

程序性死亡受体1抑制剂——替雷利珠单抗

刘一¹, 刘青², 黄琳¹, 任晓蕾¹, 黄婧¹, 封宇飞^{1*}

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 荆门市中医医院 药剂科, 湖北 荆门 448000

【摘要】 替雷利珠单抗是新型人源化 IgG₄ 程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂, 2021年6月23日获批联合培美曲塞和铂类药物一线治疗表皮生长因子受体基因突变阴性、间变性淋巴瘤激酶阴性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)和至少经过1种全身治疗的肝细胞癌。此前获批适应证还包括复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性PD-L1高表达的尿路上皮癌以及联合紫杉醇和卡铂一线治疗不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC。本文就替雷利珠单抗的药理作用、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量、药物相互作用等进行了评价。

【关键词】 替雷利珠单抗; 程序性细胞死亡受体1; 临床研究; 安全性

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)01-0037-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.004

A programmed death receptor-1 inhibitor——Tislelizumab

LIU Yi¹, LIU Qing², HUANG Lin¹, REN Xiao-lei¹, HUANG Jing¹, FENG Yu-fei^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Jingmen City, Hubei Jingmen 448000, China

免疫治疗自20世纪90年代问世以来,已在癌症治疗领域取得了突破性进展^[1]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)与国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)相继批准了多个免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)用于肿瘤免疫治疗,如抗程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death receptor-1 ligand, PD-L1)单抗、抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)单抗等^[2-4]。替雷利珠单抗(tislelizumab, 百泽安[®])是由我国百济神州自主研发的一种新型人源化IgG₄型单克隆抗体,具有区别于其他PD-1单抗的特有结合表位,同时经过Fc段改造,可以有效避免抗体依赖的细胞吞噬作用(anti-

body-dependent cellular phagocytosis, ADCP),从而减少T细胞损耗,更好地发挥抗肿瘤活性^[5]。替雷利珠单抗于2019年12月27日获NMPA批准上市,用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤(relapse or refractory classical Hodgkin lymphoma, R/R cHL)^[6]。2020年4月10日, NMPA附条件批准其用于治疗接受含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性PD-L1高表达的尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)^[7]。2021年1月13日,替雷利珠单抗获批联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌(squamous non-small cell lung cancer, sq-NSCLC)的一线治疗^[8]。2021年6月23日,替雷利珠单抗获批联合培美曲塞和铂类药物用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EG-

基金项目:白求恩·求索-药学科能力建设基金项目(B-19-H-20200622)

*通信作者:封宇飞, E-mail: fengyufei@126.com

FR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌(non-squamous non-small cell lung cancer, nsq-NSCLC)的一线治疗^[9]。同时,也附条件批准用于治疗至少经过1种全身治疗的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[9]。本文对替雷利珠单抗的药理作用、药物代谢动力学、临床疗效评价及安全性评价等进行介绍,旨在为其临床合理用药提供参考。

1 药理作用

PD-1是表达在T细胞表面的一种重要免疫抑制跨膜蛋白,是CD28超家族成员。PD-1有2个配体,PD-L1和PD-L2。PD-L1比PD-L2表达更为广谱,主要在造血和非造血细胞(包括上皮细胞、血管上皮细胞、基质细胞等)中,由促炎性细胞因子诱导表达。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞能够表达PD-L1或者PD-L2。这2个配体与PD-1的结合会导致PD-1胞内结构域的酪氨酸磷酸化,并招募酪氨酸磷酸酶SHP-2,使T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号分子去磷酸化,减弱TCR通路下游的信号激活,降低T细胞增殖活化和细胞因子生成^[10-11]。替雷利珠单抗正是通过阻断PD-1通路,恢复T细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。

