

GEMSTONE-201:

舒格利单抗治疗复发难治性结外NK/T细胞淋巴瘤 (R/R ENKTL)的多中心、单臂、II期临床研究

黄慧强¹, 陶荣², 杨瑜³, 岑洪⁴, 周辉⁵, 郭晔⁶, 邹立群⁷, 曹军宁⁸, 黄韵红⁹, 金洁¹⁰, 张利玲¹¹, 杨海燕¹², 邢晓静¹³,
张会来¹⁴, 刘艳艳¹⁵, 丁凯阳¹⁶, 朱晓黎¹⁷, 朱丹¹⁷, 王思渊¹⁷, 方腾¹⁷, 戴杭君¹⁷, 戚沁洲¹⁷, 史青梅¹⁷, 杨建新¹⁷

1. 中山大学肿瘤防治中心; 2. 上海交通大学附属新华医院; 3. 福建省肿瘤医院; 4. 广西医科大学附属肿瘤医院; 5. 湖南省肿瘤医院; 6. 上海市东方医院 (同济大学附属东方医院); 7. 四川大学华西医院; 8. 复旦大学附属肿瘤医院; 9. 贵州医科大学附属医院; 10. 浙江大学医学院附属第一医院; 11. 华中科技大学同济医学院附属协和医院; 12. 浙江省肿瘤医院; 13. 辽宁省肿瘤医院; 14. 天津市肿瘤医院; 15. 河南省肿瘤医院; 16. 安徽省肿瘤医院; 17. 基石药业 (苏州) 有限公司



» GEMSTONE-201: 背景介绍

01 复发难治性结外NK/T细胞淋巴瘤(R/R ENKTL)是一种侵袭性强且罕见的非霍奇金淋巴瘤。

在以门冬酰胺酶为基础的化疗方案失败后，R/R ENKTL患者通常预后不良，后续复发风险高且缺乏有效的治疗方案。

- 02
- 西达本胺在中国获批用于复发难治性外周T细胞淋巴瘤（R/R ENKTL为其亚型）的治疗，在R/R ENKTL人群中的ORR为18.8%(3/16)¹。
 - 化疗能对R/R ENKTL患者起效但疗效不持久，中位总生存期(OS) < 7个月，1年OS率<20%^{2,3}。

03 对于ENKTL这类侵袭性疾病，达到完全缓解（CR）可能预示着能获得更长的持续缓解时间（DOR）和OS。

舒格利单抗是一种全人源PD-L1靶向免疫球蛋白G4（IgG4, s228p）的单克隆抗体（mAb），已在多种实体瘤和血液肿瘤中的开展临床研究。

- 04
- 舒格利单抗已获得美国FDA和中国NMPA突破性疗法认定（BTD），用于治疗成人R/R ENKTL患者。
 - 约80%的ENKTL肿瘤细胞⁴均有PD-L1表达，这表明阻断PD-1/PD-L1或可成为治疗ENKTL的有效手段。

05 GEMSTONE-201研究是迄今为止抗PD-1/L1单抗针对R/R ENKTL规模最大的研究。

1. Shi. et al., Ann Oncol 2015; 2. Lim et al, Ann Oncol 2017; 3. Bellei et al, Haematologica 2018; 4. Jo, J.C., et al., Ann Hematol, 2017.

