

核准日期：2021年08月03日
 修订日期：2021年09月23日
 修改日期：2022年06月22日
 修改日期：2023年01月10日
 修改日期：2023年08月30日
 修改日期：2023年11月21日
 修改日期：2024年04月24日
 修改日期：2025年03月11日
 修改日期：2025年04月24日

派安普利单抗注射液说明书

本品为附件条件批准上市，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：派安普利单抗注射液
 商品名称：安尼可
 英文名称：Penpulimab Injection
 汉语拼音：Pai'anpuli Dangkang Zhushuye
【成份】
 活性成份：派安普利单抗，通过 DNA 重组技术由中国金鼠卵巢细胞制得。
 辅料：醋酸钠，冰醋酸，山梨醇，聚山梨酯 80，和注射用水。
【性状】
 本品为无色至淡黄色澄明液体，可略带乳光。

【适应症】

- 本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍金淋巴瘤成人患者。基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间附件条件批准上述适应症。本适应症的完全批准将取决于正在计划开展中的确证性随机对照临床试验能否证实派安普利单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。
- 本品联合聚糖醇和卡铂适用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。
- 本品适用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌成人患者。
- 本品联合吉西他滨和顺铂适用于复发或转移性鼻咽癌的一线治疗。

【规格】

100mg（10mL）/瓶。

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量

- 经典型霍金淋巴瘤：本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为200 mg，每2周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 局部治疗失败的鼻咽癌：本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为200 mg，每2周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌：本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为200 mg，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 未经治疗的复发或转移性鼻咽癌：本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为200 mg，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

当派安普利单抗联合化疗给药时，应首先给予派安普利单抗静脉输注，间隔至少30分钟后再次给予化疗。另请参见化疗药物给药的处方信息（参见【不良反应】）。

有可能观察到非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿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，即使有疾病进展的初步证据，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，请参见1所述。有关免疫相关不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表1 推荐的派安普利单抗治疗调整方案			
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	
	4级	永久停药	
腹泻及结肠炎	2级或3级	暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级	
	4级	永久停药	
肝炎	2级，天门冬氨酸氨基转移酶（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＞5倍ULN，或TBIL＞3倍ULN	永久停药	
肾炎	2级或3级，血肌酐升高	暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级	
	4级血肌酐升高	永久停药	
内分泌疾病	症状性2级或3级甲状腺功能减退	暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级	
	症状性2级或3级甲状腺功能亢进		
	症状性2级或3级垂体炎		
	症状性2级或3级肾上腺功能不全		
	1型糖尿病或3级高血糖症		
皮肤不良反应	4级甲状腺功能减退	暂停给药，直至改善至0-1级	
	4级甲状腺功能亢进		
	4级垂体炎		
	3级或4级肾上腺功能不全		
	1型糖尿病伴4级高血糖症		
免疫系统不良反应	3级	暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级	
	4级，剥脱性皮炎、史蒂文斯-约翰综合征（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	
神经系统不良反应	2级外周神经毒性	暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级	
	3级重症肌无力		
	3级或4级外周神经性疼痛		
其他免疫相关性不良反应	3级或4级血糖淀粉酶升高或脂肪酶升高	暂停给药，直至改善至0-1级	
	2级或3级胰腺炎		
	2级或3级溶血性贫血		
	2级或3级首次发生的其他免疫相关性不良反应		
	4级胰腺炎或任何级别的其他胰腺炎		
复发或持续的不良反应	复发性3级或4级（除外内分泌疾病）	永久停药	
	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/天的松等效剂量		
输液相关反应	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	
	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）。

* 心肺疾病经治疗改善到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重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能损害患者不推荐使用。轻度肝功能损害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不全患者的研究数据，重度肾功能损害患者不推荐使用。轻度或中度肾功能损害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。

儿童及成人

尚无本品在18岁以下患者中的临床试验资料。

老年人群

本品目前在＞65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，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。输液宜在60分钟内完成，无法耐受的患者可延长至120分钟。本品不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。

给药前需仔细阅读如下：

溶液制备和输注

- 抽取2瓶本品注射液（200mg），转移到含有9mg/ml（0.9%）氯化钠溶液的静脉输液袋中，制备终浓度范围为1.0-5.0mg/ml。将稀释液轻轻翻转运匀。
- 从微生物学的角度，本品一经稀释必须在下述规定时间范围内使用完毕，中途不得冷冻（＜0℃）。本品配伍稀释稳定性研究表明，稀释配制后的样品在2-8℃避光可保存24小时，该24小时包括20-25℃室内光照下最多保存6小时（6小时包括给药时间）。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0.2μm）。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 本品仅提供一次性使用。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的或上市后使用报告的且判断为可能与派安普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。

为了快速识别新的药品安全风险、加强本品安全性监测，请医疗机构专业人员通过说明书末尾的客户服务电话或国家报告系统报告任何与本品有关的疑似不良反应。

安全性数据总结

单药治疗

本品单药治疗的安全性信息来自4项单药临床试验AK105-101、AK105-201、AK105-202、AK105-204和2项双盲试验AK105-302、AK105-304的安慰剂组疾病进展后又接受派安普利单抗单药治疗的受试者，共涉及539例患者。肿瘤类型包括非小细胞肺癌（N=112），鼻咽癌（N=179），经典型霍金淋巴瘤（N=94），鼻咽癌（N=23），胃癌（N=21），卵巢癌（N=20），胰腺癌（N=11），食管鳞癌（N=11），胆管癌（N=58）。在上述临床试验中的539例受试者中，372例接受了200mg Q2W，151例200mg Q3W，7例10mg/kg Q2W，6例3mg/kg Q2W，3例1mg/kg Q2W的本品治疗。本品中位给药时间为125天（范围：1-1022天），42.1%的患者接受本品治疗≥6个月，25.6%的患者接受本品治疗≥12个月。