替雷利珠单抗利用轻链可变区(variable region of light chain, V_L)的3个互补决定区(complementarity-determining regions, CDR)环和重链可变区(variable region of heavy chain, V_H)的CDR3环与PD-1相结合。替雷利珠单抗的PD-1结合位点与帕博利珠单抗有部分重叠,但与纳武利尤单抗显著不同^[12-13]。PD-1的谷氨酰胺Gln75、苏氨酸Thr76、天冬氨酸Asp77和精氨酸Arg86残基是替雷利珠单抗的独特结合表位^[14-15]。替雷利珠单抗与人重组PD-1结合的半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC_{50})为0.12 nmol/L,抑制PD-1与PD-L1结合的半抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC_{50})约0.5 nmol/L^[16]。帕博利珠单抗的 EC_{50} 和 IC_{50} 为0.07和0.6 nmol/L^[17],纳武利尤单抗的 EC_{50} 和 IC_{50} 为0.64~1.66、2.52~2.59 nmol/L^[18]。此外,

替雷利珠单抗与PD-1的解离速率(dissociation rate, K_d)为 4.82×10^{-5} /秒,比纳武利尤单抗(1.57×10^{-3} /秒)与帕博利珠单抗(3.88×10^{-3} /秒)的解离速率慢,这使得替雷利珠单抗的靶向亲和力比其他2种抗体高35~60倍^[13]。

2 药物代谢动力学

基于798例晚期恶性肿瘤患者的群体药物代谢动力学^[19]及128例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型药物代谢动力学分析^[15]表明:单次静脉输注替雷利珠单抗后,在0.5~10 mg/kg剂量范围内,药物暴露量(C_{max} 和 AUC_{0-14d})随剂量成比例增加,生物利用迅速且完全。单次静脉输注替雷利珠单抗200 mg后,分布容积为 (4.41 ± 1.04) L,清除率为 (0.247 ± 0.0918) L/d,半衰期为 (13.3 ± 2.95) d^[20]。多次给药后其稳态分布容积为5.247 L,清除率为0.164 L/d,个体间变异为32.2%,终末半衰期约为26 d^[19]。轻中度肾损害及轻度肝损害对替雷利珠单抗药物代谢动力学无显著影响,重度肾功能损害及中重度肝损害对替雷利珠单抗的药物代谢动力学影响尚不明确。

3 临床疗效评价

3.1 经典型霍奇金淋巴瘤

NCT03209973研究^[21]是一项在中国开展的单臂、多中心、II期临床试验,旨在评估替雷利珠单抗单药治疗R/R cHL的疗效和安全性。共入组既往自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)治疗无效或疾病进展、或接受过至少两线系统化疗且不适合ASCT的R/R cHL患者70例,其中有60例(86%)已处于疾病晚期(Ann Arbor分期II b~IV期)。给予替雷利珠单抗200 mg每3周一次的治疗方案,直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。主要研究终点为独立审核委员会评估的客观缓解率(objective response rate, ORR),次要终点包括无进展生存期(progress free survival, PFS)、缓解持续时间(duration of response, DR)、完全缓解(complete response, CR)率和至缓解时间(time-to-response, TTR)。中位随访时间9.79个月。结果显示,有61例(87%)患者达到客观缓解,其中44例(63%)CR。61

例缓解的患者自首次缓解后中位随访时间6.7个月,中位DR尚未达到。中位PFS未达到,9个月PFS率为74.5%。目前已上市的其他PD-1单抗(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗等)单药治疗R/R cHL的CR率在21%~34%,这意味着大部分患者仅能达到部分缓解(partial response, PR)^[22]。由此推测,与其他PD-1单抗治疗R/R cHL相比(非头对头比较),替雷利珠单抗单药治疗R/R cHL能够使更多患者达到深度缓解,有望带来更多生存获益。

3.2 局部晚期或转移性尿路上皮癌

NCT04004221研究^[23]是一项单臂、多中心、II期临床试验,旨在评价替雷利珠单抗单药治疗含铂化疗期间或治疗后出现疾病进展的PD-L1高表达局部晚期或转移性中国或韩国UC患者的有效性和安全性。共入组患者113例,其中108例来自中国(96%),接受替雷利珠单抗200 mg每3周一次静脉给药,直至发生疾病进展、不可耐受的不良反应或由于其他原因撤销知情同意书。患者中76%发生内脏器官转移,24%发生肝转移,23%发生骨转移。研究的主要终点为ORR,次要终点包括DR、PFS、疾病控制率(disease control rate, DCR)和总生存期(overall survival, OS)。中位治疗时间15.3周,中位随访时间9.4个月。结果显示,在可评估的104例患者中,25例达到客观缓解,ORR为24%,其中CR 10例,PR 15例。DCR为38%。中位DR未达到。中位PFS为2.1个月,6个月和12个月的PFS率分别为32%和20%。中位OS为9.8个月,6个月和12个月的OS率分别为67%和43%。目前已上市的其他PD-1/PD-L1单抗(如帕博利珠单抗、阿替利珠单抗等)治疗UC的ORR在23%~24%,CR率为5%~9%^[24]。因此,替雷利珠单抗的治疗UC的临床效果与其他单抗基本相当^[25]。

