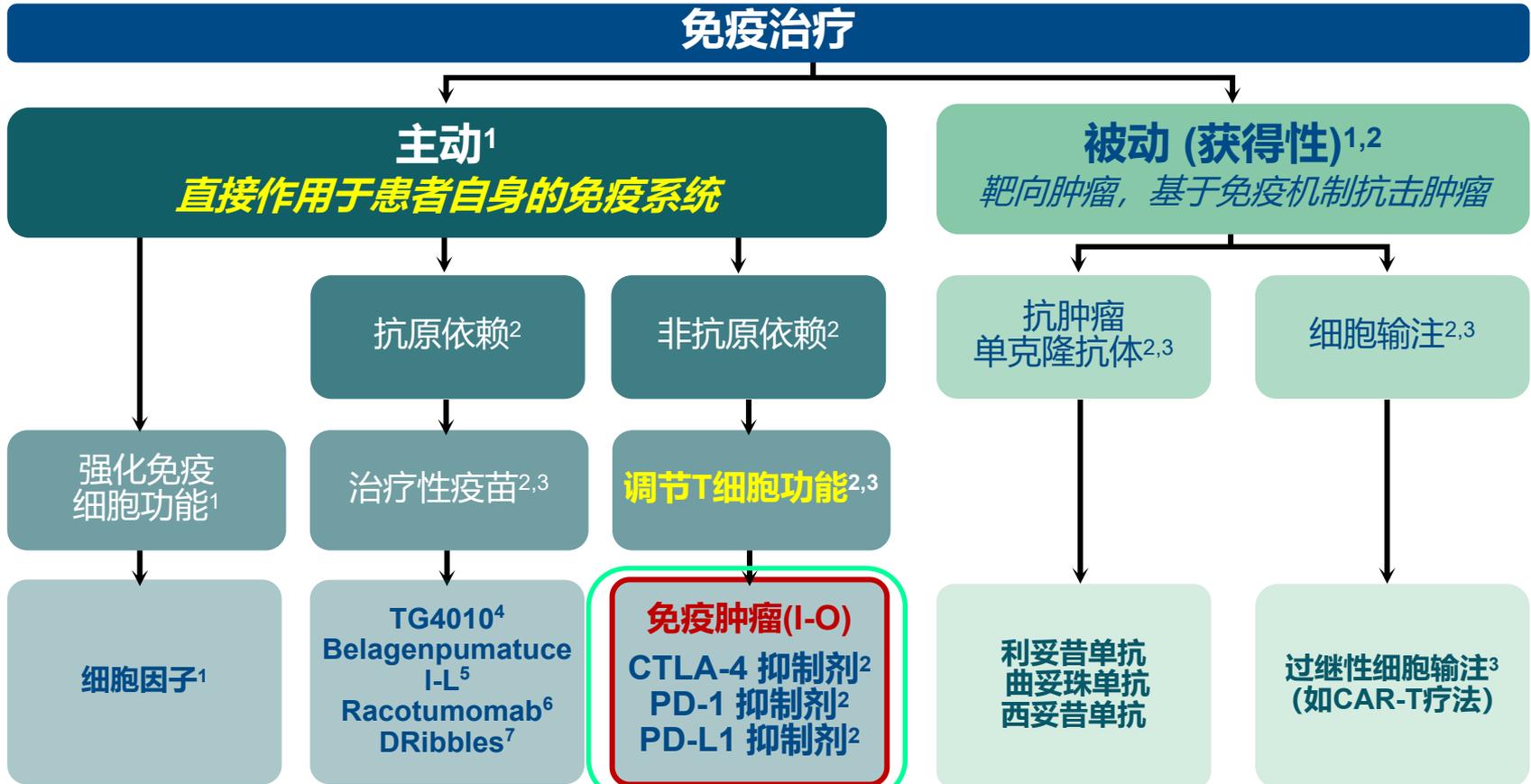




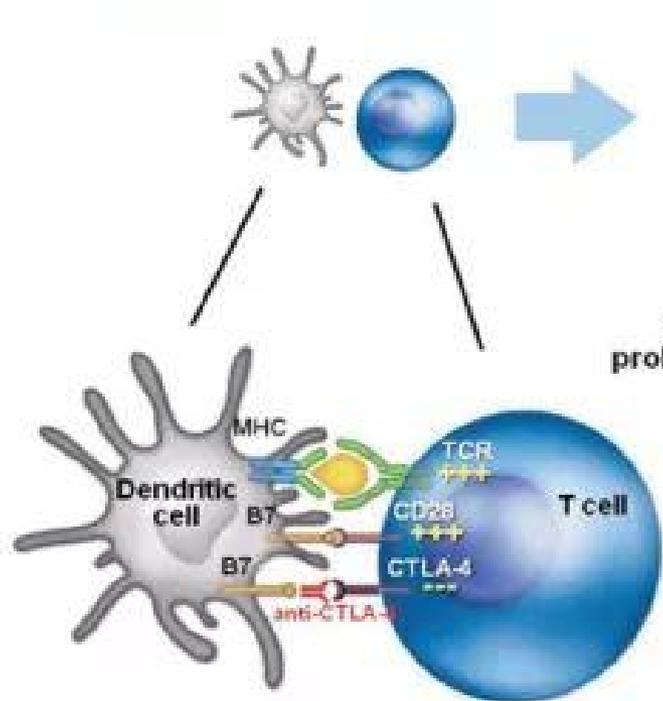
免疫治疗---肺癌

肿瘤免疫治疗的分类



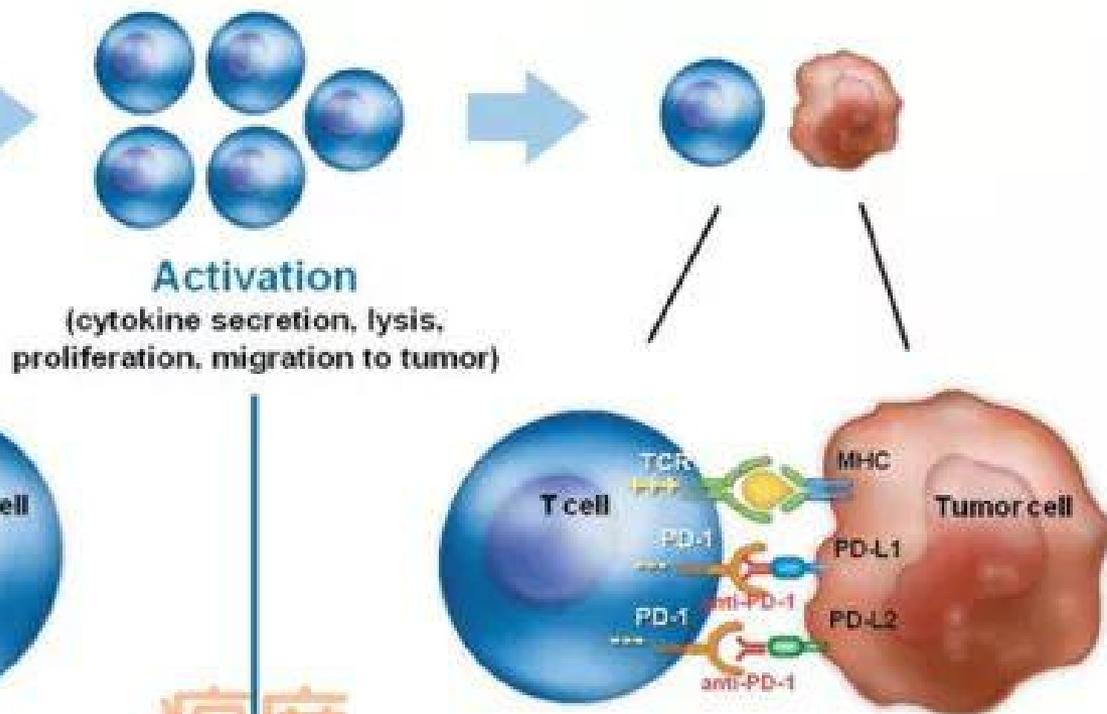
Ipilimumab	CTLA-4抑制剂
Nivolumab、Pembrolizumab	PD-1抑制剂
Atezolizumab	PD-L1抑制剂

APC – T-cell Interaction



CTLA-4 Blockade (Ipilimumab)

Tumor Microenvironment



PD-1 Blockade (Nivolumab)

抗原递呈细胞和淋巴细胞：正常情况下，抗原递呈细胞和淋巴细胞之间存在CTLA-4抑制性信号通路，防止淋巴细胞被过度激活，而产生免疫相关性损伤，如果将CTLA-4阻断，这种抑制作用解除，则能产生大量淋巴细胞；

肿瘤细胞和淋巴细胞：肿瘤患者中，肿瘤细胞表达PD-L1和淋巴细胞表面PD-1结合，从而抑制淋巴细胞功能，产生免疫逃逸，将PD-1和PD-L1通路阻断，则淋巴细胞功能得以释放，进而发挥杀伤肿瘤的作用。

免疫治疗药物

目前，已经上市并得到FDA批准的免疫治疗药物总结如下表所示，但其他公司的PD-1抗体、PD-L1抗体等也在如火如荼的进行临床试验中，如阿斯利康公司的Durvalumab等。

药物	作用环节	公司	适应症
Ipilimumab, Yervoy	CTLA-4抗体	施贵宝	黑色素瘤
Nivolumab, Opdivo, 俗称“O”药	PD-1抗体	施贵宝	黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌
Pembrolizumab, Keytruda, 俗称“K”药	PD-1抗体	默沙东	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、霍奇金淋巴瘤
Atezolizumab	PD-L1抗体	罗氏	非小细胞肺癌、膀胱癌（但OS未获益）
其他很多类似药物 Durvalumab	PD-L1抗体	阿斯利康	肺小细胞肺癌（临床试验中）



