

非小细胞肺癌治疗药物——埃万妥单抗

陈敏^{1,2}, 王茜¹, 方翼^{1*}

1. 北京大学人民医院 临床试验机构, 北京 100044; 2. 北京大学医学部药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】埃万妥单抗是一种可同时靶向表皮生长因子受体(EGFR)和细胞间质上皮转换因子的双特异性抗体, 2021年5月21日由FDA批准上市。埃万妥单抗是EGFR外显子20插入突变非小细胞肺癌成人患者的首款靶向药物, 研究表明埃万妥单抗在该类患者中的疗效显著, 是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)耐药患者的潜在治疗策略之一。本文主要针对埃万妥单抗治疗非小细胞肺癌的作用机制、药理学、临床疗效、安全性及最新研究进展等进行综述, 旨在为EGFR-TKIs耐药患者的创新治疗提供参考。

【关键词】埃万妥单抗; 非小细胞肺癌; 双特异性抗体; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0027-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.005

A novel drug for treatment of non-small cell lung cancer: amivantamab

CHEN Min^{1,2}, WANG Qian¹, FANG Yi^{1*}

1. Clinical Trial Institution, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

【Abstract】 Amivantamab, a bispecific antibody targeting both epidermal growth factor receptor (EGFR) and cellular-mesenchymal epithelial transition factor (c-MET), was approved for marketing by the FDA on May 21, 2021. Amivantamab is the first targeted therapy for subset of adult patients with non-small cell lung cancer, whose tumors have specific types of genetic mutations: EGFR exon 20 insertion mutations. Clinical studies have shown that amivantamab has significant efficacy in its indicated population and is one of the potential treatment strategies for patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) resistance. In order to further deepen the understanding of amivantamab for clinical practitioners, this paper mainly reviewed the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of amivantamab in the treatment of non-small cell lung cancer, and summarized the latest research progress.

【Key words】 amivantamab; non-small cell lung cancer; bispecific antibody; efficacy; safety

肺癌是全球最常见的癌症类型,也是癌症相关死亡的主要原因^[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的80%~85%。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)外显子20插入突变是第3种最常见的EGFR突变类型,在NSCLC患者中2%~3%具有EGFR外显子20插入突变,这是一组蛋白质水平的突变,可导致细胞快速生长,从而促使癌症扩散^[2]。由于这种突变的特点为EGFR活性位点的改变,该位点在空间上阻碍

了与酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的结合,导致此类患者对目前已有的EGFR-TKIs应答率极低(0%~9%)^[3-4]。

埃万妥单抗(amivantamab,商品名:Rybrevant[®],研发代号:JNJ-61186372),是由美国强生公司旗下Janssen制药公司研发的全人源IgG型双特异性抗体^[5]。2021年5月21日,FDA首次批准该药上市,用于治疗携带EDFR外显子20插入突变、经铂类治疗无效的局部晚期或转移性NSCLC成年患者^[2]。埃万妥

*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

单抗已在欧盟、澳大利亚、日本、加拿大、瑞士和中国提交申请用于治疗NSCLC。本文主要从作用机制、药动学、临床疗效等方面对埃万妥单抗进行综述。

1 作用机制

EGFR突变可通过多种机制获得对EGFR-TKIs的抗性,包括EGFR二次突变和细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-MET)途径的激活^[6-7]。埃万妥单抗能够通过自身两抗原结合臂同时靶向EGFR与c-MET,作用于2种不同的信号通路,抑制肿瘤生长以及疾病进展^[8-9],因此,埃万妥单抗被视为有望解决EGFR-TKIs耐药的诊疗策略之一^[7]。已有体外实验证实,埃万妥单抗抑制肿瘤生长的效果优于抗EGFR与抗c-MET两单价抗体联合使用^[10]。埃万妥单抗可通过3种途径发挥抗肿瘤机制,分别为①2个抗原结合位点可分别与EGFR和c-MET结合,阻断配体与受体结合从而阻断配体诱导信号通路的激活;②促进受体-抗体复合物的内吞和降解,通过降解作用使受体失活;③诱导NK细胞抗体依赖的细胞毒性作用,以及巨噬细胞的Fc依赖性胞吞作用,杀伤表达有EGFR和c-MET的肿瘤细胞^[8, 11]。

