

卡瑞利珠单抗临床应用评价和安全性分析

周虹^{1,2}, 林燕芳¹, 蔡莉莉¹, 洪磊¹ (1.福建医科大学附属泉州第一医院, 福建 泉州 362000; 2.福建省妇幼保健院, 福州 350001)

摘要: 目的 对卡瑞利珠单抗临床应用情况和安全性进行评价, 为临床免疫检查点抑制剂的合理使用和管理提供参考。方法 调取 2019 年 1 月—2020 年 12 月使用卡瑞利珠单抗的病例, 根据药品说明书、权威诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径进行用药评价和安全性分析。结果 共 150 例患者使用卡瑞利珠单抗, 一线治疗占 54.0%。临床应用覆盖 18 个瘤种, 符合药品说明书和特殊情况下的药物合理使用 86 例(57.3%)。存在用量(19.3%)、输液体积(9.3%)、给药顺序(6%)和预处理(14.7%)不适宜等用法用量问题; 卡瑞利珠单抗所有级别不良反应发生率为 56.7%, 3 级以上为 20.6%, 主要表现为血液毒性(28%)、内分泌毒性(18%)和肝脏毒性(14%)等; 观察到新的不良反应 1 例为双眼视盘病变, 治疗中并发肺结核 1 例。基线监测只有血常规和生化指标占 16%。结论 卡瑞利珠单抗临床应用存在治疗前移、毒性监测缺乏等情况。基于现有证据, 在无循证医学证据的情况下, 笔者不推荐免疫检查点抑制剂治疗前移和互换使用。免疫检查点抑制剂亟待规范化管理, 特别是超说明书使用和免疫相关性毒性的管理。

关键词: 卡瑞利珠单抗; 免疫检查点抑制剂; 合理性; 安全性

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)14-1880-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.014

引用本文: 周虹, 林燕芳, 蔡莉莉, 等. 卡瑞利珠单抗临床应用评价和安全性分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1880-1886.

Evaluation on the Rationality and Safety Clinical Application of Camrelizumab

ZHOU Hong^{1,2}, LIN Yanfang¹, CAI Lili¹, HONG Lei¹ (1.Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2.Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate and analyze the rationality and safety of camrelizumab, and provide references for the rational use and management of immune checkpoint inhibitors. **METHODS** According to the latest regulatory-approved drug labeling, clinical practice guidelines and clinical pathways, the rationality and safety of the cases treated with camrelizumab from January 2019 to December 2020 were analyzed. **RESULTS** A total of 150 patients were treated with camrelizumab, and as first-line treatment was 54.0%. The clinical application covers 18 tumor types and 86(57.3%) diagnosis were in accordance with the indications of drug labeling and rational use of off-label. There were off-label uses on dose(19.3%), infusion volume(9.3%), order of administration(6%) and pretreatment(14.7%). The incidence of adverse reactions of all-grade and high-grade of camrelizumab was 56.7% and 20.6%, respectively, mainly manifested as blood toxicity(28%), endocrine toxicity(18%) and skin toxicity(14%), etc. One case of bilateral optic disc disease and one case of pulmonary tuberculosis were observed. In routine monitoring, blood routine and biochemical were only 16%. **CONCLUSION** The clinical application of camrelizumab has problems such as treatment advancement and lack of toxicity monitoring. Based on available evidence, treatment advancement and interchange use of immune checkpoint inhibitors in the absence of evidence-based medicine is not recommended. It is urgent to standardize the management of immune checkpoint inhibitors, especially the rational use of off-label and immune checkpoint inhibitor related toxicities.

