

2023胃肠间质瘤药物治疗研究进展年终盘点

1 KIT/PDGFR α 突变型GIST的研究新进展

2 标准治疗失败GIST的治疗选择

3 KIT/PDGFR α 野生型GIST的治疗进展



辅助治疗研究进展

- SSG XVIII/AIO研究中，胃肠间质瘤患者在伊马替尼辅助治疗后的生存情况和KIT及PDGFRα基因突变的关系



晚期GIST二线治疗研究进展

- 在中国伊马替尼耐药晚期胃肠间质瘤患者中应用二代测序(NGS)技术检测KIT基因继发突变情况
- 瑞派替尼 vs 舒尼替尼：INTRIGUE全球及中国桥接研究
- 瑞派替尼治疗中国晚期胃肠间质瘤(GIST)患者的疗效和安全性：一项单中心研究
- PEAK研究：Bezuclastinib(CGT9486)联合舒尼替尼 vs 舒尼替尼治疗胃肠间质瘤(GIST)患者的III期临床研究
- CHAPTER-GIST-101：pimipib联合伊马替尼治疗伊马替尼难治性胃肠间质瘤的I期研究
- Regomune：瑞戈非尼 + 阿维鲁单抗治疗实体瘤的II期研究——晚期或转移性胃肠间质瘤(mGIST)队列的结果



晚期GIST三线治疗研究进展

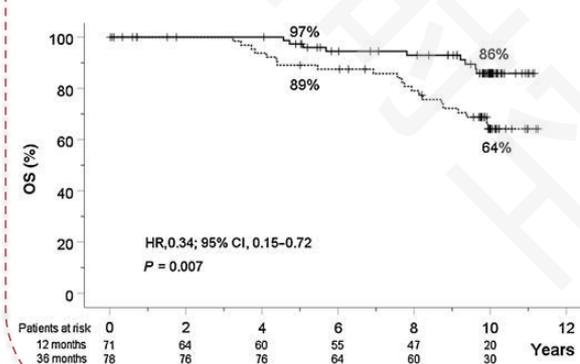
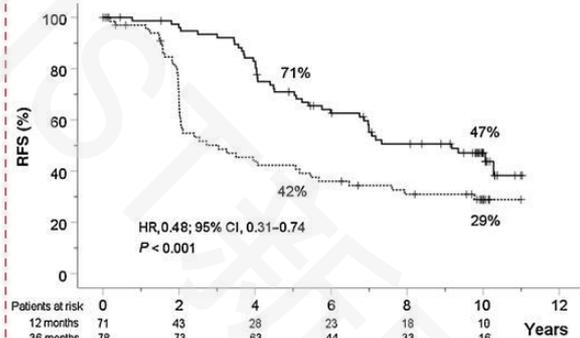
- 瑞派替尼在中国晚期胃肠间质瘤患者中的疗效和安全性：一项真实世界、多中心、观察性研究
- 瑞派替尼在中国晚期胃肠间质瘤患者中的疗效与安全性：一项多中心回顾性研究
- 对中国胃肠间质瘤患者进行瑞派替尼血药浓度监测的意义
- 阿伐替尼治疗不同KIT突变GIST的临床疗效：I期NAVITATOR和CS3007-101研究事后分析

伊马替尼辅助治疗3年较1年相比未显著改善KIT外显子9患者的OS IST 新时空

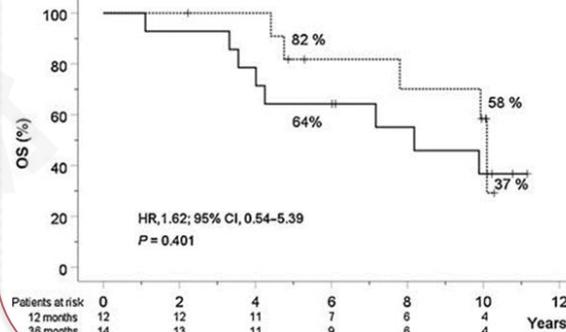
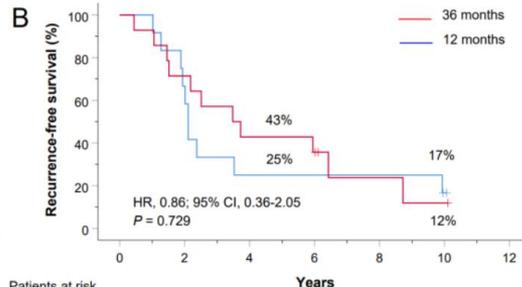
SSG XVIII/AIO研究中, 341例 (85%) 患者存在KIT和PDGFRA突变, 将突变结果和RFS及OS进行探索性分析发现:

- 与1年的伊马替尼辅助相比, 3年的辅助伊马替尼将KIT外显子11缺失/插入突变患者的预估死亡风险降低66%, 且获得更高的10年OS[10年OS分别为86%和64%; HR, 0.34; 95%CI, 0.15-0.72; P=0.007]。
- 无论辅助治疗时间如何, KIT外显子9突变患者的OS和RFS均未显著改善。

KIT外显子11缺失/插入突变患者的RFS和OS



KIT外显子9突变患者的RFS和OS



KIT外显子11发生继发突变的比率显著高于外显子9，有继发突变患者的mPFS似乎更短

- 一项回顾性研究，旨在分析中国晚期GIST患者在一线伊马替尼治疗进展后的继发突变状态，并探讨这些患者在减瘤术后接受TKI治疗的情况。共纳入41例一线伊马替尼治疗失败且接受减瘤术的复发性或转移性GIST患者

突变状态

- 原发性KIT突变主要位于外显子11(75.6%, 31/41)，其次为外显子9(24.4%, 10/41)
- KIT外显子11突变患者的继发性突变比率(83.9%)高于外显子9突变患者(20.0%)

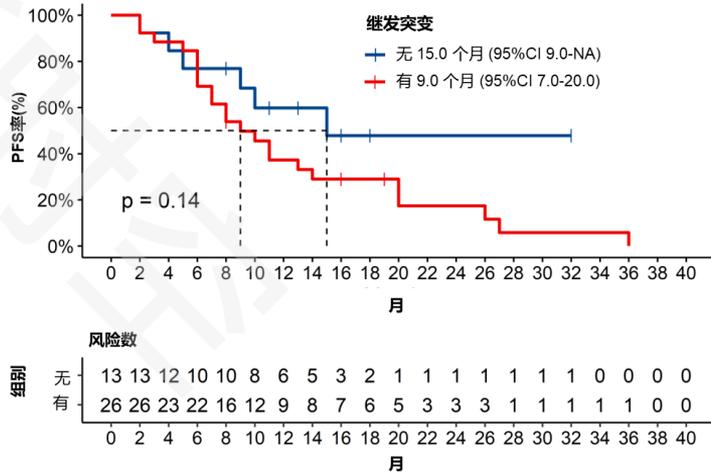
伊马替尼耐药GIST的原发性和继发性突变

突变类型	合计(n=41)
KIT外显子11突变, n (%)	31 (75.6)
仅外显子11突变	5(16.1)
外显子11合并继发突变	26(83.9)
外显子11+13	9(34.6)
外显子11+14	1(3.8)
外显子11+17	13(50.0)
外显子11+18	3(11.5)
KIT外显子9突变, n (%)	10 (24.4)
仅外显子9突变	8(80)
外显子9合并继发突变	2(20)
外显子9+17	2(20)

PFS

- 所有患者术后TKI治疗的mPFS为11.0个月
- 具有 vs 不具有继发突变患者的mPFS: 9.0 vs 15.0个月, p=0.14

有无继发突变患者的PFS



中国2L研究：瑞派替尼治疗KIT 11人群的mPFS超过1年，获益显著



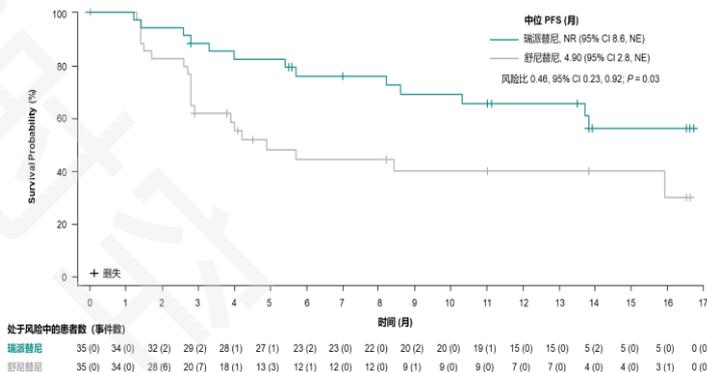
瑞派替尼中国2L研究显示：在KIT 11突变人群中，瑞派替尼组的中位PFS明显优于舒尼替尼组，瑞派替尼可将疾病进展或死亡风险可降低54%

- 在KIT 11 突变人群中，瑞派替尼组的mPFS优于舒尼替尼组的中位PFS：
 - 独立影像评估结果：NR vs 4.9个月, HR=0.46, 95%CI (0.23, 0.92), P*=0.03。
 - 研究者评估结果：13.8 vs 7.0个月, HR=0.55, 95%CI (0.29, 1.07)。
- 在KIT 9突变人群中，舒尼替尼组的mPFS更长，8.3 vs 4.1个月

基于独立影像中心评估的无进展生存期的亚组分析

	瑞派替尼 人数 (事件)	舒尼替尼 人数 (事件)	瑞派替尼 mPFS (月)	舒尼替尼 mPFS (月)	风险比 (95% CI)	瑞派替尼 更优	舒尼替尼 更优
所有人	54 (28)	54 (28)	10.3	8.3	0.99 (0.57, 1.69)		
突变类型							
KIT外显子 11	35 (13)	35 (20)	NR	4.9	0.46 (0.23, 0.92)	是	
KIT外显子 9	10 (9)	10 (6)	4.1	8.3	2.76 (0.91, 8.32)		是
其他	9 (6)	9 (2)	4.8	NR	4.32 (0.86, 21.61)		是

