·综 述·

以 PD-L1 为靶点的双特异性抗体药物临床研究进展

丁子文，何颜彤，任 燕，吴嘉韵，姚 帅，王俊龙*，倪 娜*
（中国医药工业研究总院临床研究中心，上海 200437）

摘要：双特异性抗体是通过细胞融合或重组 DNA 技术制备的人工抗体，可以同时特异性结合两种抗原或同一抗原的两个不同表位。免疫检查点抑制剂彻底改变了晚期实体瘤的治疗模式。然而，并非所有类型的恶性肿瘤都对这些药物有反应，恶性肿瘤患者的响应率和治疗效果仍待提高。该文围绕以程序性死亡配体 1 为靶点的双抗药物的临床研究现状及进展作一综述。

关键词：程序性死亡配体 1；双特异性抗体；研究进展
中图分类号：R979.1 ＋ 9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)02-0113-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.002

Bispecific antibody drugs targeting PD-L1 progress in clinical research

DING Ziwen, HE Yantong, REN Yan, WU Jiayun, YAO Shuai, WANG Junlong*, NI Na*
(*Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Bispecific antibody is an artificial antibody prepared by cell fusion or recombinant DNA technology that can specifically bind two antigens or two different epitopes of the same antigen at the same time. Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment paradigm for advanced solid tumors. However, not all types of malignancies respond to these drugs, and the response rate and treatment effect of cancer patients still need to be improved. This article reviewed the current status and progress of clinical research on dual-antibody drugs targeting programmed death ligand 1.

Key words: PD-L1; bispecific antibodies; research progress

近年来，恶性肿瘤的免疫治疗取得突破性进展，成为难治或复发肿瘤的治疗新方法。靶向程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1，PD-L1) 通路的多种药物已获批上市。目前已上市的 PD-L1 单克隆抗体有阿特珠单抗 (atezolizumab)、阿维鲁单抗 (avelumab) 和度伐利尤单抗 (durvalumab)。然而，并非所有恶性肿瘤都对免疫检查点抑制剂有反应，即使在恶性肿瘤易感类型中，仅 20% 以下的患者对治疗有反应[1—2]。

为提高对程序性死亡受体 -1(programmed cell death protein 1，PD-1)/PD-L1 单抗的应答率，学界开展多项研究，以评估 PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他疗法的作用效果，包括化疗、放疗、血管生成抑制剂、干扰素基因刺激因子激动剂、粪便微生物群移植、表观遗传调节剂及其他免疫调节剂[3—7]。然而，上述联合疗法存在局限性，如叠加毒性、患者用药便利性的降低等[8]。因此，需要新的方法来更好地满足恶性肿瘤患者的临床治疗需求。

1 双特异性抗体

双特异性抗体是一种新的治疗方案，其研发策略有可能规避与上述联合疗法相关的限制。从有效性、安全性和经济性的角度分析，与单抗药物联合用药相比，双特异性抗体药物可能具有更大优势。研究表明，人表皮生长因子受体 (human epidermal

收稿日期：2023-01-16
作者简介：丁子文，硕士研究生，研究方向：临床药学。
通信作者：王俊龙，工程师，研究方向：创新药物的临床研究。
倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

growth factor receptor，HER）2 双表位双特异性抗体相对于单抗，可使 HER2 受体在细胞表面形成网状连接，从而聚集，提高药物抑制肿瘤的效果，甚至可能对 HER2 低表达的乳腺癌（breast cancer）有效[9]。

双靶点融合的抗体药物分子，其不良反应可能小于单靶点的抗体药物。例如，CD47 是肿瘤免疫治疗的热门靶点，然而 CD47 单抗会与红细胞上的 CD47 结合，造成血液毒性。靶向 CD47 与 PD-L1 的双特异性抗体中，PD-L1 抗体部分起牵引作用，靶向肿瘤细胞，使 CD47 抗体部分更多地在肿瘤细胞起作用，从而减少 CD47 抗体的血液毒性[10]。

从结构上看，双特异性抗体的构建方式可以分为含 Fc 区和不含 Fc 区两种[11]。前者相对分子质量较大，多数与免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G 结构相似；后者相对分子质量较小，均低于单克隆抗体。本文介绍的 3 种双特异性抗体均属于前者。

2 临床研究

与单抗相比，双特异性抗体由于能够识别两种不同的抗原或抗原表位，并与之结合，能将免疫细胞等效应细胞或细胞因子募集至肿瘤细胞，进而增强对肿瘤细胞的杀伤作用；同时，可以结合同一肿瘤细胞上的不同抗原表位以增强其结合特异性，并减少脱靶毒性带来的不良反应；此外，还可结合同一免疫细胞上的不同免疫检查点（双免疫检查点类双抗），同时阻断 / 激活下游信号通路，激活或抑制免疫细胞[12]。

