核准日期：2022年6月28日
修改日期：2023年9月28日
修改日期：2024年9月26日
修改日期：2025年5月27日

卡度尼利单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

【药品名称】
通用名称：卡度尼利单抗注射液
商品名称：开坦尼
英文名称：Cadonilimab Injection
汉语拼音：Kadunili Dankang Zhusheye

【成份】
活性成分：卡度尼利单抗（双特异性重组人源化抗程序性死亡受体 1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 单克隆抗体）。
辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 80（II）和注射用水。

【性状】
本品为无色至淡黄色澄明液体。

【适应症】

宫颈癌
本品单药用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗。
本品联合紫杉醇和铂类化疗药物联合或不联合贝伐珠单抗用于持续、复发或转移性宫颈癌的一线治疗。

胃或胃食管结合部腺癌
本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。

【规格】
125 mg（10mL）/瓶

【用法用量】
本品供在有肿瘤治疗经验的医生或药师指导下用药。

推荐剂量
本品采用静脉输注的方式给药。
宫颈癌：
含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌中本品单药治疗推荐剂量：6mg/kg，每 2 周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
一线持续、复发或转移性宫颈癌中本品联合紫杉醇和铂类化疗药物联合或不联合贝伐珠单抗治疗的推荐剂量：10mg/kg，每 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
胃及胃食管结合部腺癌：推荐剂量为 10mg/kg，每 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
卡度尼利单抗联合化疗给药时，应先给予卡度尼利单抗注射液输注，间隔至少 30 分钟再给予化疗。另请参见化疗药物说明书的处方信息（参见【临床试验】）。
有可能观察到非典型疗效反应（例如，治疗最初几个月肉种瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）；如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使影像学肿瘤进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的具体调整方案，请见表 1 所述。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 1 本品推荐的治疗调整方案

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整方案
肺炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
	3 级或 4 级或复发性 2 级	永久停药
胃肠炎	2 级或 3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
	4 级或复发性 3 级	永久停药
肝炎	2 级，天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）在 3–5 倍正常值上限（ULN）或总胆红素（TBIL）在 1.5–3 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
	3 级或 4 级 AST 或 ALT 或 TBIL 升高	永久停药
肾炎	2 级，血肌酐升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
	3 级或 4 级血肌酐升高	永久停药
内分泌疾病	症状性 2 级或 3-4 级甲状腺功能减退 症状性 2 级或 3-4 级甲状腺功能亢进 2-4 级垂体炎 2-4 级肾上腺功能不全 3-4 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药，予以激素替代治疗直至相关症状和指标稳定。
	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
皮肤不良反应	4 级，史蒂文斯 - 约翰逊综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停药
血小板减少症	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0–1 级
	4 级	永久停药
其他免疫相关性不良反应	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2 级或 3 级胰腺炎 2 级心肌炎 *	暂停给药，直至改善至 0–1 级
	2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	永久停药
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎 3 级或 4 级心肌炎 3 级或 4 级肾炎 4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	
复发或持续的不良反应	复发性 3 级或 4 级（除非上边提到的内分泌疾病另有规定） 未次给药后 12 周内 2 级或 3 级不良反应未改善到 0–1 级（除外内分泌疾病） 未次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至 ≤10mg/ 天强的松等效剂量	永久停药
输液相关反应	1 级	降低滴速，并密切监测任何恶化情况。可考虑预治疗，用于预防后续输液反应。
	2 级	降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。可考虑预治疗，用于预防后续输液反应。
	3 级或 4 级	永久停药

注：不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）。
* 心肌炎经治疗改善到 0–1 级后重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

特殊人群
肝功能不全
目前本品尚无针对中度或重度肝功能损伤患者的研究数据，中度或重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。
肾功能不全
目前本品尚无针对重度肾功能损伤患者的研究数据，重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度或中度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。
儿童人群
尚无本品在 18 岁以下患者的临床试验资料。
老年人群
老年人（≥65 岁）建议在医生的指导下慎用，无需进行剂量调整。

给药方法
本品应在专业医生指导下静脉输注给药，采用无菌技术进行稀释。输注宜在约 60 分钟（±10 分钟）完成。本品不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。
给药前药品的稀释指导如下：

溶液制备和输液
- 请勿摇晃药瓶。
- 卡度尼利单抗注射液必须在稀释 / 混合后立即使用。如果卡度尼利单抗稀释液不能立即使用而需要存储时，配制完的稀释液到完成输注的总存储时间不应超过 4 小时（冰箱 2-8°C 冷藏或室温）。给药前应目测注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种无色至淡黄色澄明液体，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
- 抽取卡度尼利单抗注射液，使用含生理盐水（0.9%（w/v）氯化钠注射液）的静脉注射袋配制，制备终浓度范围为 0.2 - 5.0mg/mL。将稀释液轻轻翻转混匀。
- 冷藏后，药瓶和 / 或静脉输液袋必须在使用前恢复至室温。输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热源、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.22 或 0.2 μm）。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 本品仅供一次性使用。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

【不良反应】

临床试验经验
本说明书描述了在临床试验中观察到的可能与卡度尼利单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同患者人群和各种不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

单药治疗
本产品单药治疗的安全性信息来自 4 项单药临床研究（AK104-101[N=119]、AK104-201[N=240]、AK104-202[N=68]、AK104-204[N=34]，共计 461 例）。肿瘤类型包括宫颈癌（N=122）、非小细胞肺癌（N=72）、鼻咽癌（N=34）、肝细胞癌（N=28）、食管鳞癌（N=24）、黑色素瘤（N=21）、间皮瘤（N=20）、子宫内膜癌（N=12）、卵巢癌（N=11）、小细胞肺癌（N=11）、结直肠癌（N=10）、胃癌（N=10）、三阴乳腺癌（N=9）、神经内分泌癌（N=7）、管细胞癌（N=6）、胆管癌（N=5）、肾癌（N=5）、胰腺癌（N=4）、前列腺癌（N=3）、肉瘤（N=3）、食管癌（N=3）、头颈部鳞状细胞癌（N=3）、其他类型肿瘤（N=38）。上述研究中 325 例患者接受 6mg/kg 每 2 周 1 次本品治疗，136 例患者接受其他剂量本品治疗。本品中位给药时间为 2.79 个月（范围：0.5-31.9 个月），中位给药次数为 6 次（范围：1-56 次）。47.1% 的患者接受本品治疗 ≥3 个月，26.9% 的患者接受本品治疗 ≥6 个月，14.1% 的患者接受本品治疗 ≥12 个月。

接受本品单药治疗的 461 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 84.4%。发生率 ≥10% 的不良反应包括：皮疹（24.1%）、贫血（18.0%）、甲状腺功能减退症（16.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（14.3%）、丙氨酸氨基转移酶升高（13.4%）、瘙痒症（10.8%）和蛋白尿（10.0%）。3 级及以上不良反应发生率为 24.1%，其中发生率 ≥1% 的包括贫血（3.7%）、输液相关反应（2.0%）、低钾血症（1.3%）、血小板计数降低（1.1%）。

联合治疗
本品联合治疗的安全性信息来自 2 项双盲试验（AK104-302[N=305]、AK104-303[N=226]），肿瘤类型包括胃腺癌（N=242）、胃食管结合部腺癌（N=63）和宫颈癌（N=226）。531 例患者均接受 10mg/kg 每 3 周 1 次本品治疗。本品中位给药时间为 6.60 个月（范围：0.5-23.6 个月），中位给药次数为 8 次（范围：1-34 次）。77.4% 的患者接受本品治疗 ≥3 个月，54.0% 的患者接受本品治疗 ≥6 个月，28.8% 的患者接受本品治疗 ≥12 个月。

