

# 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联合顺铂和氟尿嘧啶（CF）治疗食管鳞癌患者的初步研究结果

**A Multi-Center, Open-Label, and Dose-Expansion Phase Ib Study of CS1001, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Human Monoclonal Antibody: Preliminary Results of CS1001 in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil (CF) Chemotherapy in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)**

李进<sup>1</sup>, 徐农<sup>2</sup>, 郭晔<sup>1</sup>, 薛俊丽<sup>1</sup>, 苗战会<sup>3</sup>, 张清媛<sup>4</sup>, 李醒亚<sup>5</sup>, 裴志东<sup>6</sup>, 高全立<sup>7</sup>, 丁吉远<sup>8</sup>, 王晶茹<sup>8</sup>, 戴杭君<sup>8</sup>, 王寅<sup>8</sup>, 史青梅<sup>8</sup>, 杨建新<sup>8</sup>

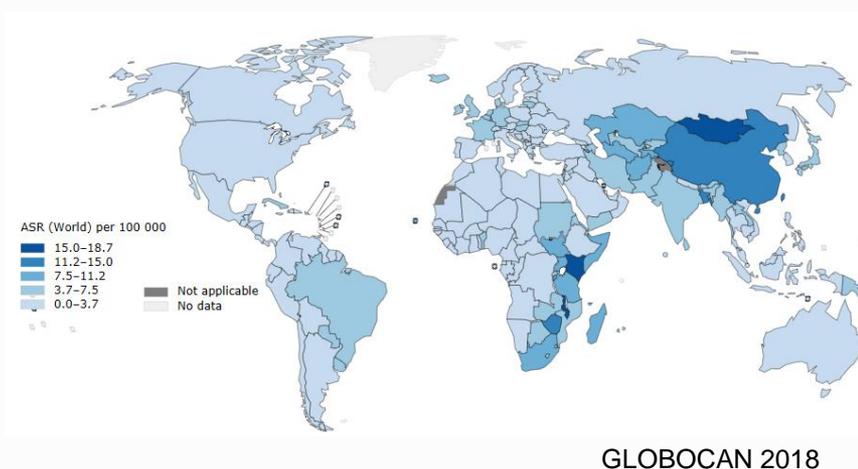
1. 同济大学附属东方医院; 2. 浙江大学医学院第一附属医院; 3. 新乡医学院第一附属医院; 4. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院;  
5. 郑州大学第一附属医院; 6. 郑州大学附属洛阳中心医院; 7. 郑州大学附属肿瘤医院; 8. 基石药业（苏州）有限公司

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列

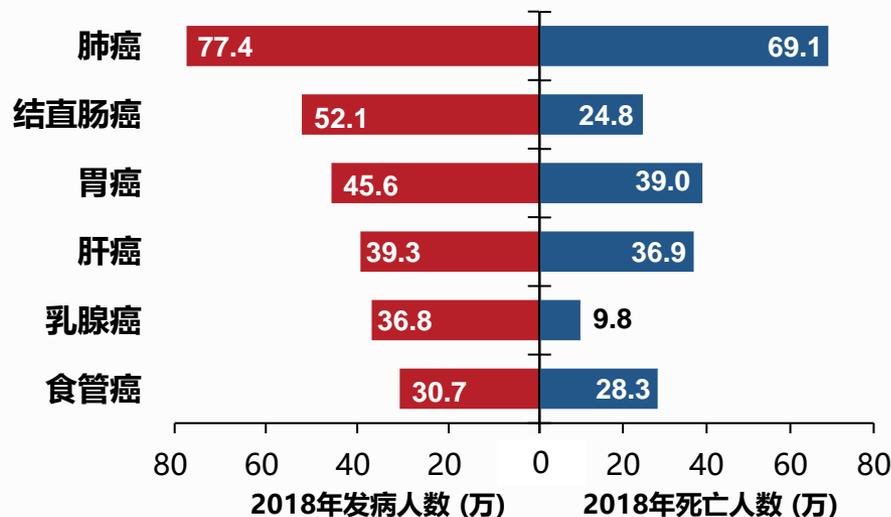
## 食管癌疾病背景

- 食管癌是中国特色的恶性肿瘤：2018年全球食管癌发病57.2万例（第7位），死亡50.9万例（第6位），其中食管癌发病和死亡的50%以上发生在中国<sup>1</sup>
- 2018年中国食管癌发病率及死亡率分别列全部恶性肿瘤的第6位（30.7万）和第4位（28.3万）<sup>1</sup>
- 与西方国家不同，我国食管癌以鳞状细胞癌（ESCC）为主，占总患者的90%以上<sup>2</sup>

