

培唑帕尼超说明书用药专家共识

培唑帕尼超说明书用药编写专家组

关键词: 培唑帕尼; 超说明书用药; 专家共识

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)08-0904-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.08.002

引用本文: 培唑帕尼超说明书用药编写专家组. 培唑帕尼超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 904-911.

超说明书用药又称“药品说明书外用法”或“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]。真实世界中,药物临床试验周期长、说明书修改审批程序复杂耗时等问题,使说明书纳入的适应证、用法用量或给药途径等严重滞后于临床实践,超说明书用药是临床常见的现象。由于肿瘤患者治疗意愿强烈和肿瘤治疗药物研究进展较快,这种现象在抗肿瘤药物中更为突出^[2]。近年来,由超说明书用药引发的医疗损害案例也时有报道,引起了医疗界、法律界和广大民众的关注。因此,根据循证医学证据制定超说明书用药专家共识,对临床用药具有参考意义。

抗肿瘤血管生成抑制剂是一类通过抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用的药物,已批准用于各种实体瘤的治疗。目前,国内外批准临床使用的抗肿瘤血管生成抑制剂有大分子的单克隆抗体(如贝伐珠单抗和重组人血管内皮抑制素等)和小分子的酪氨酸激酶抑制剂(如舒尼替尼、培唑帕尼和阿帕替尼等)。培唑帕尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准用于晚期肾细胞癌的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌^[3]。临床研究还发现培唑帕尼对软组织肉瘤、卵巢癌和甲状腺等具有一定疗效。本共识基于国内外关于培唑帕尼的药品说明书、指南、专家共识和临床研究的循证医学证据进行分析和评价,旨在为培唑帕尼的超说明书用药提供参考。

1 药物简介

培唑帕尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,

通过抑制血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2、血小板源性生长因子受体- α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR- α)和 PDGFR- β 、成纤维细胞生长因子受体-1(fibroblast growth factors receptors-1, FGFR-1)和 FGFR-3 等,抑制肿瘤血管生长,发挥抗肿瘤作用^[3]。

2 CFDA 批准的适应证及用法用量

2017 年,CFDA 批准培唑帕尼用于晚期肾细胞癌的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌。培唑帕尼口服给药,推荐初始剂量为每次 800 mg,1 日 1 次,应根据患者的耐受性按 200 mg 的幅度递增或递减剂量,但最大剂量不得>800 mg^[3]。

3 超说明书用药专家共识制定流程

首先由执笔作者检索已发表的临床研究证据、指南与专家共识,整理和撰写共识初稿,经多轮专家组会议讨论和修改,最终达成本共识。

检索策略:检索 PubMed、中国知网和万方医学数据库。PubMed 的检索式为 pazopanib[Title/Abstract] 或 GW786034[Title/Abstract] 或 vortrient[Title/Abstract],在中国知网和万方医学数据库使用的检索式为“关键词:‘培唑帕尼’或‘帕唑帕尼’或‘维全特’”,检索时间范围为建库至 2020 年 7 月。PubMed 检索得到并最终纳入的文献资料包括 II 期和 III 期临床研究、系统评价和 meta 分析研究,回顾性研究不纳入。中国知网和万方医学数据库纳入的文献资料包括 II 期和 III 期临床研究以及发表在中华系列杂志上的 meta 分析。检索流程见图 1。此外,通过检索美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

基金项目:浙江省省市共建医学重点学科项目(浙卫办[2018]2 号);浙江省基础公益研究计划项目(LGF21H310003);杭州市医学重点学科项目(杭卫计发[2021]21 号);浙江省临床肿瘤药理学与毒理学研究重点实验室项目(2020E10021)

指南、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南和专家共识,并对相关的参考文献进行二次检索和筛选纳入,对纳入文献的证据类别和推荐等级参考 CSCO 诊疗指南标准,具体见表 1~2。

