

· 新药述评 ·

黑色素瘤治疗新组合——Nivolumab 和 Ipilimumab

张珉^{1,2}, 钟武^{1*}

(1. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 西藏军区总医院, 西藏拉萨, 850007)

【摘要】 Nivolumab (商品名 Opdivo), 一种由百时美施贵宝公司研制的单克隆抗体, 是程序性死亡受体 (PD-1) 阻断剂。至 2015 年 10 月, FDA 已批准其单用或联用 ipilimumab (商品名 Yervoy) 用于黑色素瘤的治疗。Nivolumab 作为目前最受关注的新一类抗肿瘤药物, 可治疗多种类型的肿瘤, 能够实质性提高客观响应率, 其通过结合 PD-1 并阻断肿瘤细胞内部 PD-1 通路对 T 细胞的抑制作用, 同时联用 ipilimumab 抑制 CTLA-4 对 T 细胞的负调控作用, 共同增强活化 T 细胞, 攻击肿瘤, 这种治疗手段是免疫治疗的研究热点。笔者就 nivolumab 及 ipilimumab 的研发历程、基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及不良反应等信息作一概述, 希望能对医院临床用药提供帮助和指导。

【关键词】 nivolumab, ipilimumab, 易普利姆玛, 黑色素瘤, 程序性死亡受体 1

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0079-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.018

New combination of melanoma treatment: Nivolumab and ipilimumab

ZHANG Min^{1,2}, ZHONG Wu^{1*}

(1. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China; 2. Tibet General Hospital of PLA, Lhasa Tibet 850007, China)

【Abstract】 Nivolumab (brand name Opdivo) is a monoclonal antibody that can block the programmed death receptor-1 (PD-1), developed by Bristol-Myers Squibb company (BMS). From October 2015, the FDA has approved nivolumab as a treatment indication for unresectable or metastatic melanoma in combination with ipilimumab (brand name Yervoy) or as a single agent. As a new interesting class of anticancer agents, the efficacy of nivolumab was evaluated in several kinds of tumors. Through the binding PD-1 and blocking the inhibition of PD-1 pathway to T cells within tumor cells, Nivolumab combined with ipilimumab inhibit CTLA-4 on negative regulatory role of T cells, increase the activation of T cells, and attack the tumors. The treatment is a hot topic in the research of immunotherapy. This article reviewed the development process, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials, adverse reactions and domestic R & D trends of nivolumab and ipilimumab.

【Keywords】 nivolumab, ipilimumab, melanoma, programmed death receptor-1, PD-1

Nivolumab (商品名 Opdivo)^[1] 是由百时美施贵宝 (BMS) 和小野制药 (Ono) 联合研制的单克隆抗体, 与 ipilimumab (商品名 Yervoy)^[2] 组合获 FDA 批准, 用于治疗不能切除或转移黑色素瘤, 这也是首个获 FDA 批准用于肿瘤的二联免疫药物疗法。黑色素瘤 (melanoma) 是由异常黑

素细胞过度增生引发的高度恶性肿瘤, 复发率和死亡率非常高, 占皮肤肿瘤死亡病例的极大部分。在美国, 黑色素瘤是发病率排在第五位最常见类型癌。据美国国立癌症研究院 (NCI) 估计, 仅在 2014 年美国就有 76 100 人被诊断有黑色素瘤, 有 9 700 名患者死亡^[3]。

【收稿日期】 2016-04-19

【作者简介】 张珉, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930604; E-mail: zhangm_cn@163.com

【通讯作者】 * 钟武, 男, 研究员; 研究方向: 新药物设计与合成; E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn

Nivolumab 于 2014 年 9 月在日本上市, 2014 年 12 月 22 日美国 FDA 授权加速批准用于治疗晚期黑色素瘤, 于 2015 年 2 月批准上市, 作为抑制程序性死亡受体 1 (PD-1) 单克隆抗体, 适用于转移性、无法施行手术切除或其他治疗药物无反应的黑色素瘤患者。Nivolumab 是 2011 年以来 FDA 批准的第 7 种治疗黑色素瘤药物, 此前 FDA 批准的治疗药物包括易普利姆玛 (ipilimumab, 2011 年批准)、聚乙二醇干扰素 α -2b (2011 年批准)、威罗菲尼 (vemurafenib, 2011 年批准)、达拉非尼 (dabrafenib, 2013 年批准)、曲美替尼 (trametinib, 2013 年批准)、Keytruda (pembrolizumab, 2014 年批准)。

