

格物学院



格菲妥单抗联合吉西他滨和奥沙
利铂（Glofit-GemOx）用于治疗RR
DLBCL：全球随机化III期试验
（STARGLO）结果

河南省肿瘤医院 刘艳艳教授



格物学院

格菲妥单抗联合吉西他滨和奥沙利铂 (*Glofit-GemOx*)

用于治疗RR DLBCL: 全球随机化III期试验 (STARGLO) 结果

Jeremy S. Abramson,¹ Matthew Ku,² Mark Hertzberg,³ Christopher P. Fox,⁴ Charles Herbaux,⁵ Maria Fatima de la Cruz Vicente,⁶ Hui-Qiang Huang,⁷ Dok Hyun Yoon,⁸ Won-Seog Kim,⁹ Huilai Zhang,¹⁰ Jan M. Zaucha,¹¹ Haifaa Abdulhaq,¹² William Townsend,¹³ Stephen Simko,¹⁴ Victor Orellana-Noia,¹⁴ Richard Ta,¹⁴ Yuying Xie,¹⁵ Martine J. Kallemeijn,¹⁶ Linda Lundberg,¹⁶ Gareth P. Gregory¹⁷

¹Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA; ²St Vincent's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ³Prince of Wales Hospital and UNSW, Department of Haematology, Sydney, Australia; ⁴School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁵University Hospital of Montpellier, Montpellier, France; ⁶Virgen del Rocío University Hospital, Institute of Biomedicine of Seville, CSIC, University of Seville, Sevilla, Spain; ⁷Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; ⁸Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ¹⁰Tianjin Medical University Cancer Institute, Tianjin, China; ¹¹Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; ¹²University of California San Francisco, Fresno Campus, CA, USA; ¹³University College London Hospitals, London, UK; ¹⁴Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA; ¹⁵Hoffmann-La Roche Ltd, Mississauga, ON, Canada; ¹⁶Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; ¹⁷School of Clinical Sciences at Monash Health, Monash University, Melbourne, Australia

在欧洲血液学协会 (EHA) 年会上发表 (2024年6月13~16日)



格物学院

背景

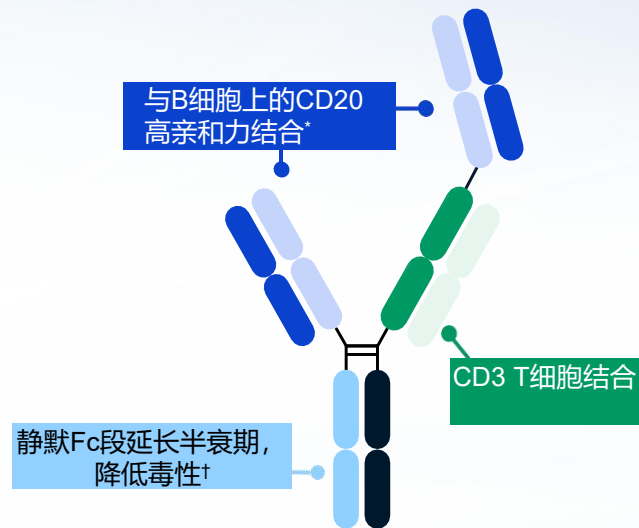
- 格菲妥单抗用于治疗R/R LBCL^{1,2}，是一种现成的、固定疗程的治疗方法。

-与T细胞结合并重定向T细胞，消除恶性B细胞

- 针对既往接受过≥2种治疗的R/R DLBCL患者的I/II期关键性试验经验：²

- 为B细胞NHL患者确立的格菲妥单抗剂量递增给药方案和目标剂量（30mg）³
- 高CR率，大多数患者的CR持续时间>2年^{2,4}
- 有效的CRS风险降低策略
- 格菲妥单抗获批作为单药治疗，用于接受过≥2种既往治疗的R/R LBCL患者

