

程序性死亡受体-1及其配体单抗不同给药方案比较

刘维¹,母立峰^{1,2},王紫愉¹,于之恒³,翟所迪¹,曹宝山^{4*}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 3. 妇产科, 4. 肿瘤化疗与放射病科, 北京 100191; 2. 川北医学院附属医院 药剂科, 四川 南充 637000

【摘要】 目前,程序性死亡受体-1(PD-1)及其配体(PD-L1)单抗已有不同给药方案获批,在最初获批的按体质量给药方案基础上,增加了固定剂量给药方案和延长给药间隔的方案。本文从免疫相关不良反应发生情况和经济学评价研究角度,评价不同PD-1/PD-L1单抗给药方案的区别。认为延长给药间隔方案后所有免疫相关不良反应,特别是严重免疫相关不良反应发生率未有增高,并且有潜在的经济学效益和更优的适宜性,在疫情期间,延长给药间隔的方案更具有积极的临床意义。

【关键词】 程序性死亡受体-1及其配体单抗;固定剂量;延长给药间隔;免疫相关不良反应;经济学

【中图分类号】 R979.19

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)02-0001-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.02.001

Comparison of the different dosing regimens of programmed death receptor-1/programmed death ligand 1

LIU Wei¹, MU Li-feng^{1,2}, WANG Zi-yu¹, YU Zhi-heng³, ZHAI Suo-di¹, CAO Bao-shan^{4*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Obstetrics and Gynecology, 4. Department of Medical Oncology and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China

【Abstract】 At present, different dosing regimens for programmed death receptor-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) monoclonal antibody (mAb) have been approved. On the basis of the initially approved body weight dosing regimen, fixed dosing and extended dosing interval regimen have been added. In this paper, the incidence of immune-related adverse reactions and economic evaluation of different PD-1/PD-L1 mAb dosing regimens were reviewed. The incidence of all-grade especially serious immune-related adverse reactions in the prolonged dosing interval regimen did not increase compared with the previous regimens, and it may have potential economic benefits and better suitability. During the corona virus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the prolonged interval of administration has great positive clinical significance.

【Key words】 programmed death receptor-1/programmed death ligand 1 monoclonal antibody; fixed dosing; extended dosing interval; immune-related adverse reactions; economics

程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)及其配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)单抗是一类作用在PD-1及PD-L1的药物,目前已广泛应用于临床肿瘤治疗。自2014年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准纳武利尤单抗和帕博利珠单抗上市以来,围绕PD-1/PD-L1单抗不同给药方案的研究一直未间断^[1]。2020年,美国FDA批准了帕博利珠单抗

400 mg 每6周1次的延长给药间隔方案,并在2021年8月发布了《基于药代动力学方法支持PD-1/PD-L1单抗治疗肿瘤患者的替代剂量方案选择指南》征求意见稿^[2],提出基于群体药物代谢动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型仿真寻找替代方案的必要性和具体实施标准。该指南的发布,不仅引领了工业界在研发阶段给予PD-1/PD-L1单抗给药方案更多关注和探索,也为该类药物的临床应用阶段提供了

*通信作者:曹宝山, E-mail: caobaoshan0711@aliyun.com

更多思考的空间。本文从免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)和经济学的角度,评价不同PD-1/PD-L1单抗给药方案的差别。

1 PD-1/PD-L1单抗的不同给药方案变化

目前,PD-1/PD-L1单抗已有不同给药方案获批,在最初获批的按体质量给药方案基础上,增加了固定剂量给药方案和延长给药间隔的方案。以纳武利尤单抗为例,其先后获批了3 mg/kg 每2周1次、240 mg 每2周1次、480 mg 每4周1次的给药方案^[3]。目前FDA和国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的PD-1/PD-L1单抗不同给药方案的信息见表1。