2.1 PD-L1/ 转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β

M7824（MSB0011359C）是一种新型的双功能融合蛋白，由 TGF-β 受体Ⅱ（TGF-β receptor，TGF-βRⅡ）的胞外结构域通过柔性接头与阻断 PD-L1 的单克隆抗体 IgG1 抗体融合而成。同时抑制 PD-L1 和 TGF-β 是一种很有前景的治疗策略，这两条关键路径具有独立且互补的免疫抑制功能，双重抑制或能增强抗肿瘤活性。在肿瘤微环境中，靶向 PD-L1 和 TGF-β 被认为较在外周血中抑制其水平更重要，特别是免疫排斥和免疫沙漠型肿瘤[13]。

M7824 的抗 PD-L1 部分基于阿维鲁单抗，后者已在多个国家被批准用于治疗转移性默克尔细胞癌（Merkel cell carcinoma），并在美国获批用于治疗在含铂化疗期间或之后疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌（urothelial carcinoma）[14]。

研究人员在晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者中对 M7824 进行了评估。这项Ⅰ期扩展研究共纳入 80 例在铂类双药治疗或铂类辅助或新辅助治疗后进展的晚期 NSCLC 患者，且所有患者均未接受过免疫治疗[15]。80 例患者随机接受不同剂量 M7824（500 或 1 200 mg）治疗，中位随访时间为 51.9 周。所有患者的客观缓解率（overall response rate，ORR）为 21.3%，1 200 mg 组的 ORR 为 25.0%，优于 500 mg 组的 17.5%。在 1 200 mg 剂量下，PD-L1 阳性和 PD-L1 高表达（肿瘤细胞表达≥ 80%）患者的 ORR 分别为 37.0% 和 85.7%。所有患者中，8 例（10%）因治疗相关不良事件中断治疗，未观察到治疗相关死亡事件。

既往帕博利珠单抗（pembrolizumab）治疗 PD-L1 阳性肿瘤患者的 ORR 范围为 18.0% ～ 27.6%；PD-L1 高表达肿瘤患者的 ORR 范围为 29.1% ～ 43.9%[16]。在上述研究中，1 200 mg 组患者的 ORR 为 37.0%，PD-L1 高表达患者的 ORR 为 85.7%；与以往 PD-L1 单抗相关研究相比，M7824 的 ORR 表现更优。同时，在无进展生存期（progression free survival，PFS）改善方面也更具优势。研究显示，接受 PD-1/PD-L1 抗体治疗的 PD-L1 阳性 NSCLC 患者的中位 PFS 范围为 2.8 ～ 5.2 个月[17—20]。接受 M7824 治疗的 PD-L1 阳性 NSCLC 患者中位 PFS 为 9.5 个月；接受 M7824 治疗的 PD-L1 高表达 NSCLC 患者的中位 PFS 为 15.2 个月。安全性方面，M7824 的安全性与抗 PD-1/PD-L1 药物相似，其免疫相关不良反应可通过皮质类固醇进行控制[21—24]。值得注意的是，一项评估抗 TGF-βRⅡ单克隆抗体 LY3022859 的Ⅰ期研究观察到 M7824 不受控制的细胞因子释放[25]。

2.2 PD-L1/ 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein，CTLA）-4

KN046 由 CTLA-4 与 PD-L1 单域抗体融合组成，设计靶向富集于 PD-L1 高表达的肿瘤微环境及清除抑制肿瘤免疫的调节性 T 细胞。

一项开放标签、多中心的 II 期临床研究评估 KN046 联合含铂双药化疗一线治疗 NSCLC 的有效性和安全性[26]。在该研究中，87 例Ⅳ期 NSCLC 初治患者被分配到两个队列：队列 1，非鳞状 NSCLC 患者接受 4 个周期 5 mg/kg 的 KN046 联合卡铂（carboplatin）和 500 mg/m^2 培美曲塞（pemetrexed）治疗；队列 2，鳞状 NSCLC 患者接受 4 个周期的 KN046 联合卡铂和 175 mg/m^2 紫杉醇（taxol）治疗。结果显示，两队列总体 ORR 为 46%，队列 1 和队列 2 的缓解持续时间分别为 9.7 和 7.3 个月，中位 PFS 分别为 5.8 和 5.7 个月，中位总生存期分别为 27.2 和 26.6 个月。两年随访结果证实，非鳞状和鳞状晚期 NSCLC 患者均能从 KN046 一线治疗中长期获益。由于 PD-L1 和 CTLA-4 双重抑制，KN046 联合标准化疗疗效更稳定，且总生存期获益更佳。

2.3 PD-1/PD-L1

IBI318 为重组全人源 IgG1 双特异性抗体，通过阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 信号通路，以及 PD-L1 与 CD80 信号通路，激活 T 细胞及抗肿瘤功能。IBI318 通过其双特异性能，桥接表达 PD-1 的 T 细胞和表达 PD-L1 的肿瘤细胞，使二者间形成免疫突触，从而有望提高抗肿瘤活性及疗效。

