

# 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2024 年版)

# 目 录

## 第一部分 新型抗肿瘤药物临床应用基本原则

一、病理组织学确诊后方可使用	001
二、部分需靶点检测后方可使用	001
三、严格遵循适应证用药	009
四、合理选择适宜的抗肿瘤药物	009
五、特殊情况下的药物合理使用	009
六、重视药物相关性不良反应	010

## 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	011
二、厄洛替尼	013
三、埃克替尼	013
四、阿法替尼	015
五、达可替尼	016
六、奥希替尼	018
七、阿美替尼	020
八、伏美替尼	021
九、贝福替尼	022
十、瑞齐替尼	023
十一、瑞厄替尼	024
十二、舒沃替尼	025
十三、克唑替尼	026
十四、阿来替尼	028
十五、塞瑞替尼	030
十六、恩沙替尼	031
十七、布格替尼	032
十八、洛拉替尼	034
十九、伊鲁阿克	036
二十、依奉阿克	038
二十一、贝伐珠单抗	039
二十二、重组人血管内皮抑制素	041
二十三、安罗替尼	042
二十四、依维莫司	044
二十五、普拉替尼	046
二十六、塞普替尼	047
二十七、赛沃替尼	048
二十八、谷美替尼	050
二十九、伯瑞替尼	051
三十、特泊替尼	053
三十一、卡马替尼	054
三十二、达拉非尼	056

三十三、曲美替尼	057
三十四、恩曲替尼	059
三十五、安奈克替尼	061
三十六、瑞普替尼	063
三十七、纳武利尤单抗	065
三十八、帕博利珠单抗	069
三十九、度伐利尤单抗	072
四十、阿替利珠单抗	074
四十一、卡瑞利珠单抗	077
四十二、替雷利珠单抗	079
四十三、信迪利单抗	080
四十四、伊匹木单抗	082
四十五、舒格利单抗	084
四十六、特瑞普利单抗	086
四十七、斯鲁利单抗	088
四十八、派安普利单抗	090
四十九、阿得贝利单抗	092
五十、贝莫苏拜单抗	094
五十一、依沃西单抗	096

#### 消化系统肿瘤用药

一、索拉非尼	098
二、瑞戈非尼	099
三、仑伐替尼	101
四、多纳非尼	102
五、阿替利珠单抗	103
六、信迪利单抗	105
七、卡瑞利珠单抗	107
八、替雷利珠单抗	109
九、帕博利珠单抗	112
十、特瑞普利单抗	115
十一、曲妥珠单抗	117
十二、阿帕替尼	118
十三、纳武利尤单抗	120
十四、维迪西妥单抗	123
十五、雷莫西尤单抗	125
十六、德曲妥珠单抗	126
十七、舒格利单抗	129
十八、卡度尼利单抗	130
十九、伊马替尼	132
二十、舒尼替尼	134
二十一、阿伐替尼	135
二十二、瑞派替尼	136
二十三、依维莫司	137
二十四、索凡替尼	139

二十五、贝伐珠单抗·····	140
二十六、西妥昔单抗·····	143
二十七、呋喹替尼·····	145
二十八、恩沃利单抗·····	146
二十九、斯鲁利单抗·····	148
三十、普特利单抗·····	151
三十一、佩米替尼·····	153
三十二、度伐利尤单抗·····	155
三十三、尼妥珠单抗·····	156

### 血液肿瘤用药

一、伊马替尼·····	157
二、达沙替尼·····	159
三、尼洛替尼·····	160
四、奥雷巴替尼·····	161
五、氟马替尼·····	162
六、伊布替尼·····	163
七、泽布替尼·····	165
八、奥布替尼·····	171
九、硼替佐米·····	173
十、卡非佐米·····	174
十一、伊沙佐米·····	177
十二、沙利度胺·····	179
十三、来那度胺·····	180
十四、泊马度胺·····	181
十五、达雷妥尤单抗·····	183
十六、特立妥单抗·····	187
十七、塞利尼索·····	190
十八、吉瑞替尼·····	192
十九、维奈克拉·····	194
二十、艾伏尼布·····	197
二十一、贝林妥欧单抗·····	199
二十二、信迪利单抗·····	202
二十三、卡瑞利珠单抗·····	204
二十四、替雷利珠单抗·····	206
二十五、派安普利单抗·····	207
二十六、赛帕利单抗·····	210
二十七、利妥昔单抗·····	211
二十八、瑞帕妥单抗·····	218
二十九、泽贝妥单抗·····	219
三十、奥妥珠单抗·····	221
三十一、维泊妥珠单抗·····	224
三十二、维布妥昔单抗·····	226
三十三、奥加伊妥珠单抗·····	228
三十四、西达本胺·····	230

三十五、林普利塞·····	232
三十六、度维利塞·····	233
三十七、芦可替尼·····	235
三十八、戈利昔替尼·····	237
三十九、莫格利珠单抗·····	238
四十、司妥昔单抗·····	240
四十一、伊基奥仑赛·····	242
四十二、泽沃基奥仑赛·····	247
四十三、阿基仑赛·····	254
四十四、瑞基奥仑赛·····	264
四十五、格菲妥单抗·····	271
四十六、罗培干扰素 $\alpha$ -2b·····	276

### 泌尿系统肿瘤用药

一、索拉非尼·····	278
二、舒尼替尼·····	279
三、培唑帕尼·····	280
四、阿昔替尼·····	281
五、依维莫司·····	282
六、替雷利珠单抗·····	283
七、特瑞普利单抗·····	284
八、维迪西妥单抗·····	285
九、阿比特龙·····	287
十、阿帕他胺·····	288
十一、恩扎卢胺·····	289
十二、达罗他胺·····	290
十三、瑞维鲁胺·····	291
十四、奥拉帕利·····	292
十五、仑伐替尼·····	294
十六、纳武利尤单抗·····	295
十七、帕博利珠单抗·····	297
十八、伏罗尼布·····	299

### 乳腺癌用药

一、曲妥珠单抗·····	300
二、伊尼妥单抗·····	303
三、帕妥珠单抗·····	304
四、帕妥珠曲妥珠单抗(皮下注射)·····	307
五、拉帕替尼·····	310
六、吡咯替尼·····	312
七、奈拉替尼·····	314
八、恩美曲妥珠单抗·····	316
九、德曲妥珠单抗·····	319
十、哌柏西利·····	322
十一、阿贝西利·····	323

十二、达尔西利·····	326
十三、瑞波西利·····	328
十四、西达本胺·····	331
十五、依维莫司·····	332
十六、戈沙妥珠单抗·····	334
十七、帕博利珠单抗·····	336
十八、特瑞普利单抗·····	339
十九、恩替司他·····	341

### 皮肤肿瘤用药

一、维莫非尼·····	343
二、达拉非尼·····	344
三、曲美替尼·····	346
四、帕博利珠单抗·····	348
五、特瑞普利单抗·····	350
六、普特利单抗·····	352
七、索立德吉·····	355
八、伊马替尼·····	355
九、妥拉美替尼·····	357

### 骨与软组织肿瘤用药

一、依维莫司·····	358
二、地舒单抗·····	361
三、安罗替尼·····	363
四、他泽司他·····	368

### 头颈部肿瘤用药

一、尼妥珠单抗·····	371
二、特瑞普利单抗·····	372
三、卡瑞利珠单抗·····	374
四、索拉非尼·····	376
五、仑伐替尼·····	376
六、安罗替尼·····	377
七、纳武利尤单抗·····	379
八、西妥昔单抗·····	381
九、帕博利珠单抗·····	383
十、替雷利珠单抗·····	385
十一、普拉替尼·····	386
十二、塞普替尼·····	388

### 生殖系统肿瘤用药

一、奥拉帕利·····	390
二、尼拉帕利·····	393
三、氟唑帕利·····	397
四、帕米帕利·····	400
五、贝伐珠单抗·····	402

六、卡度尼利单抗·····	404
七、索卡佐利单抗·····	406
八、赛帕利单抗·····	408
<b>泛实体瘤用药</b>	
一、拉罗替尼·····	410
二、恩曲替尼·····	412
三、恩沃利单抗·····	415
四、替雷利珠单抗·····	418
五、斯鲁利单抗·····	420
六、普特利单抗·····	422
七、帕博利珠单抗·····	424
<b>附表</b>	
附表1 免疫相关性不良反应和治疗调整方案·····	427
附表2 免疫相关毒性后重启免疫检查点抑制剂治疗注意事项·····	429
附表3 反应性毛细血管增生症分级标准和治疗建议·····	431

# 第一部分 新型抗肿瘤药物临床应用 基本原则

为规范新型抗肿瘤药物临床应用，提高肿瘤治疗的合理用药水平，保障医疗质量和医疗安全，维护肿瘤患者健康权益，特制定新型抗肿瘤药物临床应用指导原则。本指导原则涉及的新型抗肿瘤药物，是指小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物以及适用于抗肿瘤治疗的细胞治疗等。

抗肿瘤药物的应用涉及临床多个学科，合理应用抗肿瘤药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及合理利用卫生资源的关键。抗肿瘤药物临床应用需考虑药物可及性、患者治疗意愿、疾病预后和用药安全性等四大要素。抗肿瘤药物临床应用是否合理，基于以下两方面：有无抗肿瘤药物应用指征；安全性、有效性、经济性及适宜性的综合考量。

## 一、病理组织学确诊后方可使用

只有经组织或细胞学病理确诊或特殊分子病理诊断成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物。单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物治疗的指征，经多学科会诊不适宜手术或活检的病例除外。但对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如妊娠滋养细胞肿瘤等，其确诊可参照国家相关指南或规范执行。

## 二、部分需靶点检测后方可使用



新型抗肿瘤药物的一个显著特征，是出现一批针对分子异常特征的药物——即分子靶向药物。目前，根据是否需要做分子靶点检测，可以将常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物分为需要检测和无需检测分子靶点两大类（表1）。具体的检测靶点详见各章节。

表1 常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物

病种	需要检测靶点的药物	无需检测靶点的药物
肺癌	吉非替尼	贝伐珠单抗
	厄洛替尼	重组人血管内皮抑制素
	埃克替尼	安罗替尼
	阿法替尼	依维莫司
	达可替尼	纳武利尤单抗 <sup>*</sup>
	奥希替尼	帕博利珠单抗 <sup>**</sup>
	阿美替尼	度伐利尤单抗
	伏美替尼	阿替利珠单抗 <sup>**</sup>
	贝福替尼	卡瑞利珠单抗 <sup>*</sup>
	瑞齐替尼	替雷利珠单抗 <sup>*</sup>
	瑞厄替尼	信迪利单抗 <sup>*△</sup>
	舒沃替尼	舒格利单抗 <sup>*</sup>
	克唑替尼	特瑞普利单抗 <sup>*</sup>
	阿来替尼	斯鲁利单抗
	塞瑞替尼	派安普利单抗
	恩沙替尼	阿得贝利单抗
	布格替尼	贝莫苏拜单抗
	洛拉替尼	依沃西单抗 <sup>**</sup>
	伊鲁阿克	
	依奉阿克	
普拉替尼		

	塞普替尼 赛沃替尼 谷美替尼 伯瑞替尼 特泊替尼 卡马替尼 达拉非尼 曲美替尼 恩曲替尼 安奈克替尼 瑞普替尼	
胸膜间皮瘤		纳武利尤单抗 伊匹木单抗
肝癌		索拉非尼 瑞戈非尼 仑伐替尼 多纳非尼 阿替利珠单抗 信迪利单抗 卡瑞利珠单抗 替雷利珠单抗 帕博利珠单抗 贝伐珠单抗 阿帕替尼 雷莫西尤单抗
食管癌	帕博利珠单抗（一线联合）	卡瑞利珠单抗 替雷利珠单抗 特瑞普利单抗 信迪利单抗

		纳武利尤单抗 帕博利珠单抗（二线单药） 舒格利单抗
胃癌	曲妥珠单抗 维迪西妥单抗 斯鲁利单抗 帕博利珠单抗 德曲妥珠单抗 舒格利单抗	阿帕替尼 纳武利尤单抗 信迪利单抗 雷莫西尤单抗 替雷利珠单抗 卡度尼利单抗
胃肠间质瘤	伊马替尼 阿伐替尼	瑞戈非尼 舒尼替尼 瑞派替尼
神经内分泌瘤		舒尼替尼 依维莫司 索凡替尼
结直肠癌	西妥昔单抗 帕博利珠单抗 替雷利珠单抗 恩沃利单抗 斯鲁利单抗 普特利单抗	贝伐珠单抗 瑞戈非尼 呋喹替尼
胆管癌	佩米替尼	度伐利尤单抗 帕博利珠单抗
胰腺癌	尼妥珠单抗	
白血病	伊马替尼 达沙替尼 尼洛替尼 奥雷巴替尼 氟马替尼	伊布替尼 奥布替尼 泽布替尼 维奈克拉

	吉瑞替尼 利妥昔单抗 贝林妥欧单抗 艾伏尼布 奥加伊妥珠单抗	
淋巴瘤	利妥昔单抗 瑞帕妥单抗 泽贝妥单抗 维布妥昔单抗 奥妥珠单抗	西达本胺 伊布替尼 泽布替尼 奥布替尼 硼替佐米 来那度胺 林普利塞 度维利塞 信迪利单抗 卡瑞利珠单抗 替雷利珠单抗 派安普利单抗 赛帕利单抗 维泊妥珠单抗 戈利昔替尼 莫格利珠单抗 司妥昔单抗 阿基仑赛 <sup>☆</sup> 瑞基奥仑赛 <sup>☆</sup> 格菲妥单抗
多发性骨髓瘤		硼替佐米 伊沙佐米 卡非佐米 来那度胺

		泊马度胺 沙利度胺 达雷妥尤单抗 特立妥单抗 塞利尼索 伊基奥仑赛 泽沃基奥仑赛
骨髓增殖性疾病		芦可替尼 罗培干扰素 $\alpha$ -2b
肾癌		依维莫司 索拉非尼 舒尼替尼 阿昔替尼 培唑帕尼 仑伐替尼 伏罗尼布 纳武利尤单抗 帕博利珠单抗
尿路上皮癌	替雷利珠单抗 维迪西妥单抗	特瑞普利单抗 纳武利尤单抗 帕博利珠单抗
前列腺癌	奥拉帕利	阿比特龙 恩扎卢胺 阿帕他胺 达罗他胺 瑞维鲁胺
乳腺癌	曲妥珠单抗 恩美曲妥珠单抗 帕妥珠单抗	哌柏西利 阿贝西利 西达本胺

	帕妥珠单抗 (皮下注射) 伊尼妥单抗 拉帕替尼 吡咯替尼 奈拉替尼 德曲妥珠单抗 帕博利珠单抗 特瑞普利单抗	达尔西利 瑞波西利 依维莫司 戈沙妥珠单抗 恩替司他
黑色素瘤	维莫非尼 达拉非尼 曲美替尼 伊马替尼 妥拉美替尼	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 普利单抗
基底细胞瘤及其他皮肤肿瘤病种	维莫非尼 达拉非尼 曲美替尼 伊马替尼	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 普利单抗 索立德吉
结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤		依维莫司
结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤		依维莫司
骨巨细胞瘤		地舒单抗
骨转移癌		地舒单抗
腺泡状软组织肉瘤		安罗替尼
透明细胞肉瘤		安罗替尼
上皮样肉瘤		他泽司他
其他晚期软组织肉瘤		安罗替尼
鼻咽癌	尼妥珠单抗	特瑞普利单抗

		卡瑞利珠单抗 替雷利珠单抗
甲状腺癌	普拉替尼 塞普替尼	索拉非尼 仑伐替尼 安罗替尼
头颈部鳞癌	纳武利尤单抗（二线单药） 帕博利珠单抗（一线单药）	西妥昔单抗 帕博利珠单抗（一线联合）
卵巢癌	奥拉帕利（一线） 奥拉帕利联合贝伐珠单抗（一线） 氟唑帕利（后线治疗） 帕米帕利（后线治疗）	贝伐珠单抗 尼拉帕利 奥拉帕利（复发） 氟唑帕利（一线、复发）
宫颈癌	赛帕利单抗	贝伐珠单抗 卡度尼利单抗（复发/转移） 索卡佐利单抗（复发/转移）
泛实体瘤	拉罗替尼 恩曲替尼 恩沃利单抗 <sup>※</sup> 替雷利珠单抗 <sup>※</sup> 斯鲁利单抗 <sup>※</sup> 普特利单抗 <sup>※</sup> 帕博利珠单抗 <sup>※</sup>	

\*：需排除 EGFR 基因突变和 ALK 融合阳性的患者。

†：帕博利珠单抗单药使用、阿替利珠单抗单药使用前需检测 PD-L1 表达。

△：信迪利单抗二线使用时可用于 EGFR 基因突变阳性肺癌患者。

※：CAR-T 在既往应用过针对 CD19 靶点治疗情况下建议检测 CD19+后再用，未进行过针对 CD19 靶点治疗患者不需要检测。

\*\*：用于 EGFR 基因突变阳性患者。

※：恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗、普特利单抗、帕博利珠单抗使用前需检

测 MSI/MMR 状态。

对于明确作用靶点的药物，须遵循靶点检测后方可使用的原则。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过临床试验伴随诊断验证的方法。不得在未做相关检测的情况下盲目用药。

### **三、严格遵循适应证用药**

抗肿瘤药物的药品说明书是抗肿瘤药物临床应用的法定依据，其规定的适应证经过了国家药品监督管理部门批准。抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书，不能随意超适应证使用。在抗肿瘤药物临床应用过程中，发现新的具有高级别循证医学证据的用法但药品说明书中未体现的，医疗机构和医务人员可及时向药品生产企业反馈，建议其主动向国家药品监督管理部门申报，及时更新相应药品说明书，以保证药品说明书的科学性、权威性，有效指导临床用药。特别是有条件快速批准上市的药品，更应当保证药品说明书的时效性。

### **四、合理选择适宜的抗肿瘤药物**

肿瘤诊疗应当按照安全、有效、经济的原则，在保障医疗质量安全的前提下，减轻患者经济负担。在抗肿瘤药物临床应用中，应当充分考虑抗肿瘤药物的成本-效果比，在严格遵循适应证用药的前提下优先选择具有药物经济学评价优势证据的品种。

### **五、特殊情况下的药物合理使用**



随着癌症治疗临床实践的快速发展，目前上市的抗肿瘤药物尚不能完全满足肿瘤患者的用药需求，药品说明书也往往滞后于临床实践，一些具有高级别循证医学证据的用法未能及时在药品说明书中进行修订。在尚无更好治疗手段等特殊情况下，医疗机构应当制定相应管理制度、技术规范，对药品说明书中未明确、但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下抗肿瘤药物的使用权应当仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师，充分遵循患者知情同意原则，并且应当做好用药监测和跟踪观察。

特殊情况下抗肿瘤药物循证医学证据采纳根据依次是：其他国家或地区药品说明书中已注明的用法，国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南，国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。

## **六、重视药物相关性不良反应**

抗肿瘤药物的相关性不良反应发生率较高，也容易产生罕见的不良反应，因此抗肿瘤药物不良反应报告尤为重要。医疗机构应当建立药品不良反应、药品损害事件监测报告制度，并按照国家有关规定向相关部门报告。医疗机构应当将抗肿瘤药物不良反应，尤其是新型抗肿瘤药物不良反应报告纳入医疗质量考核体系，定期分析和报告新型抗肿瘤药物不良反应的动态和趋势。临床医师、护理人员和临床药师应当

密切随访患者的用药相关毒性，并及时上报不良反应，尤其是严重的和新发现的不良反应。

## 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（血浆）均可用于EGFR 基因突变检测，但组织检测优先。本标准也适用于其他EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。

3. 吉非替尼单药的推荐剂量为250mg/次，每天一次，口服，空腹或与食物同服，直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。如果漏服本品一次，应在患者记起后尽快服用。

4. 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。

5. 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；显示寡进展或中枢神经系统进展患者，可以继续使用原药物加局部治疗；对于广泛进展的患者，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。

6. 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病、肝脏毒性和眼部症状的发生。

7. 如确诊药物相关性间质性肺炎，建议永久停用。本条标准也适用于其他 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。

8. 药物相互作用剂量调整：见表 2。

表 2 药物相互作用剂量调整

药物相互作用	剂量调整
CYP3A4 强效诱导剂	如果未出现重度药物不良反应，吉非替尼日剂量可增加至 500mg，中断 CYP3A4 强效诱导剂给药后 7 天，重新开始吉非替尼 250mg 给药。
CYP3A4 抑制剂	CYP3A4 强效抑制剂能降低吉非替尼代谢，增加其血浆浓度。吉非替尼与 CYP3A4 强效抑制剂联合使用时，应监测不良反应。

\*9. 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，可考虑在驱动基因不明的情况下尽快用药。一旦病情缓解，必须补充进行 EGFR 突变的组织或血液检测。本标准也适用于其他 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。

---

本指导原则“合理用药要点”带\*部分为特殊情况下增加适应证用药专家共识。

## 二、厄洛替尼 Erlotinib

**制剂与规格：**片剂：100mg、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. 有脑转移的 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者和 21 外显子 L858R 置换突变阳性晚期 NSCLC 患者，可选择厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗。

3. 厄洛替尼单药用于 NSCLC 的推荐剂量为 150mg/次，每天一次，口服，至少在饭前 1 小时或饭后 2 小时服用。

4. 用药期间必须注意常见的皮疹和腹泻。应特别注意间质性肺病、肝功能损伤和眼部症状的发生。

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

6. 吸烟会导致厄洛替尼的暴露量降低，建议患者戒烟。

\*7. 美国 FDA 批准厄洛替尼与吉西他滨联合使用于局部晚期、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 100mg，每天一次，口服。

## 三、埃克替尼 Icotinib

**制剂与规格：**片剂：125mg

**适应证：**

1. EGFR基因具有敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC。
2. II～III A期伴有EGFR基因敏感突变NSCLC的术后辅助治疗。

**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EGFR敏感突变。

2. EGFR基因敏感突变的II～III A期NSCLC患者完全肿瘤切除术后推荐埃克替尼辅助治疗。

3. 常规剂量是125mg/次，每天三次，口服，空腹或与食物同服，高热量食物可能明显增加药物的吸收。对于21外显子L858R置换突变阳性晚期NSCLC患者，可以使用250mg/次，每天三次，口服。

4. 有脑转移的EGFR基因突变的NSCLC患者，可选择埃克替尼。

5. 不良反应主要为常见的1～2级皮疹、腹泻和转氨酶升高，应特别注意间质性肺病的发生。

6. 埃克替尼主要通过CYP2C19和CYP3A4代谢，对CYP2C9和CYP3A4有明显的抑制作用，与CYP2C19和CYP3A4强效诱导剂、CYP2C9和CYP3A4底物联合使用时应注意药物相互作用。

#### 四、阿法替尼 Afatinib

制剂与规格：片剂：20mg、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细胞组织学类型的 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。
2. 虽然药品说明书显示阿法替尼无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（如 L861Q、G719X、S768I），优先使用阿法替尼。
4. 推荐剂量为 40mg/次，每天一次，口服，可根据患者耐受性调整剂量，剂量调整方案见表 3。

表 3 阿法替尼推荐剂量调整方案

CTCAE <sup>®</sup> (5.0 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 <sup>b</sup>	不调整剂量
2 级（延长 <sup>c</sup> 或不耐受）或≥3 级	中断直到恢复至 0/1 级 <sup>b</sup>	以减量 10mg 递减继续 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准 5.0 版。

<sup>b</sup>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。

<sup>c</sup>腹泻>48 小时和/或皮疹>7 天。

<sup>d</sup>如果患者不能耐受每天 20mg，应考虑永久停用本品。

5. 对于临床医师评价为耐受性差的患者，推荐剂量为 30mg/次，每天一次，口服。

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，体外实验研究显示与 CYP 抑制剂或诱导剂联合使用时，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、45mg

**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. 对于 21 外显子 L858R 置换突变阳性患者，优先推荐达可替尼。

3. 推荐剂量为 45mg/次，每天一次，口服，可与食物同服或不同服。对于临床医师评价为耐受性差的年老体弱患者，起始剂量可为 30mg/次，每天一次，口服。

4. 达可替尼常见不良反应为腹泻、皮疹、甲沟炎、口腔黏膜炎、皮肤干燥等，应特别注意间质性肺炎的发生。

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/次，每天一次，口服。（2）第 2 次减量至 15mg/次，每天一次，口服。如果患者不耐受 15mg/次，每天一次的给药剂量，应永久停用。见表 4。

表 4 达可替尼推荐剂量调整方案

剂量水平	达可替尼的建议剂量
第一次剂量降低	30mg/次，每日一次，口服
第二次剂量降低	15mg/次，每日一次，口服 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>如果患者不耐受 15mg/次，每天一次的给药剂量，应永久停用。



6. 不建议对肝功能损伤或轻中度肾功能损伤的患者调整剂量。尚未确定重度肾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 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂代替质子泵抑制剂；必须临时服用 H<sub>2</sub> 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. 达可替尼主要通过 CYP2D6 代谢，服用本品时，避免同时使用 CYP2D6 底物。

## **六、奥希替尼 Osimertinib**

**制剂与规格：**片剂：40mg、80mg

**适应证：**

1. 单药适用于：（1）用于 I B~IIIA 期 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者的术后辅助治疗，并由医师决定接受或不接受辅助化疗。（2）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。（3）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。

2. 联合培美曲塞和铂类化疗药物适用于：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。

### 合理用药要点：

1. 术后辅助用药或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。

2. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性患者，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。

3. EGFR 基因敏感突变的 I B~IIIA 期 NSCLC 患者完全肿瘤切除术后推荐奥希替尼辅助治疗。

4. 基于与一代 EGFR-TKI 对比的随机对照临床试验结果，EGFR 突变阳性的脑转移或脑膜转移患者推荐优先使用三代 EGFR-TKI。

5. 奥希替尼推荐剂量为 80mg/次，每天一次，口服，进餐或空腹时服用均可。根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 40mg/次，每天一次，口服。

6. 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。

7. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 底物以及 P-gp 底物联合使用。

\*8. 2024 NCCN 指南及 2022 ESMO 《EGFR 突变阳性 NSCLC 管理共识》推荐奥希替尼用于 EGFR 少见突变 (S768I, L861Q,

或 G719X 突变) 晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。

\*9. 基于全球 III 期 LAURA 临床研究结果, 2024 NCCN 指南推荐奥希替尼巩固治疗用于同步或序贯放化疗后未出现疾病进展的不可切除、II/III 期 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者。

## **七、阿美替尼 Aumolertinib**

**制剂与规格:** 片剂: 55mg

**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. 阿美替尼推荐剂量为 110mg/次, 每天一次, 口服, 空腹或餐后服用均可, 整片吞服, 不应咀嚼、压碎或掰断药片。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. 一线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 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变。

3. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展

的局部晚期或转移性患者，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。

4. 阿美替尼常见不良反应为皮疹、血肌酸磷酸激酶升高和瘙痒等，腹泻的发生率相对较低。需警惕间质性肺炎的发生。

5. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂联合使用，应慎用 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。

## **八、伏美替尼 Furmonertinib**

**制剂与规格：**片剂：40mg

**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检测方法检测到 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变。

2. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性患者，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。

3. 推荐剂量为 80mg/次，每天一次，空腹口服。使用本品过程中如出现不良事件，可根据具体情况暂停给药、降低剂量或永久停用。如果需要减量，则剂量可减至 40mg/次，每天一次。

4. 伏美替尼常见不良反应（超过 20%）为丙氨酸氨基转移酶（ALT）/天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。需警惕间质性肺炎的发生。

5. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂联合使用。

## **九、贝福替尼 Befotertinib**

**制剂与规格：** 胶囊：25mg、50mg

**适应证：**

1. 具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21（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. 适用于既往经 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检测方法检测到 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 置换突变。

2. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展

的局部晚期或转移性患者，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。

3. 贝福替尼的推荐用法为从 75mg/次起始剂量开始服用，每天一次，口服，连续服用 21 天；若无严重不良反应或未发生  $\geq 2$  级的血小板减少和/或未发生  $\geq 2$  级的头痛，21 天后剂量调整为 100mg/次，每天一次，口服。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如果漏服本品 1 次，若距离下一次服药时间大于 12 小时，则应补服本品。

4. 患者服药前医师应进行 COMPASS-CAT 评分，针对高风险患者（ $\geq 7$  分）评估其用药的风险与获益，告知患者相关风险；如使用本品，可给予预防性抗凝治疗。

5. 贝福替尼常见不良反应为血小板减少症、皮疹、贫血、静脉血栓栓塞、头痛等，需警惕间质性肺炎的发生。

6. 目前的临床研究数据和群体药代动力学分析表明，老年患者在医师指导下使用时无需调整起始剂量。

7. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂联合使用。

## 十、瑞齐替尼 Rezivertinib

**制剂与规格：**胶囊：30mg

**适应证：**适用于既往经 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. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性患者，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. 推荐剂量为 180mg/次，每天一次，口服，餐后或空腹服用均可。使用本品过程中如出现不良事件，根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 120mg/次，每天一次。

3. 瑞齐替尼常见不良反应为白细胞减少症、血小板减少症、贫血、皮疹、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、食欲减退、腹泻等。

4. 无需因为患者的年龄、体重、性别对剂量进行调整。

5. 尽量避免与 CYP 酶诱导剂联合使用。

## **十一、瑞厄替尼 Rilertinib**

**制剂与规格：**片剂：100mg

**适应证：**适用于既往经 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. 对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性患者，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. 推荐剂量为 200mg/次，每天一次，口服，餐后或空腹

服用均可。使用本品过程中如出现不良事件，根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 100mg/次，每天一次。

3. 瑞厄替尼常见不良反应为腹泻、恶心、贫血、皮疹等。常见的实验室检查异常包括血肌酸磷酸激酶升高、白细胞计数降低、血肌酐升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高和血小板计数降低。

4. 无需因为患者的年龄、体重、性别和吸烟状态对剂量进行调整。

5. 避免与具有升高血肌酸磷酸激酶作用的药物（如他汀类药物）和 CYP3A4 酶强抑制剂类药物联合使用。

## 十二、舒沃替尼 Sunvozertinib

**制剂与规格：**片剂：150mg、200mg

**适应证：**本品适用于既往经含铂化疗治疗时或治疗后出现疾病进展，或不耐受含铂化疗，并且经检测确认存在 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 在服用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在 EGFR 20 号外显子插入突变。

2. 本品的推荐剂量为 300mg（2 片 150mg 片剂），每日一次，直至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。



3. 本品应口服给药，每天服用本品时间尽量固定，空腹或餐后服用均可。如果未在计划时间服用本品，应在计划服药时间的4小时内补服本品，如超过4小时则不应补服。

4. 根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则首次减量应减至200mg，每日一次。如果需要再次减量，可以减至150mg，每日一次。

5. 最常见的不良反应为皮疹、腹泻、血肌酸磷酸激酶升高、贫血、甲沟炎、口腔黏膜炎等。用药期间需注意间质性肺病、QTc 间期延长等不良反应。

6. 治疗期间应避免与CYP3A强效抑制剂或CYP3A强效诱导剂联合使用。如果不能避免与强效CYP3A抑制剂合用，则应将本品的起始剂量调整至200mg，每日一次。停止服用强效CYP3A抑制剂后，可恢复本品剂量至开始服用CYP3A抑制剂之前的剂量。

### **十三、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检

测方法检测到的 ROS1 阳性或 ALK 阳性。

2. 用药期间必须注意常见的肝功能损伤和视觉异常。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，肝功能损伤患者应谨慎使用克唑替尼进行治疗。

3. 推荐剂量为 250mg/次，每天两次，口服，可与食物同服或不同服。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 1 次减少剂量：200mg/次，每天两次，口服。(2) 第 2 次减少剂量：250mg/次，每天一次，口服；如果仍无法耐受，应永久停用。

4. 应避免联合使用 CYP3A 强效抑制剂或 CYP3A 强效诱导剂，如果无法避免联合使用 CYP3A 强效抑制剂，应减少克唑替尼的剂量。应谨慎与 CYP3A 中效抑制剂联合使用。克唑替尼胶囊可延长 QTc 间期，避免联合使用可延长 QTc 间期的药物。克唑替尼胶囊可引起心动过缓，避免联合使用可引起心动过缓的药物。

\*5. 2024 版 NCCN 指南推荐克唑替尼作为可选药物之一用于 cMET14 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC 患者的一线/二线治疗。美国 FDA 批准的克唑替尼适应证还包括：治疗 ALK 阳性的复发或难治性的系统性间变大细胞淋巴瘤的 1 岁及以上的儿童患者及年轻成人患者。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按照 FDA 批准的方法使用。根据

体表面积，推荐剂量为 280mg/m<sup>2</sup>，每天两次，口服。

#### 十四、阿来替尼 Alectinib

**制剂与规格：**胶囊：150mg

**适应证：**

1. ALK 阳性的 I B 期至 IIIA 期 NSCLC 患者术后辅助治疗。
2. 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. 对于术后辅助治疗的患者，建议接受本药物治疗直到疾病复发或出现无法耐受的毒性或持续治疗 2 年。对于局部晚期或转移性患者，建议接受本药物治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 推荐剂量为 600mg/次，每天两次，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/次，每天两次，口服。（2）第 2 次减量：300mg/次，每天两次，口服；如果患者仍不能耐受，应永久停用。

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 2 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，评估肌酸磷酸激酶水平，在第 1 个月治疗期间每 2 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炎/非感染性肺炎的潜在病因，应永久停用本品。

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/紫外线 B 的广谱防晒霜和润唇膏（SPF $\geq$ 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，应对联合使用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。

9. 当阿来替尼与治疗指数狭窄的 P-gp 或 BCRP 底物（如地高辛、达比加群、甲氨蝶呤）联合使用时，建议进行适当的监测。

10. 阿来替尼与 CYP3A 诱导剂或抑制剂联合使用时无需调整剂量。

\*11. 日本厚生劳动省批准的阿来替尼适应证还包括：治疗复发性或难治性的 ALK 融合基因阳性间变性大细胞淋巴瘤。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按照日本厚生劳动省批准的方法使用。推荐剂量为 600mg/次，每天两次，口服，与食物一起服用。

## 十五、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检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 本品的推荐剂量为 450mg/次，每天一次，每天在同一时间口服，随餐服用。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停用药或降低剂量，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。对于无法耐受每天随餐服用 150mg 剂量的患者，应停用本品。

3. 用药期间出现胃肠道不良反应，应根据临床指征，给予患者标准监测及管理，包括止泻、止吐及补液治疗。基于药物不良反应的严重程度，根据说明书调整剂量。

4. 患者开始治疗前应进行肝功能检测（包括 ALT、AST 和总胆红素），之后每月检测一次。

5. 排除间质性肺炎/非感染性肺炎的其他潜在病因，一旦诊断为治疗相关的任何级别的间质性肺炎/非感染性肺炎，患者应永久停用本品。

6. 如发生不危及生命的症状性心动过缓，应暂停本品使

用直至恢复至无症状性心动过缓或心率 $\geq 60$ 次/min, 评估联合使用药物, 并调整本品的剂量。

7. 治疗开始之前监测空腹血清葡萄糖, 之后根据临床指征定期监测, 根据指征开始使用或优化降糖药物治疗。

8. 本品治疗期间应避免联合使用 CYP3A 强效抑制剂。如果必须同时使用 CYP3A 强效抑制剂(包括但不限于利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、奈法唑酮), 则应将塞瑞替尼的剂量减少约三分之一, 并近似为 150mg 剂量规格的倍数。当停止给予 CYP3A 抑制剂后, 恢复使用 CYP3A 强效抑制剂之前的给药剂量。

9. 体外研究数据显示, 本品是外排型转运蛋白 P-gp 的底物。如果本品与抑制 P-gp 的药物联合使用, 可能导致本品浓度升高。联合使用 P-gp 抑制剂时应谨慎, 并小心监测不良反应。

\*10. 2022 版 NCCN 指南推荐塞瑞替尼用于 ROS1 重排 NSCLC 一线治疗, 无论既往是否接受过克唑替尼治疗。

## **十六、恩沙替尼 Ensartinib**

**制剂与规格:** 胶囊剂: 25mg、100mg

**适应证:** 适用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性的 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检

测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 推荐剂量为 225mg/次，每天一次，每天在同一时间口服，空腹或与食物同服。

3. 若本品应用中出现 3~4 级不良反应，需要调整剂量可参考如下原则：本品起始剂量为 225mg/次，每天一次；首次减量调整为 200mg/次，每天一次；若仍不能耐受，再一次减量调整为 150mg/次，每天一次；150mg/次，每天一次，仍无法耐受，应停用本品。

4. 用药期间主要不良反应为一过性药疹，主要表现为 1~2 级皮疹和瘙痒症，患者发生皮疹中位持续时间为 21.5 天。除皮疹外常见不良反应为 1~2 级 ALT/AST 升高，以及 1~2 级胃肠道不适。

5. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂，以及 P-gp 抑制剂或诱导剂联合使用。

## **十七、布格替尼 Brigatinib**

**制剂与规格：**片剂：30mg、90mg、180mg

**适应证：**适用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性的 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检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 推荐剂量：前 7 天 90mg/次，每天一次，口服；然后

增加剂量至 180mg/次，每天一次，口服。

3. 如果因不良反应以外的原因中断本品治疗 14 天或更长时间，则在增加至既往耐受剂量前，以 90mg/次，每天一次的剂量恢复治疗，持续 7 天。本品可与食物同服或不同服。应指导患者整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。

4. 根据患者个体的耐受性及安全性调整剂量，剂量调整方案如下：（1）若 90mg/次，每天一次，口服，无法耐受，首次剂量调整为 60mg/次，每天一次，口服；（2）若增至 180mg/次，每天一次，口服，无法耐受，首次剂量调整为 120mg/次，每天一次，口服；若仍不能耐受，第 2 次减量为 90mg/次，每天一次，口服；若患者还是不能耐受，则第 3 次减量为 60mg/次，每天一次，口服。（3）因不良反应减少剂量后，不要随便增加剂量。如果患者不能耐受 60mg/次，每天一次的剂量，永久停用。

5. 本品常见的不良反应为腹泻、肌酸磷酸激酶升高、咳嗽、高血压、恶心等。用药期间应注意间质性肺炎/非感染性肺炎、肌酸磷酸激酶升高、高血压、心动过缓、视觉障碍、脂肪酶升高、淀粉酶升高、血糖升高等不良反应。

6. 注意该药物可能引起患者光敏反应，建议患者在使用布格替尼期间以及停止治疗后至少 5 天内限制日光暴露。建议患者在户外时戴帽子和穿防护服，并使用广谱紫外线



A/紫外线 B 防晒霜和唇膏（SPF $\geq$ 30）帮助防止晒伤。

7. 应避免布格替尼与 CYP3A 强效或中效抑制剂和诱导剂联合使用，如必须联合使用，需对药物剂量进行调整。如果无法避免联合使用 CYP3A 强效抑制剂，则将本品每天剂量降低约 50%（即从 180mg 降至 90mg、90mg 降至 60mg）。如果无法避免联合使用 CYP3A 中效抑制剂，则将本品每天剂量降低约 40%（即从 180mg 降至 120mg、120mg 降至 90mg 或从 90mg 降至 60mg）。停用 CYP3A 强效或中效抑制剂后，恢复使用 CYP3A 抑制剂前耐受的本品剂量。如果无法避免联合使用 CYP3A 中效诱导剂，则在接受当前本品剂量（如耐受）治疗 7 天后，以 30mg/d 增量增加本品每天剂量，最多增至开始 CYP3A 中效诱导剂前耐受的本品剂量的 2 倍。停用 CYP3A 中效诱导剂后，恢复使用 CYP3A 中效诱导剂前耐受的本品剂量。

## 十八、洛拉替尼 Lorlatinib

**制剂与规格：**片剂：25mg、100mg

**适应证：**适用于 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检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 推荐剂量为 100mg/次，每天一次，口服，与食物同服

或不同服；应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。若药片出现破损、裂纹或其他不完整的情况，请勿服用。每天在大致相同的时间服用本品。

3. 如出现不良事件，应根据患者耐受性，以每次减量 25mg 的方式逐步降低剂量：（1）第 1 次降低剂量：75mg/次，每天一次，口服。（2）第 2 次降低剂量：50mg/次，每天一次，口服；对于仍不能耐受的患者，应永久停用。

4. B7461006 研究显示，所有等级的高甘油三酯血症和高胆固醇血症的发生率，分别为 95%和 91%；其中 3 级或 4 级高甘油三酯血症和高胆固醇血症的发生率，分别为 22%和 19%。在开始服用本品之前，以及在开始服用本品之后第 1 和第 2 个月监测血清胆固醇和甘油三酯，并在此后定期监测。降脂药物的选择应避免 CYP450 代谢途径的他汀类药物。他汀类药物首选瑞舒伐他汀，其次为匹伐他汀或普伐他汀。对第 1 次出现的血脂升高，可以暂停后以相同剂量恢复给药；对于发生 4 级高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症，暂停服用本品，直到高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症恢复至 2 级或以下，以相同剂量继续服用本品。根据严重程度，对复发的情况，以相同剂量或降低一个剂量水平继续给药。

5. 服用本品可能会对中枢神经系统产生影响，1 级、2 级和 3 级认知影响的发生率分别为 13%、6%和 2%；1 级、2 级和 3 级情绪影响的发生率分别为 9%、5%和 1%。无 4 级或 5

级中枢神经系统事件发生。可根据严重程度暂停用药并以相同剂量或降低一个剂量水平恢复给药，或永久停用。建议请精神科专科会诊协助治疗。

6. 禁止与 CYP3A 强效诱导剂联合使用，因为联合使用可能发生严重肝脏毒性。避免本品与 CYP3A 中效诱导剂、CYP3A 强效抑制剂联合使用。使用期间避免食用西柚、杨桃、橘子等水果。

7. 在接受本品给药的患者中可能会发生房室传导阻滞、重度或危及生命的肺部不良反应、高血压及高血糖等不良反应，用药期间需定期监测相关指标，必要时调整药物剂量或停药。

\*8. 基于一项发表于 Lancet Oncology 的全球 I~II 期临床研究结果，NCCN 指南推荐洛拉替尼用于 ROS1 TKI（克唑替尼或塞瑞替尼或恩曲替尼或瑞普替尼）进展后的 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。

## **十九、伊鲁阿克 Iruplinalkib**

**制剂与规格：**片剂：30mg、60mg

**适应证：**适用于 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检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 应整片吞服，不要压碎、分割或咀嚼药片。本品应口服给药，每天的用药时间大致固定。推荐剂量为第 1~7 天 60mg/次，每天一次，空腹或与食物同服，若可以耐受，从第 8 天起 180mg/次。建议患者接受本品治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 如果治疗过程中出现不良事件，可能需要暂时中断给药、降低剂量或停止本品治疗。应根据患者耐受性逐步降低本品的剂量。如果患者不能耐受 180mg/次，每天一次，则首次减量：（1）120mg/次，每天一次。（2）第二次减量：90mg/次，每天一次。（3）如果患者不能耐受 90mg/次，每天一次的给药剂量或在服药初期不能耐受 60mg/次，每天一次的给药剂量，应永久停止本品治疗。

4. 本品常见的不良反应为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、恶心、皮疹、腹泻、呕吐、高尿酸血症、其他皮肤及皮下组织类疾病和肝功能异常。

5. CYP3A4 是介导伊鲁阿克代谢的主要药物代谢酶。本品与 CYP3A 强效诱导剂合并使用可能会导致伊鲁阿克血药浓度的降低。如患者在治疗前 2 周内或治疗期间服用 CYP3A 强效诱导剂（如利福平等），应对其进行密切观察。本品与 CYP3A 强效抑制剂合并使用可能会导致伊鲁阿克血药浓度的升高。治疗期间，应慎用对 CYP3A 具有强效抑制作用的药物（如伊曲康唑、克拉霉素和洛匹那韦等）。如果患者在治疗期间内

合并服用了对 CYP3A 有强效抑制作用的药物，应密切观察。

## 二十、依奉阿克 Envonalkib

**制剂与规格：**胶囊：100mg、125mg、150mg

**适应证：**适用于 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检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 推荐剂量：本品推荐剂量为 600mg，口服给药，每日两次，空腹或随餐服用。患者如果漏服一剂计划剂量的本品，应补服该剂量，除非距离下一次服药的时间间隔小于 6 小时。患者如果服药后发生呕吐，不应再次服用，而应按计划时间继续服用下一剂药物。建议患者接受本品治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

3. 最常见的不良反应为胃肠道疾病，患者在使用前无需使用预防性止吐药。建议发生 3 级及以上胃肠道不良反应的患者及时就医，并在医生的指导下接受标准监测和止泻、止吐及补液等支持治疗。发生严重和/或腹泻的患者，应基于严重程度，对本品进行剂量调整。

4. 剂量调整：治疗过程中若出现不良事件，可能需要暂时中断给药、降低剂量或者停止本品的治疗，同时应根据患者耐受性，以每次减量 100mg 的方式逐步降低本品的剂量。

如果患者不能耐受 400mg 每日两次的给药剂量，则应该永久停止本品的治疗。暂停本品治疗 6 周后，毒性仍未能缓解的患者，则应永久停用本品的治疗。

5. 特殊人群：儿童：尚未对本品用于儿童和青少年（< 18 岁）的安全性和有效性进行研究。老年人：年龄  $\geq 65$  岁的患者接受本品治疗无需调整剂量。肝功能损害：轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整；中重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确，建议在医师指导下谨慎使用本品。肾功能损害：轻度肾功能损害患者无需进行剂量调整；中重度肾功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确；中重度或终末期肾功能损害的患者，建议在医师指导下谨慎使用本品。

6. 目前本品尚未进行正式的药物相互作用研究。体外试验表明，CYP3A 是参与本品代谢的主要代谢酶。应避免与以下药物联合：CYP3A 强抑制剂和强诱导剂，P-gp 抑制剂和诱导剂；本品对 OATP1B1 和 OATP1B3 存在浓度依赖性抑制。

7. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

## **二十一、贝伐珠单抗 Bevacizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶、400mg（16ml）/瓶

### **适应证：**

1. 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 NSCLC 患者的一线治疗。

2. 贝伐珠单抗（仅适用于贝伐珠单抗生物类似物达攸同）联合信迪利单抗、培美曲塞和顺铂，用于经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

#### 合理用药要点：

1. 贝伐珠单抗不适用于晚期肺鳞癌的治疗。

2. 有严重出血或近期曾有咯血、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 周一次。也可以使用 7.5mg/kg，每 3 周一次，静脉输注。输注时间 30~90 分钟（首次输注时间为 90 分钟，若耐受性好，第二次输注时间可缩短至 60 分钟，若患者对 60 分钟的输注仍具有较好耐受性，后续可缩短至 30 分钟）。

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（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）重度输注相关反应。

\*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细胞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。

## **二十二、重组人血管内皮抑制素 Endostatin**

**制剂与规格：**注射剂：15mg（3ml）/瓶

**适应证：**本品联合长春瑞滨/顺铂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长春瑞滨/顺铂方案联合至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。与NP化疗方案联合给药时，本品在治疗周期的第1~14天， $7.5\text{mg}/\text{m}^2$ （ $1.2 \times 10^5\text{U}/\text{m}^2$ ），每天一次，匀速静脉滴注，连续给药14天，休息一周，再继续下一周期治疗。通常可进行2~4个周期的治疗。临用



时将本品加入 250~500ml 生理盐水中,滴注时间 3~4 小时。临床推荐医师在患者能耐受的情况下可适当延长本品的使用时间。临床实践中还可以采用 210mg 持续静脉泵注 72 小时或 120 小时用法。

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 $\geq 3$ 级或 $\leq 2$ 级且毒性反应持续存在。(2)  $\geq 3$ 级皮肤过敏反应。

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,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。

### **二十三、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两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、且至少接受过两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两种化疗方案治疗

后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。

3. 本品联合贝莫苏拜单抗注射液、卡铂和依托泊昔用于广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者的一线治疗。

#### **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两种系统化疗后出现进展或复发。

2. 中央型肺鳞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. 推荐剂量为每次 12mg/次，每天一次，早餐前口服，连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周为一个疗程。使用过程中要密切监测不良反应，并根据不良反应程度，在医师指导下调整剂量，第一次调整剂量为 10mg/次，第二次调整剂量 8mg/次，如 8mg/次剂量仍无法耐受，则永久停用。关于剂量调整总原则请参考下表。对于出现 2 级出血事件的患者应暂停安罗替尼治疗，如两周内恢复至 <2 级，则下调一个剂量继续用药。如再次出血，应永久停用。一旦出现 3 级或以上的出

血事件，则永久停用。

表 5 安罗替尼根据不良反应级别的剂量调整总原则

不良反应级别 (NCI CTCAE 5.0)	给药时间	剂量调整原则
3 级	暂停给药,待不良反应恢复到 <2 级	下调一个剂量后继续给药;如 2 周后仍未恢复,应考虑永久 停用
4 级	暂停给药,待不良反应恢复到 <2 级	下调一个剂量后继续给药;如 2 周后仍未恢复,应考虑永久 停用;或根据医师判断考虑永 久停用

NCI CTCAE 5.0: 美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准 5.0 版。

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，如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂、钙离子拮抗剂均为可选择的降压药物（鉴于药物相互作用，对血管紧张素转换酶抑制剂不能控制的高血压可酌情选择钙离子拮抗剂）。

6. 避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂联合使用。

## 二十四、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瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1. 本品的推荐剂量为 10mg/次，每天一次，口服，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、压碎或掰断药片。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的临床研究。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. 对本品有效成分、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（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 3~4 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. 避免联合使用 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂以及 P-gp 抑制剂。联合使用 CYP3A4 中效和/或 P-gp 抑制剂应将依维莫司剂量降低大约 50%。

## 二十五、普拉替尼 Pralsetinib

**制剂与规格：** 胶囊：100mg

**适应证：** 转染重排（RET）基因融合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. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到 RET 基因融合阳性。

2. 推荐剂量为 400mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。应在每天相同的时间且空腹状态服用，服用本品前至少 2 小时以及服用本品后至少 1 小时请勿进食。

3. 如果出现不良反应，应根据患者的耐受性，以每次减量 100mg 的方式逐步降低本品的剂量：（1）首次减量至 300mg/次，每天一次。（2）第 2 次减量至 200mg/次，每天一次。

（3）第 3 次减量至 100mg/次，每天一次。如果患者不耐受 100mg/次，每天一次的给药剂量，应永久停用。

4. 最常见的不良反应（发生率  $\geq 25\%$ ）为便秘、高血压、疲乏、骨骼肌肉疼痛和腹泻。最常见的 3~4 级实验室检查

结果异常（发生率 $\geq 2\%$ ）为淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症、血红蛋白降低、磷酸盐降低、钙降低（校正）、血钠降低、AST 升高、ALT 升高、血小板减少症和碱性磷酸酶升高。应特别注意间质性肺炎/非感染性肺炎发生。

5. 避免与 P-gp 和 CYP3A 共同强效抑制剂及 CYP3A 抑制剂或诱导剂（如伏立康唑、苯妥英、卡马西平、利福平等）联合使用。

## 二十六、塞普替尼 Selpercatinib

**制剂与规格：**胶囊：40mg（灰色）、80mg（蓝色）

**适应证：**RET 基因融合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. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到 RET 基因融合阳性。

2. 推荐剂量：120mg/次（ $< 50\text{kg}$  体重）；160mg/次（ $\geq 50\text{kg}$  体重），每天两次（大约间隔 12 小时），口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如有漏服，且距下一次计划服药时间大于 6 小时，应补服错过的剂量。如服用后出现呕吐，不可补服额外剂量，应按计划继续服用下个剂量。

3. 如出现不良反应，应根据患者耐受性，按照下表进行减量：

表 6 塞普替尼根据不良反应的剂量调整

剂量降低	<50kg 体重	≥50kg 体重
首次	80mg/次，每天两次	120mg/次，每天两次
第二次	40mg/次，每天两次	80mg/次，每天两次
第三次	40mg/次，每天一次	40mg/次，每天两次

注：不能耐受三次剂量降低的患者应永久停用。

4. 最常见的不良反应为（包括实验室检查结果异常；≥25%）：水肿、腹泻、疲劳、口干、高血压、腹痛、便秘、皮疹、恶心和头痛。最常见 3~4 级不良反应包括（≥2%）：淋巴细胞减少、ALT 升高、AST 升高、钠降低和钙降低。应特别注意 QTc 间期延长和超敏反应发生。

5. 避免与质子泵抑制剂、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、CYP3A 强效抑制剂或局部作用的抗酸剂联合使用。如无法避免，与质子泵抑制剂联用时应与食物同服；在 H<sub>2</sub>受体拮抗剂服药前 2 小时或服药后 10 小时服用；在局部作用抗酸剂服药前 2 小时或服药后 2 小时服用；与 CYP3A 抑制剂联用建议降低 2 个剂量水平服用。

\*6. FDA 批准塞普替尼用于在前线全身治疗中或之后发生进展，或没有令人满意的替代治疗方案的 RET 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成年患者的治疗。该适应证目前在中国尚未获批，可在与患者充分沟通的情况下使用。

## 二十七、赛沃替尼 Savolitinib

制剂与规格：片剂：100mg、200mg

**适应证：**赛沃替尼用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有间质-上皮转化因子（MET）外显子 14 跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。

**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检测方法检测到的 MET 外显子 14 跳跃突变阳性。对于肺肉瘤样癌，更应注意检测 MET 外显子 14 跳跃突变。

2. 对于体重  $\geq 50\text{kg}$  的患者，建议赛沃替尼起始剂量为 600mg/次，每天一次，口服；对于体重  $< 50\text{kg}$  的患者，建议起始剂量为 400mg/次，每天一次，口服。

3. 根据患者个体的安全性和耐受性调整用药剂量。

表 7 赛沃替尼剂量调整建议

剂量水平	调整建议	
起始剂量	600mg/次，每天一次，口服 (体重 $\geq 50\text{kg}$ )	400mg/次，每天一次，口服 (体重 $< 50\text{kg}$ )
剂量水平-1 (第 1 次减量)	400mg/次，每天一次，口服	300mg/次，每天一次，口服
剂量水平-2 (第 2 次减量)	300mg/次，每天一次，口服	200mg/次，每天一次，口服
剂量水平-3 (第 3 次减量)	200mg/次，每天一次，口服	-

4. 用药期间需注意肝毒性、发热、水肿以及超敏反应的发生。发生率  $\geq 10\%$  的不良反应为恶心、水肿、疲乏/乏力、呕吐、食欲减退、低白蛋白血症、贫血、发热、腹泻，以及 AST 升高和 ALT 升高。



5. 应避免和 CYP3A4 强效诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）同时使用，应谨慎或尽可能避免与 CYP3A4 中效诱导剂（如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼）联合使用。对于贯叶连翘（St. John's Wort）及其提取物应在本品服用前 3 周禁服。应慎用二甲双胍，并监测由于二甲双胍暴露量增加可能带来的风险。

6. 避孕：必须告知育龄女性本品可能伤害胎儿。育龄女性服用本品前需做妊娠检查以排除妊娠。育龄女性需在治疗期间和治疗后 1 个月内确保有效避孕。男性患者需在治疗期间和治疗后 6 个月内确保有效避孕。

## **二十八、谷美替尼 Glumetinib**

**制剂与规格：**片剂：50mg

**适应证：**用于治疗具有 MET 外显子 14 跳跃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充分验证的检测方法检测到 MET 外显子 14 跳跃突变阳性。

2. 谷美替尼推荐服药方法为 300mg/次，每天一次，空腹状态下（服药前至少 2 小时和用药后 1 小时内需禁食，在此期间允许喝水）口服，连续服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 建议每天大致同一时间服用，整片吞服，不要咀嚼或

压碎，疗程中漏服的剂量不能补充。如果服药后发生呕吐而导致药量不足，无需补服，次日仍按规定剂量服用即可。

4. 使用过程中应密切监测不良反应，并根据需要进行暂停给药或减量以使患者能够耐受治疗。如果需要减量，则第一次减量至 250mg/次，每天一次，口服；第二次减量至 200mg/次，每天一次，口服；第三次减量至 150mg/次，每天一次，口服。

5. 轻度肝功能损伤患者，轻中度肾功能损伤患者用药无需调整起始剂量。中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者应在医师指导下谨慎服用。

6. 用药期间应定期进行肝功能监测，注意心电图 QTc 间期延长以及间质性肺炎的发生。

## **二十九、伯瑞替尼 Vebreltinib**

**制剂与规格：**胶囊：25mg、100mg

**适应证：**本品用于治疗具有 MET 外显子 14 跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到 MET 外显子 14 跳跃突变阳性。

2. 建议起始剂量为 200mg/次，每日两次口服（早晚各一次），直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。建议在空腹状态下（服药前至少 2 小时和用药后半小时内需禁食，此期间

允许喝水)服用本品。建议每天大致同一时间服用，整粒吞服，不要咀嚼或压碎。疗程中漏服的剂量无需补充。如果发生呕吐将药物吐出，则无需补服药物，按计划直接下一次服用。

3. 根据患者个体的安全性和耐受性调整用药剂量，伯瑞替尼剂量调整建议为：

表 8 伯瑞替尼剂量调整建议

剂量水平	伯瑞替尼每日口服剂量
起始剂量	200mg/次，每日两次
剂量水平-1（第 1 次减量）	150mg/次，每日两次
剂量水平-2（第 2 次减量）	100mg/次，每日两次

4. 轻度肝功能不全的患者服用本品无需调整起始剂量。目前尚无中度和重度肝功能不全患者的研究数据，因此中重度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，并严密监测其肝功能。轻度和中度肾功能不全患者服用本品无需调整起始剂量。目前尚无重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者应在医生指导下谨慎服用本品，并严密监测其肾功能。老年患者用药无需调整起始剂量。

5. 最常见药物不良反应（ $\geq 20\%$ ）为外周水肿和血白蛋白降低。

6. 建议应避免本品和CYP3A4的强抑制剂（如伊曲康唑）或CYP3A4的强诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）同时

使用。避免伯瑞替尼与MATE2-K底物类药物合用，如果合用无法避免，请根据批准的处方信息降低MATE2-K底物类药物的剂量，并监测与伯瑞替尼合用可能导致这类药物暴露量的增加所带来的安全性风险。

### **三十、特泊替尼 Tepotinib**

**制剂与规格：**片剂：225mg

**适应证：**本品用于治疗携带MET外显子14跳跃突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到MET外显子14跳跃突变阳性。

2. 本品的推荐剂量为450mg（2片），每日一次，与食物同服。告知患者每天在大致相同的时间服用本品，应整片吞服。请勿咀嚼、压碎或掰开片剂。如果距离下一次服药不足8小时，建议患者不要补服漏服剂量。如果在服用一剂本品后发生呕吐，建议患者在计划时间进行下一次服药。对于吞咽困难患者可将药片分散到水中饮用，或以鼻胃管送服。

3. 根据患者个体的安全性和耐受性调整用药剂量，为管理不良反应，推荐的特泊替尼减量方法为：将剂量水平下调至225mg（1片）口服给药，每日一次。对于无法耐受225mg每日一次口服给药的患者，应永久停用本品。

4. 对于轻度或中度肾功能不全患者，不建议调整剂量。对于轻度或中度肝功能不全患者，不建议调整剂量。尚未确定在重度肾功能不全患者和重度肝功能不全患者中的推荐剂量。年龄在65岁及以上的患者无需进行剂量调整。

5. 最常见药物不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）为外周水肿、低白蛋白血症、恶心、肌酐升高、腹泻。最常见 $\geq 3$ 级药物不良反应（发生率 $\geq 5\%$ ）为外周水肿、白蛋白降低、脂肪酶升高、淀粉酶升高。

6. 特泊替尼与强效CYP3A抑制剂和P-gp抑制剂在健康受试者中合并使用时有较弱的相互作用，观察到的特泊替尼全身暴露量变化不具有临床意义。因此，预计CYP3A和P-gp抑制剂不会影响特泊替尼暴露量。特泊替尼与强效CYP和P-gp诱导剂在健康受试者中合并使用观察到暴露量的下降不具有临床意义。

### **三十一、卡马替尼 Capmatinib**

**制剂与规格：**片剂：150mg、200mg

**适应证：**本品用于未经系统治疗的携带MET外显子14跳跃突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到MET外显子14跳跃突变阳性。

2. 本品的推荐剂量为400mg，口服，每天2次，可与或不与食物同服。片剂应整片吞服，不应折断、压碎或咀嚼药片。如果漏服或呕吐一剂本品，患者不应补服该剂量，按计划时间进行下一次服药即可。

3. 根据患者个体的安全性和耐受性调整用药剂量，推荐的卡马替尼减量方法见下表：

表9 卡马替尼剂量减少方案

剂量水平	剂量和方案	片剂数量和规格
起始剂量	400mg，每天2次	2片200mg片剂/每天2次
首次剂量减少	300mg，每天2次	2片150mg片剂/每天2次
第二次剂量减少	200mg，每天2次	1片200mg片剂/每天2次

4. 轻度、中度至重度肝功能损伤患者无需调整剂量。轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。尚无重度肾功能损害患者的研究数据，重度肾功能不全患者应谨慎使用，老年患者（65岁以上）无需调整剂量。

5. 最常见药物不良反应（发生率 $\geq$ 20%，所有级别）为外周水肿、恶心、疲乏、呕吐、血肌酐升高、呼吸困难和食欲减退。最常见3~4级药物不良反应（发生率 $\geq$ 5%）为外周水肿、疲乏、呼吸困难、ALT升高和脂肪酶升高。

6. 本品与CYP3A强抑制剂联合用药期间，应密切监测患者的药物不良反应。应避免与CYP3A强诱导剂联合用药，与CYP3A中度诱导剂联合用药时应谨慎。如果无法避免本品与

CYP1A2底物联合用药，应根据批准的处方信息降低CYP1A2底物的剂量。如果无法避免本品与P-gp或BCRP底物联合用药，则根据批准的处方信息降低P-gp或BCRP底物的剂量。

## 三十二、达拉非尼 Dabrafenib

**制剂与规格：** 胶囊：50mg、75mg

**适应证：** 本品联合曲美替尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性转移性 NSCLC 患者。

### 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检测方法检测到的 BRAF V600 突变阳性。

2. 推荐剂量为 150mg/次，每天两次，口服，需联合曲美替尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。应在餐前 1 小时前或餐后至少 2 小时服用，给药间隔 12 小时，应在每天相同时间服用本品。

