

基于国内 PD-1/PD-L1 抗体药物研发现状探讨临床试验数据公开的重要性

李欣,李婷,孙菲菲,陶野,蒋鑫,王晨静,曹玉
(青岛大学附属医院临床试验中心,青岛 266003)

[摘要] 肿瘤新发病例逐年增加,成为药物研发的关注领域。本文通过对国内已上市程序性死亡受体 1(PD-1)及程序性死亡配体 1(PD-L1)单抗药物临床试验的汇总,结合临床试验注册登记现状,分析数据公开的意义及存在的问题。

[关键词] 临床试验数据公开;程序性死亡受体 1;程序性死亡配体 1 抗体

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0560-07

Discussion about the importance of clinical trial data disclosure in consideration of the current situation of research on PD-1/PD-L1 antibodies in China

LI Xin, LI Ting, SUN Fei-fei, TAO Ye, JIANG Xin, WANG Chen-jing, CAO Yu

(Clinical Trial Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[Abstract] New cancer cases are increasing year by year, which has become the focus of drug research and development. Based on the summary of clinical trials of programmed cell death-1(PD-1)/programmed death ligand-1(PD-L1) antibody drugs in China, combining with the status of clinical trial registration, this paper analyzes the significance and problems of data disclosure.

[Key words] clinical trial data disclosure; programmed cell death-1; programmed death ligand-1 antibody

据估计,目前肿瘤全球发病人数年均增长速度为 3%~5%,新发 2 000 万例,病死 1 200 万例^[1]。随着发病机制研究的深入,肿瘤免疫原性的丧失受到关注,程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)及程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)单抗成为治疗领域的热点^[2]。这类药物通过抑制 T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 配体结合,激活 T 细胞,发挥杀死肿瘤细胞的作用。近年来,关于 PD-1/PD-L1 单抗药物的临床试验,针对各个瘤种,广泛开展^[3-4]。业内产生了一系列关于伦理、知情权和用药安全的争议,是否存在重复性试验、信息不对称、数据造假等问题,值得关注。在这种形势下,数据公开工作就显得尤为

重要。更及时、优质的数据公开,不仅能最大限度上保障受试者的安全性,使研究更具科学性,且宜节省社会资源。本文通过对国内上市的 PD-1/PD-L1 单抗药物临床试验进行总结,结合临床试验注册登记现状,尝试阐明临床试验数据公开对于药物研发向着科学、经济、有序的方向发展有良性推动作用。

1 PD-1/PD-L1 抗体药物相关临床试验

针对国内已批准上市的 PD-1/PD-L1 抗体,在药物临床试验登记与信息公示平台进行检索(截至 2022 年 3 月),得到临床试验开展的信息数据(表 1)。目前,国内已上市的 PD-1/PD-L1 抗体共 11 种,PD-1 抗体 8 种,PD-L1 抗体 3 种。获批适应证涵盖了淋巴瘤、黑色素瘤及肺癌等;进行中的临床试验多为拓展适应证的研究,包括单药治疗及联合治疗 2 类方案,共计 184 项试验。