3.3 局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌

NCT03594747研究^[26]是一项我国46家研究中心开展的多中心、开放标签、随机对照III期临床研究,旨在评价替雷利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇+卡铂一线治疗局部晚期或转移性(IIIb/IV期)sq-NSCLC的有效性和安全性。共入组患者360例,随机分配至3组接受不同的治疗。A组($n=120$)给予替雷利珠单抗(200 mg,第1日)联合紫杉醇(175 mg/m²,第1日)及卡铂[AUC 5 mg/(mL·min),第1日]治疗;B组($n=$

119)给予替雷利珠单抗(200 mg,第1日)联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型,100 mg/m²,第1、8、15日)及卡铂[AUC 5 mg/(mL·min),第1日]治疗;C组($n=121$)给予紫杉醇(175 mg/m²,第1日)及卡铂[AUC 5 mg/(mL·min),第1日]治疗。以上治疗中的替雷利珠单抗均静脉输注每3周一次。并按患者疾病分期和肿瘤PD-L1表达进行了亚组分析。主要研究终点为PFS,次要终点包括ORR、DR等。截至2019年12月,中位随访时间为8.6个月,A组和B组各有63例(52.5%)、66例(55.5%)患者仍在治疗中,C组有54例患者(44.6%)交叉接受替雷利珠单抗单药治疗。结果显示,相较于C组,A组与B组的PFS均显著延长(HR=0.52,7.6个月比5.5个月, $P<0.001$;HR=0.48,7.6个月比5.5个月, $P<0.001$),分别降低患者疾病进展风险48%和52%。亚组分析结果显示,替雷利珠单抗联合化疗为患者带来的PFS获益与疾病分期无关;各PD-L1表达亚组均提示A组和B组的PFS和ORR均显著获益。

3.4 局部晚期或转移性非鳞性非小细胞肺癌

NCT03663205研究^[27]是一项在我国47家研究中心开展的随机、开放、多中心、III期临床研究,旨在评价替雷利珠单抗联合铂类+培美曲塞(A组)对比铂类+培美曲塞(B组)用于既往未接受治疗的局部晚期或转移性(III B/IV期)nsq-NSCLC的有效性和安全性。共入组nsq-NSCLC患者334例,以2:1比例随机分配至A组($n=223$)及B组($n=111$)。主要研究终点为PFS,次要研究终点为ORR、DR及OS,中位随访时间为9.8个月。结果显示,与B组相比,A组可显著改善PFS($HR=0.645$,7.6个月比9.7个月, $P<0.001$),2组12个月PFS率分别为16.7%和31.3%。A组和B组的ORR分别为57.4%和36.9%,CR率分别为3.1%和0.9%。中位DR分别为8.5个月和6.0个月。中位OS未达到,6个月OS率分别为92.7%和84.6%。

3.5 肝细胞癌

NCT03419897研究^[15]是一项全球多中心、单臂、开放标签的II期临床试验,旨在评估替雷利珠单抗单药治疗既往接受过至少一种全身治疗的不可切除的HCC的疗效和安全性。该研究纳入来自亚洲和欧洲8个国家和地区的患者249例,其中中国患者122例

