

1月

免疫治疗的研究进展概述（一） ——PD-1/PD-L1

臻和（北京）科技有限公司

医学事务部编
二〇一八年一月（上）

CONTENTS目录

01



PD-1/PD-L1抗体

02



PD-1/PD-L1抗体的作用机制

03



免疫治疗药物的涅槃之路

04



PD-1/PD-L1抗体免疫治疗

二线治疗
一线治疗
免疫治疗联合放化疗

05



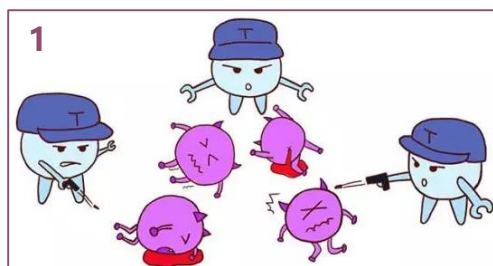
PD-1/PD-L1抗体治疗有效率低



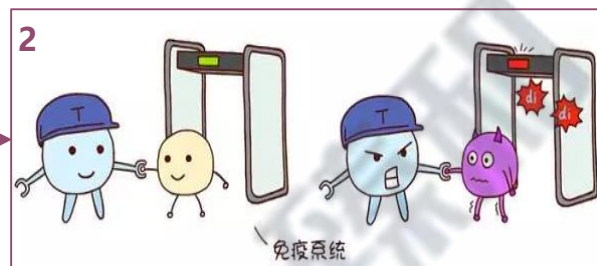
1. PD-1/PD-L1抗体

特点：广谱、长效、低效、慢效、费用昂贵

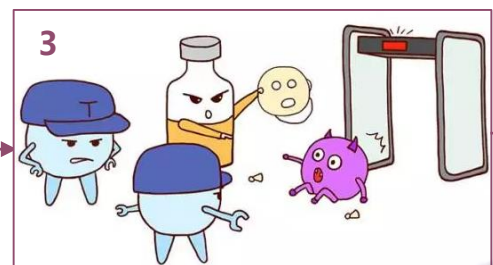
1.1 什么是PD-1，PD-L1？



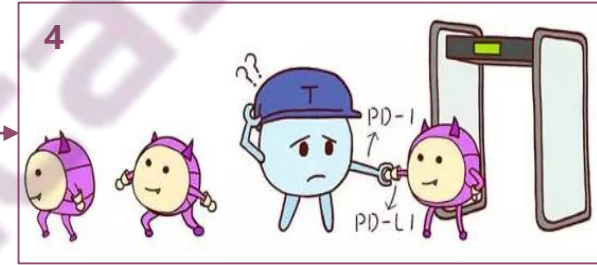
我们身体的血液中含有一类白细胞，通常被称为免疫细胞。免疫细胞中的T细胞，是我们身体的“警卫队”，帮助抵御外来细菌或病毒的入侵，并对这些疾病发起进攻



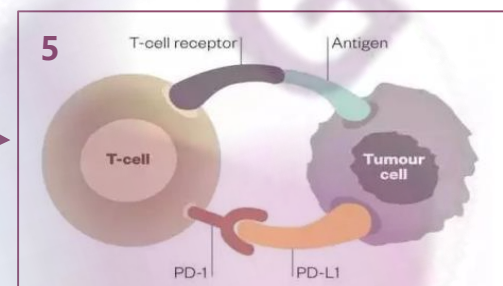
T细胞用它们表面特定的蛋白受体去锚定细胞表面的特定蛋白，以检查这些细胞是否为肿瘤细胞



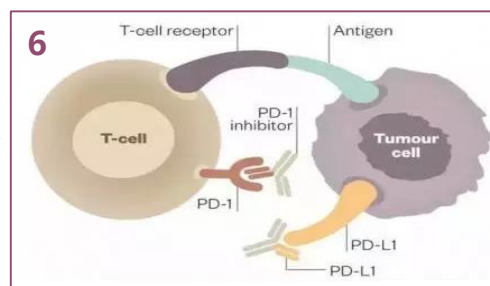
当它们确认识别了这些肿瘤细胞，就会对这些病变的细胞发起攻击



但是有时候T细胞因为不能识别出肿瘤细胞而不能发起攻击。科学家们发现一些肿瘤细胞携带有一些起到“面具”作用的蛋白质（如：PD-L1），戴着面具的肿瘤细胞与正常细胞混在一起，没有被识别出来



PD-L1就是肿瘤细胞拥有的这些“面具”蛋白质之一。当T细胞表面的PD-1蛋白与肿瘤细胞表面的PD-L1蛋白相结合，不仅T细胞会误将肿瘤细胞当成正常细胞，肿瘤细胞还会启动T细胞的凋亡通路，造成肿瘤快速繁衍



如果能够阻挡肿瘤细胞表面PD-L1蛋白或者T细胞表面的PD-1蛋白，那么T细胞就可以对肿瘤细胞发起攻击。促成了对抑制PD-1和PD-L1蛋白相互作用的抗体药物的研究。在这些药物的作用下，T细胞就能认出肿瘤细胞从而对其发动攻击



