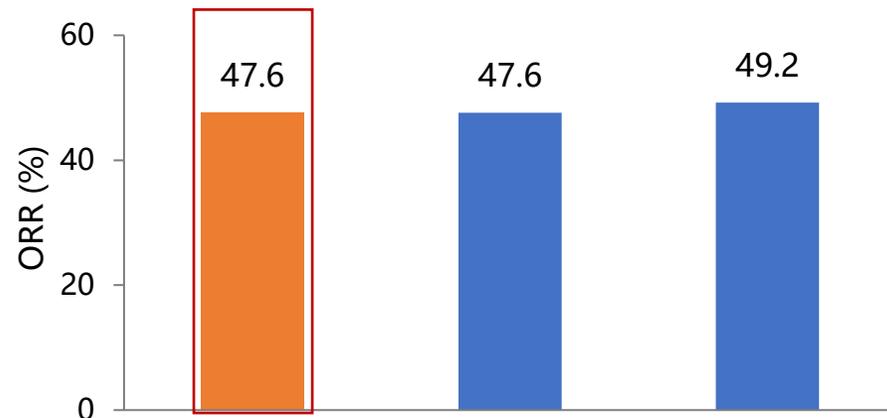
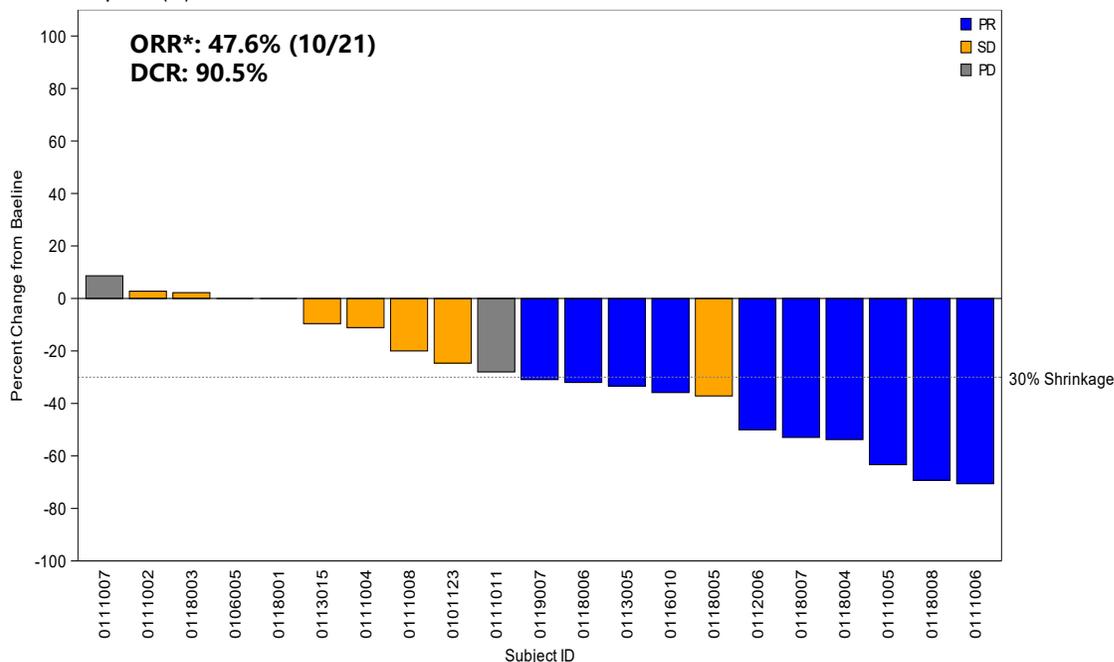
# CS1001 (PD-L1) 在多个瘤种中展示出优异的疗效 (3/4)

## Phase Ib 研究数据: CS1001 + platinum-based chemo 4期NSCLC非鳞癌 1线

### NSCLC 非鳞癌组

ORR=47.6% (10/21), DCR=90.5% (19/21)

Arm 8: non-sq NSCLC(1L)

