

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.013

· 转化医学 ·

治疗非小细胞肺癌新药纳武单抗的研发和临床转化

Development and clinical transformation of nivolumab for treatment of non-small cell lung cancer

彭词艳 综述; 彭六保 审阅(中南大学湘雅二医院 药学部, 湖南 长沙 410011)

[摘要] 纳武单抗(nivolumab)为一全人源化IgG4单克隆抗体靶向PD-1免疫检查点抑制剂,主要通过克服患者体内的免疫抑制,重新激活免疫细胞来杀伤肿瘤细胞,是一种全新的抗肿瘤理念。纳武单抗作为抗PD-1受体免疫检查点抑制剂,可通过封闭T淋巴细胞的PD-1,阻断其与肿瘤细胞表面PD-L1结合,解除肿瘤细胞对免疫细胞的抑制,使免疫细胞重新发挥抗肿瘤免疫作用而杀伤肿瘤细胞。纳武单抗于2015年3月被美国FDA批准治疗铂基治疗进展后转移性鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)。7个月后, FDA在同样条件下批准该药物用于非鳞状NSCLC患者。本文主要介绍纳武单抗的药物作用机制、药效学、药动学、临床试验和安全性等的最新研究进展,为临床用药提供参考。

[关键词] 纳武单抗; 程序性死亡受体-1(PD-1); 非小细胞肺癌

[中图分类号] R730.54; R730.58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0798-04

肺癌是全球高发的恶性肿瘤之一,其病死率居恶性肿瘤的首位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌人数的85%~90%,分为非鳞状细胞癌(主要为腺癌)和鳞状细胞癌两种亚型。在多数NSCLC病例中,患者被确诊时往往处于不可切除的晚期阶段。对于这些NSCLC患者,治疗旨在控制症状、延长生存期。近年来靶向治疗药物在NSCLC治疗中取得了较好疗效,但对于无驱动基因突变的晚期NSCLC,目前仍以化疗为主,患者通常难以耐受或者OS较短。免疫检查点抑制剂在不同的恶性肿瘤中表现出高度活性。2015年3月,程序性死亡受体-1(PD-1)单克隆抗体纳武单抗(nivolumab, 商品名opdivo)在被美国FDA批准用于鳞状或非鳞状NSCLC的治疗,该药于2018年6月正式在中国上市,成为第一个进入中国市场的PD-1单抗药物。与标准二线化疗药物相比,纳武单抗具有生存优势^[1-2],从而提供了一种新的治疗选择。本文从纳武单抗的作用机制、药效学、药动力学、临床试验和安全性等几个方面对近年来的研究进展进行综述,旨在为NSCLC的临床治疗提供参考依据。

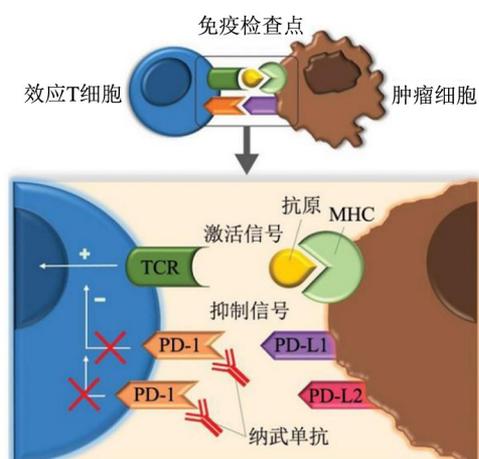
1 纳武单抗的作用机制与药效学

纳武单抗是一个完整的人IgG单克隆抗体,靶向PD-1免疫检查点的抑制剂,其与PD-1结合,防止与配体PD-L1(也称为B7-H1或CD274, PD-L2也称B7-DC或CD273;图1)相互作用^[3-4]。PD-1是一种由活化的T细胞表达的免疫调节受体,在任何炎症反应中都会被诱导。PD-1的主要作用是在外围组织限制免

