

西达本胺——新型亚型选择性口服 组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗复发或难治性 外周T细胞淋巴瘤的II期临床研究

石远凯¹, 董梅¹, 洪小南², 张伟京³, 冯继峰⁴, 朱军⁵, 于力⁶, 克晓燕⁷, 黄慧强⁸,
沈志祥⁹, 范云¹⁰, 李薇¹¹, 赵谢兰¹², 邱录贵¹³, 黄河¹⁴, 周道斌¹⁵

1 中国医学科学院肿瘤医院; 2 复旦大学附属肿瘤医院; 3 中国人民解放军第307医院;
4 江苏省肿瘤医院; 5 北京肿瘤医院; 6 中国人民解放军总医院; 7 北京大学第三医院;
8 中山大学附属肿瘤医院; 9 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 10 浙江省肿瘤医院;
11 吉林大学第一医院; 12 中南大学湘雅医院; 13 中国医学科学院血液病医院; 14 浙
江大学医学院第一附属医院; 15 北京协和医院



外周T细胞淋巴瘤及其治疗现状

- ▶ 外周T细胞淋巴瘤（Peripheral T-cell lymphoma, PTCL）是一组起源于成熟T细胞、具有高度异质性的非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）疾病总和；
- ▶ 根据疾病临床表现、形态学、分子标记及预后等特点可分为约18种亚型，绝大部分亚型属于侵袭性淋巴瘤，预后远比B细胞差；
- ▶ PTCL在我国发病率约占所有NHL的29.6~39.1%，中位生存期大约2年，5年总体生存率仅25-30%之间；
- ▶ PTCL生存期较短，无标准治疗方案。现有治疗手段疗效持续时间短且不良反应严重，难治性复发患者缺乏有效治疗手段；
- ▶ 2012版NCCN指南对无论初诊还是复发难治性PTCL，纳入临床试验仍是现行治疗方案中重要的一个选择，也反映了这类疾病的临床治疗效果迫切需要改善
- ▶ 针对PTCL的新型药物在最近3年刚刚出现，提供了治疗此类疾病的全新机遇
 - ▶ **Pralatrexate（FOLOTYN，叶酸代谢抑制剂）** 2009年9月，被美国FDA以罕见病新药审批方式，批准为全球首个针对复发或难治性PTCL的上市新药，该药临床试验总反应率（ORR）：27%（可评价患者109例），持续缓解3个月的ORR为12%。目前在美国的治疗费用相当于RMB28.35万/月；
 - **Romidepsin（Istodax, FK228，非选择性HDAC抑制剂）** 2011年6月，被美国FDA以罕见病新药审批方式，批准为全球第二个针对复发或难治性PTCL的上市新药，该药临床试验总反应率（ORR）：25.4%（可评价患者130例）。目前在美国的治疗费用相当于RMB14.36万/月



PTCL常见亚型(22个国家/地区1314例患者)

国际T细胞淋巴瘤研究组统计结果(1990-2002)

Subtype	%		
	北美	欧洲	亚洲
外周T细胞淋巴瘤-非特指(PTCL-NOS)	34.4	34.3	22.4
血管免疫母细胞淋巴瘤(Angioimmunoblastic)	16	28.7	17.9
ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL, ALK positive)	16	6.4	3.2
ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL, ALK negative)	7.8	9.4	2.6
NK/T细胞淋巴瘤(NKTCL)	5.1	4.3	22.4
成人T淋巴母细胞淋巴瘤(ATLL)	2	1	25
肠病型T细胞淋巴瘤(Enteropathy-type)	5.8	9.1	1.9
肝脾T细胞淋巴瘤(Hepatosplenic)	3	2.3	0.2
原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤(Primary cutaneous ALCL)	5.4	0.8	0.7
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤(Subcutaneous panniculitis-like)	1.3	0.5	1.3
T细胞淋巴瘤-未分类(Unclassifiable T-cell)	2.3	3.3	2.4

Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25):4124-30.

- 北美及欧洲，PTCL-NOS最常见
- 东亚地区，NK/T细胞淋巴瘤和ATLL的发病率最高



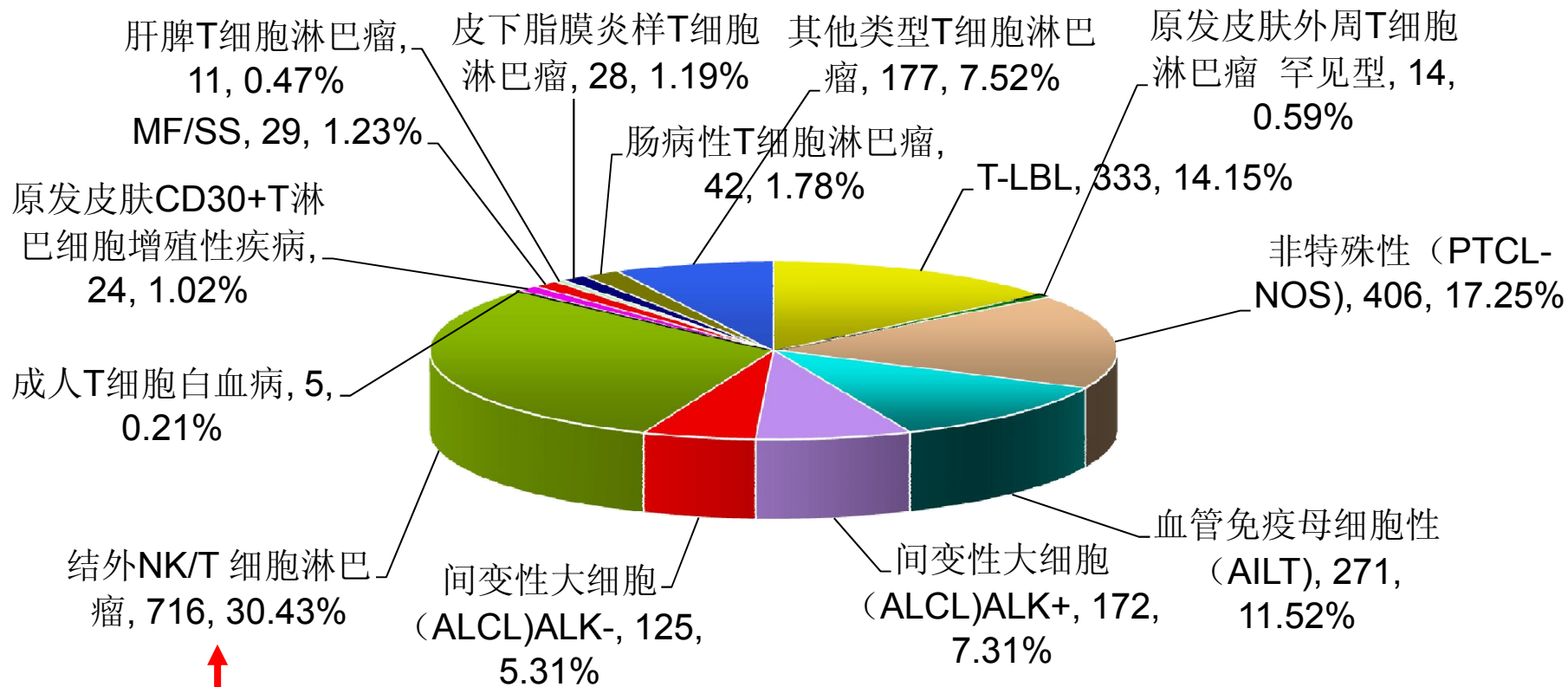
第七届中国肿瘤内科大会 (CSMO)

第二届中国肿瘤医师大会 (CACO)



