

DNA 错配修复功能缺陷型实体瘤治疗药物——Dostarlimab

王思敏^{1,2}, 王茜¹, 方翼^{1,2*}

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 徐州医科大学 药学院, 江苏 徐州 221004

【摘要】 Dostarlimab 是一种抗程序性死亡受体 1 (anti-PD-1) 阻断抗体, 用于治疗 DNA 错配修复功能缺陷 (dMMR) 的晚期或复发性实体瘤成人患者, 这些患者在先前治疗后病情进展, 且没有令人满意的替代治疗方案。dMMR 状态是一种可以预测肿瘤对免疫检查点抑制剂反应的有效生物标志物, 其在子宫内膜癌、胃癌、结直肠癌等实体瘤中发病率较高。本文就 Dostarlimab 的药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效和安全性评价等进行综述。

【关键词】 Dostarlimab; DNA 错配修复功能缺陷; 子宫内膜癌; 实体瘤; 程序性死亡受体 1

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0022-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.005

A novel drug for treatment of mismatch repair deficient solid tumors: Dostarlimab

WANG Si-min^{1,2}, WANG Qian¹, FANG Yi^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China

【Abstract】 Dostarlimab is an anti-programmed death-1 (anti-PD-1) blocking antibody for adult patients with advanced or recurrent solid tumors with mismatch repair deficient (dMMR) who have progressed after prior therapy and have no satisfactory alternative treatment options. dMMR is an effective biomarker that can predict tumor response to immune checkpoint inhibitors, and its incidence is high in endometrial cancer, gastric cancer, colorectal cancer, and other solid tumors. The mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and safety evaluation of Dostarlimab were reviewed in this paper.

【Key words】 Dostarlimab; dMMR; endometrial cancer; solid tumors; programmed death-1

2022 年国家癌症中心发布的最新癌症报告《2016 年中国癌症发病率和死亡率》^[1]显示, 2016 年我国新发癌症病例约为 406.4 万, 新增癌症死亡患者 241.35 万例。到目前为止, 肿瘤的治疗方式经过了 3 次巨大的变革, 从最初的手术治疗到后来兴起的放化疗、靶向治疗等方式均在不同领域内发挥着重要的作用, 可根据肿瘤患者的实际情况选择最佳的治疗方式以使临床获益最大化。肿瘤免疫治疗是肿瘤治疗的第 3 次变革, 可通过激活机体自身的免疫系统对肿瘤细胞进行杀伤、清除, 在近几年逐渐走进了人们的视野。相比于传统治疗方式, 免疫治疗具有反应快、不良反应小、疗效持久的显著优势, 但接受免疫治疗的患者中往往只有部分患者能够获益^[2-4], 为避免无效治疗

造成的医疗资源浪费, 应尽可能筛选出免疫治疗的优劣势获益人群、预测治疗的有效性。DNA 错配修复功能缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 在多种实体肿瘤中存在, 且在不同癌种中的发生率差异较大, 子宫内膜癌 (20%~30%)、胃癌 (15%~20%)、结直肠癌 (12%~15%) 等实体瘤中 dMMR 发生率较高^[5]。Le 等^[6]研究显示, 在不同类型的肿瘤中均发现 dMMR 状态与免疫检查点抑制剂治疗获益具有相关性, 说明 dMMR 状态是一类可以预测肿瘤对免疫检查点抑制剂反应的有效生物标志物, 可用于筛选免疫治疗的潜在受益患者。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 在 2017 年批准了程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 单抗 Pembrolizumab 用于治疗晚期黑色素瘤。

*通信作者: 方翼, 博士, 主任药师, 研究方向: 国家 1 类创新药的安全性、耐受性、药物代谢动力学和药效学。E-mail: fygk7000@163.com

zumab 用于治疗既往治疗进展且无满意替代治疗方案的 dMMR 晚期/转移性实体瘤患者。这是 FDA 首次不区分肿瘤类型,仅根据生物标志物批准的治疗药物,也使得 Pembrolizumab 成为了全球首个广谱精准抗癌药。基于特定生物标志物类型研发的无限癌种广谱抗癌药将使更多肿瘤患者从中获益。