2 药动学

埃万妥单抗I期临床研究分为2个阶段。第1阶段为剂量爬坡阶段,探索埃万妥单抗140~1750 mg的药动学特征,第2阶段评估II期临床推荐剂量(recommended phase II dose, RP2D)的安全性和有效性^[8]。

第一阶段结果显示,埃万妥单抗在350~1750 mg的剂量范围内呈线性药动学特征,而在350 mg以下呈现非线性特征。连续给药,第9次注射后达到稳态血药浓度,积累比2.4。平均分布体积5.13 L,平均非特异性清除率0.36 L/d,平均终末 $t_{1/2}$ 11.3 d。EGFR和c-MET靶点浓度分别在埃万妥单抗350和140 mg单剂量给药后逐渐饱和,给药剂量大于700 mg时2个靶点可达到持续饱和。为降低药动学特性和暴露量的差异,采用群体药动学分析将1400 mg(体质量 ≥ 80 kg)和1050 mg(体质量 < 80 kg)确定为RP2D。

埃万妥单抗的分布容积和清除率随着体质量的

增加而增加,相同剂量下,体质量 ≥ 80 kg的患者其暴露量比体质量 < 80 kg的患者低30%~40%。体质量 ≥ 80 kg患者给药1400 mg与体质量 < 80 kg患者给药1050 mg相比,二者具有相似的暴露水平^[12]。RP2D可使药物与循环血清中EGFR和c-MET靶点结合达到饱和,并且该剂量能够覆盖临床前研究确定的靶标浓度(168 $\mu\text{g/mL}$)。

年龄(32~87岁)、性别、肌酐清除率(29~276 mL/min)或轻度肝损伤[总胆红素 \leq 正常上限(upper limits of normal, ULN)和AST $>$ 倍ULN或总胆红素 ≤ 1.5 倍ULN]对埃万妥单抗的药动学无临床相关影响。目前尚未评估严重肾功能损害(15~29 mL/min)或中度(总胆红素1.5~3.0倍ULN)到重度(总胆红素 > 3 倍ULN)肝功能损害对埃万妥单抗药动学特征的影响。

体外实验显示,埃万妥单抗与细胞外域EGFR和c-MET受体结合的亲和力分别为1.43和0.04 nmol/L,与人EGFR和c-MET结合的 EC_{50} 值分别为0.38和0.27 nmol/L,其药效学特征仍需更多临床研究数据。

3 临床前研究

临床前研究表明,埃万妥单抗与EGFR的胞外域(extracellular domains, ECD)结合的亲和力为1.4 nmol/L,与c-MET的胞外域亲和力为40 pmol/L,并且与两受体的结合呈剂量依赖型^[6]。在多种具有不同EGFR和c-MET基因型的人类肺癌细胞系中,埃万妥单抗能够剂量依赖性抑制表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导的磷酸化和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导的c-MET磷酸化过程。在细胞实验中,埃万妥单抗与第3代TKIs联合应用体现出更高的肿瘤体积抑制率。在食蟹猴动物实验中,并未观察到常见的EGFR抑制剂相关的不良反应,如皮疹、胃肠道相关不良反应,这可能由于埃万妥单抗与EGFR亲和力相对其他EGFR抑制剂较低,从而使埃万妥单抗难以与EGFR和c-MET表达较低的细胞结合,如人真皮成纤维细胞,这一程度上为该药提供了更优越的安全性。

埃万妥单抗的低果糖骨架可增强其抗体依赖的细胞毒效应^[6]。埃万妥单抗还可上调细胞因子,其中大多数为趋化因子,从而介导单核细胞、巨噬细胞及

中性粒细胞等效应细胞产生杀伤效应^[13]。其中,通过胞啃作用下调 EGFR 和 c-MET 受体及其下游信号通路可能是埃万妥单抗最主要的作用机制^[13]。另一基于 EGFR 外显子 20 突变的 Ba/F3 细胞系研究涵盖了 5 种 EGFR 外显子 20 突变类型,结果发现埃万妥单抗对于这 5 种突变类型均能够显著降低 EGF 和 c-Met 受体表达,并呈现剂量依赖作用^[11]。这种作用机制可能由于埃万妥单抗降低 pERK、pAkt、p-s6,使细胞增殖受到抑制^[11]。此外,埃万妥单抗还可通过上调促凋亡蛋白如 BIM、活化的 caspase-3 诱导细胞凋亡。

