

安罗替尼超说明书用药专家共识

安罗替尼超说明书用药编写专家组

关键词：安罗替尼；超说明书用药；专家共识

中图分类号：R969.3

文献标志码：B

文章编号：1007-7693(2021)24-3102-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.24.009

引用本文：安罗替尼超说明书用药编写专家组. 安罗替尼超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3102-3107.

超说明书用药又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。由于说明书的修改审批程序复杂耗时，因此说明书的更新往往存在滞后性。晚期肿瘤患者一二线标准治疗进展后往往存在治疗方案匮乏的情况，加之肿瘤治疗药物的研究进展较快，因此超说明书用药是临床常见的情况^[2]。

靶向抗血管生成药物在全球被广泛批准用于治疗各种肿瘤。此类药物主要通过抑制血管内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管的生成。国内批准临床应用的靶向抗血管生成药物包括贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素、索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼等。其中安罗替尼是中国自主研发的一种新型口服酪氨酸激酶抑制剂，国家药品监督管理局批准的适应证为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、软组织肉瘤、小细胞肺癌和甲状腺髓样癌，但临床超说明书用药普遍存在。为更合理使用安罗替尼，本共识基于药品说明书、已发表的文献证据、指南与专家共识，对安罗替尼的循证证据进行总结评价，为安罗替尼的超说明书用药提供参考。

1 药物简介

安罗替尼为血管生成抑制剂，能够有效抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体、干细胞因子受体 c-Kit 等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。上市时间为 2018 年 5 月 9 日^[3]。

2 说明书批准的适应证及用法用量

安罗替尼目前已获批以下 4 个适应证。①既

往接受过 ≥ 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。对于存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变或间变性淋巴瘤激酶阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展、且接受过 ≥ 2 种系统化疗后出现进展或复发。②腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者。③既往接受过 ≥ 2 种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者。④具有临床症状或明确疾病进展的、不可切除的局部晚期或转移性甲状腺髓样癌患者。

用法用量为每次 12 mg，每日 1 次，早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周(21 d)为 1 个疗程。使用过程中应密切监测不良反应，并根据不良反应情况进行调整，使患者能够耐受治疗。第 1 次调整剂量：10 mg，每日 1 次，连服 2 周，停药 1 周；第 2 次调整剂量：8 mg，每日 1 次，连服 2 周，停药 1 周。如 8 mg 剂量仍无法耐受，则永久停药^[4]。

3 方法

本共识执笔作者基于已发表的临床研究证据、指南与专家共识，整理出共识初稿，之后经过多轮专家组会议讨论和修改，最终确定本共识的推荐内容。检索策略如下：检索 PubMed、EMBASE、知网、万方、维普数据库，在 PubMed/EMBASE 使用的检索式为 Anlotinib[All fields]或 AL3813[All fields]，在知网、万方和维普数据库的检索式为全文或任意字段：“安罗替尼”或“福可维”。检索时间为建库至 2021 年 7 月 31 日。PubMed 和 EMBASE 中检索得到并最终纳入的文献资料包括前瞻性临床研究(I期除外)、真实世界研究、meta

分析和系统评价。中国知网、万方和维普数据库纳入的文献资料包括前瞻性临床研究(I期除外)和meta分析。检索流程见图1。此外,检索所有的中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南以及专家共识,对指南与共识中的参考文献进行二次检索与筛选,并对纳入的文献进行证据级别评价,评价标准参考CSCO指南采用标准,结果见表1~2。

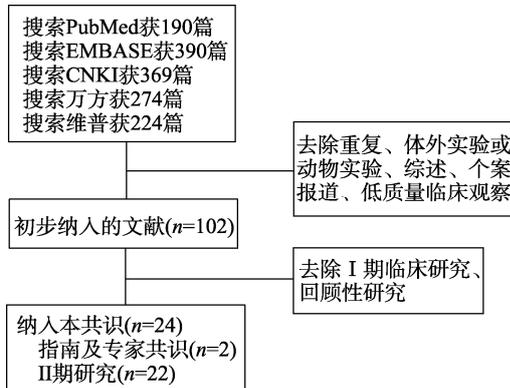


图1 检索流程图

Fig. 1 Flow chart of trial selection process

表1 证据级别评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria of evidence category

