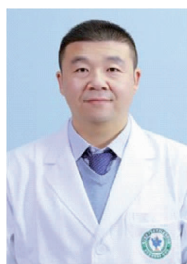


## 肿瘤药学专题

## · 专家述评 ·



[专家简介] 肖洪涛,医学博士,主任药师,硕士研究生导师。电子科技大学医学院附属肿瘤医院·四川省肿瘤医院临床药学部主任。主要从事医院药学、临床药理学、临床药学研究和药事管理工作。研究方向为个体化药物治疗和新药新制剂研发。四川省卫生健康领军人才,四川省医学重点学科带头人。四川省海外高层次留学人才,美国加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)访问学者。世界中医药学会联合会道地药材多维评价专业委员会理事,中国抗癌协会肿瘤临床药学专委会青年委员会副主任委员,国家抗肿瘤药物临床应用专家委员会委员,中国医药教育协会临床合理用药专业委员会副主任委员,中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会委员,四川省抗癌协会肿瘤临床药学专委会主任委员,四川省药理学学会常务理事、肿瘤专委会副主任委员,四川省医学会临床药学专委会委员青年委员会副主任委员。先后负责 10 项国家级和省部级科研课题,申报或公开专利 16 项,授权 6 项,获四川省医学科技一、二、三等奖和国家标准各一项。公开发表论文 120 余篇,其中以第一作者被 SCI 收录文章 33 篇,参编专著 4 部。

## 治疗药物浓度监测在免疫检查点抑制剂应用中的研究进展\*

施丽红,肖洪涛<sup>△</sup>

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 临床药学部

[摘要] 免疫检查点抑制剂已经成为晚期肿瘤患者重要的治疗药物,然而仅有部分患者能够从这些药物中获益。根据患者和肿瘤特点,筛选免疫治疗的优势人群,优化给药策略,增强抗肿瘤免疫反应而不增加不良反应,是精准免疫治疗亟需解决的问题。治疗药物浓度监测作为精准化医疗的重要手段之一,在免疫检查点抑制剂的个体化治疗中不但存在机遇,同时也面临挑战。

[关键词] 肿瘤;免疫检查点抑制剂;量效关系;治疗药物浓度监测

[中图分类号] R730.51; R969 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.001

引文格式:Shi LH, Xiao HT. Research progress of therapeutic drug monitoring in the application of immune checkpoint inhibitors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 881-885. [施丽红,肖洪涛. 治疗药物浓度监测在免疫检查点抑制剂应用中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 34(10): 881-885.]

## Research Progress of Therapeutic Drug Monitoring in the Application of Immune Checkpoint Inhibitors

Shi Lihong, Xiao Hongtao

Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Xiao Hongtao, E-mail: xht927@163.com

This study was supported by grants from Science and Technology Department of Sichuan Province (No. 2020JDTD0029).

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors have become the vital drugs in the treatment of advanced tumor patients, but only some patients can benefit from these drugs. According to characteristics of patients and tumors, screening the dominant

[收稿日期] 2020-08-26

[基金项目] \*四川省科技厅项目(编号:2020JDTD0029)

[通讯作者] <sup>△</sup>肖洪涛, E-mail: xht927@163.com

population for immunotherapy, optimizing the strategy for drug administration, and enhancing the anti-tumor immune response without increasing adverse reactions are the urgent problems to be solved in precision immunotherapy. Therapeu-

tic drug monitoring, as one of the important means of precision medicine, presents not only opportunities but also challenges in the personalized treatment of immune checkpoint inhibitors.