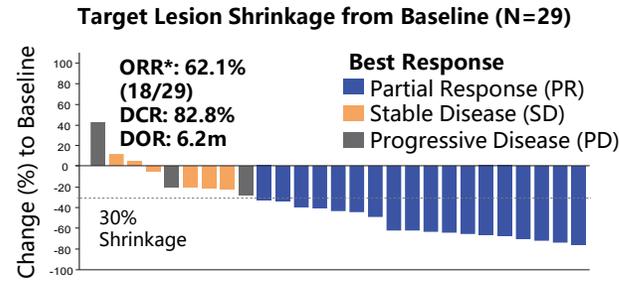


	CS1001	Pembrolizumab	Atezolizumab
<b>Class</b>	PD-L1	PD-1	PD-L1
<b>n</b>	21	410	220
<b>ECOG</b>	<b>0: 33.3%</b> <b>1: 66.7%</b>	<b>0: 46.1%</b> <b>1: 53.9%</b>	<b>0: 42%</b> <b>1: 58%</b>
<b>Chemo Regimen</b>	AC	AC	CnP
<b>Source</b>	Internal data	AACR 2018	ESMO 2018

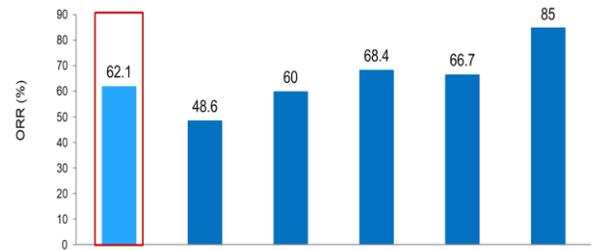
# CS1001 (PD-L1) 在多个瘤种中展示出优异的疗效 (4/4)

## Phase Ib 研究数据: 胃癌, 胆管癌, MSI-H/dMMR 组

CS1001 + XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin) in 1L GC/GEJ (Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma)



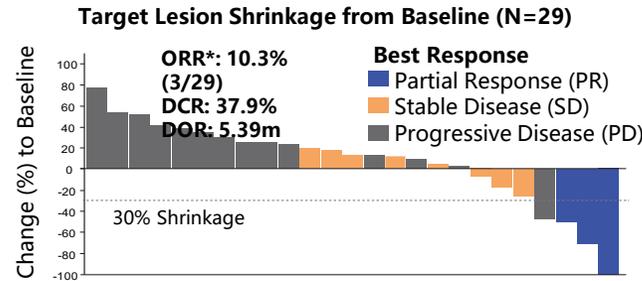
\* 15 confirm PR; 3 PR to be confirmed as of data cut off on 1 July 2019



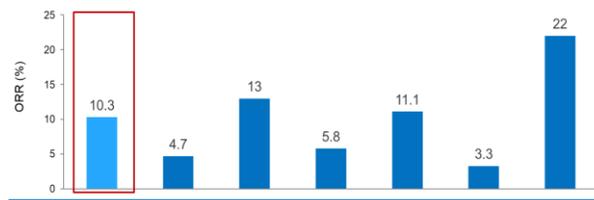
	CS1001	Keytruda (062)	Keytruda (059)	Opdivo	Camrelizumab	Sintilimab
Class	PD-L1	PD-1	PD-1	PD-1	PD-1	PD-1
n	21	257 vs 250*	25	38	48	20
ECOG	0: 41.4% 1: 58.6%	0: 46.0% 1: 54.0%	0: 60.0% 1: 40.0%	0: 50.0% 1: 50.0%	0: 41.7% 1: 58.3%	0: 45.0% 1: 55.0%
Chemo Regimen	XELOX	Cisplatin + 5-FU or Capecitabine	Cisplatin + 5-FU or Capecitabine	SOX or XELOX	XELOX	XELOX
DOR (m)	6.2 (0.03+ - 6.21+)	6.8	4.6 (2.6 - 20.3+)	9.9 (5.8, NR)	NR	5.3 (4.8-7.2)
Source	CSCO 2019	ASCO 2019	ESMO 2017	Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):250-258	ASCO 2019	ASCO 2019

\* ORR of Cisplatin + 5-FU or Capecitabine was 37.3%

CS1001 (PD-L1) as monotherapy in CC/GBC (Cholangiocarcinoma or Gallbladder Carcinoma)

