

## KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨一线治疗不可切除局部晚期或转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的有效性和安全性

作者: 金钢<sup>1</sup>, 郭世伟<sup>1</sup>, 张艳桥<sup>2</sup>, 马悦<sup>2</sup>, 郭晓冬<sup>3</sup>, 周小翠<sup>3</sup>, 余钦<sup>3</sup>

单位: 1 上海长海医院, 上海, 中国; 2 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院; 3 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

### 目的

胰腺导管腺癌(PDAC)占有胰腺癌的90%-95%，是一种致死率极高的恶性肿瘤，5年生存率仅3%-5%。化疗是晚期PDAC的一线标准治疗方案，但疗效有限，且耐药难以避免。研究发现，白蛋白紫杉醇/吉西他滨具有免疫调节效应，联合免疫检查点抑制剂(ICIs)，有协同增效作用。KN046是新型重组人源化双特异性抗体，能同时结合PD-L1和CTLA-4，从而阻断PD-L1与PD-1及CTLA-4与CD80/CD86的结合。本研究旨在探索KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨在不可切除局部晚期或转移性PDAC一线治疗的有效性和安全性。

### 方法

这项正在进行的II期临床试验纳入的是组织学或细胞学证实的不可切除局部晚期或转移性PDAC受试者，ECOG PS 0-1分，既往未接受过针对不可切除局部晚期或转移性疾病的系统性治疗。KN046 (5mg/kg, Q2W) 联合白蛋白紫杉醇(125mg/m<sup>2</sup>, D1, 8, 15, Q4W)和吉西他滨(1000mg/m<sup>2</sup>, D1, 8, 15, Q4W)治疗4-6个周期，无疾病进展的受试者，KN046 (5mg/kg, Q2W)单药维持治疗。每8周根据RECIST 1.1进行肿瘤评估。主要研究终点是研究者评估的ORR。次要研究终点是DCR、DOR、TTR、PFS、OS和安全性。

### 结果

2020年4月16日至2021年5月26日，共入组29例受试者，20例(69.0%)受试者仍在治疗中。中位(范围)年龄为57(36, 75)岁，17例(58.6%)受试者存在远处转移[受试者人口统计学和基线疾病特征见表1]。KN046中位(范围)暴露时间为14.1(2.0, 52.7)周。22例受试者在基线后接受至少一次肿瘤评估，1例CR(1/22, 4.5%)，10例PR(10/22, 45.5%)，10例SD(10/22, 45.5%)，ORR为50.0%(95% CI: 28.2%, 71.8%)，DCR为95.5%(95% CI: 77.2%, 99.9%)。其中，4例受试者经4-6周期治疗后达到PR，MDT评估达到手术切除标准并接受手术治疗。6M-PFS Rate为62.3% (95% CI: 30.4%, 82.9%)[疗效瀑布图见图1，治疗时长和疗效见图2]。29例受试者进入安全性数据集，与KN046相关的AE的发生率为55.2%，≥3级的发生率为27.6%。3例受试者(10.3%)发生≥3级与KN046相关的irAE，1例受试者发生皮疹和输注反应，1例受试者发生自身免疫性肝炎，1例受试者发生转氨酶升高，后明确该受试者存在胆道梗阻。与KN046相关SAE的发生率为3.4%，与KN046相关导致治疗终止的AE发生率为6.9%，无导致死亡的AE发生[安全性总结见表2]。

表1 受试者人口统计学和基线疾病特征

	KN046+化疗 (N = 29)	KN046+化疗 (N = 29)		
		≥3级	合计	
性别		至少发生一次治疗期不良事件受试者数	18 (62.1%)	28 (96.6%)
男	13 (44.8%)	与KN046相关	8 (27.6%)	16 (55.2%)
女	16 (55.2%)	至少发生一次CTCAE≥3级治疗期不良事件受试者数	18 (62.1%)	18 (62.1%)
年龄(岁)		与KN046相关	8 (27.6%)	8 (27.6%)
中位数	57.0	至少发生一次输注反应受试者数	1 (3.4%)	6 (20.7%)
最小值, 最大值	36, 75	与KN046相关	1 (3.4%)	4 (13.8%)
年龄分组		至少发生一次免疫相关不良事件受试者数	3 (10.3%)	3 (10.3%)
年龄<60岁	17 (58.6%)	与KN046相关	3 (10.3%)	3 (10.3%)
年龄≥60岁	12 (41.4%)	至少发生一次CTCAE≥3级免疫相关不良事件受试者数	3 (10.3%)	3 (10.3%)
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )		与KN046相关	3 (10.3%)	3 (10.3%)
中位数	22.41	至少发生一次治疗期严重不良事件受试者数	5 (17.2%)	5 (17.2%)
最小值, 最大值	16.2, 29.7	与KN046相关	1 (3.4%)	1 (3.4%)
ECOG PS评分		至少发生一次治疗期CTCAE≥3级严重不良事件受试者数	5 (17.2%)	5 (17.2%)
0	18 (62.1%)	与KN046相关	1 (3.4%)	1 (3.4%)
1	11 (37.9%)	至少发生一次导致KN046治疗终止不良事件受试者数	2 (6.9%)	2 (6.9%)
疾病分期		与KN046相关	2 (6.9%)	2 (6.9%)
III期	12 (41.4%)	至少发生一次导致死亡治疗期不良事件受试者数	0	0
IV期	17 (58.6%)	与KN046相关	0	0
肝转移	11 (37.9%)			
既往抗肿瘤治疗史				
既往肿瘤手术史	1 (3.4%)			
既往肿瘤放疗史	0			
既往肿瘤药物治疗史	0			

