

中图分类号: R917; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0105-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.024



# 基于真实世界的派安普利单抗临床应用及安全性分析\*

朱文靖, 戴钰洁, 姚媛, 秦越, 王君萍<sup>△</sup>

(中国科学院合肥肿瘤医院, 安徽 合肥 230031)

**摘要:**目的 探讨基于真实世界派安普利单抗的临床应用及安全性。方法 收集某肿瘤专科医院2022年4月至12月使用派安普利单抗的患者13例, 回顾性分析其基本信息、临床诊断、用药信息等临床应用情况及安全性。结果 13例患者中, 男女性别比为1:1.6, 年龄( $61.1 \pm 14.5$ )岁, 53.85%的患者合并慢性疾病。派安普利单抗在临床使用中存在超适应证(100.00%)、联用其他抗肿瘤药物(76.92%)等超药品说明书用药情况; 药品不良反应(ADR)发生率为23.08%, 其中, 3级ADR 2例, 分别为腹泻和肝功能损伤。结论 派安普利单抗发生的ADR与药品说明书中的ADR类似, 应进一步扩大样本量, 把握使用指征, 确保安全、合理用药。

**关键词:** 派安普利单抗; 真实世界研究; 安全性

## Clinical Application and Safety of Penpulimab Based on Real - World Study

ZHU Wenjing, DAI Yujie, YAO Yuan, QIN Yue, WANG Junping

(Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, China 230031)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application and safety of penpulimab in the real world. **Methods** Thirteen patients treated with penpulimab from April to December 2022 in a cancer hospital were selected, and the patients' basic information, clinical diagnosis, medication information, and other clinical application and safety were retrospectively analyzed. **Results** Among the 13 patients, the gender ratio of male to female was 1:1.6, the age was ( $61.1 \pm 14.5$ ) years old, and 53.85% of the patients had chronic diseases. Off - label use of pembrolizumab occurred in clinical use, such as unapproved indications (100.00%) and combinations with other antineoplastic agents (76.92%). The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 23.08%, with two cases of grade III ADRs, including diarrhea and liver function damage. **Conclusion** The ADRs of penpulimab are similar to the ADRs mentioned in the drug package insert, and the sample size should be further expanded to grasp the indications for use and ensure safe and rational medication.

**Key words:** penpulimab; real - world study; safety

派安普利单抗是一种重组全人源化免疫球蛋白G<sub>1</sub>(IgG<sub>1</sub>)型单克隆抗体, 是我国自主研发的新型抗肿瘤药物程序性细胞死亡受体1(PD-1)抑制剂。通过与PD-1受体结合, 阻断PD-1与程序性细胞死亡配体L1(PD-L1)和程序性死亡配体L2(PD-L2)之间的相互作用, 从而抑制肿瘤细胞的免疫逃逸, 实现抗肿瘤作用。基于一项单臂临床试验<sup>[1]</sup>, 派安普利单抗于2021年8月获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市, 用于治疗至少经过二线系统化学治疗(简称化疗)的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤成人患者<sup>[2]</sup>。2023年1月13日, NMPA批准派安普利单抗联合化疗用于一线治疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者。派安普利单抗适应证为血液瘤和实体瘤。此外, NMPA正在审查派安普利单抗治疗转移性鼻咽癌的应用<sup>[3]</sup>。派安普利单抗上市时间短, 临床用药经验相对不足。为充分了解其上市后在真实世界的临床应用情况, 本研究中回顾性分析了本院派安普利单抗的临床应用数据, 为临床安全用药提供参考。现

报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

纳入标准: 使用派安普利单抗的住院患者, 不设排除标准。本方案经我院医学伦理委员会审核通过(批件号为SL-KY2023-04), 患者签署知情同意书。

病例选择: 选取我院2022年4月至12月使用派安普利单抗的住院患者13例。

#### 1.2 研究方法

采用回顾性调查法, 收集医院电子病历系统中13例患者的病历, 利用Excel软件统计并记录患者的年龄、性别、临床诊断、合并疾病、用药情况(包括给药剂量、给药浓度、给药频次、疗程、合并用药等), 查阅病历, 汇总药品不良反应(ADR)发生情况。