疫反应和维持免疫耐受^[5-6],限制效应T细胞的活动和增强抑制性Treg细胞的活性^[3]。纳武单抗与PD-1相互作用后减弱PD-1/PD-L1的负信号,从而增强宿主的抗肿瘤免疫反应^[7]。临床前研究^[8-9]表明,抗体介导的PD-1/PD-L1通路阻断可导致T细胞计数(包括效应细胞和抗原特异性细胞)和调节细胞因子在体外和小鼠模型中的分泌增加。特异性单克隆抗体抑制PD-1与其配体PD-L1的相互作用,能够激活细胞免疫抗肿瘤活性,导致小鼠肿瘤消退^[7]。用纯化的外周血T细胞测定了纳武单抗与PD-1受体的相互作用,纳武单抗与PD-1在效应T细胞和记忆T细胞以及Treg细胞上具有高亲和力结合,从而阻止了其PD-L1和PD-L2的相互作用。临床数据^[10]显示,纳武单抗结合PD-1激活人类T细胞CD4⁺半数有效浓度(EC₅₀)0.64 nmol/L,抑制PD-1与其配体相互作用的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为2.52和2.59 nmol/L。纳武单抗对PD-1的高亲和力通过对循环T细胞PD-1结合率的分析证实了其对PD-1的高亲和力;平均峰值结合率是85%(70%~97%),平均稳态结合率为72%(59%~81%),即使在血清水平检测不到的情况下,稳态结合率仍然保持不变。重复注射纳武单抗(10 mg/kg)可导致PD-1结合率在每次计量后出现波谷和波峰,但未达到100%结合率^[11]。

[作者简介] 彭词艳(1982-),男,硕士,主管药师,主要从事临床药物治疗与研究,E-mail: pengciyan@163.com

[通信作者] 彭六保(PENG Liubao, corresponding author),博士,主任药师,教授,博士生导师,主要从事临床药学及药物经济学研究,E-mail: pengliubao@126.com



MHC:主要组织相容性复合体;PD-1:程序性死亡受体1;
PD-L1:程序性死亡受体配体1;PD-L2:程序性死亡受体配体
2;TCR:T细胞(抗原)受体

图1 PD-1受体的免疫调控作用及纳武单抗的作用机制

2 纳武单抗的药物动力学

在1项晚期或复发的实体瘤临床试验^[12]中,将18例实体瘤患者随机分配至3个剂量依次递增的队列中,每个队列6例患者。每例患者接受单剂量纳武单抗(1、3、10 mg/kg)治疗,随访3周。符合要求标准的患者进入第2阶段试验,每2周接受与第1阶段相同的剂量。结果,每剂量水平入组的纳武单抗平均消除半衰期为15.0~19.1 d不等,平均最大血药浓度(C_{max})为26.06~242.00 mg/ml不等,达到最大血药浓度的平均时间为2.99~3.02 h不等。在0.1~10 mg/kg剂量下, C_{max} 和AUC与剂量成正比,注射后第1天至第14天血浆峰浓度呈剂量正比增加。在每2周给药3 mg/kg时,纳武单抗的稳态血药浓度在12周内达到^[13],半衰期为12 d,纳武单抗的清除量随着体质量的增加而增加,从而为基于体质量给药提供理论依据。

3 纳武单抗的临床试验

纳武单抗在I b期剂量递增试验中对129例重度NSCLC患者001^[14]进行了评估,每2周给予1、3、10 mg/kg静脉注射1次,持续96周,3 mg/kg队列的中位OS长于1和10 mg/kg队列的中位OS(14.9 vs 9.2个月),中位无进展生存期(mPFS)为2.3个月,中位应答时间持续17.0个月,客观反应率(ORR)为17%,鳞状和非鳞状NSCLC相似。第2阶段002^[15]的单臂试验中,评价117例晚期鳞状NSCLC患者的纳武单抗活性,ORR是主要终点。14.6%(17/117)的患者获得了应答,26.6%(30/117)的患者病情稳定(SD),中位时间为3.3个月,SD患者反应持续时间为

