

# 半年内四种PD-1抑制剂上市 肿瘤免疫疗法路仍很长

2018年被誉为国内肿瘤免疫治疗的“元年”。

当年8月、9月百时美施贵宝的O药Opdivo、默沙东的K药Keytruda先后在中国上市。下半年，国内君实和信达的两款PD-1抑制剂也相继上市。

由于其广谱性，加上拥有非常好的康复案例，免疫药物被国人，尤其是肿瘤患者寄予厚望，其市场也被以最大的热情看好。国内投入免疫药物研发的公司一度多达百家，相关配套检测公司也纷纷兴起。

上市以来，免疫药物在国内的应用情况如何？高热度背后，有没有什么现实问题呢？



2018年举行的全国临床肿瘤学大会上，免疫治疗和相关产业项目“大热”。

本报记者 孔雨童

## 四款PD-1药物去年密集上市

2018年8月28日，首个获批在国内上市的PD-1药物“O药”欧狄沃正式在国内50多个城市开售。有医药圈内人士曾表示，上市首日O药的销售额十分可观。

紧接着，一个月后的9月25日，另一种PD-1药物K药也在全国各地上市。国外两大免疫药物，都正式走入中国肿瘤患者的生活。

一方面，是国外的免疫药物开启“免疫元年”，另一方面，国内医药公司也争相加紧PD-1抑制剂上市步伐。当年年底，君实公司首个国产PD-1抑制剂——特瑞普利单抗注射液（商品名：拓益）上市；信达公司PD-1抑制剂——信迪利单抗注射液（商品名：达伯舒）也正式获国家药品监督管理局批准上市。

这一系列免疫药物上市的消息，给很多肿瘤患者在心理层面上带来希望，哪怕还不知道自己有没有机会可以使用。“在病友圈里，K药、O药大家都很熟悉了，这些上市消息出来的时候都高兴了一下的。”来自济南的肺癌病友张敏（化名）回忆说。

“因为O药、K药都是广谱药，在国外被获批用于十几种肿瘤，与此同时，大众也都在期待能用上一种通过调动人自身免疫能力来杀死肿瘤，而不是细胞毒性的药物，用上会杀灭正常细胞，会难受掉头发。”解放军第960医院全军肿瘤中心副主任、CSCO免疫治疗专家委员会秘书长王俊医生说。

2018年，除了患者的“兴奋”，市场也表现出对免疫药物的热情，有报道称，国内有百余家企业正在进行PD-1药物的研发；翻开各家医院肿瘤药入选试验表，PD-1药物比比皆是；与此同时，与免疫药物使用相配套的筛查项目、公司也迅速兴起，在当年秋天举行的全国临床肿瘤学大会上，参展的这类公司的展台和资料多的十分醒目。

## 市场应用“没有那么多”

在此热度之下，从2018年8月O药落地，到今年4月，PD-1药物在国内上市已超过半年，应用情况如何呢？

“没有那么多。”王俊表示，算上2018年年初参与入组试验的患者，PD-1抑制剂上市后在山东可能使用的患者一共只有几百例。一家已上市PD-1生产厂家代表李斌（化名）告诉记者，最近半年产品使用患者人数不超过500例。“对于很多适合用PD-1抑制剂的患者来说，疗效是好的，但是只能说去年的免疫元年之后，今年还在发展年。”

在王俊看来，山东使用PD-1抑制剂的数据背后，除了一些患者会选择北上广大医院去治疗并应用PD-1抑制剂，还有很多现实的原因。

比如，虽然在国外已经获批十几种适应症，除了O药获批的适应症是肺癌，K药在2018年获批的适应症是恶性黑色素瘤，这类疾病在人群中发病率较低；而另外两款国产PD-1抑制剂获批的则是恶性黑色素瘤和霍奇金淋巴瘤，这些都意味着虽然PD-1抑制剂上市，但按规定的使用范围不广。

其次，PD-1抑制剂的价格相对较高，虽然随着近年来我国政府对肿瘤患者关注的加强，两款国外PD-1抑制剂在国内分别都以低于本土甚至多个国家地区的价格上市，但是对于很多患者家庭而言，仍旧是难以负担。以K药为例，未接受赠药的情况下，2年的花费大约50余万人民币，接受赠药2年大约需要花费30万人民币，这也让一些患者对于免疫药物“望而却步”。