Dostarlimab(商品名:Jemperli)是由葛兰素史克公司研发的一种 IgG4 同型人源化单克隆抗体。2021 年 4 月 22 日 FDA 批准其用于治疗铂基化疗无效的 dMMR 复发性或晚期子宫内膜癌。同年 8 月 18 日 FDA 又加速批准其用于既往治疗未达到满意治疗效果的 dMMR 复发或晚期实体瘤成人患者,成为第 2 个无限癌种的 PD-1 单抗。

1 药理作用及作用机制

Dostarlimab 是一种人源化抗 PD-1 单抗。PD-1 是一种重要的免疫检查点抑制剂,位于活化的 T 淋巴细胞表面,通过与肿瘤细胞表面的程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)/PD-L2 结合从而抑制 T 细胞增殖和细胞因子的产生,对 T 细胞的免疫反应起到负性调节作用,使其无法杀伤肿瘤细胞,帮助肿瘤逃避免疫监视^[7]。Dostarlimab 以其高亲和力与 PD-1 结合,阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的相互作用,解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制,恢复 T 细胞对肿瘤的杀伤能力。微卫星(microsatellite, MS)是位于基因组编码或非编码区 DNA 分子上的小片段碱基重复单位,一般为 1~6 bp,重复 10~60 次^[8]。由于重复次数较多,MS 在 DNA 复制时易出现错配, DNA 错配修复系统(mismatch repair, MMR)可用于在 DNA 发生错配(包括单碱基错配或短片段插入和缺失)后恢复其完整性,但在 dMMR 肿瘤患者中错配无法被正常修复,从而导致高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)^[8]。MSI-H/dMMR 肿瘤的突变率增加,并表达高水平的突变相关新抗原,使肿瘤具有免疫原性^[9-10]。由此产生的突变相关新抗原可以与人的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)很好地嵌合并被呈递到细胞表面,便于 T 淋巴细胞识别从而引发宿主的免疫反应^[9]。因此 dMMR 肿瘤患者对 PD-1 单抗免疫治疗敏感。

2 药物代谢动力学及免疫原性

在一项基于体质量的剂量递增试验中显示, Dostarlimab 单次给药结束后短时间即可达到最大浓度,随后呈双指数下降, Dostarlimab 的 1~10 mg/kg 剂量范围内平均峰浓度(C_{max})、总体平均药-时曲线下面积(AUC_{0-inf})和给药间隔期内药时-曲线下面积(AUC_{0-tau})呈比例增加^[11]。多次给药后可观察到 AUC_{0-tau} 累积范围为 180%~374%, C_{max} 的累积范围为 126%~259%,表明与周期 1 相比,个体内部清除减少,药物在体内蓄积。在 0.5 h 静脉滴注结束后短时间可观察到中位达峰时间(T_{max}),为 1.50~2.92 h。在剂量递增试验中清除率(CL)、稳态分布体积(V_{ss})或终末半衰期($t_{1/2}$)没有明显的剂量依赖性变化趋势。剂量递增试验完成后又对晚期实体瘤患者进行了剂量固定方案(500 mg 每 3 周 1 次和 1000 mg 每 6 周 1 次)的 Dostarlimab 安全性和耐受性评估,观察到 2 种给药方案的 $t_{1/2}$ 分别为 14.5 和 19.6 d, CL 为 0.216 和 0.212 L/d, V_{ss} 为 4.38 和 5.77 L。在年龄、性别、种族、肿瘤类型和肝、肾脏损害等方面的药物代谢动力学特征未观察到明显差异。在接受 Dostarlimab 治疗的患者中,有 2.1% 检测到针对 Dostarlimab 的治疗急性抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA), 1.0% 的患者检测到中和抗体(neutralizing antibody, Nab)。由于发生 ADAs 的患者数量较少,免疫原性对 Dostarlimab 疗效和安全性的影响尚不确定。