格菲妥单抗：一种具有2:1结构的CD20和CD3双特异性T细胞结合抗体



我们介绍了在了一项全球随机化III期STARGLO试验（GO41944；NCT04408638）中Glofit-GemOx vs R-GemOx用于治疗接受过≥1线既往治疗的R/R DLBCL患者的疗效和安全性结果。

*奥妥珠单抗和格菲妥单抗都与CD20分子的同一个表位结合。†与不含Fc段T细胞结合双特异性抗体比较。CR：完全缓解；CRS：细胞因子释放综合征；LBCL：大B细胞淋巴瘤；NHL：非霍奇金淋巴瘤；R-GemOx：利妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂。

1. Bacac, et al. Clin Cancer Res 2018;24(19):4785-97;

2. Dickinson, et al. N Eng J Med 2022;15:387(24):2220-31; 3. Hutchings, et al. J Clin Oncol 2021;39(18):1959-70; 4. Hutchings, et al. Blood 2023;142(Suppl 1):433.



格物学院

背景

- R-GemOx 方案广泛应用于不适合 ASCT 或 ASCT 后复发的 DLBCL 患者的二线或后续治疗。Glofitamab 和 GemOx 均已被证实对 R/R DLBCL 有效。因此，预期这些药物联合给药会产生累加活性。
- **吉西他滨和奥沙利铂方案可以调节肿瘤免疫微环境以增强肿瘤的免疫原性**，因此支持与T细胞导向疗法（例如CD20 双特异性抗体）联合使用。**吉西他滨和奥沙利铂能够通过以下方式上调对肿瘤细胞的免疫应答：**
 - ✓ 增强抗原交叉呈递和 T 细胞启动¹
 - ✓ 增强细胞毒性T淋巴细胞（CTL）介导的细胞溶解性细胞死亡²
 - ✓ 增强 T 细胞增殖²
 - ✓ 改变肿瘤微环境以抑制肿瘤抑制细胞，例如髓系干细胞 (MDSC) 或 T 调节细胞 (Treg)³⁻⁶
- **吉西他滨上调 DLBCL 中的 CD20：**吉西他滨已被证实可上调 DLBCL 细胞系中的 CD20。这种效应导致细胞表面利妥昔单抗结合浓度增加以及利妥昔单抗介导的 CDC 增强⁷。**吉西他滨上调 CD20 可能同样导致肿瘤 CD20 双特异性抗体结合能力增强。**
- 在人源化Nod scid γ (NSG)小鼠的两种不同CD20表达人细胞系DLBCL异种移植模型（OCI-Ly18和WSU-DLCL2）中进行了glofitamab与吉西他滨和奥沙利铂联合给药研究。**在两种肿瘤模型中，与单药治疗组相比，glofitamab与吉西他滨和奥沙利铂联合治疗改善了抗肿瘤活性⁸**

