

摘要编号10798

MSB2311注射液治疗晚期肿瘤患者I期研究的疗效和安全性数据

作者：沈琳¹、胡夕春²、钟海均³、袁瑛⁴、杨磊⁵、张清媛⁶、龚继芳¹、张剑²、季冬梅²、王梦德⁷、孙玲⁷、夏振中⁷、李静⁷、戚川⁷、路灵敏⁷、黄意忠⁷、徐莉⁷、石明⁷

单位：1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所；2.复旦大学附属肿瘤医院；3.浙江省肿瘤医院；4.浙江大学医学院附属第二医院；5.南通市肿瘤医院；6.哈尔滨医科大学附属肿瘤医院；7.迈博斯生物医药(苏州)有限公司

目的

MSB2311注射液是pH依赖性结合程序性死亡配体1 (PD-L1) 的人源化抗体。本研究旨在评价MSB2311治疗中国晚期肿瘤患者的最大耐受剂量 (MTD)、II期研究推荐剂量、安全性、耐受性、药代动力学特征，以及初步评估药物的抗肿瘤活性 (clinical trial.gov 登记号：NCT04272944)。

方法

在剂量爬坡阶段，纳入既往标准治疗失败的晚期实体瘤受试者，采用3+3的设计，分别评估了三个剂量水平3 mg/kg、10 mg/kg 以及20mg/kg，静脉注射，每3周 (Q3W) 给药的安全性和耐受性。

在剂量扩展阶段，纳入标准治疗失败且生物标志物表达阳性的实体瘤受试者 (包括PD-L1阳性[TPS≥50%]、EB病毒[EBV]阳性、微卫星高度不稳定/错配修复缺陷[MSI-H/dMMR]或高肿瘤突变负荷[TMB-H]，≥10个突变/兆碱基)，以及淋巴瘤受试者，进一步评估20mg/kg Q3W和10mg/kg，每2周 (Q2W) 治疗的初步疗效和安全性。受试者接受MSB2311治疗直到疾病进展、毒性不可耐受或治疗满2年。

不良事件根据美国国家癌症研究所常见不良事件标准术语 (CTCAE) 5.0版进行评价和分级。根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1版为主要标准来评估，并在怀疑有免疫相关假性进展时用iRECIST进行肿瘤评估。淋巴瘤采用2007修订版国际工作组 (IWG) 评价标准对肿瘤进行疗效评估。

结果

- 截止到2020年2月15日，入组37例受试者接受了MSB2311注射液治疗，包括31例既往多线治疗失败的晚期实体瘤和6例淋巴瘤受试者。人口统计学和基线特征详见表格1；
- 中位治疗时间12.1周 (范围0.1-87.0周)；
- 28例受试者已经完成研究治疗，9例仍在治疗中。

表格1 人口统计学和基线特征

	3 mg/kg (Q3W) (N=3)	10 mg/kg (Q3W) (N=3)	20 mg/kg (Q3W) (N=23)	10 mg/kg (Q2W) (N=8)	总计 (N=37)
年龄-年中位数 (范围)	55.0 (54-67)	44.0 (24-48)	53.0 (30-71)	57.5 (28-66)	53.0 (24-71)
性别-n(%)					
男	3 (100.0)	0	17 (73.9)	5 (62.5)	25 (67.6)
女	0	3 (100.0)	6 (26.1)	3 (37.5)	12 (32.4)
ECOG体力状态评分-n(%)					
0	0	0	2 (8.7)	0	2 (5.4)
1	3 (100.0)	3 (100.0)	21 (91.3)	8 (100.0)	35 (94.6)
肿瘤类型-n(%)					
淋巴瘤	0	0	6 (26.1)	0	6 (16.2)
结直肠癌	0	0	4 (17.4)	2 (25.0)	6 (16.2)
胃癌	0	0	4 (17.4)	2 (25.0)	6 (16.2)
食管癌	2 (66.7)	0	1 (4.3)	2 (25.0)	5 (13.5)
鼻咽癌	0	0	4 (17.4)	1 (12.5)	5 (13.5)
NSCLC	1 (33.3)	0	3 (13.0)	0	4 (10.8)
其他	0	3 (100.0)	1 (4.3)	1 (12.5)	5 (13.5)
疾病分期-n(%)					
III期	0	0	4 (17.4)	0	4 (10.8)
IV期	3 (100.0)	3 (100.0)	19 (82.6)	8 (100.0)	33 (89.2)
既往抗肿瘤手术-n(%)	1 (33.3)	3 (100.0)	11 (47.8)	5 (62.5)	20 (54.1)
既往抗肿瘤放疗-n(%)	3 (100.0)	2 (66.7)	9 (39.1)	5 (62.5)	19 (51.4)
既往抗肿瘤药物治疗-n(%)	3 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	37 (100.0)

