

2019 年苏州九龙医院信迪利单抗的使用合理性分析

石柳柳, 鲁继光, 龚红健

上海交通大学医学院附属苏州九龙医院, 江苏 苏州 215021

摘要: 目的 了解 2019 年苏州九龙医院信迪利单抗的使用合理性。方法 对苏州九龙医院 2019 年 1 月—2019 年 12 月使用过信迪利单抗的 24 例患者, 63 次用药情况进行回顾性分析, 按原发肿瘤进行分类, 参考说明书及相关文献信息对患者治疗情况进行统计分析, 评价其使用合理性。结果 信迪利单抗主要用于肺恶性肿瘤和结直肠恶性肿瘤, 构成比分别为 25.0%、16.7%; 63 次治疗中, 7 次为单药使用信迪利单抗, 56 次为联合用药; 用药疗程中有 7 例无故中断信迪利单抗的继续治疗; 2 次用量为单次 100 mg, 2 次用量为 200 mg 分 2 次使用 (间隔 3~5 d)。用药不合理主要表现为超适应症用药 (100.0%)、联合用药不合理 (3.2%)、用药疗程不合理 (29.2%) 和用法用量不合理 (6.3%) 4 个方面。结论 苏州九龙医院信迪利单抗的超说明书应用情况普遍存在, 鉴于 PD-1 类药物特殊的抗肿瘤机制, 随着更多相关临床研究加速开展, 信迪利单抗将在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

关键词: 信迪利单抗; PD-1; 超说明书用药; 适应症; 联合用药; 用药疗程; 用法用量; 合理用药

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1694-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.042

Analysis on reasonable use of sintilimab in Suzhou Kowloon Hospital in 2019

SHI Liu-liu, LU Ji-guang, GONG Hong-jian

Suzhou Kowloon Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Suzhou 215021, China

Abstract: Objective To investigate the rationality of sintilimab in Suzhou Kowloon Hospital in 2019. **Methods** The application of sintilimab for 24 patients (63 times) were retrospectively analyzed and evaluated in Suzhou Kowloon Hospital from January 2019 to December 2019. The reasonable use of sintilimab was evaluated according to the classification of primary tumors, drug instructions, and relevant literature information. **Results** Sintilimab was mainly used in lung and colorectal malignancies, accounted for 25.0% and 16.7%. In 63 times of treatment, sintilimab was used as a monotherapy with 7 times, while sintilimab was used as drug combination with 56 times. In the course of treatment, 7 cases were interrupted without reason. There was twice with dosage of 100 mg in a single dose, while twice with dosage of 200 mg in twice dose (interval of 3 — 5 d). The irrational use of sintilimab was mainly manifested in the following four aspects: off-label use (100.0%), irrational combination use (3.2%), irrational medication course (29.2%), and unreasonable usage and dosage (6.3%). **Conclusion** The off-label use of sintilimab is common in Suzhou Kowloon Hospital. In view of the special anti-tumor mechanism of PD-1, with the development of more relevant clinical research, sintilimab will play a greater role in tumor treatment.

Key words: sintilimab; PD-1; off-label drug use; indication; combination of drugs; course of treatment; usage and dosage; rational drug use

信迪利单抗是信达生物制药与礼来公司共同开发的重组全人源免疫球蛋白 G (IgG4) 型抗程序性死亡受体-1 (PD-1) 单克隆抗体^[1], 通过结合 PD-1 并阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合, 解除免疫抑制效应, 激活 T 细胞功能, 增强 T 细胞对肿瘤的免疫监视能力和杀伤能力, 产生肿瘤免疫应答。2018 年 12 月信迪利单抗获国家药品监督管理局批准用

于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤^[2]。目前已开展临床试验的肿瘤类型包括但不限于二线鳞状 NSCLC (ORIENT-3)、一线鳞状 NSCLC (ORIENT-12)、一线非鳞状 NSCLC (ORIENT-11)、先前接受表皮生长因子受体 (EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗失败的 EGFR 突变局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC (ORIENT-31)、一线肝细胞癌 (ORIENT-32)、

收稿日期: 2020-03-11

作者简介: 石柳柳, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: 552444383@qq.com

一线胃癌(ORIENT-16)及一线食管癌(ORIENT-15)等多种实体肿瘤。苏州九龙医院是由香港九龙集团投资兴建,与上海交通大学医学院合作管理的三级甲等综合医院。本院肿瘤科是市级临床重点专科,具备国家药理临床试验肿瘤专业研究资质,临床用药具有一定的地区代表性。本研究旨在分析信迪利单抗的临床应用现状,并对用药合理性进行评价,为临床安全、有效、合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取苏州九龙医院 2019 年 1 月—2019 年 12 月出院患者中所有使用信迪利单抗的病历,排除参加

