

核准日期：2022 年 07 月 19 日

修改日期：2022 年 09 月 20 日

修改日期：2023 年 01 月 09 日

修改日期：2023 年 11 月 29 日

普特利单抗注射液说明书

（本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用）

【药品名称】

通用名称：普特利单抗注射液

商品名称：普佑恒[®]

英文名称：Pucotenlimab Injection

汉语拼音：Puteli Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份：普特利单抗（重组人源化抗PD-1单克隆抗体）

辅料：组氨酸、D-甘露醇、聚山梨酯80（II）、盐酸

【性状】

本品为几乎无色至轻微黄色，轻微乳光至微乳光溶液。

【适应症】

1. 适用于不可切除或转移性的高度微卫星不稳定型（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）的晚期实体瘤患者
既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌患者；
既往至少一线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的其他晚期实体瘤患者；
2. 适用于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患者。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【规格】

100 mg（10 ml）/瓶

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

用于治疗 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤时的患者选择

在使用本品治疗前，首先需要明确 MSI-H/dMMR 的状态，应采用经过充分验证的检测方法确定存在 MSI-H 或 dMMR 方可使用本品治疗。

本品推荐剂量为 200 mg，静脉滴注，输液时间为 60 min（±15 min），每 3 周给药一次（Q3W），直到疾病进展或者出现不可耐受的毒性。

用于治疗黑色素瘤时的患者选择

本品推荐剂量为 3 mg/kg，静脉滴注 60 min（±15 min），每 3 周给药一次，直至出现疾病进展或者出现不可耐受的毒性。

已观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，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。有关暂停给药或永久停药的具体调整方案请见表 1。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

	严重程度‡	治疗调整方案
腹泻及结肠炎	2-3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级	永久停药
肺炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3-4 级或复发性 2 级	永久停药
肝炎	2级，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）/丙氨酸氨基转移酶（ALT）检测值大于正常值上限（ULN）的3-5倍或总胆红素（TBIL）检测值大于ULN的1.5-3倍	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级

	严重程度‡	治疗调整方案
	3-4 级, AST 或 ALT>5 倍 ULN 或总胆红素>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 2-3 级甲状腺功能减退, 2-3 级甲状腺功能亢进 2-3 级垂体炎 2 级肾上腺皮质功能不全 3 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级甲状腺功能减退 4 级甲状腺功能亢进 4 级垂体炎 3-4 级肾上腺皮质功能不全 4 级高血糖症或 1 型糖尿病	永久停药
皮肤不良反应	3级皮疹(可疑 Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症需永久停药)	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级皮疹或确认的 SJS 或 TEN	永久停药
其他免疫相关不良反应	1 级脑炎 2-3 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2 级胰腺炎 2 级免疫相关性心肌炎* 2-3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0-1 级
	≥2 级脑炎 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 3-4 级胰腺炎 3 级或 4 级免疫相关性心肌炎* 危及生命的或 4 级不良反应	永久停药
复发或持续的不良反应	复发性 3-4 级(除外内分泌疾病) 末次给药后 12 周内 2-3 级不良反应未改善到 0-1 级(除外内分泌疾病) 末次给药后 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
输液反应	2 级(如: 荨麻疹、瘙痒、发热、寒战等)	暂停给药, 待恢复后可考虑继续用药, 可适当降低输液速度, 输液时间可相应延长。若输液前未使用预防输液反应的药物, 可给予糖皮质激素、抗组胺药、解热镇痛药等并密切观察。

	严重程度‡	治疗调整方案
	3 级或 4 级	立即停止输注并采取适当的治疗措施，可参考过敏性休克治疗原则进行救治

‡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 5.0）。

*免疫相关性心肌炎经治疗改善到0-1级后能否重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

特殊人群

肝损伤

目前本品尚无针对中度或重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全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。

肾损伤

目前本品尚无针对中度或重度肾功能不全患者的研究数据，中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度肾功能不全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。

眼黑色素瘤

本品尚无针对眼黑色素瘤患者的研究数据，眼黑色素瘤患者不推荐使用。

儿童人群

本品在 18 岁以下儿童和青少年人群中应用的安全性和有效性尚不明确。无相关数据。

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

本品为静脉滴注，不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。

给药前药品的配制指导如下：

溶液制备和输液

- 使用前需仔细检查确认每瓶注射液包装无破损。
- 请勿摇动药瓶，配药前肉眼检查药品有无颗粒物及颜色变化。本品为几乎无色至轻微黄色，轻微乳光至微乳光溶液。如观察到可见颗粒物或颜色异常，应弃用该瓶。
- 若采用 3 mg/kg 给药剂量，患者每周期给药前需测量体重，体重保留小数点后一位，按测量体重计算给药剂量。如后期给药测量体重与首次给药体重比波动范围在±5%以内不必调整给药剂量。

- 在无菌条件下，用 0.9%氯化钠注射液稀释至终浓度在 1.0 mg/ml-10 mg/ml 范围内，上下轻轻颠倒混匀稀释后的药液。其中由于药物灌装存在误差范围，所以药物需按照注射器抽取体积为准，抽取的药物体积需计算在总体积内。

- 根据药物的给药量调整输液速度，确保输注时间为 60 min (± 15 min)。

- 当患者滴注结束时，需要使用适量的生理盐水进行冲管。

- 本产品不含防腐剂，从制备到给药前在室温保存时间不得超过 4 h，如不立即使用，配制后药液可在 2-8℃条件下保存不超过 24 h。

- 输注器选用带有无菌、无防腐剂、低蛋白结合在线滤膜（孔径大小 0.2 μm -5 μm ）。同一输注器不可给予其他药品。

- 药瓶中剩余的药物不可再使用。

【不良反应】

本说明书不良反应描述了在临床试验中观察到的判断为可能与普特利单抗相关的不良反应的发生率。由于临床研究是在不同条件下进行的，不同临床研究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