接受本品单药治疗的539例患者中，所有级别的不良反应（研究者判断与本品相关的不良反应）发生率为71.4%，最常见（发生率≥10%）的不良反应包括：甲状腺功能减退症、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常。

3级以上不良反应发生率为15.6%，发生率≥1%的3级及以上不良反应包括：贫血、高血压、低钠血症、皮疹和肺部感染。

与化疗联合治疗

本品与化疗联合治疗的安全性信息来自2项双盲试验：AK105-304（联合用药为顺铂和吉西他滨）和AK105-302（联合用药为紫杉醇和卡铂），涉及312例患者。患者均接受了200 mg每3周1次的本品治疗。本品中位给药时间为251.5天（范围：10-763天），67.0%的患者接受本品治疗≥6个月，34.3%的患者接受本品治疗≥12个月。

接受本品联合治疗的312例患者中，所有级别的不良反应（研究者判断与本品相关的不良反应）发生率为96.8%，最常见（发生率≥20%）的不良反包括：中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。

3级及以上不良反应发生率为75.0%，发生率≥2%的3级及以上不良反应包括：中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低、低钾血症、高脂血症、低钠血症、低钠血症和丙氨酸氨基转移酶升高。

本品不良反应总结

本品单药治疗已知的不良反应，即使可能尚未在本品联合化疗的临床研究中观察到，仍有可能在本品联合化疗的治疗中出现。以下不良反应按系统器官分类和发生率频率列出。频率定义为：十分常见（≥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）。在各个频率组中，不良反应按首述术语的频率降序排列。本品与化疗联合的不良反应与本品和化疗均有可能有关。

	单药治疗	与化疗联合
感染及免疫类疾病		
常见	肺部感染 ^a 、上呼吸道感染 ^a	
血液及淋巴系统疾病		
十分常见	贫血 ^a	贫血 ^a
免疫系统疾病		
偶见	输液相关反应 ^d	超敏反应 ^a
偶见	超敏反应 ^a	输液相关反应 ^d
内分泌系统疾病		
十分常见	甲状腺功能减退 ^c	甲状腺功能减退 ^c
常见	甲状腺功能亢进 ^a	甲状腺功能亢进 ^a
偶见	甲状腺炎 ^a 、糖尿病 ^a 、垂体炎 ^a 、甲状腺疾病 ^a 、甲状腺肿大	甲状腺炎 ^a 、甲状腺疾病 ^a 、肾上腺功能不全
代谢及营养类疾病		
十分常见		高脂血症 ^a 、食欲下降 ^a 、低钠血症 ^a 、低钾血症 ^a
常见		高脂血症 ^a 、高血糖症 ^a 、食欲下降 ^a 、低钠血症 ^a 、低钾血症 ^a
偶见		低血糖症 ^a 、低铁血症 ^a 、高血糖症 ^a 、低钙血症 ^a
神经系统疾病		
常见		异常感觉 ^a
偶见	头痛、头晕、神经损伤 ^b	
心血管疾病		
未知 ^{aa}	高血压 ^a 、心律不齐 ^a	高血压 ^a
未知 ^{aa}	心脏病 ^a	心脏病 ^a
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
十分常见		咳嗽 ^a 、肺部炎症 ^a
偶见	肺炎炎症 ^a	
偶见	呼吸困难	
胃肠系统疾病		
十分常见		恶心、呕吐
常见	腹泻 ^a 、便秘 ^{aa}	腹泻 ^a 、腹胀 ^{aa}
偶见	腹痛 ^a 、溃疡性结肠炎 ^{aa}	溃疡性结肠炎 ^{aa}
肝胆系统疾病		
常见	肝功能异常 ^{aa} 、肝炎 ^{aa}	肝功能异常 ^{aa}
皮肤及皮下组织类疾病		
十分常见	皮疹 ^{aa}	皮疹 ^{aa}
常见	瘙痒症 ^{aa}	瘙痒症 ^{aa} 、脱发、皮肤 ^{aa}
偶见	皮炎 ^{aa} 、银屑病	银屑病
偶见	剥脱性皮炎	
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
常见	骨骼肌肉疼痛 ^{aa}	骨骼肌肉疼痛 ^a
偶见	关节炎	关节炎
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见		疲乏 ^{aa}
常见	发热 ^a 、疲乏 ^{aa}	发热 ^a 、外周水肿 ^{aa}

偶见	外周水肿 ^{aa}	
肾脏及泌尿系统疾病		
常见	蛋白尿 ^{aa}	肾炎 ^{aa}
偶见	肾炎 ^{aa}	
各类检查		
十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常 ^{aa}	中性粒细胞计数降低 ^a 、白细胞计数降低 ^a 、血小板计数降低 ^a 、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血红蛋白降低 ^a 、γ-谷氨酰转氨酶升高、血尿酸升高、肌酐清除率降低 ^a
常见	白细胞计数降低 ^a 、中性粒细胞计数降低 ^a 、γ-谷氨酰转氨酶升高、血小板计数降低 ^a 、胆红素升高 ^a 、血尿酸升高 ^a 、血碱性磷酸酶升高、血肌酐升高、血红蛋白降低 ^a 、淋巴细胞计数降低 ^a	血肌酐升高、血尿酸升高 ^a 、肌酐清除率降低 ^a 、血碱性磷酸酶升高、体重降低 ^a
偶见	肌酐清除率降低 ^a 、转氨酶异常 ^{aa} 、甲状腺素升高、血促皮质素减少 ^a	甲状腺素升高、体重增加、血促皮质素减少 ^a

表2所示的不良反应可能不完全归因于派安普利单抗，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物等的影响。

^{aa} 在本品批准上市后的使用过程中发现的心肌炎、剥脱性皮炎等不良反应，由于自发报告的人群数据未知，因此无法可靠地估计其发生率或确定其与药物暴露量之间的因果关系。选择收录上述事件时综合考虑了事件的严重程度、报告频率或与本品的因果关系。