3. 在给予本品联合应用曲美替尼治疗时，如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与达拉非尼相关的不良反应如葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤，则只需对达拉非尼调整剂量。

4. 针对不良反应，推荐的达拉非尼减量方法见下表：

表 10 达拉非尼剂量调整建议

措施	推荐剂量
第 1 次减量	100mg/次，每天两次，口服
第 2 次减量	75mg/次，每天两次，口服

第3次减量	50mg/次，每天两次，口服
后续剂量调整	如果本品 50mg/次，每天两次，口服，仍不能耐受，应永久停用

5. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，对于中重度肝功能损伤患者应谨慎使用。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，对于重度肾功能损伤患者应谨慎使用。老年人无需进行初始剂量调整。

6. 用药期间应注意发热、疲乏、恶心、呕吐、腹泻、皮肤干燥、食欲下降、水肿、皮疹、寒颤、出血、咳嗽和呼吸困难。

7. 应避免和 CYP3A4/CYP2C8 强效诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平、苯巴比妥或圣约翰草）同时使用。

\*8. FDA 批准达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600E/K 突变的局部晚期或转移性甲状腺未分化癌治疗；FDA 还批准达拉非尼联合曲美替尼治疗在先前治疗后进展且没有令人满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤 BRAF V600E 突变的成人和 1 岁以上儿童患者；FDA 批准达拉非尼和曲美替尼联合用于治疗 1 岁及以上需要全身治疗的 BRAF V600E 突变的低级别胶质瘤儿童患者。目前在中国未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。

### 三十三、曲美替尼 Trametinib

**制剂与规格：**片剂：0.5mg、2mg

**适应证：**本品联合达拉非尼适用于治疗 BRAF V600 突变



阳性转移性 NSCLC 患者。

### 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检测方法检测到的 BRAF V600 突变阳性。

2. 推荐剂量为 2mg/次，每天一次，口服，需联合达拉非尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 应在餐前 1 小时前或餐后至少 2 小时服用，每天相同时间服用本品。

4. 本品联合应用达拉非尼治疗时，如果出现治疗相关的毒性，则两种药品应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与曲美替尼相关的不良反应如视网膜静脉闭塞（RVO）、视网膜色素上皮脱离、间质性肺炎/非感染性肺炎和单纯性静脉血栓栓塞，则只需对曲美替尼调整剂量。

5. 针对不良反应，推荐的曲美替尼减量方法见下表：

表 11 曲美替尼剂量调整建议

措施	推荐剂量
第 1 次减量	1.5mg/次，每天一次，口服
第 2 次减量	1mg/次，每天一次，口服
后续剂量调整	如果本品 1mg/次，每天一次，口服，仍不能耐受，永久停用

6. 用药期间应注意发热、疲乏、呕吐、腹泻、皮肤干燥、食欲下降、水肿、皮疹、寒战、出血、咳嗽和呼吸困难。

7. 谨慎联合使用 P-gp 强效抑制剂，如维拉帕米、环孢

菌素、利托那韦、奎尼丁、伊曲康唑。

\*8. FDA 批准曲美替尼联合达拉非尼治疗 BRAF V600E/K 突变的局部晚期或转移性甲状腺未分化癌治疗；FDA 还批准达拉非尼联合曲美替尼治疗在先前治疗后进展且没有令人满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤 BRAF V600E 突变的成人和 1 岁以上儿童患者；FDA 批准达拉非尼和曲美替尼联合用于治疗 1 岁及以上需要全身治疗的 BRAF V600E 突变的低级别胶质瘤（LGG）儿童患者。目前在中国未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。

#### **三十四、恩曲替尼 Entrectinib**

**制剂与规格：**胶囊：100mg、200mg

**适应证：**用于治疗 ROS1 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。

##### **合理用药要点：**

1. 患者用药前必须明确有经验证的检测方法检测到的 ROS1 阳性。

2. 建议患者接受本药物治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 胶囊应整粒吞服，请勿压碎或咀嚼胶囊。本品可与食物同服或不同服，但不应与葡萄柚或葡萄柚汁同服。成人患者的推荐剂量为 600mg/次，每天一次，口服。如果漏服，可

补服，除非距离下次服药不足 12 小时。如患者服用恩曲替尼后立即呕吐，可再次服药。

4. 管理不良事件时，可能需要暂停用药、降低剂量或永久停用，具体根据处方医师对患者安全或耐受性的评估而定。下表提供了成人患者的通用剂量调整建议。在两次减量之后无法耐受的患者应永久终止恩曲替尼治疗。

表 12 成人患者恩曲替尼的减量方案

起始剂量，每日一次	首次减量	第二次减量
250mg/m <sup>2</sup> 或 300mg/m <sup>2</sup>	将每日一次剂量减至起始剂量的三分之二	将每日一次剂量减至起始剂量的三分之一
200mg	150mg，每日一次	100mg，每日一次
300mg	200mg，每日一次	100mg，每日一次
400mg	300mg，每日一次	200mg，每日一次
600mg	400mg，每日一次	200mg，每日一次

在两次减量之后无法耐受的患者永久终止恩曲替尼治疗

5. CYP3A 强效或中效抑制剂合并用药：应避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并使用。如果无法避免合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，则应降低恩曲替尼剂量，并将合并用药时间限制在 14 天或更短。在停止合并使用的强效或中效 CYP3A 抑制剂后，可以恢复恩曲替尼至合并用药前的剂量。半衰期长的 CYP3A4 抑制剂可能需要洗脱期。CYP3A 诱导剂合并用药：使用本品时应避免合并使用 CYP3A 诱导剂。

6. 特殊人群剂量说明：年龄 ≥65 岁的患者无需调整恩曲

替尼剂量。轻中度肾功能不全患者无需调整剂量。尚未在重度肾功能不全患者中研究恩曲替尼的安全性与有效性。然而，由于恩曲替尼的肾脏消除率可忽略不计，重度肾功能不全患者无需调整剂量。尚不清楚在推荐剂量下中度肝功能不全（总胆红素 $>1.5\sim 3.0\times ULN$ 且天冬氨酸氨基转移酶水平不限）或重度肝功能不全（总胆红素 $>3.0\times ULN$ 且天冬氨酸氨基转移酶水平不限）对安全性的影响。在确定是否对中度至重度肝功能不全患者给予本品之前，应考虑恩曲替尼的风险获益特征。肝功能不全患者发生恩曲替尼不良反应的风险可能增加，从而应更频繁地监测其不良反应。

7. 驾驶和操纵机械的能力：恩曲替尼可能影响驾驶和操纵器械的能力。应告知患者，在恩曲替尼治疗期间出现认知不良反应、晕厥、视物模糊或头晕时避免驾驶或操纵机械，直至症状消退。

### **三十五、安奈克替尼 Unecritinib**

**制剂与规格：** 胶囊：0.1g、0.125g

**适应证：** 本品适用于 ROS1 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 300mg 空腹或餐后口服，每日两次，直至疾病进展或患者无法耐受。胶囊应整粒吞服。用药期间若漏服一剂富马酸安奈克替尼胶囊，则补服漏服剂量的药物，除

非距下次服药时间短于 6 小时。如果在服药后呕吐，则在正常时间服用下一剂药物。

2. 最常见的不良反应为胃肠道系统疾病，患者在使用前无需使用预防性止吐药。建议发生 3 级及以上胃肠道不良反应的患者及时就医，并在医生的指导下接受标准监测和止泻、止吐及补液等支持治疗。发生严重腹泻的患者，应基于严重程度，对本品进行剂量调整。

3. 剂量调整原则：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。根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。推荐根据 CTCAE（5.0 版）按如下减少剂量方法进行调整：第 1 次减少剂量：口服，250mg，每日两次；第 2 次减少剂量：口服，200mg，每日两次；如果口服 200mg 每日两次仍无法耐受，则永久停用富马酸安奈克替尼胶囊。

4. 特殊人群：肝功能不全：目前尚无本品对肝功能不全患者的研究数据。轻中度肝功能不全患者须在医师指导下慎用本品，重度肝功能不全患者禁用。肾功能不全：目前尚无本品对肾功能不全患者的研究数据。轻中度肾功能不全患者须在医师指导下慎用本品，重度肾功能不全患者禁用。儿童：尚未对本品用于儿童和青少年（<18 岁）的安全性和有效性进行研究。老年人：年龄  $\geq 65$  岁的患者接受本品治疗无需调整剂量。

5. 药物相互作用：安奈克替尼对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 基本无抑制作用，对 CYP2C19、CYP3A4（咪达唑仑 1-羟化反应）和 CYP3A4（睾酮 6 $\beta$ -羟化反应）存在较弱的抑制。对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酶没有诱导作用。其他药物对本品的影响：与 CYP3A 强诱导剂合用会导致克唑替尼（安奈克替尼是通过吡啶环的结构修饰而衍生的克唑替尼衍生物）血浆浓度降低，这可能会减弱本品的疗效。本品对其他药物的影响：CYP3A 底物与本品合用会导致 CYP3A 底物的血浆浓度升高，这可能会增加这些底物的不良反应风险。

6. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

## **三十六、瑞普替尼 Repotrectinib**

**制剂与规格：** 胶囊：40mg

**适应证：** 本品适用于 ROS1 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 采用经验证的检测方法证实存在 ROS1 基因重排的局部晚期或转移性 NSCLC 患者方可使用本品治疗。

2. 推荐剂量为 160mg，口服，每日一次，持续 14 天，然后增加至 160mg，口服，每日两次。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 建议患者每天在大致相同的时间服用本品，与食物同服或不同服。建议患者整粒吞服本品。吞咽前，请勿掰开、

咀嚼、压碎或溶解胶囊。请勿服用任何破损、破裂或损坏的瑞普替尼胶囊。如果漏服或在服用本品后的任何时间内发生了呕吐，请勿补服药物，并在下一次给药时间按处方服用后续剂量。

4. 针对不良反应的管理，推荐的剂量降低方案见表 13。

表 13 针对不良反应推荐的瑞普替尼剂量降低方案

剂量	剂量降低	
	第一次	第二次
160mg，每日一次	120mg，每日一次	80mg，每日一次
160mg，每日两次	120mg，每日两次	80mg，每日两次

5. 其他药物对瑞普替尼的影响：强效和中效 CYP3A 抑制剂：避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂共同给药。瑞普替尼与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并用药可能会导致瑞普替尼暴露量增加，这可能会增加瑞普替尼不良反应的发生率和严重程度。停用 CYP3A 抑制剂长达该 CYP3A 抑制剂的 3~5 个半衰期后，可开始服用瑞普替尼。强效和中效 CYP3A 诱导剂：避免与强效或中效 CYP3A 诱导剂共同给药。瑞普替尼与强效或中效 CYP3A 诱导剂合并用药可能会降低瑞普替尼血浆浓度，这可能会降低瑞普替尼的有效性。

6. 特殊人群用药说明：应告知育龄期女性患者在接受本品治疗期间避免妊娠。尚无妊娠女性使用瑞普替尼的可用数据。尚未确定瑞普替尼在 18 岁以下 ROS1 阳性 NSCLC 儿童患者中的安全性和有效性。65 岁以下患者和 65 岁或以上患者之间的安全性和有效性未见有临床意义的差异。对于轻度或

中度肾功能损害（肌酐清除率 30~90ml/min）患者，不建议调整剂量。对于轻度肝功能损害（总胆红素 $>1\sim 1.5\times$ ULN 或 AST $>$ ULN）患者，不建议调整剂量。

7. 驾驶和使用机械的能力：接受瑞普替尼治疗的患者已报告了各种中枢神经系统不良反应，包括头晕、共济失调和认知障碍。建议告知患者和护理人员以上风险，因为它可能会影响驾驶和使用机械的能力。若患者出现中枢神经系统不良反应，建议暂不要驾驶或使用机械。

### **三十七、纳武利尤单抗 Nivolumab**

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

#### **适应证：**

1. 本品单药适用于治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、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。

2. 本品联合伊匹木单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者。

3. 本品联合含铂双药化疗适用于新辅助治疗可切除的（肿瘤直径 $\geq 4$ cm 或淋巴结阳性）NSCLC 成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 纳武利尤单抗在中国基于 CheckMate 078 研究，单药使用获批的剂量是 3mg/kg 或 240mg/次固定剂量，每 2 周一



次，30 分钟静脉输注。基于 CheckMate 816 研究，纳武利尤单抗新辅助治疗的推荐剂量为 360mg/次，每 3 周一次，30 分钟静脉输注，联合含铂双药化疗方案，同日给药，共 3 个周期。在欧美，基于 PPK 研究，纳武利尤单抗已经获批固定剂量，480mg/次、每 4 周一次或 240mg/次、每 2 周一次，30 分钟静脉输注。

2. 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。期间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。

3. 本品可采用 10mg/ml 溶液直接输注，或稀释于 0.9% 氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液中，浓度可低至 1mg/ml。总输注量一定不能超过 160ml。

4. 与伊匹木单抗联合治疗恶性胸膜间皮瘤推荐剂量为 360mg/次，每 3 周一次，或 3mg/kg，每 2 周一次，静脉输注 30 分钟，联合伊匹木单抗 1mg/kg，每 6 周一次，静脉输注 30 分钟。对于没有疾病进展的患者，治疗持续最长至 24 个月。与伊匹木单抗联合使用时，应先输注本品，之后同一天输注伊匹木单抗。每次输注需使用单独的输注袋和过滤器，输注结束时冲洗输注管，请勿通过同一根输注管同时给予其他药物。

5. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或永久停用。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，应永久停用纳武利尤单抗。

7. 老年患者（ $\geq 65$  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。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 (ULN)]肝功能损伤患者必须慎用本品。

9. 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）。

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。

11. 在患者接受免疫抑制剂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。

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，必须永久停用纳武利尤单抗治疗。

13. 纳武利尤单抗注射剂每毫升含 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。

14. 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，联合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。

15. 当本品与伊匹木单抗联合治疗时，若暂停任一药物，则应同时暂停另一药物。若在暂停后重新开始给药，则应根据个体患者的评估情况重新开始联合治疗或本品单药治疗。

\*16. 美国 FDA 批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线治疗肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ ）、EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、晚期或转移性 NSCLC，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。纳武利尤单抗用法为 3mg/kg，每 2 周一次；伊匹木单抗用法为 1mg/kg，每 6 周一次。此外，美国 FDA 和欧盟 EMA 还批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和两周期含铂双药化疗用于一线治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、晚期或转

移性 NSCLC，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。纳武利尤单抗用法为 360mg/次固定剂量，每 3 周一次；伊匹木单抗用法为 1mg/kg，每 6 周一次。美国 FDA 批准纳武利尤单抗联合含铂化疗每 3 周一次共三个周期，用于新辅助阶段治疗肿瘤  $\geq 4\text{cm}$  或淋巴结阳性的可手术 NSCLC 患者。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。纳武利尤单抗用法为 360mg/次固定剂量，每 3 周一次。

### **三十八、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1. 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  $\geq 1\%$  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。

2. 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。

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. 帕博利珠单抗用于成人的推荐剂量为 200mg 每 3 周一次，或 400mg 每 6 周一次，静脉输注，每次持续至少 30 分

钟，不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。如果联合化疗给药时，应首先给予帕博利珠单抗。

2. 患者应使用帕博利珠单抗治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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，直至证实疾病进展。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 帕博利珠单抗最常发生免疫相关不良反应，其中大部分（包括重度反应）会在给予适当的药物治疗或停用帕博利珠单抗后缓解。

5. 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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 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。如果不良反应改善到 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，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。

6. 如发生 4 级或复发性 3 级的免疫相关性不良反应，应永

久停用帕博利珠单抗。

7. 特殊人群用药：帕博利珠单抗在儿童患者（<18岁）中的安全性和有效性尚不明确；老年（ $\geq 65$ 岁）与年轻患者（<65岁）在安全性或有效性上未出现总体的差异，无需进行剂量调整；轻度或中度肾功能不全患者无需剂量调整，目前尚未在重度肾功能不全患者中进行研究；轻度或中度肝功能受损患者无需剂量调整，目前尚未在重度肝功能不全患者中进行研究；育龄妇女在接受帕博利珠单抗治疗期间，以及最后一次帕博利珠单抗给药后至少4个月内应采取有效避孕措施；除非孕妇的临床疾病需要使用帕博利珠单抗进行治疗，妊娠期间不得使用帕博利珠单抗。

8. 帕博利珠单抗尚未进行正式药代动力学药物相互作用研究。由于帕博利珠单抗通过分解代谢从血液循环中清除，预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。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。当帕博利珠单抗与化疗联合使用时，糖皮质激素也可以作为治疗前用药来预防呕吐和/或缓解化疗相关不良反应。

9. 在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其他医药产品经相同的静脉通道合

并输注。

\*10. 美国 FDA 批准帕博利珠单抗联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除（肿瘤 $\geq 4\text{cm}$  或淋巴结阳性）NSCLC，并继续使用帕博利珠单抗单药作为术后辅助治疗。美国 FDA 批准帕博利珠单抗单药用于 IB（T2a $\geq 4\text{cm}$ ）、II 或 IIIA 期 NSCLC 手术切除和含铂化疗后的辅助治疗。美国 FDA、欧盟 EMA 和日本 PMDA 批准帕博利珠单抗用于 PD-L1 表达阳性（TPS $\geq 1\%$ ）且既往至少接受过一次含铂化疗后的晚期 NSCLC 的治疗。但目前国内尚未批准上述适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。

### **三十九、度伐利尤单抗 Durvalumab**

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

#### **适应证：**

1. 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。

2. 度伐利尤单抗联合依托泊苷和卡铂或顺铂，一线治疗 ES-SCLC 成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 不可切除的III期 NSCLC：对于体重大于 30kg 的患者，度伐利尤单抗的推荐剂量是 10mg/kg，每 2 周一次或 1500mg，

每4周一次；对于体重在30kg或以下的患者，推荐剂量是10mg/kg，每2周一次，静脉输注，每次输注需超过60分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。最长使用不超过12个月。

2. ES-SCLC：1500mg 度伐利尤单抗联合依托泊苷和卡铂或顺铂，每3周一次，持续4个周期，继之以1500mg 每4周一次作为单药治疗，静脉输注，每次输注需超过60分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。体重在30kg或以下的患者必须接受基于体重的给药，即度伐利尤单抗20mg/kg联合化疗，每3周一次，持续4个周期，继之以20mg/kg 每4周一次单药治疗，直至体重增加至大于30kg。

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，暂停给药或永久停用，不建议增加或减少剂量。

4. 尚未确定度伐利尤单抗在18岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（≥65岁）、轻度或中度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者，均无需调整剂量。在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。

\*5. 基于全球III期 AEGEAN 临床研究结果，美国 FDA、英国和瑞士均已批准度伐利尤单抗联合含铂化疗新辅助+度伐



利尤单抗辅助用于可手术切除的 II ~ III 期无已知 EGFR 突变或 ALK 重排的 NSCLC 患者治疗。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。

\*6. 基于全球 III 期 ADRIATIC 临床研究结果, 2024 版 ASCO 指南推荐对于局限期 SCLC 患者, 在放化疗后可使用度伐利尤单抗巩固治疗。

#### **四十、阿替利珠单抗 Atezolizumab**

**制剂与规格：**注射剂：1200mg（20ml）/瓶

**适应证：**

1. 阿替利珠单抗与卡铂和依托泊苷联合使用于 ES-SCLC 患者的一线治疗。

2. 阿替利珠单抗用于经国家药品监督管理局批准的检测方法评估为  $\geq 50\%$  肿瘤细胞 PD-L1 染色阳性（TC  $\geq 50\%$ ）或肿瘤浸润 PD-L1 阳性免疫细胞（IC）覆盖  $\geq 10\%$  的肿瘤面积（IC  $\geq 10\%$ ）的 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的转移性 NSCLC 一线单药治疗。

3. 阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的转移性非鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。

4. 阿替利珠单抗单药用于检测评估为  $\geq 1\%$  肿瘤细胞（TC）PD-L1 染色阳性、经手术切除、以铂类为基础化疗之后的 II ~ IIIA 期 NSCLC 患者的辅助治疗。

### 合理用药要点：

1. 阿替利珠单抗的用法是固定剂量 1200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，不得采用静脉推注或快速静脉输注的方式给药。不得与其他药物使用同一输注管给药。首次给药至少持续 60 分钟，若首次输注患者耐受性良好，后续可至少 30 分钟。与其他药品联合使用时，也应同时参考联合使用药品的完整处方信息。如在同一天给药，本品应在其联合使用药品之前先行给药。

2. 用于 ES-SCLC 时，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。用于 NSCLC 一线单药治疗，每 3 周一次。用于 NSCLC 一线联合化疗时，诱导期联合培美曲塞和铂类方案每 3 周一次，治疗 4 个或 6 个周期后进入阿替利珠单抗联合培美曲塞的维持期。

3. 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耐受的毒性。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。对于早期 NSCLC 术后辅助阿替利珠单抗治疗，患者可接受本品治疗 1 年，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 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用，不建议增加或减少剂量。

5. 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。在患者接受达到免疫抑制剂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。

6. 尚未确定阿替利珠单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（ $\geq 65$  岁）、轻中度肝功能损伤患者、肾功能损伤患者，无需调整剂量。在重度肝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。

\*7. 美国 FDA 批准阿替利珠单抗的适应证还包括：阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂用于 EGFR/ALK 阴性的晚期非鳞状细胞 NSCLC 一线治疗；联合贝伐珠单抗和紫杉醇和卡铂用于 EGFR/ALK 阴性的晚期非鳞状细胞 NSCLC 一线治疗；阿替利珠单抗单药用于晚期 NSCLC 含铂化疗进展后的二线治疗，若为 EGFR/ALK 阳性患者，在接受阿替利珠单抗之前，需经过 FDA 批准的针对 EGFR/ALK 阳性 NSCLC 的标准治疗后出现疾病进展；用于治疗成人和 2 岁及以上儿童、患有不可切除或转移性肺泡软组织肉瘤的患者。这些适应证目前国内

尚未获批，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。

#### **四十一、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab**

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**

1. 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状细胞 NSCLC 的一线治疗。

2. 卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 对于非鳞状细胞 NSCLC，用药前必须明确诊断为 EGFR 突变阴性和 ALK 阴性。

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. 本品推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，每次持续 30~60 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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输注，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，即使影像学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，直至疾病进展或

出现不可耐受的毒性。

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用。不建议增加或减少剂量。

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，无需调整剂量。

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，无需调整剂量。

8. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

9. 本品在老年患者（ $\geq 65$  岁）中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。

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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

12. 卡瑞利珠单抗是一种人源化单克隆抗体，尚未进行与其他药物的药代动力学相互作用研究。因单克隆抗体不经 CYP450 酶或其他药物代谢酶代谢，因此联合使用的药物对这

些酶的抑制或诱导作用预期不会影响卡瑞利珠单抗的药代动力学。

13. 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。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。分级标准和治疗建议详见附表 3。

## **四十二、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 替雷利珠单抗联合紫杉醇和卡铂或白蛋白紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状细胞 NSCLC 的一线治疗。

2. 替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状细胞 NSCLC 的一线治疗。

3. 替雷利珠单抗单药适用于治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、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非鳞状细胞 NSCLC 成人患者，以及 EGFR 和 ALK 阴性或未知的，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鳞状细胞 NSCLC 成人患者。

4. 替雷利珠单抗联合依托泊苷和铂类化疗用于 ES-SCLC 的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注。用药直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 与化疗联合使用时，若为同日给药则先输注替雷利珠单抗。

3. 有可能观察到非典型反应。如果患者症状稳定或持续减轻，即使有初步的疾病进展表现，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用替雷利珠单抗治疗，直至证实疾病进展。

4. 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用，不建议增加或减少剂量。

5. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

6. 轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用，无需调整剂量，重度肾功能损伤患者不推荐使用。

### **四十三、信迪利单抗 Sintilimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 信迪利单抗联合培美曲塞和铂类化疗，用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状细胞 NSCLC 的一线治疗。

2. 信迪利单抗联合吉西他滨和铂类化疗，用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状细胞 NSCLC 的一线治疗。

3. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗（仅适用于贝伐珠单抗生

物类似物达攸同)、培美曲塞和顺铂,用于经EGFR-TKI治疗失败的EGFR基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者的治疗。

### 合理用药要点:

1. 信迪利单抗联合化疗给药时,应首先给予信迪利单抗。信迪利单抗推荐剂量为200mg/次,每3周一次,静脉输注,静脉输注时间应在30~60分钟内,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

2. 用于经EGFR-TKI治疗失败的EGFR基因突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC时,信迪利单抗联合贝伐珠单抗及化疗给药时,应首先给予信迪利单抗200mg,间隔至少5分钟,继之以贝伐珠单抗15mg/kg静脉滴注,之后给予培美曲塞500mg/m<sup>2</sup>和顺铂75mg/m<sup>2</sup>静脉滴注q21d×4周期,后续使用信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞维持治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 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,即使有疾病进展的影像学初步证据,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,可考虑采用实体瘤免疫治疗评价标准如iRECIST进行评估。

4. 根据个体患者的安全性和耐受性,可能需要暂停给药



或永久停用。不建议增加或减少剂量。

5. 轻中度肝功能不全患者，轻中度肾功能不全患者无需调整剂量。目前尚无针对重度肝功能不全或重度肾功能不全患者的独立研究数据。重度肝功能不全或重度肾功能不全患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

6. 尚无本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性数据。本品目前在老年患者（ $\geq 65$  岁）与  $< 65$  岁患者中的安全性未显示显著差异。建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。

7. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。

8. 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皮质类固醇及其他免疫抑制剂，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性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。

#### **四十四、伊匹木单抗 Ipilimumab**

**制剂与规格：**注射剂：50mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品联合纳武利尤单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1. 本品的推荐剂量为 1mg/kg，每 6 周一次，静脉输注 30 分钟，联合 360mg/次纳武利尤单抗，每 3 周一次，或联

合 3mg/kg 纳武利尤单抗，每 2 周一次，静脉输注 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，或至 24 个月的患者没有疾病进展。

2. 已观察到非典型反应。对于临床稳定且有疾病进展初步证据的患者，建议继续使用本品联合纳武利尤单抗治疗，直至证实疾病进展。

3. 应在基线时和每剂本品给药之前评估肝功能和甲状腺功能。此外，在用本品治疗期间，必须评估免疫相关性不良反应的任何体征或症状（包括腹泻和结肠炎）。

4. 本品可不经稀释用于静脉输注，或稀释于 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液中，浓度至 1~4mg/ml 后输注使用。本品不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

5. 当与纳武利尤单抗联合使用时，应先输注纳武利尤单抗，之后同一天输注本品。每次输注需使用单独的输注袋和过滤器。

6. 伊匹木单抗联合纳武利尤单抗最常见的不良反应是皮疹、疲乏、腹泻、瘙痒、甲状腺功能减退和恶心。大多数不良反应为轻中度。

7. 出现 4 级或复发性 3 级不良反应，或虽然进行治疗调整但仍持续存在的 2 级或 3 级不良反应时，应永久停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

8. 当本品与纳武利尤单抗联合使用时，若暂停任一药物，

则应同时暂停另一药物。若在暂停后重新开始给药，则应根据个体患者的评估情况重新开始联合治疗或纳武利尤单抗单药治疗。

\*9. 美国 FDA 和欧盟 EMA 批准伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗晚期和转移性 NSCLC，详见“纳武利尤单抗”合理用药要点第 17 条。

#### **四十五、舒格利单抗 Sugemalimab**

**制剂与规格：**注射剂：600mg（20ml）/瓶

**适应证：**

1. 舒格利单抗联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的转移性非鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。舒格利单抗联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。

2. 舒格利单抗用于在接受铂类药物为基础的同步或序贯放化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. 推荐剂量为 1200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，每次输注时间为 60 分钟或以上，禁止静脉推注或快速注射，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如用于巩固治疗，本品治疗不超过 24 个月。

2. 老年患者（ $\geq 65$  岁）与  $< 65$  岁的患者在安全性或有

效性上未出现总体的差异，无需在这一人群中调整剂量。

3. 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无需调整剂量。

4. 本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，基于群体药代动力学结果，如需使用，无需调整剂量。

5. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

6. 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用，不建议增加或减少剂量。对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。

7. 本品是一种全人源单克隆抗体，由于单克隆抗体不通过细胞色素CYP450酶或其他药物代谢酶代谢，也不主要以转运体介导的方式摄取和外排，所以联合使用对常见代谢酶或转运体的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学特征。

8. 因可能影响本品的药效学活性，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。如果为治疗免疫相关性不良反应，可以在开始本品治疗后使用全身性糖

皮质激素及其他免疫抑制剂。

#### **四十六、特瑞普利单抗 Toripalimab**

**制剂与规格：**注射剂：80mg（2ml）/瓶、240mg（6ml）/瓶

##### **适应证：**

1. 特瑞普利单抗联合培美曲塞和铂类用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。

2. 特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗，继之本品单药作为辅助治疗，用于可切除 IIIA~IIIB 期 NSCLC 的成人患者。

3. 特瑞普利单抗联合依托泊苷和铂类用于 ES-SCLC 的一线治疗。

##### **合理用药要点：**

1. 首次静脉输注时间至少 60 分钟，如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。用于围手术期治疗时，本品推荐剂量为固定剂量 240mg，静脉输注每 3 周一次。围手术期治疗中联合化疗新辅助治疗 3 个周期、辅助治疗 1 个周期，然后继续本品单药辅助治疗给予固定剂量 240mg，静脉输注每 3 周一次共计 13 周期或至疾病复发或发生不可耐受的毒性。在满足围手术期联合化疗治疗最多 4 个周期的情况下，可根据实

际临床情况调整围手术期联合化疗的用药周期与手术时机。  
特瑞普利单抗联合化疗给药时，应首先给予特瑞普利单抗。

2. 只要观察到临床获益，应继续特瑞普利单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，即使考虑有疾病进展的可能，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。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，应永久停用特瑞普利单抗。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，必须永久停用特瑞普利单抗。

5. 建议老年患者（ $\geq 65$ 岁）应在医生指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。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。轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者的数据有限。

6. 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。

7. 特瑞普利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治

疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在特瑞普利单抗治疗期间或特瑞普利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）。

8. 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，应暂时停用特瑞普利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次特瑞普利单抗给药后12周内重新开始特瑞普利单抗治疗。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应多学科综合治疗（MDT）进行会诊。

#### **四十七、斯鲁利单抗 Serplulimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 本品联合卡铂和白蛋白紫杉醇适用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗。

2. 本品联合卡铂和依托泊昔适用于ES-SCLC的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 推荐剂量为4.5mg/kg，每3周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 只要观察到临床获益，应继续斯鲁利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，应永久停用斯鲁利单抗。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，必须永久停用斯鲁利单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量，中重度肾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，无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

6. 斯鲁利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定



期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在斯鲁利单抗治疗期间或斯鲁利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)。

7. 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, 应暂时停用斯鲁利单抗, 并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时, 需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级, 且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量, 则可在最后一次斯鲁利单抗给药后12周内重新开始斯鲁利单抗治疗。严重者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应MDT进行会诊。

#### **四十八、派安普利单抗 Penpulimab**

**制剂与规格:** 注射剂: 100mg (10ml) /瓶

**适应证:** 派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂适用于局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗。

##### **合理用药要点:**

1. 派安普利单抗推荐剂量为200mg/次, 每3周给药一次, 静脉输注, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 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。

3. 接受派安普利单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应，包括严重病例。免疫相关性不良反应可能发生在本品治疗期间及停药以后，可累及任何组织器官。患者在接受派安普利单抗治疗期间及治疗结束后一段时间内，应在医师建议及指导下定期或不定期通过对相关检验指标或脏器功能进行检测，从而及时发现不同时间点出现的免疫相关性不良反应。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分 2 级以及某些特定的 3 级和 4 级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应需永久停用本品。对于 3 级和 4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，根据临床指征，给予  $1\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  强的松等效剂量，直至改善到  $\leq 1$  级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素类别的免疫抑制剂治疗。

5. 本品给药后任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，未

次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药后 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松等效剂量，应永久停用本品。

6. 在同类抗 PD-1 抗体产品中，在治疗开始前或终止后进行异体造血干细胞移植，均有严重和致命并发症报道。移植相关并发症包括超急性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病、降低强度预处理后发生的肝静脉闭塞性疾病和需要糖皮质激素治疗的发热综合征。需要密切监测患者的移植相关并发症，并及时进行干预。需要评估同种异体造血干细胞移植之前或之后使用抗 PD-1 抗体治疗的获益与风险。

7. 在接受本品治疗的患者中已观察到输注相关反应。输注期间需密切观察临床症状和体征，包括发热、寒战、僵硬、瘙痒、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速；也可能发生罕见的危及生命的反应。对于发生 1 级输注相关反应的患者，在密切监测下可继续接受本品治疗；发生 2 级输注相关反应者，可降低滴速或暂停给药，可考虑用解热镇痛类抗炎药和  $H_1$  受体拮抗剂，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察；发生 3 级或 4 级输注相关反应时须立即停止输注并永久停用本品，给予适当的药物治疗。

#### **四十九、阿得贝利单抗 Adebrelimab**

**制剂与规格：**注射剂：600mg（12ml）/瓶

**适应证：**阿得贝利单抗与卡铂和依托泊昔联合用于ES-SCLC患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 在诱导期，阿得贝利单抗 1200mg 或 20mg/kg 联合化疗，每 3 周 1 次，共 4~6 个治疗周期。诱导期之后是维持期，在此期间阿得贝利单抗 1200mg 或 20mg/kg，每 3 周 1 次。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 输注时间应控制在 30~60 分钟，最多不超过 2 小时完成输注。当阿得贝利单抗联合化疗给药时，应首先给予阿得贝利单抗静脉输注，间隔至少 30 分钟后再给予化疗。

3. 本品可稀释于 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液中，浓度范围是 0.5~9mg/ml。使用配有 0.2 μm 或 0.22 μm 在线过滤器的输注装置给药。

4. 有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，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，直至证实疾病进展或出现不可耐受的毒性。

5. 对于疑似免疫相关性不良反应，应就医并进行充分的评估以排除其他病因。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。

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，无需调整剂量。

7. 目前本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

8. 尚未确定阿得贝利单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

9. 老年（ $\geq 65$  岁）与较年轻患者（ $< 65$  岁）在安全性或有效性上未出现临床差异。建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。

10. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

11. 阿得贝利单抗不经细胞色素 P450 酶或其他药物代谢酶代谢，所以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本品的药代动力学。

## 五十、贝莫苏拜单抗 Benmelstobart

**制剂与规格：**注射液：600mg（20ml）/瓶

**适应证：**本品联合盐酸安罗替尼胶囊、卡铂和依托泊昔用于 ES-SCLC 患者的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 本品与盐酸安罗替尼胶囊、化疗（卡铂和依托泊昔）联合治疗，推荐剂量为 1200mg/次，静脉输注每 3 周给药 1 次，每次输注时间为 60 分钟，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

2. 本品须采用静脉输注的方式给药，输注时间为 60 分钟。使用带有滤膜（0.22 μm）输液器完成静脉输注。

3. 本品在同日联合化疗（注射用卡铂、依托泊苷注射液）时，应先输注本品，然后给予注射用卡铂和依托泊苷注射液化疗。输注结束时冲洗输液管。请勿通过同一个输液管与其他药物同时给药。

4. 本品单药治疗最常见的不良反应为：丙氨酸氨基转移酶升高、贫血、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血促甲状腺激素升高、γ-谷氨酰转移酶升高。本品联合治疗最常见的不良反应为：甲状腺功能减退症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数降低等。对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。

5. 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，请详见说明书。

6. 肝功能不全：目前本品尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用；轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。肾功能不全：目前本品尚无针对中重度肾功能不全患者的研究数据，中度或重度肾功能不全患者不推

荐使用；轻度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。儿童人群：本品尚无在18岁以下儿童及青少年的安全性和有效性数据。老年人群：老年（ $\geq 65$ 岁）与年轻（ $< 65$ 岁）小细胞肺癌患者在安全性和有效性上未出现总体的差异，无需在这一人群中进行剂量调整。

7. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在基线开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。如果是为了治疗免疫相关不良反应，可以在开始本品治疗后使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。

8. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

## **五十一、依沃西单抗 Ivonescimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂，用于经EGFR-TKI治疗后进展的EGFR基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为20mg/kg，每3周给药一次，静脉输注，输注宜在约60分钟（ $\pm 10$ 分钟）完成，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。

2. 依沃西单抗联合化疗药物给药时，应首先给予依沃西单抗，间隔至少30分钟，之后给予化疗药物。

3. 有可能观察到非典型疗效反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使影像学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. 常见药物不良反应（ $\geq 20\%$ ）为贫血（34.5%）、白细胞降低（30.1%）、中性粒细胞降低（29.4%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（25%）、血小板降低（22.5%）。对于大部分2级以及某些特定的3级和4级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于4级及某些特定的3级免疫相关性不良反应需永久停用本品。对于3级和4级及某些特定的2级免疫相关性不良反应，根据临床指征，给予1~2mg/（kg•d）强的松等效剂量，直至改善到 $\leq 1$ 级。

5. 对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过暂停依沃西单抗治疗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。

6. 轻度肝功能不全患者无需调整剂量，目前本品尚无针对中度或重度肝功能不全患者的研究数据。轻度或中度肾功能不全患者无需调整剂量，目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据。

7. 尚无本品在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有



效性数据。本品目前在老年（>65岁）与非老年患者（≤65岁）中的安全性未显示显著差异，老年患者无需进行剂量调整。

8. 依沃西单抗是一种人源化免疫球蛋白 G1 双特异性抗体，因为单克隆抗体不经细胞色素 P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢，所以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依沃西单抗的药代动力学。考虑全身性皮质类固醇、其他免疫抑制剂以及血管生成抑制剂干扰依沃西单抗药效学活性可能性，应避免在开始治疗前使用。如果为了治疗相关不良反应，可在开始依沃西单抗治疗后使用全身性皮质类固醇、其他免疫抑制剂以及血管生成抑制剂。

## 消化系统肿瘤用药

### 一、索拉非尼 Sorafenib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 400mg/次，每天两次，口服，空腹或伴低脂、中脂饮食服用，必须整片吞服。对疑似不良反应的处理包括暂停或减少用量，如需减少剂量，索拉非尼的剂量减为 400mg/次，每天一次，口服。

2. 用药期间最常见的不良反应有手足皮肤反应、腹泻、乏力、脱发、感染、皮疹。皮疹和手足皮肤反应通常多为 CTCAE (5.0 版) 1~2 级, 且多于开始服用索拉非尼后的 6 周内出现。对皮肤毒性反应的处理包括局部用药以减轻症状, 暂停用药或/和对索拉非尼调整剂量。对于皮肤毒性严重或反应持久的患者需要永久停用索拉非尼。

3. 与通过 UGT1A1 途径代谢/清除的药物 (如伊立替康) 联合应用时需谨慎。与华法林联合使用时应定期检测 INR 值。

4. 育龄妇女在治疗期间应注意避孕。应告知育龄妇女患者, 药物对胎儿可能产生的危害, 包括严重畸形 (致畸性), 发育障碍和胎儿死亡 (胚胎毒性)。孕期应避免应用索拉非尼。只有治疗收益超过对胎儿产生的可能危害时, 才能应用于妊娠妇女。

5. 目前缺乏在晚期肝细胞癌患者中索拉非尼与介入治疗如肝动脉栓塞化疗 (TACE) 比较的随机对照临床研究数据, 因此尚不能明确本品相对介入治疗的优劣, 也不能明确对既往接受过介入治疗后患者使用索拉非尼是否有益。

6. TACTICS 研究 (NCT01217034) 首次证实 TACE 联合索拉非尼较 TACE 组获益更佳。

7. 尚未确定索拉非尼在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

## 二、瑞戈非尼 Regorafenib

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**

1. 既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者。
2. 既往接受过伊马替尼及舒尼替尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性胃肠间质瘤患者。
3. 既往接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗 VEGF 治疗、抗 EGFR 治疗（RAS 野生型）的转移性结直肠癌患者。

**合理用药要点：**

1. 用药前无需进行基因检测。
2. 药品说明书推荐剂量为 160mg/次，每天一次，口服，建议在低脂早餐（脂肪含量 30%）后随水整片吞服，用药 3 周停药 1 周。基于个人的安全及耐受性考虑，可能需要中断或降低剂量，也可以考虑采用 80~120mg/次起始剂量逐渐递增，每天一次，连续服药。必须整片吞服，如果漏服或呕吐一天内不得补服。
3. 亚洲人群最常见不良反应为手足皮肤反应、肝功能损伤（高胆红素血症、ALT 升高、AST 升高）和高血压，同时，还要注意疼痛、乏力、腹泻、食欲下降及进食减少等不良反应；最严重的不良反应为重度肝功能损伤、出血、胃肠道穿孔及感染。
4. 对瑞戈非尼任一活性物质或辅料有超敏反应的患者

禁用。

5. 避免联合使用 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂，瑞戈非尼及其活性代谢物为 UGT1A1 和 UGT1A9 抑制剂，联合使用伊立替康，可能增加伊立替康活性代谢物 SN-38 的全身暴露量。

6. 建议在开始瑞戈非尼治疗之前进行肝功能检查（ALT、AST 及胆红素），并在治疗开始的 2 月内严密监测肝功能（至少两周一次）。

### 三、仑伐替尼 Lenvatinib

**制剂与规格：** 胶囊：4mg、10mg

**适应证：** 既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。

#### **合理用药要点：**

1. 与甲状腺癌和肾癌不同，仑伐替尼在肝癌的药代动力学在临床上受到体重的显著影响：对于体重 < 60kg 的患者，推荐剂量为 8mg/次，每天一次，口服；对于体重 ≥ 60kg 的患者，推荐剂量为 12mg/次，每天一次，口服。

2. 仑伐替尼应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。如果患者遗漏一次用药且无法在 12 小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。切记不可一次服用两倍剂量，以免引起毒性反应。

3. 用药期间最常见的不良反应有高血压、疲乏、腹泻、食欲下降、体重降低、关节痛/肌痛、腹痛、掌跖红肿综合

征、蛋白尿、出血事件、发音困难、甲状腺功能减退、恶心，严重的不良反应包括肝衰竭、脑出血、呼吸衰竭。

4. 治疗之前，控制高血压症状，出现 3 级高血压应暂停用药，如果出现严重、威胁生命的高血压则终止治疗。

#### **四、多纳非尼 Donafenib**

**制剂与规格：**片剂：100mg

**适应证：**既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。

##### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 200mg/次，每天两次，空腹口服，以温开水吞服。建议每天同一时间服药，如果漏服药物，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

2. 用药期间最常见的不良反应有手足皮肤反应、腹泻、血小板减少症、高血压、AST 升高、脱发、皮疹和蛋白尿。服用多纳非尼的患者高血压的发生率会增加，对于已知患有高血压的患者，在接受本品治疗之前，血压应得到良好控制。在本品治疗期间，应定期进行血压监测，处于正常范围外的任何血压必须严密监测。当给予了最佳降压疗法后高血压仍为 3 级及以上时，必须对本品调整剂量。出现危及生命的高血压（恶性高血压、神经功能障碍或高血压危象），应马上停用本品并采取干预措施。

3. 为预防出血，建议对需要接受大手术的患者暂停用药。

对于大手术后何时重新使用本品的临床经验有限,因此应根据患者的伤口愈合程度,由临床医师判断是否重新开始给药。

4. 体外研究提示,多纳非尼主要通过 CYP3A4 和 UGT1A9 代谢,此外 CYP1B1、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A5 也部分参与多纳非尼的代谢。联合使用相关代谢酶的抑制剂或诱导剂时应当谨慎。

## **五、阿替利珠单抗 Atezolizumab**

**制剂与规格:** 注射剂: 1200mg (20ml) /瓶

**适应证:** 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。

### **合理用药要点:**

1. 阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合使用基于 IMbrave150 研究: 首先阿替利珠单抗,推荐剂量为 1200mg/次,静脉输注,继之以贝伐珠单抗 15mg/kg,静脉输注。该方案每 3 周一次。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耐受的毒性。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. 最常见不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 包括疲乏、食欲减退、恶

心、发热和便秘。

4. 建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应，同时需注意免疫相关性不良反应也可能出现于治疗结束后。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用，不建议增加或减少剂量。严重者或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

5. 使用本品治疗前应行胃镜检查，评估胃底食管静脉曲张出血风险，治疗过程中应全程进行胃镜管理。

6. 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。

7. 尚未确定阿替利珠单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（ $\geq 65$  岁）、轻中度肝功能损伤患者、肾功能损伤患者，无需调整剂量。在重度肝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。

## 六、信迪利单抗 Sintilimab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

### **适应证：**

1. 适用于联合贝伐珠单抗用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗。
2. 联合紫杉醇和顺铂或氟尿嘧啶和顺铂用于不可切除的局部晚期、复发或转移性食管鳞癌的一线治疗。
3. 联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于不可切除的局部晚期、复发或转移性胃及胃食管交界处腺癌的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 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。
2. 肝细胞癌：基于 ORIENT-32 临床研究联合贝伐珠单抗，推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。食管鳞癌、胃及胃食管结合部腺癌：基于 ORIENT-15 和 ORIENT-16 临床研究，对于体重 < 60kg 的患者，推荐剂量为 3mg/kg，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性；对于体重 ≥ 60kg 的患者，推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
3. 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。

4. 建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应，同时需注意免疫相关性不良反应也可能出现于治疗结束后。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用。不建议增加或减少剂量。严重者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

5. 使用本品治疗前应行胃镜检查，评估胃底食管静脉曲张出血风险，治疗过程中应全程进行胃镜管理。

6. 目前本品尚无针对重度肝功能损伤患者的研究数据，轻中度肝功能损伤患者无需进行调整，重度肝功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

7. 目前本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，轻中度肾功能损伤患者无需进行调整，重度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

8. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

9. 本品在老年患者（ $\geq 65$  岁）中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。

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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## 七、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

### **适应证：**

1. 联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗。

2. 既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者治疗。

3. 既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。

4. 联合阿帕替尼用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 局部晚期/复发或转移性食管鳞癌一线：200mg/次，每3周一次，静脉输注；二线食管鳞癌：200mg/次，每2周一次，静脉输注；晚期肝细胞癌：3mg/kg（单药治疗），每3周一次，静脉输注；不可切除或转移性肝细胞癌一线：卡瑞利珠单抗200mg/次，每2周一次，静脉输注，联合阿帕替尼250mg/次，每天一次，口服，餐后半小时服用。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 只要观察到临床获益，应继续卡瑞利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使考虑有疾病进展的可能，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。

3. 根据患者个体安全性和耐受性的程度不同，可暂停给药或永久停用，不建议增加或减少剂量。

4. 建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。同时需注意免疫相关性不良反应也可能出现于治疗结束后。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用。不建议增加或减少剂量。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，应永久停用卡瑞利珠单抗。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应MDT进行会诊。

5. 本品在老年患者（ $\geq 65$ 岁）中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。不建议在妊娠期间使用本品治疗。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，无需调整剂量。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无需调整剂量。

6. 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。

7. 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。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。分级标准和治疗建议详见附表 3。

## **八、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 联合紫杉醇和铂类药物或含氟尿嘧啶类和铂类药物用于不可切除的局部晚期、复发或转移性食管鳞癌的一线治疗。

2. 既往接受过一线标准化疗后进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌的治疗。

3. 联合氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除的或转移性的胃或胃食管结合部腺癌的一线治疗。

4. 不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复基因缺陷型的既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治

疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌。

5. 本品单药适用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗；本品适用于既往接受过索拉非尼或仑伐替尼或含奥沙利铂全身化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 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。

2. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，第一次输注时间应至少 60 分钟，如果耐受良好，则后续每一次输注时间应至少 30 分钟。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）为发热、甲状腺功能减退、体重增加、瘙痒症、白细胞减少症、上呼吸道感染、ALT 升高、皮疹、中性粒细胞减少症、咳嗽、疲乏和血胆红素升高。

4. 高度微卫星不稳定型或错配修复基因缺陷型的晚期实体瘤成人患者适应证基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，安全性和有效性尚待上市后进一步确证。

5. 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。

6. 建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。同时需注意免疫相关性不良反应也可能出现于治疗结束后。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，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停用。不建议增加或减少剂量。严重者或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

7. 适用于非肝细胞癌患者：轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，中度或重度肝功能损伤患者不推荐使用，重度肝功能损伤患者无相关研究。适用于肝细胞癌患者：轻度和中度肝功能损伤患者无需调整剂量，重度肝功能损伤患者无相关研究。

8. 目前尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

9. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

10. 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

性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## 九、帕博利珠单抗 Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1. 联合铂类和氟尿嘧啶类化疗药物用于局部晚期不可切除或转移性食管或胃食管结合部癌患者的一线治疗。

2. 由国家药品监督管理局批准的检测评估为PD-L1 综合阳性评分 $\geq 10$ 、既往一线全身治疗失败的局部晚期或转移性食管鳞癌。

3. KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型，不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复基因缺陷型结直肠癌患者的一线治疗。

4. 既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝细胞癌。

5. 联合吉西他滨和顺铂用于局部晚期或转移性胆道癌患者的一线治疗。

6. 联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除或转移性 HER2 阴性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

7. 联合曲妥珠单抗、含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，用于经充分验证的检测评估肿瘤表达 PD-L1 综合阳性评分 $\geq 1$ 的局部晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 帕博利珠单抗基于 KEYNOTE-590、KEYNOTE-181、KEYNOTE-394、KEYNOTE-177、KEYNOTE-966、KEYNOTE-859 和 KEYNOTE-811 研究结果，获批的剂量是 200mg/次，每 3 周一次，或 400mg/次，每 6 周一次，静脉输注，每次持续至少 30 分钟，不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。

2. 只要观察到临床获益，应继续帕博利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，即使考虑有疾病进展的可能，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。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，应永久停用帕博利珠单抗。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，必须永久停用帕博利珠单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量。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。轻度或中度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在重度肝功能损伤患者中进行本品的相关研究。

6. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全



性和有效性。

7. 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。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。

8. 帕博利珠单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现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1年）。

9. 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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，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。严重或诊断存疑者可由消化

科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

## 十、特瑞普利单抗 Toripalimab

**制剂与规格：**注射剂：80mg（2ml）/瓶、240mg（6ml）/瓶

**适应证：**联合紫杉醇和顺铂适用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 推荐剂量为固定剂量 240mg/次，每 3 周一次，静脉输注，首次静脉输注时间至少 60 分钟，如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

2. 只要观察到临床获益，应继续特瑞普利单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，即使考虑有疾病进展的可能，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。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，应永久停用特瑞普利单抗。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，必须永久停用特瑞普利单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者无需调整剂量，中重度肾功能损伤患者的数据有限。轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者的数据有限。

6. 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。

7. 特瑞普利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在特瑞普利单抗治疗期间或特瑞普利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）。

8. 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，应暂时停用特瑞普利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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。末次给药后

12 周内免疫相关不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药 12 周内皮质类固醇未能降至 $\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 强的松等效剂量，应永久停药。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

### 十一、曲妥珠单抗 Trastuzumab

**制剂与规格：**注射剂：440mg（20ml）/瓶、150mg/瓶（生物类似药）、60mg/瓶（生物类似药）

**适应证：**本品联合卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的 HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者，对于顺铂和氟尿嘧啶类进展，而未使用过曲妥珠单抗的 HER2 阳性的转移性胃癌患者，可以考虑曲妥珠单抗联合其他有效的化疗药物治疗；曲妥珠单抗只能用于 HER2 阳性的转移性胃癌患者，HER2 阳性的定义为使用已验证的检测方法得到的 IHC3+或 IHC2+/FISH+结果。

#### 合理用药要点：

1. 在本品治疗前，应进行 HER2 检测，相关检测应使用国家药品监督管理局批准的检测方法。

2. 初始负荷剂量为 8mg/kg，随后 6mg/kg，每 3 周一次，静脉输注。首次输注时间为 90 分钟，若患者耐受性良好，后续输注可改为 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 对发生轻中度输注相关反应患者应降低输注速率，对呼吸困难或临床明显低血压患者应中断输注，对发生严重和危及生命的输注相关反应患者，应永久停用曲妥珠单抗。

4. 曲妥珠单抗开始治疗前应进行左室射血分数（LVEF）的检测，治疗期间须密切监测 LVEF。LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\geq 16\%$ ，或 LVEF 低于该检测中心正常范围并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\geq 10\%$ ，应停止曲妥珠单抗治疗至少 4 周，并每 4 周检测一次 LVEF。4~8 周内 LVEF 回升至正常范围或 LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\leq 15\%$ ，可恢复使用曲妥珠单抗。LVEF 持续下降（ $>8$  周），或三次以上因心脏毒性而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停用曲妥珠单抗。

5. 胃癌治疗过程中患者出现充血性心力衰竭、左心室功能明显下降、严重的输注相关反应和肺部反应时，要中断或停止曲妥珠单抗的治疗。

## 十二、阿帕替尼 Apatinib

**制剂与规格：**片剂：250mg、375mg、425mg

**适应证：**

1. 既往至少接受过两种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者，且患者接受阿帕替尼治疗时一般状况良好。

2. 单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。

3. 联合注射用卡瑞利珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗。

#### 合理用药要点：

1. 药品说明书推荐剂量为 850mg/次，每天一次，口服。对于体力状态评分 ECOG  $\geq$  2、二线化疗以后、胃部原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者，为了确保患者的安全性和提高依从性，可以适当降低起始剂量，先从 250mg 开始服药，服用 1~2 周后再酌情增加剂量。晚期肝细胞癌患者本品推荐剂量为 750mg/次（250mg 每片，每次 3 片），每天一次，口服。不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗：阿帕替尼推荐剂量 250mg/次，每天一次，口服，餐后半小时服用，连续服药，出现不良反应剂量调整：第一次调整剂量：250mg/次，用药 5 天停药 2 天；第二次调整剂量：250mg/次，每隔一天用药一次。如需要第三次调整剂量，则永久停药。可酌情考虑患者具体情况依序调整剂量，或直接调整到 250mg/次，每隔一天用药一次。

2. 使用过程中出现 3~4 级不良反应时，建议暂停用药（不超过 2 周）直至症状缓解或消失，随后继续按原剂量服用；若 2 周后不良反应仍未缓解，建议在医师指导下调整剂量。胃癌患者剂量调整方法：第一次调整剂量：750mg/次，每天一次，口服；第二次调整剂量：500mg/次，每天一次，口服。如需要第三次调整剂量，则永久停用。

3. 对于出现胃肠道穿孔、需要临床处理的伤口裂开、瘘、重度出血、肾病综合征或高血压危象的患者，应永久停用本品。

4. 治疗期间应尽量避免阿帕替尼与 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂合用，如果必须与 CYP3A4 酶强抑制剂或强诱导剂合并使用，需要结合临床观察考虑是否进行剂量调整。阿帕替尼对 CYP3A4 和 CYP2C9 有较强的抑制作用，与经 CYP3A4 代谢的药物（如包括钙离子拮抗剂尼索地平和乐卡地平、硝苯地平等、HMG-CoA 还原酶抑制剂辛伐他汀和洛伐他汀以及咪达唑仑等药物）和 CYP2C9 代谢的药物（包括华法林、苯妥英、某些磺酰脲类降糖药如格列本脲等）合用时需谨慎。

5. 用药期间必须特别注意血压升高、蛋白尿、手足皮肤反应、出血、心脏毒性、肝脏毒性等不良反应。

6. 慎与延长 QTc 间期的药物同时使用。活动性出血、溃疡、肠穿孔、肠梗阻、大手术后 30 天内、药物不可控制的高血压、III~IV 级心功能不全、重度肝肾功能损伤患者禁用。

### **十三、纳武利尤单抗 Nivolumab**

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

#### **适应证：**

1. 联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗适用于一线治疗晚期或转移性胃癌、胃食管结合部癌或食管腺癌患者。

2. 既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管结合部腺癌患者。

3. 经新辅助放化疗及完全手术切除后仍有病理学残留的食管癌或胃食管结合部癌患者的辅助治疗。

4. 联合氟尿嘧啶类和含铂化疗用于晚期或转移性食管鳞癌患者的一线治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 单药治疗推荐剂量为 3mg/kg 或 240mg/次固定剂量，每 2 周一次，或 480mg/次，每 4 周一次，静脉输注 30 分钟。联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗，推荐剂量为 360mg/次，每 3 周一次，或 240mg/次，每 2 周一次，或 480mg/次，每 4 周一次，静脉输注持续 30 分钟。最长治疗持续时间为 24 个月。

2. 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。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使考虑有疾病进展的可能，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。

3. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或永久停用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，发生 3 级免疫相关性肺炎、肝炎、心肌炎，应永久停用纳武利尤单抗。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，必须永久停用纳武利尤单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量。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。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，重度肝功能损伤（总胆红素 $>3$  倍 ULN 和任何 AST）患者慎用本品。

6. 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。

7. 纳武利尤单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现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）。

8. 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剂治疗。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

9. 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，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

#### **十四、维迪西妥单抗 Disitamab Vedotin**

**制剂与规格：**注射剂：60mg/瓶

**适应证：**至少接受过 2 个系统化疗的 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的患者。HER2 过表达定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+或 3+，无论 FISH/CISH 扩增与否。

##### **合理用药要点：**

1. 在本品治疗前，应进行 HER2 检测，相关检测应使用国家药品监督管理局批准的检测方法。
2. 推荐剂量为 2.5mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，历时 30~90 分钟（通常建议 60 分钟左右）。
3. 该适应证是基于一项 HER2 过表达的局部晚期或转移性胃癌患者（包括胃食管结合部腺癌）的 II 期单臂临床试验结果给予的附条件批准。
4. 常见的临床不良反应包括脱发、皮疹、恶心、呕吐、乏力、发热、肌肉疼痛、感觉减退、周围神经病。
5. 如果患者发生与药物相关的  $\geq 3$  级血液学异常，建议

暂停治疗，对症治疗，每周两次进行血液学检查，直至恢复至 CTCAE（5.0 版） $\leq 1$  级或开始治疗前的水平，若恢复用药后再次发生不良反应，则应调整给药剂量。如果患者在暂停用药 28 天后仍未恢复至 CTCAE（5.0 版） $\leq 1$  级或开始治疗前的水平，则建议停止治疗。

6. 如果患者发生与药物相关的 $\geq 3$  级转氨酶升高，建议暂停治疗，对症治疗，每周两次进行血生化检查，直至恢复至 CTCAE（5.0 版） $\leq 2$  级或开始治疗前的水平，若恢复用药后再次发生不良反应，则应调整给药剂量。如果患者在暂停用药 28 天后仍未恢复至 CTCAE（5.0 版） $\leq 2$  级或开始治疗前的水平，则建议停止治疗。

7. 如果患者发生了药物相关的感觉异常（如麻木等），且在暂停用药 28 天后仍未恢复至可继续给药的水平，建议停止治疗。

8. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量。目前尚未考察中重度肝功能损伤对本品药代动力学的影响。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，目前尚未评估重度肾功能损伤患者的药代动力学，尚无重度肾功能损伤患者的研究数据。

9. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。临床试验中老年患者（ $\geq 65$  岁）的安全性和有效性与整体人群相比未见明显差异。

10. 基于动物试验结果，本品可能对男性生殖系统、胚

胎-胎儿发育具有潜在毒性。女性患者在开始接受本品治疗前，应当进行妊娠检查。建议有生育可能的女性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少 180 天内，使用适当的方法避孕。建议配偶有生育可能的男性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少 180 天内，使用适当的方法避孕。

## 十五、雷莫西尤单抗 Ramucirumab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶、500mg（50ml）/瓶

### 适应证：

1. 联合紫杉醇用于在含氟尿嘧啶类或含铂类化疗期间或化疗后出现疾病进展的晚期胃或胃食管结合部腺癌患者。
2. 既往接受过索拉非尼治疗且甲胎蛋白 $\geq 400\text{ng/ml}$ 的肝细胞癌患者。

### 合理用药要点：

1. 每次使用雷莫西尤单抗前，推荐所有患者预先给予 H<sub>1</sub>受体拮抗剂；发生 1 级或 2 级输注相关反应患者，每次使用前须预先给予 H<sub>1</sub>受体拮抗剂、地塞米松（或等效药物）和对乙酰氨基酚等解热镇痛药。
2. 推荐剂量为 8mg/kg，在每 28 天为一周期的第 1、15 天约 60 分钟经静脉输注给药。如果患者能耐受，则所有后续的输注可在约 30 分钟完成。
3. 最常见的不良反应为：周围性水肿、高血压、腹泻、

腹痛、头痛、蛋白尿和血小板减少症。

4. 择期手术前 28 天应暂停使用雷莫西尤单抗，外科大手术后 2 周内不应使用，直到伤口充分愈合。所有级别的胃肠穿孔、伤口愈合并发症、动脉血栓栓塞事件、降压治疗无法控制的重度高血压、3 级或 4 级出血、输注相关反应，应永久停用雷莫西尤单抗。雷莫西尤单抗可增加出血和胃肠出血风险，包括  $\geq 3$  级的出血事件。

5. 首次发生的 24 小时尿蛋白  $> 2\text{g}$ ，暂停雷莫西尤单抗给药，直到尿蛋白  $< 2\text{g}/24\text{h}$ ，降低一个剂量水平恢复雷莫西尤单抗给药：将  $8\text{mg}/\text{kg}$  降低至  $6\text{mg}/\text{kg}$ ；在首次剂量降低后，再次发生的尿蛋白  $> 2\text{g}/24\text{h}$ ，暂停雷莫西尤单抗给药，直到尿蛋白  $< 2\text{g}/24\text{h}$ ，再次降低一个剂量水平恢复雷莫西尤单抗给药：将  $6\text{mg}/\text{kg}$  降低至  $5\text{mg}/\text{kg}$ ；尿蛋白  $> 3\text{g}/24\text{h}$  或患有肾病综合征，永久停用雷莫西尤单抗。

6. 轻中重度肾功能损伤患者无需调整剂量。轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚无在重度肝功能损伤患者中雷莫西尤单抗的用药数据。不推荐降低剂量。

7. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。临床试验中有限证据表明，与  $< 65$  岁的患者相比，老年患者（ $\geq 65$  岁）的不良事件风险升高。不推荐降低剂量。

## 十六、德曲妥珠单抗 Trastuzumab Deruxtecan

**制剂与规格：**注射用冻干粉针剂：100mg/瓶

**适应证：**单药适用于治疗既往接受过两种或两种以上治疗方案的局部晚期或转移性 HER2 阳性成人胃或胃食管结合部腺癌患者。

**合理用药要点：**

1. 该适应证是基于在中国开展的一项 HER2 阳性的局部晚期或转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌的 II 期单臂临床试验结果给予的附条件批准。该适应证的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品在该人群的临床获益。

