



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

2024胃腸間質瘤藥物治療研究年終盤點

邱海波
中山大學腫瘤醫院

GIST 新藥臨床專刊

1 GIST标准治疗研究新进展

2 GIST治疗新药/其他TKI探索新进展

3 罕见型GIST治疗进展



辅助治疗及一线治疗研究进展

- IMADGIST: 高复发风险局限性GIST患者使用伊马替尼辅助治疗3年 vs 6年随机性研究
- BFR 14随机研究长期结果更新: 伊马替尼的治疗中断与耐药研究



晚期GIST 2线及以上治疗研究进展

- GIST 二线治疗瑞派替尼 vs 舒尼替尼
 - 中国桥接研究OS结果更新
 - 前瞻性多中心RWS结果更新
- 瑞派替尼血药浓度监测研究更新进展
- 瑞派替尼用于术前治疗: 在伊马替尼治疗失败的转移性GIST中的探索
- 瑞派替尼治疗晚期GIST患者的疗效和安全性RWS研究

2024 重磅：IMADGIST研究为伊马替尼用于高复发风险GIST长期(6年)辅助治疗再添力证

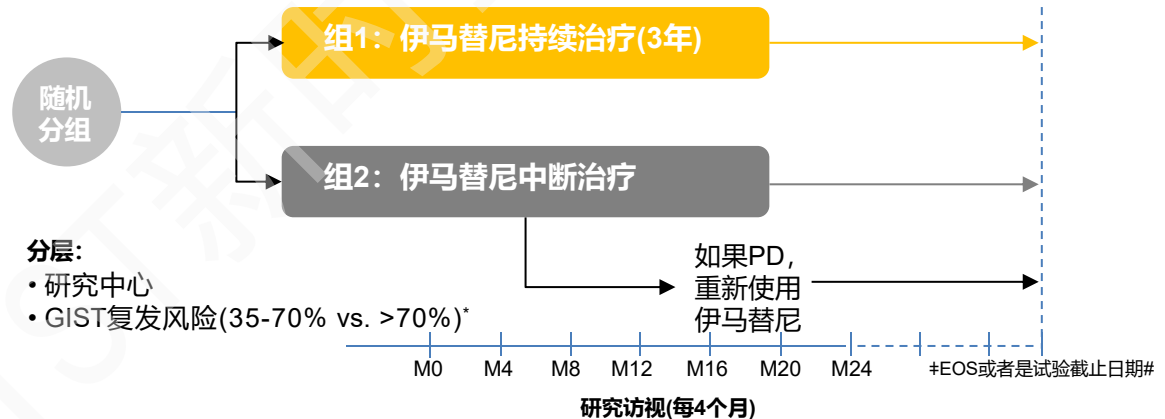
研究背景

- 伊马替尼辅助治疗3年是高复发风险的原发、局限性、KIT阳性GIST完全切除后的标准治疗；
- 这其中有很大一部分患者会在伊马替尼辅助治疗结束后复发。

研究问题

- 伊马替尼辅助治疗时间延长是否尚不清楚；
- 伊马替尼辅助治疗延长超过3年有可能降低GIST复发风险和提高总生存期。

研究设计



- 局限性GIST
- R0/R1 KIT阳性且高复发风险的GIST
- 伊马替尼辅助治疗36个月
- 非疾病进展

*基于核分裂数、大小和部位进行原发性GIST的风险分层，根据GIST美国国家综合癌症网络工作组 (NCCN) 风险分类(改编自Miettinen和Lasota, 《诊断病理学研讨会》2006年第2期)

#EOS: 研究结束(EOS原因: 伊马替尼800mg/d PD, 撤回同意)

#试验截止日期: 最后一位患者最后一次就诊, 即最后一位患者随机化后36个月或达到事件数

IMADGIST研究入排标准、研究终点及统计分析

入排标准(总结)

- 经组织学确诊的局限性GIST，有KIT (CD117)阳性记录
- 书面记录证实肉眼上完整的手术R0或R1切除原发GIST肿瘤且无残留病变或转移灶的证据
- 肿瘤复发风险 $\geq 35\%$
- 术后立即开始伊马替尼治疗并维持3年(剂量：每日300或400mg)
- 排除PDGFRA D842V突变的GIST患者

研究终点

- **主要终点：**评估在经手术切除的高复发风险的原发性局限性GIST患者中，中断与维持伊马替尼辅助治疗3年以上对无病生存(DFS)的临床影响
- **次要终点：**
 - 总生存期(OS)
 - 伊马替尼治疗的安全性和耐受性
 - 至伊马替尼耐药时间(TTIR, 伊马替尼治疗后PD)
 - 胃肠间质瘤复发后再次使用伊马替尼的客观缓解率
 - 患者参与研究期间的生活质量(QLQC30问卷)

统计分析

- 风险比为0.462，相当于3年DFS率提高15%：从伊马替尼停药组的75%到伊马替尼维持组的90%
- 实际入组期为3年，未列入组患者的随访期为3年，需要33例复发事件才能检测到目标差异(power值为80%， α 值为5%，双侧，log-rank检验)

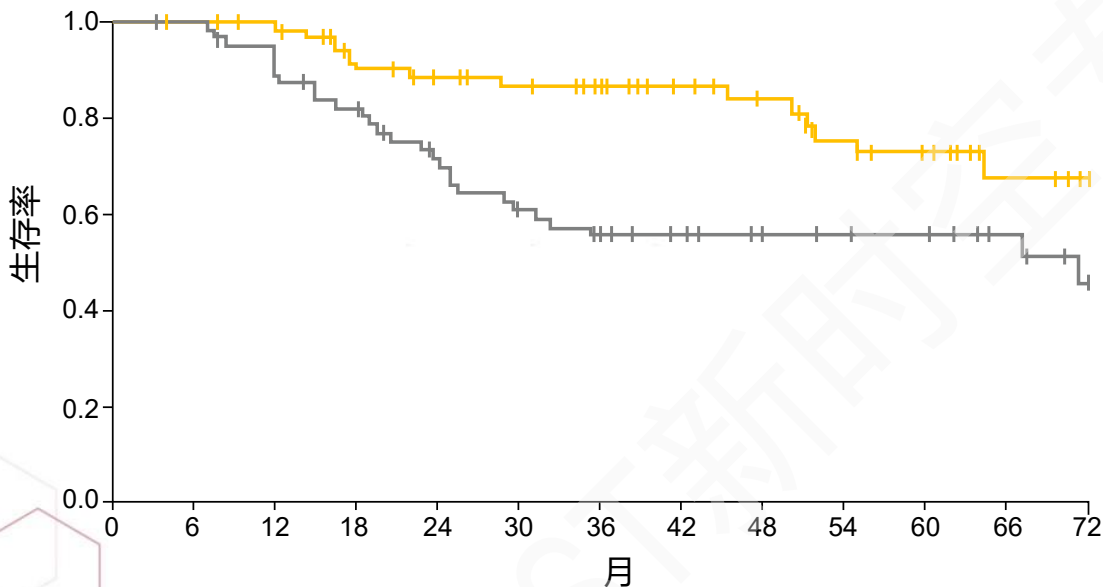
患者的疾病和突变特征

- 2014年12月24日首例患者入组
- 2023年4月4日最后1例患者入组
- 数据截止时间：2023年9月30日观察到43个事件数

		3年(N=65)	6年(N=71)
性别, n(%)	女	40 (61.5)	28 (39.4)
	男	25 (38.5)	43 (60.6)
年龄, 中位(范围)		63 (25-90)	62 (25-84)
部位	胃	28 (43.1)	32 (45.1)
	小肠	28 (43.1)	36 (50.7)
	其他	9 (13.8)	3 (4.2)
肿瘤大小	≤5cm	6 (9.2)	7 (9.9)
	5-10cm	28 (43.1)	28 (38.0)
	>10cm	31 (47.7)	37 (52.1)
核分裂数	≤5/50 HPF	17 (26.2)	25 (35.2)
	>5/50 HPF	48 (73.8)	46 (64.8)
复发风险	<35%	7 (10.8)	6 (8.5)
	35-70%	21 (32.3)	31 (43.7)
	>70%	37 (56.9)	34 (47.9)
破裂, n(%)		10 (15.4)	9 (12.7)

		3年(N=65)	6年(N=71)
KIT	Exon 11	54 (83.1)	60 (84.5)
	Del 557-558	26 (40.0)	33 (46.5)
	Exon 9	5 (7.7)	5 (7.0)
	Exon 13	2 (3.0)	1 (1.4)
	Exon 17	1 (1.5)	1 (1.4)
PDGFRA	Exon 12	1 (1.5)	0
	Exon 14	0	1 (1.4)
	Exon 18	1 (1.5)	1 (1.4)

主要研究终点：伊马替尼辅助治疗6年显著提升DFS率



	中断治疗组	连续治疗组
事件数/总体	28/65 (43.1%)	15/71 (21.2%)
3年DFS率	55% (42-67)	87% (76-93)

HR=0.4(95%CI: 0.20-0.67)

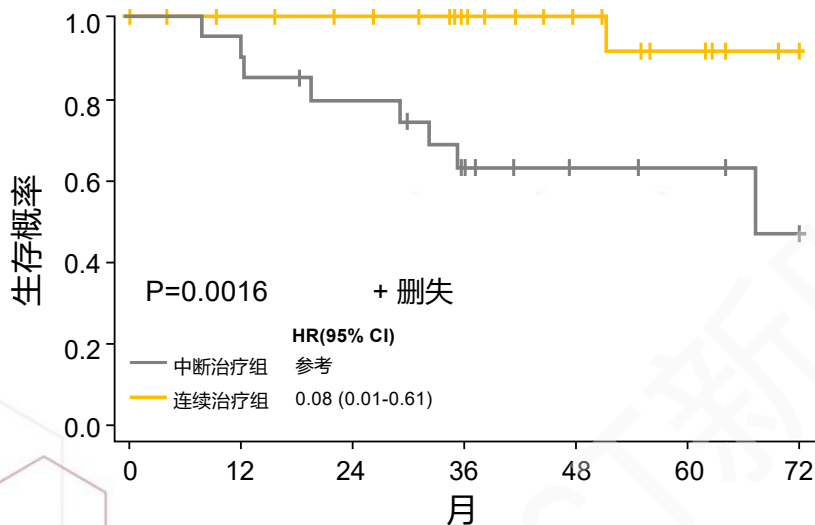
P=0.008

中位随访55个月(5.8~104个月)

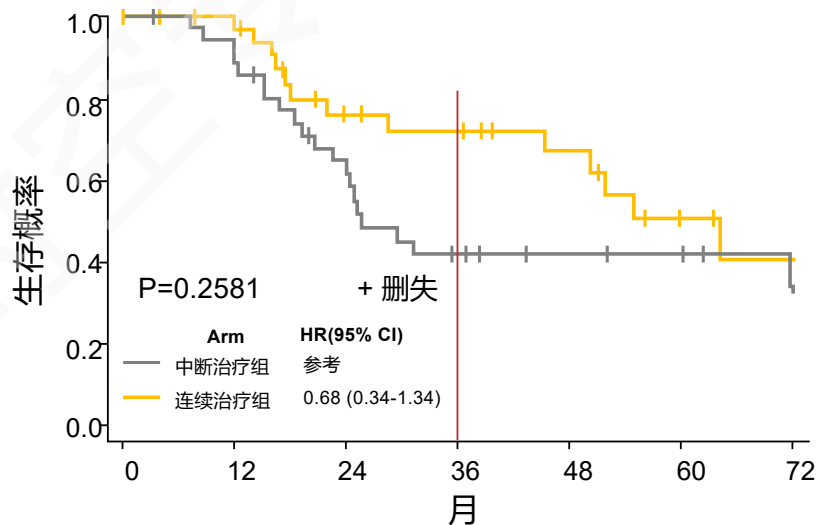
IMADGIST(NCT02260505)是一项多中心、开放标签、随机、3期研究，旨在探讨将伊马替尼辅助治疗延长至三年以上是否可能降低GIST复发风险。所有患者最初接受3年的伊马替尼治疗，然后患者被随机分配至继续维持治疗3年(n=71)或中断伊马替尼并在进展时重新引入(n=65)，主要终点是无病生存期(DFS)。次要终点包括总生存期(OS)、伊马替尼耐药时间、再次引入伊马替尼后的完全缓解率、安全性和生活质量。

