

# 医学信息速递

Medical Information Express

# 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识

产品战略&医学与信息部

2024-2



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 共识简介

- 基本信息
- 摘要

### 02 共识重点内容

- 研究背景
- 特殊人群分类
- 特殊人群用药解读及专家共识
- 总结

### 03 共识提示



# 共识基本信息

## 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识

中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会



发表杂志：临床肿瘤学杂志

发表时间：2022年5月

• 442 • 临床肿瘤学杂志 2022年5月第27卷第5期 Chinese Clinical Oncology, May 2022, Vol. 27, No. 5

· 指南与解读 ·

### 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识

中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会

**【摘要】** 免疫检查点抑制剂(ICIs)作为新型免疫治疗手段,已使许多恶性肿瘤患者的预后得到了显著改善。自2018年以来,国家药品监督管理局已陆续批准了10余种ICIs治疗晚期实体瘤适应症。随着ICIs逐渐成为一种广泛的抗肿瘤手段,治疗人群在不断扩展。其中,特殊人群,即具有某些临床病理特征的患者,既往常被排除在ICIs临床试验之外。即使中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用ICIs前进行评估做了初步推荐,但全程管理建议仍然不足。为了更好地指导特殊人群合理、安全使用ICIs,CSCO免疫治疗专家委员会组织多学科专家,经充分沟通和讨论,最终形成本共识,作为临床医生用药时的重要参考。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 特殊人群; 中国临床肿瘤学会; 共识  
中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2022)05-0442-13

Expert consensus on the application of immune checkpoint inhibitors in special populations  
Immunotherapy Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology.

**【Abstract】** As a new antitumor immunotherapeutic strategy, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have significantly improved the overall survival for patients with various malignant tumors. Since 2018, more than ten ICIs have been successively approved by China National Medical Products Administration (NMPA) for the treatment of advanced solid tumors. As ICIs gradually become broad-spectrum anti-tumor agents, the population who are eligible for ICIs treatment continue to grow. Among them, the special cancer populations, mainly refers to those with some special clinicopathological characteristics, have been routinely excluded from clinical trials. Even though the "Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guideline on management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity" provided preliminary recommendations and suggestions for screening patients before the initiation of ICI therapy, the recommendations of all-round management for special cancer populations are still insufficient. In order to provide a comprehensive guidance regarding the rational and safe application of ICIs in special populations, the Immunotherapy Expert Committee of CSO organized multidisciplinary clinical experts to form this consensus via full deliberation and discussion, which will serve as an important reference for clinicians.

**【Key Words】** Immune checkpoint inhibitors; Special populations; Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO); Expert consensus

#### 1 前言

作为新型免疫治疗手段,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)给恶性肿瘤患者带来了显著临床获益,延长了总生存期(overall survival, OS)。自2018年起,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)陆续批准了10余种程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T

lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂治疗晚期实体瘤的适应症,覆盖非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌、黑色素瘤、经典型霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、淋巴瘤、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌和胸膜间皮瘤等<sup>[1]</sup>。

与传统化疗、靶向治疗相比较,ICIs的作用机制、相关的毒性或免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)发生机制明显不同,irAEs的临床表现也有所不同。为此,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSO)组



传递最有价值的医学信息

# 共识摘要

## 共识摘要

- 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 作为新型免疫治疗手段，已使许多恶性肿瘤患者的预后得到了显著改善。自2018年以来，国家药品监督管理局已陆续批准了10余种ICIs治疗晚期实体瘤适应证。随着ICIs逐渐成为一种广谱的抗肿瘤手段，治疗人群在不断扩展。
- 其中，**特殊人群，即具有某些临床病理特征的肿瘤患者，既往常被排除在ICIs临床试验之外。**即便《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用ICIs前进行筛查做了初步推荐，但全程管理建议仍然不足。
- 为了更好地指导特殊人群合理、安全使用ICIs，CSCO免疫治疗专家委员会组织多学科专家，经充分酝酿和讨论，最终形成本共识，作为临床医师用药时的重要参考。