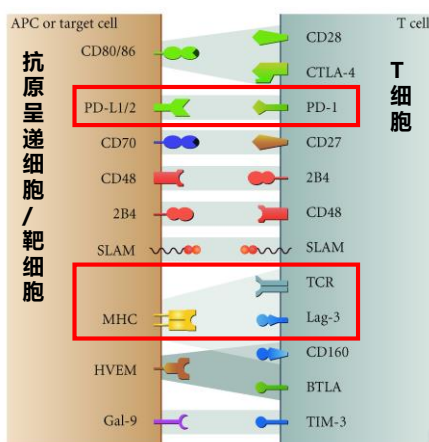


✦ 对于PD-1、PD-L1及T细胞，你知道多少？

➤ 1. PD-1（程序性死亡受体1）/PD-L1（程序性死亡受体——配体1）

- PD-1在体内与特异性配体（PD-L1、PD-L2）结合起作用；
- 抑制T细胞增殖活化，从而抑制T细胞的抗肿瘤作用

➤ 2. 免疫检查分子

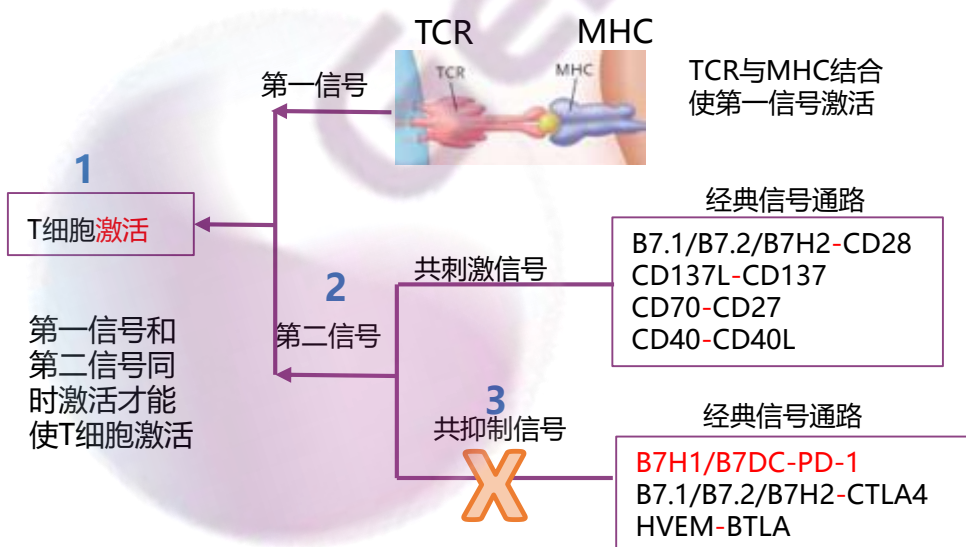


- 目前临床研究最为透彻的免疫检查点分子有：

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原
(CTLA-4)、PD-1及PD-L1

- 除此之外还有TIM3、GITR、BTLA、VISTA、LAG3等位点也进入了临床研究阶段

➤ 3. T细胞的激活机制



1. T细胞的激活需要双重信号同时激活，即第一信号和第二信号

2. 第二信号包括：共刺激信号（激活作用）+共抑制信号（抑制作用）

3. 若B7H1与PD-1结合，则产生共抑制信号，使第二信号不能激活，导致T细胞不能激活，T细胞功能被抑制

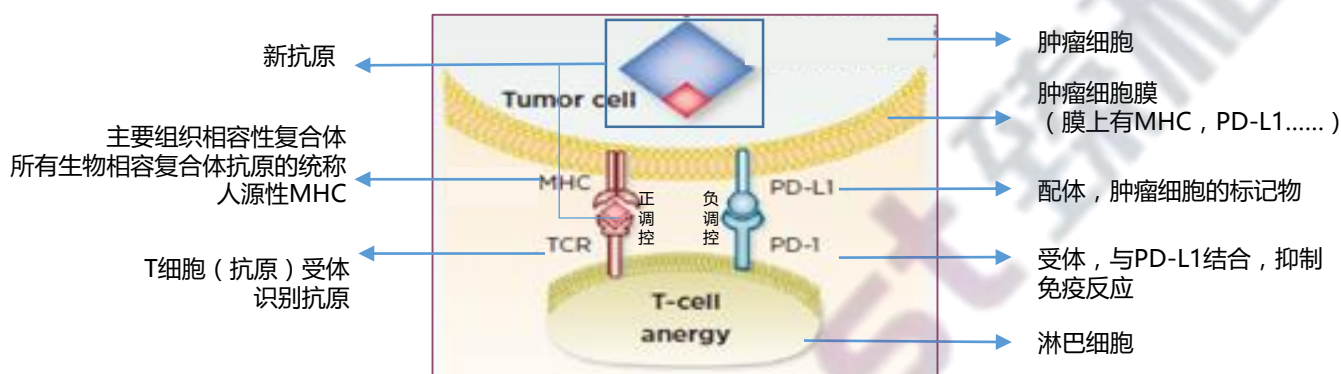




1.2 PD-1/PD-L1抗体作用机制

★ PD-1与PD-L1结合阻碍T细胞激活

- 肿瘤患者的肿瘤细胞和部分免疫细胞高表达PD-L1蛋白，PD-L1与淋巴细胞（主要是T细胞）表面的PD-1分子结合，激活PD-1/PD-L1通路，进行负性调节
- PD-1/PD-L1通路激活后，会抑制T细胞活化，引起T细胞凋亡，使肿瘤细胞逃逸。

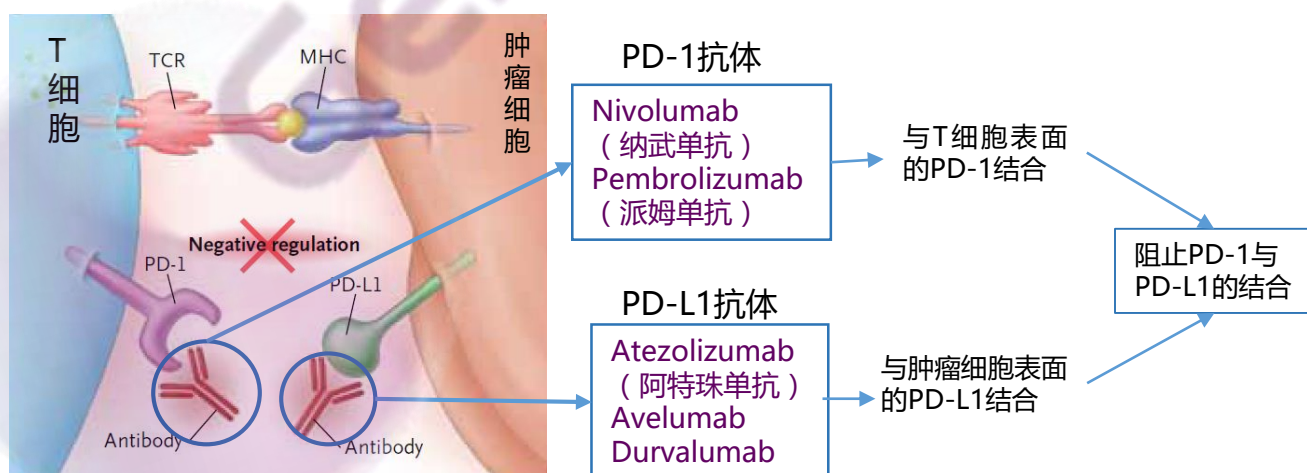


2016 American Association for Cancer Research (AACR)

PD-1与PD-L1结合阻碍T细胞激活

★ 抑制剂阻碍PD-1/PD-L1结合，使T细胞激活杀伤肿瘤细胞

- 抗PD-1/PD-L1的抗体通过阻断肿瘤细胞表面PD-L1与T细胞PD-1的结合
- 阻断其对T细胞的抑制，使T细胞恢复活性，增强免疫应答，杀死肿瘤细胞



抑制剂阻碍PD-1/PD-L1结合，
使T细胞激活杀伤肿瘤细胞

N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2517-9.



1.3 肿瘤免疫治疗的涅槃之路

1898	药物/ 商品名	中文名	公司	分类	
1976	免疫复合物				热情阶段
1998	IL-2				
2011.3	Ipilimumab Yervoy	伊匹单抗	 Bristol-Myers Squibb Company 百时美施贵宝	CTLA-4抗体	怀疑阶段
2014.9	Pembrolizumab Keytruda	派姆单抗	 MSD 默沙东	PD 1抗体	
2014.12	Nivolumab Opdivo	纳武单抗	 Bristol-Myers Squibb Company 百时美施贵宝	PD 1抗体	复兴阶段
2016.5	Atezolizumab Tecentric	阿特珠单抗	 Roche 罗氏	PD-L1抗体	
2017.3	Avelumab Bavencio		 辉瑞 &  默克	PD-L1抗体	
2017.5	Durvalumab Imfinzi		AstraZeneca  阿斯利康	PD-L1抗体	



★ 肿瘤免疫治疗的审批年限及适应症

免疫药物	FDA审批时间	适应症	治疗
Pembrolizumab (派姆单抗)	2014.9	晚期黑色素瘤	二线
	2015.10	NSCLC	二线
	2015.12	黑色素瘤	一线
	2016.8	晚期头颈部鳞癌	二线
	2016.10	NSCLC	一线
	2017.3	经典型霍奇金淋巴瘤	二线及以上
	2017.5	非鳞癌NSCLC	一线
	2017.5	尿路上皮癌	二线
	2017.5	MSI-H/dMMR晚期实体瘤	二线
	2017.9	胃癌、胃食管结合部腺癌	三线
	2018.1	晚期肾癌（联合乐伐替尼）	突破性药物
Nivolumab (纳武单抗)	2014.12	晚期黑色素瘤	二线
	2015.3	鳞癌NSCLC	二线
	2015.10	黑色素瘤	一线
	2015.10	非鳞癌NSCLC	二线
	2015.11	肾细胞癌	二线
	2016.5	经典型霍奇金淋巴瘤	二线
	2016.11	晚期头颈部鳞癌	二线
	2017.2	晚期尿路上皮癌	二线
	2017.9	肝细胞癌	二线
	2017.12	淋巴结/转移性黑色素瘤	辅助治疗
Atezolizumab (阿特珠单抗)	2016.5	尿路上皮癌	二线
	2016.10	非小细胞肺癌	二线
Avelumab	2017.3	Merkel细胞癌	一线
	2017.5	尿路上皮癌	二线
Durvalumab	2017.5	尿路上皮癌	二线