主要研究终点：不同风险程度的患者中，伊马替尼辅助治疗6年的DFS均更长

GIST复发风险为35%~70%



GIST复发风险为>70%

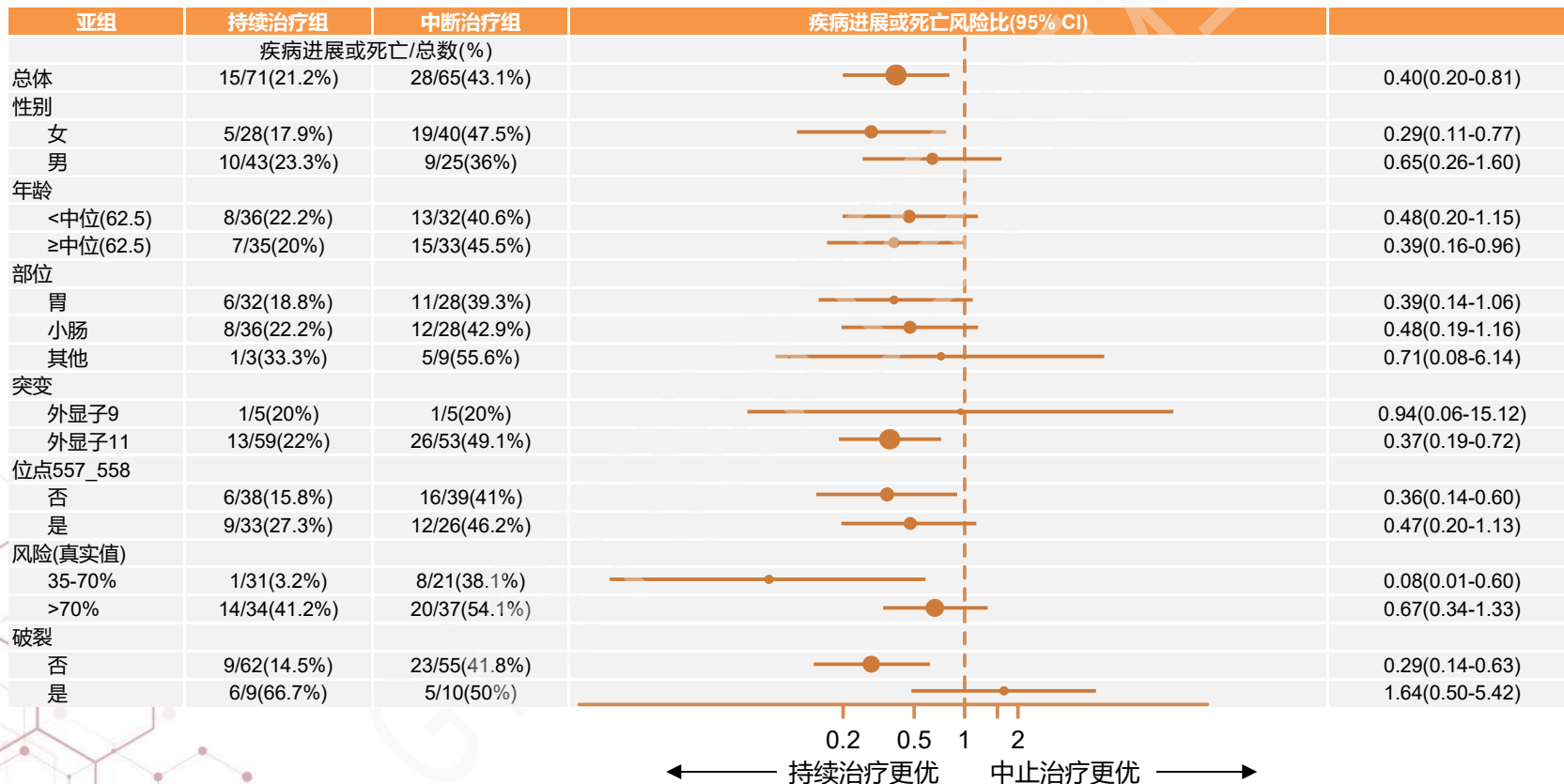


分别有63例中危(复发风险35~70%)和73例高危(复发风险>70%)患者被纳入研究，在不同风险程度的患者中，维持治疗的患者DFS均更长

IMADGIST(NCT02260505)是一项多中心、开放标签、随机、3期研究，旨在探讨将伊马替尼辅助治疗延长至3年以上是否可能降低GIST复发风险。所有患者最初接受3年的伊马替尼治疗，然后患者被随机分配至继续维持治疗3年(n=71)或中断伊马替尼并在进展时重新引入(n=65)，主要终点是无病生存期(DFS)。次要终点包括总生存期(OS)、伊马替尼耐药时间、再次引入伊马替尼后的完全缓解率、安全性和生活质量。

Le Cesne A, et al. ESMO Sarcoma and Rare Cancers Congress 2024, Abstract 550

亚组分析：伊马替尼辅助治疗6年 可降低不同亚组患者的疾病进展与死亡风险

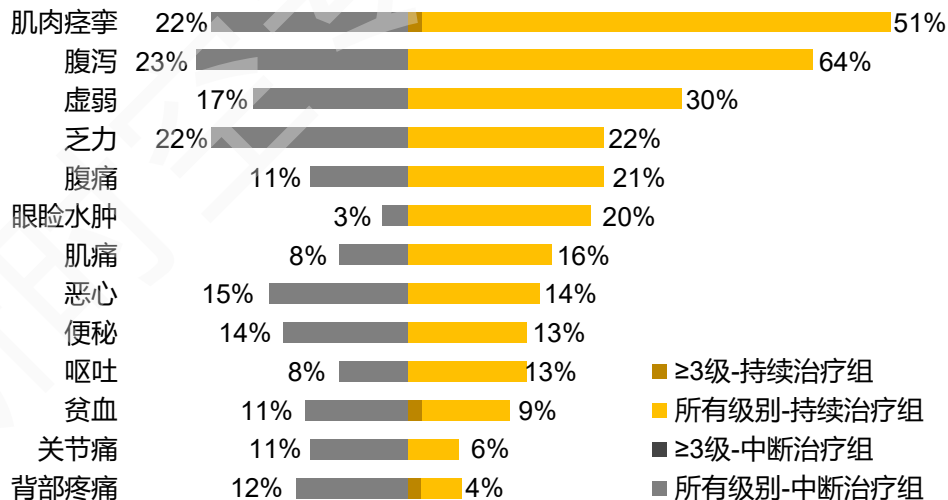


IMADGIST研究：伊马替尼辅助治疗6年，未增加耐药风险，发生高级别AE的风险很低

伊马替尼连续治疗

中位随访55个月(5.8~104个月)		6年(N=71)
随机化起始剂量, n(%)	300 mg/d 400 mg/d	8(11.3) 63(88.7)
随机分组3年后		42(59.2)
	至少一次短暂中断	7(9.9)
	至少一次减量	2(2.8)
伊马替尼治疗, n(%)	随机分组后少于3年	29(40.8)
	随机时间少于3年	12(16.9)
	进展	8(11.3)
	因毒性而提前终止	4(5.6)
	研究者决定提前终止	2(2.8)
	病人决定提前终止	3(4.2)

安全性



- 与中断治疗相比，6年的治疗方案并未增加对伊马替尼产生耐药性的风险(分别为7例和8例)
- 维持治疗组的肌肉痉挛发生率高于中断治疗组(51%和22%)，但很少出现3级及以上的不良事件(1%和0%)

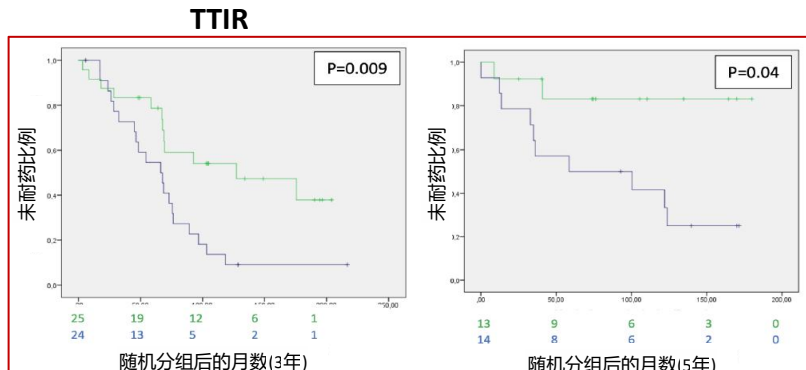
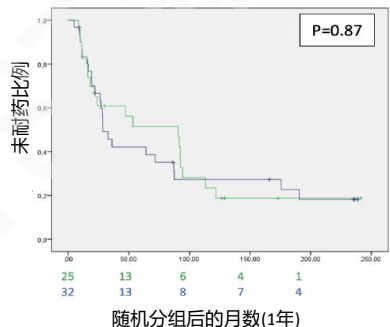
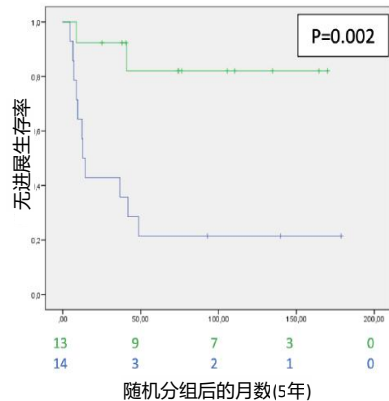
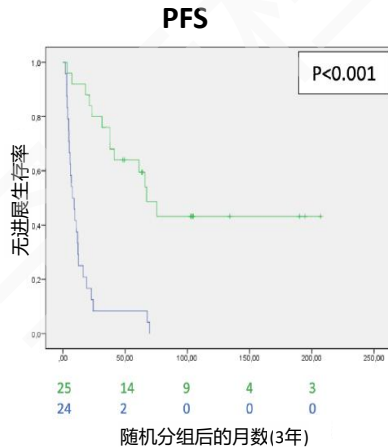
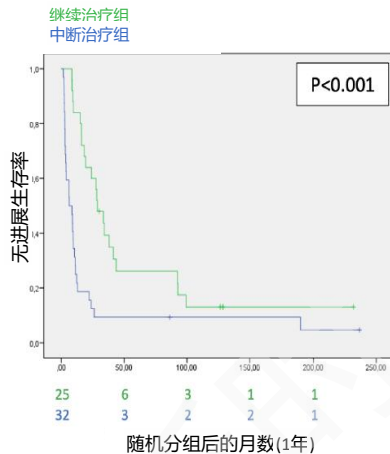
EORTC 62024 与 IMADGIST研究

- 需要更长的时间去探索辅助治疗对于OS的获益；同时探索IFFS是否能够替代OS。
- 肿瘤治疗原则，“活得长，活得好”：RFS延长，OS以及IFFS无明显延长，生活质量也无差别，指南如何推荐？
- 如何筛选病人延长辅助治疗，让不需要治疗的病人避免“陪跑”：MRD？

