

• 医院药学 •

芜湖市第二人民医院信迪利单抗注射液使用合理性分析

吕元庆¹, 杨玉琴¹, 谢加力¹, 张晓明¹, 王可武^{2*}

1. 芜湖市第二人民医院 药剂科, 安徽 芜湖 241000

2. 芜湖市第二人民医院 肿瘤内科, 安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 通过建立信迪利单抗注射液合理应用评价标准, 分析临床用药情况, 为合理用药提供参考。**方法** 参考药品说明书与循证依据制定信迪利单抗注射液临床合理应用评价标准。应用该标准对芜湖市第二人民医院 2021 年 1 月至 10 月使用信迪利单抗注射液患者的病例资料与用药医嘱进行合理性评价。**结果** 信迪利单抗注射液临床不合理类型主要包括适应症不合理 35 例 (33.98%), 特殊要求不符合 8 例 (7.77%) 以及用法用量不合理 6 例 (5.83%)。103 份病例中, 符合说明书适应症 1 例, 超说明书适应症 102 例 (99.03%)。**结论** 芜湖市第二人民医院建立的信迪利单抗注射液合理使用评价标准有实际应用价值, 可为同类药物合理使用提供参考。

关键词: 信迪利单抗注射液; 评价标准; 合理性; 超说明书适应症

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0601-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.029

Rational analysis of Sintilimab Injection in the Second People's Hospital of Wuhu

LÜ Yuan-qing¹, YANG Yu-qin¹, XIE Jia-li¹, ZHANG Xiao-ming¹, WANG Ke-wu²

1. Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

2. Department of Medical Oncology, Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

Abstract: Objective To analyze the clinical drug use by establishing the evaluation criteria for rational use of Sintilimab Injection, and to provide reference for rational drug use. **Methods** The clinical rational application evaluation standard of Sintilimab Injection was formulated with reference to the drug insert and evidence-based basis. This standard was used to evaluate the rationality of the case data and medication orders of patients using Sintilimab Injection in the Second People's Hospital of Wuhu from January to October 2021. **Results** The clinical unreasonable types of Sintilimab Injection mainly included 35 cases (33.98%) with unreasonable indications, unsuitable special requirements 8 cases (7.77%) and unreasonable usage and dosage 6 cases (5.83%). Among the 103 cases, 1 case met the indications on the label, and 102 cases (99.03%) had off-label indications. **Conclusion** The evaluation standard for rational use of sintilimab injection established by our hospital has practical application value and can provide a reference for the rational use of similar drugs.

Key words: Sintilimab Injection; evaluation criteria; rationality; off-label indications

近年来, 免疫检查点抑制剂尤其是程序性死亡受体 1 (PD-1) /程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抑制剂已成为全球研究开发的热点。信迪利单抗为我国自主研发的完全人源化的 PD-1 单克隆抗体, 通过结合肿瘤细胞表面 PD-1 并阻断其与配体的结合, 解除免疫抑制效应, 从而恢复 T 细胞的免疫监视和杀伤功能, 产生抗肿瘤效应^[1]。基于 1 项多中心、单臂、II 期临床研究结果^[2], 2018 年 12 月, 信迪利单抗注射液被国家药品监督管理局 (NMPA) 批

准用于治疗复发或难治的经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL)。相比进口免疫检查点抑制剂如帕博利珠单抗与纳武利尤单抗, 信迪利单抗具有相似的抗肿瘤作用, 更好的安全性和明显的经济优势^[3]。芜湖市第二人民医院为市属大型综合性三级甲等医院, 肿瘤介入科是芜湖市重点专科, 收治的患者以晚期恶性肿瘤居多, 年均肿瘤介入诊疗例次居于安徽省前列。信迪利单抗注射液为该院用药目录中唯一的国产 PD-1 抑制剂, 使用金额长期位居该院前 10 名,

收稿日期: 2022-01-20

作者简介: 吕元庆, 男, 主管药师, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤临床药学。E-mail: lyqah76@hotmail.com