2. 在接受德曲妥珠单抗治疗前，应有经记录的 HER2 阳性结果。HER2 阳性的定义为使用已验证的检测方法得到的 IHC3+或 IHC2+且 ISH+结果。HER2 检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。

3. 德曲妥珠单抗的推荐剂量为 6.4mg/kg，每 3 周一次（每周周期 21 天），静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。初始给药应为 90 分钟静脉输注，若耐受性良好后续可采用 30 分钟输注给药。不得通过静脉推注或快速静脉注射给药。如果患者出现输注相关反应，应减慢德曲妥珠单抗的输注速率或中断给药。出现严重输注相关反应时，应永久停用。

4. 德曲妥珠单抗稀释于 100ml 的 5%葡萄糖溶液，不得使

用氯化钠溶液，不得振摇。包裹输注袋以避光。仅可使用 0.20 或 0.22 μm 的管内聚醚砜或聚砜滤器静脉输注。如果未立即使用，输注液在室温下最长放置 4 小时或在 2~8℃ 的冰箱中最长放置 24 小时。储存期间需避光，切勿冷冻。

5. 在每次使用德曲妥珠单抗前，应预先使用两种或三种药物组合（如地塞米松与 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和/或 NK1 受体拮抗剂，以及其他适用的药物），用于预防化疗引起的恶心和呕吐。

6. 使用德曲妥珠单抗治疗期间，应监测患者是否出现间质性肺炎的体征和症状。怀疑发生间质性肺炎的患者应行放射影像学检查，应考虑请呼吸科或肺科医师会诊，并参照说明书调整剂量。德曲妥珠单抗每次开始给药前以及有临床指征时，应监测全血细胞计数，根据中性粒细胞减少症的严重程度，可能需要参照说明书中断或减少剂量；开始治疗前以及治疗期间定期（按临床指征）评估 LVEF，LVEF 降低应通过中断治疗进行管理，如果 LVEF < 40% 或相对基数降低 > 20%，以及发生有症状的充血性心力衰竭的患者，应永久停药。

7. 对于不良反应的管理可能需要暂时中断给药、降低剂量或终止治疗。降低剂量后，不应再增加德曲妥珠单抗剂量。剂量降低方案见表 14。

表 14 德曲妥珠单抗剂量降低方案

剂量降低方案	胃癌
推荐起始剂量	6.4mg/kg

第一次降低剂量	5. 4mg/kg
第二次降低剂量	4. 4mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗

8. 尚未确定德曲妥珠单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。中重度肝功能损伤患者应慎用本品。

## 十七、舒格利单抗 Sugemalimab

**制剂与规格：**注射剂：600mg（20ml）/瓶

**适应证：**

1. 联合氟尿嘧啶类和铂类化疗药物用于不可切除的局部晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌的一线治疗。

2. 联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于表达 PD-L1 综合阳性评分  $\geq 5$  的不可手术切除的局部晚期或转移性胃及胃食管结合部腺癌的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 舒格利单抗基于 CS1001-303 和 CS1001-304 研究结果，获批的剂量是推荐剂量为 1200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，每次输注时间为 60 分钟或以上，禁止静脉推注或快速注射，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如用于巩固治疗，本品治疗不超过 24 个月。

2. 老年患者（ $\geq 65$  岁）与  $< 65$  岁的患者在安全性或有效性上未出现总体的差异，无需在这一人群中调整剂量。

3. 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无需



调整剂量。

4. 本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，基于群体药代动力学结果，如需使用，无需调整剂量。

5. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

6. 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用，不建议增加或减少剂量。对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。

7. 本品是一种全人源单克隆抗体，由于单克隆抗体不通过细胞色素CYP450酶或其他药物代谢酶代谢，也不主要以转运体介导的方式摄取和外排，所以联合使用对常见代谢酶或转运体的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学特征。

8. 因可能影响本品的药效学活性，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。如果为治疗免疫相关性不良反应，可以在开始本品治疗后使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## **十八、卡度尼利单抗 Candonilimab**

**制剂与规格：**注射剂：125mg（10ml）/瓶

**适应证：**联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 卡度尼利单抗的推荐剂量为 10mg/kg，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。卡度尼利单抗采用无菌技术进行稀释后，在专业医师指导下静脉输注给药，输注宜在约 60 分钟（±10 分钟）完成，本品不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。

2. 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用，不建议增加或减少剂量。

3. 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，即使影像学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. 卡度尼利单抗是一种人源化免疫球蛋白 G1 双特异性抗体，尚未进行与其他药物药代动力学相互作用研究。因为单克隆抗体不经 CYP450 酶或其他药物代谢酶代谢，所以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本品的药代动力学。考虑全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂干扰卡度尼利单抗药效学活性可能性，应避免在开始治疗前使用。如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治

疗后使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

5. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者 ( $\geq 65$  岁) 建议在医师的指导下慎用, 无需调整剂量。

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

## 十九、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格:** (1) 片剂: 100mg、400mg; (2) 胶囊: 50mg、100mg

### **适应证:**

1. 用于治疗不能切除和/或发生转移的胃肠间质瘤成人患者。

2. 用于 C-KIT 阳性胃肠间质瘤手术切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗。

### **合理用药要点:**

1. 推荐剂量为 400mg/次, 每天一次, 口服, 宜在进餐时服药。用药期间必须注意常见的不良反应, 如体液潴留、恶心、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、疼痛性肌痉挛以及肝功能损伤。

2. 治疗前应检查肝功能, 以后可每月复查 1 次。治疗的第 1 个月宜每周检查血常规, 第 2 个月每 2 周检查 1 次。建议定

期监测体重。对于肝功能损伤、严重心力衰竭、孕妇、哺乳期妇女、骨髓抑制者、病毒、细菌感染及胃肠功能紊乱者慎用。

3. 治疗后若未能获得满意疗效，如果没有严重药物不良反应，剂量可增加至每天 600~800mg，分两次餐后服用；若患者从本药持续获益，可持续接受本药治疗。

4. 对于潜在可切除的胃肠间质瘤患者，伊马替尼新辅助治疗也可令患者获益。

5. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效降低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂联合使用。

6. 伊马替尼可抑制 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2C19，与其他药物合用时应注意药物相互作用。

7. 伊马替尼应在进餐时或餐后服用。（1）使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 约用 50ml，400mg 约用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。

（2）如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液滞留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。（3）对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童

用药经验。（4）已有报告显示接受伊马替尼治疗的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

## 二十、舒尼替尼 Sunitinib

**制剂与规格：**胶囊：12.5mg、25mg、37.5mg、50mg

**适应证：**

1. 伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤患者。
2. 不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤成年患者。

**合理用药要点：**

1. 治疗胃肠间质瘤的推荐最高剂量为 50mg/次，每天一次，口服，服药 4 周、停药 2 周，与进食无相关性；若必须与 CYP3A4 抑制剂联合使用，剂量可减至 37.5mg；若必须与 CYP3A4 诱导剂联合使用，最大剂量不超过 87.5mg。对于胰腺神经内分泌瘤，推荐剂量为 37.5mg，每天一次，口服，连续服药，无停药期。与食物同服或不同服均可。

2. 用药期间必须注意常见的不良反应，如白细胞减少症、血小板减少症、腹泻、乏力、手足综合征；潜在严重的不良反应为肝毒性、左心室功能障碍、QTc 间期延长、出血、高血压、甲状腺功能减退。

3. 若出现充血性心力衰竭的临床表现，建议停药；无充

血性心力衰竭临床证据但 LVEF < 50% 以及 LVEF 低于基线 20% 的患者也应停药和/或减量。

4. 可延长 QTc 间期，且呈剂量依赖性。应慎用于已知有 QTc 间期延长病史的患者、服用抗心律失常药物的患者或有相应基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。

5. 使用期间如果发生严重高血压，应暂停使用，直至高血压得到控制。择期手术前至少停用本品 3 周，大手术后至少 2 周不得给药，直至伤口完全愈合。

6. 本品具有肝毒性，可能导致肝脏衰竭或死亡。已在临床研究中观察到肝脏衰竭的发生（发生率 < 1%）。在治疗开始前、每个治疗周期以及临床需要时应监测肝功能（ALT、AST、胆红素）。当出现 3 级或 4 级药物相关的肝功能不良反应应中断用药，若无法恢复应终止治疗。

## **二十一、阿伐替尼 Avapritinib**

**制剂与规格：**片剂：100mg、200mg、300mg

**适应证：**治疗携带血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ （PDGFRA）外显子 18 突变（包括 PDGFRA D842V 突变）的不可切除或转移性胃肠间质瘤成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 300mg/次，每天一次，口服，至少在餐前 1 小时和餐后 2 小时空腹给药；持续治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 避免与 CYP3A 强效或中效抑制剂联合使用；如果无法避免与 CYP3A4 中效抑制剂联合使用，起始剂量可降低至 100mg/次，每天一次。

3. 该适应证是基于一项包括 81 例 PDGFRA 外显子 18 突变的 NAVIGATOR 临床研究的结果给予的附条件批准。

4. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量，18 岁以下儿童和青少年患者慎用。

5. 对于轻中度肝肾功能损伤患者，不建议调整剂量；重度肝肾功能损伤患者慎用。

6. 用药期间必须注意常见的不良反应，包括恶心、疲乏、贫血、眶周水肿、面部水肿、高胆红素血症、腹泻、呕吐、外周水肿、流泪增加、食欲下降和记忆受损；最常见的严重不良反应为贫血和胸腔积液；特定不良反应包括颅内出血（1.6%）、认知影响（33%）和液体潴留（70.2%）。

7. 如果服用本品后发生呕吐，请勿补服，只需按预定时间继续服用下一剂。

## **二十二、瑞派替尼 Ripretinib**

**制剂与规格：**片剂：50mg

**适应证：**既往接受过三种或以上酪氨酸激酶抑制剂（包括伊马替尼）的晚期胃肠间质瘤成人患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 150mg/次，每天一次，口服，可与食物同

服或空腹给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 如因不良反应需降低剂量，推荐的剂量为 100mg/次，每天一次；如患者无法耐受 100mg/次，每天一次，则应永久停用。

3. 该适应证是基于 4 线胃肠间质瘤 INVICTUS 研究结果给予的附条件批准；该适应证的完全批准将取决于正在进行的 ZL-2307-002 试验在中国患者的临床获益。

4. 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确定推荐剂量。择期手术前用药暂停至少 1 周，重大手术后至少 2 周内不得给药，伤口完全愈合方可给药。

5. 本品在儿童患者中的安全性和有效性尚不明确；临床研究中纳入的老年患者（ $\geq 65$  岁）数据尚不足以充分证明老年患者与年轻患者之间是否存在药物应答差异。

6. 用药期间必须注意常见的不良反应，包括脱发、疲乏、恶心、腹痛、便秘、肌痛、腹泻、食欲下降、掌跖红肿综合征和呕吐；最常见的严重不良反应为腹痛、贫血、恶心和呕吐。

7. 避免与 CYP3A 强效诱导剂和抑制剂联合使用。

## 二十三、依维莫司 Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**不可切除的、局部晚期或转移性的、分化良好



的（中高度分化）进展期胰腺神经内分泌瘤成人患者；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瘤成人患者。

### 合理用药要点：

1. 依维莫司的推荐剂量为 10mg/次，每天一次，口服，每天在同一时间服用，可与食物同服或不同服。如需要减少剂量，推荐剂量大约为之前给药剂量的一半。如果剂量减至最低可用片剂规格以下时，应考虑每隔一日一次。

2. 用药期间必须注意常见的不良反应，包括口腔炎、皮疹、疲劳、腹泻、感染、恶心、食欲下降、贫血、味觉障碍、周围水肿、高血糖和头痛。

3. 非感染性肺炎是雷帕霉素衍生物（包括本品）的类效应。对本品有效成分、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。使用依维莫司和其他雷帕霉素衍生物患者中观察到的过敏反应表现包括但不限于：呼吸困难、潮红、胸痛或血管性水肿（如伴或不伴呼吸功能不全的气道或舌肿胀）。

4. 同时使用血管紧张素转换酶抑制剂的患者，可能发生血管性水肿的风险升高。

5. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，如流感、麻疹、腮腺炎、风疹、口服脊髓灰质炎、卡介苗、黄热病、水痘和 TY21a 伤寒疫苗等，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

6. 对所有患者都应进行常规的依维莫司全血谷浓度监测。老年患者（ $\geq 65$ 岁）用药的死亡率及发生严重不良反应而终止治疗的发生率明显增高。因此，老年患者使用依维莫司，必须监测不良反应的发生，并及时调整用药剂量。

7. 应避免联合使用 CYP3A4 或 P-gp 强效抑制剂、CYP3A4 强效诱导剂。如患者需要合并使用 CYP3A4 强效诱导剂，应考虑将本品以 5mg 剂量递增，从 10mg 每天一次增至 20mg 每天一次。治疗中应避免食用已知可能抑制 CYP450 和 P-gp 活性的葡萄柚、葡萄柚汁等食物。

## 二十四、索凡替尼 Surufatinib

**制剂与规格：**胶囊：50mg、100mg

**适应证：**无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好（G1、G2）的胰腺及非胰腺来源的神经内分泌瘤。

### **合理用药要点：**

1. 基于 SANET-ep 研究，推荐剂量为 300mg/次，每天一次，口服，连续服药（每 4 周为一个治疗周期）。可随低脂餐（500 千卡，约 20%脂肪）同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每天同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

2. 在用药过程中根据患者个体的安全性和耐受性调整用药，包括暂停用药、降低剂量或永久停用。

3. 暂停用药后，如 4 周内不良反应恢复至 $\leq 1$ 级，建议在医师指导下调整剂量：第 1 次剂量调整至 250mg/次，每天一次；第 2 次剂量调整至每天 200mg/次，每天一次；若仍不耐受，则可考虑 200mg/次，每天一次，服药 3 周停药 1 周或永久停用。

4. 目前尚无对肝肾功能损伤患者影响的相关数据，轻度肾功能损伤患者无需调整起始剂量，中重度肾功能损伤患者须在医师指导下慎用本品，轻中度肝功能损伤患者须在医师指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能损伤患者禁用。

5. 严重活动性出血、活动性消化道溃疡、未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

6. 目前尚无本品用于 18 岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。建议老年患者（ $\geq 65$  岁）应在医师指导下慎用本品，无需调整起始剂量。

7. 用药期间必须注意常见的不良反应，包括蛋白尿、高血压、血胆红素升高、腹泻、血白蛋白降低、血甘油三酯升高、AST/ALT 升高、血促甲状腺激素升高、腹痛、疲乏/乏力、血尿酸升高、出血和骨骼肌肉疼痛。

8. 应避免或慎重联合使用 CYP3A4/5 抑制剂、诱导剂或底物。

## 二十五、贝伐珠单抗 Bevacizumab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶、400mg（16ml）/瓶

**适应证：**

1. 贝伐珠单抗联合以氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。

2. 贝伐珠单抗（不同厂家此项适应证有差异）联合阿替利珠单抗或信迪利单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除或转移性肝细胞癌患者。

**合理用药要点：**

1. 转移性结直肠癌患者的一、二线治疗，可选择贝伐珠单抗+化疗。

2. 一线接受含贝伐珠单抗方案治疗疾病控制后，随后给予贝伐珠单抗+氟尿嘧啶类药物维持直至疾病进展。

3. 一线使用贝伐珠单抗治疗疾病进展的患者，二线转换化疗方案后可继续联合使用贝伐珠单抗治疗直至疾病再次进展。

4. 转移性结直肠癌贝伐珠单抗的推荐剂量为：联合化疗方案时，5mg/kg，每2周一次，或7.5mg/kg，每3周一次，静脉输注。不推荐降低贝伐珠单抗的使用剂量。

5. 本品与阿替利珠单抗或信迪利单抗联合使用治疗肝细胞癌时，推荐剂量为15mg/kg静脉输注，每3周一次，在同一天阿替利珠单抗或信迪利单抗给药后进行。

6. 贝伐珠单抗稀释后首次静脉输注时间需持续 90 分钟。如果第 1 次输注耐受性良好，则第 2 次输注的时间可以缩短到 60 分钟。如果患者对 60 分钟的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用 30 分钟的时间完成。贝伐珠单抗不能采用静脉内推注或快速注射。

7. 在老年患者中应用时无需调整剂量。

8. 出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：胃肠道严重不良反应（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），涉及到内脏瘘形成；严重出血（如需要干预治疗）；严重动脉血栓事件；高血压危象或高血压脑病；可逆性后部白质脑病综合征；肾病综合征；危及生命（4 级）的静脉血栓栓塞事件。

9. 如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：择期手术前 4~6 周；药物控制不良的严重高血压；中度到重度的蛋白尿需要进一步评估；严重输注相关反应；需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症（暂停用药至伤口完全愈合）。

10. 最严重的药物不良反应是胃肠道穿孔和出血。临床安全性数据的分析结果提示接受贝伐珠单抗治疗时高血压和蛋白尿的发生可能具有剂量依赖性。在各临床试验中接受贝伐珠单抗治疗的患者，发生频率最高的药物不良反应包括高血压、疲劳或乏力、腹泻和腹痛。

11. 不能将贝伐珠单抗输注液与右旋糖或葡萄糖溶液同

时或混合给药。

12. 贝伐珠单抗配制，用 0.9%氯化钠溶液稀释到需要的给药容积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在 1.4~16.5mg/ml 之间。

## 二十六、西妥昔单抗 Cetuximab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（20ml）/瓶

**适应证：**用于治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌：与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合使用于一线治疗；与伊立替康联合使用于经含伊立替康治疗失败后的患者。

### 合理用药要点：

1. 本品在成人患者中的给药频率通常为每周一次或每 2 周一次。每周一次给药方案（适用于所有适应证）：初始剂量按体表面积为  $400\text{mg}/\text{m}^2$ ，2 小时静脉滴注给药，之后每周给药剂量按体表面积为  $250\text{mg}/\text{m}^2$ ，1 小时静脉滴注给药，每周一次。应根据患者情况减少剂量。每 2 周一次给药方案（适用于局部晚期头颈部鳞状细胞癌以外的所有适应证）：给药剂量按体表面积为  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ，2 小时静脉滴注给药，每 2 周一次。应根据患者情况减少剂量。

2. 用药前必须使用经过验证的方法检测 RAS 基因状态，RAS 基因野生型是接受西妥昔单抗治疗的先决条件，本品不用于治疗 RAS 基因突变型或 RAS 状态不明的患者。

3. 转化性治疗：潜在可切除转移性结直肠癌患者，可选

择西妥昔单抗联合化疗（RAS 野生型）。

4. 姑息治疗：转移性结直肠癌患者（RAS 野生型）一、二线治疗，尤其是左半结肠癌患者，可选择西妥昔单抗+化疗。对一、二线治疗中没有使用西妥昔单抗的患者（RAS 野生型），可选择西妥昔单抗±伊立替康治疗。

5. 如果初始使用西妥昔单抗治疗有效，进展后接受不含西妥昔单抗的二线或后线治疗并再次发生进展时，再次行基因检测，如 RAS 基因仍为野生型，可考虑西妥昔单抗±伊立替康进行再挑战治疗。

6. 本品常可引起不同程度的皮肤毒性反应，主要表现为痤疮样皮疹，所有用药患者均需进行保湿和防晒的基本护肤。轻中度皮肤毒性反应无需调整剂量，发生重度皮肤毒性反应者，若是首次发生且中断治疗后反应缓解到 2 级或以下，无需调整剂量，后续再次发生重度皮肤反应，酌情减量或永久停用。

7. 严重的输注相关反应发生率为 1%以上，致死率低于 0.1%。其中 90%发生于第 1 次使用时，以突发性气道梗阻、荨麻疹和低血压为特征。首次滴注本品之前，患者必须接受 H<sub>1</sub>受体拮抗剂和糖皮质激素类药物的治疗，建议在随后每次使用本品之前都对患者进行这种治疗。

8. 仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐≤1.5 倍 ULN，转氨酶≤5 倍 ULN，胆红素≤1.5 倍 ULN）进行过本品的相关

研究。

9. 对西妥昔单抗有严重超敏反应（3级或4级）的患者禁用本品；在开始联合治疗前应考虑伊立替康的禁忌；使用本品期间如发生间质性肺炎，应禁止继续使用。有角膜炎、溃疡性角膜炎和严重干眼病史的应谨慎使用。

## 二十七、呋喹替尼 Fruquintinib

**制剂与规格：**胶囊剂：1mg、5mg

**适应证：**本品单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受 VEGF 治疗、EGFR 治疗（RAS 野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前无需进行基因检测。
2. 推荐剂量为 5mg/次，每天一次，口服，连续服药 3 周，随后停药 1 周（每 4 周为一个治疗周期）。持续按治疗周期服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。呋喹替尼可与食物同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每天同一时间服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。
3. 中国人群常见的不良反应（发生率 $\geq$ 20%）为高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、发声困难、出血、转氨酶升高、甲状腺功能检查异常、腹痛/腹部不适、口腔黏膜炎、疲乏/乏



力、腹泻、感染、血胆红素升高以及食欲下降。目前尚未有药物性肝功能损伤的报告。

4. 严重活动性出血、活动性消化性溃疡、未愈合的胃肠穿孔、消化道瘘患者禁用。重度肝肾功能损伤患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

5. 对本品任何成分过敏者禁用。

6. 目前尚无本品药物相互作用的临床资料。

## **二十八、恩沃利单抗 Envafolimab**

**制剂与规格：**注射剂：200mg（1ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复基因缺陷型的既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌。

### **合理用药要点：**

1. 恩沃利单抗获批的剂量是 150mg/次，每周一次，皮下注射，或 300mg/次，每 2 周一次，皮下注射。

2. 只要观察到临床获益，应继续恩沃利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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。

3. 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用，不建议增加或减少剂量。

4. 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，应永久停用恩沃利单抗。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，必须永久停用恩沃利单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$  岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量，中重度肾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，无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

6. 本品被注射的部位必须没有活动性皮肤病，包括晒伤、皮疹、发炎、感染、牛皮癣活跃区、纹身和疤痕等。注射速度建议不应快于 0.06ml/s [按推荐剂量 150mg (0.75ml) 计算，注射时间不应少于 13 秒]。

7. 对于 1~2 级注射部位反应，通常无需停药。根据临床需要予以对症治疗，并密切观察。对于 3~4 级注射部位反应，应永久停用，给予适当的药物治疗，并密切监测患者临床症状及体征直至缓解。对于 1 级超敏反应，通常无需停药，予以密切观察和监测。对于 2 级超敏反应，应立即停止本品给药。予以苯海拉明 50mg 伴或不伴地塞米松 10mg 静脉输注，并监测患者直至症状消失。根据观察到的反应强烈程度，应该在下一周期的治疗中提前给予  $H_1$  受体拮抗剂，并且

减慢皮下注射本品的速度。对于 3~4 级超敏反应，应立即停止本品给药，且后续永久停用。予以苯海拉明 50mg 伴或不伴地塞米松 10mg 静脉输注，和/或根据需要给予肾上腺素，并监测患者直至症状消失。

8. 恩沃利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在恩沃利单抗治疗期间或恩沃利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)。

9. 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，应暂时停用恩沃利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次恩沃利单抗给药后 12 周内重新开始恩沃利单抗治疗。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

## **二十九、斯鲁利单抗 Serplulimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性高度微卫星不稳定型：既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌；既往至少二线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期胃癌。本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物用于 PD-L1 阳性的不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞状细胞癌的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 3mg/kg 或 200mg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. MSI-H 相关适应证为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，安全性和有效性尚待上市后进一步确证。

3. 只要观察到临床获益，应继续斯鲁利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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. 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用，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，应永久停用斯鲁利单抗。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，必须永久停用斯鲁利单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量，中重度肾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，无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

7. 斯鲁利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在斯鲁利单抗治疗期间或斯鲁利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）。

8. 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，应暂时停用斯鲁利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次斯鲁利单抗给药后12周内重新开始斯鲁利单抗治疗。严重或诊断存疑者可由消化科、风

湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

### 三十、普特利单抗 Pucotenlimab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性的高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型的既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌。

#### 合理用药要点：

1. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
2. 该适应证为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，安全性和有效性尚待上市后进一步确证。
3. 只要观察到临床获益，应继续普特利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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. 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用，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，应永久停用普特利单抗。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，必须永久停用普特利单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量，中重度肾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，无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

7. 普特利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在普特利单抗治疗期间或普特利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）。

8. 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，应暂时停用普特利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次普特利单抗给药后12周内重新开始普特利单抗治疗。严重者或诊断存疑者可由消化科、风

湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

### **三十一、佩米替尼 Pemigatinib**

**制剂与规格：**片剂：4.5mg、9mg

**适应证：**既往至少接受过一种系统性治疗，且经检测确认存在有成纤维细胞生长因子受体 2 (FGFR2) 融合或重排的晚期、转移性或不可手术切除的胆管癌成人患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 在使用佩米替尼片治疗局部晚期或转移性胆管癌患者前，应采用验证过的检测方法确定患者存在 FGFR2 融合或重排。

2. 推荐剂量为 13.5mg/次，每天一次，口服，连续服用 14 天，随后停药 7 天，每 21 天为一个治疗周期，持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。漏服少于 4 小时，需尽快服用漏服的剂量，然后在预定时间服用下一次剂量。但是，如果错过了 4 小时或更长时间，请跳过错过的剂量，继续常规用药计划，不要为了弥补漏服的剂量而服用双倍的剂量。

3. 本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，安全性和有效性尚待上市后进一步确证。

4. 佩米替尼常见的不良反应包括：高磷酸血症、脱发、腹泻、指（趾）甲毒性、疲乏、恶心、味觉倒错、口腔黏膜



炎、便秘、口干、干眼症、关节痛、低磷酸血症、皮肤干燥和掌跖红肿综合征。

5. 不良反应的推荐剂量调整：第 1 次减量，每 21 天周期的前 14 天，9mg/次，每天一次；第 2 次减量，每 21 天周期的前 14 天，4.5mg/次，每天一次。如果减量至 4.5mg/次，每天一次仍无法耐受，应永久停用。

6. 佩米替尼可导致高磷酸血症，长期存在高磷酸血症可导致软组织矿化、皮肤钙化、钙质沉着和非尿毒症性钙化防御。应监测患者是否出现高磷酸血症，当血清磷酸盐浓度  $> 5.5\text{mg/dl}$  时，开始低磷饮食。对于血清磷酸盐浓度  $> 7\text{mg/dl}$ ，请根据高磷酸血症的持续时间和严重程度，开始降磷治疗并暂停、降低剂量或永久停用佩米替尼。

7. 佩米替尼可导致视网膜色素上皮脱离，临床表现为视物模糊、飞蚊症或闪光幻觉。佩米替尼的临床试验并未对无症状的视网膜色素上皮脱离进行包括干涉光视网膜断层扫描等例行性监测。因此，佩米替尼引起的无症状视网膜色素上皮脱离的发生率，目前尚不可知。在服用佩米替尼前应进行眼科检查（包括干涉光视网膜断层扫描），并在服药前 6 个月，每 2 个月检查一次，6 个月后，每 3 个月检查一次。如果发现视觉症状，立即就诊，并每 3 周复查一次直至症状缓解。

8. 应避免佩米替尼与 CYP3A 强效或中效抑制剂联合使用，

如果无法避免联合使用，请按照如下方案调整剂量：剂量从 13.5mg 降至 9mg，剂量从 9mg 降至 4.5mg。停用 CYP3A 强效或中效抑制剂 3 个半衰期后，恢复佩米替尼原剂量。

9. 对于重度肝功能损伤(总胆红素 >3 倍 ULN 伴任何 AST) 的患者，建议起始剂量为 9mg。对于轻度(总胆红素 >1~1.5 倍 ULN 或 AST >ULN) 或中度肝功能损伤(总胆红素 >1.5~3 倍 ULN 伴任何 AST) 的患者，无需调整剂量。对于重度肾功能损伤患者，建议起始剂量为 9mg。对于轻中度肾功能损伤的患者，建议不必调整剂量。对于接受间歇性血液透析的终末期肾病患者，建议不必调整剂量。

10. 本品目前在老年患者(≥65 岁) 中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用。如需使用，无需调整起始剂量。尚无数据支持佩米替尼在儿童患者中使用的安全性和有效性。因此，不建议在儿童患者中使用本品。

## 三十二、度伐利尤单抗 Durvalumab

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

**适应证：**联合吉西他滨和顺铂用于局部晚期或转移性胆道癌成人患者的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 对于体重 ≥30kg 的患者：1500mg 联合化疗每 3 周(21 天) 一次，持续 8 个周期，随后 1500mg 单药治疗，每 4 周

一次；对于体重<30kg的患者：20mg/kg 联合化疗，每3周（21天）一次，持续8个周期，随后20mg/kg 单药治疗，每4周一次。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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，暂停给药或永久停用，不建议增加或减少剂量。

3. 尚未确定度伐利尤单抗在18岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（≥65岁）、轻度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者，均无需调整剂量。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。

### **三十三、尼妥珠单抗 Nimotuzumab**

**制剂与规格：**注射剂：50mg（10ml）/瓶

**适应证：**与吉西他滨联合治疗K-Ras野生型局部晚期或转移性胰腺癌。

#### **合理用药要点：**

1. 将400mg尼妥珠单抗稀释到250ml生理盐水中，静脉滴注给药，给药过程应持续60分钟以上，每周一次，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性，患者同时接受标准化疗。

2. 用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻。

3. 尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者的安全

性和有效性。

4. 来自国外的胰腺癌药代动力学研究显示尼妥珠单抗与吉西他滨联合使用时，无药代动力学和安全性的药物-药物相互作用影响。

5. 孕妇或没有采取有效避孕措施的妇女应慎用。本品属于 IgG1 类抗体，由于人 IgG1 能够分泌至乳汁，建议哺乳期妇女在本品治疗期间以及在最后一次给药后 60 天内停止哺乳。

## 血液肿瘤用药

### 一、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：50mg、100mg

**适应证：**用于治疗费城染色体阳性的慢性髓系白血病的慢性期、加速期或急变期；联合化疗治疗新诊断的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病的儿童患者；用于治疗复发的或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病的成人患者；用于治疗嗜酸粒细胞增多综合征和/或慢性嗜酸粒细胞白血病伴有 FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  融合激酶的成年患者；用于治疗骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病伴有 PDGFR 基因重排的成年患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确诊断费城染色体阳性或 BCR-ABL 阳性的慢性髓系白血病或急性淋巴细胞白血病，或伴有 PDGFR 基因重排的髓系增殖性肿瘤。

2. 应当按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子生物学反应。

3. 根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4. 常见不良事件 (>10%) 为中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、头痛、消化不良、水肿、体重增加、恶心、呕吐、肌肉痉挛、肌肉骨骼痛、腹泻、皮疹、疲劳和腹痛。

5. 治疗期间因毒性不可耐受或耐药时，可选择二代药物或三代药物替换。

6. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效降低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂联合使用。伊马替尼可抑制 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2C19，与其他药物合用时应注意药物相互作用。

7. 伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。（1）使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 片约用 50ml，

400mg 约用 200ml)。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。(2) 如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应(如严重体液潴留)，应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。(3) 对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童用药经验。(4) 已有报告显示接受伊马替尼治疗的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童发育情况进行密切监测。

\*8. 伊马替尼用于初治费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病成人患者(全球其他国家已批准的适应证)。

## 二、达沙替尼 Dasatinib

**制剂与规格：**片剂：20mg、50mg、70mg、100mg

**适应证：**对伊马替尼耐药，或不耐受的费城染色体阳性慢性髓系白血病慢性期、加速期和急变期(急粒变和急淋变)成年患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确诊断费城染色体阳性或 BCR-ABL 阳性的慢性髓系白血病或急性淋巴细胞白血病。

2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线(包括 BCR-ABL 突变)评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子

学反应。

3. 根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4. 常见不良事件为中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、胸腔积液、头痛、腹泻、疲劳等，少数有肺动脉高压。

5. 本品是 CYP3A4 的底物，不推荐联合 CYP3A4 强效抑制剂。如果无法避免联合使用，则应对毒性反应进行密切监测。

\*6. 达沙替尼用于费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病成人患者（FDA 已批准）。

### **三、尼洛替尼 Nilotinib**

**制剂与规格：** 胶囊：150mg、200mg

**适应证：**

1. 新诊断的费城染色体阳性的慢性髓系白血病慢性期成人患者。

2. 对既往治疗（包括伊马替尼）耐药或不耐受的费城染色体阳性的慢性髓系白血病慢性期或加速期成人患者以及慢性期 2 岁以上的儿童患者。

**合理用药要点：**

1. 尼洛替尼不可用于低血钾、低血镁或长 QTc 综合征的患者。在使用尼洛替尼以前必须纠正低钾和低镁，并定期进行监测。

2. 常见不良事件为中性粒细胞减少症、血小板减少症、

贫血、食欲减退、皮疹、肌肉关节痛等。

3. 避免联合可延长 QTc 间期的药物和 CYP3A4 强效抑制剂。

4. 有肝功能损伤的患者建议减量。

5. 在开始给药前、开始给药后 7 天以及之后时间里定期进行 ECG 检查以监测 QTc，并且在任何调整剂量时也应如此。

#### **四、奥雷巴替尼 Olverembatinib**

**制剂与规格：**片剂：10mg

**适应证：**对任何酪氨酸激酶抑制剂耐药，并采用经充分验证的检测方法诊断为伴有 T315I 突变的慢性髓系白血病慢性期或加速期的成年患者。

##### **合理用药要点：**

1. 治疗剂量：推荐剂量为 40mg/次，每两天一次（隔天一次），口服，随餐服用，持续至疾病进展或患者不再耐受该治疗。

2. 联合使用 CYP3A4 强效或中效抑制剂：奥雷巴替尼与 CYP3A4 强效或中效抑制剂联合使用可能增加奥雷巴替尼的血浆浓度。应避免联合使用 CYP3A4 强效或中效抑制剂，比如：CYP3A4 强效抑制剂（伊曲康唑）、CYP3A4 中效抑制剂（维拉帕米、氟康唑和红霉素）。建议选择无 CYP3A4 抑制潜能或有 CYP3A4 微弱抑制潜能的药物作为替代的联合使用药物。



3. 联合使用 CYP3A4 强效或中效诱导剂：奥雷巴替尼与 CYP3A4 强效或中效诱导剂联合使用可能降低奥雷巴替尼的血浆浓度。建议选择无或仅有最低程度 CYP3A4 诱导可能性的药物作为替代的联合使用药物。

4. 奥雷巴替尼及其代谢产物基本不通过肾脏清除。轻度肾功能损伤患者不建议调整剂量。中重度肾功能损伤患者必须在医师指导下慎用本品并严密监测肾功能。

5. 慢性髓系白血病人群中的安全性数据：治疗期间常见不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）包括血小板减少症、白细胞/中性粒细胞减少症、贫血、AST 和 ALT 升高、血胆红素升高、皮肤色素沉着、高甘油三酯血症、蛋白尿等。发生率 $\geq 10\%$ 的 3 级及以上不良反应全部在血液系统，包括血小板减少症、白细胞/中性粒细胞减少症和贫血。有 7 例受试者（7.4%）因不良事件而终止治疗，没有导致死亡的不良事件。

6. 有生育能力的女性在使用本品治疗期间以及末次给药后 4 个月内应采取有效的避孕措施。有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后 4 个月内本人或性伴侣也应该采取有效的避孕措施。

## 五、氟马替尼 Flumatinib

**制剂与规格：**片剂：100mg、200mg（以甲磺酸氟马替尼计）

**适应证：**本品用于治疗费城染色体阳性的慢性髓系白血

病慢性期成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 治疗剂量：推荐剂量为 600mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，应空腹给药。

2. 安全性数据：3~4 级中性粒细胞减少发生率约为 17.9%，3~4 级血小板减少发生率约为 24.5%，3~4 级贫血发生率约为 4.6%。不支持在髓系恶性肿瘤中使用促红细胞生成素，建议输注红细胞。恶心、呕吐绝大部分为 1~2 级。腹泻发生率为 38.8%（3~4 级占 0.5%），持续时间多为小于 1 天。

### **六、伊布替尼 Ibrutinib**

**制剂与规格：**胶囊：140mg

#### **适应证：**

1. 单药适用于既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者的治疗。

2. 单药治疗初治及复发的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的治疗。

3. 单药或与利妥昔单抗联合治疗初治及复发的华氏巨球蛋白血症。

#### **合理用药要点：**

1. 伊布替尼用于慢性淋巴细胞白血病治疗前，应进行严格临床评估，如果患者有明确 del（17p）和/或 TP53 突变，

建议首选 BTK 抑制剂治疗。

2. 用药前必须明确诊断套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病或华氏巨球蛋白血症，根据诊断不同，治疗剂量不同。

3. 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。

4. 治疗套细胞淋巴瘤的推荐剂量为 560mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性；治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症的推荐剂量为 420mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

5. 轻度肝功能损伤患者的推荐剂量是每天 140mg。中重度肝功能损伤患者应避免使用。

6. 口服给药，每天一次，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊。请勿打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，可以在当天尽快服用，第 2 天继续在正常计划时间服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

7. 出现任何  $\geq 3$  级非血液学毒性、 $\geq 3$  级伴感染或发热性中性粒细胞减少症或 4 级血液学毒性时，应中断治疗。待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应将剂量减少 140mg，如有需要，可以考虑再减少 140mg。如果在两次剂量降低后该毒性仍然存在或再次发生，应停用。

8. 接受本药治疗的套细胞淋巴瘤患者最常发生的不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 是腹泻、出血 (如青肿)、疲乏、骨骼肌肉疼痛、恶心、上呼吸道感染、咳嗽和皮疹。最常见的 3 级或 4 级不良反应 ( $\geq 5\%$ ) 是房颤、中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染性肺炎和贫血。接受本药治疗的慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤患者最常发生的不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 是中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、骨骼肌肉疼痛、恶心、皮疹、青肿、疲乏、发热和出血。

## 七、泽布替尼 Zanubrutinib

**制剂与规格：** 胶囊：80mg

**适应证：**

1. 本品单药适用于：（1）既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤（MCL）成人患者。（2）慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）成人患者。（3）华氏巨球蛋白血症（WM）成人患者。基于一项单臂临床试验的总体缓解率结果附条件批准 MCL 适应证，常规批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验结果。

2. 本品联合奥妥珠单抗，适用于：既往接受过至少二线系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）成人患者。基于一项随机对照临床试验的总体缓解率结果附条件批准 FL 适应证，常规批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验结果。

### 合理用药要点：

1. 泽布替尼用于慢性淋巴细胞白血病治疗前，应进行严格临床评估，如果患者有明确 del (17p) 和/或 TP53 突变，建议首选 BTK 抑制剂治疗。

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，注意肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome, TLS），尤其在慢性淋巴细胞白血病患者中。

3. 治疗套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的推荐剂量均为 160mg/次，每天两次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 轻中度肝功能损伤患者（Child-Pugh A 级和 B 级）无需调整剂量。重度肝功能损伤患者（Child-Pugh B 级和 C 级）的推荐剂量是 80mg/次，每天两次。

5. 口服给药，每天的用药时间大致固定。可在饭前或饭后服用。如果未在计划时间服用本品，患者应在当天尽快服用，并在第二天恢复正常用药计划。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

6. 泽布替尼单药治疗时常见不良反应包括粒细胞减少、血小板减少症、贫血等，用药期间需要监测血常规。出现 3 级血液学毒性及以上注意剂量调整。≥3 级伴感染或发热性中性粒细胞减少症或 4 级血液学毒性时，应中断治疗，待毒

性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时以 80mg/次，每天两次的剂量重新开始用药。如果在剂量降低后该毒性第 3 次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时以 80mg/次，每天一次的剂量重新开始用药。如果在两次剂量降低后该毒性第 4 次发生，应终止本品治疗。

7. 泽布替尼与奥妥珠单抗联合治疗的安全性特征是基于两项临床试验的 179 例 B 细胞恶性肿瘤患者的汇总数据，包括一项 1b 期临床研究 [BGB-3111-GA101 (n=36)] 和一项 2 期临床研究 [BGB-3111-212 (n=143)]。最常见的不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 为血小板减少、中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低、疲乏、肌肉骨骼疼痛和上呼吸道感染。最常见的 3 级或以上不良反应 ( $\geq 5\%$ ) 为中性粒细胞计数降低、感染性肺炎和血小板减少。

8. 与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合使用时的剂量调整。停止使用 CYP3A 抑制剂后，恢复本品剂量调整前用量。

表 15 泽布替尼与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合使用时的剂量调整

联合使用	剂量调整建议
CYP3A 强效抑制剂	80mg/次，每天一次 出现不良反应时根据剂量调整建议中断给药
CYP3A 中效抑制剂	80mg/次，每天两次 出现不良反应时再次剂量调整
CYP3A 强效或中效诱导剂	避免同时使用

9. 乙肝病毒再激活的风险：使用泽布替尼过程中需要注意乙肝病毒激活的风险。应在使用前明确乙型肝炎病毒状态，对于目前或既往有乙型肝炎病毒感染的患者，在开始治疗前需要咨询肝炎专科医师，并在治疗过程中注意监测。

10. 轻度至中度肾功能损伤患者不建议调整剂量。重度肾功能损伤（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）或透析患者使用本品需要注意监测不良反应。

11. 出血：在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，曾发生严重出血和致死性出血事件。3.9%的患者发生严重出血事件，其中包括血尿（0.6%）和上消化道出血（0.3%）。4.6%的患者发生3级或更高级别的出血事件，其中包括血尿（0.8%），胃肠出血（0.2%），颅内出血、硬膜下出血、硬膜下血肿和胸腔积血（各0.1%）。50.6%的患者发生任意级别的出血事件，以挫伤和血尿常见（ $>10\%$ ）。分别有1.3%、6.3%、1.2%的患者因出血事件降低本品剂量、暂停给药、终止治疗。在接受本品联合奥妥珠单抗治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，1.7%的患者发生严重出血事件，其中包括鼻衄（1.1%）和腹膜后血肿（0.6%），无致死性出血事件。1.1%的患者发生3级或更高级别的出血事件，其中包括咯血和腹膜后血肿（各0.6%）。32.4%的患者发生任意级别的出血事件，以挫伤常见（ $>10\%$ ）。分别有1.1%、3.4%的患者因出血事件降低研究药物剂量、暂停给药。无患者因出血事件终

止治疗。出血事件的发生机制尚不清楚。本品可能会增加接受抗血小板或抗凝治疗患者的出血风险，应监测患者的出血迹象。需接受手术的患者，应根据手术类型和出血的风险，进行风险获益评估，考虑在术前和术后暂停本品 3~7 天。如发生与治疗有关的 3 级或 3 级以上的出血或任何级别的颅内出血时，应永久终止本品治疗。

12. 感染：在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中有致死性感染、非致死性感染（包括细菌、病毒或真菌感染、或败血症）和机会性感染（如疱疹病毒、隐球菌、曲霉和耶氏肺孢子虫感染）的报告。有 26.1% 的患者发生 3 级或以上级别的感染事件，其中最常见的是感染性肺炎（7.9%）、COVID-19（2.6%）、COVID-19 肺炎（2.4%）、尿路感染（2.1%）和上呼吸道感染（1.8%）。分别有 1.9%、20.0%、3.9% 的患者因感染事件导致降低本品剂量、暂停给药、终止治疗。在接受本品联合奥妥珠单抗治疗的血液系统恶性肿瘤患者中有致死性感染、非致死性感染（包括细菌、病毒或真菌感染、或败血症）和机会性感染（如疱疹病毒）的报告。有 26.3% 的患者发生 3 级或以上级别的感染事件，其中最常见的是感染性肺炎（8.4%）、COVID-19（4.5%）、COVID-19 肺炎（2.8%）和带状疱疹（1.7%）。分别有 0.6%、24.0%、6.7% 的患者因感染事件导致降低研究药物剂量、暂停给药、终止治疗。对感染高危患者，应考虑对单纯疱疹病毒、耶氏肺孢子虫肺炎



和其他感染进行预防治疗。监测和评估患者是否出现发热或其他感染的症状和体征，并给予相应治疗。

13. 第二种原发恶性肿瘤：在接受泽布替尼单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有 14.7% 的患者发生第二种原发恶性肿瘤，最常见的是皮肤癌（8.8%）[其中包括基底细胞癌（5.0%）和皮肤鳞状细胞癌（3.5%）]。在接受本品联合奥妥珠单抗治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有 8.4% 的患者发生第二种原发恶性肿瘤，最常见的是皮肤癌（5.0%）[其中包括基底细胞癌（3.9%）和皮肤鳞状细胞癌（1.1%）]。建议患者做好防晒措施。

14. 心律失常：在接受泽布替尼单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有 4.6% 的患者发生房颤或房扑事件，其中 1.9% 的患者为 3 级或以上级别事件；1.2% 的患者发生室性快速性心律失常，包括室性期外收缩、室性心律失常或室性心动过速，其中 0.2% 的患者为 3 级或以上级别事件。在接受本品联合奥妥珠单抗治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有 2.2% 的患者发生房颤或房扑事件，其中 1.1% 的患者为 3 级或以上级别事件。存在心脏风险因素、患有高血压和急性感染患者的风险可能会增加。在接受本品治疗期间，应定期监测患者是否发生心律失常，对出现心律不齐症状（如心悸、头晕、昏厥、胸部不适或新发呼吸困难）的患者进行临床评价，根据指征要求患者接受心电图（ECG）检查。出现心律失常时

应及时调整治疗。

## 八、奥布替尼 Orelabrutinib

**制剂与规格：**片剂：50mg

**适应证：**

1. 既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤成人患者。
2. 既往至少接受过一种治疗的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1. 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。

2. 奥布替尼不抑制抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用，与利妥昔单抗具有协同作用。

3. 治疗套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的推荐剂量均为 150mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 为口服给药，每天的用药时间尽量固定。应用水送服整片药片，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片，可在饭前或饭后服用。如果未在计划时间服用本品，应在距离下一次用药至少 8 小时的前提下尽快服用，第 2 天继续在正常计划时间服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

5. 轻度肝功能损伤患者不建议调整剂量。中度肝功能损伤患者需在医师指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝

功能损伤患者应避免使用。

6. 中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症是常见的不良反应。用药期间需要监测血常规。 $\geq 3$ 级伴感染或发热性中性粒细胞减少症、 $\geq 3$ 级血小板减少症伴显著出血或4级中性粒细胞减少症以及4级血小板减少症，应中断治疗，待毒性症状在14天内消退至1级或基线水平（恢复）时，以起始剂量重新开始治疗；如14天之后消退至1级或基线水平（恢复）时，建议在医师指导下确定继续150mg/次或调整至100mg/次，每天一次的剂量。如果该毒性再次发生，应再次中断治疗，待毒性症状在14天内消退至1级或基线水平（恢复）时，以每次100mg/次，每天一次的剂量重新开始治疗；如14天之后消退至1级或基线水平（恢复）时，建议在医师指导下确定继续100mg/次或调整至50mg/次，每天一次的剂量。如果在剂量降低后该毒性第3次发生，应再次中断治疗，待毒性症状在14天内消退至1级或基线水平（恢复）时，以每次50mg/次，每天一次的剂量重新开始治疗；如14天之后消退至1级或基线水平（恢复）时，建议在医师指导下确定继续50mg/次，每天一次的剂量或终止治疗。如果该毒性第4次发生，应终止本品治疗。

7. 联合使用CYP3A4抑制剂或诱导剂时应谨慎，应避免与CYP3A4强效或中效抑制剂和诱导剂联合使用。

8. 乙肝病毒再激活的风险：使用奥布替尼过程中需要注

意乙肝病毒激活的风险。应在开始本品治疗前确定乙型肝炎病毒状态，对于目前或既往有乙型肝炎病毒感染的患者，建议在开始本品治疗前咨询肝炎专科医师，并在治疗过程中注意监测。

## 九、硼替佐米 Bortezomib

**制剂与规格：**注射剂：1mg、3.5mg

**适应证：**

1. 初治及复发难治的套细胞淋巴瘤。
2. 初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

**合理用药要点：**

1. 在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防治疗，降低带状疱疹再激活的风险。

2. 本品含有甘露醇，在患者初次试用药物时，需要询问过敏史及既往病史，警惕高肿瘤负荷患者发生 TLS。

3. 肾功能损伤患者使用无需减量，进行透析的患者应在透析后使用。

4. 不良反应包括神经系统症状（包括麻痹性肠梗阻）、病毒激活、血液系统骨髓抑制等，少见情况还可以出现急性肺损伤、胰腺炎等。

5. 不推荐联合使用 CYP3A4 强效抑制剂。如果无法避免联合使用，则应对毒性反应进行密切监测。

6. 硼替佐米皮下注射具有与静脉推注同样的疗效，且神

经病变发生率更低。

7. 多发性骨髓瘤需要具有治疗指征，即以下其中之一：肾功能异常、血钙升高、贫血及骨质破坏、血清游离轻链比值大于 100、骨髓中克隆浆细胞大于 60%、核磁证实 2 处或以上骨质破坏才需要治疗。不符合以上标准的冒烟性多发性骨髓瘤目前不建议进行治疗，包括硼替佐米的治疗。

8. 硼替佐米曾有因不慎鞘内注射而致死亡的病例报告。因此，本品仅用于静脉和皮下给药，严禁鞘内注射。

\*9. 华氏巨球蛋白血症（FDA 已批准）。

\*10. 其他罕见浆细胞病，如轻链淀粉样变性、POEMS（仅 I ~ II 期数据）、MGRS（意义未明单克隆免疫球蛋白血症伴肾脏损伤，仅有 I ~ II 期数据）等治疗。

## 十、卡非佐米 Carfilzomib

**制剂与规格：**粉针剂：60mg/瓶

**适应证：**与地塞米松联合适用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，患者既往至少接受过两种治疗，包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂。

### 合理用药要点：

1. 给药剂量、方式和疗程：根据患者基线时的实际体表面积计算卡非佐米的给药剂量。对于体表面积超过  $2.2\text{m}^2$  的患者，计算卡非佐米给药剂量时将体表面积算作  $2.2\text{m}^2$ 。卡非佐米每周连续 2 天静脉输注，每次时间为 30 分钟，共 3

周，之后进入 12 天的休息期，每 28 天为 1 个治疗周期。第 1 周期的第 1 天和第 2 天按  $20\text{mg}/\text{m}^2$  起始剂量进行卡非佐米给药。如果可以耐受，则在第 1 周期第 8 天将剂量升高至  $27\text{mg}/\text{m}^2$ 。在卡非佐米给药前 30 分钟~4 小时内给予地塞米松，以减少输注相关反应的发生率并降低输注相关反应的严重程度。

2. 预防用药：注意预防血栓。血栓预防方案应基于患者潜在风险的评估结果确定。考虑给予抗病毒预防用药，以降低带状疱疹再激活的风险。

3. 体液补充：在第 1 周期给药前需充分水化，尤其是有出现 TLS 或肾脏毒性的高风险患者。推荐水化方式包括口服补液（第 1 周期第 1 天前至少 48 小时前按  $30\text{ml}/\text{kg}$  补液）和静脉补液（第 1 周期每次给药前给予 250~500ml 适当的静脉用液）。在卡非佐米给药后可根据需要另外给予 250~500ml 的静脉用液。在后续周期中根据需要进行口服和/或静脉补液。监测患者是否存在容量负荷过大，并根据患者需求调整补液方案。

4. 特殊人群：肾功能损伤的患者无需调整剂量。对于接受透析的终末期肾脏疾病患者，在血液透析后使用卡非佐米。对于轻中度肝功能损伤患者，暂不建议调整起始剂量。尚未通过临床研究评价重度肝功能损伤患者的卡非佐米用法用量问题。

5. 药物相互作用：卡非佐米主要通过肽酶和环氧化物水

解酶代谢，CYP450 介导的机制在卡非佐米的整体代谢中发挥很小的作用。因此，卡非佐米的药代动力学特征不太可能受到 CYP450 抑制剂或诱导剂的影响。

6. 不良反应：心脏不良事件：5%受试者报告心力衰竭（约3%受试者发生 $\geq 3$ 级事件，0.2%受试者发生5级事件），约1%受试者报告心肌梗死（约1%受试者发生 $\geq 3$ 级事件，0.2%受试者发生5级事件）， $< 1\%$ 受试者报告心肌缺血（ $< 1\%$ 受试者发生 $\geq 3$ 级事件，没有受试者发生5级事件）。 $\geq 75$ 岁患者的心力衰竭风险增加。建议在开始治疗前彻底评估心血管危险因素，治疗期间监测患者的心力衰竭或心肌缺血的症状和体征。高血压：在临床研究中，约21%的受试者发生高血压不良事件，8%的受试者发生 $\geq 3$ 级高血压事件。 $< 0.5\%$ 的受试者发生高血压危象。

\*7. 其他治疗：美国 FDA 已获批的适应证包括：卡非佐米可与地塞米松（Kd）或来那度胺+地塞米松（KRd）或达雷妥尤单抗+地塞米松（KDd）联合使用，治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，患者既往接受过1~3线治疗；卡非佐米也可单独用药，治疗既往接受过1线治疗以上的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。其他使用剂量包括： $20\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $27\text{mg}/\text{m}^2$ 每周两次静脉输注10分钟给药； $20\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $56\text{mg}/\text{m}^2$ 每周两次静脉输注30分钟给药，或 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 每周一次静脉输注30分钟给药。

## 十一、伊沙佐米 Ixazomib

**制剂与规格：**胶囊：2.3mg、3mg、4mg

**适应证：**与来那度胺和地塞米松联合使用，治疗已接受过至少一种既往治疗的多发性骨髓瘤成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 本品的给药途径为口服。患者应该在每个治疗周期第1、8和15天大致相同的时间服药，在进餐前至少1小时或进餐后至少2小时服用本品，应用水送服整粒胶囊。请勿压碎、咀嚼或打开胶囊。

2. 在开始一个新的治疗周期前应满足：中性粒细胞绝对计数应 $\geq 1 \times 10^9/L$ 、血小板计数应 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，非血液学毒性一般应恢复至患者的基线状况或 $\leq 1$ 级。

3. 治疗应持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性。由于24个周期之后的耐受性和毒性相关数据有限，因此对于需要长于24个周期的联合使用药物治疗，应基于患者个体获益风险评估结果。

4. 如果延误或漏服一剂本品，只有当距离下次计划给药时间 $\geq 72$ 小时，方可补服漏服剂量。距离在下次计划给药的72小时内不得补服漏服剂量。不得服用双倍剂量以弥补漏服的剂量。如果患者在服药后呕吐，不应重复服药，而应在下次计划给药时恢复给药。

5. 在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防



治疗，降低带状疱疹病毒再激活的风险。在伊沙佐米研究中，接受抗病毒药物预防治疗患者的带状疱疹感染发生率低于未接受预防治疗的患者。

6. 对于伊沙佐米和来那度胺引起的血小板减少症、中性粒细胞减少症和皮疹的重叠毒性，建议交替调整伊沙佐米和来那度胺的剂量。对于这些毒性，剂量调整的第1步是停用/降低来那度胺剂量，关于这些毒性的剂量降低步骤，参见来那度胺药品说明书。

7. 对于轻度肝功能损伤患者（总胆红素 $\leq$ ULN 和 AST $>$ ULN，或总胆红素 $>1\sim1.5$ 倍ULN 和 AST 任何水平），无需调整本品的剂量。对于中度（总胆红素 $>1.5\sim3$ 倍ULN）或重度（总胆红素 $>3$ 倍ULN）肝功能损伤患者，建议减量至3mg。

8. 对于轻中度肾功能损伤患者（肌酐清除率 $\geq 30\text{ml/min}$ ），无需调整本品的剂量。对于重度肾功能损伤（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）或需透析的终末期肾病患者，建议减量至3mg。伊沙佐米不能通过透析清除，因此给药时可以无需考虑透析时间。

9. 对于老年患者（ $\geq 65$ 岁），无需调整本品的剂量。

10. 伊沙佐米常见不良反应（ $>20\%$ ）包括腹泻、便秘、血小板减少症、周围神经病变、恶心、外周水肿、呕吐和背痛。周围神经病变发生率低于硼替佐米。

11. 不建议伊沙佐米与 CYP3A 强效诱导剂联合使用。伊沙佐米与 CYP1A2 强效抑制剂联合使用无需调整剂量。

12. 当伊沙佐米与地塞米松联合使用时，需考虑口服避孕药疗效降低的风险。使用激素避孕的女性还需采用屏障避孕。

\*13. 新诊断的多发性骨髓瘤、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症（仅有 I~II 期临床数据）。

## 十二、沙利度胺 Thalidomide

**制剂与规格：**（1）片剂：25mg、50mg；（2）胶囊：25mg

**适应证：**瘤型麻风病。

### 合理用药要点：

1. 沙利度胺虽然适应证是麻风病，但广泛应用于多发性骨髓瘤的治疗。

2. 沙利度胺可以引起心率减慢，严重者出现三度房室传导阻滞。

3. 对本品有过敏反应的患者禁用。沙利度胺具有致畸性，孕妇及哺乳期妇女、儿童禁用。其他不良反应包括心率减慢、皮疹、便秘、周围神经病变、嗜睡及深静脉血栓等，可通过减量以及辅助用药缓解。

4. 硼替佐米与沙利度胺具有协同作用。

5. 对于接受沙利度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切

注意血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。

6. 细胞遗传学高危的多发性骨髓瘤患者不建议单独使用沙利度胺进行维持治疗。

7. 服用后会出现嗜睡、眩晕，不建议开车，应临睡前服用。

\*8. 沙利度胺可以用于初治及难治复发多发性骨髓瘤病人（在国外大多数国家都已经批准用于初治以及难治复发骨髓瘤治疗）。

### **十三、来那度胺 Lenalidomide**

**制剂与规格：**胶囊：5mg、10mg、15mg、25mg

**适应证：**

1. 与地塞米松联合使用，治疗初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

2. 与利妥昔单抗联合使用，治疗既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤 1~3a 级成年患者。

**合理用药要点：**

1. 药物具有骨髓抑制作用，应用后需要监测患者血常规。
2. 对于适合接收自体干细胞移植的病人，移植前建议接受不要超过 4 个疗程含有来那度胺的治疗。
3. 硼替佐米与来那度胺具有协同作用。
4. 肾功能损伤的患者需要减量。

5. 长期应用会增加第 2 肿瘤的风险。
6. 血细胞减少、皮疹为来那度胺常见的不良反应，其余包括深静脉血栓。
7. 对于接受来那度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切注意血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。
8. 可能会有胚胎-生殖毒性，使用期间注意避孕。对儿童生长发育会有潜在影响。
- \*9. POEMS 综合征（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*10. 轻链淀粉样变性（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*11. MGRS（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*12. del (5q) 的 IPSS 评分低危/中危-1 骨髓增生异常综合征（全球其他国家已批准的适应证）。

#### 十四、泊马度胺 Pomalidomide

**制剂与规格：** 胶囊：1mg、4mg

**适应证：** 复发难治性多发性骨髓瘤：泊马度胺与地塞米松联合使用，适用于既往接受过至少两种治疗（包括来那度胺和一种蛋白酶体抑制剂），且在最后一次治疗期间或治疗结束后 60 天内出现疾病进展的成年多发性骨髓瘤患者。

**合理用药要点：**

1. 药物具有骨髓抑制作用，应用后需要监测患者血常规。

2. 对于适合接受自体干细胞移植的病人，移植前建议接受不要超过 4 个疗程含有泊马度胺的治疗。

3. 硼替佐米与泊马度胺具有协同作用。

4. 对于需要透析的重度肾功能损伤患者，推荐的起始剂量是 3mg/d（降低 25%）。在接受血液透析的当天，应在完成透析之后服用泊马度胺。其他肾功能损伤患者无需调整剂量。

5. 对于轻中度肝功能损伤患者(Child-Pugh A 级或 B 级)，推荐起始剂量是 3mg/d（降低 25%）。对于重度肝功能损伤患者(Child-Pugh C 级)，推荐给药剂量是 2mg/d(降低 50%)。

6. 泊马度胺常见不良反应 (>30%) 包括疲劳乏力、中性粒细胞减少症、贫血、便秘、恶心、腹泻、呼吸困难、上呼吸道感染、背痛和发热。

7. 对于接受泊马度胺治疗的多发性骨髓瘤患者，治疗期间有发生深静脉血栓和肺栓塞的风险。对于有已知风险因素（包括血栓史）的病人，发生静脉和动脉血栓栓塞事件的风险更高。推荐进行血栓的预防治疗，应基于对患者潜在风险因素的评估选择治疗方案。

8. 可能会有胚胎-生殖毒性，使用期间建议避孕。有生育能力的女性避孕必须从使用本品治疗前 4 周开始、治疗期间、暂停治疗期间持续避孕，并持续至完成治疗后 4 周；男性患者在服用本品期间及停用本品 4 周内采取避孕措施。

9. 与 CYP1A2 强效抑制剂联合使用（环丙沙星、氟伏沙明），考虑其他替代疗法。如无法避免与 CYP1A2 强效抑制剂联合使用，则起始剂量应减少至 2mg。

\*10. 卡波西肉瘤（美国已批准的适应证）。

\*11. 泊马度胺联合硼替佐米以及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤：泊马度胺与硼替佐米、地塞米松联合使用，适用于既往已接受至少一种治疗方案（包括来那度胺）的多发性骨髓瘤成人患者（欧洲已批准的适应证）。

\*12. 轻链淀粉样变性：有 I ~ II 期临床研究数据，并被轻链淀粉样变性 2024V1 版 NCCN 指南推荐（2A）。

\*13. 原发性中枢神经系统淋巴瘤：有 I 期临床研究数据，并被原发性中枢神经系统淋巴瘤 2023 版 NCCN 指南推荐（2A）。

## 十五、达雷妥尤单抗 Daratumumab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（5ml）/瓶、400mg（20ml）/瓶；皮下注射制剂：1800mg（15ml）/瓶

### 适应证：

1. 达雷妥尤单抗注射液适应证：（1）单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者，患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。（2）与来那度胺和地塞米松联合使用或与硼替佐米和地塞米松联合使用治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者。（3）与来那度胺和地塞米松联合用药