一项在晚期肿瘤患者中开展的Ⅰa 期临床研究评估了 IBI318 初步的安全性和有效性[27]。结果显示，在剂量为 0.3 ～ 300 mg 各治疗组中未发现剂量限制性毒性；其中 11 例患者出现发热等输液相关不良事件；300 mg 组中有 1 例患者出现免疫相关关节炎；在 9 例接受 10 mg 及以上剂量治疗的患者中，有 3 例患者出现客观缓解。提示 IBI318 具有可接受的安全性和潜在的有效性。

3 结语与展望

双特异性抗体药物的研发通常是基于相关靶点 / 单抗的研究基础展开的[12]。例如本文介绍的 3 种组合策略，各靶点均被验证安全、有效；同时，组合的两个靶点具有协同作用。在此基础上，利用双抗的结构优势，通过单一药物发挥双靶点作用。因此，双特异性抗体药物研发前期的焦点就是如何选择两个合适的靶点进行组合。

新药的临床开发应该围绕临床需求开展，双特异性抗体新药研发应以解决单抗、单抗联合用药等不能解决的问题为目标，强调以临床需求为导向，避免没有充分理论或应用依据的随意组合。免疫治疗正在从单抗进入双特异性抗体时代。以 PD-L1 靶点为代表的双特异性抗体组合因其良好的靶点组合策略能够在原有靶点的疗效和安全性基础上“扬长避短”，达到“1 ＋ 1 ＞ 2”的效果，受市场和研究机构的追捧。沿着这一思路，双抗联合抗体耦联药物、三抗及四抗等研究方向也逐渐火热。近年来，随着多个双特异性抗体药物的成功上市，引发了制药企业对此类药物的研发热情。随着相关临床研究的推进，双抗在肿瘤免疫治疗中的作用值得关注。

参考文献：

[1] Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, *et al*. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(8): 585-608.

[2] Strauss J, Madan RA, Gulley JL. Considerations for the combination of anticancer vaccines and immune checkpoint inhibitors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(7): 895-901.

[3] Horn L, Mansfeld AS, Szczęsna A, *et al*. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2220-2229.

[4] Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, *et al*. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(16): 1611-1618.

[5] Lee SJ, Yang H, Kim WR, *et al*. STING activation normalizes the intraperitoneal vascular-immune microenvironment and suppresses peritoneal carcinomatosis of colon cancer[J]. J

Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002195.

[6] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, *et al*. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. Science, 2021, 371(6529): 595-602.

[7] Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, *et al*. A phase Ⅰb trial of personalized neoantigen therapy plus anti PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer[J]. Cell, 2020, 183(2): 347-362.

[8] Melero I, Berman DM, Aznar MA, *et al*. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(8): 457-472.

[9] Li JY, Perry SR, Muniz-Medina V, *et al*. A biparatopic HER2-targeting antibody drug conjugate induces tumor regressionin primary models refractory to or ineligible for HER2-targeted therapy[J]. Cancer Cell, 2016, 35(6): 948-949.

[10] Kontermann RE. Dual targeting strategies with bispecific antibodies[J]. MAbs, 2012, 4(2): 182-197.

[11] 王璐瑶, 魏振华, 熊伟佳, 等. 双特异性抗体构建在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 生物工程学报, 2021, 37(2): 513-529.

[12] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》的通告(2022年第40号)[EB/OL]. (2022-11-14)[2023-01-10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e9e97adf7fd91fff6c49afac1320d233.

[13] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, *et al*. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ⅰb study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2117-2124.

[14] U.S. Food & Drug Administration. FDA approve avelumab for urothelial carcinonma maintenance treatment[EB/OL]. (2020-07-01)[2023-01-10]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-avelumab-urothelial-carcinoma-maintenance-treatment.

[15] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, *et al*. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, singlegroup, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(10): 1374-1385.

[16] Paz-Ares L, Kim TM, Vicente D, *et al*. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in second-line treatment of patients with NSCLC: results from an expansion cohort of a phase 1 trial[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(7): 1210-1222.

[17] Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al*. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.

[18] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *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[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.

[19] Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, *et al*. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer(JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(11): 1468-1479.

[20] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer(POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1837-1846.

[21] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al*. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment(CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 375-384.

[22] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, *et al*. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 201, 372(21): 2006-2017.

[23] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.

[24] Chow LQM, Haddad R, Gupta S, *et al*. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ⅰb KEYNOTE-012 expansion cohort[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(32): 3838-3845.

[25] Tolcher AW, Berlin JD, Cosaert J, *et al*. A phase 1 study of anti-TGF-β receptor type-Ⅱ monoclonal antibody LY3022859 in patients with advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(4): 673-680.

[26] Zhao Y, Chen G, Li X, *et al*. Two-year follow-up from KN046 in combination with platinum doublet chemotherapy as first-line (1L) treatment for NSCLC: an open-label, multi-center phase Ⅱ trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(Suppl 7): S1025-S1026.

[27] Xu R, Zhao H, Wei X, *et al*. Phase Ⅰa dose escalation of IBI318, a first-in-class bispecific anti-PD-1/PD-L1, in patients with advanced tumors[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 Suppl): 3062.

(编辑：王 佳)