中国85家医院上传淋巴瘤病例

2009年8月-2010年04月NHL-T亚型分类数量比例图



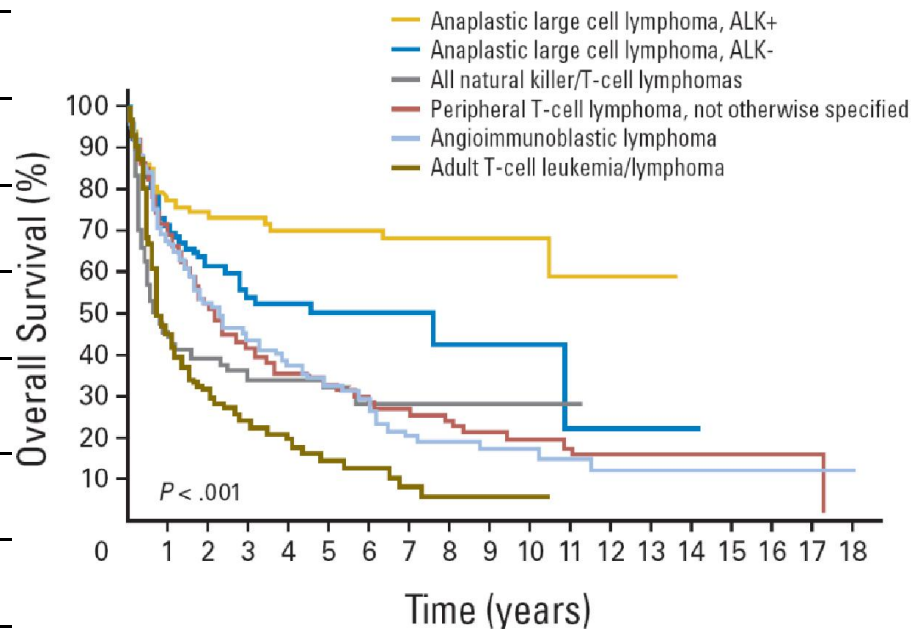
↑
 ➔ 在中国，NK/T细胞淋巴瘤发病率也明显很高

Yang QP. et al., Subtype Distribution of Lymphomas in Southwest China: Analysis of 6,382 Cases Using WHO Classification in a Single Institution. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:77



PTCL患者预后

PTCL亚型	5-Year OS		
	%	IPI 0/1	IPI 4/5
外周T细胞淋巴瘤-非特指 PTCL-NOS	32	50	11
血管免疫母细胞淋巴瘤 Angioimmunoblastic	32	56	25
鼻腔NK/T细胞淋巴瘤 Nasal NKTL	42	57	0
鼻外NK/T细胞淋巴瘤 Extranasal NKTL	9	17	20
成人T淋巴母细胞淋巴瘤 ATLL	14	28	7
ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤 ALCL, ALK+	70	90	33
ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤 ALCL, ALK-	49	74	13
肠病型T细胞淋巴瘤 Enteropathy-type	20	29	14
原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤 Primary cutaneous ALCL	90	100	NA
肝脾T细胞淋巴瘤 Hepatosplenic	7	0	0
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤 Subcutaneous panniculitis-like	64	60	0



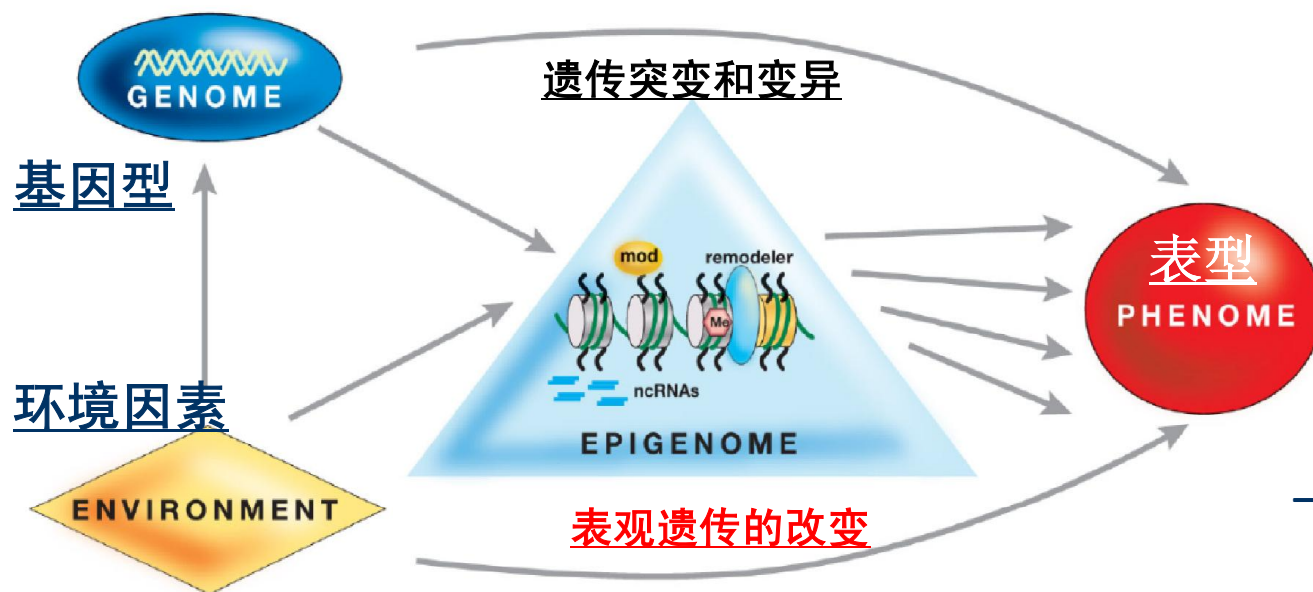
- ➡ PTCL在现行治疗手段下的预后情况在所有恶性肿瘤中属于较差一类
- ➡ 其中鼻外NK/T淋巴瘤的预后与IPI评分无关，总体上预后更差

Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26(25):4124-30.

我国PTCL治疗未能满足的现状

- 对大多数患者采用CHOP或CHOP类似的方案作为一线治疗
- 对于复发或难治性PTCL，缺乏标准药物推荐治疗手段
- 更为激进的化疗方案只增加毒性，并不提高疗效
- 国际新药的高昂价格远超中国患者所能承受，且其关键性注册临床试验没有包括中国PTCL患者和亚型特点
- 在中国，尚没有针对PTCL的靶向药物得以批准
- 针对与肿瘤发生、发展密切相关的表观遗传对肿瘤多条信号通路改变的**重新编程（Reprogramming）**可能提供一种全新的治疗手段，产生更为持久的治疗效果

遗传突变和表观遗传改变是 肿瘤耐药、复发和转移的生物学基础



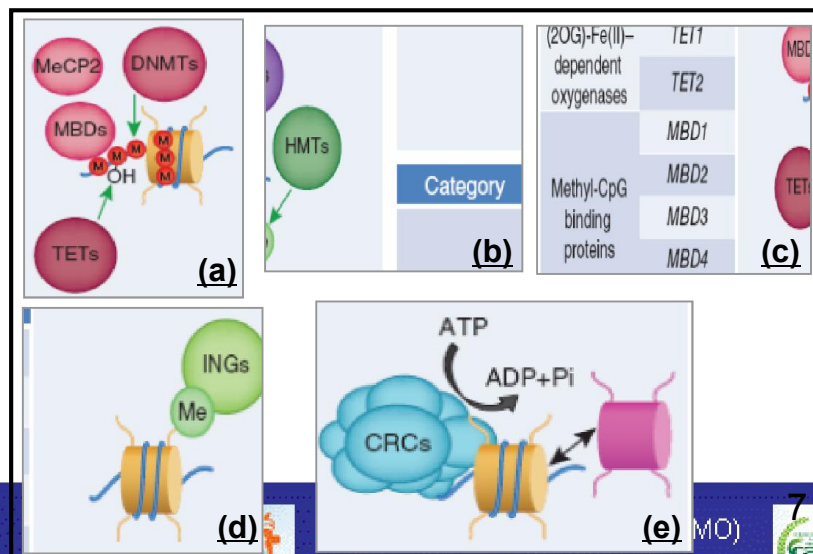
肿瘤的关键表型特征

- **Heterogeneity**
异质性
- **Plasticity**
可塑性
- **Stemness**
干细胞样
- **Immune evading**
免疫逃逸

