**第二部分　各系统肿瘤的药物临床**

**应用指导原则**

**呼吸系统肿瘤用药**

一、吉非替尼 Gefitinib

**制剂与规格：**片剂：250mg

**适应证：**表皮生长因子受体（EGFR）基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR敏感突变。

2.肿瘤组织和血液均可用于EGFR基因突变检测，但组织检测优先。

3.治疗期间因药物毒性不可耐受时，可在同一代药物之间替换，如疾病进展则不能在同一代药物之间替换。

4.治疗过程中影像学显示缓慢进展但临床症状未发生恶化的患者，可以继续使用原药物；发生局部进展的患者，可以继续使用原药物加局部治疗；对于快速进展的患者，建议改换为其他治疗方案。（本条标准也适用于其他EGFR酪氨酸激酶抑制剂、ALK酪氨酸激酶抑制剂和ROS1酪氨酸激酶抑制剂）

5.用药期间必须注意常见的皮肤黏膜反应和腹泻；应特别注意间质性肺炎、肝脏毒性和眼部症状的发生。

6.避免与CYP3A4强诱导剂或强抑制剂联合使用。服用华法林的患者应定期监测凝血酶原时间或INR的改变。能显著且持续升高胃液pH值的药物有可能会降低吉非替尼的血药浓度，从而降低吉非替尼疗效。

**※**7.在某些肿瘤急症的情况下如脑转移昏迷或呼吸衰竭，在充分知情的情况下，对不吸烟的肺腺癌患者可考虑使用。一旦病情缓解，必须补充进行EGFR突变的组织或血液检测。（本条标准也适用于其他EGFR酪氨酸激酶抑制剂）

二、厄洛替尼 Erlotinib

**制剂与规格：**片剂：150mg

**适应证：**EGFR基因具有敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR敏感突变。

2.肿瘤组织和血液均可用于EGFR基因突变检测，但组织检测优先。

3.有脑转移的EGFR基因突变的NSCLC患者可考虑使用厄洛替尼。

4.用药期间必须注意常见的皮肤黏膜反应和腹泻。应特别注意间质性肺炎、肝功能异常和眼部症状的发生。

5.避免与CYP3A4强抑制剂或强诱导剂联合使用。避免厄洛替尼与能显著且持续升高胃液pH值的药物合用。

6.吸烟会导致厄洛替尼的暴露量降低，建议患者戒烟。

**※**7.在美国，厄洛替尼获批与吉西他滨联合用于局部晚期、无法切除或转移性胰腺癌的一线治疗，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为l00mg，每人一次。

三、埃克替尼Icotinib

**制剂与规格：**片剂：125mg

**适应证：**EGFR基因具有敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR敏感突变。

2.肿瘤组织和血液均可用于EGFR基因突变检测，但组织检测优先。

3.有脑转移的EGFR基因突变的NSCLC患者，可优先选择埃克替尼。

4.不良反应主要为常见的I、Ⅱ度皮疹和腹泻，应特别关注间质性肺炎的发生。

5.埃克替尼主要通过CYP450系统的CYP2C19和CYP3A4代谢，对CYP2C9和CYP3A4有明显的抑制作用，与该代谢酶诱导剂和底物药物合用时应注意潜在的药物相互作用。

四、阿法替尼Afatinib

**制剂与规格：**片剂：30mg、40mg

**适应证：**

1.具有EGFR基因敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC，既往未接受过EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗。

2.含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的NSCLC。

**合理用药要点：**

1.一线治疗EGFR基因敏感突变的晚期NSCLC患者，用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR基因敏感突变。肿瘤组织和血液均可用于EGFR基因突变检测，但组织检测优先。

2.虽然药品说明书显示阿法替尼不需进行基因检测可用于二线治疗含铂化疗期间或化疗后进展的晚期肺鳞状细胞癌患者，但仍然不推荐用于EGFR基因突变阴性的患者。

3.对于非常见EGFR基因突变患者，优先使用阿法替尼。

4.推荐剂量为40mg，每日一次，可根据患者耐受性进行剂量调整，剂量调整方案见表2。

**表2 阿法替尼推荐剂量调整方案**

|  |  |
| --- | --- |
| **CTCAE**a**（4.0版）****药物相关不良事件** | **阿法替尼的建议给药量** |
| 1～2级 | 不中断b | 不调整剂量 |
| 2级（延长c或不耐受）或≥3级 | 中断直到恢复至0/1级b | 以减量10mg递减继续d |