» GEMSTONE-201: 研究设计



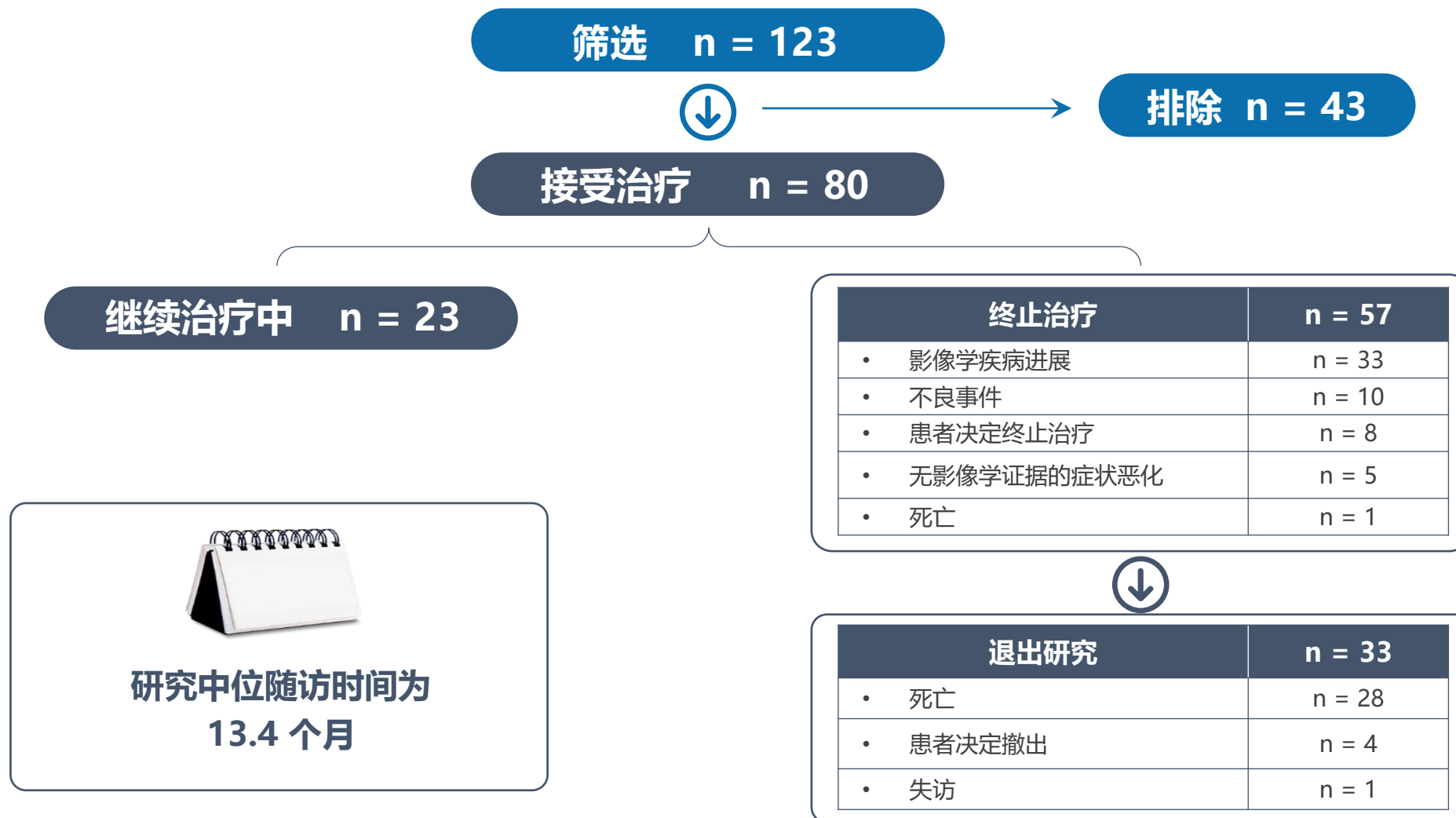
统计方法

IRRC评估的ORR通过二项分布检验进行统计，双侧显著性水平 α 为0.05

ECOG:美国东部肿瘤协作组; PS:体能状态; IV:静脉注射; Q3W:三周一次; IRRC:独立影像评估委员会; ORR:客观缓解率; CR:完全缓解; PR:部分缓解; DoR:持续缓解时间; OS:总生存期

1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2014.
2. Presented by Dr. Huiqiang Huang 2022 ASCO Abstract:7501

» GEMSTONE-201: 患者分布



数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 基线特征

	舒格利单抗 (N = 80)
性别, 男, n (%)	51 (63.8%)
年龄, 中位值 (范围)	48.0 (29.0 – 74.0)
基线 ECOG PS, n (%)	
0	21 (26.3%)
1	59 (73.8%)
筛选时疾病分期	
I 期	9 (11.3%)
II 期	17 (21.3%)
III 期	0
IV 期	54 (67.5%)

ECOG: 美国东部肿瘤合作组; PS: 体能状态; HSCT: 造血干细胞移植

	舒格利单抗 (N = 80)
既往系统性治疗线数	
一线	41 (51.3%)
二线	22 (27.5%)
三线及后线	17 (21.3%)
患者状态	
复发	43 (53.8%)
难治	37 (46.3%)
骨髓侵犯, n (%)	5 (6.3%)
既往接受过自体HSCT, n (%)	6 (7.5%)
既往接受过放射治疗, n (%)	49 (61.3%)

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 主要终点——IRRC评估的ORR

	舒格利单抗 (N = 78 ³)
ORR (CR+PR), n (%)	36 (46.2%)
95% CI	34.8%, 57.8%
P 值	< 0.0001
CR	29 (37.2%)
PR	7 (9.0%)
SD	8 (10.3%)
PD	24 (30.8%)
未知 ¹	1 (1.3%)
NA ²	9 (11.5%)

1. 由于影像学证据不足，IRRC无法得出疗效评估结果，因此该患者被归为未缓解。
2. 9例患者在第一次肿瘤疗效评估前已停止研究治疗，被归为未缓解(在上表中记录为“NA”)。
3. 2例患者未纳入分析，原因是1例患者未被中心病理确认为ENKTL，另1例患者被IRRC认定为基线无可测量或可评估的疾病。

ORR: 客观缓解率; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; CI: 置信区间; NA: 不适用; IRRC: 独立影像评估委员会