相较FDA批准的药物在上市后不断进行的给药方案优化,我国目前自主研发的PD-1/PD-L1单抗的给药方案相对单一。目前国产PD-1/PD-L1单抗包括特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、派安普利单抗、赛帕利单抗、舒格利单抗,只有卡瑞利珠单抗根据不同适应证有不同的给药方案,

特瑞普利单抗为按体质量给药,其余药物均为固定剂量给药方案。

新的给药方案获批,不仅基于临床研究数据,很多也得益于模型引导的药物研发(model-informed drug development, MIDD)方法^[3-5]。PD-1/PD-L1单抗的新给药方案与原有给药方案相比,在暴露-效应(exposure-response, E-R)关系明确、能够满足一定的药物代谢动力学参数标准,且已在临床上证明了其疗效和安全性的情况下,则可以申请适宜的新给药方案,如调整给药剂量、改变给药频率等^[2]。如纳武利尤单抗获批480 mg 每4周1次给药方案的过程,就是通过PPK模型,基于已有临床研究数据,对新给药方案的药物暴露量、安全性和有效性进行分析,在没有新用法用量临床数据的情况下,于2018年3月获得FDA批准^[3]。默克公司又在2019年9月的佛罗里达临床肿瘤学会(Florida Society of Clinical Oncology)上发布了Ⅲb/Ⅳ期研究CheckMate384的试验数据,结果发现480 mg 每4周1次的方案在非小细胞肺癌患者中显示了与240 mg 每2周1次方案

表1 FDA和NMPA批准PD-1/PD-L1单抗不同给药方案的相关信息

药品	抗体类型	说明书版本日期	给药方案
纳武利尤单抗	PD-1	2014年12月	3 mg/kg 每2周1次
		2016年9月	240 mg 每2周1次
		2018年3月	480 mg 每4周1次
帕博利珠单抗	PD-1	2014年9月	2 mg/kg 每3周1次
		2016年8月	200 mg 每3周1次
		2020年4月	400 mg 每6周1次
卡瑞利珠单抗	PD-1	2019年5月	3 mg/kg 每3周1次; 200 mg 每2周1次或每3周1次
特瑞普利单抗	PD-1	2018年12月	3 mg/kg 每2周1次
替雷利珠单抗	PD-1	2019年12月	200 mg 每3周1次
信迪利单抗	PD-1	2018年12月	200 mg 每3周1次
派安普利单抗	PD-1	2021年8月	200 mg 每2周1次
赛帕利单抗	PD-1	2021年8月	240 mg 每2周1次
阿替利珠单抗	PD-L1	2016年5月	1200 mg 每3周1次
		2019年3月	840 mg 每2周1次
		2019年5月	1680 mg 每4周1次
度伐利尤单抗	PD-L1	2017年5月	10 mg/kg 每2周1次
		2020年3月	1500 mg 每3周1次(联合化疗); 序贯每4周1次(单药)
舒格利单抗	PD-L1	2021年12月	1200 mg 每3周1次

注: FDA表示美国食品药品监督管理局; NMPA表示国家药品监督管理局; PD-1表示程序性死亡受体-1; PD-L1表示程序性死亡受体-配体1

相似的生存数据(无进展生存期)和客观缓解率^[6]。此外,必要时也可使用临床真实世界数据支持新给药方案的安全性和有效性。帕博利珠单抗最早于2019年4月提交申请黑色素瘤适应证增加400 mg每6周1次的治疗方案,但该方案的预测谷浓度值与200 mg每3周1次方案的实测谷浓度值相比超出20%。根据FDA要求,厂家又提交了Keynote555研究的补充数据,显示受试者使用400 mg每6周1次方案后,其谷浓度观测值在200 mg每3周1次方案谷浓度的18%偏差以内,有效性和安全性数据与其他既往研究临床试验数据相当。FDA于2020年4月批准了帕博利珠单抗400 mg每6周1次的给药方案^[7]。