以下术语表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。

- a 肺部感染包括肺部感染，感染性肺炎，细菌性肺炎，病毒性肺炎，非特异性肺炎，肺炎
- b 上呼吸道感染包括上呼吸道感染，鼻窦炎，鼻咽炎，扁桃体炎，气管炎
- c 贫血包括贫血，血红蛋白降低，缺铁性贫血，自幼细胞性贫血
- d 输液相关反应包括输液相关反应，输液相关超敏反应，输液部位反应，输液部位不适，输液部位过敏
- e 超敏反应包括超敏反应，速发过敏反应，速发过敏反应性休克，药物性超敏反应，速发严重过敏反应，I型超敏反应，过敏性休克
- f 甲状腺功能减退包括免疫介导性甲状腺功能减退，甲状腺功能减退症、继发性甲状腺功能减退症
- g 甲状腺功能亢进包括免疫介导性甲状腺功能亢进症，甲状腺功能亢进症
- h 甲状腺炎包括甲状腺炎，自身免疫性甲状腺炎，免疫介导性甲状腺炎
- i 糖尿病包括糖尿病，1型糖尿病，糖尿病酮症酸中毒
- j 垂体炎包括垂体炎，免疫介导性垂体炎
- k 甲状腺疾病包括自身免疫性甲状腺病，甲状腺疾病
- l 高脂血症包括高胆固醇血症，甘油三酯血症，高脂血症，血脂胆固醇升高，高甘油三酯升高，高脂血症I型，高脂血症II型，高脂血症IIIa型，高脂血症IIb型，高脂血症III型，高脂血症V型，非高密度脂蛋白胆固醇升高，低密度脂蛋白升高
- m 食欲下降包括食欲减退，食欲下降
- n 低钠血症包括低钠血症，血钠降低
- o 低钾血症包括低钾血症，血钾降低
- p 高血糖症包括高血糖症，葡萄糖升高，葡萄糖耐量下降
- q 低血糖症包括低血糖症，血糖物质降低
- r 低铁血症包括低铁血症，血铁降低
- s 低钠血症包括低钠血症，血清钠降低，电解质减少
- t 异常感觉包括异常感觉、感觉减退、感觉缺失
- u 神经损伤包括神经损伤，外周神经损伤，免疫介导的神经病
- v 高血压包括血压升高，高血压
- w 心律不齐包括心律不齐，期外收缩，室上性期外收缩，室上性心动过速，室性期外收缩，房颤，室性心律不齐，室性心率失常、心率失常、房性心动过速
- x 心肌炎包括病毒性心肌炎，心肌炎
- y 肺部炎包括肺部炎症，免疫介导性肺炎，间质性肺疾病，免疫介导性肺病
- z 腹泻包括腹泻，排便频率增加
- aa 便秘包括便秘，大便次数减少，排便困难
- bb 腹胀包括腹胀，肠胃气胀
- cc 腹痛包括腹痛，上腹痛，胃脘痛，腹部触痛，下腹痛
- dd 溃疡性结肠炎包括结肠炎，溃疡性结肠炎，免疫介导的小肠结肠炎，小肠结肠炎，自身免疫性结肠炎，显微镜下结肠炎
- ee 肝功能异常包括肝功能异常，肝功能异常，肝酶升高，肝酶异常，肝功能检查值升高
- ff 肝炎包括肝损伤，药物诱导的肝损伤，免疫介导的肝炎，免疫介导性肝损伤
- gg 皮疹包括皮疹，斑状皮疹，全身皮疹，荨麻疹，湿疹，斑丘疹，类天疱疮，糠疹，脓疱疹，扁平苔藓，药疹，丘疹样皮疹，瘙痒性皮疹，皮疹痒疹
- hh 痒疹症包括痒疹症，全身的痒疹，痒疹
- i 皮炎包括皮炎，过敏性皮炎，接触性皮炎，免疫介导性皮炎
- j 骨骼肌肉疼痛包括骨骼肌肉疼痛，胸廓肌肉骨骼疼痛，背痛，颈痛，肢体疼痛，腰肋疼痛，肢体不适，非心源性胸痛，关节痛、骨痛，肌痛
- kk 疲乏包括疲乏，乏力，不适
- ll 发热包括体温升高，体温过高，发热
- mm 外周水肿包括外周水肿，水肿，眼睑水肿，局部水肿，肿胀
- nn 蛋白尿包括蛋白尿，尿蛋白检出，蛋白尿，尿白蛋白阳性
- oo 肾炎包括肾损伤，系膜增生性肾小球肾炎，IgA肾病，亚急性肾损伤，急性肾损伤，免疫介导性肾炎，免疫介导性肾脏疾病、肾损害，肾功能损害
- pp 甲状腺功能检查异常包括甲状腺功能检查异常，甲状腺激素类升高，甲状腺素降低，游离三碘甲状腺原氨酸异常，血促甲状腺素升高、血促甲状腺激素降低，游离三碘甲状腺原氨酸降低，游离三碘甲状腺原氨酸升高，游离三碘甲状腺原氨酸异常，游离甲状腺素升高，游离三碘甲状腺原氨酸降低，三碘甲状腺原氨酸升高，抗甲状腺抗体阳性，甲状腺球蛋白升高
- qq 中性粒细胞计数降低包括中性粒细胞计数降低，中性粒细胞减少症，粒细胞缺乏症，粒细胞计数降低，发热性中性粒细胞减少症
- rr 白细胞计数降低包括白细胞计数降低，白细胞减少症
- ss 血小板计数降低包括血小板计数降低，血小板减少症
- tt 血红蛋白降低包括低蛋白血症，血红蛋白降低，前白蛋白降低
- uu 血红蛋白升高包括血红蛋白升高，结合胆红素升高，血结合胆红素升高，高胆红素血症，黄疸
- vv 血尿酸升高包括血尿酸升高，高尿酸血症
- ww 淋巴细胞计数降低包括淋巴细胞计数降低，T-淋巴细胞计数降低，CD4淋巴细胞降低，淋巴细胞减少症
- xx 体重降低包括体重降低，体重指数降低，体重异常下降，消瘦
- yy 转氨酶异常包括转氨酶异常，高转氨酶血症，转氨酶升高