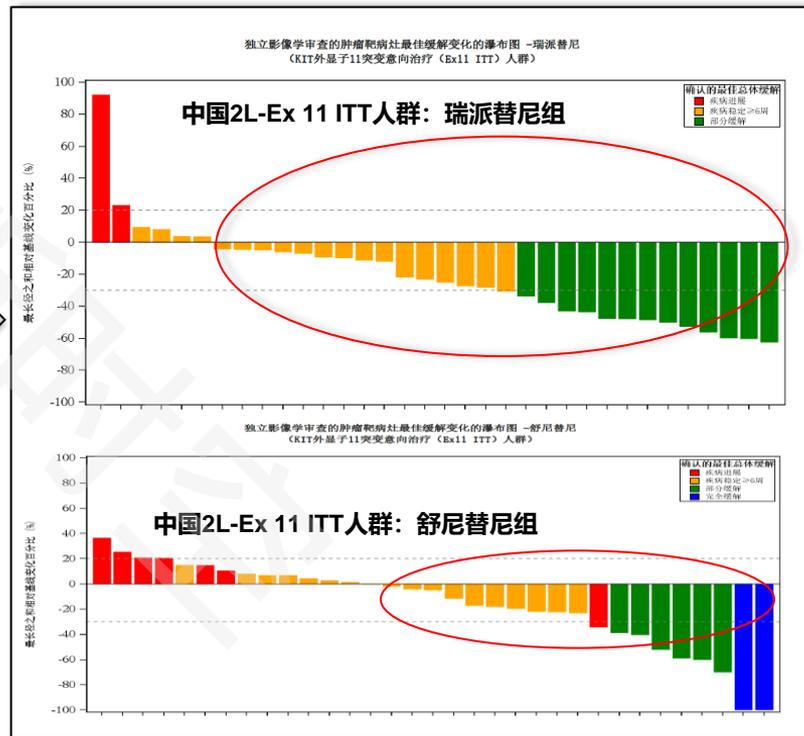
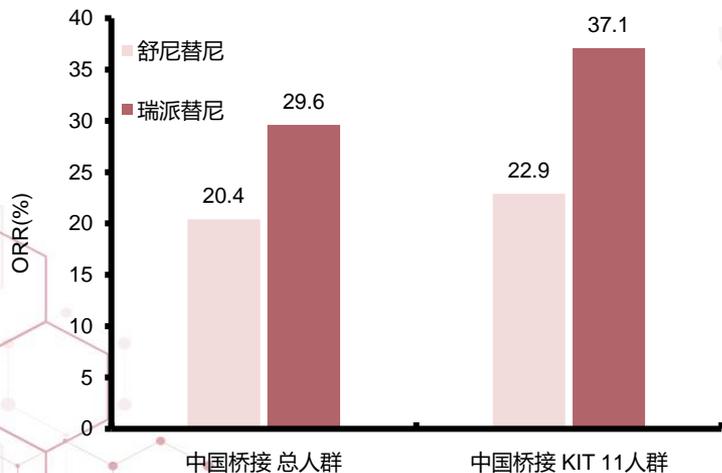
- Ex11 ITT人群中，瑞派替尼组和舒尼替尼组的中位PFS分别为NR vs 4.9个月, HR=0.46, 95%CI (0.23, 0.92), P=0.03



中国2L研究：瑞派替尼组的ORR更高，可创造更多手术机会

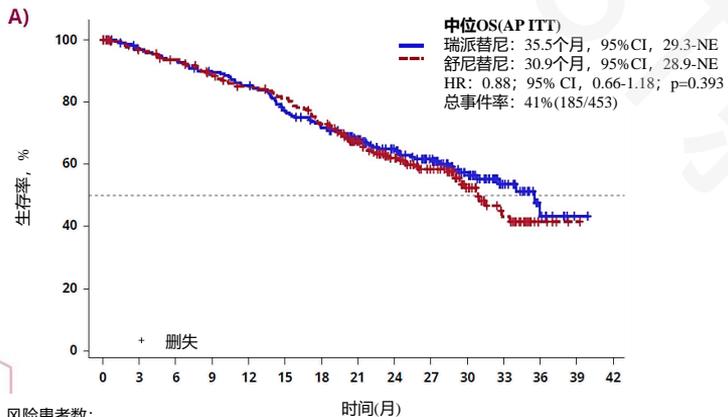
- 瑞派替尼组的客观缓解率均高于舒尼替尼组，KIT11突变人群中 ORR为 37.1% vs 22.9%
- 瑞派替尼具有更好的缩瘤作用，可能给患者带来更大手术机会。

中国2L研究：ORR



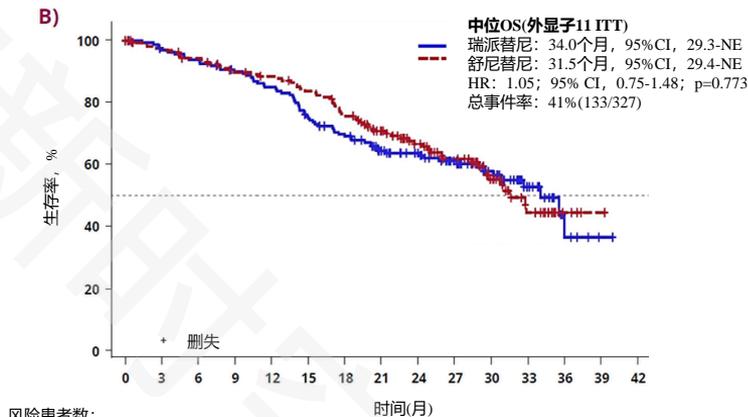
INTRIGUE研究：瑞派替在KIT 11突变人群中mOS有潜在优势

- 瑞派替尼与舒尼替尼的OS相似，在AP ITT人群中：中位OS，35.5 vs 30.9个月；风险比[HR]0.88；95%置信区间[CI]，0.66-1.18；名义 $p=0.39$ ；在KIT外显子11 ITT人群中：中位OS，34.0 vs 31.5个月；HR 1.05；95%CI，0.75-1.48；名义 $p=0.77$ 。



风险患者数:

	26	212	205	195	185	165	151	124	103	84	57	29	10	2	0
瑞派替尼	26	212	205	195	185	165	151	124	103	84	57	29	10	2	0
舒尼替尼	27	212	202	187	176	167	149	120	93	73	44	25	5	1	0



风险患者数:

	63	156	151	144	135	118	107	88	78	63	44	21	5	1	0
瑞派替尼	63	156	151	144	135	118	107	88	78	63	44	21	5	1	0
舒尼替尼	64	154	147	137	133	125	112	93	74	59	36	18	4	1	0

AP ITT(A)和KIT外显子11 ITT(B)人群中接受瑞派替尼或舒尼替尼治疗的患者OS Kaplan-Meier分析

数据截止日期: 2022年09月01日。AP, 所有患者; CI, 置信区间; HR, 风险比; IA, 中期分析; ITT, 意向性治疗; NE, 未评估/不可评估; OS, 总生存期

好药用在前线，瑞派替尼二线使用并不影响后续TKI治疗效果

- 瑞派替尼组与舒尼替尼组第二次分析中下一治疗线的PFS相似，在AP ITT 人群中位PFS，7.7 vs 6.5个月；HR 1.01；95%CI, 0.76-1.34)和KIT外显子11 ITT人群(中位PFS, 8.2 vs 7.5个月；HR 1.14；95%CI, 0.81-1.59)

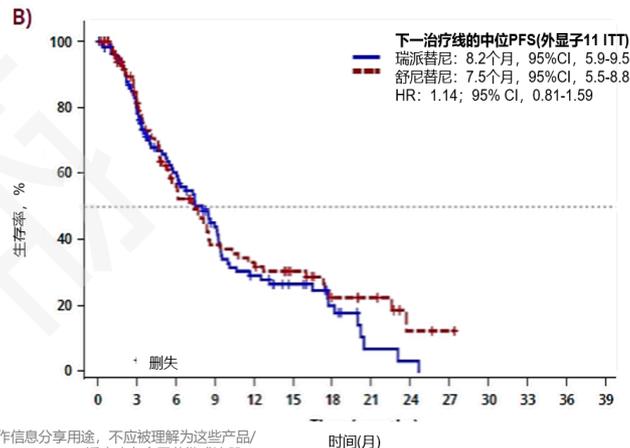
患者数, n(%)	AP ITT人群			KIT外显子11 ITT人群	
	舒尼替尼	瑞派替尼	总计	舒尼替尼	瑞派替尼
	(n=227)	(n=226)	(n=453)	(n=164)	(n=163)

基于治疗线的随访

三线治疗	139 (61.2)	156 (69.0)	295 (65.1)	102 (62.2)	111 (68.1)
舒尼替尼	0	133 (58.8)	133 (29.4)	0	97 (59.5)
瑞戈非尼	96 (42.3)	7 (3.1)	103 (22.7)	70 (42.7)	6 (3.7)
瑞派替尼	20 (8.8)	0	20 (4.4)	16(9.8)	0
伊马替尼	10 (4.4)	10 (4.4)	20 (4.4)	8 (4.9)	6 (3.7)
阿伐替尼	3 (1.3)	4 (1.8)	7 (1.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
其他	10 (4.4)	2 (0.9)	12 (2.6)	6 (3.7)	1 (0.6)

瑞派替尼2L治疗KIT11人群进展后，87%选择舒尼替尼治疗，**mPFS 8.2个月**

KIT外显子11 ITT(B)人群中按随机治疗分配(瑞派替尼或舒尼替尼)的下一治疗线PFS的Kaplan-Meier分析



中外人群安全性数据一致，瑞派替尼较舒尼替尼安全性更佳



全球患者

- 瑞派替尼组总体耐受性良好
- 瑞派替尼 vs 舒尼替尼组3/4级TEAEs: **42.6% vs 67.4%**, 3/4级药物相关TEAEs: **26.9% vs 57.9%**