[Key words] Tumor; Immune checkpoint inhibitor; Exposure-effect relationship; Therapeutic drug monitoring

## 1 免疫检查点抑制剂的应用现状与挑战

肿瘤免疫疗法为晚期肿瘤患者的治疗带来了福音,尤其免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的问世为肿瘤治疗打开了新纪元。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂、PD-1 配体(programmed cell death protein Ligand-1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂为目前广泛使用的 3 类 ICIs。2011 年,首个 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 被批准用于不可切除的或转移性的黑色素瘤,目前已有多个 ICIs 经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局和国家药品管理局批准用于不同类型的肿瘤,其中,在中国上市的药物有 8 个。ICIs 与化疗药物联用或单药维持治疗,使得部分患者取得显著的临床获益。

尽管 ICIs 能够延长多种肿瘤患者的生存期,但是 ICIs 的临床应用仍然面临着巨大的挑战:1)25%~30%的 ICIs 使用者会发生免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),其中 3~4 级不良反应的发生率为 6%~10%,甚至有 0.3%~1.3%的使用者会出现致命性的 irAEs<sup>[1-2]</sup>;2)ICIs 治疗的总体有效率低,仅在少数癌症中产生实际的持续疗效,5 年生存率最多达到 30%~40%,更有 10%的患者会发生超进展<sup>[3-4]</sup>;3)ICIs 的给药以固定剂量为主,且进口 ICIs 的给药剂量是基于外国人群数据得出,该剂量是否适用于中国人群仍需进一步研究;4)ICIs 当前的给药策略是大于实际需求,从药物经济学角度非最佳,ICIs 的给药剂量具有很大的优化空间<sup>[5-6]</sup>;5)ICIs 的价格昂贵,治疗成本高。随着 ICIs 高质量临床研究的开展,不断有新的药物和新的适应症获批,ICIs 的临床应用日趋广泛。因此,筛选 ICIs 的优势人群,规避无效人群的过度用药,减少不良反应的发生,最终改善患者生活质量,延长患者生存,是 ICIs 实现精准治疗的关键。

## 2 免疫检查点抑制的治疗药物浓度监测

治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)在精准医疗中发挥重要作用。TDM 是促进个体化药物治疗的重要手段之一,主要用于治疗窗窄、

有明确量效关系、具有较大个体间差异、呈现非线性代谢的药物。TDM 的核心是根据个体的药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征而调整给药剂量,使得患者体内药物暴露快速达到有效水平,并减少药物不良反应<sup>[7]</sup>。TDM 已经常规用于一些小分子药物,如抗菌药物、抗癫痫药物、免疫抑制剂和部分抗肿瘤药物。已有共识推荐对抗肿瘤单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)进行 TDM 以促进肿瘤患者个体化治疗<sup>[8-9]</sup>。TDM 在 ICIs 精准治疗中的应用价值正在探索中。

### 2.1 ICIs 的代谢特点

ICIs 的 PK 参数存在较大的个体间变异<sup>[10]</sup>。从清除率(clearance, CL)的变异来看,avelumab 的变异系数(variable coefficient, CV)为 25%,度伐利尤单抗和阿替利珠单抗的 CV 是 30%,而纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的 CV 则高达 35%<sup>[11]</sup>。当前使用的 ICIs 均为静脉制剂,生物利用度为 100%。ICIs 主要分布于血管腔内,分布容积有限(大约 4~7 L)。因此,影响 ICIs 体内 PK 变异的主要因素存在于消除途径。

mAbs 主要的消除机制是非特异性的胞饮作用或受体介导的内吞作用进行细胞摄取,然后进行蛋白降解。有 2 种不同的分解代谢途径:1)新生儿 Fc 受体保护消除,由抗体的 Fc 区域与 Fc 受体非特异性相互作用后发生,是治疗性 mAbs 和内源性免疫球蛋白 G 常见的消除途径<sup>[12]</sup>;2)靶点介导的消除(target-mediated drug disposition, TMDD),由抗体 Fab 区与其抗原靶点之间的特异性相互作用产生。TMDD 取决于细胞表面抗原的表达水平,而靶蛋白的数量有限,会出现饱和现象,导致 mAbs 的非线性 PK 特征,CL 随着给药剂量增加而降低<sup>[13]</sup>。TMDD 是引起 mAbs PK 变异的重要原因之一。尚未发现任何的 PK 相互作用和药物遗传学因素参与 ICIs 的个体间变异<sup>[11]</sup>。