3 临床疗效评价

GARNET 研究(NCT02715284)是一项多中心、开放标签的 I 期临床试验, GARNET 研究纳入了 103 例 dMMR 子宫内膜癌患者(队列 A1)以及 106 例 dMMR 非子宫内膜癌患者(队列 F)^[12],患者在全身治疗后病情进展,没有令人满意的替代治疗方案,且既往未接受过 PD-1/PD-L1 抗体或其他免疫检查点抑制剂治疗。患者每 3 周静脉注射 Dostarlimab 500 mg,给药 4 次,随后每 6 周给药 1000 mg。

根据 RECIST v 1.1^[13]标准,主要疗效结果衡量指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)和缓解持续时间(duration of response, DOR)。试验结果显示,在所有 dMMR 实体瘤患者中, Dostarlimab 的 ORR

为41.6%,完全缓解率(complete response rate,CRR)为9.1%,部分缓解率(partial response rate,PRR)为32.5%。中位DOR为34.7个月,95.4%患者缓解持续时间 ≥ 6 个月。在103例子宫内膜癌患者中,ORR为44.7%,DOR的范围为2.6~35.8个月。在106例非子宫内膜癌患者中,总ORR为38.7%,DOR范围为5.6~30.1个月。有研究表明,在未进行生物标志物选择的实体肿瘤患者中,一线抗肿瘤药物贝伐珠单抗和紫杉醇治疗肿瘤的ORR分别为13.5%(90%CI:6.5%~27%)^[14]和27.3%(95%CI:15%~42.8%)^[15]。显示出Dostarlimab治疗dMMR晚期/复发性实体瘤与一线治疗相比具有良好的临床疗效。

4 安全性评价

在GARNET试验中,对267例接受Dostarlimab治疗的复发或晚期dMMR实体瘤患者进行了安全性评估^[12]。患者每3周接受Dostarlimab 500 mg,共4次,随后每6周静脉滴注1000 mg,直到疾病进展或出现不可接受的毒性。

研究发现,最常见的不良反应($\geq 20\%$)是疲劳/虚弱(42%)、贫血(30%)、腹泻(25%)和恶心(22%)。最常见的3级或4级不良反应($\geq 2\%$)是贫血(11%)、疲劳/虚弱(3.4%)、氨基转移酶升高(3%)、败血症和急性肾损伤。3级或4级实验室指标异常($\geq 2\%$)包括淋巴细胞减少、钠减少、碱性磷酸酶增加和白蛋白减少。在267例患者中有34%发生严重不良反应,发生率 $\geq 2\%$ 的严重不良反应包括腹痛(3.7%)、败血症(2.6%)和急性肾损伤(2.2%)。1例患者使用Dostarlimab后出现呼吸衰竭致死性不良反应。9%的患者因不良反应而永久停用Dostarlimab,导致停药的最常见不良反应是丙氨酸氨基转移酶升高(1.1%)。在接受Dostarlimab治疗的患者中,23%的患者因不良反应而剂量中断,发生率 $\geq 1\%$ 的需要中断用药的不良反应是贫血、腹泻、脂肪酶升高和发热。Dostarlimab治疗是利用自身的免疫系统杀伤肿瘤细胞,体内免疫反应增强,对自身的正常细胞也有一定的杀伤作用,因此会出现某些免疫相关不良反应(immune-related adverse reactions,irAEs)^[14]。化疗在骨髓毒性、肾毒性和神经毒性方面的累积毒性使其在实体肿瘤中的使用受到了一定程度的限制,而活性和耐受性良好的免疫治疗方案可能为这些患者提供了有吸引力的替代方案。

irAEs的发生率较化疗低且多数较轻,耐受性良好,在应用过程中应注意提前了解免疫不良反应谱,及时监测和评估不良反应的发生,避免发生严重或危及生命的不良反应。

5 用法与用量

Dostarlimab储存于单剂小瓶中,为无色透明或微乳黄色溶液,规格为500 mg/10 mL,在2℃~8℃下保存,保质期为30个月。目视检查溶液中是否有颗粒物和变色。若观察到可见颗粒,应丢弃药瓶。

