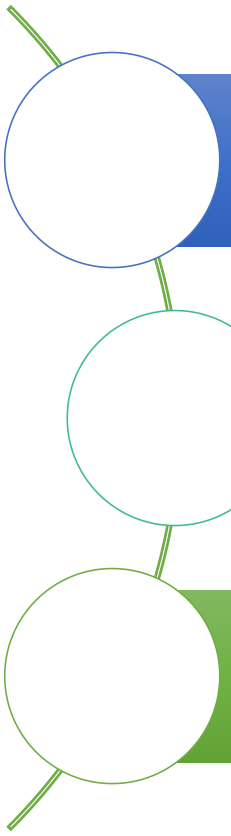


免疫检查点抑制剂作用机制 及应用现状

洪少东 博士

中山大学肿瘤防治中心

目录

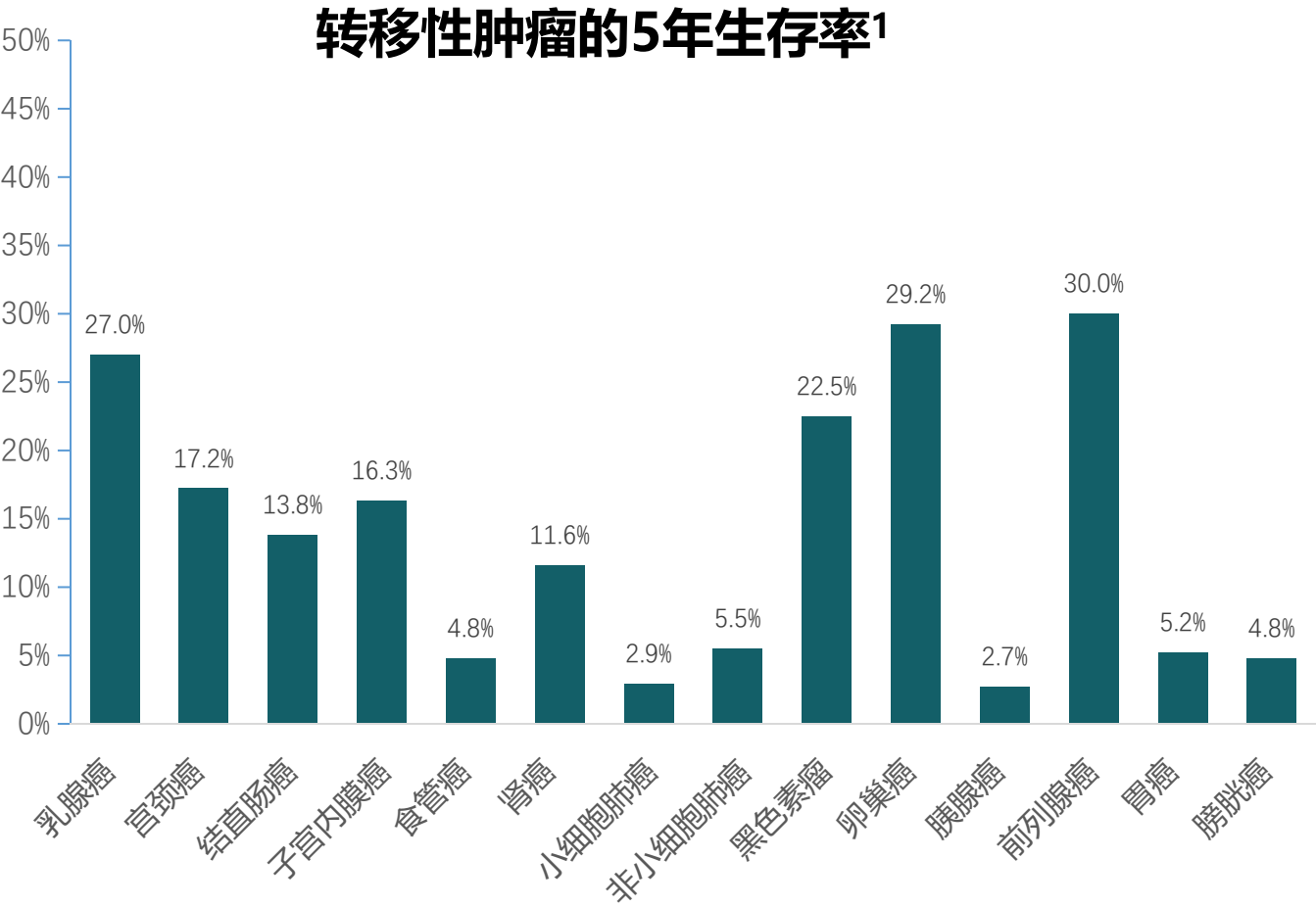


免疫治疗机制

国内外获批情况

免疫治疗应用现状

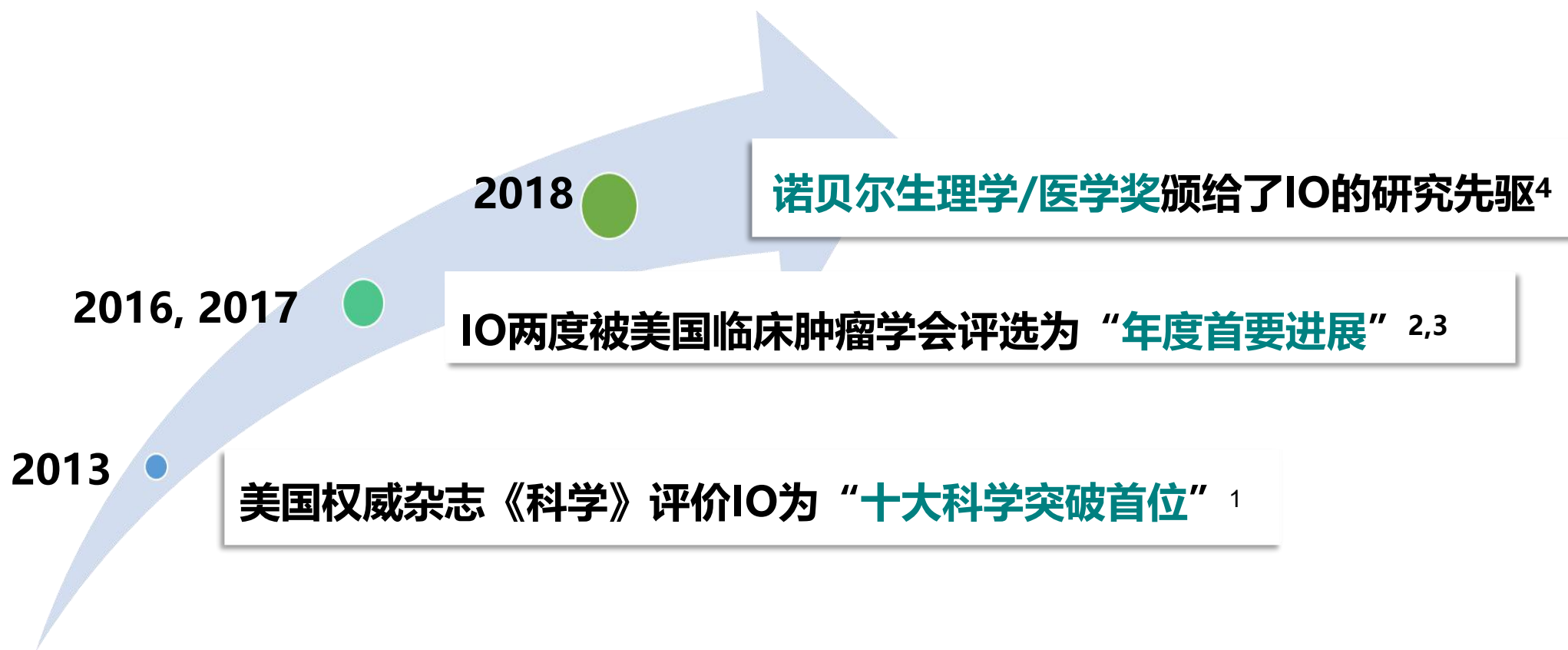
传统治疗模式下，许多晚期肿瘤患者的长期生存不佳



临床需要新的肿瘤治疗药物和治疗方法

1. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015.

■ 近年来，肿瘤免疫（IO）治疗成为肿瘤治疗的新选择



1. Couzin-Frankel J. Science. 2013;342(6165):1432-3

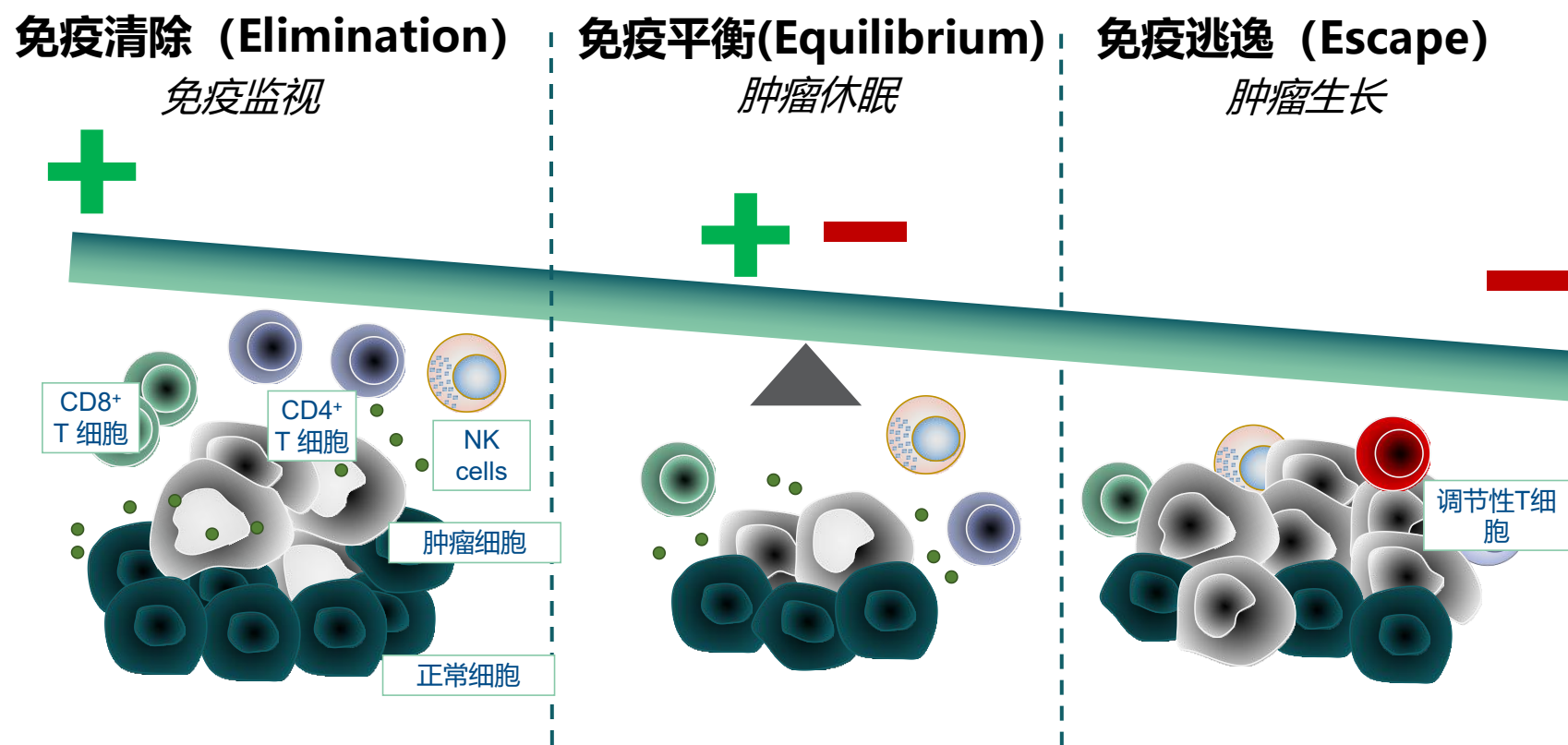
2. <https://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/asco-names-cancer-advance-year>

3. <https://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/capitol-hill-asco-announces-advance-year-urges-congress-fund-cancer>

4. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>

肿瘤的发生发展是与免疫系统“斗智斗勇”的过程

发生基因突变的肿瘤细胞能否形成肿瘤取决于肿瘤细胞与免疫系统之间相互作用的结果

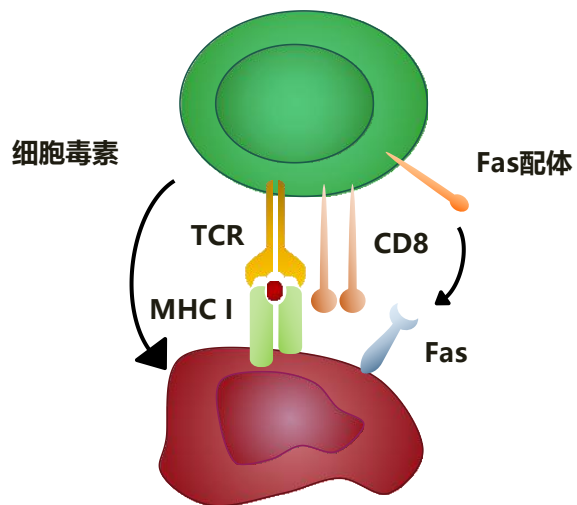


适应性免疫与固有免疫共同对抗肿瘤

适应性免疫

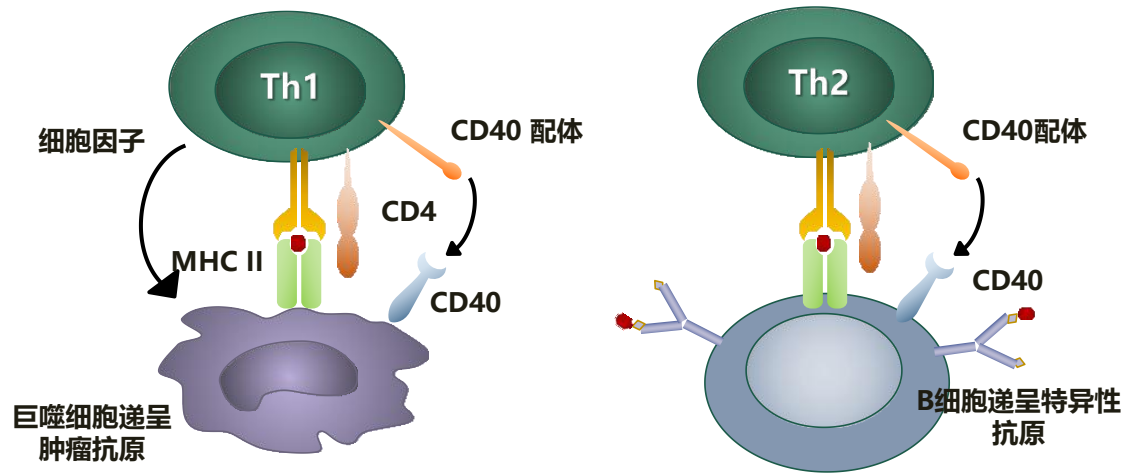
CD8⁺ T细胞 (CTL)

直接杀伤肿瘤细胞



CD4⁺ T细胞 (辅助性T细胞, Th细胞)