a美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准3.0版。

b发生腹泻时，应立即使用抗腹泻药物（如洛哌丁胺），并且对于持续腹泻的情况应继续用药直到腹泻停止。

c腹泻＞48小时和/或皮疹＞7天。

d如果患者不能耐受每天20mg，应考虑永久停用本品。

5.对于临床医生评价为耐受性差的患者，可使用30mg作为推荐剂量。

6.阿法替尼不应与食物同服，应当在进食后至少3小时或进食前至少1小时服用。

7.用药期间必须注意腹泻、皮肤相关不良反应、间质性肺炎等不良事件。

8.如需要使用P-糖蛋白（P-gp）抑制剂，应采用交错剂量给药，尽可能延长与阿法替尼给药的间隔时间。P-gp抑制剂应在阿法替尼给药后间隔6小时（P-gp抑制剂每天两次给药）或12小时（P-gp抑制剂每天一次给药）给药。

9.阿法替尼不通过CYP酶系代谢，体外试验研究显示与CYP抑制剂或诱导剂联用时，对阿法替尼的暴露量无明显影响。

10.本品含有乳糖，患有罕见遗传性半乳糖不耐症、乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应服用此药品。

五、达可替尼 Dacomitinib

**制剂与规格：**片剂：15mg

**适应证：**单药用于EGFR19外显子缺失突变或21外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR19外显子缺失突变或21外显子L858R置换突变阳性的患者。

2.建议患者接受本药物治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

3.推荐剂量为45mg口服，每日一次，可与食物同服，也可不与食物同服。对于临床医生评价为耐受性差的年老体弱患者，起始剂量可从30mg口服、每日一次开始。

4. 达可替尼常见不良反应为腹泻（87%）、皮疹（69%）、甲沟炎（64%）、口腔黏膜炎（45%）、皮肤干燥（30%）等。应特别关注间质性肺炎的发生。

5.如果出现不良反应，应根据患者的耐受性，以每次减量15mg的方式逐步降低本品的剂量：（1）首次减量至30mg，每日一次；（2）第二次减量至15mg，每日一次。如果患者不耐受15mg，每日一次的给药剂量，应该永久停用。在呼吸系统症状恶化且可能预示间质性肺炎（例如呼吸困难、咳嗽和发热）的患者中暂时停用本品并立即进行间质性肺炎的诊断。如果确诊为任何级别的间质性肺炎，则永久停用本品。

6.不建议对轻中度肾功能或肝功能损伤的患者调整剂量。尚未确定重度肾功能或肝功能损伤患者的本品推荐剂量。

7.服用本品时，避免同时使用质子泵抑制剂。可使用局部作用的抗酸剂或H2受体拮抗剂代替质子泵抑制剂；必须临时服用H2受体拮抗剂的情况下，至少提前6小时或滞后10小时后给予本品。

8.服用本品时，避免同时使用CYP2D6底物，因为CYP2D6底物浓度略微增加可能产生严重的或危及生命的毒性。

六、奥希替尼Osimertinib

**制剂与规格：**片剂：40mg、80mg

**适应证：**

1.具有EGFR19外显子缺失突变或21外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的一线治疗。

2.既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR-T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.一线用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR19外显子缺失突变或21外显子L858R置换突变阳性的患者。对于既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展的患者，用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的检测方法检测到EGFR-T790M突变。

2.肿瘤组织和血液均可用于EGFR突变检测，但组织检测优先。

3.EGFR突变阳性的脑转移或脑膜转移患者推荐优先使用奥希替尼。

4.用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻，需注意心电图QTc间期延长，应特别注意间质性肺炎的发生。

5.避免与CYP3A4强诱导剂、BCRP底物以及P-gp底物联合使用。

七、克唑替尼 Crizotinib

**制剂与规格：**胶囊：200mg、250mg

**适应证：**

1.间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。

2.ROS1阳性的晚期NSCLC患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的ROS1或ALK检测方法检测到的ROS1阳性或者ALK阳性。