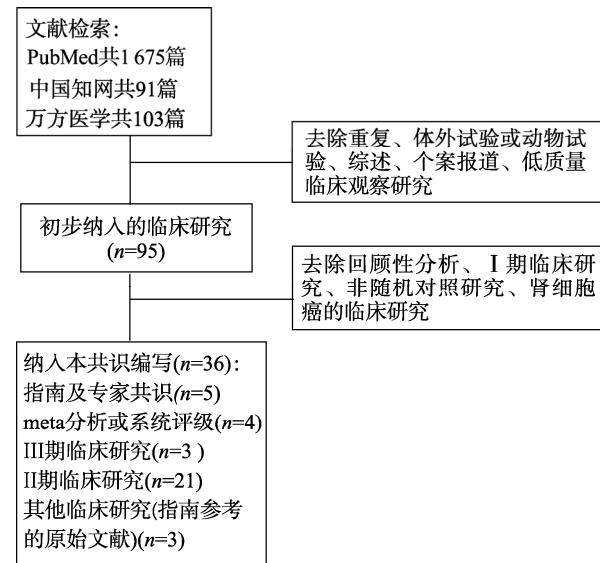


图 1 检索流程图

Fig. 1 Flow chart of trial selection process

表 1 证据类别评价标准

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 (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, 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	一致 (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, 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	不一致, 争议大 (支持意见 <60%)

表 2 证据推荐等级评价标准

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 一般情况下, 将 1A 类证据和部分专家共识度高, 且在国内可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在国内可及性不太好的 2A 类证据作为 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, 虽缺乏强有力的循证医学证据, 但专家组具有一致共识, 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, 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

4 超说明书用药

4.1 软组织肉瘤

推荐意见 1: 推荐用于既往化疗失败、除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的晚期软组织肉瘤的治疗(证据级别: 1B 类; 推荐等级: II 级)。

1 项随机、双盲、多中心与安慰剂对照的 III 期临床试验对培唑帕尼治疗晚期软组织肉瘤进行研究, 共纳入 369 例患者, 入选条件为年龄 >18 岁, WHO 的体力活动状态(performance status, PS)评分 0~1, 既往接受过 1 种包含蒽环类药物化疗耐药者, 排除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的晚期软组织肉瘤患者, 按 2 : 1 随机分为培唑帕尼组($n=246$)和安慰剂组($n=123$), 评价治疗晚期软组织肉瘤的临床疗效和安全性, 结果发现培唑帕尼组患者中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)优于安慰剂组(4.6 个月 vs 1.6 个月; $HR: 0.31$, 95% $CI: 0.24\sim0.40$, $P<0.0001$), 但 2 组中位总生存期(median overall survival, mOS)的差异无统计学意义(12.5 个月 vs 10.7 月; $HR: 0.86$, 95% $CI: 0.67\sim1.11$, $P=0.2514$)。在药品安全性方面, 培唑帕尼组 3 级以上不良反应的发生率高于安慰剂组, 常见的不良反应是乏力、腹泻、恶心呕吐、体质量减少、高血压和肝功能异常等。2 组的总体健康和生活质量评分无显著性差异^[4]。对日本患者进行亚组分析, 发现培唑帕尼组患者的 mPFS 优于安慰剂组(24.7 周 vs 7 周; $HR: 0.41$, 95% $CI: 0.19\sim0.90$, $P=0.002$)^[5]。其他 II 期临床研究以及 2 项 meta 分析研究结果也发现培唑帕尼对除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的软组织肉瘤亚型具有一定疗效^[6-13]。基于此, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2012 年批准培唑帕尼用于既往化疗失败、除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的晚期软组织肉瘤。《NCCN 指南: 软组织肉瘤(2020.V2)》推荐培唑帕尼用于不适合静脉化疗的软组织肉瘤患者的一线治疗和非脂肪软组织肉瘤的二线及以上治疗^[14]。《CSCO 软组织肉瘤诊疗指南》推荐培唑帕尼作为晚期或不可切除软组织肉瘤(脂肪肉瘤除外)的二线治疗(II 级推荐)^[15]。子宫肉瘤是软组织肉瘤一种亚型, 《NCCN 指南: 子宫肿瘤(2020.V1)》在其他类方案中推荐培唑帕尼用于子宫肉瘤的全身治疗^[16]。