1. Nowak AK, et al. J Immunol 2003;170:4905–4913

2. Liu WM, et al. Br J Cancer 2010;102:115–123

3. Mundy-Bosse BL, et al. Cancer Res 2011;71:5101–5110.

4. Vincent J, et al. Cancer Res 2010; 70: 3052–3061.

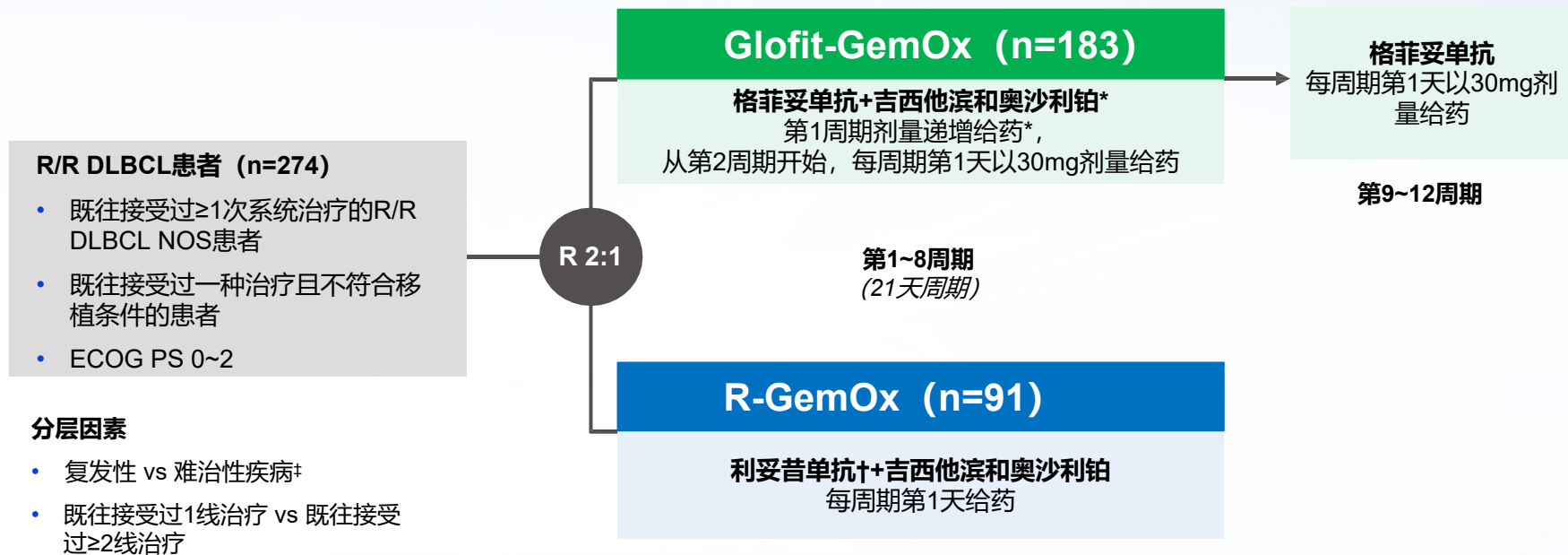
5. DiCaro G, et al. Gut 2016;65:1710–1720.

6. Hayashi K, et al. Cancer Sci 2016;107:682–689

7. Hayashi et al. 2016

8. 罗氏内部数据：glofitamab研究注册第7版，2022

STARGLO: 在不符合ASCT条件的R/R DLBCL患者中开展的随机化III期临床试验



*吉西他滨1000mg/m²和奥沙利铂100mg/m²。第1周期中, 患者在D1接受Gpt给药, D2接受GemOx给药, 随后分别在D8与D15接受glofit 2.5mg和10mg给药; 第2~8周期中, 患者在D1接受glofit 30mg以及GemOx给药。†利妥昔单抗375 mg/m²。‡复发性疾病: 在完成最后一次治疗后, 疾病持续缓解≥6个月复发; 难治性疾病: 对最后一次治疗无应答或在完成最后一次治疗后<6个月发生疾病进展。ASCT: 自体干细胞移植; C: 周期; D: 研究日; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体能状态; Gpt, 奥妥珠单抗预处理; NOS, 非特指; R 2:1, 按2:1比例随机分配患者。



STARGLO: 关键终点和分析时间

关键终点

主要终点

总生存期

关键次要终点 (分级)

无进展生存期 (IRC评估)

完全缓解率 (IRC评估)

完全缓解的持续时间 (IRC评估)

安全性终点

不良事件的发生率、性质和严重程度

研究时间线

研究开始

2021年2月

主要分析 (在达到70%的OS事件后进行的预先指定的中期分析[n=101]) *

中位OS随访:
11.3个月

2023年3月29日

未例患者入组
(2023年3月14日)

更新分析 (额外随访, 直至所有患者完成治疗)

