

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.023

FDA 批准的首个 PD-1/PD-L1 抑制药阿特殊单抗

雷兵团, 张雅琳, 白秋江

(开滦总医院, 河北 唐山 063000)

摘要:阿特殊单抗是被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个和唯一的程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)的抑制剂,同时也是 FDA 首个批准用于特定类型膀胱癌的针对性治疗药。该文就阿特殊单抗的疗效和安全性进行评估,详细介绍了阿特殊单抗的处方信息,当患者在铂类药物化疗期间或之后病情恶化、手术前后铂类药物化疗 1 年内病情恶化,可以考虑选择该药物。

关键词:阿特殊单抗;程序性细胞死亡受体 1;程序性死亡配体 1;膀胱癌;尿路上皮癌

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0076-03

Report on the First PD-1/PD-L1 Inhibitor Drug Atezolizumab Approved by FDA

Lei Bingtuan, Zhang Yalin, Bai Qiujiang

(Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Atezolizumab is the first and only inhibitor of programmed death-ligand 1 (PD-L1) approved by FDA, and it is also the first targeted drug approved by the FDA for treating specific types of urinary bladder cancer. In this article, the efficacy and safety of atezolizumab are evaluated, and the prescription information of atezolizumab is introduced in detail. Atezolizumab may be considered when the patient's condition deteriorates during or after platinum chemotherapy and within one year of platinum chemotherapy before and after surgery.

Key words: atezolizumab; PD1; PD-L1; urinary bladder cancer; urothelium cancer

转移性尿路上皮癌(mUC)在膀胱癌(UBC)中占比不到 10%,但超过 50%的肌层浸润性 UBC 患者最终发生转移,预后差,对铂类联合化学治疗(简称化疗)总体反应率约为 50%,且应答持续时间短,平均生存期为 14 个月,5 年生存率仅为 10%~20%。约有 50%该类型的膀胱癌患者无法耐受基于顺铂或联合顺铂的化疗方案,替代治疗带来的持续缓解作用却十分有限^[1]。

美国食品药品监督管理局(FDA)批准新药阿特殊单抗(atézolizumab)用于既往未接受治疗(一线治疗)及不适

合顺铂为基础的化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌。阿特殊单抗是 FDA 批准的首个用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的程序性细胞死亡受体 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)抑制剂,同时又是最新型靶向人源化单克隆抗体,因其全新的作用机制,可使 24%的 mUC 患者肿瘤体积缩小 30%,且有显著的临床疗效^[2],完全或部分缓解率高,中位总生存期长,依从性及耐受性好,获评 FDA 突破性药物,享受加速审批、优先审批待遇。在此就阿特殊单抗的作用机制、药代动力学(简称药动学)、临床

第一作者:雷兵团,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0315-3025721(电子信箱)guxing9988@163.com。

- [7] 张大启,杨丽,杨春生,等.水通道蛋白 4 抗体测定对视神经脊髓炎谱系疾病的意义[J].中华神经医学杂志,2014,13(9):914-918.
- [8] 赵海龙,查运红,胡晓琴,等.硫辛酸胶囊治疗缓解期多发性硬化及视神经脊髓炎的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2015,9(16):122-123.
- [9] 李钊.硫辛酸治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(4):114-115.
- [10] 牟健,陈艳,周芳,等. α -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1141-1143.
- [11] 张月,檀国军,郭力,等.硫辛酸胶囊治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的疗效初步观察[J].脑与神经疾病杂志,2014,22(3):180-183.
- [12] Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders:

an open-label pilot study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(6):554-562.

- [13] Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, et al. Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(5):676-684.
- [14] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature[J]. Brain Pathol, 2013, 23(6):661-683.
- [15] 黄鑫,刘建国,雷霞,等.视神经脊髓炎谱系疾病复发相关因素的临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(5):433-437.
- [16] 张会丽,赵莘瑜.视神经脊髓炎谱系疾病合并干燥综合征的诊断与治疗(附 3 例报告)[J].中国神经精神疾病杂志,2017,43(7):436-438.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-05-22)

研究及其不良反应等进行介绍。

1 作用机制

PD-1最初是在凋亡的T细胞杂交瘤中由消减杂交法发现,因其和细胞凋亡相关而被命名为程序性死亡受体1。PD-1配体被证实包括PD-L1(又称B7-H1)和PD-L2(又称B7-DC),PD-1为主要表达在活化T细胞上的抑制性受体,与其配体PD-L1结合,显著抑制T细胞活化和增殖。PD-1/PD-L1已被证实广泛参与自身免疫、抑制免疫和肿瘤免疫等机体免疫,通过传递负性调控信号,导致肿瘤抗原特异性T细胞的诱导凋亡和免疫无效,使肿瘤细胞逃避机体的免疫监控和杀伤^[2]。

阿特珠单抗基于以PD-L1为靶点设计的人源化单克隆抗体,是首个PD-1/PD-L1抑制剂,通过抑制PD-L1与T细胞表面的PD-1及B7.1结合,解除后两者介导的T细胞免疫抑制作用,进而诱导T细胞活化,重建机体对肿瘤细胞的监测和攻击能力^[3]。