欧洲将对ESMO指南进行更新，中国如何跟进？

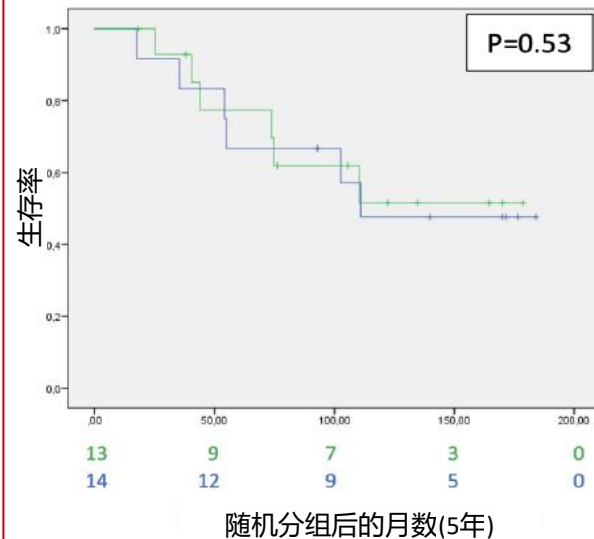
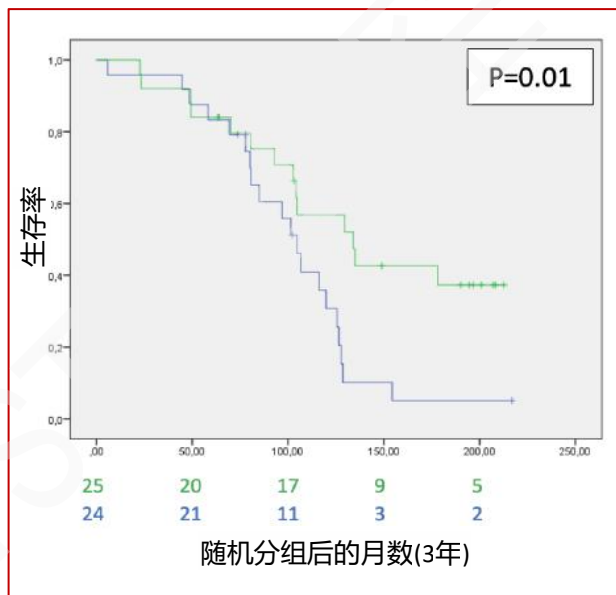
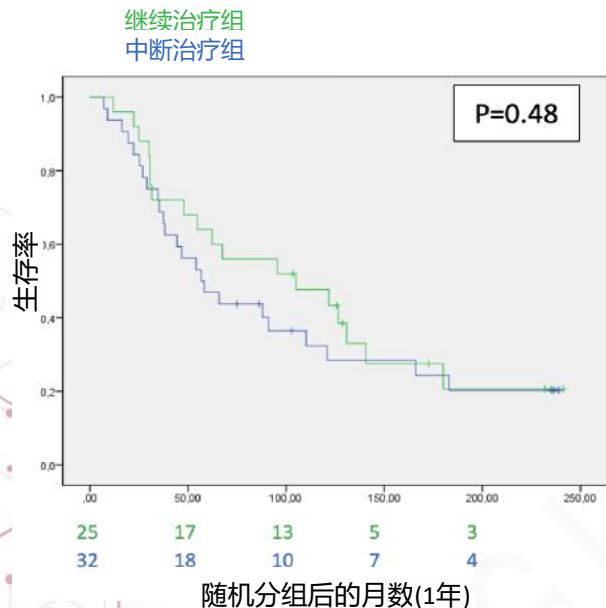
BFR14研究：晚期GIST患者治疗后中断治疗与更快的伊马替尼耐药相关

- 开放标签、多中心、随机III期临床试验
- 晚期GIST患者在伊马替尼治疗1年、3年或5年后，被随机分为伊马替尼治疗中断组或继续治疗组
- **主要终点**：继续治疗组的PFS相比中断治疗组显著改善
- **次要终点**：随机3年和5年后，中断治疗组至伊马替尼耐药时间(TTIR)相比继续治疗组显著缩短，在随机1年后无显著差异



次要终点OS: 治疗3年时中断伊马替尼治疗与总生存期更短相关

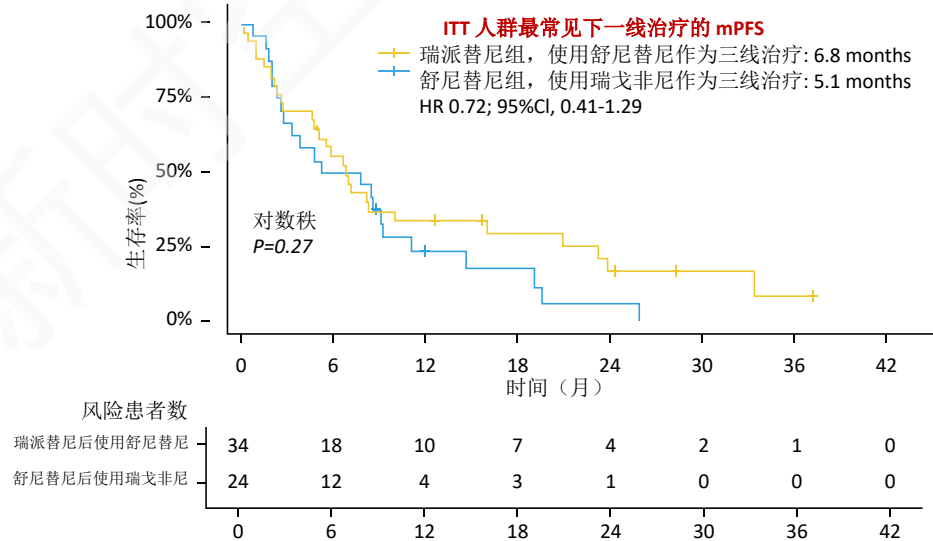
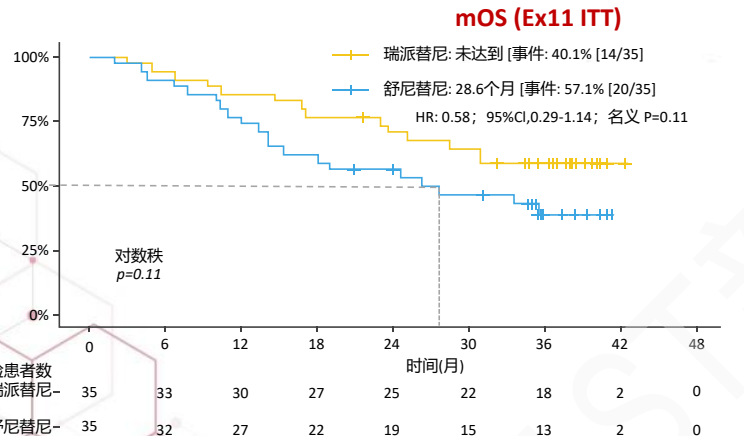
- 随机3年后，中断治疗组的OS相比继续治疗组显著缩短。而在随机1年和5年后治疗中断或持续组无显著差异



中国桥接研究更新OS: 瑞派替尼在KIT 11突变的患者中有临床意义的OS获益趋势

中国GIST二线治疗桥接研究更新OS分析显示瑞派替尼 vs 舒尼替尼:

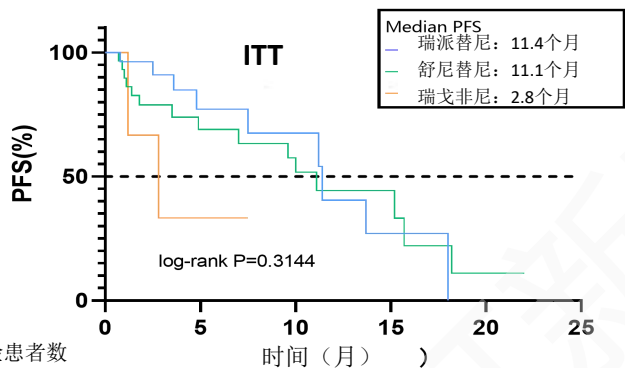
- ITT 人群: 未达到 (NR) vs 30.0个月; HR 0.73; 95%CI, 0.43-1.24; 名义P值 = 0.25
- **KIT外显子11 突变人群: NR vs 28.6个月; HR: 0.58; 95%CI, 0.29-1.14; 名义P值 = 0.11**, 瑞派替尼在KIT 11突变人群的36个月/42个月OS率均优于舒尼替尼
- **两组下一线治疗mPFS相似**: 瑞派替尼组接受三线舒尼替尼作为下一线治疗的PFS与舒尼替尼组接受三线瑞戈非尼治疗的PFS相当 (6.8 vs 5.1个月, HR 0.72; 95%CI, 0.41-1.29)



生存率	Ex 11 ITT人群	
	瑞派替尼 N=35	舒尼替尼 N=35
12个月OS率	85.71%	77.14%
24个月OS率	74.18%	57.14%
36个月OS率	59.34%	44.22%
42个月OS率	59.34%	39.80%

前瞻性RWS研究：瑞派替尼用于GIST二线治疗ORR更高，KIT 11突变人群有优势

- 探索瑞派与舒尼替尼用于GIST二线治疗，本次更新60例可评估疗效的患者结果
- ORR：瑞派替尼组29% (8/28)，舒尼替尼组为3% (1/29)，瑞戈非尼组为 0%**
- mPFS:
 - ITT人群：瑞派替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼组的分别为 11.4、11.1和2.8个月 ($p=0.3144$)
 - KIT外显子11突变人群：瑞派替尼为11.4个月，舒尼替尼为1.6个月，瑞戈非尼为5.15个月 ($p=0.0124$)**

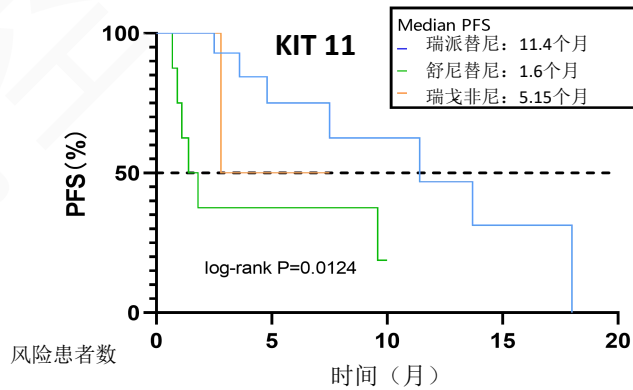
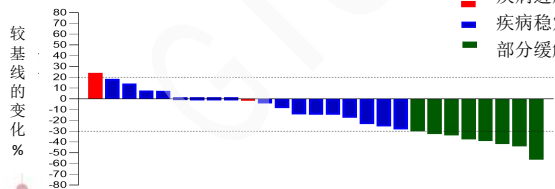


风险患者数

瑞派替尼	28	11	6	3	1
舒尼替尼	29	15	10	5	2
瑞戈非尼	3	2	1	1	1

瑞派替尼

■ 疾病进展
■ 疾病稳定
■ 部分缓解

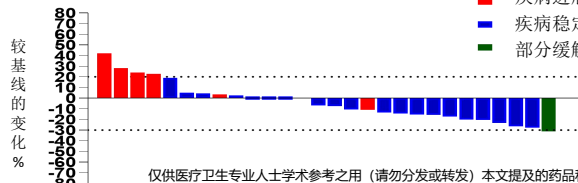


风险患者数

瑞派替尼	20	9	5	3
舒尼替尼	8	3	1	1
瑞戈非尼	2	2	1	1

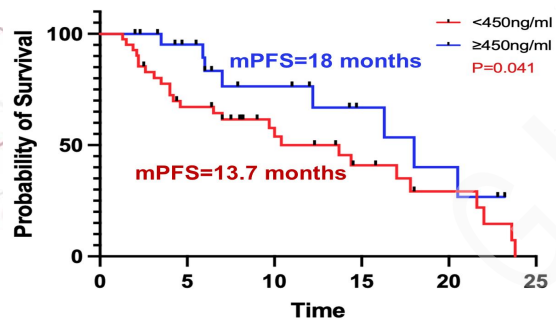
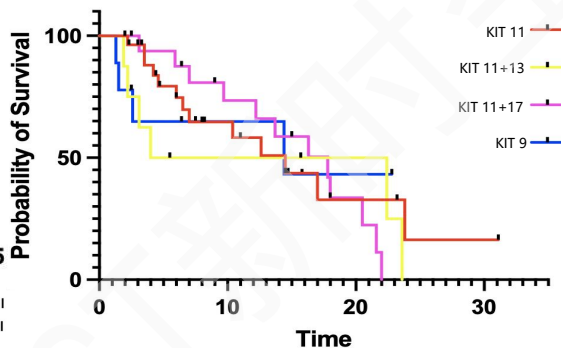
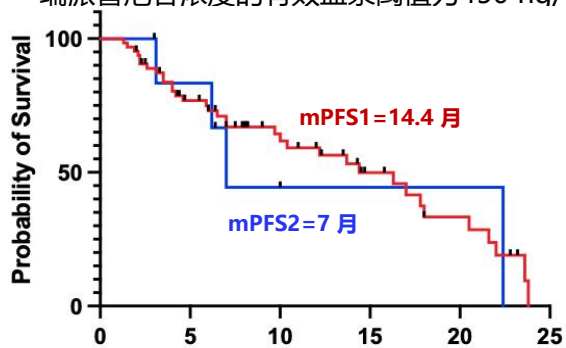
舒尼替尼