数据截止统计时间: 2021.11.10

GEMSTONE-201: 亚组分析——IRRC评估的ORR

	n/缓解患者数	CS1001 1200 mg Q3W (N=78) 缓解率 (%) / 95% CI	总缓解率
所有患者	78/36	46.2/ [34.8%, 57.8%]	
性别			
男	49/24	49.0/ [34.4%, 63.7%]	
女	29/12	41.4/ [23.5%, 61.1%]	
年龄组			
18-44岁	32/15	46.9/ [29.1%, 65.3%]	
45-64岁	32/14	43.8/ [26.4%, 62.3%]	
≥65岁	14/7	50.0/ [23.0%, 77.0%]	
基线ECOG评分			
0	21/11	52.4/ [29.8%, 74.3%]	
1	57/25	43.9/ [30.7%, 57.6%]	
既往系统性治疗线数			
一线	41/20	48.8/ [32.9%, 64.9%]	
二线	20/10	50.0/ [27.2%, 72.8%]	
三线及后线	17/6	35.3/ [14.2%, 61.7%]	
既往放射治疗			
是	47/23	48.9/ [34.1%, 63.9%]	
否	31/13	41.9/ [24.5%, 60.9%]	

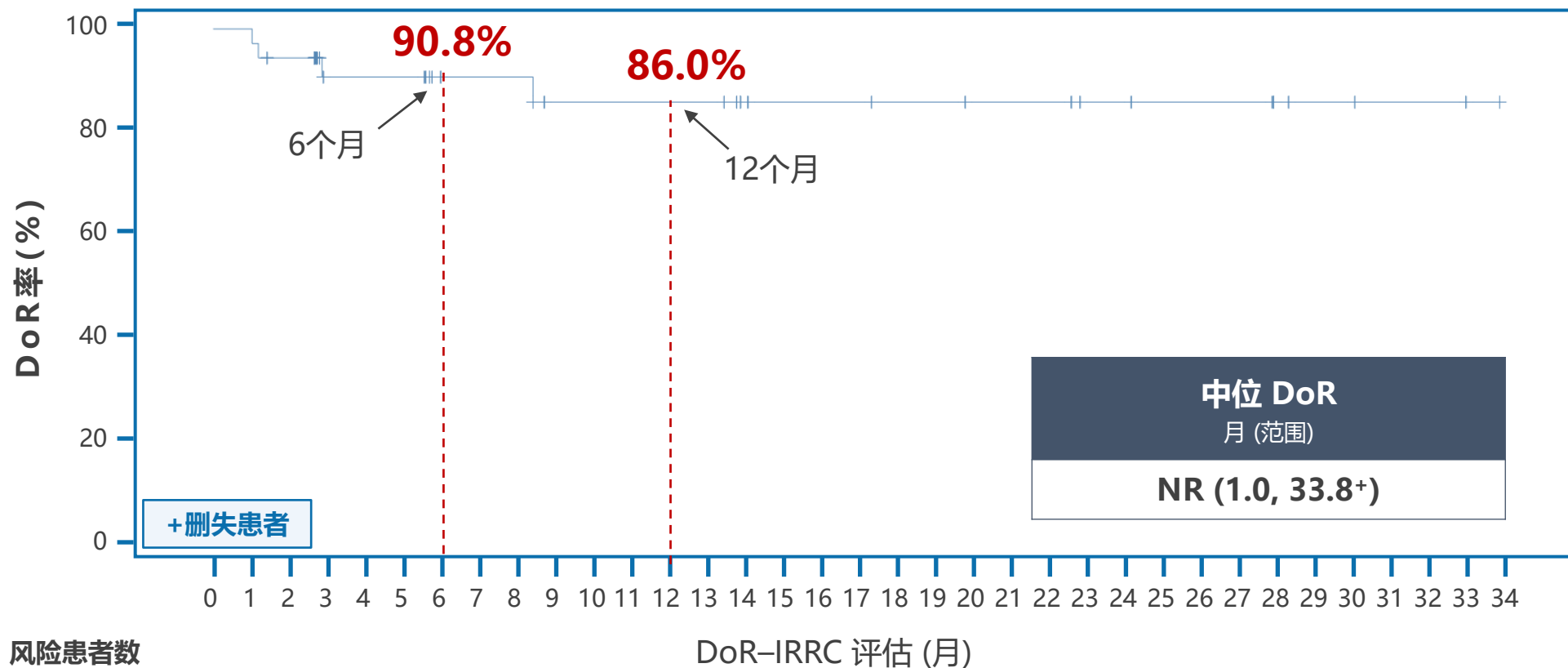
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

	n/缓解患者数	CS1001 1200 mg Q3W (N=78) 缓解率 (%) / 95% CI	总缓解率
筛选时分期			
I期	9/6	66.7/ [29.9%, 92.5%]	
II期	16/7	43.8/ [19.8%, 70.1%]	
IV期	53/23	43.4/ [29.8%, 57.7%]	
筛选时EBV DNA检测结果			
阴性	35/17	48.6/ [31.4%, 66.0%]	
阳性	43/19	44.2/ [29.1%, 60.1%]	
基线骨髓评估结果			
阴性	71/34	47.9/ [35.9%, 60.1%]	
阳性	5/2	40.0/ [5.3%, 85.3%]	
最近一次治疗方案完成至研究治疗开始时间			
< 3月	30/13	43.3/ [25.5%, 62.6%]	
3-6月	11/6	54.5/ [23.4%, 83.3%]	
> 6月	37/17	45.9/ [29.5%, 63.1%]	
患者状态			
复发	41/20	48.8/ [32.9%, 64.9%]	
难治	37/16	43.2/ [27.1%, 60.5%]	

