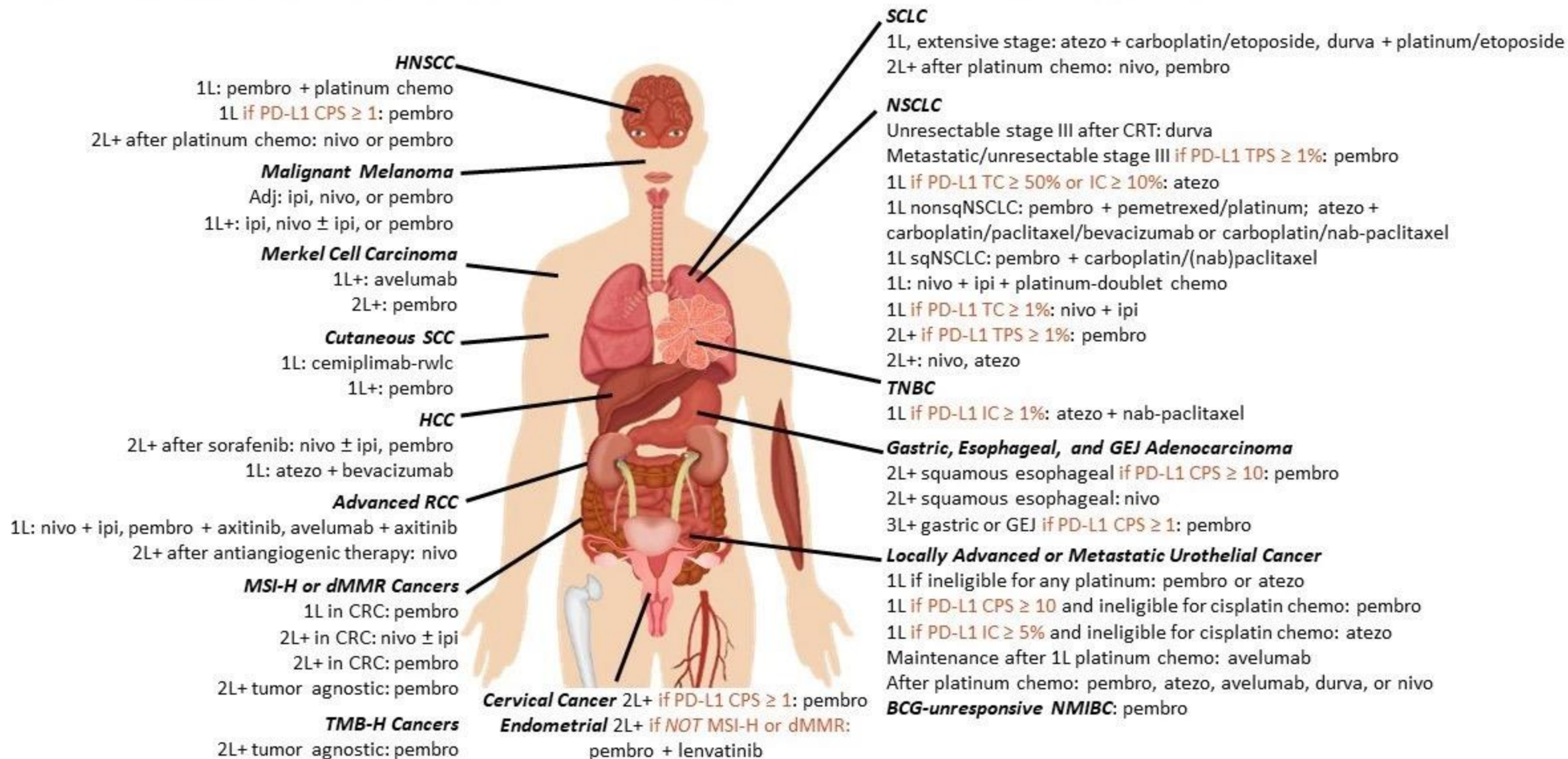


# 肺癌免疫治疗真实世界研究进展

➤ **真实世界数据意义**

➤ 肺癌免疫治疗真实世界数据研究进展

# 免疫检查点抑制剂被FDA批准用于实体瘤的适应症



Atezolizumab PI. Avelumab PI. Cemiplimab-rwlc PI. Durvalumab PI. Ipilimumab PI. Nivolumab PI. Pembrolizumab PI. PD-L1 IHC 28-8 PharmDx PMA.

# 免疫治疗的真实世界： RCT研究人群≠实际患者人群



RCT研究：“设计精良的顶级跑车”



RCT成果应用于临床实践  
——“开跑车在晚高峰上二环”



# 几个重要定义

真实世界数据  
(RWD)

与患者健康状况有关的和/或来源于各种**日常医疗过程**所收集的、经过分析具有潜在形成真实世界证据可能的数据。

真实世界研究  
(RWS)

系指**收集**真实世界环境下与患者有关的**数据**，通过**分析**，获得医疗产品的使用价值及潜在获益或风险的**临床证据**（真实世界证据），其主要研究类型是**观察性研究**，也可能是**实用临床试验**等。

真实世界证据  
(RWE)

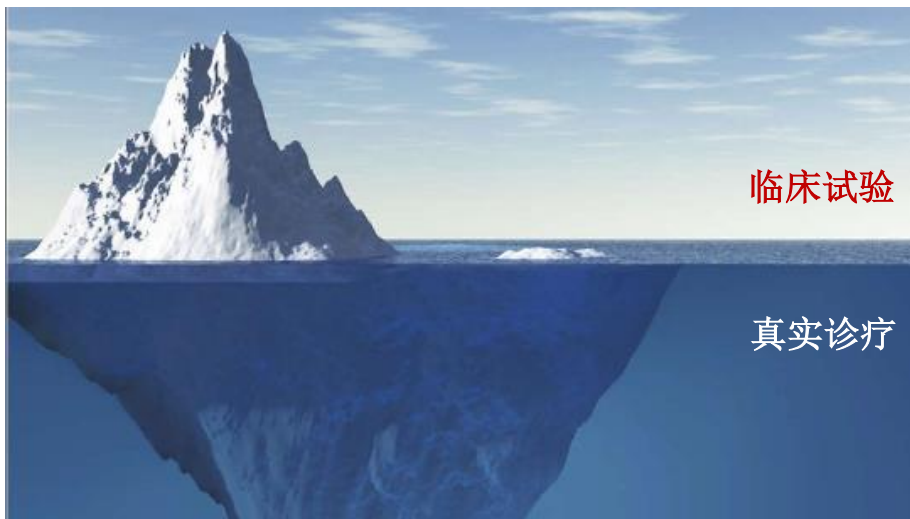
通过对真实世界**数据**的**分析**获得的关于医疗产品的使用情况和潜在获益或风险的**临床证据**。

# RCT与RWS的对比

表 1：随机对照临床试验与真实世界研究区别对照表

特点	随机对照临床试验	真实世界研究
研究目的	以效力研究为主（Efficacy）	研究目的多样，包括效果研究（Effectiveness）
研究人群	理想世界人群，严格的入排标准	真实世界人群，较为宽泛的入排标准
样本量	根据统计学公式推算获得，样本量较少	根据真实数据环境或统计学公式推算获得，样本量可大可小
研究时间	较短（多以评估结局指标为终点）	短期或者长期（以获得所有治疗以及长期临床结局为终点）
研究结果	内部有效性高	外部可推性强
研究设计	随机对照； 前瞻性研究	随机或非随机抽样，也可观察； 可前瞻，也可回顾
研究实施场景	理想世界：高度标准化的环境	真实世界：医疗机构、社区、家庭
数据	标准化，收集过程较严格规范	来源多样，异质性高

# 后循证医学时代 需要真实世界研究 (Real World Study)



## RCT

突出一个因素的影响，解决一个问题！  
平衡或限制其他所有因素的影响。冰山一角！

## RWS

全拿全要，不带主观选择，非干预。直面临床复杂场景。

➤ 真实世界数据意义

➤ 肺癌免疫治疗真实世界数据研究进展



# 美国NSCLC治疗趋势调研-2018



- ◆ 本研究公布了美国CancerMPact数据库2018年面向治疗NSCLC的临床医师的调研结果
- ◆ 本文关于NSCLC的调研，是来自于美国的60位医师提供的，他们需要至少工作3年以上，每月接诊NSCLC的患者数在24人以上。

Table 1. Characteristics of physicians surveyed, USA, 2018.	
Characteristics of physician respondents	n/%
Number of physicians surveyed	60
Average number of years of practice after residency (range)	18.5 (5–30)
Average number of NSCLC patients treated by each physician monthly (range)	87 (25–400)
<b>Board-certified specialty</b>	
Medical oncology (%)	46.7%
Medical oncology/hematology oncology (%)	40.0%
Hematology/oncology (%)	13.3%
<b>Practice settings</b>	
Oncology group practice	38.2%
Cancer center, affiliated with a hospital	13.9%
Private practice	13.2%
Academic medical center	11.3%
Hospital, affiliated with a medical school	9.0%
Hospital, general	8.7%
Cancer center, independent	5.8%
NSCLC: Non-small-cell lung cancer.	



# 美国NSCLC治疗趋势调研-2018



## ◆ 不同分期患者的初始治疗方式

Table 2. Initial therapy modalities for non-small-cell lung cancer patients, stages I to IV, USA, 2018.

Modality	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage IIIA (%)	Stage IIIB/C (%)	Stage IV (%)
No therapy/observation for primary disease	2.9	2.2	1.9	2.2	3.0
RT only					
RT, systemic therapy (concurrent or sequential)					
Surgery only					
Surgery, RT					
Surgery, RT, systemic therapy					
Surgery, systemic therapy (neoadjuvant and/or adjuvant)					
Systemic therapy only					

Systemic therapy includes biologic therapy and targeted therapy. Data for Stage I, 51 for Stage II, 57 for stage IIIA, NSCLC: Non-small-cell lung cancer; RT: Radiation

## ◆ 新辅助、辅助以及同步放化疗阶段的化疗方案及持续时间

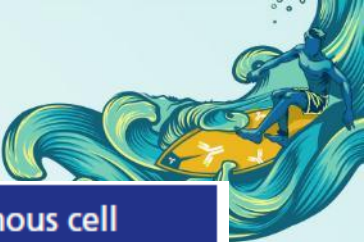
Table 3. Most commonly used systemic therapy regimens in the neoadjuvant, adjuvant and chemoradiation settings and average duration of therapy, USA, 2018.

Regimen	Neoadjuvant		Adjuvant		Chemoradiation	
	Utilization (%)	Average number of months (range)	Utilization (%)	Average number of months (range)	Utilization (%)	Average number of months (range)
Carboplatin, paclitaxel	32.2	3.8 (2–6)	22.5	5.6 (3–20)	44.1	3.5 (2–6)
Carboplatin, pemetrexed	9.1	4.5 (3–6)	16.0	4.4 (3–6)	9.8	5.3 (3–8)
Cisplatin, paclitaxel	8.8	4.6 (3–8)	6.4	3.9 (4–16)	5.9	4.4 (1–8)
Carboplatin, docetaxel	8.2	4.7 (4–6)	5.0	7.5 (3–20)	5.5	5.6 (5–6)
Cisplatin, docetaxel	7.8	4.2 (2–6)	5.5	7.1 (4–20)	–	–
Carboplatin, gemcitabine	7.5	3.8 (3–4)	6.1	4.4 (3–6)	8.5	4.5 (3–6)
Cisplatin, gemcitabine	6.3	4.7 (2–6)	7.1	5.0 (2–18)	6.3	5.3 (3–8)
Carboplatin, etoposide	6.3	4.0 (3–5)	5.8	5.0 (3–8)	6.2	4.2 (2–6)
Cisplatin, etoposide	†		†		13.3	4.4 (2–6)
Cisplatin, vinorelbine	5.1	5.0 (3–8)	6.4	3.9 (3–6)	†	–
Carboplatin, vinorelbine	†	–	5.9	6.3 (4–16)	†	–
Other	8.6	–	3.8	–	0.4	–

† Less than 5%.  
Total numbers of responders for each question, from the 60 physicians surveyed: 34 physicians completed the data for neoadjuvant, 48 for adjuvant, 50 for chemoradiation.



# 美国NSCLC治疗趋势调研-2018



## ◆ 非鳞癌一线治疗选择

Table 5. Treatment preferences for first-line non-small-cell lung cancer in patients with nonsquamous cell histology by PD-L1 biomarker, USA, 2018.				
Regimen	Nonsquamous cell			
	PD-L1 negative		PD-L1 positive	
	Utilization (%)	Average number of months (range)	Utilization (%)	Average number of months (range)
Pembrolizumab	†	–	26.0	12.0 (3–24)
Carboplatin, pemetrexed, pembrolizumab	28.9	6.6 (3–14)	29.7	7.2 (3–18)
Bevacizumab, carboplatin, paclitaxel	12.3	5.7 (3–12)	†	5.5 (4–6)
Carboplatin, pemetrexed	12.5	5.6 (4–12)	†	–
Other	46.3	–	44.3	–
† Less than 10%. Total numbers of responders for each question, from the 60 physicians surveyed: 51 physicians completed data for nonsquamous PD-L1-negative patients, 50 for nonsquamous PD-L1-positive patients.				

Table 4. Treatment preferences for first-line non-small-cell lung cancer in patients with squamous cell histology, by PD-L1 biomarker, USA, 2018.				
Regimen	Squamous cell			
	PD-L1 negative		PD-L1 positive	
	Utilization (%)	Number of months (range)	Utilization (%)	Number of months (range)
Carboplatin, paclitaxel	26.5	6.1 (3–19)	20.1	6.2 (3–16)
Carboplatin, gemcitabine	20.1	5.6 (4–12)	12.0	5.3 (2–8)
Carboplatin, paclitaxel protein-bound	13.5	5.8 (3–12)	12.0	5.7 (3–8)
Pembrolizumab	†	–	33.3	10.2 (6–24)
Other	39.9	–	22.6	–
† Less than 10%. Total numbers of responders for each question, from the 60 physicians surveyed: 51 physicians completed data for squamous PD-L1-negative patients, 49 for squamous PD-L1-positive patients.				

## ◆ 鳞癌一线治疗选择



# 晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 帕博利珠单抗单药一线真实世界研究

- ◆ 利用美国Flatiron Health longitudinal database通过不同纳入方式产生2个数据分析队列：EHR队列和Spotlight队列
- ◆ 患者纳入标准：IV期NSCLC, PD-L1 ≥50%, ECOG PS 0–1, 无EGFR/ALK突变, 一线单药pembro治疗, 至少6个月随访
- ◆ 研究终点：OS(HER和Spotlight队列), rwPFS/rwTRR/中断pembro治疗原因 (Spotlight队列)

变量	Real-world cohorts <sup>†</sup>		Clinical trial data <sup>‡</sup>	
	EHR cohort (n = 423)	Spotlight cohort (n = 188)	KN024 (n = 154)	KN042, TPS ≥50% <sup>§</sup> (n = 299)
Observed follow-up, median (range), mo <sup>¶</sup>	18.4 (6.2–28.7)	15.5 (10.0–22.1)	25.0 (20.4–33.7)	28.6 (18.3–43.9)
Patient follow-up, median (range), mo <sup>¶</sup>	11.3 (0.1–28.7)	11.8 (0.1–22.1)	22.0 (0.1–32.9)	18.9 (0.1–43.4)
rwTRR/TRR, n <sup>#</sup>	–	91	69	118
– % (95% CI)	–	48.4 (41.1–55.8)	44.8 (36.8–53.0)	39.5 (33.9–45.3)
– Time to response, median (range), mo	–	3.4 (0.5–16.7)	2.1 (1.4–14.6)	–
rwPFS/PFS <sup>#</sup>				
– Events, n (%)	–	123 (65.4)	111 (72.1)	245 (81.9)
– rwPFS/PFS, median (95% CI), mo	–	6.8 (5.3–8.1)	7.6 (6.0–10.0)	6.1 (5.7–8.2)
– 6-month rwPFS, % (95% CI)	–	53.6 (46.0–60.6)	–	–
– 12-month rwPFS/PFS, % (95% CI)	–	35.2 (28.1–42.3)	40.4 (32.5–48.1)	34.4 (29.0–39.8)
OS				
– Events, n (%)	193 (45.6)	80 (42.6)	73 (47.4)	180 (60.2)
– OS, median (95% CI), mo	18.9 (14.9–25.5)	19.1 (12.6–NR)	30.0 (18.3–NR)	20.0 (15.9–24.2)
– 6-month survival, % (95% CI)	74.0 (69.5–77.9)	74.3 (67.3–80.0)	–	–
– 12-month survival, % (95% CI)	59.1 (54.0–63.9)	60.4 (52.7–67.2)	70.3 (62.3–76.9)	63.5 (57.8–68.7)

