

一项评估MSB0254注射液在中国晚期实体瘤患者中的安全性和耐受性及药代动力学的一期临床试验

刘天舒¹, 郑玉龙², 冯艺¹, 余一祎¹, 李伟¹, 肖诚², 钱炯², 毛晨宇², 李宁², 王建明³, 陆灵敏³, 于劼³, 戚川³

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科
2. 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科
3. 迈博斯生物医药(苏州)有限公司

目的

MSB0254是一种新型的抗血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR2) 人源化单克隆抗体。它通过阻断VEGF-A和VEGF-C介导的肿瘤相关血管生成, 抑制肿瘤细胞生长和转移。本研究为开放标签、多剂量给药的一期临床研究, 评价MSB0254在中国人群的安全性、耐受性和PK特征, 并初步评估其抗肿瘤疗效。

方法

计划入组标准治疗失败或无法耐受的局部晚期或转移性实体瘤受试者。在剂量递增阶段, 根据3+3研究设计, 依次入组合格受试者到5个剂量组(4mg/kg、8mg/kg、12mg/kg、16mg/kg和20mg/kg)接受MSB0254治疗。每2周给药一次, 28天为一个治疗周期。剂量限制性毒性(DLT)观察期为首次用药后28天。主要目标为评估MSB0254安全性和耐受性, 并确认最大耐受剂量(MTD)和/或推荐2期剂量(RP2D)。在剂量扩展阶段, 在目标适应症入组至少12名受试者进一步观察安全性, 获取PK数据, 并初步进行疗效探索。

结果

截止2021年07月22日, 共19名中国受试者入组, 按顺序进入到4个剂量组: 4mg/kg Q2W (4例)、8mg/kg Q2W (3例)、12mg/kg Q2W (6例)、16mg/kg Q2W (6例)。受试者基线期特征见表一。4mg/kg组一名受试者在接受首次MSB0254治疗后因个人原因撤消知情同意书退出研究。其他入组受试者均完成DLT观察。出现一例DLT事件, 为12mg/kg组一名肝内胆管癌受试者在首次治疗后第13天出现3级上消化道出血, 经治疗后缓解, 研究者判断与研究药物可能有关。研究目前还在进行当中, MTD尚未达到。

各剂量组中位治疗周期数依次为2.0, 4.0, 3.0和2.0。总体上, 19例患者平均接受了3.2 (2.82) 个周期研究药物治疗, 治疗平均持续86.2 (79.51) 天。

受试者安全性小结见表二。发生率大于10%的与研究药物相关不良事件 (TRAE) 按发生率由高到低依次为: 高血压6例 (31.6%), 中性粒细胞计数降低、 γ -谷氨酰转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高各4例 (21.1%), 白细胞计数降低、血小板计数降低、蛋白尿和贫血各3例 (15.8%), 上消化道出血、牙龈出血和血尿症各2例 (10.5%)。

根据RECIST 1.1评价标准, 14例患者在接受MSB0254治疗后进行了至少一次疗效评估。最佳应答无CR或PR, 10例最佳应答为SD (71.4%)。MSB0254注射液在所有4个剂量组均有患者最佳应答达到SD, 最长一例为肝神经内分泌瘤受试者已持续接受治疗52周。在4mg/kg、8mg/kg、12mg/kg和16mg/kg剂量组分别有1例、2例、4例和3例。总DCR率为71.4%。共7例 (50.0%) 患者记录了PD。

药代动力学结果显示首次给药后的 T_{max} 中位值为1.52-2.12h。血清中MSB0254的达峰浓度和药时曲线下面积 (C_{max} 和AUC) 随着给药剂量的增加而增加, 峰浓度和药物系统暴露增加的比例大致等同于剂量增加比例。在4mg/kg到16mg/kg剂量范围内MSB0254呈线性PK (图一)。基于MSB0254在患者体内的PK模型的参数估计值进行临床PK模拟结果显示给药剂量为16mg/kg Q2W时可达到设定的 C_{trough} 目标, 将此剂量作为2期推荐剂量。