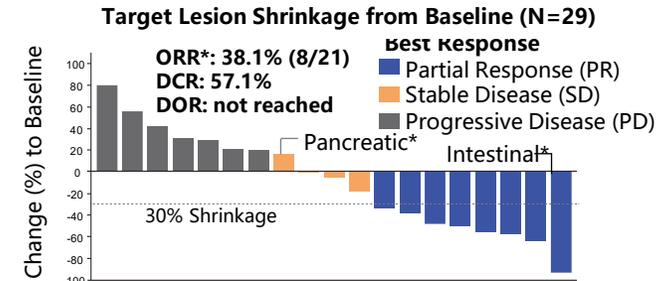


\* 2 confirm PR; 1 PR to be unconfirmed as of data cut-off on 1 July 2019

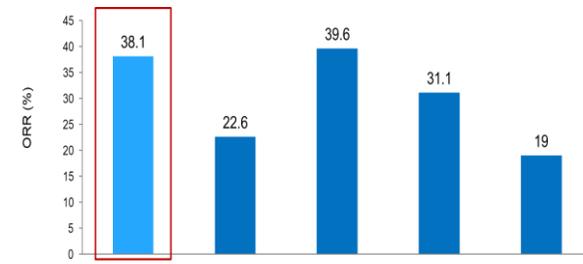


	CS1001	Imfinzi Asia	Keytruda (PD-L1+)	Keytruda (global)	Keytruda (PD-L1+)	Opdivo Japan	Opdivo US
Class	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1	PD-1	PD-1	PD-1
n	29	42	24	104	39	30	54
ECOG	0: 14(48.3) 1: 13(44.8) NA: 2 (6.9)	0: 27(64) 1: 15(36)	0: 9(37.5) 1: 15(62.5)	0: 42(40.4) 1: 62(59.6)	Not reported	Not reported	Not reported
Regimen	1200mg IV Q3W	10 mg/kg Q2W	10mg/kg IV Q2W	200mg IV Q3W	200mg IV Q3W	Mono: nivolumab 240mg Q2W	240mg Q2W for 16 weeks then 480mg Q4W
DOR (m)	5.39 (1.91+;8.02)	9.7	NR (21.5 -29.4+)	NR (6.2-23.2+)	Not reported	Not reported	Not reported
Source	CSCO 2019	JCO 2019	ASCO 2019	ASCO 2019	JCO 2019	Lancet 2019	JCO 2019

CS1001 (PD-L1) as monotherapy in MSI-H/dMMR Cancer



\*\* Unless specified, all patients were Colorectal Cancer



	CS1001	Imfinzi	Keytruda	Opdivo	Tislelizumab
Class	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1	PD-1
n	21	62	149	74	16
ECOG	0: 0 1: 100%	Not reported	0: 36% 1: 64%	0: 43% 1: 57%	Not reported
Regimen	1200mg iv q3w	10mg/kg q2w	200mg q3w /10mg/kg q2w	3mg/kg q2w	200mg q3w
DOR (m)	NR (0.03+, 8.6+)	Not reported	NR (1.6+, 22.7+)	NR	NR
Source	CSCO 2019	ASCO GI 2019	PI, 05/2017	Lancet Oncol 2017	CSCO 2019