### 2018年食管癌全球发病率（每10万）



### 2018年中国癌症发病和死亡人数



<sup>1</sup> Globocan, 2018; <sup>2</sup> 卫健委食管癌诊疗规范 (2018年版)

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCCC队列 治疗现状

食管鳞癌一线治疗手段匮乏，疗效有限，具有大量未被满足的医学需求：

- 目前晚期食管鳞癌的一线治疗大多采用含铂方案为基础的化疗方案<sup>1-2</sup>，然而疗效有限，需要积极寻找更有效的治疗方案
- 目前无靶向或者免疫药物获批用于食管鳞癌一线治疗

一线标准治疗：  
双药化疗<sup>3-9</sup>

客观缓解率(ORR)：约为35%

中位无进展生存期(mPFS)：2.5-5个月

中位总生存期(mOS)：6-11个月

<sup>1</sup> 黄镜, 等. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(5):345-9; <sup>2</sup> 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南, 2019; <sup>3</sup> Bleiberg H, et al. Eur J Cancer, 1997, 33(8):1216-20; <sup>4</sup> Lorenzen S, et al. Ann Oncol, 2009, 20(10):1667-73; <sup>5</sup> Qin TJ, et al. World J Gastroenterol, 2009, 15(7):871-6; <sup>6</sup> Wang J, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(4):905-11; <sup>7</sup> Kim JY, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(1):31-6; <sup>8</sup> Kato K, et al. Esophagus, 2014, 11(3):183-8; <sup>9</sup> Lee J, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(1):77-84.

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 免疫治疗进展

## 免疫治疗在食管鳞癌的突破

- Keytruda® 在美国获批用于二线及以上治疗复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌中PD-L1表达阳性 (CPS $\geq$ 10) 的患者<sup>1</sup>

## 抗PD-L1单克隆抗体CS1001

- 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IgG4单抗
- CS1001-101研究已完成Ia期剂量爬坡, 确定1200 mg Q3W 固定剂量为RP2D, 用于Ib期和后续研究

化疗使得肿瘤坏死而暴露新抗原, 可加强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤效应<sup>2</sup>。已有III期临床研究证明, 抗PD-1/PD-L1单抗联合化疗一线治疗其他鳞状细胞癌, 如非小细胞肺鳞癌和头颈鳞癌时, 相较于以化疗为基础的一线标准治疗可以改善患者生存, 不良反应可控<sup>3-5</sup>

## CS1001-101 研究Ib期一线食管鳞癌队列旨在评价CS1001联合化疗作为 食管鳞癌一线治疗的有效性和安全性

CS1001-101: GEMSTONE 101, NCT03312842; IgG4: 免疫球蛋白G4

<sup>1</sup> <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-esophageal-squamous-cell-cancer>; <sup>2</sup> Mahoney KM, et al. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(8):61-84; <sup>3</sup> Rischin D, ASCO 2019, Abstract 6000; <sup>4</sup> Paz-Ares L, et al. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-51; <sup>5</sup> Jotte RM, et al. ASCO 2018, Abstract LBA9000.

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 研究目的和设计

## 筛选期

### 关键入选标准

1. 既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的系统性抗肿瘤治疗
2. ECOG PS 0-1

### 关键排除标准

1. 适用根治性同步放化疗的局部晚期食管鳞癌患者
2. 患原发性CNS肿瘤或脑膜转移或不稳定CNS转移者
3. 曾接受过靶向T细胞共调控蛋白（包括PD-1、PD-L1）的抗体/药物治疗者

## 治疗期

### CS1001+CF方案

#### CS1001

- 1200 mg, IV
- Q3W, 每周期第1天

#### 顺铂

- 80 mg/m<sup>2</sup>, IV
- Q3W, 每周期第1天, 至多6周期

#### 氟尿嘧啶

- 800 mg/m<sup>2</sup>/d, IV
- Q3W, 每周期第1-5天, 至多6周期

### CS1001维持治疗

#### CS1001

- 1200 mg, IV
- Q3W

### 治疗终止

直至疾病进展或不可耐受

## 随访期

安全随访及生存随访

- 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周进行一次肿瘤评估

### 主要目的

在食管鳞癌患者中初步评价CS1001联合CF化疗方案作为一线治疗的抗肿瘤疗效

### 次要目的

评价CS1001联合CF化疗方案的安全性和耐受性

1L: 1线; CF: 顺铂联合氟尿嘧啶; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; ESCC: 食管鳞癌;