一、Nivolumab

- 2015-3-4 The U.S. Food and Drug Administration expanded the approved use of Opdivo (nivolumab) to treat patients with advanced (metastatic) squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy

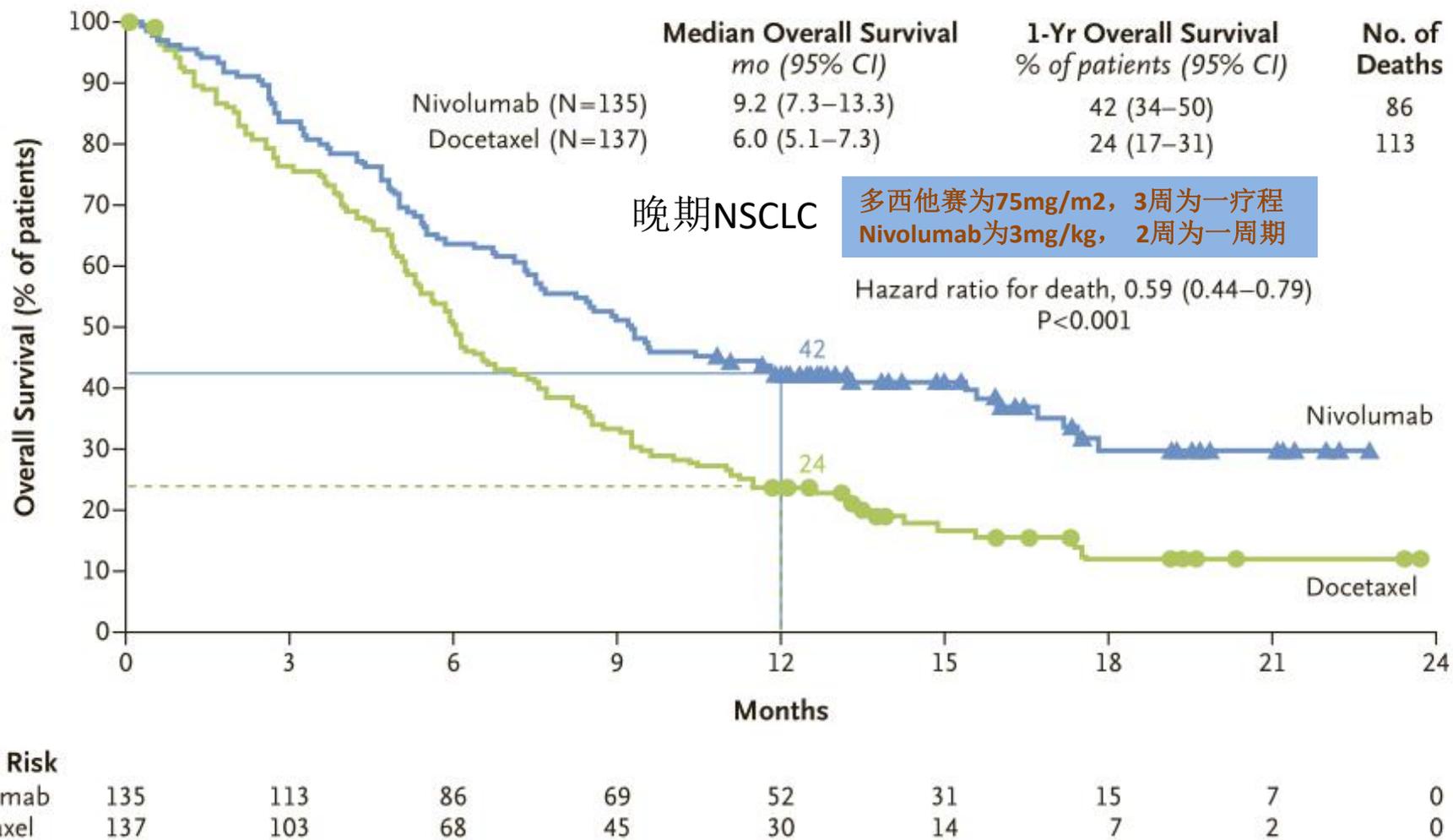


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

The analysis included all the patients who underwent randomization. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year.

Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(2): p. 123-35.



- **Nivolumab**对部分患者来说，就是起死回生的药物，如果有效，有的患者出现了长达2年以上的疗效，而且疗效还在持续中，这对晚期肺癌患者来说就是“革命性”的获益。