不直接杀伤肿瘤细胞，分为不同亚型，通过释放不同的细胞因子调节免疫应答

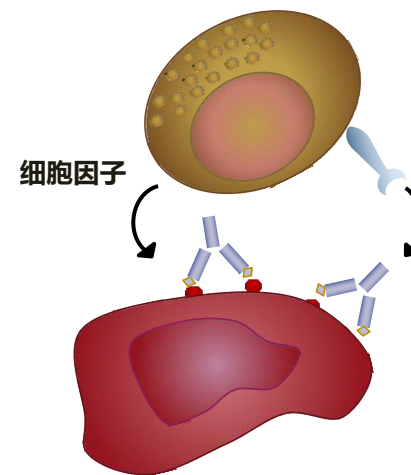


TCR: T细胞受体 MHC: 主要组织相容性复合物

固有免疫

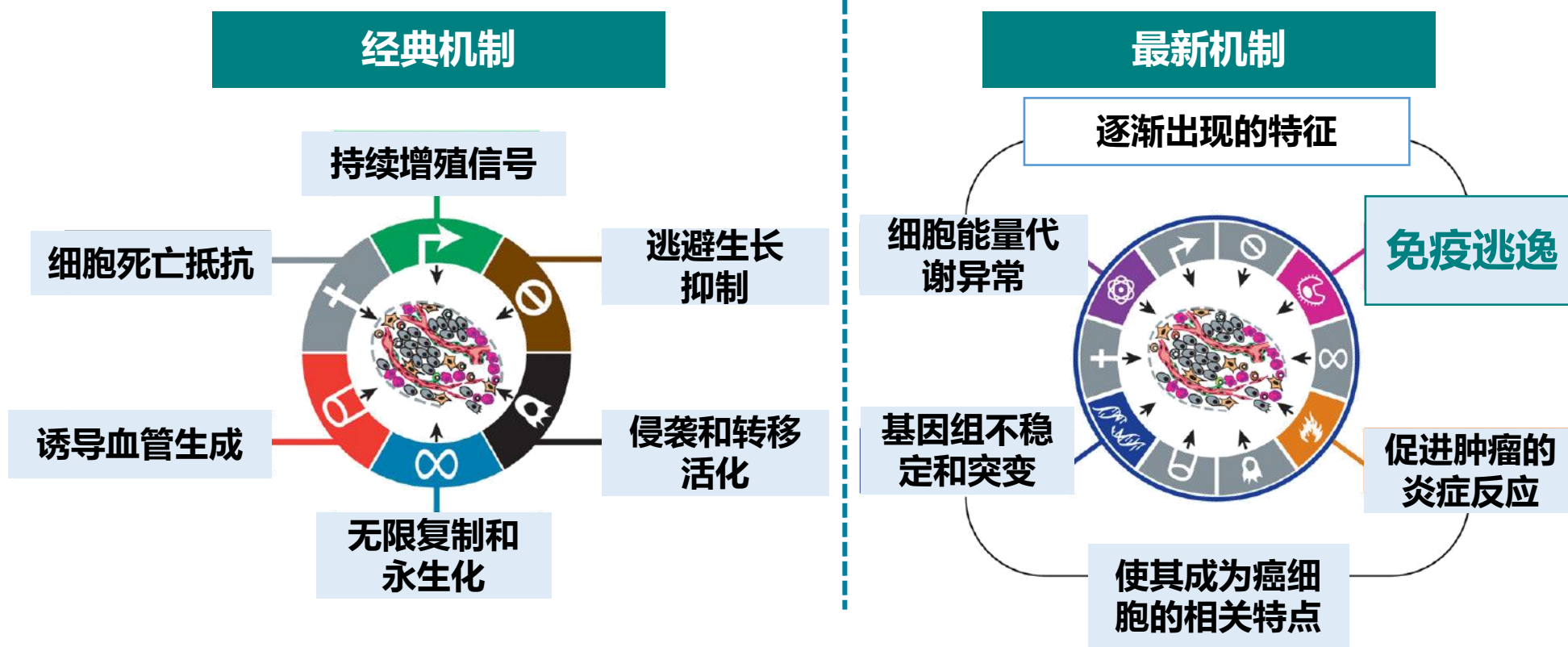
NK细胞

直接杀伤抗体结合的肿瘤细胞或缺乏MHC I类分子的肿瘤细胞



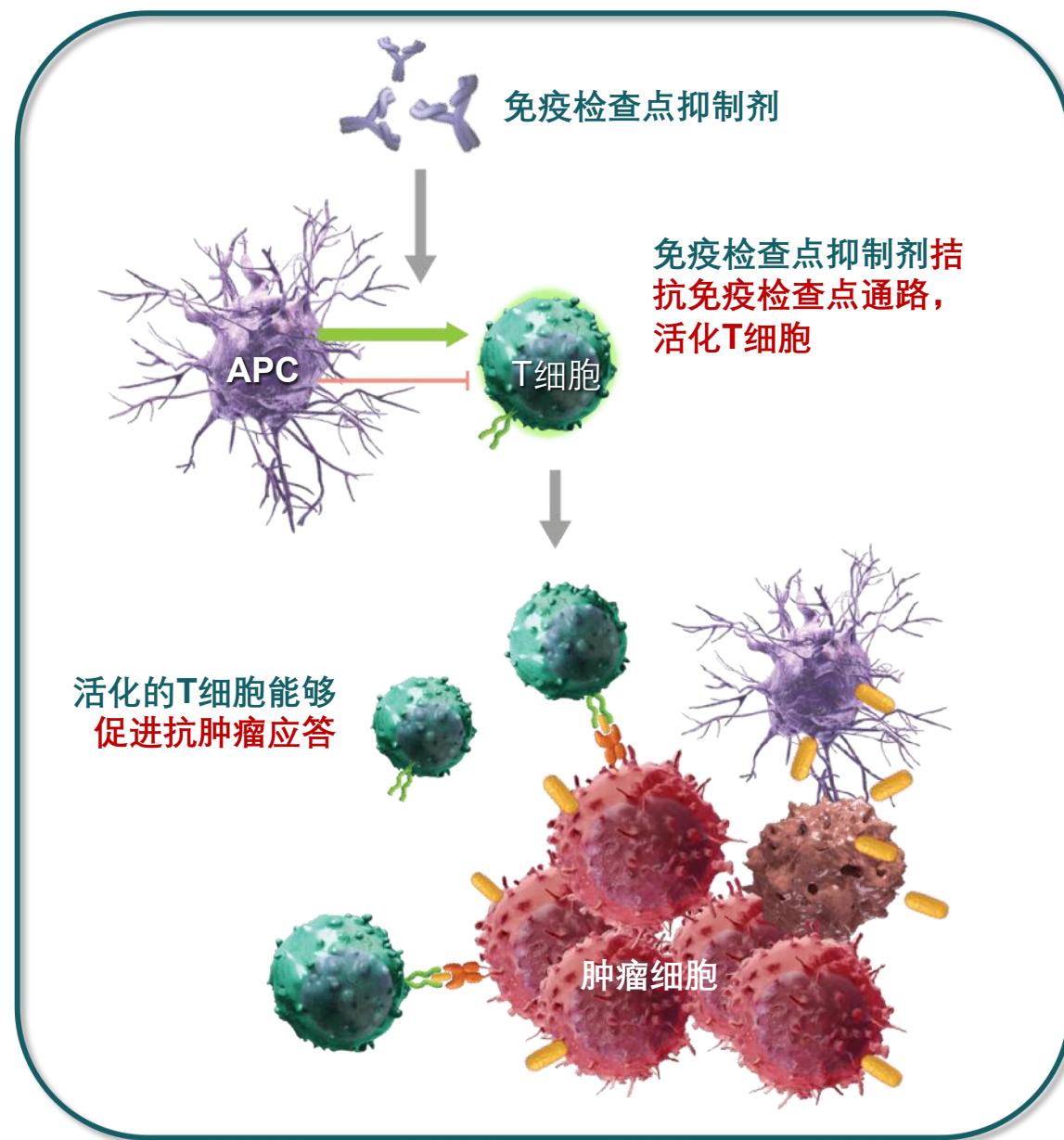
免疫逃逸是肿瘤发生的重要机制之一

免疫逃逸的相关研究与临床转化，代表着人们对肿瘤发生、发展机制最为前沿的理解、探索与应用

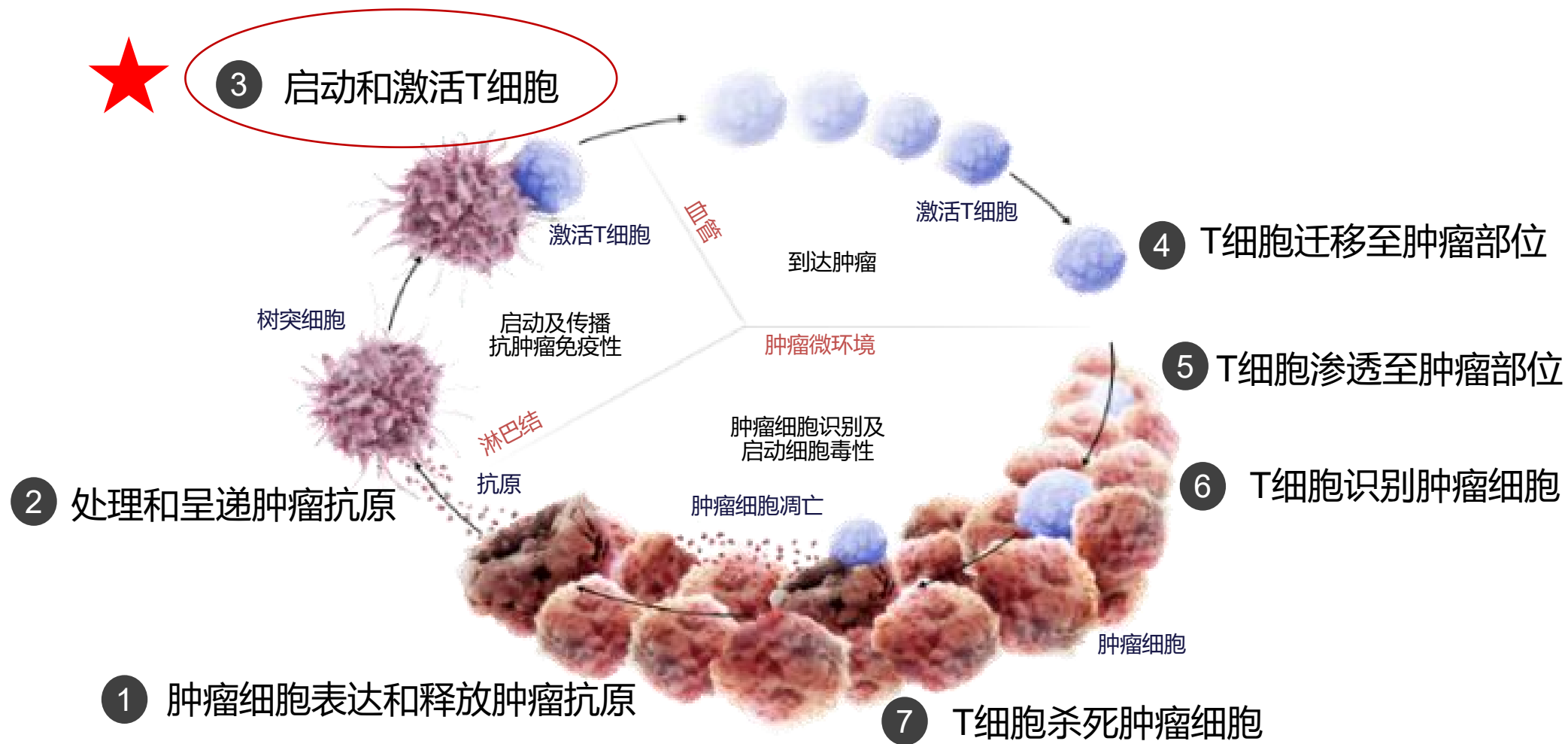


主动免疫-免疫检查点抑制剂

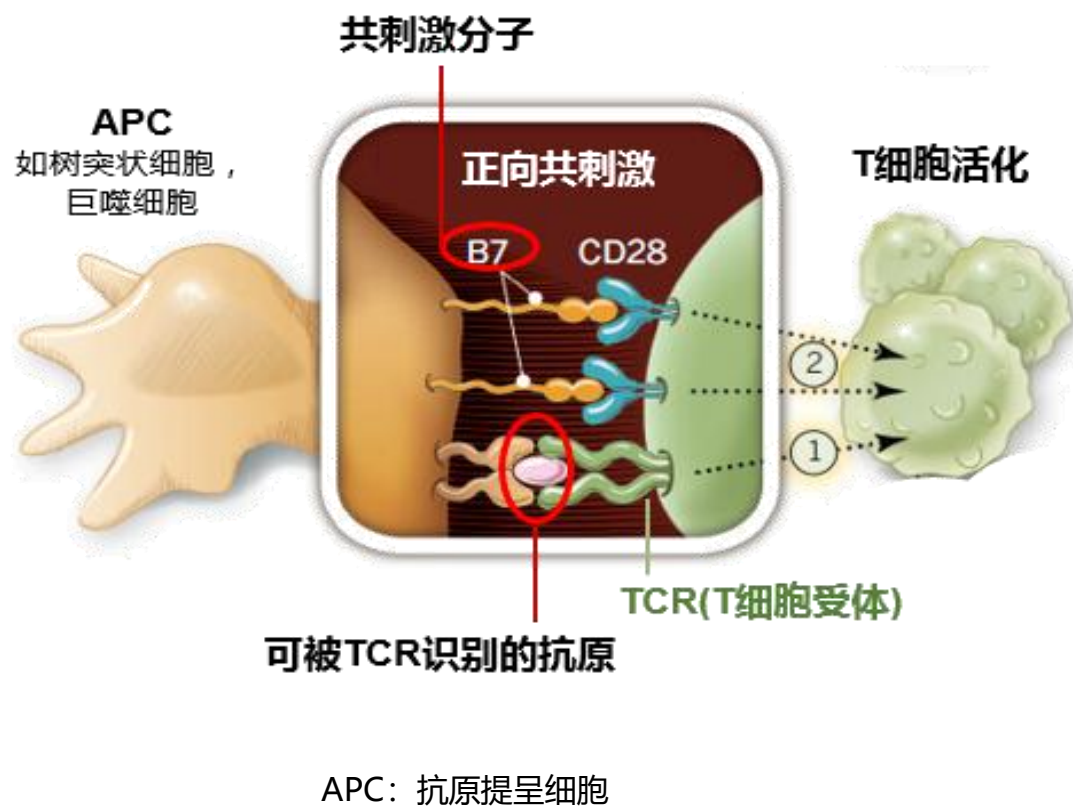
当前获批的免疫检查点抑制剂均是工程化单克隆抗体，其作用是拮抗被癌细胞利用以阻碍抗肿瘤应答的免疫检查点通路，从而增强抗肿瘤应答。



T细胞介导的适应性免疫是抗肿瘤免疫的主要方式



T细胞活化需要双信号：抗原识别和协同刺激

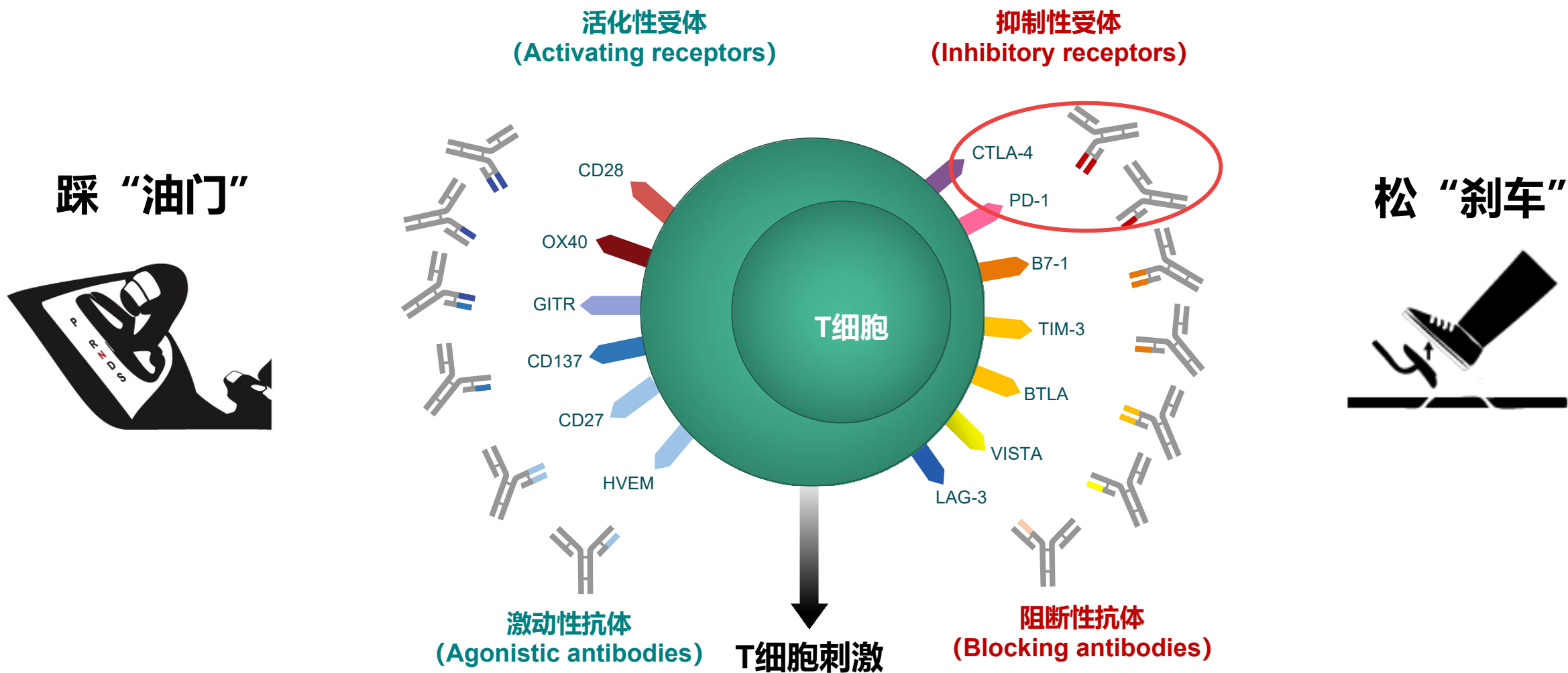


T细胞的活化依赖于**双信号**：

1. 抗原识别：TCR可识别的**抗原肽-主要组织相容性复合物 (MHC)**
2. **共刺激信号** (T细胞表面的分子，如CD28与APC表面的B7分子结合可产生正向共刺激信号)