### 2.2 ICIs 的量效关系

明确的量效关系是临床开展 TDM 的前提之一。ICIs 的量效关系复杂,而且已有的关于 ICIs 量效关系的研究结论不一<sup>[10,14-15]</sup>。PK 和药效学(pharmacodynamics, PD)研究是研发 ICIs 的核心。临床试验的给药剂量以及后期新治疗策略的给药剂量选择均是基于剂量爬坡试验的最大耐受剂量(maximum tol-

erated dose, MTD)。与传统化疗药物不同, ICI 更多依赖的是 PK 和 PK/PD 模型。ICIs 在 I 期临床试验中没有推荐的 MTD, 且剂量爬坡试验因为没有达到 MTD 而中断。

**2.2.1 CTLA-4 抑制剂** Ipilimumab 是目前唯一明确的具有剂量依赖性 PD 特性的 ICI, 剂量越大, 疗效越好, 不良反应越严重<sup>[15-16]</sup>。一项基于黑色素瘤患者的 II 期临床试验显示: 与 0.3 mg/kg 和 3 mg/kg 剂量相比, 10 mg/kg 时 ipilimumab 的疗效更优, 但不良反应也更严重<sup>[16]</sup>。在一项为期 5 年的随访研究中, 727 名 III/IV 期黑色素瘤患者按照 1:1 分配到 ipilimumab 10 mg/kg 组和 3 mg/kg 组, 结果显示 10 mg/kg 组的 5 年生存率显著高于 3 mg/kg 组 [25% (95% CI: 21 ~ 29) vs 19% (95% CI: 15 ~ 23)], 不良反应的发生率也更高 (79% vs 64%)<sup>[17]</sup>。尽管已有的研究表明 ipilimumab 的稳态最小浓度能够预测疗效和不良反应, 但是目前仍未确定能够使患者获益最大且能耐受的最佳药物浓度范围。

**2.2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂** 与 CTLA-4 抑制剂不同, PD-1 与 PD-L1 不存在明显的量效关系 (剂量一效应以及暴露一效应), 且表现出时间依赖性的 PK 参数改变特性, 尤其是清除相关的参数。随着重复给药, PD-1 和 PD-L1 抑制剂的暴露水平会随着 CL 的减少而增加, 且应答者 CL 的变化幅度大于无应答者<sup>[18]</sup>。

在肾细胞癌患者中, 纳武利尤单抗 0.3、2、10 mg/kg q3w 的治疗效果与批准的给药剂量 (3 mg/kg q2w) 的治疗效果相当<sup>[19]</sup>。一项研究纳武利尤单抗暴露与疗效及安全性的研究中, 76 名非小细胞肺癌患者均接受 3 mg/kg q2w 方案治疗, 并于 2、4、10 周测量患者体内的单抗浓度, 治疗应答者的谷浓度几何平均值显著高于疾病进展者, 且随着治疗时间的延长, 两组间的比例差距逐渐增大, 且较高的谷浓度与更长的总体生存率相关, 但不良反应的发生与药物暴露无关<sup>[20]</sup>。基线肿瘤负荷、ECOG 评分均是影响纳武利尤单抗 CL 的重要因素, 基线肿瘤体积越大, 患者的 ECOG 评分越差, 则基线的 CL 也更大<sup>[21-22]</sup>。纳武利尤单抗的 CL 较基线的变化能够预测患者的疗效, 完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展患者的 CL 较基线的下降比例分别为 45%、35%、25% 和 20%<sup>[21]</sup>。

帕博利珠单抗于 2014 年被 FDA 批准用于转移或不可切除的黑色素瘤, 现已广泛用于非小细胞肺癌、头颈部肿瘤以及霍奇金淋巴瘤等肿瘤。大量的

临床研究表明帕博利珠单抗的剂量与无进展生存期和不良反应发生率之间无显著相关性, 也无明显的量效关系。群体 PK 模型证实 200 mg q3w 与 2 mg/kg q3w 的给药策略, 患者的血浆暴露水平、疗效和不良反应之间无差别<sup>[23]</sup>。由此可见, 对于平均体重较低的中国人而言, 基于体重给药将显著节约药物成本<sup>[24]</sup>。与纳武利尤单抗相似, 随着治疗周期的推进, 帕博利珠单抗 CL 的下降越多则患者对药物的治疗反应越好<sup>[25]</sup>。