安全性人群中TEAE的总结

TEAE总结, n(%)	瑞派替尼 (n=223)	舒尼替尼 (n=221)
任何TEAE	221 (99.1)	219 (99.1)
任何3/4级TEAE	95 (42.6)	149 (67.4)
任何药物相关TEAE	211 (94.6)	214 (96.8)
任何3/4级药物相关TEAE	60 (26.9)	128 (57.9)
任何治疗期间发生的SAE	64 (28.7)	61 (27.6)
任何药物相关治疗期间发生的SAE	19 (8.5)	22 (10.0)
任何导致剂量降低的TEAE	45 (20.2)	107 (48.4)
任何导致给药中断的TEAE	70 (31.4)	95 (43.0)
任何导致治疗中止的TEAE	11 (4.9)	20 (9.0)
任何导致死亡的TEAE	6 (2.7)	8 (3.6)
任何导致死亡的药物相关TEAE	0	1 (0.5)

中国患者

- 瑞派替尼 vs 舒尼替尼组3/4级TEAEs和导致剂量调整的TEAEs: 35% vs 65%, 发生3/4级药物相关TEAEs: 17% vs 56%
- 舒尼替尼组血液学毒性和皮肤毒性更大, 3/4级中性粒细胞减少/高血压/PPES发生率更高

治疗后出现的不良事件(TEAEs)

	瑞派替尼 (N=54)	舒尼替尼 (N=54)
TEAEs, n (%)	54 (100)	54 (100)
3/4级TEAE, n (%)	19 (35)	35 (65)
TRAEs, n (%)	52 (96)	54 (100)
3/4级TRAE, n (%)	9 (17)	30 (56)
治疗中出现的SAE, n (%)	9 (17)	12 (22)
导致研究用药暂停的TRAE, n (%)	4 (7)	23 (43)
导致研究用药减量的TRAE, n (%)	11 (20)	16 (30)
导致研究用药终止的TRAE, n (%)	1 (2)	4 (7)
导致死亡的TRAE, n (%)	0	1 (2)

任一组中发生率 ≥2%的3/4级TRAE

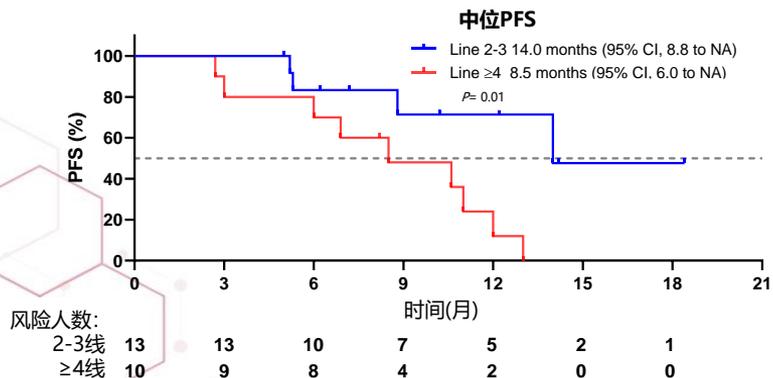
首选术语 n (%)	瑞派替尼	舒尼替尼
中性粒细胞计数降低	0	14 (26)
血小板计数降低	0	10 (19)
高血压	0	7 (13)
白细胞计数降低	0	6 (11)
贫血	2 (4)	5 (9)
淋巴细胞计数降低	0	2 (4)
掌跖红肿综合征	0	2 (4)
腹泻	2 (4)	0

真实世界数据提示：瑞派替尼越早使用，临床获益越明显

- 回顾性分析了2020年11月01日至2022年11月01日期间，在天津医科大学肿瘤医院接受瑞派替尼治疗并接受至少一次肿瘤疗效评估的复发性或转移性GIST患者本研究共纳入23例患者，中位随访时间为12.2个月

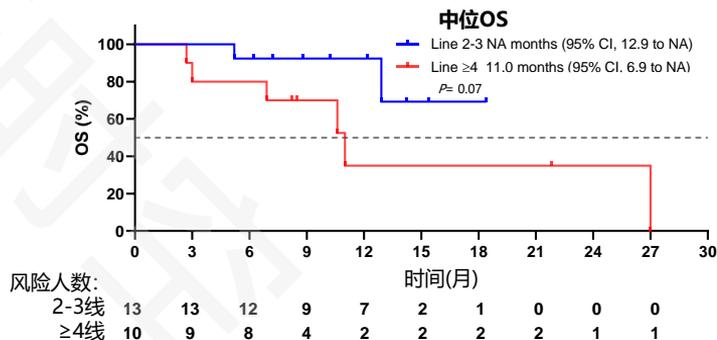
PFS

- 瑞派替尼2L/3L治疗 vs ≥ 4 L治疗的mPFS: **14.0 vs 8.5个月**, $P=0.01$



OS

- 瑞派替尼2L/3L治疗 vs ≥ 4 L治疗的mOS: **未达到 vs 11.0个月**, $P=0.07$



CSCO指南将瑞派替尼作为原发KIT外显子11突变二线治疗的I级推荐



2023 CSCO 胃肠间质瘤诊疗指南：瑞派替尼用于伊马替尼标准剂量失败后的原发KIT外显子11突变二线治疗修订为I级推荐



2023 V1 NCCN胃肠间质瘤诊疗指南二线治疗推荐新增：舒尼替尼不耐受的患者，考虑瑞派替尼 150mg/d 治疗

内容	I 级推荐	II级推荐	III级推荐
伊马替尼标准剂量治疗失败	舒尼替尼 (1A类) 瑞派替尼 (原发KIT 外显子11突变) (1A类)	伊马替尼增加剂量 (2A类)	达沙替尼 (3类)

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR UNRESECTABLE, PROGRESSIVE OR METASTATIC DISEASE

First-line Therapy	Second-line Therapy	Third-line Therapy	Fourth-line Therapy	Additional Options After Progression on Approved Therapies ^{c,d}
Preferred Regimen • Imatinib ^{b,1,2} (category 1) for sensitive mutations (excluding PDGFRA exon 18 mutations that are insensitive to imatinib including D842V)	Preferred Regimen • Sunitinib^{e,7} (category 1) • For patients intolerant of second-line sunitinib, consider changing to ripretinib 150 mg daily ^{f,8}	Preferred Regimen • Regorafenib ^{9,10} (category 1)	Preferred Regimen • Ripretinib 150 mg daily ^{h,11} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Avapritinib ³ • Cabozantinib ¹² • Everolimus + TKI ^{9,13} • Nilotinib ^{14,15} • Pazopanib ¹⁶ • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) ^{h,17,18} • Sorafenib ^{19,21} • Ponatinib ²²
Preferred Regimen • Avapritinib ³ for GIST with PDGFRA exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including PDGFRA D842V)	• Dasatinib ⁹ (Other recommended regimen)			Useful in Certain Circumstances • Ripretinib 150 mg daily • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) ^{h,17}
Useful in Certain Circumstances • NTRK gene fusion-positive GIST only ▶ Larotrectinib ⁴ ▶ Entrectinib ⁵ • SDH-deficient GIST ▶ Sunitinib ▶ Regorafenib ▶ Pazopanib ▶ Imatinib/bimimetinib ⁶ (category 2B) • BRAF V600E mutations ▶ Dabrafenib + trametinib				

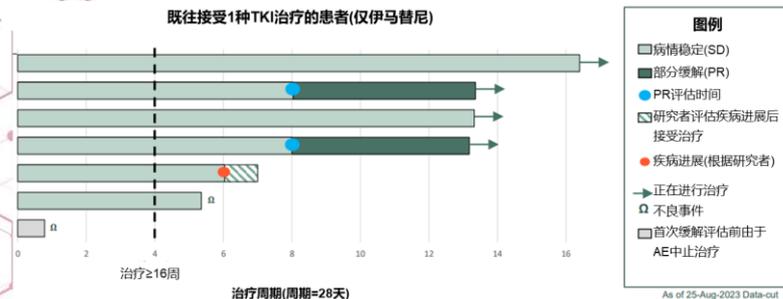
^c Therapies based on identification of driver mutations.
^d Regimens are ordered alphabetically and not according to order of preference.
^e FDA-approved TKIs for the treatment of GIST.
^f Ripretinib is FDA-approved for the treatment of adult patients with advanced GIST who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib.
^g TKIs to be considered for use in combination with everolimus include imatinib, sunitinib, or regorafenib.
^h An additional clinical benefit may be obtained with the use of ripretinib 150 mg BID upon progression on ripretinib 150 mg daily.
ⁱ Ponatinib demonstrated activity in advanced GIST, particularly in patients with KIT exon 11 mutant disease.

