

# 103 例患者卡瑞利珠单抗超适应证用药的合理性分析<sup>△</sup>

戴丽\*, 王凤玲, 邢海燕, 汪星辉, 孟祥云<sup>#</sup> (合肥市第二人民医院药学部, 合肥 230011)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-1008-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.025



**摘要** 目的:探讨该院卡瑞利珠单抗超适应证用药的合理性,为临床用药提供参考和依据。方法:选取2019年7月至2022年3月该院使用卡瑞利珠单抗的患者资料,对患者的性别、年龄、肿瘤类型和临床诊断等进行统计分析。依据该院卡瑞利珠单抗超适应证用药评价标准,对选取的病例资料进行用药合理性评价与分析。结果:共纳入103例使用卡瑞利珠单抗的患者,其中47例存在超适应证用药,超适应证用药率为45.63%。47例存在超适应证用药的患者中,25.53%的患者(12例)缺乏循证医学证据,如使用卡瑞利珠单抗治疗肝胆管细胞癌、纤维组织细胞瘤和前列腺癌等。结论:该院卡瑞利珠单抗超适应证用药率较高,循证医学证据级别较低。应加强对卡瑞利珠单抗超适应证用药的管理,限制无循证医学证据的超适应证用药行为,保障患者用药安全。

**关键词** 卡瑞利珠单抗;超适应证用药;合理用药

## Rationality Analysis of Off-Label Indications Use of Carrilizumab in 103 Patients<sup>△</sup>

DAI Li, WANG Fengling, XING Haiyan, WANG Xinghui, MENG Xiangyun (Dept. of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the rationality of off-label indications use of carrilizumab, so as to provide reference and basis for clinical drug use. **METHODS:** Data of inpatients using carrelizumab in the hospital from Jul. 2019 to Mar. 2022 were extracted, and the gender, age, tumor type and clinical diagnosis of patients were statistically analyzed. According to evaluation criteria for off-label indications of camrelizumab in the hospital, the rationality of the extracted cases was evaluated and analyzed. **RESULTS:** A total of 103 patients treated with carrelizumab were included, among which 47 cases were off-label indications, with the rate of 45.63%. Of the 47 patients with off-label indications, 25.53% (12 cases) lacked evidence-based medical evidence, such as the use of carrilizumab in the treatment of hepatobiliary cell carcinoma, fibrous histiocytoma and prostate cancer. **CONCLUSIONS:** The incidence of off-label indications use of carrelizumab in the hospital is relatively high, and the level of evidence-based medicine is relatively low. Therefore, the management of off-label indications use of carrelizumab should be strengthened, and off-label indications use of carrelizumab without evidence-based medicine should be restricted to ensure the medication safety of patients.

**KEYWORDS** Camrelizumab; Off-label indications; Rational drug use

近年来,免疫检查点抑制剂包括程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂作为新型抗肿瘤药物,已成为全球新药研发的热点。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的一种新型人源化免疫球蛋白G4型PD-1抗体,通过阻断PD-1与PD-L1/PD-L2结合,解除对T细胞的免疫抑制效应,产生抗肿瘤作用<sup>[1-2]</sup>。2019年5月,卡瑞利珠单抗获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤<sup>[3]</sup>。相较于铂类等传统抗肿瘤药物,PD-1抑制剂上市时间短,上市前的临床研究有限,往往造成药品说明书的更新滞后于临床实践的发展,因此,临床超说明书用药理

象普遍存在<sup>[4-5]</sup>。本研究依据相关肿瘤指南、查阅相关文献建立卡瑞利珠单抗超适应证用药评价标准,对我院卡瑞利珠单抗超适应证用药进行分析、评价,旨在为卡瑞利珠单抗的合理应用提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

通过医院PASS系统,选取2019年7月至2022年3月我院使用卡瑞利珠单抗治疗的肿瘤患者相关资料,同一患者多周期使用视作1份资料,排除仅使用1个周期卡瑞利珠单抗的患者。

#### 1.2 方法

采用回顾性研究方法,通过医院CIS信息系统收集患者的性别、年龄、肿瘤类型、用法与用量、临床诊断等资料进行统计分析。以NMPA批准的药品说明书(2021年4月更新)为依据,将患者临床诊断超出药品说明书批准的适应证判定为超适应证用药。

<sup>△</sup> 基金项目:安徽省合肥市医学重点学科建设项目(No. 合卫科教[2019]160号)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 18755114250@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学与药事管理。E-mail: 1448972238@qq.com