特定不良反应描述

本品单药治疗的特定不良反应来自于4项单药临床试验AK105-101、AK105-201、AK105-202、AK105-204和2项双盲试验AK105-302、AK105-304的安慰剂组疾病进展后又接受派安普利单抗单药治疗的受试者，共涉及539例患者的安全性信息，与化疗联合的特定不良反应来自临床试验2项双盲试验AK105-304（联合用药为顺铂和吉西他滨）和AK105-302（联合用药为紫杉醇和卡铂），共涉及312例患者。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539例患者中，8例（1.5%）发生免疫相关性肺炎，其中1级为1例（0.2%），2级为4例（0.7%），3级为2例（0.4%），4级为1例（0.2%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为3.6个月（范围：1.7-14.2月），中位持续时间为1.2个月（范围：0.9-26.5月）。1例（0.2%）患者暂停本品治疗，4例（0.7%）患者永久停止本品治疗。8例中7例（87.5%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天的松等效剂量），中位起始剂量为75.0mg/天（范围：40.0-150.0mg/天），中位给药持续时间为0.5个月（范围：0.4-8.1月）。8例中2例（25.0%）患者缓解，至缓解的中位时间为5.6个月（范围：1.1-10.2月）。

在接受本品和化疗联用的312例患者中，8例（2.6%）发生免疫相关性肺炎，2级为6例（1.9%），3级为2例（0.6%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为6.4个月（范围：1.4-15.2月），中位持续时间为2.3个月（范围：1.0-20.9月）。6例（1.9%）患者暂停本品治疗，3例（1.0%）患者永久停止本品治疗。8例发生免疫相关性肺炎的患者中7例（87.5%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天的松等效剂量），中位起始剂量为100.0 mg/天（范围：62.5-100.0 mg/天），中位给药持续时间为1.3个月（范围：0.1-1.8月）。8例中2例（25.0%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.4个月（范围：1.3-1.5月）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品单药治疗的539例患者中，共3例（0.6%）患者发生了免疫相关性腹泻及结肠炎，其中2例发生免疫相关性腹泻，1例发生自身免疫性结肠炎，均为2级。至免疫相关性腹泻及结肠炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.6-10.1月），中位持续时间为0.7个月（范围：0.5-1.0个月）。3例（0.6%）患者均暂停本品治疗。3例患者中1例（33.3%）患者接受起始剂量为50 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为1.0个月。3例患者均已缓解，至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.5-1.0月）。

在接受本品和化疗联用的312例患者中，1例（0.3%）患者发生3级溃疡性结肠炎。至溃疡性结肠炎发生的时间为8.7个月，持续时间为2.8个月。该患者暂停本品治疗，接受起始剂量为75.0 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为0.6个月。

免疫相关性肝炎

在接受本品单药治疗的539例患者中，7例（1.3%）发生免疫相关性肝炎，1例（0.2%）2级，6例（1.1%）3级。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.4-11.7月），中位持续时间为2.5个月（范围：0.1-14.7月）。3例（0.6%）患者暂停本品治疗，2例（0.4%）患者永久停止本品治疗。7例发生免疫相关性肝炎的患者中4例（57.1%）患者接受起始剂量为50 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为1.0个月。3例患者均已缓解，至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.5-1.0月）。

在接受本品和化疗联用的312例患者中，6例（1.9%）发生免疫相关性肝炎，其中2级为1例（0.3%），3级为3例（1.0%），4级为2例（0.6%），至免疫相关性肝炎发生的中位时间为5.1个月（范围：1.6-10.5月），中位持续时间为2.5个月（范围：1.2-19.9月）。3例（1.0%）患者暂停本品治疗，3例（1.0%）患者永久停止本品治疗。6例发生免疫相关性肝炎的患者中5例（83.3%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天的松等效剂量），中位起始剂量为125 mg/天（范围：50.0-175.0 mg/天），中位给药持续时间为1.5个月（范围：0.6-2.1月）。6例中5例（83.3%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.7个月（范围：0.7-9.7月）。

免疫相关性肾炎

在接受本品单药治疗的539例患者中，7例（1.3%）发生免疫相关性肾炎，1例（0.2%）2级，6例（1.1%）3级。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.4-11.7月），中位持续时间为2.5个月（范围：0.1-14.7月）。3例（0.6%）患者暂停本品治疗，2例（0.4%）患者永久停止本品治疗。7例发生免疫相关性肾炎的患者中4例（57.1%）患者接受起始剂量为50 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为1.0个月。3例患者均已缓解，至缓解的中位时间为0.8个月（范围：0.4-2.5月）。7例患者中5例（71.4%）患者缓解，至缓解的中位时间为2.5个月（范围：0.1-3.7个月）。

在接受本品和化疗联用的312例患者中，6例（1.9%）发生免疫相关性肾炎，其中2级为1例（0.3%），3级为3例（1.0%），4级为2例（0.6%），至免疫相关性肾炎发生的中位时间为5.1个月（范围：1.6-10.5月），中位持续时间为2.5个月（范围：1.2-19.9月）。3例（1.0%）患者暂停本品治疗，3例（1.0%）患者永久停止本品治疗。6例发生免疫相关性肾炎的患者中5例（83.3%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天的松等效剂量），中位起始剂量为125 mg/天（范围：50.0-175.0 mg/天），中位给药持续时间为1.5个月（范围：0.6-2.1月）。6例中5例（83.3%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.7个月（范围：0.7-9.7月）。