# 目录

## CONTENTS

### 01 共识简介

- 基本信息
- 摘要

### 02 共识重点内容

- 研究背景
- 特殊人群分类
- 特殊人群用药解读及专家共识
- 总结

### 03 共识提示



# 研究背景

作为新型免疫治疗手段，免疫检查点抑制剂（ICIs）给恶性肿瘤患者带来了显著临床获益，延长了总生存期。自2018年起，**中国国家药品监督管理局陆续批准了10余种PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂治疗晚期实体瘤的适应证**，覆盖非小细胞肺癌、小细胞肺癌、黑色素瘤、经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌和胸膜间皮瘤等。

目前，**特殊人群尚无明确的定义，主要是指：具有某些特殊病理类型或临床特征的肿瘤患者**，如自身免疫性疾病（AIDs）、病毒或结核（TB）感染、老年、接受实体器官移植（SOT）或造血干细胞移植（HSCT）、胸腺上皮肿瘤（TETs）、伴随用药、主要脏器功能不全、体力状态（PS）评分 $\geq$ 2分、妊娠期、儿童及青少年和疫苗接种患者等。**由于特殊人群既往常常被排除在ICIs临床试验之外，所以有效性和安全性数据缺乏。**

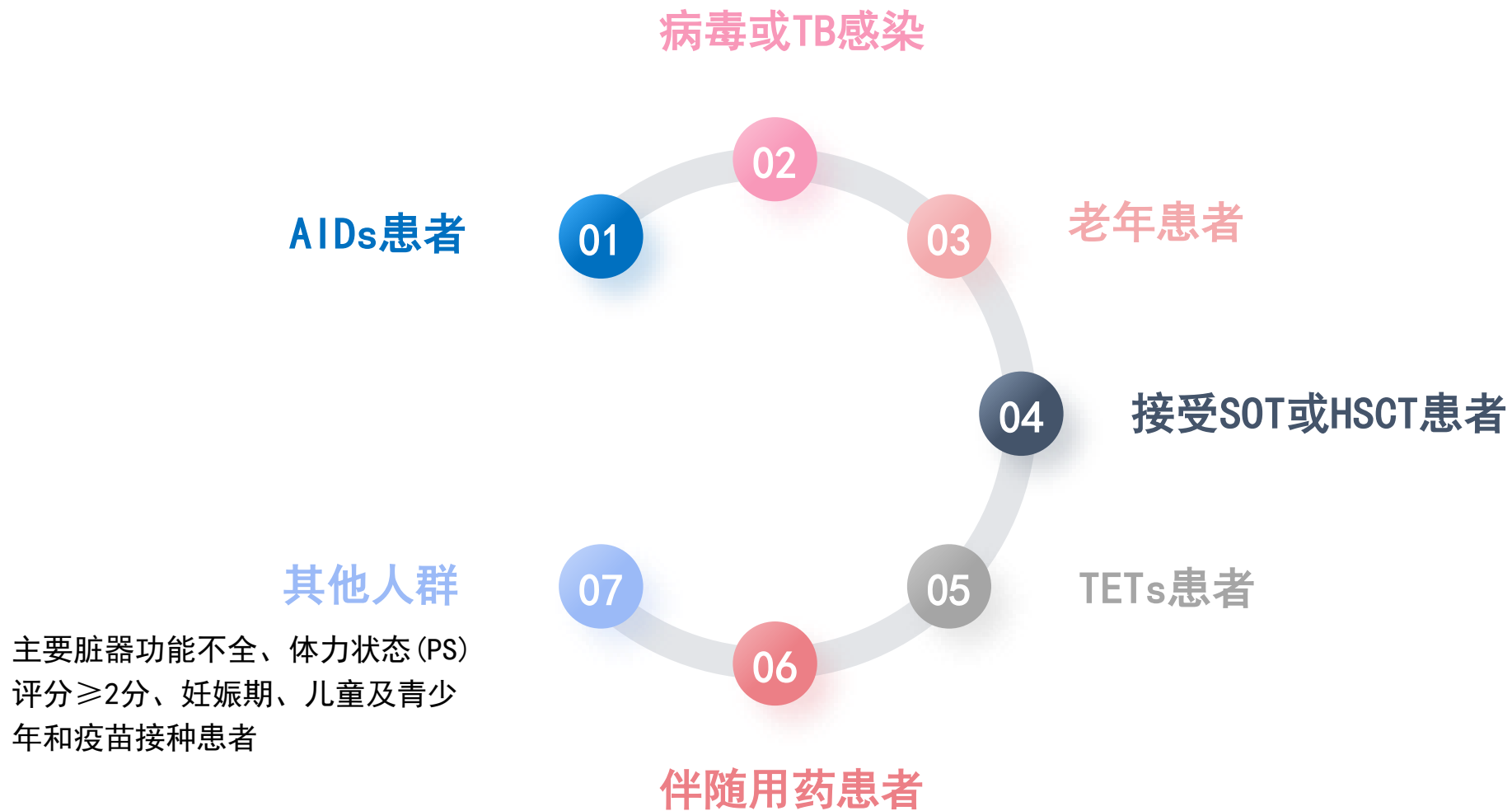
与传统化疗、靶向治疗相比较，ICIs的作用机制、相关的毒性或免疫相关不良反应（irAEs）发生机制明显不同，irAEs的临床表现也有所不同。为此，中国临床肿瘤学会指南工作委员会前期发布了多版指南，旨在指导临床医师规范使用ICIs和管理irAEs。然而，**随着ICIs逐渐成为一种广谱的抗肿瘤手段，治疗人群还在不断扩展，包括特殊人群。**

