

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.002

某院免疫检查点抑制剂类药物超说明书用药分析*

钱 灿¹, 蒋 倩², 李 超¹, 袁 婷¹, 宿怀予^{1△}

(1. 四川省德阳市人民医院, 四川 德阳 618000; 2. 四川省肿瘤医院·四川肿瘤医院药学部, 四川 成都 610000)

摘要:目的 促进免疫检查点抑制剂(ICIs)类药物的临床合理用药。方法 收集四川省德阳市人民医院2019年4月至2021年3月使用ICIs类药物患者的病历信息,分析其ICIs使用概况与超说明书用药情况,参考已有临床试验证据,使用Thomson超说明书用药分析系统对超说明书用药进行分级、分析和评价,并提出管理要点。结果 142例患者共使用7种ICIs类药物,均存在超说明书用药现象。患者首次用药时,超说明书用药占85.92%(122/142),其中国产与进口ICIs类药物发生超说明书用药现象分别占89.34%(109/122)和65.00%(13/20),差异显著($\chi^2 = 8.42, P < 0.05$)。ICIs类药物超说明书用药类型中,超癌种占68.85%(84/122),超用法使用占2.46%(3/122),跨期治疗占4.92%(6/122),跨线治疗占23.77%(29/122)。该院Thomson分级证据为B级以上超说明书用药涉及6种药品(15种用法),另外14种超说明书用药尚未达到B级证据。结论 该院ICIs类药物的使用尚处于起步阶段,药品品种选择由相对集中向相对分散的趋势变化,存在部分超说明书用药证据强度不足的现状。鼓励该院完善实施ICIs类药物的超说明书用药备案,在实现患者利益最大化的同时降低医疗风险。

关键词:免疫检查点抑制剂;超说明书用药;抗肿瘤药物;循证医学;合理用药

中图分类号:R95;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)09-0005-06

Off-Label Drug Use of Immune Checkpoint Inhibitors Drugs in a Hospital

QIAN Can¹, JIANG Qian², LI Chao¹, YUAN Ting¹, SU Huaiyu¹

(1. People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan, China 618000; 2. Sichuan Cancer Institute · Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To promote the clinical rational use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) drugs. **Methods** The medical record information of patients who treated with ICIs drugs in the People's Hospital of Deyang City from April 2019 to March 2021 was collected to analyze the use and off-label drug use of ICIs. Based on the existing clinical trial evidence, the Thomson off-label drug use analysis system was used to grade, analyze and evaluate off-label drug use, and the key points of management were put forward. **Results** Seven kinds of ICIs drugs were used for 142 patients, and all of them had the phenomenon of off-label drug use. The incidence of off-label drug use was 85.92% (122/142) when the patients used drugs for the first time. Among them, the incidence of off-label drug use of domestic and imported ICIs drugs was 89.34% (109/122) and 65.00% (13/20), respectively, with a significant difference ($\chi^2 = 8.42, P < 0.05$). Among the types of off-label drug use of ICIs drugs, cross carcinoma type accounted for 68.85% (84/122), over usage accounted for 2.46% (3/122), interphase therapy accounted for 4.92% (6/122), and cross-line therapy accounted for 23.77% (29/122). The off-label drug use with above Thomson Category B involved six kinds of drugs (15 kinds of usage), and the other 14 kinds of off-label drug use did not reach the Category B. **Conclusion** The use of ICIs drugs in this hospital is still in its infancy, and the selection of drug varieties changes from relatively centralized to relatively decentralized. The strength of evidence for some off-label drug use is insufficient. We should encourage the hospital to improve the implementation of off-label drug use recordation of ICIs drugs, so as to maximize the benefits of patients and reduce medical risks.