药物临床试验的患者以及已通过手术切除原发病灶的患者。

1.2 方法

利用医院信息系统(HIS)调取 2019 年 1 月—2019 年 12 月所有使用信迪利单抗的住院病历信息,包括患者姓名、年龄、性别、病历号,逐份查阅电子病历,详细填写使用情况调查表,包括信迪利单抗的用药适应症、联合用药、用药疗程和用法用量。

1.3 评价标准

依据国家药品监督管理局发布的信迪利单抗最新修订的药品说明书,制订信迪利单抗使用的合理性评价标准见表 1。

表 1 合理性评价标准

Table 1 Evaluation criterion of rational use

评价内容	合理标准	不合理
适应症	用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	无上述适应症
联合用药	因可能干扰信迪利单抗的药效学活性,应避免在开始信迪利单抗治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂	在信迪利单抗治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂
用药疗程	开始用药后直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性	无故中断治疗
用法用量	推荐剂量为 200 mg, 每 3 周给药 1 次, 使用 0.9% 氯化钠注射液作为溶剂, 制用量用法超出说明书推荐 最终浓度范围为 1.5~5.0 mg/mL, 静脉输注时间在 30~60 min	

2 结果

2.1 患者基本情况

总共提取 24 例患者, 63 次用药进行分析。其中男性患者 15 例(62.5%), 女性患者 9 例(37.5%), 年龄在 37~79 岁, 平均年龄(61.5±12.3)岁, 40 岁以下 2 例(8.3%), 41~60 岁 8 例(33.3%), 60 岁以上 14 例(58.3%), 老年患者占多数。

2.2 用药适应症

信迪利单抗说明书中适应症为“用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗”, 该适应症为国家药品监督管理局目前批准的唯一适应症。由于尚未在国外上市, 且多数研究仍处于临床试验阶段, 故 24 例患者均评价为超适应症用药, 不合理率 100%, 主要用于肺恶性肿瘤和结直肠恶性肿瘤, 构成比分别为 25.0%、16.7%, 见表 2。

2.3 联合用药

24 例患者在 63 次治疗中, 7 次为单药使用信迪利单抗, 56 次为联合用药。有 2 次使用地塞米松注射液, 防止因合并使用紫杉醇发生严重的过敏反应, 且均在信迪利单抗治疗前使用。故 2 次判为联合用

药不合理, 不合理率为 3.2%。

表 2 超适应症用药情况

Table 2 Distribution of indications

肿瘤类型	n/例	构成比/%
肺恶性肿瘤	6	25.0
结直肠恶性肿瘤	4	16.7
肝恶性肿瘤	3	12.5
胃恶性肿瘤	3	12.5
胰腺恶性肿瘤	2	8.3
外阴恶性肿瘤	2	8.3
肾恶性肿瘤	1	4.2
T 细胞淋巴瘤	1	4.2
前列腺恶性肿瘤	1	4.2
合计	24	100.0

2.4 用药疗程

24 例患者中完成 5 次以上疗程的有 3 例, 完成 3~5 次疗程的有 5 例, 完成 1~2 次的疗程有 16 例。其中 7 例无故中断信迪利单抗的继续治疗, 用药疗程不合理率为 29.2%, 见表 3。

表 3 治疗疗程

Table 3 Course of treatment

治疗疗程/次	n/例	不合理例数	不合理率/%
>5	3	0	0
3~5	5	0	0
1~2	16	7	43.8
合计	24	7	29.2

2.5 用法用量

24 例患者在 63 次治疗中, 均使用 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 作为溶剂, 静脉输注时间均在 30~60 min, 未出现快速推注或其他使用方法。其中 59 次用量为单次 200 mg, 2 次用量为单次 100 mg, 2 次用量为 200 mg 分 2 次使用 (间隔 3~5 d)。说明书推荐剂量为 200 mg 每 3 周给药 1 次, 给药浓度在 1.5~5 mg/mL, 且不建议增加或减少剂量。故 4 次判为用法用量不合理, 不合理率为 6.3%。

2.6 信迪利单抗的使用合理性

24 例使用信迪利单抗的患者中, 不合理用药主要表现为超适应症用药、联合用药不合理、用药疗程不合理和用法用量不合理 4 个方面, 构成比分别为 100.0%、3.2%、29.2%、6.3%, 见表 4。