*通信作者: 王可武, 主任医师。E-mail: 402624423@qq.com

随着临床应用日益增多,其合理性问题逐渐凸显。本研究通过检索相关证据,建立信迪利单抗注射液合理应用评价标准,对芜湖市第二人民医院信迪利单抗注射液用药医嘱进行点评与分析,旨在促进临床合理用药。

1 资料

1.1 资料来源

利用芜湖市第二人民医院信息系统(HIS)调取2021年1月1日—10月31日使用信迪利单抗注射液患者病历资料,多周期使用视为1份资料,排除仅使用1周期信迪利单抗注射液的患者资料。

1.2 评价标准的建立

1.2.1 信迪利单抗超适应证依据 以“信迪利单抗”或“sintilimab”为中英文检索词,通过检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library以及CNKI数据库,检索时间为建库至2021年10月31日。纳入中国临床肿瘤学会(CSCO)最新指南^[4]引用的参考文献、系统性Meta分析、前瞻性II期或III期临床研究,文献检索流程见图1。并对纳入的文献进行证据级别评价,评价标准参考中国临床肿瘤学会(CSCO)指南^[4]采用的标准,见表1。

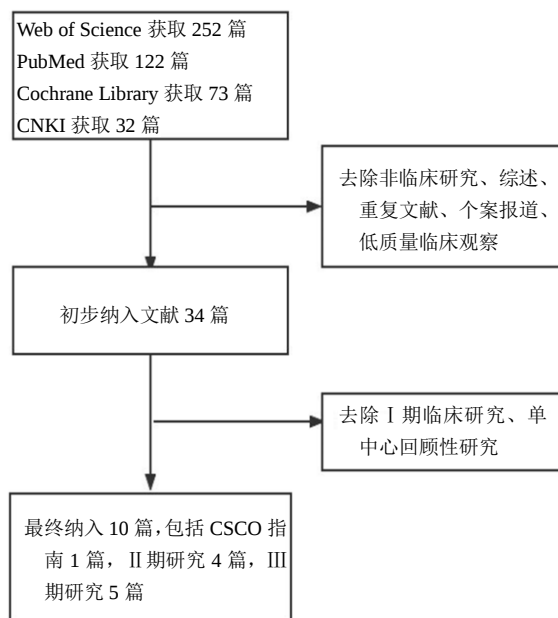


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Flow chart of trial selection process

1.2.2 建立评价标准 以信迪利单抗注射液说明书^[5]为基础,结合《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020版)》^[6]以及1.2.1项中超适应证文献依据^[4, 7-15]初步制定信迪利单抗注射液合理应用评价

表 1 信迪利单抗注射液超适应证依据

Table 1 Summary off-label indications of Sintilimab Injection

超适应证	证据类别	证据强度	推荐级别
错配修复蛋白缺失/高度微卫星不稳定结直肠癌	CSCO 指南	2A	II
敏感驱动基因阴性非鳞非小细胞肺癌	III期临床研究	1A	I
肺鳞癌	III期临床研究	1A	I
肝癌	III期临床研究	1A	I
胃癌	III期临床研究	2A	II
食管癌	II、III期临床研究	2A	II
NK/T细胞淋巴瘤	单臂、II期研究	3	III
子宫颈癌	单臂、II期研究	3	III
子宫内膜癌	单臂、II期研究	3	III

标准,经医院药事管理与药物治疗学委员会抗肿瘤药物管理组批准后形成最终评价标准,见表2。

1.3 评价标准的应用

逐份查阅患者病例资料,将科室、性别、年龄、临床诊断、血常规与生化指标、用法用量、给药间隔以及其他用药情况等信息依次录入Excel表格,不符合评价标准即判定为不合理使用。对于合并1种以上恶性肿瘤的病例咨询抗肿瘤药物管理组肿瘤内科临床专家,确定肿瘤类型。

2 结果

2.1 病例资料概况

共纳入符合要求的病历资料103份,男76例,女27例,肿瘤介入科住院患者最多,构成比为59.22%,病例特点以年龄为60~79岁(78.64%)、临床分期IV期(88.35%)、临床诊断为肺癌(61.16%)患者居多,其中符合说明书适应证1例,超说明书适应证用药102例,构成比99.03%,见表3。