或与硼替佐米、美法仑和强的松联合用药治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者。

2. 达雷妥尤单抗皮下注射液适应证：除以上静脉制剂适应证之外增加以下适应证：（1）与泊马度胺和地塞米松联合用药治疗既往接受过至少一线治疗（包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂）的多发性骨髓瘤患者。（2）联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松适用于新诊断的原发性轻链型淀粉样变患者。既往临床试验中未包括 NYHA III B 级或 IV 级心脏疾病或 Mayo III B 期的原发性轻链型淀粉样变患者。

#### **合理用药要点：**

1. 即刻输注相关反应的处理：达雷妥尤单抗是一种生物制剂，作为一种外源性蛋白与其他靶向性单抗一样，有输注相关反应。输注相关反应主要表现为鼻塞、咳嗽、咽喉部刺激感、寒战、恶心和呕吐，严重的输注相关反应表现为支气管痉挛、呼吸困难、喉头水肿、肺水肿和高血压。输注达雷妥尤单抗时应严格遵守规定的输注速率以降低输注相关反应的发生风险。对于任何等级/严重程度的输注相关反应，应立即中断本品输注并对症治疗。达雷妥尤单抗静脉输注的首次输注后所有级别的输注相关反应约为 36%，发生输注相关反应的中位时间为 1.5 小时，由于反应引起的输注中断发生率为 35%。达雷妥尤单抗皮下制剂的输注反应发生率较低，首次输注后所有级别的输注相关反应约为 8.6%，临床研究中

未报道由于反应引起输注中断的发生。发生输注中断后达雷妥尤单抗可在室温下保存 15 小时(包括输注时间)。发生 1~2 级(轻中度)输注相关反应的症状消退后,可以考虑重新开始输注,但是速率不得大于发生输注相关反应时输注速率的一半。如果患者未发生任何进一步的输注相关反应症状,可以继续递增输注速率,增量和间隔视临床情况而定,直至最大速率 200ml/h。发生 3 级(重度)输注相关反应的症状消退后,可以考虑重新开始输注,但是速率不得大于发生输注相关反应时输注速率的一半。如果患者没有出现其他症状,可以重新开始递增输注速率,增量和间隔视临床情况而定。如果再次发生 3 级症状,应重复上述步骤。第 3 次发生 $\geq 3$ 级输注相关反应时,应永久停用。发生 4 级(危及生命)输注相关反应,应永久停用。每次输注本品前 1~3 小时给予所有患者以下输注前用药,可以降低输注相关反应风险:(1)糖皮质激素(长效或中效):静脉输注 100mg 甲泼尼龙或等效药物。在第 2 次输注后,可以减少糖皮质激素剂量(口服或静脉内给予甲泼尼龙 60mg)。(2)退热剂(口服对乙酰氨基酚 650~1000mg)。(3)H<sub>1</sub>受体拮抗剂(口服或静脉内给予苯海拉明 25~50mg 或等效药物)。

2. 迟发性输注相关反应:表现为延迟发热。达雷妥尤单抗两种剂型的迟发性输注相关反应的发生率没有明确报道。在每次输注本品后 2 天(从输注后次日开始)每天给予口服



糖皮质激素（20mg 甲泼尼龙或等效剂量的糖皮质激素，视当地标准而定），以降低迟发性输注相关反应的风险。另外，对于患有慢性阻塞性肺疾病病史的患者，应考虑使用包括短效和长效支气管扩张剂以及吸入性糖皮质激素在内的输注后用药。在前四次输注之后，如果患者没有发生重大输注相关反应，则可以由医师自行决定停用这些吸入性输注后药物。

3. 对血型判定的影响以及输血策略：达雷妥尤单抗可以与红细胞膜表面低水平表达的 CD38 抗原结合，造成交叉配血过程中的间接抗人球蛋白试验假阳性，干扰配血，这种假阳性可能持续到末次输注达雷妥尤单抗后 6 个月。应在患者开始达雷妥尤单抗治疗前完成血型判定并进行抗体筛查。在计划输血的情况下，应通知输血中心这一间接抗球蛋白试验的干扰因素。应用二硫苏糖醇处理待检患者红细胞是处理方法之一。红细胞基因分型不受达雷妥尤单抗的影响，可以随时进行。

4. 达雷妥尤单抗有骨髓抑制，应用后需要注意血常规的检测。

5. 达雷妥尤单抗可能会引起带状疱疹感染风险增加，约 4% 的患者报告了带状疱疹再激活。无论单药使用还是与其他任意方案联合使用，都推荐使用抗病毒预防性治疗来预防带状疱疹病毒再激活。

6. 在伴有肝肾功能损伤患者中无需调整达雷妥尤单抗

剂量。

7. 在接受达雷妥尤单抗治疗的患者中，有乙肝病毒再激活的风险。在使用达雷妥尤单抗治疗前应进行乙肝病毒筛查，乙肝病毒携带者应预防性使用抑制病毒复制的药物及监测病毒载量；在达雷妥尤单抗治疗中，若出现乙肝病毒再激活的患者，应停止使用达雷妥尤单抗及任何联合激素、化疗，并给予适当的治疗。对于乙肝病毒血清学检测结果呈阳性的患者，应在本品治疗期间以及治疗结束后至少 6 个月内监测乙肝病毒再激活的临床和实验室指征。

8. 其他治疗：达雷妥尤单抗联合其他药物在 NCCN 指南已经推荐用于适合自体干细胞移植的初治多发性骨髓瘤患者治疗，推荐方案包括达雷妥尤单抗联合硼替佐米、来那度胺及地塞米松方案，以及达雷妥尤单抗联合硼替佐米、沙利度胺及地塞米松方案。

## **十六、特立妥单抗 Teclistamab**

**制剂与规格：**皮下注射液：30mg（3.0ml）/瓶，153mg（1.7ml）/瓶

**适应证：**特立妥单抗单药适用于既往至少接受过三线治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 单克隆抗体）的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，

CRS)的预防和管理：应以 0.06mg/kg 和 0.3mg/kg 递增剂量方案给予特立妥单抗，以降低 CRS 的风险。治疗剂量为 1.5mg/kg 每周一次给药，在达到缓解至少 6 个月的患者中，可考虑降低给药频率至 1.5 mg/kg 每 2 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。应指导患者在接受特立妥单抗递增剂量给药方案内的所有剂量给药后 48 小时内留在医疗机构附近，并每天监测其体征和症状。在特立妥单抗递增剂量给药方案的每次给药前 1~3 小时给予以下治疗前用药，以降低 CRS 的风险：（1）皮质类固醇（口服或静脉给予地塞米松 16mg）。（2）抗组胺药（口服或静脉给予苯海拉明 50mg 或等效药物）。（3）退热剂（口服或静脉给予对乙酰氨基酚 650~1000mg 或等效药物）。对于以下患者，在特立妥单抗的后续剂量给药前，可能需要给予治疗前药物：（1）由于延迟给药而重复特立妥单抗递增剂量给药方案的患者。（2）特立妥单抗前一次给药后发生 CRS 的患者。CRS 事件多为 1 级和 2 级。如果患者出现 CRS 的体征或症状，应建议患者立即就医，根据其严重程度开始相应的支持性治疗、托珠单抗治疗和/或皮质类固醇治疗。CRS 期间应避免使用骨髓生长因子，特别是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。在 CRS 消退前，应暂停特立妥单抗治疗，直至 CRS 消退。

2. 神经毒性的管理：接受特立妥单抗治疗后可能会出现严重或危及生命的神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经

毒性综合征（ICANS）。神经毒性事件大多为 1 级和 2 级。治疗期间应监测患者是否出现神经毒性的体征或症状并及时进行治疗。如果患者出现神经毒性的体征或症状，应立即对患者进行评估，根据其严重程度开始地塞米松、非镇静类抗癫痫发作药物等的治疗。在发生 ICANS 或其他神经毒性时应暂停特立妥单抗治疗，直至神经毒性消退。

3. 感染：已有接受特立妥单抗治疗的患者报告重度、危及生命或致死性的感染。在特立妥单抗治疗前和治疗期间应监测患者是否发生感染体征和症状，并进行适当治疗，应根据当地机构指南进行预防性抗微生物治疗，并根据感染严重程度考虑暂停特立妥单抗治疗。

4. 乙型肝炎病毒再激活：接受靶向 B 细胞的药物治疗的患者可能会发生乙型肝炎病毒再激活。针对 HBV 血清学检查呈阳性的患者，应在特立妥单抗治疗期间及治疗结束后至少 6 个月内，监测其是否出现 HBV 再激活的临床和实验室指征。对于在特立妥单抗治疗期间出现 HBV 再激活的患者，应暂停特立妥单抗治疗，并按照当地机构指南进行管理。

5. 带状疱疹病毒再激活：根据当地机构指南，在开始特立妥单抗治疗之前，应考虑进行抗病毒性预防治疗，以预防带状疱疹病毒再激活。

6. 低丙种球蛋白血症：已有接受特立妥单抗治疗的患者报告低丙种球蛋白血症。应在特立妥单抗治疗期间监测免疫

球蛋白水平，并根据当地机构指南进行治疗（包括感染预防措施、抗生素或抗病毒性预防治疗以及免疫球蛋白替代治疗）。

7. 在伴有轻度或中度肾功能损伤患者、伴有轻度肝功能损伤患者中无需调整特立妥单抗剂量。无需根据年龄调整特立妥单抗剂量。

8. 其他治疗：特立妥单抗在既往接受过 1~3 线治疗的多发性骨髓瘤患者、新诊断多发性骨髓瘤患者治疗的临床研究正在进行中。

## **十七、塞利尼索 Selinexor**

**制剂与规格：**片剂：20mg

**适应证：**

1. 本品与地塞米松联合使用，适用于既往接受过治疗且对至少应用一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂以及一种抗 CD38 单抗难治的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。

2. 本品单药适用于既往接受过至少两线系统性治疗的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）成人患者。

**合理用药要点：**

1. 联合地塞米松（Sd）用于多发性骨髓瘤时，本品推荐剂量为 80mg/次，每周第 1 和第 3 天，口服；单药应用于 DLBCL 时，本品推荐剂量为 60mg/次，每周第 1 和第 3 天，口服。应在每个服药日大致相同时间服用，片剂应整片用水送服，

不应破坏、咀嚼、压碎或切分片剂。可以餐后或空腹服用。如果患者漏服或错过规定服药时间，应在下一个常规服药时间服用下一次剂量；如果患者服药后发生呕吐，无需补服，应在下一个常规服药时间服用下一次剂量。

2. 塞利尼索与化疗药物、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和 CD38 单抗有协同增效作用。

3. 塞利尼索不良事件的发生主要集中在前 2 个治疗周期内，应当密切关注和监测，建议每周需要监测全血细胞计数、血生化（电解质）、体重等，严重情况下每周监测两次。

4. 对于恶心、呕吐的临床处理，预防大于治疗，建议在用药前给予积极预防抗恶心、呕吐治疗。BOSTON 研究中发现约 1/3 患者在第 1 个治疗周期会有恶心发生，但是在第 2 个周期发生率会降低 50%，完成前 2 个治疗周期后超过 90% 的患者不会再经历恶心，症状也会在后续治疗中明显改善，建议给予患者积极支持治疗和教育，而非在第 1 个治疗周期后停药。

5. 服药期间建议保证充足的液体摄入（ $\geq 2\text{L}/\text{d}$ ），并鼓励高热量或高盐饮食。

6. 特殊人群用药的建议，老年患者通常无需调整起始治疗剂量，但需关注 75 岁以上人群治疗中的耐受性，适时调整剂量；塞利尼索主要是通过肝脏代谢，肝胆排泄，经肾脏排泄量小于总剂量的 1%，因此对于肾功能损伤的患者无需调

整剂量。对于终末期肾病（肌酐清除率 $<15\text{ml/min}$ ）及透析患者尚不明确。轻度肝功能损伤（总胆红素 $\geq 1.5$ 倍ULN，AST $>$ ULN）患者无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者尚不明确。

7. 可能会有胚胎-胎儿毒性，告知育龄女性患者和有生育能力女性伴侣的男性患者，在接受本品治疗期间以及最后一次给药后1周内使用有效的避孕措施。

## 十八、吉瑞替尼 Gilteritinib

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**本品用于治疗采用经充分验证的检测方法检测到携带FMS样酪氨酸激酶3突变的复发性或难治性急性髓系白血病成人患者。

### 合理用药要点：

1. 在使用富马酸吉瑞替尼片之前，复发性或难治性急性髓系白血病患者必须确定其外周血或骨髓具有FMS样酪氨酸激酶3突变（内部串联重复或酪氨酸激酶域）。

2. 应当按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子生物学反应。

3. 富马酸吉瑞替尼片的推荐起始剂量为120mg/次，每天一次，口服，每28天为一个治疗周期。整片用水送服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片，每天大约同一时间服用。如漏服或未在原计划时间服药，可以在当日内尽快服用，但

应在下一次按计划服药的 12 小时前补服，第 2 天继续正常计划时间服药。治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4. 本品治疗应持续进行，直至患者不再有临床获益或出现不可耐受的毒性。由于临床缓解可能会延迟，因此，应考虑以处方剂量持续治疗长达至 6 个治疗周期，确保有充分时间达到临床缓解。

5. 如果治疗 4 周后未实现以下几种情形之一，则应在患者耐受或临床有保证的情况下，将剂量增至 200mg/次，每天一次：（1）完全缓解。（2）除血小板恢复不完全（血小板  $<100 \times 10^9/L$ ），其他标准达到完全缓解。（3）除仍有中性粒细胞减少症（中性粒细胞  $<1 \times 10^9/L$ ），伴或不伴血小板完全恢复，其他标准达到完全缓解。

6. 应在治疗开始前，第 1 个治疗周期的每周，第 2 个治疗周期的第 2 周，和之后的每个治疗周期进行血细胞计数和血液生化评估（包括肌酸磷酸激酶）。

7. 应在给予本品治疗开始前，第 1 个周期的第 8 天和第 15 天，以及后续 2 个周期治疗开始前进行心电图检查。QTc 间期延长（ $>500ms$ ）的患者应中断治疗并降低本品的剂量。

8. 常见不良事件（ $\geq 10\%$ ）为 ALT 升高、AST 升高、贫血、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少症、腹泻、恶心、血碱性磷酸酶升高、疲乏、白细胞减少症、血肌酸磷酸激酶升高。



9. 本品主要经 CYP3A 酶代谢，应避免与 CYP3A/P-gp 强效诱导剂联合使用。与 CYP3A 和/或 P-gp 强效抑制剂联合使用时，本品的暴露量增加约 1.5 倍。

10. 本品可能降低靶向 5HT<sub>2B</sub> 受体或  $\sigma$  非特异性受体的药物（如艾司西酞普兰、氟西汀、舍曲林）的疗效。除非确认患者获益大于风险，否则应避免这些药物与本品的联合使用。

11. 轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量。不建议在重度肝功能损伤患者中使用本品，因为尚未在该人群中进行安全性和有效性评价。

12. 根据群体药代动力学模型评价，轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。尚无重度肾功能损伤患者的临床经验。

## 十九、维奈克拉 Venetoclax

**制剂与规格：**片剂：10mg、50mg、100mg

**适应证：**与阿扎胞苷联合使用用于治疗因合并症不适合接受强诱导化疗，或年龄  $\geq 75$  岁的新诊断的急性髓系白血病成人患者。

### 合理用药要点：

1. 本品与阿扎胞苷联合使用治疗急性髓系白血病，在第 1 个疗程开始时，本品需要进行剂量爬坡，具体方法是：维奈克拉 100mg d1，200mg d2，400mg d3，后 400mg/d 继续治疗，每疗程 28 天，口服。本品按疗程与阿扎胞苷联合使用给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 本品应在餐后 30 分钟内服用。尽可能在每天同一时间服用。应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。

3. 如果患者在常规服药时间的 8 小时内漏服一次本品，应尽快补服，并恢复每天常规给药。若患者漏服本品已超过 8 小时，则无需补服，只需在第 2 天恢复常规给药。如患者在正常给药后发生呕吐，在呕吐当天无需再次服用本品，在常规服药时间进行下次给药。

4. 本品在急性髓系白血病患者中发生 TLS 风险相对较低，但仍应予以足够重视。建议在本品给药前，患者的白细胞计数应小于  $25 \times 10^9/L$ ，纠正紊乱的电解质。在首次给药前以及剂量爬坡期，应给予充足的水化和抗高尿酸血症药物。爬坡期内每次新剂量给药后 6~8 小时以及达到最终剂量后 24 小时，应监测血生化以评估 TLS。对于有 TLS 风险的患者，可给予额外措施加强 TLS 预防。

5. 血液学毒性是维奈克拉最常见的不良反应。密切监测血细胞计数，直至血细胞减少症恢复。基于血细胞减少症的缓解情况，进行针对血细胞减少的剂量调整或中断本品给药，可参考 AML 中基于不良反应推荐的剂量调整。对于 4 级中性粒细胞减少症伴或不伴发热或感染，或 4 级血小板减少症，大多数情况下，在获得缓解前，血细胞减少不应导致本品和阿扎胞苷治疗中断。达到缓解后首次发生且持续至少 7 天，推迟本品和阿扎胞苷的后续疗程，并监测血细胞计数。一旦

恢复至 1 级或 2 级，则以相同剂量恢复本品与阿扎胞苷的后续治疗。达到缓解后的后续疗程中再次发生且持续至少 7 天，推迟本品和阿扎胞苷的后续疗程，并监测血细胞计数。一旦恢复至 1 级或 2 级，则以相同剂量恢复本品与阿扎胞苷的后续治疗。并在后续疗程中维奈克拉给药时间减少 7 天，即用 21 天代替 28 天。

6. 本品与 CYP3A 抑制剂联合使用时需进行相应的调整剂量。本品与 CYP3A 强效抑制剂（如伊曲康唑、伏立康唑、酮康唑等）联合使用时，维奈克拉需减量至 100mg/d，若处于剂量爬坡期，减量方法为：维奈克拉 10mg d1，20mg d2，50mg d3，100mg d4；泊沙康唑也属于 CYP3A 强效抑制剂，但与泊沙康唑联合使用时，维奈克拉需减量至 70mg/d，若处于剂量爬坡期，减量方法为：维奈克拉 10mg d1，20mg d2，50mg d3，70mg d4；与 CYP3A 中效抑制剂（如氟康唑等）和 P-gp 抑制剂（如胺碘酮、卡托普利等）联合使用时，维奈克拉需减量 50%。禁止本品与 CYP3A 诱导剂（如利福平、苯妥英钠、卡马西平等）联合使用。应避免本品与 P-gp 底物同时使用，若必须同时使用 P-gp 底物，需在本品给药前至少 6 小时进行 P-gp 底物单独给药。

7. 轻中重度肾功能损伤（肌酐清除率  $\geq 15\text{ml/min}$ ）患者无需调整剂量。轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损伤患者无需调整剂量。重度肝功能损伤

(Child-Pugh C 级) 患者接受本品治疗时, 给药剂量降低 50%。

\*8. 美国 FDA 获批的其他适应证: 伴有 del (17p) 的慢性淋巴细胞白血病, 与利妥昔单抗联合治疗既往治疗过的慢性淋巴细胞白血病, 与奥妥珠单抗联合用于初始治疗的慢性淋巴细胞白血病。

## 二十、艾伏尼布 Ivosidenib

**制剂与规格:** 片剂: 250mg

**适应证:** 携带易感异柠檬酸脱氢酶-1 突变的复发性或难治性急性髓系白血病成人患者。

### 合理用药要点:

1. 用药前须采用经充分验证的检测方法诊断为携带易感异柠檬酸脱氢酶-1 突变。

2. 推荐剂量为 500mg/次, 每天一次, 口服, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。对未出现疾病进展或不可耐受毒性的患者, 需至少接受 6 个月治疗, 从而充分观察临床反应。

3. 本品可空腹或餐后口服。服药时, 不要进食高脂肪餐, 以免导致血药浓度增加。不要掰断或压碎本品服用。本品每天应在固定时间服用。如果服药后出现呕吐, 无需补服, 按照预定时间进行下一次服药。如果漏服或未在既定时间服药, 应尽快补服, 但如果距下一次预定服药时间小于 12 小时, 则无需补服, 第 2 天恢复原计划时间服药即可。12 小时内不

得服药两次。

4. 首次给药前、治疗的第 1 个月至少每周一次、治疗的第 2 个月每 2 周一次，此后治疗期间每月一次检查血细胞计数和血生化。在治疗的第 1 个月，每周一次监测血肌酸磷酸激酶。在治疗的前 3 周至少每周一次心电图检查，此后，在治疗期间至少每月检查一次心电图。有任何异常发现均需及时处理。

5. 如果必须与 CYP3A4 强效抑制剂联合使用，应将本品剂量降低至 250mg/次，每天一次。在 CYP3A4 强效抑制剂治疗停止后至少 5 个半衰期可将本品恢复至推荐剂量 500mg/次，每天一次。

6. 分化综合征与骨髓细胞快速增殖和分化有关，如果不进行治疗可能危及生命或导致死亡。分化综合征在开始本品治疗的第 1 天~3 个月内发生，不一定伴有白细胞增多症。如果怀疑发生分化综合征，给予全身性糖皮质激素治疗并进行血液动力学监测，直到症状恢复并至少维持 3 天。如果给予全身性糖皮质激素治疗后，重度症状和/或体征持续超过 48 小时，应暂停服用本品。在体征和症状改善至 2 级或更低级别时，可恢复本品治疗。

7. 本品治疗的患者可能出现 QTc 间期延长和室性心律失常。如果 QTc 增加至大于 480ms 且小于 500ms 应暂停本品治疗。如果 QTc 增加至大于 500ms 应暂停本品治疗并后续减量。

对发生 QTc 间期延长并伴发危及生命的心律失常体征或症状的患者，应永久停用。

8. 确诊格林-巴利综合征的患者，应永久停用。

9. 在中国临床研究中，50%（15/30）的接受本品治疗的患者发生低钾血症。在治疗前及治疗期间应常规监测患者的电解质水平。建议同时关注患者是否存在 QTc 间期延长。并根据与治疗相关的其他毒性的总体指导原则及 QTc 间期延长的指导原则，对本品进行必要的减量及暂停。

## 二十一、贝林妥欧单抗 Blinatumomab

**制剂与规格：**粉针剂：35  $\mu\text{g}$ /瓶，另包含 1 瓶 10ml 静脉输注溶液稳定剂

**适应证：**用于治疗复发或难治性 CD19 阳性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人和儿童患者。

### 合理用药要点：

1. 治疗剂量：体重  $\geq 45\text{kg}$  的患者接受固定剂量给药，体重  $< 45\text{kg}$  的患者根据体表面积计算剂量。难治及复发疾病的患者需在第 1 治疗周期的第 1~7 天从低剂量起始，体重  $\geq 45\text{kg}$  者给予固定剂量 9  $\mu\text{g}/\text{d}$ ， $< 45\text{kg}$  者根据体表面积给予 5  $\mu\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，不超过 9  $\mu\text{g}/\text{d}$ ；第 8 天起至第 28 天增加至足剂量即  $\geq 45\text{kg}$  者 28  $\mu\text{g}/\text{d}$ ， $< 45\text{kg}$  者 15  $\mu\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，不超过 28  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。如治疗期间出现中断给药（如因不良事件发生），未超过 7 天可继续该周期治疗直至共输注 28 天，中

断给药超过 7 天则开始新的治疗周期。

2. 治疗疗程：难治及复发疾病患者的疗程最多包含 2 个周期的诱导治疗、之后 3 个周期的巩固治疗及序贯最多 4 个周期的维持治疗。1 个诱导或巩固治疗周期共 42 天，由 28 天连续的静脉输注期和随后的 14 天无治疗间歇期组成，1 个维持治疗周期包括 28 天连续静脉输注和之后的 56 天无治疗间歇期（共 84 天）。

3. 地塞米松预先用药：对于成人患者，在本品每个周期第 1 次给药前 1 小时，升高剂量前（如第 1 周期第 8 天），以及在中断治疗 4 小时或以上后重启输注时，用药前预先给予 20mg 的地塞米松。

4. 高肿瘤负荷患者的前期治疗：对于骨髓中原始细胞比例  $\geq 50\%$  或外周血原始细胞计数  $> 15 \times 10^9/L$  的患者，使用地塞米松治疗（不超过 24mg/d）。

5. 在本品治疗前和治疗期间进行鞘内注射预防性化疗，以预防中枢神经系统急性淋巴细胞白血病。

6. 轻中度肾功能损伤的患者无需调整剂量。尚无贝林妥欧单抗用于重度肾功能损伤（肌酐清除率  $< 30\text{ml/min}$ ）或正接受血液透析的患者的药代动力学信息。

7. 贝林妥欧单抗开始治疗时导致的细胞因子短暂释放可能会抑制 CYP450 酶。在联合使用 CYP450 底物（尤其是具有狭窄治疗指数的 CYP450 底物）的患者中，第 1 周期前 9

天和第 2 周期前 2 天发生药物相互作用的风险最高。应当监测这些患者中的毒性（如华法林）或药物浓度（如环孢霉素）。

8. CRS：临床试验中在 15%的复发或难治性急性淋巴细胞白血病患者和 7%的微小残留病灶阳性的急性淋巴细胞白血病患者报告了 CRS。CRS 发生中位时间为输注开始后 2 天，CRS 消退中位时间为 5 天。CRS 的表现包括发热、头痛、恶心、乏力、低血压、ALT 升高、AST 升高、总胆红素升高以及弥散性血管内凝血等。接受贝林妥欧单抗治疗后的 CRS 的表现与输注相关反应、毛细血管渗漏综合征和噬血细胞性组织细胞增生症/巨噬细胞激活综合征的表现重叠。大多数 CRS 是可逆的，并且可在贝林妥欧单抗给药前通过识别高危病人、地塞米松预先用药及逐步增加剂量的给药方式进行预防。低级别（1~2 级）CRS 无需暂停贝林妥欧单抗原药，可在密切监测相关指标及生命体征下给予对症治疗。对于严重（ $\geq 3$  级）CRS，3 级需暂停给药，4 级考虑永久停用，并需要严密监测生命体征并迅速给予积极的治疗，根据临床指征给予糖皮质激素（首选地塞米松）和 IL-6 受体阻滞剂。

9. 神经系统毒性：临床试验中神经系统毒性发生于大约 65%的患者。发生首项事件的中位时间为本品治疗的前 2 周内，大多数神经系统事件可以消退。神经系统毒性的最常见（ $\geq 10\%$ ）表现为头痛和震颤；神经系统毒性的特征因年龄组而异。开始本品给药后，大约 13%的患者发生  $\geq 3$  级（严



重、危及生命或导致死亡) 的神经系统毒性, 包括脑病、抽搐、言语障碍、意识障碍、定向障碍、协调障碍和平衡障碍。神经系统毒性的表现包括颅神经疾病。所有 $\geq 3$ 级的神经系统毒性均应暂停给药并进行体格检查、生命体征监测及安全性相关实验室检查, 同时根据患者情况给予地塞米松治疗, 每天最大剂量不超过 24mg/d, 地塞米松减量时应于 4 天内完成减量直至停药。支持性治疗如癫痫发作的抗癫痫药应由专科医师判断后酌情考虑。

\*10. 其他治疗: 贝林妥欧单抗可以用于 CR1 或 CR2 伴微小残留病灶阳性的前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人和儿童患者, 以及儿童复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (全球其他国家已获批的适应证)。同时已有与二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼联合使用于新诊断的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病 (II 期临床研究), 及与三代酪氨酸激酶抑制剂博纳替尼联合使用于新诊断及复发或难治性费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病 (II 期临床研究)。

## 二十二、信迪利单抗 Sintilimab

**制剂与规格:** 注射剂: 100mg (10ml) / 瓶

**适应证:** 本品适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。

**合理用药要点:**

1. 用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。

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. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 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影像学证据，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用。不建议增加或减少剂量。

6. 目前本品尚无针对重度肝功能损伤患者的研究数据，重度肝功能不全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。基于群体药代动力学分析，轻度或中度肝功能不全患者无需进行剂量调整。

7. 目前本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量；基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能不全患者无需进行剂量调整。

8. 接受本品治疗的霍奇金淋巴瘤患者最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）包括发热、甲状腺功能减退、体重增加、肺炎、上呼吸道感染、皮疹、贫血、咳嗽。最常见的 3 级以上的不良反应包括体重增加、贫血、输注相关反应、呼吸道感染、

感染性肺炎、免疫相关性肺炎。

9. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

10. 本品在老年患者（ $\geq 65$  岁）中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。

11. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

12. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

\*13. 其他适应证：II 期临床研究提示单药治疗难治复发 NK/T 细胞淋巴瘤安全有效。

### **二十三、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab**

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**本品适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患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。

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. 推荐剂量为 200mg/次，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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，直至证实疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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用。不建议增加或减少剂量。

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，无需调整剂量。

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，无需调整剂量。

8. 接受本药治疗的霍奇金淋巴瘤患者最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）包括皮肤反应性毛细血管增生症、发热、甲状腺功能减退、上呼吸道感染、贫血、输注相关反应、咳嗽、口腔反应性毛细血管增生症、鼻咽炎、瘙痒症。最常见的3级以上的不良反应（ $\geq 2\%$ ）包括淋巴细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、带状疱疹、肺部炎症。

9. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

10. 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。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。分级标准和治疗建议详见附表 3。

\*11. 其他适应证：II 期临床研究显示卡瑞利珠单抗联合吉西他滨、长春瑞滨、脂质体多柔比星治疗难治复发纵隔大 B 细胞淋巴瘤有效。

## **二十四、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**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。

### **合理用药要点：**

1. 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。

2. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 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。

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

5. 目前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，无需调整剂量。

6. 目前尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

7. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少5个月内应采用有效避孕措施。

8. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## **二十五、派安普利单抗 Penpulimab**

**制剂与规格：**100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品适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成人患者。

**合理用药要点：**

1. 本品推荐剂量为200mg/次，每2周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 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。

3. 接受派安普利单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应，包括严重病例。免疫相关性不良反应可能发生在本品治疗期间及停药以后，可累及任何组织器官。患者在接受派安普利单抗治疗期间及治疗结束后一段时间内，应在医师建议及指导下定期或不定期通过对相关检验指标或脏器功能进行检测，从而及时发现不同时间点出现的免疫相关性不良反应。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分 2 级以及某些特定的 3 级和 4 级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应需永久停用本品。对于 3 级和 4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，根据临床指征，给予  $1\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  强的松等效剂量，直至改善到  $\leq 1$  级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素类别的免疫抑制剂治疗。

5. 本品给药后任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药后 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松等效剂量，应永久停用本品。

6. 在同类抗 PD-1 抗体产品中，在治疗开始前或终止后进行异体造血干细胞移植，均有严重和致命并发症报道。移植相关并发症包括超急性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病、降低强度预处理后发生的肝静脉闭塞性疾病和需要糖皮质激素治疗的发热综合征。需要密切监测患者的移植相关并发症，并及时进行干预。需要评估同种异体造血干细胞移植之前或之后使用抗 PD-1 抗体治疗的获益与风险。

7. 在接受本品治疗的患者中已观察到输注相关反应。输注期间需密切观察临床症状和体征，包括发热、寒战、僵硬、瘙痒、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速；也可能发生罕见的危及生命的反应。对于发生 1 级输注相关反应的患者，在密切监测下可继续接受本品治疗；发生 2 级输注相关反应者，可降低滴速或暂停给药，可考虑用解热镇痛类抗炎药和  $H_1$  受体拮抗剂，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察；发生 3 级或 4 级输注相关反应时须立即停止输注并永久停用本品，给予适当的药物治疗。

\*8. 其他治疗：派安普利单抗联合紫杉醇和铂类一线治



疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌（III期临床研究）。  
派安普利单抗单药治疗至少经过二线化疗治疗失败的转移性鼻咽癌（II期临床研究）。

## 二十六、赛帕利单抗 Zimberelimab

**制剂与规格：**注射剂：120mg（4ml）/瓶

**适应证：**三线及以上复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤。

**合理用药要点：**

1. 本品推荐剂量为 240mg/次，每 2 周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。静脉滴注时间应不少于 45 分钟。

2. 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。

3. 本品应用后发生率  $\geq 10\%$  的不良反应为：发热、甲状腺功能减退症、中性粒细胞减少、ALT 和 AST 升高、白细胞减少、皮疹、骨骼肌肉疼痛、体重增加、高脂血症、高胆红素血症、肝功能异常、上呼吸道感染、尿路感染、瘙痒症、贫血等。3 级及以上不良反应包括：肝功能异常、高尿酸血症、上呼吸道感染、体重增加、中性粒细胞减少、肺部炎症。

4. 本品应用后可能出现免疫相关性不良反应，累及全身多发脏器，需根据个体患者的安全性和耐受性及免疫相关性不良反应管理的详细指南，慎重给予继续用药、暂停给药或

永久停药。不建议增加或减少剂量。

5. 本品尚无针对中重度肝功能损伤、肾功能损伤患者研究数据，具有上述情况者不推荐使用。轻度肝功能或肾功能损伤患者应在医师指导下慎用。

6. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。推荐育龄期女性患者或男性患者的配偶用药期间及末次用药后至少 5 个月内有效避孕，哺乳期妇女接受本品治疗期间及用药后至少 5 个月内停止哺乳，本品对生育力影响不详。

## **二十七、利妥昔单抗 Rituximab**

**制剂与规格：**静脉注射剂：100mg（10ml）/瓶、500mg（50ml）/瓶；皮下注射剂：1400mg（11.7ml）/瓶

### **适应证：**

1. 静脉注射剂型及皮下剂型适应证：（1）先前未经治疗的 CD20 阳性 III~IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者，应与化疗联合使用。（2）初治滤泡性淋巴瘤患者经本品联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗。（3）复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤。（4）CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）应与标准 CHOP 化疗（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）8 个周期联合治疗。

2. 仅静脉注射剂型适应证：慢性淋巴细胞白血病，与氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合治疗先前未经治疗或复发性/

难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。

### 合理用药要点：

1. 静脉制剂和皮下制剂：其他任何生物制品替代之前均需获得处方医师同意。给药前需核对药物标签，以确保按照处方给予患者适宜的制剂（静脉制剂或皮下制剂）和规格。利妥昔单抗产品（包含静脉制剂和皮下制剂）应在配备全面复苏设施的环境下给药，且由经验丰富的医疗专业人员严密监督。每次给予利妥昔单抗产品前应预先使用解热镇痛药（例如对乙酰氨基酚）和抗组胺药（例如苯海拉明）。还应该预先使用糖皮质激素，尤其如果所使用的治疗方案不包括皮质激素时，以降低输注相关反应的发生频率及严重程度。治疗期间不建议降低利妥昔单抗产品剂量，当利妥昔单抗产品与化疗药物联用时，可考虑降低化疗药物标准剂量。

2. 皮下制剂：在利妥昔单抗皮下制剂治疗开始前，所有患者必须首先至少接受一剂完整剂量的利妥昔单抗静脉制剂输注且未发生重度不良反应。如果患者无法接受完整剂量的静脉输注，则应在后续疗程继续接受利妥昔单抗产品静脉输注，直至成功接受完整剂量的利妥昔单抗静脉制剂输注，在此之前患者不得换用利妥昔单抗皮下制剂。利妥昔单抗皮下制剂禁止经静脉途径给药。利妥昔单抗皮下制剂 1400mg 仅适用于治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL）。应在腹壁皮下注射利妥昔单抗皮下制剂，因在其他身体部位注射无可用数据，

严禁在皮肤发红、红肿、疼痛或发硬部位、有痣或有疤部位注射。在利妥昔单抗皮下制剂疗程内，其他皮下注射药物首选在不同部位给药。利妥昔单抗皮下制剂 1400mg 注射时间大约为 5 分钟，如果注射中断，可在原位恢复注射，或酌情使用另一注射部位。

### 3. 标准剂量：

(1) 成人滤泡性非霍奇金淋巴瘤：初始治疗：皮下制剂单药治疗的所有患者必须先接受利妥昔单抗静脉制剂静脉给药，给药剂量为  $375\text{mg}/\text{m}^2$  BSA（体表面积）。在首个疗程期间，患者出现输注/给药相关反应的风险最高。开始治疗时先采用利妥昔单抗静脉制剂输注治疗，可允许通过减缓或停止静脉输注的方式管理输注/给药相关反应。未能完成首次静脉输注完整剂量给药的患者，应在后续疗程中继续接受利妥昔单抗静脉制剂给药，直至成功给予完整静脉给药剂量。能接受完整利妥昔单抗静脉制剂输注给药的患者，可在第二次或后续利妥昔单抗产品给药时，使用利妥昔单抗皮下制剂进行皮下注射。利妥昔单抗皮下制剂单药治疗成人患者的推荐剂量为皮下注射固定剂量 1400mg，无需考虑患者的体表面积。先在第 1 周进行利妥昔单抗静脉制剂输注给药，之后每周给药一次，给药 3 周（第 1 周为利妥昔单抗静脉制剂给药，之后 3 周为利妥昔单抗皮下制剂给药；共给药 4 周）。皮下制剂联合治疗：如果适用，应在每个化疗疗程第 0 天或

第 1 天先给予化疗药物中的糖皮质激素，然后给予利妥昔单抗皮下制剂。利妥昔单抗产品与任何化疗药物联用时，推荐剂量均为在第 1 个疗程静脉输注利妥昔单抗静脉制剂 375mg/m<sup>2</sup> BSA，之后给予固定剂量 1400mg 利妥昔单抗皮下制剂皮下注射，无需考虑患者的体表面积，在每个化疗周期的第 1 天给药，共 7 个周期。

复发后再治疗：初始对利妥昔单抗静脉制剂或皮下制剂产生应答患者可再次接受利妥昔单抗皮下制剂固定剂量 1400mg 治疗，在通过静脉输注途径首次给予利妥昔单抗静脉制剂 375mg/m<sup>2</sup> BSA 后，每周皮下注射一次（第 1 周为利妥昔单抗静脉制剂，之后 3 周为利妥昔单抗皮下制剂；共给药 4 周）。

维持治疗：初治患者对诱导治疗产生应答后，可接受利妥昔单抗皮下制剂维持治疗，固定剂量为 1400mg，每 2 个月治疗一次，直至疾病进展或达到最长治疗时间 2 年（总共给药 12 次）。复发/难治患者对诱导治疗产生应答后，可接受利妥昔单抗皮下制剂维持治疗，剂量为 1400mg 固定剂量，每 3 个月治疗一次，直至疾病进展或达到最长治疗时间 2 年（总共给药 8 次）。

(2) 成人弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤：所有患者必须先接受利妥昔单抗静脉制剂给药。在首个疗程期间患者出现输注/给药相关反应的风险最高。开始治疗时采用利妥昔

单抗静脉制剂输注治疗，可允许通过减缓或停止静脉输注的方式管理输注/给药相关反应。仅可在第二个疗程或后续疗程中使用皮下制剂。在弥漫大B细胞非霍奇金淋巴瘤患者中，应将利妥昔单抗皮下制剂 1400mg 与 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、泼尼松和长春新碱）化疗联用。

首次给药：必须总是先通过静脉输注途径进行利妥昔单抗产品首次给药，给药剂量为  $375\text{mg}/\text{m}^2$  BSA。

后续给药：未能接受利妥昔单抗静脉制剂输注完整剂量给药的患者，应在后续疗程中继续接受利妥昔单抗静脉制剂给药，直至成功给予完整静脉给药剂量。能接受完整利妥昔单抗静脉制剂输注给药的患者，可在第二次或后续利妥昔单抗产品给药时，使用利妥昔单抗皮下制剂进行皮下注射。利妥昔单抗皮下制剂的推荐剂量为 1400mg 固定剂量，无需考虑患者的体表面积，在每次化疗第 1 天给药，在 CHOP 化疗方案中糖皮质激素成分后给予，共治疗 8 个疗程（第 1 个疗程为利妥昔单抗静脉制剂与 CHOP 联用+后续 7 个疗程利妥昔单抗皮下制剂与 CHOP 联用；总共 8 个疗程）。

4. 接受利妥昔单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应，主要在首次输注时发生，症状可表现为：低血压、发热、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌或喉部肿胀感（血管性水肿）、恶心、疲乏、头痛、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐、颜面潮红和病变部位疼痛等。每次输注利妥

昔单抗前应预先使用抗过敏药物。如果所使用的治疗方案不包括糖皮质激素时，还应该预先使用糖皮质激素。利妥昔单抗给药需要注意起始滴速的控制，对用药患者进行严密监护。在上市后的使用中曾有报道致命的严重输液反应。严重输液反应通常出现在利妥昔单抗输注开始后的 30 分钟至 2 个小时之内，在中止输注以后，这些症状一般都是可以逆转的，在大部分病例中，当症状完全缓解以后可以减慢 50% 的速度重新开始输注治疗（例如从 100mg/h 降低到 50mg/h）。有报道静脉给予患者蛋白质后发生速发过敏反应和其他超敏反应，应准备用于治疗超敏反应的药物（如肾上腺素、抗组胺药和皮质类固醇）以便发生利妥昔单抗相关的超敏反应时，可立即使用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素。

5. 肺部事件包括组织缺氧、肺浸润和急性呼吸衰竭。其中有些事件可能继发于严重的支气管痉挛和呼吸困难。在某些病例中，症状可能随着时间的推移而加重，在另外一些病例中，初期有所改善以后，随之而来的是临床状况的恶化。因此，对于发生肺部事件或者其他严重输注症状的患者应该密切监视，直到其症状完全缓解为止。具有肺功能不全或者肺部肿瘤浸润病史的患者预后不良的风险较大，医生在治疗中应该倍加小心，预先对存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部影像学检查。

6. TLS: 利妥昔单抗可以介导良性和恶性 CD20 阳性细胞发生快速溶解。有报道在外周血恶性淋巴细胞数目高的患者中观察到与 TLS 相一致的体征和症状（例如高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸酯酶血症、急性肾衰竭、LDH 水平升高）。对于高危患者[例如：高肿瘤负荷或外周血恶性细胞数目高 ( $>25 \times 10^9/L$ ) 的患者，例如 CLL 患者]，应该考虑到 TLS 的预防问题。采用利妥昔单抗后，应该对这些患者进行密切的和适当的实验室监测。

7. 接受利妥昔单抗治疗的患者可能发生严重，包括致命性皮肤粘膜反应。

8. 接受利妥昔单抗治疗的患者可能发生乙型肝炎病毒再激活，在某些情况下导致暴发性肝炎，肝衰竭和死亡。治疗开始前应对患者进行乙肝病毒的筛查，治疗期间和治疗后进行监测。当出现乙型肝炎病毒再激活时应停止利妥昔单抗及伴随药物的治疗。

9. 在接受利妥昔单抗治疗的患者中可能发生致命性进行性多灶性白质脑病（PML）。

10. 禁用于严重活动性感染或免疫应答严重损伤（如低球蛋白血症，CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）患者及严重心衰[纽约心脏病学会（NYHA）分类IV级]患者；妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合使用。

11. 使用利妥昔单抗治疗的患者不宜使用活病毒疫苗进



行接种，可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

\*12、其他适应证：充分研究表明利妥昔单抗与化疗或者来那度胺、伊布替尼、维奈克拉等存在协同作用，可以提高其他 B 细胞来源淋巴瘤亚型治疗，包括：套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤（包括华氏巨球蛋白血症）。（国际及中国 B 细胞淋巴瘤指南共识推荐）

## 二十八、瑞帕妥单抗 Ripertamab

**制剂与规格：**注射剂：50mg（5ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶、500mg（50ml）/瓶

**适应证：**适用于国际预后指数为 0~2 分的新诊断 CD20 阳性弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤成人患者，应与标准 CHOP 化疗（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）联合治疗。

### 合理用药要点：

1. 每次静脉滴注开始前 30~60 分钟，应使用糖皮质激素、解热镇痛药和/或抗组胺药进行预处理。以降低输注相关反应。

2. 瑞帕妥单抗应与 CHOP 化疗联合使用，推荐剂量为 375mg/m<sup>2</sup>，每个化疗周期第 1 天给药。化疗药物应在本品应用后使用。至多治疗 6 个治疗周期。

3. 不推荐本品减量使用，与标准化疗合用时，标准化疗药剂量可以减少。

4. 首次滴注：推荐起始滴注速度为 50mg/h，最初 60 分钟过后，若无输注相关反应，可每 30 分钟增加 50mg/h，直至最大速度 400mg/h。后续滴注：若患者之前的输注无输注相关反应，起始滴注速度可为 100mg/h，若患者在之前的输注中出现了输注相关反应，则开始输注时应以 50mg/h 进行。在当前输注速度下若无输注相关反应发生，每 30 分钟增加 100mg/h，直至最大速度 400mg/h。

5. 瑞帕妥单抗在临床试验中有 20.3% 的患者发生了输注相关反应，主要表现为寒战、皮疹、发热、荨麻疹、瘙痒症、呼吸困难、胸部不适、血压升高。主要发生在第 1 周期，通常发生于首次静脉输注开始后 30 分钟~2 小时内，均在输注结束后很快恢复。

6. 接受本品治疗患者可能出现乙肝病毒再激活，在某些情况下可能导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡。治疗前应对患者进行乙肝病毒筛查，治疗期间和治疗后进行监测，出现乙肝病毒再激活时停用本品及伴随药物的治疗。

## **二十九、泽贝妥单抗 Zuberitamab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤非特指型成人患者，应与标准 CHOP 化疗联合治疗。

**合理用药要点：**

1. 本品不能单独应用，应与标准 CHOP 化疗联合使用。

推荐剂量为  $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每个化疗周期的第 1 天使用，至多 6 个周期。接受泽贝妥单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应，通常出现在泽贝妥单抗输注开始后的 30 分钟~2 小时之内，包括寒战、发热、血压升高、寒热不耐受、皮疹、体温升高、心率升高等。在中断输注以后，这些症状一般可逆转。每次滴注泽贝妥单抗前，建议使用糖皮质激素、解热镇痛药和抗组胺药进行预处理。给药需要注意起始滴速的控制。

2. 应在开始泽贝妥单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒的筛查，至少应包括乙肝表面抗原和乙肝核心抗体指标，也可通过其他适当的标记物加以补充检测。不应对处于活动性乙肝的患者使用泽贝妥单抗进行治疗。对于乙肝病毒血清学检测阳性的患者，在开始接受治疗前应咨询肝病专科医师的意见，同时应对其开展监测并遵循当地医疗标准进行处理，以预防乙肝病毒再激活的发生。当出现乙肝病毒再激活时应停止本品及伴随药物的治疗，并及时处理。

3. 泽贝妥单抗不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。对于具有复发或慢性感染史或易发生严重感染的潜在疾病的患者使用本品治疗时应谨慎。发生严重感染时必须停止治疗，并进行适当的抗感染治疗。

4. 泽贝妥单抗的治疗应在具有完备复苏设备的病区内进行，并在有经验的肿瘤医师或血液科医师的直接监督下进

行，应监测是否发生 CRS 及 TLS。

5. 预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部影像学检查。

6. 使用泽贝妥单抗治疗的患者不建议使用活病毒疫苗进行接种，可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。患者在治疗前对多种抗原（肺炎链球菌、甲型流感、腮腺炎、风疹和水痘）产生的平均抗体滴度，在使用同类产品治疗后至少能维持 6 个月。

7. 泽贝妥单抗禁用于孕妇，除非可能的获益高于风险。泽贝妥单抗禁用于哺乳期妇女。育龄妇女有生育能力的女性在使用泽贝妥单抗的过程中及治疗后的 12 个月，必须采取有效的避孕措施。

### **三十、奥妥珠单抗 Obinutuzumab**

**制剂与规格：**注射剂：1000mg（40ml）/瓶

**适应证：**本品与化疗联合，用于初治的 II 期伴有巨大肿块（最大径 $\geq$ 7cm）、III 期或 IV 期滤泡性淋巴瘤成人患者，达到至少部分缓解的患者随后用奥妥珠单抗维持治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确诊断为滤泡性淋巴瘤 1~3a 级，CD20 阳性。

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. 本品推荐剂量为 1000mg/次，静脉输注。对于初治滤泡性淋巴瘤患者，奥妥珠单抗与化疗联合使用：与苯达莫司汀联合使用，6 个周期，每周期 28 天；或与 CHOP 联合使用，6 个周期，每周期 21 天，然后增加 2 个周期的奥妥珠单抗单药治疗；或与 CVP 联合使用，8 个周期，每周期 21 天。

经过奥妥珠单抗与化疗的联合治疗 6 或 8 个周期，达到完全或部分缓解的患者应继续接受奥妥珠单抗 1000mg/次单药维持治疗，每 2 个月一次，直至疾病进展或最长达 2 年。单药维持治疗在诱导治疗期最后一次奥妥珠单抗给药后大约 2 个月开始。

表 16 奥妥珠单抗的给药剂量及输注速率

治疗周期和天数		奥妥珠单抗剂量	输注速率
第 1 周期	第 1 天	1000mg	以 50mg/h 速率开始给药，如无不适，可以每 30 分钟提高 50mg/h，最大速率为 400mg/h
	第 8 天	1000mg	若先前输注的最终速率 $\geq$ 100mg/h，未出现输注相关反应或出现 1 级输注相关反应，则可以 100mg/h 速率开始输注，每 30 分钟提高 100mg/h，最大速率为 400mg/h
	第 15 天	1000mg	
第 2~6 或 2~8 周期	第 1 天	1000mg	若先前输注期间出现 $\geq$ 2 级输注相关反应，则以 50mg/h 开始输注，每 30 分钟可以提高 50mg/h，最大速率为 400mg/h
维持治疗	每 2 月一次，直至 PD 或最长达 2 年	1000mg	

4. 奥妥珠单抗治疗患者中最常见的不良反应是输注相关反应，主要发生在首个 1000mg 剂量的输注期间。与输注

相关反应相关的症状有恶心、呕吐、腹泻、头痛、头晕、疲乏、寒战、发热、低血压、潮红、高血压、心动过速、呼吸困难和胸部不适，少见的有支气管痉挛、咽喉刺激、哮鸣、喉水肿以及心脏症状如房颤等。输注相关反应可能与 CRS 有关。因此每次输注奥妥珠单抗前应预先使用抗过敏药物，尤其注意起始输注速率的控制，需严格遵循说明书的用法用量及不良反应相关预防及处理建议。

5. 奥妥珠单抗用药后可能发生 TLS。对于有发生 TLS 风险的患者[如高肿瘤负荷和/或肾功能损伤（肌酐清除率 $<$ 70ml/min）患者]应接受预防性治疗，同时治疗中严密监护。

6. 接受抗 CD20 抗体（包括奥妥珠单抗）治疗的患者，可能会发生乙型肝炎病毒再激活，某些情况下会导致暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。应在开始奥妥珠单抗治疗之前，根据当地指南对所有患者进行乙型肝炎病毒筛查，至少应包括乙肝表面抗原和乙肝核心抗体检查。对活动性乙肝患者暂缓使用奥妥珠单抗进行治疗。在治疗开始之前，血清学阳性的乙型肝炎患者应咨询肝病专家，并且应按照当地医疗规范接受监测和管理，以预防肝炎病毒再激活。

7. 不应在有活动性感染的情况下给予奥妥珠单抗，对于有反复感染或慢性感染史的患者，应慎用奥妥珠单抗。

8. 不建议在奥妥珠单抗治疗期间以及 B 细胞恢复前接种活病毒疫苗。

9. 应避免在妊娠期间使用奥妥珠单抗，除非对母亲的潜在获益超过对胎儿的潜在风险。对于在妊娠期间曾接受过奥妥珠单抗治疗的母亲所生育的婴儿，应考虑推迟减毒活疫苗的接种，直至婴儿的B细胞水平在正常范围内。哺乳女性在奥妥珠单抗治疗期间和在奥妥珠单抗末次给药之后18个月内建议停止哺乳。

### **三十一、维泊妥珠单抗 Polatuzumab Vedotin**

**制剂与规格：**冻干剂：30mg/瓶

**适应证：**

1. 本品联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松适用于治疗既往未经治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤成人患者。

2. 本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗适用于不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤成人患者。基于完全缓解率和缓解持续时间附条件批准复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤。

**合理用药要点：**

1. 本品推荐剂量为1.8mg/kg，静脉输注给药，每21天（1个周期）给药一次。输注本品前，应给予抗组胺药和解热镇痛药。并且在整个输注过程中密切监测患者。首次给药采用90分钟给药。如果之前输注时耐受良好，在后续给药时可以采用30分钟给药。如果患者出现输注相关反应，应下调输注速率或中断输注。如果患者出现危及生命的反应，

立即永久停用本品。

2. 轻度肝功能损伤(总胆红素 1~1.5 倍 ULN 或 AST>ULN) 患者无需调整剂量。尚未对维泊妥珠单抗在 AST>2.5 倍 ULN、ALT>2.5 倍 ULN 或总胆红素>1.5 倍 ULN 的患者中的安全性和有效性进行专门的研究, 这些患者的微管相关抑制剂 (MMAE) 暴露量很可能增加。中重度肝功能损伤(总胆红素>1.5 倍 ULN) 患者不宜使用本品。

3. CrCL $\geq$ 30ml/min 的患者无需调整剂量。尚未对维泊妥珠单抗在 CrCL<30ml/min 患者中的安全性和有效性进行专门研究, 尚未确定本品在 CrCL<30ml/min 患者中的推荐剂量。

4. 老年患者无需调整剂量。

5. 在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中报告了周围神经病, 早在第一个治疗周期即可发生, 患者面临的风险随后续给药而增加。使用期间应监测患者的周围神经病症状, 如触觉减退、感觉过敏、感觉异常、感觉迟钝、神经性疼痛、烧灼感、无力或步态障碍。新发周围神经病或周围神经病加重的患者可能需要延迟、减量或停用维泊妥珠单抗。

6. 在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中报告了严重和重度中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症, 早至第一个治疗周期即可发生。应考虑预防性给予粒细胞集落刺激因子。使用维泊妥珠单抗治疗也可能发生 3 级或 4 级血小板减少症或贫血。每次给予维泊妥珠单抗前, 应监测全血细胞计



数。如果患者发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症，应考虑提高实验室监测频率和/或延迟或终止维泊妥珠单抗给药。

7. 接受维泊妥珠单抗治疗的患者曾报告严重、危及生命或致死性感染，包括机会性感染，如感染性肺炎（包括耶氏肺孢子虫和其他真菌性肺炎）、菌血症、脓毒症、疱疹感染和巨细胞病毒感染。治疗期间应密切监测患者是否出现细菌、真菌或病毒感染的体征。应考虑给予抗感染预防治疗。发生严重感染的患者应停用维泊妥珠单抗和任何合并化疗。

8. 基于对维泊妥珠单抗释放的 MMAE 的生理药代动力学模型模拟，强效 CYP3A 抑制剂（如酮康唑）可能使非偶联 MMAE 的浓度-时间曲线下面积（AUC）增加 48%。建议本品与 CYP3A4 抑制剂合并用药时需谨慎。强效 CYP3A 诱导剂（如利福平）可使非偶联 MMAE 的暴露量降低。预计非偶联 MMAE 不会改变合并使用的 CYP3A 底物类药物（如咪达唑仑）的 AUC。

## **三十二、维布妥昔单抗 Brentuximab Vedotin**

**制剂与规格：**粉针剂：50mg/瓶

**适应证：**适用于治疗以下 CD30 阳性的淋巴瘤成人患者：复发性或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤患者。复发性或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者。既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或蕈样真菌病。适用于 CD30 阳性的其他淋巴瘤。

### 合理用药要点：

1. 周围神经病变：维布妥昔单抗治疗可引起感觉和运动性周围神经病变且具有累积效应，可能需要推迟给药或终止治疗。

2. 输注相关反应：单药治疗输注相关反应发生率为 13%，3 级事件发生率 9.8%。超敏反应发生少见，如发生应立即终止输注并给予相应处理。

3. 血液毒性：每次给药前，应监测全血细胞计数。

4. TLS：肿瘤增殖迅速和高肿瘤负荷的患者发生 TLS 的风险较高，应密切监测并采取适当的措施。

5. 严重皮肤反应：包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症。若发生应终止维布妥昔单抗给药，并提供适当治疗。

6. 肺毒性：包括肺炎、间质性肺炎和急性呼吸窘迫综合征，应监测并避免与博来霉素联合使用。

7. 同时使用维布妥昔单抗与强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂酮康唑可提高抗微管药物 MMAE 暴露量约 73%，并且不会影响改变维布妥昔单抗的血浆暴露量。因此，同时使用维布妥昔单抗和强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂可能会提高中性粒细胞减少症的发生率。同时使用维布妥昔单抗与强效 CYP3A4 诱导剂利福平对维布妥昔单抗的血浆暴露量没有影响；尽管 PK 数据有限，与利福平共同使用可降低血浆中 MMAE 可测的代

谢物浓度。

8. 重度肾损害患者发生 $\geq 3$ 级不良反应和死亡的频率高于肾功能正常的患者。由于 MMAE 暴露量较高，重度肾损害患者发生 $\geq 3$ 级不良反应的频率可能高于肾功能正常的患者。重度肾损害[肌酐清除率 (CrCL)  $< 30\text{ml/min}$ ]患者避免使用维布妥昔单抗。

\*9. 美国 FDA 获批的其他适应证：先前接受过系统治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性蕈样真菌病成人患者；联合化疗治疗初治 III 或 IV 期经典型霍奇金淋巴瘤、初治系统性间变性大细胞淋巴瘤或其他表达 CD30 的外周 T 细胞淋巴瘤患者。

### **三十三、奥加伊妥珠单抗 Inotuzumab Ozogamicin**

**制剂与规格：**粉针剂：1mg/瓶

**适应证：**适用于复发性或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞性白血病成年患者。

**合理用药要点：**

1. 第一个周期推荐总剂量为  $1.8\text{mg/m}^2$ ，分别在第 1 天 ( $0.8\text{mg/m}^2$ )、第 8 天 ( $0.5\text{mg/m}^2$ ) 和第 15 天 ( $0.5\text{mg/m}^2$ ) 给药。在后续周期内：对于达到完全缓解或完全缓解伴血液学不完全恢复的患者，每个周期的推荐总剂量为  $1.5\text{mg/m}^2$ ，分 3 次给药，分别在第 1 天 ( $0.5\text{mg/m}^2$ )、第 8 天 ( $0.5\text{mg/m}^2$ ) 和第 15 天 ( $0.5\text{mg/m}^2$ ) 给药。对于未达到完全缓解或完全缓

解伴血液学不完全恢复的患者，每个周期的推荐总剂量为  $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ ，分 3 次给药，分别在第 1 天 ( $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ )、第 8 天 ( $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ) 和第 15 天 ( $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ) 给药。

2. 建议给药前预处理和细胞减灭：在用药前，建议使用糖皮质激素、解热镇痛药和抗组胺药进行预处理。在输注期间和输注结束后至少 1 小时内，应观察患者是否出现输注相关反应的症状。对于外周血循环中有淋巴原始细胞的患者，在首次给药之前，建议与羟基脲、糖皮质激素和/或长春新碱联合用药进行细胞减灭，使外周原始细胞计数  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 。

3. 剂量调整：在第一个治疗周期内，发生中性粒细胞减少或血小板减少不需要中断本品给药，但是对于周期内发生非血液学毒性则建议暂时中断给药。如果由于本品相关毒性而降低剂量，不可重新增加剂量。

4. 不良反应：最常见的 ( $\geq 20\%$ ) 不良反应为血小板减少、中性粒细胞减少、感染、贫血、白细胞减少、疲乏、出血、发热、恶心、头痛、中性粒细胞减少伴发热、转氨酶升高、腹痛、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高和高胆红素血症。最常见的 ( $\geq 2\%$ ) 严重不良反应为感染、中性粒细胞减少伴发热、出血、腹痛、发热、肝小静脉闭塞病（也称为肝窦阻塞综合征）和疲乏。永久停药原因的最常见 ( $\geq 2\%$ ) 不良反应为感染 (6%)、血小板减少 (2%)、高胆红素血症 (2%)、转氨酶升高 (2%) 和出血 (2%)；其他不良反应为包括致命性或

危及生命的肝小静脉闭塞病在内的肝脏毒性和造血干细胞移植后非复发性死亡的风险增加。该药物治疗后接受造血干细胞移植的患者发生肝小静脉闭塞病的风险更高；使用含 2 种烷化剂的造血干细胞移植预处理方案以及造血干细胞移植前末次总胆红素水平  $\geq$ ULN 与肝小静脉闭塞病风险增加显著相关。接受该药物治疗的患者，发生肝小静脉闭塞病的其他风险因素包括持续性或既往肝病史、既往接受过造血干细胞移植、年龄增加、接受过多线挽救治疗或者多个本品治疗周期。如果肝功能检查结果升高，可能需要中断给药、减少剂量或者永久停用本品。如发生肝小静脉闭塞病，应永久停止治疗。如发生重度肝小静脉闭塞病，则应根据标准医学规范进行治疗。接受本品治疗的患者人群，造血干细胞移植后非复发性死亡率更高，导致造血干细胞移植后第 100 天死亡率更高。

#### **三十四、西达本胺 Chidamide**

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**

1. 适用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤患者。

2. 联合 R-CHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）用于 MYC 和 BCL2 表达阳性的既往未经治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者。

3. 联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

#### 合理用药要点：

1. 外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）成人患者推荐剂量 30mg/次，每周两次，口服，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），早餐后 30 分钟服用。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。MYC 和 BCL2 表达阳性的既往未经治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者西达本胺应与 R-CHOP 联合使用，建议联合给药 6 个周期，每 3 周为一个周期。西达本胺片的推荐剂量为 20mg/次（4 片），每周期第 1、4、8、11 天餐后 30 分钟服用；利妥昔单抗于每周期的第 1 天给予，环磷酰胺、阿霉素和长春新碱于每周期第 2 天给予，强的松于每周期第 2~6 天给予。联合方案治疗结束后经疗效评价为完全缓解的患者建议继续接受西达本胺片单药维持治疗 24 周，推荐剂量为 20mg/次（4 片），每 3 周为一个周期，每周期第 1、4、8、11 天餐后 30 分钟服用。乳腺癌患者与芳香化酶抑制剂依西美坦联用时，西达本胺片用法用量同 PTCL。

2. 剂量调整：3 级或 4 级中性粒细胞减少症（中性粒细胞计数  $<1 \times 10^9/L$ ）、血小板减少症（血小板计数  $<50 \times 10^9/L$ ）、贫血（血红蛋白降低至  $<80g/L$ ）时，暂停用药。