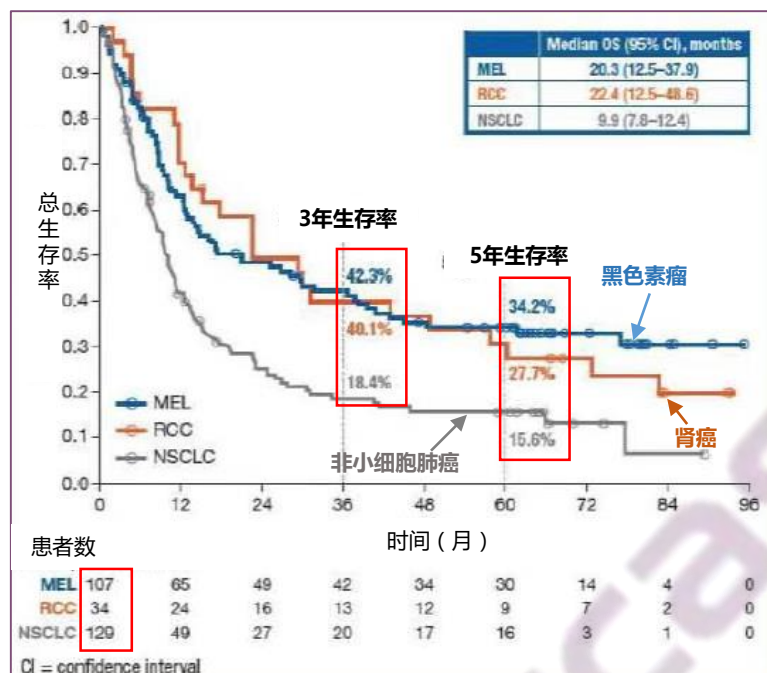
Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products



1.4 PD-1/PD-L1抗体免疫治疗

1.4.1 二线免疫治疗

★ Nivolumab使晚期黑色素瘤、肾癌及非小细胞肺癌患者长期生存



CA209-003 , Nivolumab 临床试验

- 本项结果在2017年第32届癌症免疫治疗协会年会（SITC）上公布
- 进行2线或2线以上治疗的患者为71.9%
- PD-1抗体使晚期的黑色素瘤、肾癌与非小细胞肺癌的患者长期生存

疗效评价 癌种	患者数 (位)	中位OS (月)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	传统治疗 (月)
黑色素瘤	107	20.3	42.3	34.2	5-8
肾癌	34	22.4	40.1	27.7	
非小细胞肺癌	129	9.9	18.4	16.6	4-6

- 目前FDA已经审批的PD-1抗体有派姆单抗和纳武单抗；
- 与传统治疗相比，PD-1抗体进行二线治疗，使晚期的黑色素瘤、肾癌与非小细胞肺癌的患者长期生存
- FDA分别在2014.4、2015.3、2015.10、2015.11审批纳武单抗在晚期的黑色素瘤、鳞癌NSCLC、非鳞癌NSCLC、肾癌的二线治疗

FDA审批年限及适应症



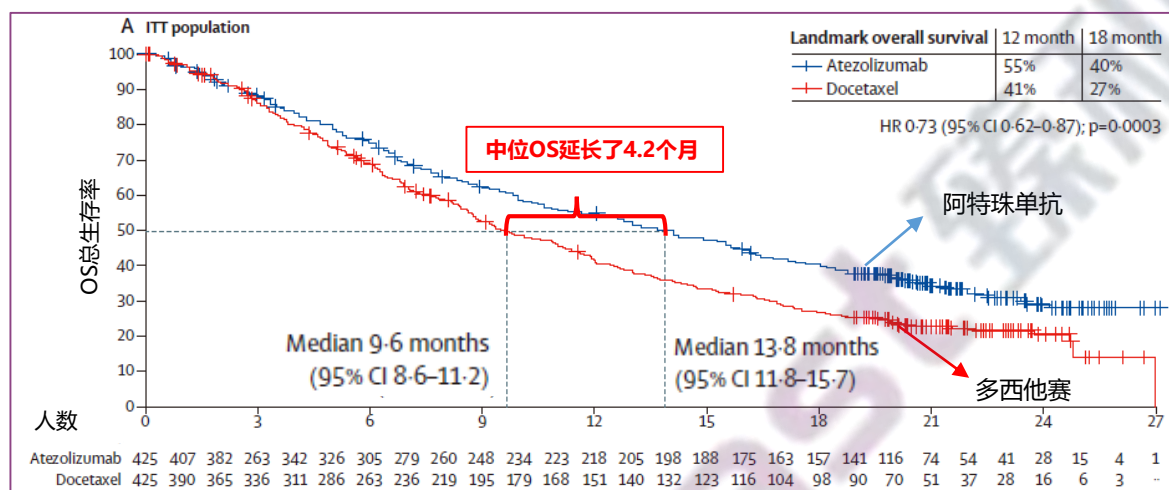
纳武单抗(Nivolumab)二线治疗



臻和（北京）科技有限公司
北京市海淀区花园北路35号
健康智谷903-908

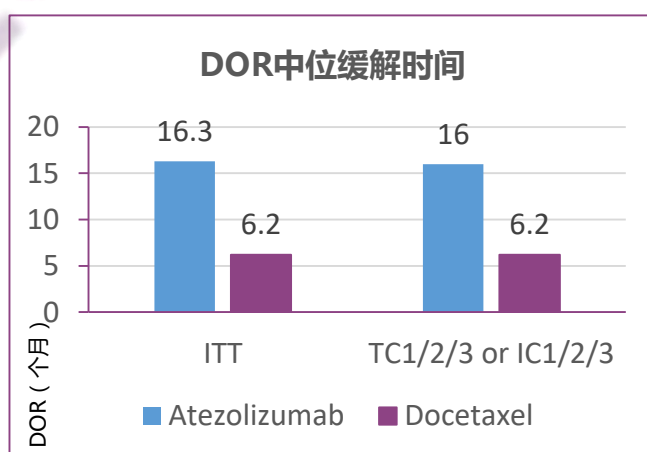
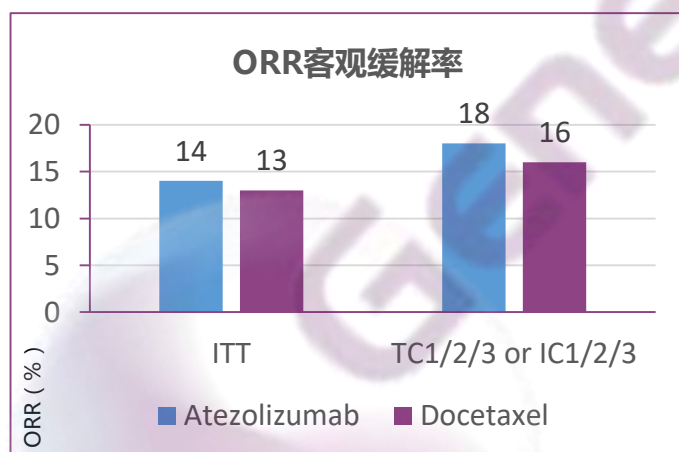
✦ Atezolizumab 2线or3线治疗使晚期NSCLC的OS显著获益

- 本文是OAK III期临床试验，2017年4月发表在*Lancet*.上，IF：47.831，Atezolizumab 对比多西他赛用于2线or3线治疗晚期NSCLC，OS显著获益（中位OS13.8 vs. 9.6个月）。



Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.