中位OS随访:
20.7个月

2024年2月16日

*研究达到了中期显著性阈值。IRC: 独立审查委员会; OS: 总生存期。



基线特征

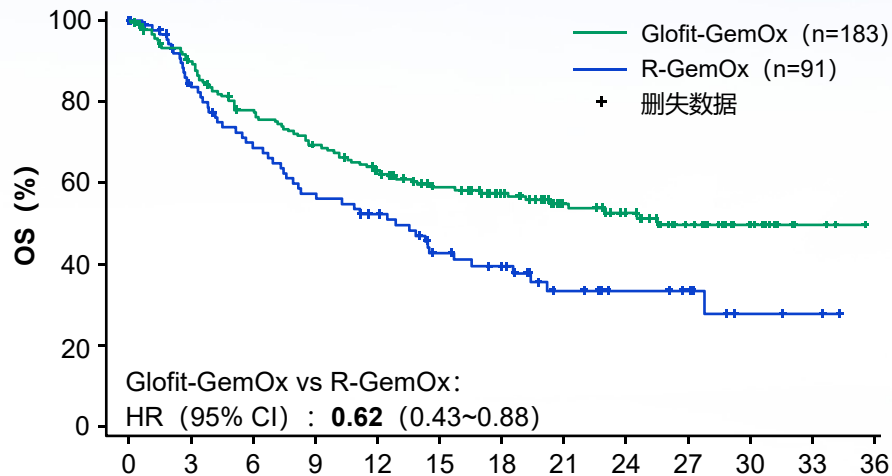
n (%) , 除非另有说明		R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx (n=183)
年龄 (岁)	中位数 (范围) ≥65岁	68.0 (20-84) 56 (61.5)	68.0 (22-88) 116 (63.4)
性别	男性	53 (58.2)	105 (57.4)
种族	亚裔	51 (56.0)	86 (47.0)
	黑人或非裔美国人	1 (1.1)	2 (1.1)
	白人	33 (36.3)	82 (44.8)
	未知	6 (6.6)	13 (7.1)
ECOG PS	0	44 (50.0)	72 (40.0)
	1	36 (40.9)	89 (49.4)
	2	8 (9.1)	19 (10.6)
Ann Arbor分期	I~II期	20 (22.0)	60 (32.8)
	III~IV期	70 (76.9)	123 (67.2)
既往治疗线数	1	57 (62.6)	115 (62.8)
	≥2	34 (37.4)	68 (37.2)
原发性难治性	是	47 (51.6)	106 (57.9)
既往末次治疗R/R	复发性/难治性	37 (40.7) / 54 (59.3)	71 (38.8) / 112 (61.2)
巨块病变 (≥10cm)	存在	14 (15.4)	23 (12.6)
初次诊断时的细胞起源	GCB	29 (31.9)	60 (32.8)
	非GCB (含ABC)	50 (54.9)	103 (56.3)
	未知	12 (13.2)	20 (10.9)
既往CAR T细胞治疗	接受	8 (8.8)	13 (7.1)

ABC: 活化B细胞样; CAR: 嵌合抗原受体; GCB: 生发中心B细胞样。



STARGLO达到主要研究终点，Glofit-GemOx中位OS达25.5个月，较R-GemOx延长近一倍

更新分析



特定时间点无事件患者数

时间 (月)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	159	135	119	104	86	71	51	40	26	11	3	NE
R-GemOx	91	68	55	46	40	29	23	14	10	8	3	2	NE

	R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx (n=183)
主要分析 (中位随访: 11.3个月)		
中位OS (95% CI), 月	9 (7.3~14.4)	NE (13.8~NE)
HR (95% CI)	0.59 (0.40~0.89)	
p值*	0.011	
更新分析 (中位随访: 20.7个月)		
中位OS (95% CI); 月	12.9 (7.9~18.5)	25.5 (18.3~NE)
HR (95% CI)	0.62 (0.43~0.88)	
p值*	0.006	
24个月OS (95% CI)	33.5% (22.2~44.9)	52.8% (44.8~60.7)