Key words: immune checkpoint inhibitors; off-label drug use; antitumor drug; evidence-based medicine; rational drug use

目前,抗肿瘤药物发展迅速,已从细胞毒类药物、分子靶向药物阶段进入到免疫治疗阶段。免疫检查点抑制剂(ICIs)是肿瘤免疫治疗药物的代表。靶向程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)通路因其抗肿瘤疗效持久、适用性相对广,已成为极具发展前景和治疗价值的肿瘤免疫治疗策略^[1]。同时,国

内原研PD-1/PD-L1抑制剂相继上市,部分品种甚至通过2020年国家医保谈判,提高其可及性。尽管越来越多的ICIs在美国食品药品监督管理局(FDA)或国家药品监督管理局(NMPA)获批了越来越多的适应证,但药品说明书中适应证的获批速度仍不及临床试验证据的更新速度。结合疾病治疗的迫切需要和患者意愿,临床

* 基金项目:北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目[B20021CS];2020年度成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目[YYZX2020105]。

第一作者:钱灿,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiancan8838@qq.com。

△通信作者:宿怀予,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)983004881@qq.com。

ICIs 的使用不可避免地会存在超说明书用药现象。高级别循证医学证据是临床超说明书用药的重要支撑。为调查某院 ICIs 的超说明书使用情况, 本研究中回顾并提取某院使用 ICIs 类药物患者的病历相关信息, 对其超说明书用药情况进行判定, 并查阅相关循证医学证据, 参照 Thomson 超说明书用药分析系统标准进行证据分级^[2], 以为 ICIs 类药物的临床应用提供参考, 并提出其超说明书用药管理要点。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取四川省德阳市人民医院 2019 年 4 月至 2021 年 3 月使用 PD - 1 / PD - L1 抑制剂的患者 142 例, 通过医院信息系统及电子病案系统提取其用药情况, 包括是否使用 PD - 1 / PD - L1 抑制剂及其用法用量、主要诊断、是否有敏感基因突变、首次给予时间等。

1.2 方法

通过美康合理用药信息支持系统(MCDEX)V3. 3. 4. 0

查询相应药品说明书中在国内所批准的适应证和用法用量, 同时通过 NMPA 官网查询尚未载入药品说明书的最新批准的适应证信息。凡首次用药时国内药品说明书未载录相应用法且 NMPA 未公布批准的, 视为超说明书用药。同时依次通过查询 FDA 批准的适应证, 美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐情况, 中国临床肿瘤学会(CSCO)指南推荐情况, 临床试验开展情况, 结合 Thomson 分级系统^[2]分析 ICIs 类药物超说明书用药概况, 以及证据强度及证据变迁, 并分级和评价 PD - 1 / PD - L1 类药物超说明书用药情况。

1.3 数据处理

所有数据均录入 Excel 软件, 采用 SPSS 19. 0 统计软件分析。计数资料用率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共收集到 142 例患者, 涉及 7 种 ICIs 类药物存在超说明书用药。ICIs 类药物国内获批适应证见表 1, 患者首