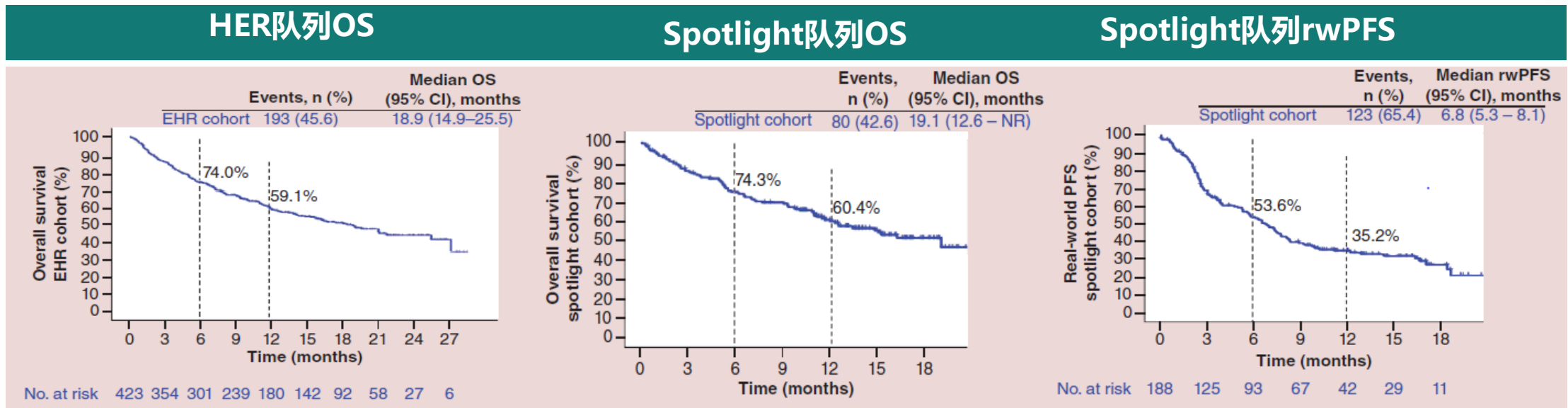
<sup>†</sup>EHR 队列数据截止：2019年3月31日；Spotlight队列数据截止：2018年9月30日。<sup>‡</sup>KN024 数据截止：2017年7月10日；KN042数据截止：2018年9月4日。

<sup>§</sup>表中呈现的KN042数据为 PD-L1 TPS ≥50%局部晚期或转移性NSCLC数据，转移性占92% (n = 275)；rwPFS=真实世界无进展生存期；rwORR=真实世界肿瘤反应率

1.Vamsidhar Velcheti et al., *Immunotherapy* (2019) 11(18), 1541–1554



# 晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 帕博利珠单抗单药一线真实世界研究



Spotlight队列：pembrolizumab停药原因分析	
	Spotlight (n = 188)
停药, n(%)	111 (59.0)
停药原因, n(%)	N = 111†
- 疾病进展	52 (46.8)
- 治疗不良反应	29 (26.1)
- 与治疗无关的疾病相关症状	17 (15.3)
- 患者要求	4 (3.6)
- 其他‡	14 (12.6)
- 未知	1 (0.9)

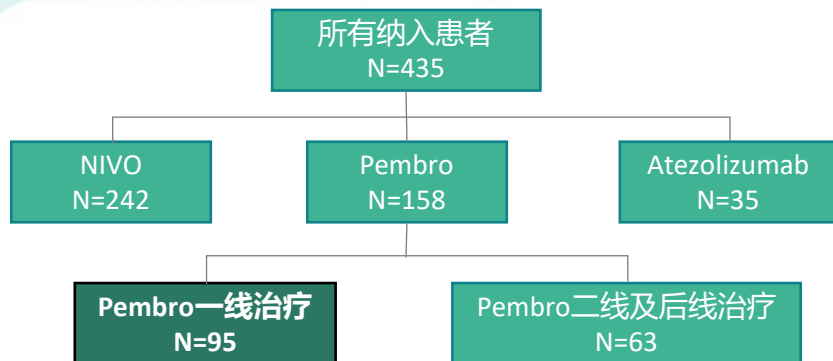
## 研究结论：

- ◆ 在实际肿瘤临床实践中，单药一线pembro在PD-L1 ≥ 50%患者的应用中相较临床研究，**年龄更大且女性患者更多**
- ◆ 因Flatiron Health数据库的保密原则，无法获得两个队列患者重合度的数据
- ◆ 此项RWS中**OS以及rwPFS，rwTR与既往研究数据一致**，进一步支持pembro在真实实践中应用的价值
- ◆ 因数据有严格的筛选标准，所以未来仍需更多数据验证pembro单药在真实世界不同人群中疗效和安全性

†患者可能存在多于一种停药原因；‡代表患者一直用药到死亡



# 晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 帕博利珠单抗单药一线真实世界研究1

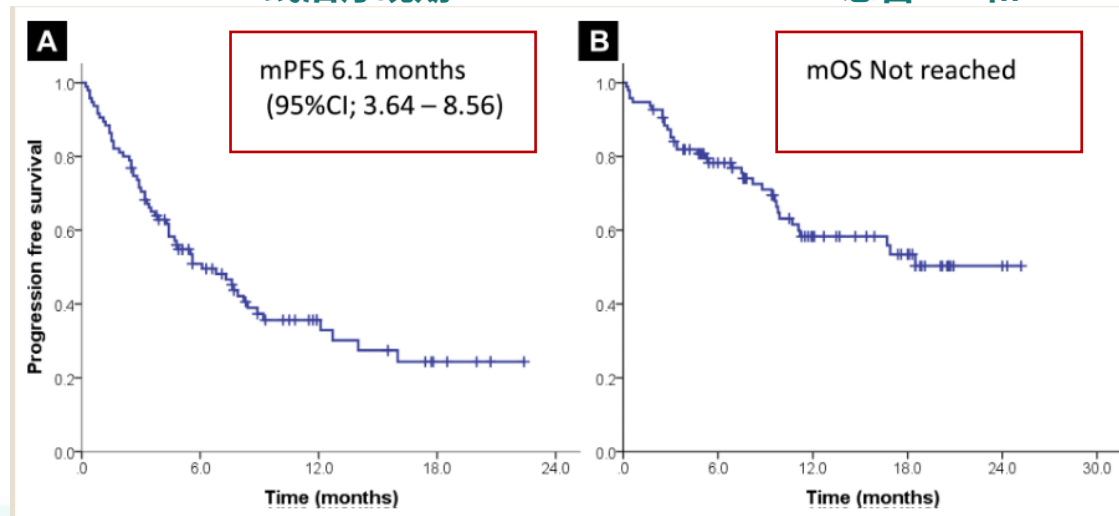


特征		数量
年龄	中位数 (范围)	72 (51-89)
性别	男性	71 (74.7%)
	女性	24 (25.3%)
PS	0-1	74 (77.9%)
	2	11 (11.6%)
分期	复发	29 (30.5%)
	IV	66 (69.5%)
组织学	腺癌	59 (62.1%)
	鳞癌	31 (32.6%)
吸烟	从未	17 (17.9%)
	吸烟者	77 (81.1%)
	未知	1 (1.1%)

随访至2019年3月31日，中位随访8.8个月

- ◆ 2017.2-2018.12接受pembro单药治疗且PD-L1 ≥ 50%(22C3)患者95例，临床数据来源于电子病历或药房数据库
- ◆ ORR:40%; DRC:68.4%;
- ◆ 中位PFS 6.1月；中位OS未达到；
- ◆ 疗效及安全性与既往注册临床研究结果一致，未出现新的安全性信号
- ◆ 亚组分析显示，**非腺癌和存在较多转移灶的患者接受Pembro一线治疗获益更差**

Pembro一线治疗晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 患者PFS和OS



# 晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 帕博利珠单抗单药一线真实世界研究2

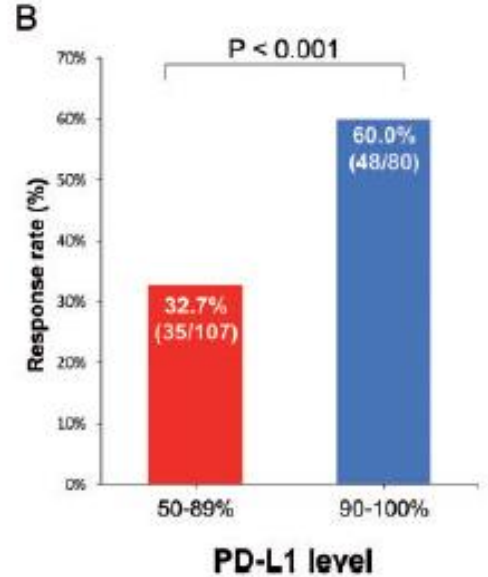
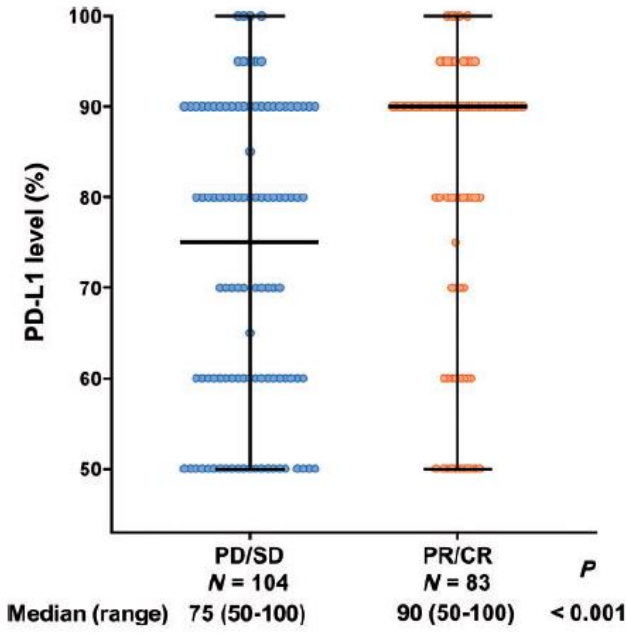


Table 1. Characteristics of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) and a programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression level of 50%–89% versus 90%–100%

Clinical characteristic	PD-L1 level 50%–89% N = 107 (%)	PD-L1 level 90%–100% N = 80 (%)	P value
Age, median (range)	68 (35–92)	68 (43–88)	0.70
Sex			
Male	57 (53.3)	38 (47.5)	0.46
Female	50 (46.7)	42 (52.5)	
Smoking status			
Current/former	97 (90.7)	78 (97.5)	0.07
Never	10 (9.3)	2 (2.5)	
Histology			
Adenocarcinoma	77 (72.0)	61 (76.3)	0.20
Squamous cell carcinoma	20 (18.7)	8 (10.0)	
NSCLC NOS	10 (9.3)	11 (13.8)	
KRAS mutation status			
Present	38 (41.3)	34 (48.6)	0.42
Absent	54 (58.7)	36 (51.4)	
Not assessed	15	10	
ECOG performance status			
0–1	86 (80.4)	67 (83.8)	0.57
≥2	21 (19.6)	13 (16.2)	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NOS, not otherwise specified.

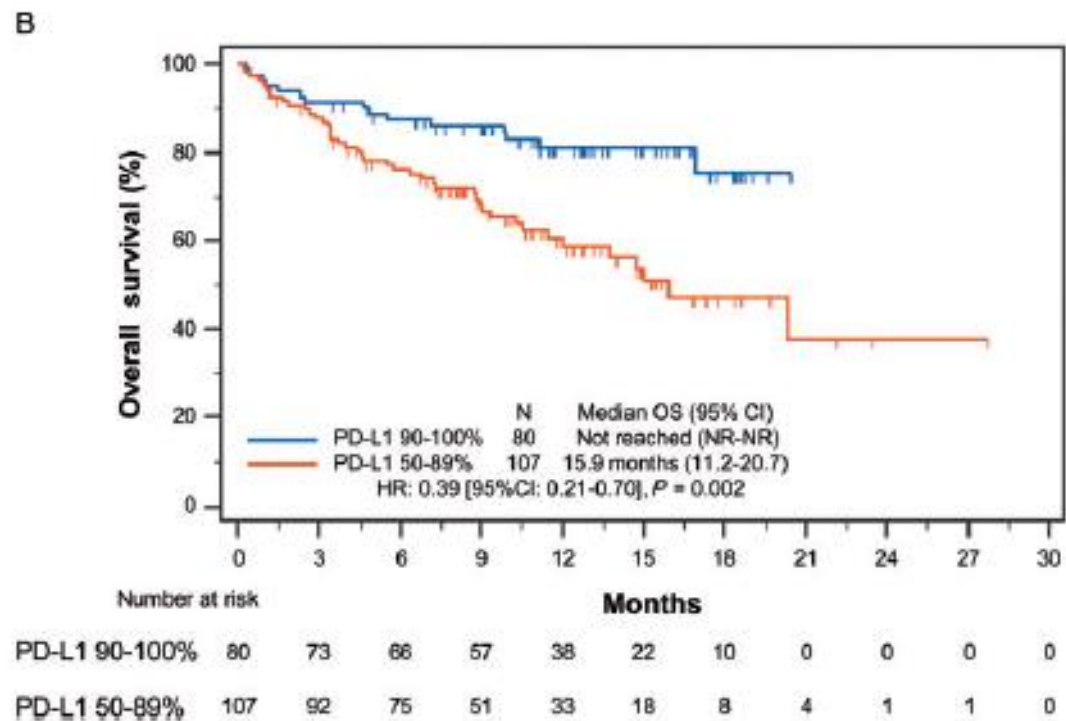
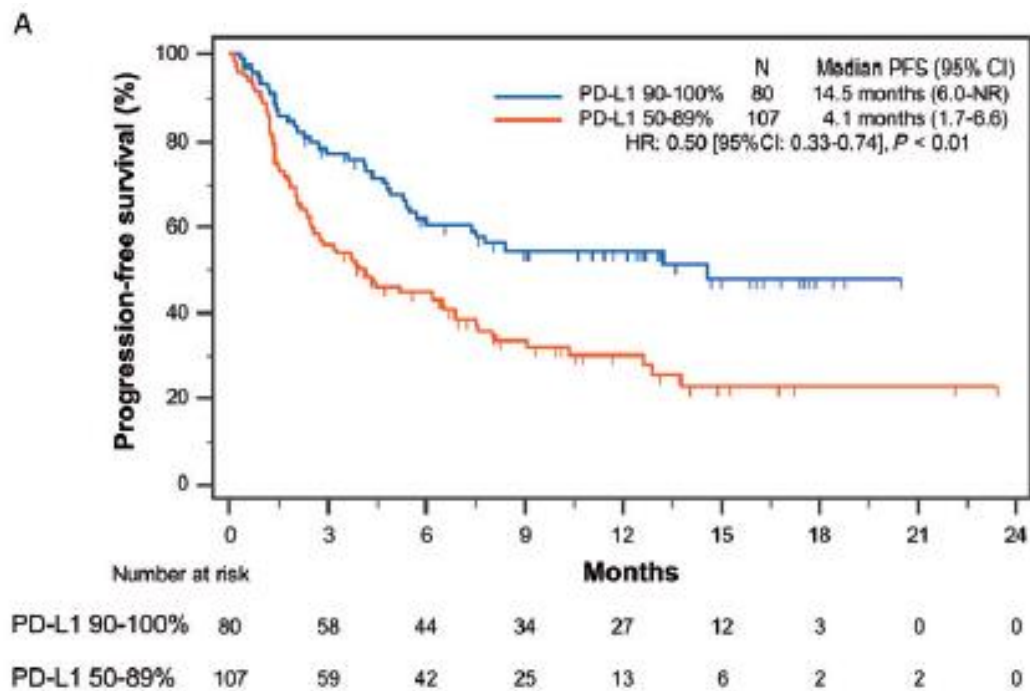
- ◆ 该研究回顾性分析了来自四个学术中心的数据: 晚期NSCLC接受pembro单药治疗且PD-L1 ≥ 50%患者187例, 患者平均年龄68岁, 93.6% 有吸烟史, 73.8%的腺癌患者。
- ◆ 该研究中用于PD-L1检测的试剂盒包括: E1L3N (66.3%), 22C3(32.1%), SP263 (1.1%) and 28-8 (0.5%).
- ◆ 对pembrolizumab应答的患者, PD-L1的中位表达水平明显高于病情稳定或进展的患者。
- ◆ 整体ORR: 44.4%; PD-L1 90%–100% 组的ORR率明显高于PD-L1 50%–89%组。



# 晚期NSCLC PD-L1 ≥ 50% 帕博利珠单抗单药一线真实世界研究2



- ◆ 整体中位PFS 6.1月；整体中位OS未达到；
- ◆ PD-L1 PD-L1 90%-100% 组对比50%-89%组，有更长的mPFS和mOS。
- ✓ mPFS14.5VS 4.1, HR 0.50 (95% CI 0.33-0.74), P<0.01；
- ✓ mOS NR VS 15.9, HR 0.39 (95% CI 0.21-0.70), P=0.002；

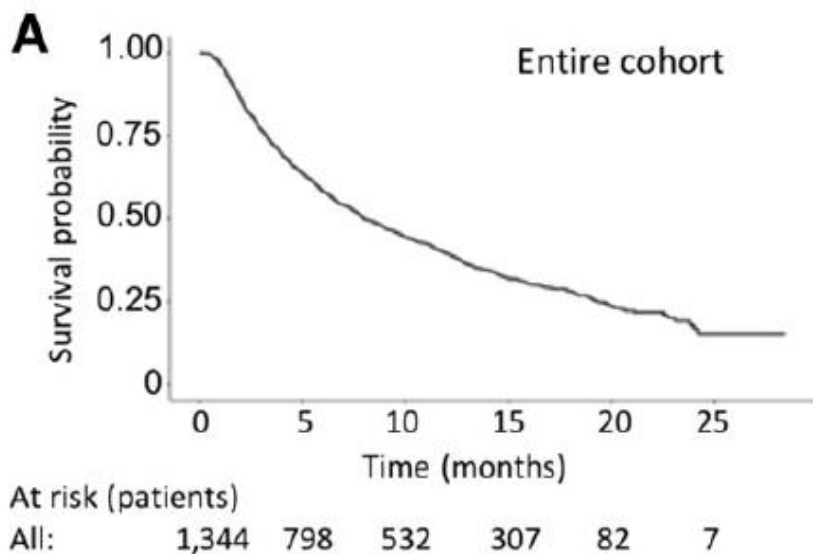


# 晚期NSCLC患者接受PD-1抑制剂治疗的真实世界结局：美国回顾性分析

The  
Oncologist®

Lung Cancer

Real-World Outcomes of Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors in the Year Following U.S. Regulatory Approval