### 1.3 卡瑞利珠单抗超适应证用药评价标准

超适应证用药需有充分的循证医学证据 (evidence-based medicine, EBM) 的支持。常见的 EBM: 国外药品说明书、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 发布的诊疗规范或临床指南、随机对照试验 (RCT) 的 Meta 分析; 单臂试验; 母试验; 个案报道等。我院药学部结合《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》<sup>[6]</sup>、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2021 年版)》<sup>[7]</sup>、《超说明书用药专家共识》<sup>[8]</sup> 和《超药品说明书用药情况的循证评价》<sup>[9]</sup>, 制定了我院卡瑞利珠单抗超适应证用药评价标准, 见表 1。

表 1 我院卡瑞利珠单抗超适应证用药评价标准

Tab 1 Evaluation criteria for off-label indications use of camrelizumab in our hospital

证据来源	证据等级	评价结果
CSCO 发布的最新指南	I 级	推荐使用
RCT 的 Meta 分析; 大规模 RCT (设计良好, 低度偏倚)	II 级	限制使用 (大多数情况下推荐使用)
小规模或研究方法有缺陷的 RCT; 单臂试验; 母试验	III 级	特殊使用 (某些情况下推荐使用)
个案报道, 临床经验; 无证据	IV 级	不推荐使用

## 2 结果

### 2.1 患者的一般情况

共纳入 103 例使用卡瑞利珠单抗的患者, 其中男性 82 例 (占 79.61%), 女性 21 例 (占 20.39%); 年龄 40~86 岁, 主要集中于 70~79 岁 (42 例, 占 40.78%)。

### 2.2 卡瑞利珠单抗超适应证用药情况

103 例患者的肿瘤类型包括肺癌、食管癌和肝癌等 14 种, 其中肺癌居多, 共 31 例 (占 30.10%); 符合药品说明书适应证的有 56 例 (占 54.37%), 超适应证用药 47 例 (占 45.63%), 见表 2。

表 2 我院卡瑞利珠单抗超适应证用药情况

Tab 2 Off-label indications use of camrelizumab in our hospital

项目	肿瘤类型	病例数	占总病例数的比例/%
适应证用药	食管鳞癌	25	24.27
	肝细胞癌	13	12.62
	霍奇金淋巴瘤	6	5.83
	肺癌	12	11.65
	鳞状非小细胞肺癌	19	18.45
超适应证用药	肾透明细胞癌	7	6.80
	肝胆管细胞癌	5	4.85
	胃癌	4	3.88
	宫颈癌	4	3.88
	前列腺癌	2	1.94
	结肠癌	2	1.94
	卵巢癌	1	0.97
	滑膜肉瘤	1	0.97
	滤泡树突状细胞肉瘤	1	0.97
	纤维组织细胞瘤	1	0.97

### 2.3 卡瑞利珠单抗超适应证用药合理性评价结果

47 例卡瑞利珠单抗超适应证用药中, 19 例 (占 40.43%) 用于治疗鳞状非小细胞肺癌 (squamous non-small cell lung cancer, Sq-NSCLC), 评价为限制使用; 特殊使用为 16 例 (占 34.04%), 分别为治疗肾透明细胞癌 7 例、胃癌 4 例、宫颈癌 4 例和卵巢癌 1 例; 不推荐使用为 12 例 (占 25.53%), 包括治

疗肝胆管细胞癌 5 例、纤维组织细胞瘤 1 例和前列腺癌 2 例等, 见表 3。

表 3 我院卡瑞利珠单抗超适应证用药合理性评价结果

Tab 3 Rational evaluation results of off-label indications use of camrelizumab in our hospital

超适应证用药临床诊断	证据来源	循证评价结果
鳞状非小细胞肺癌	双盲、随机对照 III 期临床试验 <sup>[10]</sup>	限制使用
胃癌	单臂 II 期试验 <sup>[11]</sup>	特殊使用
宫颈癌	单臂 II 期试验 <sup>[12]</sup>	特殊使用
卵巢癌	II 期篮式试验 <sup>[13]</sup>	特殊使用
肾透明细胞癌	II 期篮式试验 <sup>[14]</sup>	特殊使用
肝胆管细胞癌	个案报道 <sup>[15]</sup>	不推荐使用
纤维组织细胞瘤	无	不推荐使用
前列腺癌	无	不推荐使用
滑膜肉瘤	无	不推荐使用
结肠癌	无	不推荐使用
滤泡树突状细胞肉瘤	无	不推荐使用