推荐意见 2: 推荐用于晚期胃肠间质瘤患者的

四线治疗(证据级别: 2B类; 推荐等级: III级)。

1项随机、开放、多中心、对照的II期临床研究评估了培唑帕尼联合最佳支持治疗用于伊马替尼和舒尼替尼耐药的晚期胃肠间质瘤的临床疗效和安全性。该研究纳入81例患者, 年龄>18岁, 东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)PS评分0~2分, 无法切除的转移或局部晚期胃肠间质瘤, 既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗后耐药或不能耐受的患者, 按1:1随机分组, 分别为培唑帕尼联合最佳支持治疗组($n=40$)和最佳支持治疗组($n=41$)。结果显示联合组的mPFS显著优于最佳支持治疗组(3.4个月 vs 2.3个月; $HR: 0.59[0.37\sim0.96]$, $P=0.03$), 联合组4个月PFS百分率也显著高于最佳支持治疗组(45.2% vs 17.6%; $HR: 0.59$, 95% $CI: 0.37\sim0.96$, $P=0.029$), 因疗效显著, 最佳支持治疗组有36例(88%)患者交叉到联合组^[17]。安全性方面, 与III期临床研究的不良反应发生率类似^[4]。目前, 《NCCN指南: 软组织肉瘤(2020.V2)》推荐培唑帕尼可作为四线治疗用于不可切除或转移的经伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗后进展的胃肠间质瘤患者^[14]。

4.2 卵巢上皮癌、输卵管癌和原发性腹膜癌

推荐意见3: 推荐用于II~IV期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗(证据级别: 3类; 推荐等级: III级)。

1项随机、双盲、多中心与安慰剂对照的III期临床研究纳入了940例>18岁, ECOG PS评分 ≤ 2 分, 经手术和5周期以上紫杉醇联合铂类药物化疗无进展的II~IV期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者, 1:1随机分组, 比较培唑帕尼组($n=472$)与安慰剂组($n=468$)维持治疗的临床疗效和安全性。研究发现培唑帕尼组的mPFS显著优于安慰剂组(17.9个月 vs 12.3个月; $HR: 0.77$, 95% $CI: 0.64\sim0.91$, $P=0.021$), 但2组mOS的差异无统计学意义(59.1个月 vs 64个月; $HR: 0.96$, 95% $CI: 0.805\sim1.145$, $P=0.643$)^[18-19]。对东亚患者进行亚组分析发现, 与安慰剂组相比, 培唑帕尼组的mPFS和mOS均未显示出优势, mPFS为18.0个月 vs 23.9个月($HR: 1.16$, 95% $CI: 0.78\sim1.73$, $P=0.452$), mOS为18.1个月 vs 18.1个月($HR: 0.984$, 95% $CI: 0.595\sim1.626$, $P=0.984$)^[20]。安全

性方面, 与安慰剂组比较, 培唑帕尼组发生高血压(3~4级)、肝毒性和中性粒细胞减少症等不良反应的比例更高, 其中因发生严重不良反应停药的患者达33.3%, 而安慰剂组仅有5.6%^[18]。1项meta分析研究显示, 培唑帕尼能延长卵巢上皮癌患者的mPFS^[21]。目前, 《NCCN指南: 卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2020.V1)》支持培唑帕尼用于II~IV期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌经手术和5周期以上紫杉醇联合铂类药物化疗完全缓解患者的维持治疗(2B类证据)^[22]。但在III期临床研究中, 东亚患者并未获益, 专家组给予的支持意见为3类证据, III级推荐。

推荐意见4: 推荐用于铂敏感或铂耐药的复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗(证据级别: 2B类; 推荐等级: III级)。