## 2.3 ICIs TDM 的意义

**2.3.1 优化给药策略** 大部分 ICIs 在较低的给药剂量时便能发挥抗肿瘤作用, 而当前的 ICIs 给药剂量大于实际需求。I 期临床试验中, 纳武利尤单抗 0.1 mg/kg q2w 给药时即可发挥活性和产生最大受体占有率, 然而目前的推荐剂量为 240 mg q2w 或 480 mg q4w<sup>[5]</sup>。帕博利珠单抗的剂量 > 1 mg/kg 时即可对淋巴细胞产生最大刺激作用, 而现有的给药推荐为 200 mg q3w 或 400 mg q6w<sup>[6]</sup>。度伐利尤单抗目前的推荐剂量为 10 mg/kg q2w, 所能达到的稳态谷浓度为 91.9 μg/ml, 大于其目标谷浓度 50 μg/ml, 提示更小的给药剂量同样可以达到目标血药浓度<sup>[26]</sup>。考虑到实际浓度与最低有效浓度之间存在巨大的差距, 研究者已经尝试利用计算机建模和贝叶斯模型对这些药物做进一步的模拟研究以优化给药策略<sup>[18]</sup>。随着治疗的进行, 药物的 CL 会逐渐下降, 且药物应答者 CL 的下降尤其显著。利用 TDM 测得患者的谷浓度, 再将谷浓度值代入已经确证的群体 PK 模型中, 以预测患者的 CL 从而指导后续的给药计划。优化给药剂量不仅不改变抗肿瘤疗效, 而且能节省医疗成本, 甚至提高患者的用药依从性。

**2.3.2 筛选免疫治疗的优势人群** 目前临床上 PD-1 的最佳获益人群筛选标准为高肿瘤突变负荷、微卫星高度不稳定、错配基因修复缺失以及 PD-L1 高表达并匹配肿瘤浸润淋巴细胞的存在<sup>[27]</sup>。但是以上标准对疗效的预测有限, 亟需寻找更佳的疗效预测标记物。考虑到患者对药物的临床反应在清除方面的独特变化, 研究者提出通过测量首剂给药后的谷浓度评价基线药物 CL, 早期识别无应答者, 避免患者持续使用无效药物。若某患者的测量值低于相应给药剂量的中位数, 那么可以将患者的浓度和相关的协变量 (体重、年龄、白蛋白水平、ECOG 评分等) 输入到群体 PK 模型中。根据患者的用药史, 采用贝叶斯方法模拟出患者的 CL, 由此早期识别出纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的无应答者。相反, 如

果患者的血药浓度高于中位水平,则可通过贝叶斯方法模拟出一个合适的给药剂量,保证药物浓度在目标范围<sup>[18]</sup>。已经有研究证实基于 TDM 和 PK 模型指导的给药策略相较于基于体重的给药策略和固定剂量给药法能够显著降低药物的浪费,而并不影响的暴露和疗效<sup>[28]</sup>。

#### 2.4 ICI 开展 TDM 的困境

尽管 TDM 在优化 ICI 给药方案,筛选最佳获益人群,以及节约医疗资源方面的价值已经初步体现,但 TDM 要用于 ICI 的个体化用药指导仍要克服很多困难<sup>[9]</sup>。

mAbs 的半衰期较长,且为周期性用药,达到稳态浓度需要 4~5 个免疫治疗周期。Ipilimumab 在使用 4 个周期后才能达到稳态,根据稳态浓度再调整给药剂量则不够及时。如果能够明确达稳态之前药物暴露与总体生存期的关系,就能确定早期血药水平是否可以指导剂量选择,及时调整治疗方案。