治疗期间的不良事件 (TEAE)

本研究没有观察到剂量限制性毒性，未达到MTD。

- 最常见TEAE包括贫血、AST升高和蛋白尿。发生率>15%的TEAE详见表格2；
- 3级以上药物相关的TEAE发生率32.4%；
- 严重TEAE发生率21.6%；
- 导致永久停药的TEAE为16.2%。

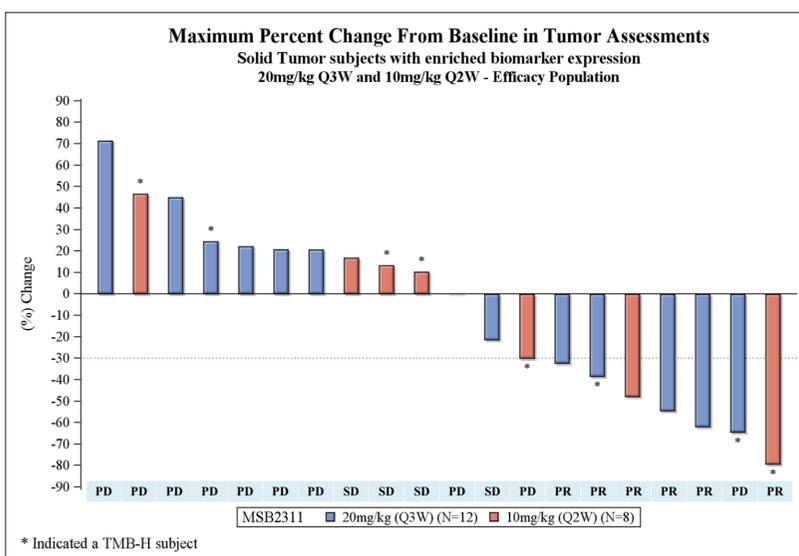
表格2 常见的 (>15%) 治疗期间的不良事件

	3 mg/kg (Q3W) (N=3)	10 mg/kg (Q3W) (N=3)	20 mg/kg (Q3W) (N=23)	10 mg/kg (Q2W) (N=8)	总计 (N=37)
贫血	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (43.5)	4 (50.0)	17 (45.9)
AST升高	1 (33.3)	0	6 (26.1)	3 (37.5)	10 (27.0)
蛋白尿	0	0	6 (26.1)	3 (37.5)	9 (24.3)
ALT升高	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (17.4)	1 (12.5)	7 (18.9)
体重降低	0	0	5 (21.7)	2 (25.0)	7 (18.9)
发热	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (13.0)	2 (25.0)	7 (18.9)
高血糖症	0	0	5 (21.7)	2 (25.0)	7 (18.9)
甲状腺功能减退症	0	0	6 (26.1)	1 (12.5)	7 (18.9)
白细胞计数降低	2 (66.7)	0	4 (17.4)	0	6 (16.2)
血促甲状腺计数升高	0	0	5 (21.7)	1 (12.5)	6 (16.2)
呕吐	2 (66.7)	0	2 (8.7)	2 (25.0)	6 (16.2)
恶心	2 (66.7)	0	3 (13.0)	1 (12.5)	6 (16.2)

疗效

- 在20例疗效可评价的生物标志物表达阳性的实体瘤受试者中，包括8例TMB-H (含1例伴EBV阳性)、7例EBV阳性、3例dMMR、2例PD-L1阳性伴EBV阳性；
- 其中6例受试者最佳疗效达到客观缓解 (PR)，4例疾病稳定 (SD)，10例疾病进展 (PD)；客观缓解率 (ORR) 为30%，疾病控制率为50%。此外，有1例受试者达到iPR；
- 缓解期≥24周的PR或iPR的受试者有6例；
- 在8例TMB-H的受试者中有3例获得PR或iPR，包括1例结肠癌和1例尿路上皮癌受试者获得PR，1例非小细胞肺癌受试者获得iPR；
- 在6例淋巴瘤受试者中，1例达到PR，4例SD，1例PD。

图1 实体瘤受试者靶病灶之和较基线最佳变化



结论

根据MSB2311的I期研究结果，20mg/kg Q3W和10mg/kg Q2W可作为II期临床研究推荐剂量。MSB2311注射液在晚期多线治疗失败的实体瘤和淋巴瘤受试者中表现出较好的抗肿瘤活性，安全性和耐受性良好，值得开展进一步的临床研究。