KEYWORDS: camrelizumab; immune checkpoint inhibitor; rationality; safety

为加强抗肿瘤药物临床应用管理, 国家卫生健康委接连发布了《抗肿瘤药物的临床应用管理办法(试行)》(以下简称《管理办法》)^[1]和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020 年版)》(以下简称《原则》)^[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)作为新型抗肿瘤药物在临床使用越来越广泛, 急需加强临床合理用药管

理。我国上市的 ICIs 有 8 个(截至 2021 年 4 月): 4 个进口(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)和 4 个国产(信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗)。国产的 ICIs 均进入 2020 医保协议期内谈判药品目录。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 ICIs, 2019 年 5 月经国家药品监督管理局批准上市, 是适应

基金项目: 福建省卫生计生委青年科研课题(2016-02-46); 泉州市科技计划项目(2018Z079)

作者简介: 周虹, 女, 硕士, 副主任药师

E-mail: banny_80p@msn.cn

证批准最多且均进入医保目录的 ICIs。本研究将对笔者所在医院卡瑞利珠单抗临床应用和安全性进行评价分析,旨在规范 ICIs 的管理。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从计算机信息系统调取 2019 年 1 月—2020 年 12 月使用卡瑞利珠单抗的病例,提取相关的数据,包括患者基本信息、体能状态评分、疾病诊断、用药情况、不良反应等,共 150 例肿瘤患者使用卡瑞利珠单抗。

1.2 评价标准

以卡瑞利珠单抗药品说明书(2020 年)适应证为主要评价标准;结合《原则》特殊情况下的药物合理使用即药品说明书中未明确,但具有循证医学证据的药品用法。参考循证医学证据采纳依据依次是:其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南,国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。评价药物适应证和用法用量的合理性。

适应证:药品说明书批准的适应证为霍奇金淋巴瘤二线,肝癌二线,非鳞状非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)一线,晚期食管癌二线。特殊情况下的药物合理使用参考为中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南纳入的鳞状 NSCLC 一线、食管癌一线、鼻咽癌、肝癌一线和胆道癌一线。因卡瑞利珠单抗尚未在 FDA 上市,尚未纳入美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南。

用法用量:不同适应证有所不同,晚期肝细胞癌单药用量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、联合靶向为 200 mg,给药频次为 Q2W 或 Q3W;霍奇金淋巴瘤用量为 200 mg,给药频次为 Q2W;食管癌、肺癌和鼻咽癌单药用量为 200 mg,给药频次单药为 Q2W、联合化疗为 Q3W,其他适应证用法用量参考临床试验。溶媒为 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液,溶媒量为 100 mL;联合化疗给药时,应首先给予卡瑞利珠单抗,间隔至少 30 min 后再给予化疗;单独使用不需要预处理,联合化疗给药时,参考化疗预处理。

安全性评价:ICIs 不良反应不同于传统的肿瘤药物,主要表现为免疫相关性不良反应

(immune-related adverse events, irAEs)。根据 NCCN 发布的《Management of Immunotherapy Related Toxicities Version 3.2021》^[3]、CSCO 发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021)》(以下简称《毒性管理指南》^[4]及美国国立癌症研究院发布的《Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0》^[5]评价治疗期间出现的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)。根据国家药品不良反应监测中心“ADR 关联性评价标准”进行 ADR 相关性评价。

2 结果

2.1 患者基线特征

使用卡瑞利珠单抗共 150 例,其中男 115 例(76.7%),KPS 评分 ≥ 80 占比 82.0%,一线治疗占比 54.0%(81/150),联合治疗占比 74%(111/150),共使用 878 个周期,中位数 4 个周期(1~33 个)。患者的基线特征见表 1。

表 1 患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients

临床资料	例数/例	构成比/%
性别		
男	115	76.7
女	35	23.3
年龄/岁		
<55	28	18.7
55~74	101	67.3
≥ 75	21	14.0
KPS/分		
90~100	56	37.3
80	67	44.7
70	27	18.0
60	4	2.7
<50	2	1.3
治疗类型		
新辅助和术后辅助化疗	6	4.0
一线	81	54.0
二线	36	24.0
多线	27	18.0
联合用药		
单药	39	26.0
联合化疗(含单药维持治疗)	64	42.7
联合靶向(含单药维持治疗)	34	22.7
联合靶向加化疗(含单药维持治疗)	13	8.7
用药周期数(1~33 个,中位数 4 个)/个		
1~3	48	32.0
4~9	76	50.7
10~18	22	14.7
≥ 19	4	2.7