# 研究设计

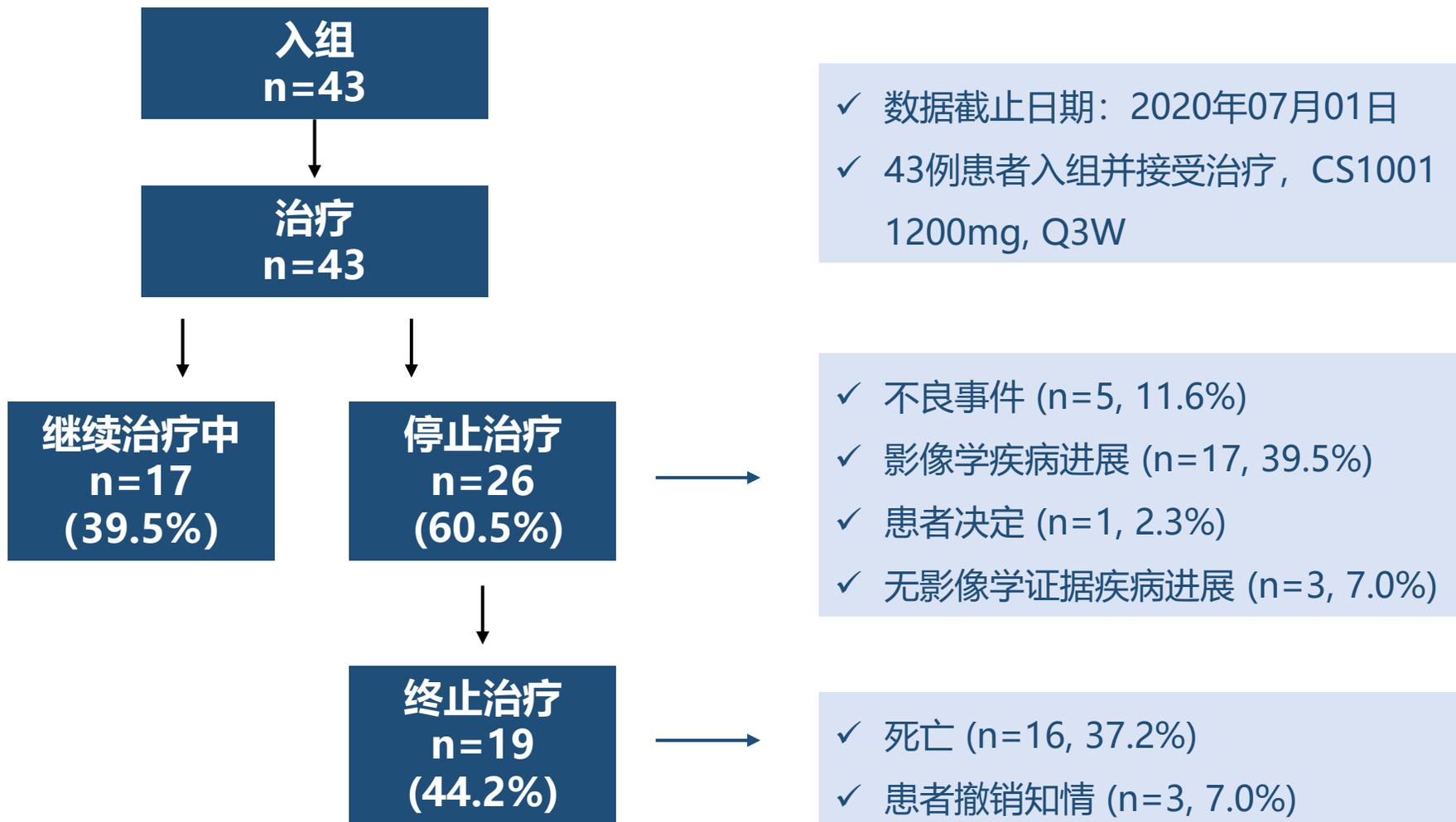
- 评价CS1001单药治疗复发或难治性结外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤(R/R ENKTL)患者的有效性、安全性、药代动力学及免疫原性特征
- 单臂、多中心、II期研究



主要研究终点: 有效性, 测量指标为经中心影像 (IRRC) 评价的ORR (根据Lugano 2014标准)

次要研究终点: 有效性, 测量指标为经研究者评价的ORR, 以及经IRRC和研究者评估的CR、PR、DoR、PFS、OS等; 安全性; 药代动力学和免疫原性

# 患者分布



患者分布的百分比计算是以接受治疗人数 (n=43) 为分母

# 患者基线特征

入组患者的特征与ENKTL发病人群相似；74.4%患者的ECOG体力状态评分为1分；72.1%患者入组时疾病已处于IV期，约一半（51.2%）的患者已接受过二线及以上治疗

患者基线特征	CS1001 1200 mg, Q3W N=43 n (%)
<b>年龄 (岁), 中位 (范围)</b>	47.0 (30, 74)
年龄 ≥ 65 岁	6 (14.0)
<b>性别</b>	
男性	24 (55.8)
女性	19 (44.2)
<b>ECOG 体力状态评分</b>	
0	11 (25.6)
1	32 (74.4)
<b>肿瘤分期 (筛选期)</b>	
I	6 (14.0)
II	6 (14.0)
III	0
IV	31 (72.1)
<b>既往抗肿瘤治疗线数,</b>	
1	21 (48.8)
2	14 (32.6)
≥3	8 (18.6)
<b>门冬酰胺酶为基础方案治疗失败</b>	43 (100)