■ 疾病进展
■ 疾病稳定
■ 部分缓解



瑞派替尼血浆谷浓度与疗效有相关性，加量治疗可能使标准剂量治疗进展的患者获益

- 入组83例接受瑞派替尼治疗的患者，探索血浆谷浓度 (Cmin) 与疗效的关系，峰浓度 (Cmax)与不良事件发生率的关联
- 高剂量组的Cmin水平显著高于标准剂量组，差异具有统计学意义 (P<0.05)
- 整体人群的mPFS为16.3个月；经过标准剂量(150 mg qd)治疗的mPFS1为14.4个月，经加量治疗后的无进展生存期 (mPFS2) 为7个月
- 瑞派替尼治疗KIT 9突变型mPFS为14.4个月，KIT 11突变型为14.5个月
- 瑞派替尼谷浓度的有效血浆阈值为450 ng/mL，高于此阈值的患者较低于阈值的患者mPFS显著延长 (18 vs 13.7 个月, P<0.05)



基因型	KIT 9	KIT 11	KIT 11+13	KIT 11+17
mPFS, 月	14.4	14.5	13.2	17.8

Xu H, et al. 2024 ESMO Asia. #97P

Cmin检测: 上次给药后24小时采集外周静脉血
Cmax检测: 本次给药后4小时采集外周静脉血

特征	N=83
基因突变类型, n (%)	

KIT 外显子11	30 (36.14)
KIT 外显子11 + 13	8 (9.64)
KIT 外显子11 + 17	17 (20.48)
KIT 外显子9	9 (10.84)
其它*	19 (22.89)

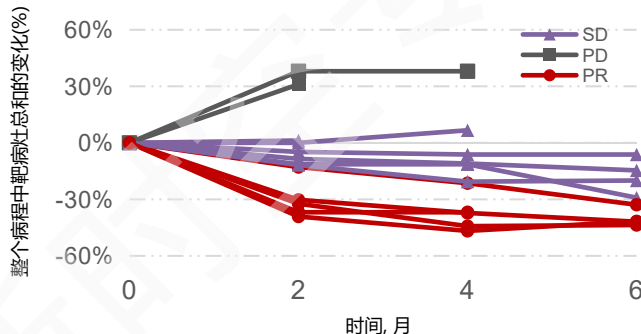
瑞派替尼给药剂量, n (%)	
每日 < 150 mg	8 (9.64)
每日 150 mg	67 (80.72)
每日 > 150 mg	8 (9.64)

治疗线数, n (%)	
二线	23 (27.71)
三线	13 (15.66)
四线	47 (56.63)

瑞派替尼用于伊马替尼治疗失败后潜在可切除GIST的术前治疗展现有前景疗效

- 入组13例伊马替尼治疗失败的潜在可切除局晚期或复发转移性GIST患者，瑞派替尼术前治疗中位持续时间6个月 (范围：2-6个月)
- 瑞派替尼治疗**ORR 38.4%，DCR 84.5%**。**8例患者接受了手术，均实现R0切除**
- 术后中位随访时间为3.5个月 (范围：1-26个月)，患者均仍维持无疾病状态 (NED)

	总和 (n=13)
年龄, 中位 (范围), 岁	58 (31, 69)
性别, n (%)	
男	9 (69)
女	4 (31)
靶病灶直径总和, 中位 (范围), cm	10 (3.8, 33.7)
原发肿瘤部位, n (%)	
胃	3 (23)
小肠	10 (77)
转移灶部位, n (%)	
肝	3 (24)
腹腔	6 (46)
盆腔	4 (30)
基因突变类型, n (%)	
仅KIT外显子11	1 (7.7)
仅KIT外显子17	2 (15.4)
KIT外显子11+13	2 (15.4)
KIT外显子11+14	1 (7.7)
KIT外显子11+17	6 (46.1)
KIT外显子11+18	1 (7.7)

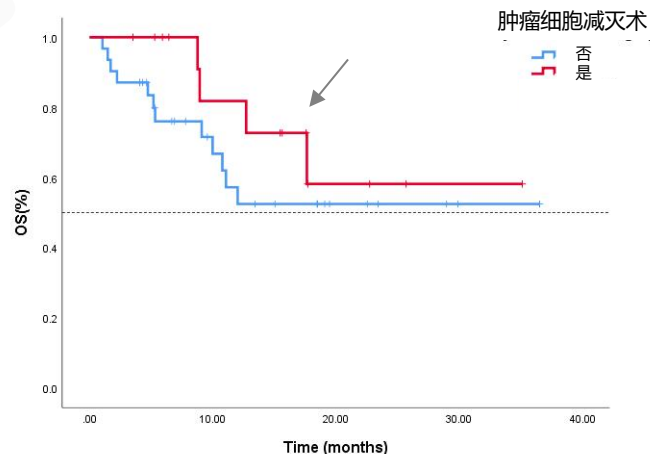
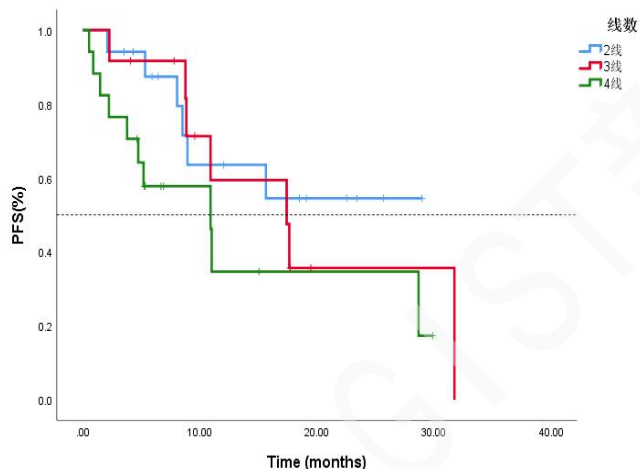


最佳缓解, n (%)	N=13
PR	5 (38.4)
SD	6 (46.1)
PD	2 (15.5)
ORR (PR+CR)	5 (38.4)
DCR (PR+CR+SD)	11 (84.5)

接受手术患者的术后结果	N=13
术后随访时间, 中位 (范围), 月	3.5 (1, 26)
瑞派替尼术前治疗时间, 中位(范围), 月	6 (2, 6)
手术, n (%)	8 (61.5)
R0/R1, n (%)	8 (61.5)
NED, n (%)	8 (61.5)
术后药物治疗, n (%)	
瑞派替尼	4 (50)
舒尼替尼	1 (12.5)
伊马替尼	3 (37.5)

回顾性RWS分析：部分患者能够从瑞派+手术治疗中获得生存获益趋势

- 回顾性分析接受瑞派替尼治疗的46例患者疗效与安全性
- 瑞派二线、三线 and 四线治疗的mPFS分别为NR、17.4个月和10.9个月。整体人群的mPFS为15.6个月**
- 15例患者在瑞派替尼中位治疗4.5个月后接受了肿瘤细胞减灭术。**术前瑞派替尼治疗的最佳缓解为PR (2例) 和SD (13例)**
- 接受肿瘤细胞减灭术 vs 未接受手术mOS 均未达到，两组HR 0.63 (95%CI 0.12-3.14)



1 GIST标准治疗研究新进展

- 高危GIST患者延长伊马替尼辅助治疗时间可延长无病生存期
- 伊马替尼一线治疗3年或5年中断与更快耐药相关
- GIST二线治疗精准基因分型治疗获益更多，瑞派替尼在KIT 11突变型更有优势
- 瑞派替尼血药浓度与临床疗效有关
- 瑞派替尼为晚期耐药GIST提供手术转化机会方面具有潜在应用价值

2 GIST治疗新药/其他TKI探索新进展

3 罕见型GIST治疗进展

- PEAK研究: Bezuclastinib联合舒尼替尼 vs 舒尼替尼治疗GIST患者临床研究第1部分结果
- STRATEGIST 1研究: IDRX-42单药治疗二线及以后GIST I期研究结果
- NB003在晚期GIST患者中的I期研究
- LENVAGIST研究: 仑伐替尼用于伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的局晚期或转移性GIST随机、II期研究
- AXAGIST研究: 阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗晚期GIST的II期、单臂研究

Bezuclastinib联合舒尼替尼用于既往接受过治疗的GIST患者 展现一定疗效和良好耐受性

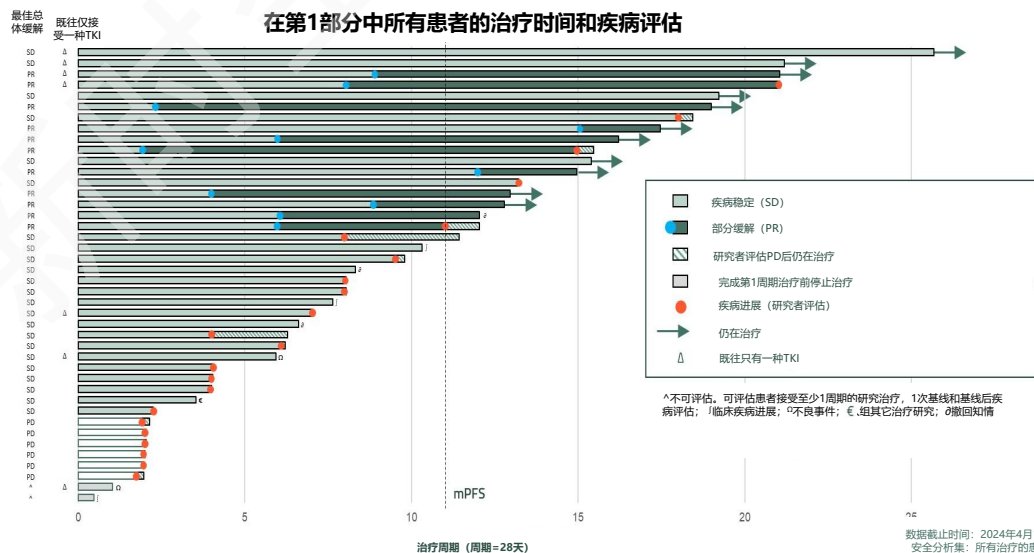
- I型TKI bezuclastinib (CGT9486) 可抑制KIT AL突变而不抑制VEGFR，与舒尼替尼 (KIT AP耐药突变抑制剂) 互补；
- Phase 1A+1B期入组42例既往接受过至少一线治疗的GIST患者，使用bezuclastinib 300mg或600mg QD联合舒尼替尼 37.5mg QD；
- **安全性：**
 - 大多数TEAEs为低级别且可逆
 - **3例SAE；29%患者因TEAE导致任意研究药物减量**
 - Bezuclastinib联合舒尼替尼治疗没有增加舒尼替尼单药治疗的AEs的严重性并且耐受性良好（中位治疗持续时间32周）
- **疗效：**
 - **所有人群mPFS为10.2个月； ORR为27.5%**