与R-GemOx相比，Glofit-GemOx具有统计学显著性和临床意义的OS优势

由于数据不够成熟，未在主要分析中报告24个月的OS。

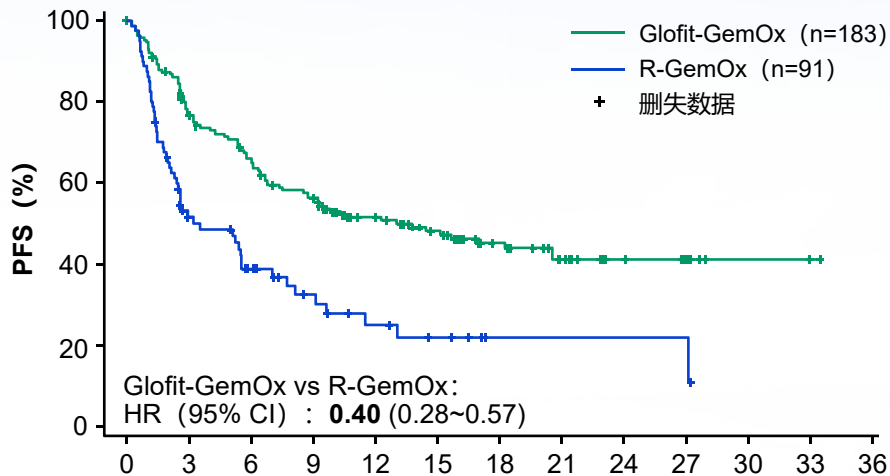
*在主要分析中，p值为阿尔法控制值，在更新分析中，p值为描述性统计值。CI：置信区间；HR：风险比；NE：不可评估。



格物学院

Glofit-GemOx中位PFS达13.8个月，较R-GemOx延长10个月

更新分析



特定时间点无事件患者数

时间 (月)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	130	107	89	66	54	37	26	14	10	2	1	NE
R-GemOx	91	34	22	14	9	6	2	2	2	2	NE	NE	NE

	R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx (n=183)
主要分析 (中位随访: 9.6月)		
中位PFS (95% CI) ; 月	3.3 (2.5~5.6)	12.1 (6.8~18.3)
HR (95% CI)	0.37 (0.25~0.55)	
p值*	<0.000001	
更新分析 (中位随访: 16.1个月)		
中位PFS (95% CI) ; 月	3.6 (2.5~7.1)	13.8 (8.7~20.5)
HR (95% CI)	0.40 (0.28~0.57)	
p值*	<0.000001*	
12个月PFS, % (95% CI)	25.2% (13.6~36.9)	51.7% (44.0~59.4)

与R-GemOx相比，Glofit-GemOx具有统计学显著性和临床意义的PFS优势

由于数据不够成熟，未在主要分析中报告12个月的PFS。有3例患者在研究治疗后接受了ASCT，截至目前，这3例患者均存活。

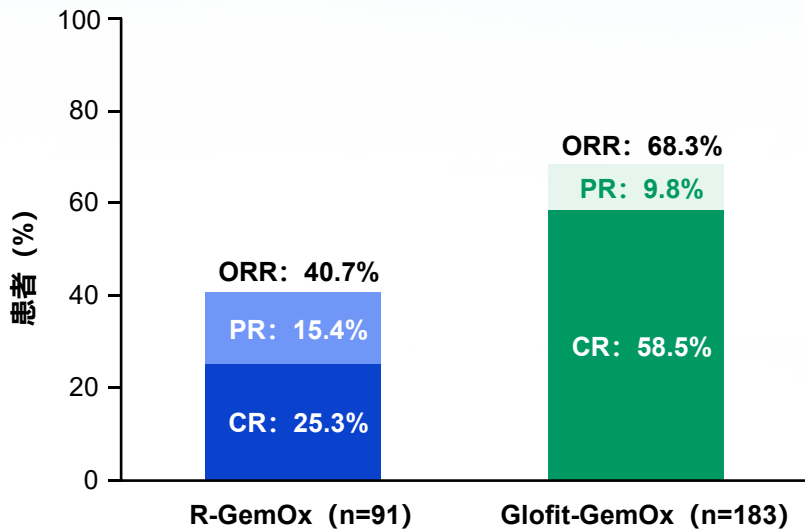
*在主要分析中，p值为阿尔法控制值，在更新分析中，p值为描述性统计值。PFS：无进展生存期。