——耐药、复发、转移的生物学基础

表观遗传的调控方式

- **DNA甲基化 - (a)**
- **组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化 - (b), (c)**
- **组蛋白结合蛋白 - (d)**
- **ATP依赖的染色质重构复合体 (CRCs) - (e)**
- **ncRNA (非编码RNA, microRNA)**

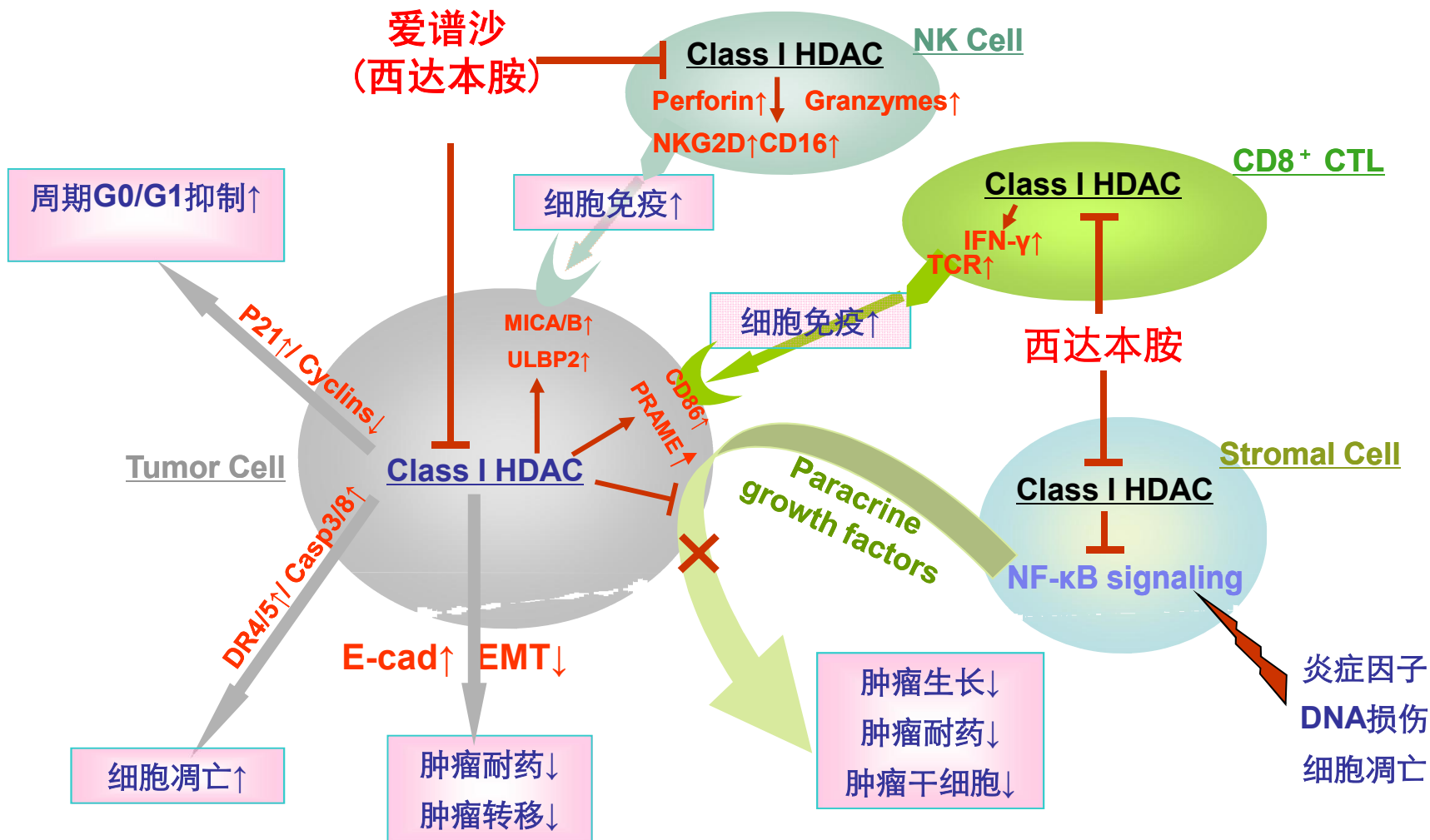


Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med.* 2011; 17(3):330-9.

西达本胺：新颖的表观遗传调控剂

西达本胺通过选择性地抑制组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylases, HDAC）亚型1、2、3和10参与肿瘤细胞的**表观遗传调控**(Epigenetic Modulation)，具体针对特定区域染色质进行**重塑**(Chromatin Remodeling)来**重新编程**肿瘤细胞中被改变的多条信号传递通路，并由此实现其**靶向抗肿瘤**作用：

- 重新表达与肿瘤细胞分化、生长抑制相关的基因（**抑癌基因**）
- 诱导淋巴及血液肿瘤细胞分化和凋亡（**单药治疗**）
- 调控 T_{reg} 、NK、T及B细胞的细胞因子和免疫活性，选择性抑制剂能够抑制 Treg从而刺激免疫系统介导的抗肿瘤作用（**单药及联合治疗**）
- 诱导肿瘤干细胞分化、逆转上皮细胞向间充质细胞的表型转化（EMT），从而抑制肿瘤细胞产生耐药性、复发、侵袭和转移（**联合治疗**）
- 除淋巴及血液细胞外，对多数正常组织细胞影响弱（**靶向特征**）



西达本胺靶向于多细胞、多条信号传递通路的抗肿瘤分子作用机制

1. Liu L, et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2010; 392(2):190-195.
2. Dong M, et al., *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2012; 69(6):1413-1422.
3. Gong K, et al., *Biochem J.*, 2012; 443(3):735-746.
4. Wang H, et al., *Mol Med Report*, 2012; 5(6):1503-1508.
5. Ning ZQ, et al., *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2012; 69(4):901-909.

西达本胺临床研究进展

■ 单药治疗T细胞非霍奇金淋巴瘤

- **PTCL**：在中国以罕见病用药身份于**2012**年第二季度完成**NDA**临床试验 (**CHIPEL**)，第四季度完成**NDA**申报。临床试验显示其疗效与其它获批上市的**PTCL**药物具有可比性，但具有明显更好的耐受性。
- **CTCL**：在中国以罕见病用药身份开展**NDA**试验，预期**2013**年第三季度完成

■ 联合PC治疗晚期非小细胞肺癌

- **Ib**期临床试验于**2012**年第一季度完成 (对脑转移患者显示出潜在疗效)
- **II**期临床试验于 **2012**年第四季度启动 (受试者为 **EGFR**野生型，进行**E-cad** 分层)

■ 国际研究进展

- 在美国进行的**I**期临床试验于**2012**年第四季度完成



西达本胺I期临床试验概况

■ 试验开展时间

2007年4月至2008年5月

■ 入组患者

31例晚期实体瘤或复发/难治淋巴瘤患者

■ 给药方案

根据其药代特征，每周2次或3次，连续服药4周后停药2周作为一个周期

耐受性

■ 每周2次的给药方案：6个剂量组未见DLT出现

■ 每周3次的给药方案：起始剂量为50mg，入组的2例患者均出现DLT（3级腹泻和呕吐），将剂量降低为32.5mg，入组的患者无DLT出现

■ **MTD 确定为每周3次，32.5mg/次；或每周2次，50mg/次**

初步有效性

■ 入组患者31例，其中22例每周服药2次，剂量分别为5, 10, 17.5, 25, 32.5和50mg；9例患者每周服药3次。

■ 一个疗程结束后，在25例有基线可测量病灶的病人按RESCIST标准观察了初步疗效，有**5例PR**（4例T细胞型非霍奇金淋巴瘤，1例颌下腺腺样囊腺癌），11例SD（B细胞淋巴瘤及多种实体瘤），9例PD。