Peak研究第1部分：Bezuclastinib联合舒尼替尼显示出初步疗效

- Peak研究是Bezuclastinib联合舒尼替尼 VS 舒尼替尼二线治疗GIST的III期、随机、开放标签、多中心临床研究，研究分为两个部分
- 第1部分含1a部分 (N=19, 优化处方, bezuclastinib 300 mg 或600 mg QD + 舒尼替尼37.5 mg QD) 和1b部分 (N=23确定bezuclastinib/舒尼替尼药物相互作用, 患者接受bezuclastinib或舒尼替尼单药治疗2周, 随后接受bezuclastinib+舒尼替尼联合治疗), 本次报道的是第1部分的结果
- 第2部分为Bezuclastinib联合舒尼替尼 VS 舒尼替尼的随机研究

疗效

- 研究第1部分n=40, 客观缓解率(ORR)为**20%**(6例确认PR, 2例未确认PR)
- 既往仅接受伊马替尼治疗的患者n=6, 客观缓解率为**33%**(2例确认的PR)
- 在多例bezuclastinib和舒尼替尼患者中观察到**持久的疾病控制和缓解**



安全性

- 大多数TEAE的CTCAE分级是**低级别且可逆的**。安全性和耐受性特征与已发表的舒尼替尼单药治疗经验基本一致

发生率≥15%的全因TEAE

首选术语	1a部分 N=19(%)		1b部分 N=23(%)		总计 N=42(%)	
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
腹泻	11(58)	2(11)	11(48)	—	22(52)	2(5)
疲乏	10(53)	—	8(35)	—	18(43)	—
恶心	8(42)	—	6(26)	—	14(33)	—
毛发颜色改变	8(42)	—	5(22)	—	13(31)	—
高血压	7(37)	4(21)	6(26)	2(9)	13(31)	6(14)
味觉障碍*	3(16)	—	9(39)	—	12(29)	—
GERD	3(16)	—	5(22)	—	8(19)	—
ALT/AST升高^	3(16)	1(5)	5(22)	1(4)	8(19)	2(5)
中性粒细胞减少*	4(21)	—	3(13)	2(9)	7(17)	2(5)
皮疹*	3(16)	—	4(17)	—	7(17)	—

*包括汇总PT。

^所有AST升高的受试者均发生ALT升高。1例受试者仅发生ALT升高。

GERD, 胃食管反流病。

截至2023年8月25日数据截止日期的安全性分

析集: 所有治疗患者

以上信息涉及尚未在中国获批的产品/适应症。此信息仅作参考用途, 不应被理解为这些产品适应症在中国获批或注册。

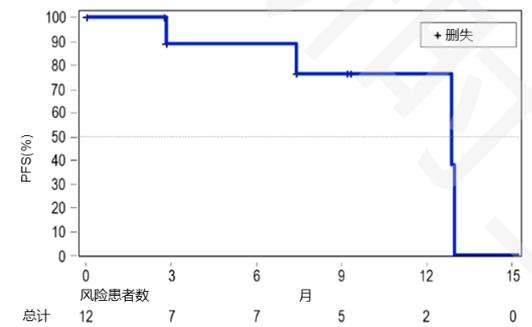
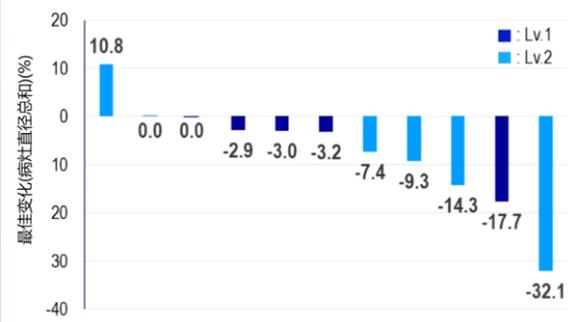
CHAPTER-GIST-101 I期研究: pimitespib联合伊马替尼二线治疗具有一定临床疗效



- 新型热休克蛋白90(HSP90)抑制剂Pimitespib(PIMI)单药治疗晚期GIST的mPFS为2.8个月, 基于此研究已在日本获批治疗化疗后的晚期GIST患者。
- CHAPTER-GIST-101: pimitespib联合伊马替尼治疗伊马替尼难治性胃肠间质瘤的1期研究。研究剂量递增部分评估该联合治疗。结果截止至2023年3月, 此时12例患者中的最后1例完成DLT评估

疗效

- **ORR=8.3%; DCR=91.7%**
- 66.7%(8/12)的患者显示出肿瘤退缩
- 中位PFS为**12.9个月**(95% CI, 2.8-未计算)



安全性

- 在任一剂量水平均未观察到DLT, MTD为Lv.2
- 未观察到严重TRAEs、致研究终止或死亡的TRAEs

TRAEs (≥60%)	PIMI 120mg+IMA 400mg (Lv. 1, n=6)		PIMI 160mg+IMA 400mg (Lv. 2, n=6)	
	所有级别	≥3级	所有等级	≥3级
任何事件	6 (100%)	2 (33.3%)	6 (100%)	3 (50.0%)
腹泻	5 (83.3%)	0	6 (100%)	0
恶心	4 (66.7%)	0	5 (83.3%)	0
夜盲症	1 (16.7%)	0	5 (83.3%)	0
血肌酐升高	3 (50.0%)	0	5 (83.3%)	1 (16.7%)
味觉障碍	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)	0
食欲减退	0	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)

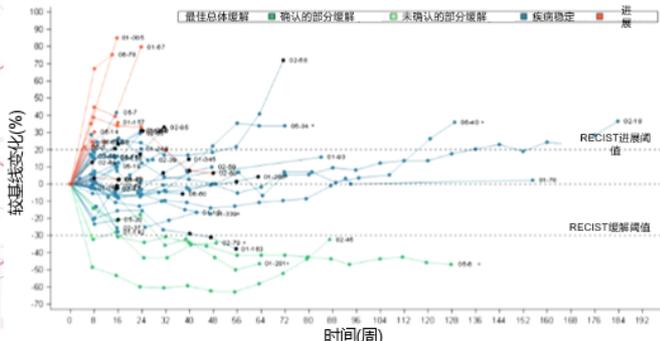
Regomune: 瑞戈非尼联合阿维鲁单抗的总体疗效有限且耐受性较差

- Regomune是评估瑞戈非尼 + 阿维鲁单抗的疗效和安全性的单臂、开放标签、多中心、II期研究，也是第一项在晚期/转移性GIST患者中评估已获批TKI联合IO药物的前瞻性研究，研究入组的是既往接受过≥1线系统性治疗的晚期/转移性GIST患者。

疗效

- mPFS为5.5(3.6-9.2)个月，29.3%的患者在1年时无进展。
- mOS为17.7(13.7-29.3)，1年OS率72.7%(95%CI: 56.9-83.5)。
- 确认的ORR为6.5%，中位缓解持续时间：**12.9个月**(95%CI: 1.9-NR)。

蜘蛛图
可评估患者 N=46



• 新病灶，持续治疗

安全性

- 最常见的所有级别TRAEs为掌跖红肿综合症(N=43)、疲乏(N=41)和腹泻(N=31)。
- 最常见的≥3级TRAE为掌跖红肿综合症(N=9)、高血压(N=9)、斑丘疹(N=6)和腹泻(N=6)。
- 无治疗相关死亡事件。

	N=50
任何AE, n(%)	50(100)
可能与瑞戈非尼和/或阿维鲁单抗相关, n(%)	49(98)
任何≥3级AE, n(%)	38(76)
可能与瑞戈非尼和/或阿维鲁单抗相关, n(%)	35(70)
任何SAE, n(%)	24(48)
可能与瑞戈非尼和/或阿维鲁单抗相关, n(%)	8(16)
任何与瑞戈非尼和/或阿维鲁单抗相关导致死亡的AE, n(%)	0(0)
任何与瑞戈非尼和/或阿维鲁单抗相关导致停药的AE, n(%)	9(18)

INVICTUS中国桥接研究更新：瑞派替尼四线治疗mOS达25.56个月，生存获益显著

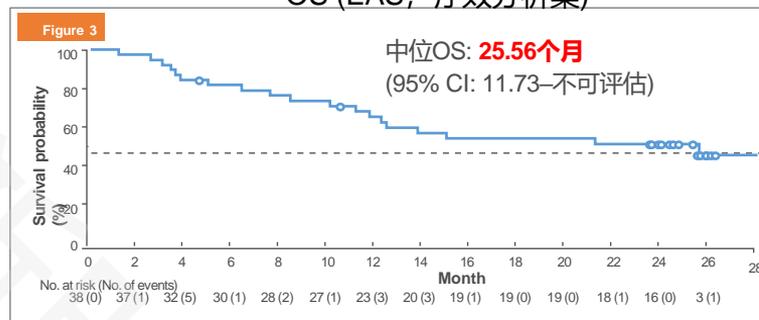
本次报道中国4L桥接研究的OS数据更新，数据截至2022年8月30日。

延长18个月随访时间后，瑞派替尼的mOS为25.56个月，mPFS 6.4个月，客观缓解率为21.1%

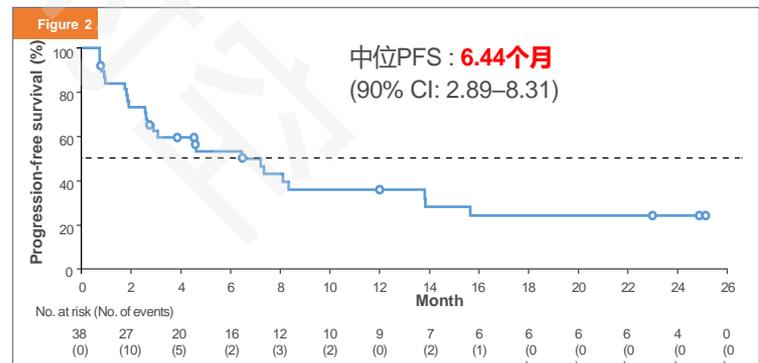
客观疗效结果汇总(EAS)

疗效结果	更新分析结果	首次分析结果
独立委员会评估的mPFS (90% CI), 月	6.44 (2.89, 8.31)	7.20 (2.89, 7.33)
中位OS (95% CI), 月	25.56 (11.73, NE)	NR
IRR评估的最佳治疗反应 n (%)		
确认的 PR	8 (21.1)	7 (18.4)
SD ≥6 周	19 (50.0)	20 (52.6)
SD ≥12 周	12 (31.6)	13 (34.2)
PD	10 (26.3)	10 (26.3)
无评估	1 (2.6)	1 (2.6)
IRR评估的ORR, n (%) [95% CI]	8 (21.1 [9.6, 37.3])	7 (18.4 [7.7, 34.3])
中位至最佳缓解时间 (TBR) (范围), 月	2.25 (1.0, 11.9) for n=8 PR	1.9 (1.0, 3.8) for n=7 PR
中位 DOR, 月	8.57 for n=8 PR	5.88 for n=7 PR

OS (EAS, 疗效分析集)