2015 年 10 月, 基于一项关键的临床试验^[3], 百时美施贵宝老药 ipilimumab 和新药 nivolumab 组合获 FDA 批准。这些疗效数据在晚期黑色素瘤临床治疗中前所未有的, 此组合疗法所取得的高响应率在其他免疫制剂临床研究中也未见报道, 该药物组合有望成为黑色素瘤一线用药。Nivolumab 的预测销售额也从 2015 年的 6.521 亿美元激增至 2019 年的 56.84 亿美元, 其中有 50.13 亿美元来自日本之外的市场如美国, 它将与默沙东的 PD-1 抑制剂 Keytruda^[4] 竞争。笔者就 nivolumab 和 ipilimumab 组合方案的研发历程、理化性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验以及临床应用等研发动态作一概述。

1 基本信息

1.1 Nivolumab

Nivolumab 单克隆抗体是一种程序性死亡受体 1 (PD-1) 阻断剂, 其作为目前最受关注的新一类抗肿瘤药物, 具有治疗多种类型肿瘤的能力^[5-9], 能够显著提高肿瘤患者的生存期。剂型为静脉注射剂, 规格为 40 mg/4 mL (10 mg/mL) 和 100 mg/10 mL (10 mg/mL) 溶液^[1]。

Nivolumab 于 2014 年 7 月获得 PMDA 批准。2014 年 12 月获 FDA 加速批准其用于治疗不能切除或转移黑色素瘤。2015 年 6 月 19 日获得 EMA 批准上市。2015 年 10 月, 美国 FDA 批准 nivolumab 与 ipilimumab 联用于 BRAF V600 野生型不可切除或转移性黑色素瘤患者治疗。同月, FDA 批准

nivolumab 用于治疗转移性非小细胞肺癌。

Nivolumab 已批准的适应证为不能切除或转移黑色素瘤: ①作为单药治疗不能切除或转移黑色素瘤患者和使用 ipilimumab 或 BRAF 抑制剂 (BRAF V600 突变阳性患者) 后病情继续发展的患者。②与 ipilimumab 联用治疗 BRAF V600 野生型、不能切除或转移黑色素瘤患者。二为转移性非小细胞肺癌 (NSCLC): 用于铂类药物化疗后病情继续发展的 NSCLC 患者。

1.2 Ipilimumab

Ipilimumab 是一种细胞毒性 T 细胞相关抗原 -4 (CTLA-4) 单克隆抗体, 作为一个老药在 2011 年 3 月就获 FDA 批准用于不可切除的或转移性黑色素瘤, 目前该药已获全球 40 多个国家批准。剂型为静脉注射剂。规格, 50 mg/10 mL (5 mg/mL) 和 200 mg/40 mL (5 mg/mL)。推荐剂量是 3 mg·kg⁻¹, 每 3 周共 4 剂^[2]。

2 作用机理

免疫检查点是指通过共抑制或刺激信号机制, 达到调节 T 细胞活性, 以防止在正常情况下发生自身免疫疾病的作用。研究表明, 肿瘤细胞能够利用这些重要的调节途径, 逃避机体免疫系统反应, 保护肿瘤免受机体免疫系统攻击。免疫检查点阻断剂则是通过靶向免疫系统中特定的免疫检查点, 阻断肿瘤逃避免疫系统的隐蔽机制, 利用机体自身的免疫系统抗击肿瘤, 从而改善了免疫系统清除肿瘤的能力。在黑色素瘤治疗作用机制中, Nivolumab 和 ipilimumab 单克隆抗体, 分别阻断了不同的免疫检查点, PD-1 和 CTLA-4, 帮助机体免疫系统识别、杀伤黑色素瘤细胞。这两种治疗方案是间接通过 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 均属于肿瘤免疫疗法。