2.2 用药评价

103例患者中,不符合评价标准的类型包括适应证不合理、特殊要求不符合以及用法用量不适宜,构成比依次为33.98%、7.77%、5.83%,未发现存在其他类型不合理情况,见表4。

3 讨论

3.1 病例资料概况

临床科室中肿瘤介入科、放疗科、呼吸内科病例数居于前3位,总构成比为94.18%,其中多数为

表 2 信迪利单抗注射液合理应用评价标准

Table 2 Evaluation criteria for rational application of Sintilimab Injection

指标	评价依据	评价结果
适应证	说明书适应证: (1) 治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤 ^[5] 超说明书适应证: (2) 单药二线或三线治疗错配修复蛋白缺失/高度微卫星不稳定 (dMMR/MSI-H) 转移性结直肠癌 ^[4] (3) 联合培美曲塞与铂类药物一线治疗敏感驱动基因阴性局部晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌 (NSCLC) ^[7] (4) 联合吉西他滨与铂类药物一线治疗局部晚期或转移性肺鳞癌 ^[8] (5) 联合贝伐珠单抗一线治疗既往未接受系统治疗的不可切除或转移性原发性肝癌 ^[9] (6) 单药二线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌 ^[10] (7) 联合化疗一线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌 ^[11] (8) 联合化疗一线治疗局部晚期、复发性或转移性胃/胃食管结合部腺癌 ^[12] (9) 单药治疗复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤 ^[13] (10) 联合安罗替尼治疗复发或转移性子宫颈癌 ^[14] (11) 联合安罗替尼治疗复发或转移性子宫内膜癌 ^[15]	不符合(1)~(11) 中任意 1 项
基线状况	(1) 体能状况评分 ≤ 2 分 (2) 无中重度肝功能不全 (3) 无中重度肾功能不全 (4) 进行血常规检查, 符合治疗要求	不符合(1)~(4) 中任意 1 项
禁忌症	无信迪利单抗或辅料过敏史	不符合
用法用量	(1) 静脉滴注给药, 使用剂量为 200 mg, 滴注时间 30~60 min, 每 3 周给药 1 次 (2) 使用 0.9%氯化钠注射液稀释, 终浓度范围为 1.5~5.0 mg·mL ⁻¹	不符合(1)或(2)
输注注意 事项	(1) 不与任何其他药物使用同一输液管 (2) 输液结束后使用生理盐水冲洗输液管 (3) 与化疗药物联用时, 先给与信迪利单抗 ^[7-8]	不符合(1)或(2) 或(3)
使用对象	(1) 年龄 ≥ 18 周岁 (2) 未怀孕	不符合(1)或(2)
特殊要求	使用前未给与全身性糖皮质激素或免疫抑制剂 (不良反应处理除外) ^[6]	不符合

晚期恶性肿瘤患者, 原发肿瘤类型以肺癌为主, 病例资料基本符合 PD-1 抑制剂适用人群。纳入样本中仅 1 例按信迪利单抗说明书适应证用药, 99.03% 病例超说明书适应证用药, 与目前国内研究相仿^[16], 相比较其他类型抗肿瘤药物, PD-1 抑制剂超说明书适应证比例更高。但超说明书适应证用药并非不合理用药, 说明书适应证的更新往往落后于临床实践, 导致临床超适应证用药较常见^[17]。

3.2 适应证不合理

经评价标准评价后适应症不合理 35 例, 为主要不合理类型。其中敏感驱动基因不明或突变的非

鳞 NSCLC 11 例, 目前使用依据仅有病例报道。ORIENT-11 研究^[7]纳入的病例均为敏感驱动基因阴性非鳞 NSCLC 患者, 研究显示携带表皮生长因子受体 (EGFR) 突变或间变淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的 NSCLC 患者与对 PD-1/PD-L1 抑制剂的低客观缓解率 (ORR) 相关^[18], 并且该类患者使用 PD-1 抑制剂后肿瘤生长率显著增加^[19], 因此未进行基因检测或存在敏感基因突变的 NSCLC 不宜选择任何 PD-1 抑制剂。信迪利单抗治疗 pMMR/MSS 的结直肠癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肾癌、胆管癌等恶性肿瘤均为单中心回顾性研究^[20-24], 病例数较少, 证