表 1 该院使用的 ICIs 类药物及国内适应证获批情况

Tab. 1 ICIs drugs used in the hospital and their approved indications in China

药品类别	通用名	适应证	疾病阶段	治疗阶段	联合用药	要求	NMPA 批准时间
PD - 1 抑制剂	纳武利尤单抗	非小细胞肺癌	晚期或转移性的	二线	单药	EGFR(-),ALK(-)	2018 - 06
		胃或胃食管连接部腺癌	晚期或复发性的	三线	未要求	-	2020 - 03
头颈部鳞癌		复发性或转移性的	二线	未要求	表达PD - L1 肿瘤细胞≥ 1%	2019 - 10	
帕博利珠单抗	黑色素瘤	不可切除或转移性的	二线	未要求	-	-	2018 - 08
		非小细胞肺癌	转移性的	一线	培美曲塞和铂类	非鳞癌	2019 - 03
		非小细胞肺癌	局部晚期或转移性的	一线	单药	PD - L1 肿瘤比例分数(TPS)≥ 1%,EGFR(-),ALK(-)	2019 - 09
	非小细胞肺癌	转移性的	一线	紫杉醇和卡铂	鳞癌	2019 - 12	
	食管鳞状细胞癌	局部晚期或转移性的	二线	单药	肿瘤表达PD - L1 综合阳性评分(CPS)≥ 10 分	2020 - 06	
	头颈部鳞癌	不可切除或转移性的	一线	未要求	肿瘤表达PD - L1 综合阳性评分(CPS)≥ 20 分	2020 - 12	
	卡瑞利珠单抗	经典型霍奇金淋巴瘤	复发或难治性的	三线	未要求	-	2019 - 05
		肝细胞癌	晚期	二线或以上	未要求	既往接受过索拉非尼治疗和 / 或含奥沙利铂系统化疗的	2020 - 03
		食管鳞状细胞癌	晚期或转移性的	二线	未要求	-	2020 - 06
	非小细胞肺癌	晚期或转移性的	一线	培美曲塞和卡铂	非鳞癌	2020 - 06	
	鼻咽癌	晚期	二线	未要求	化疗后疾病进展或不可耐受的	2021 - 04	
	特瑞普利单抗*	黑色素瘤	不可切除或转移性的	二线或以上	未要求	-	2018 - 12
		鼻咽癌	复发或转移性的	二线或以上	未要求	-	2021 - 02
		尿路上皮癌	局部进展或转移性的	二线或以上	未要求	-	2021 - 04
	信迪利单抗*	经典型霍奇金淋巴瘤	复发或难治性的	三线	未要求	-	2018 - 12
非小细胞肺癌		晚期或复发性的 ^[3]	一线	培美曲塞和卡铂	EGFR(-),ALK(-)	2021 - 02	
非小细胞肺癌		局部晚期或转移性的	一线	吉西他滨和卡铂	鳞癌	2021 - 06	
PD - L1 抑制剂	阿替利珠单抗	小细胞肺癌	广泛期	一线	依托泊苷和卡铂	-	2020 - 03
		肝细胞癌	不可切除的	一线	贝伐珠单抗	未接受过全身系统性治疗的	2020 - 10
	度伐利尤单抗	非小细胞肺癌	不可切除的、Ⅲ期	-	未要求	在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现进展的	2019 - 12

注: - 为药品说明书未见相应要求。* 为国产药品, 其余为进口药品。EGFR 为表皮生长因子受体, ALK 为间变性淋巴瘤激酶。

Note: - indicated that there is no corresponding requirement in the drug instructions. * refers to domestic drugs, the rest are imported drugs. EGFR refers to the epidermal growth factor receptor, and ALK refers to the anaplastic lymphoma kinase.

表2 我院ICIs类药物超说明书用药例数与构成比及类型统计

Tab. 2 Case, composition ratio and type of off-label drug use of ICIs drugs in our hospital

超说明书用药统计项目	PD-1/PD-L1抑制剂							是否国产	
	阿替利珠单抗 (n=5)	度伐利尤单抗 (n=6)	纳武利尤单抗 (n=2)	帕博利珠单抗 (n=7)	卡瑞利珠单抗 (n=95)	特瑞普利单抗 (n=7)	信迪利单抗 (n=20)	否 (n=20)	是 (n=122)
例数(例)	1	6	1	5	83	6	20	13	109
构成比(%)	20.00	100.00	50.00	71.43	87.37	85.71	100.00	65.00	89.34
类型(例)									
超癌种	-	4	1	1	56	5	17	6	78
超用法使用	1	-	-	-	2	-	-	1	2
跨期治疗	-	2	-	-	4	-	-	2	4
跨线治疗	-	-	-	4	21	1	3	4	25

注:是否超说明书用药以用药时药品说明书获批适应证为参考;-为不存在对应超说明书用药类型。

Note: Whether it is off-label drug use is based on the approved indications of the drug instructions at the time of medication; - indicates that there is no corresponding type of off-label drug use.