PD-1 主要表达于 T 细胞表面, 其配体 PD-L1/PD-L2 与其结合, 抑制 T 细胞活化并诱导 T 细胞凋亡, 从而阻断了机体免疫系统对肿瘤细胞的攻击。在正常组织细胞表面 PD-L1 表达是有限, 而在某些肿瘤细胞表面其表达过增, 甚至达到了可测水平。这表明肿瘤细胞表达 PD-L1 使得 PD-1 通路的异常, 抑制 T 细胞浸润肿瘤, 肿瘤细胞出现持续增殖的现象, 导致机体失去抗肿瘤作用。Nivolumab 能够识别并结合 T 细胞上表达的 PD-1, 抑制 PD-1 与其

配体 PD-L1 或 PD-L2 的相互作用,阻断该 PD-1/PD-L1 信号通路,恢复 T 细胞抗肿瘤免疫应答,使免疫系统攻击肿瘤导致肿瘤细胞死亡。

CTLA-4 也表达于 T 细胞表面,与其配体 B-7 (CD80/CD86) 结合,能够负调控 T 细胞的活化,抑制免疫应答。通过 CTLA-4 可以影响机体的免疫系统,降低其攻击肿瘤细胞的作用。Ipilimumab 能够结合 CTLA-4,并阻断其与配体的相互作用,从而提高 T 细胞的活化和增殖。

研究表明,不同免疫治疗包括不同免疫检查点的药物联用均能提高治疗响应率。在黑色素瘤的治疗中,Nivolumab 和 ipilimumab 两个不同免疫检查点的抑制剂具有相互协同作用,联合介导免疫作用使得 T 细胞活性增强高于任一单独使用,提高了抗肿瘤应答^[10]。

3 药代动力学

Nivolumab 药代动力学 (PK) 评估采用群体 PK 方法,对单药 nivolumab 和 nivolumab 与 ipilimumab 二者联用进行研究。

3.1 单药

单用 nivolumab 的 PK 研究一个剂量范围跨越 0.1 至 20 mg·kg⁻¹,采用每 2 或 3 周给药单个剂量或多个剂量。清除率 (CL) 几何均数 (变异系数 % [CV%]) 为 9.5 mL·h⁻¹ (49.7%),稳态分布容积 (V_{ss}) 几何均数为 8.0 L (30.4%),消除半衰期 ($t_{1/2}$) 几何均数为 26.7 d (101%)。每 2 周给药 3 mg·kg⁻¹ 时,12 周达到稳态浓度,而全身蓄积量约为 3 倍。每 2 周给药剂量范围 0.1 至 10 mg·kg⁻¹ 时,Nivolumab 的暴露量增加与剂量成正比。

3.2 与 ipilimumab 联用

Nivolumab 的 CL, V_{ss}, 消除半衰期几何均数 (CV%) 分别为 10.0 mL·h⁻¹ (50.3%), 7.92 L (30.1%), 24.8 d (94.3%)。虽然联合用药时,nivolumab 的 CL 增加 24%,但对 ipilimumab 的清除率没有影响。有 anti-nivolumab 抗体存在时,nivolumab 的清除率增加 42%,但 anti-ipilimumab 抗体对 Ipilimumab 的清除率没有影响。

3.3 特殊人群使用

根据群体 PK 分析,在基于体重的剂量下,

Nivolumab 的清除率随体重增加而增加。群体 PK 分析显示以下因素对 nivolumab 清除率的影响无临床意义:年龄 (29~87 岁),性别,种族,基线 LDH 水平,PD-L1 表达,肿瘤类型,肿瘤大小,肾受损,和轻度肝受损。