普特利单抗的安全性数据来自于5项共计329例患者接受普特利单抗单药治疗的临床研究，肿瘤类型包括：黑色素瘤（N=120）、结直肠癌（N=90）、肺癌（N=34）、胃癌（N=15）、膀胱癌（N=14）、子宫内膜癌（N=9）、乳腺癌（N=7）、食管癌（N=7）、卵巢癌（N=6）、肝癌（N=5）、肉瘤（N=4）、宫颈癌（N=3）、肾癌（N=2）、胰腺癌（N=2）、鼻咽癌（N=2）、胆管癌（N=1）、胆囊癌（N=1）、阑尾及盲肠区粘液腺癌（N=1）、胸腺癌（N=1）、胰腺神经内分泌癌（N=1）、纵膈神经内分泌肿瘤（N=1）、贲门神经内分泌肿瘤（N=1）、舌癌（N=1）、喉癌（N=1）。上述研究中193例接受了3 mg/kg每3周一次的普特利单抗治疗，各有6例、124例、6例分别接受1 mg/kg、200 mg、10 mg/kg每3周一次的普特利单抗治疗，普特利单抗的中位治疗持续时间为4.86个月（范围：2.10-13.54个月），43.4%的患者接受普特利单抗治疗 ≥ 6 个月，26.7%的患者接受普特利单抗治疗 ≥ 12 个月。

接受普特利单抗治疗的 329 例患者中所有级别的不良反应发生率为 89.7%，下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是所有已报告的基于研究者评估的药物不良反应。最常见的普特利单抗不良反应是：贫血、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常、高脂血症、血胆红素升高、体重降低、甲状腺功能减退症、白细胞减

少症、尿蛋白检出、皮疹、血葡萄糖升高、总蛋白降低、咳痰、中性粒细胞减少症、体重增加、乏力、发热。单药治疗所报告的大多数不良反应的严重程度为1级或2级，最常见的≥3级不良反应是：贫血、高脂血症、低钾血症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、呼吸道感染、γ-谷氨酰转移酶升高、呼吸困难、高血压、脂肪酶升高。导致终止研究药物的不良反应为10.3%。

不良反应汇总表

表2列出了普特利单抗在临床研究单药治疗中观察到的不良反应。按照系统器官分类和发生频率列出这些反应。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，不良反应按发生率从高到低依次排列。

表2 用普特利单抗治疗的患者的不良反应*

器官系统分类 (SOC)发生率分类	单药治疗 (n=329)
代谢及营养类疾病	
十分常见	高脂血症 ^a
常见	食欲减退 ^b 、低钾血症 ^c 、低钠血症 ^d 、高尿酸血症 ^e 、低氯血症 ^f 、低钙血症 ^g 、低镁血症 ^h 、高镁血症 ⁱ 、低磷血症 ^j 、高钾血症 ^k 、糖尿病 ^l
偶见	高钙血症 ^m 、电解质失衡、高钠血症 ⁿ 、营养不良、低血糖 ^o 、碱中毒
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	贫血 ^p 、白细胞减少症 ^q 、中性粒细胞减少症 ^r
常见	淋巴结病、凝血障碍、血小板减少症
偶见	骨髓抑制、低球蛋白血症
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	乏力 ^s 、发热 ^t
常见	水肿 ^u 、疼痛、胸部不适 ^v 、流感样疾病、局部炎症 ^w
偶见	寒战
胃肠系统疾病	
常见	恶心、便秘、腹泻、便血 ^x 、腹痛 ^y 、呕吐、胃肠出血 ^z 、腹胀 ^{aa} 、口干、腹内积液 ^{bb}
偶见	吞咽困难、胰腺炎 ^{cc}

感染及侵染类疾病	
常见	尿路感染、呼吸道感染 ^{dd} 、胃肠炎 ^{ee} 、感染性肺炎
偶见	病毒感染 ^{ff} 、中耳炎、胆道感染、发热性感染、感染性休克、口腔感染、皮肤感染、输卵管炎、阴道感染
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	皮疹 ^{gg}
常见	皮肤色素脱失 ^{hh} 、瘙痒、皮炎 ⁱⁱ 、多汗 ^{jj} 、口腔黏膜炎 ^{kk}
偶见	皮肤干燥、皮肤角化症、皮肤糜烂、皮肤疼痛、脱发、掌跖红肿综合征
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
十分常见	咳嗽 ^{ll}
常见	肺部炎症 ^{mm} 、呼吸困难
偶见	咯血、过敏性鼻炎、喉部疼痛、呼吸衰竭、鼻衄、肺出血、呼吸急促、口咽疼痛、胸腔积液、呃逆
内分泌系统疾病	
十分常见	甲状腺功能减退症
常见	甲状腺功能亢进症
偶见	甲状腺肿块 ⁿⁿ 、肾上腺功能不全、甲状腺炎 ^{oo}
心脏器官疾病	
常见	心律失常 ^{pp} 、窦性心动过缓
偶见	冠状动脉硬化、心肌缺血、心包积液、心肌炎 ^{qq} 、心力衰竭
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	骨骼肌肉疼痛 ^{rr} 、关节炎 ^{ss}
偶见	肌无力、肌炎 ^{tt} 、肌痉挛、颈痛、足底筋膜炎
各类神经系统疾病	
常见	头痛、头晕
偶见	异常感觉 ^{uu} 、外周感觉神经病 ^{vv} 、腔隙性脑梗死、嗅觉异常、言语障碍
肝胆系统疾病	
常见	肝功能异常、肝炎 ^{ww}
偶见	肝脂肪变性、胆囊炎