# 有效性数据——完全缓解率达31.6%

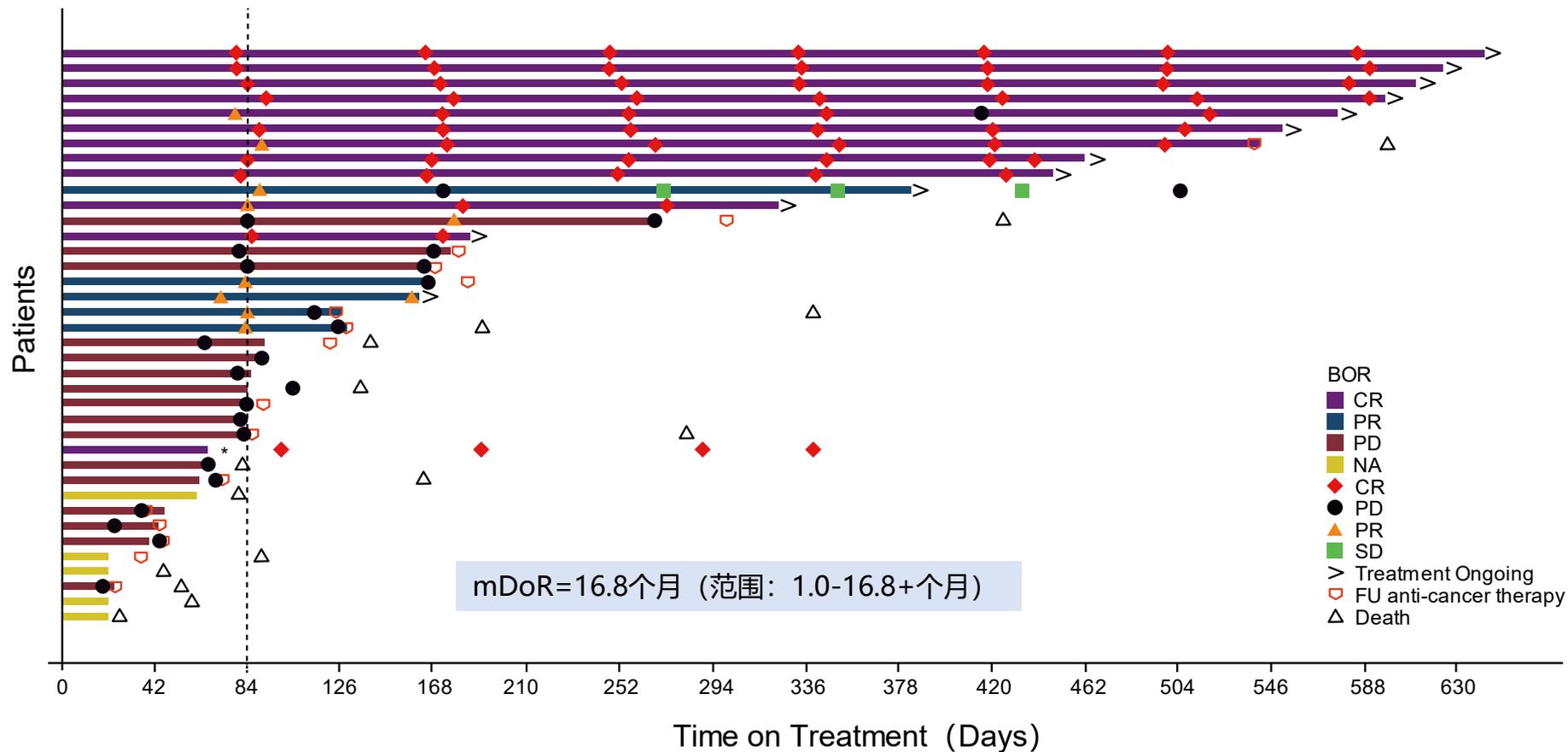
疗效终点	CS1001 1200 mg, Q3W
	N = 38 <sup>1</sup> n (%)
完全缓解 (CR), n (%)	12 (31.6)
部分缓解 (PR), n (%)	5 (13.2)
疾病稳定 (SD), n (%)	0
疾病进展 (PD), n (%)	16 (42.1)
不适用 (NA) <sup>2</sup> , n (%)	5 (13.2)
客观缓解率 (ORR=CR+PR), n (%)	17 (44.7)
中位缓解持续时间 (mDoR, 月), (范围)	16.8 (1.0 to 16.8+)
中位总生存期 (mOS, 月), (95%置信区间) <sup>3</sup>	19.7 (5.4, NA)
1年总生存率 (%) (95%置信区间) <sup>3</sup>	55.5% (35.7%, 71.5%)

1. 5例患者在继续用药中并且未达到第一次基线后疗效评价的时间点，所以未被包括在疗效分析中。
2. 5例患者无基线后肿瘤评估。这5例患者在有效性分析中的最佳疗效为不适用 (NA)，计为非缓解。
3. 安全性分析集的43例患者用于总生存相关分析。