1项非随机的开放、多中心II期临床研究, 纳入36例>21岁, ECOG PS评分0~1分, 既往接受 ≤ 2 种治疗方案(包括一线使用铂类为基础的化疗, 经铂类一线化疗后 $CA125 \leq 21 U \cdot mL^{-1}$, 复发后 $CA125 \geq 42 U \cdot mL^{-1}$)的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者, 考察培唑帕尼治疗铂敏感或铂耐药的复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的临床疗效。该研究将培唑帕尼治疗前后CA125变化作为主要评价指标, 以CA125降低 $\geq 50\%$ 认为治疗有效, 次要研究终点是客观缓解率(objective response rate, ORR)。结果发现, 31%(11/36)的患者CA125降低 $\geq 50\%$, ORR为18%^[23]。实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)是肿瘤治疗的疗效评价标准, 通过比较治疗前后靶病灶直径变化作为评价指标。该研究将肿瘤标志物CA125变化作为主要终点, 应定性为低质量证据研究。但是《NCCN指南: 卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2020.V1)》参考该研究, 支持培唑帕尼用于铂敏感或铂耐药的复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌(2B类证据)^[22]。

推荐意见5: 推荐联合紫杉醇治疗铂耐药或铂难治性的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌(证据级别: 3类; 推荐等级: III级)。

1项随机、开放、对照的II期临床研究, 纳入74例18~75岁, ECOG PS评分 ≤ 1 分, 近6个月

一线使用铂类药物化疗进展或复发的 IC~IV 期的卵巢上皮癌、输尿管癌或原发性腹膜癌患者, 1:1 随机分组, 比较培唑帕尼(800 mg, qd)联合紫杉醇组(80 mg·m⁻², qw, 连续化疗 3 周)(n=37)与单用紫杉醇组(80 mg·m⁻², qw, 连续化疗 3 周)(n=37)的临床疗效和安全性, 每 4 周为 1 个治疗周期。结果发现, 培唑帕尼联合紫杉醇组的 mPFS 显著优于单用紫杉醇组(6.35 个月 vs 3.49 月; HR: 0.42, 95% CI: 0.25~0.69, P=0.000 2); mOS 无显著性差异(19.1 个月 vs 13.7 个月; HR: 0.60, 95% CI: 0.32~1.13, P=0.056); 安全性方面, 培唑帕尼联合紫杉醇组和单用紫杉醇组的 3 级以上不良反应发生率为 59%和 31%, 因不良反应导致的停药率分别是 8%和 11%, 其中联合治疗组发生 3~4 级的中性粒细胞减少症和高血压等不良反应较高^[24]。因此, 培唑帕尼联合紫杉醇可能对铂耐药或铂难治性的上皮性卵巢癌、输尿管癌或原发性腹膜癌具有一定疗效。

4.3 甲状腺癌

推荐意见 6: 推荐用于局部复发或转移性进展性放射性碘难治的晚期分化型甲状腺癌(包括乳头状癌、滤泡癌和 Hürthle 细胞癌)的治疗(证据级别: 2A 类; 推荐等级: II 级)。

放射性碘是分化型甲状腺癌的标准治疗药物, 但对放射性碘难治性分化型甲状腺癌治疗方法有限, 小分子抗血管生长抑制剂是有效治疗药物之一, 索拉非尼已被 FDA 和 CFDA 批准用于治疗局部复发性或转移性的进展性放射性碘难治性分化型甲状腺癌^[25-27]。培唑帕尼属于小分子激酶抑制剂。1 项 II 期临床研究, 纳入 37 例>18 岁, ECOG PS 评分≤2 分, 近 6 个月对放射性碘治疗耐药的局部复发或转移的进展性放射性碘难治的晚期分化型甲状腺癌(包括乳头状癌、滤泡癌和 Hürthle 细胞癌)患者, 考察培唑帕尼的临床疗效, 发现其 ORR 为 49%, 1 年 OS 率为 81%, mPFS 为 11.7 个月。与索拉非尼的 III 期临床研究相比, 本研究的 mPFS 与索拉非尼(10.8 个月)类似, ORR 高于索拉非尼(12.2%)^[28]。基于该研究, 《NCCN 指南: 甲状腺癌(2020.V2)》支持培唑帕尼用于局部复发或转移的进展性放射性碘难治的晚期分化型甲状腺癌(包括乳头状癌、滤泡癌和 Hürthle 细胞癌)治疗(2A 类证据)^[29]。

