

非小細胞肺癌雙免疫治療試驗新探

許樂仁^{1,2}

¹臻緻生醫有限公司數據分析中心，台北，台灣

²生物醫學編輯部及社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

近五年癌症免疫治療方興未艾，進一步追求更好的治療反應率及延長存活期，是醫學界研究及努力的方向，雙免疫檢查點抑制劑合併療法在這個課題能帶來多少臨床助益？且從今年 ASCO 發表的 CheckMate 227 part 1 三年追蹤更新數據，及 CheckMate 9LA 進一步來驗證雙免疫治療合併兩個療程的化療，對於非小細胞肺癌患者的治療益處。結果顯示，CheckMate 227 已經驗證雙免疫治療不受限於 PD-L1 表現的好處，而要觸發免疫系統來毒殺癌細胞，需要有足夠量的腫瘤抗原 (tumor antigen) 被抗原呈獻細胞 (antigen presenting cell) 處理以活化 T 細胞，CheckMate 9LA 加上的兩個療程化療可能就扮演殺死癌細胞並促使腫瘤抗原暴露的角色，進一步使得雙免疫治療的效果獲得進一步加成。因此，CheckMate 9LA 提供臨床醫師對於腫瘤負擔較大，或是較年輕體力較好的病人，在有限的副作用下，達到快速治療反應並延長腫瘤控制的新治療選項。(生物醫學 2020;13(4):252-258)

BIOMEDICINE

關鍵字：免疫檢查點抑制劑、雙免疫療法、ASCO、非小細胞肺癌

近五年癌症免疫治療方興未艾，隨著抗 PD-1 抗體 Nivolumab (NIVO) 這類免疫檢查點抑制劑在不同癌別的臨床試驗結果迭創佳績，追求更好的治療反應率及延長存活期就成為下一階段的課題，由於 PD-1 這個免疫檢查點是涉及細胞毒殺 T 細胞辨識及毒殺癌細胞的階段，如果針對抗腫瘤免疫反應中其他被抑制的免疫檢查點，給予病人第二個免疫檢查點抑制劑，應該可以得到加乘效果，使得治療反

應率及存活期有機會進一步增加。因此，原先被應用於黑色素瘤免疫治療的免疫檢查點抑制劑抗 CTLA-4 抗體 Ipilimumab (IPI)，主要機轉為調控 T 細胞早期接觸到抗原後的增生、活化階段，就被選擇與抗 PD-1 抗體搭配作為雙免疫治療使用。這個雙免疫治療的組合，在晚期黑色素瘤的臨床試驗 CheckMate 067 追蹤五年的結果可以發現雙