4 临床使用

4.1 制备

给药前先视检药品溶液有无颗粒物质和变色,Nivolumab 和 ipilimumab 应是澄清乳白色,无色至浅黄色溶液,如果出现混浊、变钡或含有外源性颗粒物质 (排除微量的透明至白色蛋白质微粒),应弃用。不要摇晃药瓶。配制 nivolumab 和 ipilimumab 时,吸取需要注射体积的药物并移至静脉输液容器中。用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液,配制 nivolumab 浓度范围从 1 mg·mL⁻¹ 至 10 mg·mL⁻¹,配制 ipilimumab 浓度范围从 1~2 mg·mL⁻¹。轻轻倒置配制溶液进行混合,不要摇晃。在配制后室温贮存 (20~25℃) 不得超过 4 h (包含静脉给药输液的时间),或放置冰箱 (2~8℃) 不超过 24 h,不得冻结。

4.2 给药

静脉输液给药时间应掌握在 nivolumab 60 min 和 ipilimumab 90 min,前端应置有在线无菌、无热原、低蛋白结合滤膜 (孔径 0.2~1.2 μm),不应和其他药物混用同一个静脉输液线,结束给药后用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液冲洗静脉输液管路。与 ipilimumab 联用给药时,先输注 nivolumab,接着当天内输注 ipilimumab,同时使用不同的输液袋和过滤器。用于不能切除或转移黑色素瘤给药剂量,单用 nivolumab 为每 2 周 3 mg·kg⁻¹; Nivolumab 与 ipilimumab 联用,每 3 周共 4 个剂量 nivolumab 1 mg·kg⁻¹,同天内接用 ipilimumab 3 mg·kg⁻¹,然后每 2 周 nivolumab 3 mg·kg⁻¹。

5 临床研究

5.1 单药

单独给予 nivolumab 治疗不能切除或转移黑色素瘤,进行一项 370 名患者参加的随机、开放标签临床研究,268 名患者接受每 2 周 3 mg·kg⁻¹ 的 nivolumab 治疗,另外 102 名患者采用研究人员选择的化疗方法,包括每 3 周 1 000 mg·m⁻² 达卡巴嗪,

或者每3周AUC 6 (每分钟曲线下面积6 g/L) 卡铂合用每3周175 mg·m⁻²紫杉醇。患者给予nivolumab治疗的中位数时间为5.3个月(范围:1 d至13.8个月以上), 给予化疗治疗的中位时间为2个月(范围:1 d至9.6个月以上), 整个临床试验中, 有24%的患者给予nivolumab超过6个月, 有3%的患者接受nivolumab超过1年。

疗效评估采用一项单组, 无对比, 计划间断分析前120例患者, 这些患者在临床试验中接受nivolumab治疗并且随访持续时间最少6个月。在接受nivolumab的120例患者中, 中位数年龄为59岁(25~88岁), 男性65%, 白种人98%, 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0(58%)和1(42%)。疾病特征为M1c疾病(76%), BRAF V600阳性突变(22%), LDH升高(56%), 有脑部转移病史(18%)和先前有两次及以上转移全身治疗(68%)。主要有效性结果评估指标为客观响应率(ORR), 该指标根据实体肿瘤疗效评估标准(RECIST 1.1)和反应时间由盲独立中心审查(BICR)测定。在接受nivolumab的试验结果ORR为32%(95%CI: 23~41), 其中由4例完全响应和34例部分响应。在有响应的38例患者中33例仍在持续响应, 持续时间从2.6~10个月以上, 并且其中13例已持续响应超过6个月。结果表明有或无BRAF V600阳性突变的黑色素瘤患者对nivolumab都有客观响应。

5.2 联用

联合使用nivolumab和ipilimumab进行一项随机、双盲临床试验, 所有的140例不能切除或转移黑色素瘤患者之前都未经行过治疗, 其中94例接受nivolumab和ipilimumab联用每3周3 mg·kg⁻¹共4个疗程治疗后, 给予单药nivolumab每2周3 mg·kg⁻¹; 另外46例给予单药ipilimumab每3周3 mg·kg⁻¹共4个疗程后, 给予安慰剂每2周。给予nivolumab的中位持续时间为2.2个月(范围:1 d至10个月), 其中接受nivolumab和ipilimumab联合给予的患者有29%的人给予nivolumab至少6个月。随机化分组后12周进行肿瘤评估, 然后第一年每6周进行1次, 其后每12周评估1次。