(49%), 欧洲 127 例(51%); 55.4%(138/249) 的患者接受过一线治疗方案, 44.5%(111/249) 的接受过二线及以上全身治疗。研究主要终点为经独立评审委员会评估的 ORR, 次要终点包括 DR、PFS、DCR 等。截至 2020 年 2 月 27 日, 中位随访时间 12.4 个月。结果表明, 患者的 ORR 为 13.3%, 其中接受过一线全身治疗者的 ORR 为 13.8%, 接受过二线及以上治疗的 ORR 为 12.6%。DCR 为 53%, 其中 CR 率为 1.3%, PR 率为 12.0%。中位 DR 尚未达到, 12 个月无事件发生率为 79.2%。中位 OS 为 13.2 个月, 接受过一线治疗和二线及以上治疗的中位 OS 分别为 13.8 个月和 12.4 个月。所有患者、接受过一线治疗和二线及以上治疗患者的 6 个月生存率分别为 76.4%、77.2% 和 75.5%; 12 个月生存率分别为 52.6%、54.3% 和 50.7%, PFS 分别为 2.7 个月、2.6 个月和 2.7 个月。

4 安全性评价

替雷利珠单抗单药治疗的安全性信息来自 1183 例患者^[15], 其中 745 例(63.0%) 接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周一次的治疗, 355 例(30.0%) 接受替雷利珠单抗 5 mg/kg 每 3 周一次的治疗, 其余 83 例(7.0%) 分别接受替雷利珠单抗 0.5、2、5、10 mg/kg 每 2 周一次或 2 mg/kg 每 3 周一次的治疗。中位给药时间 17 周, 36.0% 的患者接受治疗时间 \geq 6 个月, 19.9% 的患者接受治疗时间 \geq 12 个月。所有级别的不良事件(adverse event, AE) 发生率为 63.9%, 发生率 \geq 10% 的 AE 包括天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 及丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT) 升高、皮疹及疲乏。3 级及以上 AE 发生率为 17.3%, 发生率 \geq 1% 的 AE 包括 AST、ALT 及 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT) 升高、贫血、肺炎(非感染性) 及肺部感染^[15]。

替雷利珠单抗与化疗药物联用的安全性信息来自 497 例患者, 患者均接受了替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周一次的治疗^[28]。中位给药时间为 31.9 周, 66.2% 的患者接受治疗时间 \geq 6 个月, 12.7% 的患者接受治疗时间 \geq 12 个月。所有级别的 AE 发生率为 83.5%, 发生率 \geq 20% 的 AE 包括贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、AST 升高。发生

率 \geq 2% 的 3 级及以上 AE 包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血小板减少症、肺部炎症(非感染性) 和皮疹。

替雷利珠单抗引起的免疫相关性 AE 来自 1183 例接受单药治疗的患者^[15]。发生率 \geq 1% 的 AE 包括免疫相关性甲状腺功能减退、免疫相关性皮肤不良反应、免疫相关性甲状腺功能亢进、免疫相关性肝炎、免疫相关性肺炎、免疫相关性腹泻或结肠炎及免疫相关性甲状腺炎。免疫相关不良反应可发生在治疗期间及停药以后, 可能累及任何组织器官。对于疑似免疫相关不良反应, 应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性 AE 是可逆的, 且可以通过中断替雷利珠单抗治疗、皮质类固醇/支持治疗来处理^[15]。

5 用法用量

替雷利珠单抗用静脉输注的方式给药, 推荐剂量为 200 mg, 每 3 周给药一次。用药直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。与化疗药物联用时, 若为同日给药则先输注替雷利珠单抗。替雷利珠单抗仅供静脉输注使用, 采用氯化钠注射液稀释至 1~5 mg/mL 进行静脉输注。第 1 次输注时间应不短于 60 min, 若患者耐受良好, 后续每次输注时间不应短于 30 min。输注时, 所采用的输液管须配有 1 个无菌、无热源、低蛋白结合的输液管过滤器(孔径 0.2 或 0.22 μ m)。在没有进行配伍性研究的情况下, 不得与其他医药产品混合, 不应使用同一输液管与其他药物同时给药^[11]。

对非 HCC 患者, 轻度肝功能不全时无需进行剂量调整, 中度或重度肝功能不全时不推荐使用; 对于 HCC 患者, 轻中度肝功能不全时无需调整剂量。目前尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据, 重度肾功能不全患者不推荐使用, 轻中度肾功能不全患者应在医师指导下慎用, 如需使用, 无需进行剂量调整。对于 \geq 65 岁的老年患者, 建议在医师的指导下慎用, 如需使用, 无需进行剂量调整。尚无在 18 岁以下儿童及青少年中的用药指导^[11]。