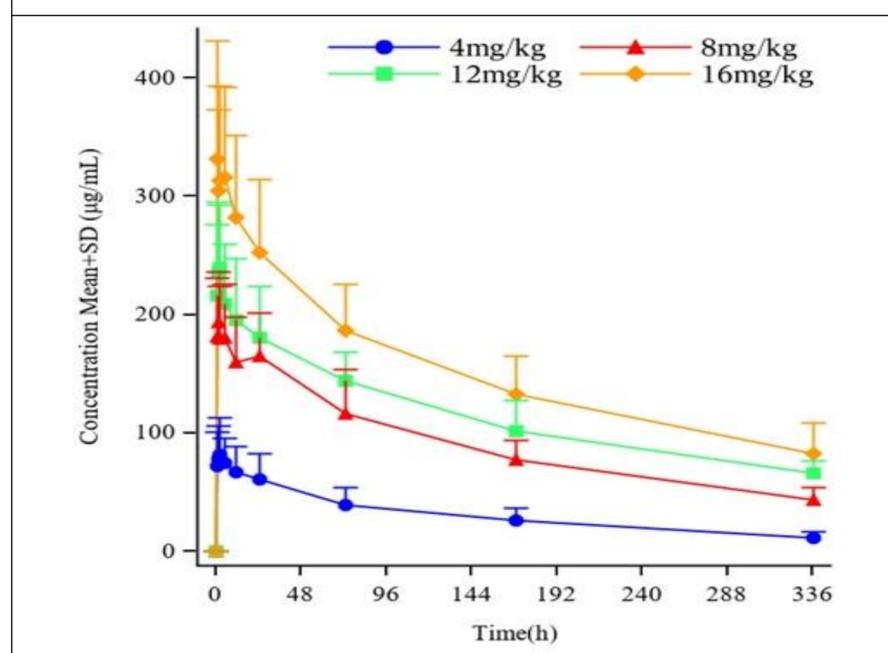
表一: 基线期特征

	4mg/kg Q2W (N=4)	8mg/kg Q2W (N=3)	12mg/kg Q2W (N=6)	16mg/kg Q2W (N=6)	合计 (N=19)
年龄 (岁)					
中位年龄	62.0	58.0	64.0	50.5	60.0
范围	39, 63	55, 72	55, 72	35, 65	35, 72
性别					
男	2 (50.0%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)	0	9 (47.4%)
女	2 (50.0%)	0	2 (33.3%)	6 (100.0%)	10 (52.6%)
原发肿瘤类型					
胃癌	2 (50%)	0	2 (33.3%)	0	4 (21.1%)
卵巢癌	1 (25%)	0	0	1 (16.7%)	2 (10.5%)
胆道癌	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
神经内分泌瘤	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
尿路上皮癌	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
结直肠癌	0	1 (33.3%)	0	0	1 (5.3%)
非小细胞肺癌	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)
宫颈癌	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)
其它	1 (25%)		1 (16.7%)	4 (66.7%)	6 (31.6%)
ECOG					
0分	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50%)	5 (26.3%)
1分	4 (100%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)	3 (50%)	14 (73.7%)
既往肿瘤治疗					
手术	3 (75.0%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	16 (84.2%)
放疗	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	8 (42.1%)
药物治疗					
1线	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.3%)
≥2线	4 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	16 (84.2%)
其它	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)

表二: 安全性小结

	4mg/kg Q2W (N=4)	8mg/kg Q2W (N=3)	12mg/kg Q2W (N=6)	16mg/kg Q2W (N=6)	合计 (N=19)
所有不良事件 (TEAE)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	18 (94.7%)
研究药物相关不良事件 (TRAE)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	14 (73.7%)
严重TRAE	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)
导致研究药物暂停给药的TRAE	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (10.5%)
导致研究药物终止药物的TRAE	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)		2 (10.5%)
严重程度≥3级的TRAE	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)
导致中途退出的TRAE	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)
导致死亡的TRAE	0	0	0	0	0

图一: 单次给药各组受试者平均血药浓度-时间曲线



结论

在中国晚期肿瘤患者中, MSB0254注射液显示出良好的安全性、耐受性和一定的抗肿瘤疗效。在四个剂量水平, 仅12mg/kg Q2W组发生1例DLT。MTD尚未达到。研究的结果支持MSB0254注射液在肿瘤适应症中的后续临床开发, 并将16mg/kg Q2W作为2期推荐剂量。