

抗肿瘤药物—PD-1 抑制剂

肿瘤免疫疗法是目前整个制药工业最大的热点。除了 CAR-T 疗法, PD-1 抑制剂因其对实体瘤实质性的生存期优势、10% 的晚期黑色素瘤治愈率等表现同样值得期待。

2014 年 7 月, 施贵宝的 Opdivo 率先在日本获批用于治疗晚期黑色素瘤, 成为全球首个批准上市的 PD-1 抑制剂。这是 PD-1 抑制剂首次在 III 期临床实验中显示生存期疗效, 其和化疗药达卡巴嗪相比 1 年生存率 73% 对 42%, 应答率 40% 对 14%, 且不良反应有所降低。随后 12 月份 Opdivo 在美国上市。而美国默克的 Keytruda (pembrolizumab) 则于 2014 年 9 月以一项非常规的有 1 000 病人参与的大型 1 期临床实验结果以首个 PD-1 抑制剂身份成功登陆美国市场, 其被批准用于治疗无法手术切除或已经出现转移且对其他药物无应答的晚期黑色素瘤患者。2014 年 10 月, Opdivo 与 Yervoy 联合用药进一步被批准用于有特殊突变的晚期黑色素瘤, 其达到了 60% 的应答率, PFS 较单药延长 4.2 月。该复方组合有望取代化疗成为这个适应证的新的标准疗法^[1]。

PD-1 抑制剂的出现不仅彻底改变晚期黑色素瘤的治疗, 其在非小细胞肺癌的治疗中也表现出极高应答。2015 年 3 月, 的治疗中美国 FDA 以 4 个工作日批准 opdivo 作为二线药物治疗鳞状非小细胞肺癌上市。在一项名为 Checkmate-017 的 III 期临床试验中, PD-1 抑制剂首次在头对头实验中显示比标准疗法多西他赛更佳的生存期, 患者 18 个月的总生存率达 28%, 为现行标准疗法的两倍, 而总应答率 (ORR) 20% 明显高于标准疗法的 9%。就在 2015 年 10 月, FDA 又批准了 Keytruda 作为晚期 PD-L1 阳性非小细胞肺癌 (鳞癌和非鳞癌) 的二线药物。在一项名为 Keynote-1 的 I 期临床研究中, 其

对 PD-L1 阳性病人达到 45% 应答率, 总应答率达到 16%。

作为具有突破性机理的一类抗肿瘤药物, PD-1 抑制剂的潜力还远远没有得到释放, 其应答广度、深度和持久性均十分罕见。除黑色素瘤、肺癌外, 在其他实体瘤如肾癌、膀胱癌、头颈癌、胰腺癌、间皮瘤、三阴性乳腺癌等也显示一定疗效, 这些严重的疾病目前几乎没有什么治疗手段。PD-1 抑制剂甚至在血液肿瘤中也显示出了疗效。预计 PD-1 抑制剂的市场规模将高达 250~350 亿美元。

将来 PD-1 抑制剂的发展还有几个值得关注的问题。

第一、拓展一线用药的可能性。如默克欲申请 Keytruda 作为黑色素瘤的一线药物, 其在 Keynote-6 实验中战胜了现在标准疗法 Yervoy。百时美也在寻求 Opdivo-Yervoy 组合批准成为黑色素瘤一线药物的机会。

第二、发展合适的临床生物标记物, 以进一步细化 PD-1 抑制剂的应答人群。如 Keytruda 批准的肺癌适应证针对的是 PD-L1 阳性的患者, 而施贵宝的 opdivo 并没有这个限制。另外, 在一项 41 位晚期癌症患者参与的 2 期临床实验 (NCT01876511) 中, 存在基因错配修复缺陷的肿瘤患者有 40%~70% 出现肿瘤缩小, 而错配修复功能完好的患者对 Keytruda 的应答率为零^[2]。

第三, PD-1 抑制剂和其他疗法

联合以进一步提高应答率, 这可能是未来制药工业的一大研究方向。目前, PD-1 抑制剂作为单药使用对实体瘤的整体应答率较低 (15%~20%), 除黑色素瘤为 50%。近来, 施贵宝以 17.4 亿美元买断了 Five Prime 集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 抗体药物的全球权利, 处于 I 期临床的 FPA008 有望与 opdivo 联合。默沙东也与美国制药公司 Incyte 达成合作, 推进一项 3 期临床以评估 Incyte 的选择性 IDO1 抑制剂 Epacadostat 与 Keytruda 联合作为一线疗法治疗晚期或转移性黑色素瘤的效果。虽然复方组合前景广阔, 但目前的抗肿瘤药治疗窗口普遍较窄, 联合用药的效果仍难以预测。目前已上市的 Opdivo/Yervoy 联合用药虽然在晚期黑色素瘤表现出疗效优势, 但其明显的毒副作用也限制了其应用。近来阿斯列康的 T790 变异 EGFR 抑制剂 AZD9291 和 PD-L1 抗体 Durvalumab 组合研究也因临床研究发现肺间质损伤而暂停了试验^[3]。

PD-1 抑制剂目前还没有在中国上市, 未来其高昂的价格也可能成为制约, 其每月治疗费用高达 1.25 万美元。但值得令人期待的是, 我国的创新型制药企业也正在奋起直追, 如江苏恒瑞以 7.7 亿美元将其 PD-1 抗体 SHR-1210 海外权益出售给了 Incyte 公司一起联合开发。我们期待这类抗肿瘤药早日进入中国市场, 及早去治疗甚至治愈肿瘤患者。

【参考文献】

- [1] Bristol-Myers wins \$256K nod for Opdivo-plus-Yervoy in melanoma[OL]. <http://www.fiercepharma.com/story/bristol-myers-wins-256k-nod-opdivo-plus-yervoy-melanoma/2015-10-01>[2015-10-01]
- [2] Together, Genetic Test And Drug Unleash Immune System Against Tumors[OL]. <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2015/05/29/together-genetic-test-and-drug-unleash-immune-system-against-tumors/>[2015-5-29]
- [3] AstraZeneca halts a pair of lung cancer trials over a safety scare[OL]. <http://www.fiercebiotech.com/story/astrazeneca-halts-pair-lung-cancer-trials-over-safety-scare/2015-10-09>[2015-10-09]

(周辛波 综译)