上述给药方案的变化延长了给药间隔、减少患者来院就诊的次数,有助于提高患者依从性,在疫情期间延长就诊次数也能够减少感染风险,有着积极的临床意义。

2 免疫相关不良反应

随着免疫治疗药物的出现,irAE也随之出现,可累及全身所有器官和组织,包括皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺毒性等,但发生机制仍未完全明确,主要可能与免疫稳态被打破有关^[8]。根据目前临床数据,irAE的发生与不同PD-1/PD-L1单抗、不同癌种和不同用药方案有关,总体发生中位时间为1~6个月,胃肠道及皮肤反应相对发生最早,在用药后3~4周可出现,严重irAE发生时间多为用药后12~15周^[8-9]。而目前数据显示,与细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂不同,大多数PD-1/PD-L1单抗的irAE与剂量不呈现相关性^[9]。因此,对于改变给药间隔和单次给药剂量后,irAE的发生程度和出现时间否会发生变化,也是临床在使用中非常关注的问题。

2.1 纳武利尤单抗不同治疗方案不良事件发生情况

Long等^[10]对4项CheckMate系列临床试验(CheckMate066+025+057+017)延长给药间隔的结果进行了合并分析(简称CheckMate混合队列),另有1篇2021年的一项Ⅲb/Ⅳ期临床试验CheckMate384也对纳武利尤单抗延长给药间隔的安全性进行了报道^[11],本文将2篇文献的患者基线特征和安全性数据

进行了整合,Long等^[10]纳入的4项研究中3 mg/kg患者的基线特征来自于研究原始文献。

3 mg/kg及480 mg组涵盖黑色素瘤、肾癌、肺腺癌、肺鳞癌等适应证,240 mg组人群为非小细胞肺癌患者。5项研究中高加索人群的比例均高于90%,患者的基线体力状态[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分标准或卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)]大致相似。结果显示,480 mg每4周1次给药方案无论与240 mg每2周1次还是与3 mg/kg每2周1次的给药方案相比,所有不良事件和严重不良事件的发生率及严重程度都更低,见表2,汇总分析参见图1。

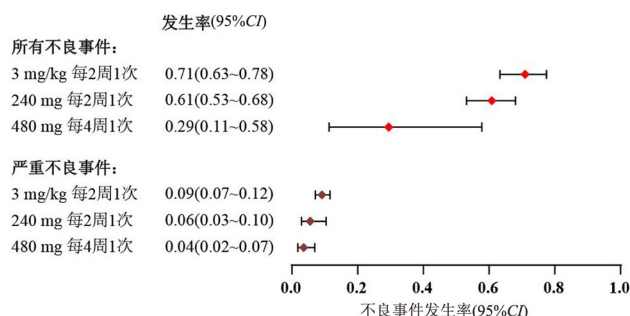


图1 纳武利尤单抗3种给药方案的的安全性比较

2.2 帕博利珠单抗不同治疗方案不良事件发生情况

帕博利珠单抗延长给药间隔的临床试验较少,Keynote 555^[16]研究为400 mg每6周1次方案获批的主要支持研究。安全性数据方面,44例患者使用400 mg每6周1次后的不良反应发生情况与其他既往临床研究数据相当。Rowe等^[17]的一项多中心回顾性研究中,63例患者接受每6周1次给药方案,110例患者接受中位10周期的每3周1次后序贯到每6周1次的给药方案。安全性结果显示,共发生了11例3~5级临床显著的免疫相关性不良事件(clinically significant immune-related adverse event, CSirAE),其中每6周1次组3例,每3周1次组8例;44例1~2级CSirAE,其中每6周1次13例,每3周1次31例。以上数据显示,帕博利珠单抗在延长给药间隔后也表现了良好的安全性,见表3。