血管与淋巴管类疾病	
常见	高血压、血栓形成 ^{xx}
偶见	潮热、低血压、梗死、四肢静脉血栓形成
精神病类	
常见	失眠 ^{yy}
偶见	焦虑
肾脏及泌尿系统疾病	
常见	血尿症
偶见	肾积水、尿频、排尿困难、肾炎 ^{zz} 、输尿管积水
耳及迷路类疾病	
常见	眩晕、耳鸣
生殖系统及乳腺疾病	
常见	阴道出血
偶见	盆腔积液
眼器官疾病	
常见	视物模糊
偶见	眼充血 ^{aaa} 、眼炎症 ^{bbb}
各类损伤、中毒及操作并发症	
偶见	输液相关反应、软组织损伤
其他各类检查（包括实验室检查）	
十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常 ^{ccc} 、血胆红素升高 ^{ddd} 、体重降低、尿蛋白检出 ^{eee} 、血葡萄糖升高 ^{fff} 、总蛋白降低 ^{ggg} 、体重增加
常见	γ -谷氨酰转移酶升高、血肌酸磷酸激酶升高、淀粉酶升高、血碱性磷酸酶升高、血肌酐升高、血乳酸脱氢酶升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高、脂肪酶升高、垂体激素检查异常 ^{hhh} 、活化部分凝血活酶时间延长、肌钙蛋白升高 ⁱⁱⁱ 、尿糖检出 ^{jjj} 、血压升高
偶见	心电图 ST-T 段变化、尿排出量降低、肾小球滤过率降低、心电图 QT 间期延长、心率降低、血肌红蛋白升高。

*表2所示的不良反应定义为研究者判断与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无法判定的不良事件，

仅排除研究者判断肯定无关的不良事件。

以下术语代表描述某种临床病症的一组相关事件，而不是单一事件。发生频率参照临床病症的一组相关事件的总计发生率。

- a 高脂血症（低密度脂蛋白升高、血甘油三酯升高、高甘油三酯血症、血胆固醇升高、高胆固醇血症、高脂血症）
- b 食欲减退（食欲减退、消化不良、摄食量减少）
- c 低钾血症（低钾血症、血钾降低）
- d 低钠血症（低钠血症、血钠降低）
- e 高尿酸血症（高尿酸血症、血尿酸升高）
- f 低氯血症（血氯化物降低、低氯血症）
- g 低钙血症（低钙血症、血钙降低）
- h 低镁血症（低镁血症、血镁降低）
- i 高镁血症（高镁血症、血镁升高）
- j 低磷血症（低磷酸血症、血磷降低）
- k 高钾血症（高钾血症、血钾升高）
- l 糖尿病（糖尿病、糖尿病酮症酸中毒）
- m 高钙血症（高钙血症、血钙升高）
- n 高钠血症（高钠血症、血钠升高）
- o 低血糖（低血糖、血糖降低）
- p 贫血（血红蛋白降低、贫血、红细胞计数下降、缺铁性贫血）
- q 白细胞减少症（白细胞计数降低、白细胞减少症）
- r 中性粒细胞减少症（中性粒细胞计数降低、发热性中性粒细胞减少症）
- s 乏力（乏力、疲乏、精神疲劳、倦怠）
- t 发热（发热、体温升高）
- u 水肿（水肿、外周水肿、外周肿胀、局部水肿、眼睑水肿、面部水肿、阴囊水肿、淋巴水肿、全身性水肿）
- v 胸部不适（胸部不适、胸痛）
- w 局部炎症（蜂窝织炎、局部感染、附睾炎、乳突炎、鼻窦炎、鼻旁窦炎症、软组织感染）
- x 便血（便血、潜血阳性、潜血、隐血、尿潜血阳性）
- y 腹痛（腹痛、上腹痛、腹部不适、下腹痛）
- z 胃肠出血（胃肠出血、上消化道出血、下消化道出血）
- aa 腹胀（腹胀、肠胃气胀）
- bb 腹内积液（腹水、腹内积液）
- cc 胰腺炎（急性胰腺炎、胰腺炎）
- dd 呼吸道感染（上呼吸道感染、呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎、支气管炎、气管炎）
- ee 胃肠炎（慢性胃炎、胃炎、肠炎、结肠炎、胃肠炎）
- ff 病毒感染（带状疱疹、疱疹病毒感染）
- gg 皮疹（皮疹、单纯疱疹、荨麻疹、湿疹、瘙痒性皮炎、斑丘疹）
- hh 皮肤色素脱失（皮肤色素脱失、白癜风、皮肤色素减退）
- ii 皮炎（皮炎、过敏性皮炎、神经性皮炎、痤疮样皮炎）
- jj 多汗（多汗、盗汗）

kk 口腔黏膜炎（口腔溃疡、口腔黏膜炎）

ll 咳痰（咳嗽、咳痰）

mm 肺部炎症（肺部炎症、免疫介导性肺病）

nn 甲状腺肿块（甲状腺肿、甲状腺肿块）

oo 甲状腺炎（甲状腺炎、免疫相关性甲状腺炎）

pp 心律失常（房颤、心律失常、室性心律失常、窦性心律失常、室上性期外收缩、室性期外收缩、心动过速、窦性心动过速、房性心动过速、室上性心动过速、心悸、左束支阻滞、右束支阻滞、一度房室传导阻滞）

qq 心肌炎（心肌炎、免疫介导性心肌炎）

rr 骨骼肌肉疼痛（肢体疼痛、背痛、骨骼肌肉疼痛、脊柱疼痛、关节痛）

ss 关节炎（关节炎、关节肿胀、关节渗液）

tt 肌炎（肌炎、风湿性多肌痛）

uu 异常感觉（感觉减退、味觉障碍、味觉减退）

vv 外周感觉神经病（周围神经麻痹、外周感觉神经病、神经痛）

ww 肝炎（肝衰竭、免疫介导的肝炎、肝损伤、药物诱导的肝损伤、乙型肝炎再激活）

xx 血栓形成（栓塞、血栓形成、浅表静脉血栓形成、静脉血栓形成、颈静脉血栓形成、深静脉血栓形成）

yy 失眠（失眠、睡眠障碍、睡眠质量差）

zz 肾炎（急性肾损伤、肾衰、肾损伤、肾脏疾病）

aaa 眼充血（巩膜充血、结膜充血、眼充血）

bbb 眼炎症（葡萄膜炎、眼痛、睑缘炎）

ccc 甲状腺功能检查异常（游离甲状腺素升高、游离甲状腺素降低、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、三碘甲状腺原氨酸降低、三碘甲状腺原氨酸升高、甲状腺功能检查异常、抗甲状腺抗体阳性、血甲状旁腺素升高、甲状腺素降低、甲状腺素升高）

ddd 血胆红素升高（胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、结合胆红素）

eee 尿蛋白检出（尿蛋白检出、蛋白尿）

fff 血葡萄糖升高（高血糖症、血葡萄糖升高）

ggg 总蛋白降低（总蛋白降低、血白蛋白降低、低白蛋白血症、低蛋白血症）

hhh 垂体激素检查异常（血催乳素升高、血促皮质激素减少、血促皮质激素升高、血促黄体生成素降低）

iii 肌钙蛋白升高（肌钙蛋白T升高、肌钙蛋白I升高、肌钙蛋白升高）

jjj 尿糖检出（尿糖检出、尿糖）。

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述的 5 项临床研究共 329 例患者的安全性信息。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