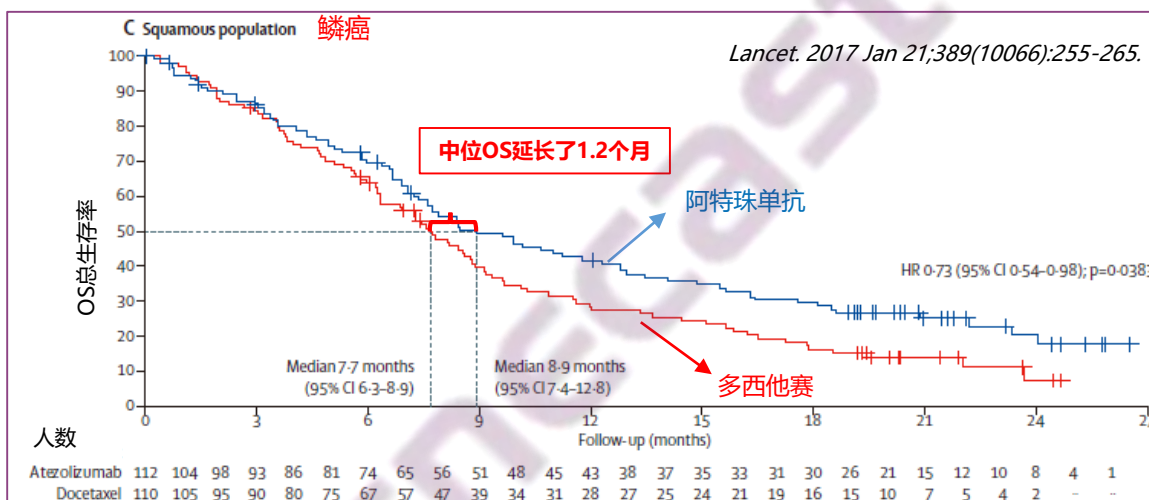
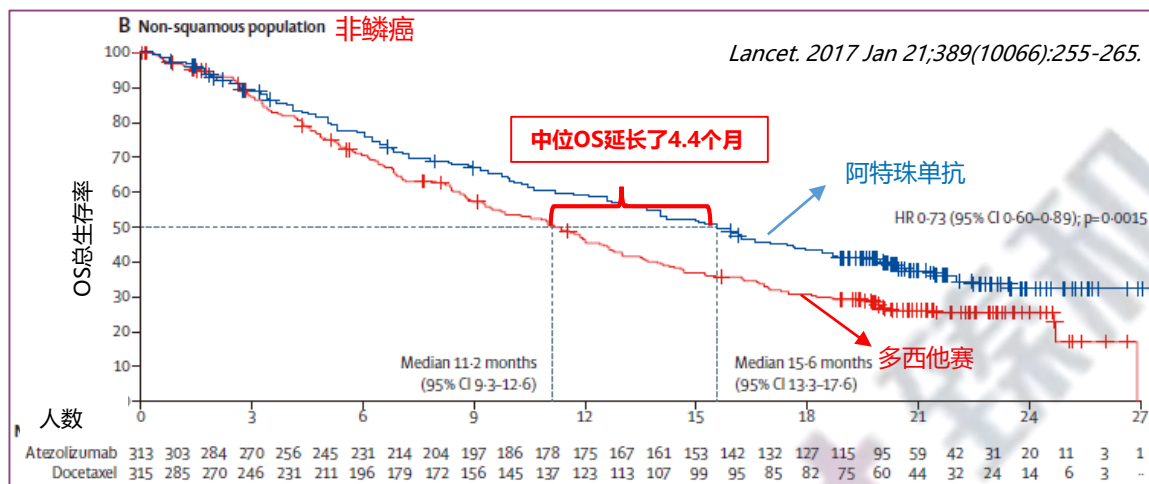
- Atezolizumab 对比多西他赛用于治疗晚期NSCLC，ORR与DOR显著获益。



- IC : tumour infiltrating immune cells，肿瘤浸润免疫细胞，IC0 / 1/ 2 / 3
(代表肿瘤浸润免疫细胞PD-1的表达水平，IC0 < IC1 < IC2 < IC3)
- TC : tumour cell，肿瘤细胞，TC0 / 1/ 2 / 3
(代表肿瘤 PD-L1 的表达水平，TC0 < TC1 < TC2 < TC3)
- ITT : intention-to-treat，意向治疗
(代表进行分组的可以进行意向治疗的患者)



➤ NSCLC的亚组分析：使用Atezolizumab非鳞癌患者比鳞癌的OS更长



- 根据组织学分层，NSCLC患者分为鳞癌与非鳞癌患者；
- 鳞癌与非鳞癌患者，使用Atezolizumab对比Docetaxel治疗，OS都显著获益；
- 对比Atezolizumab免疫治疗与Docetaxel化疗治疗，非鳞癌的中位OS显著长于鳞癌患者

关于Atezolizumab.....

- 是通过FDA批准的第一个癌症抗PD-L1免疫治疗的药物
- 被批准用于治疗晚期NSCLC、尿路上皮癌的二线治疗
- 已获得FDA突破性药物、加速审批等多重地位

FDA审批年限及适应症

2016.5 尿路上皮癌

2016.10 晚期NSCLC

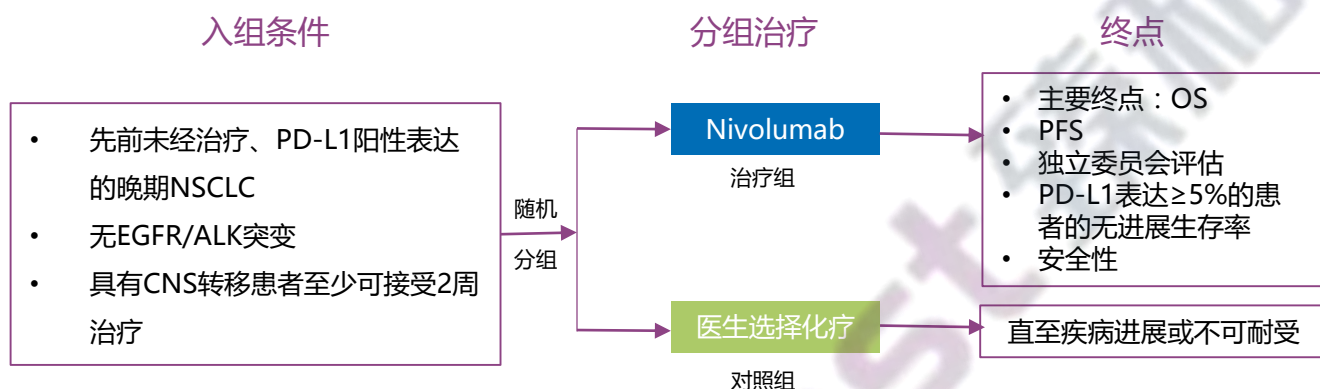
阿特珠单抗(Atezolizumab)二线治疗



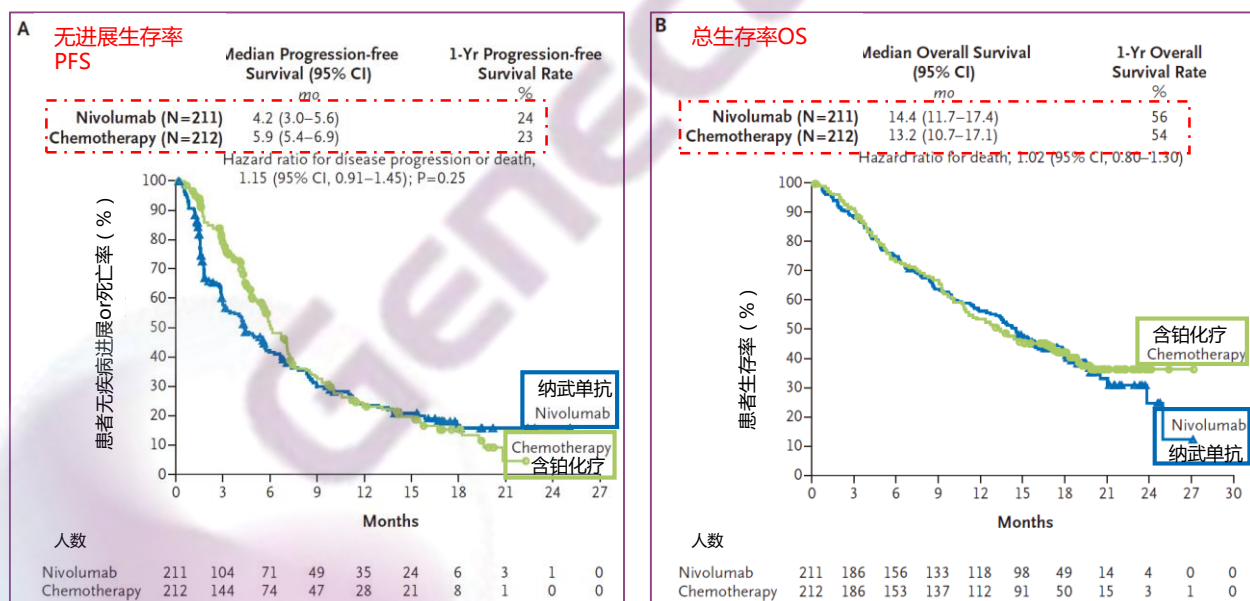
1.4.2 一线免疫治疗

✦ Nivolumab vs. 化疗一线治疗晚期PD-L1(+)的NSCLC患者获益相似

- 本文是Checkmate 026开放性国际多中心的III期研究，2017年6月发表在 *N Engl J Med* 上，IF：72.406，Nivolumab 对比含铂化疗用于一线治疗IV期或复发的PD-L1(+)的NSCLC患者，两者OS获益相似。