2.用药期间必须注意常见的肝功能异常和视觉异常，在治疗开始的最初两个月应每周检测一次，之后每月检测一次患者的肝功能，肝损伤患者应谨慎使用克唑替尼进行治疗。

3.如果出现CTCAE（5.0版）3级或4级的不良事件，需按以下方法减少剂量：（1）第一次减少剂量：口服，200mg，每日两次。（2）第二次减少剂量：口服，250mg，每日一次；如果每日一次口服250mg克唑替尼胶囊仍无法耐受，则永久停服。

4.应避免合并使用CYP3A强抑制剂或CYP3A强诱导剂，如果无法避免合并使用CYP3A强抑制剂，应减少克唑替尼的剂量。应谨慎与中度CYP3A抑制剂合并用药。

**※**5.用于cMET14外显子跳跃突变的晚期NSCLC患者。

八、阿来替尼 Alectinib

**制剂与规格：**胶囊：150mg

**适应证：**ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.患者用药前必须获得经国家药品监督管理局批准的检测方法证实的ALK阳性结果。

2.建议患者接受本药物治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

3.推荐剂量为600mg，每日两次，随餐口服。如出现不良事件，应根据患者耐受性，以每次减量150mg的方式逐步降低本品的剂量：（1）首次减量：450mg，每日两次。（2）第二次减量：300mg，每日两次；如果患者不能耐受300mg每日两次的给药剂量，应该永久停用。

4.基线时应监测肝功能，包括ALT、AST和总胆红素，在最初治疗的3个月内每两周监测一次，之后定期进行监测。

5.建议患者报告任何原因不明的肌痛、触痛或虚弱，评估肌酸磷酸激酶（CPK）水平，在第一个月治疗期间每两周评估一次，随后在临床上根据患者报告的症状按需进行评估。

6.确诊患有间质性肺病/非感染性肺炎的患者应立即中断本品治疗，如果没有发现其他间质性肺病/非感染性肺炎的潜在病因，则应永久停药。

7.在服用阿来替尼时及治疗停止后至少7天内，应建议患者避免长时间阳光暴晒。此外，应建议患者使用防紫外线A（UVA）/紫外线B（UVB）的广谱防晒霜和润唇膏（SPF≥50），防止可能的晒伤。

8.应根据临床指征监测心率和血压。如果发生无症状心动过缓，则无需调整剂量；如果患者发生症状性心动过缓或危及生命的事件，应对合并用药中已知引发心动过缓的药物（如降压药）进行评估，并依据说明书调整剂量。

九、塞瑞替尼 Ceritinib

**制剂与规格：**胶囊：150mg

**适应证：** ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的间变性淋巴瘤激酶检测方法检测到的ALK阳性。

2.本品的推荐剂量为每日一次，每次450mg，每天在同一时间口服给药，药物应与食物同时服用。根据患者个体的安全性或耐受性，在治疗过程中可能需要暂时中断使用本品或下调剂量，应以150mg的下调幅度逐渐减少本品的日剂量。应注意早期识别药物不良反应并及早给予标准的支持性治疗措施。对于无法耐受每日随餐服用150mg剂量的患者，应停用本品。

3.用药期间须注意胃肠道不良反应、肝毒性、间质性肺炎/非感染性肺炎、心律失常、高血糖等不良反应。

4.本品治疗期间应避免联合使用强效CYP3A抑制剂。如果必须同时使用强效CYP3A抑制剂，则应将塞瑞替尼的剂量减少约三分之一，取整至最接近的150mg整数倍剂量。

5.如果本品与P-gp抑制剂联合使用，可能导致本品浓度升高，注意监测不良反应。

**※**6.基于一项发表于JCO的Ⅱ期临床研究，在经化疗治疗后的ROS1重排的NSCLC患者可选择塞瑞替尼进行治疗。

**十**、阿美替尼 Almonertinib

**制剂与规格：**片剂：55mg

**适应证：**既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR-T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.阿美替尼推荐剂量为110mg，每天一次口服，空腹或餐后服用均可，整片吞服，不要咀嚼或压碎。对于无法整片吞咽药物和需经鼻胃管喂饲的患者，可将药片直接溶于不含碳酸盐的饮用水中完全分散后服用。

2.用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的检测方法检测到EGFR-T790M突变。肿瘤组织和血液均可用于EGFR突变检测，组织检测优先。

3.阿美替尼常见不良反应为皮疹（18%）、血肌酸磷酸激酶升高（17%）和瘙痒（12.7%）等，腹泻的发生率相对较低（6.7%）。推荐剂量下迄今无间质性肺炎的发生，但仍需在服药期间注意。