免疫相关性肾炎

胸痛、呼吸困难、缺氧表现等），以及影像学异常改变（例如：局部玻璃样混浊、斑块样浸润）。既往存在肺部疾病（例如，慢性阻塞性肺病、非特异性间质性肺炎、肺纤维化等）的患者，不定期进行肺功能检查，疑似免疫相关性肺炎病例应采用影像学确诊、肺功能、动脉血氧饱和度等检查进行评估和确认，并排除感染（例如，痰/血/尿培养及药敏等检查）、疾病相关等其他病因。发生2级免疫相关性肺炎应暂停本品治疗，发生3级、4级或反复性2级免疫相关性肺炎或结膜炎应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性腹泻及结肠炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有腹泻和其他肠炎相关症状和体征，如腹痛、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时行影像学和/或内镜检查以确认。对于2级或3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗。对于4级免疫相关性腹泻或结肠炎应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肝炎的报告（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，及观察是否出现肝炎相应的症状和体征，并排除感染及与基础疾病相关的原因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。对于2级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。对于3级或4级免疫相关性肝炎，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

甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中有甲状腺功能紊乱的报告，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和甲状腺炎等（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临床症状和体征，考虑抗甲状腺自身抗体检查。

对于症状性2级或3级甲状腺功能减退（例如：无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等），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级甲状腺功能亢进（例如：无法解释的心悸、出汗、进食、体重减少等），应暂停本品治疗，并根据需要给予抗甲状腺药物。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停本品治疗并给予激素治疗。当甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的症状改善及甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要重新开始本品治疗。对于4级甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，须永久停用本品。应继续监测甲状腺功能，确保恰当的激素替代治疗。发生其他甲状腺疾病时应对患者甲状腺功能的变化进行监测。（参见【用法用量】）。

垂体炎

在接受本品治疗的患者中有垂体炎的报告（参见【不良反应】）。应密切监测垂体炎患者的症状和体征（包括垂体功能减退和继发性肾上腺功能不全），并排除其他病因。监测和评估垂体相关的激素水平，必要时进行功能试验，考虑垂体MRI检查和自身免疫性抗体检查。对于症状性2级或3级垂体炎，应暂停本品治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。对于4级垂体炎，必须永久停止本品治疗。应继续监测垂体功能、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治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症及1型糖尿病

在接受本品治疗的患者中出现了高血糖症（参见【不良反应】）。应密切监测患者的血糖水平或其他糖尿病症状和体征。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。对于1型糖尿病伴3级高血糖症，应暂停本品治疗。对于1型糖尿病伴4级高血糖症，须永久停用本品。应继续监测血糖水平，保证适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。

肾上腺功能不全

应密切监测患者是否出现肾上腺功能不全的症状和体征，并排除其他病因。监测和评估肾上腺功能相关的激素水平，必要时进行功能试验。对于症状性2级肾上腺功能不全，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至症状缓解。对于3级或4级肾上腺功能不全须永久停用本品。根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代治疗（参见【用法用量】）。

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾炎的报告（参见【不良反应】）。应定期监测患者是否出现肾功能的變化，及监测是否有肾炎相关的症状和体征。多数无症状患者出现肌酐升高。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。应排除肾功能损伤的其他病因。对于2级或3级肌酐升高，应暂停本品治疗，给予皮质类固醇升高。4级肌酐升高应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应的报告（参见【不良反应】）。应监测患者的强烈或广泛性的皮肤不良反应，及时记录病变的类型特征和程度变化，并排除其他病因。对于2级或3级皮肤，可在医生指导下继续本品治疗，并对对症治疗。局部或皮质类固醇治疗。发生3级皮疹时应暂停本品治疗，并对1级或2级进行局部皮质类固醇治疗。发生4级皮疹、剥脱性皮炎、SJS或TEN时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心肌炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性心肌炎报告，包括死亡病例（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，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因，并进行心电图筛查生物标志物等相关检查。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，心脏病恢复至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级心肌炎的患者应永久停止本品治疗，并给予皮质类固醇治疗。应密切监测心电图频谱、心功能等（参见【用法用量】）。

免疫相关性胰腺炎

应密切监测患者是否出现胰腺炎的临床症状和体征：在治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时进行血清淀粉酶或脂肪酶以及胰腺影像学检查。发生3级或4级血清淀粉酶升高或脂肪酶升高、2级或3级胰腺炎时，应暂停本品治疗。发生4级胰腺炎或任何胰腺复发性胰腺炎时，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性血小板减少症

应密切监测患者血小板水平及有出血血倾向的症状和体征（如牙龈出血、瘀斑、血尿等），并排除其他病因及合并用药因素。发生3级血小板减少时，应暂停本品治疗，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本品治疗。发生4级血小板减少时，永久停止本品治疗并积极对症处理，必要时给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性神经系统不良反应

外周神经毒性

接受本品治疗的患者中有免疫相关性神经损伤的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者的运动和感觉神经系统异常的症状和体征。发生2级外周神经毒性应暂停本品治疗，3级或4级外周神经毒性必须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

重症肌无力

应密切监测患者是否出现肌无力改变的症状和体征，并排除其他病因。必要时行心电图及乙酰胆碱受体抗体滴度等检测。发生2级重症肌无力应暂停本品治疗，给予口服吡斯的明治疗，可根据症状增加剂量，并考虑开始给予皮质类固醇治疗。3级或4级重症肌无力必须永久停止本品治疗，开始皮质类固醇治疗。根据临床指征给予皮下置换或静脉用两种球蛋白等治疗（参见【用法用量】）。

溶血性贫血

应密切监测患者是否出现溶血性贫血的临床症状和体征：发生2级或3级溶血性贫血时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，发生4级溶血性贫血的患者应永久停止本品治疗，给予皮质类固醇治疗，必要时请血液科会诊，如果激素治疗无效或恶化，给予免疫抑制剂（参见【用法用量】）。