即便《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用ICIs前进行筛查做了初步推荐，但全程管理建议仍然不足。为了更好地指导特殊人群合理、安全使用ICIs，CSCO免疫治疗专家委员会依据已公布的ICIs临床试验数据、上市后的真实世界数据和用药经验，参考国内外有关文献，认真讨论、多次修改，最终形成本共识，作为临床医师用药时的重要参考。**这是国际上首次发表的、针对特殊人群应用ICIs的专家共识。**





# 特殊人群的分类





# AIDs患者



AIDs是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。在临床实践中，有AIDs病史或正在接受原发病治疗的肿瘤患者，有可能在接受ICIs治疗后出现原发病症状加剧，或出现新的irAEs，有时甚至会危及生命。

## 临床研究通常把AIDs患者排除在外的原因

- ✘ PD-1和CTLA-4在维持自身耐受中具有重要作用
- ✘ AIDs患者通常需要免疫抑制剂治疗，可能会影响ICIs治疗效果

肿瘤合并轻、中度AIDs，并非ICIs治疗的绝对禁忌证。

文献表明

ICIs治疗合并肿瘤患者的类型	ORR	AIDs症状加剧率	所有级别irAEs的发生
恶性黑色素瘤患者	33%	38%	29% (3级以上约为10%)
NSCLC患者	22%-54%	6%-42%	16%-38%
尿路上皮癌患者	11%	11%	46% (3级以上约为14%)



# AIDs患者

- 60%–90%AIDs患者在ICIs治疗后无AIDs症状或轻度加剧，不需ICIs停药及启动糖皮质激素治疗；**即使出现irAEs和（或）AIDs症状加剧，大部分患者的症状能够得到较好处理。**
- 少量患者可能出现原发病症状加剧，或出现新的irAEs，甚至危及生命。

针对这部分患者，在启动ICIs治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围(<10mg/日)；在接受ICIs治疗期间，需要密切监测irAEs或/和AIDs加剧。



# 专家共识一



AIDs合并肿瘤的患者，是ICIs治疗的潜在人群，但需要警惕irAEs发生，以及AIDs症状再现或加剧。在给予ICIs治疗之前，建议做好评估，并充分知情。在患者启动ICIs治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围（ $<10$  mg/日）。在接受ICIs治疗期间，需要密切监测irAEs和（或）AIDs加剧。