[作者简介] 李欣,女,副主任药师,主要从事临床试验研究。
E-mail: dove1202@sina.com。

表1 国内批准上市的 PD-1/PD-L1 单抗药物

通用名	靶点	国内批准时间 (年-月-日)	国内获批适应症	临床试验中涉及的适应症	临床试验信息
纳武利尤单抗	PD-1	2018-06-15	EGFR 基因突变阴性和间变性 ALK 阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者	实体瘤	I/II 期临床试验(单药)1 项; I 期临床试验(联合)1 项; II 期临床试验 1 项
				NSCLC	III 期临床试验(单药)2 项; (联合)3 项
				小细胞肺癌	III 期临床试验(单药)1 项; (联合)1 项
				肝细胞癌	III 期临床试验(单药)2 项, (联合)1 项
				食管癌、胃食管交界处癌、胃癌	III 期临床试验(联合)4 项
				肾细胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、前列腺癌	II 期临床试验(单药)1 项, (联合)1 项; III 期临床试验(单药)1 项, (联合)2 项
				乳腺癌	III 期临床试验(联合)1 项
				结直肠癌	II 期临床试验(联合)1 项
				胸膜间皮瘤	II 期临床试验(联合)1 项; III 期临床试验(联合)1 项
				帕博利珠单抗	PD-1
食管癌、胃癌、结直肠癌	III 期临床试验(单药)3 项, (联合)6 项				
肝细胞癌	III 期临床试验(单药)1 项, (联合)2 项				
乳腺癌	III 期临床试验(联合)2 项				
前列腺癌、膀胱癌	III 期临床试验(联合)3 项				
子宫内膜癌、卵巢癌或输卵管癌	III 期临床试验(联合)1 项				
黑色素瘤	I b 期临床试验(单药)1 项; III 期临床试验(联合)1 项				
头颈部鳞状细胞癌	III 期临床试验(联合)1 项				
晚期肿瘤	III 期临床试验(联合)1 项				
MSI-H/dMMR 肿瘤	II 期临床试验(单药)1 项				
特瑞普利单抗	PD-1	2018-12-17	既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤	实体瘤、肿瘤、恶性肿瘤、淋巴瘤、神经内分泌肿瘤、胃腺癌/食管鳞癌/鼻咽癌/头颈部鳞癌	I/II 期临床试验(单药或联合)2 项
				头颈鳞癌	I b/II 期临床试验(单药)1 项
				乳腺癌	I 期临床试验(单药)3 项; III 期临床试验(联合)2 项
				黑色素瘤	I 期临床试验(单药)1 项; I b 期临床试验(单药)1 项; II 期临床试验(单药)2 项; III 期临床试验(单药)1 项
				肝细胞癌	I b/II 期临床试验(单药)1 项; II 期临床试验(联合)2 项; III 期临床试验(单药)2 项, (联合)4 项
				NSCLC	I 期临床试验(单药)1 项; I b/II 期临床试验(联合)1 项; II 期临床试验(联合)1 项; III 期临床试验(联合)4 项
				小细胞肺癌	III 期临床试验(联合)2 项

通用名	靶点	国内批准时间 (年-月-日)	国内获批适应证	临床试验中涉及的适应证	临床试验信息				
信迪利单抗	PD-1	2018-12-24	复发、难治的经典霍奇金淋巴瘤	食管胃结合部腺癌、食管鳞癌	Ⅱ期临床试验(联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)3项				
				膀胱尿路上皮癌	Ⅱ期临床试验(单药)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				鼻咽癌	Ⅲ期临床试验(联合)2项				
				实体瘤	Ⅰ期临床试验(单药或联合)1项				
				NSCLC	Ⅰ期临床试验(单药)1项;Ⅲ期临床试验(单药)1项,(联合)3项				
				食管癌	Ⅱ期临床试验(联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				胃及胃食管交界处腺癌	Ⅲ期临床试验(联合)2项				
				肝细胞癌	Ⅱ/Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				霍奇金淋巴瘤	Ⅱ期临床试验(单药)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项				
卡瑞利珠单抗	PD-1	2019-05-29	复发难治性经典霍奇金淋巴瘤	NSCLC	Ⅱ期临床试验(联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)3项				
				胃癌或胃食管交界处癌	Ⅲ期临床试验(联合)2项				
				肝癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				鼻咽癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤	Ⅱ期临床试验(联合)1项				
				乳腺癌、宫颈癌	Ⅲ期临床试验(联合)3项				
				晚期恶性肿瘤患者	Ⅲ期临床试验(单药)1项				
替雷利珠单抗	PD-1	2019-12-26	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤患者	血液肿瘤、晚期实体瘤	Ⅰ期临床试验(联合)4项;Ⅱ期临床试验(联合)2项				
				小细胞肺癌、NSCLC	Ⅲ期临床试验(联合)4项				
				胃或胃食管结合部腺癌、食管鳞状细胞癌	Ⅱ期临床试验(联合)2项;Ⅲ期临床试验(联合)3项				
				结直肠癌	Ⅱ期临床试验(单药)1项				
				鼻咽癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				宫颈癌	Ⅱ期临床试验(联合)1项				
				尿路上皮癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项				
				派安普利单抗	PD-1	2021-08-05	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤(r/r cHL)成人患者	NSCLC	Ⅱ期临床试验(联合)1项
								鼻咽癌	Ⅱ期临床试验(联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项
霍奇金淋巴瘤	Ⅲ期临床试验(单药)1项								
赛帕利单抗	PD-1	2021-08-30	二线以上复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	实体瘤	Ⅰ期临床试验(单药)1项				
				复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	Ⅱ期临床试验(单药)1项				