在接受本品治疗的患者中，有 8 例（2.4%）患者发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 3 例（0.9%），2 级为 3 例（0.9%），3 级为 2 例（0.6%）。

至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 2.3 个月（范围：0.4-7.8 月），中位持续时间为 3.0

个月（范围：1.2-4.3月）。3例（0.9%）患者永久停药，1例（0.3%）患者暂停用药。8例患者中4例（50%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天泼尼松等效剂量），中位起始剂量为50.0mg/天（范围：50.0-100.0mg/天），中位给药持续时间为1.7个月（范围：1.3-2.1月）。8例患者中4例（50.0%）转归为缓解，至缓解的中位时间为1.6个月（范围：1.2-2.9月）。

免疫相关性腹泻或结肠炎

在接受本品治疗的患者中，有5例（1.5%）患者发生免疫相关性腹泻或结肠炎，其中2级为3例（0.9%），3级为2例（0.6%）。

至免疫相关性腹泻或结肠炎发生的中位时间为4.2个月（范围：2.2-22.5月），中位持续时间为1.1个月（范围：0.3-3.0月）。2例（0.6%）患者暂停用药。5例患者中2例（40%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天泼尼松等效剂量），起始剂量分别为60.0mg/天和80.0mg/天，给药持续时间分别为1.5个月和1.1个月。5例（100.0%）患者转归均为缓解，至缓解的中位时间为1.1个月（范围：0.3-3.0月）。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，有3例（0.9%）患者发生免疫相关性肝炎，其中2级为1例（0.3%），3级为2例（0.6%）。

至免疫相关性肝炎发生的中位时间为2.1个月（范围：0.7-5.1月），中位持续时间为0.4个月（范围：0.3-1.6月）。2例（0.6%）患者永久停药。3例患者中2例（66.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天泼尼松等效剂量），起始剂量分别为87.5mg/天和100.0mg/天，给药持续时间分别为未知和1.5个月。3例患者中2例（66.7%）转归为缓解，至缓解时间分别为0.3个月和1.6个月。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中，有49例（14.9%）患者发生免疫相关性甲状腺功能减退症，其中1级为17例（5.2%），2级为32例（9.7%）。

至免疫相关性甲状腺功能减退症发生的中位时间为2.8个月（范围：0.7-24.0月），中位持续时间为1.4个月（范围：0.7-11.2月）。2例（0.6%）患者暂停用药。49例患者中34例（69.4%）患者接受甲状腺激素替代治疗。49例患者中29例（59.2%）转归为缓解，至缓解的中位时间为1.4个月（范围：0.7-9.9月）。

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，有 22 例（6.7%）患者发生免疫相关性甲状腺功能亢进症，其中 1 级为 18 例（5.5%），2 级为 4 例（1.2%）。

至免疫相关性甲状腺功能亢进症发生的中位时间为 0.7 个月（范围：0.4-15.6 月），中位持续时间为 0.8 个月（范围：0.6-2.8 月）。22 例患者中 4 例（18.2%）患者接受抗甲状腺药物治疗。22 例患者中 21 例（95.5%）转归为缓解，至缓解的中位时间为 0.7 个月（范围：0.5-2.8 月）。

其他甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中，有 4 例（1.2%）患者发生其他甲状腺疾病，包括：1 例为 2 级甲状腺炎；2 例为 1 级甲状腺肿块；1 例为 1 级免疫相关性甲状腺炎。

至其他甲状腺疾病发生的中位时间为 1.4 个月（范围：0.7-2.1 月），中位持续时间为 1.7 个月。1 例（0.3%）患者暂停用药。4 例患者中 1 例（25%）患者接受甲状腺激素替代治疗。4 例患者中 1 例（25%）转归为缓解，至缓解时间为 1.7 个月。

垂体炎

在接受本品治疗的患者中，有 1 例（0.3%）患者发生免疫相关性垂体炎，为 1 级。

至垂体炎发生的中位时间为 5.1 个月，中位持续时间为 8.6 个月。未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）。该患者转归为缓解，至缓解时间为 8.6 个月。

肾上腺皮质功能不全

在接受本品治疗的患者中，有 3 例（0.9%）患者发生肾上腺皮质功能不全，其中 1 级为 1 例（0.3%），2 级为 1 例（0.3%），3 级为 1 例（0.3%）。

至肾上腺皮质功能不全发生的中位时间为 7.2 个月（范围：1.9-8.8 月），中位持续时间为 1.2 个月（范围：1.1-1.4 月）。1 例（0.3%）患者永久停药。3 例患者均未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）。3 例患者中 2 例（66.7%）转归为缓解，至缓解时间分别为 1.1 个月和 1.4 个月。

高血糖症及 I 型糖尿病

在接受本品治疗的患者中，有 9 例（2.7%）患者发生免疫相关性血葡萄糖升高，其中 1 级为 4 例（1.2%），2 级为 1 例（0.3%），3 级为 3 例（0.9%），4 级为 1 例（0.3%）。

至免疫相关性血葡萄糖升高发生的中位时间为 4.8 个月（范围：0.6-10.1 月），中位持续时间为 0.7 个月（范围：0.3-2.1 月）。2 例（0.6%）患者永久停药，3 例（0.9%）患者暂停用药。9 例患者中 5 例（55.6%）患者接受胰岛素替代治疗。9 例患者中 5 例（55.6%）