IV: 静脉输注; PD-1: 程序性死亡因子1; PD-L1: 程序性死亡因子配体1; PS: 体力状态评分; Q3W: 每3周1次; RECIST: 实体瘤疗效评价标准

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 人口统计学与基线特征

- 截至2019年7月1日，共有23例患者入组并接受了研究治疗，其中，17例患者仍在接受治疗，6例患者终止了治疗
- 终止CS1001治疗的原因包括
  - 不良事件 (n=3)
  - 疾病进展 (n=1)
  - 患者决定 (n=1)
  - 其他原因\* (n=1)

\*暂停用药超过6周，根据方案终止治疗

人口统计学与基线特征 (安全性分析集)	
入组人数	23
年龄 (岁) 中位数 (范围)	61 (45-73)
性别, n (%)	
男	18 (78.3)
女	5 (21.7)
ECOG 体能状态评分, n (%)	
0	5 (21.7)
1	18 (78.3)
距初始诊断时间 (年) 中位数 (范围)	0.49 (0.01-3.04)
既往肿瘤治疗方案 中位数 (范围)	0 (0-2**)
肿瘤分期	
III期, n (%)	3 (13)
IV期, n (%)	20 (87)

\*\* 既往治疗: 共有8例患者接受过辅助或新辅助治疗, 其中, 1例患者在接受根治性手术后接受顺铂+紫杉醇治疗; 后因紫杉醇过敏, 改为顺铂+卡培他滨

1L: 1线; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; ESCC: 食管鳞癌  
数据截止日期: 2019年7月1日

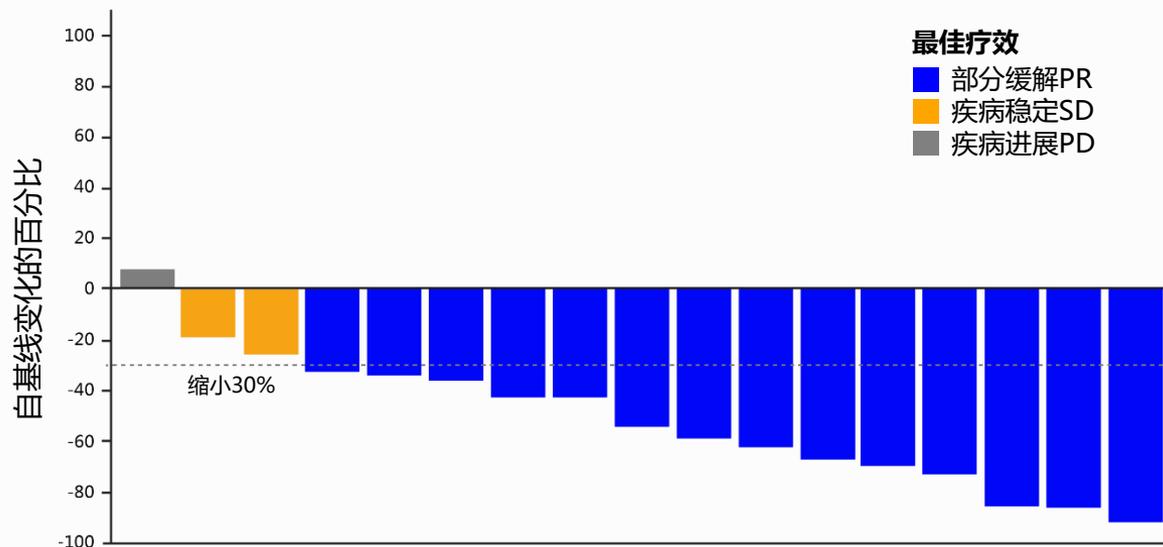
2019年 CSCO 年会 厦门

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列

## 初步有效性数据 - ORR达到77.8% (14/18)

在接受治疗的23例患者中，18例患者被纳入有效性分析集\*，其中，14 (77.8%) 例患者达到了RECIST v1.1 标准定义的部分缓解 (PR)

肿瘤靶病灶较基线变化 (有效性分析集) \*\*



最佳疗效	人数 (N=18) n (%)
部分缓解 (PR)	14 (77.8)
疾病稳定 (SD)	2 (11.1)
疾病进展 (PD)	1 (5.6)
不适用 (NA)	1 (5.6)
<b>客观缓解*** (ORR=CR+PR)</b>	<b>14 (77.8)</b>
<b>疾病控制 (DCR=CR+PR+SD)</b>	<b>16 (88.9)</b>