## 3 讨论

目前, 国内外对超说明书用药的合理性评价无统一标准, 但设计良好、低偏倚的 RCT 是评价药物疗效和安全性的“金标准”<sup>[16]</sup>。然而, 随着肿瘤患者突变基因测序、免疫组化等精准检测技术的广泛应用, 用传统 RCT 评价新型抗肿瘤药物疗效及安全性的成本高、耗时长, 故 2017 年美国推出针对精准肿瘤医学的“母方案” (master protocols) 临床试验设计模式, 包括篮式试验、伞式试验和平台试验<sup>[17]</sup>。其中, 篮式试验不仅所需队列样本较小, 而且缩短了疗效评价时间, 更适于评价 1 种药物或药物组合用于多种疾病或疾病亚型的疗效, 让更多的肿瘤患者获益<sup>[18]</sup>。例如, 篮式试验 NCT01524978 研究是评估维莫非尼在 BRAF V600 突变的非黑色素瘤患者中的疗效<sup>[19]</sup>。但是, 篮式试验一般以客观缓解率 (ORR) 或总生存期 (OS) 为研究终点, 缺乏安全性相关研究, 不属于证据级别高的 EBM<sup>[20]</sup>。本研究旨在评价新型抗肿瘤药物卡瑞利珠单抗在我院的临床应用情况, 故将“母方案”临床试验 (包括篮式试验) 纳入为特殊使用的 EBM。

我院 47 例卡瑞利珠单抗超适应证用药中, 治疗 Sq-NSCLC 的有 19 例 (占 40.43%)。《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南 (2021 版)》<sup>[21]</sup> 中指出, 无驱动基因 Sq-NSCLC 患者一线治疗 I 级推荐帕博利珠单抗单药治疗, 其中 PD-L1 高表达 (肿瘤细胞阳性比例分数  $\geq 50\%$ ) 的患者免疫治疗获益更加显著。目前, 卡瑞利珠单抗治疗 Sq-NSCLC 已获得一项双盲、随机对照 III 期临床试验结果的支持 (NCT03668496 研究)<sup>[10]</sup>。该研究在我国的 53 个机构中心开展, 共纳入了 389 例未经治疗的 III B—IV 期 Sq-NSCLC 患者, 1:1 随机分配至卡瑞利珠单抗联合化疗组、安慰剂联合化疗组 (卡铂+紫杉醇)。结果显示, 卡瑞利珠单抗联合化疗组患者的中位无进展生存期 (mPFS) 为 8.5 个月, 中位 OS (mOS)  $> 18.4$  个月; 安慰剂联合化疗组患者的 mPFS 为 4.9 个月, mOS 为 14.5 个月; 安全性方面, 卡瑞利珠单抗联合化疗组患者 3 级以上药品不良事件发生率低于安慰剂联合化疗组 (10% vs. 14%)。基于该结果, 《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南-2022》<sup>[22]</sup> 将卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和铂类药物作为 IV 期无驱动基因突变 Sq-NSCLC 患者一线治疗的 I 级推荐。

本研究中, 卡瑞利珠单抗超适应证用药评价为特殊使用

的临床诊断包括肾透明细胞癌 7 例、宫颈癌 4 例、胃癌 4 例和卵巢癌 1 例。一项单臂 II 期临床研究 (NCT03816553 研究)<sup>[12]</sup> 评估了卡瑞利珠单抗联合阿帕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  $\geq 2$  种化疗方案, 结果显示, 45 例患者的中位随访时间为 11.3 个月 (范围为 1.0~15.5 个月), ORR 为 55.6% (95%CI 为 40.0%~70.4%), mPFS 为 8.8 个月 (95%CI 为 5.6 个月至未达到), 中位缓解持续时间和 mOS 未达到; 最常见的与治疗相关的 3—4 级药品不良事件为高血压 (24.4%)、贫血 (20.0%) 和疲劳 (15.6%)。目前, 卡瑞利珠单抗联合法米替尼对比含铂化疗治疗宫颈癌的 III 期临床研究正在开展 (NCT04906993 研究)<sup>[23]</sup>。NCT03827837 研究<sup>[24]</sup> 是一项多中心 II 期篮式试验, 旨在评估卡瑞利珠单抗联合法米替尼在晚期肾细胞癌/尿路上皮癌/卵巢癌/宫颈癌/子宫内膜癌患者中的疗效和安全性。Xia 等<sup>[13]</sup> 报道, 37 例铂耐药的复发性卵巢癌患者接受卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗, ORR 为 24.3% (95%CI 为 11.8%~41.2%), mPFS 为 4.1 个月 (95%CI 为 2.1~5.7 个月), mOS 为 18.9 个月 (95%CI 为 10.8 个月至未达到), 中位随访时间为 22.0 个月 (范围为 12.0~23.7 个月), 估计 12 个月的总生存率为 67.2% (95%CI 为 49.4%~79.9%)。Qu 等<sup>[14]</sup> 报道, 38 例晚期或转移性肾细胞癌患者接受卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗, ORR 为 60.5% (95%CI 为 43.4%~76.0%), mPFS 为 14.6 个月 (95%CI 为 6.2 个月至未达到)。NCT03631615 研究<sup>[11]</sup> 是一项纳入 36 例局部晚期胃腺癌患者的单臂 II 期临床试验, 所有患者接受卡瑞利珠单抗联合化疗治疗, 结果显示, 患者的病理完全缓解率为 33.3% (95%CI 为 18.6%~51.0%), PFS  $\geq 2$  年、OS  $\geq 2$  年的患者分别占 66.9%、76.1%。上述研究结果表明, 卡瑞利珠单抗在相关肿瘤患者中表现出有效的抗肿瘤活性, 但仍需开展更大样本的临床研究进一步验证。