Dong M, et al.. Cancer Chemother Pharmacol., 2012; 69(6):1413-1422

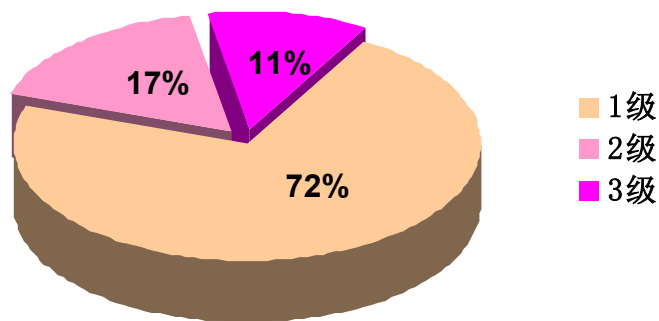


第七届中国肿瘤内科大会 (CSMO)

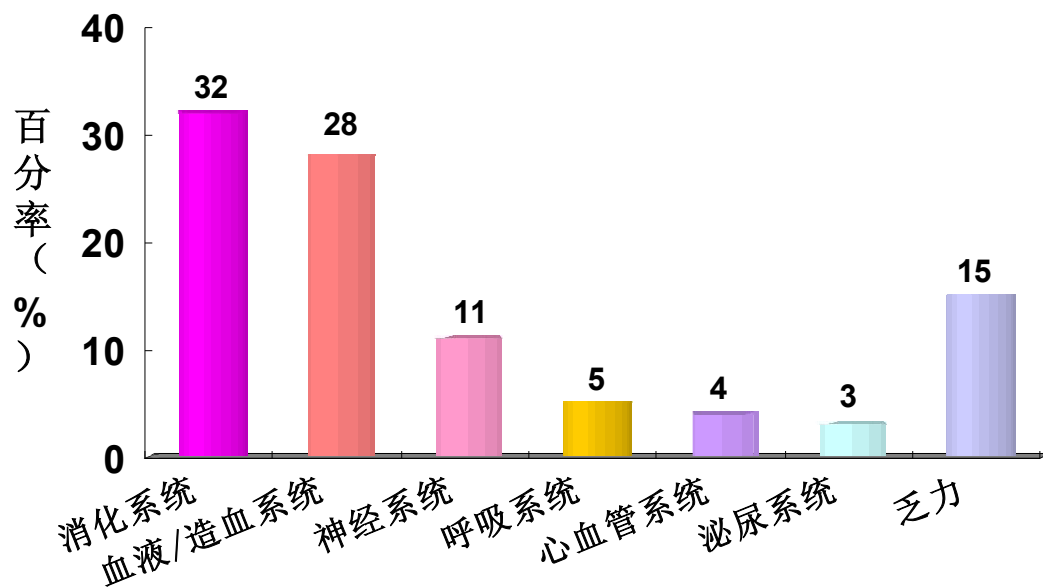
第二届中国肿瘤医师大会 (CACO)



西达本胺I期临床试验安全性结果



不良反应程度分布



不良反应系统分布

- 31例患者共发生75件不良反应，1级占72%，2级17%，3级占11%，无4级不良事件
- 常见不良反应主要为消化道症状、血液毒性和乏力
- 剂量限制性毒性为3级消化道反应（呕吐和腹泻）
- 在25例可评价疗效的患者中，每周服药3次的不良反应发生率明显高于每周服药2次
- 其他HDAC抑制剂常见的如导致心电图QTc间期延长的情况在西达本胺的I期临床试验中未出现

Dong M, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2012; 69(6):1413-1422



第七届中国肿瘤内科大会 (CSMO)

第二届中国肿瘤医师大会 (CACO)



西达本胺II期临床试验设计

■ 试验设计: 多中心, 开放

■ 给药方案:

✓ 探索性II期: 两个不同剂量组 (30mg, 50mg), 每组每周口服2次、连续服药2周后, 停药休息1周

✓ 关键性II期: 1. 西达本胺片治疗复发或难治性外周T细胞淋巴瘤的II期临床试验
Phase II Study of **Chidamide** in Patients with Relapsed or Refractory **Peripheral T-cell Lymphoma (CHIPEL)** 方案号 (TG0902CDM)
2. 30mg每周口服2次、无停药休息周;
3. CDE依据美国FDA的最新批准药物要求, 进一步要求本注册性临床试验预设参与试验的患者人数 (79)、预设主要疗效指标值 (27%) 及有效性统计阈值及增加统计持续大于3个月的客观缓解率 (DOR) 为次要疗效指标
4. 设立独立专家委员会评价临床试验结果。

■ 主要疗效指标: 客观缓解率 (ORR)

■ 疗效评价标准: 国际淋巴瘤协作组的非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准 (IWC)



患者人数分布

探索性II期	19
30mg 组	9
50 mg 组	10
全分析集 (FAS)	19
安全分析集 (SAS)	19
关键性II期 (CHIPEL)	83
FAS	79
SAS	83

患者统计学资料

探索性II期试验

年龄中位数 (岁)	51.0
性别 (男 : 女)	14 : 5
首次诊断距入组的时间(中位数)	1.41
复发次数 (范围)	0~4
PTCL 亚型	
PTCL-U	17
其他	2

关键性II期试验 (CHIPEL)

年龄中位数 (岁)	53.0
性别 (男 : 女)	53 : 26
首次诊断距入组的时间(中位数)	1.06
复发次数 (范围)	1~4
PTCL 亚型及百分比	
PTCL-U	23 (29.1%)
结外NK/T细胞淋巴瘤, 鼻型	16 (20.3%)
间变大细胞淋巴瘤	16 (20.3%)
外周T细胞淋巴瘤, 其它类型	10 (12.7%)
血管免疫母细胞淋巴瘤	9 (11.4%)
肠病相关性T细胞淋巴瘤	2 (2.5%)
CD4阳性的外周T细胞淋巴瘤	1 (1.3%)
外周T细胞淋巴瘤 (Lennert亚型)	1 (1.3%)
转化的蕈样霉菌病	1 (1.3%)



主要疗效指标结果

疗效指标	探索性II期		关键性II期 (CHIPEL)	
	30 mg (N=9)	50mg (N=10)	研究者 (N=79)	IRC (N=79)
CR (%)	1	1	8	7
CRu (%)	0	1	3	4
PR (%)	0	2	12	11
CR+CRu (%)	3 (16)		11 (14)	11 (14)
ORR (%)	5 (26)		23 (29)	22 (28)

IRC: 独立专家委员会



起效时间（TTR）和缓解持续时间（DOR）

终点	探索性II期(N=19)	关键性II期(N=83) (CHIPEL)
TTR中位数(天) 范围	49.5 22, 81	43.0 36, 129
DOR中位数(天) 范围	439.0 59, 1010+	182.0 32+, 603+
DOR > 3月 例数 (%)	4 (21)	19 (24)

病例报告（CRF号：11002）

- 性别年龄：男，38岁
- 病理诊断：PTCL-U
- 临床分期：IIA
- 首次诊断日期：2007年3月
- 既往治疗：MHOP 1周期、CHOP 5周期、MOEP 5周期、放疗22次
- 入组时间：2009年5月
- 给药方案：30mg，每周口服2次、连续服药2周后停药休息1周
- 最佳疗效评价：CR

病例报告（CRF号：11002）

主要的评估节点数据（PET/CT）

淋巴结及器官 病灶部位	病灶评估检查时间及测量结果（单位：cm）			
	基线期	疗后12周	疗后18周	疗后23个月
	2009-5-15	2009-8-28	2009-10-13	2011-4-27
1. 后颈部	3.0×2.0	0×0	0×0	0×0
2. 左侧横突棘肌处	2.5×1.5	2.0×1.5	1.5×1.0	0×0
3. 右侧颈部淋巴结	1.5×0.8	0×0	0×0	0×0
4. 右下颌小淋巴结	1.0×0.8	0×0	0×0	0×0
5. 右侧腰大肌	0.6×0.4	0×0	0×0	0×0
6. 左侧颈部淋巴结	1.2×0.8	0×0	0×0	0×0
SPD* (cm²)	12.95	3.0	1.5	0
SPD变化率(%)	—	-76.83%	-88.41%	-100%
疗效评价结果	—	PR	CRu	CR