总体来说,目前考察延长给药间隔方案的临床研究数据尚少,即使认为不存在统计学差异的不良反应,仍需要密切监测不同给药方案irAE的发生特征,

表2 纳武利尤单抗不同治疗方案临床试验基本特征及不良事件发生情况

治疗方案	患者 例数 ^a (女性 ^b)	年龄中位数 [岁,(范围)]	PD-L1 表达(<i>n</i>)	人群(%)	ECOG评分 [分,(%)]	癌种	中位PFS [月,(范围)]
480 mg 每4周1次							
CheckMate 混合队列 ^{#[10]}	61(—)	—	—	—	—	—	—
CheckMate 384 ^[11]	164(43)	67(40~87)	—	高加索人(100)	0~1(96)	非小细胞肺癌	12.1(9.0~—)
240 mg 每2周1次							
CheckMate 384 ^[11]	161(53)	67(44~85)	—	高加索人(100)	0~1(95)	非小细胞肺癌	12.2(10.2~15.5)
3 mg/kg 每2周1次							
CheckMate 066 ^[12]	206(89)	64(18~86)	<5%:136 ≥5%:74	高加索人和南美 人(100)	0~1(99)	黑色素瘤	5.1(3.5~10.8)
CheckMate 025 ^[13]	406(95)	62(23~88)	<1%:276 ≥1%:94	高加索人(86); 亚洲人(10)	≥80(94)*	肾癌	4.2(3.7~5.4)
CheckMate 057 ^[14]	287(141)	61(37~84)	<1%:108 ≥1%:123	高加索人(91); 亚洲人(3)	0~1(100)	肺腺癌	2.3(2.2~3.3)
CheckMate 017 ^[15]	131(24)	62(39~85)	<1%:54 ≥1%:63	高加索人(90); 亚洲人(3)	0~1(99)	肺鳞癌	3.5(2.1~4.9)

治疗方案	客观缓解率 [%,(95% <i>CI</i>)]	治疗相关的所有不良 事件[<i>n</i> (%)]		治疗相关的严重不 良事件 ^c [<i>n</i> (%)]		致停药的不良事 件[<i>n</i> (%)]		与治疗相关 死亡事件 [<i>n</i> (%)]
		任何级别	3~4级	任何级别	3~4级	任何级别	3~4级	
480 mg 每4周1次								
CheckMate 混合队列 ^[10]	—	9(14.8)	1(1.6)	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CheckMate 384 ^[11]	—	79(48.2)	14(8.5)	7(4.3)	6(3.7)	10(6.1)	3(1.8)	0(0.0)
240 mg 每2周1次								
CheckMate 384 ^[11]	—	98(60.9)	20(12.4)	9(5.6)	8(5.0)	14(8.7)	8(5.0)	0(0.0)
3 mg/kg 每2周1次								
CheckMate 066 ^[10,12]	40.0(33.3~47.0)	153(74.3)	24(11.7)	19(9.2)	12(5.8)	5(2.4)	4(1.9)	0(0.0)
CheckMate 025 ^[10,13]	25(—)	319(78.6)	76(18.7)	47(11.6)	32(7.9)	31(7.6)	19(4.7)	0(0.0)
CheckMate 057 ^[10,14]	19.0(15.0~24.0)	199(69.3)	30(10.5)	21(7.3)	15(5.2)	14(4.9)	11(3.8)	1(0.3)
CheckMate 017 ^[10,15]	20.0(14.0~28.0)	76(58.0)	9(6.9)	9(6.9)	3(2.3)	4(3.1)	2(1.5)	0(0.0)

注:#表示混合队列文献未报道480 mg 每4周1次组的基线信息,原始研究中也未提及相关基线信息;a表示患者例数为实际接受治疗人数;b表示入组总人数中的女性人数;c表示国际人用药品注册技术协调会-药物临床试验质量管理规范定义的严重不良事件;*表示此处为卡氏评分;PD-L1表示程序性死亡受体-配体1;PFS表示无进展生存期;ECOG表示美国东部肿瘤协作组;-表示未报道