二、Durvalumab

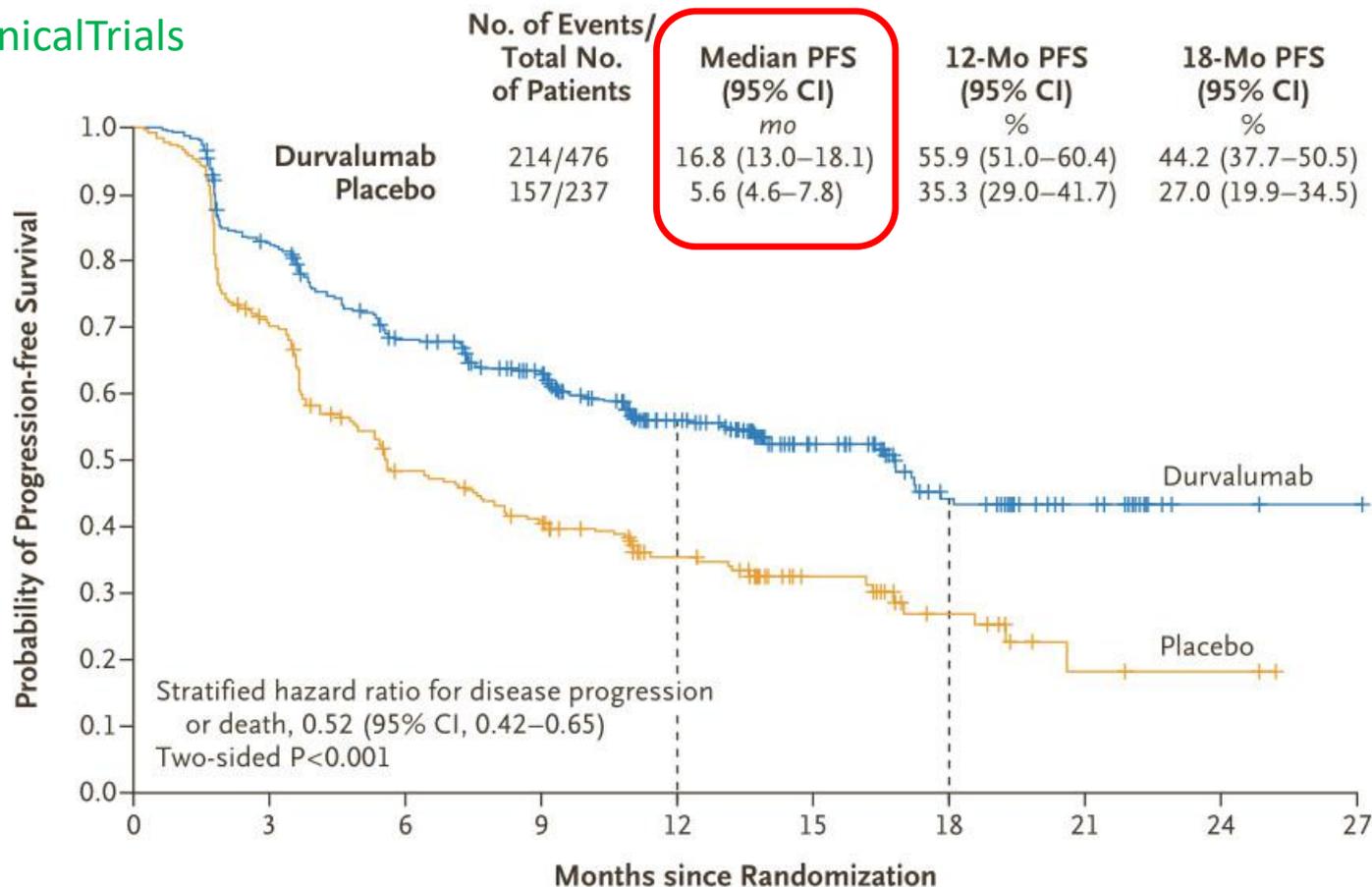
- Durvalumab(商品名：IMFINZI，英国阿斯利康有限公司)，是目前获批的第5个免疫药物，也是第3个获批的PDL1单抗



PACIFIC试验

晚期NSCLC二线

PACIFIC ClinicalTrials



No. at Risk

Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Figure 1. Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

Shown are Kaplan–Meier curves for progression-free survival (PFS), defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. Tick marks indicate censored observations, and vertical lines indicate the times of landmark PFS analyses. The intention-to-treat population included all patients who underwent randomization.