如果患者是神经系统AIDs，或者AIDs为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量免疫抑制剂控制症状，则不推荐使用ICIs。



# HBV/HCV/HIV病毒携带者及TB患者

## 01 HBV、HCV携带者

- ✓ 已有较多研究表明，HBV/HCV感染人群罹患恶性肿瘤之后接受ICIs治疗不仅有效，而且安全。

### PD-1抑制剂

PD-1分子在HBV特异性T细胞上高表达，PD-1抑制剂可能**有助于恢复T细胞功能**

### CTLA-4单抗

CTLA-4单抗抑制调节性T细胞活性，**可恢复滤泡辅助性T细胞清除HBV感染的能力**

## 02 HIV携带者

- ✓ 由于HIV携带者特定肿瘤患者的绝对数相对较小，且被临床研究排除在外，相关PD-1/PD-L1抑制剂应用的剂量、毒性和可行性数据还需要积累经验 and 开展临床研究。

## 03 TB患者

- ✓ ICIs并非TB发生的危险因素，TB病史、高龄以及糖皮质激素应用可能导致**TB发生或复燃**。
- ✓ 综合国内外相关病例报道或回顾性研究，ICIs治疗期间TB的发生率不超过2%，不排除潜伏或陈旧性TB的复燃。



## 专家共识二

- ❗ **HBV、HCV携带者**——结合患者感染史，建议治疗前进行HBV/HCV/HIV血清学检查；对于乙型肝炎表面抗原（HBsAg）阳性患者，需常规进行核苷类似物（NAs）预防治疗和动态检测HBV-DNA；对于既往感染[HBsAg阴性，乙型肝炎核心抗体（HBcAb）阳性]者，是否需要常规预防NAs以及检测HBV-DNA尚无定论，但可定期检测HBsAg；由于停药后的ICIs活性可能是多种多样的，预防性抗病毒治疗的时长难以确定，目前认为最好持续到ICIs停药后6个月。
- ❗ **HIV携带者**——由于HIV感染者特定肿瘤患者的绝对数相对较小，且被临床研究排除在外，相关PD-1/PD-L1抑制剂应用的剂量、毒性和可行性数据还需要积累经验和开展临床研究。
- ❗ **TB患者**——既往的TB病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致TB的发生或复燃，应考虑进行结核感染T细胞斑点试验或结核菌素皮肤试验，在治疗过程中也可定期复查，特别是在应用免疫抑制剂治疗相关不良反应时；ICIs应用过程中发生TB的概率<2%，临床和影像学检查常常比较。经诊断后出现疑似TB感染的，建议进行结核感染T细胞斑点试验；对于已发生活动性隐匿，TB者，需要停止ICIs治疗，同时严格按照指南/共识进行抗TB治疗直至临床痊愈。



# 老年患者



老年患者往往合并较多的基础疾病，随着年龄增加，主要脏器功能亦随之降低；老年患者具有特征性的免疫微环境，有可能会影响ICIs的疗效。

关于老年患者接受ICIs治疗的疗效，现有的研究结果并非完全一致：

研究分析	研究结果
纳入了34项研究、包含20000多例不同肿瘤类型的晚期患者一项分析	与对照组相比： <ul style="list-style-type: none"><li>• ICIs治疗组(&lt;65岁、≥65岁和&lt;75岁)的OS改善有统计学意义<ul style="list-style-type: none"><li>• 但≥75岁的患者OS改善较小。</li></ul></li></ul>
包括9项随机临床试验的一项分析(包含4项CTLA-4抑制剂研究、5项PD-1抑制剂研究)	老年患者(65~70岁)和年轻患者接受ICIs的OS获益相当。
综合4项III期临床试验、包含2192例NSCLC患者的一项分析	PD-1抑制剂(帕博利珠单抗或纳武利尤单抗) <ul style="list-style-type: none"><li>• 显著延长了年轻组(&lt;65岁)和老年组(≥65岁)患者的OS</li><li>• 在≥75岁的患者中，与化疗相比，免疫治疗组没有观察到显著延长的OS</li></ul>