待中性粒细胞绝对值恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板恢复至 $\geq 75 \times 10^9/L$ 、血红蛋白恢复至 $\geq 90g/L$ ，并经连续两次检查确认，可继续治疗。如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20mg/次。

3. 常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板减少症、白细胞/中性粒细胞减少症、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及头晕、皮疹等；极少数患者心电图会出现QTc间期延长。

4. 妊娠期女性患者、严重心功能不全患者（NYHA心功能不全分级IV级）禁用。

### **三十五、林普利塞 linperlisib**

**制剂与规格：**片剂：20mg

**适应证：**既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 治疗剂量：推荐剂量为80mg/次，每天一次，口服，餐前餐后服药均可，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 常见的不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）为白细胞/中性粒细胞减少症、ALT升高、AST升高、血小板减少症、贫血和感

染。出现 3 级及以上血液学毒性时应注意剂量调整并增加血常规检测频率。

3. 建议临床上启动林普利塞治疗前行胸部 CT 检查，留取基线资料。治疗过程中密切关注呼吸系统症状的变化，若出现新发症状或原有症状加重，应停止林普利塞治疗，并立即就医进行鉴别诊断（行高分辨率胸部 CT 检查，视病情进一步行支气管镜检查、支气管肺泡灌洗），查找病原学证据，同时开始经验性用药。

4. 322 例接受林普利塞治疗的临床试验受试者中有 2 例发生耶氏肺孢子菌肺炎（<1%），建议对接受林普利塞治疗的患者进行个体化预防。

## **三十六、度维利塞 Duvelisib**

**制剂与规格：**胶囊：15mg、25mg

**适应证：**适用于既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者。基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间附条件批准上述适应证。本适应证的完全批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

**合理用药要点：**

1. 度维利塞胶囊推荐剂量为 25mg/次，每天两次，口服，与或不与食物同服，每 28 天为一个治疗周期。应整粒吞服，不要打开、掰断或咀嚼。若漏服度维利塞胶囊不足 6 小时，建议立即补服，下次按计划时间正常服药。若漏服时间超过



6 小时，则建议等至下次计划时间点服用。

2. 使用度维利塞治疗时，需关注和监测可能导致致死和严重性的不良反应发生：感染、腹泻/结肠炎、皮肤反应和肺炎。

3. 接受度维利塞胶囊治疗期间和治疗结束后，应预防肺炎孢子菌肺炎，直至 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞绝对计数 >200 $\mu$ l；接受度维利塞胶囊治疗期间，可考虑预防性使用抗病毒药物以防止巨细胞病毒感染及再激活。

4. 应避免度维利塞与强效 CYP3A4 诱导剂联合使用；当与强效 CYP3A4 抑制剂联合使用时，度维利塞胶囊的剂量应降低至 15mg/次，每天两次，口服；当与度维利塞联合使用时，应考虑降低敏感的 CYP3A4 底物的剂量，并监测敏感的 CYP3A 底物的毒性表现。

5. 特殊人群：肝功能损伤患者无需调整剂量；轻中度肾功能损伤（30~90ml/min）的受试者使用本品首次给药无需调整剂量；尚无重度和终末期肾功能损伤（有或无透析）研究数据，该人群用药需谨慎。

6. 孕妇服用度维利塞胶囊时有可能对胎儿造成伤害。建议具有生育能力的女性和拥有具有生育能力的女性伴侣的男性在治疗期间和末次给药后至少 1 个月内采用有效的避孕措施。

7. 建议哺乳期妇女在服用度维利塞胶囊期间和末次用

药后至少 1 个月内暂停母乳喂养。

8. 老年患者无需调整剂量；尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

\*9. 其他适应证：至少经过两线治疗的复发/难治性慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤（FDA 已批准）。

### **三十七、芦可替尼 Ruxolitinib**

**制剂与规格：**片剂：5mg、15mg、20mg

**适应证：**

1. 骨髓纤维化：用于中危或高危的原发性骨髓纤维化（PMF，亦称为慢性特发性骨髓纤维化）、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化（PPV-MF）或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化（PET-MF）的成年患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

2. 移植物抗宿主病：用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 12 岁及以上急性移植物抗宿主病（急性 GVHD）或慢性移植物抗宿主病（慢性 GVHD）患者。

**合理用药要点：**

1. 治疗剂量：在开始本品治疗之前，进行全血细胞计数检查。初次使用本品时应每周监测一次全血细胞计数，4 周后可每 2~4 周监测一次全血细胞计数，直到达到最佳剂量。每天同一时间给药，每日两次，可与食物同服，或者分开服用。对于 MF 成人患者，推荐起始剂量为：每日两次，每次

20mg（血小板计数 $>200 \times 10^9/L$ ），15mg[血小板计数（100~200） $\times 10^9/L$ ]，5mg[血小板计数（50~100） $\times 10^9/L$ ]。对于12岁及以上儿童和成人GVHD患者，推荐起始剂量为：每日两次，每次10mg。

2. 本品可能造成血液系统不良反应，包括血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症。治疗前，必须进行全血细胞计数检查，之后每周监测一次，4周后可每2~4周监测一次，直到达到稳定，然后可以根据临床需要进行监测。当出现血小板减少症或贫血时，可减少剂量或暂时停止用药，必要时输注血小板或红细胞。

3. 中断或终止本品治疗后，骨髓纤维化的症状可能在大约一周后再次出现。若非必须紧急终止治疗，应可以考虑逐步减少本品的用药剂量。

4. 当与强效CYP3A4抑制剂或者CYP2C9和CYP3A4酶双重抑制剂（例如氟康唑）合并使用时，每天总剂量应减少约50%，每天给药两次或在无法达到每日两次给药时将给药频率减少为对应的每日一次剂量。

5. 只要患者获益大于风险就可以继续治疗。在GVHD患者中，对于有应答的患者且在终止糖皮质激素治疗后，可以考虑对本品逐步减量。建议每2个月剂量减少50%剂量。如果在减量期间或减量后再次出现体征或症状，则考虑重新递增治疗剂量。

6. 在重度肾损伤 ( $Cl_{cr} < 30\text{ml/min}$ ) 的 MF 和 GVHD 患者以及肝损伤的 MF 和 GVHD 患者中, 建议将起始剂量减少约 50%。监测经诊断患有肾损伤或肝损伤的患者, 酌情减少剂量。

### 三十八、戈利昔替尼 Golidocitinib

**制剂与规格:** 胶囊: 150mg

**适应证:** 单药用于既往至少接受过一线系统性治疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL) 成人患者。本适应证为附条件批准上市, 更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

#### 合理用药要点:

1. 戈利昔替尼推荐剂量为 150mg/次, 每日口服一次, 每天应尽量在固定时间服用, 空腹或餐后服用均可, 用水送服整粒胶囊, 不得打开、咀嚼或溶解胶囊内容物。如果漏服或未在计划时间内服用, 应该在计划时间的 12 小时内补服戈利昔替尼, 如果超过 12 小时则不应该补服。

2. 常见的不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 为中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症、淋巴细胞减少症、AST 升高、AL 升高。同时需关注和监测可能发生的严重性不良反应: 包括感染性肺炎、病毒感染及再激活和耶氏肺孢子菌肺炎 (PJP)。

3. 在接受戈利昔替尼胶囊治疗期间, 应预防 PJP。

4. 接受戈利昔替尼胶囊治疗期间应关注病毒感染及再

激活的发生情况（如乙肝病毒再激活、巨细胞病毒感染及再激活），根据诊疗常规采取预防和监测措施。此外，疱疹病毒眼部感染可导致视力丧失等严重并发症，因此出现飞蚊症、视物模糊或视力下降等症状时，需密切注意疱疹病毒再激活（包括 VZV、HSV 和 CMV）眼部并发症的可能，并及时专科诊治。

### **三十九、莫格利珠单抗 Mogamulizumab**

**制剂与规格：**注射剂：20mg（5ml）/瓶

**适应证：**既往接受过系统性治疗的复发或难治性 Sezary 综合征或晚期（III/IV）蕈样肉芽肿成年患者。本品基于境外临床试验数据获得附条件批准上市，治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

#### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 1mg/kg，静脉输注至少 60 分钟。每 28 天为一个治疗周期，首个治疗周期第 1、8、15 和 22 天给药，在随后的治疗周期每 2 周输注一次，分别在第 1、15 天给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 首次输注建议使用解热镇痛药和/或抗组胺药进行预处理（如苯海拉明和对乙酰氨基酚），如果发生 1~3 级输注相关反应和需接受治疗的症状，应暂时中断输注本品，在症状消失后重新开始输注时，输注速度应至少降低 50%，如果输注相关反应复发且无法控制，则需终止输注。如果出现

危及生命（4级）的输注相关反应，应永久停用本品。若发生输注相关反应，在随后输注本品前应给予预处理。

3. 皮肤反应为本品常见不良反应。大多数治疗相关皮炎为1~2级，有4.3%的患者出现了 $\geq 3$ 级的药疹。如果出现1级药疹，考虑局部外用糖皮质激素；如果出现严重程度为2~3级的药疹（与药物相关），需中断本品治疗，并给予至少2周的局部外用糖皮质激素。直至药疹改善至1级或更低，之后可以恢复本品治疗；如果出现危及生命（4级）的药疹或任何级别的Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解症，应永久停用本品。如果怀疑Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解症，停止本品治疗，除非已排除Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解症且皮肤反应已好转至1级或以下，否则不得重新开始治疗。

4. 本品最常见的严重不良反应是肺炎、发热、输注相关反应和蜂窝织炎。最常见的不良反应是输注相关反应和药物性皮炎，这些反应中大部分是1~2级。重度不良反应包括4级呼吸衰竭（1.1%）以及5级不良反应多发性肌炎和脓毒症（各0.5%）。

5. 结合药代动力学分析，不建议肾功能损伤患者调整剂量，不建议在轻中度肝功能损伤患者中调整剂量，尚未在重度肝功能损伤患者中对本品进行研究。

6. 老年人无需调整剂量，尚未确定本品在18岁以下儿

童和青少年患者的安全性和有效性。推荐育龄期女性患者用药期间及末次用药后至少 6 个月内有效避孕，尚不明确本品是否经乳汁排泄，除婴儿出生最初几天外，其他时间可考虑哺乳期合并本品用药。需充分评估母乳喂养的获益和母体对本品的临床需求综合评估哺乳期用药同时是否可继续哺乳。本品对生育力影响不详。

#### **四十、司妥昔单抗 Siltuximab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg/瓶，400mg/瓶

**适应证：**治疗人体免疫缺陷病毒阴性和人疱疹病毒 8 型阴性的多中心 Castleman 病成人患者。

##### **合理用药要点：**

1. 本品推荐剂量 11mg/kg，静脉输注，每 3 周一次，每次输注时间至少 1 小时，直至治疗失败。

2. 本品用药期间若出现轻中度输注相关反应，减慢或停止输注可能有所改善。反应消退后，以较低的速度重新开始输注，并且应考虑给予抗组胺药、对乙酰氨基酚和糖皮质激素进行治疗。对于采取上述干预措施后仍不能耐受输注的患者，应终止给药。如果患者出现与本品输注相关的重度输注相关反应、速发严重过敏反应、重度过敏反应或 CRS，应终止本品治疗，请勿重新开始治疗。

3. 本品在首次给药前应符合：中性粒细胞绝对计数  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  且血小板  $\geq 75 \times 10^9/L$  且血红蛋白  $< 170g/L$

(10.6mmol/L)；在后续给药前应符合：中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 且血红蛋白 $< 170g/L$  (10.6mmol/L) (本品可能增加多中心 Castleman 病患者血红蛋白水平)。如果出现重度感染或任何重度非血液学毒性，应暂停本品治疗，待恢复后可以相同剂量重新开始治疗。如果在治疗的第一年内因为治疗相关的毒性导致延迟给药达到2次以上，应考虑终止本品治疗。

4. 本品在多中心 Castleman 病患者中最常见的不良反应 (发生率 $> 20\%$ ) 是感染 (包括上呼吸道感染)、瘙痒症、皮疹、关节痛和腹泻，本品治疗相关的最严重不良反应是速发严重过敏反应。

5. 治疗期间应监测血脂，关注胆固醇及甘油三酯水平并及时对症治疗。

6. 尚未在肝功能或肾功能损伤患者中获得药代动力学研究数据。老年患者无需调整剂量。尚未确立司妥昔单抗在17岁及以下的儿童和青少年患者的安全性和疗效。推荐育龄期女性用药期间及末次用药后3个月内有效避孕，CYP3A4底物类药物 (如口服避孕药) 与本品同时给药可能出现疗效减低，处方应谨慎；接受本品的患者及其所生婴儿请勿使用活疫苗；尚不明确本品是否经乳汁排泄，用药期间及末次用药后3个月内不推荐哺乳。尚未在患者中评价司妥昔单抗对生育力的影响。目前的非临床数据没有表明司妥昔单抗治疗对



生育力产生影响。

#### 四十一、伊基奥仑赛 Equecabtagene Autoleucel

**制剂与规格：**注射剂：20ml/袋，目标剂量为  $1.0 \times 10^6$  个抗 BCMA CAR-T 细胞/kg 体重

**适应证：**用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，既往经过至少 3 线治疗后进展（至少使用过一种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂）。

#### 合理用药要点：

1. 伊基奥仑赛是一种靶向 BCMA 的基因修饰的自体 T 细胞免疫治疗产品，应由具有相应资质的医护人员按照规定的流程进行操作。在输注前的 2~7 天内需要完成清淋预处理，推荐的方案为连续 3 天每天静脉注射环磷酰胺（ $500\text{mg}/\text{m}^2$ ）和氟达拉滨（ $30\text{mg}/\text{m}^2$ ），临床医师也可根据患者的实际情况酌情对清淋方案药物剂量做出调整。同时建议在给药前 15~30 分钟肌注异丙嗪 25mg 或苯海拉明 20mg 以降低输注相关反应。由于糖皮质激素可能影响伊基奥仑赛的活性，因此在输注前 72 小时应尽量避免系统性使用糖皮质激素。

2. 伊基奥仑赛回输前需确保患者准备就绪包括桥接治疗、清淋预处理，核对信息无误后进行复苏回输操作，复苏后应在室温条件下尽快使用，复苏结束 20 分钟内开始回输，从复苏结束到回输结束的时间不超过 40 分钟。

3. 使用伊基奥仑赛可能发生 CRS，输注前确保已备有糖

皮质激素（如甲泼尼龙、地塞米松）和至少 2 次处方剂量的托珠单抗可用。患者接受输注后至少 14 天内建议住院且每日监测是否发生 CRS。患者出现发热、低氧、低血压等可能与 CRS 有关的不良反应，应及时评估原因并积极治疗。当排除其他原因考虑发生 CRS 时，参见表 17 进行处理。如果患者出现 2 级或更高级别的 CRS（如对补液无反应的低血压，或低血氧需要吸氧）则应进行持续心电监护和血氧饱和度监测。严重 CRS 患者应考虑进行超声心动图检查以评估心功能。严重或危及生命的 CRS 考虑重症监护支持。

4. CAR-T 细胞治疗可能会导致神经系统毒性，神经系统毒性多在 CRS 之后出现，也可能伴随 CRS 发生或 CRS 之前出现或单独发生。如果怀疑存在神经系统毒性，对严重或危及生命的神经系统毒性提供重症监护支持治疗并参见表 18 中的建议进行处理。

5. 伊基奥仑赛输注前后须监测患者感染的症状和体征，并参照相关指南或医疗机构的诊疗常规进行抗感染治疗，伴有临床意义的活动性系统感染的患者，不应使用伊基奥仑赛。

6. 应用靶向浆细胞的药物治疗时，患者可能发生病毒再激活，如乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒等再激活。在采集细胞用于生产伊基奥仑赛之前，应按照相关临床指南进行筛查。对既往乙肝感染以及乙肝核心抗体阳性的患者按临床常规给予监测、预防和治疗以防止病毒再激活。

7. 患者在接受清淋预处理和伊基奥仑赛回输后可能发生持续数周的血液学毒性，包括血细胞减少和凝血障碍，并可能伴有感染和出血的风险。回输前后应注意监测血细胞分类及计数，和出凝血指标情况，必要时可根据临床指南给予促造血治疗和/或输血等对症支持治疗。

8. 接受伊基奥仑赛治疗可能发生低丙种球蛋白血症，回输后应监测免疫球蛋白水平，预防感染，必要时积极行抗感染治疗及免疫球蛋白输注。

9. 输注伊基奥仑赛可能会发生过敏反应。严重过敏反应包括全身过敏反应，可能是由于伊基奥仑赛内的二甲基亚砷所致。所有患者应该在治疗前给予预防性抗过敏药物。若出现过敏反应应立即停止输注，迅速按照医疗常规进行治疗和处理。

10. 接受伊基奥仑赛治疗，在临床试验中可观察到 TLS，为了降低其发生的风险，尿酸升高或高肿瘤负荷的患者需要在伊基奥仑赛输注前接受别嘌醇或其他预防性治疗。应监测 TLS 的症状和体征，如发生相关事件需要参照标准指南进行处理。

11. 在上市注册临床试验中纳入了 21.5%的 $\geq 65$ 岁人群，研究数据未提示在老年患者中需要调整剂量。

表 17 CRS 的分级评估指标、依据和管理建议\*

CRS 分级	治疗措施
<b>1 级</b> 发热 (>38°C, 伴或不伴其他体征), 且排除其他发热原因	密切监护, 支持治疗, 评估感染, 检测体液平衡, 按需使用解热镇痛药物
<b>2 级</b> 发热伴低血压 (不需应用升压药) 和/或低血氧 (需要低流量吸氧)	密切监护, 支持治疗, 监测心脏和其他脏器功能, 老年或合并并发症的患者可使用托珠单抗和/或糖皮质激素
<b>3 级</b> 发热伴低血压 (需要一种或不需应用升压药) 和/或低血氧 (需要高流量鼻导管、面罩吸氧, 但不需要借助机械通气)	密切监护, 支持治疗, 使用托珠单抗和/或糖皮质激素 (在托珠单抗静脉输注 1~2 次后低血压持续存在时, 地塞米松可以每 6 小时 10mg 静脉滴注, 如为难治性, 增加至每 6 小时 20mg 静脉滴注)
<b>4 级</b> 发热伴低血压 (需要多种升压药, 但不包括血管加压素) 和/或低血氧 (需正压通气, 包括持续气道正压通气、气管插管和机械通气)	密切监护, 支持治疗, 使用托珠单抗和/或糖皮质激素, 可予甲泼尼龙 1g/d 静脉输注

\*引用《嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识 (2022 年版)》《中华血液学杂志》2022 年 4 月第 43 卷第 4 期。

注: 托珠单抗用法为 8mg/kg (单次剂量不超过 800mg), 静脉滴注时间大于 1 小时, 控制不佳者可 8 小时后再次使用, 24 小时内不超过 4 次, 总次数不得超过 4 次。

表 18 神经系统毒性分级处理\*

神经系统毒性等级	不合并 CRS 的处理	并发 CRS 的附加治疗
<p><b>1 级</b></p> <p>CARTOX 评分 7~9 分和/或 ICE 评分 7~9 分, 患者可自主苏醒; 无颅内压升高、癫痫发作、脑水肿等</p>	支持治疗	托珠单抗 8mg/kg, 静脉输注
<p><b>2 级</b></p> <p>CARTOX 评分 3~6 分和/或 ICE 评分 3~6 分, 患者通过声音可唤醒; 无颅内压升高、癫痫发作、脑水肿等</p>	支持治疗; 地塞米松 10mg, 每 6 小时一次, 静脉滴注; 或甲泼尼龙 1mg/kg, 每 12 小时一次, 静脉滴注	按照 1 级神经系统毒性处理原则使用托珠单抗; 如果合并 $\geq 2$ 级 CRS, 可以考虑转入 ICU 治疗
<p><b>3 级</b></p> <p>CARTOX 评分 0~2 分和/或 ICE 评分 0~2 分, 患者通过刺激可唤醒; 1~2 级视神经乳头水肿或脑脊液压力 <math>&lt; 20\text{mmHg}</math> (<math>272\text{mmH}_2\text{O}</math>); 可控制的癫痫发作; 影像学上局灶性脑水肿</p>	建议转移至 ICU; 支持治疗; 地塞米松 10mg, 每 6 小时一次, 静脉滴注; 或甲泼尼龙 1mg/kg, 每 12 小时一次, 静脉输注; 若神经系统毒性持续 $\geq 3$ 级, 每 2~3 天重复进行神经影像学 (CT 或 MRI) 检查	按照 1 级神经系统毒性处理原则使用托珠单抗
<p><b>4 级</b></p> <p>CARTOX 评分无法评估和/或 ICE 评分 0 分, 需要强烈或重复的触觉刺激来唤醒或昏迷; 3~5 级视神经乳头水肿或脑脊液压力 <math>\geq 20\text{mmHg}</math> (<math>272\text{mmH}_2\text{O}</math>); 危及生命不可控的癫痫发作; 影像学上弥漫性脑水肿</p>	支持治疗; ICU 监护; 建议机械通气; 大剂量糖皮质激素 (甲泼尼龙 1g/d), 静脉输注; 若神经系统毒性持续 $\geq 3$ 级, 每 2~3 天重复进行神经影像学 (CT 或 MRI) 检查; 参照指南治疗惊厥性癫痫持续状态患者	同不合并 CRS 的处理

\*引用自《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识 (2022 年版)》《中华血

## 四十二、泽沃基奥仑赛 Zevorcabtagene Autoleuce l

**制剂与规格：**注射剂，目标剂量为  $1.5 \times 10^8$  CAR-BCMA 阳性 T 细胞/剂量，以 10~20ml/袋分装至 1 袋或均分至若干袋，每袋实际分装体积在标示体积基础上增加 2.0ml。

**适应证：**用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，既往经过至少 3 线治疗后进展（至少使用过一种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂）。

### 合理用药要点：

1. 本品仅供自体使用，仅供静脉输注使用，治疗须在经上市许可持有人评估和认证的医疗机构内、在具有血液肿瘤治疗经验并接受过本品给药及临床诊疗培训的医务人员的指导和监督下进行。

2. 剂量：泽沃基奥仑赛仅供自体一次性使用，推荐剂量为  $1.5 \times 10^8$  CAR-BCMA 阳性 T 细胞。

### 3. 给药方法：

（1）输注前准备。患者在计划输注前 2~5 天内完成淋巴细胞清除预处理，推荐方案为连续 3 天每天静脉注射氟达拉滨（ $25\text{mg}/\text{m}^2$ ）和环磷酰胺（ $300\text{mg}/\text{m}^2$ ）。临床医生也可根据实际情况酌情对清淋方案剂量进行  $\pm 20\%$  调整。在计划输注时间前约半小时，建议给予患者解热镇痛和抗过敏药物，推荐解热药物如对乙酰氨基酚 500~1000mg 口服或吲哚美辛

栓（消炎痛栓）50~100mg 塞肛联合抗组胺剂如盐酸异丙嗪12.5~50mg，或相当剂量的同类药物。避免预防性使用全身性糖皮质激素。

（2）细胞复苏。确认水浴水温设置在38℃。水浴锅复苏应稳定在37~40℃，直至冻存袋中无可见余冰。复苏后请尽快输注，必须在室温下2小时内完成输注。

（3）输注给药：在重力作用下滴注，建议滴注速率约2~5ml/分钟，30分钟内完成输注。输注完毕后以0.9%氯化钠注射液冲洗管路，以确保细胞全部输入。

（4）患者监测：输注过程和输注后4小时内需监测生命体征。输注本品后需在经评估和认证的医疗机构内观察至少14天，以便监测可能出现的CRS和其他不良反应，并得到及时诊治。输注后4周内建议患者居住在经评估和认证的医疗机构附近，以便及时就诊。

#### 4. 不良反应管理：

（1）泽沃基奥仑赛最常见的不良反应为血细胞减少、发热以及CRS等。

（2）CRS管理：泽沃基奥仑赛治疗可导致CRS发生。回输前确保在输注现场有两次处方剂量的托珠单抗可用。建议患者在医疗机构输注本品后的14天内住院监测是否发生CRS，并在第3周和第4周生活在医疗机构附近继续观察是否有CRS的症状和体征。一旦患者出现CRS症状或体征应立即就

医。基于患者临床表现及早识别 CRS，评估并治疗其他原因引起的发热、低氧、低血压。一旦怀疑患者发生 CRS，参考表 19 进行处理。如果患者出现 2 级或更高级别的 CRS（如对补液无反应的低血压，或低血氧需要吸氧）则应进行持续心电图监护和血氧饱和度监测。严重 CRS 患者应考虑进行超声心动图检查以评估心功能。严重危及生命的 CRS 考虑重症监护支持。

表 19 CRS 分级及管理指南

CRS 分级*	抗 IL-6 治疗 <sup>+</sup>	皮质类固醇激素 <sup>b,c</sup>	支持治疗
1 级 发热 ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )。	<ul style="list-style-type: none"> <li>对于 CRS 持续时间长 (<math>&gt;3</math> 天) 或有明显症状, 合并症和/或大于 65 岁的患者, 考虑使用托珠单抗 (详见托珠单抗国内说明书)<sup>†#</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>回输早期 (<math>&lt;</math>回输后 72h) 发生 CRS 时, 考虑地塞米松<sup>d</sup>10mg IV, q24 小时处理。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染筛查并经验性使用广谱抗生素; 如中性粒细胞减少, 可考虑使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)<sup>‡</sup>;</li> <li>维持静脉输注液体进行水化;</li> <li>器官毒性的对症处理<sup>h</sup>。</li> </ul>
2 级 发热 <sup>a</sup> ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), 伴无需升血压药物治疗的低血压和/或需低流量 ( $\leq 6\text{L}/\text{分}$ ) 鼻导管吸氧治疗的低血氧。	<ul style="list-style-type: none"> <li>托珠单抗静脉输注。<sup>b</sup> 如果症状没有改善, 8 小时后托珠单抗可再次给药; 24 小时内给药不超过 3 次, 总共最多给药 4 次<sup>†#</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>对于在 1-2 剂抗 IL-6 治疗后的持续性难治性低血压: 考虑使用地塞米松<sup>d</sup>10mg IV, q12-24 小时处理 (取决于所用产品)<sup>‡</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>按需静脉补液;</li> <li>经两次静脉补液和托珠单抗治疗后仍持续存在的难治性低血压: 启用血管加压药、考虑转入重症监护病房 (ICU)、考虑行超声心动图、并开始其他血流动力学监测方法; 如出现持续心动过速, 进行心电图监护, 心电图检查, 检测肌钙蛋白和</li> </ul>



			<p>BNP;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果抗 IL-6 治疗开始后 24 小时内没有改善, 则按 3 级 CRS 管理;</li> <li>● 器官毒性的对症处理<sup>h</sup>。</li> </ul>
<p>3 级 发热<sup>a</sup> (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>), 伴需一种升血压药物 (±抗利尿激素) 治疗的低血压和/或需高流量 (&gt;6L/分) 鼻插管, 面罩、非重复呼吸面罩或文丘里面罩吸氧治疗的低血氧。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果托珠单抗 24 小时内未达给药剂量上限按照 2 级 CRS 进行治疗<sup>b</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 地塞米松<sup>d</sup>10mg IV q6-12 小时 (取决于所用产品)<sup>e</sup>。如果未改善, 按照 4 级 CRS 处理。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 转入 ICU、行超声心动图检查、并进行血流动力学监测;</li> <li>● 给氧;</li> <li>● 按需静脉补液和使用血管加压药;</li> <li>● 器官毒性的对症处理<sup>h</sup>。</li> </ul>
<p>4 级 发热<sup>a</sup> (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>), 伴需多种升血压药物 (不包括抗利尿激素) 治疗的低血压和/或需正压 (如 CPAP BiPAP、插管或机械通气) 治疗的低血氧。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果托珠单抗 24 小时内未达给药剂量上限, 按照 2 级 CRS 进行治疗<sup>b</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 地塞米松<sup>d</sup>10mg IV q6 小时。如果未改善, 考虑使用 3 次甲强龙 1-2g/天 (取决于所用产品)<sup>e</sup>; 必要时可 q12 小时重复给药, 后续按临床逐渐减量<sup>g</sup>或考虑使用其他治疗<sup>f</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU 监护和血流动力学监测;</li> <li>● 按需进行机械通气; 按需静脉补液和使用血管加压药;</li> <li>● 器官毒性的对症处理<sup>h</sup>。</li> </ul>

<sup>\*</sup>根据 ASTCT 标准 (2019) 进行分级, 处理原则参照 NCCN 指南 (2023. v3)。

<sup>\*</sup>国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的抗 IL-6 治疗生物类似药且具有 CRS 适应症的可以替代托珠单抗。

<sup>†</sup>请根据每种药物的说明书。

<sup>a</sup>发热的定义是需要排除任何其他原因所致的体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 。发生 CRS 的病人可以使用解热剂或抗细胞因子药物进行治疗, 如托珠单抗或类固醇药物, 发热不再用于更高级别的 CRS 严重程度分级。这种情况下 CRS 等级由与其他原因无关的低血压或低血氧中更严重的事件决定。

<sup>b</sup>每次给药后需要评估是否需要继续给药。

<sup>c</sup>对于接受糖皮质激素治疗 CRS 的患者, 强烈推荐预防性抗真菌治疗。

<sup>d</sup>地塞米松可使用其等效剂量的皮质类固醇激素药物, 如甲强龙。

<sup>e</sup>如, 甲强龙 1000mg/天使用 3 天, 然后快速递减至 250mg q12h 使用 2 天, 125mg q12h 使用 2 天, 60mg q12h 使用 2 天。

<sup>f</sup>可考虑其他药物, 如芦可替尼、环磷酰胺、IVIG、ATG、鞘内化疗或体外细胞因子吸附与连续肾脏替代治疗 (CRRT)。据报道使用这些治疗的经验有限。使用这些疗法应评估潜在的安全问题 (如感染风险)。

<sup>g</sup>CAR-T 治疗中不推荐使用 GM-CSF。

<sup>h</sup>器官毒性应进行全面检查和适当的管理。

(3) 神经毒性管理：CT053-MM-01 的 I 期临床试验中无受试者发生 >3 级治疗相关神经毒性（与清淋和/或输注泽沃基奥仑赛相关）。神经毒性发生可能与高肿瘤负荷、既往存在的神经系统疾病及 CRS 的严重程度等相关。在医疗机构输注泽沃基奥仑赛后，应每天监测患者的神经毒性的体征和症状，持续 14 天，在治疗后 4 周内应生活在医疗机构附近继续监测神经毒性相关症状和体征，一旦出现应及时就诊治疗。监测患者神经系统毒性的体征和症状，排除其他病因或疾病本身引起的病症。如果怀疑存在神经毒性，对严重或危及生命的神经毒性提供重症监护支持治疗并按照表 20 中的建议进行处理如果在神经毒性事件期间怀疑同时发生 CRS，则给予：①更积极的皮质类固醇干预；②抗 IL-6 治疗，如托珠单抗；③抗癫痫药物。

表 20 神经毒性分级和处理建议

ICANS 等级 <sup>a</sup>	不合并 CRS 的处理 <sup>f</sup>	合并 CRS 的处理
1 级 ICE <sup>b</sup> 评分 7~9 分或意识水平降低 <sup>c</sup> ；能自然唤醒。	● 支持治疗 <sup>g</sup> 。	● 考虑使用托珠单抗（详见托珠单抗国内说明书） <sup>j</sup> 。
2 级 ICE 评分 3~6 分或意识水平降低；能通过声音唤醒。	● 支持治疗 <sup>g</sup> ； ● 使用地塞米松 <sup>h</sup> 10mg IV 后重新评估，如症状持续，每 6~12 小时重复使用。	● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗； ● 如果合并 ≥2 级 CRS，可以考虑转入 ICU 治疗。
3 级 <sup>d</sup> ICE 评分 0~2 分（如果 ICE 评分为 0，但患者觉醒（如完全性失语）并能够进行评估）	● 建议采取 ICU 监护； ● 使用地塞米松 10~20mg IV q6 小时或等效剂量甲强龙 IV q12 小时 <sup>h</sup> ； ● 如果患者出现持续 ≥3	● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗。

<p>或意识水平降低：仅能通过触觉唤醒或癫痫；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 任何有临床意义的可以快速缓解的局灶或全身性癫痫发作</li> <li>● 医疗干预可以缓解的脑电图显示的非痉挛性癫痫发作</li> </ul> <p>或颅内压升高：神经成像显示病灶/局部脑水肿<sup>e</sup>。</p>	<p>级 ICANS，考虑每 2~3 天复查神经影像学检查（CT 或 MRI）。</p>	
<p>4 级<sup>d</sup></p> <p>ICE 评分 0 分（患者昏迷且不能完成评估）或意识水平降低：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 昏迷，或</li> <li>● 不能被唤醒，或需要剧烈/反复触觉刺激才可以唤醒</li> </ul> <p>或癫痫：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 危及生命的持续性癫痫发作（&gt;5min），或</li> <li>● 反复癫痫发作，期间未能恢复到基线水平</li> </ul> <p>或运动障碍：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 严重局部运动能力减弱，例如轻偏瘫或下肢轻瘫</li> </ul> <p>或颅内压升高/脑水肿，合并以下症状：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 神经影像显示弥漫性脑水肿<sup>d</sup>，或</li> <li>● 去大脑或去皮质姿势，或</li> <li>● 脑神经 V1 级麻痹，或</li> <li>● 视乳头水肿，或</li> <li>● 库欣氏三联征。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU 监护，考虑行机械通气保护气道；</li> <li>● 大剂量糖皮质激素<sup>h,i</sup>；</li> <li>● 如果患者出现持续 ≥3 级 ICANS，考虑每 2~3 天复查神经系统影像学检查（CT 或 MRI）；</li> <li>● 遵循机构指南治疗癫痫发作。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗。</li> </ul>

ICANS 分级根据 ASTCT 标准（2019）进行分级。

<sup>a</sup>可能发生的并与免疫效应细胞疗法可能相关的其他体征或症状，如头痛、震颤、肌阵挛、无保持固定姿势能力和幻觉，尽管不用于 ICANS 分级，仍需要注意并给予直接的治疗。

<sup>b</sup>ICE 评分中，如能正确完成以下的一项任务得 1 分（总分为 10 分）；（1）定位到年、月、市、医院（共 4 分）；（2）命名 3 个对象，例如，指向时钟、笔、按钮（共 3 分）；（3）完成简单的指令，例如，伸出 2 根手指或闭上眼睛和伸出舌头（共 1 分）；（4）写一句标准的语句，例如“中国的国旗是五星红旗”（共 1 分）；（5）从 100 按十倒数（共 1 分）。

<sup>c</sup>意识水平降低应排除其他原因（如，未使用镇静药物）。

<sup>d</sup>需对患者进行乳头状水肿或其他颅内压升高的症状的评估。如果颅内压不高，3~4级的神经毒性的患者可考虑行诊断性腰椎穿刺，测脑脊液压力，并送样本至少进行培养、药敏、细胞学、生化、病毒学检测。

<sup>e</sup>无论是否合并脑水肿，颅内出血均不属于神经毒性特征，且不用于 ICANS 分级。可以根据 CTCAE (5.0 版) 标准对其进行分级。

<sup>f</sup>使用地塞米松预防 CRS 可能增加 4 级 ICANS 和持续神经毒性的风险。

<sup>g</sup>支持治疗

<sup>h</sup>对于接受糖皮质激素治疗 CRS 和/或神经毒性的患者，强烈推荐预防性抗真菌治疗。

<sup>i</sup>如，甲强龙 IV 1g/天（可考虑 1 天 2 次）使用 3 天，之后迅速减量至 250mg q12 小时使用 2 天，125mg q12 小时使用 2 天，60mg q12 小时使用 2 天。

<sup>j</sup>若 CRS 的体征和症状在托珠单抗首次给药后未出现临床改善，可再给予托珠单抗（详见托珠单抗说明书）

**（4）严重感染：**泽沃基奥仑赛治疗后可能发生严重甚至是危及生命的感染，常见感染主要为肺部感染及上呼吸道感染等。使用前需评估患者的感染情况，合并全身性感染或合并有临床症状的感染患者不应使用本品。输注本品前后，要监测感染体征和症状，若出现发热，需与 CRS 鉴别诊断。根据临床指征，评估感染，并参照相关指南或医疗机构的诊疗常规进行抗感染治疗。注意机会获得性感染。如感染合并粒细胞减少或低丙种球蛋白血症，建议行相应对症支持治疗。

**（5）病毒感染/再激活：**采集用于生产的细胞之前，要根据相关临床指南对乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)进行筛查。按照相关指南进行输注后病毒感染防治。对既往乙肝感染以及乙肝核心抗体阳性的患者按临床常规给予监测、预防和治疗以防止病毒再激活。

**（6）长期血细胞减少：**输注泽沃基奥仑赛前后要监测血细胞计数和出凝血指标情况，必要时可根据临床指南给予促进造血治疗和或输血等对症支持治疗。

(7) 低丙种球蛋白血症：输注泽沃基奥仑赛治疗后要定期监测免疫球蛋白水平，预防感染，必要时积极行抗感染治疗及免疫球蛋白输注。

(8) 减毒活疫苗：未对本品注射后使用活疫苗的安全性进行过研究。建议清淋预处理前 6 周以内直至本品用药后免疫恢复前不要注射活病毒疫苗（包括减毒活疫苗）。

(9) 过敏反应：输注本品可能发生过敏反应，可能是由二甲基亚砷（DMSO）所引起。所有患者应在治疗前给予预防性抗过敏药物。若出现过敏反应应立即停止输注，迅速按照医疗常规进行治疗和处理。

(10) 继发肿瘤：在泽沃基奥仑赛注册临床试验中尚未发现接受回输的受试者发生继发性肿瘤。

(11) TLS：为了降低 TLS 风险，治疗前尿酸高或高肿瘤负荷患者在输注本品前可考虑接受别嘌醇或其他预防性治疗，应监测 TLS 症状和体征，如发生相关事件需要参照相应指南进行处理。

(12) 对驾驶和机械操作的影响：输注后至少 8 周内避免驾驶或从事危险活动。

### **四十三、阿基仑赛 Axicabtagene Ciloleucel**

**制剂与规格：**注射剂：68ml/袋，目标剂量为  $2.0 \times 10^6$  个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重（可接受范围： $1.5 \times 10^6 \sim 2.0$

×10<sup>6</sup>个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重)，最高为 2.0×10<sup>8</sup>个抗 CD19 CAR-T 细胞/剂量

### **适应证：**

1. 一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤成人患者。本适应证为附条件批准上市，上市后将提供更多的有效性和安全性数据。

2. 既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

### **合理用药要点：**

1. 请在有血液肿瘤治疗经验的医师指导和监督下使用本品治疗：该药物仅供自体使用，单次静脉输注。

2. 白细胞单采前：确保患者没有感染的症状、体征或任何证据。如果患者有活动性感染或炎症性疾病，则延迟白细胞单采。开始白细胞单采前 7 天内未接受药理学剂量（泼尼松 ≥5mg/d 或等效药物）的糖皮质激素或其他免疫抑制治疗。外周或中心静脉导管均可用于白细胞采集，期间使用枸橼酸盐抗凝剂，忌用肝素。

3. 单采前药物洗脱：在白细胞分离收集之前，给予化疗或其他药物适当时间洗脱对于优化 T 细胞的适应度和实现单采和制备成功非常重要。可能影响淋巴细胞采集的因素：（1）

细胞毒性药物和免疫抑制剂：分血前避免淋巴细胞毒性药物，以防 T 细胞采集失败，尽可能避免使用免疫抑制剂（需洗脱 2 周或 4~5 个半衰期）。（2）糖皮质激素：治疗剂量皮质激素会导致血液循环中的淋巴细胞快速消耗，低至中等剂量激素可能导致淋巴细胞轻微减少，并在停止治疗后 24~48 小时恢复正常。（3）粒细胞集落刺激因子：诱导干细胞动员，而白细胞分离产品中的干细胞在通过病毒转导进行基因改造的过程中存在恶性转化风险，因此在白细胞分离之前应停止使用粒细胞集落刺激因子。（4）布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂：伊布替尼可选择性抑制 Th2 反应并降低 T 细胞中耗竭标志物 PD-1 表达，可能增强 CAR-T 细胞功能，所以布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂可使用至细胞分离前，与 CAR-T 细胞同时使用的研究正在进行。（5）其他药物的洗脱期：可参考 2021 EBMT/JACIE—CAR-T 细胞临床实践指南的指导意见。

4. 白细胞单采：最佳的单采产品是成功生产的关键，其中细胞的数量和细胞的活性是两个关键的因素。外周血淋巴细胞绝对数和 CD3<sup>+</sup>细胞计数是在白细胞分离产物中获得足够的 CD3<sup>+</sup>细胞计数的最佳指标。因此，整个单采过程保证总循环血量大于等于 8000ml，以获得数量在  $(5\sim 10) \times 10^9$  范围内的单个核细胞数。

5. 清淋预处理：确保患者没有感染症状、体征或任何证据。如果患者有活动性感染或炎症性疾病，则需延迟清淋巴

细胞预处理化疗。CRP 水平 ( $\geq 100\text{mg/L}$  或其他提示活动性感染或炎症性疾病的检查结果) 无显著变化。没有  $>1$  级的急性神经系统事件 (外周感觉神经病变除外)。开始淋巴细胞清除性化疗前: 确认阿基仑赛随时可用。阿基仑赛输注前的第 5、4 和 3 天静脉输注环磷酰胺  $500\text{mg}/\text{m}^2$  和氟达拉滨  $30\text{mg}/\text{m}^2$  进行清除淋巴细胞性化疗。化疗前后相应进行水化, 并根据机构指南给予美司钠 (2-巯基乙磺酸钠) 预防环磷酰胺不良反应。若阿基仑赛输注延迟  $>2$  周, 应重新评估是否需要再次给予淋巴细胞清除性化疗方案。

6. 输注前用药及注意事情: 本品输注前约 1 小时, 口服对乙酰氨基酚  $500\sim 1000\text{mg}$  和口服或静脉使用苯海拉明  $12.5\sim 25\text{mg}$ 。确保患者没有感染的体征、症状或任何证据, 如果患者有活动性感染或炎症性疾病, 则延迟阿基仑赛输注。CRP 水平 ( $\geq 100\text{mg/L}$  或其他提示活动性感染或炎症性疾病的检查结果) 无显著变化。开始阿基仑赛输注前 5 天内未接受药理学剂量 (泼尼松  $\geq 5\text{mg}/\text{d}$  或等效药物) 的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗。从清淋预处理化疗结束到开始阿基仑赛输注不超过 2 周。输注前和输注后恢复期间, 确保备有至少 2 个剂量的托珠单抗和完善的急救设备。

7. 桥接治疗: 指在淋巴细胞采集和最终输注 CAR-T 产品之间应用抗肿瘤药物, 包括放疗、化疗、激素治疗、靶向治疗、联合治疗等, 以维持疾病的控制。目的为预防临床显著



的疾病进展的发生，保证患者可顺利接受淋巴细胞清除治疗和 CAR-T 细胞的输注。淋巴瘤患者选择桥接治疗时，考虑的因素包括：既往化疗及化学免疫治疗的缓解情况、总肿瘤负荷和肿瘤侵犯的分布和部位、患者的身体状况、单采的时机和患者疾病的组织学特征等因素。桥接方案不宜过强，否则不良反应可能会影响后续清淋化疗及细胞回输。部分药物特别是半衰期较长的免疫药物，如阿伦单抗、达雷妥尤单抗、免疫检查点抑制剂和维布妥昔单抗，可能会影响 CAR-T 细胞的扩增或存活，应当避免应用。桥接治疗必须在淋巴细胞清除化疗前 7 天完成。相关桥接治疗药物的洗脱期可参考 2021 EMBT/EHA 指南中的推荐。

8. 阿基仑赛输注：建议中心静脉通路输注，勿使用白细胞滤器，确认患者信息与产品袋标签信息一致。输注前用生理盐水灌注管道，重力输注，30 分钟内输完。输注过程中，防止细胞聚集，输注完毕后用生理盐水冲洗管道。

9. 输注后需观察的重点事件：（1）感染：输注阿基仑赛后患者可发生严重或危及生命的感染一旦发生发热性中性粒细胞减少症，应评估感染情况并使用广谱抗生素、补液及其他支持治疗。（2）延迟性血细胞减少：有指征需要输注任何血制品（如血小板或压积红细胞）时，需进行辐射及使用去白细胞滤器，以降低患者对输注白细胞致敏及 CMV 感染风险。（3）低丙种球蛋白血症：必要时，可预防性使用

抗生素及进行免疫球蛋白替代治疗以防感染复发。（4）病毒再激活和活病毒疫苗接种：开始淋巴细胞清除性化疗前至少 6 周内、本品治疗期间、直至治疗后免疫恢复前，均不建议使用活病毒疫苗进行免疫接种。此外，输注本品后在进行过评估和培训的医疗机构内监测至少 10 天，以观察 CRS 症状和神经系统毒性。建议患者在输注本品后至少 4 周内需要在经评估和培训的医疗机构附近居住。

10. 鉴于本品治疗相关风险，如果存在以下情况患者需延迟输注：（1）之前化疗导致的严重不良反应尚未恢复（尤其是肺部反应、心脏反应或低血压）。（2）未控制的活动性感染。（3）活动性移植物抗宿主病。

11. CRS 与管理：使用本品治疗后，可能发生致命或危及生命的 CRS。输注后需要监测患者 CRS 的症状或体征 4 周。建议患者一旦出现 CRS 的症状或体征，立即就医，参照指南给予支持治疗、托珠单抗治疗或托珠单抗联合糖皮质激素治疗。CRS 的诊断需要排除全身炎症反应的其他原因（包括感染）。一旦发生发热性中性粒细胞减少症，应评估感染并使用广谱抗生素、补液及其他支持治疗。应考虑在重度或无缓解 CRS 患者中评价噬血性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征。在给予托珠单抗和糖皮质激素后，本品继续扩增并持续存在。不推荐使用肿瘤坏死因子拮抗剂治疗本品相关 CRS。

CRS 的管理：根据临床表现确定是否存在 CRS。评估和治疗其他引起发热、缺氧和低血压的原因。如果怀疑存在 CRS，则参见表 21 中的建议进行处理。如患者发生 2 级或以上 CRS（如对补液治疗无反应的低血压或需要吸氧的缺氧），应进行持续的心电监护和血氧饱和度监测。如患者发生严重 CRS，需要考虑进行超声心动图以评估心脏功能。对于严重或危及生命的 CRS，需要考虑重症监护支持治疗。

表 21 CRS 分级以及处理建议

CRS 分级 <sup>a</sup>	托珠单抗	糖皮质激素 <sup>o</sup>
<b>1 级</b> 无危及生命的症状，仅需对症治疗（如发热、恶心、疲乏、头痛、肌肉痛、难受等）	如果 24 小时后症状（如发热）未改善，则考虑按 2 级处理	如果 3 天后症状未改善，则静脉给予 1 剂地塞米松 10mg
<b>2 级</b> 症状需要中等干预，并且干预后有缓解；需要吸氧，吸入氧浓度 <40%，或低血压，补液治疗或低剂量应用一种血管加压药物后有缓解，或 2 级器官毒性 <sup>b</sup>	静脉给予托珠单抗 <sup>e</sup> 8mg/kg，给药时间不短于 1 小时（不超过 800mg）；如在首剂量后 CRS 的症状无临床改善，必要时每 8 小时重复使用托珠单抗；24 小时内最多用 3 剂托珠单抗；总共不超过 4 剂；如果症状改善，则终止托珠单抗治疗	静脉给予地塞米松 10mg，每天一次；如果症状改善，则如上所述按 1 级进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量；如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理
<b>3 级</b> 症状需要强干预，并且干预后有缓解；需要吸氧，吸入氧浓度 ≥40%，或低血压，需要大剂量或多种血管加压药物，或 3 级器官毒性或 4 级	参照 2 级 CRS 进行处理；如果症状改善，按上述适当级别进行管理	静脉给予地塞米松 10mg，每天三次；如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量；如果

转氨酶升高		症状未改善,则按 4 级 CRS 进行管理
<b>4 级</b> 危及生命的症状; 需要呼吸机支持、连续性静脉-静脉血液透析 (CVVHD) 或 4 级器官毒性 (除外转氨酶升高)	参照 2 级 CRS 进行处理; 如果症状改善,按上述适当级别进行管理	静脉给予甲泼尼龙 1000mg, 每天一次,持续 3 天; 如果症状改善,则按上述适当级别进行管理,并继续使用糖皮质激素,直至严重程度为 1 级或以下,然后根据临床需要逐渐减量; 如果症状未改善,考虑甲泼尼龙 1000mg, 每天 2~3 次或替代治疗 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Lee et al. 2014.

<sup>b</sup> 关于神经系统毒性的处理参见表 22。

<sup>c</sup> 详见托珠单抗处方信息。

<sup>d</sup> 替代治疗包括 (但不限于): 阿那白滞素、司妥昔单抗、芦可替尼、环磷酰胺、IVIG 和 ATG。

<sup>e</sup> 暂不推荐预防性系统性使用糖皮质激素。

**12. 神经系统毒性与管理:** 使用本品治疗后, 可能发生致命或危及生命的神经系统毒性。有中枢神经系统疾病 (如惊厥发作或脑血管缺血) 病史患者的风险可能增加。输注后, 需要监测患者的神经系统症状和体征 4 周, 并及时治疗。

监测患者的神经系统毒性/免疫效应细胞相关神经系统毒性综合征的症状和体征, 排除其他引起神经系统症状的原因。患者发生 2 级或以上神经系统毒性/免疫效应细胞相关神经系统毒性综合征时, 需要持续心电监护和血氧饱和度监测。患者发生严重或危及生命的神经系统毒性时需要重症监护支持治疗。对于任何级别的神经系统毒性, 考虑使用左乙

拉西坦预防癫痫发作。神经系统毒性分级以及处理建议见下表。

表 22 神经系统毒性分级及处理建议

分级评估 <sup>a</sup>	并发 CRS	未并发 CRS
1 级	参见表 21 中托珠单抗给药治疗 1 级 CRS。此外，静脉给予 1 剂地塞米松 10mg；如果 2 天后症状未改善，则重复静脉给予地塞米松 10mg	静脉给予 1 剂地塞米松 10mg；如果 2 天后症状未改善，则重复静脉给予地塞米松 10mg
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作	
2 级	参见表 21 中托珠单抗给药治 2 级 CRS。此外，静脉给予地塞米松 10mg，每天四次；如果症状改善，继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量；如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理	静脉给予地塞米松 10mg，每天四次；如果症状改善，继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量；如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作	
3 级	参见表 21 中托珠单抗给药治疗 2 级 CRS，此外，静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天一次；如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量；如果症状未改善，则按 4 级进行治疗	静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天一次；如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量；如果症状未改善，则按 4 级进行治疗
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作	
4 级	参见表 21 中托珠单抗给药治疗 2 级 CRS。此外，静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天两次；如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严	静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天两次；如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用糖皮质激素，直至严重程度为 1 级或以下，

	重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量；如果症状未改善，考虑静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天三次或替代疗法 <sup>b</sup>	然后根据临床需要逐渐减量；如果症状未改善，考虑静脉给予甲泼尼龙 1000mg，每天三次或替代疗法 <sup>b</sup>
考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。		

<sup>a</sup> 严重程度基于不良事件通用术语标准。

<sup>b</sup> 替代治疗包括（但不限于）：阿那白滞素、司妥昔单抗、芦可替尼、环磷酰胺、IVIG 和 ATG。

<sup>c</sup> 暂不推荐预防性系统性使用糖皮质激素。

13. 严重感染与处理：输注本品后患者可发生严重或危及生命的感染。伴有临床意义的活动性系统感染的患者，不应使用本品。本品输注前后须监测患者感染的症状和体征，并进行适当治疗。参照相关指南或医疗机构的诊疗常规预防性使用抗菌药物。

36%的非霍奇金淋巴瘤患者在阿基仑赛输注后观察到发热性中性粒细胞减少症，并可能并发于 CRS。一旦发生发热性中性粒细胞减少症，应评估感染情况并使用广谱抗生素、补液及其他支持治疗。在免疫抑制患者中报告了危及生命和致死性机会性感染，包括播散性真菌感染（如念珠菌性脓毒症和各种曲霉菌感染）和病毒再激活（如人疱疹病毒-6 脑炎和乳头多瘤空泡病毒引起的进行性多灶性脑白质病）。在发生神经系统事件的免疫抑制患者中应考虑人疱疹病毒-6 脑炎和进行性多灶性脑白质病的可能性，并进行适当的诊断评估。

14. 乙肝病毒再激活：应用靶向 B 细胞的药物治疗时，患者可发生乙型肝炎病毒再激活，部分病例可发生暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。在采集细胞用于生产阿基仑赛之前，应按照相关临床指南对乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒进行筛查。

15. 血细胞减少症：清淋巴细胞性化疗及本品输注后，患者可能会出现数周血细胞减少，本品输注后应监测血细胞计数。

16. 低丙种球蛋白血症：接受本品治疗的患者可发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症，本品治疗后应监测免疫球蛋白水平，采取预防感染措施；可预防性使用抗生素及进行免疫球蛋白替代治疗以防感染复发。

\*17. 接受两种或两种以上的全身治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤的成年患者（FDA 已批准该适应证，国内尚未获批）。

#### **四十四、瑞基奥仑赛 Relmacabtagene Autoleuce1**

**制剂与规格：**注射剂：每支体积约为 5ml，含不低于  $25 \times 10^6$  CAR-T 细胞

##### **适应证：**

1. 经过二线或以上系统性治疗后的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC

和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排（双打击/三打击淋巴瘤）。本适应证为附条件批准上市，更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

2. 经过二线或以上系统性治疗的难治性或 24 个月内复发的滤泡性淋巴瘤成人患者，包括组织学分级为 1~3a 级的滤泡性淋巴瘤。本适应证为附条件批准上市，更长时间的有效性数据待上市后研究提供。

#### **合理用药要点：**

1. 本品仅供自体使用，仅供静脉输注使用，治疗须在经上市许可持有人评估和认证的医疗机构内、在具有血液学恶性肿瘤治疗经验并接受过本品给药及临床诊疗培训的医务人员的指导和监督下进行。

2. 剂量：仅供自体一次性使用，推荐剂量为  $100 \times 10^6$  CAR-T 细胞。输注体积根据 CAR-T 细胞密度及推荐剂量计算，具体输注体积见瑞基奥仑赛产品输注信息单。

3. 给药方法：输注前患者需准备清淋化疗，应用淋巴细胞清除预处理，为本品给药做准备。在淋巴细胞清除预处理前，需确认产品已质量放行。患者应在计划注射本品前的 2~7 天内完成淋巴细胞清除预处理，推荐的方案为连续 3 天每天静脉输注氟达拉滨  $25\text{mg}/\text{m}^2$  和环磷酰胺  $250\text{mg}/\text{m}^2$ ，临床医师也可根据患者的实际情况酌情对清淋方案做出调整。

为了降低输注相关反应的风险，建议在给药前 30~60



分钟先给予患者 450~650mg 的对乙酰氨基酚和 25~50mg 盐酸苯海拉明。医师依据实际情况，酌情考虑是否需要采用其他同类药物进行替代。应避免预防性使用全身性糖皮质激素，生理替代性糖皮质激素给药是允许的[氢化可的松 $<12\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ]或等效物[泼尼松 $<3\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 或地塞米松 $<0.45\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ]。

4. CAR-T 细胞治疗可导致 CRS 发生。输注中和输注后 4 小时，需密切关注患者生命体征，包括体温、血压、心率、呼吸和血氧饱和度等。回输前确保在输注现场有两个处方剂量的托珠单抗可用。患者接受瑞基奥仑赛后的 2 周内建议住院监测是否发生 CRS，并在接下来的 2 周内（输注后的第 3 周和第 4 周）生活在医疗机构附近继续观察是否有 CRS 的症状和体征。一旦患者出现 CRS 症状或体征应立即就医，在医疗机构接受支持治疗、托珠单抗或托珠单抗联合糖皮质激素治疗等。

基于患者临床表现及早识别 CRS，评估并治疗其他原因引起的发热、低氧、低血压。一旦怀疑患者发生 CRS，参见表 23 进行处理。如果患者出现 2 级或更高级别的 CRS 则应进行持续心电监护和血氧饱和度监测。严重 CRS 患者应考虑进行超声心动图检查以评估心功能。严重危及生命的 CRS 考虑重症监护支持。

如果怀疑合并神经系统毒性，给予糖皮质激素：基于表

23 和表 24 的 CRS 和神经系统毒性级别给予更加积极的干预措施。托珠单抗：参见表 23 中 CRS 的分级处理。抗癫痫药物：参见表 24 中神经系统毒性的分级处理。

表 23 CRS 的分级处理

CRS 分级*	托珠单抗和糖皮质激素使用	
<b>1 级</b> 发热	若在回输后 72 小时内发生可静脉给予托珠单抗 c8mg/kg，给药时间不短于 1 小时（不超过 800mg）；可考虑静脉给予地塞米松 10mg 每 24 小时一次；若在回输后 72 小时后发生，对症治疗	
<b>2 级</b> 对症处理并进行适度干预治疗；需氧浓度小于 40%FiO <sub>2</sub> ，或低血压对补液或低剂量单一升压药有反应，或 2 级器官毒性	静脉给予托珠单抗 c8mg/kg，给药时间不短于 1 小时（总剂量不应超过 800mg）；若对静脉补液或补氧措施无反应，必要时可每 8 小时重复使用托珠单抗；托珠单抗 24 小时内使用不得超过 3 次，总共不超过 4 次；若在回输后 72 小时内发生给予地塞米松 10mg 每 12~24 小时一次；若在回输后 72 小时之后发生，可考虑给予地塞米松 10mg 每 12~24 小时一次	若在 24 小时内没有改善或进展迅速，重复使用托珠单抗并逐步增加地塞米松的剂量和使用频率（10~20mg 每 6~12 小时一次）；若仍没有改善或持续快速进展，使用最大剂量地塞米松，必要时改用大剂量甲基泼尼松龙 2mg/kg，使用两次托珠单抗后，可考虑使用其他免疫抑制剂，24 小时内使用托珠单抗不得超过 3 次，总共不超过 4 次
<b>3 级</b> 对症处理并积极干预；需氧浓度大于或等于 40%FiO <sub>2</sub> ，或低血压需要高剂量或多种血管升压药，或 3 级器官毒性，或 4 级转氨酶升高	托珠单抗给药参考 2 级处理；给予地塞米松 10mg 每 12 小时一次	
<b>4 级</b> 危及生命的症状；需要呼吸机支持或持续血液透析或 4	托珠单抗给药参考 2 级处理；给予地塞米松 20mg 每 6 小时一次	若 24 小时内无改善或 CRS 快速进展，参考 2 级的处理逐步升级托珠单抗和糖皮质激素的使

级器官毒性（不包括 4 级转氨酶升高）		用；如果仍没有改善或持续快速进展，使用最大剂量地塞米松，必要时改用大剂量甲基泼尼松龙 2mg/kg，使用两次托珠单抗后，可考虑使用其他免疫抑制剂，24 小时内使用托珠单抗不得超过 3 次，总共不超过 4 次
---------------------	--	---

\*根据 Lee 标准 (Lee et al, 2014) 对 CRS 进行分级如果开始使用糖皮质激素，至少持续使用 3 次或直到症状完全消失，并考虑糖皮质激素按临床常规逐渐减量。

5. CAR-T 细胞治疗可能会导致神经系统毒性，神经系统毒性多在 CRS 之后出现，也可能伴随 CRS 发生或在 CRS 之前出现或单独发生。接受瑞基奥仑赛治疗后的 2 周内建议住院监测患者是否出现神经系统毒性症状，并在接下来的 2 周内（输注后第 3 周和第 4 周）生活在医疗机构附近继续监测神经系统毒性相关的症状和体征，一旦出现应及时给予治疗，并排除神经系统毒性症状的其他原因。如果怀疑存在神经系统毒性，对严重或危及生命的神经系统毒性提供重症监护支持治疗并参见表 24 中的建议进行处理。

如果在神经系统毒性事件期间怀疑并发 CRS，给予糖皮质激素：基于表 23 和表 24 的 CRS 和神经系统毒性级别给予积极的干预。托珠单抗：根据表 23 中 CRS 级别进行分级处理。抗癫痫药物：参见表 24 中神经系统毒性的分级处理。

表 24 神经系统毒性的分级处理

神经系统毒性分级*	糖皮质激素和抗癫痫药物	
1 级	开始使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作；若在回输 72 小时之后发生，密切观察；若在回输 72 小时之内发生，考虑给予地塞米松 10mg 每 12~24 小时一次，使用 2~3 天	
2 级	使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作；地塞米松 10mg 每 12 小时一次，使用 2~3 天，若症状持续则可使用更长时间。用药超过 3 天应考虑逐步减量	若神经系统毒性症状 24 小时后无改善甚至恶化，则增加地塞米松的剂量和/或频率，至最多 20mg 每 6 小时一次；若再过 24 小时仍无改善，症状迅速加重，或出现危及生命的并发症，给予甲泼尼龙（首先给予 2mg/kg 负荷剂量，随后 2mg/kg 每天分 4 次给药，7 天内逐渐减量）
3 级	使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作；地塞米松 10~20mg 每 8~12 小时一次。单独的 3 级头痛不推荐使用糖皮质激素	若神经系统毒性 24 小时后无改善甚至恶化，则逐步升级至甲泼尼龙（剂量和频率参考 2 级处理）；若怀疑脑水肿，考虑过度通气和高渗治疗。给
4 级	使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作；地塞米松 20mg 每 6 小时一次	予大剂量甲泼尼龙（1~2 g，必要时每 24 小时重复一次，根据临床情况逐渐减量）和环磷酰胺 1.5mg/m <sup>2</sup>

\*根据 CTCAE 分级标准对神经系统毒性进行分级。

6. 严重感染。合并全身性感染或合并有临床症状的感染患者不应使用瑞基奥仑赛。输注本品后患者可能会发生严重感染（包括危及生命或导致死亡的感染事件）。回输后发热除考虑发生 CRS 外，应注意患者是否合并感染，可根据医疗常规预防性给予抗生素；若出现发热性中性粒细胞减少，评