格物学院

Glofit-GemOx CRR达58.5%，较R-GemOx提升33.2%

更新分析中的缓解率

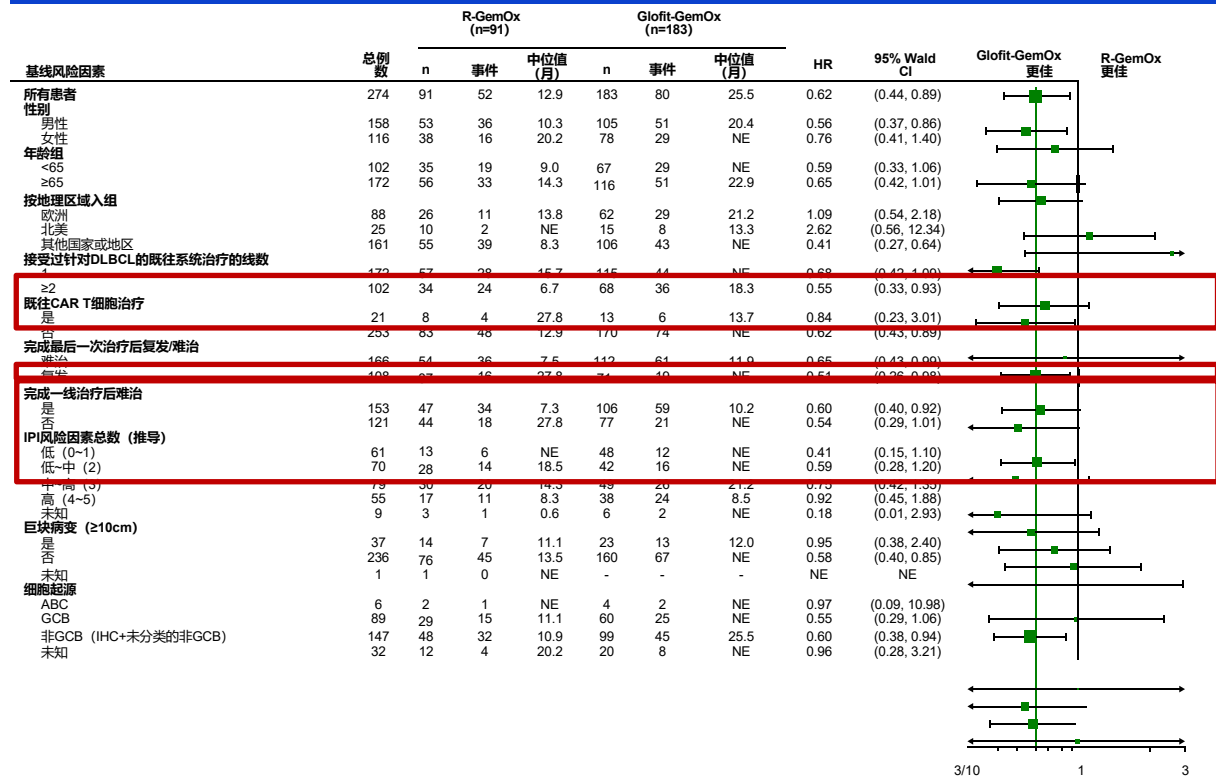


- 各治疗组的CR率相差**33.2%** (95% CI: 19.7-44.5)
- 与R-GemOx组相比, Glofit-GemOx组的CR率显著更高 (描述性**P值<0.0001***)。

在主要分析中, CR率具有统计学显著性, 在更新分析中, 治疗组之间的CR率差异有所增加

在进行分析时, 治疗组之间CR持续时间的差异尚不具有统计学显著性。
*p值根据Cochran-Mantel-Haenszel法得出。ORR: 总缓解率; PR: 部分缓解。