通用名	靶点	国内批准时间 (年-月-日)	国内获批适应证	临床试验中涉及的适应证	临床试验信息
度伐利尤单抗	PD-L1	2019-12-09	同步放化疗后未进展的不可切除Ⅲ期 NSCLC	NSCLC	Ⅲ期临床试验(单药)2项;Ⅲ期临床试验(联合)2项
				小细胞肺癌	Ⅲ期临床试验(单药或联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项
				肝细胞癌、胆道癌	Ⅲ期临床试验(单药或联合)1项;Ⅲ期临床试验(联合)1项
				食管癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项
				子宫内膜癌	Ⅲ期临床试验(联合)1项
				尿路上皮癌	Ⅲ期临床试验(单药或联合)1项
阿替利珠单抗	PD-L1	2021-02-13	一线治疗成人广泛期小细胞肺癌	黑色素瘤	Ⅱ期临床试验(联合)1项
				肝细胞癌、胆道癌	Ⅲ期临床试验(联合)3项;Ⅱ期临床试验(联合)1项
				胃癌或胃食管结合部腺癌	Ⅱ期临床试验(联合)1项
				膀胱癌	Ⅲ期临床试验(单药)1项
				NSCLC、小细胞肺癌	Ⅱ期临床试验(联合)3项;Ⅲ期临床试验(联合)3项;Ⅲ期临床试验(单药)2项
				乳腺癌	Ⅲ期临床试验(联合)3项
				实体瘤	Ⅲ期临床试验(单药)1项
				实体瘤	Ⅱ期临床试验(单药)2项;Ⅱ期临床试验(联合)1项
恩沃利单抗	PD-L1	2021-11-25	适用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复基因缺陷型(dMMR)的成人晚期实体瘤患者	实体瘤	Ⅱ期临床试验(单药)2项;Ⅱ期临床试验(联合)1项
				子宫内膜癌	Ⅱ期临床试验(单药或联合)1项

EGFR: 表皮生长因子受体; ALK: 淋巴瘤激酶; NSCLC: 非小细胞肺癌; MSI-H/dMMR: 微卫星高度不稳定性或错配修复缺陷型

2 临床试验数据公开

根据表 1 中的数据信息,不难看出目前 PD-1/PD-L1 抗体相关药物品种较多,临床研发活跃。然而,这是否与临床试验数据公开程度有关,从科学、经济学角度衡量,是否符合其发展规律,是值得关注的问题。此外,从安全角度分析,大量受试者暴露于用药风险中,也带来值得深思的伦理问题。例如,PD-1/PD-L1 抗体在增强细胞抗肿瘤效应的同时,也可能导致免疫失衡,出现免疫相关药物不良反应^[5-6]。但临床试验数据公开也涉及企业商业秘密、受试者隐私,数据滥用等问题,接下来,本课题组从了解临床试验注册平台切入,探讨了临床试验数据公开的意义及影响因素,这可能对严谨利用试验数据及对热点药物的研发策略产生良性引导。

2.1 临床试验数据公开平台概况

自《赫尔辛基宣言》2008 年版首次提出“每次临

床试验在征用第一个研究对象前,必须在公众可及的数据库登记”^[7],《赫尔辛基宣言》2013 年版对临床研究注册、出版和结果发布提出了明确要求:“研究者、作者、申办方、编辑和出版者对于研究成果的出版和发布都有伦理义务。研究者有责任公开他们涉及人类受试者的研究结果,并对其报告的完整性和准确性负责。他们的报告应遵守被广泛认可的伦理指南。负面的、不确定的结果必须和积极的结果一起发表,或通过其他途径使公众知晓。资金来源、机构隶属和利益冲突必须在出版物上公布。”^[8]