Patients	Events	Median OS (95% CI)
1,344	907	8 (7.44, 9.02)
		1-year survival probability (95% CI)
		0.39 (0.37, 0.42)

利用EHR（电子健康记录）查询并纳入接受过Nivolumab或Pembrolizumab治疗的晚期NSCLC患者共计1344例

- **中位OS 8个月，1年OS率：39%**（OS较临床研究相对更短）
- **≥75岁患者的总生存不劣于年轻患者，但男性相对预后更差**

Characteristics	n = 1,344, n (%)	n	Estimated median OS, months (95% CI)	p value <sup>a</sup>
Demographics				
Median age at PD-1 inhibitor initiation, years (IQR) <sup>b</sup>	69.0 (61.0–75.0)	1,344		
Age categories at PD-1 inhibitor initiation <sup>b</sup>		1,344		.39
< 49 years	45 (3.35)		7.5 (5.9–13.1)	
50–64 years	435 (32.4)		7.5 (6.4–8.9)	
65–74 years	499 (37.1)		9.2 (7.9–10.6)	
75+ years	365 (27.2)		8.0 (6.4–9.5)	
Sex		1,344		.001
Women	597 (44.4)		9.7 (8.3–11.4)	
Men	747 (55.6)		6.9 (6.0–8.0)	
Race/ethnicity		1,344		.93
White	935 (69.6)		8.0 (7.3–9.2)	
Black	76 (5.65)		9.0 (4.8–12.7)	
Asian	41 (3.05)		9.7 (6.8–13.2)	
Other race <sup>c</sup>	114 (8.48)		7.8 (5.1–12.3)	
Unknown/missing	178 (13.2)		8.0 (6.4–11.3)	
Median household income quartile (zip-level)		1,344		.94
1	169 (12.6)		9.2 (7.0–11.9)	
2	276 (20.5)		7.2 (6.0–9.2)	
3	332 (24.7)		8.6 (6.8–11.4)	
4 (top)	554 (41.2)		8.5 (7.4–9.4)	
Unknown	13 (0.97)		—	



# 中国患者人群接受帕博利珠单抗治疗的小样本回顾性真实世界数据分析

SCIENTIFIC REPORTS

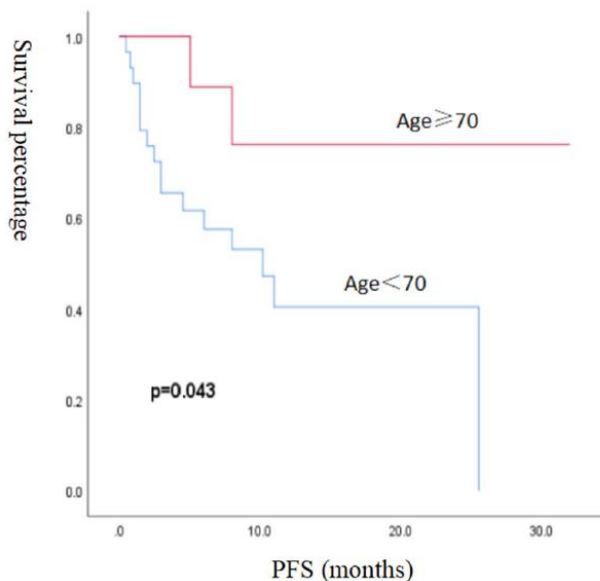
OPEN

Real-world evidence and clinical observations of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors

Received: 24 October 2018  
Accepted: 19 February 2019  
Published online: 12 March 2019

Peng Song<sup>1</sup>, Jingcheng Zhang<sup>2</sup>, Congcong Shang<sup>3</sup> & Li Zhang<sup>1</sup>

- 大部分患者接受免疫一线治疗 (N=26) , 7位是2L治疗, 6位是3L治疗,
- mPFS: 25.5个月(95%CI 6.8-44.1)
- mOS: NR
- ORR: 28.2% (CR 1例, PR 10例)



Song, Peng, et al. Scientific reports 9.1 (2019): 4278.

## ◆ 2015-8-1至2018-1-1期间在北京协和医院呼吸科接受帕博利珠单抗治疗的NSCLC患者 (N=39) , 中位随访时间11个月

	Quantity	CR	PR	SD	PD	ORR	ORR (P value)	DCR	ORR (P value)
Sex									
Male	28	1	8	11	8	32.1%	0.461	71.4%	0.709
Female	11	0	2	5	4	18.2%		63.6%	
Age									
< 70	29	1	6	10	12	24.1%	0.424	58.6%	0.017
≥70	10	0	4	6	0	40.0%		100%	
ECOG PS scores									
0	17	1	3	8	5	23.5%	0.484	70.6%	0.388
1	19	0	7	7	5	36.8%		73.7%	
2	3	0	0	1	2	0%		33.3%	
Stage									
III	11	1	4	3	3	45.5%	0.426	72.7%	0.072
IVA	18	0	4	11	3	22.2%		83.3%	
IVB	10	0	2	2	6	20.0%		40.0%	
Smoking history									
Never	12	0	2	8	2	16.7%	0.725	83.3%	0.168
Yes	27	1	8	8	10	33.3%		62.9%	
Pembrolizumab initiation (line of therapy)									
1	26	1	7	10	8	30.8%	0.625	66.7%	0.524
2	7	0	1	3	3	14.3%		60.0%	
≥3	6	0	2	2	2	33%		87.5%	
PD-L1 status									
Positive	19	0	5	8	6	26.3%	0.899	68.4%	0.787
Negative/Unknown	20	1	5	8	6	30.0%		70.0%	
Histological subtype									
Adenocarcinoma	18	0	5	7	6	26.3%	0.869	68.4%	0.763
Non-Adenocarcinoma	21	2	6	8	5	30.0%		70.0%	

高龄患者也可以从免疫治疗中获益

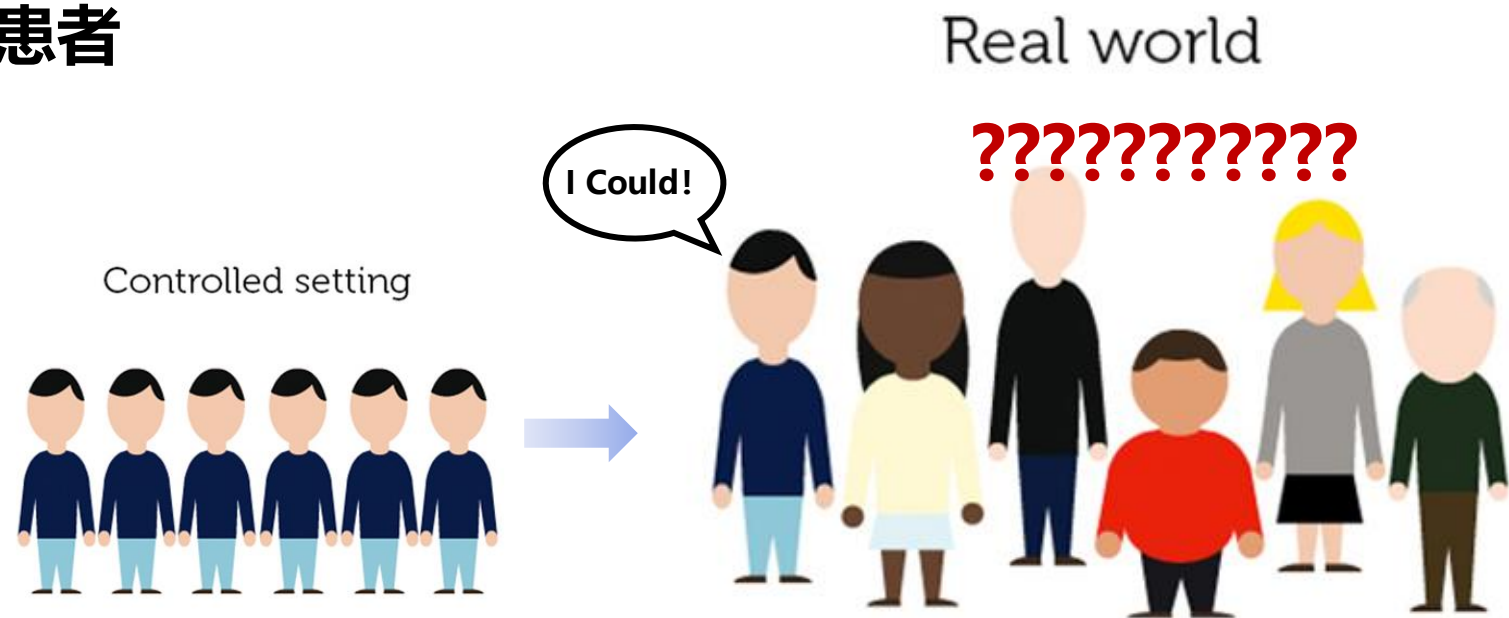
PD-L1阴性患者≠免疫治疗无效

帕博利珠单抗目前在中国大陆地区已获批肺癌适应症为: ①PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的EGFR、ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗; ②联合培美曲塞/铂类适用于EGFR、ALK阴性的转移性非鳞NSCLC一线治疗; ③联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状NSCLC患者的一线治疗。纳武利尤单抗在中国大陆地区已获批肺癌适应症为晚期NSCLC二线单药治疗。



# 真实世界中，特殊患者人群是否可以从免疫治疗中获益？

- ECOG PS 2
- 老年患者
- 应用激素治疗的患者
- 合并HIV、HBV、HCV感染的患者
- 基础器官功能不全的患者
- 合并自身免疫疾病的患者
- .....



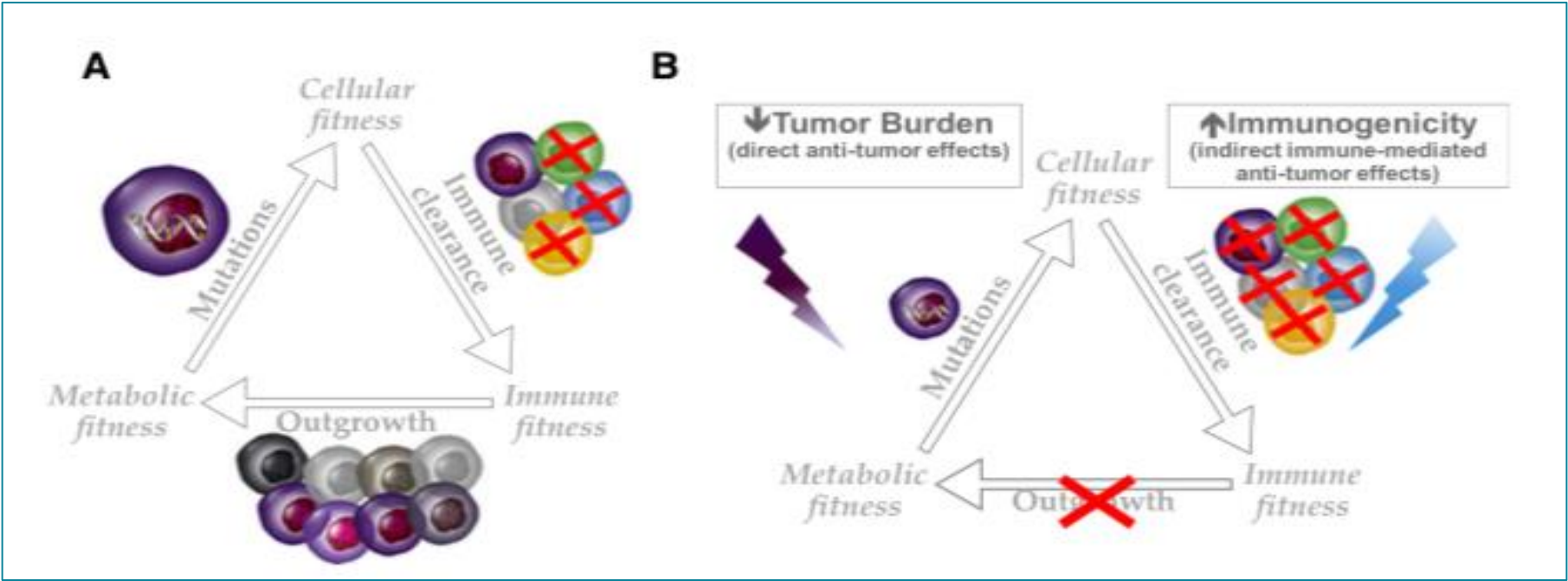
# 行为状态评分 (PS) 对疗效的影响

好的行为状态评分 (PS) 意味着

较低的肿瘤负荷

肿瘤-免疫系统的平衡  
(Cancer-Immune equilibrium )

肿瘤微环境中  
免疫细胞的代谢占优势



肿瘤负荷越大，对机体免疫功能的抑制越强，表现为免疫原性低，在肿瘤微环境中，T Cell 功能受肿瘤细胞抑制

# PS评分2分患者使用ICI探索研究汇总分析

Journal of Clinical Oncology®

## Immunotherapy in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence

Antonio Passaro, MD, PhD<sup>1</sup>; Gianluca Spitaleri, MD<sup>1</sup>; Bishal Gyawali, MD<sup>2,3</sup>; and Filippo de Marinis, MD<sup>1</sup>

- PS=2患者中免疫检查点抑制剂治疗安全性及耐受性尚可，但**整体生存仍然不理想**
- 这是一个高度异质性的人群，较高的PS可能反映了癌症相关并发症或其他合并症，更需要更多前瞻性研究指导治疗

TABLE 1. Immature and Incomplete Results of ICIs in Advanced NSCLC With ECOG PS 2

First Author	Trial	Drug	Setting	PD-L1		No. of Patients	ORR (%)	mOS (months)	6-Month OS (%)	Grade 3/4 Toxicity (%)
				Stratification (%)						
Popat <sup>41</sup>	Phase II–CheckMate-171	Nivolumab	≥ 2 L	No		98	11	5.4	46	6
Spigel <sup>42</sup>	Phase III–IV–CheckMate-153	Nivolumab	≥ 2 L	No		108	NR	3.9	41	12
Juergens <sup>43</sup>	EAP–CheckMate 169	Nivolumab	≥ 2 L	No		31	NR	5.9	47	12

# Pembrolizumab 用于PS评分2分的NSCLC患者: PePS2 研究

## 研究设计

- 纳入了2017年1月4日至2018年2月13日之间的62例PS2的NSCLC患者，医生在实验开始前对PS 评分进行数次评估来确保是PS2人群，至少在研究开始前数周保持稳定。
- 任何PD-L1 TPS表达状态均可入组，如果样本无法评估TPS表达状态，则必须重新活检。重新活检的患者可以入组。
- Pembrolizumab的给药剂量为200mg，每3周一次。根据RECIST v1.1每9周评估一次疗效。
- 共同主要研究终点：
  - 持久的临床获益，定义为第18周的CR / PR / SD;
  - 毒性，定义为因AE引起的与治疗相关的剂量延迟或停止治疗

- PePS2研究显示pembrolizumab可以安全地应用于这些患者，且PD-L1表达越高，临床获益越明显

	Durable clinical benefit incidence	Toxicity incidence	Objective response incidence	Median progression-free survival (months)	Median overall survival (months)
All (n=60)	37% (22; 26-49)	28% (17; 19-41)	27% (16; 17-39)	4.4 (3.3-9.9)	9.8 (7.1-14.6)
Line of therapy					
First-line (n=24)	38% (9; 21-57)	29% (7; 15-49)	21% (5; 9-40)	4.3 (1.9-13.1)	7.9 (2.6-NR)
Subsequent-line (n=36)	36% (13; 22-52)	28% (10; 16-44)	31% (11; 18-47)	4.4 (3.3-11.9)	10.4 (8.1-16.6)
PD-L1 tumour proportion score					
<1% (n=27)	22% (6; 11-41)	26% (7; 13-45)	11% (3; 4-28)	3.7 (2.1-6.0)	8.1 (4.5-13.0)
1-49% (n=15)	47% (7; 25-70)	13% (2; 4-38)	33% (5; 15-58)	8.3 (3.5-NR)	12.6 (7.9-NR)
≥50% (n=15)	53% (8; 30-75)	40% (6; 20-64)	47% (7; 25-70)	12.6 (1.9-NR)	14.6 (4.6-NR)
Unknown (n=3)	NE (n=1)	NE (n=2)	NE (n=1)	NE	NE

Data are % (n; 95% CI), or median (95% CI). NR=not reached. NE=summary statistic not estimated because number of patients in category too small to be meaningful.

