

不可切除肝细胞癌治疗药物——替西木单抗

李冬莲^{1,2}, 邵千航², 封宇飞³, 宫建^{1*}

1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 北京大学人民医院 药学部, 3. 临床试验机构, 北京 100044

【摘要】替西木单抗是由阿斯利康公司研发的一种细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)全人源化IgG2单克隆抗体,能够抑制帮助肿瘤逃避免疫检查的信号通路。本品与PD-L1单克隆抗体度伐利尤单抗联合,用于治疗不可切除肝细胞癌成人患者。本文就替西木单抗药理作用及机制、药动学和临床疗效等进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

【关键词】肝细胞癌;替西木单抗;IgG2单克隆抗体;临床评价

【中图分类号】R979.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2023)09-0025-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.006

A drug for unresectable hepatocellular carcinoma: tremelimumab

LI Dong-lian^{1,2}, SHAO Qian-hang², FENG Yu-fei³, GONG Jian^{1*}

1. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, 3. Clinical Trial Site, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】Tremelimumab is a cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) monoclonal antibody developed by AstraZeneca, which can block the signaling pathway that helps tumors to evade immune scrutiny. Tremelimumab is indicated for adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma in combination with durvalumab, a monoclonal antibody to PD-L1. This article reviews the pharmacological effects, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy of tremelimumab, so as to provide reference for rational clinical drug use.

【Key words】hepatocellular carcinoma; tremelimumab; IgG2 monoclonal antibody; clinical evaluation

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占所有原发性肝癌病例的90%,是全球癌症相关死亡的第2大原因,具有强烈的性别偏好,男性比女性多3倍^[1]。HCC诊断后的预期寿命要比其他癌症低^[2],导致预后不良的一个重要因素是大多数HCC患者诊断时已经为晚期。对于晚期HCC患者,只有化疗栓塞术和全身治疗2种方法在RCTs中显示出生存优势。肝功能保留的中期患者受益于经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),中位生存期约为26个月^[3]。晚期患者受益于索拉非尼全身治疗,生存期可延长3个月(8~11个月)^[4]。索拉非尼已被证明,可提高晚期HCC患者的生存率,但

肿瘤缓解率较低(约5%)^[5]。

尽管不可切除肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)的治疗取得了很大的研究进展,但较少患者获得持久的疗效,长期生存率很低^[6]。HCC中肿瘤的免疫微环境是由免疫细胞与肿瘤相互作用、相互影响形成的促肿瘤和抗肿瘤免疫特殊微环境,其中部分由激活的免疫检查点信号通路介导,针对其进行靶向调节能有效治疗肿瘤,为HCC的免疫治疗提供了基础^[7]。PD-1/PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)通过互补的免疫抑制信号通路发挥作用,抑制这两种通路的联合方案可能改善

*通信作者:宫建,博士,教授,研究方向:药物流行病学、临床药物评价、循证医学等。E-mail: fanxing1230@163.com

uHCC患者的预后。CTLA-4抑制剂拮抗CTLA-4与B7配体的结合,增强全血或外周血单个核细胞培养中的T细胞活化^[8]。在动物模型中,抗CTLA-4抗体阻断CTLA-4/B7检查点的相互作用,可显著增强T细胞活化和抗肿瘤活性^[9]。度伐利尤单抗可结合PD-L1并阻断PD-L1与其受体之间的免疫抑制相互作用,靶向另一个直接作用于T细胞的检查点通路。抑制PD-1和PD-L1会产生与CTLA-4不同的T细胞基因表达模式,两种模式之间只有少量重叠^[10]。因此,同时靶向PD-1/PD-L1和CTLA-4通路可能具有协同活性的作用。事实上,连续给予抗CTLA-4和抗PD-1(PD-L1)疗法已证明能增加T细胞基因表达和抗肿瘤活性^[11]。

替西木单抗(tremelimumab-ACTL,商品名:Im-judo)由阿斯利康公司研发,2022年10月21日获得FDA批准,成为继伊匹木单抗之后全球第2个上市的抗CTLA-4单抗,与度伐利尤单抗联合用于uHCC成人患者。本文针对替西木单抗的药理作用及机制、药动学和临床疗效等进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