接受本品联合治疗的 531 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 96.0%。发生率 ≥10% 的不良反应包括：中性粒细胞计数降低（45.2%）、血小板计数降低（40.9%）、白细胞计数降低（40.3%）、贫血（39.0%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（25.6%）、皮疹（22.4%）、呕吐（20.5%）、发热（20.3%）、甲状腺功能减退症（20.0%）、丙氨酸氨基转移酶升高（19.6%）、食欲减退（16.9%）、低蛋白血症（16.2%）、低钾血症（14.9%）、疲乏（14.5%）、腹泻（13.0%）、高脂血症（12.4%）、血胆红素升高（12.2%）、血胆红素升高（11.9%）、体重降低（11.3%）、甲状腺功能亢进症（10.7%）、淀粉酶升高（10.2%）和瘙痒症（10.0%）。3 级及以上不良反应发生率为 73.8%，其中发生率 ≥1% 的包括：中性粒细胞计数降低（26.0%）、血小板计数降低（21.8%）、白细胞计数降低（15.6%）、贫血（13.4%）、低钾血症（7.3%）、淋巴细胞计数降低（5.1%）、皮疹（4.3%）、高脂血症（3.4%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（3.2%）、疲乏（2.8%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（2.4%）、腹泻（2.3%）、高血糖症（2.3%）、输液相关反应（2.1%）、食欲减退（1.9%）、低钠血症（1.9%）、肝功能异常（1.9%）、超敏反应（1.9%）、呕吐（1.5%）、血胆红素升高（1.5%）、淀粉酶升高（1.5%）、脂肪酶升高（1.5%）、肝炎（1.5%）、体重降低（1.3%）、难受（1.3%）、肺部炎症（1.3%）、肾炎（1.3%）、糖尿病酮症酸中毒（1.3%）、蛋白尿（1.1%）和皮炎（1.1%）。

不良反应汇总表
表 2 列出了在临床研究中以单药治疗（461 例患者）或联合治疗（531 例患者）中观察到的不良反应。以下不良反应按照系统器官分类和发生频率列出：发生频率定义如下：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1,000 至 <1/100）、罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000）、十分罕见（<1/10,000）。在每个发生频率分组内，不良反应按首选术语的频率降序排列。本品单药治疗已知的不良反应亦可能在本品联合治疗期间发生，即使这些反应不在联合治疗的临床试验中报告。本品联合治疗的不良反应与本品和联合的药物均可能有关。

有关联合用药的其他安全信息，请参阅各联合治疗药物的说明书。

表 2 使用本品治疗患者的不良反应汇总表 *

单药治疗		联合治疗	
代谢及营养类疾病			
十分常见		低蛋白血症[1]、低钾血症、食欲减退[2]、高脂血症[1]	
常见	低蛋白血症[1]、高血糖症[1]、食欲减退、低钾血症	低钠血症、高血糖症[1]、低钙血症、低氯血症[1]、糖尿病酮症酸中毒[1]	
偶见	糖尿病酮症酸中毒[1]	电解质失衡	
全身性疾病及给药部位各种反应			
十分常见		发热、疲乏	
常见	发热、疲乏[1]	寒战、难受	
胃肠系统疾病			
十分常见		呕吐、腹泻[1]	
常见	腹泻[1]、恶心	胃炎[1]	
偶见	免疫介导的小肠结肠炎、胃炎[1]	免疫介导的小肠结肠炎、免疫介导性胰腺炎	
血液及淋巴系统疾病			
十分常见	贫血[10]	贫血[10]	
偶见		溶血性贫血	
皮肤及皮下组织类疾病			
十分常见	皮疹[11]、瘙痒症[12]	皮疹[11]、瘙痒症[12]	
常见		皮炎[13]	
偶见	皮炎[13]	史蒂文斯 - 约翰逊综合征	
内分泌系统疾病			
十分常见	甲状腺功能减退症[14]	甲状腺功能减退症[14]、甲状腺功能亢进症[15]	
常见	甲状腺功能亢进症[15]、甲状腺炎[16]	甲状腺炎[16]、肾上腺功能不全[17]、垂体炎[18]	
偶见	甲状腺疾病、肾上腺功能不全[17]、垂体炎[18]	甲状腺疾病	
肾脏及泌尿系统疾病			
十分常见	蛋白尿[19]	蛋白尿[19]	
常见		肾炎[20]	
偶见	肾炎[20]		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			
常见	骨骼肌肉疼痛[21]		
偶见	关节炎[22]、免疫介导性肌炎	关节炎[22]、肌炎[23]、肌无力、会格林综合征	
肝胆系统疾病			
常见		肝炎[24]、肝功能异常[25]	
偶见	肝炎[24]、肝损伤、肝功能异常[25]	肝损伤	
感染及侵染类疾病			
常见		上呼吸道感染	
偶见		感染[26]、阑尾炎[27]	
各类神经系统疾病			
常见		头痛	
偶见	多发神经病		
免疫系统疾病			
常见		超敏反应[28]	
偶见	超敏反应[28]		
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
常见	肺部炎症[29]	肺部炎症[29]	
各类损伤、中毒及操作并发症			
常见	输液相关反应	输液相关反应	
心脏器官疾病			
偶见	心肌炎[30]	心肌损伤、心肌炎[30]	
眼器官疾病			
偶见	葡萄膜炎[31]	葡萄膜炎[31]	
各类检查			
十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高[32]、丙氨酸氨基转移酶升高	天门冬氨酸氨基转移酶升高[32]、血小板计数降低[33]、白细胞计数降低[34]、中性粒细胞计数降低[35]、血胆红素升高[36]、淀粉酶升高[37]、丙氨酸氨基转移酶升高、体重降低	
常见	血小板计数降低[33]、白细胞计数降低[34]、中性粒细胞计数降低[35]、血胆红素升高[36]、血肌酸磷酸激酶升高[38]、甲状腺功能检查异常[39]	甲状腺功能检查异常[39]、淋巴细胞计数降低[40]、血乳酸脱氢酶升高、γ- 谷氨酰转移酶升高、脂肪酶升高	
偶见	淀粉酶升高[37]、淋巴细胞计数降低[40]、肾上腺皮质激素检查异常[41]、血肌酸磷酸激酶升高、脂肪酶升高、血肌酐升高	血肌酸磷酸激酶升高[38]、肾上腺皮质激素检查异常[41]、心肌酶谱异常[42]、血促皮质激素减少、血碱性磷酸酶升高	