预先指定亚组的OS：探索性分析



- 在临床相关的分层亚组中观察到相似的结果：复发与难治，以及二线治疗 (2L) 与三线及以上治疗 (3L+)
- 观察到区域不一致，但由于CI范围较宽以及患者人数较少，解释受到限制

在一项探索性多变量分析中，调整了治疗组、国际预后指数 (IPI)、既往CAR T细胞疗法、巨块病变 (≥10cm)、既往治疗次数以及对最后一次治疗后的R/R状态) 等因素，结果显示，患者入组的地理区域与OS之间没有关联。治疗的HR (Glofit-GemOx vs R-GemOx) =0.65。包含的变量要求HR>0.8且总样本量≥10 (n≥10)，因此，既往接受干细胞移植的患者 (n=6) 从分析中排除。2L：二线；3L：三线；IHC：免疫组化；IPI：国际预后指数。

安全性概况总结

n (%) , 除非另有说明	R-GemOx (n=88)	Glofit-GemOx (n=180)
周期数, *中位值 (范围)	4 (1~8)	11 (1~13)
任何级别AEs	84 (95.5)	180 (100)
利妥昔单抗/格菲妥单抗相关	58 (65.9)	149 (82.8)
严重AEs	15 (17.0)	98 (54.4)
利妥昔单抗/格菲妥单抗相关	7 (8.0)	62 (34.4)
3~5级AEs	36 (40.9)	140 (77.8)
利妥昔单抗/格菲妥单抗相关	20 (22.7)	85 (47.2)
5级 (致死性) AEs	4 (4.5)	15 (8.3)
利妥昔单抗/格菲妥单抗相关	1 (1.1)	5 (2.8)
导致治疗中止的AE	11 (12.5)	48 (26.7)

Glofit-GemOx的安全性与各研究药物的已知风险一致

包括任何接受过以下任意研究治疗的患者：奥妥珠单抗预处理、利妥昔单抗、格菲妥单抗、吉西他滨或奥沙利铂。

*周期数是指利妥昔单抗或格菲妥单抗的治疗周期数。AE：不良事件

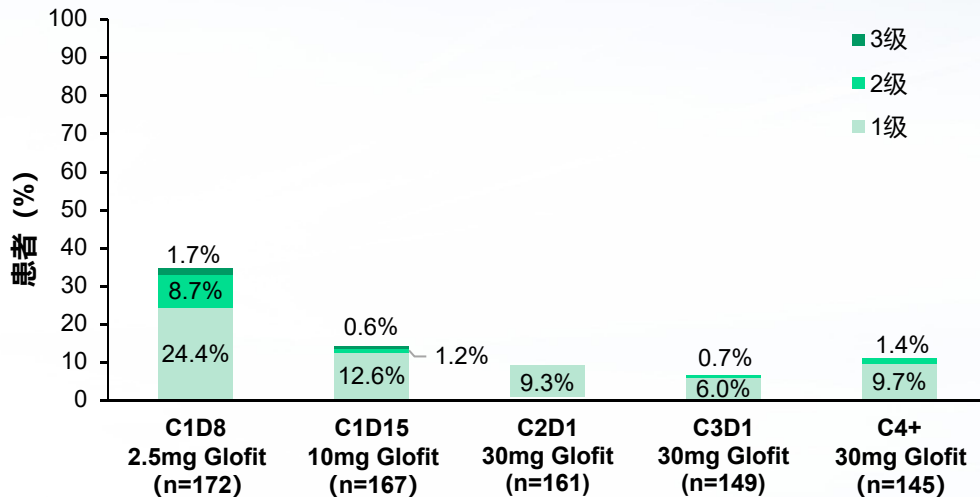


格物学院

CRS总体发生率低于Glofit单药治疗，主要发生在第一周期，且大多为低级别

发生≥1例CRS不良事件*的患者人数 (%)	Glofit-GemOx (Glofit暴露) n=172
所有级别	76 (44.2)
1级	54 (31.4)
2级	18 (10.5)
3级	4 (2.3)†
中位CRS发病时间, 小时 (范围)	
2.5mg格菲妥单抗 (C1D8)	13.5 (4.4~134.9)
10mg格菲妥单抗 (C1D15)	32.4 (7.4~564.3)
中位CRS持续时间, 小时 (范围)	
2.5mg格菲妥单抗 (C1D8)	22.7 (0.0~168.0)
10mg格菲妥单抗 (C1D15)	24.0 (0.0~248.5)
托珠单抗治疗CRS, n/n(%)	28 / 76 (36.8)
皮质类固醇治疗CRS, n/n(%)	39 / 76 (51.3)