Table 2: Co-primary and key secondary outcome measures

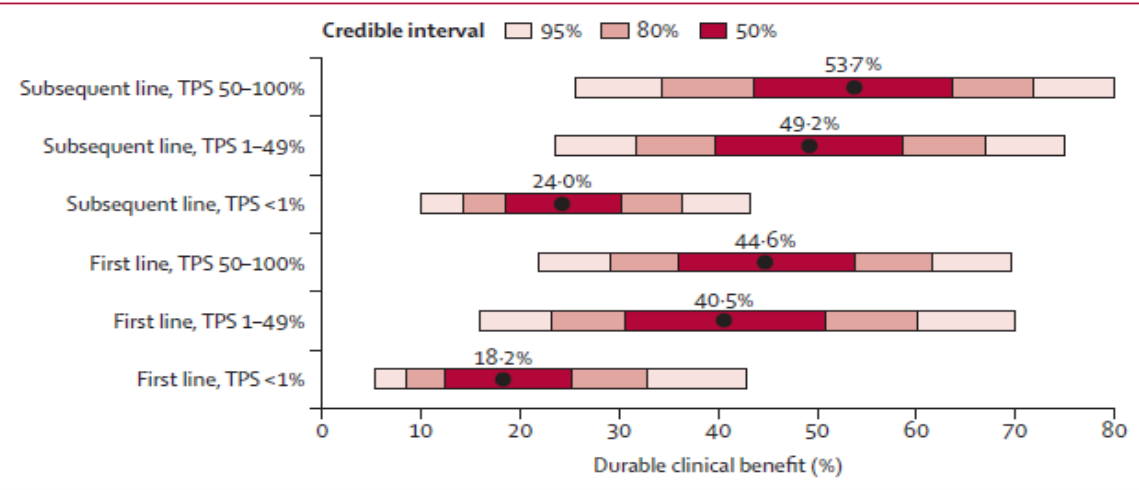


Figure 2: Durable clinical benefit for each cohort estimated from model

帕博利珠单抗目前在中国大陆地区已获批肺癌适应症为：①PD-L1 TPS≥1%的EGFR、ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗；②联合培美曲塞/铂类适用于EGFR、ALK阴性的转移性非鳞NSCLC一线治疗；③联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状NSCLC患者的一线治疗。

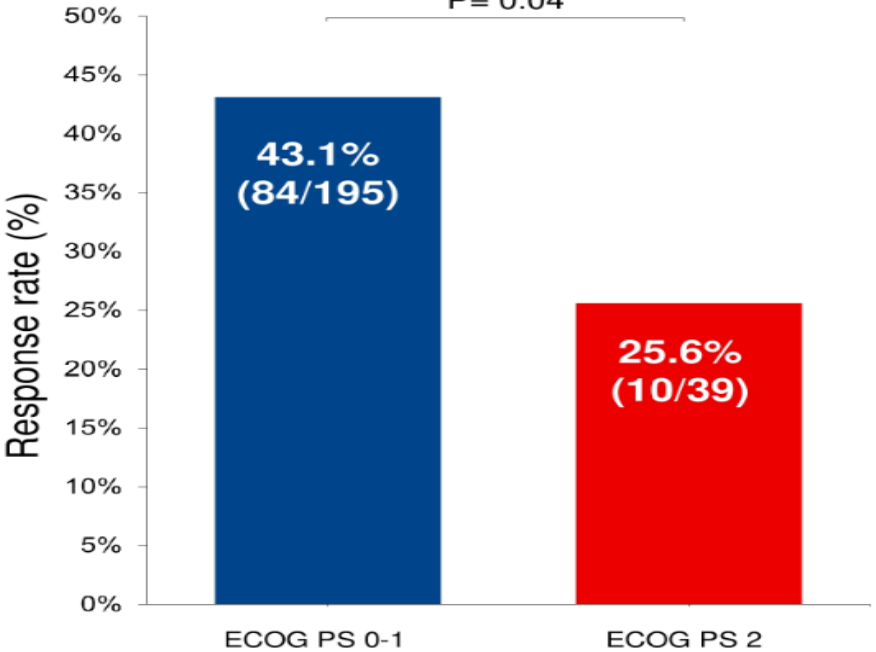
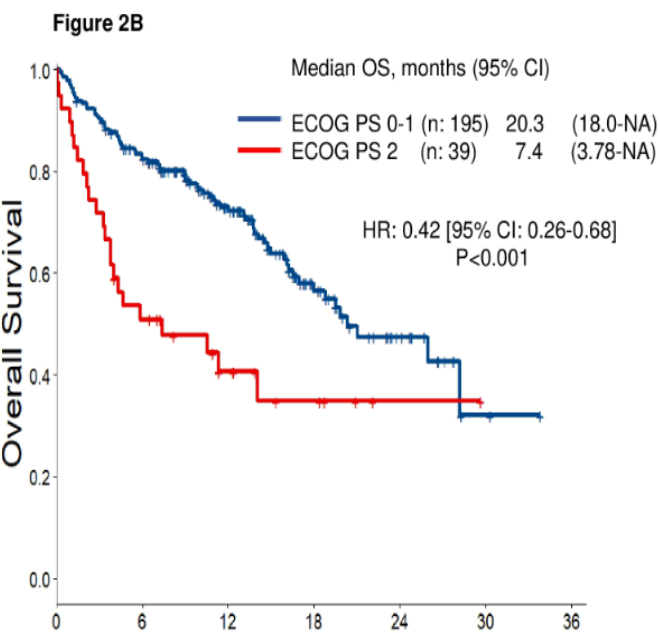
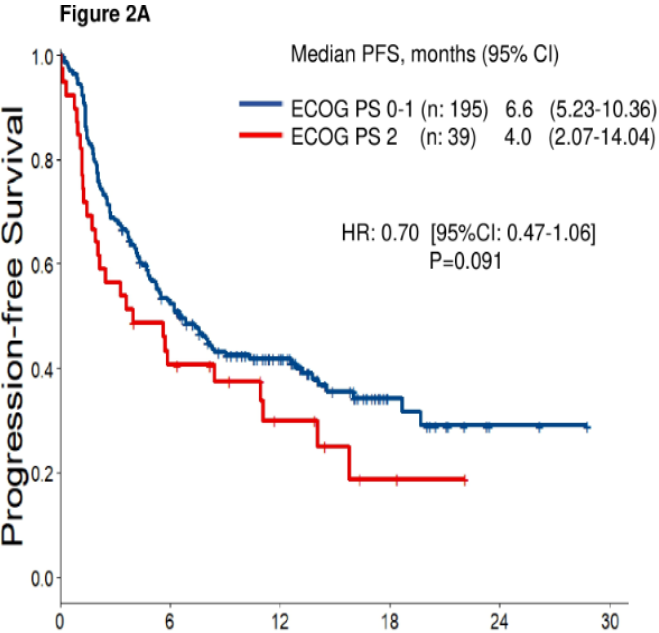
# TPS≥50%晚期NSCLC一线免疫治疗，仍受PS影响

- 回顾性分析pembrolizumab一线治疗TPS≥50%转移性NSCLC患者，根据ECOG PS对患者的临床结果进行比较
- ECOG PS2的患者可以一线使用pembrolizumab，但疗效不如PS 0-1患者

Clinical Characteristic	ECOG PS 0-1 N = 195 (%)	ECOG PS 2 N = 39 (%)	P value
Age, median (range)	68 (35-92)	73 (43-91)	0.17
Sex			
Male	95 (48.8)	20 (51.3)	0.77
Female	100 (51.2)	19 (48.7)	
Smoking status			
Current/Former	177 (90.8)	37 (94.9)	0.54
Never	18 (9.2)	2 (5.1)	
Histology			
Adenocarcinoma	150 (76.9)	30 (76.9)	0.87
Squamous	25 (12.8)	6 (15.4)	
NSCLC NOS	20 (10.3)	3 (7.7)	

Figure 1

P = 0.04





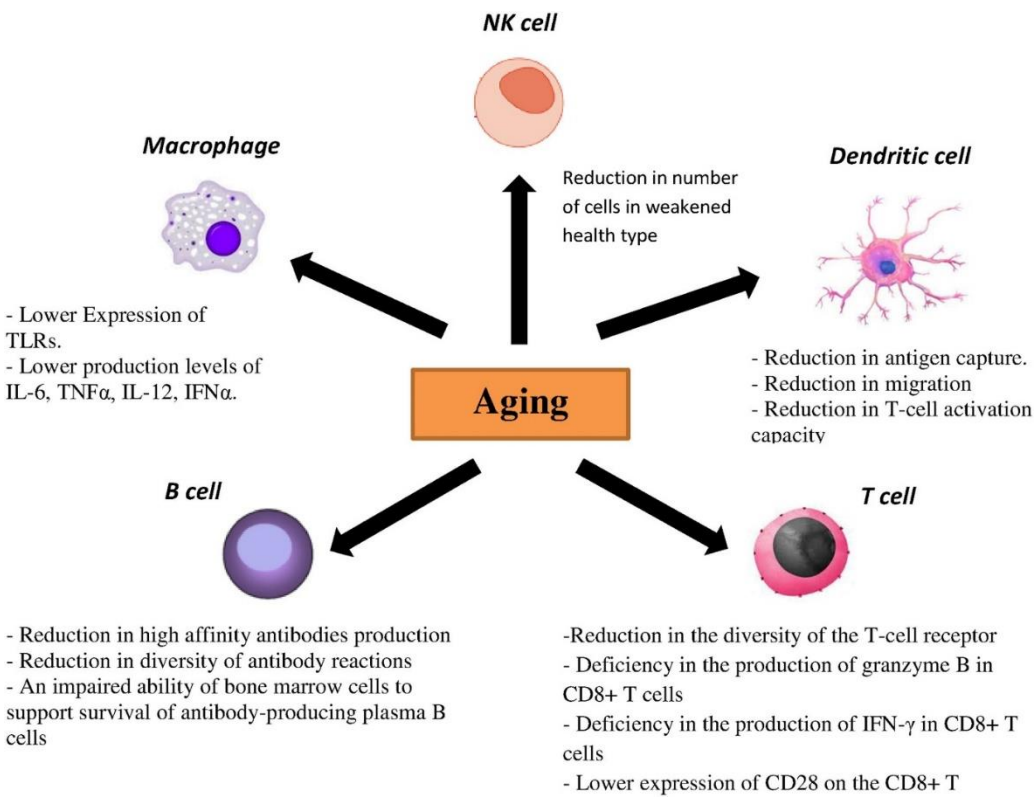
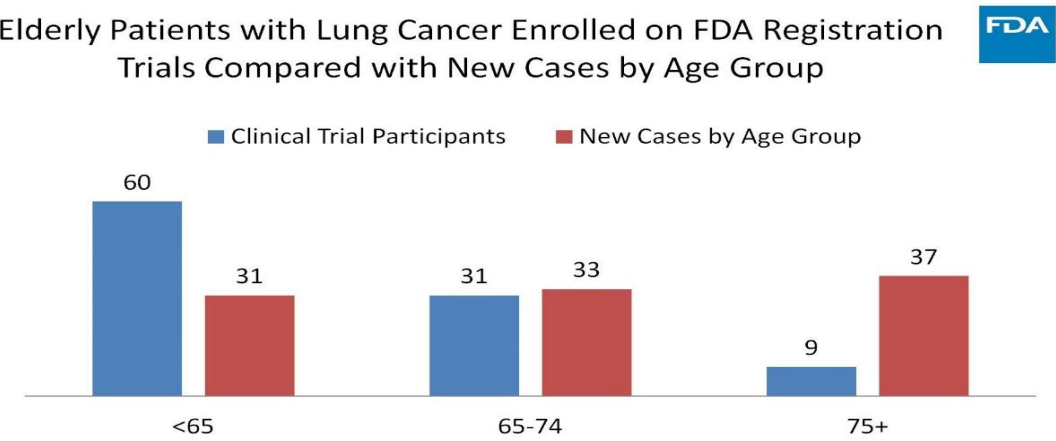
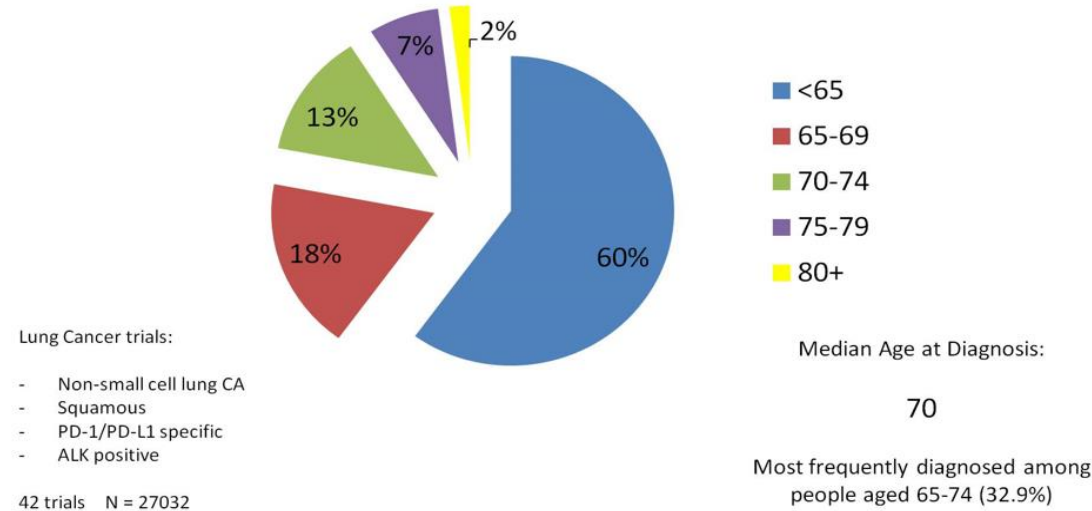
## 小结

- 目前研究发现PS2患者免疫治疗安全性和PS0-1人群相当，获益不如PS 0-1的患者。
- PS2 患者异质性较强，如何从中选择免疫治疗可能获益的患者，需要临床全面的评估和更多的探索

# 老年肺癌患者在临床研究中代表性尚不足

- 支持FDA审批的肺癌注册临床研究中各年龄段患者的比例（2005-2015）

## 老年患者：免疫状态改变



# 真实世界研究： 70岁以上患者接受抗PD-(L)1治疗的免疫相关不良事件发生率

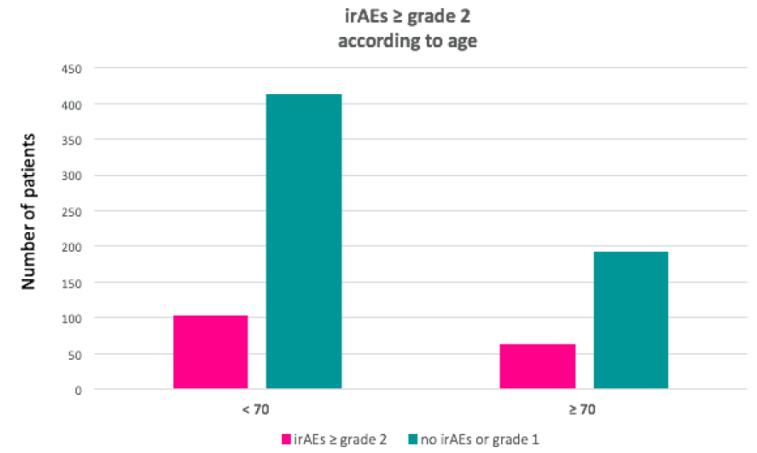


Figure 1: Number of patients with immune related toxicities according to age

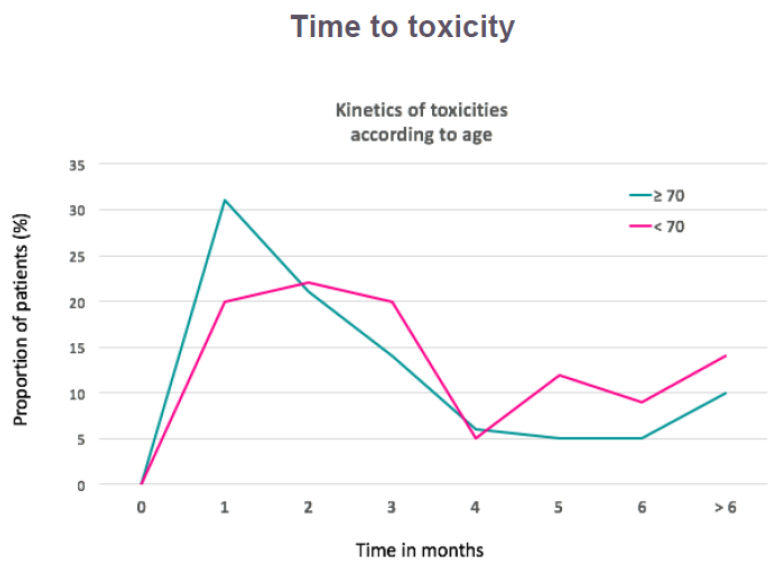


Figure 3: Occurrence of immune related toxicities according to age and time in months

- 回顾性分析2014年6月至2017年10月接受抗PD(L)1药物治疗的晚期实体瘤患者
- 采用卡方检验比较≥70岁和<70岁之间的患者2级或以上免疫相关不良事件(irAE)的发生率
- 分析纳入615名患者，191名年龄≥70岁(老年患者)和424名<70岁(年轻患者)，两组中位年龄分别为77(70-93)和59(17-69)
- 共发生165例irAE(103级2级和58级3-4级)。

- 与年轻患者相比，老年患者中irAEs等级≥2的总体发生率更高 (33% vs. 25%,  $P = 0.03$ )，但根据严重程度对irAE进行分层时，两组间不良反应发生率无统计学差异 (2级为 $P = 0.08$ , 3-4级为 $P = 0.13$ )
- 两组发生毒性时间相似 (老年患者为7周，年轻患者为6周,  $P = 0.31$ )
- 需注意本研究纳入的患者为所有晚期实体瘤患者

# pembrolizumab一线单药治疗老年NSCLC(年龄≥75岁)的疗效和安全性数据

Characteristic	N=47	%
Sex		
Male	40	85.1
Female	7	14.9
Age (year)		
Median	79	
Range	75–88	
Performance status (ECOG-PS)		
0	11	23.4
1	26	55.3
2	7	15.0
3	3	6.3
Smoking status		
Current or former	43	91.5
Never	4	8.5
Histology		
Adenocarcinoma	17	36.1
Comorbidity		
Hypertension	10	21.3
Diabetes mellitus	8	17.0
COPD	5	10.6
Previous radiotherapy	5	10.6
Post-radiotherapy	4	8.5
Number of cycles of pembrolizumab		
Median	8	
Range	1–23	
Reason for discontinuation of administration		
Progressive disease	20	42.6
Adverse events	10	21.3
Worsening of PS	3	6.3
Others	1	2.1
Continuing administration of pembrolizumab at data cutoff	13	27.7