次使用ICIs类药物时间分布见图1。122例患者首次使用时存在超说明书用药,详见表2。其中,国产药品超说明书用药构成比为89.34%,显著高于进口药品的65.00%($\chi^2 = 8.42, P < 0.05$)。ICIs类药物超说明书包括超癌种、超用法使用、跨期治疗、跨线治疗4种类型,其中超癌种例数最多,为84例,占68.85%。但在临床使用中,部分患者对应的药品适应证获批情况发生变化(表3)。截至2021年3月31日,卡瑞利珠单抗用于晚期鼻咽癌二线治疗与信迪利单抗用于晚期肺鳞癌一线治疗均为超说明书用药,但这2项适应证先后于2021年4月和6月获得NMPA批准。以当前证据和NMPA批准情况评判仍有84例患者对应适应证目前仍未获得NMPA批准。2021年3月31日,我院Thomson分级系统综合评价为B级以上超说明书用药涉及6种药品的15种用法(表4)。其中,度伐利尤单抗治疗广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)不仅为NCCN指南所推荐,同时相应适应证也被FDA批准,证据等级综合评定为A级;卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂化疗用于(肝功能Child-Pugh A级或较好的B级)晚期肝细胞癌的一线治疗已被《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南2020》(简称《指南》)推荐,在该《指南》发布之时部分II期临床试验已有结果,如中位缓解持续时间(mDOR)、中位总生存期(mOS)尚未达到终点,但该《指南》认为从已有数据[中位疾病进展期(mTTP)和中位无进展生存期(mPFS)]上看,该疗法从疗效上仍显示出良好前景,患者安全性和耐受性良好,该《指南》给出III级推荐,2B级证据,Thomson分级为B级;信迪利单抗用于晚期肺鳞癌的二线治疗,尽管目前尚无指南推荐,但因多中心的随机、开放、平行对照III期临床试验(ORIENT-3)的结果支持,证据强度综合评价仍为A级。目前,该院仍存在部分证据暂未达到Thomson分级为B级以上的超说明书用法(表5)。

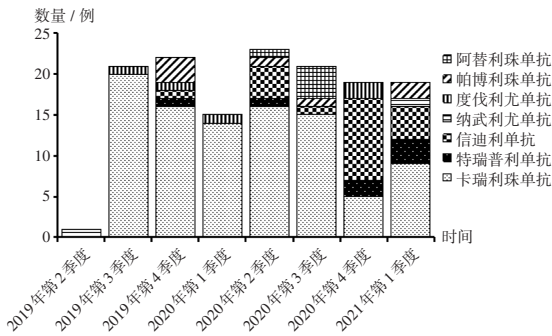


图1 142例患者首次使用ICIs类药物时间分布

Fig. 1 Time distribution of the first use of ICIs drugs in 142 patients

表3 首次用药与当前证据存在适应证获批变化的用药情况

Tab. 3 The use of drugs with the change in approved indications of current evidence and initial drug use

药品名称	适应证	适应证获批时间	用药例数	用药起止时间
卡瑞利珠单抗	晚期鼻咽癌二线	2021-04	5	2019-09-27, 2021-03-09
	晚期肺腺癌一线	2020-06	9	2019-08-15, 2020-08-04
	晚期食管癌二线	2020-06	15	2019-08-01, 2021-03-06
信迪利单抗	晚期肺鳞癌一线	2021-06	9	2020-10-24, 2021-01-21

3 讨论

3.1 ICIs类药物使用概况

我院ICIs类药物的使用始于2019年4月,由图1可知,在起步阶段选药相对单一。用药初期,患者卡瑞利珠单抗使用例数相对较多,这与其在非小细胞肺癌(NSCLC)和食管癌等高发实体瘤临床试验的结果及适应证获批相对较早,如食管癌III期临床试验ESCORT完成于2019年7月,NSCLC II期临床试验结果于2019年9月公布,相应适应证同时获批于2020年6月;且相对于进口药品更具经济性和依从性,初期治疗病例也多以NSCLC和食管癌为主有关。随后,ICIs类药物的品种选择向多元化衍变,这与使用经验积累、循证医学证据不断涌现,如2020年1月NSCLC治疗药物信迪利单抗

表 4 Thomson 分级为 B 级以上超说明书用药情况
Tab. 4 Off-label drug use with the above Thomson Category B