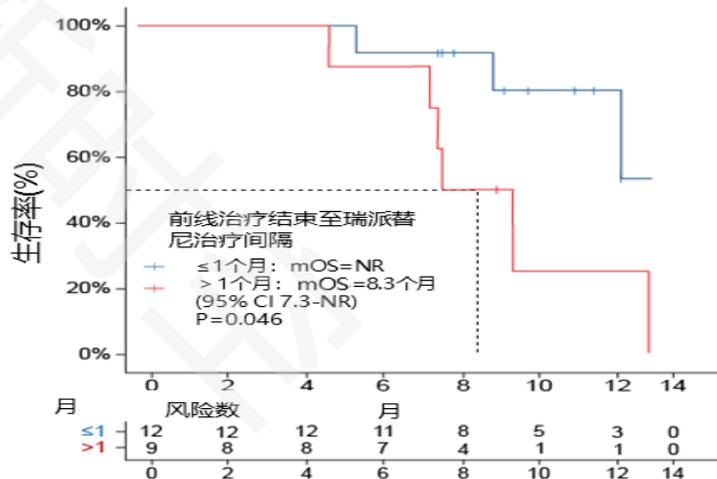
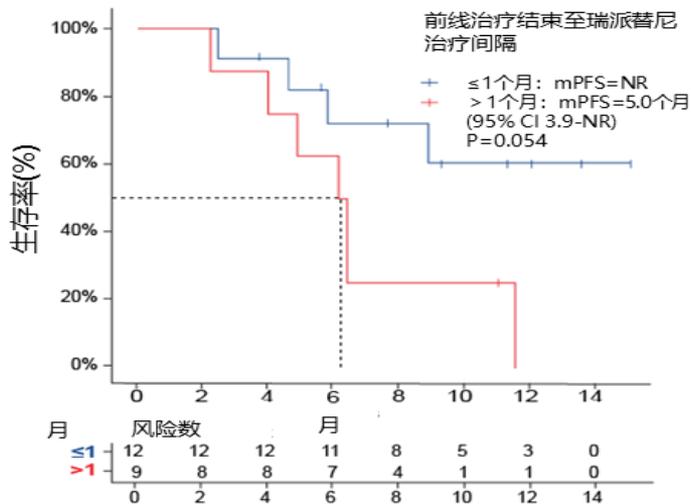
PFS (EAS, 疗效分析集)



真实世界数据提示：进展患者及时换药获益更明显

- 该研究是一项真实世界、多中心、观察性研究，用于评价瑞派替尼治疗中国晚期 GIST 患者的疗效和安全性，研究显示前线治疗进展后1个月内换用瑞派替尼的患者的生存获益明显更大

前线治疗结束至开始瑞派替尼治疗间隔≤1个月 vs >1个月的患者的PFS和OS

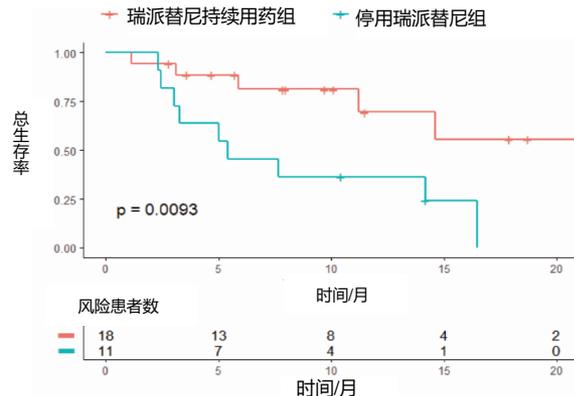
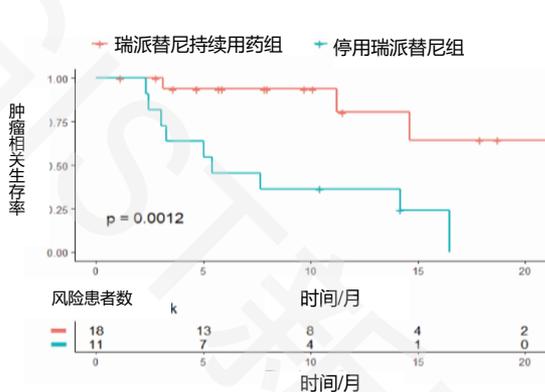


真实世界研究：持续和足量使用瑞派替尼具有更显著的生存获益



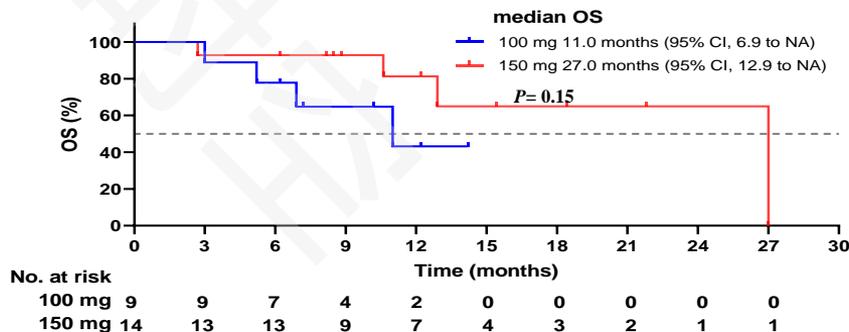
- 回顾性分析2021年4月至2023年1月在湖北省三家医院中接受瑞派替尼治疗的晚期GIST患者的临床资料。
- 持续使用1年vs 停用瑞派替尼患者 CSS率：80.4% vs 36.4% $P<0.01$ ； OS率：69.6% vs 36.4%， $P<0.01$

持续使用瑞派替尼具有更显著的生存获益



- 与临床试验相比，真实世界中瑞派替尼的使用更为复杂。尽管瑞派替尼的推荐剂量为150 mg QD，但8/9例患者（1例减量）因经济原因接受了瑞派替尼100 mg QD治疗
- 接受100 mg QD vs 150 mg QD的患者，mOS为11.0个月（95%CI: 6.9, NA）vs 27.0个月（95%CI: 12.9, NA），KM曲线存在差异趋势

瑞派替尼足剂量使用，OS有获益更大趋势

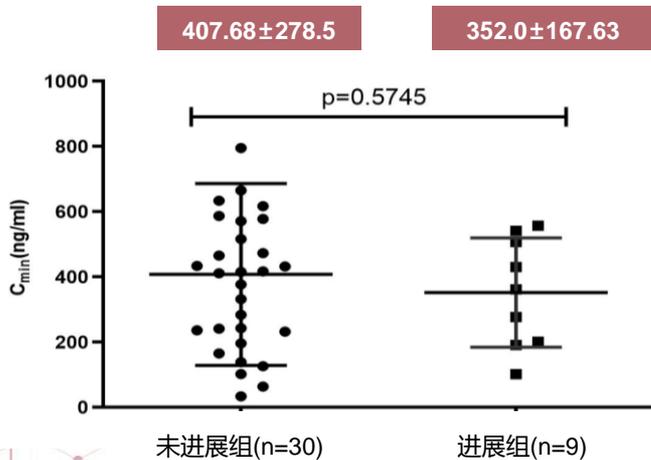


中国晚期GIST患者中，瑞派替尼谷浓度大于阈值557ng/mL似乎与PFS延长相关

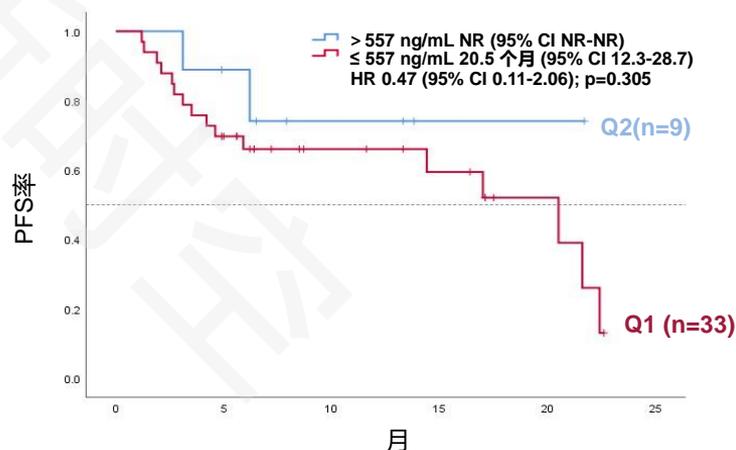
- 研究旨在探讨中国晚期 GIST 患者中瑞派替尼血浆谷浓度与临床疗效之间的相关性，以及血浆峰浓度与不良事件之间的关系。2021年6月至2023年6月共纳入42例患者，其中治疗线为1 vs 2 vs 3 vs 4线分别有1例 vs 10例 vs 9例 vs 22例，瑞派替尼血药浓度检测在南京医科大学第一附属医院通过液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS)完成

瑞派替尼C_{min}与疗效的关系

- 未进展组 vs 进展组平均C_{min}: 407.68 vs 352.0 ng/mL
- 各组内的血浆浓度存在显著异质性，组间差异无统计学意义
- 影响GIST患者PFS的HR的C_{min}阈值浓度为557 ng/mL
- Q1组(≤557 ng/mL) vs Q2组(> 557 ng/mL)的mPFS为**20.5 vs NR**，C_{min} > 557 ng/mL 的患者似乎mPFS有改善，p=0.305