更新分析中按周期和级别分列的CRS



CRS主要发生在C1，大多为低级别

在剂量递增和至少两次使用30mg剂量的格菲妥单抗之前，必须使用地塞米松进行预处理，以预防/缓解CRS，直到未观察到其他CRS为止。

*除非另有说明。†未报告4级或5级CRS事件‡ 1例患者的3级CRS事件因同时发生5级脓毒性休克而受到影响，需要使用多种加压药。



格物学院

其他相关AE

n (%)	R-GemOx (n=88)	Glofit-GemOx (n=180)
神经系统AE ≥3级	35 (39.8) 0	105 (58.3) 12 (6.7)
ICANS ≥3级	NA* NA*	4 (2.3)† 1 (0.6)
肿瘤症状加剧 ≥3级	0 0	1 (0.6) 0
感染 ≥3级	26 (29.5) 11 (12.5)	103 (57.2) 42 (23.3)
中性粒细胞减少症‡ ≥3级	27 (30.7) 16 (18.2)	76 (42.2) 61 (33.9)
发热性中性粒细胞减少症	1 (1.1)	6 (3.3)

其他相关AE与各研究药物的已知风险一致

包括任何接受过以下任意研究治疗的患者：奥妥珠单抗预处理、利妥昔单抗、格非妥单抗、吉西他滨或奥沙利铂。*ICANS不是已确定的R-GemOx风险。接受格非妥单抗治疗的患者 (n=172) 出现了可能与ICANS一致的神经系统AE，这些AE大多为低级别AE：意识模糊 (1级和2级)、ICANS (2级) 和谵妄 (3级)。‡包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。ICANS：免疫效应细胞相关神经毒性综合征；NA：不适用。



格物学院

COVID-19 AE

COVID-19 AE, n (%)	R-GemOx (n=88)	Glofit-GemOx (n=180)
任何级别的COVID-19 AE	8 (9.1)	33 (18.3)
3级及以上AE	2 (2.3)	11 (6.1)
与COVID-19*相关的5级 (致命) AE	0	7 (3.9)
导致治疗中止的AE†	5 (5.7)	22 (12.2)

考虑到快速变化的COVID-19大流行形势和STARGLO研究期间的管理，应结合COVID-19相关AE情况进行分析

*4例COVID-19、1例呼吸道感染、1例中性败血症、1例急性呼吸窘迫综合征。R-GemOx治疗组和Glofit-GemOx治疗组分别有5例和14例患者发生†COVID-19事件，导致在独立数据监控委员会建议下停止治疗。
COVID-19: 2019新型冠状病毒。



结论

- 对于不符合ASCT条件的R/R DLBCL患者，在GemOx的基础上加用固定疗程的格菲妥单抗，可为患者带来OS方面的统计学显著和有临床意义的改善。
 - Glofit-GemOx的中位OS为25.5个月，而R-GemOx为12.9个月 (HR 0.62) 。
 - 与R-GemOx相比，Glofit-GemOx可改善中位PFS (13.8个月与3.6个月) 和CR率 (58.5%与25.3%) 。
- Glofit-GemOx的耐受性良好；AE与研究药物的已知风险一致
 - CRS主要发生在C1，大多为低级别
- 格菲妥单抗是首个在随机化III期试验中证明对DLBCL有生存获益的CD20xCD3双特异性抗体；这些结果支持将Glofit-GemOx用于R/R DLBCL的治疗。