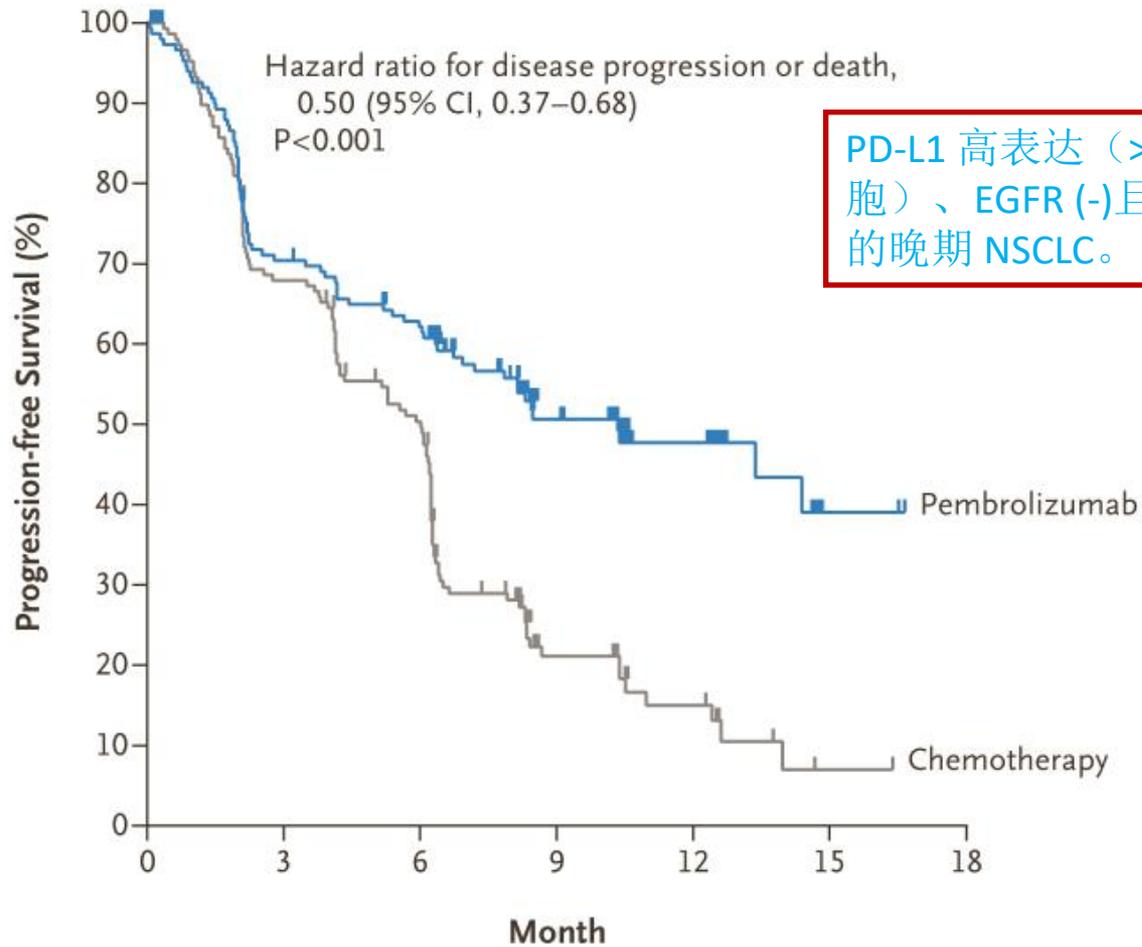


三、 Pembrolizumab

- **KEYNOTE-024** 是首个把 Pembrolizumab 用于一线的 III 期临床试验，入组的都是 PD-L1 高表达（>50%肿瘤细胞）的晚期 NSCLC（约占 27-30%）。EGFR 突变及 ALK 基因重排的患者在入组时予以排除。
- 从 2014-9-19 到 2015-10-29，来自 16 个国家的 1653 位患者中有 500 例 (30.2%) 的肿瘤组织 **PD-L1 高表达**（评分大于/等于 50%，其中的 305 例按 1:1 随机分配到 Pembrolizumab 组及化疗组。化疗组有 66 人 (43.7%) 在病情进展后交叉到 pembrolizumab 治疗。在数据截止时仍有 57.6% 患者仍在接受免疫治疗。
- 该项研究的结果在 2016 年 ESMO 公布的同时也发表在《新英格兰医学杂志》的期刊上。