ICI 量效关系复杂。除 ipilimumab 以外,大部分 ICI 目前并未建立明确的量效关系,也无确定的有效治疗浓度范围和最佳检测时间点。当利用 CL 的变化筛选应答者时,需要有明确的截断值来区分应答者与非应答者。

与所有的 mAbs 大分子药物一样,ICI 弥散到肿瘤等外周组织的能力有限,因此使用 ICI 之后通过监测与循环受体完全占用相关的血浆水平,并不意味着肿瘤部位完全占用,从而疗效获益最大。此外,使用 mAbs 之后,会诱发机体产生抗药抗体(anti-drug antibodies, ADAs)。ADAs 会影响药物的 PK 和 PD 特性,而且 mAbs 与 ADAs 结合后失去活性。已经有研究者在 ICI 的治疗中观察到 ADAs 的产生<sup>[29]</sup>。因此,设定 ICI 的治疗窗时应综合考虑各种因素。

可靠、快捷且经济的检测方法是临床应用的前提。目前 mAbs 常见的浓度测量方法有酶联免疫吸附法、均质迁移率测定、电化学发光免疫测定、液相色谱—串联质谱(liquid chromatography - tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)<sup>[30-33]</sup>。LC-MS/MS 用于 mAbs 浓度测量时先要使用试剂盒对样本进行预处理<sup>[33]</sup>。与 TDM 中常用的高效液相色谱分析相比,以上测定方法的成本较高,且目前 TDM 的检测费用均未纳入医保支付范围,一定程度限制了临床应用。

### 3 总结与展望

TDM 在 ICI 个体化治疗中的临床价值日益凸

显。基于 TDM 的 PK 参数可以作为生物标记物的补充用来指导抗癌治疗,尤其 PD-1/PD-L1 抑制剂 CL 的变化可以作为潜在的具有良好应答患者的生物标记物,早期识别最有可能对 ICI 有反应的患者,避免不必要的延长治疗和最终能够取得临床获益的患者早期终止治疗。对于具有明确量效关系的 CTLA-4 抑制剂,TDM 指导下的剂量调整可帮助尽早达到有效治疗浓度,减少不良反应的发生。

为了提高患者依存性,减少患者出入院次数,节约治疗成本,目前已有医生尝试用纳武利尤单抗 480 mg q4w 的方案替代说明书推荐的基于体重的 3 mg/kg q2w 方案和 240 mg q2w 的固定剂量方案,帕博利珠单抗的使用过程中出现了同样的现象<sup>[34-35]</sup>。越来越多的研究者开始探索将 ICI 的给药间隔与剂量同时加倍,以观察疗效和不良反应是否与之前短间隔小剂量相当。考虑到 ICI 的疗效不会随剂量无限增加,有必要在 TDM 及 PK-PD 模型的辅助下探索最佳的给药间隔和剂量,推动更合理的药品规格设置,节约成本。此外,ICI 应答者的 CL 会随时间下降,是否有必要随着给药周期的延长降低给药剂量仍需确定。未来需要设计更多的前瞻性随机对照研究来确定 TDM 对 ICI 的治疗获益。

#### [参考文献]

- [1] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [2] Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580.
- [3] Champiat S, Ferrara R, Massard C, *et al.* Hyperprogressive disease: Recognizing a novel pattern to improve patient management[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 748-762.
- [4] Chatelut E, Hendrikx J, Martin J, *et al.* Unraveling the complexity of therapeutic drug monitoring for monoclonal antibody therapies to individualize dose in oncology[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2): e00757.
- [5] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-5424.
- [6] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, *et al.* Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4286-4293.
- [7] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019 版)[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8): 897-898.
- [8] 中国药理学, 中日友好医院. 《抗肿瘤生物类似药治疗药物