药品名称	超说明书内容	伴用药品	国外有无批准适应证	主要循证依据	有效性等级	推荐等级	证据等级	超说明书用药类型
阿替利珠单抗	ES-SCLC 单药维持治疗	无	无	SCLC NCCN 2021. V2	I	I	A	超用法
度伐利尤单抗	肺鳞癌(cT1cN2M0 III A 期)同步放化疗后的巩固治疗	EC	无	NSCLC CSCO 2020	I	I	A	跨期治疗
	联合化疗用于 ES-SCLC 一线治疗	EC	FDA	SCLC NCCN2021. V2	I	I	A	超癌种
卡瑞利珠单抗	晚期肺鳞癌二线及以上治疗	TXT	无	SHR-1210-II-201 ^[4]	II a	II b	B	跨线治疗
	晚期肺鳞癌一线治疗	TP	无	CameL-sq ^[5]	II a	II a	A	超癌种
	晚期肺腺癌二线及以上治疗	阿帕替尼		SHR-1210-II-202 ^[6]	II a	II b	B	跨线治疗
	晚期食管鳞癌一线治疗	TP	无	ESCORT-1 ^a	I	I	A	跨线治疗
	晚期 HCC 一线治疗	L-OHP + 替吉奥	无	HCC-CSCO 2020	II a	II a	B	跨线治疗
帕博利珠单抗	晚期肺鳞癌二线治疗	TP	FDA(限 TPS ≥ 1%)	NSCLC NCCN 2021. V2	I	II a	A	跨线治疗
	晚期黑色素瘤一线治疗	无	FDA	melanoma NCCN 2021. V1	I	I	A	跨线治疗
	晚期驱动基因阴性非鳞 NSCLC 二线治疗	AP	FDA(限 TPS ≥ 1%)	NSCLC NCCN 2021. V2	I	II a	A	跨线治疗
信迪利单抗	晚期肺鳞癌二线治疗	无	无	ORIENT-3 ^[7]	I	I	A	跨线治疗
	晚期食管癌二线治疗	TP	无	ORIENT-2 ^[8]	II b	II b	B	超癌种
特瑞普利单抗	晚期 NSCLC 一线治疗	AP(腺癌)或 GP(鳞癌)	无	CHOICE-01	I	I	A	超癌种
	晚期 NSCLC 三线及以上治疗	AP	无	NCT0301688 ^[9]	II b	II b	B	超癌种

注:主要循证依据以现有 NCCN 和 CSCO 指南优先,如指南暂未推荐则以临床试验代号的形式呈现。ES-SCLC 为广泛期小细胞肺癌,NSCLC 为非小细胞肺癌,HCC 为肝细胞癌;EC 为依托泊苷 + 卡铂,TXT 为多西他赛,TP 为紫杉醇 + 铂类,L-OHP 为奥沙利铂,AP 为培美曲塞 + 铂类,GP 为吉西他滨 + 铂类。表 5 同。

Note:The main evidence-based basis are given priority to the existing NCCN and CSCO guidelines. If the guidelines don't recommend yet, they will be presented in the form of clinical trial codes. ES-SCLC refers to extensive-stage small cell lung cancer,NSCLC refers to non-small cell lung cancer,HCC refers to hepatocellular carcinoma;EC refers to etoposide + carboplatin,TXT refers to docetaxel,TP refers to paclitaxel + platinum,L-OHP refers to oxaliplatin,AP refers to pemetrexed + platinum,GP refers to gemcitabine + platinum(for Tab. 4-5).

表 5 证据强度暂未达到 Thomson 分级为 B 级以上的药品使用情况
Tab. 5 The use of drugs with the evidence strength which has not yet reached the Thomson Category B