- 回顾性分析2017年2月至2018年2月的128例来自日本10个医疗机构，接受pembrolizumab单药治疗的PD-L1高表达的晚期非小细胞肺癌患者。
- 本研究中，年龄≥ 75的患者为47人，这47位高龄患者的应答率，疾病控制率，中位无进展生存(PFS)和中位总生存(OS)分别为53.1%、74.4%、7.0个月和未达到。常见的不良事件包括厌食、疲劳、皮疹和甲状腺功能减退。
- 研究结论：PD-L1高表达的老年NSCLC患者对一线pembrolizumab单药治疗耐受良好。他们的生存结果与年轻患者相当。

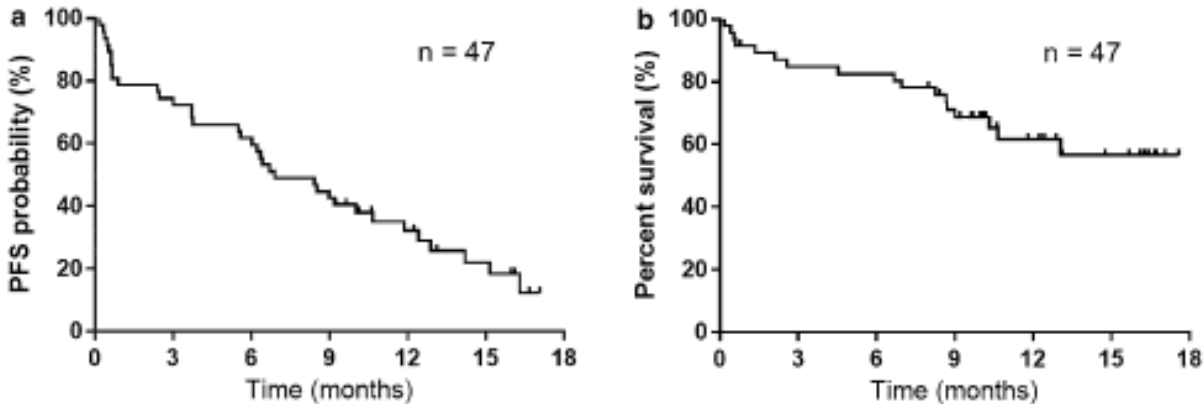
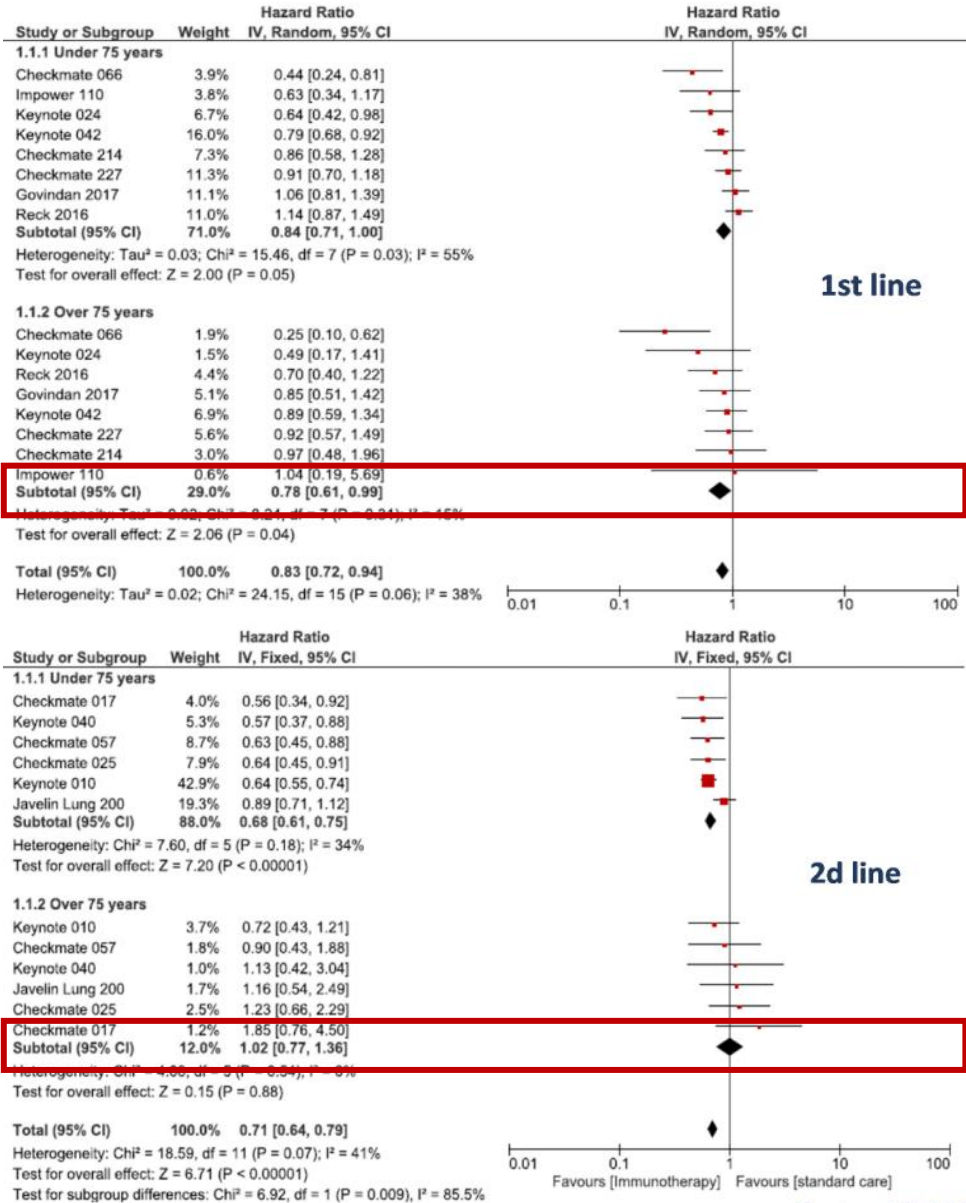


Fig. 1 a Kaplan–Meier analysis of progression-free survival among 47 patients. The median progression-free survival after the initiation of first-line pembrolizumab monotherapy was 7.0 months (95% confidence interval, 5.4–10.6). b Kaplan–Meier analysis of overall survival among 47 patients. The median overall survival after the initiation of first-line pembrolizumab monotherapy was not reached (95% confidence interval, 10.3 months–not reached)

Meta分析显示老年患者在一线使用免疫治疗获益更多

- 对已发表的ICIs RCT进行荟萃分析，比较年龄≥75岁的老年患者与年龄< 75岁的年轻患者在一线和二线的OS
- ICIs对75岁以上的患者有效，但OS获益主要来自一线治疗。这一结果鼓励在75岁以上患者的早期治疗管理中使用ICIs

Study	Cancer	Experimental arm	Control arm
Checkmate 066	Melanoma 1st	Nivolumab	Dacarbazine
Checkmate 017	Nsclc 2d	Nivolumab	Docetaxel
Checkmate 057	Nsclc 2d	Nivolumab	Doxetaxel
Checkmate 025	Rcc 2d	Nivolumab	Everolimus
Keybote 010	Nsclc 2d	Pembrolizumab	Docetaxel
Keynote 024	Nsclc 1st	Pembrolizumab	Doublet CT
Keynote 042	Nsclc 1st	Pembrolizumab	Doublet CT
Govindan 2017	Nsclc 1st	Ipilimumab + CT	Doublet CT
Reck 2016	Sclc 1st	Ipilimumab + CT	VP16-Platin
Keynote 040	Hnscc 2d	Pembrolizumab	CT
Javelin Lung 200	Nsclc 2d	Avelumab	Docetaxel
Javelin Gastric 300	Gastric 3th	Avelumab	Placebo
Impower 110	Nsclc 1st	Atezolizumab	Doublet CT
Checkmate 227	Nsclc 1st	Nivo+Ipilimumab	Doublet CT
Checkmate 214	Rcc 1st	Nivo+Ipilimumab	Sunitinib





## 小结

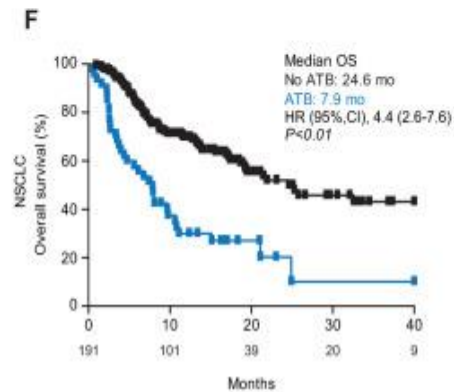
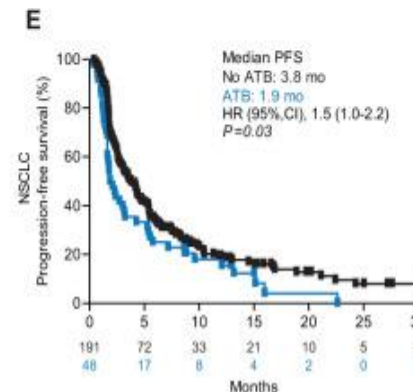
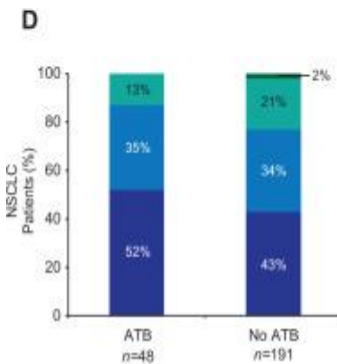
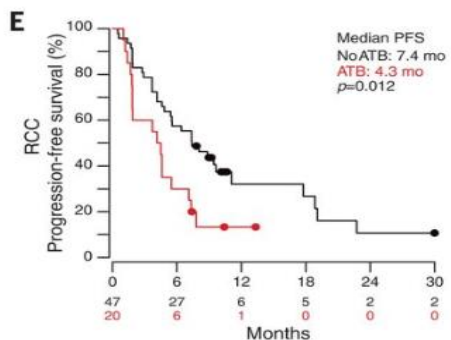
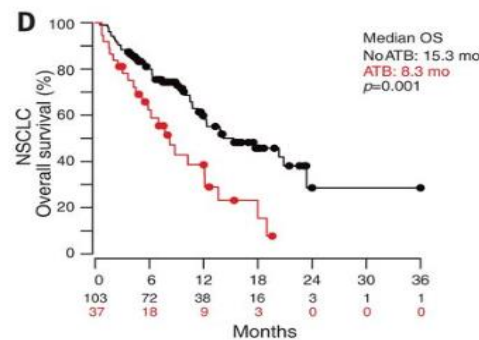
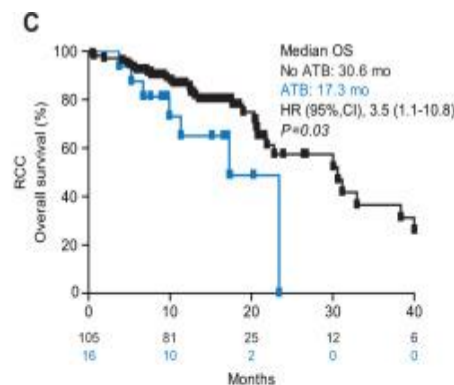
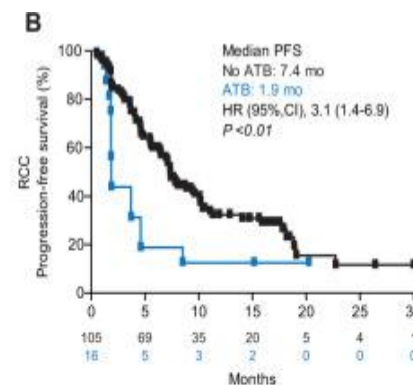
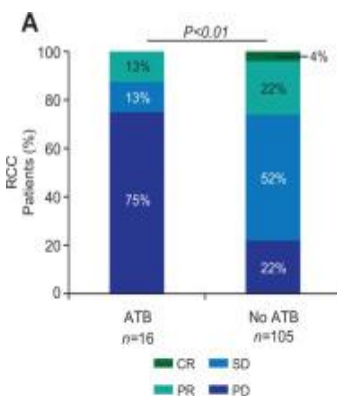
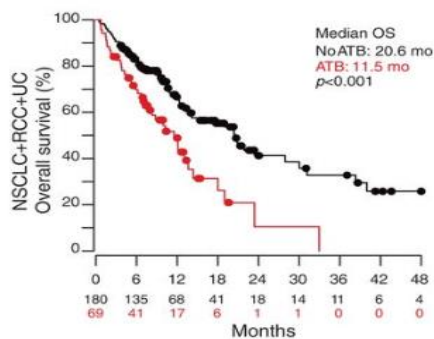
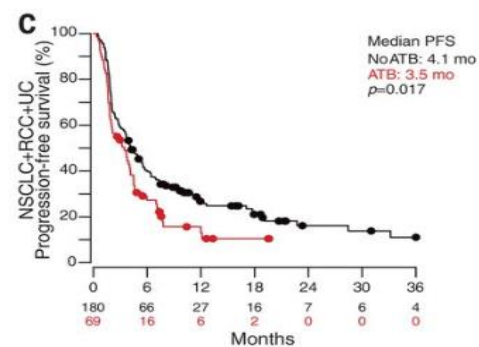
- 目前ICIs有效性数据支持我们在年轻人及老年人中使用它
- 在年轻人及老年人毒性反应是相似的
- 真实世界的的数据支持这些结论
- 有研究结果提示老年患者早期使用免疫治疗获益更多

# 使用抗生素治疗患者

## 多项研究发现起始免疫治疗前后使用抗生素会影响疗效

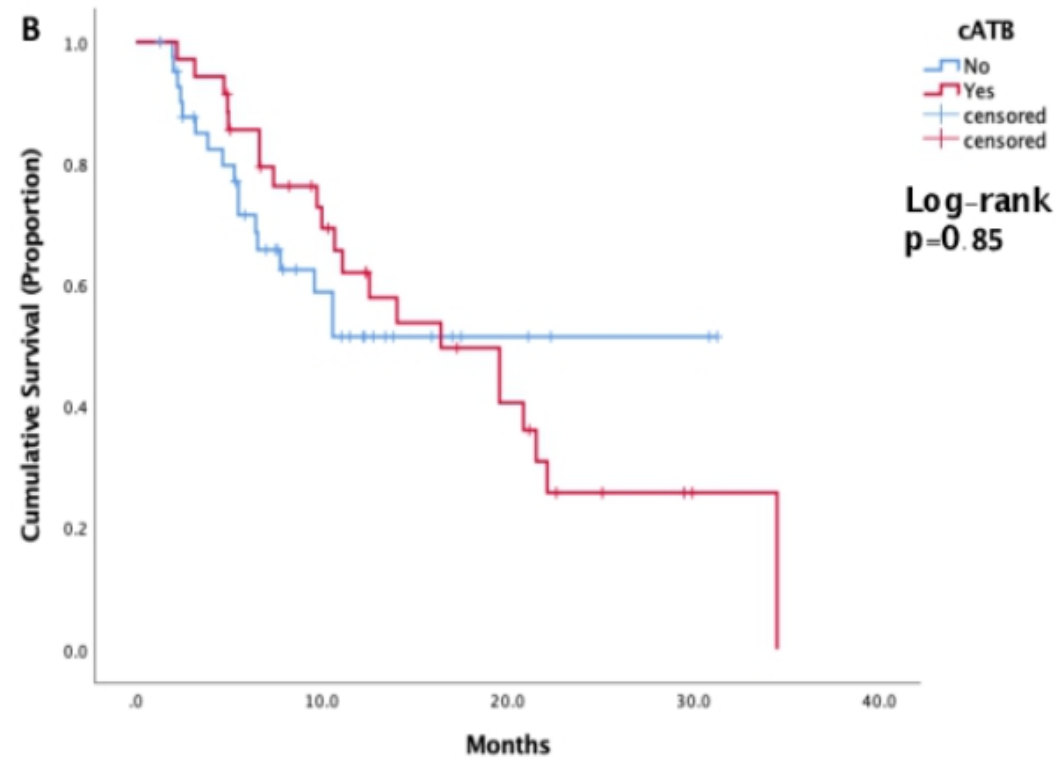
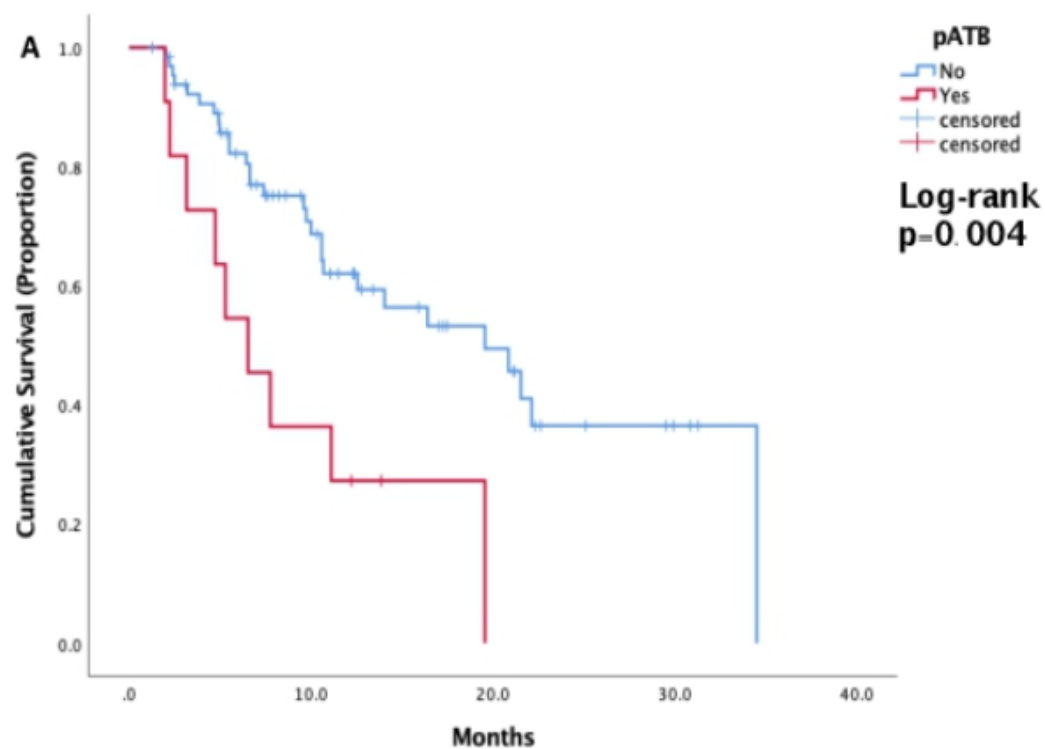
- 2018年Bertrand Routy 等于 SCIENCE 发表的一篇文章对接受过PD-1/PD-L1抑制剂的239例晚期肿瘤患者进行了分析
- 69例患者在起始免疫治疗前2个月内或起始免疫治疗后1个月内被处方了抗生素，分析结果显示，相比未使用抗生素的人群，使用抗生素的患者 PFS和OS明显缩短