转归为缓解，至缓解的中位时间为 0.7 个月（范围：0.3-2.1 月）。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，有 57 例（17.3%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 1 级为 42 例（12.8%），2 级为 14 例（4.3%），3 级为 1 例（0.3%）。

至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 2.7 个月（范围：0.1-20.6 月），中位持续时间为 2.0 个月（范围：0.03-19.6 月）。57 例患者中 1 例（1.8%）患者暂停用药。57 例患者中未有接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）的患者。57 例患者中 34 例（59.6%）转归为缓解，至缓解的中位时间为 2.0 个月（范围：0.03-19.6 月）。

免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中，有 2 例（0.6%）患者发生免疫相关性心肌炎，其中 3 级心肌炎为 1 例（0.3%），5 级心肌坏死标志物增加为 1 例（0.3%）。

2 例患者至免疫相关性心肌炎发生时间分别为 0.2 个月和 1.1 个月，其中 1 例患者持续时间为 4.8 个月。2 例患者均为永久停药。2 例患者均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量），起始剂量分别为 70 mg/天和 150 mg/天，给药时间分别为 1.6 个月和 2.5 个月。2 例患者中 1 例（50.0%）转归为缓解，至缓解时间为 4.8 个月。

其他免疫相关性不良反应

在接受本品治疗的患者中，有 3 例（0.9%）患者发生免疫相关性肌炎，其中 2 级为 2 例（0.6%），3 级为 1 例（0.3%）。至免疫相关性肌炎发生的中位时间为 1.4 个月（范围：1.1-4.6 月），中位持续时间为 3.4 个月（范围：2.0-4.8 月）。3 例患者中 2 例（66.7%）患者为永久停药。3 例患者均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 70 mg/天（范围 63.3-75.0 mg/天），中位给药持续时间为 1.6 个月（范围 0.4-2.0 月）。3 例（100.0%）患者转归均为缓解，中位至缓解时间为 2.0 个月（范围：0.9-4.8 月）。

接受本品治疗的患者中，有 3 例（0.9%）患者发生免疫相关性关节炎，其中 1 级 2 例（0.6%），2 级 1 例（0.3%）。至免疫相关性关节炎发生的中位时间为 2.4 个月（范围 0.3-4.1 月），中位持续时间为 4.6 个月（范围 1.0-6.2 月）。3 例患者均未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）。3 例（100.0%）患者转归均为缓解，中位至缓解时间为 4.6 个月（范围 1.0-6.2 月）。

接受本品治疗的患者中，有 2 例（0.6%）患者发生免疫相关性神经系统毒性，均为 2

级肌无力。至免疫相关性神经系统毒性的发生时间分别为 6.5 个月和 7.8 个月。其中 1 例患者的免疫相关性神经系统毒性持续时间为 1.6 个月。2 例患者均未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）。其中 1 例（50.0%）患者转归为缓解，至缓解时间为 1.6 个月。

接受本品治疗的患者中，有 1 例（0.3%）患者发生口腔黏膜炎，为 2 级。至发生时间为 0.8 个月，持续时间为 3.4 个月。未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量）。该患者转归为缓解，至缓解时间为 3.4 个月。

接受本品治疗的患者中，有 1 例（0.3%）患者发生葡萄膜炎，为 3 级。至发生时间为 3.4 月，持续时间为 1.7 个月。该患者永久停药。该患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天泼尼松等效剂量），起始剂量为 50 mg/天。未缓解。

其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的 ($\leq 1\%$) 免疫相关性不良反应:

血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综合征；

心脏器官疾病：心包炎、心肌梗死；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、角膜炎、结膜炎、虹膜炎；

免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应、肉状瘤病、移植物抗宿主病；

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：多发性肌炎、横纹肌溶解症、运动功能障碍；

各类神经系统疾病：脑炎、脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、神经炎、格林巴利综合征（Guillain-Barré syndrome）、脱髓鞘、风湿性多肌痛症、神经麻痹、自身免疫性神经病变（包括面部及外展神经麻痹）；

皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）、中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）、类天疱疮、银屑病、大疱性皮炎、多形性红斑、剥脱性皮炎；

血液及淋巴系统疾病：溶血性贫血、血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、组织细胞增生性坏死性淋巴结炎（histiocytic necrotizing lymphadenitis, 又名 Kikuchi lymphadenitis）、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。

免疫原性

所有治疗用蛋白类药物均有可能发生免疫原性相关问题。抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受包括分析方法、样本的处理方法、

样本的收集时间、合并用药，以及患者的其它基础疾病等多种因素的影响。因此应慎重比较不同产品的ADA发生率。

在286例接受普特利单抗单药治疗的患者中，采用电化学发光分析方法对患者血清进行了ADA的检测，其中8例患者在治疗期检测出ADA阳性，阳性率为2.8%。基于现有数据，尚不能判断ADA产生对本品药代动力学、安全性及有效性的影响。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏反应的患者禁用。

【注意事项】

免疫相关不良反应

接受本品治疗的患者可发生免疫相关不良反应。免疫相关不良反应可发生在本品治疗期间及停药以后，可能累及任何组织器官。

对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、给予皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分2级以及某些特定的3级免疫相关性不良反应需暂停本品给药。对于4级及某些特定的3级免疫相关性不良反应需永久停止使用本品（参见【用法用量】）。对于3级和4级及某些特定的2级免疫相关不良反应，根据临床指征，给予1-2 mg/kg/天泼尼松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤1级。皮质类固醇用药的减量需经至少一个月的时间逐渐减量直至停药，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，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗。

本品给药后任何复发性3级免疫相关不良反应，末次给药后12周内2级或3级免疫相关不良反应未改善到0-1级（除外内分泌疾病），以及末次给药后12周内皮质类固醇未能降至≤10mg/天泼尼松等效剂量，须永久停药。