在现有的临床试验中，对于老年肿瘤患者，特别是年龄超过75岁的患者接受ICIs治疗的有效性和安全性信息不足。



❗ 老年肿瘤患者（65~75岁）接受ICIs的有效性和安全性与年轻患者相当，但超过75岁的老年患者需要谨慎评估。

老年患者的irAEs发生频谱不同，且致死性irAEs发生率较高，建议在给予ICIs治疗前对其主要脏器功能、合并症、认知功能、营养状态、心理状态、社会支持及伴随用药等进行综合评估。





# 接受SOT或HSCT患者

## 01 接受SOT患者

- ✓ 在毒性方面，部分患者可以耐受ICIs治疗，而其他患者经历严重的移植后并发症。
- ✓ PD-1/PD-L1抑制剂比CTLA-4抑制剂更容易出现排异反应，肝移植受者比其他器官受者更常见排斥反应。

Abdel-Wahab等进行的一项研究（39例）中，18例患者死亡（46%）

## 02 接受HSCT患者

- ✓ 部分接受异基因造血干细胞移植后能从PD-1抑制剂治疗中获益，而不发生严重AEs，而其他患者则因移植物抗宿主反应（GVHD）出现严重毒性并导致死亡。

Herbaux等回顾了20例allo-HSCT后复发HL患者

ORR	CR率	PR率	1年无进展生存率	OS率
95%	42%	52%	58.2%	78.7%

6例患者（30%）发生了GVHD，但可通过标准治疗控制病情。值得注意的是，这6例患者既往均发生过急性GVHD。



目前没有任何临床因素可以预测移植物排异的风险，而且迄今为止还没有很好的预防移植物排异的策略，因此对SOT或HSCT的肿瘤患者使用ICIs是非常具有挑战性的。



# 专家共识四

- ! 接受SOT的肿瘤患者，给予ICI<sub>s</sub>治疗可能会带来移植物排斥反应
- ! 接受HSCT的肿瘤患者，要特别关注GVHD发生的风险。若因病情必须接受ICI<sub>s</sub>治疗，建议在给予ICI<sub>s</sub>治疗之前做好评估，并充分知情。



# TETs患者



TETs包括胸腺瘤和胸腺癌。目前，虽然ICIs仍未获批治疗TETs，但在理论上，TETs患者可从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益。ICIs治疗TETs的最大挑战是潜在的、威胁生命的irAEs。

## 常见irAEs

肌毒性

心肌炎

神经肌肉毒性

## 较少见irAEs

1型糖尿病神经

干燥综合征

获得性凝血功能障碍




TETs患者发生严重irAEs原因尚不完全清楚，推测与免疫耐受性缺陷和自身免疫性T细胞的持续存在有关，尤其是未成熟的CD4+CD8+T细胞分化形成的自身免疫反应CD4+或CD8+T细胞。

- ✓ 所有的TETs类型都可以发生irAEs，但**与胸腺癌相比，胸腺瘤患者发生3级以上毒性的可能性更高**，分别为71%和11.5%-15%。



# 专家共识五

 接受ICIs治疗的TETs患者发生威胁生命irAEs的风险极高，尤其是胸腺瘤患者，因此，在使用ICIs治疗TETs时必须特别谨慎，通常情况下胸腺瘤患者不推荐使用ICIs。



# “ 伴随用药患者

抗生素

质子泵抑制剂

糖皮质激素





长期使用抗生素会降低肠道菌群多样性，清除大多数免疫原性菌群，导致菌群失调。

### ✓ 肠道菌群的多样性和分布丰度会影响ICIs疗效

- 双歧杆菌可以缓解CTLA-4 抑制剂诱导的肠炎。因此，接受 CTLA-4 抑制剂患者，使用万古霉素会诱导肠道双歧杆菌活性降低，增加 irAEs 发生。
- 肠道多形类杆菌和脆弱类杆菌增加特异性T细胞活性，提高CTLA-4抑制剂疗效。