- Derosa 等发表的一篇回顾性分析，纳入使用 PD-1抑制剂单药或联合治疗的晚期RCC和NSCLC患者，比较在开始免疫检查点抑制剂治疗30天内使用和不使用抗生素的患者的疗效，使用抗生素显著影响NSCLC患者的OS



## 小样本研究发现起始免疫前使用抗生素对于疗效影响较大

- 纳入77例患者，起始免疫前30天使用抗生素（pATB），免疫治疗同时使用抗生素（cATB）
- pATB ( $p = 0.004$ )而非cATB ( $p = 0.85$ ) OS更差 (19.6 vs 6.5个月, HR 2.9)。pATB和cATB均不能预测PFS或ORR ( $p > 0.05$ )
- 多变量分析证实pATB 可以独立于PD-L1状态、PS和cATB预测OS



## 小结

- 使用抗生素显著影响免疫治疗疗效，具体机制需要进一步探索
- 调节抗生素相关的失衡和肠道微生物可能是提高免疫检查点抑制剂临床获益的一种途径

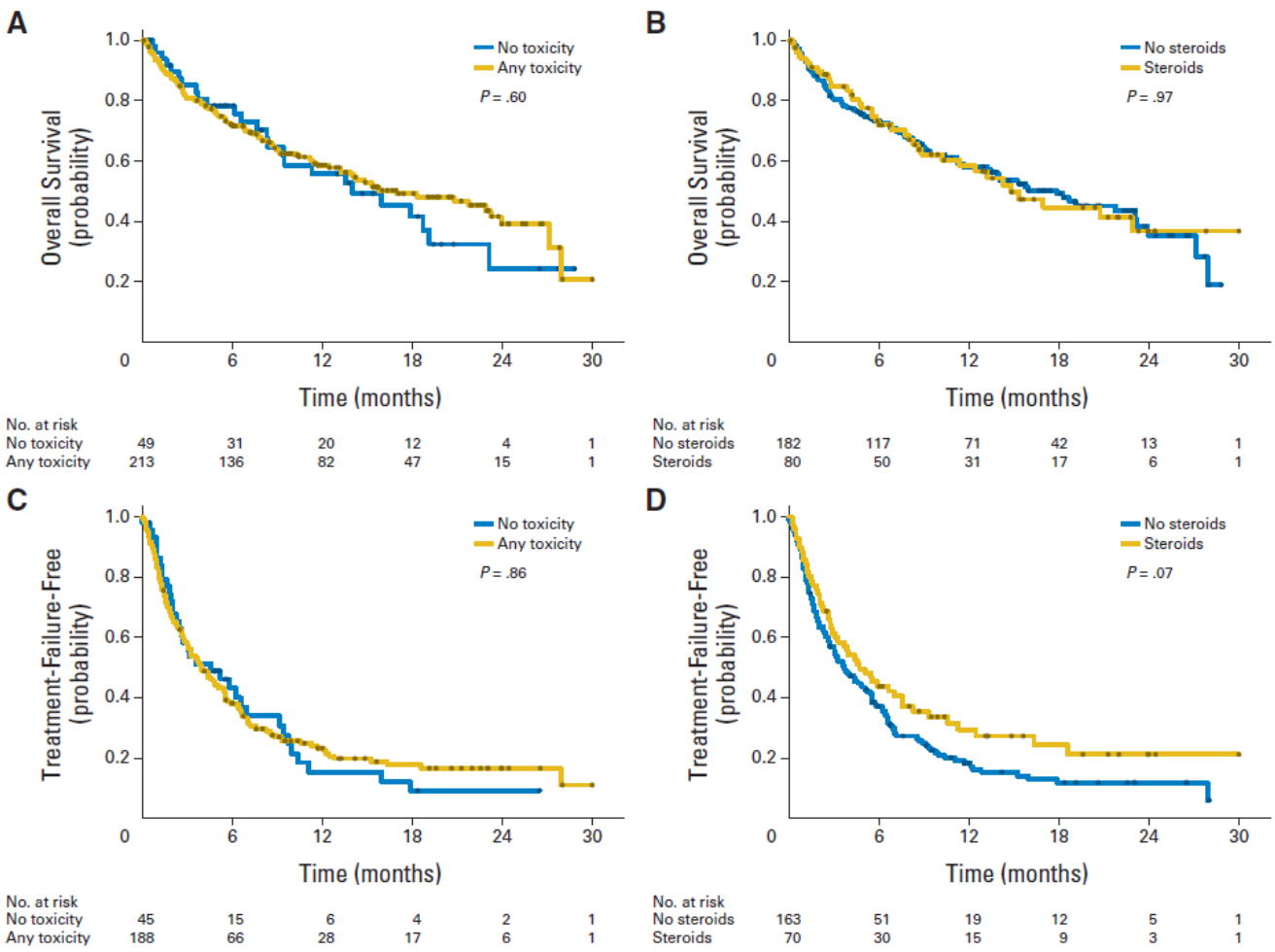
# 回顾性分析提示：应用皮质类固醇管理irAE不影响免疫治疗的TTF和OS

VOLUME 33 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2015  
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center

2015年发表于JCO杂志 (N=298) 的回顾性分析

- 85%患者在接受Ipilimumab治疗后经历了任意程度的irAE，其中103例患者（35%）接受了系统性激素治疗
- OS和TTF并未受irAEs发生以及需要应用激素治疗着两种因素影响





# 回顾性分析提示：应用激素治疗可能导致接受免疫治疗的患者预后不良（1）

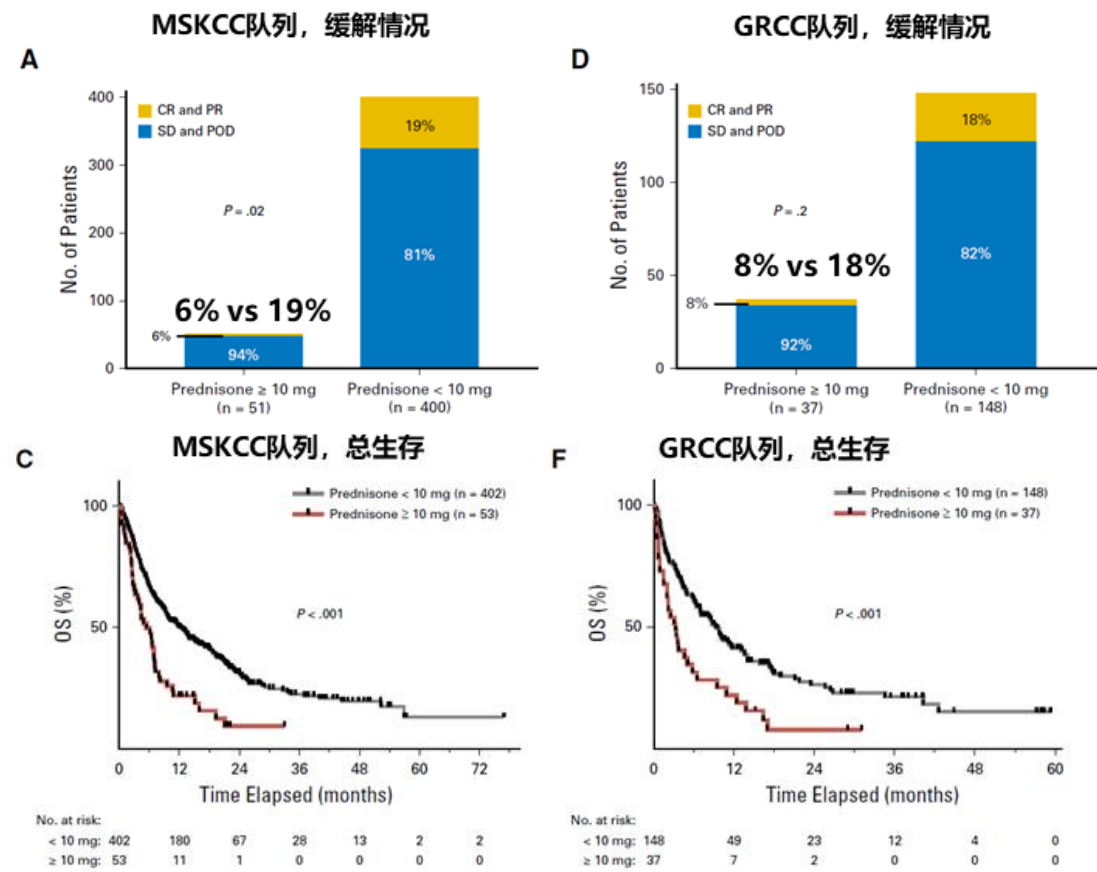
ESMO 2017报道的一项回顾性分析（N=244）提示：基线服用≥20mg泼尼松与接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的晚期NSCLC患者的不良预后显著相关

	HR	95% CI	P值
年龄			
>70岁	2.358	0.91-5.09	0.077
吸烟史			
吸烟者	1.224	0.27-5.52	0.793
PS评分			
0-1	0.501	0.22-1.13	0.096
转移部位数量			
≥2	2.811	1.10-5.05	0.018
组织学分型			
鳞状细胞癌	1.342	0.52-3.48	0.545
接受系统糖皮质激素治疗	1.849	0.58-5.00	0.226
泼尼松日剂量			
>20mg	1.013	1.006-1.02	<0.0001

回顾性收集2012年11月至2017年3月期间接受PD-1/PD-L1抑制剂(Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、Durvalumab)治疗的患者信息，包括基线糖皮质激素治疗方案及剂量、患者特征及预后  
研究共纳入244例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者，基线时，66例(27%)患者接受过CS治疗

帕博利珠单抗目前在大陆地区已获批肺癌适应症为：①PD-L1 TPS≥1%的EGFR、ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗；②联合培美曲塞/铂类适用于EGFR、ALK阴性的转移性非鳞NSCLC一线治疗；③联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状NSCLC患者的一线治疗。纳武利尤单抗在大陆地区已获批肺癌适应症为晚期NSCLC二线单药治疗。阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷获批准用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗。Ipilimumab未在大陆获批上市度伐利尤单抗在大陆获批治疗同步放化疗后未进展的III期不可切NSCLC

2018发表于JCO杂志的回顾性多因素分析(N=640)提示：每天使用强的松当量≥10mg与PFS、OS的降低显著相关



基于该研究结果，研究者建议PD-1/PD-L1抑制剂治疗初期谨慎使用皮质类固醇

回顾性分析提示：应用激素治疗可能导致接受免疫治疗的患者预后不良（2）

BRIEF REPORT



Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab

Susan C. Scott, MD, Nathan A. Pennell, MD, PhD\*

Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, Cleveland, Ohio

Received 30 May 2018; accepted 13 June 2018  
Available online - 20 June 2018

2018发表于JTO杂志的回顾性研究(N=210):  
对接受Nivolumab治疗的晚期NSCLC患者，用药期间前30天内同时应用10mg以上强的松当量治疗的患者生存明显劣于未应用激素治疗的患者

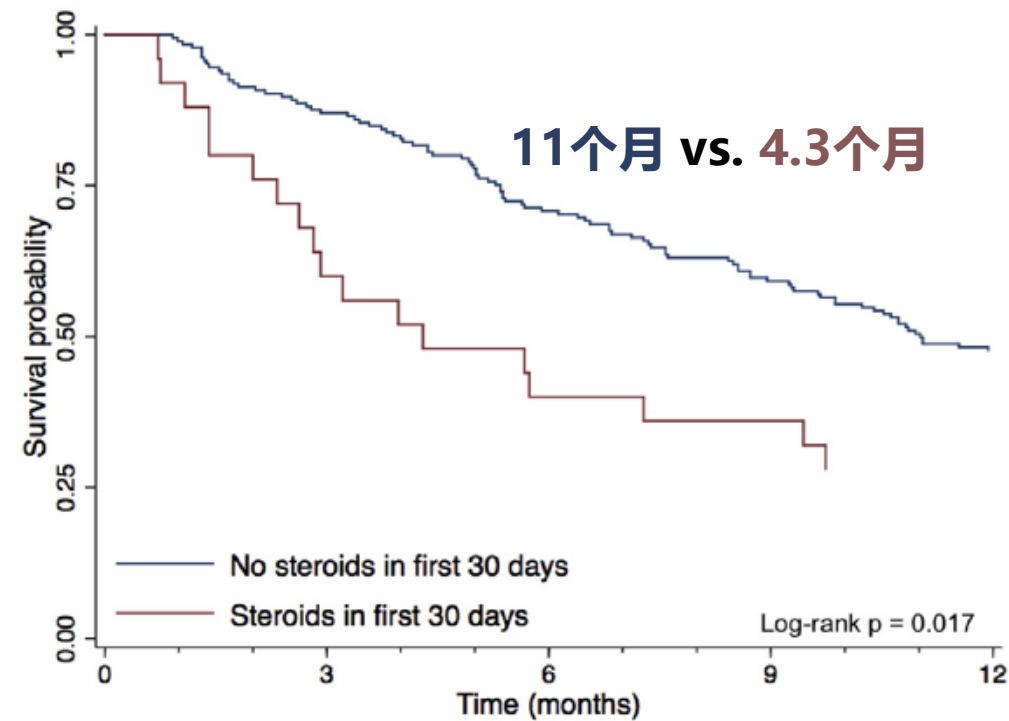


Table 3. Multivariate Cox Proportional Hazards Model for Patients Taking Nivolumab, Including Concurrently with Corticosteroids

Characteristic	Hazard Ratio	95% CI	p Value
Sex (ref = male)			
Female	1.03	0.66-1.62	0.88
Age (per year)	1.02	1.00-1.05	0.04
Race (ref = white)			
Other race	0.64	0.36-1.14	0.13
Smoking history (ref = never-smoker)			
Current or former smoker	0.77	0.41-1.43	0.40
Histologic subtype (ref = nonsquamous)			
Squamous	1.35	0.80-2.26	0.26
Time since diagnosis <sup>a</sup> (per month)	0.99	0.98-1.00	0.16
ECOG performance status (ref = 0)			
1	1.13	0.68-1.86	0.64
2	1.39	0.72-3.48	0.24
Prior brain metastasis <sup>b</sup> (ref = no)			
Yes	1.19	0.74-1.90	0.47
Steroids in first 30 days (ref = none)			
Steroids given	2.30	1.27-4.16	0.006

应用激素治疗的原因包括活动性脑转移（最常见，27%）、COPD或呼吸系统症状（21%）、全身症状（18%）、irAE（17%）以及其他合并情况（17%）

## 小结

- 使用皮质类固醇管理irAE不影响免疫治疗的疗效
- ICIs治疗前应用激素治疗其他一些伴随疾病，可能导致接受免疫治疗的患者预后不良

合并病毒感染的患者

合并HIV感染或乙肝/丙肝病史的患者

Table 2 Patients' characteristics, tumor type and ICI treatments

Baseline Characteristics	HIV (N = 21)	HBV/HCV (N = 34)
Age – Median (range)	62 (29–85)	62 (29–79)
Sex (% Male)	52%	71%
Race		
(White %)	33	25
(African American %)	67	50
(Asian%)	0	12
Tumor types		
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	12	10
Adenocarcinoma	8	5
Squamous	2	1
Non specified	2	4
Anal squamous cell carcinoma	2	2
Hodgkin's lymphoma (HD)	2	0
Head and neck squamous cell carcinoma (H&N)	1	1
Colorectal carcinoma (CRC)	1	0
Burkitt lymphoma	1	0
Renal clear cell carcinoma (RCC)	1	3
Hepatocellular carcinoma (HCC)	1	16
Small cell lung cancer (SCLC)	0	1
Gastric cancer	0	1
ICI therapy type		
Anti-PD-(L)1 monotherapy	16	30
Anti-PD-(L)1 in combination with anti-CTLA-4	0	1
Anti-PD-(L)1 in combination with chemotherapy	5	3