2.2 用药合理性评价

2.2.1 适应证评价 卡瑞利珠单抗临床应用覆盖 18 个瘤种,符合药品说明书适应证占比 27.3%(41/150),特殊情况下的药物合理使用情况占比

30%(45/150), 不相符的适应证占比 42.7%(64/150), 其中 MSS/pMMR 晚期结直肠癌一线、晚期胃癌一线和小细胞肺癌治疗占比分别为 14.7%, 8%和 3.3%。卡瑞利珠单抗临床应用评价见表 2。

表 2 卡瑞利珠单抗临床应用评价

Tab. 2 Evaluation on the clinical application of camrelizumab

合理性情况	临床应用	例数/例	构成比/%
药品说明书适应证	非鳞状 NSCLC 一线	27	18.0
	晚期食管癌二线	11	7.3
	肝癌二线	3	2.0
	总计	41	27.3
特殊情况下的药物 合理使用: CSCO 指南的适应证	鳞状 NSCLC 一线	12	8.0
	晚期食管癌一线	15	10.0
	肝癌一线	15	10.0
	鼻咽癌	1	0.7
	MSI-H/dMMR 结直肠癌二线 以上	1	0.7
	胆道癌	1	0.7
	总计	45	30.0
不相符适应证	MSS/pMMR 一线晚期结直 肠癌	22	14.7
	结直肠癌术后辅助	3	2.0
	晚期胃癌一线	12	8.0
	晚期胃癌二线以上	4	2.7
	胃癌术后辅助	2	1.3
	胃癌新辅助	1	0.7
	小细胞肺癌	5	3.3
	胰腺癌	3	2.0
	软组织肉瘤	2	1.3
	头颈部肿瘤(非鼻咽癌)	2	1.3
	乳腺癌	1	0.7
	外阴癌	1	0.7
	宫颈癌	1	0.7
	黑色素瘤	1	0.7
	小肠癌	1	0.7
	子宫平滑肌肉瘤	1	0.7
	子宫内膜癌	1	0.7
	纵膈神经内分泌癌	1	0.7
	总计	64	42.7

2.2.2 用法用量评价 卡瑞利珠单抗用量不适宜有 29 例(19.3%), 14 例(9.3%)溶媒量为 250 mL, 联合化疗中有 9 例(6%)存在给药顺序不适宜。卡瑞利珠单抗单药给药中有 22 例(14.7%)使用预处理不适宜, 其中 10 例(6.7%)使用地塞米松 5 mg(等效泼尼松 33.3 mg)或 10 mg(等效泼尼松 66.7 mg)。卡瑞利珠单抗用法用量合理性评价见表 3。

表 3 卡瑞利珠单抗用法用量合理性评价

Tab. 3 Evaluation on the rationality of camrelizumab use

用法用量不适宜	例数(%)	问题表现
用量不适宜	29(19.3)	肺癌给药频次 Q2W, 肝癌单药剂量 200 mg, 给药间隔过长或过短
输液体积不适宜	14(9.3)	输液体积过大, 滴注浓度偏低
给药顺序不适宜	9(6.0)	联合化疗, 先使用化疗药, 再给予卡瑞利珠单抗
预处理不适宜	22(14.7)	单药使用激素、止吐及保肝类药物