主要疗效评估依据ORR指标, 同时对BRAF V600野生型黑色素瘤患者附加了疗效评估指标: 研究者评价的响应时间和无进展生存(PFS)。

在随机化分组的109例BRAF V600野生型黑色素瘤患者中, 中位数年龄是66岁(27~87岁), 男性65%, 白种人97%, ECOG表现评分0(84%)和1(15%)。M1c疾病患者46%, LDH升高20%, 100%无BRAF V600突变迹象。随机分组至nivolumab和ipilimumab联用组患者中, 59%接受4个剂量的nivolumab和ipilimumab, 中位数持续时间为9.1周(9.0~26.3周)。随机化分组研究证明nivolumab和ipilimumab联用组(60%)ORR对比ipilimumab单药组(11%)有显著统计学意义增加。

6 不良反应

6.1 常见不良反应

单用nivolumab的黑色素瘤患者最常见不良反应(≥20%)是: 皮疹, 与ipilimumab联用最常见药物不良反应是皮疹, 瘙痒, 头痛, 呕吐, 和结肠炎。

6.2 严重不良反应

6.2.1 免疫介导性肺炎 在nivolumab治疗过程中, 出现免疫介导性肺炎和间质性肺病的病例, 包括致死病例发现。单用nivolumab治疗黑色素瘤的临床试验过程中, 服用nivolumab的患者有3.4%(9/268)人出现肺炎(2.2%, 6/268), 包括间质性肺病(1.2%, 3/268), 而使用化疗方法治疗的102名患者没有出现同样的病例。临床试验联合使用ipilimumab治疗黑色素瘤94名患者中, 有10%(9/94)的患者出现肺炎。对于中度(2级)及以上的肺炎患者, 每天服用1~2 mg·kg⁻¹的糖皮质激素类药物, 对于重度(3级)和危及生命(4级)的肺炎患者, 永久终止服用nivolumab或经治疗后肺炎程度降至中度(2级)及以下时继续使用。

6.2.2 免疫介导性结肠炎 用nivolumab治疗可能出现免疫介导性结肠炎, 单用nivolumab黑色素瘤患者21%(57/268)的人发生腹泻(19%, 51/268)或结肠炎(2.2%, 6/268), 相对于化疗发生率为18%(18/102)。与ipilimumab联用患者57%(54/94)发生腹泻(24%, 23/94)或结肠炎(33%, 31/94), 而接受ipilimumab治疗的患者有46%(21/46)出现同样病症。对重度(3级)或危及生命(4级)的结肠炎患者, 给予剂量每天1~2 mg·kg⁻¹的糖皮质激素, 并逐渐递减速。对于中度(2级)结肠炎持续超过5 d时间的患者, 给予糖皮质激素剂量为

每天 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 并逐渐递减速, 如果用糖皮质激素无改善或继续始恶化, 则增加剂量至每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Nivolumab 作为单药给药时, 2 或 3 级结肠炎暂停使用, 4 级结肠炎或复发性结肠炎终止使用 nivolumab。与 ipilimumab 联用给予时, 对中度 (2 级) 结肠炎患者暂停 nivolumab 使用, 对于重度 (3 级) 和危及生命 (4 级) 结肠炎或使用 nivolumab 复发结肠炎的患者永久终止 nivolumab 给药。

6.2.3 免疫介导性肝炎 在黑色素瘤临床试验中, Nivolumab 治疗组与化疗组相比, 肝功检验不正常项发生率增加, 表现为 AST 增加 (28% 比 12%), 碱性磷酸酶增加 (22% 比 13%), ALT 增加 (16% 比 5%), 以及总胆红素增加 (9% 比 0)。接受 nivolumab 治疗的患者有 1.1% (3/286) 发生免疫介导性肝炎, 与 ipilimumab 联用的患者肝炎发生率为 15% (14/94)。对于中度 (2 级) 或更严重的氨基转移酶升高, 伴有或无总胆红素升高的患者, 可以给予糖皮质激素每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。对于中度 (2 级) 肝炎暂停 nivolumab 的使用, 重度 (3 级) 或危及生命 (4 级) 的肝炎患者则永久终止服用 nivolumab。