2 药动学

剂量范围1~20 mg/kg,包括固定剂量1 200 mg,每3周1次。基于一项群体(472例)药动学研究^[3],典型的群体清除率为每天0.20 L,稳态分布容积为6.9 L,末端半衰期为27 d。群体药动学数据显示,在重复给药6~9周(2~3疗程)后血药浓度达稳态。药时曲线下面积、峰浓度和谷浓度时的全身积蓄率分别为1.91,1.46和2.75倍。

一项基于老年人群体药动学研究结果显示^[3],59%的受试者为65岁或以上,药动学数据无显著变化。该项研究同时显示,轻度肝功能损伤者药动学数据无显著变化,使用时不需要调整剂量。

3 临床试验及其临床评价

一项单中心、开放、两队列试验^[4]结果显示,310例有局部晚期或转移尿路上皮癌患者,平均年龄66岁(59~72岁),78%为男性,91%为高加索人;26%有非膀胱尿路上皮癌,78%有内脏转移;依美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准,评1分者占62%,且35%基线肌酐清除率(CCr)<60 mL/min;19%为既往经含铂辅助化疗后;41%有在转移情况下接受既往全身治疗方案。所有患者分为2个队列:队列1为既往未接受治疗但又不适合顺铂化疗的UBC患者,队列2为含铂方案化疗(二线或多线)的患者,73%既往接受顺铂,26%既往接受卡铂,1%既往接受其他铂类方案。在接受1个含铂化疗方案期间或之后有疾病进展,或用1个含铂辅助化疗方案治疗的12个月内疾病进展,开始使用本品治疗,1 200 mg 静脉滴注,每3周1次,直至不可耐受毒性出现,或任一放射影像或临床证据显示疾病进展(队列1)或失去临床收益(队列2)。

排除自身免疫疾病史,活动或皮质类激素依赖性脑转移瘤,纳入前28 d内给予活减毒疫苗,或给予全身免疫刺激药物或全身免疫抑制药物者。

肿瘤标本经中央实验室前瞻性采用Ventana PD-L1(SP142)分析,依据分析结果划分为2个表达亚组。表达亚组1(100例):32%为PD-L1表达 $\geq 5\%$ [PD-L1染色的肿瘤浸润免疫细胞(ICs)覆盖 $\geq 5\%$ 肿瘤面积];表达亚组2(210例):68%为PD-L1表达 $< 5\%$ (PD-L1染色的肿瘤浸润ICs覆盖 $< 5\%$ 肿瘤面积)。

主要疗效终点测量经独立审查机构(IRF)使用实体瘤疗效评价标准(RECIST, v1.1)评估确证,主要终点是总缓解率(ORR),次要终点包括缓解持续时间(DOR)、总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)和安全性等。

研究结果显示,患者ORR为14.8%,完全缓解率(CR)为5.5%,部分缓解率(PR)为9.4%,应答反应持续时间为2.1~3.8个月,12个月内总生存率(OSR)为48%,治疗相关不良事件总发生率为96%。队列1疗效:患者ORR为24%,CR为7%,PR为75%,应答反应持续时间为2.1~16个月,12个月内OSR为57%,治疗相关不良事件总发生率为66%。队列2疗效:患者ORR为16%,CR为7%,PR为75%,应答反应持续时间为4.5~17.5个月,12个月内OSR为37%,治疗相关不良事件总发生率为70%。亚组1与亚组2疗效比较:ORR为26.0%比9.5%,CR为12.0%比2.4%,PR为14.0%比7.1%,应答反应持续时间为14.2个月比12.7个月,12个月内OSR为63.0%比45.0%,治疗相关不良事件总发生率为82.0%比79.0%。

亚组疗效显示,本品疗效与PD-L1的表达密切相关,其中PD-L1高表达($\geq 5\%$)则疗效显著。

4 不良反应

本品的安全性临床评价试验^[4],共纳入310例患者,其中0.9%的患者可疑因脓毒血症、肺炎或肠梗阻导致死亡。不良反应大多可耐受,详见表1。

表1 发生率 $\geq 10\%$ 的所有级别不良反应(%)

不良反应	所有级别	3~4级	不良反应	所有级别	3~4级
胃肠道反应 恶心	25	2.0	感染 尿路感染	22	9.0
呕吐	17	1.0	代谢和营养疾病 食欲减退	26	1.0
腹泻	18	1.0	肌肉骨骼疾病 背/颈痛	15	2.0
腹痛	17	4.0	肾和泌尿疾病 血尿	14	3.0
便秘	21	0.3	呼吸疾病 呼吸困难	16	4.0
一般疾病或给药 发热	21	1.0	咳嗽	14	0.3
部位情况 疲乏	52	6.0	皮和皮下组织 皮疹	15	0.3
给药部位 给药部位	18	1.0	瘙痒	13	0.3
周边水肿			合计	96	50.0