6个月。纳武单抗的活性与PD-L1表达无关,51例PD-L1阴性患者中有7例得到应答。

随机开放标记的III期临床试验003^[1]中,用纳武单抗或多西他赛(docetaxel)治疗晚期鳞状NSCLC,OS为主要终点;与多西他赛治疗组相比,纳武单抗治疗组患者的OS明显更长(9.3 vs 6.0个月),纳武单抗降低41%的死亡风险(危险比为0.59;95%CI为0.44~0.79, $P<0.01$)。

一项铂类双重化疗(PT-DC)后非鳞状晚期NSCLC的III期随机试验004^[2],纳武单抗与多西他赛进行比较,OS为主要终点,正如之前在SCC中所见,纳武单抗治疗的患者OS改善(12.2 vs 9.4个月,死亡危险比为0.73;95%CI为0.59~0.89, $P<0.01$)。试验组12个月和18个月的OS率更长(51%和39% vs 39%和23%),ORR也较长(19%和12%),反应持续时间较长,中位反应时间为2.1 vs 2.6个月。在mPFS方面,免疫治疗并不优于化疗(2.3 vs 4.2个月)。亚组分析显示,接受第3次化疗的患者、中枢神经系统转移、EGFR突变的患者以及生活在南美、亚洲和澳大利亚的患者从化疗中获得更多的受益。OS和PFS的Kaplan-Meier曲线显示了化疗的早期优势,随后的曲线交叉显示了纳武单抗的优势。这一发现可以解释为什么化疗对未表达PD-L1但出现EGFR突变患者的最初益处。事实上,在这种情况下,试验药物在化疗方面的优势较小,相比之下,在CheckMate17^[6]试验中,Kaplan-Meier曲线具有较早的分离,尤其是OS。这可能与纳武单抗在整体鳞状NSCLC患者中的获益有关。

一项多中心多队列研究005^[7],评估纳武单抗单药或联合PT-DC治疗晚期NSCLC的有效性。在单药治疗中,纳武单抗给药52例,ORR为23%,27%的患者处于SD,疾病控制率(DCR)为50%。总体mOS为19.4个月,12个月OS率为73%(鳞状NSCLC为76%,非鳞状NSCLC为72%),18个月OS率为57%(鳞状NSCLC为42%,非鳞状NSCLC为63%)。在总病例中,mPFS为3.6个月,24周PFS为41%。无论PD-L1表达情况如何,均观察到纳武单抗的临床疗效,PD-L1表达量越大,ORR越高。联合用药组56例NSCLC患者,鳞状NSCLC组纳武单抗10 mg/kg+顺铂-吉西他滨,非鳞状NSCLC组为顺铂-培美曲塞,或者所有组纳武单抗5或10 mg/kg+卡铂-紫杉醇。计划化疗4周期结束后,患者单独接受纳武单抗治疗。在试验进行中,纳武单抗剂量为5 mg/kg的mPFS由4.8~7.1个月,而24周的PFS率则由38%~71%。PT-DC+纳武单抗10 mg/kg的mOS范围为11.6~19.2个月,而5 mg/kg+卡铂-紫杉醇未达到。PD-L1表达 ≥ 1