类别	水平	来源	专家共识度
1A	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识(支持意见 ≥80%)
1B	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识,但争议小(支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识(支持意见 ≥80%)
2B	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识,但争议小(支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识,且争议大(支持意见 <60%)

4 超说明书用药

4.1 肾癌

安罗替尼单药用于中高危及转移性或不可切除性透明细胞型肾细胞癌的一线治疗(2A类证据, III级推荐)。

1 项安罗替尼对比舒尼替尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效和安全性的随机对照 II 期临床研究,共纳入 133 例患者,以 2:1 比例随机分配接受安罗替尼或舒尼替尼治疗,其中 91% 的入组患者纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)预后模型判断为

表2 证据推荐等级和标准

Tab. 2 Evaluation criteria and recommended evidence level

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 可及性好的普适性诊治措施(包括适应证明确),肿瘤治疗价值相对稳定,基本为国家医保所收录; I 级推荐的确定,不因商业医疗保险而改变,主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据,但是可及性或者效价比低,已超出普通人群经济承受能力的药物或治疗措施;对于获益明显但价格昂贵的措施,以肿瘤治疗价值为主要考虑因素,也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和部分 3 类证据 对于正在探索的诊治手段,虽然缺乏强有力的循证医学证据,但是专家组具有一致共识的,可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐/反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的,甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术,专家组具有一致共识的,应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

中高危及 2 组治疗一直持续到疾病进展、无法耐受药物毒性或撤回知情同意。研究结果显示安罗替尼组的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为 17.5 个月,中位总生存时间(overall survival, OS)为 30.9 个月;舒尼替尼组中位 PFS 为 16.6 个月,中位 OS 为 30.5 个月,2 组间中位 PFS、OS 无显著差异;安全性方面,安罗替尼组 3~4 级药物不良事件(adverse events, AEs)发生率显著低于舒尼替尼组(28.9% vs 55.8%, $P < 0.01$)。研究结果显示,在晚期肾细胞癌的治疗中,安罗替尼与舒尼替尼疗效相当,但严重不良反应的发生率更低^[5]。基于该研究,CSCO 肾癌诊疗指南(2020 年版)已推荐安罗替尼用于中高危及转移性或不可切除性透明细胞型肾细胞癌的一线治疗^[6]。

4.2 食管癌

安罗替尼单药用于晚期食管鳞癌的二线及以上治疗(2A 类证据, II 级推荐)。

1 项安罗替尼单药治疗晚期食管鳞癌的随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期多中心临床研究(ALTER1102),纳入既往接受过 ≥1 次含铂方案或紫杉类方案化疗失败的 IV 期食管鳞癌患者,按 2:1 随机分为安罗替尼组和安慰剂组。研究结果显示,与安慰剂相比,安罗替尼能显著改善经治食管鳞癌患者的 PFS(3.02 月 vs 1.41 月,延长了 1.61 个月),风险比(hazard ratio, HR)为 0.46, $P < 0.0001$,达到了主要研究终点^[7]。基于该研究,CSCO 食管癌诊疗指南(2021 年版)已推荐安罗替尼用于转移

性食管鳞癌的二线及以上治疗^[8]。

4.3 宫颈癌

安罗替尼单药用于晚期宫颈癌的三线及以上治疗(3类证据, III级推荐)。

1项II期临床研究评估了安罗替尼在晚期宫颈癌患者中的有效性和安全性,纳入的患者既往接受过 ≥ 2 种化疗方案。研究结果显示,41例患者中位随访时间为2.6个月(范围0.7~10.3)。疗效评价结果显示客观缓解率(objective response rate, ORR)为32.1%(95%CI: 13.7%~50.6%),中位PFS为3.9个月(95%CI: 1.3%~6.5%)。常见的药物AEs均为1级或2级^[9]。