临床试验数据公开的模式主要包括政府、学术期刊、医药机构、企业、其他学术团体等多层次^[9]。世界卫生组织(WHO)国际临床试验注册平台(International Clinical Trial Registration Platform, ICTRP)^[10]、美国临床试验网站(clinicalTrials.gov)^[11]和欧盟临床试验网站(European Union Clinical Trials Register,

EU-CTR)^[12]是最早建立的临床试验信息公示网站。此外,葛兰素史克公司早在1998年就建立了自己的临床试验数据库(GlaxoSmithKline Register),并于2004年可公开访问^[13]。耶鲁大学和医疗器械公司Medtronic以可控准入的方式合作了数据开放项目(Yale University Open Data Access, YODA)。

目前,我国有2个临床试验登记注册平台:①2005年由四川大学华西医院中国循证医学中心组建的中国临床试验登记注册中心(ChiCTR)是WHO ICTRP认证的一级登记注册机构,符合国际医学杂志编辑委员会(International Medical Journal Editorial Board, ICMJE)标准,接受在中国和全世界实施的临床试验的登记,可呈现试验方案、试验结果的产生过程,截至2022年3月22日,登记的临床试验总数为56 540项。②由国家药品监督管理局药品审评中心参照WHO要求和国际惯例着手构建的药物临床试验登记与信息公示平台,于2012年11月上线;2013年9月6日,原国家食品药品监督管理局第28号公告要求开展药物临床试验信息的登记与公示工作(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>),我国药物临床试验登记与信息公示平台由国家药品审评中心建立。该平台只应用于获得临床试验批件并在我国进行临床试验的登记注册,截至2022年3月22日,登记的试验总数为16 182项。登记内容分为对社会公示和仅用于监督管理公示2种。

2017年,中国加入国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH),加速了临床试验在信息公开方面与国际规范接轨。

2.2 临床试验数据公开的内容

临床试验数据公开的内容包括:注册基本信息、结果摘要、临床研究报告(clinical study report, CSR)、原始数据。

临床试验注册是指主办者将试验基本信息在特定的临床试验注册机构或数据库进行登记,并在公开的网站予以公示,而且对数据进行实时更新。注册基本信息包括注册号、注册日期、资金来源、主办者、协办者、公开题目、研究题目、受试者健康状况或问题、干预措施、受试者招纳或排除标准、研究类型、第1例受试者入组时间、目标样本量、招募情况、原始结果、辅助性结果描述性信息(题目和目的、主要和次要结局、预计完成日期或终止日期等)。每个

国家和地区对临床试验注册的具体要求不同,WHO要求的注册信息中包含20个基本要素。注册基本信息的公开有利于加强研究人员之间的信息沟通与合作、减少重复试验;另一方面也将注册信息直接面向公众,有助于招募试验者。

长期以来,选择性报道阳性研究结果是临床试验数据公开存在的主要问题,有些未取得显著效果的数据可能延迟公开,或者不公开。针对这种现象,美国和欧盟已强制要求公开研究结果摘要,并有时时间限制。公开内容主要包含受试者信息基线特征、主要疗效结果和次要疗效结果以及不良反应信息、试验协议和统计分析计划等。

CSR包含了临床试验每一阶段的完整数据,包括研究方案、统计方法、试验结果和受试者数据列表(包括疗效数据和不良事件)等。CSR的公开可以更准确地评价药物的安全性和有效性,但CSR包含了商业敏感信息,且有数据滥用的风险。目前,仅欧盟强制要求公开CSR,美国可根据申请进行公开,大部分地区不予公开。

原始数据是药物临床试验的第一手资料,包括患者个人数据集、病例报告表、解释数据集的文档等。原始数据的公开使第三方监督成为可能,可更有效地防范数据造假,且可进行二次研究。但是原始试验数据含有商业敏感信息和患者隐私数据,因此目前仅欧盟建议通过申请“有限公开”,目前尚无公开案例。

数据公开是一个循序渐进的过程,目前我国还停留在以公共机构和政府部门推动为主的试验注册基本信息公开阶段,尚需借鉴美国和欧盟在数据公开过程中的经验,进一步完善和发展。