2.3 安全性评价

150 例患者所有级别不良反应发生率为 56.7%(85/150), 其中常发生的不良反应是血液毒性(18.7%)、内分泌毒性(12%)、肝脏毒性(9.3%)、皮肤毒性(6.7%)、反应性皮肤毛细血管增生症(4.7%)和心脏毒性(4.0%)。>3 级为 20.6% (31/150), 有 3 例死亡病例, 分别是肺炎、重症肌无力和重度肝损伤。卡瑞利珠单抗联合化疗引起白细胞下降考虑也与化疗有关, ADR 相关性评价为“可能”。内分泌毒性和反应性皮肤毛细血管增生症为卡瑞利珠单抗特异性毒性, ADR 相关性评价为“很可能”, >3 级内分泌毒性有 1 例, 表现为酮症酸中毒。皮肤毒性常合并多个皮肤症状表现, >3 级多伴随斑丘疹和瘙痒。肺毒性临床表现以咳嗽咳痰为主。输注反应有 1 例为再激发, ADR 相关性评价为“肯定”。本研究中还观察到 1 例单药卡瑞利珠单抗导致双眼视盘病变, 为说明书未报道的不良反应。另外有 1 例食管鳞癌并双肺转移在治疗中(3 个周期, 105 d)并发肺结核。本研究中基线仅监测血常规和生化指标占 16%(24/150)。卡瑞利珠单抗不良反应分析及评价见表 4。

3 讨论

ICIs 已证实在多个瘤种治疗有效, 并且与化疗、靶向、放疗等联合有增效作用, 不断改写肿瘤治疗的临床实践。本研究发现卡瑞利珠单抗存在循证证据不足的超适应证, 用法用量不规范, 缺乏毒性监测等情况。

3.1 临床应用分析

根据 CSCO 最新发布的《免疫检查点抑制剂临床应用指南(2021)》(以下简称《应用指南》), 基于大样本的Ⅲ期随机对照研究^[6-8], 卡瑞利珠单抗纳入的一线适应证有 NSCLC^[6]、食管癌^[7]、肝癌^[8]。需要注意的是, 同样纳入一线适应证的鼻咽癌^[9]和晚期胆道癌^[10]是在小样本量 I/II 期研究获得的数据, 但尚需大样本随机研究的证实, 因此指南列为Ⅲ级推荐。本研究中卡瑞利珠单抗符合药品

表 4 卡瑞利珠单抗不良反应分析及评价

Tab. 4 Analysis and evaluation of ADR of camrelizumab

不良反应	临床表现	所有级别/n(%)	>3 级/n(%)	ADR 相关性评价例数/例 (很可能/可能)
内分泌毒性	甲状腺功能减退, 甲状腺功能亢进, 高血糖, 肾上腺功能减退	18(12.0)	1(0.7)	18/0
皮肤毒性	斑丘疹、瘙痒症、红斑、紫癜、脱屑	10(6.7)	6(4.0)	1/9
皮肤毛细血管增生症	头、颈部、手臂散在毛细血管增生, 无破溃、出血	7(4.7)	1(0.7)	7/0
肝脏毒性	AST/ALT 升高, 伴总胆红素升高	14(9.3)	7(4.7)	7/7
肾脏毒性	无症状肌酐升高	7(4.7)	1(0.7)	3/4
肺毒性(肺炎)	咳嗽咳痰、气喘、发热、胸闷	6(4.0)	2(1.3)	2/4
心脏毒性	活动后气喘、心动过速	6(4.0)	1(0.7)	2/4
输注反应 ¹⁾	畏冷、寒战、胸闷、气喘、剧烈咳嗽、口唇肿胀、皮疹、瘙痒、发热	5(3.3)	1(0.7)	2/2
腹泻	蛋花样水样便	3(2.0)	1(0.7)	0/3
胰腺毒性	无症状脂肪酶升高	1(0.7)	0	1/0
神经毒性	重症肌无力	1(0.7)	1(0.7)	1/0
眼毒性	视物模糊, 双眼视盘病变	1(0.7)	0	1/0
血液毒性	单药血小板下降、联合化疗白细胞下降、凝血酶原时间	28(18.7)	12(8.0)	4/24

注: ¹⁾1 例输注反应有再激发, 评价为肯定。

Note: ¹⁾One case of infusion-related ADR was reactivated, and evaluated as definite.