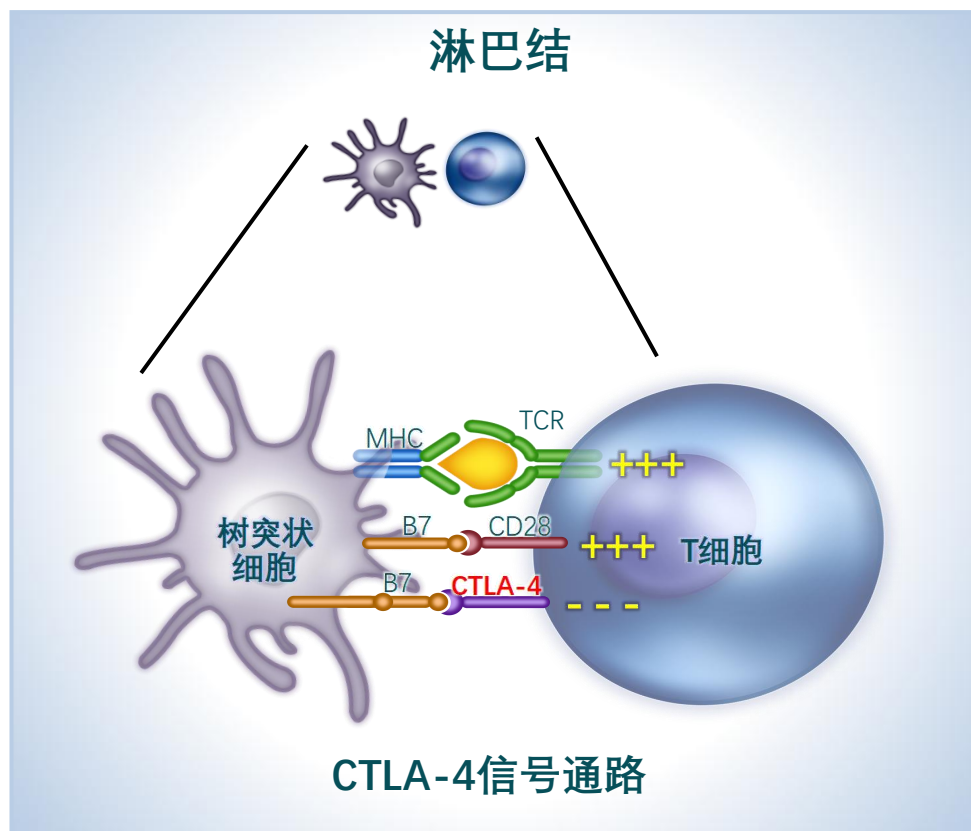
双信号缺少其中任何一个，T细胞均无法被有效活化

免疫检查点抑制剂可阻断抑制性信号：增强T细胞活化

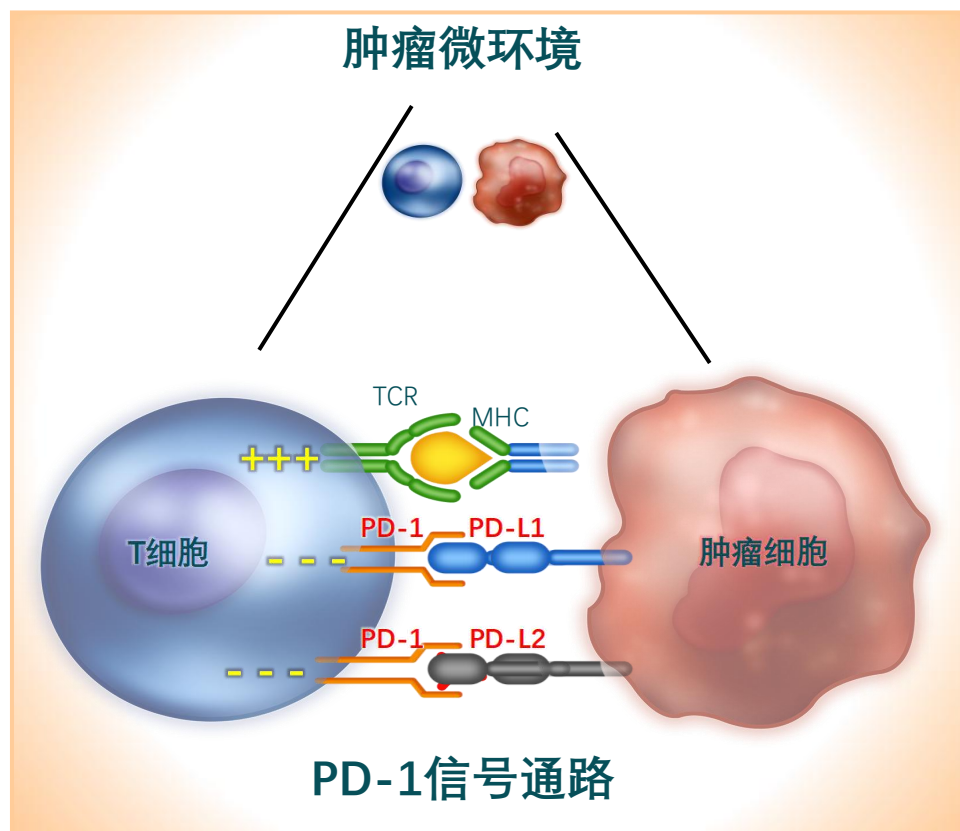


■ 目前，研究较为深入的免疫检查点是CTLA-4及PD-1信号通路

T细胞、APC/肿瘤细胞上有多个免疫检查点，
其中CTLA-4、PD-1/PD-L1目前研究最为深入，并已成为肿瘤免疫治疗的靶点

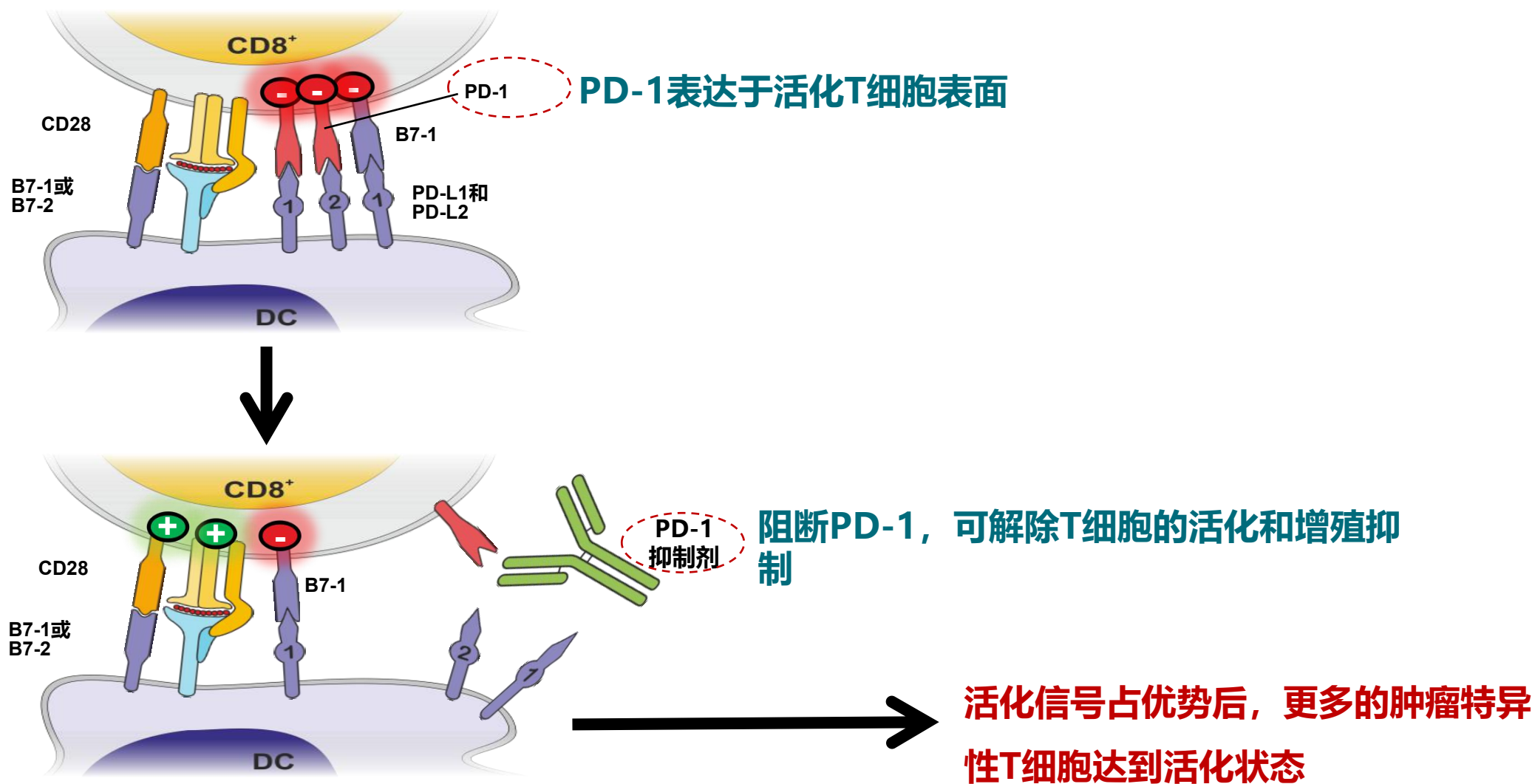


CTLA-4调节初始T细胞和记忆T细胞的早期活化程度



PD-1限制T细胞在炎症环境中的免疫应答

PD-1/PD-L1抑制剂可促进活化T细胞的增殖

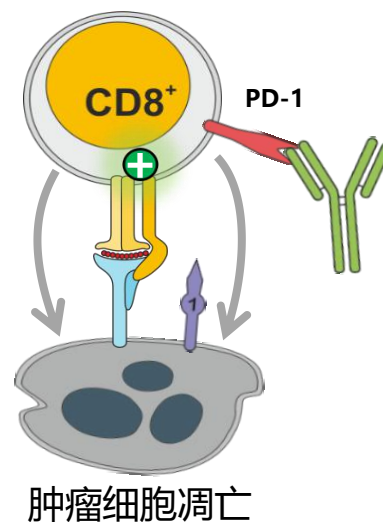
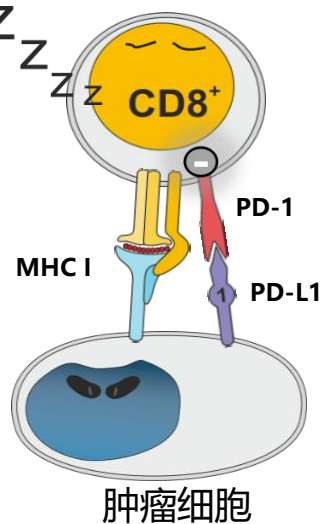


本图显示CD8⁺ T细胞中的机制, CD4⁺ T细胞 (仅限MHC II类抗原提呈) 中的机制相同

PD-1/PD-L1抑制剂可恢复CTL的杀伤功能

肿瘤微环境

- 肿瘤微环境中的炎症反应信号可诱导PD-L1的表达
- PD-L1与T细胞上的PD-1结合，导致免疫抑制



PD-1/PD-L1抑制剂阻断PD-1与PD-L1/PD-L2的结合，恢复CTL的杀伤功能

不同于传统化疗，IO治疗使患者长期生存，被视为肿瘤治疗的“长跑健将”

化疗：肿瘤治疗的“短跑选手”



- 化疗疗效的主要体现于短期应答
- 毒副作用较大，患者无法长期接受治疗，生活质量较差

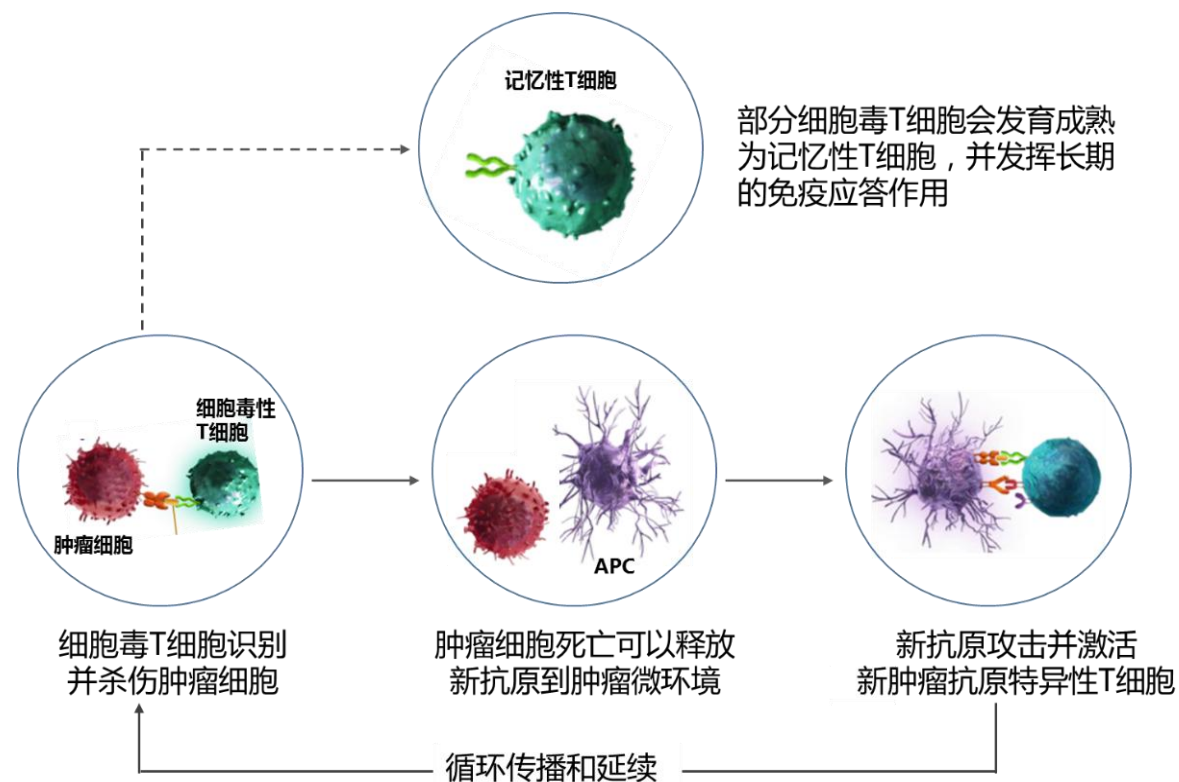
IO治疗：肿瘤治疗的“长跑健将”



- 能够使患者长期生存
- 毒副作用较小，患者耐受性好，生活质量高

免疫治疗疗效特征：应答持久

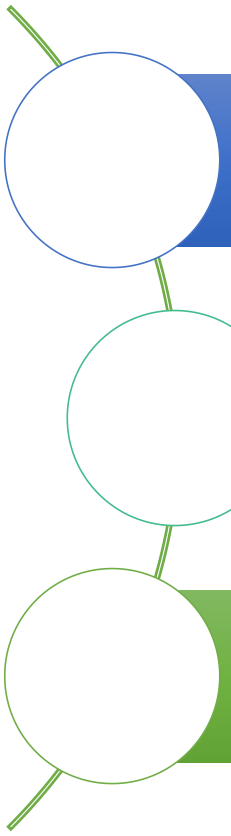
- **抗肿瘤免疫循环不断重复：**抗肿瘤免疫应答通过持续识别和记忆肿瘤抗原，会随着时间的推移不断增强和扩大¹
- **免疫记忆：**随着免疫应答的扩大，一些细胞毒性T细胞分化为成熟记忆T细胞。即使在原始抗原刺激不存在时，这些细胞依然能够提供长期免疫记忆保护²



1. Chen DS, et al. Immunity. 2013;39(1):1-10.

2. Kaech SM, et al. Nat Rev Immunol. 2012;12(11) : 749-61.

目录



免疫治疗机制

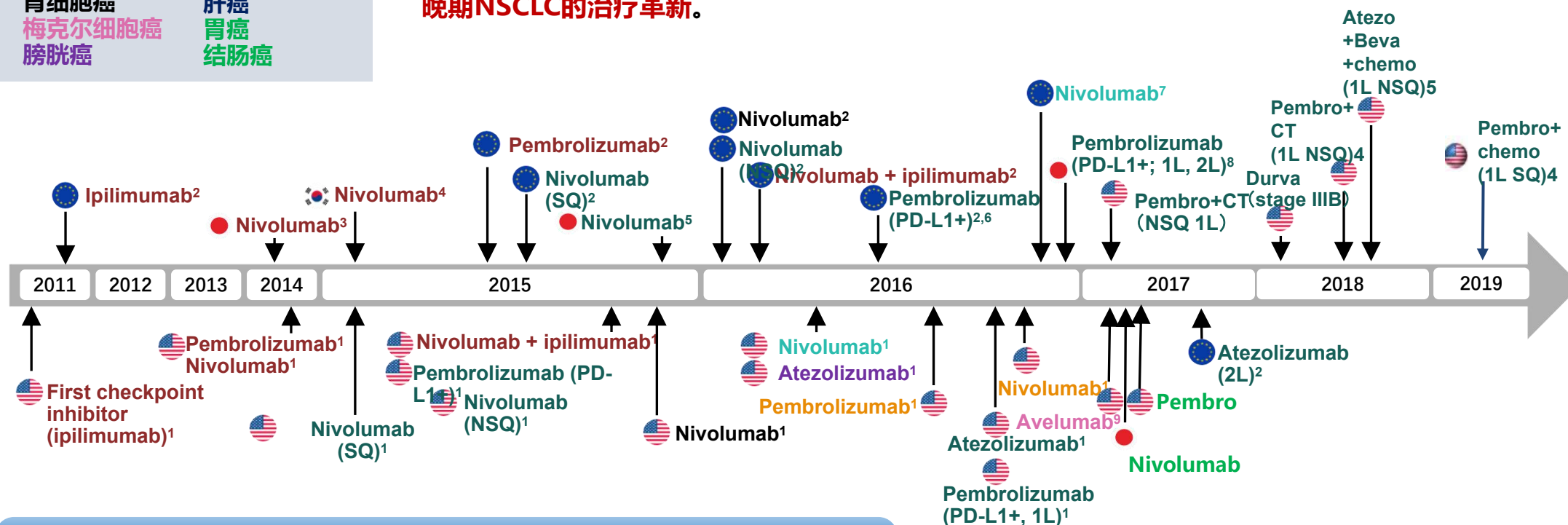
国内外获批情况

免疫治疗应用现状

国际免疫检查点抑制剂研究进展

获批肿瘤类型	
黑色素瘤	头颈鳞癌
NSCLC	霍奇金淋巴瘤
肾细胞癌	肝癌
梅克尔细胞癌	胃癌
膀胱癌	结肠癌

免疫检查点抑制剂在1990s开始研发，近5年对多种肿瘤的治疗模式产生深远影响。尤其是带来了晚期NSCLC的治疗革新。



抗PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab
抗PD-L1: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab
抗CTLA-4: Ipilimumab, Tremelimumab (未批适应症)