所有相关的≥15%TEAE

首选术语	第1a部分 n=19 (%)		第1b部分 n=23 (%)		总和 n=42 (%)	
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
腹泻	12 (63)	2 (11)	17 (74)	-	29 (69)	2 (5)
乏力	10 (53)	-	13 (57)	-	23 (55)	-
高血压	10 (53)	4 (21)	9 (39)	3 (13)	19 (45)	7 (17)
恶心呕吐	8 (42)	-	9 (39)	-	17 (40)	-
发色改变	9 (47)	-	6 (26)	-	15 (36)	-
胃食管反流	4 (21)	-	9 (39)	-	13 (31)	-
味觉障碍*	3 (16)	-	10 (43)	-	13 (31)	-
食欲下降	6 (32)	-	6 (26)	-	12 (29)	-
皮疹*	5 (26)	-	6 (26)	-	11 (26)	-
中性粒细胞减少症*	4 (21)	-	5 (22)	3 (13)	9 (21)	3 (7)
ALT/AST升高	4 (21)	1 (5)	5 (22)	1 (4)	9 (21)	2 (5)
贫血	3 (16)	-	6 (26)	3 (13)	9 (21)	3 (7)
头痛	4 (21)	-	5 (22)	-	9 (21)	-
腹痛	6 (32)	-	2 (9)	-	8 (19)	-
手足皮肤反应	5 (26)	-	3 (13)	-	8 (19)	-
低血钾	5 (26)	1 (5)	2 (9)	-	7 (17)	1 (2)
呕吐	3 (16)	-	4 (17)	-	7 (17)	-

*包括汇集的患者
ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶;
Andrew J. Wagner, et al. 2024 ASCO. Poster #459

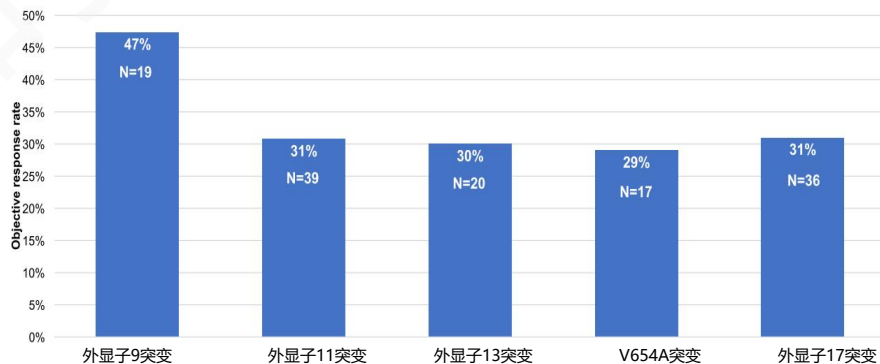
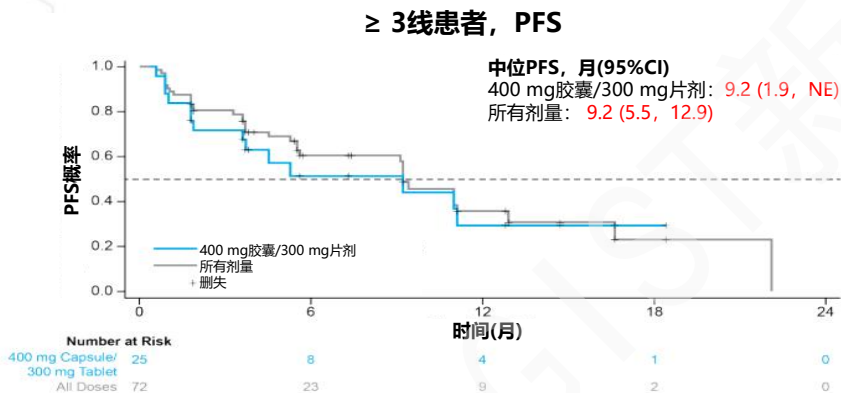
数据截止时间: 2024年4月1日
安全分析集: 所有治疗的患者



STRATEGIST 1: IDRX-42用于晚期GIST二线及以后治疗展现出有前景的疗效

- 89例经治GIST中IDRX-42单药治疗观察到疾病缓解：
 - 2线 ORR=53%; ≥3线 ORR=24%;
 - 在各种重要KIT激活和耐药突变亚组均有缓解。
- 持久的临床活性：总体≥3线患者中位PFS为9.2个月
- 良好的安全性特征，AE可控

客观缓解率(ORR), n/N(%)	2线	3线	≥4线 既往未接受过瑞派替尼治疗	所有患者
	所有剂量	8/15(53)	2/10(20)	9/25(36)
400 mg胶囊/300 mg片剂 (RP1bD) [#]	6/13(46)	2/4(50)	2/10(20)	10/38(26)



NB003在经治晚期GIST患者中表现出可管理的安全性和抗肿瘤活性

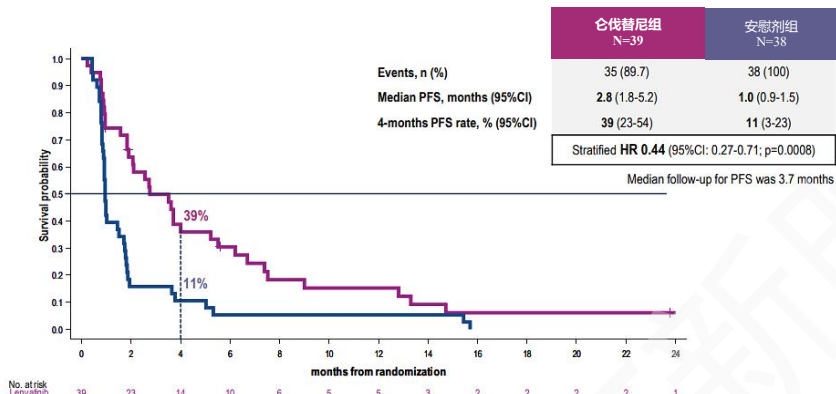
- NB003: 新一代小分子抑制剂, 选择性靶向GISTs中KIT/PDGFR α 广谱的原发和继发耐药突变
- 本研究入组伊马替尼和其它标准治疗期间进展或不耐受的GIST患者, 其中既往2线治疗2例, 既往3线治疗10例, 既往 \geq 4线治疗30例
- 最常见的 \geq 3级TRAE表现为血液学AE: 血肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高、贫血和中性粒细胞降低
- **ORR为26.2%, DOR为9.26个月**
- 根据总体安全性和疗效, RP2D 确定为20 mg BID

	任何级别								\geq 3级
	3mg	6mg	12mg	20mg	30mg	35mg	40mg	Total	全部
	(N = 1)	(N = 1)	(N = 3)	(N = 15)	(N = 15)	(N = 4)	(N = 3)	(N = 42)	(N = 42)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
发生 \geq 1起 TRAE 的受试者	1 (100)	1 (100)	3 (100)	15 (100)	15 (100)	4 (100)	3 (100)	42 (100)	37 (88.1)
血肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高	0	1 (100)	3 (100)	15 (100)	13 (86.7)	4 (100)	3 (100)	39 (92.9)	25 (59.5)
贫血	0	1 (100)	1 (33.3)	13 (86.7)	13 (86.7)	3 (75.0)	2 (66.7)	33 (78.6)	26 (61.9)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	0	1 (100)	2 (66.7)	11 (73.3)	11 (73.3)	4 (100)	3 (100)	32 (76.2)	5 (11.9)
面部水肿	0	1 (100)	2 (66.7)	13 (86.7)	10 (66.7)	3 (75.0)	3 (100)	32 (76.2)	2 (4.8)
白细胞计数降低	0	1 (100)	2 (66.7)	12 (80.0)	11 (73.3)	4 (100)	2 (66.7)	32 (76.2)	9 (21.4)
眶周水肿	1 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (40.0)	12 (80.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	28 (66.7)	0
中性粒细胞计数降低	0	1 (100)	3 (100)	8 (53.3)	10 (66.7)	3 (75.0)	2 (66.7)	27 (64.3)	10 (23.8)
淀粉酶升高	0	1 (100)	2 (66.7)	7 (46.7)	8 (53.3)	4 (100)	2 (66.7)	24 (57.1)	2 (4.8)
脂肪酶升高	0	0	2 (66.7)	9 (60.0)	5 (33.3)	3 (75.0)	3 (100)	22 (52.4)	2 (4.8)
血小板计数降低	0	0	2 (66.7)	6 (40.0)	6 (40.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	19 (45.2)	4 (9.5)
外周水肿	0	0	0	6 (40.0)	7 (46.7)	3 (75.0)	0	16 (38.1)	0
食欲减退	0	1 (100)	1 (33.3)	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (25.0)	0	13 (31.0)	1 (2.4)
疲乏	0	0	2 (66.7)	2 (13.3)	6 (40.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	13 (31.0)	2 (4.8)
毛发颜色改变	0	0	0	9 (60.0)	4 (26.7)	0	0	13 (31.0)	/

所有患者 (N = 42)	
最佳总体缓解, n (%)	
PR	11 (26.2)
SD	20 (47.6)
PD	6 (14.3)
NE	1 (2.4)
NA	4 (9.5)
ORR*, n (%)	11 (26.2)
95% CI	13.9, 42.0
DCR, n (%)	31 (73.8)
95% CI	58.0, 86.1
缓解持续时间 (月)	
中位 (95% CI)	9.26 (4.04, NE)

仑伐替尼治疗晚期GIST患者，PFS有统计学意义的改善

- 入组77例伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的局晚期/转移性GIST患者，随机分配至仑伐替尼组或安慰剂组。安慰剂组进展后允许转换为仑伐替尼。55.8%患者既往接受超过3种药物治疗。
- 主要终点PFS**：仑伐替尼组相比安慰剂组mPFS有统计学意义改善 (2.8 vs 1.0 个月, HR 0.44, 95%CI 0.27-0.71, p=0.0008)
- 仑伐替尼组常见的3级以上AE为高血压和疲乏



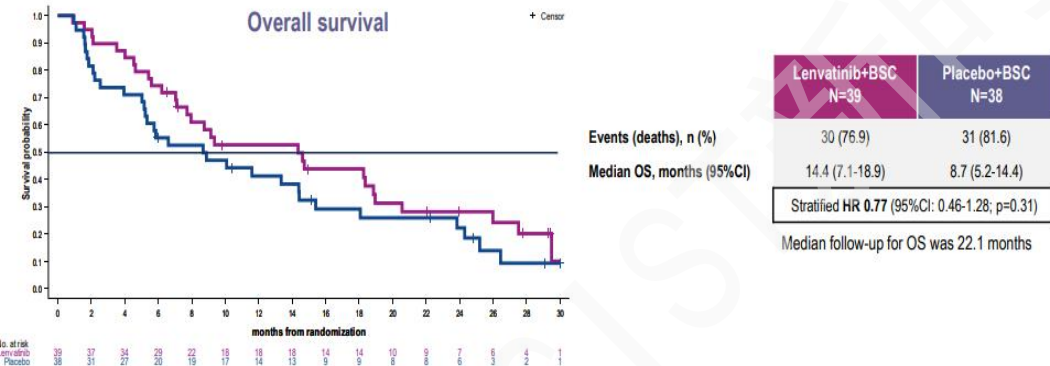
	仑伐替尼组 N=39	安慰剂组 N=38	ITT N=77
既往系统治疗			
瑞戈非尼	32 (82.1%)	33 (86.8%)	65 (84.4%)
瑞派替尼	16 (41.0%)	18 (47.4%)	34 (44.2%)
既往系统治疗数中位 (范围)	4.0 (2.0; 7.0)	4.0 (2.0; 7.0)	4.0 (2.0; 7.0)
≤3种药物	19 (48.7%)	15 (39.5%)	34 (44.2%)
>3种药物	20 (51.3%)	23 (60.5%)	43 (55.8%)
末次治疗最佳响应			
PR	2 (5.1%)	3 (7.9%)	5 (6.5%)
SD	30 (76.9%)	29 (76.3%)	59 (76.6%)
PD	7 (17.9%)	6 (15.8%)	13 (16.9%)