1 药理作用及机制

PD-1/PD-L1轴或CTLA-4的免疫检查点阻断疗法已广泛应用于癌症治疗。PD-1/PD-L1和CTLA-4通过不同的机制抑制T细胞活化,因此抑制PD-1/PD-L1和CTLA-4被认为可以协同增强T细胞活化,从而增强免疫应答^[12]。替西木单抗是一种针对人体CTLA-4的完全人源化IgG2单克隆抗体,CTLA-4属于T细胞活性的负调节因子,替西木单抗与CTLA-4结合,阻断其与配体CD80和CD86的相互作用,从而增强T细胞对肿瘤细胞的反应^[13]。在同基因小鼠肿瘤模型中,阻断CTLA-4活性可导致肿瘤生长减少和肿瘤中T细胞增殖增加^[13]。度伐利尤单抗属于PD-L1的单克隆抗体,与替西木单抗联合使用可作为HCC的免疫治疗。替西木单抗和度伐利尤单抗均为免疫检查点抑制剂,抑制T细胞表面的负性免疫调节分子功能,进而促进T细胞活化和释放细胞毒素,发挥抗肿瘤作用,帮助打破耐受性将癌细胞免疫清除。然而,打破耐受性也会使体内的正常组织被免疫意外

损伤。与其他蛋白单克隆抗体抑制剂CTLA-4和抗PD-1的组合相同,替西木单抗与度伐利尤单抗联合使用能增强效力,但与单独使用任何一种药物相比,增加了不良反应的发生^[14]。

2 药动学

在部分实体肿瘤患者中,静脉注射替西木单抗1、3、10 mg/kg(批准推荐剂量的1~10倍),每4周给药1次,共治疗4次。结果显示,AUC与剂量成比例增加,约在12周时达到稳态。中心室(V_1)和外周室(V_2)分布容积的几何平均值[%变异系数(CV%)]分别为3.45 L(24%)和2.66 L(34%)。HCC患者单次静脉注射替西木单抗300 mg后,平均终末半衰期为16.9 d,达稳态时间为18.2 d;平均清除率为0.286 L/d,稳态时为0.263 L/d。替西木单抗的药动学不受年龄、性别、体质量、种族、人血白蛋白水平、乳酸脱氢酶水平、可溶性PD-L1、肿瘤类型(非小细胞肺癌或HCC)和器官功能障碍(轻度至中度肾损伤以及轻中度肝损伤)影响,是否受严重肾损伤或严重肝损伤的影响目前尚不清楚^[13,15]。

3 临床疗效评价

NCT02519348研究是一项国际多中心、开放标签、随机对照的I/II期临床试验^[16],该研究评估了替西木单抗联合度伐利尤单抗作为单药治疗和联合治疗uHCC患者的疗效和安全性。共纳入332例患者,年龄18岁或以上,患有经既往组织学诊断和(或)放射学标准证实的uHCC。患者未接受免疫治疗,索拉非尼治疗期间发生进展、不耐受或拒绝索拉非尼治疗。所有患者随机分为4组接受治疗,分别为T300+D组($n=75$,替西木单抗300 mg+度伐利尤单抗1500 mg,第1个周期各1次,后度伐利尤单抗1500 mg每4周1次);度伐利尤单抗单药组($n=104$,每次1500 mg,每4周1次);替西木单抗单药组($n=69$,每次750 mg,每4周1次,服用7次,后每12周1次);T75+D组($n=84$,替西木单抗75 mg+度伐利尤单抗1500 mg,每4周1次,服用4次,后度伐利尤单抗1500 mg,每4周1次)。主要疗效终点为安全性,次要终点包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、缓解持续时间