其他免疫相关性不良反应

除上述免疫相关性不良反应之外，对于其他疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因。根据不良反应的严重程度，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，需要时给予皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在医生指导下皮质类固醇减量后重新开始派安普利单抗治疗。对于任何反复性3级或4级免疫相关性不良反应（除外内分泌疾病），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】）。

经典霍乱霍金淋巴瘤合并基因干细胞移植的并发症

在同类抗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报道。移植相关并发症包括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之前或之后使用抗PD-1抗体治疗的获益与风险。

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（参见【不良反应】），输液期间需密切观察临床症状和体征，包括发热、寒战、僵硬、瘙痒、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速等；也可能发生罕见的危及生命的反应。

对于发生1级输液相关反应的患者，在密切监测下可继续接受本品治疗；发生2级输液相关反应者，可降低滴速或暂停给药，可考虑用解热镇痛抗炎药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察；发生3级或4级输液相关反应时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】）。

对驾驶员和操作机器能力的影响

基于本品可能出现乏力等不良反应（参见【不良反应】），因此，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

本品尚未与其他医药产品进行配伍性研究，因此本品不得与其他医药产品混合，也不应与其他医药产品经相通的静脉通道合并输注。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用本品的数据。动物研究已显示PD-1阻断性抗体具有胚胎胎毒性（参见【药理毒理】）。已知人类IgG可通过胎盘屏障，作为一种人IgG1亚型抗体，本品可能会从母体转运至发育中的胎儿。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5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5个月内采取有效避孕措施。

生殖力

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。

【不良反应】

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

本品目前临床试验中≥65岁老年患者占所有患者数的21.3%，老年患者（≥65岁）与非老年患者（＜65岁）所有级别的药物不良反应发生率分别为74.6%和82.2%，3级及以上的药物不良反应发生率分别为34.8%和37.9%，导致暂停本品治疗的不利反应发生率分别为22.7%和21.8%，导致永久停止本品治疗的不利反应为3.9%和3.4%，临床试验中没有对老年患者进行特殊剂量调整。由于目前临床试验中老年患者人数有限，建议老年患者应在医生指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

本品是一种人源化单克隆抗体，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。

考虑其干扰本品药效学活性可能使用，避免在开始本品治疗前使用全身体质类固醇及其他免疫抑制剂。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体质类固醇及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

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】

作用机制

T细胞中表达的PD-1受体与其配体PD-L1和PD-L2结合，可抑制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。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断PD-1活性可抑制肿瘤生长。派安普利单抗是一种人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体（IgG1），可与PD-1受体结合，阻断其与PD-L1和PD-L2之间的相互作用，阻断PD-1通路介导的免疫抑制作用，包括抗肿瘤免疫反应（参见【药理毒理】）。

药理学

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代动力学指标，给予晚期实体瘤的受试者派安普利单抗，在给药后第2天，1 mg/kg剂量及其以上剂量的外周血T细胞上的PD-1受体占有率达到80%~100%。

药代动力学

本品的药代动力学学数据来自7项临床试验（AK105-101、AK105-201、AK105-202、AK105-203、AK105-204、AK105-301和AK105-302研究）的630例晚期恶性肿瘤患者的群体药代动力学分析，及31例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型药代动力学分析。上述患者每2周接受剂量为1、3、10 mg/kg或200 mg，或每3周接受200 mg本品。结果显示，单次给予本品后，在1-10 mg/kg剂量范围内派安普利单抗的药物暴露量（峰浓度C_{max}和药时曲线下面积AUC_{0-144h}）随给药剂量成比例增加。多次给药（200 mg，每2周1次）后，第3周期第15天根据峰浓度C_{max}计算的平均蓄积为1.84。

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

基于群体药代动力学分析，派安普利单抗注射液的平均稳态分布容积（±SD）为7.11±0.947L。

消除

基于群体药代动力学分析，派安普利单抗的平均清除率（±SD）为0.227±0.039 L/天，平均消除半衰期（±SD）为24.2±3.21天。

特殊人群药代动力学

儿童及青少年

本品尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肾损害

本品尚未开展直接评价肾功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能损害患者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

本品尚未开展直接评价肝功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肝功能损害患者未对本品药代动力学产生显著影响。本品在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】

经典霍乱霍金淋巴瘤

AK105-201研究为一项在既往经过至少二线系统性治疗的复发/难治经典型霍金淋巴瘤患者中开展的开放性、多中心、单臂、I/II期临床试验，评价派安普利单抗治疗的有效性和安全性。入组的患者为经中心实验室病理确诊，并且经过至少二线系统化疗治疗失败的复发或进展性经典霍乱霍金淋巴瘤成年患者，至少有一个可测量病灶（定义为淋巴瘤病变最长径≥1.5 cm或经外病灶的最长径≥1.0 cm，且FDG-PET-CT阳性病变），ECOG体力状态评分≤1分。结节性淋巴瘤细胞学为主的霍金淋巴瘤或炎区淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤侵犯、活动性自身免疫性疾病、间质性肺炎、既往使用过抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4抗体或任何其他针对T细胞共刺激或检查点途径的抗体或药物治疗、首次给药前90天内接受过自体造血干细胞移植、首次给药前4周内接受最后一次放疗或最后一次抗肿瘤治疗（化疗、靶向治疗或肿瘤栓基本等）、人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性、未治疗的慢性乙型肝炎或慢性乙型肝炎病毒（HBV）DNA超过500 IU/mL或活动性的丙型肝炎病毒均被排除。

患者接受派安普利单抗200 mg静脉输注，每2周1次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。治疗期间不允许升高或降低剂量，允许剂量延迟。肿瘤影像学评估采用增强CT和PET-CT，增强CT检查时间为筛选期、第8、16、24周以及之后的每12周，48周后每16周；PET-CT检查时间为筛选期、第8、16、24周。若在其他未计划进行PET-CT评估的时间点CT判定CR或PD，可以增加PET-CT检查。