推荐意见 7: 推荐用于复发或进展的远处转移甲状腺髓样癌的治疗(证据级别: 2B 类; 推荐等级: III 级)。

1 项 II 期临床研究, 纳入 35 例>18 岁, ECOG PS 评分 0~2 分, 至少有 1 个可测量靶病灶(长径≥2.0 cm)的复发或进展的远处转移甲状腺髓样癌患者, 考察培唑帕尼(800 mg, qd, 每 4 周为 1 个治疗周期)治疗的有效性。研究结果表明主要终点 ORR 为 14.3%, 次要终点 mPFS 和 mOS 分别是 9.4 个月和 19.9 个月^[30]。该 ORR 虽低于已批准药物凡德他尼(49%)和卡博替尼(27%), 但优于索拉非尼和舒尼替尼等 VEGFR 抑制剂, 显示出一定的临床疗效。《NCCN 指南: 甲状腺癌(2020.V2)》在其他类方案中推荐培唑帕尼用于复发或进展的远处转移甲状腺髓样癌^[29]。

4.4 神经内分泌肿瘤

推荐意见 8: 推荐用于晚期神经内分泌瘤的治疗(证据级别: 2A 类; 推荐等级: II 级)。

培唑帕尼用于晚期或转移性的神经内分泌瘤(neuroendocrine neoplasia, NET)已开展多项 II 期临床研究, 但缺少大样本的临床研究^[31-33]。Bongiovanni 等^[34]对培唑帕尼治疗晚期和(或)转移性 NET 进行系统评价和 meta 分析, 纳入 4 项小样本研究, 共 230 例患者, 发现培唑帕尼治疗 NET 的疾病控制率(disease control disease, DCR)为 90.3%, mPFS 和 mOS 分别是 11.6 个月和 24.6 个月, 其疗效和安全性与舒尼替尼治疗胰腺 NET 相似。目前, 培唑帕尼用于治疗晚期 NET 表现出一定的临床疗效。

5 证据级别较低或结果阴性, 不予推荐的超说明书用药

本共识形成过程中, 发现培唑帕尼用于部分实体瘤的证据级别较低或出现阴性结果, 经专家组讨论, 不推荐作为培唑帕尼超说明书用药的依据。

①培唑帕尼治疗晚期脂肪肉瘤: 1 项 II 期单臂研究评估培唑帕尼对晚期脂肪肉瘤的影响, mPFS 和 mOS 与其他软组织肉瘤的 III 期临床研究类似, 但该证据级别较低, 暂不推荐用于该病症的治疗^[35]。

②培唑帕尼用于广泛期小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)维持治疗: 1 项 II 期临床研究表明, 培唑帕尼对依托泊苷联合铂类化疗 4 周期无

进展的广泛期 SCLC 维持治疗的 mPFS 优于安慰剂, 但培唑帕尼的严重不良反应发生率较高, 52.1% 的患者因不良反应而停药, 暂不推荐培唑帕尼用于化疗后广泛期 SCLC 的维持治疗^[36]。

③培唑帕尼联合培美曲塞一线治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC): 1 项 II 期临床研究发现, 培唑帕尼联合培美曲塞的 ORR、PFS 和 OS 与培美曲塞联合顺铂相比无显著性差异, 但培唑帕尼联合培美曲塞发生 3 级以上不良反应的比率高于培美曲塞联合顺铂, 因不良反应导致的停药率分别是 34% 和 9%。专家组认为培美曲塞联合培唑帕尼的疗效并未优于培美曲塞联合顺铂, 且严重不良反应发生率过高, 不推荐培唑帕尼联合培美曲塞用于晚期 NSCLC 的一线治疗^[37]。

④培唑帕尼用于一线化疗后无进展 NSCLC 的维持治疗: 1 项 III 期临床研究考察培唑帕尼对比安慰剂用于一线化疗后无进展 NSCLC 患者维持治疗的疗效和安全性, 中期考核发现培唑帕尼组的 mOS 和 mPFS 与安慰剂组比较无显著性差异, 但培唑帕尼组的 3 级以上不良反应发生率更高, 有 22% 的患者因不良反应退出临床研究, 导致该 III 期临床研究提前终止。不推荐培唑帕尼用于 NSCLC 患者的维持治疗^[38]。