* 表 2 所示的不良反应频率可能不完全归因于卡度尼利单抗，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物等的影响。
以下术语代表描述某种病症的一组相关事件；而不是单一事件。
[1] 低蛋白血症包括低蛋白血症、低白蛋白血症、血白蛋白降低、总蛋白降低、球蛋白降低、前白蛋白降低
[2] 食欲减退包括食欲减退、食欲障碍
[3] 高脂血症包括高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血胆固醇升高、低密度脂蛋白升高、血甘油三酯升高
[4] 高血糖症包括高血糖症、血葡萄糖升高、1 型糖尿病、糖尿病、糖尿病高渗昏迷、空腹血糖受损、葡萄糖耐量受损、糖化血红蛋白升高、糖化血清蛋白增高、果糖胺升高
[5] 低氯血症包括低氯血症、血氯低降低
[6] 糖尿病酮症酸中毒包括糖尿病酮症酸中毒、糖尿病酮症
[7] 疲乏包括疲乏、乏力、疲劳
[8] 腹泻包括腹泻、排便频率增加
[9] 胃炎包括胃炎、慢性胃炎
[10] 贫血包括贫血、缺铁性贫血、血红蛋白降低
[11] 皮疹包括皮疹、斑丘疹、掌跖红肿综合征、药疹、湿疹、寻麻疹、红斑、脓疱疹、水疱、斑状皮疹、类天疱疮、皮肤病损、皮肤刺激、皮肤毒性、皮肤反应、皮肤溃疡、丘疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹、瘙痒性皮疹、粟疹、多形性红斑
[12] 瘙痒症包括瘙痒症、瘙痒
[13] 皮炎包括皮炎、过敏性皮炎、痤疮样皮炎、特应性皮炎、神经性皮炎、扁平苔藓
[14] 甲状腺功能减退症包括甲状腺功能减退症、原发性甲状腺功能减退症
[15] 甲状腺功能亢进症包括甲状腺功能亢进症、继发性甲状腺功能亢进症、甲状腺毒危象、免疫介导性甲状腺功能亢进症
[16] 甲状腺炎包括自身免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、桥本甲状腺毒症、免疫介导性甲状腺炎
[17] 肾上腺功能不全包括肾上腺功能不全、糖皮质激素缺乏
[18] 垂体炎包括垂体炎、免疫介导性垂体炎、垂体功能减退症、淋巴细胞性垂体炎
[19] 蛋白尿包括蛋白尿、尿蛋白检出、尿蛋白反应、尿蛋白反应阳性、尿白蛋白阳性
[20] 肾炎包括肾炎、急性肾损伤、免疫介导性肾炎、肾病综合征、肾炎
[21] 骨骼肌肉疼痛包括骨骼肌肉疼痛、肢体疼痛、关节痛、背痛、肌痛、颈痛、腰肌疼痛
[22] 关节炎包括关节炎、免疫介导性关节炎、关节渗液
[23] 肌炎包括肌炎、免疫介导性肌炎
[24] 肝炎包括药物诱导的肝损伤、免疫介导的肝炎、免疫介导性肝脏疾病
[25] 肝功能异常包括肝功能异常、肝功检查异常
[26] 感染包括感染、局部感染、软组织感染
[27] 阑尾炎包括阑尾炎、穿孔性阑尾炎
[28] 超敏反应包括超敏反应、速发严重过敏反应、药物性超敏反应、过敏性休克、Ⅰ型超敏反应、输液相关超敏反应、速发过敏反应性休克
[29] 肺部炎症包括肺部炎症、免疫介导性肺病、间质性肺疾病、机化性肺炎、免疫介导性肺炎
[30] 心肌炎包括心肌炎、免疫介导性心肌炎
[31] 葡萄膜炎包括免疫介导性葡萄膜炎、葡萄膜炎、虹膜睫状体炎
[32] 天门冬氨酸氨基转移酶升高包括天门冬氨酸氨基转移酶升高、线粒体天门冬氨酸转氨酶升高
[33] 血小板计数降低包括血小板计数降低、免疫性血小板减少症、血小板减少症
[34] 白细胞计数降低包括白细胞计数降低、白细胞减少症
[35] 中性粒细胞计数降低包括原中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症
[36] 血胆红素升高包括血胆红素升高、血非结合胆红素升高、结合胆红素升高、高胆红素血症
[37] 淀粉酶升高包括淀粉酶升高、高淀粉酶血症
[38] 血肌酸磷酸激酶升高包括血肌酸磷酸激酶升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高
[39] 甲状腺功能检查异常包括血促甲状腺激素升高、游离三碘甲状腺原氨酸降低、血促甲状腺激素降低、游离三碘甲状腺原氨酸升高、甲状腺素升高、游离甲状腺素降低、游离甲状腺素升高、甲状腺激素降低、抗甲状腺抗体阳性、三碘甲状腺原氨酸减低
[40] 淋巴细胞计数降低包括淋巴细胞计数降低、淋巴细胞减少症
[41] 肾上腺皮质激素检查异常包括皮质醇降低、皮质醇异常、血皮质醇降低
[42] 心肌酶谱异常包括肌钙蛋白 I 升高、肌钙蛋白 T 升高

特定不良反应描述
本品的特定不良反应来自于上述 6 项临床试验共 992 例单药或联合治疗患者的安全性信息。上述研究中 325 例患者接受 6mg/kg 每 2 周 1 次本品单药治疗，136 例患者接受其他剂量本品单药治疗，531 例患者接受 10mg/kg 每 3 周 1 次本品联合治疗。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关性不良反应的详细管理指南详见【注意事项】。

免疫相关性肺炎
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 8 例（1.7%）患者发生免疫相关性肺炎，其中 4 级为 2 例（0.4%），3 级为 1 例（0.2%），2 级为 4 例（0.9%），1 级为 1 例（0.2%）。至发生免疫相关性肺炎发生的中位时间为 1.36 个月（范围：0.5-3.7 个月），中位持续时间为 2.04 个月（范围：0.9-8.7 个月）。1 例（0.2%）患者暂停本品治疗，4 例（0.9%）患者永久停用本品。8 例中 5 例（62.5%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 150mg/ 天（范围：75-300mg/ 天），中位给药持续时间为 0.85 个月（范围：0.3-4.1 个月）。8 例中 2 例（25.0%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.99 个月（范围：0.9-1.1 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 13 例（2.4%）患者发生免疫相关性肺炎，其中 5 级为 1 例（0.2%），3 级为 5 例（0.9%），2 级为 7 例（1.3%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 4.34 个月（范围：0.1-14.9 个月），中位持续时间为 3.25 个月（范围：0.2-16.3 个月）。7 例（1.3%）患者暂停本品治疗，6 例（1.1%）患者永久停用本品。13 例中 12 例（92.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 62.50mg/ 天（范围：40-150mg/ 天），中位给药持续时间为 1.46 个月（范围：0.4-3.6 个月）。13 例中 5 例（38.5%）患者已缓解。

免疫相关性肝炎
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 11 例（2.4%）患者发生免疫相关性肝炎，均为 3 级。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 0.95 个月（范围：0.5-26.0 个月），中位持续时间为 1.08 个月（范围：0.3-5.1 个月）。6 例（1.3%）患者暂停本品治疗，2 例（0.4%）永久停用本品。11 例中 4 例（36.4%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 67.5mg/ 天（范围：50-100mg/ 天），中位给药持续时间为 0.76 个月（范围：0.4-3.9 个月）。11 例中 9 例（81.9%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.46 个月（范围：0.3-5.1 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 11 例（2.1%）患者发生免疫相关性肝炎，其中 4 级为 6 例（1.1%），3 级为 5 例（0.9%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 1.97 个月（范围：0.7-13.5 个月），中位持续时间为 2.92 个月（范围：0.8-6.5 个月）。3 例（0.6%）患者暂停本品治疗，3 例（0.6%）永久停用本品。11 例中 9 例（81.8%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 125.00mg/ 天（范围：30-375mg/ 天），中位给药持续时间为 1.15 个月（范围：0.8-3.0 个月）。11 例中 6 例（54.5%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 2.53 个月（范围：0.8-6.5 个月）。

免疫相关性内分泌疾病
免疫相关性甲状腺功能减退
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 92 例（20.0%）患者发生甲状腺功能减退，其中 2 级为 45 例（9.8%），1 级为 47 例（10.2%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间为 2.63 个月（范围：0.3-19.4 个月），中位持续时间为 4.53 个月（范围：0.3-30.7 个月）。10 例（2.2%）患者暂停本品治疗，7 例（1.5%）患者永久停用本品。92 例中 47 例（51.1%）患者接受甲状腺激素替代治疗。92 例中 29 例（31.5%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 2.79 个月（范围：0.3-18.0 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 98 例（18.5%）患者发生甲状腺功能减退，其中 3 级为 1 例（0.2%），2 级为 70 例（13.2%），1 级为 27 例（5.1%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间为 3.88 个月（范围：0.6-19.4 个月），中位持续时间为 6.62 个月（范围：0.1-19.5 个月）。7 例（1.3%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。98 例中 81 例（82.7%）患者接受甲状腺激素替代治疗。98 例中 17 例（17.3%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 2.76 个月（范围：0.4-17.8 个月）。