做好临床不良反应的监测和管理;并鼓励基于真实世界研究数据开展上市后药品评价研究,使用包括PPK模型的方法探索irAE和药物剂量的E-R关系。此外,也需要考虑种族差异等问题,并通过机制研究,寻找不同irAE的生物标识物,以尽可能将irAE早识别、早控制,减少因药物不良反应导致的患者治疗中断或生活质量下降。

3 肿瘤免疫治疗新给药方案的经济学评价

由于较高的药品价格,新上市的抗肿瘤药物在给患者带来疗效获益的同时,也为肿瘤患者带来较大的经济负担。研究显示,较高的经济负担与患者较差的精神状态和较低的生活质量具有明显相关性^[18-19]。鉴于肿瘤免疫治疗药物较高的价格,降低剂量、延长给药间隔(降低给药频次)或缩短治疗疗程等替代方

表3 帕博利珠单抗不同治疗方案临床试验基本特征及不良事件发生情况

治疗方案	患者例数 (女性)	年龄中位数 [岁,(范围)]	人群(%)	ECOG评分 [分,(%)]	癌种(%)
400 mg 每6周1次					
Keynote 555 ^[16]	44(18)	64(32 ~ 88)	高加索人(89);其他(11)	0(54);1 (46)	黑色素瘤 (100)
Rowe 2021 ^[17]	63(-)	72(66 ~ 77)	高加索人(100)	-	非小细胞肺癌 (72)、黑色素瘤 (25)、尿路上皮癌 (3)
200 mg 每3周1次					
Rowe 2021 ^[17]	110(-)	72(64 ~ 78)	高加索人(100)	-	非小细胞肺癌 (44)、黑色素瘤 (54)、尿路上皮癌 (2)

治疗方案	客观缓解率 [%,(95%(CI))]	所有不良事件 [n(%)]		CSirAE[每100例患者每月发生率, (95%CI)]		与治疗相关死亡 事件[n(%)]
		任何级别	3~4级	任何级别	3~5级	
400 mg 每6周1次						
Keynote 555 ^[16]	50.5(40.4 ~ 60.6)	35(79.2)	3(6.9)	-	-	0(0.0)
Rowe 2021 ^[17]	-	-	-	4.09(1.77 ~ 5.68)	0.77(0.16 ~ 2.24)	-
200 mg 每3周1次						
Rowe 2021 ^[17]	-	-	-	3.32(2.36 ~ 4.54)	0.68(0.29 ~ 1.34)	-

注:-表示未报道;CSirAE表示临床显著的免疫相关性不良事件,包括≥3级皮肤、所有内分泌不良反应和经临床和(或)放射学和(或)组织病理学确认的与免疫治疗有关的不良事件;ECOG表示美国东部肿瘤协作组

案可能是降低医疗成本的有效途径。

延长给药间隔的方案使患者入院治疗的频次降低,并可减少因就诊而产生的医疗服务及耗材等费用,减少直接和间接医疗成本;同时,治疗频次降低也为患者带来便利,有利于提高患者依从性。尤其目前新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)在世界范围内流行,延长剂量间隔方案在临床实践中变得更具实用性^[20-21]。但目前尚未见到从经济性角度直接评估延长剂量间隔的影响。

国外已有学者关注不同给药方案的经济学评价,虽然此类研究受地域和医疗体系影响较大,但还是能够为国内研究者提供一些思路和参考^[22]。一项研究评价了纳武利尤单抗和帕博利珠单抗按体质量给药与固定剂量给药方案的成本效果,结果显示,由于固定剂量方案的平均单次剂量高于按体质量给药方案,因此,按体质量给药方案更具经济性^[23]。Goldstein等^[24]从美国社会角度进行预算影响分析,比较了帕博利珠单抗按体质量给药(2 mg/kg)方案与固定剂量(200 mg)方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的经济性,结果显示,按体质量给药可在不影响治疗效果的