药品名称	适应证	治疗阶段	伴用药品	有效性等级	推荐等级	证据等级	超说明书用药类型
度伐利尤单抗	非晚期肺鳞癌(未行同步放化疗)	一线	无	II b	III	D	跨期治疗
卡瑞利珠单抗	晚期肺鳞癌	二线	无	II b	III	D	超适应证
	晚期胆管细胞癌	二线	无	II b	III	D	超用法
	晚期腺癌(未明确原发灶的)	二线	吉西他滨	II b	III	D	超适应证
	ES-SCLC	二线	EC	II b	III	D	超癌种/超用法
	非晚期食管癌	一线	TP	II b	III	D	跨期治疗
	晚期黑色素瘤	一线	达卡巴嗪	II b	III	D	超适应证
纳武利尤单抗	晚期肺低分化癌	三线	紫杉醇	II b	III	C	超适应证
帕博利珠单抗	晚期肺腺癌(驱动基因阳性靶向治疗失败后)	三线	无	III	III	D	超适应证
特瑞普利单抗	晚期黑色素瘤	一线	达卡巴嗪 + 奈达铂	II b	III	D	跨线治疗
信迪利单抗	晚期低分化 NSCLC(PD-L1 > 60%)	一线	TP	II b	III	D	超适应证
	晚期肺神经内分泌癌	二线	TP	II b	III	D	超适应证
	晚期肺腺癌	二线及以上	TP	II b	III	D	跨线治疗
	晚期腺癌(未明确原发灶的)	二线	TP	II b	III	D	超适应证

ORIENT-11 临床试验达到主要终点、2020 年 12 月特瑞普利单抗 CHOICE-01 研究达到主要研究终点,以及经济性和可及性进一步提高有关。

3.2 对 ICI 类药物超说明书用药证据的评述

我院国产药品超说明书用药构成比显著高于进口

药品,与国产药品相对于进口药品的经济性、可及性、依从性有关。以首次用药时的情况判定,122 例患者涉及超说明书用药,而以 2021 年 6 月获批适应证来看,仍有 84 例患者存在超说明书用药,侧面反映了新的临床试验结果的不断发布及证据的持续更新。该院使用 ICI 类

类药物的大部分病例在首次用药时其对应适应证有Thomson分级B级以上循证医学证据支持,但因患者主观用药意愿等原因,少部分患者仍存在证据强度不足的用药情况。

Thomson分级B级以上要求至少是“结论不一致的随机对照试验的Meta分析,小规模或研究方法有缺陷的随机对照试验,非随机研究”,而A级以上即要求“随机对照试验的Meta分析,多个、设计良好、大样本的随机试验”。我院A级证据的超说明书用药如度伐利尤单抗联合化疗用于ES-SCLC的一线治疗,有设计良好的多中心随机开放标签对照试验CASPIAN研究结果^[10]所支持,该适应证已获FDA批准,并在NCCN小细胞肺癌指南(2021.V2)上获得推荐(1类证据)。卡瑞利珠单抗单药用于肺鳞癌二线治疗证据由前瞻性II期伞式研究SHR-1210-II-201^[11]所支持,但因其样本量、试验设计等原因,综合给予B级评价。而Camel-sq研究^[5]中则为多中心、随机、双盲、III期对照临床研究,论证了卡瑞利珠单抗联合化疗用于晚期或转移性鳞状NSCLC患者一线治疗,可显著延长患者的无进展生存期,则给予A级评价。相对地,若无高质量临床试验证据,仅有个案报道或专家意见,抑或是治疗方法尚存争议、现有证据与患者疾病分期或治疗阶段不符,证据强度均评价为C级或以下。

个案报道:如人群中发病率较低的低分化NSCLC、肺神经内分泌癌、肺淋巴上皮瘤样癌等,暂未开展ICIs类药物对对应癌种的相关临床试验,目前仅有部分个案报道,如我院1例为将纳武利尤单抗用于复发性晚期肺低分化癌多周期治疗后的患者。MAUCLET等^[12]报道的1例纳武利尤单抗治疗胸部姑息放疗后的神经内分泌癌患者,虽获得良好疗效,但个案的证据强度有限,综合评价为C级。同理,对于卡瑞利珠单抗或信迪利单抗用于肺神经内分泌癌和肺淋巴上皮瘤样癌,尚无高质量个案报道,Thomson分级证据强度评价为D级。