患者的 ORR 为 48%, PD-L1 表达 <1 的患者 ORR 为 43%。PD-L1 缺失或低表达时也会出现纳武单抗的临床疗效。

免疫治疗 NSCLC 的患者选择主要基于免疫组化检测 PD-L1 的表达。然而, PD-L1 最大的缺点是存在异质性。2018 年的中国临床肿瘤学会 (CSCO) 会议上有报道指出, 从 90 度进针与从 180 度进针获取组织标本的结果完全相反; 一个角度进针标本的 PD-L1 表达 50% 以上为阳性, 另一个角度标本检测为阴性。临床上不可能做 360 度穿刺以获取一个患者的组织标本。而不断积累的数据表明, 肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 在这方面的预测效用要大得多。一项回顾性试验 CheckMate (CM) 026^[18], 纳武单抗对比标准化化疗作为一线药物治疗 NSCLC, 入组了较多的 PD-L1 表达弱阳性的患者, 导致了阴性的结果。即使最初将 PD-L1 的阈值设置为 50%, 试验研究结果依然是阴性结果。而在试验亚组分析中, TMB > 10 Mb 患者的预后明显优于化疗组。TMB 可以很好地预测 PFS, 但是对 OS 的预测两条曲线拉不开, 也就是说 TMB 在抗原的特异性暴露方面具有优势。高 TMB 患者对免疫治疗可产生短期应答, 因而 ORR 较高, 但是长期生存的获益是否可以依赖肿瘤新抗原激发的免疫反应来持续维持尚未可知。在 CM012 试验^[19] 中, 纳武单抗联合伊匹单抗 (ipilimumab) 治疗晚期 NSCLC, TMB 较高的患者, 不管 PD-L1 是阳性还是阴性, PFS 都延长。在上述试验结果分析中, PD-L1 的表达与 TMB 的水平无关, 这表明这两种生物标志物在 NSCLC 很大程度上是独立的。

4 纳武单抗的安全性

在纳武单抗 I 期研究^[14] 中, 129 例 NSCLC 患者中, 41% 的患者出现了与治疗相关的各种不良事件, 最常见的包括皮肤、胃肠道和肺炎事件 (分别为 16%、12% 和 7%)。14% 的患者发生 3~4 级治疗相关不良事件, 疲劳 (3.1%) 和肺炎 (2.3%) 最为常见。有 3 例与治疗相关的死亡病例伴有肺炎, 肺炎的发生和纳武单抗剂量水平之间没有明确的相关性^[13]。在第 2 阶段的单臂研究 CA209063 (CM063)^[20] 中, 74% 的患者报道了与治疗相关的不良事件, 包括疲劳 (33%)、食欲下降 (19%) 等; 17% 的受试者出现 3~4 级治疗相关不良事件, 其中疲劳 4%、肺炎 3% 和腹泻 3%。12% 的患者因治疗相关的不良事件导致停用该药。其中免疫介导的不良事件, 主要为免疫介导的肺炎 (6.0%)、甲状腺功能减退症 (4.3%) 等^[15]。免疫相关性肺炎, 是一种罕见但可能危及肿瘤患者生命的不

良事件^[1, 15, 21]。1%~3% 的患者治疗中, 出现 3~4 级肺炎, 使用皮质类固醇治疗一般可控制。在 BORGHA EI 等^[2] 的试验中, 4 例患者发生 3~4 级肺炎相关反应 (3 例肺炎, 1 例肺间质疾病), 接受了全身免疫调节药物治疗后, 3 例肺炎完全解除。在 RIZVI 等^[15] 的 II 期试验中, 所有肺炎患者均给予类固醇治疗, 中位起效时间 (TTR) 为 3.4 周 (1.6~13.4 周); 未治疗的 3 例肺炎患者均出现中毒性死亡, 均在 I 期试验中^[14, 15]。

在 III 期开放标签随机试验^[1] 中, 鳞状 NSCLC 中纳武单抗与多西他赛的对照试验, 纳武单抗组不良事件发生率为 58%, 多西他赛组为 86%。在 NSCLC 总体研究人群中, 与治疗相关的 3~4 级不良反应中以多西他赛更为常见 (55%), 伴有大量血液毒性作用和感染。相反, 纳武单抗组只有 6.9% 的患者出现了 3~4 级与治疗相关的不良反应, 这些不良反应通常由疲劳、食欲下降和白细胞减少引起。总之, 在纳武单抗治疗组中, 3.1% 的患者因不良反应而停止治疗, 而多西他赛组中这一比例为 10.1%。