⑤培唑帕尼联合拉帕替尼治疗 HER(+) 乳腺癌: 1 项 II 期临床研究发现, 培唑帕尼联合拉帕替尼的 mPFS 与拉帕替尼单用相比较, HER(+) 乳腺癌患者的 mPFS 无显著性差异, 但 3 级以上不良反应发生率增加, 认为单用拉帕替尼更适合治疗 HER(+) 乳腺癌患者, 因此不推荐培唑帕尼联合拉帕替尼治疗 HER(+) 乳腺癌^[39]。

⑥其他肿瘤: 培唑帕尼还在胆管癌、尿路上皮癌和前列腺癌等肿瘤中开展过随机对照 II 期临床研究, 但研究结果均为阴性, 不推荐培唑帕尼用于上述实体瘤^[40-42]。

6 超说明书用药原则

目前, 中国政府部门先后制定了《中华人民共和国药品管理法》《处方管理办法》《药品说明书和标签管理规定》《医疗机构药事管理规定》和《药品不良反应报告和监测管理办法》等多部法规以规范药品使用, 但没有关于超说明用药的法律法规。即便如此, 各医疗机构和医药学会对超说明书用药管理仍非常重视。2010 年, 广东省药

学会出台中国首个《药品未注册用法专家共识》, 至今已印发多份超说明书用药专家共识, 现已成为专业协会发布的针对超说明书用药的行业规范, 并提出超说明书用药的五大原则: ①影响患者生活质量或危及生命的情况下, 无合理的可替代药品; ②用药目的不是试验研究; ③有合理的医学实践证据, 即高质量的循证学依据; ④经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准; ⑤保护患者的知情权; 这也是培唑帕尼超明超说明书用药的条件^[43-45]。而由中国药理学会发布的《超说明书用药专家共识》和国家卫生健康委员会印发《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018 年版)》, 也对超说明书用药给出了指导和建议^[46-47]。本共识基于保护患者和医师双方的用药权益, 列举了 CFDA 批准的培唑帕尼药品说明书以外的若干适应证, 从专业技术层面为拓展培唑帕尼的临床应用范围提供参考。

7 不良反应管理

本共识编写以培唑帕尼超适应证用药为主, 不良反应和处置措施与说明书一致。培唑帕尼主要不良反应为肝毒性、心血管系统和消化不良反应, 使用期间应定期随访和观察, 减少严重不良反应发生。

8 总结

培唑帕尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂。本共识参考国内外药品说明书、指南、专家共识及临床研究结果, 从循证医学角度对培唑帕尼超说明书用药的证据进行分析和评价, 推荐培唑帕尼用于既往化疗失败, 除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的晚期软组织肉瘤, 四线治疗不可切除或转移的对伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼耐药的晚期胃肠间质瘤, II~IV 期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌, 经手术和 5 周期以上紫杉类联合铂类化疗无进展患者的一线维持治疗、联合紫杉醇用于铂耐药或铂难治性的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌, 局部复发或转移性进展性放射性碘难治的晚期分化型甲状腺癌(包括乳头状癌、滤泡癌和 Hürthle 细胞癌), 复发或进展性远处转移的甲状腺髓样癌以及晚期 NET。其他瘤种暂不推荐使用培唑帕尼治疗。相关的证据级别和推荐等级, 见表 3。本共识旨在为培唑帕尼超说明书用药提供参考。