4.避免与CYP3A4强诱导剂和强抑制剂联合使用，应慎用为BCRP和P-gp敏感底物的窄治疗窗药物。避免与升高血肌酸磷酸激酶的药物（如他汀类药物）联合使用。

十一、贝伐珠单抗 Bevacizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1.贝伐珠单抗不适用于晚期肺鳞状细胞癌的治疗。

2.有严重出血或者近期曾有咯血、肿瘤侵犯大血管的患者不应接受贝伐珠单抗治疗。

3.贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗最多6个周期，随后给予贝伐珠单抗单药维持治疗或与可用于维持治疗的化疗药物如培美曲塞联合维持治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4.贝伐珠单抗推荐剂量为15mg/kg，每3周给药一次。也可以使用7.5mg/kg，每3周给药一次。

5.出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：（1）严重胃肠道不良反应（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），内脏瘘形成。（2）需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症。（3）重度出血（例如需要干预治疗）。（4）重度动脉血栓事件。（5）危及生命（4级）的静脉血栓栓塞事件，包括肺栓塞。（6）高血压危象或高血压脑病。（7）可逆性后部脑病综合征。（8）肾病综合征。

6.如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：（1）择期手术前4～6周，手术后至少28天及伤口完全恢复之前。（2）药物控制不良的重度高血压。（3）中度到重度的蛋白尿需要进一步评估。（4）重度输液反应。

**※**7.在欧盟，贝伐珠单抗联合厄洛替尼获批用于EGFR基因具有敏感突变的、不可手术切除的晚期、转移性或复发性非鳞状NSCLC患者的一线治疗，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。

十二、重组人血管内皮抑制素 Endostatin

**制剂与规格：**针剂：15mg（3ml）/瓶

**适应证：**本品联合长春瑞滨/顺铂（NP）化疗方案用于治疗初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期NSCLC患者。

**合理用药要点：**

1.重组人血管内皮抑制素与NP方案联合至4个周期，然后采用本品进行维持治疗。本品适用于初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期NSCLC患者。

2.如果出现以下状况，需暂停使用重组人血管内皮抑制素：（1）出现相关心脏毒性反应时，如≥3度或≤2度且毒性反应持续存在。（2）≥3度皮肤过敏反应。

3.重组人血管内皮抑制素主要相关不良事件发生率：基于IV期研究结果，发生率分别为：心律失常（0.7%）、心功能下降（0.2%）、出血（0.4%）、过敏反应（0.2%）。

4.过敏体质或对蛋白类生物制品有过敏史者慎用。

5.有严重心脏病或病史者慎用，本品临床使用过程中应定期检测心电图。

十三、安罗替尼 Anlotinib

**制剂与规格：**胶囊：8mg、10mg、12mg

**适应证：**

1.本品单药适用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。对于存在EGFR基因突变或ALK阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的靶向药物治疗后进展、且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发。

2.本品单药适用于既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.使用安罗替尼前无需进行基因检测，但对于存在EGFR基因突变或ALK融合阳性的患者，在开始安罗替尼治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展、且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发。

2.中央型肺鳞状细胞癌或具有大咯血风险的患者、重度肝肾功能损伤的患者禁用。

3.安罗替尼有增加发生出血事件和发生血栓/栓塞事件的风险，因此，具有出血风险、凝血功能异常的患者、具有血栓/卒中病史的患者以及服用抗凝药物及相关疾病的患者应慎用。

4.老年患者（≥65岁）使用安罗替尼时，无需调整用药剂量。

5.用药期间应密切关注高血压的发生，常规降压药物可有效控制患者血压。

6.避免与CYP1A2和CYP3A4的强抑制剂和强诱导剂联用。

十四、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格**：注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证**：本品单药适用于既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的二线治疗，需排除EGFR基因突变和ALK融合的患者。

**合理用药要点：**

1.局部晚期或转移性NSCLC成人患者，既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受。

2.患者必须为EGFR阴性和ALK阴性。

3.只要观察到临床获益，应继续纳武利尤单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

4.纳武利尤单抗在中国基于CheckMate 078研究，获批的剂量是3mg/kg，每2周一次，60分钟输注。在欧美，基于PPK研究，纳武利尤单抗已经获批固定剂量，480mg、每4周一次或者240mg、每2周一次，30分钟输注。