Checkmate 026的研究设计



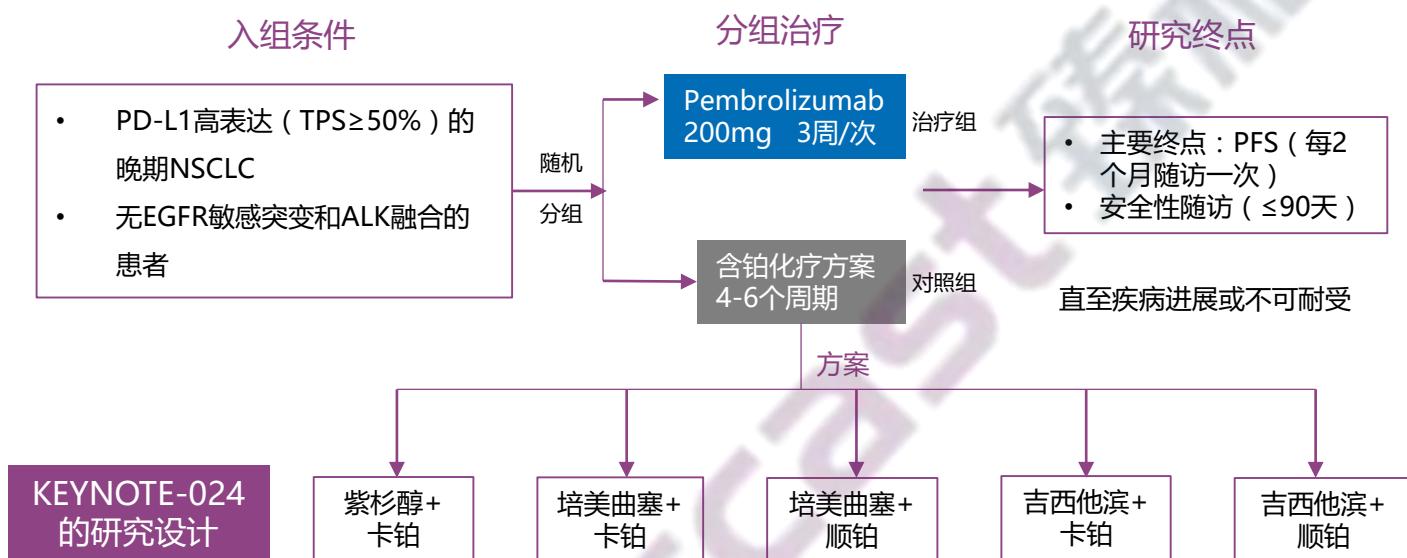
N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2415–2426.

- Nivolumab与化疗相比，一线治疗PD-L1(+) IV期或复发的NSCLC患者，PFS获益不明显（无进展生存率24% vs. 23%），在后续的回溯性研究中，TMB-H、PD-L1阳性的NSCLC患者会有更显著的获益
- Nivolumab与化疗两组OS获益情况相似（总生存率56% vs. 54%）



★ Pembrolizumab vs. 化疗一线治疗晚期PD-L1(+)的NSCLC患者延长生存率

- 本文是KEYNOTE-024开放性的III期临床研究，2016年10月发表在 *N Engl J Med.* 上，IF：72.406，Pembrolizumab对比含铂化疗用于一线治疗晚期的PD-L1高表达的NSCLC患者，延长生存率，显著提高ORR。



2016年10月，在哥本哈根召开的2016年ESMO会议上，III期临床试验KEYNOTE-024的结果公布：Pembrolizumab将成为治疗高表达PD-L1的晚期肺癌一线治疗的新选择。

至此，Pembrolizumab获得突破性药物资格的适应症5项

- 特定类型的晚期黑色素瘤
- 二线治疗转移性NSCLC
- 微卫星不稳定性转移性结直肠癌
- 复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
- 一线治疗PD-L1高表达NSCLC
- 联合乐伐替尼治疗晚期肾癌

癌症相关的有影响力的大会

ESMO：欧洲肿瘤内科学会

ASCO：美国临床肿瘤学会

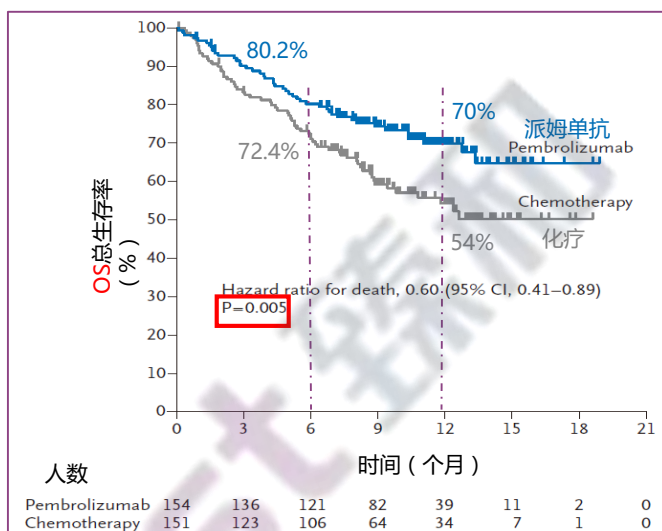
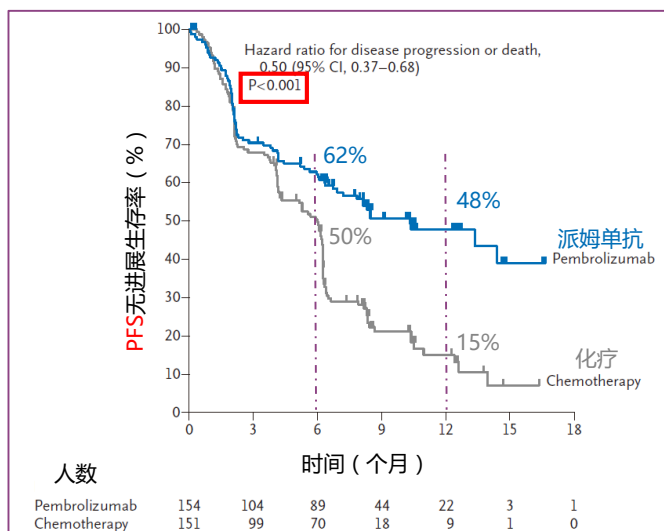
WCLC：世界肺癌大会

CSCO：中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会

.....