说明书和指南批准的一线适应证占比 47.3%(71/150), 而实际临床应用中一线治疗占比 54.0%(81/150), 说明有部分治疗存在超前使用和过度使用的情况, 主要是 MSS/pMMR 晚期结直肠癌、晚期胃癌和小细胞肺癌。

研究表明, MSS 型结直肠癌组织中, 由于缺乏淋巴细胞浸润, 被称为“冷肿瘤”^[11]。但日本的 REGONIVO 研究在复治 MSS 晚期结直肠癌患者使用瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗取得令人鼓舞的结果^[12], 目前也有较多单臂的尝试性研究, 均获得了一定程度的疗效, 但研究样本量均较小, 且各研究的结果不一致^[13-14], 因此《应用指南》对 MSS 或 MSI-L/pMMR 的晚期结直肠癌患者, 暂不予推荐抗 PD-1/PD-L1 单抗。本中心针对 MSS/pMMR 晚期结直肠一线使用卡瑞利珠单抗的情况进行疗效分析, 研究表明卡瑞利珠单抗联合抗血管药和 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)化疗, 近期疗效客观缓解率(72%)和远期无进展生存期(progression-free survival, PFS)(11.2 个月)相比既往研究有所提高, 但因是小样本量的回顾性研究, 还需要进一步探索^[15]。

ICIs 在晚期胃癌一线的使用, 基于一项 III 期随机对照试验研究(CheckMate 649)^[16], 《应用指南》将纳武利尤单抗联合化疗纳入晚期胃癌一线 I 级推荐。然而, 另一项 III 期随机对照试验研究

(KEYNOTE-062)^[17]显示, 帕博利珠单抗联合化疗对比化疗, PFS 和总生存期(overall survival, OS)并无显著性差异。而卡瑞利珠单抗联合化疗用于晚期胃癌一线仅有一项 II 期的小样本单臂研究中显示有较好活性^[18]。同样, 对于 ICIs 在广泛期小细胞肺癌一线的使用, 基于大样本的 III 期随机对照试验研究, 《应用指南》纳入了阿替利珠单抗/度伐利尤单抗联合依托泊苷和卡铂化疗, 而卡瑞利珠单抗仅有小样本的 II 期单臂研究用于二线的 SCLC^[19]。

另外, 卡瑞利珠单抗在晚期宫颈癌^[20]、三阴性乳腺癌^[21]和黑色素瘤^[22]有小样本的 II 期临床研究显示良好的抗肿瘤活性和安全性, 但尚需更大规模的随机对照研究加以验证, 适应证均尚未纳入《应用指南》。软组织肉瘤只有个案报道^[23], 而子宫癌、小肠癌和纵隔神经内分泌癌小瘤种相关临床试验数据尚不成熟。胰腺癌免疫治疗除了占比极少的微卫星不稳定患者可以获益以外, 目前尚未有其他患者获得阳性结果^[11]。由于靶向药物在结直肠癌术后辅助的获益还有争议, CSCO《结直肠癌诊疗指南(2021)》^[24]尚不推荐靶向药物和 ICIs 在结直肠癌术后辅助化疗中使用。

综上, 本研究中发现卡瑞利珠单抗联合化疗超限使用、适应证互换的情况, 考虑与药品说明书适应证相对滞后而临床研究数据更新太快有

关。随着抗肿瘤新药的加快审批,很多适应证基于Ⅱ期临床阳性结果附条件批准上市。而当前FDA基于Ⅲ期随机对照试验研究的阴性结果,陆续撤回了很多ICIs的加速审批适应证,这不得不给ICIs的临床应用管理敲响警钟。鉴于不同抗PD-1/PD-L1单抗的药物特征差异^[25]和循证医学证据,笔者不推荐免疫检查点抑制剂治疗前移和互换使用。