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的报告（参见【不良反应】）。对于免疫相关性肺炎，应密切监测患者的症状（例如呼吸困难、缺氧等），体征及影像检查（例如局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润等），并排除其他可能的病因。对于2级免疫相关性肺炎的患者，应暂停本品治疗，出现3级或4级的须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性腹泻或结肠炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性腹泻或结肠炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有免疫相关性结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。2级或3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗，4级或复发性3级免疫相关性腹泻或结肠炎应永久停药（参见【用法用量】）。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。

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】）。应定期（每个月）监测患者肝功能的变化及肝炎相应的症状和体征，并排除感染及与基础疾病相关的病因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。3级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。4级免疫相关性肝炎，须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能紊乱

在接受本品治疗的患者中有甲状腺功能紊乱的报告，包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺炎、甲状腺肿块、免疫相关性甲状腺炎（参见【不良反应】），因此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。对于发生的 ≤ 3 级甲状腺功能减退，可以使用激素替代治疗，无需中断本品；如果发生4级甲状腺功能减退，则应予以永久停药。对于发生的 ≥ 3 级的甲状腺功能亢进，应暂停本品治疗并予以对症处理，直至恢复至 ≤ 1 级甲状腺功能亢进；如果发生4级甲状腺功能亢进，则应予以永久停药。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停本品并给予激素治疗；当甲状腺功能紊乱症状改善及甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要在皮质类固醇剂量降低后继续使用本品治疗。应监测甲状腺功能和激素水平，以确保恰当的激素替代治疗（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。对于症状性2级或3级垂体炎，应暂停给药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，必须永久停用本品。应继续监测肾上腺功能和皮质激素水平，确保恰当的皮质类固醇替代治疗（参见【用法用量】）。

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】）。应密切监测患者肾上腺皮质功能不全的症状和体征。对于症状性2级或3级肾上腺功能不全，应暂停

本品治疗，并根据临床需要给予生理性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。应继续监测肾上腺功能和激素水平，确保恰当的皮质类固醇替代治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症及I型糖尿病

在接受本品治疗的患者中有高血糖症和 I 型糖尿病的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者的血糖水平及相关的临床症状和体征。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。对于血糖控制不好的应暂停本品，胰岛素替代治疗直至症状缓解。对于 3 级高血糖症患者应暂停本品治疗，4 级高血糖症患者须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

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 3 级皮疹时应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生 4 级皮疹、确诊 SJS 或 TEN 时须永久停止本品治疗（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（参见【不良反应】）。接受本品治疗期间，应对免疫相关性心肌炎的临床体征和症状进行监测，尤其是对于疑似免疫相关性心肌炎的患者，应进行充分的评估并排除其它可能病因，进行心肌酶谱等相关检查。发生 2 级免疫相关性心肌炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗。免疫相关性心肌炎恢复至 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 级免疫相关性心肌炎的患者应永久停药，并给予皮质类固醇治疗，同时密切监测心肌酶谱、心功能等（参见【用法用量】）。

其他免疫相关性不良反应

在不同剂量和肿瘤类型的本品临床试验中，还有小于 1% 的患者报告了肌炎、关节炎、口腔黏膜炎、葡萄膜炎等其他免疫相关不良反应（参见【不良反应】）。其他抗 PD-1/PD-L1 抗体也报告了未曾在本品治疗中观察到的其他免疫相关不良反应（参见【不良反应】）。

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。对于任何复发性 3 级免疫相关性不良反应（除外内分泌疾病）和任何 4 级免疫相关性不良反应，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】）。

输液反应

在接受本品治疗的患者中有输液反应的报告。用药后需密切观察临床症状和体征，包括寒战、发热、瘙痒、荨麻疹等。本品未报道过发生 3 级或以上的输液反应，但应在输液期间对患者进行密切监测，以应对可能发生的罕见危及生命的反应。出现 2 级输液反应时，应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。如果出现 3 级或 4 级输液反应，必须停止输液并永久停止本品治疗，并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

本品可能出现疲劳、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，也不应与其它医药产品经相通的静脉通道合并滴注。

【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。动物研究已显示PD-1阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知IgG会穿过胎盘屏障，作为一种IgG4，本品可能会从母体扩散至发育中的胎儿。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，以及最后一次本品给药后至少3个月内应采用有效避孕措施。

生育力

尚未进行本品对两性生育力的研究，因此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 岁以下儿童和青少年中的安全性与疗效。

【老年用药】

本品目前临床试验中 ≥ 65 岁老年患者占有所有患者数的21.0%（69/329例）。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89.9%和89.6%、3级及以上的药物不良反应发生率分别为30.4%和33.5%、导致暂停给药的不良反发生率分别为26.1%和17.7%、导致永久停药的不良反发生率为11.6%和10.0%，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，尚未进行与其他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性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮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性皮质类固醇及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

【药物过量】

本品在临床研究汇总应用的最高剂量为10 mg/kg，尚未报告过药物过量的病例。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

普特利单抗是一种重组人源化免疫球蛋白G4(IgG4)单克隆抗体，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反应，包括抗肿瘤免疫反应。MSI-H/dMMR肿瘤微环境存在免疫检测点配体的高表达，包括PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG-3和IDO，已被临床证实可作为PD-1抑制剂预测晚期实体瘤免疫治疗疗效的生物标志物。

药效学

尚未确立本品药效动力学。

药代动力学

一项I期研究评估了30例中国晚期恶性实体瘤患者使用4个不同剂量普特利单抗（1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、200 mg/次，每3周一次给药）的药代动力学。结果显示第1周期给予本品后，在1-10 mg/kg的剂量范围内体内暴露（ C_{max} 、 AUC_{0-t} ）随剂量增加而增加， C_{max} 与 AUC_{0-t} 增加比例与剂量增加比例大致相当。每3周给药一次，给药6次后，基本达到稳态浓度。

吸收

本品采用静脉滴注给药方式，第6次给药后，各剂量组（1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、200 mg/次，每3周1次给药）普特利单抗的 T_{max} 中位值范围为2.82-3.10小时。