- 派姆单抗 vs. 化疗的中位PFS为10.3个月 vs. 6.0个月；
- 在6个月时，派姆单抗 vs. 化疗的总生存率为80% vs. 72%；

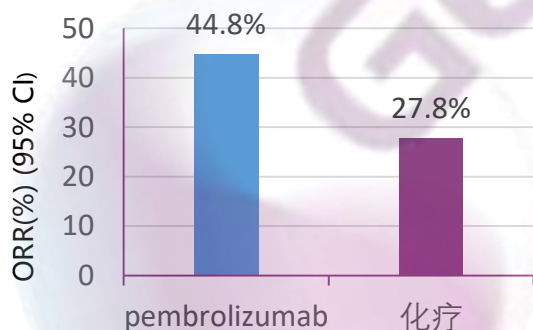


N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

PFS	疾病进展人数 (人)	中位时间 (个月)
Pembrolizumab	73	10.3
化疗	116	6.0

OS	死亡人数 (人)	中位时间 (个月)
Pembrolizumab	44	NR
化疗	64	NR

- P值<0.05，即有统计学意义；P值越小，表明结果越显著
- 但检验的结果究竟是“显著的”、“中度显著的”还是“高度显著的”需根据P值的大小和PFS/OS等患者实际缓解情况来决定
- NR：没有达到



	Pembrolizumab组 (N = 154)	化疗组 (N = 151)
TTR 中位时间/月 (范围)	2.2 (1.4 to 8.2)	2.2 (1.8 to 12.2)
DOR 中位时间/月 (范围)	NR 1.9+ to 14.5+	6.3 2.1+ to 12.6+
ORR/% (范围)	44.8% (36.8% to 53.0%)	27.8% (20.8% to 35.7%)

派姆单抗组的客观缓解率44.8% 高于化疗组27.8%

N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.



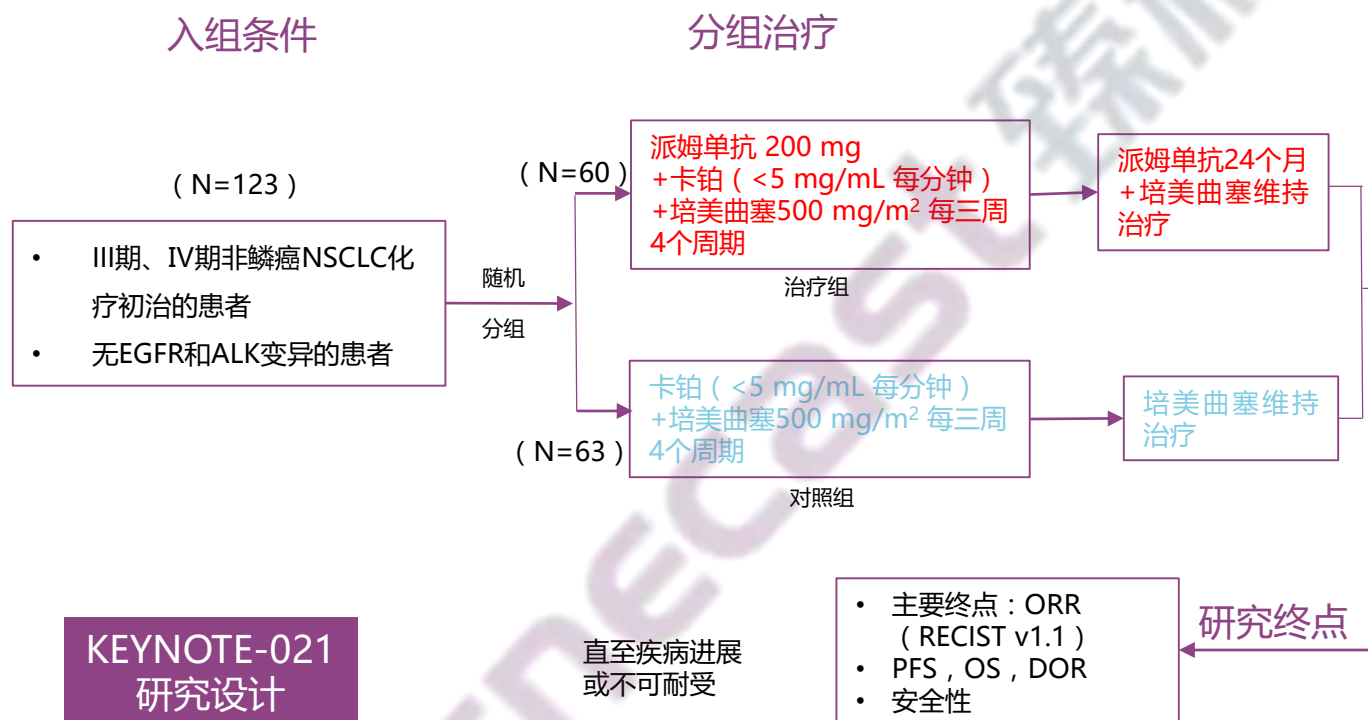
1. ORR：Objective response rate，客观缓解率，包括部分缓解和完全缓解
2. TTR：Time to response，缓解时间，从治疗开始，到第一次缓解的时间
3. DOR：Duration of response，持续缓解时间，进行治疗后疾病持续缓解的时间



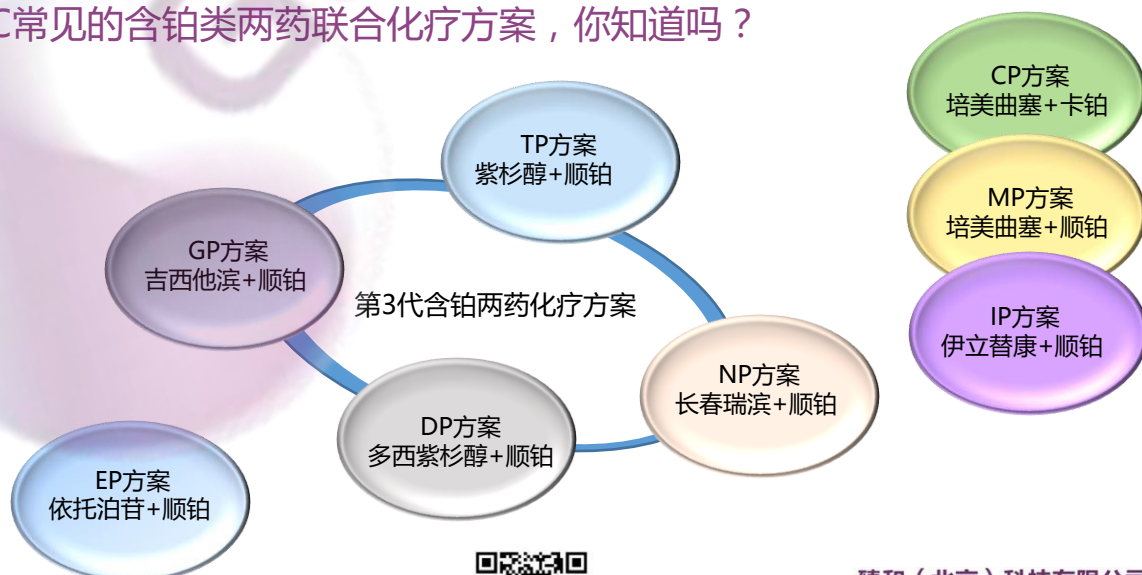
1.4.3 化疗放疗联合免疫治疗

✦ Pembrolizumab + 卡铂+培美曲塞一线治疗晚期非鳞癌NSCLC患者获益

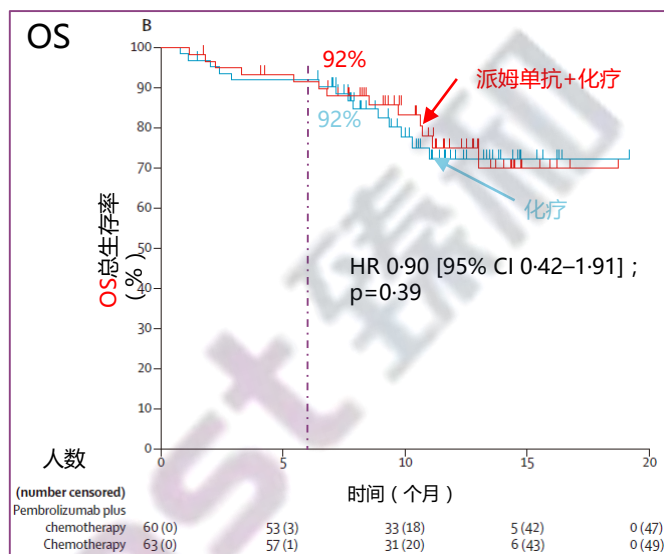
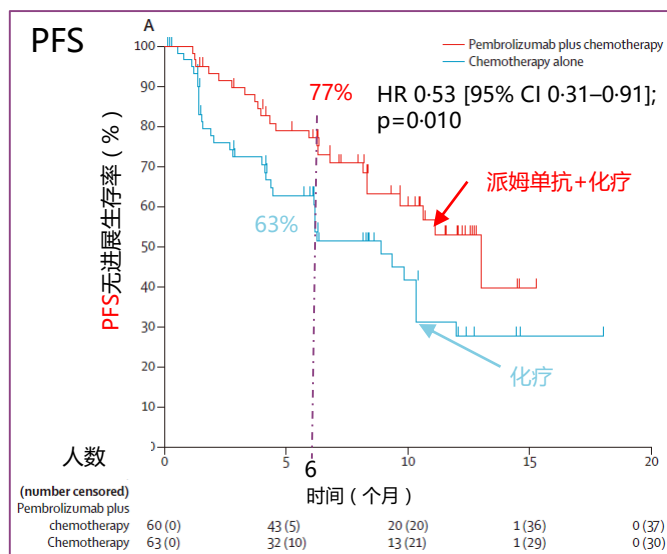
- 本文是KEYNOTE-021开放性的、多中心的II期临床研究，2016年11月发表在 *Lancet Oncol.*上，IF : 33.9，Pembrolizumab联合化疗（卡铂+培美曲塞）用于一线治疗晚期的非鳞癌NSCLC患者，延长生存率，显著提高ORR。