入组94例患者均为中国患者，全分析人群（FAS）定义为：所有至少接受了1次任何剂量的派安普利单抗治疗，经中心实验室病理确认为cHL，且复发或难治，关于复发或难治的定义需符合以下要求之一：（1）挽救化疗后接受自体干细胞移植，之后复发或进展；（2）对于未接受自体干细胞移植的患者，则要求，第一线治疗须为全身多药联合化疗，后续化疗要求至少有一线治疗为全身多药联合化疗。对于难治患者，指疗程≥2周期未达PR，或者疗程≥4周期未达CR，如最佳疗效或结束原因为PD，则疗程数不作要求。对于复发患者，复发前至少接受过二线化疗。至数据截止时，符合上述FAS定义的患者共85例。

FAS人群中，患者中位年龄为31.9岁（范围：18-67岁），其中男性占61.2%。基线时，患者的ECOG体力状态评分均为0分或1分。最常见的病理亚型为结节硬化型（68.2%），入组时临床分期以III、IV期为主，占83.5%。基线合并B症状的患者占37.6%，24.7%患者基线存在骨髓浸润。所有患者既往均接受过化疗，接受中位化疗方案数为3个（范围：2-11），52.9%的患者既往接受化疗方案数≥2，16.5%既往接受过自体干细胞移植，48.2%既往接受过化疗。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRRC）参照Lugano2014淋巴瘤疗效评价标准评价的客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效（CR和PR的患者百分率）。次要疗效终点是由研究者评估的ORR、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）、至缓解时间（CTTR）和无进展生存期（PFS）。

85例患者中位随访时间为15.8月（范围：12.1-26.9月），其关键有效性结果总结见表3。

IRRC 评估,参照Lugano2014淋巴瘤疗效评价标准)		全分析人群(N=85)
有效性结果		
客观缓解率(ORR), n (%)		76 (89.4%)
(95%CI)*		(80.8% ,95.0%)
疾病控制率(DCR)(%)		82 (96.5%)
(95%CI)*		(90.0% ,99.3%)
完全缓解（CR）, n (%)		40 (47.1%)
部分缓解（PR）, n (%)		36 (42.4%)
疾病稳定（SD）, n (%)		6 (7.1%)
缓解持续时间(DoR)*		
事件数 n (%)		20 (26.3%)
中位数（月，95%CI）		NR（13.0, NE)
6个月的DoR率（%, 95%CI）		89.4%（80.0%, 94.6%）
12个月的DoR率（%, 95%CI）		74.9%（62.4%, 83.8%）
无进展生存期(PFS)*		
事件数 n (%)		26 (30.6%)
中位数（月，95%CI）		NR（NE, NE)
6个月的PFS率（%, 95%CI）		88.2%（79.2%, 93.5%）
12个月的PFS率（%, 95%CI）		72.1%（60.5%, 80.8%）

缩写词：CI=置信区间；NE=无法估计；NR=未达到。
* 双侧Clopper-Pearson95%CI
† 基于Kaplan-Meier估计值。
本适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的有条件批准。本适应症是完全批准将取决于正在计划开展的确定性随机对照临床试验能否证实派安普利单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

肺炎球菌疫苗

AK105-302是一项多中心、随机、双盲、III期临床研究，评价派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂一线治疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者的有效性和安全性。研究共入组350例未经系统治疗的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者，按照1:1随机分配至派安普利单抗200 mg+紫杉醇 175 mg/m²+卡铂（AUC 5），共4个周期（每3周1个给药周期），之后派安普利单抗200 mg Q3W维持治疗（试验组：n=175），或安慰剂+紫杉醇 175 mg/m²+卡铂（AUC 5），共4个周期（每3周1个给药周期），之后安慰剂Q3W维持治疗（对照组：n=175）。两组患者接受治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。试验组中，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派安普利单抗200 mg Q3W单药治疗；对照组中，患者出现疾病进展后可交叉接受派安普利单抗200 mg Q3W单药治疗。患者随访之后54周内以每6周1次、54周之后每12周1次按照RECIST v1.1进行评估随访。患者出组之后每3个月进行一次生存随访。主要疗效终点为由独立影像评估委员会（IRRC）评估的无进展生存期（PFS），次要疗效终点包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）等。

两组间的基线特征基本均衡。试验组和对组中位年龄分别为61.5岁和62.9岁。ECOG评分1分的分别占74.3%和76.0%。PD-L1 TPS表达状态<1%者分别占33.7%和32.6%，1%-49%者分别占48.0%和48.6%，PD-L1≥50%者均占18.3%。有吸烟史的分别占89.1%和86.9%。入组临床分期IV期的分别占86.9%和85.1%。

根据IRRC评估，派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂组的PFS显著优于安慰剂联合紫杉醇和卡铂组。风险比（HR）为0.40（95%CI: 0.29, 0.54），分层Log-rank检验的单侧p值<0.00001。IRRC评估的PFS的Kaplan-Meier曲线如图1示，有效性结果见表4。

表 4 AK105-302 研究中基于 IRRC 评估的关键有效性数据(ITT 人群)

	派安普利单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 (N=175)	安慰剂 + 紫杉醇 + 卡铂 (N=175)
无进展生存期(PFS)		
事件数 n (%)	71 (40.6)	119 (68.0)
中位数（月）95% CI*	7.0 (5.6, 9.7)	4.2 (4.2, 4.3)
分层风险比† (95% CI)		0.40 (0.29, 0.54)
P 值‡		<0.00001
12 个月无进展生存率 ,%(95% CI)*	37.0 (26.6, 47.3)	3.8 (0.8, 10.7)
总生存期(OS)		
事件数 n (%)	28 (16.0)	38 (21.7)
中位数（月）95% CI*	NR (15.6, NR)	14.9 (12.8, NR)
分层风险比† (95% CI)		0.65 (0.40, 1.05)
客观缓解率(ORR)		
客观缓解率 (ORR), n (%)	122 (69.7)	76 (43.4)
(95% CI)	(62.33, 76.42)	(35.97, 51.12)
完全缓解 (CR), n (%)	8 (4.6)	2 (1.1)
部分缓解 (PR), n (%)	114 (65.1)	74 (42.3)
缓解持续时间(DoR)		
中位数（月）95% CI*	9.4 (4.44, NR)	3.0 (2.86, 3.15)