3.2 用法用量分析

用法用量上的不规范主要为给药频次或用量不规范,溶媒量过大,以及增加预处理用药,特别是激素的使用。卡瑞利珠单抗在肝癌用量有 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和固定剂量 200 mg ,仅Ⅰ期临床研究证明了固定剂量 200 mg 的可行性,但尚需进一步探索^[26],故本研究中肝癌患者单药 200 mg 固定剂量给药视为不合理。激素对免疫治疗的疗效是否有影响?RICCIUTI等^[27]对使用ICIs的NSCLC患者接受泼尼松 $\geq 10\text{ mg}$ 与 $0\sim 10\text{ mg}$ 的临床结局比较发现,PFS和总生存期(overall survival, OS)均降低($P<0.001$);而非肿瘤相关性合并症(如自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病发作、预防超敏反应或非癌性疼痛)接受泼尼松 $\geq 10\text{ mg}$ 与 $0\sim 10\text{ mg}$ 相比,OS相似($P=0.77$),故ICIs联合化疗使用激素预处理不影响治疗效果,而单药不建议使用 $>10\text{ mg}$ 泼尼松或等效剂量的激素来预处理。

3.3 安全性分析

ICIs不同于传统的化疗,它在攻击肿瘤细胞的同时对正常组织也造成损伤,导致irAEs的发生,考虑与抑制CTLA-4与PD-1导致T细胞的活性提高有关^[28]。irAEs发生的时间几天到数月不等,严重irAEs有致死性。本研究中卡瑞利珠单抗所有级别不良反应发生率(56.7%)较药品说明书报告(94.1%)的低,包括免疫相关性的内分泌毒性和反应性皮肤毛细血管增生症,考虑与缺少常规毒性监测和病程记录有关,而 >3 级严重不良反应因病程有记录发生率相似。皮肤毛细血管增生症为卡瑞利珠单抗特异性的irAEs,联合抗血管药阿帕替尼时,发生率显著降低^[4]。可能机制与ICIs引起血管内皮生长因子A明显上调,而抗血管药可以阻断血管内皮生长因子受体信号通路,使反应性皮肤毛细血管增生症明显减少^[29]。最新研究显示可作为预测卡瑞利珠单抗单药疗效的临床指标^[30]。

且该不良反应有自限性,不需要永久停药。本研究中发现1例因出现3级反应性皮肤毛细血管增生症停药的情况。提示应加强irAEs的认知和重视程度,做好常规皮肤、黏膜检查基线检查和记录,避免随意中断治疗,影响疗效。

需要引起注意的是,本研究中监测的心脏毒性大部分是1级(仅有心脏损伤生物标志物升高,无心血管症状),占监测心脏毒性的83.3%(5/6),考虑到心肌炎的死亡率居所有irAEs的第1位^[4],提示早期心脏毒性监测的早发现、早治疗至关重要。本研究中观察到irAEs相关的血液毒性和肝脏毒性,需与化疗引起的毒性相鉴别,二者发生时间概率和时间有差异,irAEs相关的血液毒性(10周)和肝脏毒性(6~14周)初始发生时间相比化疗(1~2周)更长,发生率也明显低于化疗^[31]。本研究中有1例新的不良反应为卡瑞利珠单抗导致双眼视盘病变,程度较轻,对症处理后好转。另外有1例食管鳞癌并双肺转移患者一线使用卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和奈达铂4周期(105 d)并发肺结核。研究表明,少数抗PD-1/PD-L1抗体治疗再激活结核,但尚不清楚ICIs治疗期间肺结核再激活的机制和真正发生率^[32-33],有学者建议ICIs治疗前应进行肺结核筛查^[34]。

本研究中仅监测血常规和生化的病例占16%,《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[4]强调了ICIs毒性监测的重要性,包括治疗中监测和治疗后随访,常规毒性监测应包括血常规、生化全套、心电图、心肌酶谱(肌钙蛋白、脑钠肽)、甲状腺功能和肾上腺垂体。说明加强irAEs管理,快速识别和早期干预的重要性^[35]。