表 4 不合理使用情况

Table 4 Unreasonable use

不合理类别	n/例	构成比/%
超适应症用药	24	100.0
联合用药不合理	2	3.2
用药疗程不合理	7	29.2
用法用量不合理	4	6.3

3 讨论

3.1 超适应症用药

6 例肺恶性肿瘤患者 26 次应用信迪利单抗, 占总次数的 41.3%。目前, 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗均被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的二线治疗, 其中帕博利珠单抗被批准用于 PD-L1 高表达的 NSCLC 的一线治疗^[3]。Han 等^[4]报道的信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期 NSCLC 的多队列 I 期研究结果显示, 患者肿瘤控制率良好, 患者无进展生存期显著延长, 安全性可。2020 年 1 月, 信达生物制药与礼来公司宣布一项针对非鳞状

NSCLC (ORIENT-11) 临床研究达到主要研究终点^[5]。虽然, 信迪利单抗尚未在中国获批肺癌的适应症, 但越来越多的临床研究将改变肺癌的治疗格局。

5 例结直肠恶性肿瘤患者 10 次应用信迪利单抗, 占总次数的 15.9%。2015 年, 美国霍普金斯医院 Le 等^[6]的研究结果开启了结直肠癌免疫治疗的微卫星不稳定性 (MSI) 时代。MSI 或错配修复基因状态 (MMR) 是目前最佳的疗效预测指标, 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在治疗 MSI-H/dMMR 型肠癌方面取得了良好的治疗效果, 于 2017 年被 FDA 批准用于 MSI-H/dMMR 型肠癌的二线治疗。而对于 MSS/pMMR 型肠癌, 使用 PD-1 疗效不佳, 目前不推荐常规使用^[7]。且 MSI-H/dMMR 型肠癌患者亚群仅占结直肠癌的一小部分 (不足 5%)^[8], 这也限制了 PD-1 在治疗结直肠癌中的有效性。本次研究中, 5 例结直肠恶性肿瘤患者中有 3 例检测且均为 MSS 型。

4 例肝恶性肿瘤患者 8 次应用信迪利单抗, 占总次数的 12.7%。基于 Checkmate 040 和 KEYNOTE-224 研究, 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗获 FDA 批准用于肝细胞癌二线治疗。基于一项既往系统性治疗失败的中国晚期肝细胞癌的全国多中心 II 期临床研究结果^[9], 卡瑞利珠单抗于 2020 年 3 月获 NMPA 批准用于晚期肝癌二线治疗, 成为第一个在中国获批的晚期肝癌 PD-1 药物。2018 年中国临床肿瘤学会 (CSCO) 报道了一项信迪利单抗治疗中国肝胆胰恶性肿瘤的 I 期试验结果^[10], 总体上客观缓解率 (ORR) 为 13.9%, 疾病控制率 (DCR) 在 38.9%, 没有超预期的不良事件发生。目前, 信达生物正在开展信迪利单抗联合 IBI305 对比索拉非尼用于晚期肝细胞癌一线治疗有效性和安全性的随机、开放、多中心研究 (ORIENT-32)^[11]。

3 例胃恶性肿瘤患者 6 次应用信迪利单抗, 占总次数 9.5%。基于 KEYNOTE-012、KEYNOTE-059 和 KEYNOTE-061 研究, 提示帕博利珠单抗在晚期胃癌患者中有较好的疗效和安全性, 且 PD-L1 和 MSI-H 阳性患者的治疗效果佳^[12]。ATTRACTION 2 为一项针对晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的随机双盲多中心的 III 期临床研究, 经 3 年随访结果证实, 纳武利尤单抗用于经治晚期胃或胃食管结合部腺癌患者生存获益显著且持久, 不良反应可控^[13], 于 2020 年 3 月获国家药品监督管理局批准用于相关适应症。2019 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议上,

一项信迪利单抗联合 XELOX 一线治疗胃癌或胃食管交界处细胞癌的 Ib 期研究结果显示客观缓解率 (ORR) 为 85%，疾病控制率 (DCR) 达 100%，安全性可耐受。另一项卡瑞珠单抗联合 CAPOX 一线治疗胃及胃食管交界腺癌的 II 期研究结果显示 ORR 为 65%，DCR 为 98%。

2 例胰腺恶性肿瘤患者 3 次应用信迪利单抗，占总次数的 4.8%。虽然 PD-1 在诸多实体瘤治疗中已显现出令人鼓舞的结果，但是胰腺癌患者在单用 PD-1 时疗效不佳，一项关于抗 PD-L1 单抗的 I 期试验在包括 14 例胰腺癌在内的研究中，未观察到胰腺癌 ORR 的患者^[14]。肿瘤微环境 (TME) 被认为与 PD-1 治疗耐药有关，与细胞因子抑制剂、疫苗、溶瘤病毒、MEK 抑制剂等联合使用可能成为接下来治疗胰腺癌的重要策略^[15]。