(duration of response, DoR)、缓解时间、无进展生存期 (progression free survival, PFS) 以及总生存期 (overall survival, OS)。研究结果显示, ORR(95%CI) 以 T300+D 组最高(24.0%, 95%CI: 14.9~35.3), 其次是度伐利尤单抗组(10.6%, 95%CI: 5.4~18.1)、T75+D 组(9.5%, 95%CI: 4.2~17.9)和替西木单抗组(7.2%, 95%CI: 2.4~16.1)。T300+D 组和替西木单抗组的中位缓解时间最短(1.86 个月和 1.81 个月)。T300+D 组未达到中位 DoR, 度伐利尤单抗组、替西木单抗组和 T75+D 组中位 DoR 分别为 11.17 个月、23.95 个月和 13.21 个月。T300+D 组、度伐利尤单抗组、替西木单抗组和 T75+D 组中位 PFS 分别为 2.17 个月、2.07 个月、2.69 个月和 1.87 个月。T300+D 组的中位总 OS 最高, 为 18.73 (95%CI: 10.78~27.27) 个月, 其次是替西木单抗组 15.11 (95%CI: 11.33~20.50) 个月, 度伐利尤单抗组 13.57 (95%CI: 8.74~17.64) 个月和 T75+D 组 11.30 (95%CI: 8.38~14.95) 个月。T300+D 组和 T75+D 组分别有 5 例(6.7%)和 3 例(3.6%)患者肿瘤加速生长。根据试验结果, 所有方案患者均可耐受且临床治疗有效, 但 T300+D 组与单独使用任何 1 种药物或与联合使用(较低的重剂量替西木单抗)相比, 该方案可能为 uHCC 患者提供了更好的安全性和持久的疗效。替西木单抗起始剂量为 300 mg 对增殖 T 细胞独特的药理学活性临床有效。

HIMALAYA 研究^[17](NCT03298451)是一项随机(1:1:1)、开放标签、多中心、Ⅲ期临床试验。该研究评估了替西木单抗联合度伐利尤单抗用于 uHCC 成年患者的疗效和安全性。共纳入 1171 例患者, 年龄 18 岁或以上, 经组织学证实为 uHCC, 既往未接受全身治疗, 且不适合局部区域治疗。该试验最初启动有 4 个组, 替西木单抗(300 mg, 服用 1 次)+度伐利尤单抗(1500 mg, 每 4 周 1 次; STRIDE 组=T300+D 组在 I/Ⅱ 期试验); 度伐利尤单抗(1500 mg, 每 4 周 1 次); 替西木单抗(75 mg, 每 4 周 1 次, 服用 4 次)+度伐利尤单抗(1500 mg, 每 4 周 1 次; T75+D 组); 索拉非尼(每次 400 mg, 每日 2 次)。由于前期 I/Ⅱ 期研究结果不佳, 在此研究期间停止了 T75+D 组的入组。因此, 1171 例患者随机分为 STRIDE 组($n=393$)、度伐利尤单抗组($n=389$)和索拉非尼组($n=389$)。主要疗

效终点为 OS, 次要疗效终点包括 PFS、ORR 和 DoR。结果显示, STRIDE 组、度伐利尤单抗组和索拉非尼组的中位总 OS 分别为 16.4 (95%CI: 14.2~19.6) 个月、16.6 (95%CI: 14.1~19.1) 个月和 13.8 (95%CI: 12.3~16.1) 个月。表明 STRIDE 组较索拉非尼组总 OS 具有显著的统计学优势($HR=0.78$, 96.02%CI: 0.65~0.93, $P=0.0035$)。与索拉非尼组(4.07 个月)相比, STRIDE 组(3.78 个月)和度伐利尤单抗组(3.65 个月)均未显著延长 PFS。STRIDE 组的 ORR 为 20.1%[完全缓解(complete response, CR)率为 3.1%], 度伐利尤单抗 ORR 为 17.0%(CR 率为 1.5%)。STRIDE 组、度伐利尤单抗组和索拉非尼组的疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 60.1%、54.8%和 60.7%, DoR 分别为 22.34 个月、16.82 个月和 18.43 个月。在 ORR、OS 和 CR 率方面, STRIDE 方案优于单药度伐利尤单抗治疗, 表明单次高剂量抗 CTLA-4 抗体联合抗 PD-L1 抗体治疗疗效更好。这也证实了在 HCC 患者中, PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 能够通过互补的免疫抑制信号通路发挥作用, 同时靶向 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 通路可能具有相加或协同活性的作用。