#### 1.3 ADR判断标准

采用诺氏(Naranjo's)评估量表<sup>[4]</sup>对ADR进行关联性评价, 根据已设定分值的10个问题依次作答并给出

\*基金项目: 中国科学院合肥物质科学研究院院长基金[YZJ2023QN48]。

第一作者: 朱文靖, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电话)0551-65895126(电子信箱)zwj2xyc@163.com。

<sup>△</sup>通信作者: 王君萍, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为药事管理学与临床药学, (电子信箱)w\_junping1108@163.com。

相应得分。按患者的ADR、合并疾病、联合用药等情况进行综合分析,判断与派安普利单抗的关联性。评价结果为确定(总分不低于9分)、很可能(5~8分)、可能(1~4分)时为相关;结果为可疑(0分)时为不相关。同时,根据中国临床肿瘤学会(CSCO)《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南2021》<sup>[5]</sup>对ADR严重程度进行分级。

1.4 统计学处理

采用描述方法进行统计学分析,计数资料以频数及构成比表示。

2 结果

2.1 患者基本信息

13例患者中,男女性别比为1:1.6;年龄34~78岁,平均(61.1±14.5)岁;合并慢性疾病包括脑梗死、高血压、类风湿关节炎、慢性心房颤动、2型糖尿病等。详见表1。

2.2 患者治疗信息

派安普利单抗推荐剂量为每2周给药1次,每次200 mg,静脉输注给药浓度为1.0~5.0 mg/mL,要求于60 min内输注完成,无法耐受患者可延长至120 min。13例患者中,无1例符合获批适应证用药,有临床证据支持的适应证3例(分别为鼻咽癌、胰腺癌和胃癌),其他10例均为超适应证用药;13例患者给药剂量均符合要求,2例患者给药浓度偏低(低于1.0 mg/mL);4例患者仅使用1次派安普利单抗,其余9例患者给药频次为每2周1次或每3周1次,但实际用药间隔24~69 d,并未严格按给药频次使用;10例(76.92%)患者联

用化疗药物(如盐酸吉西他滨、顺铂、紫杉醇脂质体等)或口服靶向药物(如马来酸吡咯替尼、甲磺酸奥西替尼、仑伐替尼)。详见表2。

2.3 安全性

13例患者中,3例(23.08%)发生免疫相关ADR,其中男2例(15.38%),女1例(7.69%);ADR类型为消化系统2例(腹泻、肝功能损伤)、呼吸系统1例(肺炎);5例接受不少于4次免疫治疗,发生2级和3级ADR各1例;8例接受少于4次免疫治疗,发生3级ADR 1例。详见表3。

3例患者中,1例患者首次使用派安普利单抗后就发生了肝功能损伤,ADR 3级。该患者为76岁的女性,弥漫大B细胞淋巴瘤,行利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)方案6个疗程,疗效未达完全缓解(CR)后对残余病灶进行放射治疗,又先后因病情进展应用利妥昔单抗+来那度胺+吉西他滨+奥沙利铂方案2个疗程,之后加用派安普利单抗行化疗靶向免疫治疗1个疗程,用药16 d后入院检查发现肝功能指标异常,其中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门

表2 13例使用派安普利单抗患者的治疗信息

Tab.2 The treatment information of 13 patients treated with penpulimab

| 项目     |                  | 例数 | 构成比(%) |
|--------|------------------|----|--------|
| 治疗疾病   | 食管癌              | 3  | 23.08  |
|        | 弥漫大B细胞淋巴瘤        | 3  | 23.08  |
|        | 鼻咽癌              | 1  | 7.69   |
|        | 宫颈癌              | 3  | 23.08  |
|        | 胸腺癌              | 1  | 7.69   |
|        | 胰腺癌              | 1  | 7.69   |
|        | 胃癌               | 1  | 7.69   |
| 使用方案   | 单药               | 3  | 23.08  |
|        | 联合用药(化学治疗药/靶向药物) | 10 | 76.92  |
| 每次给药剂量 | 200 mg           | 13 | 100.00 |
| 给药浓度   | 2.0 mg/mL        | 10 | 76.92  |
|        | 1.0 mg/mL        | 1  | 7.69   |
|        | <1.0 mg/mL       | 2  | 15.38  |