缩写词：CI=置信区间；IRRC=独立影像评估委员会；ITT=意向性治疗；NR=未达到。

* 基于Kaplan-Meier估计值。

† 基于分层Cox回归模型，随机时的PD-L1 TPS（<1% vs 1%-49% vs ≥50%）和性别（男性 vs 女性）为分层因素。

‡ P值采用分层Log-Rank单侧检验，随机时的PD-L1 TPS（<1% vs 1%-49% vs ≥50%）和性别（男性 vs 女性）为分层因素。

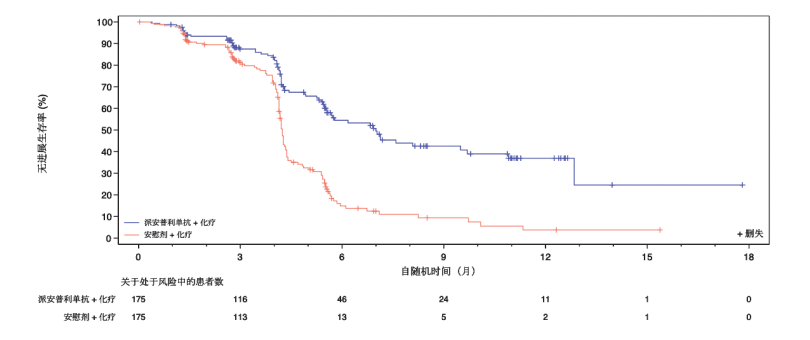


图 1 AK105-302 研究中 IRRC 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线(ITT 人群)

标准治疗失败的转移性鼻咽癌

AK105-202研究为一项多中心、单臂、开放、II期临床试验，目的是评价派安普利单抗治疗转移性鼻咽癌的有效性和安全性。入组患者经病理学确诊为非角化性分化型或未分化型，并且经过至少二线系统化疗治疗失败的转移性鼻咽癌成年患者。研究排除了活动性自身免疫疾病；既往接受过抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2或抗CTLA-4抗体，或任何其他针对T细胞共刺激或检查点途径的抗体或药物治疗；有临床证据的中枢神经系统转移；活动性HIV、HBV或者HCV感染；ECOG体能状态评分≥2的患者。

患者接受本品200 mg静脉输注，每2周给药1次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，治疗期间不允许升高或降低剂量，允许剂量延迟。肿瘤影像学评估基于RECIST v1.1标准，在研究阶段前12个月，每8周（±7天）一次，此后每12周（±7天）进行一次。

本研究的主要研究终点为由独立影像评估委员会（IRRC）根据RECIST v1.1评估在全分析集（FAS）人群中的ORR，定义为达到最佳疗效（BOR）为确认CR或PR的患者比例。次要研究终点为研究者评估的ORR以及由IRRC和研究者根据RECIST v1.1评估的终点包括疾病控制率（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）。

本研究入组130例患者，其中125例患者纳入全分析集（4例患者IRRC评估基线不存在可测量病灶，1例患者不满足既往接受二线及以上化疗失败要求）。全分析集中位年龄为49.6岁（范围：21-66岁），男性占76.0%，所有患者的ECOG评分均为0分（31.2%）或1分（68.8%），所有患者的组织学类型为非角化性癌，其中分化型占29.6%，未分化型占67.2%，分化类型未知占3.2%，36.8%患者既往接受过≥3线系统治疗，63.2%受试者既往接受过2线系统性治疗。所有患者入组时均有远处转移，最常见的转移部位为肺61.6%、骨49.6%及肝脏48.0%。

截止至2021年9月23日，中位随访时间为22.1个月（范围：0.9-30.0月），其关键有效性结果总结见表5。

有效性结果		全分析人群(N=125)
客观缓解率(ORR), n (%)		35 (28.0%)
(95%CI)		(20.3%, 36.7%)
疾病控制率(DCR)n(%)		62 (49.6%)
(95%CI)		(40.5%, 58.7%)
完全缓解 (CR), n (%)		1 (0.8%)
部分缓解 (PR), n (%)		34 (27.2%)
疾病稳定 (SD), n (%)		27 (21.6%)
缓解持续时间(DoR)		
事件数 n (%)		20 (57.1%)
中位数 (月, 95%CI)		NR (9.2, NE)
范围 (月)		(3.8, 24.9+)
6个月的 DoR 率 (% , 95%CI)		88.0% (71.2%, 95.3%)
12个月的 DoR 率 (% , 95%CI)		57.7% (39.2%, 72.4%)
无进展生存期(PFS)		
事件数 n (%)		93 (74.4%)
中位数 (月, 95%CI)		3.7 (1.9, 6.6)
6个月的 PFS 率 (% , 95%CI)		41.3% (32.2%, 50.2%)
12个月的 PFS 率 (% , 95%CI)		24.2% (16.7%, 32.6%)
总生存(OS)		N=130
事件数 n (%)		58 (44.6%)
中位数 (月, 95%CI)		22.7 (17.1, NE)
6个月的 OS 率 (% , 95%CI)		80.6% (72.4%, 86.6%)
12个月的 OS 率 (% , 95%CI)		66.4% (57.2%, 74.0%)
18个月的 OS 率 (% , 95%CI)		57.2% (47.5%, 65.8%)
24个月的 OS 率 (% , 95%CI)		44.8% (33.2%, 55.6%)