非进展和进展患者的瑞派替尼C_{min}分布

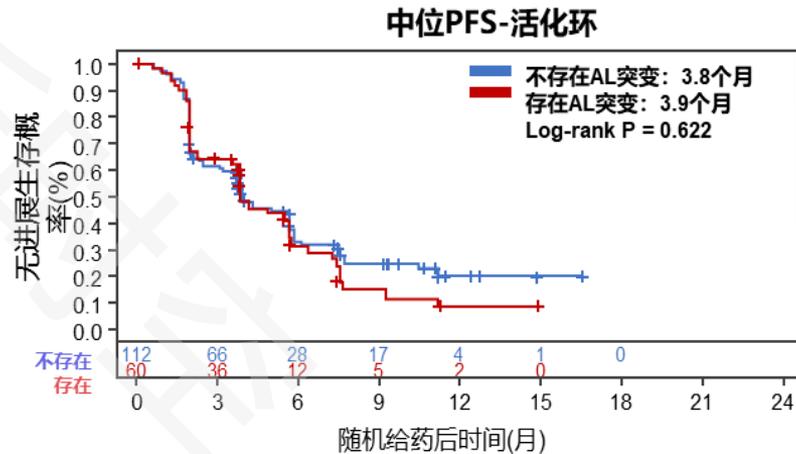
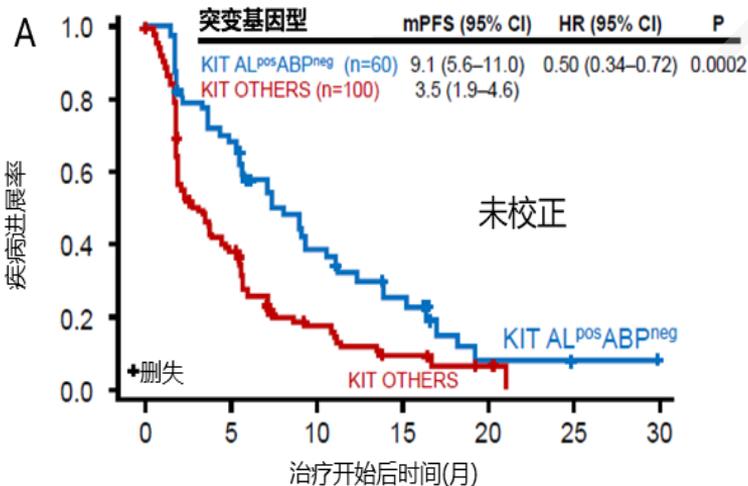


最佳C_{min}的mPFS Kaplan-Meier 曲线

阿伐替尼在携带KIT AL^{pos}ABP^{neg}突变的GIST患者的抗肿瘤活性与既往III期研究结果不一致，需要进一步研究验证

- 1期NAVIGATOR和1/2期CS3007-101试验的事后分析，两个试验中接受300mg QD AVA治疗的KIT突变患者被纳入分析。患者分为两组：KIT AL(外显子17或18)突变且无KIT ATP结合口袋(ABP;外显子13或14)突变(KIT AL^{pos}ABP^{neg} N=60) vs 所有其他KIT突变(KIT组 N=100)。
- KIT AL^{pos}ABP^{neg}组的中位PFS均显著高于其他KIT突变组。

- VOYAGER III期研究的ctDNA分析结果显示：无论患者是否存在活化环突变，中位PFS无差异，两项研究结果不一致



1 KIT/PDGFR α 突变型GIST的研究新进展

- 瑞派替尼二线治疗KIT11外显子突变的患者疗效显著，被纳入CSCO指南的I级推荐，提示晚期GIST根据基因突变类型进行精准治疗是未来的发展趋势
- TKI联合治疗也在二线治疗中不断探索，结果值得期待，同时也需要关注联合治疗的安全性问题

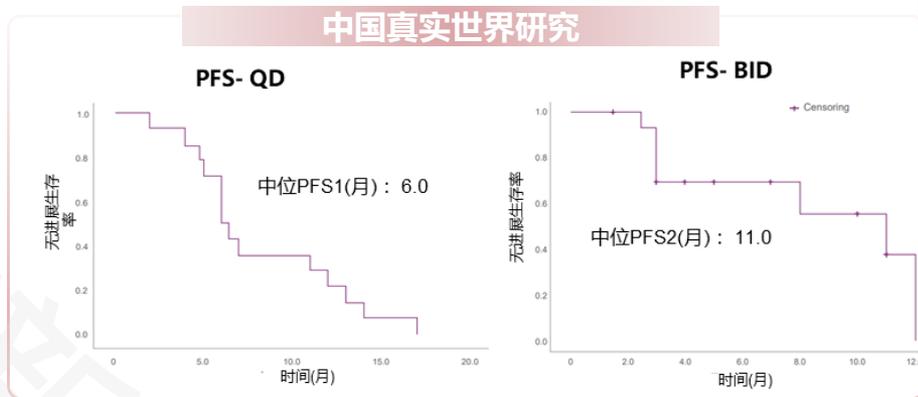
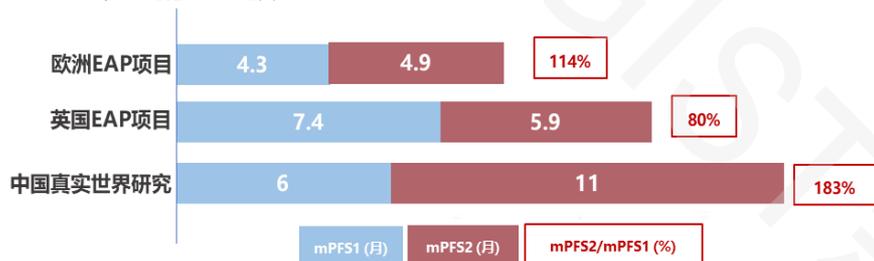
2 标准治疗失败GIST的治疗选择

3 KIT/PDGFR α 野生型GIST的治疗进展

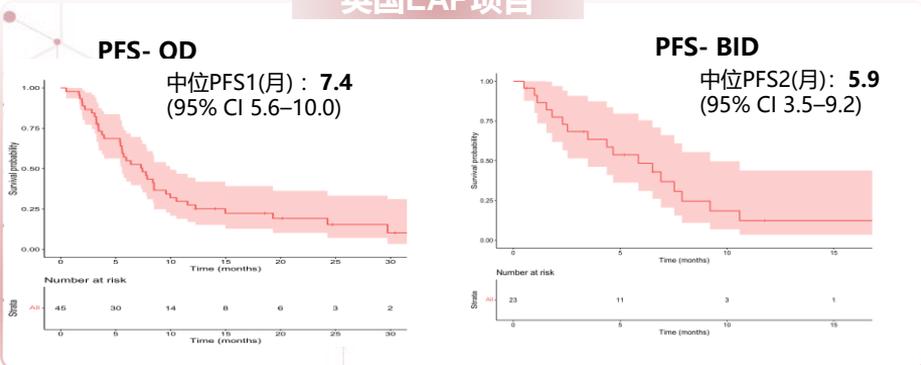
国内外真实世界研究显示：瑞派替尼加量治疗可再次延缓疾病进展



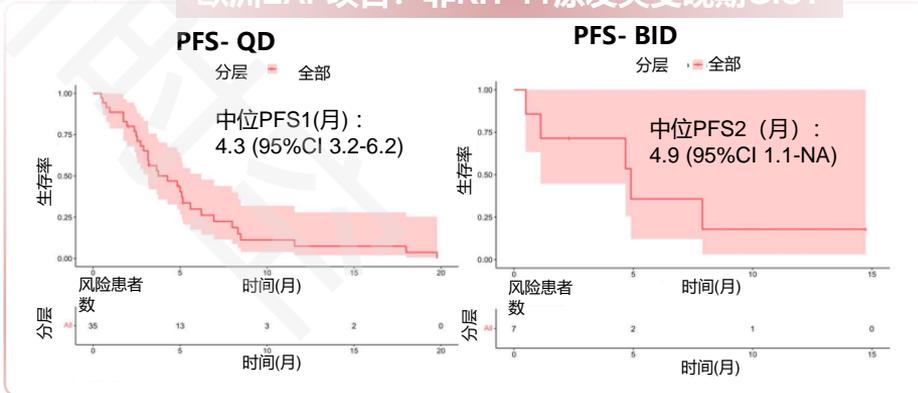
各项研究数据显示：瑞派替尼加量治疗后进一步增加80%以上的PFS获益



英国EAP项目



欧洲EAP项目：非KIT 11原发突变晚期GIST



瑞派替尼联合现有TKI可为标准治疗失败的患者带来额外的临床获益

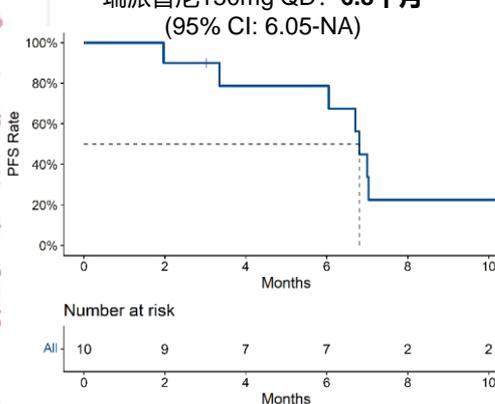
- 一项多中心回顾性研究，分析接受瑞派替尼单药续贯瑞派替尼联合其他TKI治疗的GIST患者。2021年3月到2023年3月，共入组10例患者，既往治疗线数为1 vs 2 vs ≥3线分别为3 vs 4 vs 3例。瑞派替尼单药治疗失败后，6例患者接受了瑞派替尼联合舒尼替尼治疗，2例患者接受瑞派替尼联合瑞戈非尼，2例患者接受了瑞派替尼联合伊马替尼治疗

疗效

- 瑞派替尼150mg QD的中位PFS1为**6.8个月**，客观缓解率为**30%**
- 联合治疗的PFS2为**4.7个月**，瑞派替尼联合其他TKI的最佳响应为部分缓解 (10%， 1/10)和疾病稳定 (60%， 6/10)

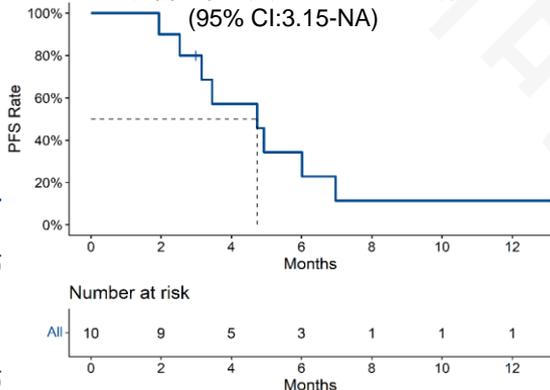
中位 PFS1

瑞派替尼150mg QD: **6.8个月**
(95% CI: 6.05-NA)