免疫相关性高血糖症和 1 型糖尿病
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 21 例（4.6%）患者发生高血糖症或 1 型糖尿病，其中 4 级为 2 例（0.4%），3 级为 1 例（0.2%），2 级为 5 例（1.1%），1 级为 13 例（2.8%）。至高血糖症或 1 型糖尿病发生的中位时间为 1.87 个月（范围：0.4-17.9 个月），中位持续时间为 1.35 个月（范围：0.92-9.4 个月）。2 例（0.4%）患者暂停本品治疗，1 例（0.2%）患者永久停用本品。21 例中 7 例（33.3%）接受胰岛素 / 胰岛素类似物替代治疗，无患者接受皮质类固醇治疗。21 例中 10 例（47.6%）患者已缓解，2 例（9.5%）患者缓解但伴有后遗症，至缓解的中位时间为 0.49 个月（范围：0.3-1.8 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 19 例（3.6%）患者发生高血糖症或 1 型糖尿病，其中 4 级为 4 例（0.8%），3 级为 10 例（1.9%），2 级为 1 例（0.2%），1 级为 4 例（0.8%）。至高血糖症或 1 型糖尿病发生的中位时间为 2.79 个月（范围：0.1-16.0 个月），中位持续时间为 3.32 个月（范围：0.4-18.2 个月）。9 例（1.7%）患者暂停本品治疗，5 例（0.9%）患者永久停用本品。19 例中有 14 例（73.7%）患者接受胰岛素 / 胰岛素类似物替代治疗，有 1 例（5.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 75.00mg/ 天，给药持续时间为 0.23 个月。19 例中 5 例（26.3%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.28 个月（范围：0.4-3.3 个月）。

免疫相关性垂体炎
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 3 例（0.7%）患者发生垂体炎，其中 3 级为 2 例（0.4%），2 级为 1 例（0.2%）。至垂体炎发生的中位时间为 8.31 个月（范围 7.3-9.4 个月），中位持续时间为 9.86 个月（范围：0.2-14.4 个月）。3 例患者均暂停本品治疗，无患者永久停用本品。3 例中有 2 例（66.7%）患者接受皮质类固醇治疗，起始剂量为 50.00mg/ 天，给药持续时间为 9.33 个月。3 例患者中 1 例（33.3%）患者 0.23 个月后缓解但伴有后遗症，1 例缓解中。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 12 例（2.3%）患者发生垂体炎，其中 3 级为 4 例（0.8%），2 级为 6 例（1.1%），1 级为 2 例（0.4%）。至垂体炎发生的中位时间为 8.64 个月（范围 1.4-19.4 个月），中位持续时间为 2.91 个月（范围：0.3-15.4 个月）。8 例（1.5%）患者暂停本品治疗，1 例（0.2%）患者永久停用本品。12 例中有 4 例（33.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 68.75mg/ 天（范围：50-250mg/ 天），给药持续时间为 1.58 个月（范围：0.7-2.6 个月）。12 例中 1 例（8.3%）患者已缓解，至缓解的时间为 1.91 个月。

免疫相关性肾上腺功能不全
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 4 例（0.9%）患者发生肾上腺功能不全，其中 3 级为 1 例（0.2%），2 级为 3 例（0.7%）。至肾上腺功能不全发生的中位时间为 7.87 个月（范围 4.7-11.2 个月），中位持续时间为 8.03 个月（范围：5.3-28.5 个月）。2 例（0.4%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。4 例患者中 3 例（75.0%）患者接受皮质类固醇治疗，2 例（50.0%）缓解中。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 14 例（2.6%）患者发生肾上腺功能不全，其中 3 级为 1 例（0.2%），2 级为 9 例（1.7%），1 级为 4 例（0.8%）。至肾上腺功能不全发生的中位时间为 9.41 个月（范围 1.8-21.1 个月），中位持续时间为 1.89 个月（范围：0.5-11.4 个月）。9 例（1.7%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。14 例患者中 3 例（21.4%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 50.00mg/ 天（范围：40-50mg/ 天），中位给药持续时间为 1.71 个月（范围：0.3-3.9 个月）。14 例中 3 例（21.4%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.58 个月（范围：0.6-3.9 个月）。

免疫相关性皮肤不良反应
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 41 例（8.9%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 3 级为 3 例（0.7%），2 级为 15 例（3.3%），1 级为 23 例（5.0%）。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 1.02 个月（范围：0.0-19.5 个月），中位持续时间为 3.98 个月（范围：0.0-22.5 个月）。6 例（1.3%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。41 例中 1 例（2.4%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 66.67mg/ 天，给药持续时间为 0.03 个月。41 例中 24 例（58.5%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.76 个月（范围：0.0-7.1 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 32 例（6.0%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 3 级为 9 例（1.7%），2 级为 14 例（2.6%），1 级为 9 例（1.7%）。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 2.27 个月（范围：0.2-14.0 个月），中位持续时间为 1.51 个月（范围：0.0-14.5 个月）。10 例（1.9%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。32 例中 10 例（31.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 50.00mg/ 天（范围：50-150mg/ 天），中位给药持续时间为 0.44 个月（范围：0.0-14.1 个月）。32 例中 27 例（84.4%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.15 个月（范围：0.0-14.5 个月）。

免疫相关性非肠肌肉炎
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 6 例（1.3%）患者发生免疫相关性骨骼肌肉疾病，其中 3 级为 1 例（0.2%），2 级为 4 例（0.9%），1 级为 1 例（0.2%）。至免疫相关性骨骼肌肉疾病发生的中位时间为 1.08 个月（范围：0.0-10.8 个月），中位持续时间为 1.25 个月（范围：0.2-15.5 个月）。3 例（0.7%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品。6 例中 3 例（50.0%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 375.00mg/ 天（范围：50-1000mg/ 天），中位给药持续时间为 1.22 个月（范围：0.2-1.6 个月）。6 例中 5 例（83.3%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.15 个月（范围：0.2-2.1 个月）。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 7 例（1.3%）患者发生免疫相关性骨骼肌肉疾病，其中 3 级为 5 例（0.9%），1 级为 2 例（0.4%）。至免疫相关性骨骼肌肉疾病发生的中位时间为 5.19 个月（范围：0.6-18.9 个月），中位持续时间为 2.92 个月（范围：1.9-7.1 个月）。4 例（0.8%）患者暂停本品治疗，3 例（0.6%）永久停用本品。7 例中 4 例（57.1%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 68.75mg/ 天（范围：58.3-100mg/ 天），中位给药持续时间为 0.54 个月（范围：0.1-1.0 个月）。7 例中 2 例（28.6%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.40 个月（范围：1.4-1.4 个月）。

免疫相关性肾炎
在接受本品单药治疗的 461 例患者中，有 3 例（0.7%）患者发生免疫相关性肾炎，均为 3 级。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 3.75 个月（范围：0.5-16.9 个月），中位持续时间为 2.27 个月（范围：0.1-2.6 个月）。无患者暂停本品治疗，1 例（0.2%）永久停用本品。3 例中 2 例（66.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 1012.50mg/ 天（范围：150-1875mg/ 天），中位给药持续时间为 1.26 个月（范围：0.0-2.5 个月）。3 例中 1 例（33.3%）患者缓解，至缓解的时间为 2.27 个月。

在接受本品联合治疗的 531 例患者中，有 2 例（0.4%）患者

能发生在本品治疗期间或停药以后，可能累及多个组织器官。

对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。根据免疫相关性不良反应的严重程度，应暂停本品使用，给予皮质类固醇治疗，直至改善到 ≤1 级。皮质类固醇须在至少一个月的时间内逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应考虑使用非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗。

除非表 1 另有规定，对于 4 级的（包括任何危及生命的）、某些特定的 3 级的或任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，或未次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关不良反应未改善到 0-1 级，或未次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至 ≤10mg/ 天强的松等效剂量，应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肺炎报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎症状和体征及影像学异常改变（例如，局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润、呼吸困难和缺氧）。应排除感染和疾病相关性病因。发生 2 级免疫相关性肺炎时应暂停本品治疗，发生 3 级、4 级或复发性 2 级免疫相关性肺炎时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性肝炎

在接受本品单药治疗的患者中有免疫相关性肝炎报告（参见【不良反应】）。在本品治疗前患者应接受肝功能检查及评估。治疗期间应定期监测患者肝功能的变化及肝炎相应的症状和体征，并排除感染及与疾病相关的原因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。对于 2 级转氨酶或总胆红素升高，应暂停本品治疗。对于 3 级或 4 级转氨酶或总胆红素升高，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性内分泌疾病