\* 有效性分析集包括所有接受过研究治疗且基线有可测量病灶的患者，5例正在接受治疗的患者因未达到基线后第一次肿瘤评估时间点未被纳入有效性分析集；

\*\* 有效性分析集中的1例患者无基线后肿瘤评估，因此未在图中呈现。在有效性分析中，该患者的最佳疗效为不适用 (NA)，计为非缓解；

\*\*\* 12例最佳疗效达到PR的患者在后续的肿瘤评估中被确证，相应的确证ORR为66.7%。另2例未确证的患者还在持续用药中，未达到下一次肿瘤评估时间点

1L:1线; ESCC: 食管鳞癌; ORR: 客观缓解率; RECIST: 实体瘤疗效评价标准

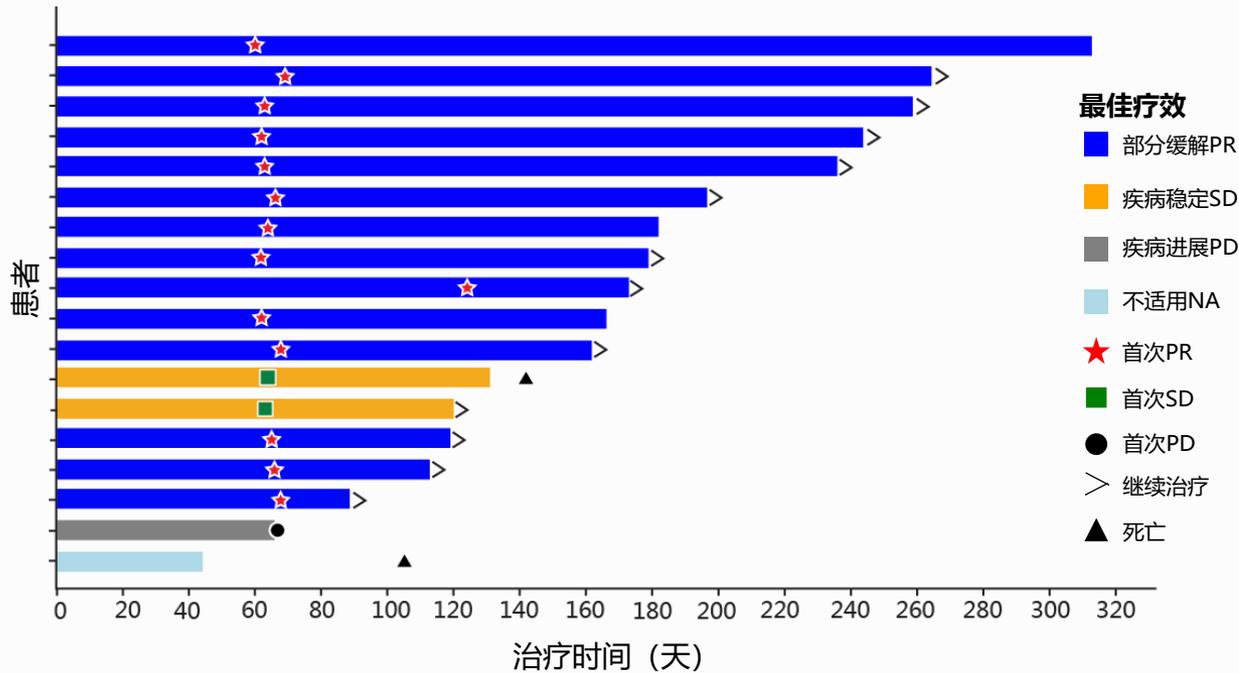
数据截止日期: 2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列

## 初步有效性数据 - 观察到持续的客观缓解

### 治疗持续时间、个体最佳疗效、疾病进展 (有效性分析集)



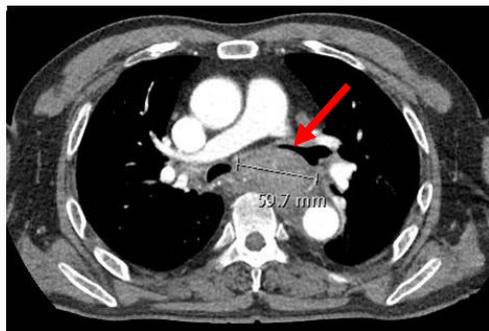
- 至数据截止日，达到疾病缓解的14例（77.8%）患者中，11例仍在接受治疗，3例终止治疗（原因分别为不良事件，患者退出，和其他）
- 达到疾病缓解的14例患者均未出现疾病进展
- 缓解持续时间（DOR）范围为0.03+至8.4+个月，尚未达到中位缓解时间
- 13例缓解发生在基线后第一次肿瘤评估（第9周）