表3 培唑帕尼超说明书用药概况

Tab. 3 Summary off-label use table of pazopanib

序号	超适应证	超适应证内容	依据来源	证据类别	推荐等级
1	软组织肉瘤	①治疗既往化疗失败、除脂肪肉瘤和胃肠间质瘤以外的晚期软组织肉瘤 ②晚期胃肠间质瘤的四线治疗	①III期临床研究；②FDA 说明书；③meta 分析；④《NCCN 指南：软组织肉瘤(2020.V2)》；⑤中国临床肿瘤学会(CSCO)软组织肉瘤诊疗指南(2019 版) ①II期临床研究；②《NCCN 指南：软组织肉瘤(2020.V2)》	1B 2B	II级 III级
2	卵巢癌	①II-IV期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗 ②治疗铂敏感或铂耐药的复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 ③联合紫杉醇治疗铂耐药或铂难治性的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	①III期临床研究；②meta 分析；③《NCCN 指南：卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2020.V1)》 ①II期临床研究；②《NCCN 指南：卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2020.V1)》 ①II期临床研究	3 2B 3	III级 III级 III级
3	甲状腺癌	①治疗局部复发或转移性进展性放射性碘难治的晚期分化型甲状腺癌(包括乳头状癌、滤泡癌和 Hürthle 细胞癌) ②治疗复发或进展远处转移的甲状腺髓样癌	①II期临床研究；②《NCCN 指南：甲状腺癌(2020.V2)》 ①II期临床研究；②《NCCN 指南：甲状腺癌(2020.V2)》	2A 2B	II级 III级
4	神经内分泌瘤	①治疗晚期神经内分泌瘤	①II期临床研究；②meta 分析	2A	II级

注：培唑帕尼单药或联合用药的用法用量均为 800 mg，qd，每 28 d 为 1 个疗程。

Note: Usage and dosage of pazopanib alone or in combination were 800 mg, qd, 28 d for a courses.

起草专家组

组长：

林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

副组长(以姓氏拼音排序)：

华育晖 杭州市肿瘤医院
黄萍 浙江省人民医院
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院
严伟 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

执笔专家：

楼江 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

临床专家组成员(以姓氏拼音排序)：

边振宇 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院
陈雪琴 杭州市肿瘤医院
邓清华 杭州市肿瘤医院
范云 中国科学院大学附属肿瘤医院
李涛 中国科学院大学附属肿瘤医院
卢丽琴 浙江省人民医院
沈朋 浙江大学医学院附属第一医院
谭卓 浙江省人民医院
全进毅 杭州市妇产科医院

王新宇 浙江大学医学院附属妇产科医院

药学专家组成员(以姓氏拼音排序)：

陈玲 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
方罗 中国科学院大学附属肿瘤医院
华育晖 杭州市肿瘤医院
黄萍 浙江省人民医院
李晴宇 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
李杨玲 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
刘汀 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
谭笔琴 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
童莹慧 中国科学院大学附属肿瘤医院
汪维佳 杭州市肿瘤医院
许丹华 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
严伟 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

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
郑小春 浙江省人民医院
郑小卫 中国科学院大学附属肿瘤医院

REFERENCES

- [1] RADLEY D C, FINKELSTEIN S N, STAFFORD R S. Off-label prescribing among office-based physicians[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1021-1026.
- [2] LIU J L, WU C N, SONG X K. Analysis of abnormal use of anti-tumor drugs in the clinic[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(7): 873-878.
- [3] 培唑帕尼说明书[K]. 2018-08-27.
- [4] VAN DER GRAAF W T, BLAY J Y, CHAWLA S P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [5] KAWAI A, ARAKI N, HIRAGA H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of pazopanib in patients with soft tissue sarcoma: Results from the Japanese subgroup[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(3): 248-253.
- [6] SLEIJFER S, RAY-COQUARD I, PAPAI Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043)[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3126-3132.
- [7] KASPER B, SLEIJFER S, LITIÈRE S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: Subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 719-724.
- [8] KARCH A, KOCH A, GRÜNWALD V. A phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first-line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1): 312.
- [9] CESNE A L, BAUER S, DEMETRI G D, et al. Safety and efficacy of pazopanib in advanced soft tissue sarcoma: PALETTE (EORTC 62072) subgroup analyses[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 794.
- [10] URAKAWA H, KAWAI A, GOTO T, et al. Phase II trial of pazopanib in patients with metastatic or unresectable chemoresistant sarcomas: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3303-3312.
- [11] TOULMONDE M, PULIDO M, RAY-COQUARD I, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): A non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(9): 1263-1272.
- [12] TANAKA K, KAWANO M, IWASAKI T, et al. Surrogacy of intermediate endpoints for overall survival in randomized controlled trials of first-line treatment for advanced soft tissue sarcoma in the pre-and post-pazopanib era: A meta-analytic evaluation[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 56.
- [13] COMANDONE A, PETRELLI F, BOGLIONE A, et al. Salvage therapy in advanced adult soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Oncologist*, 2017, 22(12): 1518-1527.
- [14] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (Version 2. 2020)[S]. 2020.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 软组织肉瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms (Version 1. 2020)[S]. 2020.
- [17] MIR O, CROPET C, TOULMONDE M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): A randomised, multicentre, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 632-641.
- [18] DU BOIS A, FLOQUET A, KIM J W, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30): 3374-3382.
- [19] VERGOTE I, DU BOIS A, FLOQUET A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR 16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 186-191.
- [20] KIM J W, MAHNER S, WU L Y, et al. Pazopanib maintenance therapy in east Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: Results from AGO-OVAR16 and an east Asian study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1): 2-10.
- [21] XU X Y, YIN S C, GUO H L, et al. Comparative efficacy of targeted maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: A network meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019(11): 4119-4128.
- [22] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (2020. V1)[S]. 2020.
- [23] FRIEDLANDER M, HANCOCK K C, RISCHIN D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1): 32-37.
- [24] PIGNATA S, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): A randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 561-568.
- [25] 郭晔, 梁军, 吕静, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物不良反应管理专家共识(2018年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28: 545-553.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[M]. 2018-12-13.
- [27] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer working group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018 (English version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 99-106.