表2 KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨一线治疗晚期PDAC的安全性总结

图1 KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨一线治疗晚期PDAC的疗效瀑布图

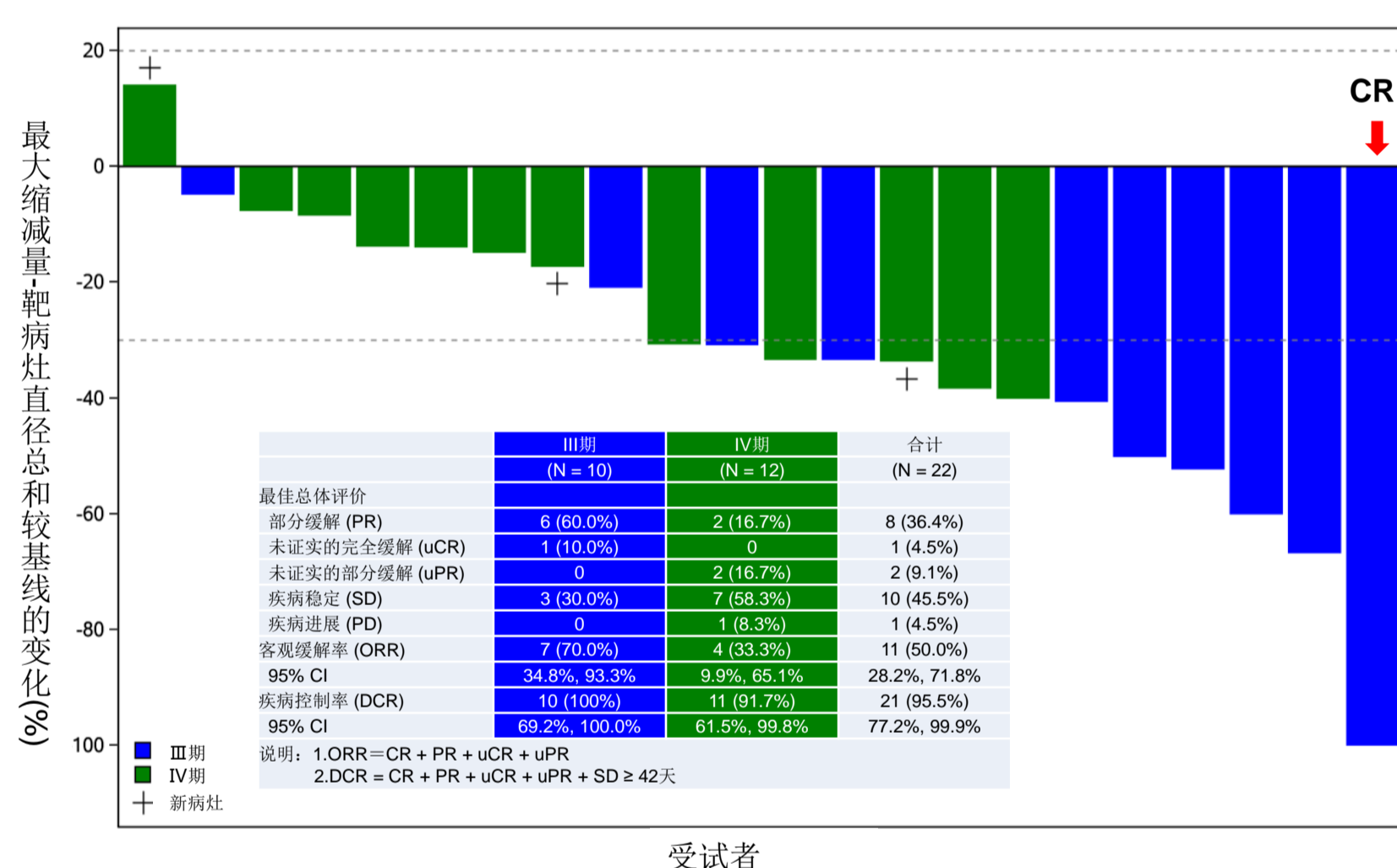
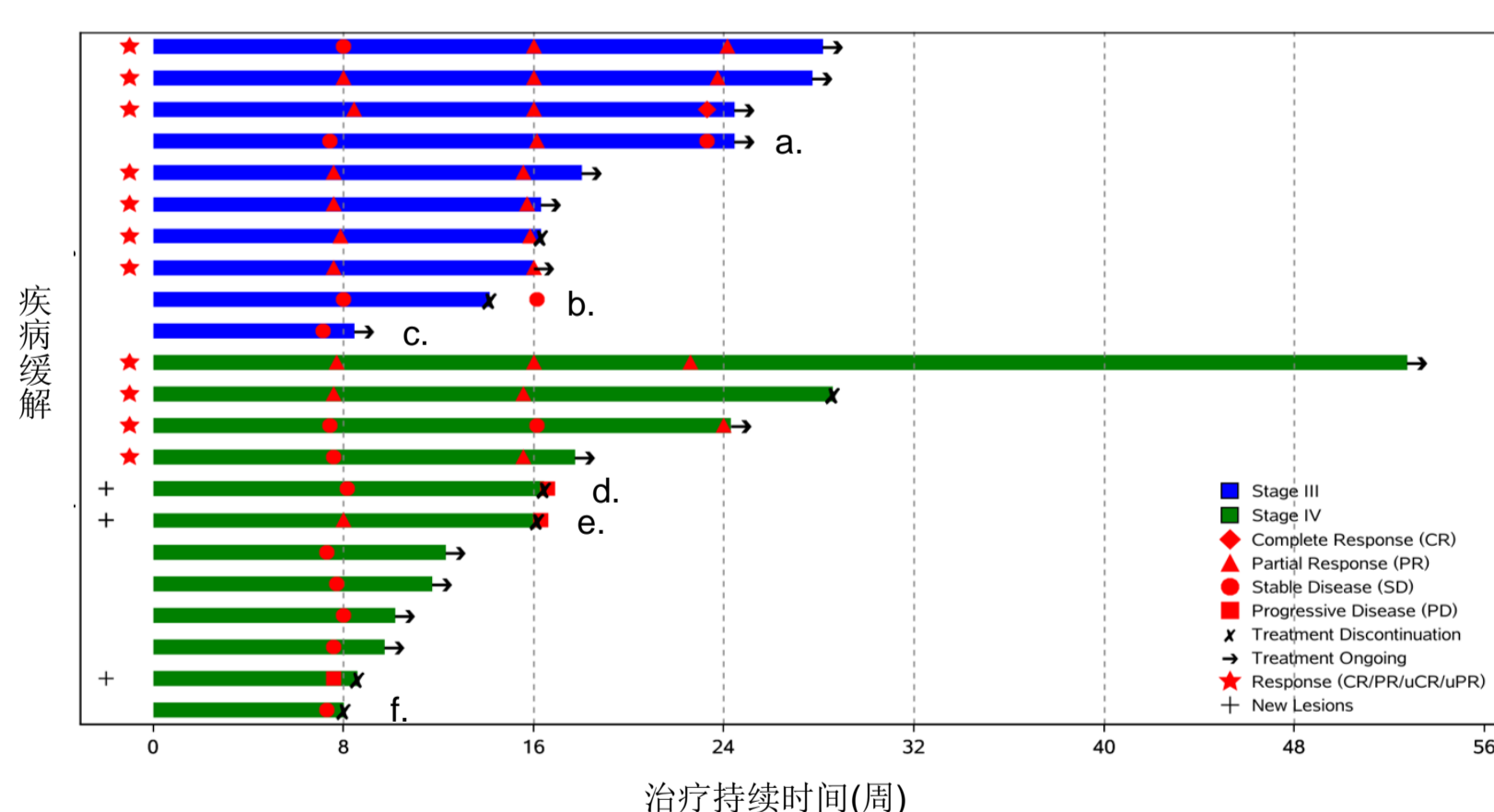