6 药物相互作用

由于单克隆抗体主要以细胞内蛋白酶降解的方式进行消除, 因此, 合并使用细胞色素 P450(cyto-

chromeP450, CYP450)酶或者其他药物代谢酶的抑制或诱导剂预期不会影响替雷利珠单抗的药物代谢动力学^[11]。由于可能干扰替雷利珠单抗药效学活性, 应避免在开始治疗前使用全身性皮质固醇类及其他免疫抑制剂^[11]。

7 药物研究进展

除上述获批适应证外, 替雷利珠单抗在不同肿瘤领域开展的多项临床研究正在进行中, 包括食管癌^[29]、胃癌^[29]、直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等高发瘤种。截至2021年10月26日, 替雷利珠单抗共有136项注册性临床试验在全球多个国家和地区展开, 总计划招募患者超过19 895例, 其中21项为Ⅲ期临床试验^[30],

见表1。

综上, 靶向PD-1或PD-L1的单克隆抗体是近年来肿瘤免疫治疗的研究热点。替雷利珠单抗在传统PD-1抗体的基础上进一步优化了分子结构, 其Fab段可与PD-1广泛结合, 与PD-1的亲合力高, 解离速度慢, 疗效持续。同时, 经过Fc段改造, 可以有效避免ADCP作用, 最终避免因T细胞减少而影响抗肿瘤疗效。替雷利珠单抗给多癌种患者带来了临床获益, 具有良好的安全性和耐受性, 已在国内获批5项适应证, 其中R/R cHL和UC适应证已被纳入最新版国家医保药品目录。期待替雷利珠单抗在其他更多肿瘤治疗中显示出更好的临床疗效, 为患者带来新的福音。

表1 正在进行的替雷利珠单抗Ⅲ期临床试验

临床试验序列号	样本量(例)	适应证	干预(观察组/对照组)	状态
NCT03777657	997	胃或胃食管交界处腺癌	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	尚未招募
NCT04866017	900	NSCLC	替利珠单抗+化疗/杜瓦鲁单抗+化疗	正在招募
NCT03358875	805	NSCLC	替利珠单抗/多西他赛	尚未招募
NCT03412773	674	HCC	替利珠单抗/索拉非尼	尚未招募
NCT03783442	649	ESCC	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	尚未招募
NCT04746924	605	NSCLC	替利珠单抗+ociperlimab/替利珠单抗+安慰剂/帕博利珠单抗+安慰剂	正在招募
NCT03430843	513	ESCC	替利珠单抗/化疗	尚未招募
NCT04170283	500	B细胞恶性肿瘤	替利珠单抗+泽布替尼/泽布替尼	邀请报名
NCT04005716	457	SCLC	替利珠单抗+化疗/化疗	尚未招募
NCT04921358	420	NSCLC	替利珠单抗+sitravatinib/多西他赛	正在招募
NCT03967977	420	UC	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	正在招募
NCT04379635	380	NSCLC	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	正在招募
NCT03594747	360	NSCLC	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	尚未招募
NCT03663205	334	NSCLC	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	尚未招募
NCT03957590	316	ESCC	替利珠单抗+放化疗/安慰剂+放化疗	正在招募
NCT04164199	300	晚期恶性肿瘤	替利珠单抗/帕米帕利	邀请报名
NCT03924986	256	复发或转移性鼻咽癌	替利珠单抗+化疗/安慰剂+化疗	尚未招募
NCT04973306	176	ESCC	替利珠单抗+放化疗/安慰剂+放化疗	尚未招募
NCT04799314	132	DLBCL	替利珠单抗/安慰剂	尚未招募
NCT04486391	123	CHL	替利珠单抗/化疗	正在招募
NCT04789434	94	DLBCL	替利珠单抗	尚未招募