4.4 NSCLC

安罗替尼联合多西他赛用于EGFR阴性的晚期NSCLC的二线治疗(2B类证据, III级推荐)。

1项II期临床试验(ALTERA-L018)评估了安罗替尼联合多西他赛为二线治疗EGFR阴性晚期难治NSCLC患者的有效性和安全性。该研究纳入符合条件的一线铂类化疗进展的NSCLC患者,以1:1随机分配至安罗替尼联合多西他赛组或多西他赛单药组。研究结果显示,在纳入的52例患者中,安罗替尼联合多西他赛组和多西他赛单药组中位数PFS分别为5.18个月和1.74个月(HR:0.41; 95%CI: 0.20~0.85; $P=0.01$)。中位OS尚未达到。对44例患者进行疗效评估,结果显示,安罗替尼联合多西他赛组和多西他赛单药组ORR分别为33.33%和7.69%($P=0.048$),疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为72.22%和56.52%($P=0.62$)。安罗替尼联合多西他赛组中有14例患者共经历了28次1~2级AEs,而多西他赛单药组有10例患者共经历了20次1~2级AEs。安罗替尼联合多西他赛组和多西他赛单药组最常见的 ≥ 3 级AEs均为白细胞减少、中性粒细胞减少和骨髓抑制。因此EGFR阴性的晚期NSCLC患者二线使用安罗替尼联合多西他赛在PFS、ORR和DCR均有获益,且安全性与多西他赛单药组相似^[10]。

4.5 甲状腺癌

安罗替尼单药治疗局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAI-DTC)(2B类证据, III级推荐)。

1项随机、双盲、安慰剂对照、多中心II期临床研究探讨了安罗替尼治疗RAI-DTC的疗效和

安全性。既往接受过安罗替尼治疗或其他VEGFR酪氨酸激酶抑制剂的患者被排除。患者按2:1的比例随机分配接受安罗替尼或安慰剂治疗。截至2020年1月1日,共纳入了113例患者(安罗替尼组76例和安慰剂组37例)。该研究达到了其主要终点,安罗替尼组中位PFS为40.54个月,安慰剂组为8.38个月($P<0.0001$)。安罗替尼组ORR为59.21%,安慰剂组无反应($P<0.0001$)。此外,安罗替尼组还具有显著的DCR获益(安罗替尼组97.37% vs 安慰剂组78.38%, $P=0.002$)。OS数据仍在随访中。安罗替尼组和97.30%安慰剂组均出现AEs。2组治疗相关的AEs发生率为100.00%和86.49%。安罗替尼组严重药物AEs发生率为15.79%。研究支持安罗替尼可作为RAI-DTC治疗的一个新选择^[11]。

4.6 乳腺癌

安罗替尼单药用于既往经过治疗的转移性人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性乳腺癌(3类证据, III级推荐)。

1项安罗替尼用于既往经过治疗的转移性HER2阴性乳腺癌的II期临床试验入组了26例既往经蒽环类、紫杉类药物初始治疗转移后使用 ≥ 1 种化疗方案失败的HER2阴性乳腺癌患者,其中雌激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌患者既往使用 ≥ 1 种内分泌药物。26例参与者中位年龄为56岁。中位随访时间为10.5个月。研究结果显示,中位PFS为5.22个月,ORR、DCR分别为15.4%和80.8%,生存时间 >10 个月的患者有14例(53.8%)。最常见的与治疗有关的3~4级AEs为高血压(26.9%)和手足皮肤反应(3.8%),可通过药物或调整剂量有效控制,未观察到其他3~4级AEs^[12]。

4.7 唾液腺癌

安罗替尼单药用于晚期唾液腺癌患者(recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas, RMSGCs)的三线及以上治疗(3类证据, III级推荐)。

1项II期临床研究评估了安罗替尼治疗RMSGCs的有效性和安全性。该研究纳入了21例患者,其中男性10例,中位年龄54(29~75)岁,最常见的组织学类型为腺样囊性癌(52.4%),其次是腺癌(19.0%),其中有16例(76.2%)为三线或以上治疗。研究结果显示ORR为19.1%,DCR为81.0%。1例患者因病情恶化而死亡。直至研究数

据截止前,中位随访时间为4.8个月(范围0.9~9.3),中位PFS未达到,6个月PFS率为78.9%。未发生与药物相关的死亡。研究结果表明安罗替尼在RMSGCs患者中具有较高的疾病控制率,不良反应可控^[13]。