NSCLC常见的含铂类两药联合化疗方案，你知道吗？



- 派姆单抗 vs. 化疗的中位PFS为10.3个月 vs. 6.0个月；
- 在6个月时，派姆单抗 vs. 化疗的总生存率为80% vs. 72%；

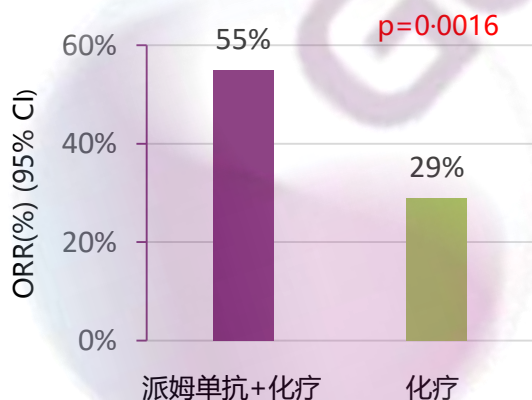


Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1497-1508.

PFS	疾病进展 (人)	中位时间 (个月)
Pembrolizumab + 化疗	23	13.0
化疗	33	8.9

OS	死亡 (人)	中位时间 (个月)
Pembrolizumab + 化疗	13	NR
化疗	14	NR

- 派姆单抗与化疗联合使用疗效非常显著高于单纯使用化疗的患者



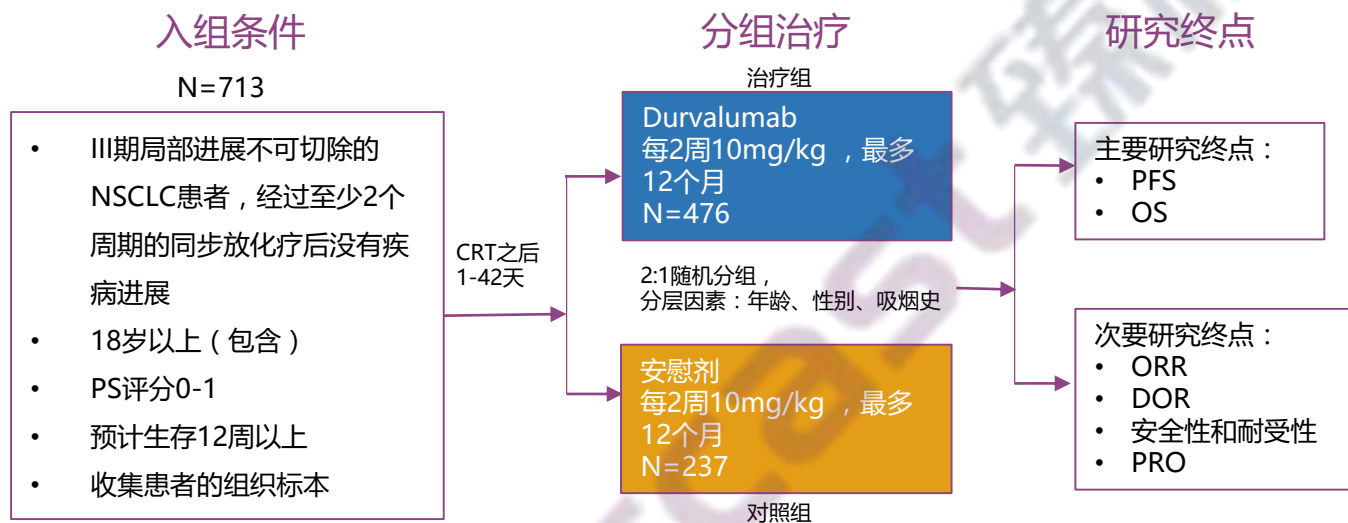
	Pembrolizumab + 化疗组 (N = 60)	化疗组 (N = 63)
TTR 中位时间/月 (范围)	1.5 (1.4 to 2.8)	2.7 (1.4 to 2.8)
DOR 中位时间/月 (范围)	NR (4.2 to 9.0)	6.3 (3.5 to 10.4)
ORR/% (范围)	55% (42 % to 68 %)	29% (18 % to 41 %)

派姆单抗+化疗组的客观缓解率55% 高于化疗组29%



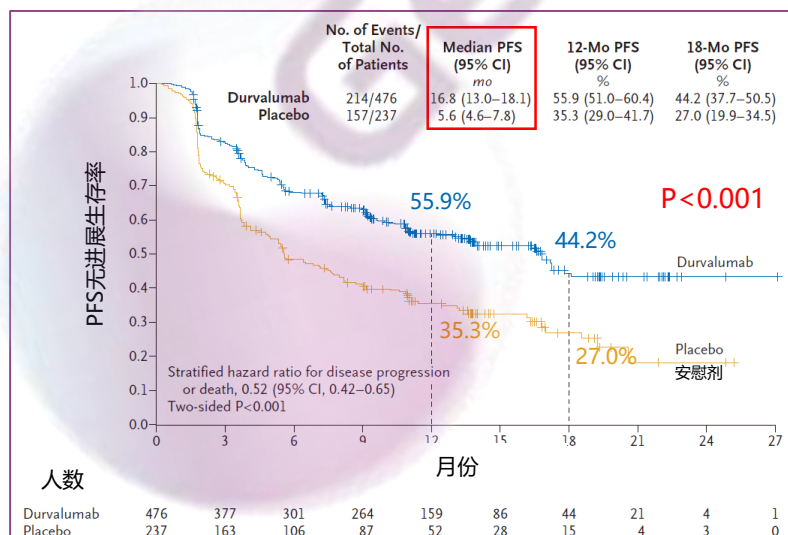
★ Durvalumab对比安慰剂同步放化疗治疗III期NSCLC患者获益

- 本文是PACIFIC多中心的III期临床研究，2017年11月发表在 *N Engl J Med.* 上，
IF : 72.406，Durvalumab对比安慰剂在III期局部进展不可切除的NSCLC患者同步放化疗后的巩固治疗，显著延长生存率。