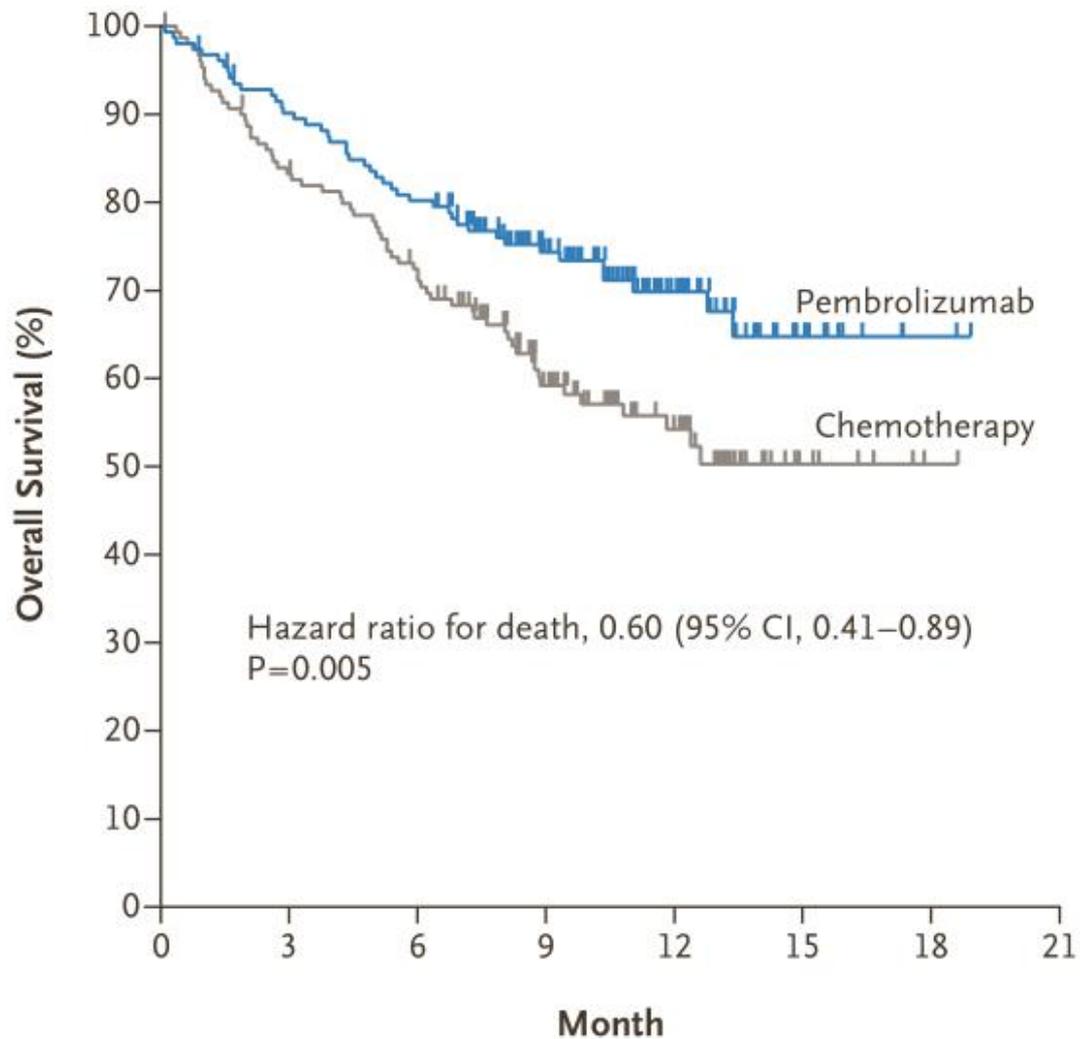
keynote024

A



No. at Risk

Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0



No. at Risk

Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

Figure 2. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival, according to treatment



四、Atezolizumab

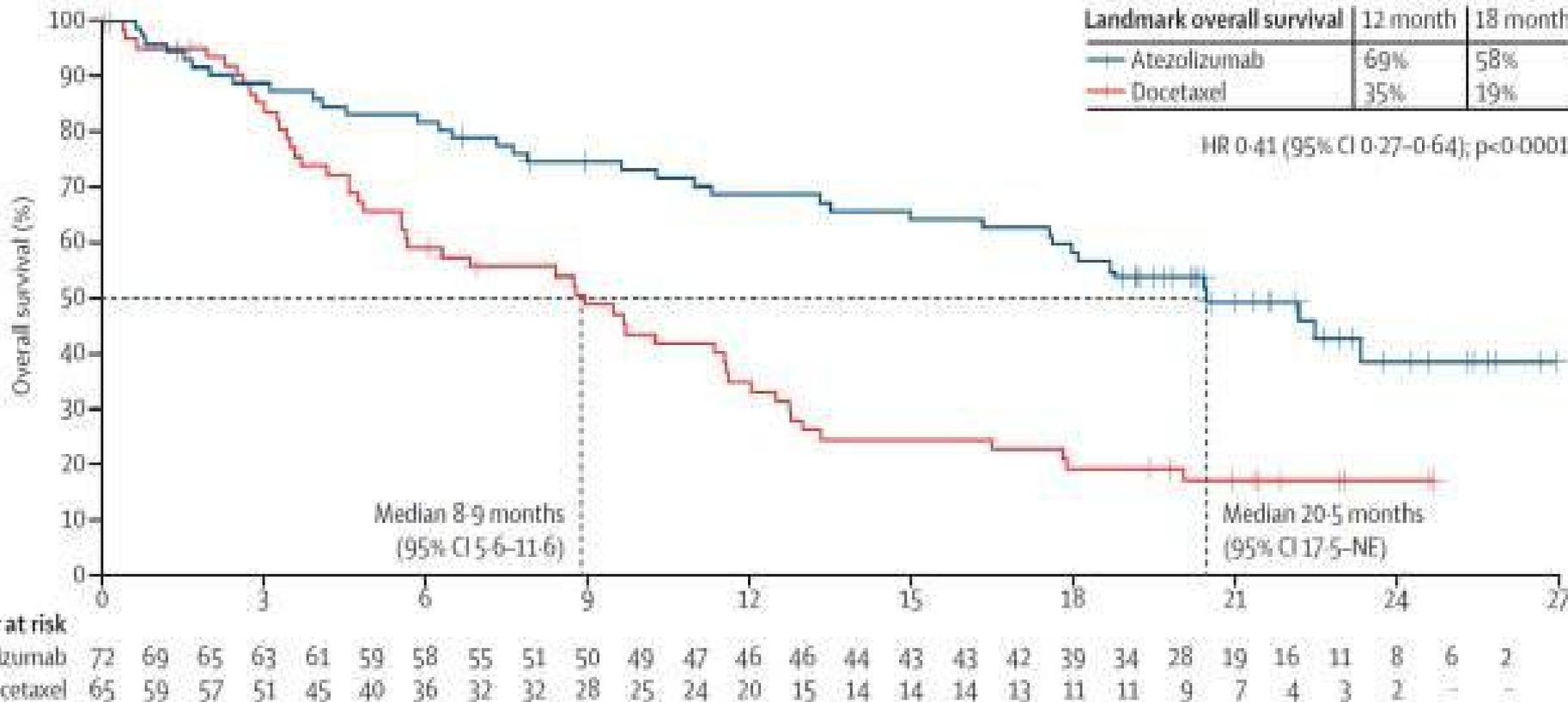
- OAK研究（2016ESMO发布）：Atezolizumab（Atezolizumab是靶向PD-L1的单克隆抗体）对比多西他赛用于经治的晚期NSCLC。
- II期研究POPLAR：