表1 13例使用派安普利单抗患者的基本信息

Tab.1 Basic information of 13 patients treated with penpulimab

| 项目     |        | 例数 | 构成比(%) |
|--------|--------|----|--------|
| 性别     | 男      | 5  | 38.46  |
|        | 女      | 8  | 61.54  |
| 年龄     | 18~45岁 | 1  | 7.69   |
|        | 46~65岁 | 6  | 46.15  |
|        | >65岁   | 6  | 46.15  |
| 合并慢性疾病 | 有      | 7  | 53.85  |
|        | 无      | 6  | 46.15  |

表3 3例派安普利单抗致药品不良反应的患者情况

Tab.3 Data of the three patients with adverse drug reactions induced by penpulimab

| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | 用药原因      | 临床表现                          | 发生时间                | 不良反应  | 处置与治疗                | 转归  | 关联性评价 |
|----|----|-------|-----------|-------------------------------|---------------------|-------|----------------------|-----|-------|
| 1  | 男  | 70    | 食管癌       | 腹泻7~8次,水样,夜间明显                | 首次用药51 d(第3个用药周期后)  | 腹泻    | 抗感染、止泻、调节肠道菌群、激素对症治疗 | 未好转 | 很可能   |
| 2  | 男  | 54    | 胸腺癌       | 咳嗽、咳痰,胸部CT平扫示双肺多发炎症           | 首次用药179 d(第5个用药周期后) | 肺炎    | 停药、激素、抗感染对症治疗        | 好转  | 很可能   |
| 3  | 女  | 76    | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶超过正常值上限10倍 | 首次用药16 d(第1个用药周期后)  | 肝功能损伤 | 永久停药、激素、保肝对症治疗       | 好转  | 可能    |

冬氨酸氨基转移酶(AST)指标超过正常值上限(ULN)10倍。该患者既往有乙型病毒肝炎史,乙型肝炎病毒(HBV)核酸定量检测值偏高,虽规律服用抗病毒药物,但使用了9个疗程的利妥昔单抗,该药可再激活HBV病毒,故考虑可能为HBV病毒引起的肝功能损伤。在给予稳定肝细胞膜、降酶药物对症治疗,ALT和AST水平仍上升,考虑可能为PD-1引起的免疫性肝功能损伤,永久停用派安普利单抗,静脉给予甲泼尼龙琥珀酸钠及保肝治疗后,ALT和AST水平明显下降。1例腹泻患者并未停药,对症处理后稍好转;第5个用药周期因腹泻严重而暂停给药,给予激素、抗感染对症处理后仍未缓解。1例肺炎患者经停药,给予激素、抗感染对症处理后症状好转。

### 3 讨论

本研究中派安普利单抗在真实世界的临床应用中超药品说明书用药现象普遍,主要为超适应证、联用其他抗肿瘤药物及超用药间隔,但其利弊尚需进一步研究。派安普利单抗在国内单药用于复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤<sup>[1]</sup>,以及联合紫杉醇+卡铂一线治疗转移性鳞状非小细胞肺癌,在国内的Ib/II期临床试验可联合安罗替尼一线治疗不可切除的肝细胞癌,临床疗效和安全性良好<sup>[6]</sup>;还可单药用于转移性鼻咽癌<sup>[2-3]</sup>,联合安罗替尼用于小细胞肺癌的II期临床试验<sup>[2]</sup>。此外,国内的Ib/II期和澳大利亚的Ia/Ib期临床试验中还可用于治疗晚期或转移性上消化道癌,如胰腺癌、胆管癌、胃/胃食管交界癌和肝细胞癌<sup>[7]</sup>。我院患者实际用药间隔均大于每2周或每3周1次,可能与新型冠状病毒感染疫情影响未能按时治疗有关。