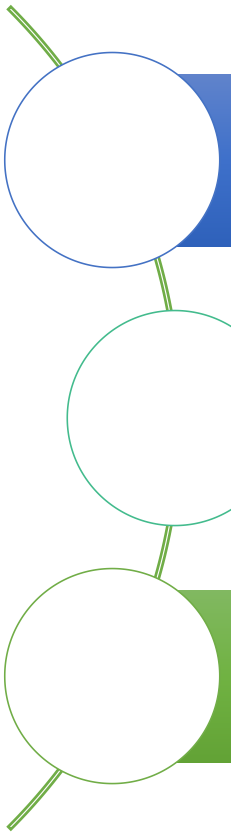
1L, first line; 2L, second line; NSCLC, non-small cell lung cancer; NSQ, nonsquamous; PD-L1, programmed death ligand 1; RCC, renal cell carcinoma; R/M, recurrent/metastatic; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck; SQ, squamous.

1. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov>. Accessed November 11, 2016. 2. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed November 11, 2016. 3. ONO Pharmaceutical Co., Ltd. [press release] July 4, 2014. 4. ONO Pharmaceutical Co., Ltd. [press release]. March 23, 2015. 5. ONO Pharmaceutical Co., Ltd. [press release]. December 17, 2015. 6. Merck [press release]. June 27, 2016. Accessed August 8, 2016. 7. Bristol-Myers Squibb Company [press release]. November 22, 2016. 8. Merck [press release]. December 19, 2016. 9. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov>. Accessed March 23, 2017.

国内已批准多个PD-1抑制剂应用于临床

药品名称	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗
厂家	百时美施贵宝 (进口)	默沙东 (进口)	君实生物 (国产)	信达生物 (国产)	恒瑞医药 (国产)
中国上市时间	6/15/2018	7/25/2018	12/17/2018	12/24/2018	05/05/2019
国内获批适应证	经过系统治疗的非小细胞肺癌（二线）	一线治疗失败的晚期黑色素瘤 联合培美曲塞和铂类化疗药物一线治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的转移性非鳞非小细胞肺癌的适应证	标准治疗失败的晚期黑色素瘤	≥二线系统化疗的霍奇金淋巴瘤	≥二线系统化疗的霍奇金淋巴瘤
获批适应证对应临床试验的研究终点	Checkmate 078 mOS 12.0个月vs 9.6个月 mPFS 2.8个月vs2.8个月 ORR 16.6%vs4.2%	黑色素瘤 KEYNOTE-151 ORR 16.7% DCR 38.2% mPFS 2.8个月 mOS 12.1个月 非小细胞肺癌 KEYNOTE-189 mOS 22.0个月vs10.7个月 mPFS 9.0个月vs4.9个月 ORR 48.0%vs19.4%	CT-4研究 ORR 17.3% DCR 57.5% mPFS 3.6个月 12个月OS率：69.3%	ORIENT-1研究 ORR 79.2% DCR 97.9% CR率 29.2%	相关研究 ORR 84.8% CR率30.3% PR率54.4%

目录



免疫治疗机制

国内外获批情况

免疫治疗应用现状

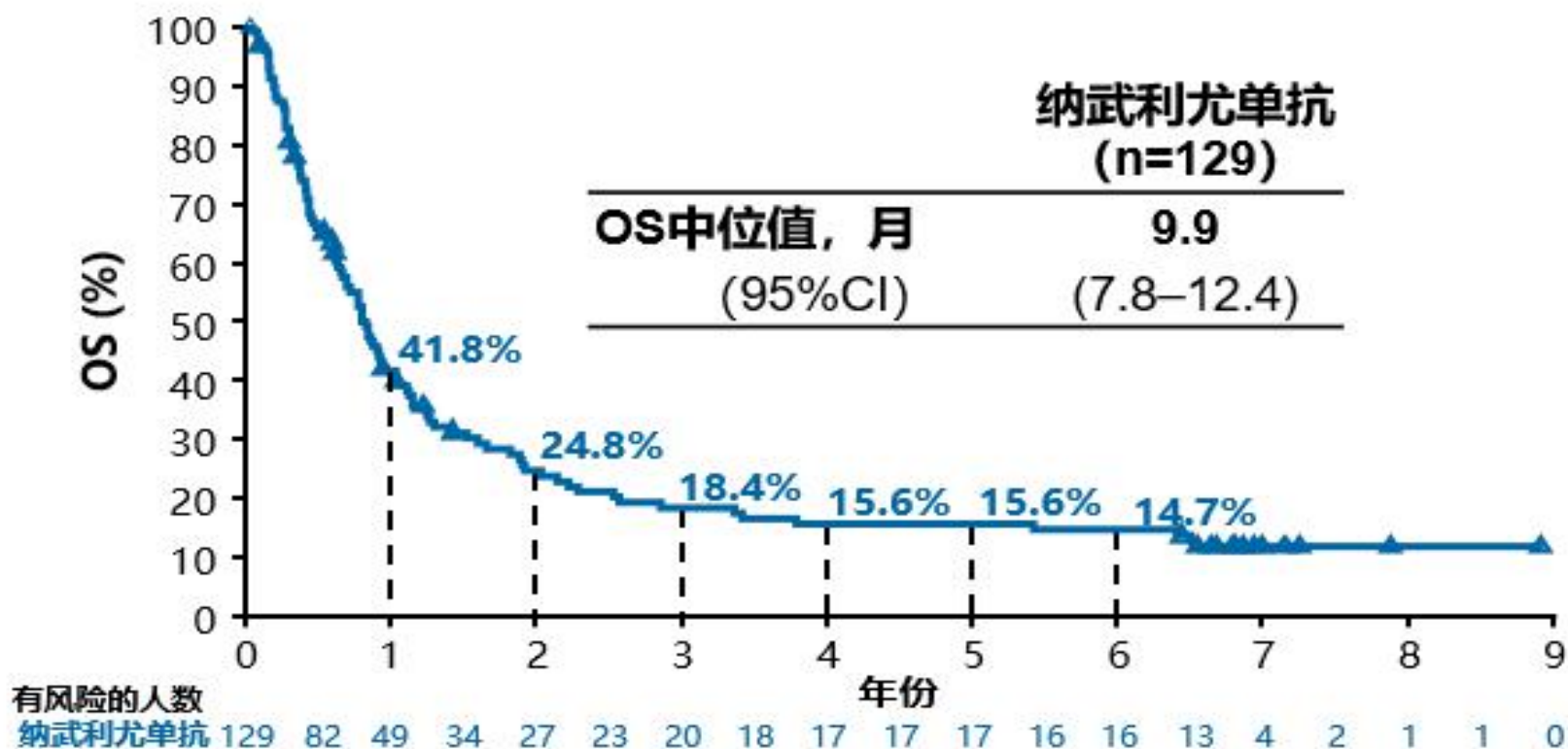
免疫治疗改变晚期肿瘤治疗格局

Nivolumab将5年生存率提升三倍至16%

#WCLC19

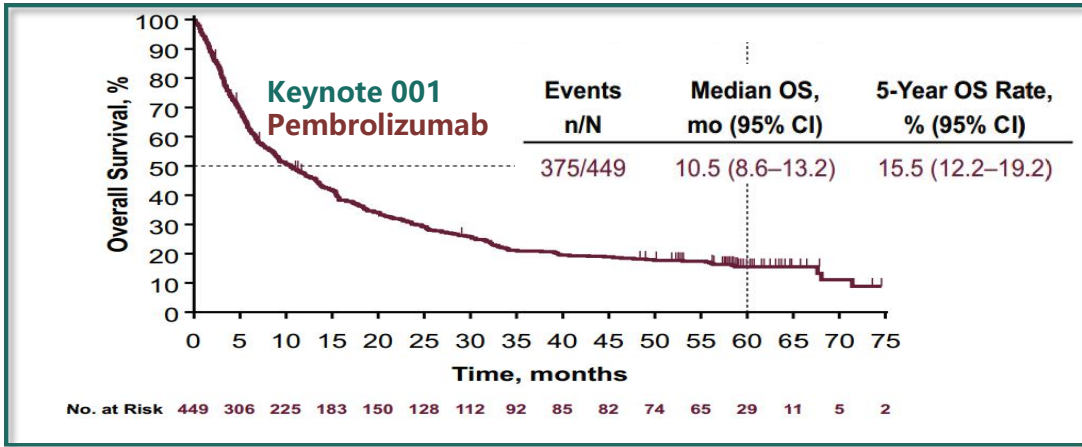
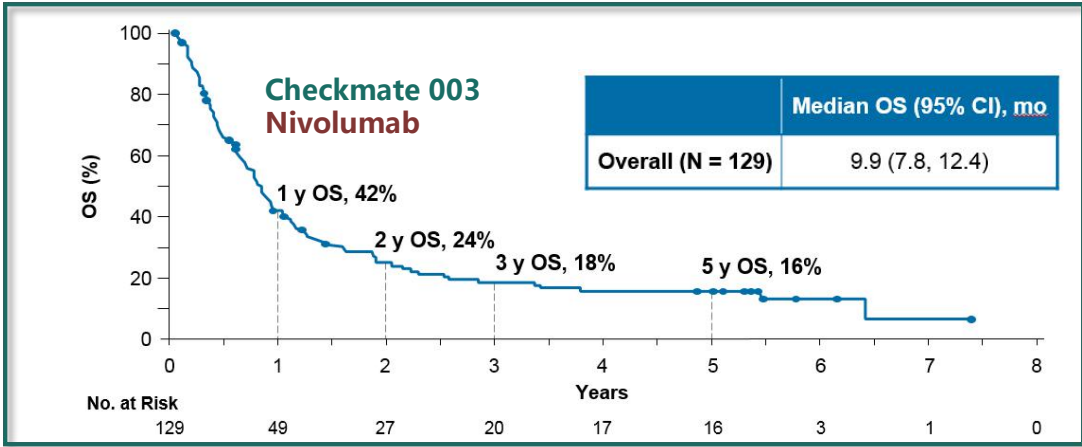
最近更新: **6yr OS=14.7%**

CheckMate 003中NSCLC队列患者的6年总生存 (OS) 率¹



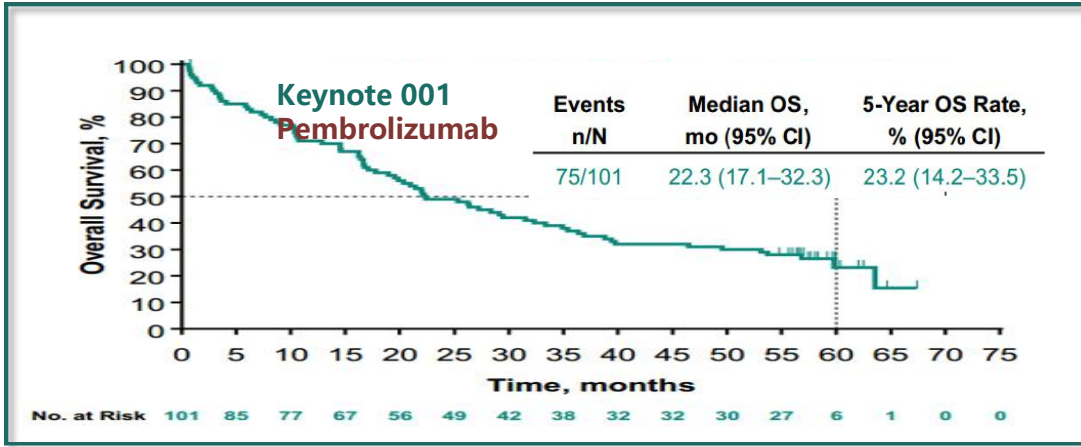
■ 不断验证的长生存数据 5yr生存率

晚期经治 **16% nivo** **15.5% pembro**



晚期初治 **23.2% pembro**

	CA209-003 ¹	KEYNOTE-001 ²	
	经治晚期 NSCLC	经治的晚期 NSCLC	初治的晚期 NSCLC
All	16%	15.5%	23.2%
PD-L1≥50%	43%	25%	29.6%
PD-L1≥1%	23%	-	-
PD-L1 1-49%	-	12.6%	15.7%
PD-L1<1%	20%	3.5%	-