中位 PFS2

瑞派替尼联合其他TKI: **4.73个月**
(95% CI: 3.15-NA)



安全性

- 联合治疗期间，6例患者报告了治疗期间出现的不良事件 (TEAE)，均为1-2级。无患者出现严重不良事件(SAE)

首选术语

瑞派替尼联合治疗 (N=10)

至少发生1次TEAE的患者

n(%)

6 (60%)

掌跖红肿综合征	3 (30%)
疲乏	2(20%)
腹泻	2(20%)
高血压	1 (10%)
结合胆红素升高	1 (10%)
脱发	1 (10%)
贫血	1 (10%)
低钾血症	1 (10%)
肾损伤	1 (10%)
血小板计数减少	1 (10%)

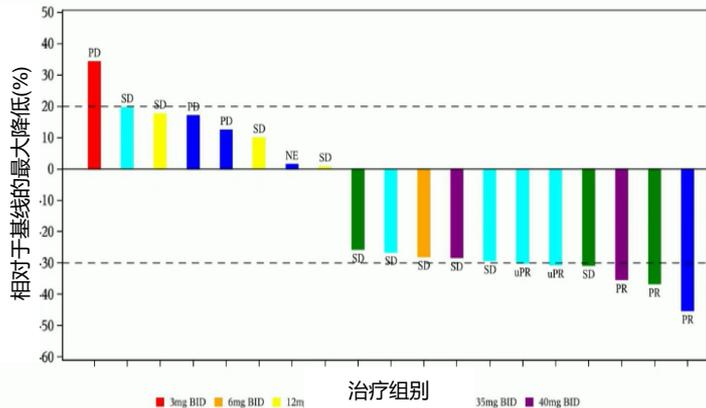
NB003治疗多线治疗失败的晚期GIST显示出有前景的临床活性



- NB003(一种强效、选择性KIT/PDGFR α 抑制剂)治疗晚期胃肠道间质瘤(GIST)患者的首次人体1期试验。共纳入23例患者，其中既往治疗线数为2 vs 3 vs ≥ 4 线分别有1 vs 4 vs 18例患者。研究分为2部分，第1部分为剂量递增和确定RP2D，第2部分为剂量扩展

疗效

- 共19例患者可评估缓解，3例确认部分缓解，2例未确认PR。确认的客观缓解率(ORR)为16%(3/19)
- 第16周时疾病控制率为79%(15/19)



安全性

常见治疗相关不良事件(TRAE)(任何级别, $\geq 30\%$ 的患者)

系统器官分类/首选术语	3mg (N=1) n (%)	6mg (N=1) n (%)	12mg (N=3) n (%)	20mg (N=3) n (%)	30mg (N=8) n (%)	35mg (N=4) n (%)	40mg (N=3) n (%)	合计 (N=23) n (%)
≥ 1 TRAE	1 (100)	1 (100)	3 (100)	3 (100)	8 (100)	4 (100)	3 (100)	23 (100)
检查	0	1 (100)	3 (100)	3 (100)	8 (100)	4 (100)	3 (100)	22 (95.7)
血肌酐磷酸激酶升高	0	1 (100)	3 (100)	3 (100)	8 (100)	4 (100)	3 (100)	22 (95.7)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	0	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)	20 (87.0)
白细胞计数降低	0	1 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (87.5)	4 (100)	2 (66.7)	18 (78.3)
中性粒细胞计数降低	0	1 (100)	3 (100)	1 (33.3)	6 (75.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	16 (69.6)
淀粉酶升高	0	1 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (62.5)	4 (100)	2 (66.7)	15 (65.2)
血小板计数降低	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (25.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	11 (47.8)
脂肪酶升高	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (37.5)	2 (50.0)	2 (66.7)	10 (43.5)
丙氨酸氨基转移酶升高	0	0	0	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	8 (34.8)
全身性疾病及给药部位反应	0	1 (100)	3 (100)	3 (100)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)	21 (91.3)
面部水肿	0	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)	7 (87.5)	3 (75.0)	3 (100)	19 (82.6)
疲劳	0	0	2 (66.7)	0	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	8 (34.8)
外周水肿	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (25.0)	3 (75.0)	0	8 (34.8)
眼部疾病	1 (100)	1 (100)	3 (100)	2 (66.7)	7 (87.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	19 (82.6)
眶周水肿	1 (100)	1 (100)	3 (100)	2 (66.7)	7 (87.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	19 (82.6)
血液及淋巴系统疾病	0	1 (100)	1 (33.3)	3 (100)	7 (87.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	17 (73.9)
贫血	0	1 (100)	1 (33.3)	3 (100)	7 (87.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	17 (73.9)

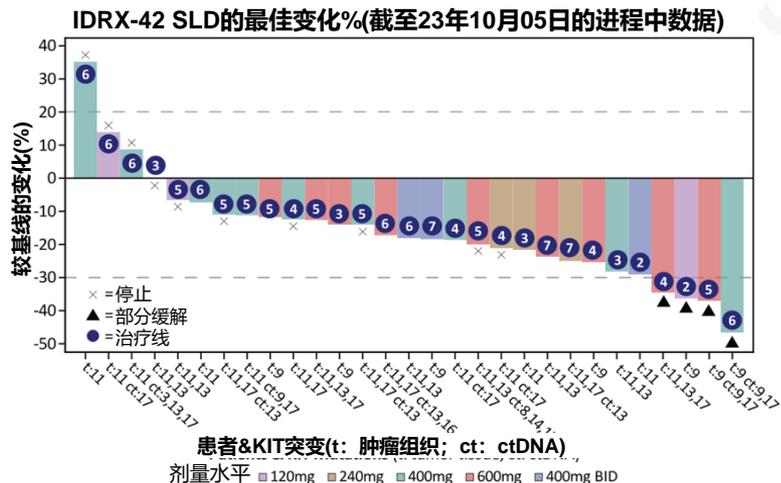
IDRX-42在后线GIST中表现出良好的抗肿瘤活性和安全性特征



- IDRX-42是一种强效、高选择性、口服KIT酪氨酸激酶对所有KIT突变具有广泛的抑制作用，包括原发突变和耐药突变(外显子9、11、13和17)。
- 该研究是一项正在进行的1期研究的初步结果，旨在评估了IDRX-42在伊马替尼和其他获批药物治疗失败的转移性和/或手术不可切除GIST患者中的疗效。截至2023年10月5日，33例患者(均为KIT突变GIST患者)在正在进行的剂量递增部分接受了IDRX-42治疗。

疗效

- 28/33例患者目前可评价客观缓解。
- MTD尚未达到，临床获益率(部分缓解[PR]或持续疾病稳定 ≥ 16 周)为67.9%(19/28)，4例患者确认PR，ORR为14.3%
- 在所有KIT突变变中均观察到肿瘤缩小和确认的部分缓解，包括原发性和继发性耐药突变(外显子9、11、13和17)



安全性

- 大多数AE的严重程度为1级，最常见($> 5\%$)的 ≥ 3 级治疗相关AE为腹泻，没有患者因不良事件停止治疗。
- 所有AE的严重程度均为3级。未发生4级或5级治疗相关不良事件

按MedDRA首选术语列出的治疗相关AE(任何级别)($\geq 10\%$)

N(%)	120mg QD 240mg QD 400mg QD 600mg QD 800mg[400BID]					总计 N=33
	N=3	N=3	N=12	N=11	N=4	
任何药物相关AE	3 (100)	2 (67)	10 (83)	10 (91)	4 (100)	29 (88)
腹泻	1 (33)	2 (67)	8 (67)	9 (82)	3 (75)	23 (70)
恶心	1 (33)	0	6 (50)	7 (64)	3 (75)	17 (52)
呕吐	0	0	4 (33)	3 (27)	2 (50)	9 (27)
食欲减退	1 (33)	0	0	5 (46)	2 (50)	8 (24)
疲劳	1 (33)	0	1 (8)	5 (46)	1 (25)	8 (24)
味觉障碍	1 (33)	0	2 (17)	2 (18)	0	5 (15)
腹痛	0	1 (33)	0	3 (27)	0	4 (12)
贫血	0	0	2 (17)	2 (18)	0	4 (12)
胃食管反流病	0	0	2 (17)	1 (9)	1 (25)	4 (12)
外周水肿	0	0	1 (8)	3 (27)	0	4 (12)

以上信息涉及尚未在中国获批的产品/适应症。此信息仅作参考用途，不应被理解为这些产品/适应症在中国获批或注册。

1 KIT/PDGFRA突变型GIST的研究新进展

- 瑞派替尼二线治疗KIT11外显子突变的患者疗效显著，被纳入CSCO指南的I级推荐，提示晚期GIST根据基因突变类型进行精准治疗是未来的发展趋势
- TKI联合治疗也在二线治疗中不断探索，结果值得期待，同时也需要关注联合治疗的安全性问题