5.根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或停药。不建议增加或减少剂量。

6.发生4级或复发性3级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用纳武利尤单抗。

7.老年患者（≥65岁）无需调整剂量。

8.轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。重度肾功能损伤患者的数据有限。

9.轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究，重度（总胆红素、ALT或AST＞3倍正常值上限）肝功能损伤患者必须慎用本品。

10.纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在纳武利尤单抗治疗期间或纳武利尤单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月）。

11.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素。若使用糖皮质激素免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需至少1个月的时间逐渐减量至停药。快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了糖皮质激素但仍恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素性免疫抑制治疗。

12.在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

13.如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。

14.纳武利尤单抗注射液每毫升含0.1mmol（或2.5mg）钠，在对控制钠摄入的患者进行治疗时应考虑这一因素。

15.纳武利尤单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经CYP450或其他药物代谢酶代谢，因此，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纳武利尤单抗的药代动力学性质。

**※**16.在美国，纳武利尤单抗获批用于接受过含铂方案化疗以及至少一种其他疗法的小细胞肺癌，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为240mg固定剂量，每2周一次，30分钟输注。

十五、帕博利珠单抗Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1.帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗药适用于EGFR基因突变阴性和ALK阴性的转移性非鳞状NSCLC的一线治疗。

2.帕博利珠单抗适用于由国家药品监督管理局批准的检测评估为PD-L1肿瘤比例分数（TPS）≥1%的EGFR基因突变阴性和ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗。

3.帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状NSCLC患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1.只要观察到临床获益，应继续使用帕博利珠单抗治疗至疾病进展或发生不可接受的毒性，有可能观察到非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤出现暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

2.帕博利珠单抗经国家药品监督管理局获批的首个一线肺癌适应证是基于全球Ⅲ期临床研究KEYNOTE-189研究结果，在中国获批的肺癌适应证剂量是200mg固定剂量，通过静脉注射给药，每3周一次，每次持续至少30分钟。

3.在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

4.根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

5.发生4级或复发性3级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用帕博利珠单抗。

6.老年患者（≥65岁）无需调整剂量。

7.轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。

8.轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中重度肝功能损伤患者中进行本品的相关研究。

9.帕博利珠单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在帕博利珠单抗治疗期间或帕博利珠单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月）。

10.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至≤1级时，需至少一个月的时间逐步减少糖皮质激素的用量直至停药。基于有限的临床研究数据，发生糖皮质激素无法控制的免疫相关性不良反应时可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。如果不良反应保持在≤1级，且糖皮质激素剂量已降至每天≤10mg泼尼松或等效剂量，则可在最后一次帕博利珠单抗给药后12周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

11.在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用帕博利珠单抗治疗。

12.如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止帕博利珠单抗治疗。

13.帕博利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经CYP450或其他药物代谢酶代谢，因此，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帕博利珠单抗的药代动力学性质。

**※**14.美国FDA、欧盟EMA和日本PMDA批准帕博利珠单抗的适应证还包括：在排除EGFR或ALK阳性基础上，用于PD-L1表达≥1%的晚期NSCLC二线单药治疗。美国FDA批准帕博利珠单抗单药适用于经铂类为基础的化疗方案以及至少一种其他疗法治疗失败的晚期小细胞肺癌患者（即三线及三线以上的治疗）。美国FDA还批准帕博利珠单抗单药用于治疗成人和儿童不可切除或转移性MSI-H或错配修复缺陷的实体瘤以及肿瘤突变负荷高（TMB-H）的无法切除或转移性实体瘤（包括小细胞肺癌）。美国FDA批准的用法除每次200mg、每3周一次之外，还包括每次400mg，每6周一次。目前国内尚未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下、按照FDA批准的用法正确使用。

十六、度伐利尤单抗 Durvalumab

**制剂与规格：**注射液：120mg（2.4ml）/瓶、500mg（10ml）/瓶

**适应证：**度伐利尤单抗适用于在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、Ⅲ期NSCLC患者的治疗。

**合理用药要点：**

1.度伐利尤单抗的使用方法是10mg/kg，静脉注射给药，每2周一次，每次输注需超过60分钟，直至出现疾病进展或不能耐受的毒性。最长使用不超过12个月。

2.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据免疫相关性不良反应的类型和严重程度，暂停给药或永久停药，不建议增加或减少剂量。