免疫相关性甲状腺疾病

在接受本品单药治疗的患者中有甲状腺疾病的报告，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及其他甲状腺疾病（参见【不良反应】）。应密切监测患者甲状腺功能的变化及相应的症状和体征。对于症状性 2 级或 3-4 级甲状腺功能减退，应暂停本品治疗，并根据需要开始甲状腺激素替代治疗。对于症状性 2 级或 3-4 级甲状腺功能亢进，应暂停本品治疗，并根据需要给予抗甲状腺药物。当甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的相关症状和指标稳定，可根据临床需要重新开始本品治疗。应继续监测甲状腺功能，确保恢当的抗甲状腺药物治疗（参见【用法用量】）。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停本品治疗并给予皮质类固醇治疗。

免疫相关性高血糖症和 1 型糖尿病

在接受本品单药治疗的患者中有高血糖症和 1 型糖尿病的报告（参见【不良反应】）。治疗开始前，建议检查血糖水平等。在治疗过程中，应密切观察患者的临床症状，定期监测患者的相关实验室检查如血糖水平等，根据临床指征有需要时可行相关的其他检查。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。3-4 级高血糖症或 1 型糖尿病患者应暂停本品治疗，并继续监测血糖水平，确保适当的胰岛素替代治疗直至相关症状和指标稳定（参见【用法用量】）。

免疫相关性垂体炎

在接受本品单药治疗的患者中有垂体炎的报告（参见【不良反应】）。应监测垂体炎患者的体征和症状，并排除其他病因。发生 2-4 级垂体炎时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗直至相关症状和指标稳定。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。应继续监测垂体功能和激素水平，根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾上腺功能不全

在接受本品治疗的患者中有肾上腺功能不全的报告（参见【不良反应】）。应对肾上腺功能不全患者的体征和症状进行监测，并排除其他病因。发生 2-4 级肾上腺功能不全时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予皮质类固醇替代治疗直至相关症状和指标稳定。应继续监测肾上腺功能和激素水平，根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应报告（参见【不良反应】）。发生 1 级或 2 级皮肤不良反应时可继续本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生 3 级皮肤不良反应时应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生 4 级皮肤不良反应、确诊 Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性骨骼肌肉疾病

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性骨骼肌肉疾病报告（参见【不良反应】）。发生 1 级肌炎、关节炎时可继续本品治疗，并对症治疗。发生 2 级及以上肌炎、关节炎时应暂停本品治疗，建议风湿免疫学专家会诊，并对症治疗或进行皮质类固醇治疗。确诊 4 级炎性关节炎时应考虑永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾炎报告（参见【不良反应】）。在本品治疗前患者应接受肾功能检查及评估。治疗期间应定期监测患者肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。多数无症状患者出现血肌酐升高。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率，并排除其他原因导致的肾功能异常。对于 2 级血肌酐升高，应暂停本品治疗，给予皮质类固醇治疗。对于 3 级或 4 级血肌酐升高，建议肾病学专家会诊，并永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性胃肠炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性胃炎、腹泻及结肠炎报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有胃炎、腹泻和其他结肠炎症状包括腹痛、粘液便或血样便等。应排除感染和疾病相关性病因。发生 2 级或 3 级胃肠炎时应暂停本品治疗。发生 4 级或复发性 3 级胃肠炎时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心脏疾病

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性心脏疾病报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现心肌炎的临床症状和体征。对于疑似免疫相关性心肌炎的患者，建议心脏病学专家会诊，进行充分的评估以确认病因或排除其他病因，并进行心电图、心肌酶谱或心功能等相关检查。发生 2 级心肌炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗。心肌炎恢复至 0-1 级后能否重新开始本品治疗的安全性尚不明确。发生 3 级或 4 级心肌炎时，应永久停止本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，应密切监测心电图、心肌酶谱、心功能等（参见【用法用量】）。

免疫相关性血液疾病

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性血液疾病报告（参见【不良反应】）。在本品治疗前患者应接受血常规检查及评估。治疗期间应定期监测患者血常规的变化及有无出血倾向和贫血的症状、体征，并排除其他病因及合并用药因素。如发生血液疾病，应增加血常规检测频率。对于 3 级及以上贫血及血小板减少，应暂停本品治疗，并积极明确原因，及时给予对症支持治疗，直至改善至 0-1 级，根据临床判断是否给予皮质类固醇治疗及是否可重新开始。对于 4 级血小板减少症或明确诊断 3 级或 4 级溶血性贫血、溶血性尿毒症综合征、获得性血友病应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性胰腺炎和实验室异常

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性胰腺炎和实验室异常报告（参见【不良反应】）。治疗期间应注意胰腺炎相应的症状和体征。如发生 3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高，应暂停本品治疗，密切观察有无胰腺炎症状，并排除其他原因导致的淀粉酶 / 脂肪酶异常，如有急性胰腺炎正据按胰腺炎处理。2 级或 3 级胰腺炎应暂停本品治疗，并考虑给予皮质类固醇治疗。4 级胰腺炎，建议消化科专家会诊，并应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

其他免疫相关性不良反应

此外，在接受本品治疗的患者中报告了其他有临床意义的免疫相关性不良反应，包括虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、多发神经病等（参见【不良反应】）。其他抗 PD-1/PD-L1/CTLA-4 抗体也报告了未曾在本品治疗中观察到的其他免疫相关性不良反应。

对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，除非表 1 另有规定，首次发生 2 级或 3 级免疫相关性不良反应，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗。对于任何复发性 3 级免疫相关性不良反应（内分泌疾病除外）和 4 级免疫相关性不良反应，必须永久停止本品治疗，根据临床指征，给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

异体造血干细胞移植并发症

在抗 PD-1 抗体产品中，在治疗开始前或终止后进行异体造血干细胞移植（HSCT），均有致命和严重并发症报道。移植相关并发症包括超急性移植物抗宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、降低强度预处理后发生的肝静脉闭塞性疾病（VOD）和需要皮质类固醇治疗的发热综合征。需要密切监测患者的移植相关并发症，并及时进行干预。需要评估同种异体 HSCT 之前或之后使用本品治疗的获益与风险。

输液相关反应

在接受本品治疗的患者中已观察到输液相关反应 / 超敏反应（参见【不良反应】）。输液期间需密切观察患者的临床症状和体征，包括发热、潮热、寒战、僵硬、头晕、低血压、胸部不适、呼吸困难、呼吸急促、皮疹、荨麻疹、红斑、瘙痒、血管性水肿、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或心动过速等，也可能发生罕见的危及生命的反应。

发生 1 级输液相关反应时，应降低滴速，并密切监测任何恶化情况；发生 2 级输液相关反应时，应降低滴速或暂停给药，必要时给予适当的药物治疗，当症状缓解后可考虑恢复本品治疗并密切观察；出现 1 级或 2 级输液相关反应的患者可考虑预治疗，用于预防后续输液相关反应。发生 3 级或 4 级输液相关反应 / 超敏反应时，必须立即停止输液并永久停止本品治疗，给予适当的药物治疗（参见【用法用量】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未开展过对驾驶和机械操作能力的影响研究。本品有疲乏的不良反应，建议患者在驾驶或操作机器期间慎用本品，直至确定本品不会对其产生不良影响。

配伍禁忌

在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其它医药产品经相同的静脉通道合并输注。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠女性使用本品的数据。基于本品的作用机制及药理毒理（参见【药理毒理】），除非临床获益大于风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌。以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。由于人 IgG 会分泌到母乳中，本品对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，故建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 4 个月内停止哺乳。

避孕

育龄女性在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后 4 个月内采取有效避孕措施。

生育力

尚未进行本品对两性生育力的研究，故本品对男性和女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

尚未确立本品在 18 岁以下患者中的安全性与疗效。

【老年用药】

在接受本品单药治疗的患者中 ≥65 岁的老年患者占所有患者数的 22.1%（102/461），在接受本品联合治疗的患者中 ≥65 岁的老年患者占所有患者数的 32.6%（173/531），未在老年患者中观察到明显安全性差异。群体药代分析显示，年龄对卡度尼利单抗的 PK 特征没有显著影响。建议老年患者应在医生指导下慎用，无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

本品是一种人源化免疫球蛋白 G1 双特异性抗体，尚未进行与其它药物药代动力学相互作用研究。因为单克隆抗体不经细胞色素 P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢，所以合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学。