4 临床疗效与安全性评价

一项多中心、多队列、开放标签、非随机化 I 期临床试验(CHRYSALIS 研究, NCT02609776)评估了埃万妥单抗的疗效,中位随访时间为 12.5 个月,纳入 114 例 NSCLC 患者^[8]。结果显示,总缓解率(overall response rate, ORR)为 37%,中位缓解持续时间(duration of overall response, DOR)为 12.5 个月。在病情缓解的患者中,有 64% 缓解持续时间 ≥ 6 个月。其结果与盲法独立中心审查的评估报告结果(81 例可评估患者,中位随访时间为 9.7 个月)一致,该评估显示 ORR 为 43%,中位 DOR 为 10.8 个月,病情缓解患者中,有 55% 缓解持续时间 ≥ 6 个月。结果显示,埃万妥单抗中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 8.3 个月(95%CI: 6.5~10.9),中位总生存期(overall survival, OS)为 22.8 个月(95%CI: 14.6~ ∞)。

该研究中,埃万妥单抗最常见的不良反应为皮疹(76%),该不良反应与药物结合靶点 EGFR 有关。其他不良反应主要为输液相关反应(67%)和指甲毒性(47%),主要为 1~2 级。3% 的患者因不良反应导致治疗相关的停药。99% 的输液相关反应发生在第 1 次输液时,很少影响后续治疗的继续能力(1.1% 导致治疗中断)^[8]。

5 免疫原性

CHRYSALIS 研究中,1%(3/286)的患者产生了抗药抗体(anti-drug antibody, ADA),抗体滴度 $\leq 1:40$ 。目前未观察到 ADA 滴度水平对药动学、药物活性或安全性存在明显影响^[8]。

6 用法用量及注意事项

埃万妥单抗根据基线体质量确定给药剂量,早期临床研究的 II 期推荐剂量为 1050 mg(体质量 < 80 kg)或 1400 mg(体质量 ≥ 80 kg)。该药通过静脉滴注给药,推荐滴注时间为 60 min。给药 2 个周期,第 1 周期每周 1 次,共 4 次;第 2 周期每 2 周 1 次,共 2 次^[8]。

根据埃万妥单抗的临床研究结果,该药可能产生输液相关反应,为防止患者出现该不良反应,可在用药时降低输液速度。该药还可能引起间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD),若出现 ILD 症状或症状加重应立即停用该药,若确诊 ILD 则需永久终止治疗。埃万妥单抗具有皮肤毒性,可引起皮疹,包括痤疮样皮炎和毒性表皮坏死溶解,因此患者应在治疗期间和治疗后 2 个月内限制阳光照射。该药具有眼毒性,应视不良反应严重程度减量、停药或终止治疗。此外,孕妇应用该药也会对胎儿造成伤害。因此,育龄女性使用前应确认妊娠状况,并使用有效的避孕手段^[14]。

7 最新研究进展

2021 年 5 月 21 日,基于 CHRYSALIS I 期临床研究的安全性及有效性结果,FDA 批准埃万妥单抗作为 EGFR 外显子 20 插入突变 NSCLC 成年患者的首个靶向疗法,并同时批准了 Guardant360 CDx(Guardant Health Inc.)作为埃万妥单抗的伴随诊断药物,用于检测 EGFR 外显子 20 插入突变的亚型^[2, 15]。2021 年 12 月 10 日,基于该临床研究,欧盟委员会附条件批准埃万妥单抗用于治疗接受铂类药物治疗失败、携带激活型 EGFR 外显子 20 插入突变的晚期 NSCLC 成人患者。2021 年 9 月,埃万妥单抗获得国家药品监督管理局药品审评中心授予的突破性疗法资格。

埃万妥单抗正在进行一项全球多中心、随机、开放标签的 III 期临床试验(PAPILON 试验, NCT04538664)。比较埃万妥单抗联合化疗(卡铂+培美曲塞)与单纯化疗相比作为一线治疗 EGFR 外显子 20 插入突变 NSCLC 患者的疗效^[12]。另一项多中心、随机、III 期临床试验(MARIPOSA 试验, NCT04487080),比较埃万妥单抗联合拉泽替尼(lazertinib)与奥希替尼(osimertinib)单药一线治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者的安全性