Lugano 2014 评估标准；数据截止日期：2020年7月1日

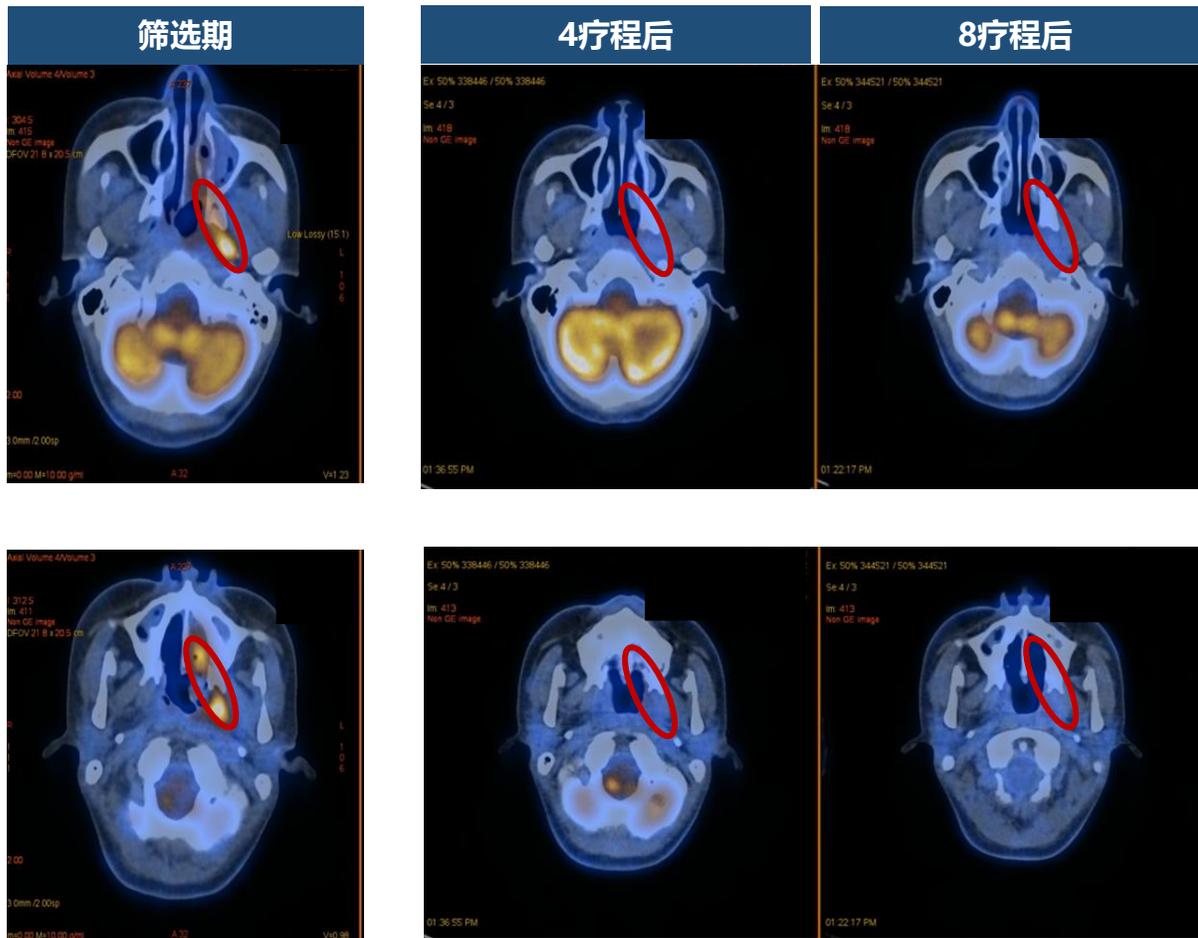
# 有效性数据—观察到持续的肿瘤缓解， 中位DoR 达到16.8个月

## 治疗持续时间、个体最佳疗效 (疗效分析集)



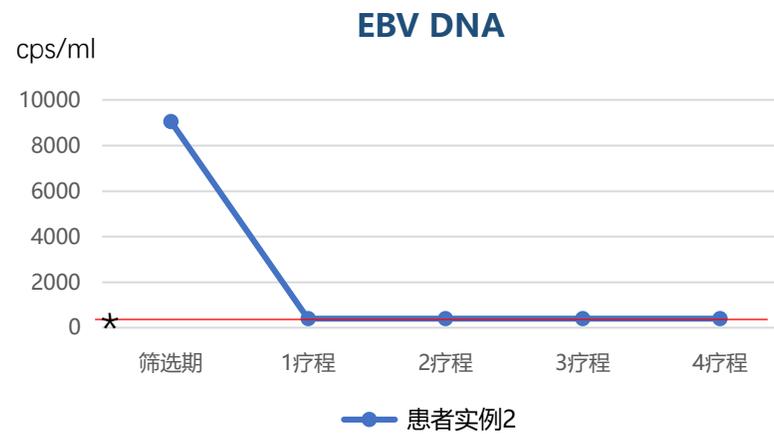
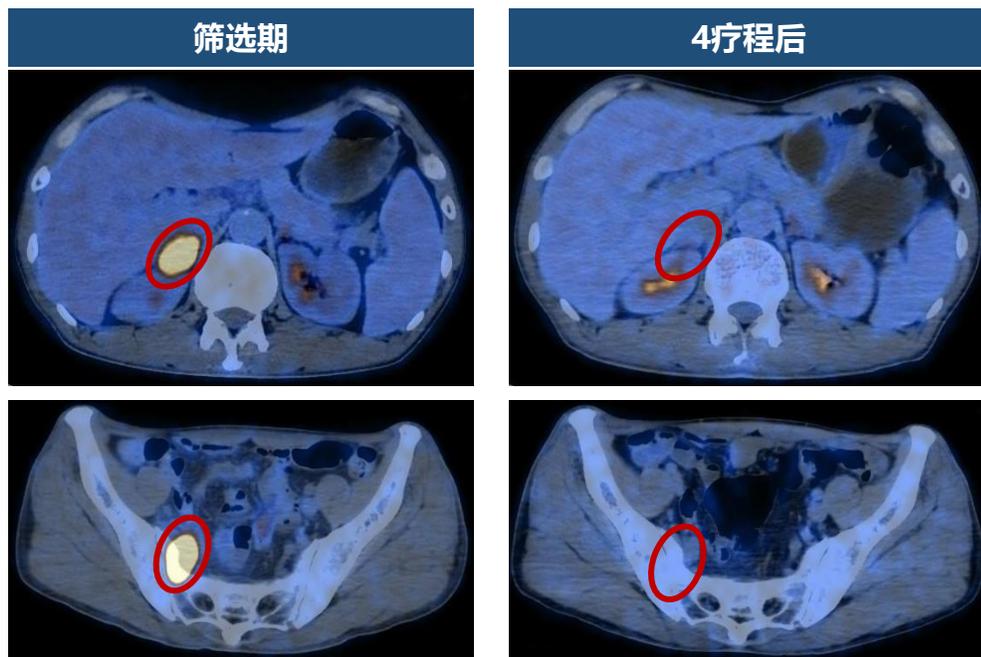
\* 该例患者终止研究治疗后未接受其它抗肿瘤治疗，仍在完全缓解中。

# 有效性数据——患者实例1



女性，40岁，结外NK/T细胞淋巴瘤放化疗后第三次复发  
入组CS1001-201研究，基线PET/CT左侧鼻腔、左侧鼻后孔、鼻咽左侧壁及口咽左侧壁软组织影放射性浓聚，SUV约15.4，病灶累及颅底骨（左翼突基底部、蝶骨基底部、左蝶骨大翼）、左翼腭窝、左咽旁间隙及左翼内外肌  
CS1001治疗4疗程后疗效评估为CR，8疗程后疗效评价CR，EBV DNA 动态监测均为0

# 有效性数据——患者实例2



\* EBV检测值下限 (400cps/ml)

男性, 55岁, 结外NK/T细胞淋巴瘤一线放化疗后复发  