OAK研究

- 入组人群：鳞癌或非鳞NSCLC； ECOG PS评分0-1分；既往接受过1-2线的系统性化疗（至少有一次含铂双药化疗）的IIIB-IV期NSCLC；既往TKI失败的EGFR突变或ALK重排的患者和治疗后无症状的脑转移患者均可以入组。排除标准包括：有自身免疫性疾病史；既往接受过多西他赛，CD137激动剂或靶向CTLA-4、PD-1、PD-L1治疗的患者。
- 治疗：究共入组1225人。患者1:1随机分配接受Atezolizumab 1200mg, q3w或多西他赛75mg / m², q3w；治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。允许患者在PD后继续使用Atezolizumab，如果研究者认定患者仍有临床获益。
- 分层因素：PD-L1表达水平（IC0 vs IC1 vs IC2 vs IC3）、既往化疗线数（1或2）、组织学类型（非鳞vs鳞癌）。PD-L1表达采用VENTANA SP142 PD-L1免疫组化检测。TC1/2/3或IC1/2/3定义为≥1%的肿瘤细胞或肿瘤浸润淋巴细胞PD-L1表达阳性；TC2/3或IC2/3定义为≥5%的上述细胞阳性；TC3或IC3定义为≥50%的TC或≥10%的ILC阳性；TC0或IC0定义为<1%的TC或IC表达。

D TC3 or IC3 population



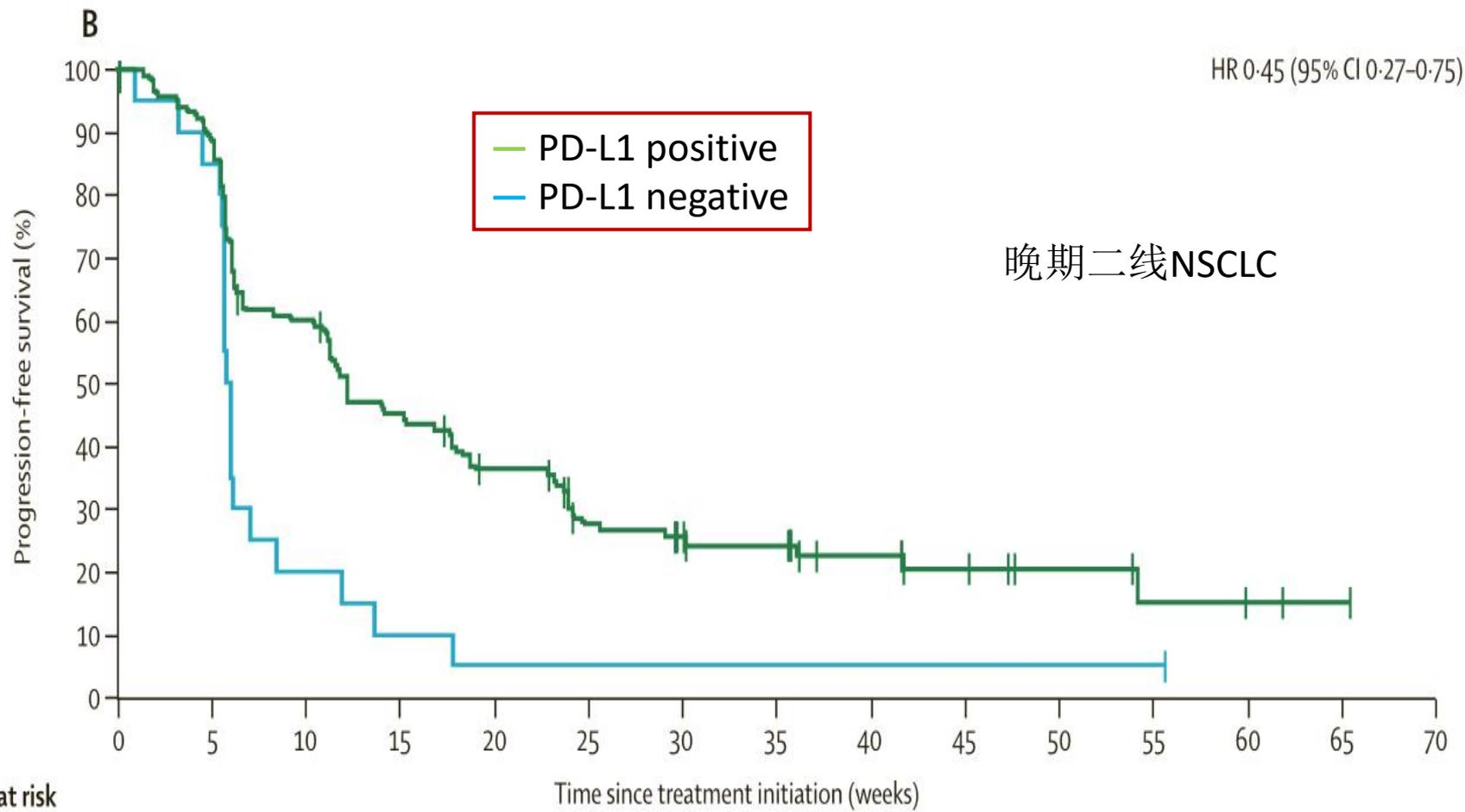
在TC0和IC0的患者中，atezolizumab同样显著优于多西他赛，中位OS分别为12.6m和8.9m（HR=0.75；95%CI 0.59-0.96）。