2 标准治疗失败GIST的治疗选择

- 标准治疗失败的晚期GIST，瑞派替尼加量治疗或联合治疗是目前可选的治疗方案，新药NB003和IDRX-42等的不断探索或将提供更多治疗选择

3 KIT/PDGFRA野生型GIST的治疗进展

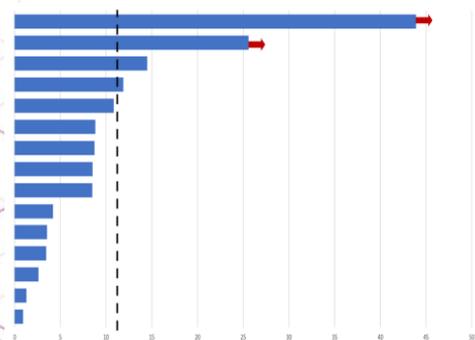
瑞戈非尼一线治疗KIT/PDGFR野生型GIST患者具有一定活性

- 瑞戈非尼一线治疗KIT/PDGFR野生型GIST患者的2期研究，由西班牙、法国和意大利15个三级肉瘤中心开展，共纳入15例患者接受治疗

DCR

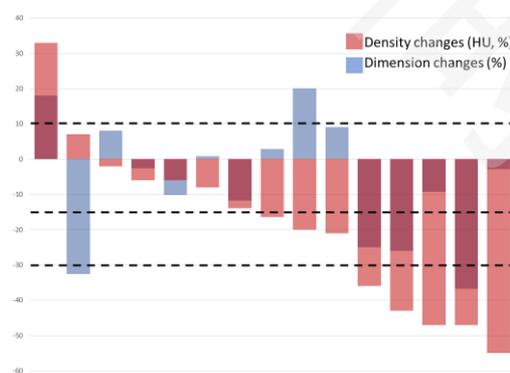
- 基于RECIST标准的中心影像学评估，15例入组患者中2例(13%)患者部分缓解，13例(87%)疾病稳定，持续至少12周的DCR为86.7%。
- 9例(60%)患者的肿瘤体积缩小的中位数和平均值分别为12%和16.5%。
- Choi标准，8例(57%)患者部分缓解，14例可评估患者中有6例(43%)病情稳定；肿瘤密度下降的中位数为20%。

PFS游泳图 (RECIST中心影像评估)



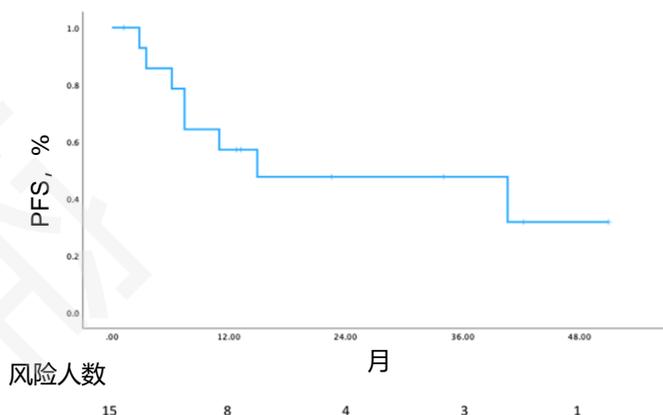
月

缓解瀑布图 (RECIST和Choi)



生存期

- 根据RECIST和Choi标准，中位PFS分别为11个月(95% CI, 0.79-21.21)和14.9个月(95% CI, 0-47)
- 未达到中位OS
- 根据Choi标准，亚组分析结果显示，SDH缺陷型GIST的PFS更长，11个月(95% CI, 3.3-18.6) vs 未达到(NR)。



风险人数

根据Choi标准的PFS

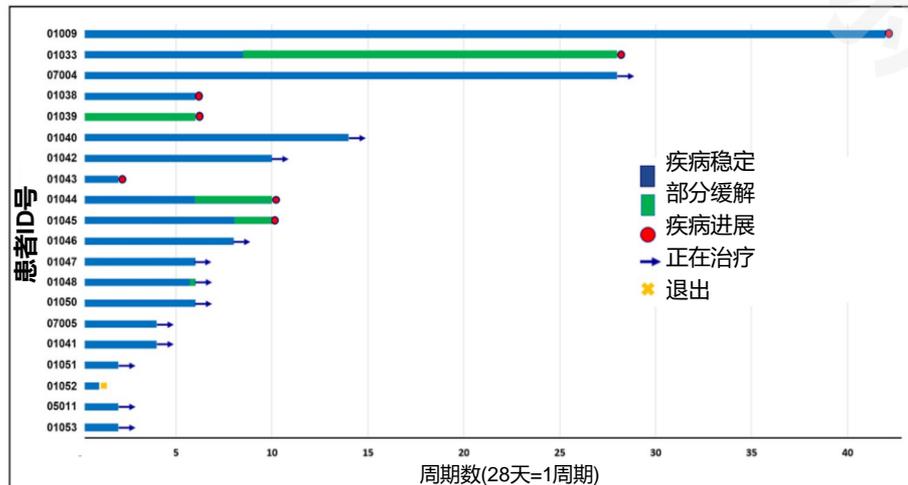
奥雷巴替尼治疗TKI耐药SDH缺陷型GIST患者有效且耐受性良好

- 奥雷巴替尼是一种研究性新型、强效、口服活性第三代TKI，在多种临床前模型中对GIST表现出良好的活性。研究旨在评估奥雷巴替尼治疗TKI耐药的转移性SDH缺陷型GISTs(通过免疫组化证实)患者的安全性和疗效。截至2023年1月15日，20例SDH缺陷型GIST患者接受≥1线奥雷巴替尼治疗

疗效

- 20例患者中，**5例**实现部分缓解(PR)
- 接受>4个周期奥雷巴替尼治疗的16例可评估患者中，临床获益率为**93.8%**

20例可评估患者的生存泳道图



安全性

- 发生率≥20%的唯一血液学AE是贫血(55%)，未报告治疗相关SAEs

治疗中出现的AEs(所有级别≥10%)

	N=20
任何AE, N(%)	20(100.0)
贫血	11(55.5)
发热	11(55.5)
高尿酸血症	10(50.0)
ALT升高	10(50.0)
AST升高	9(45.0)
头痛	6(30.0)
便秘	5(25.5)
全身痛	4(20.0)
疲乏	2(10.0)
胸痛	2(10.0)
头晕	2(10.0)
感染	2(10.0)
尿蛋白	2(10.0)
肌痛	2(10.0)

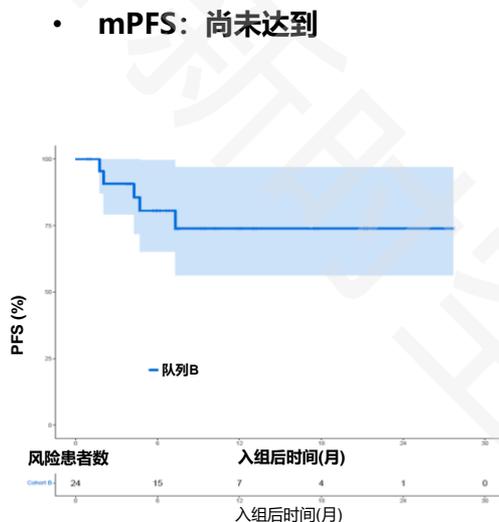
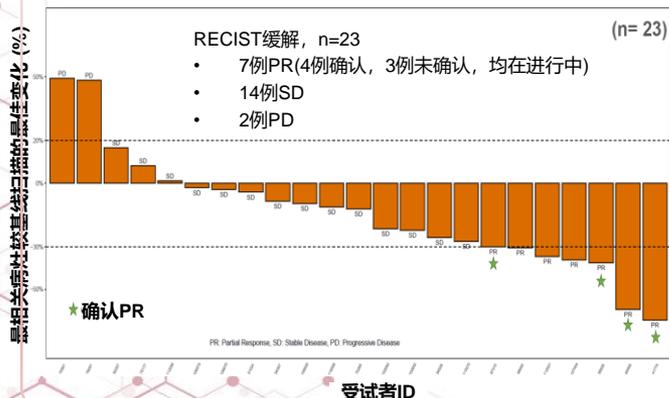
Rogaratinib在SDH缺陷型GIST中显示出有前景的临床活性

- 一项rogaratinib治疗软组织肉瘤的II期研究—琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷型胃肠道间质瘤(GIST)患者队列的初步结果。Rogaratinib(BAY 1163877)是一种小分子激酶抑制剂，可通过FGF受体1-4抑制信号
- **特别关注的不良事件：治疗相关视网膜疾病**（1级神经感觉视网膜脱离）。
- **导致治疗终止的毒性：**2级关节痛和皮疹(n=1)。
- 无4级或5级AE。

疗效

- **23例可评估患者中7例达到PR，最佳ORR=30%**
- **mPFS：尚未达到**
- **mPFS：尚未达到**

根据RECIST v1.1评估的最佳总体缓解



不良事件(AE), n=31	任何级别	百分比	3级	百分比
高磷血症	25	81%		
疲劳	16	52%	1	3%
脱发	14	45%		
腹泻	14	45%	2	6%
口干	11	35%		
恶心	11	35%	1	3%
厌食	10	32%	1	3%
高血糖症	9	29%		
丙氨酸氨基转移酶升高	8	26%	1	3%
贫血	8	26%	1	3%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	8	26%	2	6%
便秘	7	23%		
味觉障碍	7	23%		
高血压	7	23%	2	6%
低磷血症	7	23%		
呕吐	7	23%	1	3%
腹痛	6	19%		
碱性磷酸酶升高	6	19%		
关节痛	6	19%		
呼吸困难	6	19%	2	6%
高钙血症	6	19%		
咽喉痛	6	19%		
血乳酸脱氢酶升高	5	16%		
干眼症	5	16%		
指甲脱落	5	16%		
掌跖红肿综合征 (PPES)	5	16%		
体重减轻	5	16%		

- 伊马替尼辅助治疗时间一直是临床关注的问题，不同的KIT 突变类型对伊马替尼辅助治疗的响应存在差异，未来需基于突变亚型进一步探索最佳伊马替尼辅助治疗时长
- 瑞派替尼2线治疗中国KIT 11突变人群获益显著，且不影响后续TKI的疗效，越早使用，临床获益越明显。CSCO指南推荐瑞派替尼作为伊马替尼标准剂量失败后的原发KIT外显子11突变二线治疗的I级推荐
- 联合治疗仍在持续探索中，显示出一定的治疗活性，联合治疗的安全性需要关注
- 瑞派替尼是4线标准治疗药物。标准治疗失败的晚期GIST，瑞派替尼加量治疗或联合治疗是目前可选的治疗方案，未来新药的不断探索或将提供更多治疗选择
- 过去一年无论是KIT/PDGFR_A突变型GIST还是野生型GIST治疗方面均取得进展，期待未来更多的治疗探索以指导临床实践

Thank You!