1. Scott Gettinger. J Clin Oncol 36:1675-1684. 2. Garon et al presented at 2019 ASCO_LBA9015; 3. Julie Brahmer presented at 2017 AACR

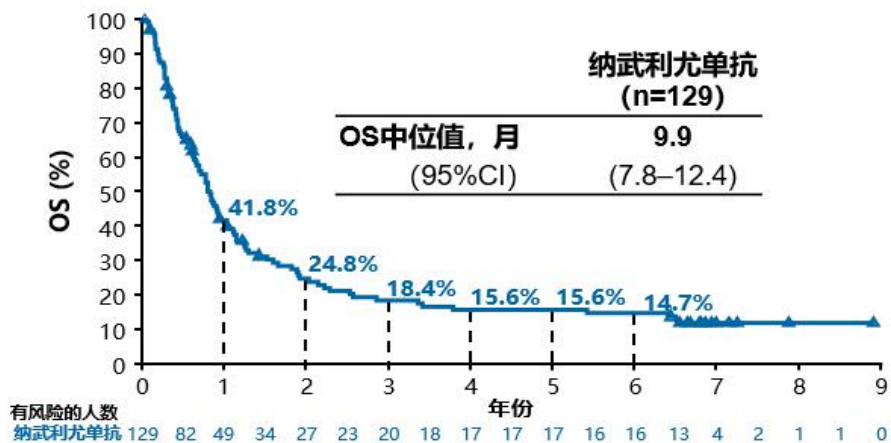
不断验证的长生存数据 1期到3期临床

晚期经治 (1期临床) 14.7% 6yr OS

2019 World Conference on Lung Cancer

September 7-10, 2019 | Barcelona, Spain

CheckMate 003中NSCLC队列患者的6年总生存 (OS) 率¹

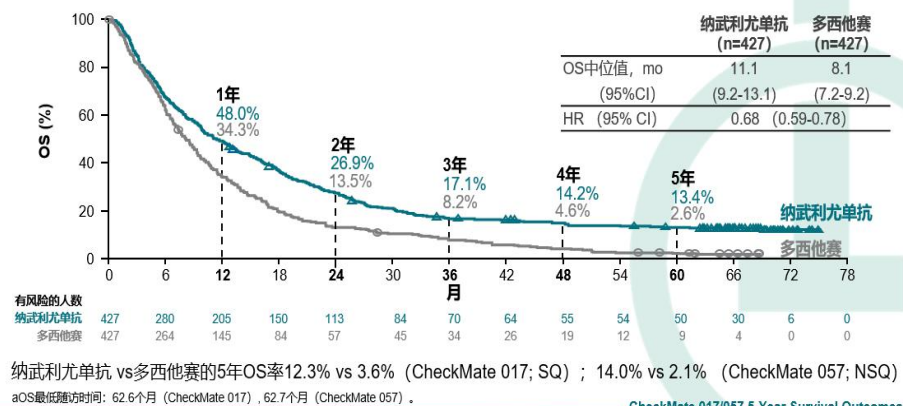


晚期经治 (3期临床) 13.4% 5yr OS

2019 World Conference on Lung Cancer

September 7-10, 2019 | Barcelona, Spain

5年合并OS: 纳武利尤单抗 vs 多西他赛^a



Nivolumab 开启中国 NSCLC 免疫治疗新时代



2018年之前：无大型研究证实PD-1/PD-L1抑制剂在亚洲人群中的疗效和安全性

研究	亚洲人群 (%)	所有人群
CM 017	4 (3)	135
CM 057	9 (3)	292
KN-010	Pembro 2 mg/kg: 64 (19%); Pembro 10 mg/kg: 64 (18%)	Pembro 2 mg/kg: 344; Pembro 10 mg/kg: 346
OAK	85 (20%)	425



中国人群的疗效和安全性？

Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the Phase 3 CheckMate 078 Study

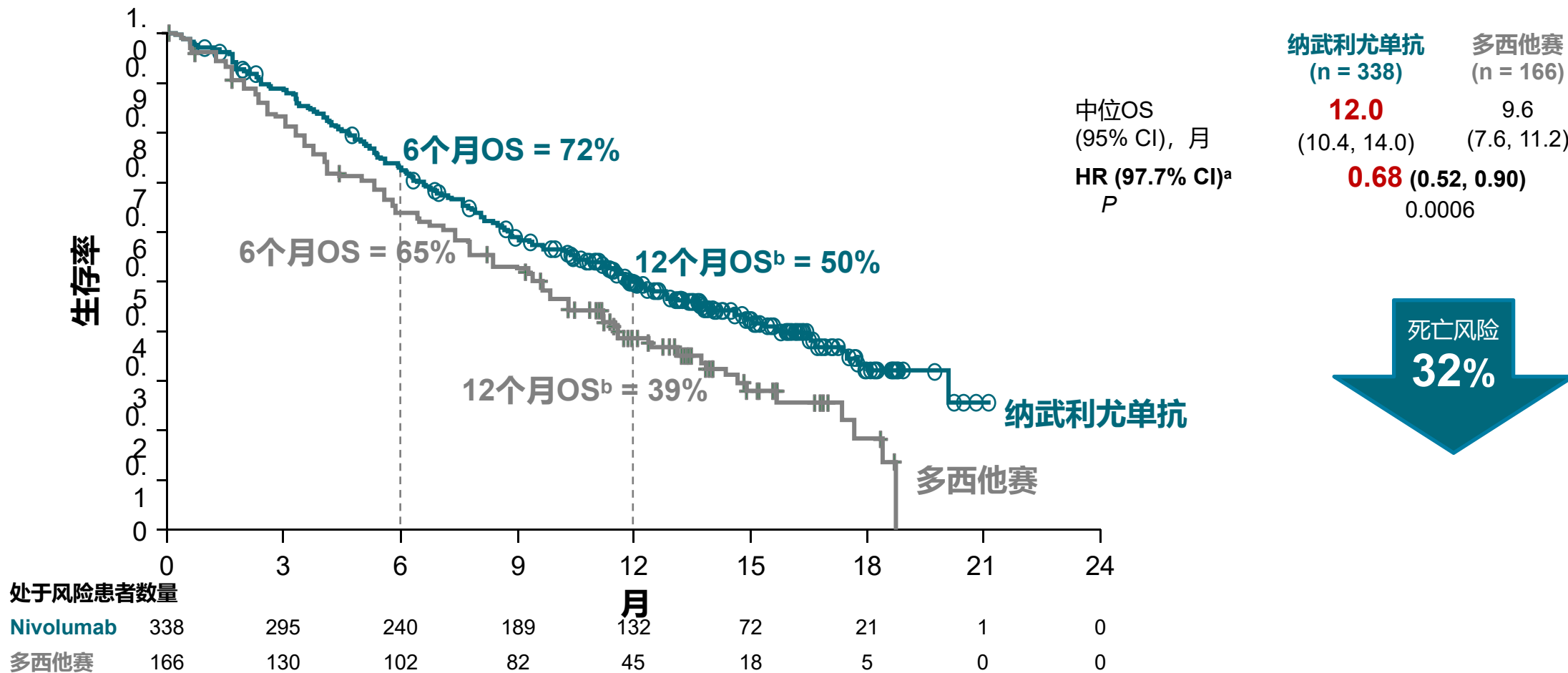
Yi-Long Wu,¹ Shun Lu,² Ying Cheng,³ Caicun Zhou,⁴ Jie Wang,⁵ Tony Mok,⁶ Li Zhang,⁷ Haiyan Tu,¹ Lin Wu,⁸ Jifeng Feng,⁹ Yiping Zhang,¹⁰ Alexander Valeriercich Luft,¹¹ Jianying Zhou,¹² Zhiyong Ma,¹³ You Lu,¹⁴ Chengping Hu,¹⁵ Yuankai Shi,¹⁶ Christine Baudalet,¹⁷ Zoe Li,¹⁷ Jianhua Chang¹⁸

¹Guangdong General Hospital, Guangzhou, China; ²Shanghai Lung Cancer Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, China; ³Jilin Cancer Hospital, Changchun, China; ⁴Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China; ⁵Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ⁶Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; ⁷Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China; ⁸Hunan Cancer Hospital, Changsha, China; ⁹Jiangsu Cancer Hospital, Beijing, China; ¹⁰Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, China; ¹¹Leningrad Regional Clinical Hospital, Leningrad, Russia; ¹²First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China; ¹³Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China; ¹⁴West China Hospital, Chengdu, China; ¹⁵Guangya Hospital, Central South University, Changsha, China; ¹⁶National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China; ¹⁷Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁸Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China

1. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
2. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
3. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
4. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
5. AACR 2018; Abstract CT114.

首个以中国NSCLC人群为主的III期研究

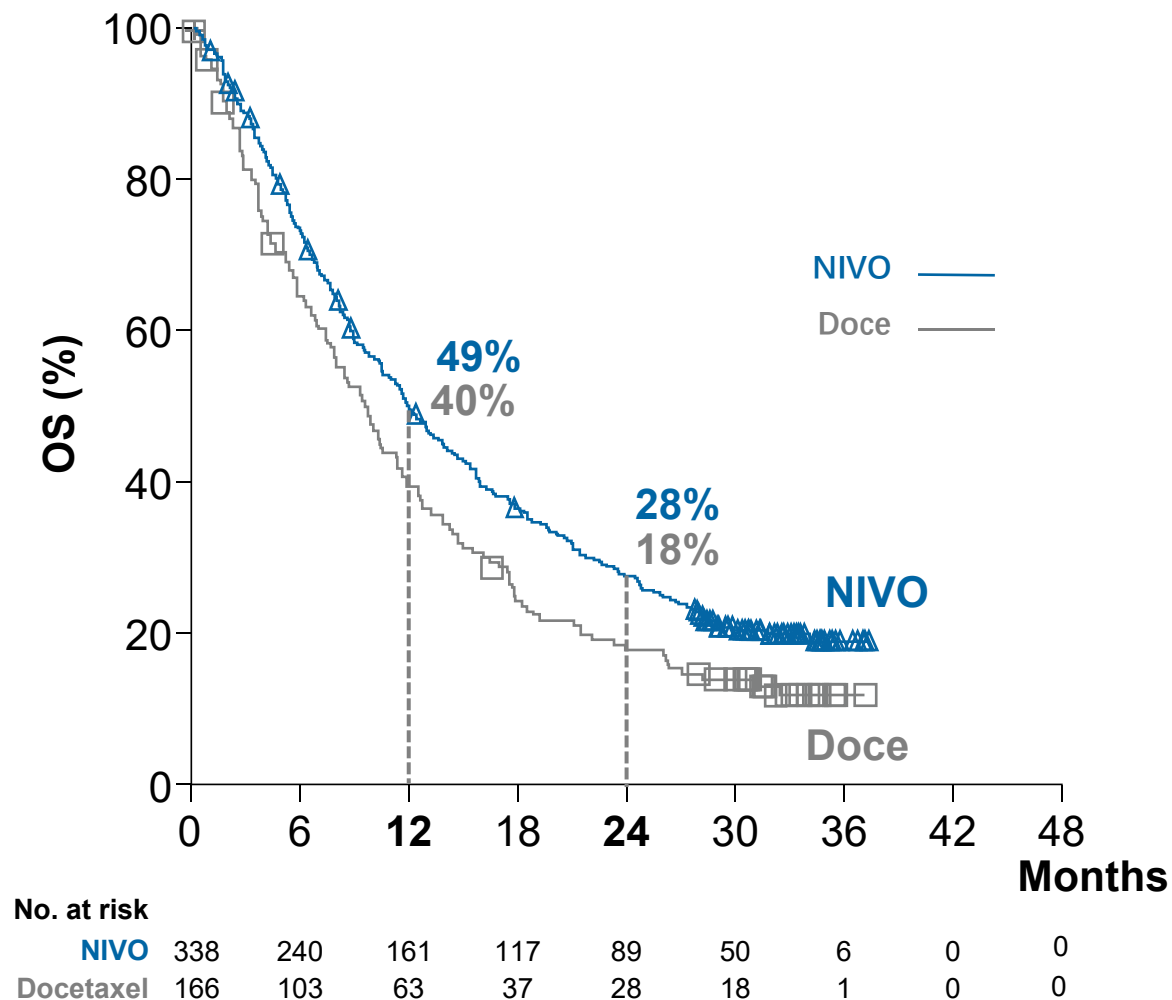
CheckMate 078: 二线Nivolumab单药



^aHR和P值的统计学模型：Cox比例风险模型和加权秩和检验，分层因素包括组织学类型(鳞癌 vs 非鳞癌)、PD-L1表达($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ /未评估)和ECOG PS (0 vs 1); ^b至少随访8.8个月