考虑全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂干扰卡度尼利单抗药效学活性可能性，应避免在开始治疗前使用。如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状和体征，并进行适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机理

PD-1 受体主要表达于活化的 T 淋巴细胞表面，与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合可以抑制 T 细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的 PD-1 配体上调，通过这个通路信号传导可抑制激活的 T 细胞对肿瘤的免疫监视。

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 -4（CTLA-4）表达于活化的 CD4+ 和 CD8+T 细胞表面，与其配体 B7.1、B7.2 结合后可以抑制 T 细胞活性，是 T 细胞活性的负调节因子。

卡度尼利单抗是一种靶向人 PD-1 和 CTLA-4 的双特异性抗体，可阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体 PD-L1/PD-L2 和 B7.1/B7.2 的相互作用，从而阻断 PD-1 和 CTLA-4 信号通路的免疫抑制反应，促进肿瘤特异性的 T 细胞免疫活化。卡度尼利单抗在小鼠肿瘤模型中可见对肿瘤生长的抑制作用（参见【药理毒理】）。

药效学

受体占有率（RO）是测定本品是否发挥生物学活性的一个重要的药效动力学指标，给予晚期实体瘤的受试者卡度尼利单抗，在给药后第 2 天，6 mg/kg 剂量组的外周血 T 细胞上的 PD-1/CTLA-4 双受体占有率达到 80%。

未开展 QT 间期相关临床研究，暴露与 QT 间期相关性分析显示，卡度尼利单抗对 QT 间期没有显著影响。

药代动力学

本品的药代动力学数据来自于 9 项临床研究，共中 1099 例晚期恶性肿瘤患者纳入群体药代动力学分析，1234 例受试者（包括 267 例密集采样）纳入药代动力学分析。上述受试者分别接受本品静脉注射，0.2、0.5、1、2、4、6、10 mg/kg、450mg 剂量下每两周一次或 10、15、25 mg/kg 剂量下每三周一次，非房室模型分析结果显示在 0.2 mg/kg 至 25 mg/kg 剂量范围内，卡度尼利单抗峰浓度（C_{max}）和血药浓度 - 时间曲线下面积（AUC）随给药剂量成比例增加。卡度尼利单抗多次静脉输注后于第 15 周基本达到稳态，稳态暴露量未发现明显蓄积（平均蓄积比的范围为 1.02~1.27）。

吸收

本品采用静脉输注方式给药，因此生物利用迅速且完全。

分布

卡度尼利单抗的表观分布容积（V）的均值（CV%）为 7.88L（9.69%）。

消除

卡度尼利单抗的清除率随时间降低，基线清除率的均值（CV%）为 1.20 L/ 天（27.8%），稳态清除率的均值（CV%）为 0.970 L/ 天（32.8%），稳态清除率相比基线清除率平均降低（CV%）19.8%（54.3%）。单次静脉输注后，卡度尼利单抗的终末消除半衰期均值（CV%）为 5.44 天（18.4%）。

特殊人群药代动力学

尚未开展特殊人群的药代动力学临床研究。基于群体药代动力学分析，基线体重（34.0~133 kg）、年龄（19.0-85.0 岁）以及性别对卡度尼利单抗的药代动力学特征均无临床意义的显著影响。

儿童与青少年

本品尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肾损害

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在重度肾功能损害患者中尚无足够数据。

肝损害

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在中度或重度肝功能损害患者中尚无足够数据。

遗传药理学

本品尚未开展遗传药理学相关研究。

【临床试验】

宫颈癌

既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌

AK104-201 研究是一项在中国开展的多中心、开放性、Ib/II 期临床研究，其中宫颈癌队列是 II 期研究中的一个队列，可以观察卡度尼利单抗在复发或转移性宫颈癌患者中的有效性和安全性。入组既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者，均接受卡度尼利单抗单药治疗。研究排除了存在活动性自身免疫性疾病、人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性、活动性乙型肝炎病毒（HBV）或活动性丙型肝炎病毒（HCV）感染的患者，以及 ECOG 体能状态评分 ≥2 的患者。

患者接受卡度尼利单抗注射液 6mg/kg 静脉输注，每 2 周 1 次，直至研究者判断疾病进展、出现不可耐受的毒性。肿瘤影像学评估依据 RECIST v1.1 在前 54 周内每 8 周进行一次肿瘤评估，此后每 12 周进行一次肿瘤评估。

本研究共入组 111 例接受 6mg/kg 每 2 周 1 次本品单药治疗的复发或转移性宫颈癌患者，其中 2 例患者经独立影像评估委员会（IRRC）评估基线无可测量靶病灶，1 例受试者既往使用过 PD-1 抑制剂，9 例患者不满足宫颈癌复发难治定义（含铂方案有效且接受治疗 ≥4 个周期之后出现疾病进展；在接受含铂新辅助或辅助化疗（≥4 个周期）期间或结束后 6 个月内出现疾病进展），最终纳入全分析集（FAS）人群的有 99 例患者。

中位年龄为 51 岁（范围：27-73 岁），患者的 ECOG 体力状态评分 0、1 分别占 44.4%、55.6%。93.9% 为鳞癌，3% 为腺癌。所有患者入组时既往均接受过一线含铂双药化疗治疗，既往接受过二线系统性治疗的患者占 37.4%。既往使用过贝伐珠单抗的患者占 25.3%，既往接受过原发灶放疗的患者占 83.8%。基线 PD-L1 阳性（综合阳性评分 [CPS] ≥1）的患者占 63.6%，入组时患者有远处转移占 90.9%。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会 (IRRC) 根据 RECIST v1.1 评估的客观缓解率（ORR）。次要疗效终点包括 IRRC 评估的疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）、至缓解时间（TTR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。

截止 2022 年 1 月 7 日，中位随访时间为 15.61 个月，最后一位入组患者完成了至少 12 个月随访，关键有效性结果总结见表 3。

表 3 AK104-201 研究关键有效性结果

终点	卡度尼利单抗 6mg/kg，每 2 周 1 次 N=99
IRRC 根据 RECISTv1.1 评估的最佳总缓解	
客观缓解率（ORR），n（%）* （95%CI）	31（31.3） （22.4，41.4）
疾病控制率（DCR），n（%） （95%CI）	50（50.5） （40.3，60.7）
完全缓解（CR），n（%）	13（13.1）
部分缓解（PR），n（%）	18（18.2）
疾病稳定（SD），n（%）	19（19.2）
缓解持续时间（DoR）**	
中位 DoR(月，范围)	NR (2.00+，22.14+)
6 个月的 DoR 率（%，95%CI）	78.6 (58.4，89.8)
12 个月的 DoR 率（%，95%CI）	63.4 (42.6，78.4)
无进展生存期（PFS）**	
事件数（%）	65（65.7）
中位数（月，95%CI）	3.71（1.91，5.75）
6 个月的 PFS 率（%，95%CI）	39.0(28.8，49.2)
12 个月的 PFS 率（%，95%CI）	24.4 (15.6，34.2)
总生存期**	
事件数（%）	38 (38.4)
中位数（月，95%CI）	NR (11.33，NE)
6 个月的 OS 率（%，95% CI）	78.8(68.8，86.0)
12 个月的 OS 率（%，95%CI）	59.9(48.7，69.3)

缩写词：CI= 置信区间；NE= 无法估计；NR= 未达到

* 最佳总缓解为经确认的完全或部分缓解的患者

** 基于 Kaplan-Meier 估计值

按照肿瘤组织中 PD-L1 表达状态分析：在 99 例患者中，63 例患者基线 PD-L1 阳性（CPS≥1），IRRC 根据 RECISTv1.1 评估的经确认的 ORR 为 41.3%（26/63，95% CI：29.0，54.4）；18 例患者基线 PD-L1 阴性（CPS ＜ 1），ORR 为 16.7%（3/18，95% CI：3.6，41.4）；18 例患者 PD-L1 表达未知。