总之,随着国家谈判肿瘤药物进入到医保目录,极大地提高了ICIs的经济性和可及性,其临床应用也越来越广泛。本研究调研发现卡瑞利珠单抗临床应用存在治疗线数前移,适应证互换,irAEs的认知不足和毒性监测缺乏等问题,也真实反映了目前临床应用的现状。随着国家《管理办法》的实施,其中对抗肿瘤药物的合理使用采纳的证据予以限定,以及我国本土CSCO指南渐与国际指南接轨的更新速度,相信将来这种不规范使用现象会逐渐减少。对于抗肿瘤药物药事管理而言,应该加强抗肿瘤药物超说明书使用和重视免疫相关毒性的管理。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知[S]. 2020.
- [2] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020 年版)的通知[S]. 2020.
- [3] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 3. 2021[EB/OL]. [2021-5-10]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [5] US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. [2021-4-1]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [6] 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]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): S748.
- [7] XU R H, LUO H Y, LU J, et al. ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_Suppl): 4000.
- [8] XU J M, SHEN J, GU S Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): A nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011.
- [9] FANG W F, YANG Y P, MA Y X, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: Results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338-1350.
- [10] CHEN X F, WU X F, WU H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: A single-arm, open-label, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001240.
- [11] HE J, LI J. The 23RD annual meeting of Chinese society of clinical oncology (CSCO) educational book[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [12] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: An open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [13] WANG C K, CHEVALIER D, SALUJA J, et al. Regorafenib and nivolumab or pembrolizumab combination and circulating tumor DNA response assessment in refractory microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(8): e1188-e1194.
- [14] LI J S, CONG L, LIU J T, et al. The efficacy and safety of regorafenib in combination with anti-PD-1 antibody in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: A retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2020(10): 594125.
- [15] ZHOU H, WANG Y H, LIN Y F, et al. Preliminary efficacy and safety of camrelizumab in combination with XELOX plus bevacizumab or regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021(11): 774445.
- [16] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [17] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [18] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [19] FAN Y, ZHAO J, WANG Q, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): A multicenter, two-stage, phase 2 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 299-309.
- [20] LAN C Y, SHEN J X, WANG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer (CLAP): A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 4095-4106.
- [21] LIU J Q, LIU Q, LI Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: An open-label phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000696.
- [22] WANG X, CUI C L, LIAN B, et al. Apatinib in combination with camrelizumab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic acral melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_Suppl): 9539.
- [23] XU Z, ZHANG Y, YU Y H. Successful treatment of advanced alveolar soft part sarcoma with camrelizumab combined with apatinib: A case report[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 785-792.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中结直肠癌诊疗指南(2021)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [25] 赵秋玲, 杨琳, 谢瑞祥. 9 种获批上市的抗 PD-1/PD-L1 单抗药物的特征综述[J]. *中国药房*, 2020, 31(18): 2294-2299.
- [26] MO H N, HUANG J, XU J C, 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]. *Br J Cancer*, 2018, 119(5): 538-545.
- [27] RICCIUTI B, DAHLBERG S E, ADENI A, et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell

- lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1927-1934.
- [28] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532.
- [29] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 840-848.
- [30] WANG F, QIN S K, SUN X C, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: Data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 47.
- [31] HOFFNER B, LEIGHL N B, DAVIES M. Toxicity management with combination chemotherapy and programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitor therapy in advanced lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020(85): 101979.
- [32] ANASTASOPOULOU A, ZIOGAS D C, SAMARKOS M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 239.
- [33] ZAEMES J, KIM C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: A systematic review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2020(132): 168-175.
- [34] LANGAN E A, GRAETZ V, ALLERHEILIGEN J, et al. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: An old disease in a new context[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): e55-e65.
- [35] SONG J, ZENG Y, ZHAO Q Q, et al. Bibliometric research of adverse events caused by immune checkpoint inhibitors based on cluster analysis[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(13): 1601-1607.

收稿日期: 2021-06-25

(本文责编: 沈倩)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com