6.2.4 免疫介导性内分泌病 给予 nivolumab 治疗出现的免疫介导性内分泌病包括: 垂体炎、肾上腺功能减退、甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进。

接受 nivolumab 与 ipilimumab 联合治疗的患者有 13% (12/94) 发生垂体炎, 对于中度 (2 级) 及以上者, 每天给予糖皮质激素 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的治疗量, 对于中度 (2 级) 和重度 (3 级) 患者暂停 nivolumab, 而危及生命 (4 级) 垂体炎患者则永久终止使用。

接受 nivolumab 与 ipilimumab 联用有 9% (8/94) 的患者发生肾上腺功能减退, 对于重度 (3 级) 或危及生命 (4 级) 肾上腺功能减退的患者给予糖皮质激素每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 同时中度 (2 级) 患者暂停使用 nivolumab, 重度 (3 级) 或危及生命 (4 级) 的肾上腺功能减退则永久终止使用 nivolumab。

在临床试验中评估患者基线和试验期间的甲状腺功能发现, 接受 nivolumab 与 ipilimumab 合用治疗的患者甲状腺功能减退的发生率为 19% (18/94), 发生甲状腺功能亢进的病例为 2.1% (2/94)。对于甲状腺功能减退的患者采取激素替代疗法, 而

对于甲状腺功能亢进的患者采用医学监控方式。对于甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进都不推荐调整 nivolumab 的剂量。

6.2.5 免疫介导性肾炎和肾功能不全 用 nivolumab 治疗引发免疫介导性肾炎, 包括肾功能不全或 ≥ 2 级肌酐增加。在黑色素瘤临床试验中 nivolumab 组比化疗组肌酐升高发生率增加, 分别是 13% 和 9%。使用 nivolumab 发生免疫介导性肾炎或肾功能不全的发生率为 0.7% (2/268)。中度 (2 级) 和重度 (3 级) 血清肌酐升高暂停给予 nivolumab, 并给予糖皮质激素每天 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 逐渐递减, 如未得到改善或恶化, 则增加糖皮质激素剂理至每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 并永久终止 nivolumab 使用。对危及生命 (4 级) 血清肌酐升高永久终止给予 nivolumab, 同时给予糖皮质激素每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 并逐渐递减。

6.2.6 免疫介导性皮炎 接受 nivolumab 与 ipilimumab 联用患者有 37% (35/94) 人发生免疫介导性皮炎。对重度 (3 级) 和危及生命 (4 级) 皮炎给予糖皮质激素每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 对重度 (3 级) 皮炎暂停 nivolumab 给予, 而危及生命 (4 级) 皮炎永久终止 nivolumab 给予。

6.2.7 免疫介导性脑炎 用 nivolumab 治疗可能发生免疫介导性脑炎。接受 nivolumab 作为单药或与 ipilimumab 联用治疗的 8 490 例临床研究患者, 被鉴定为脑炎的人数低于 1%。对于神经体征或症状由中度向重度恶化的患者暂停给予 nivolumab, 并评估排除因感染或其他因素导致的神经系统病变恶化情形, 评估方法包括咨询神经学专家, 脑 MRI, 和腰椎穿刺并且不限于这些方法。对于有免疫介导性脑炎的患者给予每天 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的糖皮质激素逐渐递减, 并且永久终止给予 nivolumab。

6.2.8 其他免疫介导性不良反应 给予 nivolumab 治疗过程中有可能发生其它显著免疫介导性不良反应, 同时终止给予 nivolumab 治疗后也可能发生免疫介导性不良反应。临床试验 nivolumab 作为单药给予剂量 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 被诊断出其它的免疫介导性不良反应有: 面神经麻痹, 运动失调, 血管炎, 糖尿病酮症酸中毒, 和肌无力综合征。与 ipilimumab 联用临床试验, 被诊断出其他免疫介导性不良反应有: 葡萄膜炎, 结节病, 十二指肠炎, 胰腺炎, 和胃炎。对于任何怀疑是免疫介导性