估患者是否合并感染并可根据医疗常规给予广谱抗生素、补液以及对症支持治疗。

7. 病毒再激活。直接针对 B 细胞的药物可能导致乙肝病毒再激活，有可能导致暴发性肝炎、肝衰竭、死亡等严重后果。在临床研究中未观察到乙肝病毒再激活，但请注意在单个核细胞采集前按照临床常规进行检测，如对乙肝病毒、丙肝病毒和人类免疫缺陷病毒等筛查。对既往乙肝感染以及乙肝核心抗体阳性的患者按临床常规给予预防和治疗以防止病毒再激活。

8. 长期血细胞减少。患者在接受淋巴细胞清除预处理和瑞基奥仑赛回输后可能发生持续数周的血细胞减少。瑞基奥仑赛回输前后应注意监测血细胞计数。

9. 低丙种球蛋白血症。接受瑞基奥仑赛治疗可能发生 B 细胞发育不全和低丙种球蛋白血症。瑞基奥仑赛注射后应监测免疫球蛋白水平，预防感染，必要时预防性使用抗生素及免疫球蛋白输注。

10. 减毒活疫苗。未对瑞基奥仑赛注射后使用活疫苗的安全性进行过研究。建议淋巴细胞清除预处理前 6 周以内直至瑞基奥仑赛用药后免疫恢复前不要注射活病毒疫苗（包括减毒活疫苗）。

11. 超敏反应。瑞基奥仑赛输注后可能发生过敏反应，包括严重的全身性过敏，可能由细胞冻存液二甲基亚砜引起。

所有患者应该在治疗前给予对乙酰氨基酚和盐酸苯海拉明。若出现过敏反应应立即停止输注，迅速按照医疗常规进行治疗和处理。

12. 继发肿瘤。尚未发现接受瑞基奥仑赛治疗的患者发生继发肿瘤。患者使用本品治疗后可能发生继发性恶性肿瘤。需要长期监测继发性恶性肿瘤。

13. TLS。尚未发现接受瑞基奥仑赛治疗的患者发生 TLS。

14. 对驾驶和机械操作的影响。由于瑞基奥仑赛输注后可能发生神经系统不良反应，可能出现神经或精神状态的改变，患者接受治疗后会有意识水平和/或协调功能的下降。建议患者用药后 8 周内避免驾驶或从事有危险的工作、操作、运动或活动，如避免操作重型机械或有潜在危险性的机械。

#### **四十五、格菲妥单抗 Glofitamab**

**制剂与规格：**注射剂：10mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品单药适用于治疗既往接受过至少两线系统性治疗的复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）成人患者。本适应证为附条件批准上市，更长时间的有效性数据待上市后研究提供。

**合理用药要点：**格菲妥单抗最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为 CRS、中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症，需特殊关注的不良反应为 CRS 和神经系统不良反应。

1. CRS 是任何免疫治疗导致的内源性或输注的 T 细胞或

其他免疫效应细胞的激活或参与的超生理反应，其症状呈进行性发展。格菲妥单抗 CRS 主要发生在前 3 次给药时。格菲妥单抗输注后应进行严格 CRS 监测，出现时应及时干预，CRS 往往可逆转。在第 1 周期和第 2 周期格菲妥单抗输注前，医疗机构必须保证至少有 1 剂托珠单抗的储备，且保证在前一剂托珠单抗给药后 8 小时内可获得额外剂次的托珠单抗，以备 CRS 治疗需要。

2. 奥妥珠单抗预处理：所有患者必须在第 1 周期第 1 天（格菲妥单抗治疗开始之前 7 天）接受 1000mg 奥妥珠单抗单剂给药。这是为了消耗外周血和淋巴组织中的 B 细胞，以降低 CRS 的风险。

3. 格菲妥单抗给药为第 1 周期阶梯剂量递增给药方案（旨在降低 CRS 风险），直到推荐剂量 30mg。每个周期为 21 天。第 1 周期：在第 1 周期第 1 天完成奥妥珠单抗预处理后，必须按照阶梯剂量递增给药方案静脉输注格菲妥单抗，第 8 天给予本品 2.5mg，第 15 天给予本品 10mg。第 2~12 周期：每个周期第 1 天给予本品 30mg。

4. 患者应在充分水化后给予格菲妥单抗。为降低 CRS 反应发生，需在第 1 周期及第 2 周期和第 3 周期的第一天静脉注射皮质类固醇、口服解热镇痛及抗组胺药物作为输注前的前驱用药。若上一剂给药后发生 CRS 患者仍需静脉注射皮质类固醇。后续输注时均需继续口服解热镇痛及抗组胺药作为

前驱用药。

5. 应用格菲妥单抗可能发生与 T 细胞过度激活相关的神经系统不良反应（包括 ICANS 和其他神经不良反应），如谵妄、语言障碍、嗜睡、注意力不集中、意识模糊、癫痫发作、脑水肿等。NP30179 研究中 ICANS 样神经不良反应较少见（发生率 8%； $\geq 3$  级发生率 3%），其中仅 3 例与格菲妥单抗治疗有关。若发生 ICANS，可参考欧洲血液和骨髓移植协会(EBMT) 相关推荐，首先应注意排除可导致神经不良反应症状的其他原因，并请神经科进行会诊。

6. 感染是除 CRS 和 ICANS 之外常见的不良反应之一，并且多为病毒性感染（新型冠状病毒、新型冠状病毒肺炎、带状疱疹等），细菌性感染相对少见，侵袭性真菌感染相对罕见。伴有活动性感染的患者（包括新型冠状病毒感染）避免应用格菲妥单抗，伴有慢性或复发性感染史、患有易感基础疾病或既往接受过重度免疫抑制治疗的患者慎用。在格菲妥单抗治疗前和治疗期间，需监测患者并发感染的可能 [包括乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活] 并适当治疗。经验性的抗感染治疗和机构的抗感染治疗规程不应因假定为 CRS 而推迟。发生活动性感染时应暂停格菲妥单抗治疗，直至感染消退。

7. 中性粒细胞减少症是 NP30179 研究中最常见的严重不良反应，但大多数未导致治疗中断。2.6% 的患者报告了发热性中性粒细胞减少症，大多数中性粒细胞减少患者 (79.3%)



接受了粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗。可参考欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）、欧洲肿瘤内科学会（ESMO）和 CSCO 的指南进行风险分层管理，对高风险患者预防性应用 G-CSF。若患者出现发热性中性粒细胞减少，需评估感染情况，治疗性应用 G-CSF 和经验性应用抗菌药物。

8. 血小板减少症是 NP30179 研究队列中很常见的不良反应之一，任何级别的血小板减少症发生率为 24.7%，3~4 级发生率为 7.8%。若患者出现血小板减少症，需及时鉴别原因，若确定为格菲妥单抗治疗相关，可根据 2023 版 CSCO《肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南》，并结合临床，对血小板减少症进行管理和治疗，可考虑停用格菲妥单抗，并予以输注血小板、升血小板药物治疗等。

9. 燃瘤反应。在接受格菲妥单抗治疗的患者中已有燃瘤反应的报告（NP30179 研究中发生率 11.0%，大多数发生在第 1 个周期），其临床表现包括局部疼痛和肿胀、呼吸困难等。燃瘤反应可能是格菲妥单抗给药后 T 细胞进入肿瘤部位所致，并不意味着治疗失败或肿瘤进展。目前尚未确定燃瘤反应的特定风险因素，但对于伴有靠近气道和（或）重要器官的巨大肿瘤患者，继发于燃瘤反应的巨块效应可引起器官损害和发病风险增高。建议监测和评价关键解剖部位的燃瘤反应，并根据临床指征进行管理，若发生燃瘤反应可考虑进一步采用药物或手术管理（如抗炎药、呼吸道管理、减压、

气管造口术、支架置入术、延长住院时间等）。

10. TLS 可引发急性肾损伤、心律失常等威胁生命的并发症。伴有大包块的高级别 DLBCL 患者（乳酸脱氢酶高于正常水平 2 倍或 CT 显示肿瘤长径  $>10\text{cm}$ ）、肾损害或对别嘌醇过敏的患者都视为 TLS 高风险。治疗前应进行 TLS 预防管理，包括积极补液、纠正电解质异常、抗高尿酸血症治疗和支持性治疗，并密切关注高风险患者的电解质状态、水合和肾功能，可考虑在输注前预防性使用抗高尿酸血症药物和充分水化。TLS 的治疗包括纠正电解质紊乱、维持体液平衡等支持治疗，必要时透析治疗。

11. 特殊人群用药。 $\geq 65$  岁的患者、轻度或者中度肾功能不全（肌酐清除率  $\geq 30\text{ml/min}$  且  $< 90\text{ml/min}$ ）患者、轻度肝功能不全 [总胆红素  $>$  正常值上限 (ULN) 且  $\leq 1.5$  倍 ULN，或天冬氨酸氨基转移酶  $>$  ULN] 患者无需调整剂量。目前尚未明确儿童患者、重度肾功能不全患者、中度或重度肝功能不全患者、妊娠期患者、哺乳期患者使用格菲妥单抗的疗效和安全性。建议女性在格菲妥单抗治疗期间和末次给药后 2 个月内停止哺乳。

12. 出现不良反应时暂停格菲妥单抗治疗，予以对症支持治疗，直至血液学不良反应缓解至 CTCAE  $\leq 2$  级或非血液学不良反应  $\leq 1$  级，可考虑恢复用药，并应依据推迟治疗时间调整给药剂量。发生 4 级非血液学不良反应应终止格菲妥

单抗治疗。

13. 剂量调整原则。阶梯剂量递增给药期间（每周给药），采用奥妥珠单抗进行预处理后，格菲妥单抗 2.5mg 剂量给药延迟超过 1 周需重新进行奥妥珠单抗预处理；在格菲妥单抗 2.5mg 或 10mg 剂量给药后，若格菲妥单抗停药间隔为 2~6 周，重新给予末次可耐受剂量的格菲妥单抗，并恢复原计划的阶梯剂量递增给药；若停药间隔超过 6 周，需重新接受奥妥珠单抗预处理，并进行格菲妥单抗阶梯剂量递增给药；第 2 个周期及以后（30mg 剂量），若 2 个周期之间的格菲妥单抗停药间隔超过 6 周，重新接受奥妥珠单抗预处理，并进行格菲妥单抗阶梯剂量递增给药，然后恢复原计划的治疗剂量（30mg）。

#### 四十六、罗培干扰素 $\alpha$ -2b

**制剂与规格：**预填充式注射器装：500  $\mu$ g（1ml）/支

**适应证：**单药适用于既往接受羟基脲治疗效果不佳的真性红细胞增多症成人患者。

##### **合理用药要点：**

1. 治疗剂量：剂量滴定：罗培干扰素  $\alpha$ -2b 推荐的起始剂量为 250 $\mu$ g（第 1 周第 1 天注射），第 3 周第 1 天 350 $\mu$ g，第 5 周第 1 天接受推荐目标给药剂量 500 $\mu$ g，之后每 2 周皮下注射一次，若患者同时接受其他的降细胞治疗药物，在剂量滴定阶段，所接受其他的降细胞治疗药物也必须适当地减

少。

维持剂量：建议维持剂量为 500 $\mu$ g，每 2 周皮下注射一次，达到血液学参数稳定（红细胞压积 $<45\%$ ，血小板 $\leq 400 \times 10^9/L$ ，白细胞 $<10 \times 10^9/L$ ）后，应持续 500 $\mu$ g 或最大可耐受剂量每 2 周给药至少 1 年，之后由临床医生依据患者情况延长注射间隔，最长可为每 4 周皮下注射一次。

2. 基于中国开展的罗培干扰素  $\alpha-2b$  治疗 49 例成人真性红细胞增多症患者 12 个月和境外开展的罗培干扰素  $\alpha-2b$  治疗 178 例成人真性红细胞增多症患者 36 个月的整体安全性数据分析。最常被报告的不良反应有丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶（ $\gamma$ -GGT）升高、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、白细胞减少症、血小板减少症、关节痛、白细胞计数降低、贫血、疲劳等，大部分不良反应均为 1 级或 2 级，通过对症处理或者调整药物剂量后，不良反应基本可恢复。

3. 本品禁用于严重精神疾病患者、严重的心血管疾病患者、失代偿期肝硬化患者、终末期肾脏病以及有自身免疫性疾病病史或伴有自身免疫性疾病患者。

4. 特殊人群用药：建议有生育能力的女性患者在罗培干扰素  $\alpha-2b$  治疗期间和末次给药后至少 8 周内采取有效的避孕措施。孕妇：目前罗培干扰素  $\alpha-2b$  在妊娠女性中的数据不足以识别药物相关的风险，应告知孕妇药物对胎儿的潜在

风险。老年用药：根据罗培干扰素  $\alpha-2b$  既往临床研究，老年受试者和年轻受试者的药物暴露无差异，且临床有效性和安全性均未发现与年轻受试者存在差异，考虑老年患者的肝功能、肾功能或心脏功能下降且伴随疾病或其他治疗的频率较高，所以老年患者在使用罗培干扰素  $\alpha-2b$  治疗时应谨慎选择剂量。儿童用药：尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

5. 本品与 CYP1A2 底物药品（例如茶碱或美沙酮）联合用药时应小心谨慎；与 CYP2D6 底物药品（例如沃替西汀、利培酮）合并使用时，也须谨慎。本品尽量避免与骨髓抑制剂、麻醉剂、催眠药或镇静剂合用，如需联合使用，应监测患者相关毒副作用。

## 泌尿系统肿瘤用药

### 一、索拉非尼 Sorafenib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**晚期肾细胞癌。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 400mg/次，每天两次，口服，空腹给药，用药前无需进行基因检测。

2. CYP3A4 诱导剂联合索拉非尼可降低索拉非尼的药物

浓度，而根据目前数据，CYP3A4 抑制剂和索拉非尼在临床药代动力学方面不太可能存在相互作用。

3. 存在可疑的药物不良反应时，可能需要暂停和/或减少索拉非尼剂量。择期手术前至少暂停使用索拉非尼 10 天。

4. 最常见的不良反应有腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹。避免联合使用 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂。

5. 对索拉非尼或本品任一非活性成分有严重过敏症状的患者禁用。

## 二、舒尼替尼 Sunitinib

**制剂与规格：**胶囊：12.5mg、25mg、37.5mg、50mg

**适应证：**晚期肾细胞癌。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 50mg/次，每天一次，口服，服药 4 周、停药 2 周（即 4/2 给药方案），也可采用舒尼替尼 50mg/次，每天一次，服用 2 周，停药 1 周（即 2/1 给药方案）。

2. 根据患者个体的安全性和耐受性，以 12.5mg 为梯度单位逐步调整剂量。每天最高剂量不超过 75mg，根据患者个体的安全性和耐受性情况可能需要中断治疗。

3. 如无法避免与 CYP3A4 强抑制剂合用时，应考虑减少本品剂量；如无法避免与 CYP3A4 诱导剂合用时，应考虑增加本品剂量。

4. 用药期间需要密切监测肝功能和血常规，注意白细胞及血小板减少症等严重骨髓抑制。

5. 择期手术前停用本品 3 周。大手术后至少 2 周内不得给药。

### 三、培唑帕尼 Pazopanib

**制剂与规格：**片剂：400mg、200mg

**适应证：**本品适用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 培唑帕尼的推荐剂量为 800mg/次，每天一次，口服，空腹服药。如果漏服剂量，且距下次剂量的服用时间不足 12 小时，则不应补服。

2. 剂量调整应根据个体耐受情况，按 200mg 的幅度逐步递增或递减，以控制不良反应。培唑帕尼的剂量不应超过 800mg。

3. 在培唑帕尼使用期间，轻中度肝功能损伤患者应慎用培唑帕尼，并且应密切监测，对于基线总胆红素的数值 $\leq 1.5$ 倍 ULN，且 AST 及 ALT 的数值 $\leq 2$ 倍 ULN 的患者，其剂量调整参见针对药物性肝毒性的剂量调整指南。

4. 用药期间必须注意常见的肝功能损伤和高血压，需要监测尿蛋白，注意腹泻的发生，必要时予以对症止泻药物。

5. 避免同时使用 CYP3A4、P-gp 或 BCRP 强效抑制剂治疗。

6. 择期手术前至少 7 天，应停止本药的治疗，对于术后伤口裂开的患者，应终止本药的治疗。

#### 四、阿昔替尼 Axitinib

**制剂与规格：**片剂：1mg、5mg

**适应证：**

1. 用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌的成人患者。

2. 联合帕博利珠单抗适用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 阿昔替尼推荐的起始口服剂量为 5mg/次，每天两次，口服，可与食物同服或空腹给药，每天两次给药的时间间隔约为 12 小时。如果患者呕吐或漏服一次剂量，不应另外服用一次剂量，应按常规服用下一次剂量。

2. 建议根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低剂量：（1）在治疗过程中，满足下述标准的患者可增加剂量：能耐受阿昔替尼至少 2 周连续治疗、未出现 2 级以上不良反应、血压正常、未接受降压药物治疗。当推荐从 5mg/次，每天两次开始增加剂量，可将阿昔替尼剂量增加至 7mg/次，每天两次，然后采用相同标准，进一步将剂量增加至 10mg/次，每天两次。（2）在治疗过程中，可能需要暂停或永久停用，或降低阿昔替尼剂量。如果需要从 5mg/次，每天



两次开始减量，则推荐剂量为 3mg/次，每天两次。如果需要再次减量，则推荐剂量为 2mg/次，每天两次。

3. 避免与 CYP3A4/5 强效抑制剂或诱导剂联合使用。

4. 联合帕博利珠单抗治疗晚期肾透明细胞癌时，推荐阿昔替尼的剂量为 5mg/次，每天两次，如能耐受，可考虑剂量滴定。联合治疗期间帕博利珠单抗的用药要点请参见“帕博利珠单抗”部分。

## 五、依维莫司 Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌，数据主要基于透明细胞肾癌。

### 合理用药要点：

1. 单药使用时的推荐剂量为 10mg/次，每天一次，口服；与仑伐替尼联合时的推荐剂量为 5mg/次，每天一次，口服。

2. 用药期间应特别注意可能发生非感染性肺炎；注意常见的口腔炎等。

3. 避免联合使用 CYP3A4 强效诱导剂和 CYP3A4 强效抑制剂。如与 CYP3A4 和 P-gp 中效抑制剂联合使用，需下调本品剂量。

4. 肝功能损伤会使依维莫司暴露量增加，按如下方式进行给药调整：（1）轻度肝功能损伤（Child-Pugh A 级）：推荐剂量为每天 7.5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降

至每天 5mg。（2）中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级）：推荐剂量是每天 5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 2.5mg。（3）重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）：如果预期的获益高于风险，可以采用每天 2.5mg，但不得超过这一剂量。

5. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

\*6. 美国 FDA 获批的其他适应证：本品与仑伐替尼联合使用治疗既往接受抗血管生成药物治疗失败或进展的晚期肾细胞癌。

## **六、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于 PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，特别是肿瘤组织的 PD-L1 表达情况检测，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

2. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停用。

4. 目前尚无针对重度肝肾功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤以及重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤及轻中度肾功能损伤的患者应在医师指导下谨慎使用，如需使用，无需调整剂量。

5. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

## 七、特瑞普利单抗 Toripalimab

**制剂与规格：**注射剂：80mg（2ml）/瓶、240mg（6ml）/瓶

**适应证：**适用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌。

### 合理用药要点：

1. 特瑞普利单抗推荐剂量为 3mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 特瑞普利单抗在中重度肝肾功能损伤中使用的安全性及有效性尚未建立，不推荐用于中重度肝肾功能损伤的患者。轻度肝肾功能损伤的患者应在医师指导下使用，无需调整剂量。

3. 老年患者（ $\geq 65$  岁）建议在医师的指导下使用，无需

调整剂量；尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

4. 特瑞普利单抗首次静脉输注时间至少 60 分钟，如果第 1 次输注耐受良好，则第 2 次输注时间可以缩短至 30 分钟，如果患者对 30 分钟的输注也具有好的耐受性，后续所有输注均可在 30 分钟完成，不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

5. 免疫相关性不良反应可发生在特瑞普利单抗治疗期间及停药以后，可能累及任何组织器官。对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以及排除其他原因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过暂时停用特瑞普利单抗，使用糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应需永久停用。

6. 特瑞普利单抗不经 CYP450 酶或其他药物代谢酶代谢，因此联合使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响特瑞普利单抗的药代动力学。

## **八、维迪西妥单抗 Disitamab Vedotin**

**制剂与规格：**注射用冻干粉针剂：60mg

**适应证：**用于既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。HER2 过表达定义为 HER2 免

疫组织化学检查结果为 2+或 3+。

### 合理用药要点：

1. 维迪西妥单抗用于治疗尿路上皮癌的给药剂量需要按照患者体重计算，为 2mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。药物需要按照说明书进行配制。

2. 静脉输注期间，如发生输注相关反应或超敏反应，减慢或中断滴注，和/或给予适当医学治疗，对危及生命的输注相关反应则应立即停止用药。

3. 用药过程中需要监测不良反应，包括消化道反应、骨髓抑制等，需要重视神经系统毒性，包括周围神经病变以及运动神经病变。如遇不良反应需进行药物剂量调整的情况，包括暂停用药、减量用药及停止用药等，应遵循以下推荐的剂量调整计划及处理建议：推荐给药剂量 2.0mg/kg→首次减量给药剂量 1.5mg/kg→二次减量给药剂量 1.0mg/kg→后续处理应停止治疗或酌情处理。

4. 对于轻度肝功能损伤患者，维迪西妥单抗无需进行治疗剂量的调整。目前尚未考察中重度肝功能损伤对维迪西妥单抗药代动力学的影响。

5. 对于轻中度肾功能损伤患者，维迪西妥单抗无需进行治疗剂量的调整。目前尚未评估重度肾功能损伤患者的药代动力学，尚无重度肾功能损伤患者的研究数据。

6. 对于老年患者（ $\geq 65$ 岁），维迪西妥单抗无需调整剂量。对于18岁以下儿童和青少年患者，暂无维迪西妥单抗相关临床研究资料。

## **九、阿比特龙 Abiraterone**

**制剂与规格：**片剂：250mg

**适应证：**

1. 本品与强的松或强的松龙联合使用，治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。

2. 本品与强的松或强的松龙联合使用，治疗新诊断的高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌，包括未接受过内分泌治疗或接受内分泌治疗最长不超过3个月。

**合理用药要点：**

1. 用于转移性去势抵抗性前列腺癌：阿比特龙推荐剂量为1000mg/次，每天一次，口服，要求空腹，与强的松或强的松龙5mg/次，每天两次，口服，联合使用；治疗新诊断的高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌：阿比特龙推荐剂量为1000mg/次，每天一次，口服，要求空腹，与强的松或强的松龙5mg/次，每天一次，口服，联合使用。

2. 接受阿比特龙治疗期间应同时接受促性腺激素释放激素类似物治疗或已接受过双侧睾丸切除术。

3. 治疗期间需要监测不良反应，包括肝肾功能、电解质，注意有无血压升高及体液潴留风险，如果患者发生3级及3

级以上毒性事件，包括高血压、低钾血症、水肿或其他非盐皮质激素毒性事件，则应停止治疗，并进行适当的医学处理。直到毒性症状缓解至1级或基线水平，方可重新开始使用本品治疗。

4. 如果患者出现漏服本品、强的松或强的松龙，应以常规剂量于次日重新开始治疗。

## 十、阿帕他胺 Apalutamide

**制剂与规格：**片剂：60mg

**适应证：**

1. 转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌成年患者。
2. 有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者。

**合理用药要点：**

1. 本品的推荐剂量是240mg/次，每天一次，口服。需整片吞下，可与食物同服或不同服。

2. 患者还应同时接受雄激素剥夺治疗，即同时接受促性腺激素释放激素类似物治疗或已接受过双侧睾丸切除术。

3. 治疗期间监测不良反应，如果患者出现 $\geq 3$ 级毒性或不可耐受的不良反应，应暂停给药，直至症状改善至 $\leq 1$ 级或原有级别，如果有必要，再恢复相同剂量或减量（180mg/次或120mg/次）。如果治疗期间患者出现癫痫，则应永久停用。

4. 基线时有轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量；有轻中度肝功能损伤的患者无需调整剂量。

5. 避免与华法林和香豆素类抗凝剂联合使用，如联合使用，监测 INR 值。

## 十一、恩扎卢胺 Enzalutamide

**制剂与规格：** 胶囊：40mg

### **适应证：**

1. 雄激素剥夺治疗失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者的治疗。

2. 有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者。

3. 雄激素剥夺治疗（ADT）失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌（CRPC）成年患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 160mg/次，每天一次，口服。不得咀嚼、溶解或打开软胶囊，伴餐或不伴餐均可。

2. 非手术去势患者在治疗期间应持续使用促黄体生成素释放激素类似物进行药物去势。

3. 如果患者出现  $\geq 3$  级毒性或不可耐受的不良反应，应停药 1 周或直至症状消退至  $\leq 2$  级，之后以相同剂量或必要时降低剂量（120mg/次或 80mg/次）重新用药。



4. 应尽可能避免与 CYP2C8 强效抑制剂联合使用。如果必须联合使用 CYP2C8 强效抑制剂，应将恩扎卢胺剂量降至 80mg/次，每天一次。停止联合使用 CYP2C8 强效抑制剂后，应将恩扎卢胺剂量恢复至联合使用前的剂量水平。

5. 肝功能损伤患者无需调整剂量。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。目前针对重度肾功能损伤患者的研究数据有限，重度肾功能损伤或终末期肾脏疾病患者应慎用恩扎卢胺。老年患者无需调整剂量。

## **十二、达罗他胺 Darolutamide**

**制剂与规格：**片剂：300mg

**适应证：**

1. 治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者。

2. 联合多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌成年患者。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为达罗他胺600mg/次，每天两次，口服。本品应整片吞下，与食物同服。

2. 老年患者无需调整剂量。

3. 轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。对于重度肾功能损伤患者[eGFR 15~29ml/ (min•1.73m<sup>2</sup>) ]，推荐的起始剂量为300mg，每天两次，口服。

4. 轻度肝功能损伤（Child-Pugh A级）患者无需调整剂量。对于中度肝功能损伤患者（Child-Pugh B级），推荐的起始剂量为300mg/次，每天两次，口服。

5. 避免联合使用CYP3A4和P-gp强效诱导剂。与达罗他胺联合使用可能会增加BCRP、OATP1B1和OATP1B3底物的血浆浓度，因此应监测患者是否出现这些底物的不良反应。应避免与瑞舒伐他汀联合使用。

### **十三、瑞维鲁胺 Rezvilutamide**

**制剂与规格：**片剂：80mg

**适应证：**适用于治疗高肿瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌患者。

#### **合理用药要点：**

1. 瑞维鲁胺的推荐剂量为 240mg/次，每天一次，口服，需整片吞下，在进餐后或空腹时均可服用。

2. 患者还应同时接受雄激素剥夺治疗，即同时接受促性腺激素释放激素类似物治疗或已接受过双侧睾丸切除术。

3. 治疗最常见的导致终止治疗的不良反应是肝脏转氨酶升高，因此用药期间需要监测肝功能。如果患者出现 $\geq 3$ 级毒性或不可耐受的不良反应，应暂停给药，直至症状改善至 $\leq 1$ 级或原有级别，之后以相同剂量或必要时降低剂量（160mg/次或 80mg/次）重新用药。

4. 瑞维鲁胺是一种强效酶诱导剂，可能会导致许多常用

药品的疗效下降，因此，开始瑞维鲁胺治疗前应检查联合使用。与主要经 CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2B6 代谢的药物联合使用时，可能会降低这些药物的暴露量。如有可能，建议换用其他药物；如需继续用药，有可能发生药效降低的情况。

5. 老年患者无需调整剂量，轻度肝肾功能损伤的患者无需调整剂量，目前尚无瑞维鲁胺在中重度肝肾功能损伤患者中的相关数据，故不建议此类患者使用瑞维鲁胺。

#### **十四、奥拉帕利 Olaparib**

**制剂与规格：**片剂：100mg、150mg

**适应证：**用于携带胚系或体细胞 BRCA 突变（gBRCAm 或 sBRCAm）且既往治疗（包括一种新型内分泌药物）失败的转移性去势抵抗性前列腺癌成人患者。

#### **合理用药要点：**

1. 奥拉帕利用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法，确认患者存在胚系和/或体细胞 BRCA1/2 突变。

2. 推荐剂量为 300mg/次，每天两次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. BRCA1/2 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌疗程：建议持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。对于未接受手术去势的患者，应在治疗期间继续使用促黄体生成激素

释放激素类似物进行药物去势。

4. 应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。在进餐或空腹时均可服用。如果患者漏服一剂药物，无需补服，仍按计划时间正常服用下一剂量，并不影响整体疗效。

5. 奥拉帕利在临床试验中最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）：贫血、恶心、疲乏（包括乏力）、呕吐、腹泻、味觉障碍和消化不良。最常见的生化检查异常（ $\geq 25\%$ ）：肌酐增加、红细胞均数体积升高、血红蛋白减低、淋巴细胞减少症、绝对中性粒细胞减少症、血小板减少症。为处理不良事件，比如贫血、恶心、乏力等，可考虑中断治疗或减量。患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平恢复至 $\leq$ CTCAE 1级），才开始本品治疗。建议在基线以及治疗的前12个月每月监测全血细胞计数，然后定期监测治疗期间任何临床显著变化。

6. 如果需要减量，推荐剂量减至250mg/次，每天两次，即每天总剂量为500mg。如果需要进一步减量，则推荐剂量减至200mg/次，每天两次，即每天总剂量为400mg，必要时可根据临床情况，按医嘱用药。

7. 不推荐本品与CYP3A强效或中效抑制剂联合使用，如果必须联合使用CYP3A强效或中效抑制剂，推荐将本品剂量减至100mg，每天两次，如果必须联合使用CYP3A中效抑制剂，推荐将本品剂量减至150mg，每天两次。

## \*十五、仑伐替尼 Lenvatinib

制剂与规格：胶囊：4mg、10mg

适应证：

1. 与依维莫司联用治疗既往接受抗血管生成药物治疗失败或进展的晚期肾细胞癌。

2. 与帕博利珠单抗联合用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

合理用药要点：

1. 仑伐替尼联合帕博利珠单抗已获得美国 FDA 批准，但目前尚未得到国家药品监督管理局的批准，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。

2. 与依维莫司联合，其推荐剂量为 18mg/次，每天一次，口服。而与帕博利珠单抗联合时，其推荐剂量为 20mg/次，每天一次，口服。需要根据病人耐受性进行仑伐替尼药物的剂量调整。

3. 用药过程需密切监测不良反应的发生。最常见的不良反应（ $\geq 30\%$ ）为腹泻、乏力、骨关节疼痛、食欲减退、恶心、呕吐、口腔炎、高血压、蛋白尿等。必要时减量、暂停用药或永久停用。减量推荐：需按照 18mg→14mg→10mg→8mg 的剂量减量。

4. 严重肾功能损伤和肝功能损伤的患者，仑伐替尼的剂量应改为 8~10mg/次，每天一次，口服。

5. 仑伐替尼应在每天固定时间服用，可与食物同服或不同服。如果患者遗漏一次用药且无法在 12 小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

## **\*十六、纳武利尤单抗 Nivolumab**

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

### **适应证：**

1. 本品联合伊匹木单抗适用于国际转移性肾细胞癌联合数据库（IMDC）评分为中高危的晚期肾透明细胞癌患者的一线治疗。

2. 适用于接受根治性切除术后伴有高复发风险的尿路上皮癌患者的辅助治疗。

3. 2024-11-5，NMPA 批准纳武利尤单抗，联合顺铂及吉西他滨用于不可切除或转移性尿路上皮癌成人患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于 IMDC 评分为中高危的晚期肾细胞癌的一线治疗基于 CheckMate214 研究。该治疗方法已获得美国 FDA 和欧洲药品管理局批准，推荐临床剂量是纳武利尤单抗 3mg/kg（每次持续至少 60 分钟）+伊匹木单抗 1mg/kg（每次持续至少 30 分钟），每 3 周一次，静脉输注，连续 4 次后，改为纳武利尤单抗 3mg/kg（每次持续

至少 60 分钟)，每 2 周一次，静脉输注。但该适应证尚未获得国家药品监督管理局批准，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。

2. IMDC 评分内容包括：贫血、中性粒细胞升高、血小板升高、KPS 评分 < 80、一线治疗距诊断时间 < 1 年、高钙血症。每项为 1 分。总分 0 分为低危人群，1~2 分为中危人群，≥3 分为高危人群。

3. 因部分患者使用免疫治疗可能会出现假性进展（治疗最初数月内肿瘤出现短暂性增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小甚至消失），故只要观察到临床获益，应继续使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或纳武利尤单抗单药治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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，直至证实疾病进展。

4. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或永久停用。不建议增加或减少剂量。

5. 根据不良反应判断其与药物纳武利尤单抗及伊匹木单抗的相关性。如发生 4 级或复发性 3 级，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应充分分析引发该不良反应的可能的药物，可能需要永久停用双抗或纳武利尤单抗或伊匹木单抗。

6. 老年患者数据有限，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。

7. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对中重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究。

8. 纳武利尤单抗±伊匹木单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在免疫治疗期间或免疫治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测。

9. 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，暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素或非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。必要时与相关领域学科进行多学科诊疗。

10. 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。

### **\*十七、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1. 帕博利珠单抗联合阿昔替尼适用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

2. 适用于含铂化疗后疾病进展的晚期尿路上皮癌治疗。

3. 用于不耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗适应证是基于全球III期 KEYNOTE-426 临床研究的



结果。帕博利珠单抗通过固定剂量 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，每次持续至少 30 分钟，阿昔替尼 5mg，每天两次，口服（部分患者进行了剂量滴定）。帕博利珠单抗用于不耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌的一线治疗适应证是基于 II 期单臂临床研究 KEYNOTE-052 的研究结果，该联合方案已获得美国 FDA 批准，但目前尚未得到国家药品监督管理局的批准，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。帕博利珠单抗用于晚期尿路上皮癌的二线治疗适应证是基于全球 III 期临床研究 KEYNOTE-045 的研究结果，该治疗方案已获得美国 FDA 批准，但目前尚未得到国家药品监督管理局的批准，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。

2. 对于既往靶向治疗失败的晚期肾透明细胞癌，也可以考虑帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于二、三线治疗。

3. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或免疫抑制剂，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永久停用，不建议增加或减少剂量。

5. 根据不良反应判断其与药物的相关性。如发生 4 级或复发性 3 级，考虑与帕博利珠单抗相关的不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久停用

帕博利珠单抗。有关阿昔替尼的具体用法详见阿昔替尼部分的介绍。

6. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）与 $< 65$ 岁的患者在安全性或有效性上未出现总体的差异，无需在这一人群中进行调整，轻中重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。

7. 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。

8. 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。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，暂停帕博利珠单抗治疗，并给予糖皮质激素或非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。必要时与相关领域学科进行多学科诊疗。

9. 在患者接受免疫抑制剂剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制治疗期间，需要根据病情充分评估再考虑是否重新使用帕博利珠单抗治疗。

## **十八、伏罗尼布 Vorolanib**

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**与依维莫司联合，用于既往接受过酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的晚期肾细胞癌（RCC）患者。

### 合理用药要点：

1. 伏罗尼布的推荐剂量为 200mg，联合依维莫司 5mg，每日一次。
2. 每天在同一时间口服给药，建议与食物同服。如果漏服本品 1 次，且距下次服药时间间隔 12 小时以上时，患者应补服漏服的剂量，后续应按常规时间进行下一次服药。若治疗期间发生呕吐，患者不应服用额外剂量，继续服用下次计划剂量或者停药。
3. 使用伏罗尼布时，常见的不良反应：毛发颜色改变、蛋白尿、白细胞计数降低、脂类代谢异常、电解质紊乱。
4. 避免与 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂联合使用。

## 乳腺癌用药

### 一、曲妥珠单抗 Trastuzumab

- 制剂与规格：**（1）皮下注射剂：5ml（曲妥珠单抗 600mg）；  
（2）静脉注射剂：440mg（20ml）/瓶、60mg/瓶、150mg/瓶。

#### **适应证：**

1. 转移性乳腺癌：本品适用于 HER2 阳性的转移性乳腺癌，作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。

2. 早期乳腺癌：本品适用于 HER2 阳性的早期乳腺癌：接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗；多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗；与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗；与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径 $>2\text{cm}$ 的乳腺癌。

### 合理用药要点：

1. 在接受曲妥珠单抗治疗前，应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测，HER2 阳性患者方可应用曲妥珠单抗治疗。

2. 与蒽环类药物同期应用须慎重，可能增加心脏毒性，严重者会发生心力衰竭，建议序贯使用或分别使用。

3. 临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后，再开始应用曲妥珠单抗，使用期间应每 3 个月监测 LVEF。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高。出现下列情况时：治疗中若出现 LVEF $<50\%$ 或低于治疗前 16%以上，应暂停治疗，并跟踪监测 LVEF 动态变化，直至恢复到 50%以上方可继续用药。LVEF 持续下降（大于 8 周），或三次以上因心脏毒性而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停用曲妥珠单抗。

4. 多项临床研究证实，HER2 阳性转移性乳腺癌患者，在其他化疗药物或内分泌药物治疗时，联合曲妥珠单抗可进一步增加临床获益。

5. 静脉注射剂型：每周给药方案初始负荷剂量为 4mg/kg，每周一次，静脉输注 90 分钟以上；维持剂量为 2mg/kg，每周一次，如初始负荷量可耐受，则此剂量可静脉输注 30 分钟。3 周给药方案初始负荷剂量为 8mg/kg，随后 6mg/kg 每 3 周一次。且重复 6mg/kg 每 3 周一次时输注时间约为 90 分钟。如果患者在首次输注时耐受性良好，后续输注可改为 30 分钟。配制后的溶液稀释于 250ml 的 0.9%氯化钠中，不可使用 5%的葡萄糖溶液（可使蛋白聚集）。

皮下注射剂型：3 周给药方案，剂量为 5ml（曲妥珠单抗 600mg）固定剂量（无需按照患者体重），2~5 分钟内完成给药。无需负荷剂量。注射部位应在左右大腿之间交替。新注射部位应离先前注射部位至少 2.5cm，在健康皮肤上注射，禁止在红肿、挫伤、压痛或变硬的皮肤注射。接受曲妥珠单抗（皮下注射）治疗的患者，其他皮下给药药物应选择不同部位注射。

6. 疗程：乳腺癌患者术后使用曲妥珠单抗辅助治疗时间为 1 年，不建议延长治疗时间。复发或转移患者治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，联合治疗有效后可以继续使用曲妥珠单抗维持治疗。

7. 漏用药物处理。如果患者漏用曲妥珠单抗未超过一周，应尽快对其给予常规维持剂量的曲妥珠单抗（每周一次的给药方案：2mg/kg；每三周一次的给药方案：6mg/kg），不需

等待至下一治疗周期。此后，对于每周一次或每三周一的给药方案应分别在 7 天或者 21 天后给予维持剂量的曲妥珠单抗。如果患者漏用曲妥珠单抗已超过一周，应尽快重新给予初始负荷剂量的曲妥珠单抗（每周一次的给药方案：4mg/kg；每三周一的给药方案：8mg/kg），输注时间约为 90 分钟以上。此后，对于每周一次或每三周一的给药方案应分别在 7 天或者 21 天后给予维持剂量的曲妥珠单抗（每周一次的给药方案：2mg/kg；每三周一的给药方案：6mg/kg）。

## 二、伊尼妥单抗 Inetetamab

**制剂与规格：**注射剂：50mg/瓶

**适应证：**本品适用于 HER2 阳性，与长春瑞滨联合治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌患者。

### **合理用药要点：**

1. 在接受伊尼妥单抗治疗前，应进行 HER2 检测，HER2 阳性患者可应用伊尼妥单抗治疗。

2. 伊尼妥单抗注册临床研究中使用了单周用药方案和 3 周用药方案。单周用药方案中伊尼妥单抗的推荐初始负荷剂量为 4mg/kg，静脉输注 90 分钟以上；维持剂量为 2mg/kg，每周一次。3 周用药方案中伊尼妥单抗的推荐初始负荷剂量为 8mg/kg，静脉输注 90 分钟以上；维持剂量为 6mg/kg，每 3 周一。

3. 与蒽环类药物同期应用须慎重，可能增加心脏毒性，严重者会发生心力衰竭，应序贯使用或分别使用。

4. 使用伊尼妥单抗治疗前，应进行病史、体检、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估，使用期间应每 3 个月监测 LVEF。若 LVEF 值相对基线下降  $>10\%$ ，并且下降至 50% 以下，则应暂停使用伊尼妥单抗，并在约 3 周内重复评估 LVEF。若 LVEF 无改善或进一步下降，或出现有临床意义的充血性心力衰竭，则强烈建议终止伊尼妥单抗用药。对于发生无症状心功能不全的患者，应频繁监测（如每 6~8 周一次）。

5. 不推荐合并有以下疾病的患者使用本品：（1）充血性心力衰竭。（2）高危、未控制心律失常。（3）需要药物治疗的心绞痛。（4）有临床意义的心瓣膜疾病。（5）心电图提示透壁性心肌梗死。（6）控制不佳的高血压。

6. 使用伊尼妥单抗发生呼吸困难或临床显著的低血压时应中断输注，同时给予相应药物治疗，包括肾上腺素、糖皮质激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气等。发生严重和危及生命的输注相关反应的患者应永久停用。

### **三、帕妥珠单抗 Pertuzumab**

**制剂与规格：**注射剂：420mg（14ml）/瓶

**适应证：**

1. 乳腺癌辅助治疗：本品与曲妥珠单抗和化疗联合，用于高复发风险的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。帕

妥珠单抗与曲妥珠单抗联合，还可与辅助内分泌治疗同用。

2. 乳腺癌新辅助治疗：本品与曲妥珠单抗和化疗联合，用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（肿瘤直径  $>2\text{cm}$  或淋巴结阳性）的新辅助治疗。

3. 复发或转移性乳腺癌治疗：本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合适用于 HER2 阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。患者既往针对转移性疾病应未接受过抗 HER2 治疗，或既往辅助治疗阶段接受过抗 HER2 治疗，停止抗 HER2 治疗后一年以上复发或转移的患者。

#### **合理用药要点：**

1. 接受帕妥珠单抗治疗的患者病灶组织标本，应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测，HER2 阳性患者方可应用。

2. 帕妥珠单抗的推荐起始剂量为 840mg，静脉输注 60 分钟，此后给药剂量为 420mg，每 3 周一次，输注时间 30~60 分钟。在每次完成帕妥珠单抗输注后，建议观察 30~60 分钟。观察时间结束后方可给予后续曲妥珠单抗或化疗。

3. 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗必须序贯给药，但先后顺序均可。在与帕妥珠单抗联合使用时，曲妥珠单抗的使用建议采用每 3 周一次使用；对于接受紫杉类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗给药应先于紫杉类药物；对于接受蒽环类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗应在完成完整蒽环类药物治疗方案后给予。



4. 帕妥珠单抗稀释于 250ml 的 0.9%氯化钠中，不得使用 5%葡萄糖溶液稀释，同时也不得与其他药物混合或稀释。配制好后应轻轻倒置输注袋以混合均匀，避免起泡。

5. 用于术前新辅助治疗时，建议患者接受 3~6 个周期，具体取决于曲妥珠单抗和化疗联合治疗所选方案。用于辅助治疗时，作为早期乳腺癌完整治疗方案的一部分（包括标准的蒽环类和/或紫杉类化疗），帕妥珠单抗应与曲妥珠单抗联合使用，疗程一年。用于复发或转移性乳腺癌治疗时，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和紫杉类化疗药物联合使用，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，即使终止化疗后，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的治疗也可继续。

6. 在首次接受帕妥珠单抗治疗之前评估 LVEF，并在治疗期间予以定期评估（约 4 个周期见下表），以确保 LVEF 在正常范围内（>50%）。如果 LVEF 下降并未改善，或在后续评估中进一步下降，应考虑停用帕妥珠单抗及曲妥珠单抗。

7. 临床研究证实，在 HR 阳性、HER2 阳性复发或转移性乳腺癌患者，在其他化疗药物或内分泌药物治疗时，联合帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可进一步增加临床获益。

8. 帕妥珠单抗尚未确定 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

表 25 左心室功能不全的帕妥珠单抗剂量推荐

	治疗前的 LVEF:	LVEF 监测间隔:	当 LVEF 下降至以下水平, 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗至少暂停 3 周:		如果 LVEF 缓解至以下水平, 则在 3 周后重新使用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗:	
转移性乳腺癌	≥50%	约 12 周	<40%或	40%~45%, 与治疗前绝对数值相比降低了 ≥10%	>45%或	40%~45%, 与治疗前绝对数值相比降低了 <10%
早期乳腺癌	≥55%*	约 12 周 (在新辅助治疗期间监测一次)	<50%, 且与治疗前绝对数值相比降低了 ≥10%		≥50%或	与治疗前绝对数值相比降低了 <10%

\*对于接受蒽环类药物化疗的患者, 在完成蒽环类药物化疗之后和在首次帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之前, LVEF 值需 ≥50%。

#### 四、帕妥珠曲妥珠单抗（皮下注射） Pertuzumab and Trastuzumab Injection (Subcutaneous Injection)

**制剂与规格:** 皮下注射剂: 负荷剂量 15ml (帕妥珠单抗 1200mg 与曲妥珠单抗 600mg)、维持剂量 10ml (帕妥珠单抗 600mg 与曲妥珠单抗 600mg)

##### 适应证:

1. 乳腺癌辅助治疗: 用于高复发风险的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

2. 乳腺癌新辅助治疗: 用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者 (肿瘤直径 >2cm 或淋巴结阳性) 的新

辅助治疗。

3. 复发或转移性乳腺癌治疗：本品和多西他赛联合，用于 HER2 阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。患者既往未接受过针对转移性乳腺癌的抗 HER2 治疗或化疗。

#### 合理用药要点：

1. 接受帕妥珠单抗（皮下注射）治疗的患者病灶组织标本，应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测，HER2 阳性患者方可应用。

2. 帕妥珠单抗（皮下注射）负荷剂量为 15ml，大腿皮下注射给药，注射时间 8 分钟，维持剂量为 10ml，大腿皮下注射给药，注射时间 5 分钟。起始剂量为负荷剂量，此后每 3 周给药一次维持剂量。完成负荷剂量注射后观察 30 分钟，完成维持剂量注射后观察 15 分钟。注射部位应在左右大腿之间交替。新注射部位应离先前注射部位至少 2.5cm，在健康皮肤上注射，禁止在红肿、挫伤、压痛或变硬的皮肤注射。接受帕妥珠单抗（皮下注射）治疗的患者，其他皮下给药药物应选择不同部位注射。

3. 对于接受紫杉类药物治疗的患者，帕妥珠单抗（皮下注射）给药应先于紫杉类药物；帕妥珠单抗（皮下注射）给药与多西他赛联合时，多西他赛的推荐起始剂量为  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。

4. 用于术前新辅助治疗时，建议患者根据选择的治疗方

案接受 3~6 个周期的本品与化疗联合治疗。用于辅助治疗时，作为早期乳腺癌完整治疗方案的一部分（包括标准的蒽环类和/或紫杉类化疗），帕妥珠单抗（皮下注射）疗程一年或至疾病复发或不可控制的毒性，应从首个含紫杉类药物治疗疗程的第 1 天开始，即使化疗停药，仍应继续完成帕妥珠单抗（皮下注射）的治疗。从新辅助治疗开始使用帕妥珠单抗（皮下注射）的患者在辅助治疗时应继续接受帕妥珠单抗（皮下注射）以完成 1 年的治疗。用于复发或转移性乳腺癌治疗时，帕妥珠单抗（皮下注射）和多西他赛联合使用，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，即使终止化疗后，帕妥珠单抗（皮下注射）也可继续。

5. 在首次接受帕妥珠单抗（皮下注射）治疗之前评估 LVEF，并在治疗期间予以定期评估（约 4 个周期见下表），以确保 LVEF 在正常范围内（>50%）。如果 LVEF 下降并未改善，或在后续评估中进一步下降，应考虑停用帕妥珠单抗及曲妥珠单抗。

6. 帕妥珠单抗（皮下注射）尚未确定 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

表 26 患者左心室功能不全时帕妥珠单抗（皮下注射）剂量推荐

	治疗前的 LVEF:	LVEF 监测间隔:	当 LVEF 下降至以下水平，帕妥珠单抗（皮下注射）至少暂停	如果 LVEF 缓解至以下水平，则在 3 周后重新使用帕妥珠单抗
--	---------------	------------	--------------------------------	----------------------------------

			3周:	(皮下注射):	
转移性乳腺癌	≥50%	约12周	以下两者之一		以下两者之一
			<40%或	40%~45%, 与治疗前绝对数值相比降低了≥10%	>45%或 40%~45%, 与治疗前绝对数值相比降低了<10%
早期乳腺癌	≥55%*	约12周(在新辅助治疗期间监测一次)	<50%,且与治疗前绝对数值相比降低了≥10%		以下两者之一
					≥50%或

\*对于接受蒽环类药物化疗的患者,在完成蒽环类药物化疗之后和在首次帕妥珠单抗(皮下注射)治疗之前,LVEF值需≥50%。

## 五、拉帕替尼 Lapatinib

**制剂与规格:** 片剂: 250mg

**适应证:** 拉帕替尼与卡培他滨联合使用,适用于HER2过表达且既往接受过包括蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌。

### 合理用药要点:

1. 考虑使用本药的患者需进行组织标本(原发灶或转移灶)的HER2检测,无论是原发灶还是转移灶,HER2过表达患者方可应用。
2. 仅适用于复发或转移患者,原则上不推荐一线使用,除非是患者有曲妥珠单抗的禁忌证或参加新药临床试验。

3. 本品单独使用时 1250mg/次，每天一次，口服，第 1～21 天连续服用。与卡培他滨联合使用时，拉帕替尼的推荐剂量同上，每天一次，每 21 天 1 个周期，建议将每天剂量一次性服用，不推荐分次服用。应在餐前至少 1 小时，或餐后至少 1 小时服用。卡培他滨推荐剂量为  $2\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，分两次口服。间隔约 12 小时，连服 14 天，休息 7 天，21 天为一个周期。卡培他滨应和食物同时服用，或餐后 30 分钟内服用。

4. 主要不良反应为腹泻和皮疹，腹泻可对症止泻，用药期间避免直接日晒，外出注意防晒。使用本品可发生心脏毒性，主要表现为 LVEF 降低，建议治疗前评估 LVEF，治疗中定期检测 LVEF，若 LVEF 下降至正常值下限，或出现 2 级或 2 级以上与 LVEF 下降相关的症状，应停药。若恢复至正常，且患者无症状，可以在停用至少 2 周后将本品减量使用（每天 1g 与卡培他滨联合使用）。部分病人还可出现肝功能损伤。

5. 如果患者漏服了某一天的剂量，第 2 天的剂量不要加倍，在下一次服药时间按计划继续服用即可。治疗应当持续直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

6. 本品主要经 CYP3A4 代谢。服药期间禁食葡萄柚、葡萄柚汁，与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合使用时需谨慎，谨慎与质子泵抑制剂联合使用。

7. 也有临床研究证明，拉帕替尼联合其他化疗药物或内

分泌治疗药物可使病人临床获益。

## 六、吡咯替尼 Pyrotinib

**制剂与规格：**片剂：80mg、160mg

**适应证：**

1. 复发或转移性乳腺癌：吡咯替尼联合卡培他滨，适用于治疗 HER2 阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用吡咯替尼前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。与曲妥珠单抗和多西他赛联合，用于 HER2 阳性、晚期阶段未接受过抗 HER2 治疗的复发或转移性乳腺癌。

2. 乳腺癌新辅助治疗（附加条件批准）：与曲妥珠单抗和多西他赛联合，用于 HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 在使用吡咯替尼治疗前，应使用经充分验证的检测方法进行 HER2 状态的检测。吡咯替尼仅可用于 HER2 阳性的乳腺癌患者。

2. 晚期治疗期间只要观察到临床获益，应继续吡咯替尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 吡咯替尼推荐剂量为 400mg/次，每天一次，餐后 30 分钟内口服，每天同一时间服药。连续服用，每 21 天为一个周期。如果患者漏服某一天的吡咯替尼，无需补服，下一

次按计划服药即可。

4. 治疗过程中如患者出现不良反应，可通过暂停给药、降低剂量或停止给药进行管理。对于腹泻、皮肤不良反应可首先进行对症治疗并密切观察。一些持续存在的 2 级不良反应也可能需要多次暂停用药和/或降低剂量。如暂停给药后受试者仍有临床不可控制（即临床治疗或观察 $\leq$ 14 天后仍存在，出现 $\geq$ 两次）的不良事件，则在暂停后恢复用药时应减少一个水平的剂量，吡咯替尼允许下调最低剂量为 240mg。

5. 如联合使用 CYP3A4 强效诱导剂或抑制剂，应密切监测，结合临床观察考虑是否调整剂量。

6. 吡咯替尼主要经肝脏代谢，中重度肝功能损伤的患者不推荐使用。肾功能损伤对吡咯替尼暴露影响非常有限，肾功能损伤患者仍应在医师指导下谨慎使用吡咯替尼。

7. 腹泻是临床试验中观察到的最常见的不良反应。治疗期间患者应关注排便性状和频率的变化，发现大便不成形后，尽早开始抗腹泻治疗，可选用洛哌丁胺或蒙脱石散。如出现持续的 3 级腹泻、或 1~2 级腹泻伴并发症（ $\geq$ 2 级的恶心、呕吐、发热、便血或脱水等）时，患者应立即联系医师并接受治疗上的指导，尽早开始对症治疗。发生腹泻后可根据剂量调整指导原则进行处理。对于治疗期间频繁发生腹泻的患者，应警惕发生严重腹泻的可能。

8. 尚未确定吡咯替尼在 18 岁以下儿童和青少年患者的



安全性和有效性。

9. III期临床试验（PHOEBE）数据显示，吡咯替尼联合卡培他滨治疗既往接受过曲妥珠单抗治疗失败，同时接受过蒽环类或紫杉类化疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者，对比拉帕替尼联合卡培他滨可显著延长中位无进展生存期（12.5个月 vs 6.8个月，HR=0.39， $p<0.0001$ ）。基于该研究，吡咯替尼联合卡培他滨推荐用于HER2阳性晚期乳腺癌一线及二线治疗（详见适应证）。

10. 吡咯替尼III期临床试验（PHEDRA）数据显示，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛，较安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛，显著提高早期患者的病理完全缓解率（41% vs 22%， $p<0.0001$ ）。基于该研究，吡咯替尼被有条件批准用于早期或局部晚期乳腺癌新辅助治疗（详见适应证）。

## 七、奈拉替尼 Neratinib

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**适用于HER2阳性的早期乳腺癌成年患者，在接受含曲妥珠单抗辅助治疗之后的强化辅助治疗。

### **合理用药要点：**

1. 考虑使用本药的患者需进行HER2检测，HER2阳性患者方可应用奈拉替尼进行治疗。

2. 奈拉替尼的推荐剂量为240mg/次，每天一次，随餐口

服，连续用药一年。指导患者在每天大致同一时间服用奈拉替尼，应整片吞服奈拉替尼，不应咀嚼、压碎或掰断药片。如果患者漏服，不得补服漏服的剂量，应指导患者按每天剂量于次日重新服用奈拉替尼。

3. 主要不良反应为腹泻。预防性使用止泻药、饮食改变以及适当调整奈拉替尼剂量可降低腹泻发生率和腹泻的严重程度。指导患者于第 1 剂奈拉替尼给药时即开始预防性服用止泻药洛哌丁胺，持续用药 2 个周期（56 天）。洛哌丁胺的预防性用药方案如下表：

根据临床需要，可以通过暂停用药或降低其用药剂量来控制腹泻，最低奈拉替尼服用剂量为 120mg/d。

表 27 洛哌丁胺预防性用药方案

奈拉替尼用药时间	洛哌丁胺剂量和服药频率
第 1~2 周（第 1~14 天）	4mg/次，每天三次
第 3~4 周（第 15~28 天）	4mg/次，每天两次
第 5~8 周（第 29~56 天）	4mg/次，每天两次
第 9~52 周（第 57~365 天）	4mg/次按需使用，不得超过 16mg/d

4. 重度肝功能损伤患者中奈拉替尼起始剂量降低至 80mg。对于轻中度肝功能损伤患者，不推荐剂量调整。

5. 药物相互作用：（1）质子泵抑制剂（PPI）：避免与奈拉替尼联合使用。（2）H<sub>2</sub>受体拮抗剂：在下一剂 H<sub>2</sub>受体拮抗剂给药前至少 2 小时或在 H<sub>2</sub>受体拮抗剂给药后 10 小时服用奈拉替尼。（3）抗酸药：在抗酸药给药 3 小时后方可

给予奈拉替尼。（4）避免奈拉替尼与 CYP3A4 强效或中效诱导剂伴随用药。

\*6. NALA III期临床研究表明，与拉帕替尼联合卡培他滨相比，奈拉替尼联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌患者，可以显著降低进展风险 42%。中国人群中，试验组较对照组 PFS 获益更为显著[分别为 7.1 个月和 4.1 个月， $p < 0.0001$ ，HR 0.379 (0.244~0.583)]。目前 FDA 已批准奈拉替尼联合化疗用于治疗曲妥珠单抗使用后的晚期乳腺癌。临床医生可在与患者充分沟通后酌情使用。

## 八、恩美曲妥珠单抗 Trastuzumab Emtansine

**制剂与规格：**注射用冻干粉针剂：100mg/瓶、160mg/瓶

**适应证：**

1. 乳腺癌辅助治疗：单药适用于接受了紫杉类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后，仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

2. 转移性乳腺癌治疗：单药适用于接受了紫杉类和曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性、不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者。且患者应具备以下任一情形：既往接受过针对局部晚期或转移性乳腺癌的治疗，或在辅助治疗期间或完成辅助治疗后 6 个月内出现疾病复发。

**合理用药要点：**

1. 恩美曲妥珠单抗（T-DM1）与曲妥珠单抗为不同药物，

禁止在临床应用中进行替换。

2. 接受 T-DM1 辅助治疗的患者应符合以下要求：（1）应在有资质的病理实验室通过 HER2 检测确认为 HER2 阳性。

（2）完成以曲妥珠单抗（H）和紫杉类为基础的新辅助治疗方案。（3）新辅助治疗后的病理评估结果未能达到病理学完全缓解。病理学完全缓解定义为乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性，即 ypT0/Tis ypN0。新辅助治疗后仅残余乳腺脉管内肿瘤或仅淋巴结内残余 ITC 均不能诊断病理学完全缓解。

3. T-DM1 的推荐剂量为 3.6mg/kg，每 3 周一次（21 天为一个周期），静脉输注。早期乳腺癌患者应接受共 14 个周期的治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。晚期乳腺癌应持续接受治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。发生不良反应时应根据说明书及时调整剂量，剂量降低方案如下表。降低剂量后，不应再增加 T-DM1 剂量。

表 28 恩美曲妥珠单抗剂量降低方案

剂量降低方案	剂量水平
起始剂量	3.6mg/kg
第 1 次降低剂量	3mg/kg
第 2 次降低剂量	2.4mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗

4. 临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后，再开始应用 T-DM1，使用期间应每 3

个月监测 LVEF。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高。出现下列情况时：（1）LVEF<45%应暂停治疗，3 周内重复评估 LVEF。如果确认 LVEF<45%，应终止治疗。（2）LVEF 为 45%至<50%，且相对基线下降 $\geq$ 10%，应暂停治疗，并在 3 周内重复评估 LVEF。如果 LVEF 仍为<50%，并且相对基线未恢复至<10%，应终止治疗。（3）LVEF 为 45%至<50%，相对基线下降<10%，可继续治疗，并在 3 周内重复评估 LVEF。（4）LVEF $\geq$ 50%，可继续进行治疗。（5）症状性充血性心力衰竭，3~4 级左心室收缩功能障碍或 3~4 级心力衰竭，或 2 级心力衰竭伴有 LVEF<45%，应终止治疗。

5. 建议在每次 T-DM1 给药之前监测血小板计数：对于早期乳腺癌患者剂量调整方案：（1）如果计划治疗日时为 2~3 级（ $25\sim 75$ ） $\times 10^9/L$ ，则应延迟至血小板计数恢复至 $\leq$ 1 级（ $\geq 75 \times 10^9/L$ ）后以相同剂量水平进行治疗。如果患者因血小板减少症需延迟两次给药，应考虑降低一个剂量水平进行治疗。（2）如果血小板减少症达到 4 级（ $< 25 \times 10^9/L$ ），则应延迟至血小板计数恢复至 $\leq$ 1 级（ $\geq 75 \times 10^9/L$ ）后降低一个剂量水平进行治疗。对于晚期乳腺癌患者剂量调整方案：（1）如果血小板减少症达到 3 级（ $25\sim 50$ ） $\times 10^9/L$ ，则应延迟至血小板计数恢复至 $\leq$ 1 级（ $\geq 75 \times 10^9/L$ ）后以相同剂量水平进行治疗。（2）如果血小板减少症达到 4 级（ $< 25 \times 10^9/L$ ），则应延迟至血小板计数恢复至 $\leq$ 1 级（ $\geq 75 \times 10^9/L$ ）

后降低一个剂量水平进行治疗。(3) 对于出现血小板减少症(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ )的患者和正在接受抗凝治疗的患者,在本品治疗期间,应该对其进行密切监测。(4) 绝大多数血小板减少症可以根据说明书进行暂停或减量及停药处理后恢复。经常规升血小板治疗后效果不佳时,应尽早请血液科专科医师会诊,必要时给予针对性的检查如骨髓穿刺、血小板生成素抗体、血小板抗体检测等,明确可能的病因后给予对症处理。(5) 在接受 T-DM1 治疗后出现的罕见重度持续性血小板减少症( $\geq 3$ 级且持续时间超过 90 天)的患者中,绝大部分接受了 rhTPO 治疗,故使用 rhTPO 时应注意持续性血小板减少症状况。

6. 恩美曲妥珠单抗稀释于 250ml 的 0.45%氯化钠或 0.9%氯化钠中,不得使用 5%葡萄糖溶液稀释,其会引起蛋白质聚集,同时也不得与其他药物混合或稀释。如果使用 0.9%氯化钠进行输注,则需要 0.2/0.22  $\mu m$  的管内聚醚砜过滤器。一旦做好输注准备,则应立即给药。如果不立即使用,输注液可在 2~8℃的冰箱中储存长达 24 小时。储存期间切勿冷冻或甩动输注袋。