通訊作者：許樂仁 藥師

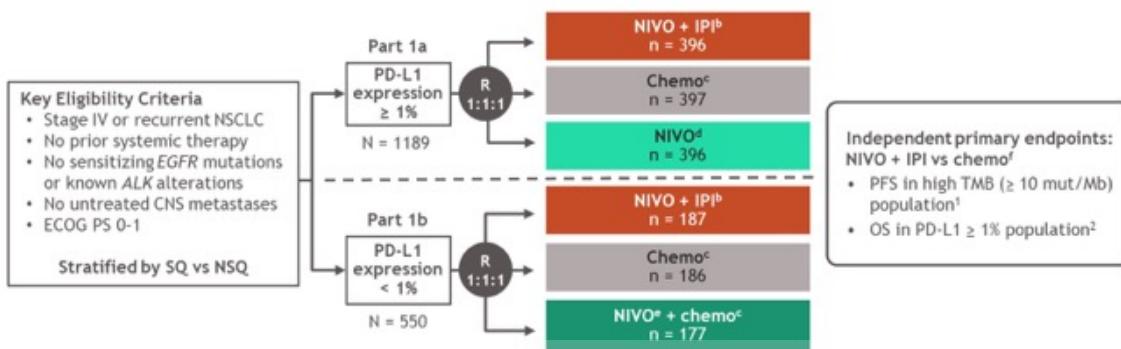
電話：886-2-2778-7711

傳真：886-2-2778-7755

地址：10654台北市大安區忠孝東路三段249-1號10樓

電子郵件：paul.Hsu@crossroad.com.tw

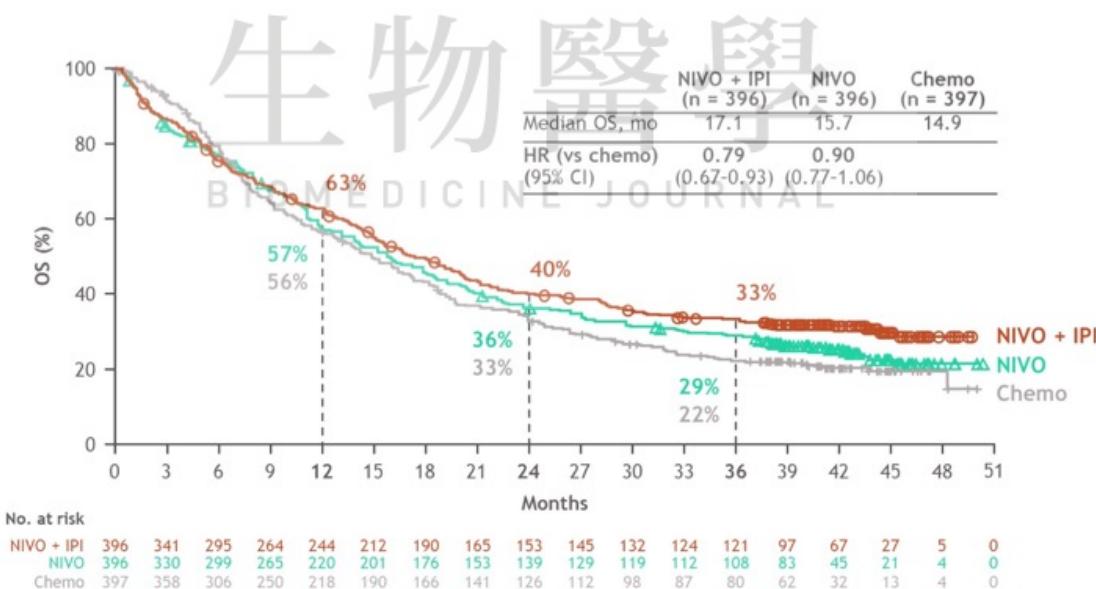
2020年11月11日來稿；2020年11月12日修改；2020年11月15日同意刊登



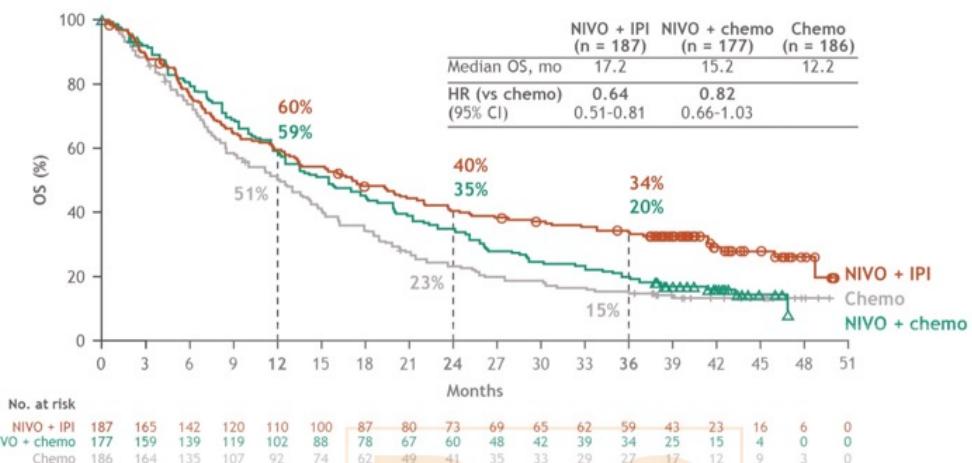
圖一、CheckMate 227 part 1 的試驗設計

免疫治療顯著優於個別使用，雙免疫治療較單用 NIVO 可以降低 17% 的疾病惡化風險，較單用 IPI 更可以降低疾病惡化風險達 48%，且接受雙免疫治療的患者半數以上可以活超過五年。晚期腎細胞癌的臨床試驗 CheckMate 214 追蹤 30 個月的結果也顯示，雙免疫治療相較於第一線標準治療的 sunitinib，可以顯著降低疾病惡化風險 29%，中位數存活期較接受標靶治療的 37.9 個月來的延長。而對於發生率及死亡率都是