最常见≥3级AE	随机时接受仑伐替尼+BSC治疗的患者 N=39	随机时接受安慰剂+BSC治疗的患者 N=38	进展后接受仑伐替尼+BSC治疗的患者 N=30
高血压	20 (51.3%)	4 (10.5%)	8 (26.7%)
疲乏	5 (12.8%)	3 (7.9%)	4 (13.3%)
腹痛	3 (7.7%)	2 (5.3%)	4 (13.3%)
蛋白尿	3 (7.7%)	0	3 (10.0%)
一般身体健康状态恶化	2 (5.1%)	0	3 (10.0%)
小肠梗阻	2 (5.1%)	0	0
贫血	0	2 (5.3%)	0
血碱性磷酸酶升高	0	2 (5.3%)	0
周围水肿	0	2 (5.3%)	0
食欲下降	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (6.7%)

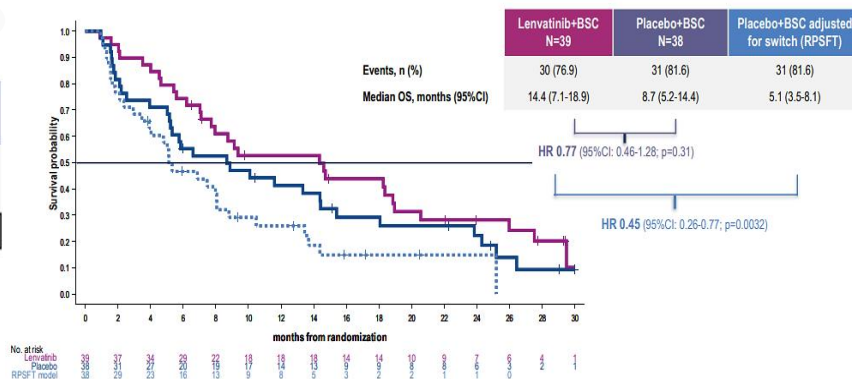
经标准治疗失败的晚期GIST患者使用仑伐替尼治疗可能带来临床获益

- 次要研究终点-ITT人群OS: 仑伐替尼组14.4个月 vs 安慰剂组8.7个月, HR 0.77, 95%CI 0.46-1.28, p=0.31
- 探索性分析-校正安慰剂组部分跨组后OS: 仑伐替尼组14.4个月 vs 安慰剂组5.1个月, HR 0.45, 95%CI 0.26-0.77, p=0.0032

ITT人群OS



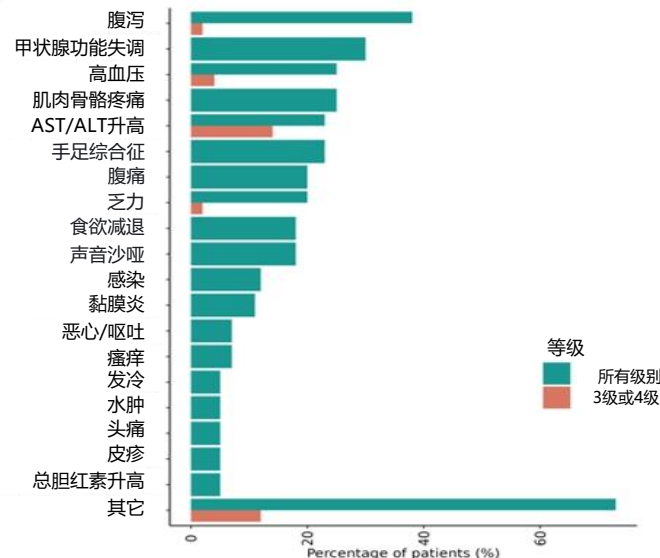
校正转换药物OS (RPSFT)



AXAGIST研究：晚期GIST治疗中免疫抑制剂的加入对疗效改善有限

- 阿昔替尼是口服多靶点激酶抑制剂，靶向VEGFR1-3、KIT和PDGFR α/β 。阿维鲁单抗是全人源IgG抗PD-L1的单克隆抗体
- 入组58名既往使用伊马替尼和舒尼替尼治疗的晚期GIST，阿昔替尼 5 mg BID+阿维鲁单抗10 mg/kg Q2W
- 疗效：ORR 8.9%，DCR 69.6%，3个月PFS率 57.1%，mPFS 4.6个月，mOS 14.2个月**
- 安全性：17例（30.4%）发生 ≥ 3 级TRAEs，20例（35.7%）为免疫治疗相关的不良事件。最常见的irAE为甲状腺功能障碍

疗效结果	患者N=56
部分缓解, n (%)	5 (8.9)
疾病稳定, n (%)	34 (60.7)
疾病进展, n (%)	17 (30.4)
疾病控制率, n (%)	39 (69.6)
客观缓解持续, 月 (95%CI)	18.5 (18.3-NR)
3个月PFS率	57.1
mPFS, 月 (95%CI)	4.6 (2.9-6.4)
mOS, 月 (95%CI)	14.2 (9.2-26.3)
12个月存活率	59.3



1 GIST标准治疗研究新进展

2 GIST治疗新药/其他TKI探索新进展

- 新一代TKI如Bezuclastinib/IRDY-42/NB003早期研究提示良好耐受性和疗效，未来需大样本研究证实与标准治疗相比的临床意义
- 仑伐替尼用于经标准治疗进展后的患者展现一定临床疗效
- 联合治疗可能对部分患者有益，相应研究正在进行中

3 罕见型GIST治疗进展



SDH缺陷型GIST研究治疗进展

- 奥雷巴替尼治疗SDH缺陷型GIST研究结果更新
- 选择性内放射治疗SDH缺陷型GIST病例系列报告
- 完全腹膜细胞减灭术在转移性SDH缺陷型GIST治疗中的回顾性分析



NF1 GIST治疗研究进展

- RECKGIST队列研究：伊马替尼辅助治疗NF1相关GIST疗效
- NF1 GIST的临床特征与预后评分

Abstract 11502: Updated efficacy results of olverembatinib in patients with tyrosine kinase inhibitor resistant succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors



Oral Presentation, Presented by: Haibo Qiu, MD, PhD.

Study design and objective

- This study (NCT03594422) is a phase 1 trial to evaluate the safety and efficacy of olverembatinib in patients with advanced and/or metastatic GISTs or other solid tumors without appropriate treatment.
- Olverembatinib was administered orally once every other day (QOD) in 28-day cycles, at doses ranging from 20 to 50 mg.
- The recommended phase 2 dose (RP2D) was determined to be 40 mg for adult and adolescent (aged 12-18 years) patients, who received 20 to 40 mg QOD based on body weight.
- Based on promising preliminary data, we focused on patients whose tumor progression on TKIs with SDH-deficient GISTs, including adolescents.
- Here, we present updated efficacy data in SDH-deficient GISTs.

Key eligibility criteria

Inclusion criteria

- Advanced and/or metastatic GISTs or other solid tumors
- GIST patients must have disease that is primary-resistant to imatinib (tumor progresses within 6 months of first-line imatinib treatment, SDHB deficiency confirmed by IHC)
- Age \geq 12 years, male or female
- ECOG performance status \leq 2
- Adequate hematologic and bone marrow function
- Adequate renal and liver function

Exclusion criteria

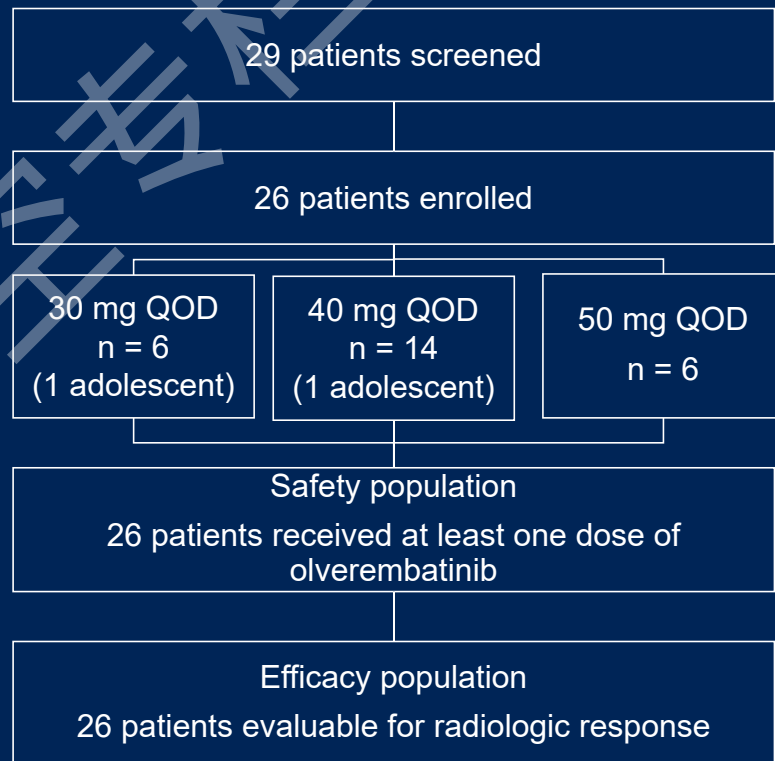
- Received any anticancer chemotherapy, biological agent treatment (e.g., monoclonal antibody), immunotherapy (e.g., IFN), or radiotherapy within 28 days, or 5 times the half-life, before the first dose of olverembatinib
- Received any TKIs or participated in any clinical trials of other drugs within 14 days before the first dose of olverembatinib
- Malabsorption syndrome or other diseases that affect oral drug absorption
- Brain metastasis
- Cardiovascular diseases of clinical significance, uncontrollable or active

Results

Demographics and baseline characteristics

Characteristics	SDH-deficient GIST
Number of patients enrolled	26
Median age (range), yr	30 (13 - 56)
Female, n (%)	19 (73.1)
Primary tumor site, n (%)	
Stomach	24 (92.3)*
Median time from initial diagnosis to enrollment (range), yr	4.7 (0.2-19.5)
Prior TKIs, n (%)	
0	1 (3.8)
1	8 (30.8)
2	4 (15.4)
≥ 3	13 (50.0)
Prior temozolomide, n (%)	4 (15.4)
Germline mutation, n (%)	14 (53.8)
SDHB	12 (46.2)
SDHA	1 (3.8)
SDHC	1 (3.8)

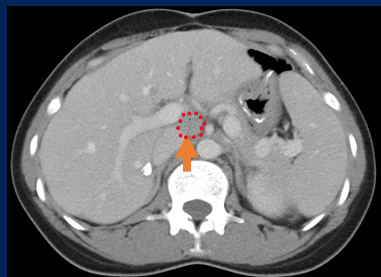
* One patient's initially assessed tumor was multiple liver metastases; another was a large abdominal mass.