注：* SPD：病灶最大垂直径乘积之和



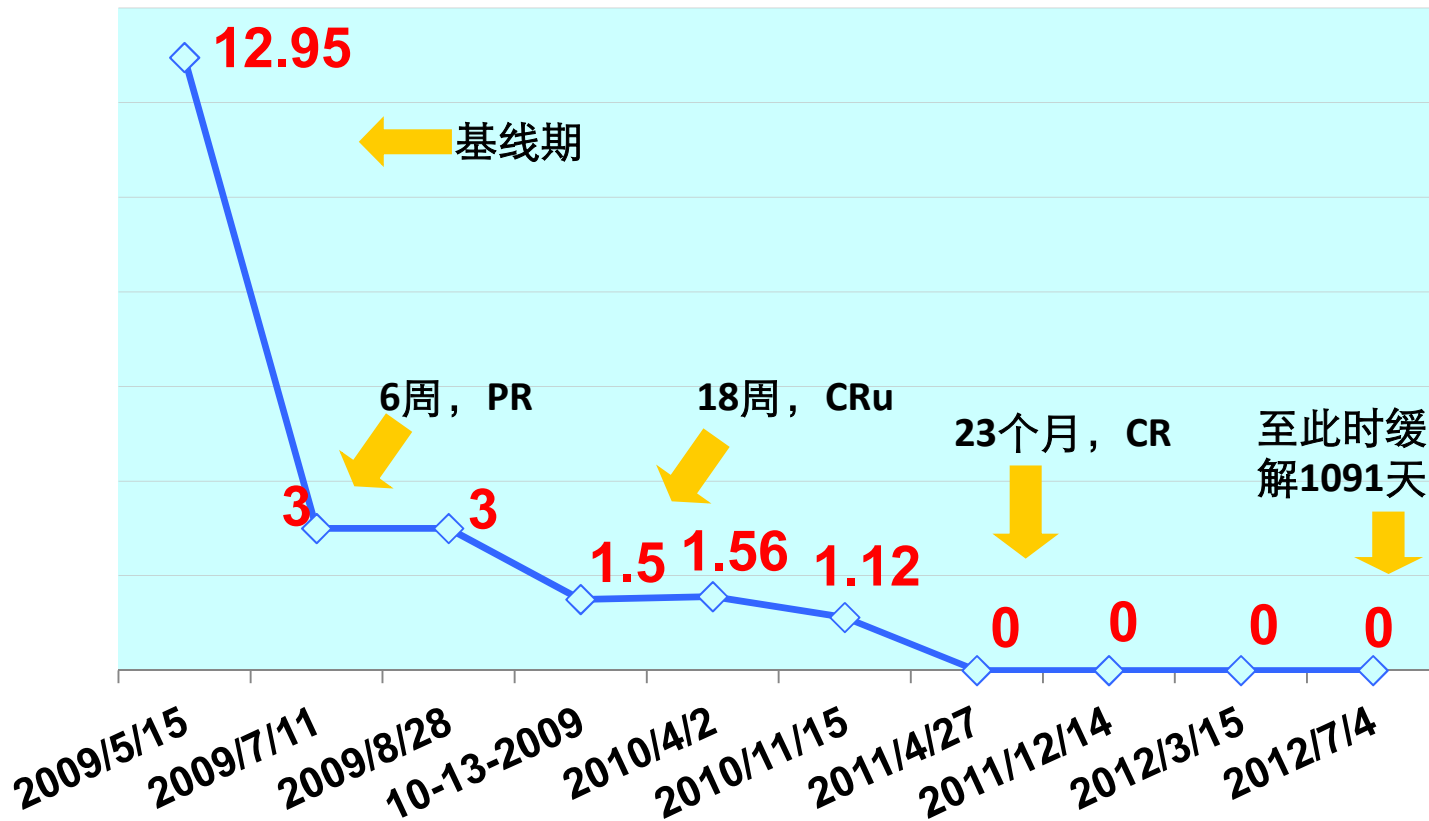
第七届中国肿瘤内科大会（CSMO）

第二届中国肿瘤医师大会（CACO）



病例报告 (CRF号: 11002)

病灶SPD值对应评价时间变化图



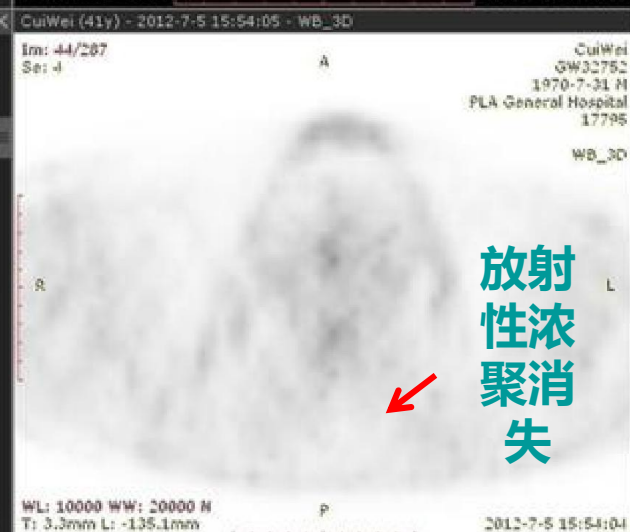
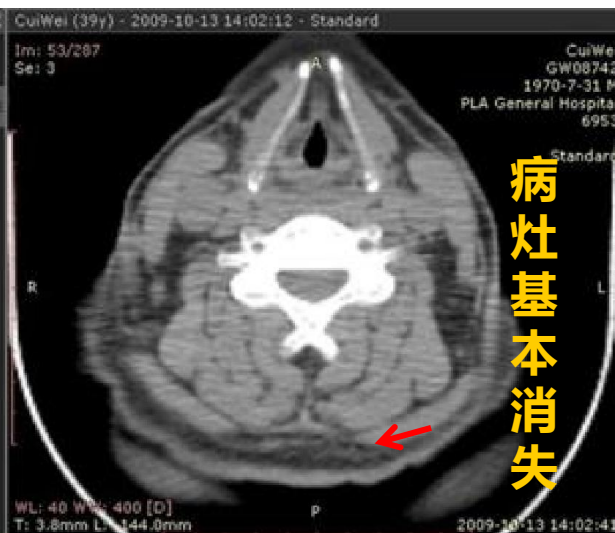
病例报告 (CRF号: 11002)