此外，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗以及帕博利珠单抗联合阿替替尼已被 FDA 批准用于一线治疗晚期肾细胞癌。而对前列腺癌，目前已有的临床试验结果表明使用免疫检查点抑制剂具有一定获益，但是同时伴随着更高的腹泻和肺炎风险^[16]。

3.2 联合用药

根据药品说明书，信迪利单抗不经过细胞色素 P450 (CYP) 酶或其他药物代谢酶代谢，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响信迪利单抗的药动学。但是在应用信迪利单抗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂，可能干扰信迪利单抗的药效学活性，应避免使用。本次研究中有 2 次治疗在应用信迪利单抗前使用地塞米松注射液，由于患者本身疾病进展，故不能判定是否干扰了信迪利单抗的疗效。

3.3 用药疗程

本次研究中，4 例患者得到了部分缓解 (PR)，13 例患者病情稳定 (SD)，7 例患者病情恶化 (非用药导致)。中断信迪利单抗治疗的 7 例患者中均病情稳定，且用药次数仅 1~2 次。不同于传统化疗药物，PD-1 并不直接作用于肿瘤本身，而是通过激活患者自身免疫系统来治疗肿瘤，多数患者以尝试心态使用信迪利单抗，而在 1~2 次使用后因效果不显著或费用昂贵而放弃进一步治疗。

3.4 用法用量

说明书推荐的用法用量是有循证医学依据，是被充分证实安全、有效的，低剂量用药难以保证药效的发挥，甚至引发耐药事件的发生。本次研究中，

有 2 次治疗减量使用，有 2 次治疗分次使用，均为不合理用药，临床医师应严格按照药品说明书或者指南推荐使用。

目前，在国内批准上市的 PD-1/PD-L1 已有 8 个，包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、德瓦鲁单抗和阿替利珠单抗。由于缺乏在国内新的高级别循证医学证据以及厂商申报审批滞后，部分进口品种在国内获批适应症要远少于 FDA 的批准，而国产品种由于起步较晚，短时间内不能获得长足的进步。昂贵的治疗费用使普通患者望而却步，而随着信迪利单抗在 2019 年底参加国家谈判降价成为第 1 个进入国家医保的药物，“性价比”凸现，并且随着相关临床研究的加速开展，信迪利单抗将在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

综上所述，苏州九龙医院信迪利单抗超说明书应用情况普遍存在，鉴于 PD-1 类药物特殊的抗肿瘤机制，随着更多相关临床研究加速开展，信迪利单抗将在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Innovent Biologics. Tyvyt® (sintilimab): Chinese prescribing information [R]. Suzhou: Innovent Biologics, 2019.
- [2] 治疗霍奇金淋巴瘤的首个国产 PD-1 抗体药物信迪利单抗注射液获批上市 [OL]. [2018-12-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/334158.html>.
- [3] 王钰聪, 徐英辉, 李宏伟, 等. PD1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(4): 965-970.
- [4] Han B, Chu T, Zhong R, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab with Anlotinib as First-line Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 14(10): S129.
- [5] 信迪利单抗联合化疗一线治疗非鳞状非小细胞肺癌达到主要研究终点 [OL]. [2020-01-13]. <https://www.pmasia.com/story/270263-1.shtml>.
- [6] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [7] 陈 功. 结直肠癌免疫治疗现状及进展 [J]. 精准医学杂志, 2019, 34(1): 1-5.
- [8] Lee J J, Chu E. Recent advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy for mismatch repair proficient (pMMR)/ non-MSI-H metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018,

- 17(4): 258-273.
- [9] Qin S, Ren Z, Meng Z, *et al.* Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580.
- [10] 吴 健, 吴丽花, 徐建明, 等. 评估信迪利单抗在既往标准治疗失败的晚期肝脏和胆胰系统恶性肿瘤中国患者中的有效性与安全性 [C]. 第二十一届全国临床肿瘤学大会暨 2018 年 CSCO 学术年会论文集. 厦门: 中国临床肿瘤学会, 2018.
- [11] Oncology - liver cancer. A randomized, open-label, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of the combination of sintilimab and IBI305 compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. (ORIENT-32) [J]. *Biotech Week*, 2019.
- [12] 葛柯乐, 方 成, 吴 骏. 胃癌中免疫检查点抑制剂应用的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(11): 1050-1054.
- [13] A phase III study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2): three-year update data [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4_suppl): 383.
- [14] Brahmer J R, Tykodi S S, Chow L Q, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [15] 赵锦涵, 常 江, 钊莉雪, 等. 免疫检查点抑制剂在胰腺癌联合治疗中的最新进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(9): 1068-1072.
- [16] 翁一鸣, 谌 亮, 宋启斌, 等. 免疫检查点抑制剂联合治疗实体瘤的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(1): 121-130.