Results: Efficacy

Patient 1

30 yrs, F
Progressed on IM, SU, Reg



Baseline
2022-07-08



PR
2023-01-12



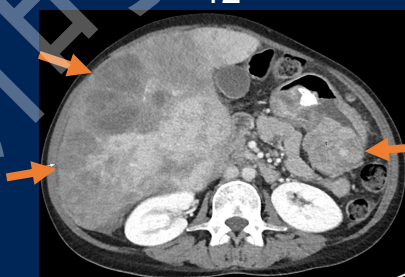
Confirmed PR
2023-03-12

Patient 2

26 yrs, F
Progressed on IM, SU



Baseline
2019-03-10



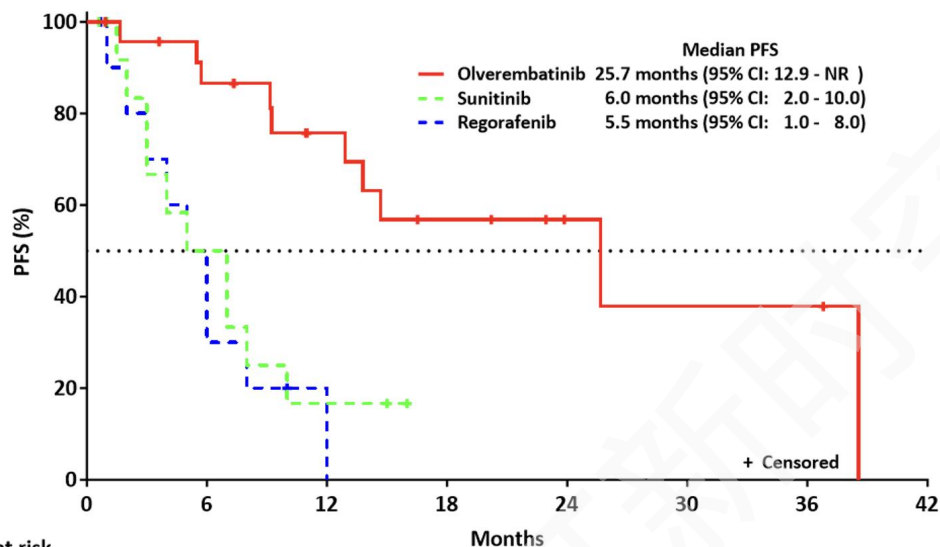
SD
2022-04-01



PD, new lesion
2022-05-30

Results: Efficacy

B



PFS data collected from real-world for SDH-deficient GIST as historical control

Per treatment line	1st	2nd	3rd
PFS (Months)			
N	32	19	11
Median	6.0	8.0	5.0
95% CI	4.0, 7.0	3.0, 8.0	1.0, NR

Per drug	Sunitinib	Regorafenib
PFS (Months)		
N	21	11
Median	6.0	5.5
95% CI	3.0, 7.0	1.0, 8.0

Abbreviations: NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Results: Safety

Most frequent (≥ 10) and grade ≥ 3 treatment emergent adverse events (TEAE)

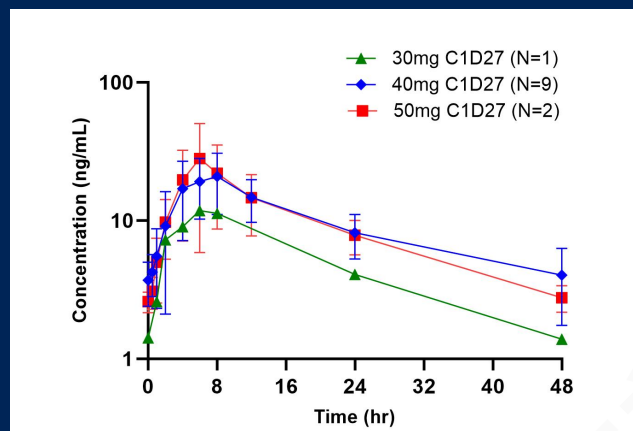
	SDH-deficient GIST (N = 26)	
	Any grade, n (%)	Grades 3-5, n (%)
Pyrexia	19 (73.1)	0
Increased aspartate aminotransferase	17 (65.4)	2 (7.7)
Hyperuricemia	16 (61.5)	0
Increased alanine aminotransferase	15 (57.7)	2 (7.7)
Anemia	13 (50.0)	0
Melanocytic nevus	13 (50.0)	0
Positive coronavirus test	12 (46.2)	0
Constipation	9 (34.6)	0
Headache	9 (34.6)	0
Abdominal pain	7 (26.9)	0
Vomiting	7 (26.9)	0
Increased leukocyte count	5 (19.2)	0
Myalgia	5 (19.2)	0
Upper abdominal pain	4 (15.4)	1 (3.8)
Nausea	4 (15.4)	0
Diarrhea	4 (15.4)	0
Asthenia	4 (15.4)	0
Hypoalbuminemia	4 (15.4)	0
Back pain	4 (15.4)	0
Dizziness	4 (15.4)	0
Proteinuria	4 (15.4)	1 (3.8)

In 26 patients with SDH-deficient GISTs:

- Median treatment duration was 15.6 (1.8-42.3) months
- 10 (38.5%) patients experienced grade ≥ 3 TEAEs, of which 2 (7.7%) were treatment-related
- 6 (2.3%) patients experienced serious adverse events, but none was treatment related
- No deaths were reported

Results: Pharmacokinetics

Mean olverembatinib plasma concentration-time curve in patients with SDH-deficient GISTs on Day 27



Mean (SD) olverembatinib pharmacokinetic parameters in patients with SDH-deficient GISTs on Day 27

Dose mg	Subject no.	T _{max} [*] hr	C _{max} ng/mL	AUC _{last} h*ng/mL	T _{1/2} hr
30	1	6.0	11.8	256	13.4
40	9	8.0	22.0 ± 10.3	460 ± 173	18.0 ± 5.2
50	2	7.0	28.3 ± 22.1	473 ± 220	15.7 ± 2.4

*median

- Olverembatinib steady-state exposure (C_{max} and AUC) increased proportionally over the dose range of 30 to 50 mg.
- Maximum plasma concentration of olverembatinib was reached 6 to 8 hours following multiple oral administrations. The terminal elimination half-life of olverembatinib was approximately 13 to 18 hours.
- No significant accumulation was observed after multiple doses.

Potential mechanisms of action (MOA)

ESMO 2024 annual meeting



Presented by: Haibo Qiu, MD, PhD.

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用（请勿分发或转发）本文提及的药品和相关适应症尚未获得国家药品监督管理局的批准。

Results

Olverembatinib had superior antiproliferative activity (vs. other approved TKIs) in SDH-deficient cell lines



Cell lines	IC ₅₀ μM, mean ± SD			
	Jurkat, clone E6-1 (ALL)	OS-RC-2 (RCC)	RKO (colon cancer)	PC12#5F7 (rat pheochromocytoma)
SDH status ^a	SDHB: missense_variant, p.A15T	SDHA: missense_variant, p.G184R; SDHB: stop gained, p.W218Ter	SDHA: missense_variant, p.P297S	SDHB exon 2+3 KD (heterozygote) by CRISPR-Cas9
Olverembatinib	0.149 ± 0.04	0.135 ± 0.083	0.129 ± 0.136	5.132 ± 1.950
Imatinib	> 10	> 10	> 10	> 10
Ripretinib	1.559 ± 0.294	8.781 ± 1.725	1.247 ± 0.933	> 10
Avapritinib	> 8.071 ± 2.728	> 10 ± 0	> 10 ± 0	> 10
Ponatinib	2.136 ± 2.107	0.809 ± 0.443	0.274 ± 0.241	8.537 ± 3.553
Dasatinib	2.025 ± 0.644	0.029 ± 0.003	0.382 ± 0.320	> 10
Sunitinib	4.289 ± 0.280	>5.099 ± 0.207	3.789 ± 0.385	> 10
Regorafenib	> 10	5.110 ± 0.588	2.145 ± 0.812	> 10
Sorafenib	> 10	3.581 ± 0.255	3.875 ± 0.170	> 10
Pazopanib	> 10	> 10	> 10	> 10
Rogaratinib	> 10	> 10	> 10	> 10
Infigratinib	4.581 ± 0.342	3.166 ± 0.791	2.374 ± 2.311	> 10
Pemigatinib	4.642 ± 1.842	> 10	> 10	> 10

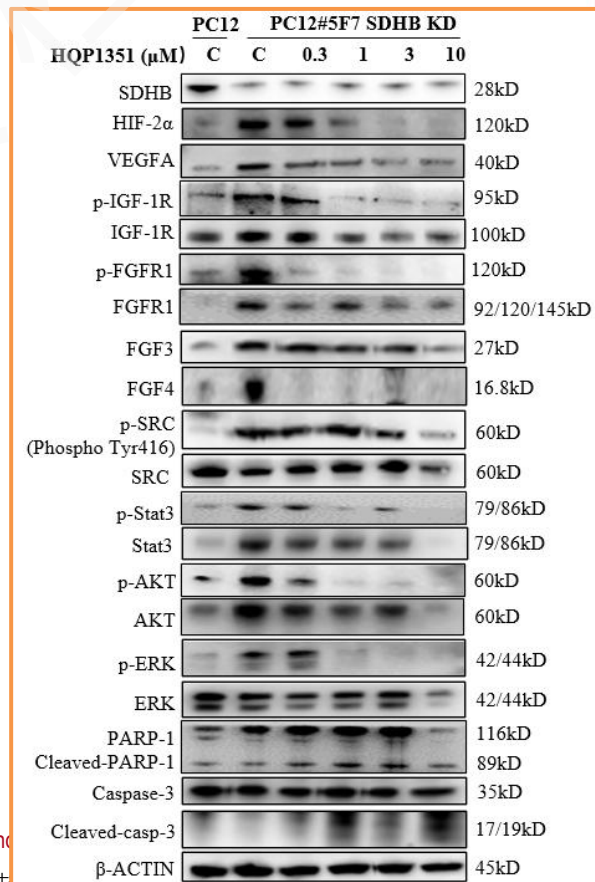
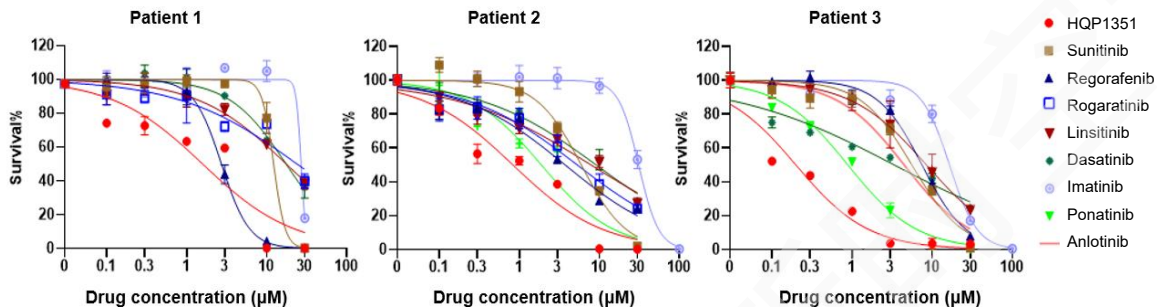
^aFrom Crownbio database. ALL, acute lymphoblastic leukemia; CRISPR, clustered, regularly interspersed short palindromic repeats; IC₅₀, half-maximal inhibitory concentration; RCC, renal cell carcinoma.

Results

Olverembatinib (HQP1351) regulates multiple oncogenic signaling proteins in SDHB KD (knock-down) PC12#5F7 cells

Compared to other TKIs, olverembatinib was more potent at inhibiting growth of human SDH-deficient GIST primary cells *ex vivo*

Haibo Qiu, MD, Ph.D



Content of this presentation is copyright and

仅供医疗卫生专业人士

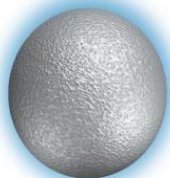
Conclusions

- Olverembatinib showed sustained clinical efficacy in SDH-deficient GIST, indicating potential benefit of this treatment and providing a benchmark for future studies in this rare subtype of GIST.
- MOA studies revealed that olverembatinib exerts antitumor activity by modulating multiple signaling pathways involved in angiogenesis, apoptosis, proliferation, and survival.
- A phase 3 pivotal study will start soon.