后颈部皮下

基线期

服药后18周

服药后3年



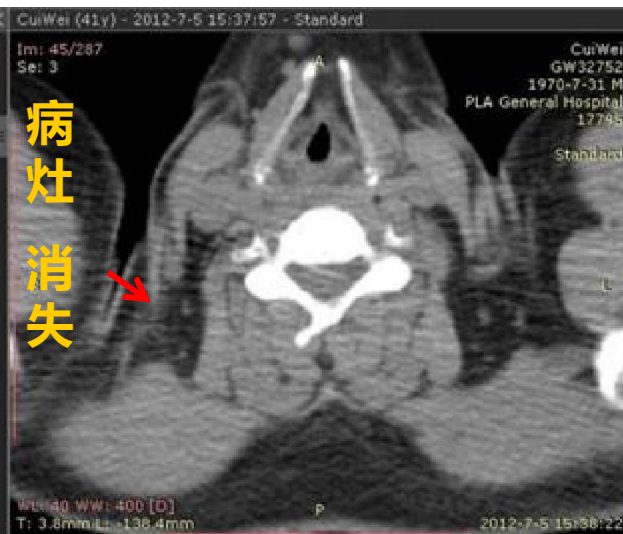
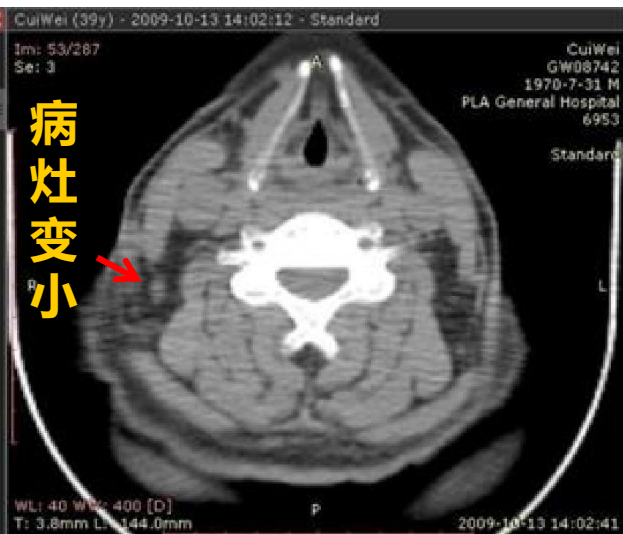
病例报告 (CRF号: 11002)

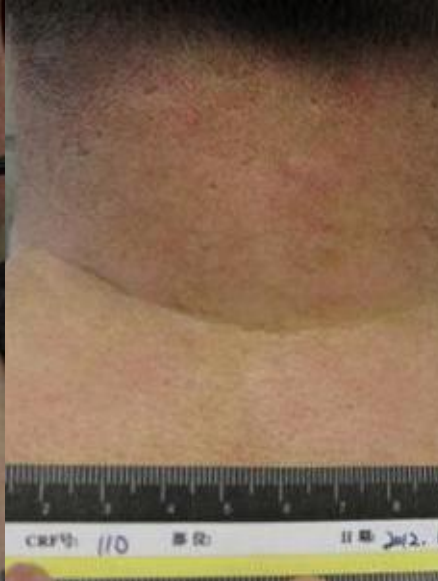
右颈部淋巴结

基线期

服药后18周

服药后3年





PTCL110
皮肤缓解案例

基线期

服药后6周

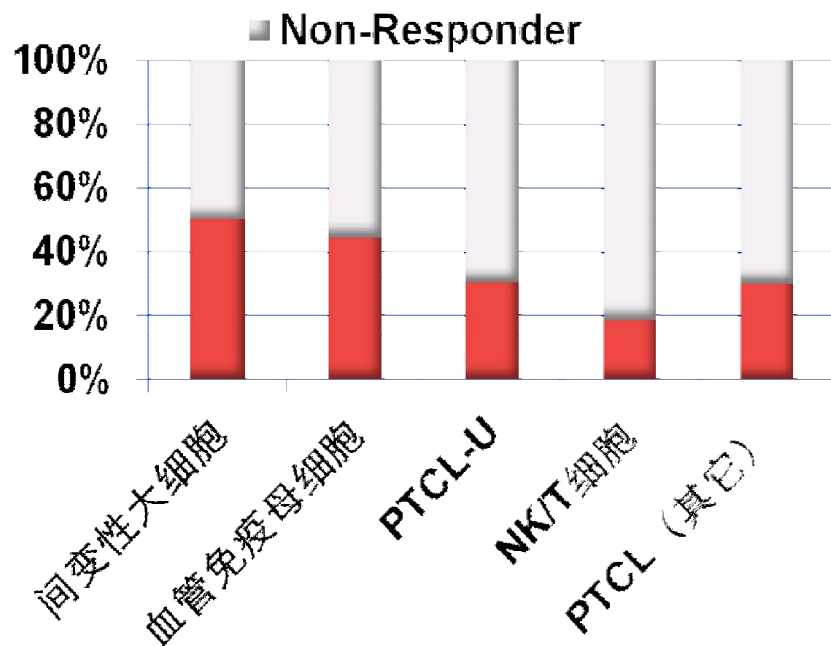
服药后12周



不同患者人群疗效

关键性试验 (CHIP-EL) 各病理亚型入组比例

病理亚型	西达本胺 (FAS, N=79)
外周T细胞淋巴瘤-非特指型 (PTCL-U)	23 (29%)
NK/T细胞淋巴瘤, 鼻型	16 (20%)
间变性大细胞淋巴瘤	16 (20%)
血管免疫母细胞淋巴瘤	9 (11%)
肠病相关性T细胞淋巴瘤	2 (3%)
转化的蕈样霉菌病	1 (1%)
外周T细胞淋巴瘤, 其它类型	10 (13%)



入组比例>10%的不同病理亚型疗效缓解情况

- 结果显示, 在入组比例>10%的4种病理亚型中, 西达本胺对间变性大细胞淋巴瘤 (68.8% ALK⁻)、血管免疫母细胞淋巴瘤、PTCL-U的缓解率均 $\geq 30\%$, 仅NK/T细胞淋巴瘤的缓解率相对较低。
- 统计分析还显示, 既往不同化疗方案数、不同性别、不同年龄段、不同体重这些亚群因素与西达本胺的疗效反应之间, 无明显相关性。

不良事件 (AE) 概况

事件	总数 (N=102)	探索性II期 (N=19)	关键性II期 (CHIPEL) (N=83)
至少发生一件AE的例数 (%)	82 (80)	14 (74)	68 (82)
≥3级AE例数 (%)	38 (37)	6 (32)	32 (39)
至少发生一个导致停用试验药物AE	17 (17)	3 (16)	14 (17)
严重不良事件 (SAE)	8 (8)	1 (5)	7 (8)

最常见不良事件

事件名称	合计 (N=102)	≥3级 (N=102)	探索性II期 (N=19)	关键性II期 (CHIPEL) (N=83)
血小板计数降低	51 (50)	24 (24)	9 (47)	42 (51)
白细胞计数降低	38 (37)	13 (13)	5 (26)	33 (40)
嗜中性粒细胞计数降低	19 (19)	10 (10)	1 (5)	18 (22)
乏力	11 (11)	0 (0)	3 (16)	8 (10)
发热	11 (11)	0 (0)	4 (21)	7 (8)

严重不良事件 (SAE)

试验	事件名称	与药物关系
探索性II期	发热和血小板计数降低	肯定有关
关键性II期 (CHIPEL)	心源性猝死	研究者: 可能有关 独立专家委员会 (IRC): 无法判定
	血小板计数降低	肯定有关
	右脚趾坏疽	无关
	肠穿孔	无关
	白细胞升高	无关
	乳酸酸中毒	无关
	肺炎 和右侧腋窝淋巴结肿大	无关

西达本胺与国际两个PTCL上市药物的主要对比情况

	Pralatrexate (Folotyn) (2009年上市)	Romidepsin (FK228) (2011年上市)	西达本胺 (Chidamide) (2013新药申请)
作用机制	叶酸代谢抑制剂	非选择性HDAC抑制剂	选择性HDAC抑制剂
临床分期	II期	II期	II期
总体设计	多中心、单臂、非随机、开放	多中心、单臂、非随机、开放	多中心、单臂、非随机、开放
给药途径	静脉	静脉	口服
主要疗效指标	客观缓解率 (ORR)	完全缓解 (CR+CRu) 率	ORR
次要疗效指标	<ul style="list-style-type: none"> ■ 缓解持续时间 (DOR) ■ 无进展生存期 (PFS) ■ 总生存期 (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ORR ■ DOR ■ 到达疾病进展时间 (TTP) ■ PFS ■ ECOG体力评分变化 	<ul style="list-style-type: none"> ■ DOR>3个月的百分率 ■ 起效时间 (TTR) ■ DOR ■ PFS ■ OS
入组病例数 (关键性试验)	115	131	83