Dostarlimab推荐起始剂量为500 mg,每3周1次,连续使用4次后,增加剂量至1000 mg,每6周1次。使用前将500 mg/10 mL的Dostarlimab注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中,配置浓度2~10 mg/mL的溶液,温和颠倒混合,使溶液混匀,切忌用力振摇。给药方式为静脉滴注,静脉滴注时间需大于30 min。该给药方案是基于受体占位和药物代谢动力学数据制定的,确保给药间隔内有足够的血药浓度维持药效,为患者和护理人员都提供了方便,也有可能降低医疗保健成本^[16]。

6 药物相互作用

多个临床前研究表明,免疫检查点抑制剂与多聚二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)核糖聚合酶抑制剂联合使用时,抗肿瘤作用增强,其可能的机制为多聚ADP核糖聚合酶抑制剂通过产生胞质DNA,刺激干扰素基因通路激活T细胞,从而增强抗PD-1治疗肿瘤的免疫应答^[17-18]。目前多项联合应用多聚ADP核糖聚合酶抑制剂Niraparib和Dostarlimab治疗实体肿瘤的临床试验正在进行中^[19]。

7 药物研究最新进展

GARNET试验目前仍在进行中,该试验于2016年3月7日开始,最新研究数据更新至2022年2月,预计初步完成日期为2024年7月30日。通过查阅美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)发现,目前已有42项将Dostarlimab作为单一疗法或联合疗法治疗肿瘤的临床试验^[20-21],该药物的临床疗效与安全性正在进一步探究中,见表1。

表1 Dostarlimab 相关临床试验汇总

干预措施	试验编号	临床试验阶段	适应证	状态
Dostarlimab 单药	NCT05239546	II	结肠癌	未招募
	NCT04139902	II	黑色素瘤	招募
	NCT05201547	III	子宫内膜癌	未招募
Niraparib+Dostarlimab	NCT02715284	I	晚期实体瘤	招募
	NCT04313504	II	头颈部鳞状细胞癌	招募
	NCT04068753	II	宫颈癌	招募
	NCT04544995	I	儿童实体瘤	招募
	NCT04701307	II	肺癌	招募
	NCT04940637	II	肺癌	招募
	NCT03308942	II	肺癌	完成
	NCT03955471	II	肺癌	终止
	NCT04679064	III	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌	招募
	NCT03602859	III	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌	进行中
	NCT05065021	II	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌	未招募
	NCT05126342	II	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌	未招募
	NCT04779151	II	膀胱癌、胃腺癌、胃食管腺癌、头颈部 癌、胆道癌、铂敏感膀胱癌、透明细胞 癌、肾细胞癌	未招募
	NCT04895046	II	胆管癌	招募
	NCT04681469	II	头颈部鳞状细胞癌	招募
	NCT04584255	II	BRCA 突变乳腺癌	招募
	NCT03016338	II	子宫内膜癌	进行中
	NCT03654833	II	恶性间皮瘤	招募
	NCT04673448	I	BRCA 突变不可切除或转移性乳腺癌、 胰腺癌、卵巢癌、输卵管癌或原发性 腹膜癌	招募
	NCT04926324	I / II	直肠癌	未招募
Niraparib+Dostarlimab+放疗	NCT04983745	II	同源重组缺陷型实体瘤	未招募
	NCT04493060	II	胰腺癌	招募
	NCT03651206	II / III	卵巢癌肉瘤/子宫内膜癌肉瘤	招募
	NCT04837209	II	三阴性乳腺癌	招募
	NCT04409002	II	胰腺癌	进行中
Dostarlimab+化疗	NCT04581824	II	肺癌	进行中
	NCT04655976	II / III	肺癌	招募
	NCT03981796	III	子宫内膜癌	招募
Dostarlimab+Cobolimab	NCT01042379	II	乳腺癌	招募
	NCT03680508	II	肝癌	招募
Niraparib+Bevacizumab+Dostarlimab	NCT03806049	III	卵巢癌	撤销
GSK6097608+ Dostarlimab	NCT04446351	I	晚期实体瘤	招募
GSK3745417+Dostarlimab	NCT03843359	I	晚期实体瘤	招募
GSK4381562 +Dostarlimab	NCT05277051	I	晚期实体瘤	未招募
TSR-033+ Dostarlimab	NCT03250832	I	晚期实体瘤	进行中
Feladilimab (GSK3359609)+Dostarlimab	NCT02723955	I	晚期实体瘤	进行中
Belantamab Mafodotin 联合 Dostarlimab	NCT04126200	I / II	多发性骨髓瘤	招募
Dostarlimab + GSK4428859A/EOS884448	NCT03739710	II	非小细胞肺癌	招募
TSR-022+Dostarlimab	NCT02817633	I	晚期实体瘤	招募