### ✓ 肠道菌群异质性与PD-1和CTLA-4抑制剂的原发耐药相关

- 回顾性分析发现，ICIs治疗前使用抗生素会显著降低患者的PFS和OS
- 上海肺科医院研究发现首次ICIs治疗前后接受抗生素治疗，免疫治疗原发耐药患者比例增加



由于肠道菌群的类型和分布存在种族、地域差异性，未来需要大样本临床研究进一步验证。





糖皮质激素通过抑制记忆T细胞的脂肪酸代谢，影响低亲和力的记忆T细胞功能，从而降低免疫治疗的客观疗效和持续临床获益率。

- ✓ 对于接受非肿瘤相关糖皮质激素治疗患者（如慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病、超敏反应预处理等），每日剂量 $\geq 10\text{mg}$

ICIs治疗的中位PFS和OS与低剂量激素治疗患者（每日 $< 10\text{mg}$ ）无显著差异



- ✓ 肿瘤患者接受每日强的松剂量 $< 10\text{mg}$ ，或者累积剂量不足 $500\text{mg}$

增加感染风险的几率较低

- ✓ 肿瘤患者接受长期大剂量应用糖皮质激素

显著降低患者PFS和OS







质子泵抑制剂（PPIs）通过抑制胃酸分泌，增加胃内pH值、影响胃肠道微生物菌群分布（梭状菌和弯曲杆菌），从而增加了肠道感染和腹泻风险。

- POPLAR和OAK研究的合并分析显示，30.9%接受阿替利珠单抗治疗的患者同时接受PPIs治疗，中位PFS和OS显著缩短。



- 一项日本小样本回顾分析，PPIs并未显著影响ICI的疗效。



接受ICI治疗患者使用PPIs是否会影响疗效，目前多数研究结论不一致。未来需要大样本、多中心研究继续探索PPIs在免疫治疗原发耐药中的意义。



# 专家共识六

! 伴随使用抗生素和糖皮质激素（特定条件下，包括免疫治疗前和免疫治疗后早期应用）可能会降低ICIs疗效，质子泵抑制剂（PPIs）具有潜在影响ICIs疗效的机制，但是现有临床研究结论存在差异，未来需要大样本、多中心临床研究进一步验证上述结论。



## “ 其他人群

主要脏器功能不全及 PS 评分  
≥2 分患者

妊娠期患者

儿童及青少年患者

疫苗接种者



# 主要脏器功能不全及PS评分 $\geq 2$ 分患者

患者类型	临床建议
合并肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病患者	结合体力、肺功能、血气结果充分评估免疫治疗耐受性，轻度患者可考虑接受免疫治疗
合并心血管疾病(III级或IV级心衰、II度以上心脏传导阻滞、过去6个月内发生心肌梗塞、不稳定性心律失常或不稳定性心绞痛)	不建议接受免疫治疗
轻度、稳定期心脏疾病患者	治疗期间密切监测心功能、心电图、心肌酶等
发生免疫相关性糖尿病患者	做好血糖监测与控制
轻中度肝肾功能不全患者	初次免疫治疗前应全面评估肝肾功能，密切监测肝功能、肌酐清除率
重度肝肾功能不全患者	暂不建议接受免疫治疗
针对PS $\geq 2$ 分的患者	免疫治疗的安全性可耐受，生活质量也得到了改善，但疗效有待前瞻性、随机对照研究的数据支持，需谨慎使用
临终阶段，尤其PS $\geq 3$ 分的患者	不推荐该部分人群接受免疫治疗



# 专家共识七

! 主要器官功能障碍不是免疫治疗的绝对禁忌，轻中度、器官功能稳定的患者是免疫治疗的潜在人群。临床医师应谨慎权衡疗效获益和治疗风险，做到治疗前全面评估及充分知情、治疗中密切监测、出现irAEs时及时处理。对于特殊患者建议联合多学科进行个性化处理。