检索发现, 目前仅有 1 篇文献报道卡瑞利珠单抗联合靶向药物治疗 1 例复发性肝内胆管癌患者, 患者疾病得到控制, 无进展生存期为 10 个月<sup>[15]</sup>。检索美国国家癌症研究所及 NMPA 药品评审中心关于卡瑞利珠单抗的临床试验登记与备案信息, 发现至今尚无卡瑞利珠单抗治疗肝胆管细胞癌、纤维组织细胞瘤、前列腺癌、滑膜肉瘤、结肠癌和滤泡树突状细胞肉瘤相关临床试验的开展, 亦无相关 EBM 支持, 故尚不支持卡瑞利珠单抗用于治疗以上 6 个病种。

综上所述, 我院卡瑞利珠单抗超适应症用药现象普遍, 且卡瑞利珠单抗为国产原研药, 尚在新药的 5 年监测期内, 缺乏基于真实世界的药品上市后安全性评价。因此, 需要加强管理: (1) 临床医师。应限制卡瑞利珠单抗用于治疗肝胆管细胞癌、纤维组织细胞瘤和前列腺癌等无 EBM 支持的超适应症用药行为, 前置处方审核系统弹窗提醒临床医师调整给药方案; 超适应症用药前, 临床医师应制定超适应症用药可能引发的药品不良反应的应急预案, 并预先告知患者及其家属治疗方案的利弊, 同时签署患者知情同意书。(2) 药学部。成立新型抗肿瘤药物超适应症用药点评小组, 对方/医嘱进行常态化点评; 对于已有充分的 EBM 支持的超适应症用药, 应在医务处备案, 药学部负责追踪分析评价; 对于无 EBM 支持的超适应症用药, 应及时反馈给临床, 进行超常预警。(3) 医务处。

应进一步加大监管和处罚力度, 减少不合理用药。三方通力合作, 共同保障患者用药安全, 降低医疗风险。

## 参考文献

- [1] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580.
- [2] MO H, HUANG J, XU J, 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.
- [3] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [4] 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.
- [5] 秦小莉, 高秀容, 徐敏, 等. 历年广东省药学会超药品说明书用药目录概况与分析: 以抗肿瘤药品为例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(15): 1553-1556.
- [6] 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(3): 436-438.
- [7] 国家卫生健康委员会医政医管局. 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 (2021 年版) 的通知 [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-03-15]. [http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202112/0fb3f04092b4d\\_67be3b3e89040d8489.shtml](http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202112/0fb3f04092b4d_67be3b3e89040d8489.shtml).
- [8] 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.
- [9] 王莹, 廖承瑾, 张天钦, 等. 超药品说明书用药情况的循证评价 [J]. *中国药物评价*, 2016, 33(5): 436-439.
- [10] REN S X, CHEN J H, XU X X, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-Sq): a phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(4): 544-557.
- [11] TANG Z Q, WANG Y, LIU D, et al. The neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6807.
- [12] 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.
- [13] XIA L F, PENG J, LOU G, et al. Antitumor activity and safety of camrelizumab plus famitinib in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: results from an open-label, multicenter phase 2 basket study [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003831.
- [14] QU Y Y, ZHANG H L, GUO H Q, et al. Camrelizumab plus famitinib in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: data from an open-label, multicenter phase II basket study [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5838-5846.
- [15] HUANG P X, ZHOU Y T, CHEN Y. Significant response to camrelizumab plus targeted drugs in recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(3): 817-824.

(下转第 1015 页)