## 九、德曲妥珠单抗 Trastuzumab Deruxtecan

**制剂与规格:** 注射用冻干粉针剂: 100mg/瓶

**适应证:**

1. 单药用于治疗既往接受过一种或一种以上抗 HER2 药

物治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。

2. 单药用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少一种系统治疗的，或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内复发的，不可切除或转移性 HER2 低表达（IHC1+ 或 IHC2+/ISH-）乳腺癌成人患者。

#### 合理用药要点：

1. 德曲妥珠单抗与曲妥珠单抗和恩美曲妥珠单抗为不同药物，使用前应检查标签，防止用药错误。

2. 在接受德曲妥珠单抗治疗前，应有经记录的 HER2 阳性或者 HER2 低表达肿瘤状态。HER2 检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。

3. 德曲妥珠单抗的推荐剂量为 5.4mg/kg，每 3 周一次（每周周期 21 天），静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。初始给药应为 90 分钟静脉输注，若耐受性良好后续可采用 30 分钟输注给药。不得通过静脉推注或快速静脉注射给药。如果患者出现输注相关反应，应减慢德曲妥珠单抗的输注速率或中断给药。出现严重输注相关反应时，应永久停用。

4. 德曲妥珠单抗稀释于 100ml 的 5%葡萄糖溶液，不得使用氯化钠溶液，不得振摇。包裹输注袋以避光。仅可使用 0.20 或 0.22  $\mu\text{m}$  的管内聚醚砜或聚砜滤器静脉输注。如果未立即使用，输注液在室温下最长放置 4 小时或在 2~8℃ 的冰箱中

最长放置 24 小时。储存期间需避光，切勿冷冻。

5. 在每次使用德曲妥珠单抗前，应预先使用两种或三种药物组合（如地塞米松和 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和/或 NK1 受体拮抗剂，以及其他适用的药物），用于预防化疗引起的恶心和呕吐。

6. 使用德曲妥珠单抗治疗期间，应监测患者是否出现间质性肺炎的体征和症状。怀疑发生间质性肺炎的患者应行放射影像学检查，应考虑请呼吸科或肺科医师会诊，并参照说明书调整剂量。德曲妥珠单抗每次开始给药前以及有临床指征时，应监测全血细胞计数，根据中性粒细胞减少症的严重程度，可能需要参照说明书中断或减少剂量；开始治疗前以及治疗期间定期（按临床指征）评估 LVEF，LVEF 降低应通过中断治疗进行管理，如果 LVEF < 40% 或相对基数降低大于 20%，以及发生有症状的充血性心力衰竭的患者，应永久停药。

7. 对于不良反应的管理可能需要暂时中断给药、降低剂量或终止治疗。降低剂量后，不应再增加德曲妥珠单抗剂量。

表 29 德曲妥珠单抗剂量降低方案

剂量降低方案	乳腺癌
推荐起始剂量	5.4mg/kg
第一次降低剂量	4.4mg/kg
第二次降低剂量	3.2mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗



8. 尚未确定德曲妥珠单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。中重度肝功能损伤患者应慎用本品。

## 十、哌柏西利 Palbociclib

**制剂与规格：** 胶囊：75mg、100mg、125mg

### **适应证：**

1. 本品适用于 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌。（1）与芳香化酶抑制剂联合使用，作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗。鉴于芳香化酶抑制剂的作用机制，绝经前/围绝经期女性接受哌柏西利与芳香化酶抑制剂联合治疗时，必须进行卵巢切除或使用促黄体生成激素释放激素激动剂抑制卵巢功能。（2）与氟维司群联合使用治疗内分泌治疗后进展的转移性乳腺癌女性患者。哌柏西利联合氟维司群用于绝经前/围绝经期女性，需要与促黄体生成激素释放激素激动剂联合使用。

\*2. 男性乳腺癌：参考国际指南，对于男性乳腺癌的治疗，建议在 OFS 作用下参考女性患者推荐：与芳香酶抑制剂或氟维司群联合使用于 HR 阳性、HER2 阴性晚期男性乳腺癌。

### **合理用药要点：**

1. 在接受哌柏西利治疗前，应在有资质的病理实验室进行检测证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。HR 阳性的定义为免疫组化染色显示超过 1%的肿瘤细胞核雌激素受体阳性和/或超过 1%的肿瘤细胞核孕激素受体阳性。HER2 阴性的

定义为 IHC0-1+或 FISH 阴性。

2. 本品起始剂量是 125mg/次，每天一次，口服，4 周为一个用药周期：服药 3 周后需停药 1 周。应与食物同服，不得与葡萄柚或葡萄柚汁同服，最好随餐服药以确保哌柏西利暴露量一致。

3. 常见不良反应为骨髓抑制，因此建议在使用本品前行血常规检查，在中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时开始接受治疗。在第 15 天检测血常规，中性粒细胞绝对计数 $0.5 \times 10^9/L$ 至 $\leq 1 \times 10^9/L$ 时，可以继续服药至 21 天。如果第 15 天中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 时，需暂停服用哌柏西利，直至恢复至 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，再以降低一个剂量级开始下一疗程治疗。如果下个疗程前一天检测血常规，中性粒细胞恢复至 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，可以原剂量开始下一疗程，但如果延迟恢复，则需要降低一个剂量级开始下一疗程。

4. 避免伴随使用 CYP3A 强效抑制剂，考虑强效抑制剂替换为 CYP3A 弱效抑制剂或没有抑制作用的其他伴随用药。如果患者必须伴随用药 CYP3A 强效抑制剂，则将哌柏西利剂量减少至 75mg，每天一次。如果停用强效抑制剂，则将哌柏西利的剂量增加至开始使用 CYP3A 强效抑制剂之前的剂量（在抑制剂的 3~5 个半衰期后）。

## 十一、阿贝西利 Abemaciclib

**制剂与规格：**片剂：50mg、100mg、150mg

**适应证：**

1. 与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者的初始内分泌治疗。

2. 与氟维司群联合使用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

3. 联合内分泌治疗（他莫昔芬或芳香化酶抑制剂）适用于 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 ki67  $\geq$  20%的早期乳腺癌患者的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 在接受阿贝西利治疗前，应在有资质的病理实验室进行检测证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。

2. 阿贝西利与内分泌治疗联合使用时的推荐剂量为 150mg/次，每天两次。如果患者呕吐或漏服某一次阿贝西利，不应补服，下一次服药时间按计划服药即可。阿贝西利可在空腹或进食情况下给药。阿贝西利不应随葡萄柚或葡萄柚汁同服。

3. 轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损伤患者无须调整剂量；重度（Child-Pugh C 级）肝功能损伤患者建议降低给药频率至每天一次。

4. 应在以下时间监测全血细胞计数，包括：开始阿贝西利治疗之前、治疗最初 2 个月内每 2 周一次、接下来 2 个月内每月一次以及出现临床指征时。在开始治疗前，建议中性粒细胞绝对计数应  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数应  $\geq 100 \times 10^9/L$  且血红蛋白应  $\geq 80g/L$ 。中性粒细胞减少症经常被报告，治疗开始至 3 级或 4 级中性粒细胞减少症发生的中位时间为 29~33 天，至缓解的中位时间为 11~15 天。对于发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的患者，建议暂停给药，直至毒性降低至 2 级或以下。重新给药时考虑是否需要降低剂量。

5. 常见不良事件为腹泻，发生率在治疗的第 1 个月内最高，随后降低。在各项研究中，治疗开始至首次腹泻事件发生的中位时间为 6~8 天，腹泻持续中位时间为 9~12 天（2 级）和 6~8 天（3 级）。通过支持治疗（如洛哌丁胺）和/或调整剂量，腹泻可缓解至基线或较低级别。如果发生腹泻，应当尽早采取支持性措施。这些措施包括以下：在首次出现稀便症状时，患者应当开始抗腹泻治疗。鼓励患者饮用液体（适量多饮）。如果接受抗腹泻治疗后，腹泻未能在 24 小时内缓解至至少 1 级，则应当暂停给药，直至腹泻缓解至至少 1 级。

6. 应避免联合使用 CYP3A4 强效抑制剂。如果不能避免使用 CYP3A4 强效抑制剂，阿贝西利的剂量应降低至 100mg/次，每天两次。如果终止 CYP3A4 抑制剂治疗，阿贝西利剂

量应升高至开始 CYP3A4 抑制剂治疗前所使用的剂量（在该 CYP3A4 抑制剂的 3~5 个半衰期之后）。

## 十二、达尔西利 Dalpiciclib

**制剂与规格：**片剂：50mg、125mg、150mg

**适应证：**本品适用于激素受体 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者：与芳香化酶抑制剂联合使用作为初始内分泌治疗；与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者。

### 合理用药要点：

1. 在接受达尔西利治疗前，应在有资质的病理实验室进行检测证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。

2. 达尔西利联合内分泌治疗的推荐起始剂量为 150mg/次，每天一次，口服。每天大约同一时间服药，服药前、后 1 小时禁食。连续服用 21 天之后停药 7 天，28 天为一个治疗周期。如果患者漏服一次，当天无需补服，下一次按计划服药即可。

3. 在达尔西利治疗开始前、每个周期开始时、前两个治疗周期的第 15 天以及出现临床指征时监测全血细胞计数。对于白细胞/中性粒细胞减少症等血液学不良反应可首先进行对症治疗并密切观察。对症治疗后仍未缓解的不良反应，可对达尔西利进行暂停用药和/或降低剂量。原则：血液学毒性 1 级或 2 级无需调整剂量。3 级血液学毒性需暂停服用

达尔西利，直至恢复至 $\leq 2$ 级。当首次出现的3级不良反应在恢复至 $\leq 2$ 级时，以相同剂量开始下一治疗周期。当3级不良反应多次发生时，恢复后可考虑下调一个剂量重新开始治疗。4级或3级及以上发热性中性粒细胞减少症需暂停服用达尔西利，直至恢复至 $\leq 2$ 级。当首次出现4级不良反应或3级及以上发热性中性粒细胞减少症时，恢复后可考虑相同剂量或下调一个剂量重新开始治疗。非血液学毒性1或2级无需调整剂量。3级及以上非血液学不良反应需暂停服用达尔西利，直至恢复至 $\leq 2$ 级。以同样剂量或下调一个剂量重新开始治疗。

4. 达尔西利治疗期间应避免联合使用CYP3A4强效抑制剂。如必须使用，应考虑暂停达尔西利；在停止使用CYP3A4强效抑制剂且至该药物清除3~5个半衰期后，可恢复达尔西利用药至联合使用CYP3A4强效抑制剂前的给药剂量与频率。

5. 尚未开展达尔西利在儿童、青少年、肝肾功能损伤的药代动力学研究。但有研究提示在肝肾功能轻度异常的患者中，达尔西利的吸收、代谢和清除不受影响。

6. III期临床试验（DAWNA-1）数据显示，达尔西利联合氟维司群较安慰剂联合氟维司群，在既往接受过内分泌治疗后进展的HR阳性、HER2阴性患者中，显著提高无进展生存期（15.7个月 vs 7.2个月， $p < 0.0001$ ）。

### 十三、瑞波西利 Ribociclib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**与芳香化酶抑制剂联合，作为初始内分泌治疗，用于HR阳性、HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。使用内分泌疗法治疗绝经前或围绝经期女性患者时应联用黄体生成素释放激素激动剂。

#### **合理用药要点：**

1. 在接受瑞波西利治疗前，应在有资质的病理实验室进行检测证实HR阳性、HER2阴性患者方可使用。

2. 瑞波西利与内分泌治疗联用时推荐剂量为600mg/次，每天一次，口服，连续服药21天，之后停药7天，28天为一个完整治疗周期。只要患者从治疗中获得临床获益或直至发生不可接受的毒性前，应继续进行治疗。

3. 瑞波西利可与食物同服或不同服。应鼓励患者在每日大致相同的时间服用药物，最好在早晨服用。如果患者在服药后呕吐或错过服药，则不应在当日额外服药。应按照常规时间服用下一剂处方药物。瑞波西利不应随葡萄柚或葡萄柚汁同服。

4. 在开始治疗之前应进行全血细胞计数。开始治疗后，在前2个周期内每2周监测全血细胞计数，随后4个周期内在每一个周期开始时监测全血细胞计数，之后则根据临床指

征监测全血细胞计数。中性粒细胞减少症的处理措施可参见表 30。

5. 在治疗前应检查心电图检测。治疗开始后，在第 1 个周期的大约第 14 天、第 2 个周期开始时重复进行心电图评估，之后则根据临床指征检查心电图。如果在治疗期间出现了 QTc 间期延长，建议增加心电图监测频率。在 QTc 间期延长 >480ms 的患者中，无论联用哪种药物，其发作中位时间为 15 天，这些变化通过中断治疗和/或剂量调整后均可逆。QTc 延长的处理措施可参见表 31。

表 30 瑞波西利致中性粒细胞减少症的处理措施

	1 级或 2 级* (ANC $1.0 \times 10^9/L \sim$ $\leq LLN$ )	3 级* (ANC $0.5 \times 10^9/L \sim$ $< 1.0 \times 10^9/L$ )	3 级*发热性中性 粒细胞减少症**	4 级* (ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ )
中性 粒细 胞减 少症	无需调整剂量	中断给药，直至恢复至 $\leq 2$ 级。以相同剂量水平重新开始本品给药  如果 3 级毒性复发：中断给药直至恢复至 $\leq 2$ 级，然后恢复本品给药并降低 1 个剂量水平	中断给药，直至恢复至 $\leq 2$ 级。恢复本品给药并降低 1 个剂量水平	中断给药，直至恢复至 $\leq 2$ 级。恢复本品给药并降低 1 个剂量水平

\* 根据 CTCAE 版本 4.03 (CTCAE=不良事件通用术语标准) 进行分级。

\*\* 3 级中性粒细胞减少症伴一次体温  $> 38.3^\circ C$  发热(或体温持续  $38^\circ C$  以上 1 小时以上和/或并发感染)。

ANC=绝对中性粒细胞计数；LLN=正常下限。



表 31 瑞波西利致 QTc 延长的处理措施

QTc>480ms	中断本品给药；如果 QTc 间期延长缓解至<481ms，则以下一个较低剂量水平重新开始治疗；如果再次出现 QTc 间期≥481ms，则中断本品给药，直至 QTc 间期缓解至<481ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始本品给药
QTc>500ms	如果 QTc 间期>500ms，则中断本品给药直至 QTc 间期<481ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始给药；如果 QTc 间期延长>500ms 或相比基线的变化>60ms 并伴有尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速或严重心律失常的体征/症状，则永久停用本品

6. 应避免与 CYP3A 强效抑制剂联用，并考虑使用 CYP3A 抑制作用较弱的替代联用药物。如果患者需要必须联用 CYP3A 强效抑制剂，则应将瑞波西利剂量降至 400mg/次，每天一次。

7. III 期临床研究 MONALEESA-2、MONALEESA-3 以及 MONALEESA-7 研究均证实瑞波西利联合内分泌相比内分泌单药可以显著延长晚期 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者的无进展生存期和总生存。RIGHT Choice 研究证实瑞波西利在疾病进展迅速的 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者中相比联合化疗可以显著延长无进展生存期（24 个月 vs12.3 个月， $p=0.0007$ ）。

\*8. NATALEE 研究结果显示，在更广泛的 II/III 期 HR 阳性、HER2 阴性早期乳腺癌患者接受 3 年瑞波西利强化治疗后，相比内分泌单药，能够显著提升 3 年无侵袭性疾病生存率

(90.4% vs 87.1%)，肿瘤复发风险降低 25% (HR=0.748,  $p=0.0014$ )。基于 NATALEE 研究结果，美国 FDA 已批准，推荐在更广泛的 II/III 期 HR 阳性、HER2 阴性早期乳腺癌患者中接受 3 年瑞波西利强化治疗。

\*9. 参考国际指南：瑞波西利可与氟维司群联用一线或二线治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌患者。如为绝经前患者，需联合 OFS。

#### 十四、西达本胺 Chidamide

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**联合芳香化酶抑制剂用于 HR 阳性、HER2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

##### **合理用药要点：**

1. 在接受西达本胺治疗前，经病理学证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。

2. 本品起始剂量是 30mg/次，每周两次，口服，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等）。每 4 周为一个用药周期。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。餐后 30 分钟服用。

3. 常见的不良反应主要是血液学不良反应，因此建议在使用本品前行血常规检查，指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板  $\geq 75 \times 10^9/L$ ，血红

蛋白 $\geq$ 90g/L。用药期间需定期检测血常规（通常为每周一次）。当血液学不良反应严重程度达到3级或4级时，应暂停本品用药。待指标恢复至服药前水平时，经过连续两次检查确认，可继续本品治疗。恢复用药时的剂量如下：如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20mg/次。

4. 在临床相关浓度下，西达本胺对CYP450酶主要亚型无明显抑制或诱导作用。

## 十五、依维莫司 Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败后的HR阳性、HER2阴性绝经后晚期女性乳腺癌患者。

### 合理用药要点：

1. 在接受依维莫司治疗前，应在有资质的病理实验室进行HR（ER、PR）以及HER2检测，HR阳性、HER2阴性患者方可应用依维莫司治疗。

2. 使用依维莫司治疗的患者，需避免同时使用CYP3A4强效抑制剂，谨慎联合使用CYP3A4和/或P-gp中效抑制剂，避免联合使用CYP3A4强效诱导剂。治疗中应避免食用已知可能抑制CYP450和P-gp活性的葡萄柚、葡萄柚汁等食物。

3. 依维莫司相关的常见不良反应包括口腔炎、非感染性

肺炎、代谢异常等。建议患者服药期间定期随诊监测血糖、血脂、肝功能及肺部CT。多数依维莫司相关非感染性肺炎无临床症状，如患者出现呼吸系统表现且需要药物干预，建议中断依维莫司治疗并考虑糖皮质激素治疗至症状缓解。患者缓解后建议以低剂量重新开始治疗。为减少口腔炎发生率，治疗时可考虑给予含地塞米松0.5mg/5ml、不含酒精的口腔溶液作为漱口水进行预防（10ml漱口2分钟，之后吐掉，每天重复4次，连续8周）。处理严重和/或不可耐受的不良反应时，可能需要暂时减少给药剂量和/或中断本品治疗。如需要减少剂量，推荐剂量大约为之前给药剂量的一半。如果剂量减至最低可用片剂规格以下时，应考虑每隔一日一次。

4. 真实世界临床研究数据提示，HR 阳性转移性乳腺癌患者，接受 CDK4/6 抑制剂治疗进展后，仍有可能从依维莫司联合内分泌治疗的方案中获益。

5. 临床研究证明，依维莫司联合氟维司群、他莫昔芬、来曲唑等内分泌治疗药物也可使患者临床获益。

6. 依维莫司的推荐起始剂量为10mg/次，每天一次，口服，每天在同一时间服用，可与食物同服或不同服。用一杯水整片送服本品片剂，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。在正常服用时间后6小时内均可补服遗漏剂量，超过6小时后应跳过该剂量，次日按正常时间服用依维莫司，不可将剂量翻倍以弥补遗漏剂量。但临床用于那些化疗失败患者，或一

般情况较差的患者，起始剂量可以减为5mg/次，以免出现不可耐受的不良反应。

7. 疗程：建议持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

## 十六、戈沙妥珠单抗 Sacituzumab Govitecan

**制剂与规格：**注射剂：180mg/瓶

**适应证：**本品用于既往至少接受过两种系统治疗（其中至少一种治疗针对转移性疾病），不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。

### 合理用药要点：

1. IMMU-132-01、IMMU-132-05（ASCENT）、EVER-132-001等多项临床研究证实，针对二线及以上转移性三阴性乳腺癌患者，与单药化疗相比，戈沙妥珠单抗可显著改善患者的 ORR、PFS、OS 等临床指标。

2. 尚无充分的证据提示 TROP-2 可以作为常规检测指导戈沙妥珠单抗在三阴性乳腺癌的临床用药，目前不推荐临床使用前常规检测 TROP-2 表达水平。

3. 对于初始受体状态非三阴性乳腺癌的患者，ASCENT 研究证实戈沙妥珠单抗治疗的临床获益显著优于单药化疗。

4. 对于内分泌（包括 CDK4/6 抑制剂）和化疗经治的 HR 阳性、HER2 阴性转移性乳腺癌患者，TROPiCS-02 研究结果显示戈沙妥珠单抗临床获益显著优于单药化疗。

5. 每次本品给药前，建议预防性用药，以预防输注相关反应和化疗诱导的恶心和呕吐。输注前使用退热药、H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub>受体拮抗剂进行预防用药，既往发生输注相关反应的患者可使用糖皮质激素。采用两种或三种药物联合方案[如地塞米松和5-羟色胺3(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂或神经激肽受体1(NK1受体)拮抗剂等]进行预防用药。

6. 本品的推荐使用剂量为每次10mg/kg，第1天和第8天静脉输注，每21天为一个治疗周期，持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。注意：本品给药剂量不得超过10mg/kg，本品仅可通过静脉输注给药，不得通过静脉推注给药。首次输注时间应至少持续3小时。在输注过程中和输注结束后至少30分钟观察患者是否出现输注相关反应。后续输注：如果之前的输注可耐受，则输注时间可减为1~2小时。在输注过程中观察患者是否出现输注相关反应，并在输注结束后观察至少30分钟。

7. 戈沙妥珠单抗最常见的不良反应是中性粒细胞减少症和腹泻。当中性粒细胞绝对值在治疗周期第1天低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，治疗周期第8天低于 $1.0 \times 10^9/L$ 或发热性中性粒细胞减少症时，应暂停本品治疗。治疗期间定期监测血细胞计数，考虑使用粒细胞集落刺激因子进行二级预防，发热性中性粒细胞减少症患者应立即开始抗感染治疗。观察发生腹泻的患者按需给予补液和电解质治疗，如无禁忌，发生任何

程度的早发性腹泻都应给予阿托品。发生迟发性腹泻时，评估感染原因，如无感染，立即给予洛哌丁胺。如果发生重度腹泻，应暂停本品治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级，同时减少后续治疗剂量。

8. UGT1A1 抑制剂：本药与 UGT1A1 抑制剂的联合使用可能会增加患者体内全身暴露的量及潜在暴露而引起的不良反应发生率。此外，同时接受 UGT1A1 诱导剂的患者可大大减少本药的体内暴露量。因此，应避免与 UGT1A1 抑制剂或诱导剂一起联合使用。

## 十七、帕博利珠单抗 Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗并在手术后继续帕博利珠单抗单药辅助治疗，用于经充分验证的检测评估肿瘤表达 PD-L1 综合阳性评分 $\geq 20$ 的早期高危三阴性乳腺癌患者的治疗。

### 合理用药要点：

1. 帕博利珠单抗经国家药品监督管理局批准的乳腺癌适应证，是基于全球 III 期临床研究 KEYNOTE-522 研究结果。对于早期 II ~ III 期患者，术前给予帕博利珠单抗+紫杉醇+卡铂 4 周期，序贯帕博利珠单抗+多柔比星/表柔比星+环磷酰胺新辅助治疗，手术后辅助帕博利珠单抗一年，相比化疗对照组显著提高病理学完全缓解（64.8% vs 51.2%）及无事件生

存（84.5% vs 76.8%）。该方案 2021 年获得美国 FDA 批准，2022 年获得 NMPA 批准用于早期高危三阴性 PD-L1（综合阳性评分  $\geq 20$ ）患者。

2. 对于三阴性乳腺癌的新辅助治疗和辅助治疗，患者应接受帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗，帕博利珠单抗按 200mg 每 3 周一次给药共计 8 次，或 400mg 每 6 周一次给药，共计 4 次，或直至妨碍根治性手术的疾病进展或出现不可接受的毒性。术后接受帕博利珠单抗单药辅助治疗，给予 200mg 每 3 周一次给药共计 9 次，或 400mg 每 6 周一次给药，共计 5 次，或直至疾病复发或出现不可接受的毒性。患者在联合化疗新辅助阶段出现妨碍根治性手术的疾病进展，或出现帕博利珠单抗相关的不可耐受毒性，则不应继续接受帕博利珠单抗单药辅助治疗。

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。当帕博利珠单抗与化疗联合使用时，糖皮质激素也可以作为治疗前用药来预防呕吐和/或缓解化疗相关不良反应。

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

5. 发生 4 级或复发性 3 级的免疫相关性不良反应，应永



久停用帕博利珠单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量。

7. 轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，尚未在重度肾功能损伤患者中进行本品的相关研究。

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

9. 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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 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。如果不良反应改善到 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 醋酸泼尼松或等效剂量，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。

10. 帕博利珠单抗尚未进行正式药代动力学药物相互作用研究。由于帕博利珠单抗通过分解代谢从血液循环中清除，预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。

\*11. 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：用于治疗早期高危三阴性乳腺癌患者（无需检测 PD-L1 表达），联合化疗作为新辅助治疗，然后继续

单药作为术后辅助治疗。美国 FDA 还批准与化疗联合使用，用于治疗 PD-L1 综合阳性评分  $\geq 10$  局部复发不可切除或转移的三阴性乳腺癌患者一线治疗。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。

## 十八、特瑞普利单抗 Toripalimab

**制剂与规格：**注射剂：240mg（6ml）/瓶、80mg（2ml）/瓶

**适应证：**特瑞普利单抗联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）用于经充分验证的检测评估 PD-L1 阳性（CPS  $\geq 1$ ）的复发或转移性三阴性乳腺癌（TNBC）的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 特瑞普利单抗经国家药品监督管理局批准的乳腺癌适应证，是基于中国 III 期临床研究 TORCHLIGHT 研究结果。对于首诊 IV 期或复发/转移性、且不适合手术的三阴性乳腺癌患者，给予特瑞普利单抗联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）治疗，相比化疗对照组显著延长 PD-L1 阳性（CPS  $\geq 1$ ）人群的中位无进展生存期（8.4 个月 vs 5.6 个月）。该方案 2024 年获得 NMPA 批准用于经充分验证的检测评估 PD-L1 阳性（CPS  $\geq 1$ ）的复发或转移性 TNBC 一线治疗适应证。

2. 对于三阴性乳腺癌的一线治疗，患者应接受特瑞普利单抗联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）治疗，特瑞普利单

抗按 240mg 每 3 周一次给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 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皮质类固醇及其他免疫抑制剂。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性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。

4. 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用，不建议增加或减少剂量。

5. 老年人（65 岁及以上）建议在医生的指导下使用，无需调整剂量。

6. 特瑞普利单抗在中度或重度肝功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，不推荐用于中、重度肝功能损伤的患者。轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7. 特瑞普利单抗在重度肾功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，不推荐用于重度肾功能损伤的患者。轻度和中度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

8. 对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过中断特瑞普利单抗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫

相关不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关不良反应需永久停药。对于 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关不良反应，给予 1~2mg/kg/天强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到 $\leq$ 1 级。皮质类固醇需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗。特瑞普利单抗给药后任何复发性 3 级免疫相关不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药 12 周内皮质类固醇未能降至 $\leq$ 10mg/天强的松等效剂量，应永久停药。

9. 特瑞普利单抗是一种人源化单克隆抗体，尚未进行与其他药物药代动力学相互作用研究。因单克隆抗体不经细胞色素 P450 (CYP) 酶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本品的药代动力学。

## **十九、恩替司他（原名 恩替诺特） Entinostat Tablets**

**制剂与规格：**薄膜衣片：1mg/片、5mg/片

**适应证：**联合芳香化酶抑制剂用于治疗激素受体（HR）阳性、人类表皮生长因子受体-2（HER2）阴性，经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

**合理用药要点：**

1. 在接受恩替司他治疗前，应有经记录的雌激素受体（ER）和/或孕激素受体（PR）阳性、HER2阴性表达的肿瘤状态。

2. 恩替司他的推荐剂量为5mg，口服给药，每周一次。建议空腹服用，应在餐前至少1小时或餐后至少2小时服药。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

3. 恩替司他应避光、密封、不超过30℃保存，放在儿童不能接触的地方。

4. 在使用本品前，应进行血常规检查，相关指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。用药期间需定期监测全血细胞计数，根据血细胞减少的严重程度，可能需要参照说明书中断或减少剂量。开始治疗前以及治疗期间建议每4周进行一次肝肾功能、心电图和电解质检查。对于开始本品治疗前有严重感染的患者，需在感染得到有效控制后才能开始服用本品。

5. 对于不良反应的管理可能需要暂时中断给药、降低剂量或终止治疗。降低剂量后，不应再增加恩替司他剂量。恩替司他剂量降低方案：推荐起始剂量5mg，每周一次；降低剂量3mg，每周一次；减量至3mg后仍不能耐受需终止治疗。

6. 尚未确定恩替司他在18岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。中重度肝功能损伤患者不推荐使用本品。中重度肾功能不全的患者必须在医师指导下慎重使用本品，

并严密监测肾功能。与肾功能正常的受试者相比，中度和重度肾功能不全患者的血浆恩替司他的药时曲线下面积（ $AUC_{0-inf}$ ）分别增加了91%和186%。

## 皮肤肿瘤用药

### 一、维莫非尼 Vemurafenib

**制剂与规格：**片剂：240mg

**适应证：**经国家药品监督管理局批准的检测方法确定的 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤。

#### 合理用药要点：

1. 用药前必须经由国家药品监督管理局批准的检测方法确定肿瘤为 BRAF V600 突变阳性，才可使用维莫非尼治疗，维莫非尼不能用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 维莫非尼的推荐剂量为 960mg/次，每天两次，口服，进餐或空腹时均可服用，不推荐将剂量减至低于 480mg/次，每天两次。

3. 首剂药物应在上午服用，第二剂应在此后约 12 小时，即晚上服用。

4. 用药期间必须注意最常见（每个试验中  $\geq 30\%$ ）的各种级别不良反应为关节痛、皮疹、脱发、疲劳、光敏反应、恶心、瘙痒和皮肤乳头状瘤。

5. 基线 QTc > 500ms 时不建议开始服用维莫非尼，对于存在无法纠正的电解质异常、长 QTc 综合征或正在服用已知能延长 QTc 间期的药物的患者，不建议接受维莫非尼治疗。

6. 妊娠期妇女禁止使用维莫非尼，除非对于母亲的可能受益超过对胎儿的可能风险。不建议哺乳期妇女使用维莫非尼，必须在权衡哺乳喂养对婴儿的益处以及治疗对母亲的益处之后，做出是否停止母乳喂养或停止维莫非尼治疗的决定。

7. 使用维莫非尼时不建议与经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢、且安全治疗窗较窄的药物联合应用，使用维莫非尼时慎用 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂。

## **二、达拉非尼 Dabrafenib**

**制剂与规格：** 胶囊：50mg、75mg

**适应证：**

1. 达拉非尼联合曲美替尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

2. 达拉非尼联合曲美替尼适用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 本品联合曲美替尼治疗前须经国家药品监督管理局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测，确认为 BRAF V600 突变阳性的患者方可接受本品治疗。本品联合曲美替尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 达拉非尼的推荐剂量为 150mg/次，每天两次，口服。本品需联合曲美替尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 达拉非尼应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用，给药间隔约 12 小时。应在每天相同时间服用本品，如果错过一剂达拉非尼，且距下一次服药时间不足 6 小时，则不应补服。当达拉非尼联合应用曲美替尼时，应在每天相同时间服用曲美替尼每天一次，与在早晨或晚上给药的达拉非尼一起服用。请勿打开、压碎或掰断达拉非尼胶囊。

4. 在给予达拉非尼联合应用曲美替尼治疗时，常见不良反应包括：发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等。如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。如果出现与达拉非尼相关的不良反应（葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤），仅需对达拉非尼治疗调整剂量。

5. 轻度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者首次治疗时无需调整剂量。中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者，应慎用达拉非尼。老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整初始剂量。尚未确定达拉非尼在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

6. CYP2C8 或 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂的药物可能影响达拉非尼的血药浓度。可能情况下，接受达拉非尼治疗时应考虑替代现有服用药物中 CYP2C8 和 CYP3A4 的抑制剂或诱



导剂。

\*7. 在美国，达拉非尼联合曲美替尼获批用于 BRAF V600 突变的局部晚期或转移性甲状腺未分化癌治疗。FDA 批准达拉非尼联合曲美替尼用于既往治疗后进展且没有满意替代治疗方案的 6 岁及以上 BRAF V600E 突变阳性的不可切除或转移性成人和儿童实体瘤患者。FDA 批准达拉非尼和曲美替尼联合用于治疗 1 岁及以上需要全身治疗的 BRAF V600E 突变的低级别胶质瘤儿童患者。目前该适应证在中国尚未获批，可在与患者充分沟通的情况下使用。在美国，推荐剂量为达拉非尼 150mg 每天两次。

### **三、曲美替尼 Trametinib**

**制剂与规格：**片剂：0.5mg、2mg

**适应证：**

1. 曲美替尼联合达拉非尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

2. 曲美替尼联合达拉非尼适用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 曲美替尼联合达拉非尼治疗前须经国家药品监督管理局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测，确认为 BRAF V600 突变阳性的患者方可接受本品治疗。本品联合达拉非尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 曲美替尼的推荐剂量是 2mg/次，每天一次，口服，需联合达拉非尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。首次剂量减少，1.5mg/次，每天一次；第 2 次减量，1mg/次，每天一次；如果不能耐受 1mg/次，每天一次，应永久停用。

3. 曲美替尼应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用。应在每天相同时间服用曲美替尼。如果错过一剂本品，须最晚在预定的下一次给药之前 12 小时补上。如果距离下次预定的给药时间短于 12 小时，则不应该补服。本品联合达拉非尼时，应在每天相同时间服用本品每天一次，与在早晨或晚上给药的达拉非尼一起服用。不应咀嚼或压碎本品。

4. 在给予曲美替尼联合应用达拉非尼治疗时，常见不良反应包括：发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等。如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与曲美替尼相关的不良反应（视网膜静脉阻塞、视网膜色素上皮脱离、间质性肺炎和单纯性静脉血栓栓塞），仅需对曲美替尼调整剂量。

5. 轻度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者，应慎用曲美替尼。老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整初始剂量。尚未确定曲美替尼在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

6. 经水解酶代谢的药物可能影响曲美替尼暴露，药物间

相互作用不能排除。曲美替尼应谨慎联合使用强效 P-gp 抑制剂。

\*7. 在美国，曲美替尼联合达拉非尼获批用于 BRAF V600E/K 突变的局部晚期或转移性甲状腺未分化癌治疗。FDA 批准曲美替尼联合达拉非尼用于既往治疗后进展且没有满意替代治疗方案的 6 岁及以上 BRAF V600E 突变阳性的不可切除或转移性成人和儿童实体瘤患者。FDA 批准达拉非尼和曲美替尼联合用于治疗 1 岁及以上需要全身治疗的 BRAF V600E 突变的低级别胶质瘤儿童患者。目前该适应证在中国尚未获批，可在与患者充分沟通的情况下使用。在美国，推荐剂量为曲美替尼 2mg/次，每天一次，口服。

#### **四、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**适用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 对于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者推荐给药方案为 200mg/次，每 3 周一次，或 400mg/次，每 6 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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，直至证实疾病进展。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用，不建议增加或减少剂量。

2. 主要不良反应是疲劳、瘙痒、腹泻和皮疹。接受帕博利珠单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应，包括严重和致死病例。免疫相关性不良反应可同时发生在多个器官系统，需要对于疑似病例进行充分的评估以确定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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 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。倘若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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，可在最后一次使用帕博利珠单抗给药后12周内重新开始帕博利珠单抗治疗。对于任何复发性3级免疫相关性不良反应以及任何4级免疫相关性不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

3. 出现轻中度输注相关反应的患者在密切监测下可继续接受帕博利珠单抗治疗，可考虑用解热镇痛类抗炎药和 $H_1$ 受体拮抗剂预防。对于重度的输注相关反应，必须停止输注并永久停用帕博利珠单抗。

4. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非孕妇的临床疾病需要，妊娠期不得用药。建议育龄女性在用药期间采用高效避孕方法，并在最后一次用药后四个月内持续避

孕。不能排除本品对新生儿的风险，应权衡本品治疗对女性患者的获益来决策。

5. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性，在老年患者中无需调整剂量。

6. 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。

7. 在使用该药前避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂。

\*8. 在美国和欧盟，帕博利珠单抗已被批准用于晚期一线黑色素瘤和 IIB-IIIc 可完全手术切除患者的辅助治疗。目前这两种适应证在中国尚未获批，可在与患者充分沟通的情况下使用。推荐剂量为帕博利珠单抗 200mg/次，每 3 周一次或 400mg/次，每 6 周一次。

## 五、特瑞普利单抗 Toripalimab

**制剂与规格：**注射剂：80mg（2ml）/瓶、240mg（6ml）/瓶

**适应证：**适用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

### 合理用药要点：

1. 用于治疗晚期黑色素瘤的推荐剂量为 3mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。已观察到部分接受本品治疗的患者存在肿瘤非典型反应，如果

患者临床症状稳定或持续减轻，即使在影像学上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。

2. 对于晚期黏膜型黑色素瘤，PD-1 单抗单药疗效有限，根据 CT13 研究，建议采用特瑞普利单抗（3mg/kg，每 2 周一次，静脉输注）联合阿昔替尼（5mg/次，每天两次）的治疗。

3. 主要不良反应为贫血、ALT 升高、乏力、AST 升高、皮疹、发热、白细胞减少症、咳嗽、瘙痒、甲状腺功能减退、食欲下降、血糖升高和血胆红素升高。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，且可通过中断特瑞普利单抗并使用糖皮质激素支持治疗。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，并给予 1~2mg/（kg·d）强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤1 级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起免疫相关性不良反应的反复。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加糖皮质激素以外的免疫抑制剂治疗。

5. 对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应，及任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌

相关不良反应），以及末次给药 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/d}$  强的松等效剂量，应永久停用。

6. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非临床获益大于潜在风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。建议育龄女性在用药期间及末次给药后至少 2 个月内持续避孕。不能排除本品对新生儿的风险，建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 2 个月内停止哺乳。

7. 轻度肝肾功能损伤患者无需调整剂量，不推荐用于中、重度肝功能损伤的患者。不推荐用于重度肾功能损伤的患者。老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整初始剂量。尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

8. 避免在开始本药治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但开始本药治疗后如出现免疫相关性不良反应，可使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

9. 禁忌：（1）禁止用于对特瑞普利单抗注射剂活性成分或辅料存在超敏反应的患者。（2）不可与其他药品混合或稀释，药瓶中剩余的药物不可重复使用。（3）不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

## **六、普特利单抗 Pucotenlimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

### 合理用药要点：

1. 本品推荐剂量为 3mg/kg，每 3 周给药一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。已观察到部分接受本品治疗的患者存在肿瘤非典型反应，如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使影像学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。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。

2. 主要不良反应是甲状腺功能检查异常、皮肤色素脱失、皮疹、AST 升高、高脂血症、血胆红素升高、ALT 升高、甲状腺功能减退。

3. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，且可通过中断普特利单抗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，并给予 1~2mg/（kg·d）强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤1 级。糖皮质激素用药的减量需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起免疫相关性不良反应的反复。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素的免疫抑制剂治疗。

4. 对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应，及



任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌相关不良反应），以及末次给药 12 周内糖皮质激素未能降至  $\leq 10\text{mg/d}$  强的松等效剂量，应永久停用。

5. 出现轻中度输注相关反应时，应降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。如果出现 3 级或 4 级输注相关反应，必须停止输注并永久停止普特利单抗治疗，并给予适当的药物治疗。

6. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非临床获益大于风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。建议育龄女性在用药期间采用高效避孕方法，并在最后一次用药后 3 个月内持续避孕。不能排除本品对新生儿的风险，建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。

7. 中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。尚未在中重度肝肾功能损伤患者中进行本品的相关研究。老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整初始剂量。尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

8. 禁忌：（1）禁止用于对普特利单抗注射剂活性成分或辅料存在超敏反应的患者。（2）不可与其他药品混合，也不应与其他医药产品经相通的静脉通道合并滴注，药瓶中

剩余的药物不可重复使用。（3）不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

## 七、索立德吉 Sonidegib

**制剂与规格：**胶囊：200mg（按 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 计）

**适应证：**本品适用于不宜手术或放疗，以及手术或放疗后复发的局部晚期基底细胞瘤成年患者。

### 合理用药要点：

1. 本品必须将胶囊整粒吞服，不得咀嚼或压碎。
2. 本品必须在餐后 2 小时至下一餐前 1 小时之间服用。如果服药后呕吐，在下一次计划给药前不得重复用药。
3. 推荐服用剂量为 200mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
4. 对本品所含活性物质或任何辅料过敏者禁用。
5. 在 II 期关键性研究中，观察到肌肉痉挛、肌痛、肌病和肌酸激酶升高。大多数患者的肌肉症状和肌酸激酶升高可以在相应的临床干预后消退。
6. 孕妇服用本品可能导致胚胎-胎儿死亡或重度出生缺陷。有生育能力的女性在服用本品期间至治疗结束后 20 个月内，不得怀孕或计划怀孕。

## \*八、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：50mg、100mg

**适应证：**对不能切除和/或转移性 KIT 突变的恶性黑色素瘤患者。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须经由国家药品监督管理局批准的检测方法确定肿瘤为 C-KIT 突变阳性，才可使用伊马替尼治疗，免疫组化 CD117 阳性不能替代 KIT 突变基因检测，伊马替尼不能用于 KIT 野生型黑色素瘤患者。

2. 对于 KIT 突变的晚期黑色素瘤患者的推荐剂量为 400mg/次，每天一次，口服，宜在进餐时服药。治疗进展后可遵医嘱增量至 400mg/次，每天两次，口服，仍有部分患者获益，但不良反应亦加重。

3. 用药期间常见的反应包括体液潴留、乏力、食欲减退、皮疹、中性粒细胞减少症等，服药期间应定期检测血常规、肝肾功能。

4. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效降低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂同时服用。

5. 伊马替尼可抑制 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2C19，与其他药物合用时应注意药物相互作用。

6. 伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。并注意：  
(1) 使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，

可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 片约用 50ml，400mg 约用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。（2）如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。（3）对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童用药经验。（4）已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

## **九、妥拉美替尼 Tunlametinib**

**制剂与规格：**胶囊：3mg、6mg

**适应证：**适用于含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者。

### **合理用药要点：**

1. 治疗前须经国家药品监督管理局批准的检测方法进行 NRAS 突变检测，确认为 NRAS 突变阳性的患者方可接受本品治疗。

2. 妥拉美替尼的推荐剂量是每次 12mg，每日两次口服（约每 12 小时服用一次），空腹或随餐均可。不得咀嚼、溶解或打开胶囊。如果漏服一剂药物，可在下一剂服药 8 小

时以前补服漏服的药物。距离下次服药时间短于 8 小时，不建议补服。

3. 在使用妥拉美替尼时可能需要减少剂量、中断治疗或停止治疗以管控不良反应。第一次剂量减少至 9mg/次，每日两次；第二次剂量减少至 6mg/次，每日两次。

4. 使用妥拉美替尼时，常见的不良反应包括：腹泻、皮疹、面部水肿、外周水肿、贫血、乏力、痤疮样皮炎及低白蛋白血症。特定不良反应包括：左心室射血分数（LVEF）降低、眼毒性、皮肤毒性、血肌酸磷酸激酶（CPK）升高、肝毒性、出血、间质性肺病（ILD）、胃肠道反应、发热。

5. 妥拉美替尼主要经过 CYP2C9 代谢，少量通过 CYP2C8、CYP3A4 代谢。妥拉美替尼对 CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8 及 CYP2B6 基本没有抑制作用，对 CYP2C9 和 CYP2C19 有一定的抑制作用，但不具有临床意义。尚未正式开展本品的临床药物-药物相互作用研究。应避免与 CYP2C9 的抑制剂和诱导剂联合使用。

## 骨与软组织肿瘤用药

### 一、依维莫司 Everolimus

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**

1. 需要治疗干预但不适于手术切除的结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤成人和儿童患者。本品的有效性主要通过可持续的客观缓解（即肿瘤体积的缩小）来证明。尚未证明结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤的患者能否获得疾病的相关症状改善和总生存期延长。

2. 用于治疗无需立即手术治疗的结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤成人患者。

### 合理用药要点：

1. 结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤：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，可与食物同服或不与食物同时服用。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。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。

结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤：推荐起始剂量为 4.5mg/m<sup>2</sup> 每日一次。应在有结节性硬化症及其相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤治疗经验的专科医生指导下使用。剂量按体表面积（BSA，m<sup>2</sup>）个体化，体表面积的计 算采用 Dubois 公式，其中体重（W）的单位是千克（kg），身高（H）的单位是厘米（cm）： $BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$ 。

2. 遗漏剂量：本品在正常服用时间后 6 小时内均可补服遗漏剂量，超过 6 小时后应跳过该剂量，次日按正常时间服用本品。不可将剂量翻倍以弥补遗漏剂量。

3. 肝功能损伤会使依维莫司暴露量增加，结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤按如下方式进行给药调整：（1）轻度肝功能损伤：推荐剂量为每天 7.5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 5mg。（2）中度肝功能损伤：推荐剂量为每天 5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 2.5mg。（3）重度肝功能损伤：如果预期的获益高于风险，可以采用每天 2.5mg，但不得超过这一剂量。

结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤按如下方式进行给药调整：对于重度肝功能受损或需要同时使用中效 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制剂的患者，推荐起始剂量为 2.5mg/m<sup>2</sup> 每日一次，对于轻度或中度肝功能受损的室管膜下巨细胞星形细胞瘤患者，可能无需调整推荐起始剂量，但是后续给药应基于治疗药物监测。对于需要同时使用强效 CYP3A4 诱导剂的患者，推荐起始剂量为 9mg/m<sup>2</sup> 每日一次。请将计算所得剂量四舍五入到本品最接近的规格。通过治疗药物监测来指导后续的给药剂量，必要时可以间隔 2 周后调整剂量。为了获得最佳临床疗效，按增幅 1~4mg 来调整个体化剂量以达到目标谷浓度。在计划进行剂量调整时，应考虑到疗效、安全性、合并药物及当时的谷浓度。个体化剂量调

整可以基于简单的比例计算：新的依维莫司剂量=当前剂量×（目标浓度/当前浓度）。

4. 用药期间必须注意常见的口腔炎等；应特别注意间质性肺炎的发生，可能会发生肌酐、血糖和血脂异常，注意用药期间复查。

5. 避免联合使用 CYP3A4 强效诱导剂，确需联合使用的，需增加剂量，最大剂量每天 20mg。如需使用 CYP3A4 中度抑制剂或 P-gp 抑制剂，减量至每天 2.5mg，如果耐受可增加至剂量每天 5mg。避免联合使用可抑制 CYP 和 P-gp 活性的食物或营养补充剂，如葡萄柚汁等。

6. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

7. 妊娠妇女服用时可能对胎儿产生危害，应充分告知。

## 二、地舒单抗 Denosumab

**制剂与规格：**注射剂：120mg（1.7ml）/瓶

**适应证：**

1. 治疗不可手术切除或手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少一处成熟长骨且体重 $\geq$ 45kg）的青少年患者。

2. 用于实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术）的发生风险。



### 合理用药要点：

1. 地舒单抗仅可通过皮下途径给药，不能通过静脉、肌内或皮内途径给药。同时需要给予钙和维生素 D 以治疗或预防低钙血症。地舒单抗不应与双膦酸盐合并用药。

实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤：地舒单抗的推荐剂量为 120mg 每 4 周 1 次，于上臂、大腿上部或腹部皮下给药。

骨巨细胞瘤：地舒单抗的推荐剂量为 120mg 每 4 周一次，治疗第 1 个月的第 8 日和第 15 日分别给予 120mg 额外给药。于上臂、大腿上部或腹部皮下给药。骨巨细胞瘤患者在接受地舒单抗治疗期间，应定期评估，以确保患者持续获益。

2. 地舒单抗治疗前必须先检测血钙水平，如有低钙血症需要先纠正。对于有易发生低钙血症和矿物质代谢失衡倾向患者（如有甲状旁腺功能减退症史、甲状腺和甲状旁腺手术史、营养不良、小肠切除、严重肾功能损伤如肌酐清除率 $\leq$ 30ml/min 和/或接受透析和钙补充不足/无钙补充），临床需密切监测其血肌酐及血电解质水平（如磷和镁），并指导此类患者关注低钙血症的症状，每天服用钙 500mg 和维生素 D 400IU 以治疗或预防低钙血症。地舒单抗不宜与双膦酸盐联合使用。

3. 服用免疫抑制剂或免疫系统受损的患者接受地舒单抗治疗发生严重感染的风险可能会增加，用药前需充分考虑效益-风险比。对于使用地舒单抗发生严重感染者，医师应

评估继续用药的风险。

4. 下颌骨坏死（可自发性发生）通常伴随着拔牙和延迟愈合的局部感染发生。地舒单抗开始治疗前应进行常规的口腔检查，治疗开始后需保持良好的口腔卫生。治疗期间避免侵入性齿科手术和操作（如拔牙、牙科植入、骨手术等）。如发生下颌骨坏死，针对下颌骨坏死的治疗可能反倒加重病情，此时应考虑停药。

5. 建议育龄期妇女在接受治疗期间以及在最后一剂治疗后至少 5 个月内采取有效的避孕措施。

6. 常见不良反应包括关节痛、头痛、恶心、背部疼痛、疲劳和四肢疼痛。

### **三、安罗替尼 Anlotinib**

**制剂与规格：**胶囊：8mg、10mg、12mg

**适应证：**适用于腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 安罗替尼的推荐剂量为 12mg/次，每天一次，早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 天）为一个治疗周期，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于 12 小时，则不再补服。

2. 安罗替尼所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药

和/或调整剂量等方式处理。根据不良反应程度，建议在医师指导下按以下方法调整剂量：（1）第1次调整剂量：10mg/次，每天一次，连服2周，停药1周。（2）第2次调整剂量：8mg/次，每天一次，连服2周，停药1周。如8mg剂量仍无法耐受，应永久停用。发生非出血性不良反应时，参见表5的总原则调整剂量。

3. 出血是安罗替尼最重要的不良反应，具有出血风险、凝血功能异常患者应慎用安罗替尼，服药期间应严密监测凝血酶原时间和INR。一旦出现2级出血事件应暂停用药，如2周内能恢复至<2级者下调一个剂量继续用药；如再次出现，应考虑永久停用。一旦出现3级或以上的出血事件，永久停用。当发生出血的不良反应时参照表32调整剂量。

用药前4周内出现≥CTCAE 3级的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡或骨折和6个月内发生过动/静脉血栓事件如脑血管意外（包括暂时性缺血性发作）、深静脉血栓及肺栓塞的患者，应在医师指导下用药，对联合使用华法林的患者应每1~2周监测凝血酶原时间和INR值，并注意临床出血迹象。

表 32 安罗替尼发生出血不良反应时的剂量调整原则

出血事件*	剂量调整原则
2 级	暂停给药，并采取积极对症治疗处理；2 周内能恢复至<2 级时，下调一个剂量继续用药
≥3 级	永久停用，并采取紧急医学干预处理

\*出血不良反应包括：咯血、消化道出血、鼻出血、支气管出血、牙龈出血、肉眼血尿、便潜血和脑出血等。

4. 高血压是安罗替尼最常见的不良反应，用药期间应密切监测血压，高血压多在开始服药后 2 周内出现，利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂和钙通道拮抗剂等常规降血压药物一般可以控制。开始用药后的前 6 周应每天监测血压，后续用药期间每周监测血压 2~3 次，发现血压升高或头痛头晕症状应积极与医师沟通并在医师指导下接受降压药物治疗，暂停安罗替尼治疗或剂量调整。当发生 3~4 级高血压（收缩压  $\geq 180\text{mmHg}$  或舒张压  $\geq 110\text{mmHg}$ ），应暂停用药；如恢复用药后再次出现 3~4 级高血压，应下调一个剂量后继续用药。如 3~4 级高血压持续，建议停药。出现高血压危象的患者，应立即停药并接受心血管专科治疗。

5. 安罗替尼可能延长 QTc 间期，QTc 间期延长可能导致室性快速性心律失常（如尖端扭转型室性心动过速）或猝死风险增加。患有先天性长 QTc 间期综合征的患者应避免用药，患有充血性心力衰竭、血电解质异常或使用已知能够延长 QTc 间期药物的患者应定期（每 3~6 周）接受心电图和血电解质的检测。连续两次独立心电图检测 QTc 间期  $> 500\text{ms}$  的患者应暂停用药，直至 QTc 间期  $\leq 480\text{ms}$  或降至基线水平（当基线 QTc 间期  $> 480\text{ms}$ ），应下调一个剂量用药。对于出现任何级别的 QTc 间期延长（ $\geq 450\text{ms}$ ）并伴有如下任何一种情况：尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严

重心律失常的症状和体征的患者应永久停用，并及时去心血管专科就诊。

6. 肿瘤患者肺及胸膜下病灶退缩存在自发性气胸风险，安罗替尼治疗期间或治疗后突发胸痛或呼吸困难等症状应立即就医，确认气胸后应行胸腔闭式引流术或其他医学干预。

7. 安罗替尼可引起转氨酶或总胆红素升高。轻中度肝功能损伤患者慎用，重度肝功能损伤患者禁用。

8. 基础肾功能损伤患者慎用安罗替尼，每6~8周检查尿常规，对连续两次尿蛋白（++）以上者进行24小时尿蛋白定量检测，根据不良反应级别采取包括暂停用药、剂量调整和永久停用等处理措施。

9. 在安罗替尼治疗开始前，建议检测基线甲状腺功能，在治疗期间，对所有患者应密切观察甲状腺功能减退的体征和症状，定期进行甲状腺功能的实验室监测，对甲状腺功能减退的患者进行规范治疗。

10. 安罗替尼可能导致腹泻，用药期间，注意评估是否有脱水或电解质失衡，必要时考虑静脉补液，使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散治疗。严重时也可考虑预防性抗生素治疗并加用生长抑素。对发生严重或持续性腹泻甚至脱水的患者，如果可以排除或鉴别其他腹泻原因（肠道菌群紊乱、免疫功能低下、类癌综合征等）导致的腹泻外，可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停用，并根据腹泻原因积极治疗。

11. 安罗替尼治疗可能导致出现口腔疼痛、口腔黏膜炎和牙疼。牙龈、口腔肿痛患者应保持口腔清洁、止痛，减少多重感染，防止口腔黏膜炎进一步加重。推荐使用含利多卡因、碳酸氢钠或氯己定等成分的含漱剂或涂剂对症处理，促进口腔黏膜愈合。注意均衡营养和水的摄取，膳食个体化，避免热、辛辣食物，忌烟酒，禁用含酒精的含漱剂，必要时可到口腔专科就诊。发生牙龈、口腔肿痛时，可采取暂停用药、下调一个剂量直至永久停用措施。

12. 手足综合征多在安罗替尼给药 2 周内出现，表现为手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。2 级手足综合征患者应采取对症治疗处理，包括加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免压力和摩擦；局部使用含尿素和糖皮质激素成分的乳液或润滑剂；发生感染时局部使用抗真菌药或抗生素治疗，建议在皮肤专科医师指导下使用。如出现 $\geq 3$ 级的手足综合征，应下调一个剂量后继续用药。如不良反应仍持续，应永久停用。

13. 出现血脂异常的患者建议调整为低脂饮食。 $\geq 2$ 级的高胆固醇血症（ $\geq 7.75\text{mmol/L}$ ）或 $\geq 2$ 级的高甘油三酯血症（ $\geq 2.5$  倍 ULN），应使用羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂等降血脂药物治疗。

14. 尚不确定安罗替尼是否可导致癫痫或增加癫痫风险，

既往有癫痫病史的患者应慎用。

15. 可逆性后部白质脑病综合征在 VEGFR 抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道，并且可能致命。在安罗替尼研究中尚未报告此类事件发生，在实际使用过程中，应密切监测相关的症状和体征，一旦发生可逆性后部白质脑病综合征的患者应永久停用。

16. 安罗替尼可能影响患者伤口愈合，建议准备接受重大外科手术的患者暂停给药以预防术后伤口愈合延迟，术后何时恢复用药由临床医师根据患者具体情况判断。

17. 尚未确定安罗替尼在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（ $\geq 65$  岁）使用安罗替尼时，无需调整用药剂量。

18. 育龄期女性在接受安罗替尼治疗期间和治疗结束至少 6 个月内应采取有效的避孕措施，妊娠期及哺乳期妇女禁用。

19. 建议安罗替尼避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 强效抑制剂及强效诱导剂联合使用。

#### **四、他泽司他 Tazemetostat**

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**适用于无法完全手术切除的转移性或局部晚期上皮样肉瘤成人及 16 岁以上儿童患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为800mg，每天两次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。他泽司他可与食物同服或空腹口服，需整片吞服。如果漏服或服药后呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

2. 剂量调整：如果出现不良反应，按照表33所述降低本品的剂量。针对特定不良反应的剂量调整原则见表34。

表 33 他泽司他发生不良反应时推荐的剂量降低方案

剂量调整	剂量
第一次	600mg，每天两次，口服
第二次	400mg，每天两次，口服*

\*无法耐受每日两次 400mg 的患者需永久停用本品。

表 34 他泽司他发生不良反应时推荐的剂量调整原则

不良反应	严重程度	剂量调整
中性粒细胞减少	中性粒细胞计数小于 $1 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停给药，直至中性粒细胞计数升高至 <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> 或基线。</li> <li>• 首次发生时，以相同剂量恢复服用本品。</li> <li>• 第二次和第三次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。</li> <li>• 第 4 次发生后永久停药。</li> </ul>
血小板减少	血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停给药，直至血小板计数 <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> 或基线。</li> <li>• 首次和第二次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。</li> <li>• 第三次发生后永久停药。</li> </ul>
贫血	血红蛋白低于 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停直至改善至至少 1 级或基线水平，然后按相同剂量或剂量降低方案恢复服用本品。</li> </ul>
其他不良反应	3 级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停给药，直至改善至至少 1 级或基线水平。</li> <li>• 首次和第二次发生时，按剂量降低方案恢复服用本</li> </ul>



		品。 • 第三次发生后永久停药。
	4 级	• 暂停给药，直至改善至至少 1 级或基线水平。 • 首次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。 • 第二次发生后永久停药。

3. 对于轻度至重度肾损害或终末期肾病患者，不建议调整剂量。对于轻度肝损害患者[总胆红素>1~1.5 倍正常值上限 (ULN) 或 AST>ULN]，不建议调整剂量。

4. 本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合用药可导致本品血浆药物浓度增加，可能加剧不良反应发生的频率或严重程度。应避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合使用。如果无法避免与 CYP3A 中效抑制剂合并使用，则需按照表 35 所示降低剂量。在停用 CYP3A 中效抑制剂 3 个消除半衰期后，恢复至使用 CYP3A 抑制剂前的剂量。

表 35 他泽司他与中效 CYP3A 抑制剂合并使用时推荐的剂量降低方案

当前剂量	调整剂量
800mg，每天两次，口服	400mg，每天两次，口服
600mg，每天两次，口服	每日首次口服 400mg，第二次口服 200mg
400mg，每天两次，口服	200mg，每天两次，口服

5. 本品最常见的药物不良反应 ( $\geq 20\%$ ) 按发生率降序排列依次为疼痛、疲乏、恶心、食欲下降、呕吐和便秘。大多数不良反应为 1 级或 2 级。

6. 妊娠女性使用本品可对胎儿造成危害，使用本品之前，需确认育龄女性的妊娠状态。应告知孕妇本品对胎儿有潜在

风险。建议育龄妇女在使用本品治疗期间和治疗结束后6个月内采取有效的非激素避孕措施，建议有育龄妇女伴侣的男性在使用本品治疗期间和治疗结束后至少3个月内采取有效的避孕措施。目前尚无关于本品经人乳汁分泌、或对母乳喂养婴儿或对乳汁生成产生影响的动物或人体数据。由于本品对母乳喂养的婴儿存在发生严重不良反应的潜在风险，建议女性在使用本品治疗期间和治疗结束后1周内不要哺乳。

## 头颈部肿瘤用药

### 一、尼妥珠单抗 Nimotuzumab

**制剂与规格：**注射剂：50mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 与放疗联合治疗 EGFR 基因阳性表达的 III~IV 期鼻咽癌。
2. 与同步放化疗联合治疗局部晚期头颈部鳞癌。

**合理用药要点：**

1. 首次给药应在放射治疗的第 1 天，并在放射治疗开始前完成。之后每周一次，共 8 周，患者同时接受标准的放射治疗。
2. 用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻。
3. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全

性和有效性。

4. 应由熟练掌握 EGFR 检测技术的专职人员进行 EGFR 表达水平的检验。

5. 孕妇或没有采取有效避孕措施的妇女应慎用。本品属于 IgG1 类抗体，由于人 IgG1 能够分泌至乳汁，建议哺乳期妇女在本品治疗期间以及在最后一次给药后 60 天内停止哺乳。

## **二、特瑞普利单抗 Toripalimab**

**制剂与规格：**注射剂：80mg（2ml）/瓶、240mg（6ml）/瓶

### **适应证：**

1. 既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者的治疗。

2. 联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 对于二线以上晚期鼻咽癌的推荐剂量为 3mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性；对于局部复发或转移性鼻咽癌一线推荐剂量为固定剂量 240mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。部分接受本品治疗的患者可能存在肿瘤非典型反应，如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使在影像学

上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。

2. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，并且可通过暂时停用特瑞普利单抗，使用糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应应永久停用。对于 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，给予 1~2mg/（kg•d）强的松等效剂量及其他治疗，直至免疫相关性不良反应改善到≤1 级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素类别的免疫抑制剂治疗。

3. 特瑞普利单抗给药后任何复发性 3 级免疫相关不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药 12 周内皮质类固醇未能降至≤10mg/d 强的松等效剂量，应永久停药。

4. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

### 三、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**

1. 本品用于既往接受过二线及以上化疗后疾病进展或不可耐受的晚期鼻咽癌患者的治疗。

2. 本品联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 对于局部复发或转移性鼻咽癌的推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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用。本品不建议增加或减少剂量。

2. 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，即使影像学有疾病进展的初步证据，医师可基于对患者总体临床获益的判断，考虑是否继续应用本品治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 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输注，间隔至少 30 分钟后再给予化疗。

4. 最常见的不良反应是：反应性毛细血管增生症、AST 升高、ALT 升高、甲状腺功能减退、乏力、蛋白尿、发热和白细胞减少症。单药治疗所报告的大多数不良反应的严重程度为 1 级或 2 级，最常见的 >3 级不良反应是：贫血、低钠