入组CS1001-201研究, 基线PET/CT右肾上腺软组织异常放射性浓聚影, SUV约17.7; 盆腔右侧壁软组织团块状异常放射性浓聚影, SUV约26.9; 均考虑淋巴瘤病灶  
CS1001治疗4疗程后疗效评估为 CR  
筛选期EBV DNA为9060cps/ml, CS1001治疗1疗程后, 动态监测均低于检出值下限 (400cps/ml)

# 安全性数据——不良事件 (TEAE) 概述

29例(67.4%)患者发生与研究药物相关的不良事件; 3例 (7.0%) 患者发生了CS1001相关SAE; 6例 (14.0%) 患者发生≥3级与研究药物相关的不良事件。共10例患者发生免疫相关不良事件, 多为1级; 未发生与研究药物相关的死亡事件

描述	CS1001 1200 mg, Q3W N = 43 n (%)
<b>发生不良事件的患者人数</b>	<b>40 (93.0)</b>
CS1001相关不良事件	29 (67.4)
严重不良事件	10 (23.3)
CS1001相关严重不良事件	3 (7.0)
≥3级不良事件	15 (34.9)
≥3级研究药物相关不良事件	6 (14.0)
免疫相关不良事件	10 (23.3)
输注相关不良事件	1 (2.3)
不良事件导致死亡	3 (7.0)
不良事件导致药物永久停用	5 (11.6)
不良事件导致给药延迟	6 (14.0)