表 3 病例资料基本特征

Table 3 Basic characteristics of case data

项目	特征	n/ 例	构成比/%
临床科室	肿瘤介入科	61	59.22
	放疗科	19	18.45
	呼吸内科	17	16.51
	胸心外科	4	3.88
	血液内科	1	0.97
	普外科	1	0.97
性别	男	76	73.79
	女	27	26.21
年龄/岁	<40	1	0.97
	40~59	19	18.45
	60~79	81	78.64
	≥80	2	1.94
临床诊断	肺癌	63	61.16
	胃癌	5	4.85
	食管癌	5	4.85
	肝癌	5	4.85
	结直肠癌	5	4.85
	卵巢癌	3	2.91
	霍奇金淋巴瘤	1	0.97
	NK/T 淋巴瘤	1	0.97
肿瘤分期	其他	15	14.56
	I 期	0	0.00
	II 期	0	0.00
	III 期	12	11.65
	IV 期	91	88.35

表 4 信迪利单抗注射液不合理医嘱类型分布

Table 4 Distribution of types of irrational medical orders for sintilimab injection

不合理类型	n/例	构成比/%	具体问题 (例数)
适应证不合理	35	33.98	未进行基因检测或敏感驱动基因突变的非鳞 NSCLC (11), 小细胞肺癌 (3), 未进行错配修复蛋白检测或错配修复蛋白完整 (pMMR) /微卫星稳定 (MSS) 的结直肠癌 (4), 卵巢癌 (3), 胰腺癌 (2), 胆管癌 (1), 乳腺癌 (1), 阴茎癌 (2), 恶性黑色素瘤 (1), 皮肤鳞癌 (1), 尿路上皮癌 (2), 肾癌 (2), 转移性鳞癌 (1), 鼻咽癌 (1)
特殊要求不符合	8	7.77	信迪利单抗使用前 1 周内给与全身用糖皮质激素 (8)
用法用量不适宜	6	5.83	给药浓度 < 1.5 mg/mL (5), 使用剂量 < 200 mg (1)

3.4 用法用量不适宜

信迪利单抗用法用量不适宜 6 例, 包括给药浓度不适宜 5 例, 使用剂量不合理 1 例。说明书明确规定临用前使用生理盐水进行稀释, 控制药物浓度 1.5~5.0 mg/mL, 使用剂量为 200 mg, 每 3 周用药

剂量较低, 尚需多中心前瞻性对照临床研究证实, 因此未被纳入超适应症使用依据。信迪利单抗应用于恶性黑色素瘤目前仅有 I 期临床研究结果^[25], 其有效性与安全性尚需进一步证实。信迪利单抗治疗卵巢癌、乳腺癌、尿路上皮癌、鼻咽癌等恶性肿瘤仅有个案报道, 而阴茎癌、皮肤鳞癌、转移性鳞癌等肿瘤类型使用信迪利单抗无任何相关依据, 因此信迪利单抗用于以上类型肿瘤不合理。

3.3 特殊要求不符合

103 例使用信迪利单抗的用药医嘱中, 给药前 1 周内进行全身糖皮质激素治疗的患者 8 例, 均为 NSCLC 患者, 糖皮质激素通常用于 NSCLC 患者治疗各种癌症相关症状包括疲劳、呼吸困难、食欲下降和有症状的脑转移。指导原则^[6]明确指出, 除治疗免疫治疗相关不良反应外, 不宜在给药前使用糖皮质激素。研究显示^[26], 在接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中, 基线皮质类固醇使用 ≥ 10 mg 泼尼松等效物与较差的预后相关, 其机制可能与糖皮质激素抑制 IL-2 介导的效应 T 细胞激活并增加免疫抑制性调节性 T 细胞数量, 导致肿瘤免疫微环境失衡有关。Meta 分析^[27]结果显示, 与不服用皮质类固醇的患者相比, 服用类固醇的患者死亡和进展的风险显著增加, 研究同时发现用于减轻不良事件的皮质类固醇不会对 OS 产生负面影响。因此对于正在使用糖皮质激素进行治疗的患者, 不宜立即给与 PD-1 抑制剂信迪利单抗。