分布

晚期实体瘤患者（n=10）给药200 mg后普特利单抗的稳态分布容积（ V_{ss} ）均值（ $\pm SD$ ）为 7.78 ± 3.42 L。

代谢

普特利单抗通过非特异性途径分解，代谢与其消除无关。

清除

晚期实体瘤患者（n=10）单次给药200 mg后普特利单抗的清除率（CL）均值（ $\pm SD$ ）为 9.35 ± 3.11 mL/h，半衰期均值（ $\pm SD$ ）为 21.76 ± 13.96 天。连续给药6周期后，普特利单抗的清除率（ CL_{ss} ）均值（ $\pm SD$ ）为 6.42 ± 0.95 mL/h，半衰期均值（ $\pm SD$ ）为 38.16 ± 22.58 天。

特殊人群药代动力学

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

本品尚无肾功能损害患者的临床试验数据。

肝损害

本品尚无肝功能损害患者的临床试验数据。

遗传药理学

尚未确立本品遗传药理学。

【临床试验】

MSI-H/dMMR 晚期实体瘤

HX008-II-02 队列 2 研究是一项在既往接受一线及以上系统治疗失败的高度微卫星不

稳定型（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）晚期实体瘤患者中开展的单臂、开放、多中心的 II 期临床试验，用以评估普特利单抗单药的安全性和有效性。

患者接受本品 200 mg，静脉滴注，每 3 周给药一次，直至出现疾病进展或者出现不可耐受的毒性。从首次给药后 9 周（±7 天）后通过影像学进行首次疗效评估，然后第 1 年以每 6 周（±7 天）一次，此后按每 12 周（±7 天）一次的频率进行。本研究的主要有效性研究终点是独立影像学数据委员会（IRC）根据 RECIST1.1 评估的客观缓解率（ORR）。次要有效性研究终点包括：持续缓解时间（DOR）和无进展生存时间（PFS）（根据 RECIST1.1 或者 iRECIST, 研究者或者 IRC 评估）、ORR（IRC 根据 iRECIST 评估, 研究者根据 RECIST1.1 或者 iRECIST 评估）、DCR（根据 RECIST1.1 或者 iRECIST, 研究者或者 IRC 评估）和总生存期（OS）。

本研究入组 100 例中国患者，其中既往氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗失败的 MSI-H 晚期结直肠癌和既往至少一线治疗失败的 dMMR/MSI-H 非结直肠癌实体瘤患者共 51 例。在这 51 例患者中，中位年龄 51 岁（范围：20-72 岁），其中男性占 49.0%，ECOG 评分 0，1 分别占 15.7%，84.3%，III 期和 IV 期患者分别为 3.9%和 96.1%。本研究通过中心实验室对 MSI-H/dMMR 状态进行检查：PCR 方法检测到 5 个单核苷酸重复标志物 NR-21、NR-24、BAT-25、BAT-26、MONO-27 中有≥2 个发生改变，则判定为 MSI-H；免疫组化方法检测到 4 个错配修复蛋白 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 中≥1 个表达缺失，则判定为 dMMR。

截止到 2021 年 12 月 04 日，51 例患者中位随访时间为 23.5 个月（范围：0.3-37.4 个月）。本研究的关键有效性结果总结见表 3 和表 4。

表 3 HX008-II-02 的队列 2 研究关键有效性结果

终点	普特利单抗 200mg, 每3周一次 (N=51)
IRC根据RECIST1.1评估的最佳总缓解	N=51 (根据IRC评估的FAS主分析集)
ORR (%)	21 (41.2%)
(95%CI)	(27.6%, 55.8%)
DCR (%)	34 (66.7%)
(95%CI)	(52.1%, 79.2%)
完全缓解 (CR)	3 (5.9%)
部分缓解 (PR)	18 (35.3%)
非CR/非PD (Non-CR/Non-PD)	4 (7.8%)
疾病稳定 (SD)	9 (17.6%)
DOR*, IRC根据RECIST1.1 评估	N=21

中位数（月）（95% CI）	NA（15.4， NA）
DOR范围	2.8-34.6
6个月的持续缓解率（%）（95% CI）	95.2%（70.7%， 99.3%）
12个月的持续缓解率（%）（95% CI）	95.2%（70.7%， 99.3%）
PFS**， IRC根据RECIST1.1 评估	N=51
中位数（月）（95% CI）	17.2（3.3， NA）
6个月的PFS率（%）（95% CI）	50.1%（35.6%， 62.9%）
12个月的PFS率（%）（95% CI）	50.1%（35.6%， 62.9%）
OS**	N=51
中位数（月）（95% CI）	NA（19.8， NA）
6个月的OS率（%）（95% CI）	80.4%（66.6%， 88.9%）
12个月的OS率（%）（95% CI）	72.5%（58.1%， 82.7%）

IRC=独立影像学数据委员会，NA=未达到

*最佳总缓解为经确认的完全或部分缓解的患者，所有数据基于Kaplan-Meier 方法估计值

**基于Kaplan-Meier 方法估计值

表 4 HX008-II-02 的队列 2 研究中关键人群（N=51）按不同瘤种的客观缓解率

瘤种	客观缓解率ORR, n (%)	(95%CI)
结直肠癌(N=30)	15 (50.0)	(31.30%, 68.70%)
子宫内膜癌(N=7)	2 (28.6)	(3.67%, 70.96%)
其他*(N=14)	4 (28.6)	(8.39%, 58.10%)

*包括：肛管腺癌1例，宫颈癌2例，卵巢癌3例，神经内分泌癌4例，食管癌2例，胃癌2例。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

黑色素瘤

HX008-II-MM-01 研究是一项在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患者中开展的单臂、开放、多中心的 II 期临床研究，用以评估普特利单抗单药的安全性和有效性。研究排除了眼黑色素瘤；曾接受抗 PD-1、PD-L1、CTLA-4 单抗治疗的患者；患有活动性、或有病史且有可能复发的自身免疫性疾病的患者或高风险的患者；既往有明确的神经或精神障碍史等的患者。