综上所述,Dostarlimab对既往铂基化疗后进展的复发或晚期dMMR子宫内膜癌和实体肿瘤患者具有抗肿瘤活性,且安全性可接受。目前的临床试验数据还较为有限,还需要更大数量的人群特征进一步验证药物的安全性与疗效,未来可进一步发掘其他生物标志物与Dostarlimab免疫治疗获益之间的关系,如PD-L1表达水平及肿瘤突变负荷,分析多种生物标志物之间是否存在关联,以求更加准确地筛选出潜在的目标获益人群,实现精准治疗的目标。

【参考文献】

- [1] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1):1-9.
- [2] Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, et al. Classification of current anticancer immunotherapies [J]. Oncotarget, 2014, 5(24): 12472-12508.
- [3] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 320-330.
- [4] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [5] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. Nat Med, 2016, 22(11): 1342-1350.
- [6] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [7] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints [J]. Cancer Discov, 2015, 5(1): 43-51.
- [8] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1232-1243.
- [9] Dizon DS, Dias-Santagata D, Bregar A, et al. Complete remission following pembrolizumab in a woman with mismatch repair-deficient endometrial cancer and a germline BRCA1 mutation[J]. Oncologist, 2018, 23(6): 650-653.
- [10] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.
- [11] Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 89(1): 93-103.
- [12] Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, et al. Endometrial carcinoma: immune microenvironment and emerging treatments in immuno-oncology [J]. Biomedicines, 2021, 9(6):632.
- [13] Mandrekar SJ, An MW, Meyers J, et al. Evaluation of alternate categorical tumor metrics and cut points for response categorization using the RECIST 1.1 data warehouse[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(8): 841-850.
- [14] Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2259-2265.
- [15] Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. Gynecol Oncol, 2003, 88(3): 277-281.
- [16] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(11): 1766-1772.
- [17] Vikas P, Borchering N, Chennamadhavuni A, et al. Therapeutic potential of combining PARP inhibitor and immunotherapy in solid tumors[J]. Front Oncol, 2020, 10: 570.
- [18] Wang Z, Sun K, Xiao Y, et al. Niraparib activates interferon signaling and potentiates anti-PD-1 antibody efficacy in tumor models[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1853.
- [19] Musacchio L, Salutati V, Pignata S, et al. Randomized phase III trial on niraparib-TSR-042 (dostarlimab) versus physician's choice chemotherapy in recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NltCHE trial (MITO 33)[J]. Int J Gynecol Cancer, 2021, 31(10): 1369-1373.
- [20] Nooka AK, Weisel K, Van De Donk NW, et al. Belantamab mafodotin in combination with novel agents in relapsed/refractory multiple myeloma: DREAMM-5 study design [J]. Future Oncol, 2021, 17(16): 1987-2003.
- [21] Seyedin SN, Hasibuzzaman MM, Pham V, et al. Combination therapy with radiation and PARP inhibition enhances responsiveness to anti-PD-1 therapy in colorectal tumor models [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 108(1): 81-92.

收稿日期:2022-04-24

本文编辑:郭美晨