1L:1线; ESCC: 食管鳞癌; DOR: 缓解持续时间

数据截止日期: 2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

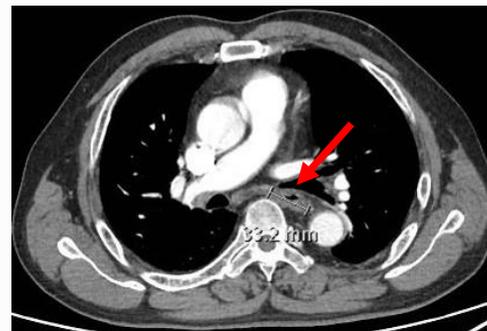
# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 初步有效性数据 – 患者实例 (1)



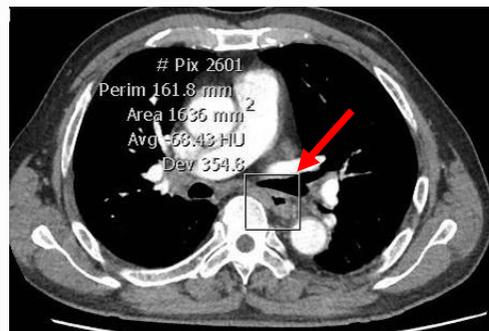
基线



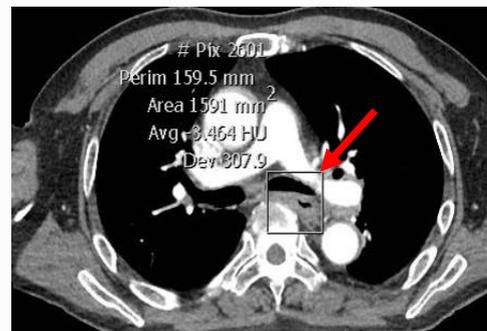
第9周, ↓43%, PR



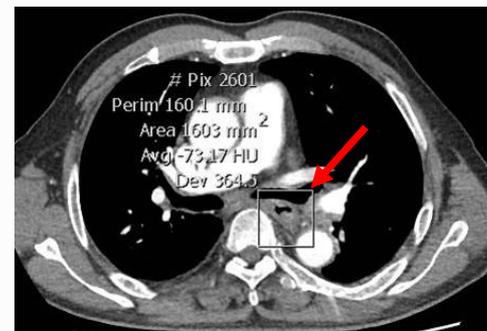
第18周, ↓92%\*, PR



第27周, ↓92%\*, PR



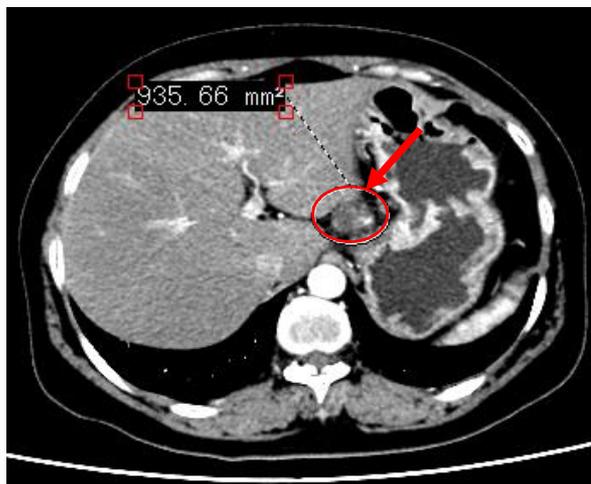
第36周, ↓92%\*, PR



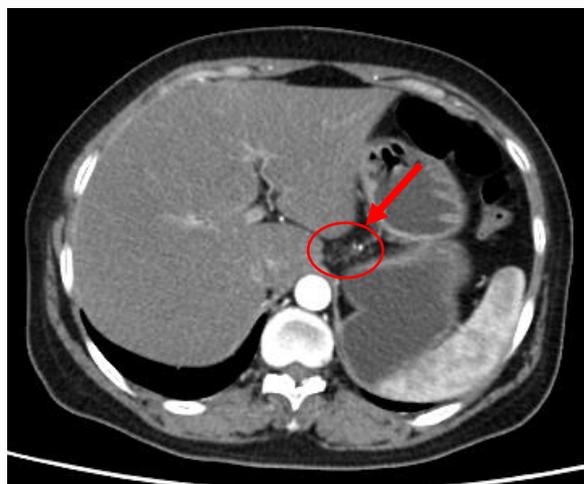
第45周, ↓92%\*, PR

患者男性, 67岁, 食管鳞癌IV期, 局部淋巴结转移, 共接受了14个周期的治疗  
\* 病灶大小记为5 mm

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 初步有效性数据 – 患者实例 (2)