SDH缺陷型GIST肝转移患者可能从选择性内放射治疗中获益

- 在美国、英国和德国接受Y90选择性内放射治疗（SIRT）SDH缺陷型GIST肝转移的患者的长期结果
 - 钇90释放高能量、半衰期短的纯β射线
- 8例患者：包括SDHA (N=3, 38%); SDHB (N=2, 25%); SDHC (N=3, 38%)。
- 中位随访时间为49个月。**100%临床获益率。在接受治疗的肝脏部分未观察到疾病进展。mOS尚未达到**

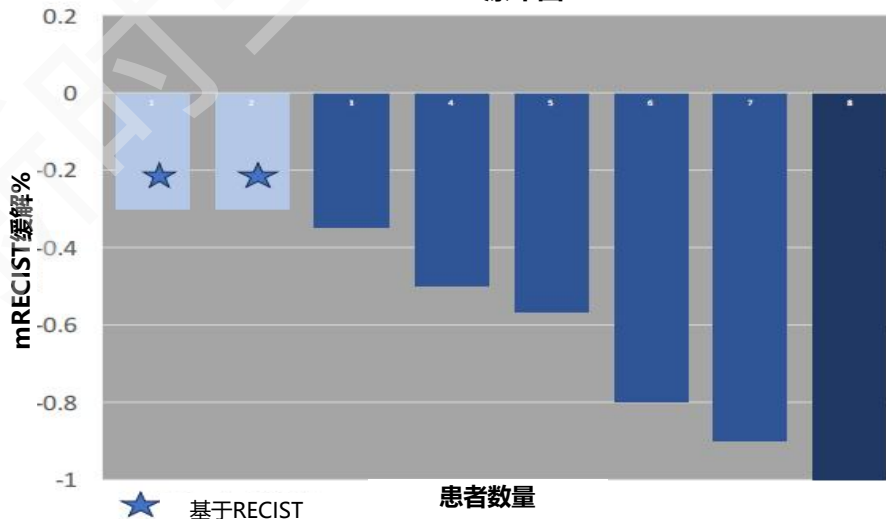
树脂微球



辐射剂量仅被覆盖在树脂球的表面

树脂微球具有良好的生物相容性，对组织无毒无害，易留置于肿瘤的毛细血管网末端，对肿瘤实现覆盖

mRECIST瀑布图



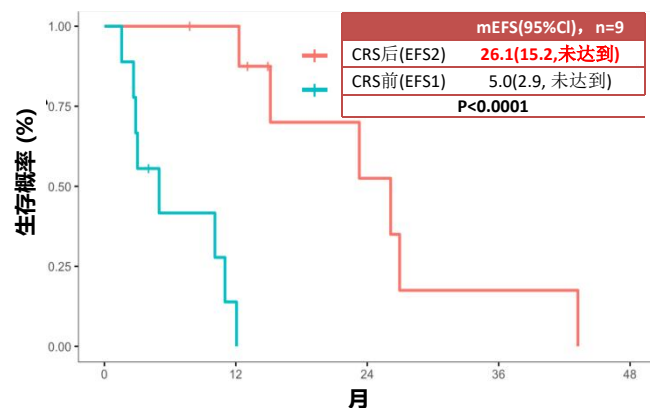
完全腹膜细胞减灭术治疗转移性SDH缺陷型GIST患者可延长无事件生存期

- 对接受细胞减灭术且**无可见残留病变 (CC0)**的转移性SDH缺陷型GIST患者进行回顾性分析
- 9例患者的术后无事件生存期 (EFS2) 为**26.1个月**；6例(67%)患者的中位EFS2/EFS1比值为5.5 (IQR 4.4, 8.5)
- 22%的患者发生III-IV级手术并发症

患者特征(n=9)	n(%); 中位[范围]
性别(男性 vs. 女性)	5(56%) vs. 4(44%)
年龄	
确诊	23[14, 43]
行细胞减灭术 (CRS)	29[17, 43]
人种	
白种人	4(44%)
亚裔	2(22%)
美洲印第安人/阿拉斯加土著人	1(11%)
其他或未报告	2(22%)
种族	
西班牙裔	1(11%)
非西班牙裔	8(89%)
SDH	
SDHA突变	3(33%)
SDHB突变	4(44%)
SDHC突变	1(11%)
SDHC表观突变	1(11%)

病例	PCI*	总病变直径 (cm)	细胞有丝分裂指数 (每5mm ²)	GM-SCS	III-IV级并发症
1	13	28.1	12	16	否
2	16	32.4	2	25	否
3	13	24.9	200	17	否
4	6	7.9	70	8	否
5	4	16.4	10	28	否
6	15	51.2	2	28	否
7	11	40.9	27	29	是
8	16	83.1	1	19	否
9	10	4.1	2	15	是
中位	13	28.1	10	19	22.2%

细胞减灭术前后的无事件生存率

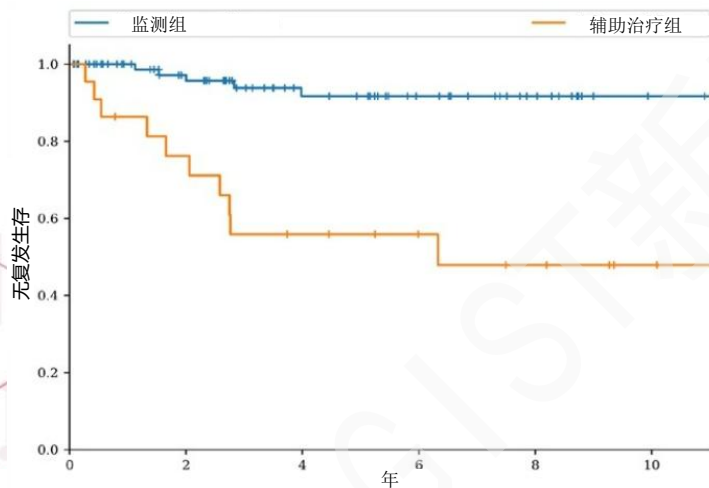


中位随访时间15.2个月

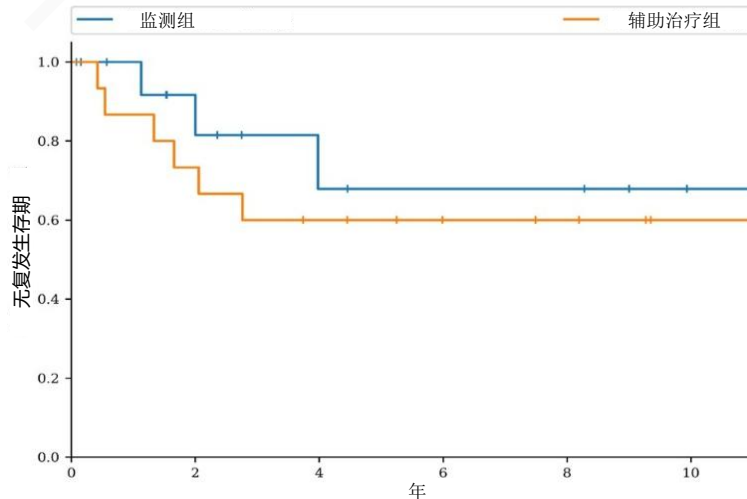
RECKGIST: 伊马替尼辅助治疗对NF1-GIST患者无效

- NF1-GISTs的主要致癌驱动因素是NF1基因突变，伊马替尼辅助治疗疗效未被确认
- 2008年到2023年连续纳入114例接受手术治疗的局部NF1 GIST患者
- 未匹配的10年RFS分析显示，**辅助治疗组的10年RFS明显较差 (LogRank $p < 0.001$)**，**辅助治疗组 vs 监测组的10年RFS率为 47.9% vs 91.7%**
- 每组仅15例患者可以进行最佳1:1匹配，两组的10y-RFS相似 (LogRank, $p = 0.34$)，辅助治疗组为60.0%，监测组为67.9%

整体人群

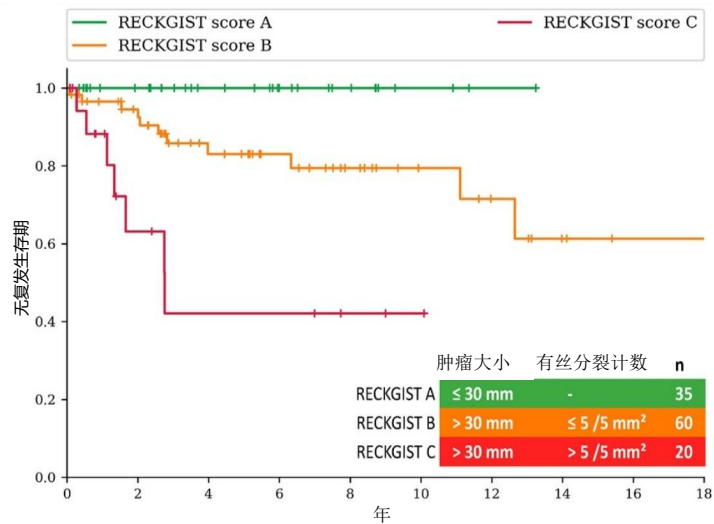
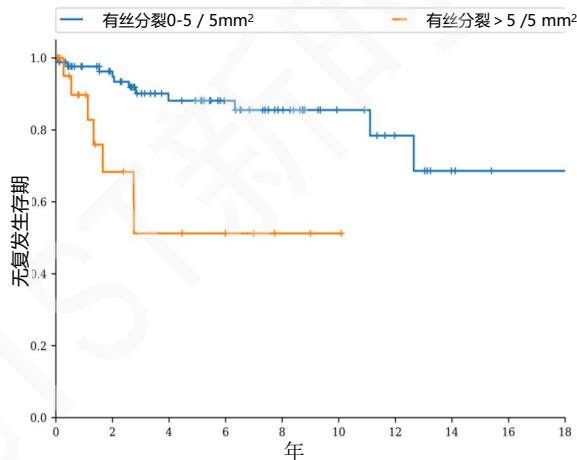
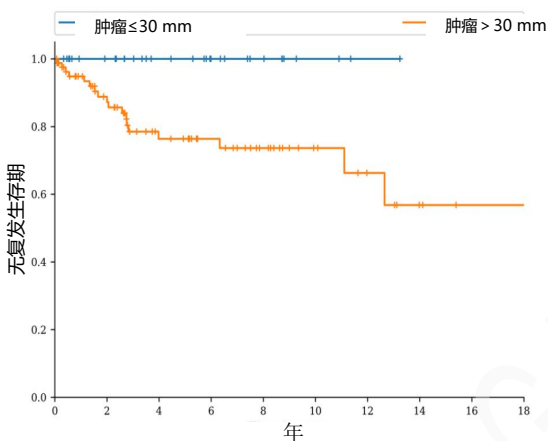


1:1匹配



有丝分裂计数是NF-1 GIST复发相关的独立因素，RECKGIST评分可以预测复发

- 115例患者回顾性分析：NF1-GIST ≤ 30 mm，术后未见复发。肿瘤 > 30 mm患者中18例发生转移。**有丝分裂计数 > 5 个/ 5mm^2 是复发的独立相关因素 (HR 3.9, 95%CI 1.3-11.6, $p=0.01$)**
- 构建RECKGIST评分系统，5y-RFS和10y-RFS：RECKGIST A组100%，B组分别为83.3%和79.8%，C组分别为54.0%和43.2%
- 三个风险组在复发率方面存在显著差异 ($p < 0.01$)**，B组与C组之间的风险比为3.67 (95%CI: 1.38-9.76, $p < 0.01$)



1 GIST标准治疗研究新进展

2 GIST治疗新药/其他TKI探索新进展

3 罕见型GIST治疗进展

SDH缺陷型GIST缺乏标准治疗，近年来有多种探索：

- 奥雷巴替尼I期研究证实单药治疗有效
- 内照射治疗在部分GIST肝转移患者中展现应用前景
- 完全减瘤手术对转移性SDH缺陷型GIST的临床价值需进一步探索

NF1-GIST患者应避免进行伊马替尼辅助治疗

总结

- 伊马替尼在高危GIST中延长辅助治疗至6年可延长无病生存期。
- 基因精准分型在晚期GIST治疗中发挥重要作用，瑞派替尼在KIT 11突变患者中获益显著。
- 瑞派替尼在术前治疗中展现良好疗效，为伊马替尼治疗失败的潜在可切除GIST提供治疗选择。
- 新型TKI早期研究显示出良好的耐受性和抗肿瘤疗效，为多种TKI耐药后的治疗带来新的希望。
- SDH缺陷型GIST缺乏标准治疗，奥雷巴替尼可能通过调节多种信号通路发挥抗肿瘤作用。
- 部分肝转移患者能够从内照射治疗中获益，放射治疗在GIST治疗中的价值仍需进一步探索。

谢谢!



GIST 新时空 专栏