图2 KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨一线治疗晚期PDAC的治疗时长和疗效



说明:

- 基线靶病灶直径总和52mm，第1次评靶病灶直径总和47mm(-9.6%SD)，第2次评靶病灶直径总和36mm(-30.7%PR)，第3次评靶病灶直径总和39mm(-25%SD)，BOR为SD；
- 因化疗导致的骨髓抑制及胆管梗阻，治疗期间错过2次给药(KN046 2次化疗2次)，BOR为SD，因胆道梗阻出组；
- 首次肿瘤评估，靶病灶缩减-20.8%；
- 因疫情错过1次给药(KN046 1次，化疗1次)；
- 因化疗导致的骨髓抑制或化疗导致的小血小板计数降低，治疗期间错过4次给药(KN046 1次，化疗4次)，第1次评达到PR，第2次评PD(肝上新发病灶)，回顾受试者资料，该受试者基线即存在肝转移(可疑)；
- 因皮疹、呕吐、肠梗阻等不良事件，治疗期间错过5次给药(KN046 4次，化疗3次)，首次评靶病灶缩减达-14.5%，但该受试者因胆道梗阻出组；
- 有4例受试者在初次评时即获得PR，在2次评(均为PR)后，经研究者评估有手术机会，且受试者有接受手术治疗的意愿，进行手术后，目前仍有2例受试者继续KN046治疗中。

### 结论

KN046联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨一线治疗不可切除局部晚期或转移性PDAC疗效优异，ORR相较传统化疗明显提高，并显示出可能提高手术转化率，且受试者对该联合治疗方案的耐受性良好，为后续进一步临床研究奠定了坚实基础，有望为晚期胰腺癌患者带来更好的治疗选择。