不良反应,应排除其他的原因,并且根据不良反应的严重程度,暂停或永久终止给予 nivolumab,同时给予高剂量糖皮质激素,如合适采用激素替代治疗。当不良反应程度改善至1级或更低时,逐渐递减糖皮质激素用量,并且维持至少1个月以上。糖皮质激素递减结束后,根据不良反应严重程度考虑是否重新给予 nivolumab。

6.2.9 输注反应 在 nivolumab 作为单药临床试验中,有<1%患者报道严重输注反应。在与 ipilimumab 联用患者有3%(3/94)发生2级输注反应。有重度或危及生命输注反应患者应终止给予 nivolumab,有轻度或中度输注反应患者应中断或放慢输液速度。

7 PD-1 单抗国内研制现状

国内方面也已重视肿瘤免疫治疗的研究,2015年卫计委重大新药创制专项已将PD-1、PD-L1等作为重要靶点,列为国家重大新药创制专项新方向。检索PD-1有相专利,国内已申报的专利40项,已获批准的专利有4项,包括惠氏公司1项(申请号2003801099298)、小野制药1项(申请号2006800238600)、默沙东1项(申请号2008801035443),以及国内郑州大学1项(申请号2013101999475)。目前国内多家公司或学术机构正在进行PD-1/PD-1L单抗临床前研究,也有的企业已进入申报临床阶段。如恒瑞的PD-1单抗注射用SHR-1210(受理号CXSL1400153)、泰州君实的重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液(受理号CXSL1400138)、百济神州的PD-1单抗BGB-A317注射液(受理号CXSL1500096)等。

8 结语

肿瘤免疫疗法取得了令人振奋的进展^[11],研究证明免疫治疗可以比化疗获得更大的前所未有持续应答,在多种肿瘤患者身上表现出了显著的长期疗效。PD-1单克隆抗体是肿瘤免疫治疗的前沿,也是医药企业研发的热点。施贵宝的nivolumab和默沙东的Keytruda(pembrolizumab)都是免疫治疗PD-1单抗明星产品,在美国已获FDA批准用于治疗黑色素瘤。同时nivolumab和ipilimumab联用

研究证实,不同靶点的免疫治疗药物联合使用能够提高疗效响应率。检查点抑制剂在内的多种药物联合使用也在不断研发中,如Incyte制药公司的选择性IDO抑制剂Epacadostat和默沙东抗PD-1单抗Keytruda联合使用等。肿瘤的免疫治疗,使抗肿瘤药物的研究进入了新的高发展时期,更多更有效的免疫调节功能的药物被开发,并将有助于改善肿瘤患者的生存状态,为治愈肿瘤提供良好前景。

【参考文献】

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Opdivo(nivolumab) FDA 使用说明书[EB/OL].(2015-10-22)[2015-12-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125554s0051bl.pdf.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. Yervoy(ipilimumab) FDA 使用说明书[EB/OL].(2015-08-18)[2015-12-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125377s0741bl.pdf.
- [3] Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma [J]. Am Health Drug Benefits, 2015, 8(9):180-183.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Keytruda(pembrolizumab) FDA 使用说明书[EB/OL].(2014-09-10)[2015-12-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1255141bl.pdf.
- [5] Schmid-Bindert G, Jiang T. First-line nivolumab (anti-PD-1) monotherapy in advanced NSCLC: the story of immune checkpoint inhibitors and "the sorcerers apprentice" [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(3):215-216.
- [6] Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(4):311-319.
- [7] Rajan A, Gulley J L. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2014, 3(6):403-405.
- [8] Brayer J, Fishman M. Regression of metastatic clear cell kidney cancer with interleukin-2 treatment following nivolumab (anti-PD-1) treatment [J]. J Immunother, 2014, 37(3):187-191.
- [9] Geynisman D M. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features [J]. Eur Urol, 2015, 68(5):912-914.
- [10] Wolchok J D, Kluger H, Callahan M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):122-133.
- [11] 周辛波. 抗肿瘤药物—PD-1 抑制剂 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5):92.