对于PS $\geq$ 2分患者，因其通常为老年、伴有其他合并症或器官功能障碍等，具有高度异质性和复杂性。PS=2分患者或许是ICIs治疗的潜在获益人群，但尚无高级别循证医学证据支持，建议结合患者治疗目标，权衡利弊，谨慎使用；对PS $\geq$ 3分者，不推荐给予ICIs治疗。



# 妊娠期患者

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 育龄期妇女

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。

### 妊娠期

尚无孕妇使用帕博利珠单抗的相关信息。通过保持母体对胎儿的免疫耐受来维持妊娠是PD-1/PD-L1通路的主要功能之一。有效阻断妊娠啮齿类动物模型的该信号通路可能增加流产和/或死胎风险。妊娠期间给予帕博利珠单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。已知人免疫球蛋白G4 (IgG4) 能够穿过胎盘屏障；因此，作为一种IgG4，帕博利珠单抗可能从母体传播给发育中的胎儿。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。

### 哺乳期

尚不清楚本品是否在人乳汁分泌。由于许多抗体可在人乳汁中分泌，不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。应权衡哺乳对胎儿的获益以及本品治疗对女性患者的获益，再决定是停止哺乳，还是停止帕博利珠单抗治疗。

### 生育力

尚无关于帕博利珠单抗对于生育力潜在影响的临床数据。尚未开展帕博利珠单抗的生育力研究。猴1个月和6个月重复给药毒性试验中，帕博利珠单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但研究中的大部分动物尚未性成熟。

- ✓ ICI s可能打破胎儿和母体的免疫耐受，导致自然流产、早产和胎儿死亡，FDA将其列为D类药物。
- ✓ 多数ICI s的药品说明书均要求在治疗期间和末次给药后5个月内应进行有效避孕。

## *Pembrolizumab*说明书——孕妇及哺乳期妇女用药



# 专家共识八

❗ ICI<sub>s</sub>可导致流产、早产和胎儿死亡，因此不推荐孕妇使用。如若必须使用，应由产科、儿科/新生儿和肿瘤科医生组成多学科团队，共同参与孕妇肿瘤患者的治疗，旨在促进安全分娩、降低经胎盘转移几率，并在产后及时对母亲进行系统治疗，密切随访新生儿。





# 儿童及青少年患者

2020年欧洲儿科战略论坛会议指出，除霍奇金淋巴瘤（HL）和部分高肿瘤突变负荷的恶性肿瘤外，ICIs治疗儿童肿瘤（如神经母细胞瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤等）疗效有限。

- ✓ 目前，FDA已经批准**帕博利珠单抗**对于儿童肿瘤的治疗，未发现对发育中的免疫系统有重大不良影响。

## 儿童适用瘤种

经典型HL（cHL）、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBCL）、MSI-H/dMMR肿瘤以及Merkel细胞癌

## 儿童推荐剂量

2mg/kg（最高200mg，q3w）

### Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)

- for the treatment of adult and **pediatric patients** with refractory cHL, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy.<sup>1</sup> (1.5)

### Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL)

- for the treatment of adult and **pediatric patients** with refractory PMBCL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.<sup>1</sup> (1.6)
- **Limitations of Use:** KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.

### Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Cancer

- for the treatment of adult and **pediatric patients** with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR)
  - solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options,<sup>1</sup> or
  - colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.<sup>1</sup> (1.8, 2.1)
- **Limitations of Use:** The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established.

### Merkel Cell Carcinoma (MCC)

- for the treatment of adult and **pediatric patients** with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma.<sup>1</sup> (1.14)

### Tumor Mutational Burden-High (TMB-H) Cancer

- for the treatment of adult and **pediatric patients** with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥10 mutations/megabase (mut/Mb)] solid tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.<sup>1</sup> (1.17, 2.1)
- **Limitations of Use:** The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with TMB-H central nervous system cancers have not been established.