全球第一的肺癌，去年在 ESMO 發表的 CheckMate 227 part 1 第三期試驗是設計來檢視第一線給予晚期非小細胞肺癌患者雙免疫治療的治療成效如何，我們將進一步探討本次 ASCO 發表的三年追蹤更新數據。(圖一) CheckMate 227 是一個隨機分配的第三期臨床試驗，設計如 (圖二)，有兩個共同主要試驗指標 (Co-Primary endpoint)，CheckMate 227 part 1 主要探討在癌細胞 PD-L1 表現量大於 1% 的族群其整體存活



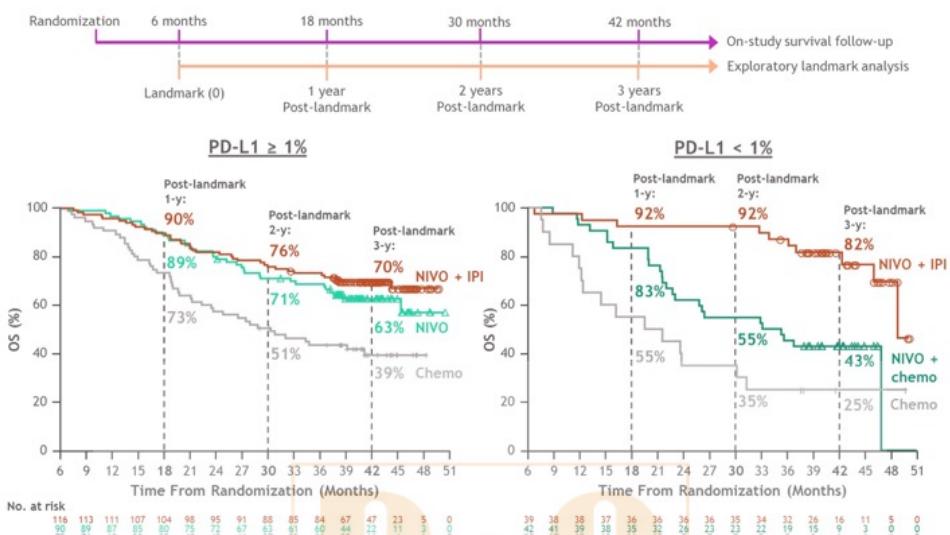
圖二、CheckMate 227 part 1三年追蹤更新 PD-L1 表現大於 1% 的患者在不同治療下的整體存活期



圖三、CheckMate 227 part 1三年追蹤更新 PD-L1 表現小於 1% 的患者在不同治療下的整體存活期

期。結果顯示，PD-L1 表現大於等於 1% 的非小細胞肺癌患者，第一線接受雙免疫治療的三年存活率與標準化療相比為 33% 比上 22%，統計顯示降低患者死亡風險達 21%，延長整體存活期 2.2 個月，這邊需要特別注意到，分配到標準化療組的患者有 54% 再惡化後接受了第二線治療，其中 43% 是免疫治療。而緩解持續時間 (Duration of Response, DOR) 分別為 NIVO+IPI 組 23.2 個月、NIVO 組 15.5 個月、標準化療組 6.7 個月。至於在過去被認為較不適合免疫治療，其癌細胞 PD-L1 表現量小於 1% 的族群（圖三），雙免疫治療三年存活率與標準化療相比為 34% 比上 15%，統計顯示降低患者死亡風險 36%，而緩解持續時間分別為 NIVO+IPI 組 18.0 個月、NIVO+ 化療組 8.3 個月、標準化療組 4.8 個月。據此推論，及早讓非小細胞肺癌患者使用雙免疫治療，無論 PD-L1 表現量的高低，都能獲得較傳統化療好的臨床益處。超過三分之一對於雙免疫

治療有反應的患者，在接受治療三年後仍然維持對治療的反應。此外，在 PD-L1 表現量低的組群，PD-1 合併抗 CTLA-4 抗體的雙免疫療法有助於患者延長存活期。為評估治療反應的程度對於後續存活的影響，研究團隊進行了 conditional landmark analysis，將受試者依照治療第六個月的反應率進行分組並分析存活期的差異（圖四），由於絕大多數的治療反應率在第六個月達到最大值，因此選擇治療後第六個月作為分組的時間點。從 post-landmark analysis 的結果發現，PD-L1 大於等於 1%，在治療第六個月達到部分緩解以上的 responders，接受 NIVO+IPI 雙免疫治療的三年存活率達 70%，相較於化療組三年存活率僅 39%；在 PD-L1 小於 1% 的患者也觀察到同樣的現象，接受 NIVO+IPI 雙免疫治療的三年存活率達 82%，相較於化療組三年存活率僅 25% 或是 NIVO 合併化療的 43% 來得高。至於安全性的部分，本次 ASCO 發表的 CheckMate 227 part 1 三年追蹤