人口学资料和基线期一般情况

		Pralatrexate (N=111)	Romidepsin (N=130)	西达本胺 (N=79)
年龄 (岁)	中位数	59.0	61	49.6
	平均数	57.7	/	53.0
性别	男	76 (68%)	88 (68%)	53 (67%)
	女	35 (32%)	42 (32%)	26 (33%)
PTCL病程 (首次诊断距入组的时间)		15.6个月	1.3年	1.06年
既往PTCL 治疗次数	中位数	3	2	3
	范围	1~13	1~8	1~12
ECOG体力 评分	0	/	46 (35%)	28 (35%)
	1	/	66 (51%)	50 (63%)
	2	/	17 (13%)	1 (1%)

入组病例病理亚型分布

病理亚型	Pralatrexate (FAS N=109)	Romidepsin (FAS N=130)	西达本胺 (FAS N=79)
外周T细胞淋巴瘤-非特指型	59 (53%)	69 (53%)	23 (29%)
间变大细胞淋巴瘤	17 (15%)	22 (17%)	16 (20%)
血管免疫母细胞淋巴瘤	13 (12%)	27 (21%)	9 (11%)
转化的蕈样霉菌病	12 (11%)	1 (1%)	1 (1%)
母细胞性NK淋巴瘤	4 (4%)	0	0
T/NK细胞淋巴瘤，鼻型	2 (2%)	1 (1)	16 (20%)
结外外周T/NK细胞淋巴瘤非特指型	1 (<1%)	0	0
成人T细胞白血病/淋巴瘤	1 (<1%)	0	0
肠病相关性T细胞淋巴瘤	0	6 (5%)	2 (3%)
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤	0	1 (1%)	0
皮肤γ/δ T细胞淋巴瘤	0	3 (2%)	0
外周T细胞淋巴瘤（Lennert亚型）	0	0	1 (1%)
CD4阳性的外周T细胞淋巴瘤	0	0	1 (1%)
外周T细胞淋巴瘤，其它类型	0	0	10 (12.7%)

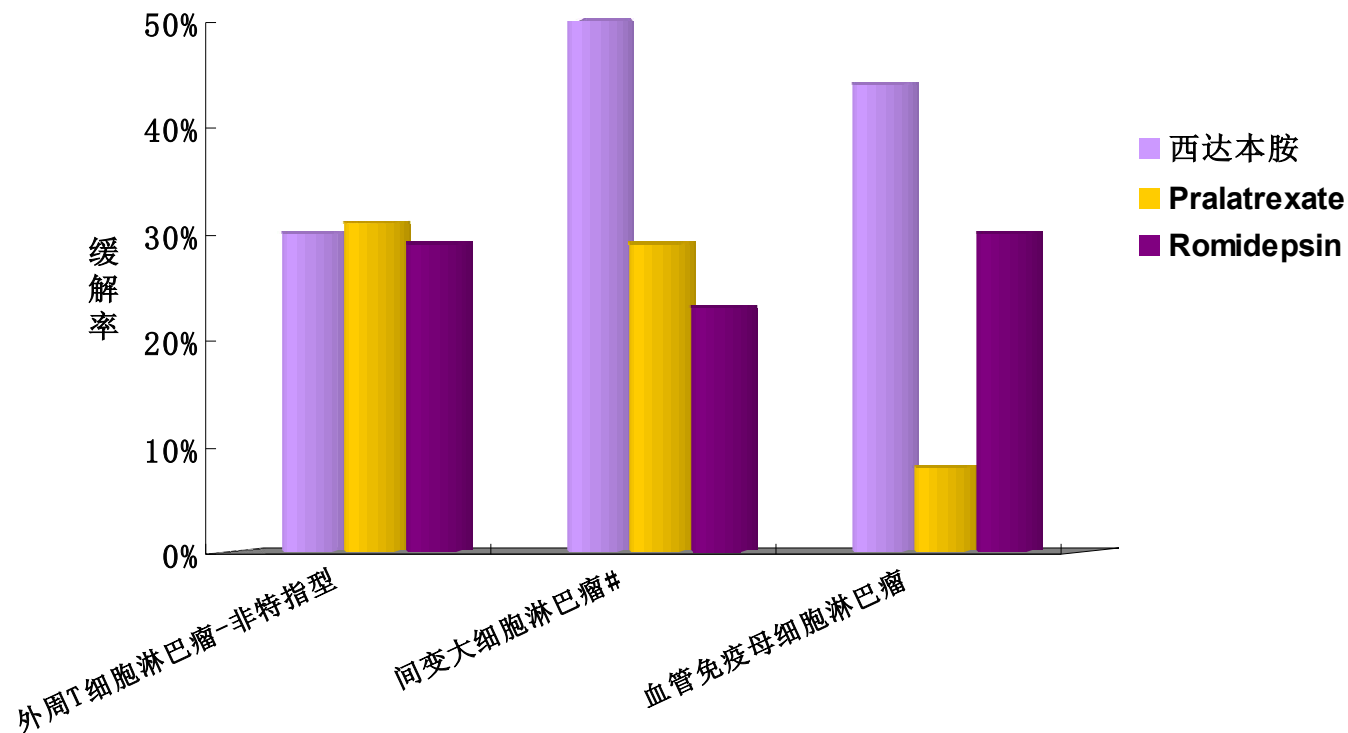
主要疗效指标结果

疗效指标	Pralatrexate (FAS N=109)		Romidepsin (FAS N=130)		西达本胺 (FAS N=79)	
	研究者	IRC	研究者	IRC	研究者	IRC
PR 例数 (%)	23 (21)	20 (18)	17 (13)	14 (11)	12 (15)	11 (14)
CRu 例数 (%)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	6 (5)	3(4)	4(5)
CR 例数 (%)	15 (14)	7 (6)	19 (15)	13 (10)	8 (10)	7 (9)
ORR 例数 (%)	42 (39)	29 (27)	38 (29)	33 (25)	23 (29)	22 (28)
(CR+CRu) 率 (%)	19 (18)	9 (8)	21 (17)	19 (15)	11 (14)	11 (14)
DOR >3m 例数 (%)	13 (12)		NA		19(24)	

NA:没有此数据



常见PTCL病理亚型缓解率



入组比例>10%的PTCL亚型缓解率对比

注：#，西达本胺入组ALK阴性患者11例（11/16，68.8%）、ALK阳性患者3例（3/16，18.8%）、未知2例（2/16，12.5%），其缓解率分别为45.5%（5/11）和33.3%（1/3）、50%（1/2），总体缓解率50%。

安全性概况

主要安全性指标	Pralatrexate (SAS, N=111)	Romidepsin (SAS, N=131)	西达本胺 (SAS, N=83)
至少发生一件AE的例数 (%)	111 (100)	126 (96)	68 (82)
1~2级AE例数 (%)	29 (26)	40 (30)	36 (43)
≥3级AE例数 (%)	82 (74)	86 (66)	32 (39)
至少发生1件SAE的例数 (%)	49 (44)	60 (46)	7 (8)