PACIFIC研究设计

- Durvalumab组 vs. 安慰剂组，中位PFS时间延长大于11个月（HR 0.52； $P < 0.001$ ，两者差异非常显著）

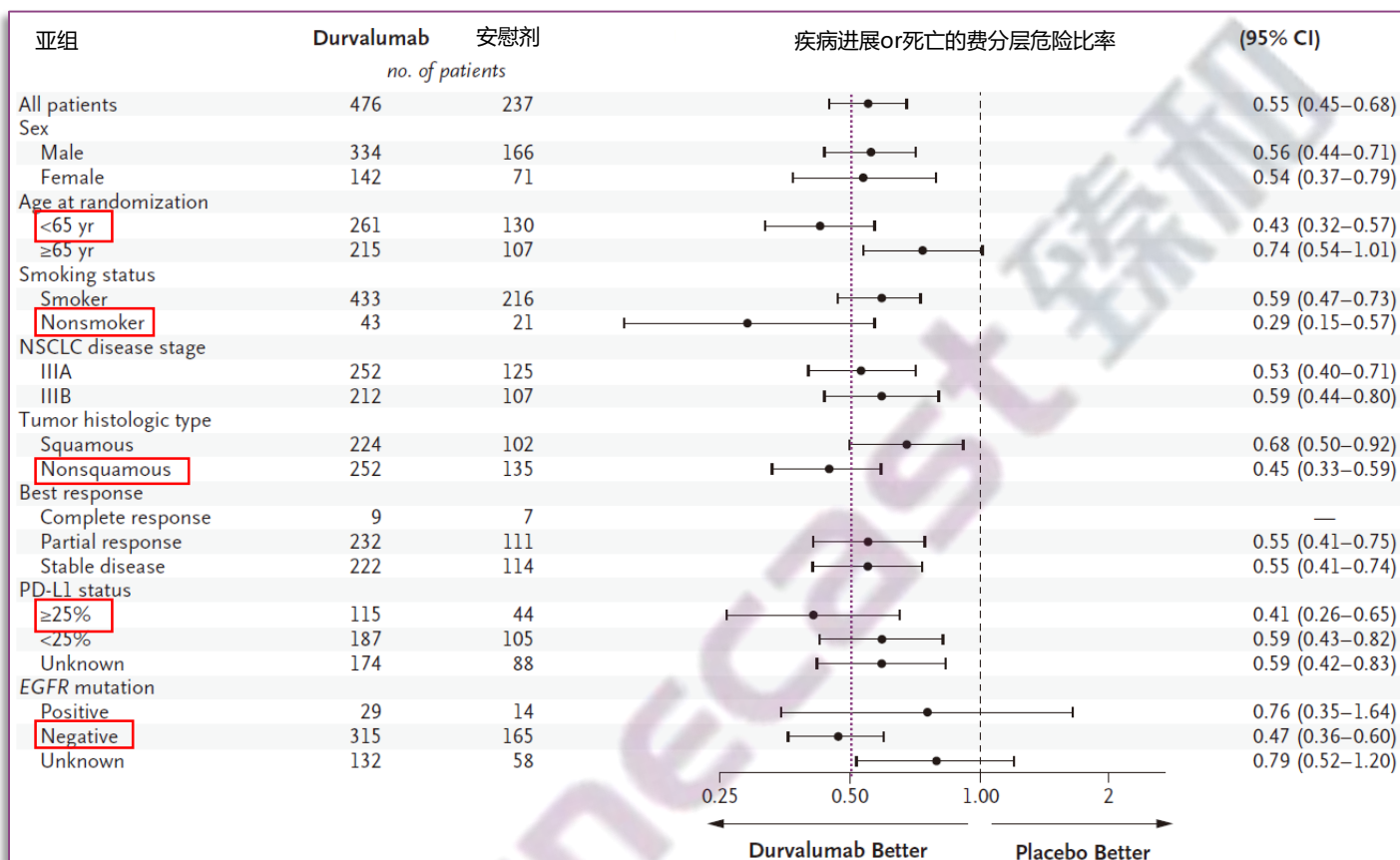


N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919–1929.

- Durvalumab组的无进展生存期（16.8个月）非常显著高于安慰剂组（5.6个月）
- III期局部进展不可切除的NSCLC患者完成同步放化疗后，Durvalumab巩固治疗是一种效果非常显著的治疗选择
- OS仍处于盲态

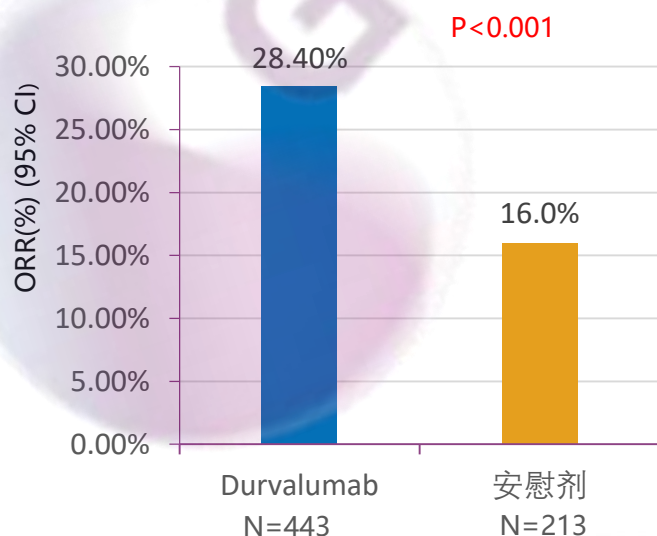


- 对于PD-L1阳性率≥25%、无EGFR突变的、<65岁、不吸烟的、非鳞癌患者Durvalumab组疾病进展或死亡率更低，更显著延长患者生存率
- 所有的预设亚组中均观察到Durvalumab组PFS的延长



N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.

- Durvalumab组显示ORR获益，且有更长的缓解持续时间



- Durvalumab组的ORR (28.4%) 非常显著高于安慰剂组 (16.0%)
- Durvalumab组的缓解持续时间 (中位DOR未达到) vs. 安慰剂组 (13.8个月)
- Durvalumab组的安全性数据和既往报道的其他PD-1/PD-L1抑制剂的安全性数据一致



1.5 PD-1/PD-L1抗体治疗有效率低

目前，FDA已经审批PD-1/PD-L1抗体在多个实体瘤癌种中适用，但是有效率偏低，大多数肿瘤的有效率只有10%-30%，那么如何筛选PD-1/PD-L1抗体的优势人群，使PD-1/PD-L1抗体免疫治疗的有效率增加，值得我们思考，更需要大量的临床试验验证。

PD-1/PD-L1抗体有效率（%）	适应症
>30	皮肤黑色素瘤、经典霍奇金淋巴瘤、MSI-H实体瘤、淋巴瘤
10-30	EGFR野生型非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、肾癌、鼻咽癌、甲状腺癌、三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌、食管癌、胸腺癌、恶性胸膜间皮瘤、小细胞肺癌、肛管鳞癌、胆管癌、肢端型和粘膜型黑色素瘤、胃肠道间质瘤、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、Merkel细胞癌
<10	脑胶质瘤、胰腺癌、软组织肉瘤、脉络膜黑色素瘤、EGFR突变型非小细胞肺癌、MSS大肠癌

注：红色代表派姆单抗和纳武单抗均获得FDA批准的适应症，蓝色代表仅有派姆单抗获批的适应症

★ 如何在临床实践中实现精准的抗肿瘤免疫治疗？

- 检测Biomarkers来预测**优势人群**-----积极给予免疫治疗
- 检测Biomarkers来预测**潜在优势人群**---考虑联合免疫治疗
- 检测Biomarkers来预测**有害人群**-----避免给予免疫治疗
- 检测Biomarkers来发现**耐药原因**-----及时调整免疫治疗
-



★ 免疫治疗相关的Biomarkers有哪些？



臻于至善 | 和合致远

臻和（北京）科技有限公司



一定要关注我们哦，下期内容更精彩！

- 臻和科技以二代测序技术和生物信息学为核心，从事无创肿瘤个体化精准诊疗和伴随诊断。
- 人才团队涵盖临床医学、生物信息学及分子生物学，在精准医疗及高通量测序行业深耕多年。
- 公司集研发、生产、医学检验于一体，致力于通过技术创新和合作共享，提供安全、精准、全覆盖的个体化健康指导。
- 目前臻和科技拥有2个研发中心、2家检验所、1家GMP生产车间、1个肿瘤专科。

医学事务部编

本期参考文献

1. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2517-9.
2. Rittmeyer A, Barlesi F, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
3. Carbone DP, Reck M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2415-2426.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
5. Langer CJ1, Gadgeel SM, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497-1508.
6. Antonia SJ, Villegas A, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.