同时节省8.25亿美元/年,因此推荐该方案用于PD-L1阳性晚期肺癌的一线治疗。同样,Boone等^[25]和Bayle等^[26]的研究结果提示,从按体质量给药方案转为固定剂量给药,尤其对于体质量较低的患者群体可导致费用的增加。纳武利尤单抗240 mg固定剂量相当于80 kg患者的给药剂量(按3 mg/kg给药),因此在体质量较低的患者群体(如亚洲人群)中,固定剂量方案相比按体质量给药方案所用剂量增加,带来药品成本的增加。但需要提出的是,上述研究均按照计算的实际用量进行药品成本计算,默认多个患者可以共用药品,而该模式在我国相对少见。从具体操作角度,相比于按体质量给药的方案,固定剂量可以简化药物配置,减少药品浪费,因此2种方案各有不同的适用场景和支持声音^[27-28]。

也有学者围绕现有免疫治疗是否还可以继续降低剂量的可能性进行探索。大部分PD-1/PD-L1单抗临床治疗剂量都能够达到足够的受体占有率,而现有的临床应用剂量大部分均高于临床I/II期试验中探索的最低有效剂量。例如在纳武利尤单抗治疗黑色素瘤的I期临床试验中,0.1 mg/kg和3 mg/kg组

的客观缓解率接近^[29],因此有观点认为,若能够使用更低的剂量,则可进一步减轻患者的经济负担^[30]。几项探索低剂量PD-1/PD-L1单抗疗效和安全性的临床研究显示,可以在降低药物剂量的同时保持疗效^[31-34]。Low等^[34]的回顾性研究结果显示,帕博利珠单抗100 mg每3周1次与200 mg每3周1次治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和不良反应方面差异无统计学意义。最小成本分析估计,100 mg每3周1次组在研究期限内可节省成本4 290 912新加坡元(约2000万人民币),平均每位患者节省成本39 942新加坡元(约18.8万人民币)。可见由于药品本身高昂的价格,剂量的减少可明显降低直接医疗成本。

此外,既往临床研究结果显示,一些患者在停止治疗后仍对抗肿瘤免疫治疗药物表现出持续的反应,因而可获得长时间的无治疗间隔,并可减轻潜在的irAE和与治疗相关的经济负担^[35]。一项预算影响分析结果也显示,非必要的长期治疗会给患者及社会带来经济上的挑战^[36]。因此,也应当动态评价不同方案的医疗和社会各方面的成本。

综上所述,延长给药间隔方案与原有给药方案相比,单次给药剂量增加。现有数据显示,新方案所有级别和严重irAE发生率较现有方案有更低的趋势,并且可能有潜在的经济学效益,但仍需探寻最佳的给药剂量。未来将会有更多PD-1/PD-L1单抗的治疗方案获批进入临床,通过MIDD方法进行给药方案探索,并结合真实世界研究开展上市后药品评价和监测,探寻个体化给药方案,将为抗肿瘤治疗带来更多精准的用药选择。