4.8 骨恶性肿瘤

安罗替尼单药用于晚期骨恶性肿瘤的二线治疗(3类证据,III级推荐)。

1项II期临床试验评估了安罗替尼在复发或转移的原发性骨恶性肿瘤患者中的疗效和安全性。该研究纳入组织学确诊为骨肉瘤、软骨肉瘤、骨源性恶性纤维组织细胞瘤、巨细胞瘤、尤文氏肉瘤和原始神经外胚层肿瘤,既往化疗失败,东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)PS评分为0~1(截肢患者0~2)分的14~70岁患者。截至2019年4月,42例患者被纳入研究,其中男性25例,中位年龄28(14~68)岁,组织学类型分别为骨肉瘤29例,软骨肉瘤9例,尤文氏肉瘤3例,骨源性恶性纤维组织细胞瘤1例。研究结果显示12周无进展率、ORR和DCR分别为71.3%,9.52%和78.57%。中位PFS为5.26个月,中位OS为11.40个月,其中骨肉瘤和软骨肉瘤的中位PFS分别为4.83个月和2.76个月。研究结果显示,安罗替尼在原发性恶性骨肿瘤复发或转移患者中具有一定的疗效,且不良反应可耐受^[14]。

4.9 小结

安罗替尼超说明书用药总体推荐意见见表3。

5 证据级别较低,目前暂不予推荐的超说明书用药

在本共识编写过程中,发现有一些小样本临床研究探索安罗替尼对某些肿瘤的有效性和安全性,经专家讨论认为基于目前的证据级别及临床标准方案的可选择性,一般情况下在这些瘤种中不作常规推荐,但个别患者或未线患者除外,具体如下。

安罗替尼用于晚期结直肠癌的一线、二线和三线治疗:1项II期临床研究探索了安罗替尼单药三线治疗晚期结直肠癌的有效性和安全性。研究结果显示,对于结直肠癌的三线及以上治疗,安罗替尼的DCR、PFS和OS与瑞戈非尼或呋喹替尼无显著性差异,在不良反应方面发生率相似^[15],因此安罗替尼的疗效和安全性未优于瑞戈非尼或呋喹替尼。另有2项单臂小样本临床试验探索了安罗替尼联合化疗用于晚期结直肠癌的一线或二线治疗,显示了一定的疗效,但目前入组病例数少,研究尚未到达终点^[16-17]。鉴于目前结直肠癌治疗标准方案已有多个抗血管生成抑制药,因此专家组暂不推荐安罗替尼用于晚期结直肠癌的一线、二线和三线治疗。

安罗替尼用于晚期肝癌的一线和二线城市:有2项小样本单臂临床试验分别探索了安罗替尼单药或联合PD-1用于晚期肝细胞癌的一线和二线城市治疗,中期结果展示了一定的疗效,目前研究尚未到达终点^[18-19]。鉴于有更高标准方案推荐用于原发性肝细胞癌的治疗,因此,临床专家一致认为不支持推荐安罗替尼用于晚期肝细胞癌的一线或二线城市治疗。

安罗替尼联合全脑放疗用于多发脑转移的NSCLC:1项单臂II期临床试验评估了安罗替尼联合全脑放疗用于治疗脑转移的NSCLC患者的疗效和安全性。中期分析报告仅有10例可评估患者,因此安罗替尼联合全脑放疗用于多发脑转移的NSCLC患者证据等级不足^[20]。

其他肿瘤:安罗替尼还在胆管癌、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌和小细胞肺癌跨线治疗等多个领域开展了临床试验^[21-28],但目前入组病例数太少,证据等级及推荐级别不足,因此以上研究未纳入本共识推荐范围。

表3 安罗替尼超说明书用药概况

Tab. 3 Summary off-label use table of anlotinib

序号	超适应证	超适应证内容	依据来源	证据级别	推荐等级
1	肾癌	中高危及转移性或不可切除性透明细胞型肾细胞癌的一线治疗	II期临床研究;中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南(2020版)	2A	III
2	食管癌	晚期食管鳞癌的二线及以上治疗	II期临床研究;中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南(2021版)	2A	II
3	宫颈癌	晚期宫颈癌的三线及以上治疗	II期临床研究	3	III
4	NSCLC	联合多西他赛用于EGFR阴性的晚期NSCLC的二线治疗	II期临床研究	2B	III
5	甲状腺癌	局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌	II期临床研究	2B	III
6	乳腺癌	既往经过治疗的转移性HER2阴性乳腺癌	II期临床研究	3	III
7	唾液腺癌	晚期唾液腺癌患者(RMSGCs)的三线及以上治疗	II期临床研究	3	III
8	骨恶性肿瘤	晚期骨恶性肿瘤的二线治疗	II期临床研究	3	III