*Pembrolizumab*说明书——儿童用药



# 专家共识九



儿童及青少年淋巴瘤患者是ICIs治疗的潜在获益人群，其他实体肿瘤效果不佳。安全性与成人相似，但需密切随访内分泌毒性给儿童患者带来的生长发育、青春期、甚至生育能力及由此引发的心理健康等问题。



# 疫苗接种患者

## ✓ 理论上与ICIs治疗有协同效应

- INVIDIa研究显示，**流感疫苗**联合ICIs治疗，提升OS达10个月，其中**NSCLC患者**的1年OS率提高20%。
- 另有研究显示，流感疫苗**并不增加PD-1抑制剂单药的irAEs发生率**，但显著增加双免治疗(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)的irAEs发生率。

## ✓ ICIs治疗对疫苗接种的病毒保护和AEs可能产生影响

- 肿瘤患者接受ICIs治疗后接种三价**灭活**流感病毒疫苗，**血清阳性率与健康人相似**，**IgM反应更显著**，**血清转换因子表达更高**



# 专家共识十

! 对于肿瘤患者，需根据病情程度、治疗阶段与治疗手段等综合因素来决定是否可以接种疫苗。建议在放化疗期间、围手术期、疾病进展期或晚期恶病质等情况时，不予接种疫苗。在疾病稳定期、免疫状态较好时，接种疫苗可能增加ICIs治疗疗效，但对irAEs存在潜在影响，特别是双免疫治疗者。反之，ICIs治疗可能提高疫苗接种的病毒保护效应，几乎不影响疫苗接种的安全性。



# 共识总结



ICI<sub>s</sub>的出现彻底改变了肿瘤患者的治疗策略，改写了肿瘤治疗的历史，将恶性肿瘤的药物治疗向前推进了一大步。然而，特殊人群因为入组条件限制，常常被排除在临床试验之外，尚缺乏针对这部分人群应用ICI<sub>s</sub>的有效性和安全性数据。

但在临床实践中，特殊人群难以回避，是目前肿瘤免疫治疗领域的热点问题，本专家共识基于中国特殊人群特征，基于既往已发表的数据，专家间取得了较为一致的意见，希望能为特殊人群应用ICI<sub>s</sub>提供方向性指引，提高肿瘤医生的irAEs处理能力，改善患者生活质量，最大限度延长患者生存，改善预后。

然而，针对部分特殊人群的临床数据还非常有限，期待将来开展的大样本、前瞻性临床研究提供更多证据。



# 目录

## CONTENTS

### 01 共识简介

- 基本信息
- 摘要

### 02 共识重点内容

- 研究背景
- 特殊人群分类
- 特殊人群用药解读及专家共识
- 总结

### 03 共识提示



## 共识提示

01

神经系统AIDs, 或者AIDs为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量免疫抑制剂控制症状, 不推荐使用ICIs。

02

对病毒携带者, 建议治疗前进行HBV/HCV/HIV血清学检查。

03

建议在给予老年患者ICIs治疗前对其主要脏器功能、合并症、认知功能、营养状态、心理状态、社会支持及伴随用药等进行综合评估。

04

接受SOT的肿瘤患者, 给予ICIs治疗可能会带来移植物排斥反应; 接受HSCT的肿瘤患者, 要特别关注GVHD发生的风险。

05

胸腺瘤患者不推荐使用ICIs。

06

伴随使用抗生素和糖皮质激素可能会降低ICIs疗效, PPIs具有潜在影响ICIs疗效的机制, 未来需要临床研究进一步验证上述结论。

07

PS=2分患者或许是ICIs治疗的潜在获益人群; 对PS $\geq$ 3分者, 不推荐给予ICIs治疗。

08

ICIs可导致流产、早产和胎儿死亡, 因此不推荐孕妇使用。

09

儿童及青少年淋巴瘤患者是ICIs治疗的潜在获益人群, 其他实体肿瘤效果不佳。

10

在疾病稳定期、免疫状态较好时, 接种疫苗可能增加ICIs治疗疗效, 但对irAEs存在潜在影响, 特别是双免疫治疗者。





# 谢谢关注!

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息