4 安全性评价

在 NCT02519348 研究^[16]中, 替西木单抗组的治疗相关不良事件(treatment related adverse events, TRAEs)(84.1%)和 3 级 TRAEs(43.5%)发生率最高。T300+D 组最常见的 TRAEs 是 1 级或 2 级皮肤不良事件(adverse event, AE), 最常见的 3 级 TRAEs 包括 AST 升高、脂肪酶升高、淀粉酶升高和腹泻。替西木单抗组严重 TRAEs 发生率最高(24.6%), T300+D 组、度伐利尤单抗组和 T75+D 组的发生率分别为 17.6%、10.9%和 14.6%。需要全身性类固醇的 TRAEs 分布在整个系统器官类别中, 总体上 3 级或 4 级 AE 发生率较低。肝炎和肝衰竭的 AE 在所有治疗组中均较低, T300+D 组、度伐利尤单抗组、替西木单抗组和 T75+D 组分别有 1.4%、4.0%、3.7%和 1.4%的患者需要类固醇治疗肝胆疾病。中断治疗常见的原因因为疾病进展(64.4%)和 AE(10.4%)。由于 TRAEs 而停止用药的情况在各组中相似, 分别有 10.8%、7.9%、13.0%

和6.1%的患者停止使用T300+D、度伐利尤单抗、替西木单抗和T75+D。

在HIMALAYA试验^[17]中,STRIDE组、度伐利尤单抗组和索拉非尼组任何级别TRAEs的发生率分别为75.8%、52.1%和84.8%。严重的TRAEs和导致死亡的TRAEs在STRIDE组中略显常见(17.5%和2.3%)。关于安全性,3组间差异无统计学意义。免疫介导的AE可发生在任何器官、系统或组织中,且随时都可能发生,这可能是严重或致命的。在STRIDE组中,3级或4级免疫介导的TRAEs(12.6%),需要大剂量类固醇治疗的免疫介导AE(20.1%),及导致研究治疗中断的免疫介导AE(5.7%)略高,但认为是可耐受的。最常见的AE(发生在≥20%的患者中)为皮疹、腹泻、疲劳、瘙痒、肌肉骨骼疼痛和腹痛。根据不良反应类型和严重程度,应暂停或永久停止服用。若发生输注相关反应,应中断或减慢给药速度(严重程度1级或2级)或永久停止给药(严重程度3级或4级),不建议减少治疗剂量。一般来说,对于严重的(3级)免疫介导AE,保留治疗方案。威胁生命的(4级)免疫介导AE要永久停止治疗方案,复发的严重(3级)免疫介导反应,需要全身免疫抑制治疗,给予全身皮质类固醇治疗,直至改善至1级或以下^[13]。STRIDE方案的AE发生率、频率和严重程度与两种药物目前已知安全性特征一致,尚未出现新的AE。

5 用法与用量

替西木单抗上市剂型为注射剂,浓度20 mg/mL,批准规格有2种,分别为25 mg/1.25 mL或300 mg/15 mL单剂量瓶,分子量为149 kDa。替西木单抗用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释,稀释溶液的最大最终浓度应低于10 mg/mL。替西木单抗稀释后静脉输注时间应保持在60 min以上。对于体质量≥30 kg的uHCC患者,在第1个周期的第1天,静脉注射度伐利尤单抗1500 mg前,给予单剂量的替西木单抗300 mg,随后每4周静脉注射度伐利尤单抗单剂;对于体质量<30 kg的患者,在第1个周期的第1天,静脉注射度伐利尤单抗20 mg/kg前,单独使用替西木单抗4 mg/kg,随后每4周静脉注射度伐利尤单抗单剂^[13]。

基于药品的作用机制,替西木单抗可导致胎儿伤害,因此建议有生育计划的女性在使用替西木单抗治疗期间和最后1次剂量后的3个月内有效避孕^[15]。在替西木单抗联合度伐利尤单抗治疗的393例uHCC患者中,50%的患者年龄在65岁或以上,13%的患者年龄在75岁或以上。在65岁或以上患者和年轻成年患者之间,替西木单抗的安全性或有效性没有差异^[13]。

6 研究进展

目前,尚缺乏关于替西木单抗相关的药物相互作用研究。替西木单抗联合度伐利尤单抗的Ⅲ期临床开发正在进行中,用于实体肿瘤,如HCC、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和膀胱癌。替西木单抗和度伐利尤单抗也在晚期胆道癌、鳞状细胞肺癌以及转移性胰腺导管腺癌等疾病的Ⅰ期或Ⅱ期试验中进行评估。