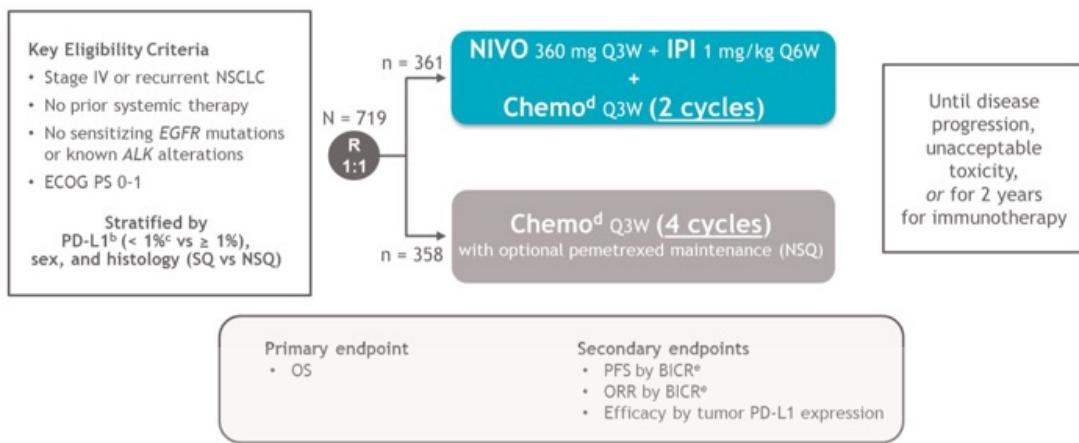


圖四、CheckMate 227 part 1 post-landmark analysis 比較不同治療組合下對治療有反應的患者的整體存活期

更新，並沒有發現新的不良反應。因此，NIVO+IPI 雙免疫治療在今年的五月十五日獲得美國 FDA 核准作為 PD-L1 表現量大於 $\geq 1\%$ 且不具 EGFR 或 ALK 基因變異的成人轉移性非小細胞肺癌患者的第一線治療。從 CheckMate 227 本次的報告更新證實，雙免疫治療確實提升非小細胞肺癌患者的整體存活期，無論癌細胞 PD-L1 表現量是否 $\geq 1\%$ 。與化療相比，雙免疫治療不論 PD-L1 表現量如何，都能帶來足夠深度且持久的治療反應，使得整體存活期得以延長。並且沒有產生任何新的副作用，因此，NIVO+IPI 雙免疫治療確實可提供晚期非小細胞治療患者免於化學治療的新選擇。有鑑於免疫治療在晚期非小細胞肺癌已經確立能提供有反應的患者長期的存活益處，但是在開始治療的前幾個月，仍有部分患者因為腫瘤負擔量大，還來不及得到免疫治療帶來的好處，就因而死亡。CheckMate 227 中已經證實雙免疫治療

可以帶給非小細胞肺癌患者持久的治療反應，並延長存活；因此 CheckMate 568 part 2 進一步證實，使用雙免疫治療合併有限療程的化療，是可耐受的治療組合。因此在這樣的基礎之下，CheckMate 9LA 進一步來驗證雙免疫治療合併兩個療程的化療，對於非小細胞肺癌患者的治療益處。進一步討論試驗設計之前，2020 ASCO 開幕前三天，5 月 26 日美國 FDA 基於 CheckMate 9LA 核准 NIVO+IPI+2 cycles 的化療可作為不分細胞型態或 PD-L1 表現程度的轉移或復發性非小細胞肺癌第一線治療的適應症，也讓接下來公布的試驗結果更令人期待。