3.尚未确立度伐利尤单抗在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。老年患者（≥65岁）、轻度肝功能损伤患者、轻度和中度肾功能损伤患者，均无需进行剂量调整。在中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，如经医师评估使用本品预期获益大于风险，需在医师指导下谨慎使用。

**※**4.美国FDA还批准了度伐利尤单抗联合依托泊苷/卡铂或顺铂用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为1500mg固定剂量，与依托泊苷/卡铂或顺铂联用时，应首先给予度伐利尤单抗，每3周一次；与化疗联用结束后每4周一次，单药维持至疾病进展。

十七、卡瑞利珠单抗Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂适用于EGFR基因突变阴性和ALK阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞NSCLC的一线治疗。

**合理用药要点：**

1.用药前必须明确诊断为EGFR突变阴性和ALK阴性的非鳞NSCLC。

2.应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

3.本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为200mg，每次持续30～60分钟，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。当卡瑞利珠单抗联合化疗给药时，应首先给予卡瑞利珠单抗静脉滴注，间隔至少30分钟后再给予化疗。

4.有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

5.如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表1所述。

6.目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7.目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

8.本品尚无在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

9.本品在≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

10.不建议在妊娠期间使用本品治疗。

11.因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

12.反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，共731例（74.1%）发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径≤2mm，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按照附表2分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医师，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括内脏器官），必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

十八、阿替利珠单抗 Atezolizumab

**制剂与规格：**注射液：1200mg（20ml）/瓶

**适应证：**阿替利珠单抗与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1.阿替利珠单抗的用法是固定剂量1200mg，通过静脉注射给药，诱导期联合卡铂和依托泊苷方案每3周一次，治疗4个周期后进入无化疗的维持期；首次给药至少持续60分钟，后续可至少30分钟。

2.患者可接受阿替利珠单抗治疗直至无临床获益或出现不可接受的毒性。如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗。应对疾病进展后继续使用阿替利珠单抗 治疗的患者开展密切监测，4～8周内重复肿瘤疗效评估。

3.对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估 以确认病因或排除其他病因。根据免疫相关性不良反应的类型和严重程度，可能需要暂停给药或永久停药，不建议增加或减少剂量，详见附表1。

4.在使用本品之前应尽量避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫相关性不良反应。在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不建议重新使用阿替利珠单抗治疗。

5.尚未确立阿替利珠单抗在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。老年患者（≥65岁）、轻度肝功能损伤患者、轻度和中度肾功能损伤患者，无需调整剂量。在中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，如经医师评估使用本品预期获益大于风险，需在医师指导下谨慎使用。

**※**6.美国FDA批准阿替利珠单抗的适应证还包括：尿路上皮癌、NSCLC、三阴性乳腺癌。目前国内尚未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下、按照每个瘤肿批准的用法正确使用。

十九、依维莫司Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**无法手术切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1.本品的推荐剂量为10mg每日一次口服给药，在每天同一时间服用。

2.用一杯水整片送服本品片剂，不应咀嚼或压碎。对于无法吞咽片剂的患者，用药前将本品片剂放入一杯水中（约30ml）轻轻搅拌至完全溶解（大约需要7分钟）后立即服用。用相同容量的水清洗水杯并将清洗液全部服用，以确保服用了完整剂量。

3.只要存在临床获益就应持续治疗，或使用至出现不能耐受的毒性反应时。

4.在肾功能损伤患者中没有进行本品临床研究。预期肾功能损伤不会影响药物暴露，在肾功能损伤患者中不推荐调整依维莫司剂量。

5.本品具有免疫抑制性，在开始本品治疗前应彻底治疗已经存在的侵入性真菌感染。

6.对本品有效成份、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。在使用依维莫司和其他雷帕霉素衍生物患者中已观察到的过敏反应表现包括但不限于：过敏、呼吸困难、潮红、胸痛或血管性水肿（例如，伴或不伴呼吸功能不全的气道或舌肿胀）。

7.口腔炎包括口腔溃疡和口腔黏膜炎。在临床试验中，发生率为44%～86%，4%～9%的患者报告了3级或4级口腔炎。口腔炎大部分在治疗的前8周内发生。如果发生口腔炎，建议使用局部治疗。

8.避免联用CYP3A4强效抑制剂和诱导剂以及P-gp抑制剂。