持续、复发或转移性宫颈癌的一线治疗

AK104-303 是一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲的 III 期研究，该研究评价了卡度尼利单抗联合紫杉醇和铂类化疗药物联合或不联合贝伐珠单抗在既往未接受过针对持续、复发或转移性疾病的全身系统治疗的宫颈癌患者中的有效性和安全性。关键入组标准包括：病理类型为鳞癌、腺癌或腺鳞癌；不可接受根治性手术或根治性放化疗。排除了存在活动性自身免疫性疾病、原发性或继发性免疫缺陷、活动性乙型肝炎病毒（HBV）或活动性丙型肝炎病毒（HCV）感染的患者。随机分组按照是否接受贝伐珠单抗（是 vs 否）、既往是否接受过同步放化疗（是 vs 否）进行分层，共计入组 445 例受试者按照 1：1 随机分配至试验组（222 例）：使用卡度尼利单抗 10 mg/kg 紫杉醇 175 mg/m^2 和卡铂 AUC 4-5 或顺铂 50 mg/m^2 联合或不联合贝伐珠单抗 15 mg/kg，每 3 周静脉注射一次；或对照组（223 例）：使用安慰剂 10 mg/kg 联合紫杉醇 175 mg/m^2 和卡铂 AUC 4-5 或顺铂 50 mg/m^2 联合或不联合贝伐珠单抗 15 mg/kg，每 3 周静脉注射一次。

紫杉醇和铂类化疗药物最多给药 6 周期，卡度尼利单抗或安慰剂将持续给药至疾病进展或出现不可接受的毒性，或治疗满 2 年（如研究者认为受试者继续获益，可继续卡度尼利单抗或安慰剂治疗）；贝伐珠单抗将持续给药至疾病进展或出现不可接受的毒性。受试者在随机入组后 24 周内每 6 周 (±7 天) 进行一次肿瘤评估，25-51 周每 9 周 (±7 天) 进行一次肿瘤评估，51 周以后每 12 周 (±7 天) 进行一次肿瘤评估。主要终点是盲态独立中心评估（BICR）基于 RECISTv1.1 评估的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。次要终点包括研究者评估的 PFS，BICR 和研究者评估的客观缓解率（ORR）、持续缓解时间（DoR）。

试验组和对照组间人口统计学特征和基线疾病特征分布基本均衡。试验组和对照组的中位年龄分别是 55.8 和 55.2 岁，65 岁以下受试者分别占比 83.3% 和 83.4%，ECOG 1 分受试者分别占比 68.0% 和 61.0%，鳞癌分别占比 82.0% 和 84.3%，接受贝伐珠单抗治疗分别占比 59.9% 和 59.2%，既往接受过同步放化疗分别占比 48.2% 和 48.4%，仅有远处转移的分别占比 25.7% 和 24.2%，局部复发或持续（无论是否有远处转移）分别占比 74.3% 和 75.8%，接受顺铂治疗分别占比 41.4% 和 44.8%，PD-L1 CPS ＜ 1 分别占比 27.9% 和 24.2%，PD-L1 CPS 1 至＜ 10 分别占比 28.8% 和 30.5%，CPS ≥10 分别占比 41.0% 和 39.9%。

本研究在观察到 261 例 PFS 事件（约 76% 信息）时进行第一次期中分析，主要疗效终点为基于全分析集的 BICR 评估的 PFS。至数据截止日期（2023 年 09 月 04 日），试验组和对照组中位随访时间分别为 18.3 个月（95% CI：17.48，19.32）和 17.6 个月（95% CI：17.28，19.15），BICR 评估的 PFS 试验组较对照组显著延长，达到统计学显著，且具有明显的临床意义。BICR 评估的 PFS 具体数据见表 4，PFS Kaplan-Meier 曲线见图 1。

本研究在观察到 211 例 OS 事件（约 73% 信息）时进行第二次期中分析，主要疗效终点为基于全分析集的 OS。至数据截止日期（2024 年 04 月 30 日），试验组和对照组中位随访时间分别为 25.6 个月（95% CI：25.26，27.04）和 25.6 个月（95% CI：24.67，26.91），OS 期中分析结果显示，与接受对照组治疗的患者相比，接受试验组治疗的患者，总生存期显著延长，达到统计学显著，且具有明显的临床意义。OS 具体数据见表 4，OS Kaplan-Meier 曲线见图 2。

ORR、DoR 有效性结果详见表 4。

表 4 AK104-303 研究关键有效性数据（BICR 根据 RECIST v1.1 评估，全分析集）

	试验组 (N = 222)	对照组 (N = 223)
无进展生存期（PFS, BICR 评估）		
事件数 (%)	117 (52.7)	144 (64.6)
中位值 (月) 95% CI*	12.7 (11.6, 16.1)	8.1 (7.7, 9.6)
分层风险比 †(95% CI)	0.62 (0.49, 0.80)	
p 值 ‡	<0.0001	
12 个月无进展生存率 ,% (95% CI)*	51.1 (43.9, 57.8)	35.0 (28.3, 41.7)
总生存期		
事件数 (%)	93 (41.9)	118 (52.9)
中位值 (月) 95% CI*	NR(27.0, NA)	23.5 (18.5, 29.0)
分层风险比 †(95% CI)	0.67 (0.51, 0.88)	
P 值 ‡	0.0018	
12 个月生存率，%(95%CI)*	82.8 (77.2, 87.2)	73.8 (67.5, 79.1)
24 个月生存率，%(95%CI)*	60.9 (54.1, 67.1)	49.0 (42.1, 55.5)
客观缓解率（ORR）		
客观缓解率 (ORR) , n (%)	184 (82.9)	153 (68.6)
(95% CI)	77.3, 87.6	62.1, 74.6
完全缓解 (CR)	76 (34.2)	50 (22.4)
部分缓解 (PR)	108 (48.6)	103 (46.2)
缓解持续时间 DoR		
中位数 (月) 95% CI*	13.0 (10.5, 16.9)	8.2 (6.7, 11.7)
事件数 , (%)	180 (59.0)	250 (82.0)
中位值 (月) 95% CI*	7.0 (6.4, 8.4)	5.3 (4.5, 5.6)
分层风险比 †(95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	
单侧 P 值 ‡	<0.001	
客观缓解率（ORR）		
ORR , n (%)	199 (65.2)	149 (48.9)
(95% CI)	(82.2, 90.2)	(43.1, 54.6)
完全缓解 (CR) , n (%)	11 (3.6)	3 (1.0)
部分缓解 (PR) , n (%)	188 (61.6)	146 (47.9)
缓解持续时间（DoR）		
中位值 (月) 95% CI*	8.8 (7.0, 12.3)	4.48 (4.2, 5.2)

缩略语：CI = 置信区间；ITT = 意向性治疗；NE= 无法评估。

* 基于 Kaplan-Meier 估计值。

† 采用分层 Cox 比例风险模型估计试验组相对于对照组的风险比及对应的置信区间。分层因素包括 ECOG 评分 (0 vs 1)，PD-L1 表达 (SP263) (vCPS<=5% vs vCPS<5%) 和肝转移 (无 vs 有)，为随机时分层结果。