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

ORR: 客观缓解率; IRRC: 独立影像评估委员会

» GEMSTONE-201: 次要终点——IRRC评估的DoR



对IRRC评定为达到缓解的患者进行分析。

“+”代表患者的最小值或最大值来自删失患者。

DoR: 缓解持续时间; IRRC:独立影像评估委员会; NR: 未达到; Q3W: 三周一次。

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 次要终点——研究者评估的ORR

IRRC与研究者评估ORR的一致率为97.1%

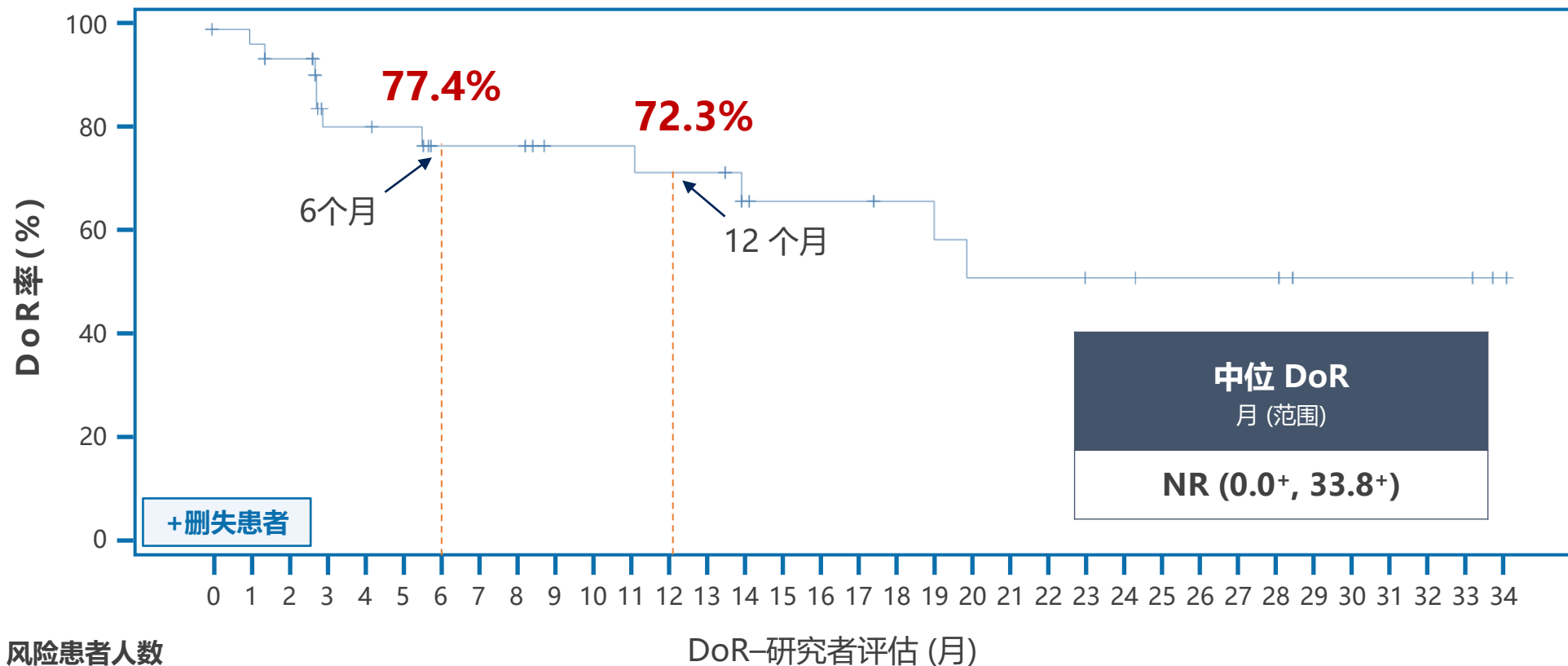
	舒格利单抗 (N = 79 ³)
ORR (CR+PR), n (%)	36 (45.6%)
95% CI	34.3%, 57.2%
CR	24 (30.4%)
PR	12 (15.2%)
SD	4 (5.1%)
PD	28 (35.4%)
未知 ¹	1 (1.3%)
NA ²	10 (12.7%)

1. 由于影像学证据不足，研究者无法得出疗效评估结果，因此该患者被归为未缓解。
2. 10例患者在第一次肿瘤疗效评估前已停止研究治疗，被归为未缓解(在上表中记录为“NA”)。
3. 1例患者未被中心病理确认为ENKTL而未纳入分析。

ORR: 客观缓解率; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; IRRC: 独立影像评估委员会; CI: 置信区间; NA: 不适用