- 监测药理学专家共识(2020 版)》解读[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(5):513-517.
- [9] Mould DR. Why therapeutic drug monitoring is needed for monoclonal antibodies and how do we implement this? [J]. Clin Pharmacol Ther,2016,99(4):351-354.
- [10] Centanni M, Moes D, Troconiz IF, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Pharmacokinet,2019,58(7):835-857.
- [11] Chatelut E, Le Louedec F, Milano G. Setting the dose of checkpoint inhibitors: The role of clinical pharmacology[J]. Clin Pharmacokinet,2020,59(3):287-296.
- [12] Wong H, Chow TW. Physiologically based pharmacokinetic modeling of therapeutic proteins[J]. J Pharm Sci,2017,106(9):2270-2275.
- [13] Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies[J]. Drug Discov Today,2006,11(1-2):81-88.
- [14] Cheng M, Zhang S, Liu J, *et al.* Evaluating the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors by detecting the exposure-response: An inductive review[J]. Int Immunopharmacol,2021,97:107703.
- [15] Leven C, Padelli M, Carre JL, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in melanoma: A review of pharmacokinetics and exposure-response relationships[J]. Clin Pharmacokinet,2019,58(11):1393-1405.
- [16] Feng Y, Roy A, Masson E, *et al.* Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma[J]. Clin Cancer Res,2013,19(14):3977-3986.
- [17] Ascierto PA, Del Vecchio M, Mackiewicz A, *et al.* Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma [J]. J Immunother Cancer,2020,8(1):e000391.
- [18] Peer CJ, Goldstein DA, Goodell JC, *et al.* Opportunities for using in silico-based extended dosing regimens for monoclonal antibody immune checkpoint inhibitors[J]. Br J Clin Pharmacol,2020,86(9):1769-1777.
- [19] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, *et al.* Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol,2015,33(13):1430-1437.
- [20] Basak EA, Koolen SLW, Hurkmans DP, *et al.* Correlation between nivolumab exposure and treatment outcomes in non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer,2019,109:12-20.
- [21] Liu C, Yu J, Li H, *et al.* Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis[J]. Clin Pharmacol Ther,2017,101(5):657-666.
- [22] Bajaj G, Wang X, Agrawal S, *et al.* Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,2017,6(1):58-66.
- [23] Freshwater T, Kondic A, Ahmadi M, *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications [J]. J Immunother Cancer,2017,5:43.
- [24] Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, *et al.* A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst,2017,109(11):dix063.
- [25] Li H, Yu J, Liu C, *et al.* Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn,2017,44(5):403-414.
- [26] Alvarez-Argote J, Dasanu CA. Durvalumab in cancer medicine: A comprehensive review[J]. Expert Opin Biol Ther,2019,19(9):927-935.
- [27] Cogdill AP, Andrews MC, Wargo JA. Hallmarks of response to immune checkpoint blockade[J]. Br J Cancer,2017,117(1):1-7.
- [28] Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, *et al.* Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis[J]. Clin Pharmacol Ther,2018,103(4):582-590.
- [29] van Brummelen EM, Ros W, Wolbink G, *et al.* Antidrug antibody formation in oncology: Clinical relevance and challenges[J]. Oncologist,2016,21(10):1260-1268.
- [30] Irie K, Okada A, Yamasaki Y, *et al.* An LC-MS/MS method for absolute quantification of nivolumab in human plasma: Application to clinical therapeutic drug monitoring[J]. Ther Drug Monit,2018,40(6):716-724.
- [31] Basak EA, Wijkhuis AJM, Mathijssen RHJ, *et al.* Development of an enzyme-linked immune sorbent assay to measure nivolumab and pembrolizumab serum concentrations[J]. Ther Drug Monit,2018,40(5):596-601.
- [32] Millet A, Khoudour N, Bros P, *et al.* Quantification of nivolumab in human plasma by LC-MS/HRMS and LC-MS/MS, comparison with ELISA[J]. Talanta,2021,224:121889.
- [33] Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties[J]. Drug Metab Pharmacokinet,2019,34(1):14-18.
- [34] Lala M, Li TR, de Alwis DP, *et al.* A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation[J]. Eur J Cancer,2020,131:68-75.
- [35] Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, *et al.* Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer[J]. Ann Oncol,2018,29(11):2208-2213.