2.3 临床试验数据公开的意义

2.3.1 促进受试者权益保护 临床试验结果中包含重要的安全性信息,其高效传递,有利于临床医师及时掌握药物不良反应的临床特征及治疗原则,降低用药风险,切实保护受试者权益。而通过传统的药物警戒、文章发表的方式进行安全性信息传播,有一定的滞后性。此外,患者及其家属可通过平台查找特定疾病相关的药物试验,初步了解参研中心、入组标准等,成为直接获益者,这将大大增加潜在受试者人群,加速了药物上市进程,扩大了获益范围。

2.3.2 有助于研究者间相互借鉴 临床试验数据公开为临床试验方案的优化提供了可及性;还可促进研究者间合作,开展前瞻性荟萃分析。

2.3.3 有助于申办者获取有效信息 发表文章中的数据大多符合阳性试验结果,而阴性结果往往被忽略。申办者检索公开的临床试验数据,可能早期发现潜在科学问题,避免偏倚的发生。

2.3.4 有助于药物经济学评价指标的统计 目前已发表的PD-1抗体的药物经济学评价的研究显示,PD-1抗体单药或联合治疗可有效延长患者生存期,提高其生命质量,所获质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs)更多,但成本也更高。在多数情况下,可能是更经济的选择,但各研究在长期生存数据的评价方面存在一定的局限性^[14-15]。而临床试验数据的公开,可能使得药物经济学评价的结果更准确,更具前瞻性,为后续临床试验的开展提供经济学依据。

2.4 关于临床试验数据公开的建议

2.4.1 扩大临床试验数据公开的范围 目前,我国的临床试验数据公开的仅限于注册的基本信息,重要数据信息只用于监督管理,不予公开。需要进一步公开结果摘要、CSR等,以满足同行评议、独立数据评估、数据二次利用的需求,且保障公众知情权。可利用已建立的临床试验注册平台,通过权限调节,在技术可控的范围内实施数据范围扩大。

2.4.2 鼓励多种临床试验数据公开的途径 临床试验数据的公开,政府推动是因素,同时也需要其他组织参与,共同承担社会责任。国家可通过设立相关课题项目,通过资金投入鼓励企业或学术机构建立可控的临床试验数据公开系统。对于国家支持的临床研究项目,将临床试验数据公开作为获得项目支持的前提条件。国内学术期刊可以将数据公开作为论文发表的必要条件,也可以建立自己的数据共享平台。

2.4.3 推进临床试验数据公开立法 美国和欧盟的临床试验数据的公开都建立在一系列法律保障的基础之上。而在我国,ChiCTR作为自愿注册平台,无法律文件做出规定;药物临床试验登记与信息公示平台依托的只是政府的规范性文件公告,法律效力较低。建议在我国药品规制的法律条文中引入药物临床试验数据公开的相关条款,并辅以公开具体内容的实施细则。

2.4.4 建立和完善临床试验数据公开争议处理机制 我国早在2002年的《药品管理法实施条例》中即规定了对含有新型化学成分的药品实施数据保护的期限为6年,这为我国建立临床试验数据公开制

度提供了可能性。如果我国将来数据公开范围扩大至结果摘要、CSR和原始数据等,必将面临商业秘密、个人隐私和数据滥用的争议出现,故须建立相应的争议处理机制,才能保证试验数据公开的良性发展。可参考美国药品研究与制造商协会和欧洲制药工业协会联合会于2013年提出了临床试验数据公开三原则,即保护受试者隐私、保证药品监管程序的完整性和鼓励企业的创新积极性。

2.4.5 国内临床试验平台的互认有助于临床试验数据公开 目前,我国的2个临床试验登记注册平台,即中国临床试验登记注册中心 ChiCTR 和药物临床试验登记与信息公示平台。然而,如果一项临床试验在 ChiCTR 注册,即可能在全球多数主流医学杂志上发表,但由于未在临床试验登记与信息公示平台登记,不能满足有关部门监管需求;反之则不能满足文章发表的需求。二次登记降低了效率,且不同平台间可能出现数据差异。因此,两大平台之间的互认,是值得期待的发展方向。