5 结语

免疫抑制和逃逸是恶性肿瘤细胞的特征之一。PD-1 和 PD-L1 不仅在机体免疫平衡中起着关键作用, 而且是肿瘤细胞免疫逃逸的一种重要机制。纳武单抗是一种针对 PD-1 受体的单克隆抑制抗体, 在多项临床试验和随机对照试验 Meta 分析中, 能明显延长 NSCLC 患者的 OS, 且使 PD-L1 阳性患者的死亡风险降低 34%, PD-L1 阴性患者降低 20%^[21], 对于无驱动基因突变的晚期 NSCLC, 纳武单抗无论在一、二线还是二线以后的治疗中均显示了超过化疗的疗效。而且, PD₁ ≥ 1% 的患者比例在晚期 NSCLC 可达 60% 左右, 超过了驱动基因突变的患者, 意味着多数患者可以接受纳武单抗治疗并从中获益。目前, 最重要的是找到最佳的可预测疗效生物标志物, 用来指导临床精准治疗。

[参考文献]

- [1] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135[2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681400/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [2] BORGHA EI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639[2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705936/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [3] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI:

- 10.1038/nrc3239.
- [4] RIBAS A. Tumor immunotherapy directed at PD-1[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2517-2519. DOI:10.1056/NEJMe1205943.
- [5] NISHIMURA H, NOSE M, HIAI H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. *Immunity*, 1999, 11(2): 141-151.
- [6] NISHIMURA H, OKAZAKI T, TANAKA Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. *Science*, 2001, 291(5502): 319-322. DOI:10.1126/science.291.5502.319.
- [7] HIRANO F, KANEKO K, TAMURA H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 1089-1096.
- [8] WONG R M, SCOTLAND R R, LAU R L, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(10): 1223-1234. DOI:10.1093/intimm/dxm091.
- [9] CUIRIEL T J, WEI S, DONG H D, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 562-567. DOI:10.1038/nm863.
- [10] WANG C Y, THUDIUM K B, HAN M H, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 846-856. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0040.
- [11] BRAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3167-3175 [2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834717/>. DOI:10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [12] LEE K W, LEE D H, KANG J H, et al. Phase I pharmacokinetic study of nivolumab in Korean patients with advanced solid tumors[J/OL]. *Oncologist*, 2018, 23(2): 155-e17 [2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813749/>. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0528.
- [13] FENG Y, BAJAJ G, WANG X, et al. Model-based analysis of nivolumab to support clinical pharmacology profiling in subjects with solid tumors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(Suppl 1):S41-42.
- [14] GETTINGER S N, HORN L, GANDHI L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *JCO*, 2015, 33(18): 2004-2012. DOI:10.1200/jco.2014.58.3708.
- [15] RIZVI N A, MAZIÈRES J, PLANCHARD D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265 [2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726228/>. DOI:10.1016/s1470-2045(15)70054-9.
- [16] GETTINGER S, RIZVI N A, CHOW L Q, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *JCO*, 2016, 34(25): 2980-2987. DOI: 10.1200/jco.2016.66.9929.
- [17] RIZVI N A, HELLMANN M D, BRAHMER J R, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2969-2979 [2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569693/>. DOI:10.1200/JCO.2016.66.9861.
- [18] CARBONE D P. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer[J]. *Oncology Times*, 2017, 39(17): 28-29. DOI:10.1097/01.cot.0000525227.51402.c5.
- [19] HELLMANN M D, NATHANSON T, RIZVI H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 843-852.e4 [2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953836/>. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.018.
- [20] HORN L, BRAHMER J, RECK M, et al. 417OPhase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab vs docetaxel in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs): [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 9): ix125. DOI:10.1093/annonc/mdv532.01.
- [21] SHEN X, ZHAO B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis[J/OL]. *BMJ*, 2018, 362: k3529 [2018-12-10]. <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3529.abstract>. DOI:10.1136/bmj.k3529.

[收稿日期] 2018-12-12

[修回日期] 2019-06-10

[本文编辑] 党瑞山