6 超说明书用药原则

超说明书用药在临床治疗过程中不可避免,近年来各医疗机构和医药学会出台了多部专家共识对超说明书用药的管理提出了指导和建议^[29-31]。2020年12月,国家卫生健康委先后颁布了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)》以规范抗肿瘤药物的使用,其中特别强调了超说明书用药的管理,文件指出抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书,不能随意超适应证使用,对药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理^[32-33]。中国药理学学会发布的《超说明书用药专家共识》对超说明书用药从6个方面进行了约束:①超说明书用药的目的只能是为了患者利益;②超说明书用药应权衡利弊,保障患者利益最大化;③超说明书用药应有合理的医学证据支持;④超说明书用药须经医院相关部门批准并备案;⑤超说明书用药须保护患者知情权并尊重其自主决定权;⑥超说明书用药须定期评估,防控风险^[1]。超说明书用药行为本身并不违反中国相关法律法规,但其合法性在业内外仍缺乏共识^[34]。本共识基于保护医患双方的用药权益,列举了国家药品监督管理局批准的安罗替尼药品说明书以外的若干适应证,从专业技术层面为拓展安罗替尼的临床应用范围提供参考。尽管本共识列举了安罗替尼说明书以外的有循证依据的适应证,但医疗机构的超说明书用药仍应结合患者病情,充分权衡利弊并经医院审批备案后使用。

7 不良反应管理

安罗替尼超适应证用药的不良反应和说明书内容基本一致,常见不良反应为高血压、蛋白尿、高脂血症、手足皮肤反应、出血和牙龈口腔肿痛等,管理按说明书建议执行。

8 总结

安罗替尼是国产的血管生成抑制药,因此本共识检索到的指南及研究主要是国内开展的。本共识参考药品说明书、指南、专家共识及临床研究结果,从循证医学角度对安罗替尼超说明书用药的证据进行分析和评价。安罗替尼经充分知情同意和医院备案审批后可用于晚期肾癌、食管癌、宫颈癌、甲状腺癌、NSCLC跨线、乳腺癌、唾液腺癌和骨恶性肿瘤的治疗。对于其他瘤种,尽管有一些小样本的研究,但研究质量不高或已有标准治疗方案,因此在常规情况下不做推荐,只在晚期患者三线以上治疗中可考虑选择使用。

起草专家组

组长:

葛明华 浙江省人民医院
黄萍 浙江省人民医院

副组长(以姓氏拼音排序):

卢丽琴 浙江省人民医院
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院
潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

执笔专家:

郑小春 浙江省人民医院

临床专家组成员(以姓氏拼音排序):

陈晓晨 浙江省人民医院
陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院
董海鹰 浙江省人民医院
葛明华 浙江省人民医院
卢丽琴 浙江省人民医院
潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
钦志泉 浙江省人民医院
沈朋 浙江大学医学院附属第一医院
寿华锋 浙江省人民医院
王晓稼 中国科学院大学附属肿瘤医院
叶招明 浙江大学医学院附属第二医院
袁瑛 浙江大学医学院附属第二医院
郑爱文 中国科学院大学附属肿瘤医院
郑传铭 浙江省人民医院

药学专家组成员(以姓氏拼音排序):

戴海斌 浙江大学医学院附属第二医院
方罗 中国科学院大学附属肿瘤医院
韩钢 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
华育晖 杭州市肿瘤医院
黄萍 浙江省人民医院
林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
楼江 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院
潘宗富 浙江省人民医院
宋飞凤 浙江省人民医院
童莹慧 中国科学院大学附属肿瘤医院
杨秀丽 浙江省人民医院
姚迪翡 浙江大学医学院附属第二医院
张美玲 浙江省立同德医院
张轶雯 浙江省人民医院
郑小春 浙江省人民医院
郑小卫 浙江省人民医院
邹小舟 浙江省人民医院