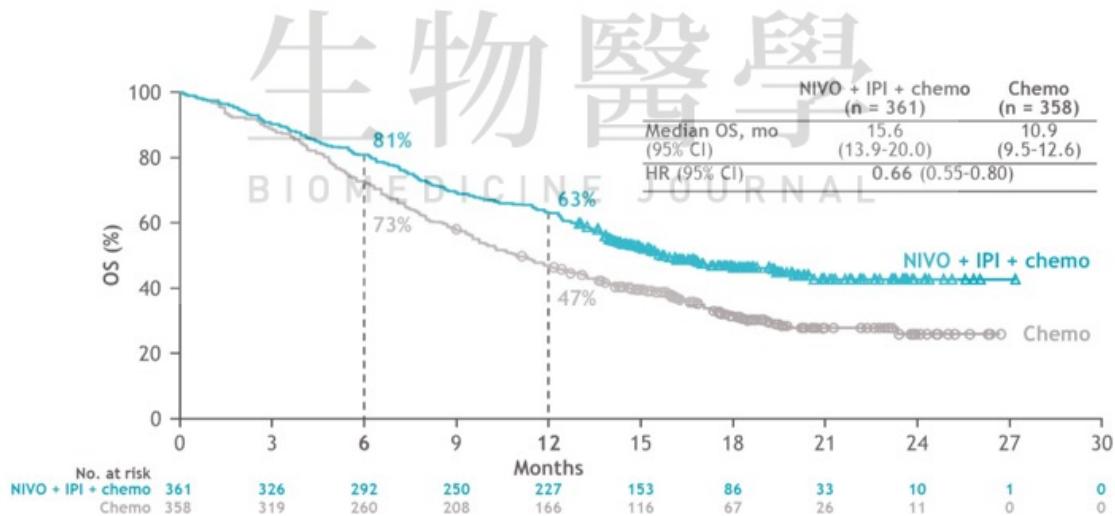
CheckMate 9LA 是一個隨機分配的第三期臨床試驗，設計如（圖五），主要納入條件為為第四期或復發的非小細胞肺癌患者，未曾接受過全身性治療，主要試驗指標（primary endpoint）為整體存活期，後續並



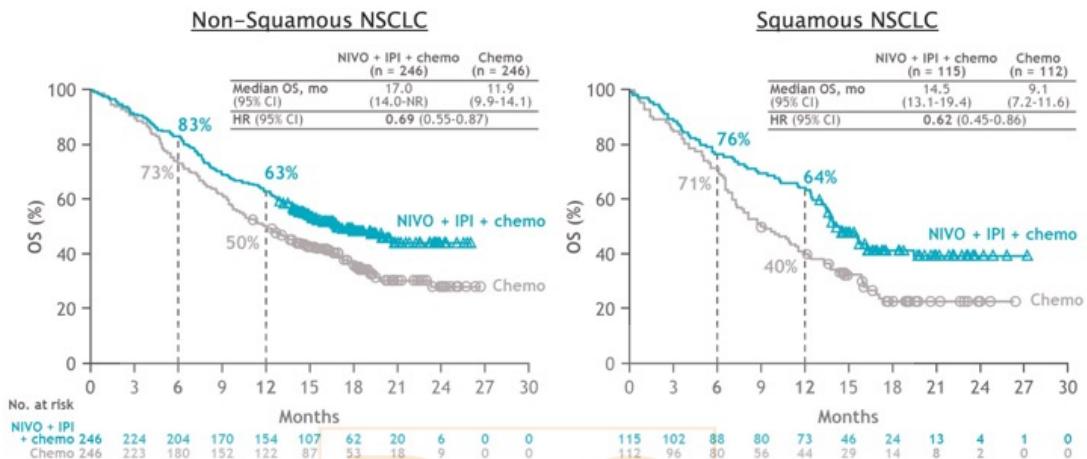
圖五、CheckMate 9LA 的試驗設計

會依照 PD-L1 表現量、性別或細胞型態進行分群分析，比較 NIVO+IPI+兩個療程的化療和四個療程的化療接續 pemetrexed 維持治療的效果及安全性。CheckMate 9LA 在追蹤 8.1 個月後，計畫中的期中分析即發現 HR 0.69, P=0.0006，最短追蹤時間達到 12 個月後，主要試驗終點整體存活期的HR值更近一步達到 0.66 (圖六)，顯示雙免疫治療加上兩個療程的化療可以帶來顯著的臨床益

處。CheckMate 9LA 進一步依照預先規劃的以細胞型態將患者分組統計整體存活期 (圖七)，結果顯示在非鱗狀細胞組，雙免疫合併兩療程化療的整體存活期 17.0 個月較四療程化療接續 pemetrexed 維持治療的 11.9 個月顯著降低死亡風險 31%；而在傳統治療預後較不好的鱗狀細胞組也觀察到同樣的結果，雙免疫合併兩療程化療的整體存活期 14.5 個月較四療程化療的 9.1 個月顯著降低死亡風