- 这项真实世界研究，纳入了50位合并感染的患者，其中16个合并 HIV感染, 29位合并 HBV/HCV感染, 还有5 位同时合并HIV 和 HBV 或者 HCV感染。
- 在HIV队列中，肿瘤类型大部分是NSCLC, 任意等级irAEs发生率为24%， ≥ 3 级irAEs 14%， ORR率为28%。HIV病毒载量和 CD4+ T细胞计数在治疗前后没有观察到明显变化。
- HBV/HCV队列中有接近一半是肝癌患者，任意等级irAEs发生率为44%， ≥ 3 级irAEs 29%， ORR率为21%， 研究中没有观察到病毒激活的证据。

Table 3 Safety and efficacy analysis of HIV and HBV/HCV cohorts

Cohorts (N)	ORR <sup>a</sup> N (%)	Any Grade irAEs N (%)	Grade ≥ 3 irAEs N (%)
HIV (21)	2 CR/3 PR (28)	5 (24)	3 (14)
HBV/HCV (34)	6 PR (18)	15 (44)	10 (29) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Response evaluable patients HIV: 18; HBV/HCV: 34, <sup>b</sup> Two patients with baseline grade ≥ 2 hepatitis

合并自身免疫性疾病的患者

合并自身免疫性疾病的患者

- 该研究回顾性地收集了56位晚期非小细胞肺癌同时合并自身免疫性疾病的患者，接受PD-1或PD-L1抑制剂单药治疗的数据。符合条件的自身免疫性疾病包括但不限于：风湿病，神经、内分泌、胃肠和皮肤疾病等。
- 治疗过程中，55%的患者出现了AID复燃和/或irAE，13位（23%）患者出现了AID的恶化，免疫相关的不良事件 21例(38%)。在所有irAE中，74%为1级和2级，26%为3级和4级; 8例患者需要使用糖皮质激素进行irAE治疗。
- 该人群免疫治疗的ORR是22%。

Table 2. AID Symptoms and Management at the Time of PD-(L)1 Inhibitor Initiation	
Characteristic	Patients (n = 56)
Not symptomatic of AID	45 (82)
Symptomatic from AID*	10 (18)
Rheumatoid arthritis	3
Scleroderma	2
Psoriasis	2
Ulcerative colitis	1
Seronegative arthritis	1
Polymyalgia rheumatica	1
Sjögren syndrome	1
Psoriatic arthritis	1
Unknown if symptomatic from AID	1
Severity of AID among symptomatic patients*	
Grade 1-2	12 (100)
Grade 3-4	0
Treatment for AID before PD-(L)1 inhibitor start	
Not receiving treatment for AID	45 (80)
Yes	11 (20)
Topical corticosteroids	1
Prednisone†	2
Prednisone‡ and hydroxychloroquine	1
Steroid-sparing agents§	7

Table 3. Exacerbation of AID in Patients Treated With PD-(L)1 Inhibitors	
Characteristic	Patients
Flare of underlying AID	
Patients who did not develop AID flare	43 (77)
Patients who developed AID flare	13 (23)
Exacerbations among 13 patients with AID flare	17
Grade 1-2*	13 (87)
Grade 3-4	2 (13)
Grade unknown†	2
Treatment required for AID flare‡	
No treatment required	4
Supportive care§	7
Hydroxychloroquine	1
Topical or intra-articular corticosteroids	6
Systemic corticosteroids	4
PD-(L)1 inhibitor dosing during AID flare	
Continued	11
Temporarily discontinued	2
Permanently discontinued	0

Response Assessment	n = 56
Overall response rate	22%
CR	0
PR	11 (22%)
SD	15 (31%)
PD	23 (47%)
Not evaluable	7

Table 5. Immune-Related Adverse Events	
Characteristic	Patients
irAE unrelated to the underlying AID	
Patients who did not develop irAEs	35 (62)
Patients who developed irAEs*	21 (38)
irAEs experienced among 21 patients	23
Grade 1-2	17 (74)
Grade 3-4	6 (26)
Treatment required for irAEs†	
No treatment required	7
Supportive care‡	10
Systemic corticosteroids	7
PD-(L)1 inhibitor dosing during irAEs	
Continued	10
Temporarily discontinued	3
Permanently discontinued	8



# 合并基线器官功能障碍的患者

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction

Bridgette A. Kanz<sup>1</sup>, Megan H. Pollack<sup>1</sup>, Romany Johnpulle<sup>2</sup>, Igor Puzanov<sup>3</sup>, Leora Horn<sup>2</sup>, Alicia Morgans<sup>2</sup>, Jeffrey A. Sosman<sup>2</sup>, Suthee Rapisuwon<sup>4</sup>, R. Martin Conry<sup>2</sup>, Zeynep Eroglu<sup>6</sup> and Douglas B. Johnson<sup>2\*</sup>



对多个中心存在基线单/多器官功能障碍使用免疫治疗的患者 (N=27) 进行回顾性分析, 结果提示:

- 基线存在心衰、肾衰或肝功能不全肿瘤患者, 使用免疫治疗发生irAE可耐受, 器官功能障碍恶化则较少发生。此外, 可观察到部分患者出现有效应答。
- 对于基线器官功能障碍患者, 可在临床监测下适当的使用免疫治疗。



Case report

Successful treatment by pembrolizumab in a patient with end-stage renal disease with advanced non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression



Shiho Ishizuka<sup>1</sup>, Shinya Sakata<sup>1\*</sup>, Chieko Yoshida, Akira Takaki, Sho Saeki, Kazuyoshi Nakamura, Kazuhiko Fujii

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan

Table 1 Baseline characteristics

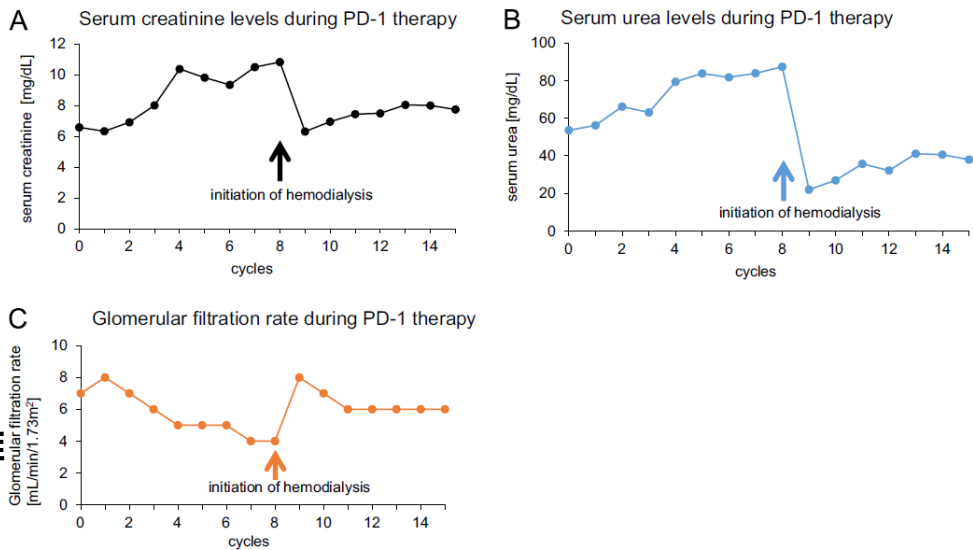
Baseline features (n = 27)	N (%)
Median age, years (range)	69 (47–85)
Male	23 (85)
≥2 prior therapies	20 (74)
Organ dysfunction	
Renal dysfunction	17 (63)
Hepatic dysfunction	7 (26)
Cardiac dysfunction	11 (41)
2 organ dysfunctions	8 (30)

Table 2 Immune-related adverse events

irAE	Grades 1/2 (N, %)	Grades 3/4 (N, %)
Arthralgias	1 (4 %)	0
Colitis	0	1 (4 %)
Conjunctivitis	1 (4 %)	0
Diarrhea	1 (4 %)	0
Hepatitis	0	2 (7 %)
Hypothyroidism	4 (15 %)	0
Nephritis	2 (7 %)	0
Pruritis	1 (4 %)	0
Rash	3 (11 %)	0
Vitiligo	1 (4 %)	0

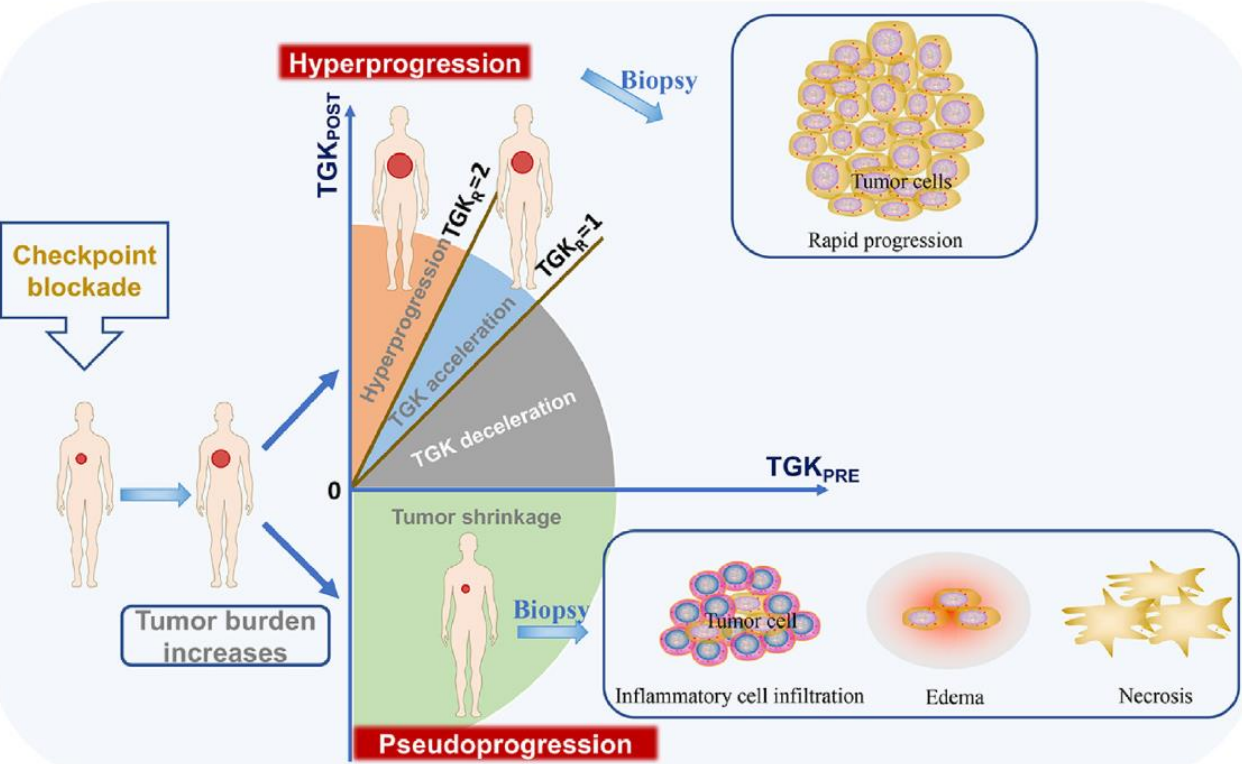
- 日本学者报道了关于合并终末期肾病的晚期NSCLC患者在接受帕博利珠单抗治疗期间同时应用血液透析进行替代治疗的病例1例

- 患者在接受8周期帕博利珠单抗200mg Q3w治疗后开始进行血液透析, 期间仍维持原剂量帕博利珠单抗治疗, 患者耐受良好, 仅发生1度皮疹, 且疗效稳定 (PR)



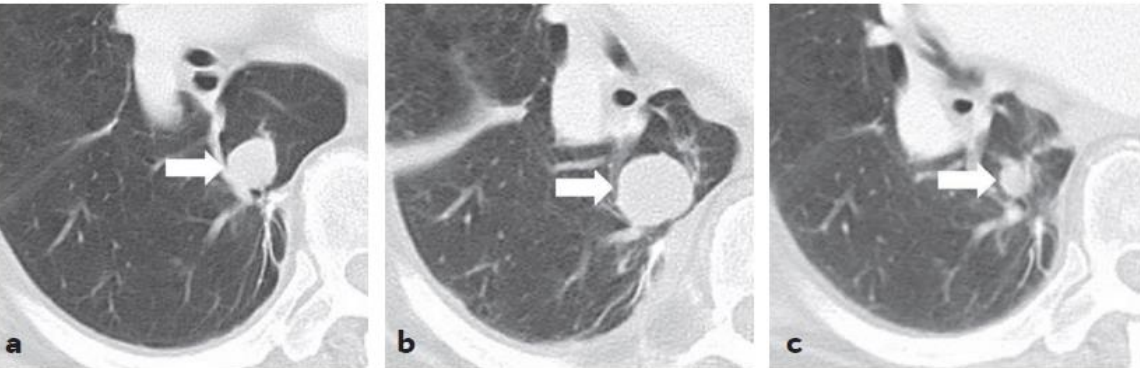
帕博利珠单抗目前在大陆地区已获批准适应症为: ①PD-L1 TPS≥1%的EGFR、ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗; ②联合培美曲塞/铂类适用于EGFR、ALK阴性的转移性非鳞NSCLC一线治疗; ③联合卡铂和紫杉醇阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷获批用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗。Ipilimumab未在中国获批上市

# 除以上情况，免疫治疗的真实世界中还存在很多未解的问题.....



**超进展示例：一例接受PD-L1抑制剂治疗的晚期尿路上皮癌患者肝转移病灶影像学变化情况**

左：接受治疗前CT扫描情况（基线检查前8周）  
中：基线检查CT扫描情况  
右：接受PD-L1抑制剂治疗后8周CT扫描情况（治疗后8周）



**假性进展示例：一例接受伊匹木单抗治疗的晚期黑色素瘤患者肺转移病灶影像学变化情况**

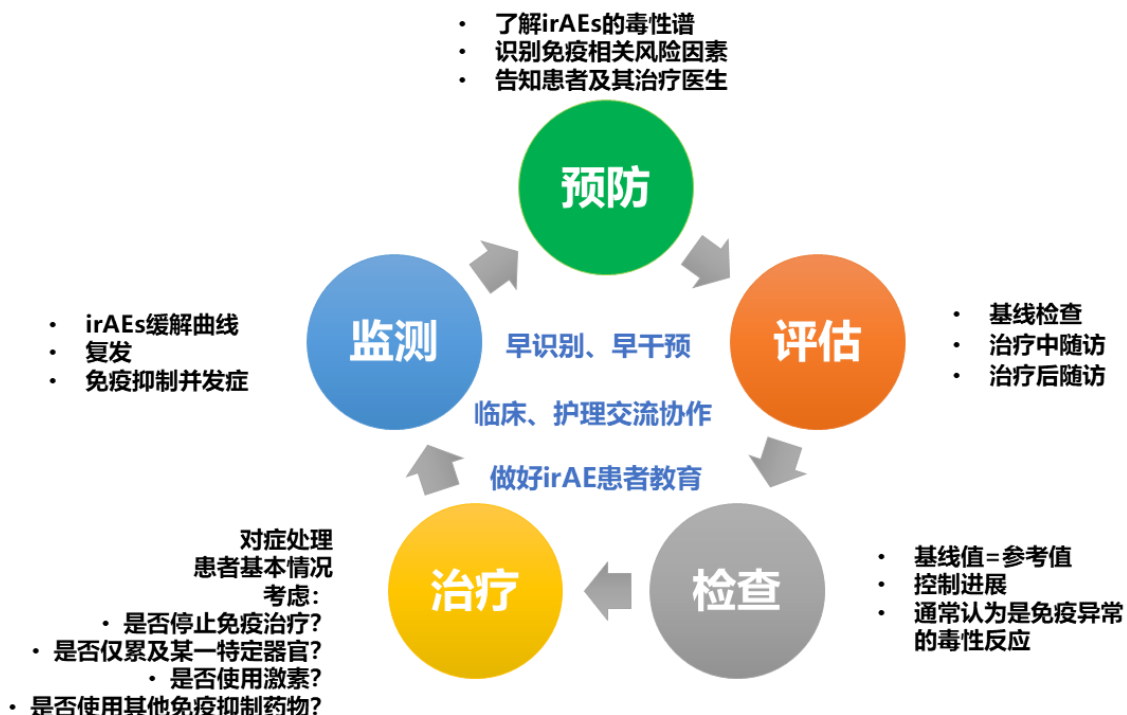
图a：箭头所示基线病灶直径19mm  
图b：接受12周治疗后，箭头所示病灶最直径增加至29mm（相对基线增加了53%），根据RECIST判断为PD  
图c：患者继续接受治疗，后续随访及CT检查（初始治疗24周后）提示箭头所示病灶直径缩小至12mm

Wang, Qiaohong et al. International immunopharmacology 58 (2018): 125-135.  
假性进展相关影像学资料引自Nishino, M et al Eur.J.Radiol. 84, 1259-1268  
Champiat, Stéphane, et al. Clinical Cancer Research 23.8 (2017): 1920-1928.  
Ipilimumab/伊匹木单抗在中国大陆地区尚未获批上市

**如何在真实世界中做好患者管理**



# 掌握治疗原则，对接受免疫治疗的患者进行充分教育和全程管理



CTCAE*严重程度分级	患者护理级别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗及后续应用
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部激素或全身激素治疗口服0.5-1mg/kg/d	不推荐	暂时停用**
3	住院治疗	全身激素治疗口服或静脉使用1-2mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	停用，基于患者的风险/获益比讨论是否恢复免疫治疗
4	住院治疗，考虑ICU	全身激素治疗，静脉注射甲基强的松龙1-2mg/kg/d，连续3天，后逐渐减量至1mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	永久停用