不同治疗阶段用药证据不足:药物在一线治疗获得推荐并不代表其在二线治疗就一定有效,反之亦然。如度伐利尤单抗联合EC用于ES-SCLC初始治疗(1类证据),而复发时却不再被推荐。反之,一种ICIs如果二线治疗有阳性证据,不代表用于一线治疗就会取得相应良好疗效。如CheckMate 078试验证实,在既往含铂双药治疗中或治疗后出现进展的晚期NSCLC患者中,纳武利尤单抗在中国人群中的有效性和安全性均优于标准化疗方案^[13],但一线使用纳武利尤单抗并未得出优于化疗方案的临床试验结果^[14]。同理,特瑞普利单抗用于恶性黑色素瘤一线、信迪利单抗用于肺腺癌二线及以上治疗均无高质量循证医学证据支持。故Thomson

分级证据评价强度均为D级。

疾病不同分期的治疗证据不足:分期治疗的意义在于根据肿瘤大小、淋巴结转移情况和远处转移情况,结合患者自身情况,参照既有证据及有效性、安全性、经济性、可及性和依从性,选择最佳治疗方案。如度伐利尤单抗用于III A期肺鳞癌(患者情况为cT3N0M0)。尽管《CSCO非小细胞肺癌指南2020年版》推荐临床N2且预期无法行根治切除的NSCLC患者给予度伐利尤单抗作为同步放化疗后巩固治疗,但并未推荐其他淋巴结转移程度且未经放化疗的非晚期肺癌一线治疗。这类分期治疗证据不足的,Thomson分级证据评价强度均为C级及以下。

联合/非联合用药方案证据不足:卡瑞利珠单抗联合依托泊苷与卡铂方案用于ES-SCLC二线治疗属联合用药方案证据不足,卡瑞利珠单抗单药用于胆道细胞癌二线治疗属非联合用药证据不足。《CSCO小细胞肺癌指南2020年版》中ES-SCLC的一线治疗推荐了阿替利珠单抗和纳武利尤单抗联合EC方案。而二线治疗中,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于铂类化疗后ES-SCLC二线治疗的随机开放标签的临床试验得到了良好的临床疗效^[15],但并不能推导出卡瑞利珠单抗联合EC方案就能取得相似结果,缺乏高质量循证医学证据。

超适应证用药证据不足:适应证的获批是基于高质量循证医学证据支持的结果。如前所述CASPIAN试验为度伐利尤单抗适用于ES-SCLC一线治疗适应证获批的关键试验。但如尚无适应证获批,绝大部分则是因为尚无高质量循证医学证据支撑。如将卡瑞利珠单抗用于晚期恶性黑色素瘤的一线治疗。帕博利珠单抗和纳武利尤单抗均获批FDA黑色素瘤适应证,特瑞普利单抗于2018年在NMPA获批用于特定阶段黑色素瘤的治疗。而卡瑞利珠单抗针对恶性黑色素瘤目前仅有少量药代动力学数据^[16],在临床I期试验^[17]或以上研究中,尚无严谨的治疗黑色素瘤的试验结果,故Thomson分级证据评价强度判定为D级。

ICIs类药物的临床应用中,须注意循证医学证据的变迁,如新适应证的获批和既往适应证的撤回,甚至是临床结果的问世。临床药师应将此类证据变迁信息及时向临床传递,做到用药告知。随着ICIs类药物的临床应用,不同的免疫治疗相关不良反应也会伴随出现,涉及皮肤、内分泌系统、肝脏、胃肠道、肺部、眼部、神经、血液等多器官系统^[18]。特别是对免疫性肺炎这一类罕见且严重的不良反应,临床治疗过程中应做好监护,并及时处置。

3.3 ICIs类药物超说明书用药的规范化备案审批

医疗机构应对ICIs类药物超说明书备案制订完善的备案审批流程,而临床药师在审批过程中应重视循

证医学证据,严格把握适应证、肿瘤的分期与治疗阶段及联用药物的遴选。院内超说明书用药申请应在医疗组讨论后,由科主任填写申请表(包括患者信息、说明书相应信息和拟超说明书用法等),同时附带循证医学证据、风险处置预案,临床药师对循证医学证据进行审查和判定。安全性可控且Thomson分级B级以上证据的超说明书用药可提呈药理学部和医务部主管审批流程。在药事管理委员会和医学伦理委员会审议后,最终通知相关管理科室和临床科室发起人,完成超说明书用药申请审批的闭环流程。