患者接受本品 3 mg/kg，静脉滴注，每 3 周给药一次，直至出现疾病进展或者出现不可耐受的毒性。从第 1 次治疗开始，前 9 个治疗周期中每 3 个治疗周期评估一次，然后每 4 个治疗周期评估一次，连续给药 2 年、治疗期结束后仍未进展的患者每 4 个治疗周期评估

一次，患者通过影像学检查进行肿瘤疗效评价。

本研究入组 119 例中国患者，119 例纳入全分析集（FAS），中位年龄 59 岁（范围：23-74 岁），≥65 岁的患者占 22.7%，男性占 42.9%，ECOG 评分 0, 1 分别占 42.9%，57.1%，III 期和 IV 期患者分别为 22.7%和 72.9%，所有患者既往均接受全身系统性治疗，其中 36.1%的患者既往接受过≥2 线的系统性治疗，7.6%的患者既往接受过≥3 线的系统性治疗。10.9%的患者报告有 BRAF 突变，47.3%的患者为 PD-L1 阳性。临床病理类型包括皮肤型（肢端）52.1%，皮肤型（非肢端）18.5%，黏膜型 19.3%，原发灶不明 10.1%，未入组眼黑色素瘤。

本研究的主要有效性研究终点是独立影像学 IRC 根据 RECIST1.1 评估的 ORR。次要有效性研究终点包括：DOR 和 PFS（根据 RECIST1.1 或者 iRECIST，研究者或者 IRC 评估）、ORR（IRC 根据 iRECIST 评估，研究者根据 RECIST1.1 或者 iRECIST 评估）和 OS。

119 例患者中位随访时间为 19.3 个月（范围：1.0-31.3 个月），最后 1 例受试者完成治疗后至少随访 12 个月。本研究的关键有效性结果总结见表 5。

表 5 HX008-II-MM-01 研究关键有效性结果

终点	普特利单抗 3 mg/kg, 每 3 周一次 (N=119)
IRC 根据 RECIST1.1 评估的最佳总缓解	N=119 (根据 IRC 评估的 FAS)
ORR (%)	24 (20.2%)
(95%CI)	(13.4%, 28.5%)
DCR (%)	52 (43.7%)
(95%CI)	(34.6%, 53.1%)
CR	1 (0.8%)
PR	23 (19.3%)
SD	28 (23.5%)
DOR*, IRC根据RECIST1.1 评估	N=24
中位数 (月) (95% CI)	NA (9.8, NA)
DOR范围 (月)	2.1-27.2
6个月的持续缓解率 (%) (95% CI)	90.5% (67.0%, 97.5%)
12个月的持续缓解率 (%) (95% CI)	68.5% (42.4%, 84.6%)
PFS**, IRC根据RECIST1.1 评估	N=119
中位数 (月) (95% CI)	2.89 (2.0, 4.1)
6个月的PFS率 (%) (95% CI)	34.6% (25.7%, 43.6%)
12个月的PFS率 (%) (95% CI)	22.8% (15.2%, 31.4%)
OS**	N=119
中位数 (月) (95% CI)	16.6 (14.0, 27.0)
6个月的OS率 (%) (95% CI)	81.5% (73.3%, 87.4%)
12个月的OS率 (%) (95% CI)	65.0% (55.6%, 72.9%)

NA=未达到

FAS 集为所有成功入组且至少有一次治疗记录的受试者

*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

亚组人群分析

按照临床病例亚型分析：

IRC 根据 RECIST1.1 评估的经确认的 ORR 分别为：皮肤型（非肢端）为 36.4%（8/22，95%CI: 17.2%-59.3%）；皮肤型（肢端）为 16.1%（10/62，95%CI: 8.0%-27.7%）；黏膜型为 8.7%（2/23，95%CI: 1.1%-28.0%）；原发灶不明型为 33.3%（4/12，95%CI: 9.9%-65.1%）。

按照 BRAF 突变分析：

47 例患者为 BRAF 野生型，ORR 为 17.0%（8/47，95%CI: 7.6%，30.8%）；13 例患者为 BRAF 突变型，ORR 为 38.5%（5/13，95%CI: 13.9%，68.4%）。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【药理毒理】

药理作用

T 细胞中表达的 PD-1 受体与其配体 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。普特利单抗是一种人类免疫球蛋白 G4(IgG4)单克隆抗体(HuMAb)，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反应，包括抗肿瘤免疫反应。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 活性可抑制肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展普特利单抗的遗传毒性试验。

生殖毒性

尚未开展普特利单抗的生殖毒性试验。食蟹猴 4 周和 26 周重复给药毒性试验中，本品对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但试验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。妊

娠期间给予本品有潜在的风险，包括流产或死胎的风险增加。基于本品的作用机制，胎仔暴露于本品可增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫应答的风险。

致癌性

尚未开展普特利单抗的致癌性试验。

其他毒性

文献资料显示，在动物模型中，抑制 PD-1 信号通路可增加一些感染的严重程度和增强炎症反应。与野生型小鼠相比，感染结核分枝杆菌的 PD-1 基因敲除小鼠存活率明显降低，这与 PD-1 基因敲除小鼠体内细菌增殖和炎症反应增加有关。PD-1 基因敲除小鼠感染脑膜炎病毒后存活率同样降低。

【贮藏】

于2-8℃避光保存、运输。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，1瓶/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

YBS00572022

【批准文号】

国药准字S20220022

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名称：乐普生物科技股份有限公司

注册地址：上海市闵行区苏召路1628号1幢C280室

邮政编码：201114

电话号码：021-67696099

传真号码：021-67696770

网 址: <https://www.lepubiopharma.com>

【生产企业】

企业名称: 鼎康(武汉)生物医药有限公司

生产地址: 武汉东湖新技术开发区高新二路388号武汉光谷国际生物医药企业加速器2.1期
26、28、29、30、33、34、35号楼(自贸区武汉片区)

邮政编码: 430000

电话号码: 4000270069, 027-59200577

传真号码: 027-87001774

网 址: <https://www.chimebiologics.com>