而在医生层面，由于免疫药物在国内应用时间不长，很多地区的肿瘤科医生对于免疫药物并不熟悉。“其实就国内而言，对于免疫治疗还存在很多待探索和了解的部分。”王俊说，比如哪些患者适合免疫治疗，这需要专业医生综合考量；比如，免疫治疗同样存在副作用，它跟化疗的副作用机理完



解放军第960医院全军肿瘤中心副主任王俊

全不同，化疗可能脱发呕吐白细胞降低腹泻，免疫治疗可能也会引起腹泻，但是与化疗不同；专家要预测何时出现副作用，出现了副作用要知道怎样处理。“对这些欠缺了解，会加大医生使用免疫治疗的不安全感，所以很多地方也不会选择这种治疗方式。”

## “不是所有患者都适用PD-1抑制剂”

王俊所在的解放军第960医院肿瘤科，是省内率先也是应用免疫药物较多的科室。在这里有很多因为免疫治疗获得重生的患者，最长的使用期已经达十三四个月。

青岛市民赵燕燕（化名）患子宫内膜癌晚期，出现多发转移，在使用PD-1抑制剂之后，肿瘤消失，目前她还在进行维持用药治疗。80多岁的济南市民宫建强（化名）肺癌晚期，没有任何靶向药可以使用，注射PD-1抑制剂之后2个月肿瘤开始缩小，目前还在持续缩小中。

“对于适合的患者来说，可能会很有效，甚至有的人能接近治愈的效果，但是我们想跟广大患者交流的是，PD-1抑制剂目前有效人群还没有那么广。我们也想提醒患者，不是所有的人都适合使用PD-1抑制剂。”王俊说。

除了大众期待与PD-1抑

制剂实际适用范围之间的落差，PD-1抑制剂在应用过程中的“安全性”是王俊和一批国内较早研究免疫药物的专家们共同担心的问题。

前不久，省内某地就有患者在使用PD-1抑制剂一年效果良好的情况下，在家突然因为PD-1抑制剂的副作用发生室颤，送到医院后抢救效果不佳；还有患者在家中因为副作用出现气喘，被送到医院后因为医生不熟悉免疫药物，错过最佳治疗时机。

事实上，当免疫治疗在国

内落地，不仅是医生，患者同样需要加强对这种新的治疗方法的学习。王俊介绍，今年4月，CSCO免疫治疗专家委员会将在青岛召开免疫治疗相关学术会议，会议期间针对免疫治疗适应症、相关毒性展开讨论；而同样值得一提的是，今年王俊和很多专家还会成立针对患者科普教育相关的专家委员会——未来他们会面向大众更多的展开教育。

对于这样一类曾被国内诸多肿瘤专家称为“或许可以成为扭转肿瘤治疗关键”的治疗方式，专家们需要“操心”的还有很多。如国内没批但是国外批了适应症，患者又急需用药怎么办？国内临床试验数据已经出来，证实对某些适应症安全有效，但是距离上市却还需要较长时间，患者急需怎么办？既没有循证医学的证据（试验数据），又没有在国内外获批，怎样规范市场，避免出现高风险的交叉用药？

“一定需要规范，就像开车需要刹车一样，只有相关配套跟上，患者才能真正从免疫药物中获益。”王俊说。

采访结束后，记者从某PD-1药品厂家处获悉，2019年PD-1抑制剂可能参与医保谈判。随着更多适应症获批，PD-1单抗等免疫药物，或许能真正更多的应用于肿瘤患者，也实现其“广谱”抗癌的特性。

## 相关▶▶

### 哪些人慎用免疫治疗？

王俊介绍说，根据数据研究，临床观察，以下类型的要慎用免疫治疗。

1. 情况太差（如卧床不起）的病人。因为其免疫状况已经很糟糕，肌体状态差，不建议使用。
2. 老年人80岁以上，肿瘤多发转移，持谨慎态度。
3. 自身免疫性疾病患者有过度激活免疫反应风险，使用需要谨慎，尤其是处于活动期的患者。
4. 接受过器官移植的患者，如肝移植、肾移植的患者。
5. 怀孕的患者不建议使用。
6. 驱动基因突变的，比如有EGFR或ALK突变的肺癌患者，使用PD-1抑制剂疗效很差，但是这并不是绝对的。化疗或靶向治疗耐药的患者，根据具体病情部分可考虑免疫治疗。
7. 长期使用激素或抗生素的病人，免疫治疗的获益较小。