‡P 值来自分层 Log-Rank 检验，分层因素同上。

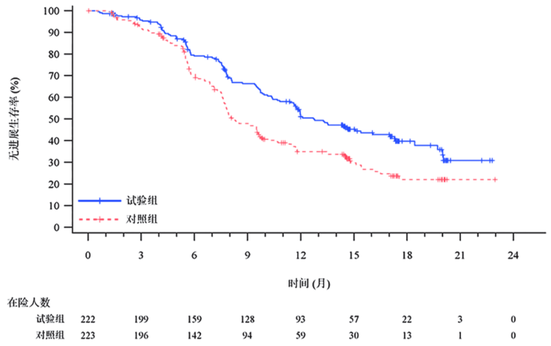

图 1 BICR 评估的无进展生存期（PFS）Kaplan-Meier 曲线 - 全分析集（数据截止日期为 2023 年 09 月 04 日）

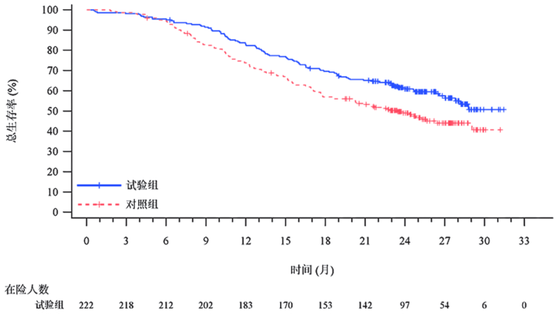

图 2 总生存期（OS）Kaplan-Meier 曲线 - 全分析集（数据截止日期为 2024 年 04 月 30 日）

胃及胃食管结合部腺癌

AK104-302 研究是一项随机、双盲、多中心 III 期临床研究，目的是比较卡度尼利单抗联合化疗与安慰剂联合化疗一线治疗不可手术切除的局部晚期、复发或转移性胃及胃食管结合部腺癌的有效性和安全性。入组 610 例未经系统性治疗的胃及胃食管结合部腺癌患者，根据分层因素 ECOG PS（0 vs 1）、PD-L1 表达（vCPS≥5% vs vCPS ＜ 5%）、肝转移（无 vs 有）进行区组随机，按照 1：1 比例随机分配到试验组（305 例）：使用卡度尼利单抗 + 奥沙利铂 + 卡培他滨，最多 6 个周期，每 3 周（Q3W）给药一次；随后进入卡度尼利单抗单药治疗期，Q3W；或对照组（305 例）：使用安慰剂 + 奥沙利铂 + 卡培他滨，最多 6 个周期，Q3W；随后进入安慰剂单药治疗期，Q3W。直至研究者判断不再获益或毒性不可耐受以先发生者为准。患者出现疾病进展但研究者评价仍可临床获益的继续接受卡度尼利单抗 10mg/kg Q3W 单药治疗。肿瘤评估首次用药后前 54 周内，每 6 周（±7 天）进行一次肿瘤评估，之后每 9 周（±7 天）进行一次肿瘤评估。治疗结束后每 1 个月（±7 天）进行一次生存随访。主要疗效终点为基于意向治疗（ITT）分析集的总生存期（OS）。次要疗效终点包括基于 PD-L1 CPS≥5（22C3）人群的 OS；基于 PD-L1 CPS≥5（22C3）人群及 ITT 分析集，由研究者根据 RECISTv1.1 评估的无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）等。

试验组和对照组间的人口统计学特征和基线疾病特征分布基本均衡。试验组和对照组的中位年龄分别是 63.7 岁和 64.3 岁，ECOG 评分 1 分占比分别是 77.0% 及 76.4%，试验组和对照组 PD-L1 表达（SP263）vCPS≥5% 受试者占比分别为 40.0% 和 40.3%，胃腺癌占比分别为 79.3% 及 75.7%，胃食管结合部腺癌占比分别为 20.7% 及 24.3%。

基于 ITT 分析集，试验组的 OS 明显优于对照组的 OS，风险比（HR）为 0.66（95% CI：0.54，0.81），分层 Log-rank 检验的单侧 p<0.001，降低了 34% 的死亡风险，达到了具有统计学意义的临床获益。ITT 分析集的 OS Kaplan-Meier 曲线如图 3 示，有效性结果见表 5。

表 5 AK104-302 研究的关键有效性数据

中位值 (月) 95% CI*	14.1 (12.1, 17.5)	11.1 (10.1, 12.5)	15.3 (11.2, NE)	10.9 (9.0, 12.9)
分层风险比 †(95% CI)	0.66 (0.54, 0.81)		0.58 (0.41, 0.82)	
单侧 P 值 ‡	<0.001		<0.001	
12 个月生存率 ,% (95% CI)*	56.6 (50.6, 62.1)	45.7 (39.8, 51.4)	57.7 (47.5, 66.5)	46.6 (37.8, 55.0)
无进展生存期（PFS）（研究者评估）				
事件数 , (%)	180 (59.0)	250 (82.0)	64 (55.2)	116 (82.9)
中位值 (月) 95% CI*	7.0 (6.4, 8.4)	5.3 (4.5, 5.6)	6.9 (5.6, 9.9)	5.5 (4.5, 5.8)
分层风险比 †(95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)		0.51 (0.37, 0.70)	
单侧 P 值 ‡	<0.001		<0.001	
客观缓解率（ORR）				
ORR , n (%)	199 (65.2)	149 (48.9)	79 (68.1)	74 (52.9)
(95% CI)	(82.2, 90.2)	(43.1, 54.6)	(58.8, 76.4)	(44.2, 61.3)
完全缓解 (CR) , n (%)	11 (3.6)	3 (1.0)	6 (5.2)	1 (0.7)
部分缓解 (PR) , n (%)	188 (61.6)	146 (47.9)	73 (62.9)	73 (52.1)
缓解持续时间（DoR）				
中位值 (月) 95% CI*	8.8 (7.0, 12.3)	4.48 (4.2, 5.2)	8.2 (5.6, 15.3)	4.8 (4.2, 6.8)

缩略语：CI = 置信区间；ITT = 意向性治疗；NE= 无法评估。

* 基于 Kaplan-Meier 估计值。

† 采用分层 Cox 比例风险模型估计试验组相对于对照组的风险比及对应的置信区间。分层因素包括 ECOG 评分 (0 vs 1)，PD-L1 表达 (SP263) (vCPS<=5% vs vCPS<5%) 和肝转移 (无 vs 有)，为随机时分层结果。

‡P 值来自分层 Log-Rank 检验，分层因素同上。

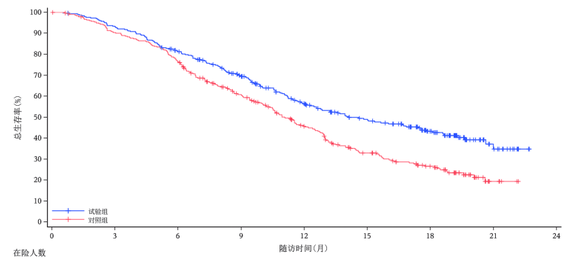

图 3 总生存期（OS）的 Kaplan-Meier 曲线—ITT 分析集

【药理毒理】

药理作用

PD-1 受体主要表达于活化的 T 淋巴细胞表面，与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合可以抑制 T 细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的 PD-1 配体上调，通过这个通路信号传导可抑制激活的 T 细胞对肿瘤的免疫监视。

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 -4（CTLA-4）表达于活化的 CD4+ 和 CD8+T 细胞表面，与其配体 B7.1、B7.2 结合后可以抑制 T 细胞活性，是 T 细胞活性的负调节因子。

卡度尼利单抗是一种靶向人 PD-1 和 CTLA-4 的双特异性抗体，可阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体 PD-L1/PD-L2 和 B7.1/B7.2 的相互作用，从而阻断 PD-1 和 CTLA-4 信号通路的免疫抑制反应，促进肿瘤特异性的 T 细胞免疫活化。卡度尼利单抗在小鼠肿瘤模型中可见对肿瘤生长的抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展卡度尼利单抗遗传毒性试验。

生殖毒性

尚未开展卡度尼利单抗生殖毒性试验。食蟹猴 4 周和 13 周重复给药毒性试验中，卡度尼利单抗对雌性和雄性生殖器官未见明显影响，对形态学上性成熟的雌性动物睾丸的正常精子生成、正常曲细精管相关细胞、精子生成各阶段的比例均未见明显影响。但研究中的部分动物尚未性成熟。

文献资料显示，PD-1/PD-L1 通路的一个主要功能是维持妊娠母体对胎儿的免疫耐受。在妊娠小鼠模型中，阻断 PD-L1 信号通路会破坏母体对胎鼠的耐受性，增加胎鼠流产；在 PD-1 基因敲除小鼠中已有免疫介导表乱的报道。妊娠食蟹猴给与 CTLA-4 单抗（伊匹木单抗）可见剂量相关的流产、死胎、早产（相应较轻的出生体重）增加以及胎仔死亡率