

半年内四种PD－1抑制剂上市

肿瘤免疫疗法路仍很长



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”欧狄沃开正式在国内50多个城市开售。有医药圈内人士表示,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度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,国内有百余家药厂正在进行PD－1药物的研发;翻开各家医院肿瘤药入组试验表,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”

在如此的热度之下,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)也告诉记者,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。