综上所述,替西木单抗是用于联合度伐利尤单抗治疗uHCC成人患者的CTLA-4抑制剂,与索拉非尼相比,STRIDE方案(T300+D)在总OS上有显著改善,并显示出良好的获益-风险分布。替西木单抗联合度伐利尤单抗方案有望成为uHCC患者新的一线治疗标准。

【参考文献】

- [1] Yang D, Hanna DL, Usher J, et al. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis[J]. Cancer, 2014, 120(23): 3707-3716.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 66(1): 7-30.
- [3] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1734-1739.
- [4] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [5] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. Liver Cancer, 2021, 10(4): 320-329.
- [6] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [7] Keenan BP, Fong L, Kelley RK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 627.

- [8] Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(20): 3445-3455.
- [9] Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research[J]. Cancer Immun, 2013, 13: 5.
- [10] Fiegler E, Doleschel D, Koletnik S, et al. Dual CTLA-4 and PD-L1 blockade inhibits tumor growth and liver metastasis in a highly aggressive orthotopic mouse model of colon cancer[J]. Neoplasia, 2019, 21(9): 932-944.
- [11] Das R, Verma R, Sznol M, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo[J]. J Immunol, 2015, 194(3): 950-959.
- [12] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [13] FDA. Tremelimumab (IMJUDO®; tremelimumab-actl): US prescribing information. 2022[EB/OL]. (2022-10-21)[2023-02-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761289Orig1s000Correctedlbl.pdf.
- [14] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012[EB/OL]. (2021-12-20)[2023-02-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547862/>.
- [15] Keam, Susan J. Tremelimumab: first approval[J]. Drugs Vol, 2023, 83(1): 93-102.
- [16] Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of t tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 2991-3001.
- [17] Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Suppl 4): abstr 379.

收稿日期:2023-06-08

本文编辑:郭美晨

启 事

《临床药物治疗杂志》专业领域内公知公认缩略语直接使用说明

为方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分缩略语,作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语。以下为可直接使用的缩略语,括号内为缩略语的全称。

1 英文缩略语

FDA(美国食品药品监督管理局);WHO(世界卫生组织);EMA(欧洲药品管理局);NCCN(美国国立综合癌症网络);ADR(药品不良反应);RCT(随机对照试验);ICU(重症监护病房);CT(计算机断层扫描);MRI(核磁共振成像); $t_{1/2}$ (半衰期); C_{\max} (最大血药浓度);AUC(药-时曲线下面积);WBC(白细胞);CYP(细胞色素 P450);BMI(体质指数);AST(天冬氨酸氨基转移酶);ALT(丙氨酸氨基转移酶);INR(国际标准化比值);IL(白细胞介素);Hb(血红蛋白);TNF- α (肿瘤坏死因子 α);HIV(人类免疫缺陷病毒);AIDS(获得性免疫缺陷综合征);COPD(慢性阻塞性肺疾病);PIC(经皮冠状动脉介入术);HBcAg(乙型肝炎核心抗原);HBeAg(乙型肝炎e抗原);HBsAg(乙型肝炎表面抗原); T_{\max} (血药浓度达峰时间);Ig(免疫球蛋白);PCR(聚合酶链反应);PD-L1(程序性死亡受体配体1);PD-1(程序性死亡受体1)。

2 中文缩略语

药动学(药物代谢动力学);药效学(药物效应动力学);彩超(彩色多普勒超声);查体(体格检查);电镜(电子显微镜);放疗(放射治疗);化疗(化学药物治疗);光镜(光学显微镜);活检(活组织检查);胸片(胸部X线片);心衰(心力衰竭)。

3 其他

除上述公知公认缩略语外,其他名词术语请按照如下规则进行缩写:原词过长,一般超过4个汉字且在文中多次出现者,可在第1次出现时写出全称,在括号内写出缩略语(若为外文缩略语,可在第1次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语);药品通用名不建议使用缩写(包括中文及英文)。

本说明从2023年第1期开始执行。