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 次要终点——研究者评估的DoR



舒格利单抗治疗 36 35 32 23 23 22 18 18 18 15 15 15 14 14 11 10 10 10 9 8 7 7 7 6 6 5 5 5 4 3 3 3 3 2 0

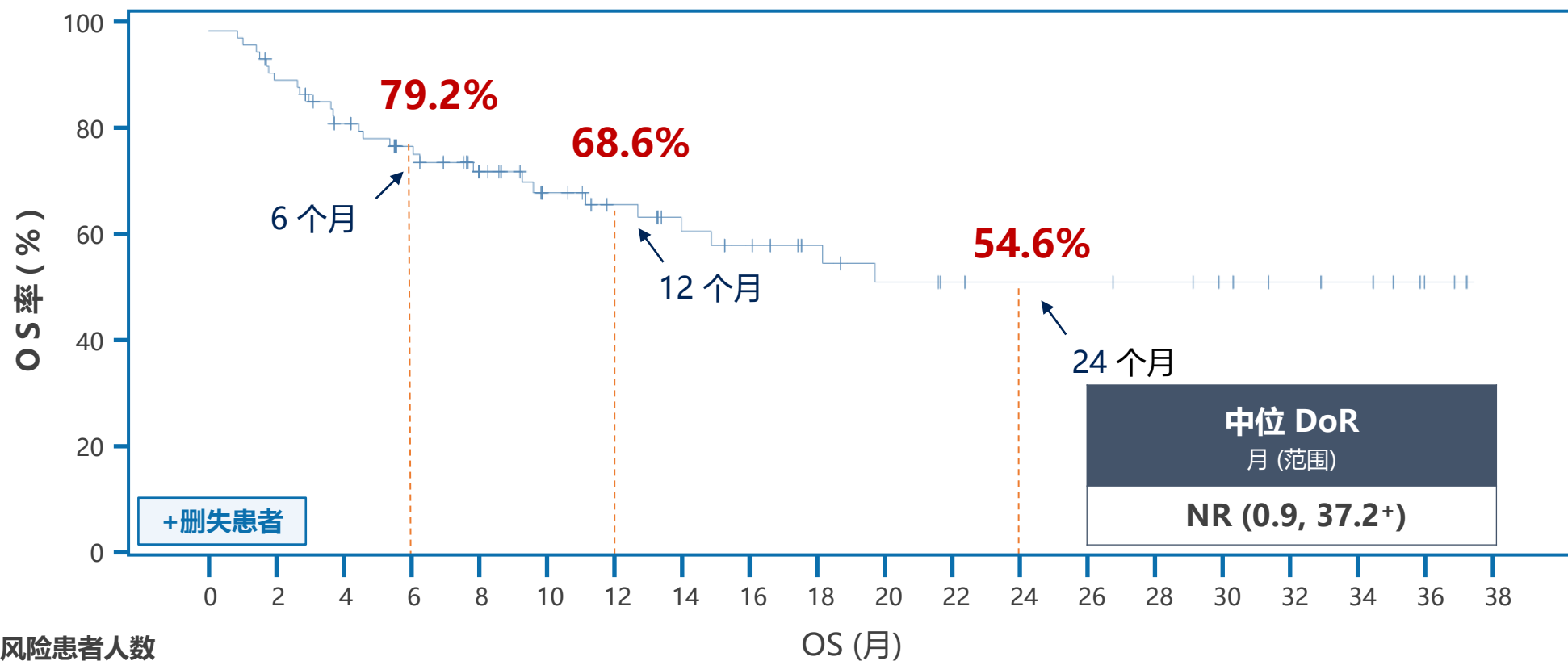
对IRRC评定为达到缓解的患者进行分析。

“+”代表患者的最小值或最大值来自删失患者。

DoR: 缓解持续时间; IRRC: 独立影像评估委员会; NR: 未达到; Q3W: 三周一一次。

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 探索性终点——OS



风险患者人数

舒格利单抗治疗 79 78 71 67 62 59 54 50 43 40 35 34 30 29 25 24 23 21 19 17 16 16 14 13 13 13 13 12 12 12 10 9 7 6 6 4 2 1 0

对79例患者进行疗效分析。

“+”代表患者的最小值或最大值来自删失患者。

OS: 总生存期; NR: 未达到; Q3W: 三周一次。

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 安全性概述

	舒格利单抗 (N = 80)
治疗期间不良事件 (TEAE)	77 (96.3%)
3-5 级 TEAE	31 (38.8%)
治疗相关不良事件 (TRAE)	61 (76.3%)
3-5级 TRAE	13 (16.3%)
严重不良事件 (SAE)	18 (22.5%)
治疗相关 SAE	5 (6.3%)
免疫相关不良事件 (irAE)	21 (26.3%)
输注相关反应	4 (5.0%)
导致舒格利单抗停药的TEAE	10 (12.5%)
导致输注中断的TEAE	4 (5.0%)
导致治疗周期延迟的TEAE	13 (16.3%)
导致死亡的TEAE	5 (6.3%)