基线



第9周, ↓69%, PR\*



第18周, ↓69%, PR\*

患者女性, 52岁, 食管鳞癌IV期, 局部淋巴结转移, 已接受8个周期治疗, 目前仍在接受治疗

\* 病灶大小记为5 mm

1L:1线; ESCC: 食管鳞癌; PR: 部分缓解

2019年CSCO年会 厦门

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 安全性概述

- CS1001中位治疗持续时间为131天（范围：3-313天）
- 18例（78.3%）患者出现≥3级TEAE
- 3例（13.0%）患者因AE终止CS1001治疗，其中，1例（低钠血症）与CS1001相关
- 1例（4.3%）患者发生了导致死亡的不良事件（多器官功能不全综合征），该事件与联合治疗方案无关

分类	食管鳞癌队列 (N=23), n (%)
至少发生一起TEAE的患者数	23 (100)
3/4/5级TEAE	18 (78.3)
与联合治疗方案相关的TEAE	23 (100)
3/4/5级与联合治疗方案相关的TEAE	18 (78.3)
导致CS1001停药的TEAE	3 (13.0)
免疫相关的TEAE	16 (69.6)
导致死亡的TEAE	1 (4.3)
输液相关反应TEAE	1 (4.3)

1L:1线; ESCC: 食管鳞癌; n: 患者人数; N: 分析集人数; TEAE: 治疗期不良事件  
数据截止日期: 2019年7月1日

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 与联合治疗方案相关不良事件 (TRAE发生率≥20%，或3级及以上≥2起)

- 最常见的联合治疗方案相关的不良事件 (TRAE) 包括贫血、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、恶心和食欲下降
- 18例 (78.3%) 患者发生≥3级TRAE
  - 3级: 14例 (60.9%)
  - 4级: 4例 (17.4%) , 包括: 血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、低钠血症、电解质失调和谵妄, 其中, 电解质失调和谵妄发生在同一例患者中

MedDRA首选术语, n (%)	所有级别 (N=23)	≥3级 (N=23)
<b>至少发生一起TRAE的患者数</b>	<b>23 (100)</b>	<b>18 (78.3)</b>
贫血	16 (69.6)	7 (30.4)
中性粒细胞计数降低	15 (65.2)	7 (30.4)
白细胞计数降低	12 (52.2)	5 (21.7)
恶心	11 (47.8)	3 (13.0)
食欲下降	10 (43.5)	1 (4.3)
血促皮质激素升高	9 (39.1)	0
血小板计数降低	7 (30.4)	2 (8.7)
低钠血症	6 (26.1)	3 (13.0)
呕吐	6 (26.1)	3 (13.0)
淀粉酶升高	6 (26.1)	2 (8.7)
乏力	5 (21.7)	1 (4.3)
骨髓功能衰竭	2 (8.7)	2 (8.7)

1L: 1线; ESCC: 食管鳞癌; MedDRA: 国际医学用语词典, 第22.0版; n: 患者人数; N: 分析集人数; TRAE: 治疗方案相关不良事件  
数据截止日期: 2019年7月1日; CTCAE 4.03版

# GEMSTONE 101 Ib 1L ESCC队列 研究总结

- CS1001+CF联合治疗方案在食管鳞癌中表现出了良好的抗肿瘤活性，客观缓解率达到77.8% (14/18)，且缓解可持续。至数据截止日，所有缓解的患者均未出现疾病进展
- CS1001+CF联合治疗方案可耐受：
  - 最常见的与联合治疗方案相关的不良事件为贫血和中性粒细胞计数降低
  - 未出现与联合治疗方案相关的死亡
- 联合治疗方案的初步安全性和有效性结果支持其在食管鳞癌患者中的进一步探索和开发

1L:1线; ESCC: 食管鳞癌

数据截止日期: 2019年7月1日

2019年CSCO年会 厦门

# 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**