3.4 小结

ICIs类药物上市时间相对较短,证据及临床使用经验均相对欠缺。该院ICIs类药物的使用尚处于起步阶段,药品品种选择由相对集中向相对分散变化,并存在较多超说明书用药情况,其中部分超说明书用药Thomson证据未达到B级以上。ICIs类药物的超说明书用药应充分兼顾患者意愿、经济性、临床证据及知情同意。同时,医院对于涉及超说明书用药的情况,应鼓励临床完善备案,临床药师应遵循高质量循证医学证据进行审核,并及时将药物适应证最新信息反馈至临床,在保障患者利益最大化的同时降低医疗风险。

参考文献

- [1] 姜玉勃,刘昱辰,黄勇,等. PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗现状及其疗效预测标志物的研究进展[J]. 癌症进展,2018,16(11):1319-1327.
- [2] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学,2017,34(3):436-438.
- [3] ZHANG L, YANG Y, WANG Z, et al. ID: 1329 ORIENT-11: Sintilimab + Pemetrexed + Platinum as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15(10, Supplement):e41.
- [4] GAO G, WANG Y, REN S, et al. 1267P Efficacy of camrelizumab (SHR-1210) plus apatinib as second-line treatment for advanced squamous NSCLC [J]. Annals of Oncology, 2020, 31(4):S819.
- [5] ZHOU C, REN S, CHEN J, et al. 960 Camrelizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-sq): A randomized, double-blind, multicenter, phase III trial [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(4, Supplement):S748.
- [6] ZHOU C, WANG YN, ZHAO J, et al. Efficacy and Biomarker Analysis of Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Nonsquamous NSCLC Previously Treated with Chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(5):1296-1304.
- [7] SHI Y, WU L, YU X, et al. 30MO ORIENT-3: A randomized, open-label, phase III study of sintilimab versus docetaxel in previously treated advanced / metastatic squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC) [J]. Annals of Oncology, 2020, 31: S1428.
- [8] XU JM, LI Y, FAN QX, et al. Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2) [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(15_suppl):4511.
- [9] WANG ZJ, YING JM, XU JC, et al. Safety, Antitumor Activity, and Pharmacokinetics of Toripalimab, a Programmed Cell Death 1 Inhibitor, in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Trial [J]. JAMA Network Open, 2020, 3(10):e2013770.
- [10] PAZ-ARES L, CHEN Y, REINMUTH N, et al. P02.11 Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: Results from the CASPIAN Study [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2019, 14(10, Supplement):S7-S8.
- [11] HUANG C, WU Y, FAN Y, et al. P78.03 Camrelizumab Umbrella Trial Based on PD-L1 Expression: OS and PFS2 in Pre-Treated Advanced NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3):S638-S639.
- [12] MAUCLET C, DUPLAQUET F, PIRARD L, et al. Complete tumor response of a locally advanced lung large-cell neuroendocrine carcinoma after palliative thoracic radiotherapy and immunotherapy with nivolumab [J]. Lung Cancer, 2019, 128: 53-56.
- [13] WU YL, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5):867-875.
- [14] CARBONE DP, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376(25):2415-2426.
- [15] FAN Y, ZHAO J, WANG QM, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (PASSION): A Multicenter, Two-Stage, Phase 2 Trial [J]. J Thorac Oncol, 2020, 16(2):299-309.
- [16] WANG CY, SHENG CC, MA GL, et al. Population pharmacokinetics of the anti-PD-1 antibody camrelizumab in patients with multiple tumor types and model-informed dosing strategy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(8):1368-1375.
- [17] MO HN, HUANG J, XU JC, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: A dose-escalation, phase 1 study [J]. British Journal of Cancer, 2018, 119(5): 538-545.
- [18] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版) [J]. 今日药学, 2020, 30(5):289-307.

(收稿日期:2021-07-28;修回日期:2021-09-29)