【参考文献】

- [1] Le Louedec F, Leenhardt F, Marin C, et al. Cancer immunotherapy dosing: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(4): 632.
- [2] FDA. Pharmacokinetic-Based Criteria for Supporting Alternative Dosing Regimens of Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) or Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Blocking Antibodies for Treatment of Patients with Cancer Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-08-25) [2021-11-30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetic-based-criteria-supporting-alternative-dosing-regimens-programmed-cell-death-receptor>.
- [3] 李健, 闫方, 杨进波, 等. 从纳武利尤单抗用法用量变更看模型引导的药物开发方法在剂量优化中的应用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 4(25): 408-412.
- [4] Gobburu JV. Pharmacometrics 2020 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(Suppl): S151-S157.
- [5] Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation [J]. *Eur J Cancer*, 2020 (131): 68-75.
- [6] Garon EB, Reinmuth N, Falchero L, et al. CheckMate 384: phase III b/IV trial of nivolumab (nivo) 480 mg Q4W versus 240 mg Q2W after ≤12 months of nivo in previously treated advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl): S100.
- [7] FDA. Pembrolizumab supplemental biologics license applications [EB/OL]. (2021-09-21) [2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s59-64,69,76-83SumR.pdf.
- [8] 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 [J]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [9] Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021. Doi: 10.1038/s41573-021-00259-5.
- [10] Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 11(29): 2208-2213.
- [11] ASCO-SITC. Efficacy and safety of less frequent dosing of second-line nivolumab for non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2021-11-16) [2021-11-30]. <https://ascopost.com/News/59802>.
- [12] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-330.
- [13] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [14] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [15] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [16] Jacobs CR, Rapoport BL, Chan SW, et al. KEYNOTE-555 cohort B: efficacy, safety and PK of pembrolizumab (pembro) 400 mg every 6 weeks (Q6W) as 1L therapy for advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (Suppl): S9541.
- [17] Rowe M, Eastlake L, Norris T, et al. A multicentre retrospective analysis of toxicity in 6-weekly versus 3-weekly pembrolizumab [J]. *J Immunother*, 2021, 4(44): 175-178.
- [18] Arastu A, Patel A, Mohile S G, et al. Assessment of financial toxicity among older adults with advanced cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 12(3): e2025810.
- [19] de Souza JA, Conti RM. Mitigating financial toxicity among US patients with cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 6(3): 765-766.
- [20] Ottaviano M, Curvieto M, Rescigno P, et al. Impact of COVID-19 outbreak on cancer immunotherapy in Italy: a survey of young oncologists [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001154.
- [21] Sehgal K, Costa DB, Rangachari D. Extended-interval dosing strategy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer: will it outlast the COVID-19 pandemic? [J]. *Front Oncol*, 2020 (10): 1193.
- [22] Ratain MJ, Goldstein DA, Lichter AS. Interventional pharma-

- coeconomics—a new discipline for a cost-constrained environment[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 8(5): 1097–1098.
- [23] Mukherjee S, Ibrahim S, Machiorlatti M, et al. Personalized dosing versus fixed dosing of immune checkpoint inhibitors: a cost analysis study[J]. *Am J Ther*, 2018, 6 (25): e767–e768.
- [24] Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, et al. A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(11).
- [25] Boone NW, van Bodegraven AA. Less is more: a cost benefit analysis of a changed posology for nivolumab [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 5(76): 739–740.
- [26] Bayle A, Besse B, Annereau M, et al. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed-dose regimen: what is the economic impact [J] *Eur J Cancer*, 2019, 113: 28–31.
- [27] Bach PB, Conti RM, Muller RJ, et al . Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs[J]. *BMJ*, 2016, 352:i788.
- [28] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Medications in single-dose vials: implications of discarded drugs (2021)[EB/OL]. (2021-09-11)[2021-11-30]. <https://doi.org/10.17226/25911>. 2021.
- [29] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443–2454.
- [30] Renner A, Burotto M, Rojas C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy?[J]. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1–5.
- [31] Chan TS, Luk TH, Lau JS, et al. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity[J]. *Ann Hematol*, 2017, 4 (96): 647–651.
- [32] Kwong YL, Lopes D, Khong PL. Low-dose pembrolizumab induced remission in patients with refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2017, 1 (176): 131–132.
- [33] Kwong YL, Loong F, and Khong PL. Low-dose pembrolizumab re-treatment induced complete radiologic and molecular remission in Hodgkin lymphoma recurring from a previous relapse successfully treated by pembrolizumab [J]. *Ann Hematol*, 2019, 10 (98): 2451–2455.
- [34] Low JL, Huang Y, Sooi K, et al. Low-dose pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 1 (149): 169–176.
- [35] Singla N, Freifeld Y, Ghandour RA, et al. Rational approaches to treatment duration with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 1 (6): 31–33.
- [36] Stav I, Gyawali B, Goldstein DA. Duration of adjuvant immunotherapy—biologic, clinical and economic considerations[J]. *Med Oncol*, 2018, 12(35): 160.

收稿日期: 2021-12-19 本文编辑: 杨昕