# 安全性数据——CS1001相关不良事件 (TRAE, 发生率≥10%) 及免疫相关不良事件 (irAE)

所有级别的研究药物相关不良事件发生率为67.4%，其中3级及以上的不良事件发生率为14.0%；10例 (23.3%) 患者发生irAE；1例患者发生2级的发热，2例患者发生3级irAE

MedDRA首选术语	所有级别 N=43 n(%)	≥3级 N=43 n(%)
<b>与CS1001相关的不良事件</b>	<b>29 (67.4)</b>	<b>6 (14.0)</b>
发热	10 (23.3)	1 (2.3)
中性粒细胞计数降低*	9 (20.9)	1 (2.3)
白细胞计数降低	8 (18.6)	1 (2.3)
皮疹	5 (11.6)	1 (2.3)
甲状腺功能减退症	5 (11.6)	1 (2.3)
天冬氨酸转氨酶升高	5 (11.6)	1 (2.3)
血促甲状腺激素升高	5 (11.6)	0

\* 中性粒细胞计数降低与中性粒细胞减少症合并统计，并记录为中性粒细胞计数降低

MedDRA首选术语	所有级别 (N=43) n (%)	≥3级 N=43 n(%)
<b>免疫相关的不良事件</b>	<b>10 (23.3)</b>	<b>2 (4.7)</b>
甲状腺功能减退症	3 (7.0)	1 (2.3)
丙氨酸转氨酶升高	1 (2.3)	0
天冬氨酸转氨酶升高	1 (2.3)	0
血促甲状腺激素升高	1 (2.3)	0
蛋白尿	1 (2.3)	0
甲状腺球蛋白增加	1 (2.3)	0
甲状腺激素减少	1 (2.3)	0
肌钙蛋白T增加	1 (2.3)	0
瘙痒症	1 (2.3)	0
皮疹	1 (2.3)	1 (2.3)
荨麻疹	1 (2.3)	0
胸部不适	1 (2.3)	0
发热	1 (2.3)	0
背痛	1 (2.3)	0
肌痛	1 (2.3)	0
肌炎	1 (2.3)	0
右束支传导阻滞	1 (2.3)	0
腹泻	1 (2.3)	0
高血糖症	1 (2.3)	0
触觉异常	1 (2.3)	0

数据截止日期：2020年7月1日； MedDRA:国际医学用语词典，第23.0版

# 安全性数据——严重不良事件 (SAE)

严重不良事件发生率23.3%；发生3例（7%）与研究药物相关的SAE；无导致死亡的CS1001相关严重不良事件

MedDRA首选术语	发生率 N=43 n (%)	CS1001 相关性
<b>发生严重不良事件的患者人数</b>	<b>10 (23.3)</b>	-
发热	3 (7.0)	1例相关
死亡*	2 (4.7)	否
十二指肠穿孔	1 (2.3)	否
肠梗阻	1 (2.3)	否
肺炎	1 (2.3)	否
感染性休克	1 (2.3)	否
病态窦房结综合征	1 (2.3)	是
噬血细胞综合征	1 (2.3)	否
电解质紊乱	1 (2.3)	否
肌炎	1 (2.3)	是
意识模糊	1 (2.3)	否

\*未知原因死亡，研究者判断与研究用药无关。

数据截止日期：2020年7月1日； MedDRA:国际医学用语词典，第23.0版

# 研究总结

- ❑ R/R ENKTL属罕见病，缺乏标准治疗，疾病治愈率低；病人生存期极短，**存在迫切的高度未满足的临床需求**
- ❑ **CS1001单药治疗R/R ENKTL患者，获得突出的疗效：高CR率，持久的缓解以及总生存获益**
  - **CR率高达31.6%，同时ORR达44.7%**
  - **中位缓解持续时间为16.8个月，获得CR的患者中11例仍在持续缓解中**
  - **中位总生存期为19.7个月，1年OS 率为55.5%**
- ❑ **CS1001具有良好的安全性和耐受性**
  - 最常见CS1001相关不良事件为发热；6例（14.0%）患者发生≥3级与研究药物相关的不良事件；10例（23.3%）患者发生免疫相关不良事件，多数为1级；3例（7.0%）患者发生了CS1001相关SAE
- ❑ 本研究结果支持CS1001单药治疗为门冬酰胺酶方案治疗失败的 R/R ENKTL患者提供有效和安全的治疗方式

# 致谢

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）有限公司申办



扫描进入基石药业  
虚拟展台I-O专区

2020年CSCO年会

展望

# 临床研究 2020

CLINICAL TRIALS !!!



扫描进入基石药业  
虚拟展台I-O专区

2020年CSCO年会