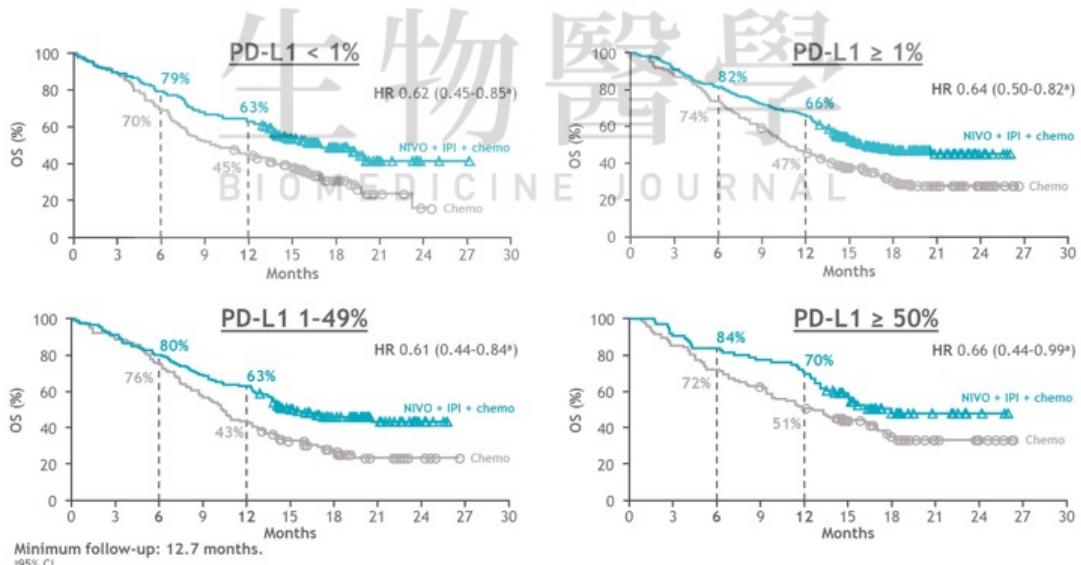
圖六、CheckMate 9LA 患者最短追蹤時間達到 12.7 個月以上的整體存活期



圖七、依照組織學將非鱗狀細胞與鱗狀細胞非小細胞肺癌患者分組後的整體存活期差異

險 38%。而若以 PD-L1 表現量來分組，也可以發現雙免疫合併兩療程化療的整體存活期在所有的組別都呈現一致的表現，統計分析的結果均顯示在不同 PD-L1 表現量的患者，接受雙免疫合併兩療程化療均能降低死亡風險 34% 以上 (圖八)。而且從試驗安全性的報告也發現，雙免疫合併兩療程化療並沒有新出現意料外的不良反應。因此，這也是 FDA

在今年的 5 月 26 日即核准雙免疫治療合併兩療程化療作為不分細胞型態或 PD-L1 表現程度的轉移或復發性非小細胞肺癌第一線治療的原因。CheckMate 9LA 發表的結果顯示雙免疫合併兩療程化療的處方，能藉由化療在治療初期就能快速產生腫瘤控制，再透過免疫治療延長治療效果，且只有兩個療程的



圖八、雙免疫合併兩療程化療可改善整體存活期

化療，大多數患者也都能耐受，整體可說是很好的佈局，能讓患者在治療開始就獲得臨床益處。由於雙免疫治療不受限於 PD-L1 表現的好處在 CheckMate 227 已經獲得驗證，而要觸發免疫系統來毒殺癌細胞，需要有足夠量的腫瘤抗原 (tumor antigen) 抗原呈獻細胞 (antigen presenting cell) 處理以活化 T 細胞，而 CheckMate 9LA 加上的兩個療程化療可能就扮演殺死癌細胞並促使腫瘤抗原暴露的角色，進一步使得雙免疫治療的效果獲得進一步加成。因此，CheckMate 9LA 提供臨床醫師對於腫瘤負擔較大，或是較年輕體力較好的病人，在有限的副作用下，達到快速治療反應並延長腫瘤控制的新治療選項。

參考文獻

1. Suresh S. Ramalingam et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9500)
2. Martin Reck et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9501)