\*CTCAEs(common terminology criteria for adverse events): AEs常用标准术语

\*\*皮肤或内分泌疾病之外可以继续使用

大多数irAEs:  
可以通过**暂停给药±皮质类固醇激素**得以控制，且可以逆转



# 加强多学科协作，共同应对免疫治疗可能引起的相关不良事件

## 如果怀疑肺炎<sup>30</sup>:

- 进行影像学评估

## 免疫相关肺炎管理措施<sup>30</sup>:

- **≥2级不良反应:**
  - 激素治疗 (初始剂量: 强的松1-2mg/kg/d, 或等效激素, 随后逐渐减量)
  - 暂停PD-1抑制剂治疗
- **≥3级或复发的2级不良反应:**
  - 永久停用

## 免疫相关肝炎管理措施<sup>30</sup>:

- **2级不良反应:**
  - 激素治疗 (初始剂量: 泼尼松0.5-1mg/kg/d, 或等效激素, 随后逐渐减量)
- **≥3级不良反应:**
  - 激素治疗 (初始剂量: 泼尼松1-2mg/kg/d, 或等效激素, 随后逐渐减量)
- **根据肝酶严重程度:**
  - 暂停或永久停药

## 免疫相关结肠炎管理措施<sup>30</sup>:

- **≥2级不良反应:**
  - 激素治疗 (初始剂量: 强的松1-2mg/kg/d, 或等效激素, 随后逐渐减量)
- **2级或3级不良反应:**
  - 暂停使用
- **4级不良反应**
  - 永久停用

## 免疫相关肾炎监测<sup>30</sup>:

- **监测患者肾功能变化**

## 免疫相关肾炎管理措施<sup>30</sup>:

- **≥2级不良反应:**
  - 激素治疗 (初始剂量: 泼尼松1-2mg/kg/d, 或等效激素, 随后逐渐减量)
- **2级不良反应:**
  - 暂停PD-1抑制剂治疗
- **3级或4级不良反应 (威胁生命的):**
  - 永久停用

## 免疫相关垂体炎管理措施<sup>30</sup>:

- **根据临床指征:**
  - 给予糖皮质激素或其他激素替代治疗
- **症状性垂体炎:**
  - 暂停PD-1抑制剂治疗, 如果需要, 可以考虑在逐渐降低皮质类固醇剂量后继续使用

## 免疫相关甲状腺疾病监测<sup>30</sup>:

- **监测患者甲状腺功能 (起始治疗、治疗期间、根据临床评估需要)**
- **需注意甲状腺疾病的临床症状和体征**

## 免疫相关甲状腺疾病管理措施<sup>30</sup>:

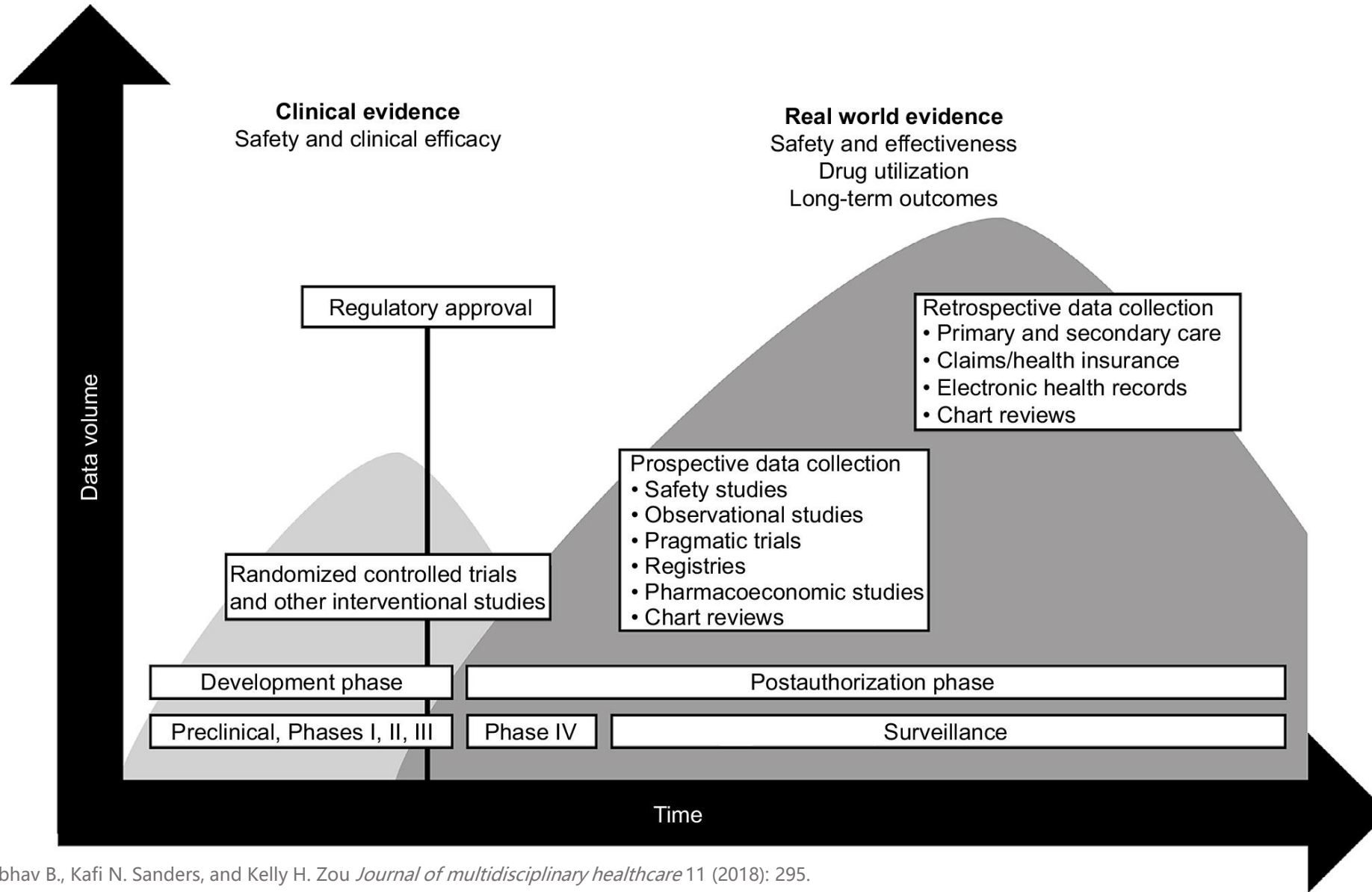
- **根据临床指征:**
  - 甲减可使用激素替代治疗, 无需中断替代治疗, 或使用皮质类固醇。可以对症处理甲状腺功能亢进
- **发生≥3级甲亢:**
  - 暂停使用, 直至恢复至≤1级, 3级或4级甲亢改善至2级或更低, 如需要可考虑在皮质类固醇剂量降低后继续使用

- **专科参与肿瘤患者的管理**
- **多学科协作→跨医院协作平台、转诊?**





# 开展真实世界研究，积累更多循证医学证据



A scenic landscape featuring a winding asphalt road that curves through a valley. The sun is low on the horizon, creating a warm, golden glow across the sky and the distant hills. The sky is filled with wispy clouds, and several birds are seen flying in the upper right. On the left, a steep, grassy hill rises, with a few small figures of people visible near the top. A metal guardrail runs along the right side of the road. The overall mood is contemplative and hopeful.

未來之路  
道阻且長

**Back up**

# 真实世界数据带来的启示.....

- 关心真实世界中，患者人群的安全性数据——免疫治疗不良反应
- 关注临床研究“忽略”患者人群的有效性数据——特殊患者人群用药证据

Controlled setting



Real world





# JAMA Oncology关于免疫治疗相关**致死性毒性**的系统综述

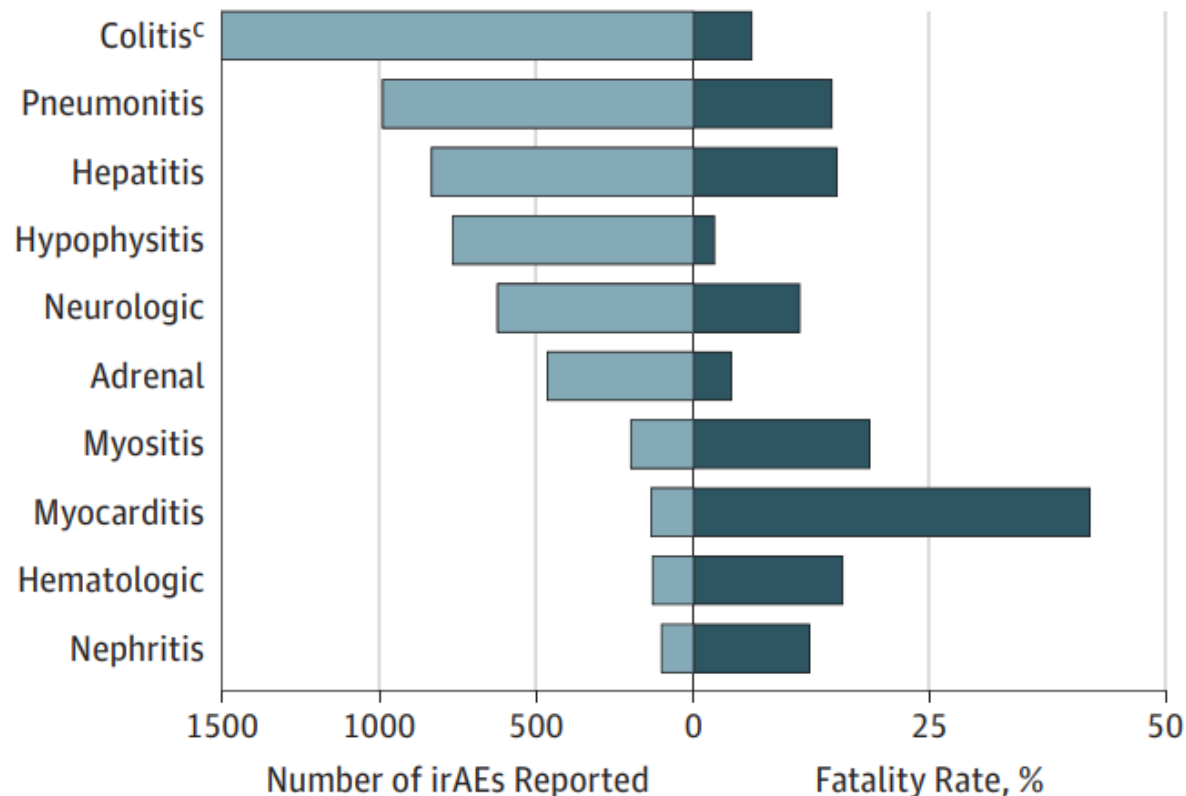
JAMA Oncology | Original Investigation

## Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis

Daniel Y. Wang, MD; Joe-Elie Salem, MD; Justine V. Cohen, MD; Sunandana Chandra, MD; Christian Menzer, MD; Fei Ye, PhD; Shilin Zhao, PhD; Satya Das, MD; Kathryn E. Beckermann, MD, PhD; Lisa Ha, MSN; W. Kimryn Rathmell, MD, PhD; Kristin K. Ancell, MD; Justin M. Balko, PharmD, PhD; Caitlin Bowman, PharmD; Elizabeth J. Davis, MD; David D. Chism, MD; Leora Horn, MD; Georgina V. Long, MBBS, PhD; Matteo S. Carlino, MBBS; Benedicte Lebrun-Vignes, MD; Zeynep Eroglu, MD; Jessica C. Hassel, MD; Alexander M. Menzies, MBBS, PhD; Jeffrey A. Sosman, MD; Ryan J. Sullivan, MD; Javid J. Moslehi, MD; Douglas B. Johnson, MD

- **研究数据来源**: WHO药物警戒数据库系统 (Vigilyze) 的回顾性数据 (该数据库共报道了1600万例的AE事件)
- **多中心分析**: 7个医学中心的数据库信息 (Vanderbilt-Ingram 肿瘤中心、麻省总医院、西北大学Robert H. Lurie 肿瘤中心、澳大利亚黑色素瘤研究所、Westmead 医院、海德堡国立肿瘤研究中心和 Moffitt肿瘤中心)
- **Meta分析**: 纳入2003~2018年的发表研究数据, 入组均为前瞻性研究
- 在接受免疫检查点抑制剂 (ICI) 治疗的癌症患者中, ICI相关死亡的早期发生受多种因素影响, 其发生频率 (0.3%~1.3%) 则因治疗方案而异
- 临床医生应警示这些罕见的ICI相关致命事件, 如**心肌炎**、**结肠炎**、**肺炎**等

不同类型irAE报道的病例数 (浅蓝色) 和死亡率 (深蓝色)



- **心肌炎**的致死率最高 (39.7%, 52/131)
- 内分泌事件和结肠炎的致死率仅为2%~5%
- 其他器官/系统毒性相关的致死率为10%~17%



# JAMA Oncology关于免疫治疗相关致死性毒性的系统综述

## Vigilyze数据库分析结果

Table 1. Spectrum of Fatal Immune-Related Adverse Events in Vigilyze				
Variable	No. (%)	31059例ICI相关AE, 其中613例为致死性irAE		
	Ipilimumab (n = 193)	Anti-PD-1/PD-L1 (n = 333)	Combination (n = 87)	P Value
Types of cancer <sup>a</sup>				<.001
Melanoma	136 (96)	50 (18)	49 (66)	
Lung cancer	0	152 (54)	17 (23)	
Other	5 (4)	78 (28)	8 (11)	
Type of fatal irAE				
Colitis	135 (70)	58 (17)	32 (37)	<.001
Pneumonitis	15 (8)	115 (35)	12 (14)	<.001
Hepatitis	31 (16)	74 (22)	19 (22)	.23
Hypophysitis	10 (5)	3 (1)	2 (2)	.01
Cardiac	3 (2)	27 (8)	22 (25)	<.001
Myositis	1 (0.5)	22 (7)	11 (13)	<.001
Nephritis	1 (0.5)	7 (2)	3 (4)	.19
Adrenal	8 (4)	6 (2)	3 (4)	.26
Neurologic	11 (6)	50 (15)	7 (8)	.003
Hematologic	3 (2)	14 (4)	2 (2)	.22
Other (skin, thyroid, diabetes, other gastrointestinal)	13 (7)	24 (8)	7 (8)	.93
Other clinical features				
Median time to irAE, days	40	40	14	.01
>1 concurrent irAE, %	27 (14)	51 (15)	24 (28)	.01
Reporting year				
2014 or before	98 (51)	3 (1)	2 (2)	<.001
2015	45 (23)	20 (6)	9 (10)	<.001
2016	21 (11)	88 (28)	17 (20)	.001
2017	26 (13)	192 (58)	44 (51)	<.001
2018 (up to January 15)	3 (2)	30 (9)	15 (17)	<.001

## META分析结果

Table 2. Incidence and Types of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Fatalities From Systematic Review and Meta-analysis				
META分析共纳入112篇研究和19217例患者				
Variable	Anti-CTLA-4 (n = 5368)	Anti-PD-1 (n = 9136)	Anti-PD-L1 (n = 3164)	Anti-PD-1/PD-L1 Plus CTLA-4 (n = 1549)
Deaths, No. (%)	58 (1.08)	33 (0.36)	12 (0.38)	19 (1.23)
Type of fatal toxic effect				
Colitis	23 (40)	2 (6)	0	2 (11)
Pneumonitis	3 (5)	14 (42)	5 (42)	4 (21)
Hepatitis	5 (9)	0	1 (8)	2 (11)
Cardiac	9 (16)	4 (12)	3 (25)	4 (21)
Neurologic	1 (2)	1 (3)	0	3 (16)
Nephritis	1 (2)	0	0	1 (5)
Hematologic	2 (4)	2 (6)	0	2 (11)
Infectious	8 (14)	5 (15)	2 (18)	3 (16)
Hemorrhagic/thrombotic	2 (4)	1 (3)	0	1 (5)
Electrolyte imbalance	1 (2)	2 (6)	0	0
Multiorgan failure	3 (5)	0	0	0
Other	1 (2)	2 (6)	1 (8)	0

药物毒性相关致死率

抗PD-1: 0.36%

抗PD-L1: 0.38%

抗CTLA-4: 1.08%

抗PD-1/PD-L1联合CTLA-4: 1.23%

其他方案的致死率:

- 含铂双药化疗: 0.9%;
- TKI或抗血管生存类: 0%-4%;
- 同种异体干细胞移植: 15%;
- 复杂的肿瘤学手术: 1%-10%

- 最常见的抗CTLA-4治疗相关死亡原因是**结肠炎** (n=23, 包括发生肠穿孔的结肠炎), 此外9例 (16%) 患者因**心血管事件** (包括心肌炎和猝死) 死亡, 另有5例 (9%) 患者发生**肝衰竭**, 3例 (5%) 患者死于**肺炎**
- 45例抗PD-1/PD-L1治疗相关性死亡患者中, 常见的死亡原因分别为**肺炎** (19例), **心脏事件** (7例), **结肠炎/腹泻** (2例)
- 19例联合治疗相关性死亡患者中, 因肺炎和心脏事件去世的患者各为4例, 2例患者因血液系统事件去世, 3例发生神经系统事件
- 其他被作为药物相关性死亡原因的非经典irAE还包括感染 (n=13)、电解质失衡 (n=3)、出血/血栓事件 (n=4) 和多器官功能衰竭 (n=3), 但并未报道这些致命性事件是否为规定irAE的直接并发症