首个以中国NSCLC人群为主的III期研究

CheckMate 078: 二线Nivolumab单药: 两年随访数据



	NIVO (n = 338)	Doce (n = 166)
Median OS	11.9	9.5
(95% CI), mo	(10.4–13.8)	(7.6–11.2)
HR (95% CI)	0.75 (0.61–0.93)	

CheckMate 078研究作为**首个**中国晚期NSCLC人群中，**随访时间最长**的大样本III期临床研究，持续证实免疫治疗**长期生存优势**，为肿瘤免疫治疗盖上更强实力勋章。

免疫治疗已是中国 NSCLC 治疗新标准

国内权威指南一致推荐：二线单药

中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 (2019) ³

IV期无驱动基因非鳞癌和鳞癌，二线标准治疗推荐 (I类证据)

2019.4



中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018版) ¹

IV期鳞状/非鳞状细胞癌驱动基因阴性或不详患者，推荐二线治疗使用免疫治疗 (1类证据)

2019.1



中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

原发性肺癌诊疗规范 (2018) ²

EGFR 突变阴性 /ALK 融合阴性的患者 (包括鳞癌和非鳞癌)，二线治疗**优先推荐**使用免疫治疗

2018.12



中华人民共和国国家卫生健康委员会
National Health Commission of the People's Republic of China

中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 (2018) ⁴

IV期无驱动基因非鳞癌和鳞癌，二线标准治疗推荐 (I类证据)

2018.4

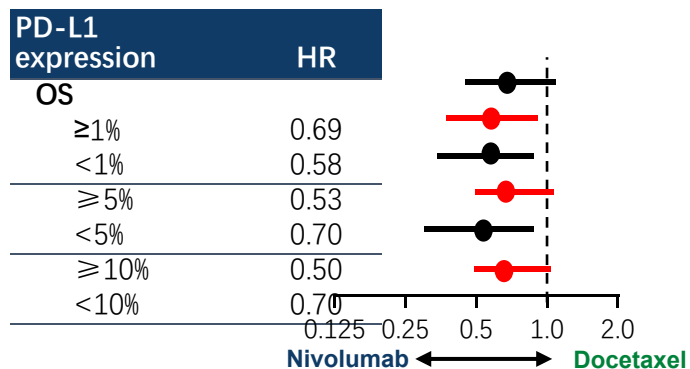


1. 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
2. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范 (2018年版)
3. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 (2019)
4. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 (2018)

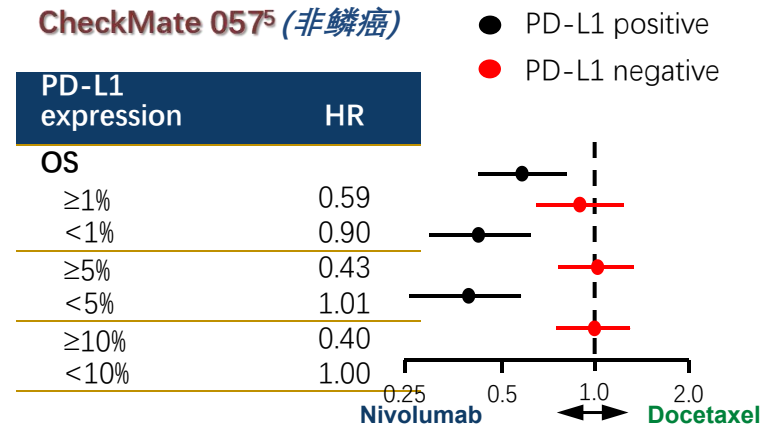
NSCLC 二线免疫治疗：从研究到实践

不论 PD-L1 状态均有 OS 获益

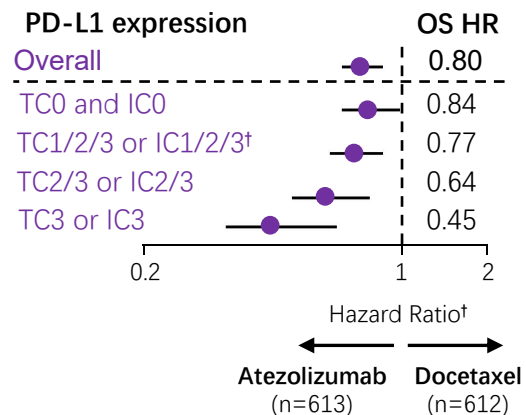
CheckMate 017⁴ (鳞癌)



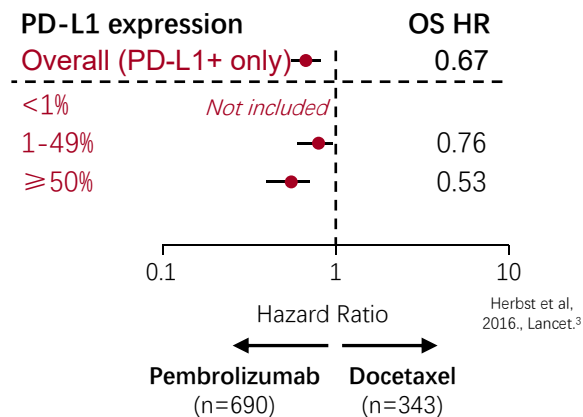
CheckMate 057⁵ (非鳞癌)



OAK (ITT1225)^{1,2}



KEYNOTE-010³



注：Pembrolizumab 二线 PD-L1 < 1% 无数据

NSCLC 二线免疫治疗：从临床研究到实践

SD 患者也有显著生存获益

只有肿瘤缓解患者能够生存获益？

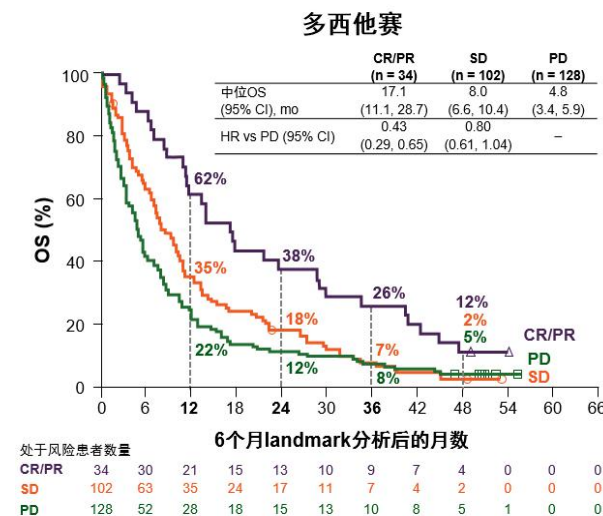
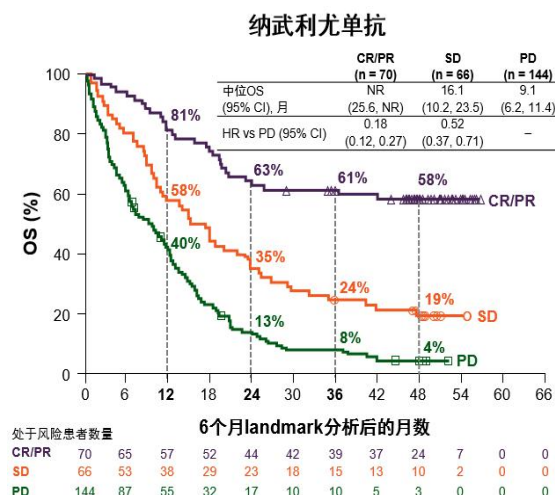


Megacurve 中 CheckMate 017/057 不同疗效患者 OS 的
Landmark 分析 (以6个月为界)^a:

CR/PR/SD 患者纳武利尤单抗治疗组长期生存均显著优于化疗组

研究	药物	ORR
CheckMate 017 (鳞癌)	Nivolumab 3 mg/kg Q2W	20%
CheckMate 057 (非鳞癌)	Nivolumab 3 mg/kg Q2W	19%
CheckMate 078 (NSCLC)	Nivolumab 3 mg/kg Q2W	17%
KEYNOTE-010 (NSCLC, PD-L1阳 性)	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	18%
OAK (NSCLC)	Atezolizumab 1200mg/m ² Q3W	14%
多西他赛*	多西他赛 75mg/m ² Q3W	9-13%

^a所有CheckMate 017和057研究中在6个月界点时仍然存活的随机患者:纳武利尤单抗组和多西他赛组分别有65.6%和61.8%的患者入选NR, 尚未达到。



4yr OS:

CR/PR: 58% vs 12%

SD: 19% vs 2%

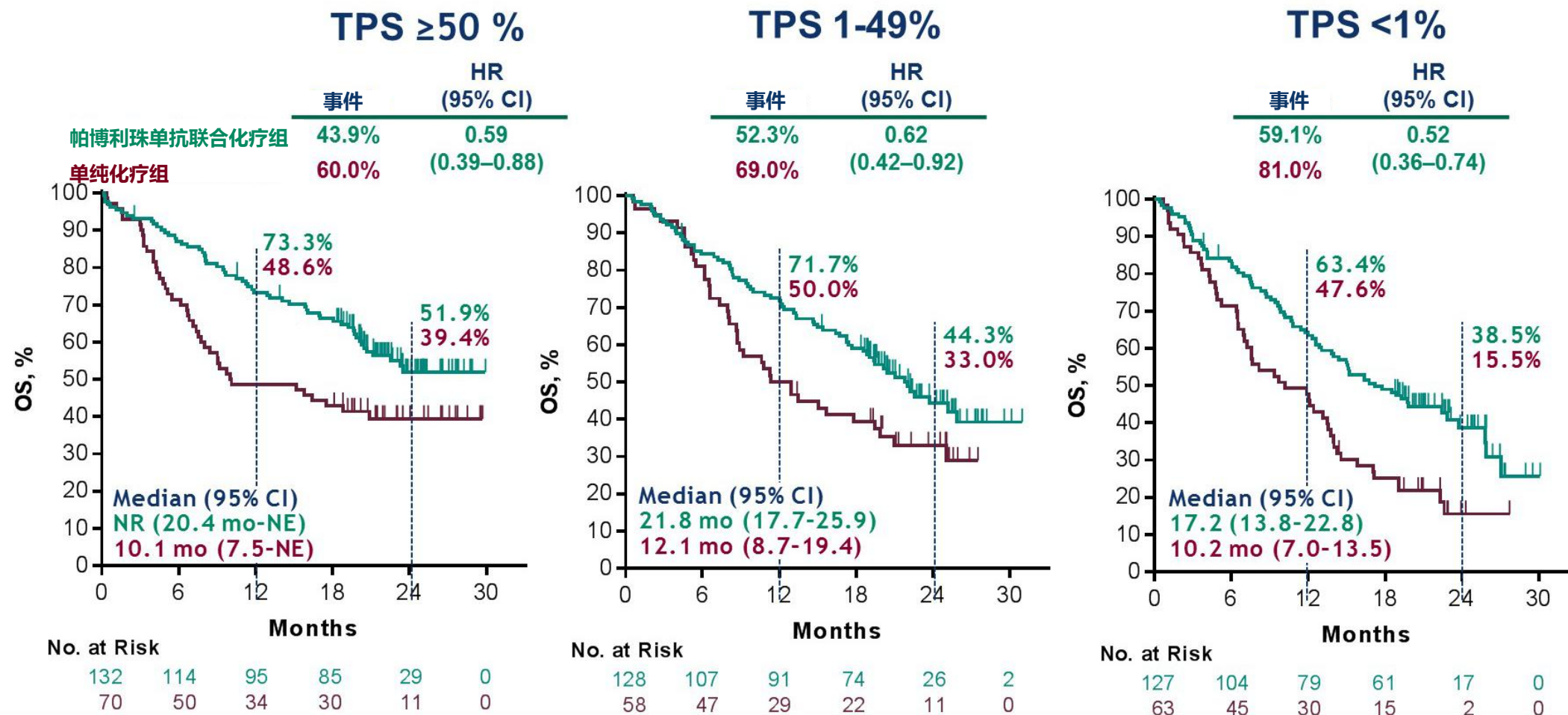
mOS

CR/PR: NR vs 17.1月

SD: 16.1月 vs 8.0月

NSCLC 一线免疫治疗:

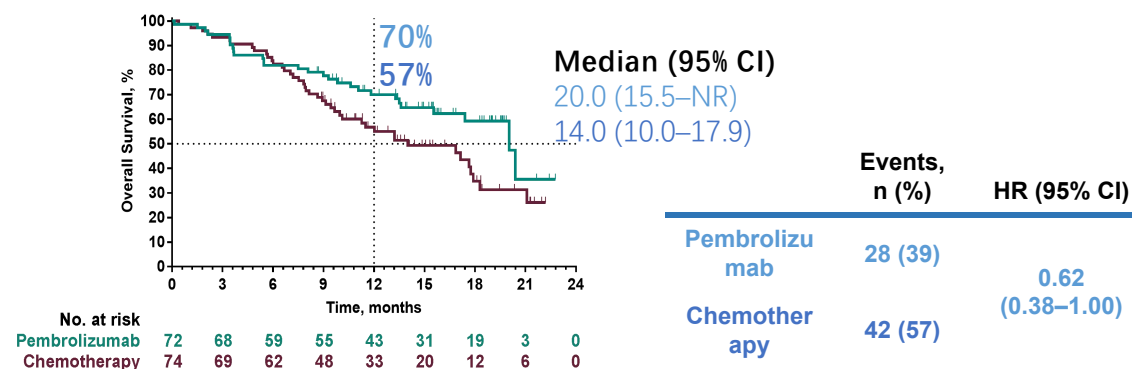
借鉴KEYNOTE-189: 一线Pembrolizumab联合化疗



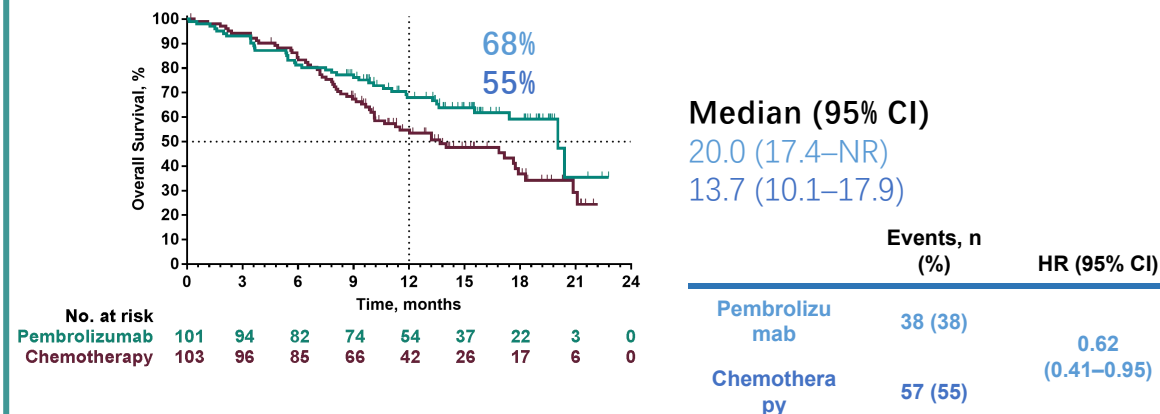
NSCLC 一线单药免疫治疗

KEYNOTE-042 一线单药免疫，中国部分数据

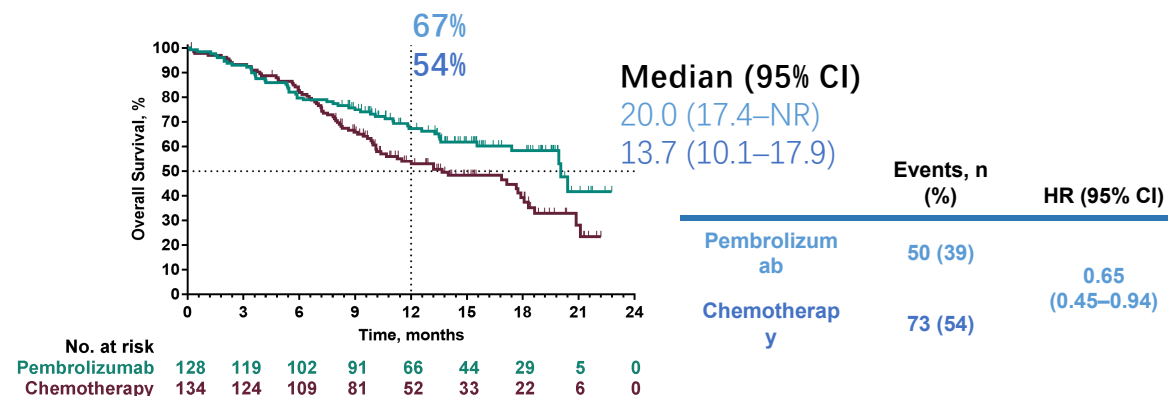
Overall Survival: PD-L1 TPS $\geq 50\%$



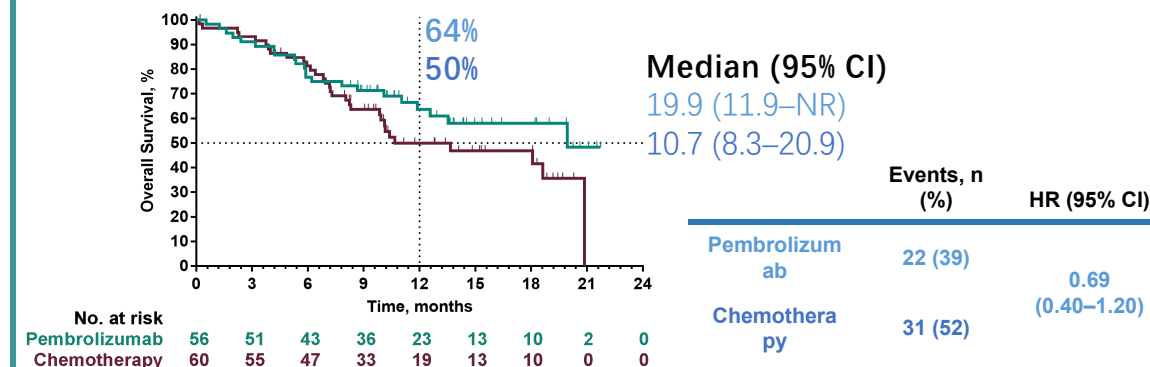
Overall Survival: PD-L1 TPS $\geq 20\%$



Overall Survival: PD-L1 TPS $\geq 1\%$



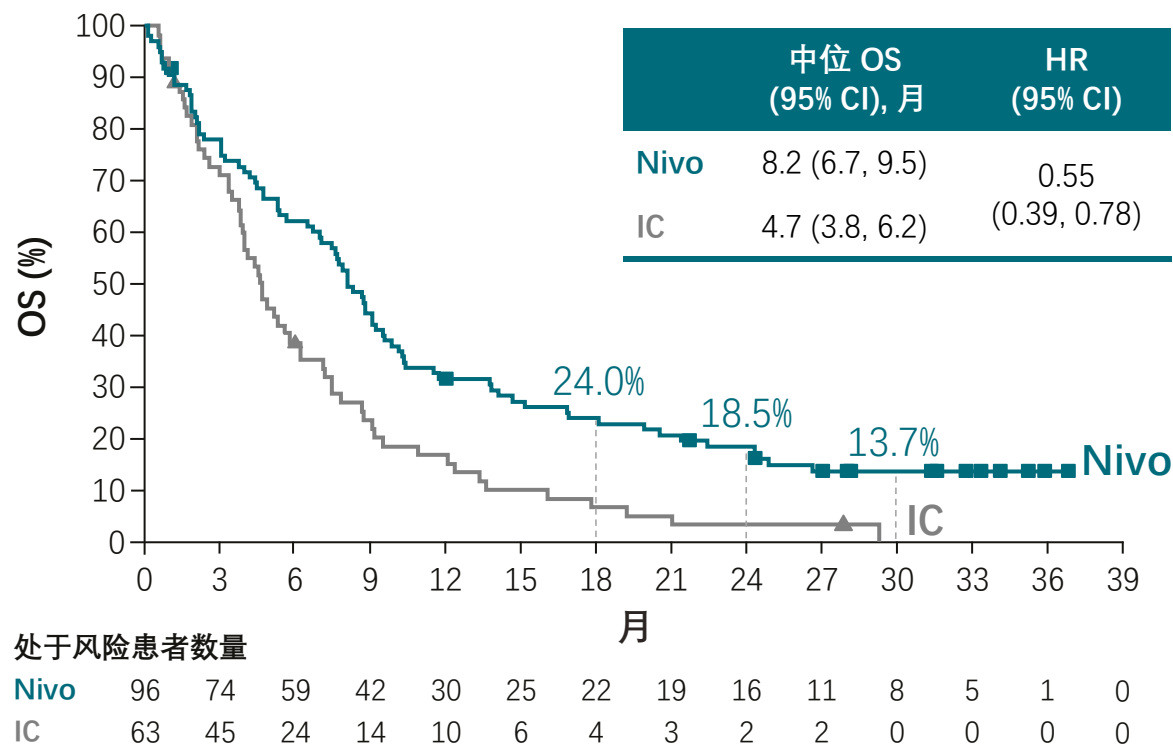
Overall Survival: PD-L1 TPS 1%–49% (Exploratory Analysis)



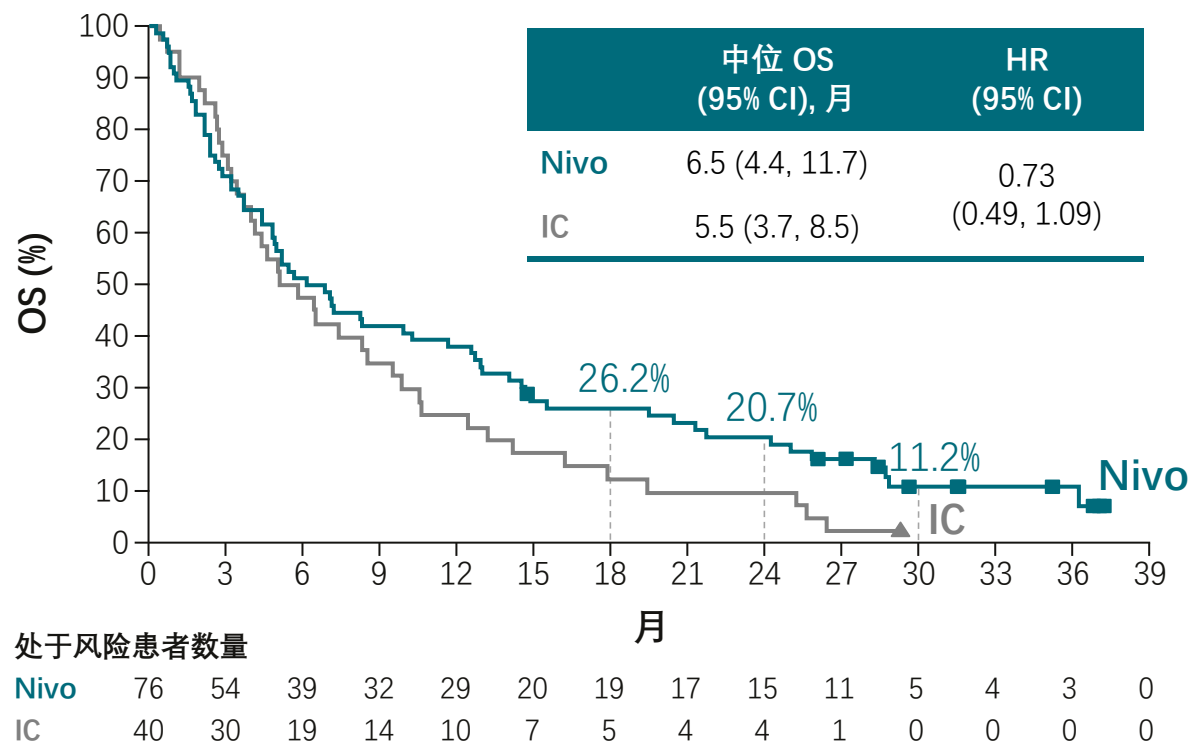
头颈部鳞癌二线单药免疫治疗

CheckMate 141: 纳武利尤单抗用于铂类治疗后的SCCHN患者

PD-L1表达($\geq 1\%$)



PD-L1未表达($<1\%$)



- 18个月、24个月及30个月时OS率在PD-L1阳性与PD-L1阴性组相似
 - PD-L1阳性: Nivo治疗可有持续的OS获益, 死亡风险较对照组下降45%
 - PD-L1阴性: Nivo治疗较对照组可降低死亡风险27%



标准治疗失败的晚期黑色素瘤

特瑞普利单抗 II期临床试验 (CT4研究)



> 二线系统化疗的霍奇金淋巴瘤

信迪利单抗-ORIENT 1研究



> 二线系统化疗的霍奇金淋巴瘤

卡瑞丽珠单抗

■ 总结

1. T细胞、APC/肿瘤细胞上有多个免疫检查点，其中CTLA-4、PD-1/PD-L1目前研究最为深入，并已成为肿瘤免疫治疗的靶点。通过持续识别和记忆肿瘤抗原，会随着时间的推移不断增强和扩大，使患者保持长期生存获益。
2. 国内外已经有多个瘤种及适应症开展免疫治疗，其中国内已经获批的5种PD-1抑制剂已在非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、经典型霍奇金淋巴瘤以及黑色素瘤展开广泛应用。