注: NSCLC 为非小细胞肺癌; SCLC 为小细胞肺癌; ESCC 为食管鳞状细胞癌; HCC 为肝细胞癌; UC 为尿路上皮癌; CHL 为典型霍奇金淋巴瘤; DLBCL 为弥漫性大B细胞淋巴瘤

【参考文献】

- [1] McNutt M. Cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342 (6165):1417.
- [2] Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (9) : 3384-3391.
- [3] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2018-2028.
- [4] Gunturi A, Mcdermott DF. Nivolumab for the treatment of cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(2):253-260.
- [5] Zhang T, Song X, Xu L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67 (7) : 1079-1090.
- [6] 佚名. 替雷利珠单抗获批治疗霍奇金淋巴瘤[EB/OL].(2019-12-27)[2021-05-13]. <https://ir.beigene.com/news-details/?id=e524da7d-6573-4abb-8c9a-dc5672ea87aa>.
- [7] 佚名. 替雷利珠单抗获批治疗尿路上皮癌[EB/OL].(2020-04-10)[2021-05-13]. <https://ir.beigene.com/news-details/?id=9d7cfa84-81fd-44e1-b8dc-f5d82068095a>.
- [8] 佚名. 替雷利珠单抗获批治疗鳞状非小细胞肺癌[EB/OL].(2021-01-13)[2021-05-13]. <https://ir.beigene.com/news-details/?id=bafd0e50-64fe-4313-9f63-a58be0fc2c54>.
- [9] 佚名. 替雷利珠单抗获批治疗非鳞状非小细胞肺癌及肝细胞癌[EB/OL].(2021-06-23)[2021-07-13]. <https://ir.beigene.com/news-details/?id=06abb5cf-b5fa-405e-9d3b-e800e1106b99>.
- [10] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34:539-573.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 替雷利珠单抗注射液说明书 [EB/OL]. (2020-12-23)[2021-05-13]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ce1cce488e041b56bcc2e0fab37f9b3>.
- [12] Feng Y, Hong Y, Sun H, et al. The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab [EB/OL]. (2019-07-01)[2021-05-01]. <https://www.researchgate.net/publication/334214316>.
- [13] Hong Y, Feng Y, Sun H, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage [J]. *Febs Open Bio*, 2021, 11 (3) : 782-792.
- [14] Na Z, Yeo SP, Bharath SR, et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab [J]. *Cell Res*, 2017, 27(1):147-150.
- [15] Lee A, Keam SJ. Tislelizumab: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(6):617-624.
- [16] Tong Z, Jing S, Li Y, et al. Anti-human PD-1 antibody BGB-A317 exhibits potent immune cell activation [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(Suppl 14):S2226.
- [17] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4286-4293.
- [18] Wang C, Thudium KB, Han M, 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.
- [19] Wu CY, Tang T, Liu L, et al. 483P-Population pharmacokinetics of tislelizumab in patients with advanced tumors [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5):S183.
- [20] Desai J, Deva S, Lee JS, et al. Phase I A/ I B study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000453.
- [21] Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2):533-542.
- [22] Al-Hadidi SA, Chuang HH, Miranda RN, et al. Programmed cell death-1 inhibition therapy in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (2) : e105-e111.
- [23] Ye D, Liu J, Zhou A, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1):305-313.
- [24] Powles T, Necchi A, Rosen G, et al. Anti-programmed cell death 1/ligand 1 (PD-1/PD-L1) antibodies for the treatment of urothelial carcinoma: state of the art and future development [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(2):117-129.
- [25] Brown JR, Crane S, Garcia J, et al. Outlook into the future of front-line immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial carcinoma [J]. *Ther Adv Urol*, 2021, 13:1-7.
- [26] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. *Jama Oncol*, 2021, 7(5):709-717.
- [27] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9):1512-1522.
- [28] Liu SY, Wu YL. Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29 (12): 1355-1364.
- [29] Xu J, Bai Y, Xu N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma and gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17):4542-4550.
- [30] TrialsClinical.gov. Tislelizumab I Phase 3 [EB/OL].(2021-07-27)[2021-10-26]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tislelizumab&cntry=&state=&city=&dist=>

收稿日期:2021-10-30 本文编辑:郭美晨