数据截止统计时间: 2021.11.10

01

舒格利单抗用于ENKTL的安全性与其单药在其他瘤种中的已知安全谱一致。

02

大多数TRAE属于1/2级不良事件。

03

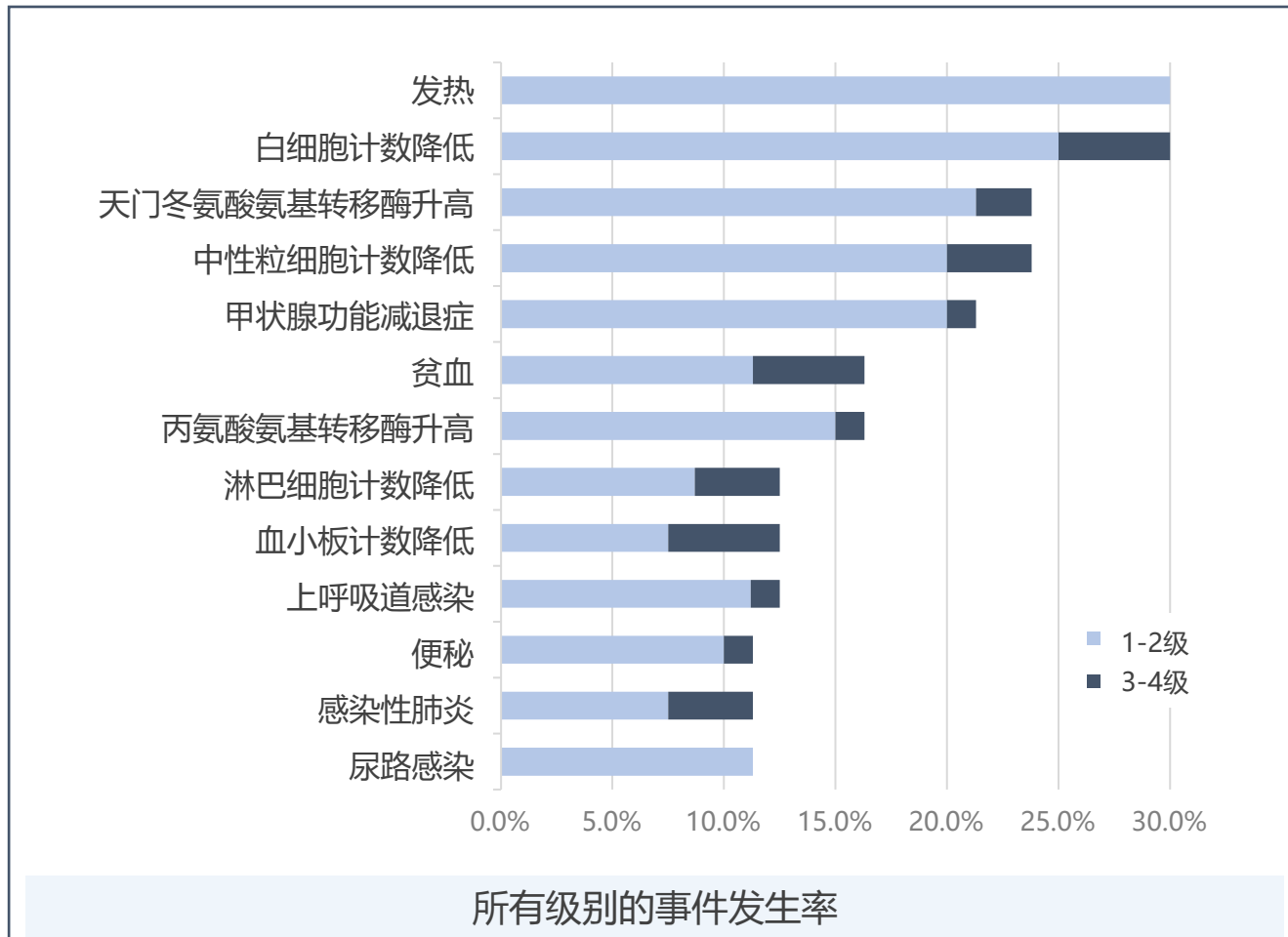
大多数irAE 属于1/2级不良事件; 未发生4/5级irAE。

04

经研究者评估, 未发生与舒格利单抗治疗相关的死亡。

» GEMSTONE-201: 治疗期间不良事件 (TEAE)