1 次, 不得随意增减给药剂量。研究显示^[3]信迪利单抗对于不同肿瘤类型均使用说明书的用法用量, 目前没有相关研究证明超说明书给药途径、给药浓度以及给药剂量与说明书用法用量的非劣效性。因此临床医护人员在使用信迪利单抗前, 应详细阅读

说明书,按操作规范进行给药,并监测患者相关生理指标。

综上,本研究通过建立信迪利单抗注射液合理应用评价标准,能够客观的评价其用药合理性,应用该方法可为其他 PD-1 抑制剂的合理使用提供参考。但本研究同时也存在一定的局限性,本文以适应症为主要参考依据判断信迪利单抗用药合理性,未考虑患者 PD-L1 的表达状况以及经多线治疗后的用药需求。今后信迪利单抗临床研究不断拓展,其合理评价标准宜将逐步更新与完善。因此,药学人员应及时掌握 PD-1 抑制剂的研究动态,规范用药行为,以提高临床合理用药水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱丹,李月阳,宋燕青,等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 120-123.
- [2] Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): A multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12-e19.
- [3] Liu X, Yi Y. Recent updates on sintilimab in solid tumor immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 69.
- [4] 临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)结直肠癌诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 73-80.
- [5] 信迪利单抗注射液说明书 [EB/OL]. (2018-12-24) [2021-10-31]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20190703/%E4%BF%A1%E8%BF%AA%E5%88%A9%E5%8D%95%E6%8A%97%E6%B3%A8%E5%B0%84%E6%B6%B2.pdf>.
- [6] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2020 版) [EB/OL]. (2020-12-30). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml>.
- [7] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: A randomized, double-blind, phase 3 study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646.
- [8] Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1501-1511.
- [9] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [10] Xu J, Li Y, Fan Q, 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]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 4511.
- [11] Shen L, Lu Z, Wang J, et al. LBA52 sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell cancer: First results of the phase III ORIENT-15 study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl_5): 1330.
- [12] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl_5): 1331.
- [13] Tao R, Fan L, Song Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL): A multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 365.
- [14] Xu Q, Chen C, Huang Z, et al. 774P Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced cervical cancer: A prospective, multicenter, single-arm, phase II clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 32(suppl_5): S752-S753.
- [15] Wei W, Ban X, Yang F, et al. 799P Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced endometrial cancer: A prospective open-label, single-arm, phase II clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl_5): S762.
- [16] 汪龙, 张莉, 朱玲娜, 等. 某院免疫检查点抑制剂超适应症用药分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(21): 2250-2254.
- [17] 宁婷婷, 廖靖萍, 于西全, 等. 本院新型抗肿瘤药物的超说明书用药分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(2): 306-310.
- [18] Gainor J F, Shaw A T, Sequist L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis [J]. *Clin Cancer*

- Res, 2016, 22(18): 4585-4593.
- [19] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250.
- [20] 姬颖华, 杨晓煜, 孟祥丽, 等. 盐酸安罗替尼联合信迪利单抗治疗标准治疗失败后微卫星稳定型结直肠癌疗效观察 [J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(8): 719-724.
- [21] 邹杨. 信迪利单抗注射液联合EP方案治疗广泛期小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *中国社区医师*, 2021, 37(2): 90-91.
- [22] Liu Q, Liu R, Zhao Z, et al. 1532P Nab-paclitaxel plus S1 with or without sintilimab in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A single-center, retrospective study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl_4): S943.
- [23] 杜羽, 斯璐, 毛丽丽, 等. 阿昔替尼联合信迪利单抗治疗中高危晚期肾癌的研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(10): 513-516.
- [24] Gou M, Zhang Y, Liu T, et al. PD-1 inhibitors could improve the efficacy of chemotherapy as first-line treatment in biliary tract cancers: A propensity score matching based analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 648068.
- [25] Lian B, Cui C, Si L, et al. IBI310 monotherapy or in combination with sintilimab in patients with advanced melanoma: An open-label phase Ia/1b study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): e15111.
- [26] Arbour K C, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2872-2878.
- [27] Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 546.

【责任编辑 高源】