值得一提的是，PD-L1高表达人群中（TC3或IC3）从atezolizumab的治疗中显著获益，两组中位OS分别为20.5m和8.9m（HR=0.41；95%CI 0.27-0.64）。



五、avelumab

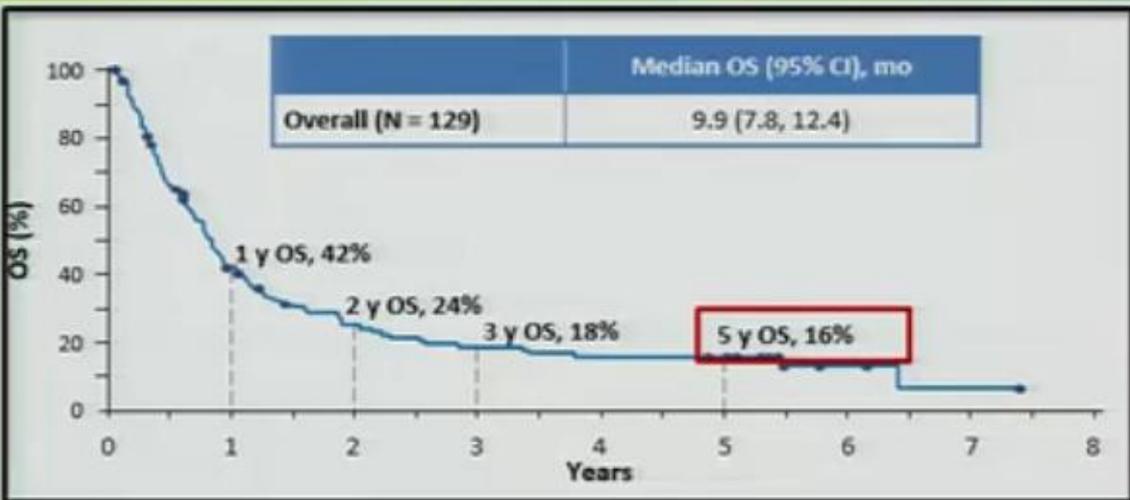
- **Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial.**
- patients with progressive or platinum-resistant metastatic or recurrent NSCLC were enrolled. Eligible patients had confirmed stage IIIB or IV NSCLC with squamous or non-squamous histology.
- 患者的选择并不基于PD-L1或其他分子（如EGFR、KRAS突变、ALK易位）表达情况。
- 患者每两周静脉滴注Avelumab 10mg/kg，直至出现病情进展或药物毒性。
- Between Sept 10, 2013, and June 24, 2014研究共纳入184例患者，中位随访时间8.8个月。



Number at risk (number censored)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
PD-L1-positive	122 (0)	105 (4)	70 (5)	52 (6)	40 (8)	27 (12)	21 (16)	19 (17)	12 (23)	8 (26)	5 (29)	3 (30)	2 (31)	1 (32)	0 (33)
PD-L1-negative	20 (0)	17 (0)	4 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (1)

Survival outcomes by PD-L1 expression status ($\geq 1\%$ tumour cell cutoff)

晚期肺癌免疫治疗5年生存率达16%



- 1期剂量爬坡研究，NSCLC队列
- 重度治疗患者：患者经过1-5线的前线治疗
- Nivolumab最长治疗时间：**2年**（96周）
- 随访时间：**58.25个月**
- SEER数据：IV期NSCLC 5年生存率为**4.9%**

- 在16个存活病人中有12个病人（**75%**）在nivolumab治疗之后未接受任何治疗，在最后一次随访时仍**未进展**。