利益冲突：参与本共识制订与讨论的专家组成员郑重声明，专家间无利益冲突，本共识与任何商业团体亦无利益冲突。

REFERENCES

- [1] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [2] 潘嘉嘉. 医院抗肿瘤药物超说明书用药现状与管理实践[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(15): 27-29.
- [3] GAO Y, LIU P, SHI R. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1001-1014.
- [4] 安罗替尼说明书[K]. 2020-01-14.
- [5] ZHOU A P, BAI Y, SONG Y, et al. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: A randomized phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702-e708.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [7] HUANG J, XIAO J, FANG W, et al. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1681-1689.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [9] WU X H, ZHU J. Anlotinib in patients with recurrent advanced cervical cancer: A prospective single-arm, open-label, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 6034.
- [10] WU L, WU Z, XIAO Z, et al. A randomized phase 2 trial of anlotinib plus docetaxel vs docetaxel as 2nd-line therapy for EGFR-negative NSCLC (ALTER-L018)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S596.
- [11] CHI Y, GAO M, ZHANG Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(S6): S1347.
- [12] HU N L, SI Y R, YUE J, et al. Anlotinib has good efficacy and low toxicity: A phase II study of anlotinib in pre-treated HER-2 negative metastatic breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 849-859.
- [13] JIANG W, DOU S, LI R, et al. Efficacy and safety of anlotinib for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): V465.
- [14] TANG L N, NIU X H, WANG Z, et al. A phase II study of anlotinib in treating patients with relapsed or metastatic primary malignant bone tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 11525.
- [15] CHENG Y, DU F C, FANG F Q, et al. Third-line treatment for metastatic colorectal cancer: Anlotinib is superior to chemotherapy and similar to fruquintinib or regorafenib[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(6): 1384-1390.
- [16] DING K F, LIU Y, CHEN J Q, et al. Anlotinib combined with CAPEOX in first-line treatment of patients with RAS and BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer: A single-arm, phase II study (ALTER-C-002 trial)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3 Suppl): 75.
- [17] ZHANG B, WANG X, ZHU L J, et al. Combination of anlotinib and irinotecan in the second-line treatment of patients with advanced colorectal cancer: An open-label, multicenter phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): e16036. Doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e16036.
- [18] ZHOU A, SUN Y, ZHANG W, et al. Anlotinib for advanced hepatocellular carcinoma: Interim results from the phase II ALTER0802 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): V288-V289.
- [19] JIAO S C, BAI L, DONG J H, et al. Penpulimab (Anti-PD-1) combined with anlotinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3 Suppl): 306.
- [20] ZHU X, TAO H, KONG C, et al. Anlotinib combined with whole brain radiation therapy (WBRT) for advanced non-small cell lung cancer with multiple brain metastases: An open-label, single-arm phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4): S881.
- [21] ZONG H, ZHONG Q, ZHAO R H, et al. Phase II study of anlotinib plus sintilimab as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3 Suppl): 307.
- [22] CAI Q, SU N, FANG Y, et al. Anlotinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: An interim analysis of a phase II clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4): S668.
- [23] MILLER D, MILLER D S, CHEUNG E, et al. Phase Ib/IIa study assessing the safety and efficacy of adding AL3818 (anlotinib) to standard platinum-based chemotherapy in subjects with recurrent or metastatic endometrial, ovarian or cervical carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): V422.
- [24] SHAN B E, SHEN W B, WANG H Y. Anlotinib in patients with recurrent platinum-resistant or refractory ovarian carcinoma: A prospective, single-arm, single-center, phase II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 6061.
- [25] CHEN J M, WEI W, ZHENG L, et al. Anlotinib plus pemetrexed as a further treatment for patients with platinum-resistant ovarian cancer: A single-arm, open-label, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 5533.
- [26] WEI W, BAN X H, YANG F, et al. Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced endometrial cancer: A prospective open-label, single-arm, phase II clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 5583.
- [27] DENG P, YANG H, CHEN C, et al. Anlotinib plus platinum-etoposide in 1st-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: A single-arm phase II trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S501.
- [28] HAN B, ZHANG W, ZHANG B, et al. Anlotinib plus etoposide and carboplatin as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: A single arm phase II trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S503.
- [29] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. *今日药学*, 2010, 20(4): 1-3.
- [30] 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]. *今日药学*, 2014, 24(12): 841-843.
- [31] 广东省药学会. 超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识[J]. *今日药学*, 2019, 29(6): 361-367.
- [32] 国家卫生健康委员会. 抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)[EB/OL]. [2020-12-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [33] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)[EB/OL]. [2020-12-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml>.
- [34] YANG B, SUN Y F, ZHENG Z Q, et al. Legal interpretation and coping strategy analysis on off-label use[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(8): 993-996.

收稿日期: 2021-09-03
(本文责编: 李艳芳)