与有效性,目前也正在进行^[16]。

相较于更为常见的EGFR外显子19缺失以及外显子21 L858R点突变,EGFR外显子20插入突变型NSCLC患者预后更差,总生存率更短^[17-18]。初诊为EGFR外显子插入突变的NSCLC患者中位OS为12.6个月(95%CI: 11.0~19.4),外显子19或21突变型患者中位OS为25.5个月(95%CI: 24.5~27.0)^[19]。埃万妥单抗为这一亚型患者靶向治疗提供了新的选择。

CHRYSALIS研究仅纳入了经治疗和无症状的脑转移NSCLC患者。鉴于肺癌高脑转移倾向,而小分子TKIs比抗体药物具有更好的脑组织穿透性,未来研究需聚焦埃万妥单抗在中枢神经系统作用,以探索其治疗肺癌脑转移的疗效^[20]。同时,埃万妥单抗作为NSCLC耐药潜在疗法,还需探索其对TKIs耐药患者的有效性。

综上所述,埃万妥单抗的批准上市预示着精准肿瘤学的进步。其以EGFR基因突变的亚型来划分适应证人群,从而准确地靶向治疗可能对该药物具有高响应率的患者。用于诊断EGFR外显子20插入突变亚型的试剂同时获批,预示着生物标志物在药品研发、应用周期中重要的作用,可帮助药物研发人员寻找新药靶点,获取潜在适应证人群,帮助临床工作者诊断患者的基因突变亚型,评估患者对药品的敏感性,并预测疗效及预后。作为EGFR外显子20插入突变NSCLC患者的首个靶向疗法,该药还需更多临床数据来验证其有效性及能否应用于更多EGFR突变亚型患者。

【参考文献】

[1] WHO. Global cancer observatory [EB/OL]. [2022-11-20]. <https://gco.iarc.fr/>.

[2] FDA. FDA approves first targeted therapy for subset of non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2021-03-21) [2022-11-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-subset-non-small-cell-lung-cancer>.

[3] Wu JY, Yu CJ, Shih JY. Effectiveness of treatments for advanced non-small-cell lung cancer with exon 20 insertion epidermal growth factor receptor mutations [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(6): e620-e630.

[4] Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer [J]. Nat Med, 2018, 24(5): 638-646.

[5] Neijssen J, Cardoso RMF, Chevalier KM, et al. Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody target-

ing EGFR and MET[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100641.

[6] Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, et al. A novel bispecific antibody targeting EGFR and cMet is effective against EGFR inhibitor-resistant lung tumors[J]. Cancer Res, 2016, 76(13): 3942-3953.

[7] Passaro A, Jänne PA, Mok T, et al. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer [J]. Nature Cancer, 2021, 2(4): 377-391.

[8] Park K, Haura EB, Leigh N, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3391-3402.

[9] Grugan KD, Dorn K, Jarantow SW, et al. Fc-mediated activity of EGFR x c-Met bispecific antibody JNJ-61186372 enhanced [J]. MAbs, 2017, 9(1): 114-126.

[10] Zheng S, Moores S, Jarantow S, et al. Cross-arm binding efficiency of an EGFR x c-Met bispecific antibody [J]. MAbs, 2016, 8(3): 551-561.

[11] Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC [J]. Cancer Discovery, 2020, 10(8): 1194.

[12] Syed YY. Amivantamab: first approval [J]. Drugs, 2021, 81(11): 1349-1353.

[13] Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor down modulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis [J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(10): 2044-2056.

[14] InformationPrescribing. Rybrevant (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use [EB/OL]. [2022-11-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf.

[15] FDA. FDA grants accelerated approval to amivantamab-vmjw for metastatic non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2021-03-21) [2022-11-20]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-amivantamab-vmjw-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.

[16] Cho BC, Felip E, Hayashi H, et al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer [J]. Future Oncol, 2022, 18(6): 639-647.

[17] Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(2): 179-184.

[18] Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 5.

[19] Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations [J]. Lung Cancer, 2021, 162: 154-161.

[20] Brazel D, Nagasaka M. Spotlight on amivantamab (JNJ-61186372) for EGFR exon 20 insertions positive non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer (Auckl), 2021, 12: 133-138.

收稿日期:2022-12-01 本文编辑:郭美晨