3 结语

临床试验数据是评价某一临床干预是否适用于人体,及评估风险/获益的关键。从新药审评的角度看,一个新药的批准上市必须是在全面综合分析药物临床试验数据的基础上得出的结论,只有当药物的临床获益大于风险时,才可能获得批准上市。目前,PD-1/PD-L1抗体相关药物临床研发活跃,药物品种较多,涉及瘤种广泛,从受试者、研究者、申办者角度均体现出临床试验数据公开的迫切需求。需加强已有数据平台之间的协作,完善法律法规相关条款,营造临床试验数据公开的良好环境。

临床试验数据公开难,可能还有以下因素影响。制药公司研发药物的临床试验数据都作为高度机密,保存在公司的数据库中。此外,还有大量研究者自发的临床试验,选择性公开这些临床试验亦是常见。可在药物试验数据保护期过后,积极鼓励申办者公开试验数据;对阴性结果数据的意义给予肯定,其公布对于药物研发行业意义重大;对于研究者发起的临床研究,可在医疗机构内部流程中加入数据公开环节。

临床试验是医药行业中的核心领域,呼吁加强临床试验的管理,通过社会各领域的关注及合作,建立完善的数据公开制度,使得临床试验数据能够真正公开透明,成为造福公共健康的“财富”,而非制药企业或研究者的私人“财产”,促进医疗资源配置

趋于合理,从而加速人类健康事业的发展。因此,建议开展临床试验须进行注册,试验方案等须对外公开,或有条件的对外公开;在试验启动后须定期更新试验进度,披露重要的试验信息,如药物不良事件等;在试验结束后,对外公开试验数据;对不能公开的试验数据,须提供充分说明。然而,数据公开是否违反了《与贸易有关的知识产权协定》中药品试验数据保护的相关规定;是否侵犯了企业的商业机密和受试者隐私;是否会出现数据滥用现象等,此类问题值得思考,亟待解决。真正做到数据公开,还需要法律条文的支持及社会各领域的协作。

PD-1/PD-L1 抑制剂作为新型抗肿瘤药物,研发进展迅速。国内同靶点创新药竞争加剧,研发赛道拥挤,不良反应需要引起临床关注,这时应通过理性分析公开的临床数据,评估靶点、适应证与疗效及安全性的关系,选择更优靶点,寻求差异化研究^[15]。本研究通过统计药物临床试验登记与信息公示平台上 PD-1/PD-L1 单抗药物临床试验项目信息,分析数据公开对各方的益处,提示了临床试验数据公开的重要性及必要性;同时,剖析了临床试验数据公开之所以进程缓慢的困难所在,有针对性地提出了具有可操作性的建议,供从业者参考。

[参 考 文 献]

- [1] 张敏,李佳,俞德超. 靶向抗肿瘤单克隆抗体药物应用的现状和展望[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(9): 929 - 937.
- [2] HAN YY, LIU DD, LI LH. PD-1/PD-L1 pathway: current re-

searches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727 - 742.

- [3] TOPALIAN SL, F STEPHEN HODI, 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.
- [4] TONY SK, WU YL, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819 - 1830.
- [5] NISHINO M, SHOLLL M, HODIF S, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 288 - 290.
- [6] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, HATABU H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607 - 1616.
- [7] The Declaration of Helsinki and public health[J]. *Bull World Health Organ*, 2008, 86(8): 650 - 652.
- [8] World Medical Association. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects[J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191 - 2194.
- [9] 杨莉,田丽娟,林琳. 药物临床试验数据公开制度研究及启示[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 990 - 998.
- [10] 王玉珠,张晓东,黄清竹,等. 世界卫生组织临床试验网站的发展现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 460 - 462.
- [11] 王玉珠,黄清竹,张晓东,等. 美国临床试验网站的发展和现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(8): 750 - 752.
- [12] 王玉珠,王利华,张晓东,等. 欧盟临床试验网站的发展和现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 830 - 832.
- [13] KRALL R, ROCKHOLD F. More on compulsory registration of clinical trials: GSK has created useful register[J]. *BMJ*, 2005, 330(7489): 479 - 480.
- [14] 何玉梅,赵昕锐,马爱霞. PD-1 抑制剂的药物经济学评价现状[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(11): 16 - 21.
- [15] 徐子悦,韩晟,管晓东,等. 生物类似药临床用药互换的思考与建议[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(17): 1554 - 1558.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-10