TEAE发生率 > 10%

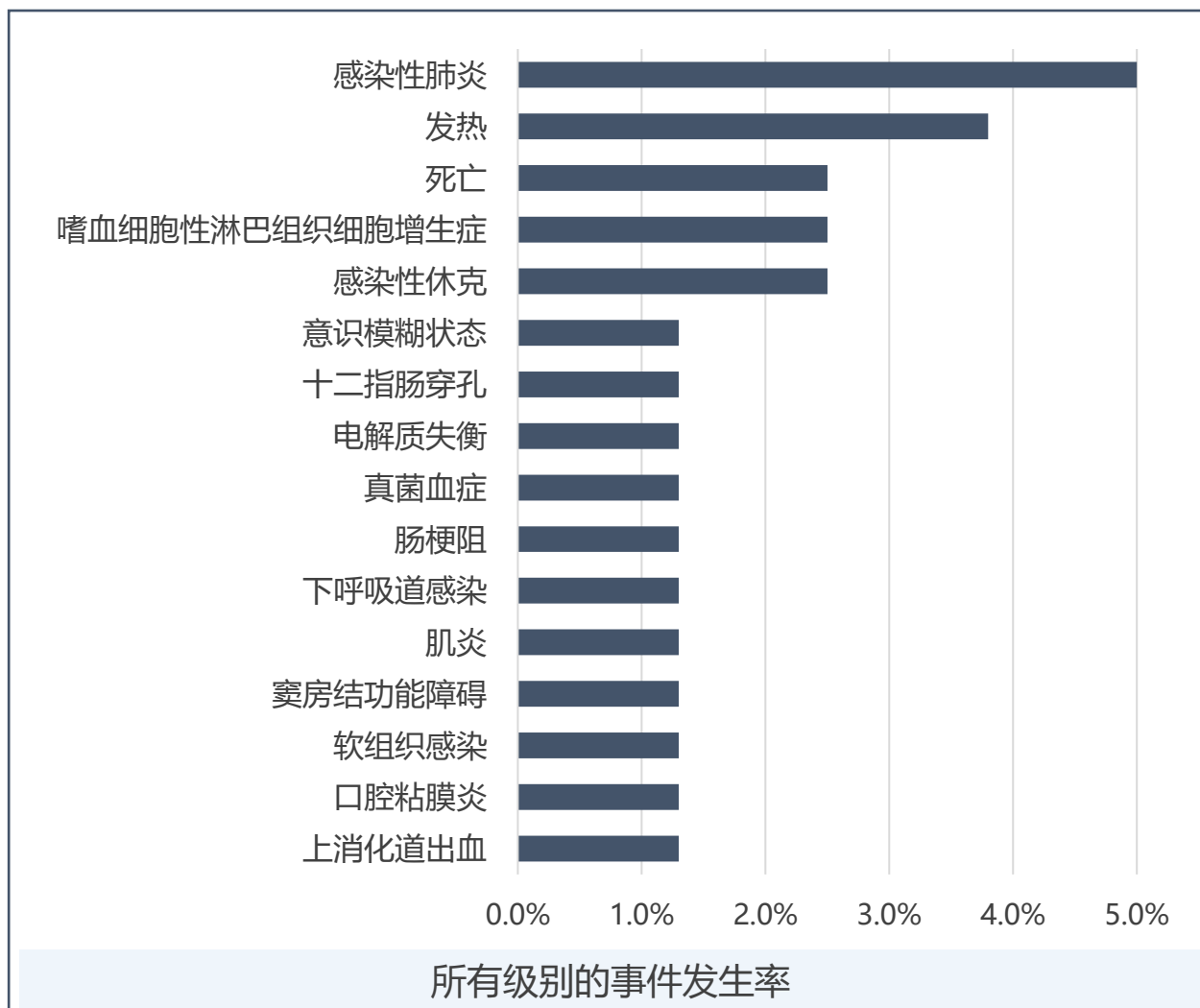


最常见TEAE (>20%)

1. 发热 (30.0%)
2. 白细胞计数降低 (30.0%)
3. 天门冬氨酸氨基转移酶升高(23.8%)
4. 中性粒细胞计数降低(23.8%)
5. 甲状腺功能减退症 (21.3%)

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 严重不良事件 (SAE)



1. 经研究者判定与研究治疗相关的5例SAE如下:

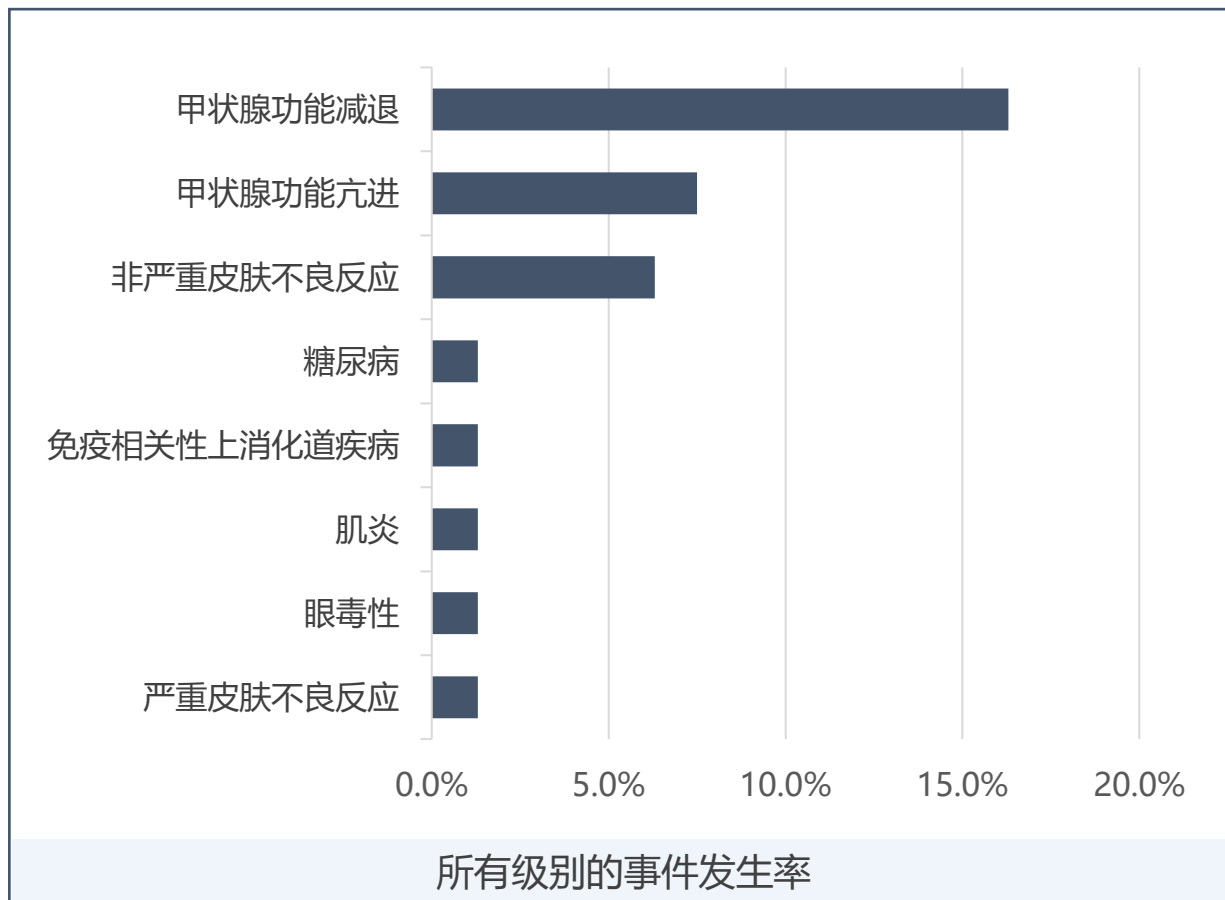
- 发热, $n = 2$
- 窦房结功能障碍, $n = 1$
- 感染性肺炎, $n = 1$
- 肌炎, $n = 1$

2. 除窦房结功能障碍恢复伴后遗症, 其余治疗相关SAE均已恢复。

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201: 免疫相关不良事件(irAE)

irAE分类¹



◆ 最常见的 irAE类别 (>5%):

- 甲状腺功能减退 (16.3%)
- 甲状腺机能亢进 (7.5%)
- 非严重皮肤不良反应-(6.3%)

◆ 2例患者发生3级事件。

- 甲状腺功能减退症和皮疹, 各1例

◆ 无4/5级irAE发生。

◆ 1级肌炎(也被归为SAE)已恢复。

申办方根据同类药品免疫相关不良反应的特征, 及指南和文献中免疫相关不良反应的特征, 选出24类监管活动医学词典 (MedDRA) 首选术语列表来查找和识别免疫相关不良事件。

数据截止统计时间: 2021.11.10

» GEMSTONE-201：研究总结

01 截至目前，GEMSTONE-201是抗PD-1/L1单抗针对R/R ENKTL入组患者数最多的注册研究（N=80）。

舒格利单抗在R/R ENKTL患者中显示了持续和长效的抗肿瘤活性。

- 02
- IRRC评估的ORR达46.2%，CR率达37.2%，中位DoR尚未达到，1年DoR率达86%；
 - 研究者评估与IRRC评估的结果高度吻合，一致率达97.1%；
 - 1年OS率达68.6%，中位OS尚未达到。

03 舒格利单抗单药耐受性良好；在ENKTL患者中的安全性与其单药在其他瘤种中的已知安全谱一致。

04 舒格利单抗能为R/R ENKTL患者提供一种全新且有效的治疗选择。

感谢所有受试者及其家属
感谢所有GEMSTONE-201 研究者和工作人员
本研究申办方为基石药业(苏州)有限公司
医学写作和编辑协助由基石药业的
陈梦昕和其乐木格提供

致 谢：GEMSTONE-201 研究者

Huiqiang Huang	黄慧强	
Rong Tao	陶荣	
Yu Yang	杨瑜	
Hong Cen	岑洪	
Hui Zhou	周辉	
Ye Guo	郭晔	
Liqun Zou	邹立群	
Junning Cao	曹军宁	

Yunhong Huang	黄韵红	
Jie Jin	金洁	
Liling Zhang	张利玲	
Haiyan Yang	杨海燕	
Xiaojing Xing	邢晓静	
Huilai Zhang	张会来	
Yanyan Liu	刘艳艳	
Kaiyang Ding	丁凯阳	

谢 谢