血症、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、AST 升高等。

5. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，且可通过中断卡瑞利珠单抗并使用糖皮质激素支持治疗。对于大部分 2 级以及某些特定的 3 级和 4 级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应应永久停用。对于 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，根据临床指征，给予 1~2mg/（kg•d）强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到 $\leq$ 1 级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起免疫相关性不良反应的反复。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加糖皮质激素以外的免疫抑制剂治疗。

6. 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。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。分级标准和治疗建议详见附表 3。

7. 对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应应永久停用。及任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq$ 10mg/d 强的松等效剂量，应永久停用。

8. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

#### **四、索拉非尼 Sorafenib**

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**治疗局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性分化型甲状腺癌。

##### **合理用药要点：**

1. 空腹或伴低脂、中脂饮食给药，用药前无需进行基因检测。应持续治疗直至患者不能获得临床受益或出现不可耐受的毒性反应。

2. 存在可疑的药物不良反应时，可能需要暂停和/或减少索拉非尼剂量。

3. 最常见的不良反应有腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹。

4. 与 UGT1A1 途径代谢/清除的药物联合应用时，需谨慎；与多西他赛联合应用时，需谨慎；与 CYP3A4 诱导剂联合应用时可导致索拉非尼的药物浓度降低；与新霉素联合应用可导致索拉非尼的暴露量下降。

#### **五、仑伐替尼 Lenvatinib**

**制剂与规格：**胶囊：4mg、10mg

**适应证：**进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治分化

型甲状腺癌患者。

### 合理用药要点：

1. 推荐剂量为 24mg/次，每天一次，口服，应持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 在接受仑伐替尼的患者中，应谨慎使用已知具有较窄治疗指数的 CYP3A4 底物（如阿司咪唑、特非那定、西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、苻普地尔）或麦角生物碱（麦角胺、二氢麦角胺）。

3. 用药过程需密切监测不良反应的发生。在甲状腺癌治疗中，最常见的不良反应（>30%）为高血压、疲乏、腹泻、关节痛/肌痛、食欲下降、体重减轻、恶心、口腔黏膜炎、头痛、呕吐、蛋白尿等。必要时减量、暂停用药或永久停用。

4. 一旦出现持续性或不可耐受的 2~3 级不良反应，应当暂停给药，直至缓解至 0~1 级或基线水平，按调整后减量推荐：20mg→14mg→10mg 的日剂量减量。

5. 严重肾功能损伤和肝功能损伤的患者，仑伐替尼的剂量应改为 10mg。

6. 仑伐替尼应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。如果患者遗漏一次用药且无法在 12 小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

## 六、安罗替尼 Anlotinib

制剂与规格：胶囊：8mg、10mg、12mg



### 适应证：

1. 用于具有临床症状或明确疾病进展的、不可切除的局部晚期或转移性甲状腺髓样癌患者的治疗。

2. 用于进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。

### 合理用药要点：

1. 安罗替尼的推荐剂量为 12mg/次，每天一次，早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 天）为一个疗程。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于 12 小时，则不再补服。

2. 本品使用过程中应密切监测不良反应，并根据不良反应情况进行调整以使患者能够耐受治疗。本品所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药和/或调整剂量等方式处理。

3. 根据不良反应程度分级管理（非出血相关不良反应）。如出现 3 级不良反应需暂停用药，直至不良反应恢复至 <2 级后下调一个剂量（12mg→10mg→8mg）继续用药，若不良反应持续超过 2 周应永久停用。如出现 4 级不良反应应考虑永久停用。

4. 安罗替尼的重要不良反应包括：出血、高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、心肌缺血等。

5. 在治疗期间应对患者的出血相关体征和症状进行监测。具有出血风险、凝血功能异常的患者应慎用，服用期间

应严密监测血小板、凝血酶原时间。出现 2 级出血事件的患者应暂停安罗替尼治疗，如 2 周内恢复至 <2 级，则下调一个剂量继续用药。如再次出血，应永久停用。一旦出现 3 级或以上的出血事件，应永久停用。

6. 因临床试验排除了存在出血体质迹象或病史，用药前 4 周内出现  $\geq 3$  级的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡或骨折，具有以上风险的患者应在医师指导下使用。

## 七、纳武利尤单抗 Nivolumab

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

**适应证：**本品单药适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ ）的复发性或转移性头颈部鳞癌患者。

### 合理用药要点：

1. 对于接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ ）的复发性或转移性头颈部鳞癌患者推荐给药方案为 3mg/kg 或 240mg/次固定剂量，每 2 周一次，30 分钟静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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。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用，不建议增加或减少剂量。

2. 纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月），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。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免疫抑制剂治疗。在患者接受免疫抑制剂剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。在接受免疫抑制剂治疗的患者中，应使用预防性抗生素预防机会性感染。若出现任何重度、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，必须永久停用纳武利尤单抗。

3. 出现轻中度输注相关反应的患者在接受纳武利尤单抗治疗时应密切监测，并依照输注相关反应的治疗指南预防用药。如果出现重度或危及生命的输注相关反应，必须停止纳武利尤单抗治疗，给予适当的药物治疗。

4. 纳武利尤单抗有可能会经母体转运至发育中的胎儿。不建议在妊娠期间、在不采用有效避孕措施的育龄期女性中

使用纳武利尤单抗，除非临床获益大于潜在风险。应在最后一次应用纳武利尤单抗后至少 5 个月内采用有效避孕措施。无法排除会对新生儿/婴儿造成风险，在考虑母乳喂养对孩子的益处以及治疗对妇女的益处后，必须做出是停止母乳喂养还是停止纳武利尤单抗治疗的决定。

5. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性，在老年患者中无需调整剂量。

6. 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。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 > 3 倍 ULN）肝功能损伤患者必须慎用本品。

7. 应避免在基线开始纳武利尤单抗治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## **八、西妥昔单抗 Cetuximab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（20ml）/瓶

**适应证：**

1. 与含铂化疗联合使用于一线治疗复发和/或转移性头颈部鳞癌。

2. 与放疗联合使用于治疗局部晚期头颈部鳞癌。

**合理用药要点：**

1. 本品必须在有抗肿瘤药物使用经验的医师指导下使用。在用药过程中及用药结束后 1 小时内，需密切监测患者

的状况，并必须配备复苏设备。

2. 在首次滴注本品之前至少 1 小时，患者必须接受 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂和/或糖皮质激素药物的预防用药。建议在后续治疗中，每次使用本品前都给予患者上述预防用药。

3. 所有适应证，初始剂量按体表面积为 400mg/m<sup>2</sup>，之后每周给药剂量按体表面积为 250mg/m<sup>2</sup>，每周一次，静脉输注。

4. 本品与铂类化合物为基础的化疗药物联合应用于复发和/或转移性头颈部鳞癌的治疗，随后继续使用本品进行维持治疗，直至疾病进展。化疗药物的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。

5. 无论 EGFR 的表达状况如何，所有有效性终点均证实有临床获益。尚无证据证实 EGFR 表达等相关标志物检测能预测本品在头颈部鳞癌患者中的疗效。

6. 全球研究（EXTREME）是一项纳入 442 例局部复发和/或转移性头颈部鳞癌患者的多中心 III 期研究。中国研究（CHANGE2）是一线治疗中国头颈部复发性和/或转移性鳞癌患者的疗效和安全性的 III 期研究。CHANGE2 的有效性结果与 EXTREME 结果一致。

7. 本品可使用输注泵、重力滴注或注射泵进行静脉给药。首次给药应缓慢，滴注速度不得超过 5mg/min。建议滴注时间为 120 分钟，随后每周给药的滴注时间为 60 分钟，滴注速度不得超过 10mg/min。

8. 本品的主要不良反应有皮肤反应，发生率约 80%以上，约超过 10%的患者发生低镁血症，10%以上患者发生轻中度的输注相关反应，1%以上的患者会发生重度输注相关反应。

9. 尚无儿童患者的用药经验，未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者无需调整剂量。75 岁以上患者的用药经验有限。

10. 本品的药代动力学不会受种族、年龄、性别、肝肾状况的影响。到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者进行过本品的相关研究。

## **九、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达 PD-L1[综合阳性评分（CPS） $\geq 20$ ]的转移性或不可切除的复发性头颈部鳞癌患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 帕博利珠单抗治疗复发或转移头颈部鳞癌一线适应证是基于全球 III 期 KEYNOTE-048 临床研究的结果。帕博利珠单抗推荐剂量是 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注 30 分钟以上，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。帕博利珠单抗单药方案已获得中国国家药品监督管理局和 FDA 批准，帕博利珠单抗联合化疗方案已获得美国 FDA 批准。

2. 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。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用，不建议增加或减少剂量。

3. 主要不良反应是疲劳、瘙痒、腹泻和皮疹。接受帕博利珠单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应，包括严重和致死病例。免疫相关性不良反应可同时发生在多个器官系统，需要对于疑似病例进行充分的评估以确定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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 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。倘若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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，可在最后一次使用帕博利珠单抗给药后12周内重新开始帕博利珠单抗治疗。对于任何复发性3级免疫相关性不良反应以及任何4级免疫相关性不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

4. 出现轻中度输注相关反应的患者在密切监测下可继续接受帕博利珠单抗治疗，可考虑用解热镇痛类抗炎药和 $H_1$ 受体拮抗剂预防。对于重度的输注相关反应，必须停止输注并永久停用帕博利珠单抗。

5. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非孕妇

的临床疾病需要，妊娠期不得用药。建议育龄女性在用药期间采用高效避孕方法，并在最后一次用药后四个月内持续避孕。不能排除本品对新生儿的风险，应权衡本品治疗对女性患者的获益来决策。

6. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性，在老年患者中无需调整剂量。

7. 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。

8. 在使用该药前避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂。

## **十、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**联合吉西他滨和顺铂用于复发或转移性鼻咽癌的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 200mg/次，每 3 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。本品与化疗联用时，若为同日给药则先输注本品。

2. 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。

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

4. 目前尚无针对重度肝肾功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤以及重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤及轻中度肾功能损伤的患者应在医师指导下谨慎使用，如需使用，无需调整剂量。

5. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

6. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## **十一、普拉替尼 Pralsetinib**

**制剂与规格：** 胶囊：100mg

**适应证：** 本品适用于需要系统性治疗的晚期或转移性 RET 突变型甲状腺髓样癌（MTC）的成人和 12 岁及以上儿童患者的治疗，以及需要系统性治疗且放射性碘难治（如果放射性碘适用）的晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌成人和 12 岁及以上儿童患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 使用本品治疗前必须明确有经充分验证的检测方法

检测到 RET 基因融合（甲状腺癌）或突变（甲状腺髓样癌）。

2. 推荐剂量为 400mg/次，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 空腹状态下口服，即服用本品前至少 2 小时以及服用本品后至少 1 小时请勿进食。如果漏服本品，应在当天尽快补服。在第二天重新恢复本品的常规日剂量服药计划。若在服用本品后发生呕吐请勿补服额外剂量，但可按计划继续服用下个剂量。

4. 避免本品与 CYP3A 强效诱导剂联合用药。若无法避免，应从本品与 CYP3A 强效诱导剂联合用药的第 7 天开始，将本品的起始剂量增至当前剂量的两倍。在停用诱导剂至少 14 天后，按与 CYP3A 强效诱导剂联合治疗之前的剂量重新恢复本品用药。

5. 尚无中重度肝损伤患者的研究数据。轻度肝损伤患者无需调整剂量。尚未确定本品在重度肝损伤患者中的安全性和有效性，不建议使用。

6. 基于动物研究结果及本品的作用机制，妊娠女性服用本品可能对胎儿造成伤害。尚无妊娠女性服用本品的相关数据提示存在药物相关风险。妊娠大鼠在器官形成期经口给予普拉替尼，母体暴露水平低于人体 400mg 每日一次临床剂量给药的暴露量时，可导致畸形和胚胎致死。妊娠期女性禁用。

7. 尚无普拉替尼或其代谢产物是否通过乳汁分泌，或对

母乳喂养婴儿或乳汁量产生影响的数据。由于本品可能导致母乳喂养婴儿发生严重不良反应，因此建议哺乳期女性在服用本品期间及末次服用本品后 3 周内不要母乳喂养。

8. 已在 RET 突变型 MTC 和 RET 融合甲状腺癌儿童患者(12 岁及以上) 中确定本品的安全性和有效性。在成人患者中开展的一项关于本品的充分、严格的对照研究以及额外的群体药代动力学数据，支持本品在 12 岁及以上儿童患者中的使用。群体药代动力学数据显示，年龄和体重对普拉替尼的药代动力学不存在具有临床意义的影响，预计普拉替尼在成人和 12 岁及以上儿童患者中的暴露量相似，且因为 RET 突变型 MTC 和 RET 融合甲状腺癌病程在成人和儿童患者中足够相似，故可将成人数据外推至儿童患者。

## **十二、塞普替尼 Selpercatinib**

**制剂与规格：** 胶囊剂：40mg（灰色）、80mg（蓝色）

**适应证：** 本品适用于需要系统性治疗的晚期或转移性 RET 突变型甲状腺髓样癌（MTC）的成人和 12 岁及以上儿童患者的治疗，以及需要系统性治疗且放射性碘难治（如果放射性碘适用）的晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌成人和 12 岁及以上儿童患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经充分验证的检测方法检测到 RET 基因融合阳性。

2. 推荐剂量：120mg/次（<50kg 体重）；160mg/次（≥50kg 体重），每天两次（大约间隔 12 小时），口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如有漏服，且距下一次计划服药时间大于 6 小时，应补服错过的剂量。如服用后出现呕吐，不可补服额外剂量，应按计划继续服用下个剂量。

3. 如出现不良反应，应根据患者耐受性，按照下表进行减量：

表 36 塞普替尼根据不良反应的剂量调整

剂量降低	<50kg 体重	≥50kg 体重
首次	80mg/次，每天两次	120mg/次，每天两次
第二次	40mg/次，每天两次	80mg/次，每天两次
第三次	40mg/次，每天一次	40mg/次，每天两次

注：不能耐受三次剂量降低的患者应永久停用。

4. 最常见的不良反应为（包括实验室检查结果异常；≥25%）：水肿、腹泻、疲劳、口干、高血压、腹痛、便秘、皮疹、恶心和头痛。最常见 3~4 级不良反应包括（≥2%）：淋巴细胞减少、ALT 升高、AST 升高、钠降低和钙降低。应特别注意 QTc 间期延长和超敏反应发生。

5. 避免与质子泵抑制剂、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、CYP3A 强效抑制剂或局部作用的抗酸剂联合使用。如无法避免，与质子泵抑制剂联用时应与食物同服；在 H<sub>2</sub>受体拮抗剂服药前 2 小时或服药后 10 小时服用；在局部作用抗酸剂服药前 2 小时或服药后 2 小时服用；与 CYP3A 抑制剂联用建议降低 2 个剂量

水平服用。

\*6. FDA 批准塞普替尼用于在前线全身治疗中或之后发生进展，或没有令人满意的替代治疗方案的 RET 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成年患者的治疗。该适应证目前在中国尚未获批，可在与患者充分沟通的情况下使用。

## 生殖系统肿瘤用药

### 一、奥拉帕利 Olaparib

**制剂与规格：**片剂：100mg、150mg

**适应证：**

1. 携带胚系或体细胞 BRCA 突变晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

2. 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

3. 奥拉帕利联合贝伐珠单抗用于同源重组修复缺陷阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗联合贝伐珠单抗治疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

**合理用药要点：**

1. 奥拉帕利联合贝伐珠单抗方案用于一线维持治疗的适应证基于III期 PAOLA-1 研究结果。

2. 推荐剂量为成人患者 300mg/次，每天两次，口服。应在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗。推荐疗程：BRCA 突变的晚期卵巢癌的一线维持治疗可持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，或完成 2 年治疗。2 年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医师认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。HRD 阳性的晚期卵巢癌的一线维持治疗（与贝伐珠单抗联用）可持续奥拉帕利至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、或完成 2 年治疗。2 年治疗后，影像学无肿瘤证据的患者应停止治疗；对于有疾病证据的患者，如果临床医生认为患者能从持续的奥拉帕利治疗中进一步获益，则可以继续治疗超过两年，贝伐珠单抗使用最长为 15 个月（包括与化疗联合以及后续维持治疗的使用时间），具体请参见贝伐珠单抗注射液说明书。铂敏感的复发性卵巢癌的维持治疗可持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。在进餐或空腹时均可服用。

4. 如果患者漏服一剂药物，无需补服，仍按计划时间正常服用下一剂量。

5. 患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平应恢复至 $\leq$ CTCAE 1级），才开始本品治疗。在治疗最初的12个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每月监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化。

6. 用药期间常见的各类不良反应为贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、恶心、呕吐、腹泻、上呼吸道感染、疲乏、食欲下降、关节痛、肌痛、味觉障碍和头痛等，其中发生率最高的不良反应依次为恶心、疲乏和贫血，大多为1~2级不良反应，3~4级的贫血发生率约为20%。

7. 3~4级不良反应可通过治疗中断来管理。待症状恢复至 $\leq$ 1级时，重新开始原剂量或减量治疗。

8. 如果需要减量，推荐剂量减至250mg/次，每天两次，即每天总剂量为500mg。如果需要进一步减量，则推荐剂量减至200mg/次，每天两次，即每天总剂量为400mg。

9. 不推荐本品与CYP3A强效或中效抑制剂联合使用，如果必须联合使用CYP3A强效抑制剂，推荐将本品剂量减至100mg/次，每天两次，如果必须联合使用CYP3A中效抑制剂，推荐将本品剂量减至150mg/次，每天两次。

10. 特殊人群用药：轻度肾功能损害（肌酐清除率51~80ml/min）的患者可使用本品，且无需调整剂量；对于中度肾功能损害（肌酐清除率31~50ml/min）的患者，本品的推

荐剂量为 200mg（2 片 100mg 片剂），每日 2 次（相当于每日总剂量为 400mg）；尚无本品用于重度肾功能损害或终末期肾病患者（肌酐清除率 $\leq$ 30ml/min）安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品。轻度或中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B）患者可使用本品，无需调整剂量；尚无本品用于重度肝功能损害（Child-Pugh 分级 C）患者的安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品。尚未确立本品在儿童和青少年中的安全性和疗效，不推荐儿科患者用药。老年患者（ $>$ 65 岁）无需调整起始剂量，针对 75 岁及以上患者的临床数据有限。

\*11. 基于 OlympiA 研究结果，FDA 已批准奥拉帕利单药或与内分泌治疗联合用于既往接受过新辅助或辅助化疗的胚系 BRCA1/2 突变的 HER2 阴性早期高危乳腺癌成人患者的辅助治疗。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按照 FDA 批准的方法使用。

## 二、尼拉帕利 Niraparib

**制剂与规格：** 胶囊：100mg

**适应证：**

1. 本品适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

2. 本品适用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌



或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

### 合理用药要点：

1. 推荐剂量介绍：（1）卵巢癌一线维持治疗：对于体重 $<77\text{kg}$ 或基线血小板计数 $<150\times 10^9/\text{L}$ 的患者，本品推荐剂量为 $200\text{mg}/\text{次}$ ，每天一次，口服；对于体重 $\geq 77\text{kg}$ 且基线血小板计数 $\geq 150\times 10^9/\text{L}$ 的患者，本品推荐剂量为 $300\text{mg}/\text{次}$ ，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。患者应在含铂化疗结束后的12周内开始本品治疗。（2）复发性卵巢癌维持治疗：对于体重 $<77\text{kg}$ 或基线血小板计数 $<150\times 10^9/\text{L}$ 的患者，本品推荐剂量为 $200\text{mg}/\text{次}$ ，每天一次，口服；对于体重 $\geq 77\text{kg}$ 且基线血小板计数 $\geq 150\times 10^9/\text{L}$ 的患者，本品推荐剂量为 $300\text{mg}/\text{次}$ ，每天一次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。患者应在含铂化疗结束后的8周内开始本品治疗。

2. 在每天大致相同时间服用，应整粒吞服，不应溶解或打开胶囊。在进餐或空腹时均可服用。睡前给药可能会减少恶心。

3. 如果患者呕吐或漏服一剂药物，不应追加剂量，而应在第2天的常规时间服用下一次处方剂量。

4. 患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（基线血液学参数必须符合以下标准：中性粒细胞绝对数

$\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板  $\geq 100 \times 10^9/L$ ，且血红蛋白  $\geq 90g/L$ ），才开始本品治疗。在治疗最初的 12 个月内，推荐第 1 个月内每周检测一次全血细胞计数，在接下来 11 个月的治疗中每月检测一次，1 年后定期检测。如果患者发生重度持续性血液学毒性反应，且在暂停用药后 28 天内仍未好转，应停用本品，并转诊患者至血液科，进行进一步检查，包括骨髓分析和血液样本遗传学分析。本品治疗期间应监测血压和心率，前 2 个月至少每周监测一次，然后第 1 年内每月监测一次，此后定期监测。密切监测有心血管疾病的患者（尤其是冠状动脉功能不全、心律失常和高血压的患者），如有必要，应采用降压药和调整剂量的方式控制血压。

5. 用药期间常见的各类不良反应为贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹痛/腹胀、消化不良、口干、疲乏、食欲减退、泌尿系统感染、AST/ALT 水平升高、关节痛、肌痛、头痛、头晕、味觉障碍、失眠等。尼拉帕利用于中国铂敏感复发卵巢癌维持治疗的 NORA 研究和中国晚期卵巢癌一线维持治疗的 PRIME 研究数据显示发生率最高的不良反应包括白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血，大多为 1~2 级不良反应，3~4 级的发生率为 6.7%~20.3%。

6. 3~4 级不良反应可通过治疗中断和对症处理来管理。对于非血液学毒性，待症状恢复至  $\leq 1$  级时，重新开始原剂

量或减量治疗。对于血液学毒性，当中性粒细胞绝对数恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，且血红蛋白恢复至 $\geq 90g/L$ 时，重新开始原剂量或减量治疗。

7. 如果需要减量，推荐按照下表执行。

表 37 尼拉帕利剂量调整

剂量降低方案	剂量调整水平	
起始剂量水平	200mg/次，每天一次	300mg/次，每天一次
首次剂量下调	100mg/次，每天一次	200mg/次，每天一次
第 2 次剂量下调	停用本品	100mg/次，每天一次 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: 如果需要进一步下调至 100mg/次，每天一次以下，则停用本品。

8. 本品通过羧酸酯酶进行代谢，在与 CYP 诱导剂和 CYP 抑制剂联合使用时，无需调整剂量。

9. 特殊人群用药：对于轻中度肝功能损伤的患者，无需调整剂量；目前尚无重度肝功能损伤患者的数据，这些患者应慎用；对于轻中度肾功能损伤的患者，无需调整剂量；目前尚无重度肾功能损伤或接受血液透析治疗的终末期肾病患者数据，这些患者应慎用；尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性；对于老年患者（ $\geq 65$  岁），无需调整剂量。年龄 $\geq 75$  岁的患者临床数据有限。

注：2023 年《NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南（第 1 版）》撤回了尼拉帕利维持治疗铂敏感复发性卵巢癌的部分适应证，仅限尼拉帕利用于致病或疑似致病的胚系 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗。该修订是基于尼拉帕利全球 III 期临床试验 NOVA 研究总生存期的最终结果，NOVA 研究中，非胚系 BRCA 突变人群尼拉帕利组中位总生存期 31.0 个月，安慰剂组 34.8 个月，HR 1.06（95% CI，0.81~1.37）。而尼拉帕利中国 III 期临床试验 NORA 研究总生存的最终结果表明，非 BRCA 突变人群尼拉帕利组中位总生存期 46.5 个月，安慰剂组 46.9 个月，HR 0.87（95% CI，0.56~1.35）。尼拉帕利目前中国适应证尚无变化，但使用于非胚系 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者时，应关注这

一风险。

### 三、氟唑帕利 Fuzuloparib

**制剂与规格：** 胶囊：50mg

**适应证：**

1. 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

2. 既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。

3. 适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 150mg/次，每天两次（早晚各一次），口服。患者在开始接受本品治疗后，应持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。针对铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗，患者应在含铂化疗结束后的 4~8 周内开始本品治疗。针对晚期卵巢癌一线维持治疗：患者应在含铂化疗结束后的 4~12 周内开始本品治疗。

2. 疗程：既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变（gBRCAm）的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗以及铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原

发性腹膜癌的维持治疗：患者在开始接受本品治疗后，应持续治疗直至疾病进展或发生不可接受的毒性反应。晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗：患者在开始接受本品治疗后，可持续治疗至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、或完成2年治疗。2年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据且CA-125≤正常值上限）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤或CA-125>正常值上限，且临床医生认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以持续治疗超过2年。

3. 应整粒吞服。在进餐或空腹时均可服用（推荐进餐后服用）。

4. 如果患者漏服一剂药物，无需补服，仍按计划时间正常服用下一剂量。

5. 患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平应恢复至≤CTCAE 1级），才开始本品治疗。在治疗最初的3个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每2周监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化。对于心脑血管高危患者，需要加强贫血相关监测，必要时调整剂量。

如果患者出现重度或输血依赖性的血液学毒性，应中断治疗，并且应进行相关的血液学检测。如果本品给药中断4周后血液指标仍存在临床异常，则推荐骨髓分析和/或血细

胞遗传学分析。

6. 用药期间常见的各类不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ，按发生率高低排序）为贫血、恶心、白细胞减少症、乏力、血小板减少症、中性粒细胞减少症、腹痛、呕吐、食欲减退、淋巴细胞减少症、血肌酐升高、血脂异常、头晕。大多为1~2级不良反应，3级及以上不良反应（发生率 $\geq 2\%$ ）包括：贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、白细胞减少症和淋巴细胞减少症。多数不良反应通过剂量暂停或纠正治疗均能恢复。

7. 3~4级不良反应可通过治疗中断来管理。待症状恢复至 $\leq 1$ 级时，重新开始原剂量或减量治疗。

8. 如果需要减量，推荐剂量减至100mg/次，每天两次，即每天总剂量为200mg。如果需要进一步减量，则推荐剂量减至50mg/次，每天两次，即每天总剂量为100mg。

9. 本品治疗期间应避免使用CYP3A4抑制剂和诱导剂。前者会加重本品的毒性，如果必须使用需降低本品使用剂量；后者则会显著降低本品疗效。在停止联合使用CYP3A4强效抑制剂且至该药物清除5~7个半衰期后，可恢复氟唑帕利至原给药剂量和频率。如与CYP3A4中效抑制剂联合使用时，建议下调氟唑帕利剂量至50mg。同时避免食用含有CYP3A4抑制剂的食物，如西柚（西柚汁）和酸橙（酸橙汁）。

10. 特殊人群用药：轻度肝功能损害患者无需调整剂量，

中重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确；对于轻度肾功能损害患者无需调整剂量，中重度肾功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确；尚未确立本品在 18 岁以下患者中的安全性和疗效；对于 >65 岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下使用。

#### 四、帕米帕利 Pamiparib

**制剂与规格：** 胶囊：20mg

**适应证：** 帕米帕利适用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 帕米帕利推荐剂量为 60mg/次，每天两次，口服，持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

2. 建议患者在每天大致相同时间点口服给药，本品应整粒吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或打开胶囊。本品在进餐或空腹时均可服用。

3. 如果患者发生呕吐或漏服一次药物，不应额外补服，应按计划时间正常服用下一次处方剂量。

4. 在接受本品治疗的 317 例患者中 [BGB-290-102 患者例数 (N) =128、BGB-290-AU-002 (N) =101 和 BGB-290-201 (N) =88]，发生率  $\geq 10\%$  的不良反应包括：贫血、恶心、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、呕吐、疲乏、血小板减少症、

食欲减退、腹泻、腹痛、AST 升高、ALT 升高、血胆红素升高以及淋巴细胞减少症。

5. 为管理帕米帕利的血液学不良反应，需定期检测全血细胞计数。建议在治疗的前 3 个月内每周检测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化。

6. 为管理药物不良反应，可根据不良反应的严重程度考虑暂停治疗或减量。第 1 次推荐剂量减至 40mg/次，每天两次。如果需要进一步减量，则推荐剂量减至 20mg/次，每天两次参见表 38。针对非血液学和血液学不良反应的剂量调整要求参见表 39 和表 40。

表 38 针对不良反应的剂量水平下调方案

剂量降低方案	剂量调整水平
推荐起始剂量	60mg/次，每天两次
第 1 次剂量下调	40mg/次，每天两次
第 2 次剂量下调	20mg/次，每天两次

注：本品最多可进行两次剂量水平的下调。

表 39 针对非血液学不良反应的剂量调整

不良反应	剂量调整
CTCAE*3 级非血液学不良反应，不能通过预防治疗，或经过治疗不良反应仍持续存在	暂停服用本品不超过 28 天直至不良反应缓解 在下调的剂量下恢复本品治疗
治疗后持续存在的 CTCAE 4 级非血液学不良反应	永久停用

\*按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准 4.03 版（NCI-CTCAEv4.03）确定严重程度分级。



表 40 针对血液学不良反应的剂量调整

不良反应	剂量调整
贫血 (血红蛋白 < 90g/L)	首次发生: 暂停给药并遵医嘱治疗直至血红蛋白恢复至 $\geq 90$ g/L, 下调一个剂量水平以 40mg/次, 每天两次给药
	再次发生: 基于临床评估给予适当的支持性治疗并继续以 40mg/次, 每天两次给药; 或暂停给药并遵医嘱治疗直至血红蛋白恢复至 $\geq 90$ g/L, 以 40mg/次, 每天两次继续给药; 或暂停给药并遵医嘱治疗直至血红蛋白恢复至 $\geq 90$ g/L, 下调一个剂量水平以 20mg/次, 每天两次给药 若贫血危及生命, 需紧急治疗: 暂停给药并遵医嘱治疗直至血红蛋白恢复至 $\geq 90$ g/L, 下调一个剂量水平以 20mg/次, 每天两次给药; 在 20mg/次, 每天两次剂量水平再次出现贫血危及生命, 且贫血不是由于其他干扰事件 (如胃肠道出血) 引起, 应停用本品
中性粒细胞减少 [中性粒细胞绝对计数 (ANC) < $1 \times 10^9$ /L 或发热性中性粒细胞减少症]	暂停给药, 直至恢复至 $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ /L 或发热性中性粒细胞减少症缓解, 下调一个剂量水平给药
血小板减少 [血小板计数 (PLT) < $50 \times 10^9$ /L]	暂停给药, 直到恢复至 $PLT \geq 75 \times 10^9$ /L 或基线水平, 下调一个剂量水平给药

7. 允许联合使用 CYP3A 强效或中效或轻效抑制剂, 无需调整剂量。

## 五、贝伐珠单抗 Bevacizumab

制剂与规格: 注射剂: 100mg (4ml) /瓶、400mg (16ml) /瓶

适应症:

1. 贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于初次手术切除后的Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗。

2. 贝伐珠单抗联合紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康用于持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 贝伐珠单抗可用于初次手术切除后的晚期卵巢癌患者一线治疗和持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的一线治疗。

2. 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌推荐剂量为15mg/kg，每3周一次，静脉输注，与卡铂和紫杉醇联合使用，最多治疗6个周期，之后贝伐珠单抗15mg/kg，每3周一次作为单药治疗，总共最多治疗22个周期或直至疾病进展，以先发生者为准。

3. 贝伐珠单抗与下列一种化疗方案联合使用治疗宫颈癌：紫杉醇和顺铂或紫杉醇和托泊替康。贝伐珠单抗的推荐用量为15mg/kg，每3周一次，静脉输注。建议持续贝伐珠单抗的治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 贝伐珠单抗稀释后采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续90分钟。如果第1次输注耐受性良好，则第2次输注的时间可以缩短到60分钟。如果患者对60分钟的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都

可以用 30 分钟的时间完成。贝伐珠单抗不能采用静脉内推注或快速注射。

5. 贝伐珠单抗配制，用 0.9%氯化钠溶液稀释到需要的给药容积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在 1.4～16.5mg/ml 之间。

6. 贝伐珠单抗禁止冷冻储存，禁止晃动。应避光，2～8℃在原包装中储存和运输。

7. 在 2～30℃条件下，0.9%氯化钠溶液中，贝伐珠单抗在使用过程中的化学和物理稳定性可以保持 48 个小时。产品在无菌条件下配制后在 2～8℃条件下的储存时间不宜超过 24 小时。

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

## **六、卡度尼利单抗 Candonilimab**

**制剂与规格：**注射剂：125mg（10ml）/瓶

**适应症：**适用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 卡度尼利单抗的推荐剂量为 6mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。卡度尼利单抗采用无菌技术进行稀释后，在专业医师指导下静脉输注给药，输注宜在约 60 分钟（±10 分钟）完成，本品不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。

2. 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用，不建议增加或减少剂量。

3. 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，即使影像学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. 卡度尼利单抗是一种人源化免疫球蛋白 G1 双特异性抗体，尚未进行与其他药物药代动力学相互作用研究。因为单克隆抗体不经 CYP450 酶或其他药物代谢酶代谢，所以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本品的药代动力学。考虑全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂干扰卡度尼利单抗药效学活性可能性，应避免在开始治疗前使用。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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

5. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者（≥65 岁）建议在医师的指导下慎用，无需调整剂量。

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

7. 卡度尼利单抗治疗宫颈癌的研究中，不良反应为贫血、甲状腺功能减退、ALT 升高、AST 升高、甲状腺功能亢进、白细胞减少症、低白蛋白血症、皮疹、腹泻、发热等。对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应为 1~2 级且可逆，可通过暂停给药或使用糖皮质激素治疗。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，并给予 1~2mg/（kg·d）强的松等效剂量治疗，直至改善到≤1 级。对于 4 级、某些特定的 3 级或任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，或末次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级，或末次给药后 12 周内糖皮质激素未能降低至≤10mg/d 强的松等效剂量，应永久停药。

## **七、索卡佐利单抗 Socazolimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**本品适用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 索卡佐利单抗采用静脉输注的给药方式，推荐剂量为 5mg/kg，每 2 周给药一次，直至出现疾病进展或出现不可耐

受的毒性。

2. 应在专业医生指导下，采用无菌技术进行稀释。输注时间应不少于 60 分钟。本品不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。若配置完成后不能及时输注，稀释液在室温下放置不应超过 8 小时，在 2~8℃ 下保存时间不超过 24 小时。不得冷冻保存。

3. 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，即使影像学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. 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。

5. 索卡佐利单抗是一种全人源单克隆抗体，由于不经细胞色素 P450 (CYP) 酶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本品的药代动力学。因可能影响本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。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性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。

6. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。老年患者 (≥65 岁) 建议在医师的指导下慎用，

无需调整剂量。

7. 索卡佐利单抗治疗宫颈癌的研究中，不良反应为甲状腺功能减退症、ALT 升高、AST 升高、白细胞计数降低、甲状腺功能亢进症、恶心、贫血等。大多数免疫相关性不良反应为 1~2 级，可通过暂停给药或使用糖皮质激素治疗得以恢复。免疫相关的不良反应的处理可参考附表 1。

## 八、赛帕利单抗 Zimberelimab

**制剂与规格：**注射剂：120mg（4ml）/瓶

**适应证：**适用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性且 PD-L1 表达阳性（CPS $\geq$ 1）的宫颈癌患者。

### 合理用药要点：

1. 赛帕利单抗推荐剂量为 240mg/次，每 2 周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。本品溶解于 0.9%氯化钠或 5%的葡萄糖溶液中，制备终浓度为 2.4mg/ml，静脉滴注。静脉滴注时间应不少于 45 分钟。

2. 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用，不建议增加或减少剂量。

3. 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，即使影像学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. 赛帕利单抗常见不良反应为甲状腺功能减退症、贫血、

白细胞计数降低、ALT 和 AST 升高、蛋白尿、高脂血症、电解质失衡和皮疹；3 级及以上不良反应为贫血、电解质失衡、呼吸道感染、肝功能异常、肾功能检查异常等。

5. 对于赛帕利单抗应用后出现的疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，可通过中断本品给药、使用糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应需永久停药。对于大部分 3 级和 4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，根据临床指征，给予 1~2mg/kg/天强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到 $\leq$ 1 级。皮质类固醇需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗，详见免疫相关性不良反应管理的详细指南。任何复发性 3 级免疫相关不良反应，末次给药后 12 周内 2 或 3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除内分泌疾病），以及末次给药后 12 周内皮质类固醇未能降低至 $\leq$ 10mg/天强的松或等效剂量，应永久停药。

6. 本品尚无针对重度肝功能损伤、肾功能损伤患者研究数据，具有上述情况者不推荐使用。轻度或中度肝功能或肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。



7. 尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。推荐育龄期女性患者或男性患者的配偶用药期间及末次用药后至少 5 个月内有效避孕，哺乳期妇女接受本品治疗期间及用药后至少 5 个月内停止哺乳，本品对生育力影响不详。

## 泛实体瘤用药

### 一、拉罗替尼 Larotrectinib

**制剂与规格：**胶囊：25mg、100mg；口服溶液：50ml：  
1000mg

**适应证：**适用于符合下列条件的实体瘤成人和儿童患者：经充分验证的检测方法诊断为携带神经营养酪氨酸受体激酶（NTRK）融合基因且不包括已知获得性耐药突变，患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者，以及无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。

#### 合理用药要点：

1. 在使用拉罗替尼治疗之前，必须确定患者肿瘤样本中携带 NTRK 融合基因。应采用验证过的检测方法确定患者的 NTRK 融合基因状态。

2. 成人患者推荐剂量为 100mg/次，每天两次，口服，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。儿童患者的剂量基于体

表面积，儿童患者的推荐剂量为  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，每天两次，最大剂量为  $100\text{mg}/\text{次}$ ，每天两次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 拉罗替尼胶囊或口服溶液具有相当的口服生物利用度且可互换使用。口服溶液和胶囊空腹或餐后给药均可，但不应与葡萄柚或葡萄柚汁同服。

4. 如果漏服，也不宜同时服用 2 倍剂量以弥补。应在下次计划服药时间按规定剂量服用。如果患者服药后呕吐，不宜补服第 2 次。

5. 拉罗替尼常见的不良反应包括：ALT 升高、AST 升高、呕吐、便秘、腹泻、疲乏、恶心、贫血和头晕。

6. 对于所有 2 级不良反应，尽管应密切监测以确保毒性不会增加，但建议继续给药。对于不涉及肝功能检查异常的所有 3 级或 4 级不良反应，应停用本品，直到不良反应缓解或改善至基线或 1 级水平。如果在 4 周内得到缓解，则以下一个调整的剂量恢复使用。如果不良反应在 4 周内未得到缓解，则应永久停用。

7. 不良反应的推荐剂量调整（口服溶液按  $20\text{mg}/\text{ml}$  计）：剂量调整方案见下表。

表 41 拉罗替尼不良反应的推荐剂量调整方案

剂量调整	体表面积至少为 $1.0\text{m}^2$ 的成人和儿童患者	体表面积小于 $1.0\text{m}^2$ 的儿童患者
第 1 次	$75\text{mg}$ ( $3.75\text{ml}$ )，每日两次	$75\text{mg}/\text{m}^2$ ，每日两次
第 2 次	$50\text{mg}$ ( $2.5\text{ml}$ )，每日两次	$50\text{mg}/\text{m}^2$ ，每日两次

第 3 次	100mg (5ml) , 每日一次	25mg/m <sup>2</sup> , 每日两次
-------	--------------------	----------------------------

三次剂量调整后无法耐受本品的患者应永久停用本品。

治疗期间出现肝功能检查异常情况下的推荐剂量调整见下表。

表 42 拉罗替尼治疗期间出现肝功能检查异常情况下的推荐剂量调整方案

实验室参数	推荐措施
2 级 ALT 和/或 AST (>3×ULN 且≤5×ULN)	在观察到 2 级毒性后频繁进行系列实验室评价, 直至恢复, 以确定是否需要中断给药或降低剂量。
3 级 ALT 和/或 AST (>5×ULN 且≤20×ULN) 或 4 级 ALT 和/或 AST(>20×ULN) 伴胆红素 <2×ULN	暂停治疗, 直至不良反应恢复或改善至基线水平。频繁监测肝功能, 直至消退或恢复至基线水平。如果不良反应未恢复, 则永久终止治疗。  如果不良反应恢复, 则以下一个调整的剂量恢复使用。仅应在获益超过风险的患者中重新恢复治疗。  如果重新恢复治疗后发生 4 级 ALT 和/或 AST 升高, 则永久终止治疗。
ALT 和/或 AST ≥3×ULN 伴胆红素 ≥2×ULN	暂停治疗并频繁监测肝功能, 直至消退或恢复至基线水平。 考虑永久终止治疗。 仅应在获益超过风险的患者中恢复治疗。 如果恢复治疗, 则以下个较低剂量开始治疗。恢复治疗后, 频繁监测肝功能。  如果恢复治疗后不良反应复发, 则永久终止治疗。

8. 特殊人群剂量调整: 对于老年患者, 不建议调整剂量。对于中度 (Child-Pugh B) 至重度 (Child-Pugh C) 肝损害患者, 本品的起始剂量应减少 50%。对于轻度 (Child-Pugh A) 肝损害患者, 不建议调整剂量。肾损害患者无需调整剂量。如果需要与强 CYP3A4 抑制剂合并给药, 则本品剂量应降低 50%。在抑制剂停用 3 至 5 个消除半衰期后, 应恢复到给予 CYP3A4 抑制剂之前服用的本品剂量。

## 二、恩曲替尼 Entrectinib

**制剂与规格：**胶囊：100mg、200mg

**适应证：**适用于符合下列条件的成人和1月龄以上儿童实体瘤患者，经充分验证的检测方法诊断为NTRK融合基因且不包括已知获得性耐药突变，患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者，以及无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。

**合理用药要点：**

1. 患者用药前必须获得经充分验证的检测方法诊断为携带NTRK融合基因且不包括已知获得性耐药突变。

2. 建议患者接受本药物治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 胶囊应整粒吞服，请勿压碎或咀嚼胶囊。难以或无法吞服胶囊或需要肠内给药的患者可接受胶囊制成的口服混悬液治疗。本药物可与食物同服或不同服，但不应与葡萄柚或葡萄柚汁同服。成人和 $BSA \geq 1.51m^2$ 的儿童患者推荐剂量为600mg/次，口服，每天一次。 $>1$ 月龄至 $\leq 6$ 月龄儿童患者的推荐剂量为 $250mg/m^2$ ，口服，每天一次。治疗 $>6$ 月龄儿童患者的推荐剂量见下表。

表 43 治疗6月龄以上NTRK融合基因阳性实体瘤儿童患者恩曲替尼的推荐给药方案

体表面积 (BSA)	推荐剂量
$\leq 0.50m^2$	$300mg/m^2$ ，每天一次，口服
$0.51 \sim 0.80m^2$	200mg，每天一次，口服
$0.81 \sim 1.10m^2$	$300mg/次$ ，每天一次，口服

1.11~1.50m <sup>2</sup>	400mg/次，每天一次，口服
≥1.51m <sup>2</sup>	600mg/次，每天一次，口服

4. 管理不良事件时，可能需要暂时中断给药、降低剂量或停止恩曲替尼治疗，具体根据处方医师对患者安全或耐受性的评估而定。下表提供了成人和儿童患者不良反应管理的推荐减量建议。

表 44 不良反应管理的推荐减量建议

起始剂量，每日一次	首次减量	第二次减量
250mg/m <sup>2</sup> 或 300mg/m <sup>2</sup>	将每日一次剂量减至起始剂量的三分之二	将每日一次剂量减至起始剂量的三分之一
200mg	150mg，每日一次	100mg，每日一次
300mg	200mg，每日一次	100mg，每日一次
400mg	300mg，每日一次	200mg，每日一次
600mg	400mg，每日一次	200mg，每日一次

注：在两次减量之后无法耐受的患者永久终止恩曲替尼治疗

5. CYP3A 强效或中效抑制剂合并用药：应该避免在成人和 ≥2 岁的儿童患者中合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂和恩曲替尼。如果无法避免合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，则应降低恩曲替尼剂量，并将合并用药时间限制在 14 天或更短。在停止合并使用的强效或中效 CYP3A 抑制剂后，可以恢复恩曲替尼至合并用药前的剂量。半衰期长的 CYP3A4 抑制剂可能需要洗脱期。在 <2 岁的儿童患者中，应该避免合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂。CYP3A 诱导剂合并用药：在成人和儿童患者中，应避免合并使用 CYP3A 诱导剂。

6. 特殊人群剂量说明：儿童：患者剂量是基于患者的体表面积年龄和 BSA ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )，每日最大剂量为 600mg。老年人：年龄  $\geq 65$  岁的患者无需调整恩曲替尼剂量。轻中度肾功能不全患者无需调整剂量。尚未在重度肾功能不全患者中研究恩曲替尼的安全性与有效性。然而，由于恩曲替尼的肾脏消除率可忽略不计，重度肾功能不全患者无需调整剂量。尚不清楚在推荐剂量下中度肝功能不全（总胆红素  $> 1.5 \sim 3.0 \times \text{ULN}$  且天冬氨酸氨基转移酶水平不限）或重度肝功能不全（总胆红素  $> 3.0 \times \text{ULN}$  且天冬氨酸氨基转移酶水平不限）对安全性的影响。在确定是否对中度至重度肝功能不全患者给予本品之前，应考虑恩曲替尼的风险获益特征。肝功能不全患者发生恩曲替尼不良反应的风险可能增加，从而应更频繁地监测其不良反应。

7. 驾驶和操纵机械的能力：恩曲替尼可能影响驾驶和操纵器械的能力。应告知患者，在恩曲替尼治疗期间出现认知不良反应、晕厥、视物模糊或头晕时避免驾驶或操纵机械，直至症状消退。

### **三、恩沃利单抗 Envafolimab**

**制剂与规格：**注射剂：200mg（1ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性高度微卫星不稳定型（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）的既往治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期实体瘤成人患者。

### 合理用药要点：

1. 在使用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在 MSI-H 或 dMMR。

2. 恩沃利单抗获批的剂量是 150mg/次，每周一次，皮下注射，或 300mg/次，每 2 周一次，皮下注射。

3. 只要观察到临床获益，应继续恩沃利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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. 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用，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，应永久停用恩沃利单抗。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，必须永久停用恩沃利单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$  岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量，中重度肾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，无需调整剂量，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

7. 本品被注射的部位必须没有活动性皮肤病，包括晒伤、皮疹、发炎、感染、牛皮癣活跃区、纹身和疤痕等。注射速度建议不应快于 0.06ml/s[按推荐剂量 150mg (0.75ml) 计算，注射时间不应少于 13 秒]。

8. 对于 1~2 级注射部位反应，通常无需停药。根据临床需要予以对症治疗，并密切观察。对于 3~4 级注射部位反应，应永久停用，给予适当的药物治疗，并密切监测患者临床症状及体征直至缓解。对于 1 级超敏反应，通常无需停药，予以密切观察和监测。对于 2 级超敏反应，应立即停止本品给药。予以苯海拉明 50mg 伴或不伴地塞米松 10mg 静脉输注，并监测患者直至症状消失。根据观察到的反应强烈程度，应该在下一周期的治疗中提前给予抗组胺药，并且减慢皮下注射本品的速度。对于 3~4 级超敏反应，应立即停止本品给药，且后续永久停用。予以苯海拉明 50mg 伴或不伴地塞米松 10mg 静脉输注，和/或根据需要给予肾上腺素，并监测患者直至症状消失。

9. 恩沃利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在恩沃利单抗治疗期间或恩沃利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，应暂时停用恩沃利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次恩沃利单抗给药后12周内重新开始恩沃利单抗治疗。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应MDT进行会诊。

#### **四、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**不可切除或转移性MSI-H或dMMR的既往治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期实体瘤成人患者。

##### **合理用药要点：**

1. 在使用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在MSI-H或dMMR。

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. 推荐剂量为200mg/次，每3周一次，静脉输注，第一次输注时间应至少60分钟，如果耐受良好，则后续每一次

输注时间应至少 30 分钟。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

4. 最常见的不良反应 ( $\geq 10\%$ ) 为发热、甲状腺功能减退、体重增加、瘙痒症、白细胞减少症、上呼吸道感染、ALT 升高、皮疹、中性粒细胞减少症、咳嗽、疲乏和血胆红素升高。

5. 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。

6. 建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测, 在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。同时需注意免疫相关性不良反应也可能出现于治疗结束后。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, 根据个体患者的安全性和耐受性, 可能需要暂停给药或永久停用。不建议增加或减少剂量。严重或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应 MDT 进行会诊。

7. 适用于非肝细胞癌患者: 轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整, 中度或重度肝功能不全患者不推荐使用, 没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。适用于肝细胞癌患者: 轻度、中度肝功能不全患者无需调整剂量, 没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。

8. 目前尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻中度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需调整剂量。

9. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少5个月内应采用有效避孕措施。

10. 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性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## **五、斯鲁利单抗 Serplulimab**

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性 MSI-H 的既往至少一线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期实体瘤成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 在使用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在 MSI-H。

2. 推荐剂量为 3mg/kg 或 200mg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3. 只要观察到临床获益，应继续斯鲁利单抗治疗，直至患者不能耐受，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，即使有影像学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. 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用，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，应永久停用斯鲁利单抗。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，必须永久停用斯鲁利单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需调整剂量。轻中度肾功能损害患者无需调整剂量，重度肾功能损害患者研究数据有限，应在医生指导下慎用。轻度肝功能损害患者无需调整剂量，中重度肝功能损害患者应在医生指导下慎用。

7. 斯鲁利单抗可能引起免疫相关性不良反应，建议治疗前进行包括甲状腺功能、心肌酶等的基线检测，在治疗中定期随访用于早期发现免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在斯鲁利单抗治疗期间或斯鲁利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）。

8. 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，应暂时停用斯鲁利单抗，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性

不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。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 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，则可在最后一次斯鲁利单抗给药后12周内重新开始斯鲁利单抗治疗。严重者或诊断存疑者可由消化科、风湿科、皮肤科、呼吸科、肿瘤科等组成的免疫不良反应MDT进行会诊。

## 六、普特利单抗 Pucotenlimab

**制剂与规格：**注射剂：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**适用于不可切除或转移性的MSI-H或dMMR的既往至少一线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期实体瘤患者。

### 合理用药要点：

1. 在使用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在MSI-H或dMMR。

2. 本品推荐剂量为200mg/次，静脉输注45~75分钟，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。已观察到部分接受本品治疗的患者存在肿瘤非典型反应，如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使影像学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。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。

3. 主要不良反应是甲状腺功能检查异常、皮肤色素脱失、皮疹、AST 升高、高脂血症、血胆红素升高、ALT 升高、甲状腺功能减退。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，且可通过中断普特利单抗、给予糖皮质激素治疗和/或支持治疗来处理。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，并给予 1~2mg/（kg·d）强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤1 级。糖皮质激素用药的减量需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起免疫相关性不良反应的反复。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素的免疫抑制剂治疗。

5. 对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应，及任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌相关不良反应），以及末次给药 12 周内糖皮质激素未能降至≤10mg/d 强的松等效剂量，应永久停用。

6. 出现轻中度输注相关反应时，应降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。如果出现 3 级或 4 级输注相关反应，必须停止输注并永久停止普特利单抗治

疗，并给予适当的药物治疗。

7. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非临床获益大于风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。建议育龄女性在用药期间采用高效避孕方法，并在最后一次用药后3个月内持续避孕。不能排除本品对新生儿的风险，建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月内停止哺乳。

8. 轻度肝肾功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中重度肝肾功能损伤患者中进行本品的相关研究。老年患者（≥65岁）无需调整初始剂量。尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者的安全性和有效性。

9. 在使用该药前避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂。

10. 禁忌：（1）禁止用于对普特利单抗注射剂活性成分或辅料存在超敏反应的患者。（2）不可与其他药品混合，也不应与其他医药产品经相通的静脉通道合并滴注，药瓶中剩余的药物不可重复使用。（3）不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

## **七、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**帕博利珠单抗单药用于不可切除或转移性MSI-H或dMMR的既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案

的成人晚期实体瘤患者。

### 合理用药要点：

1. 在使用本品前，应采用经充分验证的检测方法确认存在 MSI-H 或 dMMR。

2. 帕博利珠单抗用于成人的推荐剂量为 200mg 每 3 周一次，或 400mg 每 6 周一次，静脉输注，每次持续至少 30 分钟，不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。

3. 患者应使用帕博利珠单抗治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性。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，直至证实疾病进展。

4. 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用，不建议增加或减少剂量。

5. 帕博利珠单抗最常发生免疫相关不良反应，其中大部分（包括重度反应）会在给予适当的药物治疗或停用帕博利珠单抗后缓解。

6. 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，并使用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 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。如果不良反应改善到 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松或等效剂量，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。

7. 如发生4级或复发性3级的免疫相关性不良反应，应永久停用帕博利珠单抗。

8. 特殊人群用药：帕博利珠单抗在儿童患者（ $< 18$ 岁）中的安全性和有效性尚不明确；老年（ $\geq 65$ 岁）与年轻患者（ $< 65$ 岁）在安全性或有效性上未出现总体的差异，无需进行剂量调整；轻度或中度肾功能不全患者无需剂量调整，目前尚未在重度肾功能不全患者中进行研究；轻度或中度肝功能受损患者无需剂量调整，目前尚未在重度肝功能不全患者中进行研究；育龄妇女在接受帕博利珠单抗治疗期间，以及最后一次帕博利珠单抗给药后至少4个月内应采取有效避孕措施；除非孕妇的临床疾病需要使用帕博利珠单抗进行治疗，妊娠期间不得使用帕博利珠单抗。

9. 帕博利珠单抗尚未进行正式药代动力学药物相互作用研究。由于帕博利珠单抗通过分解代谢从血液循环中清除，预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。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。当帕博利珠单抗与化疗联合使用时，糖皮质激素也可以作为治疗前用药来预防呕吐和/或缓解化疗相关不良反应。

10. 在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其他医药产品经相同的静脉通道合并输注。

## 附表

附表1 免疫相关性不良反应和治疗调整方案

免疫相关性 不良反应	严重程度	治疗调整
反应性毛细 血管增生症	3级	暂停用药，直至不良反应恢复至0~1级
	4级	永久停用
肺炎	2级	暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级
	3~4级或复发性2级	永久停用
腹泻及结肠 炎	2级或3级	暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级
	4级	永久停用
肝功能异常 (ALT/AST 升高)	2级	暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级
	3~4级	永久停用
血肌酐升高	2~3级	暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级
	4级	永久停用

内分泌疾病	症状性 2~3 级甲状腺功能减退, 2~3 级甲状腺功能亢进、2~3 级垂体炎、2 级肾上腺功能不全、3 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级甲状腺功能减退 4 级甲状腺功能亢进 4 级垂体炎 3~4 级肾上腺功能不全 4 级高血糖症或 1 型糖尿病	处理措施参照附表 2
皮肤不良反应	3 级或疑似 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级或确认的 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症	永久停用
血小板减少症	3 级	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停用
其他免疫相关性不良反应	3~4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2~3 级胰腺炎 2 级心肌炎 2~3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎 3~4 级心肌炎 3~4 级脑炎 4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	永久停用
复发或持续的不良反应	复发性 3~4 级 (除外内分泌疾病) 末次给药后 12 周内 2~3 级不良反应 未改善到 0~1 级 (除外内分泌疾病) 末次给药后 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 的强的松等效剂量	永久停用
输注相关反	2 级	降低滴速或暂停给药, 当症

应		状缓解后可考虑恢复用药 并密切观察
	3~4 级	永久停用

附表 2 免疫相关毒性后重启免疫检查点抑制剂治疗注意事项

心血管	<p>1 级心肌炎：症状消退后考虑重启治疗</p> <p>2~4 级心肌炎：永不考虑重启免疫治疗</p>
内分泌	<p>甲状腺：甲状腺功能减退无需停药。对于类似 Graves 病的症状性甲状腺功能亢进，考虑暂停免疫治疗，并在检查完成后且有证据表明甲状腺功能及症状改善后可重启免疫治疗</p> <p>促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素和/或促性腺激素缺乏，但没有症状性垂体肿胀的垂体炎：在接受激素替代治疗后，可以重启免疫治疗</p> <p>垂体炎伴垂体肿胀症状（如头痛、视觉障碍和/或神经功能障碍）：糖皮质激素治疗且与肿胀相关症状消退后，考虑重启免疫治疗</p> <p>1 型糖尿病伴有酮症酸中毒：酮症酸中毒纠正且血糖水平稳定后，考虑重启免疫治疗</p> <p>原发性肾上腺功能不全：在适当的替代内分泌治疗后，可继续免疫治疗</p>
眼	<p>2~4 级 irAE：根据指南暂停免疫治疗；在改善至≤1 级时，请眼科会诊考虑重启免疫治疗，出现重度葡萄膜炎或巩膜外层炎（G3~G4），永不考虑重启免疫治疗</p>
胃肠道	<p>PD-1/PD-L1 抑制剂：2~3 级结肠炎后，在症状缓解至≤1 级重启免疫治疗。在极少数情况下，患者无法完全减量停用糖皮质激素，且症状未消退，可在患者仍使用≤10mg/d 强的松等效剂量的情况下重启免疫治疗。恢复 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后，考虑联合使用维多利珠单抗</p> <p>CTLA-4 药物；如果 irAE 重或危及生命，则停药</p> <p>*请勿补用因 irAE 和/或糖皮质激素治疗而错过的剂量</p>
肾	<p>根据指南暂停免疫治疗；在症状改善至≤1 级时，如果肌酐稳定，可在同时使用糖皮质激素的情况下重启免疫治疗</p> <p>重新开始免疫治疗后，每 2~3 周监测肌酐或根据临床指征更频繁地监测肌</p>

	<p>酞。如果肌酐保持稳定，考虑延长两次肌酐检查之间的间隔时间</p> <p>重度（3~4级）蛋白尿：永不考虑重启免疫治疗</p> <p>对于已缓解的G2和/或G3肾脏irAE：如果有临床指征，至少在暂停ICI治疗≥2个月后，可考虑重启免疫治疗</p>
肝脏	<p>转氨酶升高，不伴胆红素升高：发生2级irAE后，在谷丙转氨酶/谷草转氨酶恢复至基线水平，糖皮质激素逐渐减量至≤10mg/d强的松等效剂量后考虑重启免疫治疗</p> <p>3级肝炎：如果使用CTLA-4抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗，仅重新开始PD-1/PD-L1抑制剂治疗</p> <p>重度或危及生命（4级）的肝炎：永不考虑重启免疫治疗</p>
肺	<p>进行性1级非感染性肺炎：影像学有改善证据，考虑重启免疫治疗</p> <p>2级：肺炎缓解至≤1级且患者停用糖皮质激素剂量≤10mg/d强的松，则重启免疫治疗</p> <p>重度（3~4级）肺炎：永不考虑重启免疫治疗</p>
肌肉、骨骼	<p>炎性关节炎（中度至重度irAE暂停治疗）：待病情稳定或得到充分治疗后重启免疫治疗。对于显著损害日常生活能力和生活质量的重度炎性关节炎，永不考虑重启免疫治疗</p>
神经系统	<p>重症肌无力：2级且经糖皮质激素治疗缓解后，可以重启治疗，而3~4级则永不考虑重启治疗</p> <p>格林-巴利综合征：任何级别的格林-巴利综合征均永不考虑重启治疗</p> <p>周围神经病变：1~2级irAE，暂停治疗，如果症状消退至≤1级或患者的孤立性疼痛感觉神经病变得到良好控制，考虑重启免疫治疗</p> <p>无菌性脑膜炎：轻度至中度irAE，如果症状缓解至0级，考虑重启免疫治疗</p> <p>脑炎：在中度至重度脑炎（2~4级）的情况下，永不考虑重启免疫治疗</p> <p>横贯性脊髓炎：任何级别横贯性脊髓炎永不考虑重启免疫治疗</p>
胰腺	<p>有症状的2级胰腺炎，如果已经没有胰腺炎的临床或影像学证据，且淀粉酶、脂肪酶恢复正常，可以考虑重启免疫治疗</p> <p>3~4级胰腺炎永不考虑重启免疫治疗</p>
皮肤	<p>斑丘疹和/或瘙痒：在症状缓解至≤1级（即，皮肤状况良好且只需局部干预），</p>

	<p>可以考虑重启免疫治疗</p> <p>重度（3~4级）或危及生命的大疱性疾病（包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症）：永不考虑重启免疫治疗</p>
--	--

注：本表内容来源：NCCN 免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南 V 1.2022

**一般原则：**

1. 在发生重大 irAE 后考虑重启免疫治疗时应谨慎。重启免疫治疗应按以下情况密切随访，以监测复发病状。

1.1 如重启免疫治疗后毒性复发，则永久终止免疫治疗。

1.2 重启免疫治疗前评估患者的肿瘤状态，如果 ICI 治疗达到客观缓解（完全或部分缓解），由于毒性复发风险，不建议重启免疫治疗，应与患者讨论重启免疫治疗的风险/获益。

2. 一种免疫治疗引起重度 irAE 的情况下，通常需要永久停用这种免疫治疗，而在中度 irAE 情况下，则可能需要永久停用这类免疫疗法。如患者在接受含伊匹木单抗的治疗方案后出现 3 级或 4 级毒性，在早期毒性消退后，后期可考虑采用 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂单药治疗。

3. 除一些例外情况，2 级 irAE 消退至 ≤1 级后可考虑重启免疫治疗。

4. 因 irAE 暂停免疫治疗后，在重启免疫治疗前，建议咨询相应器官专家会诊。

**附表 3 反应性皮肤毛细血管增生症分级标准和治疗建议**

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	单个或多个皮肤和/或黏膜结节，最大结节直径 ≤ 10mm，伴或不伴局部破溃出血	<p>继续 ICIs 治疗</p> <p>易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血</p> <p>局部破溃出血者可采用局部压迫止血治疗</p>		
G2	单个或多个皮肤和/或黏膜结节，最大结节直径 > 10mm，伴或不伴局部破溃出血	<p>继续 ICIs 治疗</p> <p>易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血</p> <p>局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血，或采用局部治疗措施，</p>		

		<p>如激光止血或外科切除等</p> <p>宜加强皮肤消毒，预防破溃处发生感染</p>		
G3	<p>皮肤和/或黏膜结节呈泛发性，可并发感染，严重者可能需要住院治疗</p>	<p>暂停 ICIs 治疗，待恢复至≤1 级后恢复给药</p> <p>易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血</p> <p>局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血，或采用局部治疗措施，如激光止血或外科切除等</p> <p>并发感染者给予抗感染治疗</p>		

注：上述证据类别全部为 2A 类。参考文献：CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023