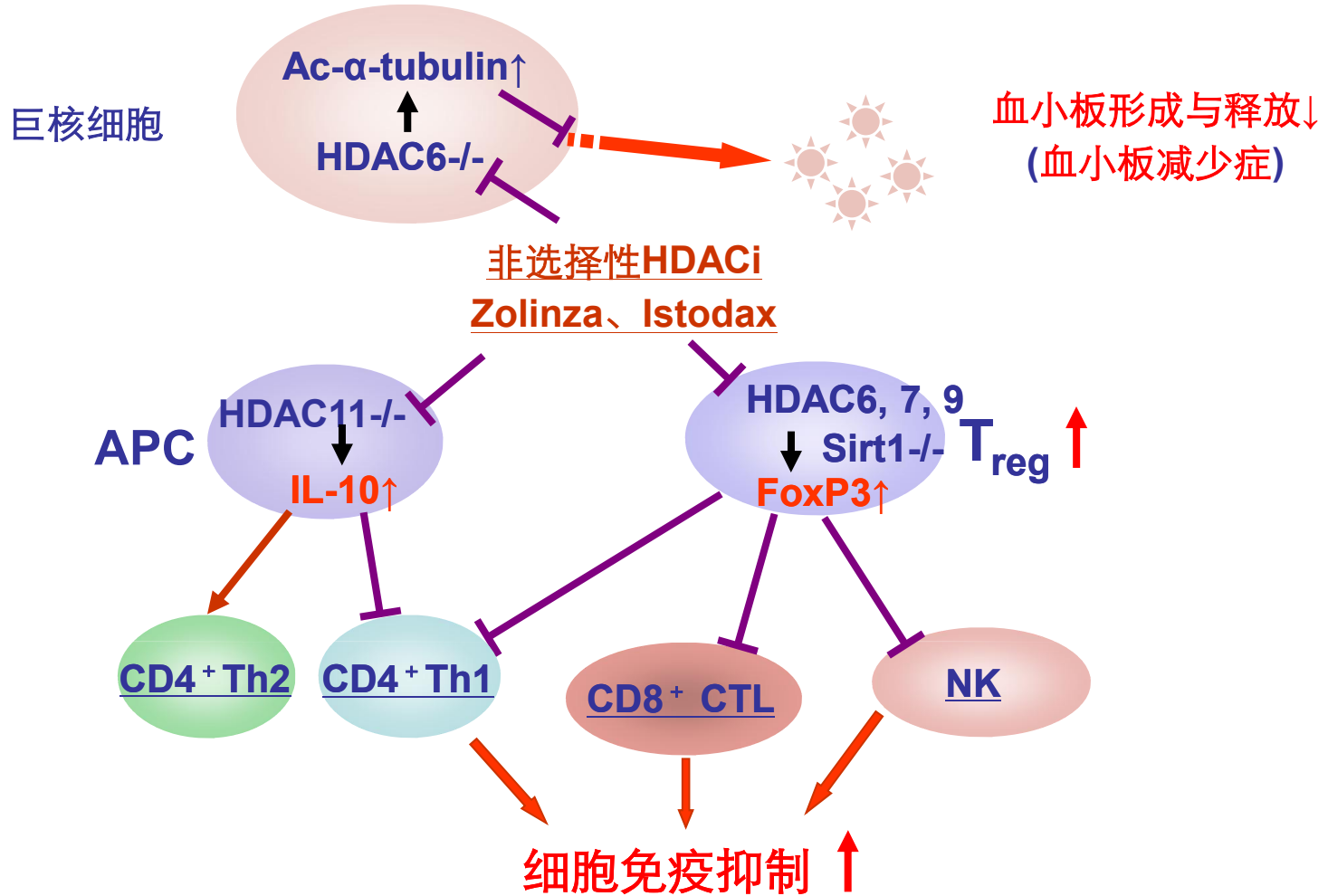


常见不良事件

■■■■■■■■■■以上以西达本胺≥3级AE例数高低排序, ■■■■■■■■■以下以Pralatrexate ≥3级AE例数高低排序

不良事件名称	Pralatrexate (SAS N=111)		Romidepsin (SAS N=131)		西达本胺 (SAS N=83)	
	所有级别例数 (%)	≥3级例数 (%)	所有级别例数 (%)	≥3级例数 (%)	所有级别例数 (%)	≥3级例数 (%)
血小板降低	45 (41)	36 (33)	53 (41)	32 (24)	42 (51)	18 (22)
白细胞降低	12 (11)	8 (8)	16 (12)	8 (6)	33 (40)	11 (13)
中性粒细胞降低	28 (25)	24 (22)	39 (30)	26 (20)	18 (22)	9 (11)
血红蛋白降低	38 (34)	20 (18)	32 (24)	14 (11)	7 (8)	4 (5)
食欲下降/厌食	18 (16)	3 (3)	37 (28)	2 (2)	7 (8)	2 (2)
呕吐	28 (25)	2 (2)	51 (39)	6 (5)	4 (5)	1 (1)
血钾降低	18 (16)	5 (5)	14 (11)	3 (2)	2 (2)	1 (1)
肝功能异常	14 (13)	6 (5)	/	/	2 (2)	1 (1)
头痛	13 (12)	0 (0)	19 (15)	/	1 (1)	1 (1)
粘膜炎	79 (71)	24 (22)	/	/	0 (0)	0 (0)
乏力	40 (36)	8 (7)	72 (55)	11 (8)	8 (10)	0 (0)
恶心	46 (41)	4 (4)	77 (59)	3 (2)	7 (8)	0 (0)
腹痛	13 (12)	4 (4)	18 (14)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
背痛	14 (13)	3 (3)	/	/	1 (1)	0 (0)
腹泻	25 (23)	2 (2)	47 (36)	3 (2)	7 (8)	0 (0)
发热	38 (34)	2 (2)	46 (35)	7 (5)	7 (8)	0 (0)
瘙痒	16 (14)	2 (2)	/	/	1 (1)	0 (0)





非选择性HDACi (抑制细胞免疫) vs 亚型选择性HDACi(刺激诱导细胞免疫)作用机制及差异化活性示意图

1. Iancu-Rubin C, et al., *Exp Hematol.*, 2012; 40(7):564-74.
2. Woan KV, et al., *Immunology and Cell Biology*, 2012; 90:55–65.
3. Beier UH, et al., *Sci. Signal.*, 2012; 5(229): ra45.
4. Villagra A, et al., *Nature Immunology* 2008; 10:92 – 100.

5. Georgopoulos K., *Nature Immunology* 2009; 10(1):13-4.
6. Shakespear MR, et al., *Trends in Immunology* 2011; 32(7):335-343.
7. Pan F., et al., *Sciences Signaling* 2012; 5(235): pe32

总结

- 以独立专家委员会评估出的西达本胺主要疗效指标客观缓解率28%，与国际相同适应症上市药物Pralatrexate（27%）和Romidepsin（25%）具有可比性；西达本胺的持续3个月缓解率（24%）显著高于 Pralatrexate（12%）。
- 总体上说，西达本胺单药治疗的毒性反应是可耐受的，并具有可控性。
- 西达本胺显示出较好的效益/风险比，其口服方式更便于患者使用。对于迫切需要安全有效治疗手段的复发或难治性外周T细胞淋巴瘤（PTCL）患者、尤其是中国患者来说，西达本胺是一个有着显著优势的安全有效的治疗选择。



西达本胺疗效反应特点分析

- 根据我们的临床观察体会，西达本胺对于有皮肤病灶，尤其是针对顽固的放、化疗难以消除的外周T细胞淋巴瘤患者，有较好的疗效。
- 对于肿瘤负荷较小的患者起效时间较快，对于肿瘤负荷较大的患者为尽快起效可以考虑进行放化疗联合治疗。
- 由于本试验所选择评价标准为“相对基线期病灶缩小50%以上”，而非RECIST标准的“30%”，因此虽然有些患者疗效未达到缓解，而保持长期稳定，也是一种临床获益。
- 对于能够从表观遗传调控剂西达本胺治疗中获益的患者，其缓解维持时间普遍较长，显示出长期获益的特征。
- 表观遗传调控剂西达本胺为口服给药方式，使用便利，安全性好。



未来临床研究展望

- 肿瘤负荷大小与单药治疗疗效的观察？
- 侵袭性强、肿瘤负荷大的复发难治性T淋巴瘤，与其他疗法联合应用的探索？（化疗、放疗、免疫治疗、靶向药物联合）
- 在其他疗法产生耐药、进展后，使用西达本胺是否能改善或恢复对以前治疗方案的疗效？
- 部分患者可以在非常安全的低剂量起效，在联合其他治疗时，合理剂量摸索、最佳给药方案、给药次序的探索研究？

感谢参与本次临床试验研究的所有患者、15家GCP基地、各单位的牵头专家及医护人员