- [28] BIBLE K C, SUMAN V J, MOLINA J R, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 962-972.
- [29] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma(2020. V2)[S]. 2020.
- [30] BIBLE K C, SUMAN V J, MOLINA J R, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1687-1693.
- [31] AHN H K, CHOI J Y, KIM K M, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(6): 1414-1419.
- [32] PHAN A T, HALPERIN D M, CHAN J A, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: A multicentre, single-group, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 695-703.
- [33] GRANDE E, CAPDEVILA J, CASTELLANO D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: A phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1987-1993.
- [34] BONGIOVANNI A, LIVERANI C, RECINE F, et al. Phase-II trials of pazopanib in metastatic neuroendocrine neoplasia (mNEN): A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020(10): 414.
- [35] SAMUELS B L, CHAWLA S P, SOMAIAH N, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma[J]. *Cancer*, 2017, 123(23): 4640-4647.
- [36] SUN J M, LEE K H, KIM B S, et al. Pazopanib maintenance after first-line etoposide and platinum chemotherapy in patients with extensive disease small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase II study (KCSG-LU12-07)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 648-653.
- [37] SCAGLIOTTI G V, FELIP E, BESSE B, et al. An open-label, multicenter, randomized, phase II study of pazopanib in combination with pemetrexed in first-line treatment of patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(12): 1529-1537.
- [38] O'BRIEN M E, GAAFAAR R, HASAN B, et al. Maintenance pazopanib versus placebo in Non-Small Cell Lung Cancer patients non-progressive after first line chemotherapy: A double blind randomised phase III study of the lung cancer group, EORTC 08092 (EudraCT: 2010-018566-23, NCT01208064)[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1511-1528.
- [39] CRISTOFANILLI M, JOHNSTON S R, MANIKHAS A, et al. A randomized phase II study of lapatinib + pazopanib versus lapatinib in patients with HER2+ inflammatory breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2): 471-482.
- [40] JONES R J, HUSSAIN S A, PROTHEROE A S, et al. Randomized phase II study investigating pazopanib versus weekly paclitaxel in relapsed or progressive urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1770-1777.
- [41] SGOUROS J, ARAVANTINOS G, KOLIOU G A, et al. First line gemcitabine/pazopanib in locally advanced and/or metastatic biliary tract carcinoma. A Hellenic cooperative oncology group phase II study[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 929-938.
- [42] SRIDHAR S S, JOSHUA A M, GREGG R, et al. A phase II study of GW786034 (pazopanib) with or without bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(2): 124-129.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019年版)[EB/OL].[2019-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201912/3922e93c3ef84c54879f36777db73568.shtm>.

收稿日期: 2020-10-13
(本文责编: 曹粤锋)