派安普利单抗是目前全球唯一采用IgG<sub>4</sub>亚型的PD-1单抗<sup>[8]</sup>,IgG<sub>4</sub>亚型较其他PD-1单抗结构更稳定;对Fc段进行了改造,消除了与Fc受体结合的能力,可有效避免抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC)和抗体依赖的细胞吞噬(ADCP)效应,从而减少效应T淋巴细胞的损耗,更好地发挥抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。同时,抗体依赖的细胞因子的释放(ADCR)效应降低,减少白细胞介素8(IL-8)的释放,进一步增强免疫疗效。此外,ADCR效应的降低意味着白细胞介素6(IL-6)的释放减少,从而减少免疫相关ADR<sup>[9]</sup>。派安普利单抗在复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的临床试验中体现了良好的安全性,3级及以上ADR的发生率为26.6%<sup>[1]</sup>。与其他PD-1单抗相比,派安普利单抗的临床疗效和安全性更好。

在安全性方面,本研究中的ADR发生率(23.08%)低于派安普利单抗药品说明书中6项临床试验的465例患者的ADR发生率(73.8%)。其中,3级ADR发生率为15.38%(2/13),低于药品说明书中的19.6%,可能与

样本量少及治疗周期短有关。3例ADR类型为腹泻、肺炎及肝功能损伤,均为药品说明书中提及的ADR,尚未发现新的ADR。

1)消化道ADR主要表现为腹泻及结肠炎,是免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗最常见的毒性反应,但细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)引起的胃肠道毒性风险远大于PD-1/PD-L1抑制剂。有报道指出,单独接受CTLA-4抑制剂可分别导致33%和7%的患者出现腹泻和结肠炎,若与纳武利尤单抗联用,则腹泻和结肠炎的发生率分别为21%~37%和4%~8%,而PD-1/PD-L1致腹泻和结肠炎的发生率分别为10%和2%<sup>[10]</sup>,这可能与CTLA-4在肠道稳态中起到调节适应性免疫反应有关。免疫相关性腹泻及结肠炎可发生于药物治疗过程中的任何时间,甚至治疗结束后数月或数年<sup>[5]</sup>。其作用机制尚未明确,可能由ADCC和表达Fc受体的组织巨噬细胞吞噬所致调节性T淋巴细胞(Tregs)数量的减少,造成T淋巴细胞的过度活化、增殖,并分泌炎症因子,从而导致腹泻与结肠炎<sup>[11]</sup>。根据腹泻及结肠炎的严重程度可分为4级,1级(腹泻频率不超过4次/日),无须停药,可继续治疗;2级(腹泻频率4~6次/日,腹痛),暂停免疫治疗,且无须等待结肠镜检查即可开始激素治疗;3级(腹泻频率不低于7次/日,剧烈腹痛)或4级(症状危及生命,需紧急干预治疗),静脉给予甲泼尼龙2 mg/(kg·d)<sup>[5]</sup>。本研究中该例腹泻患者检查结果示结肠炎,腹泻严重程度达3级,暂停给药,给予激素治疗,若效果欠佳则加用英夫利西单抗,若英夫利西单抗耐药,则考虑维多珠单抗<sup>[5]</sup>;当腹泻达到4级时,永久停药<sup>[12]</sup>。但该例患者静脉滴注甲泼尼龙及对症治疗后,腹泻症状未见明显好转,暂停抗肿瘤治疗,建议消化专科就诊。可见,3~4级免疫相关胃肠道毒性反应常可导致PD-1/PD-L1单抗治疗中断,应尽早识别、尽早诊治。

2)ICIs导致肺部ADR一般为免疫相关性肺炎,属非感染性肺炎,其为罕见但有致死性风险的严重不良事件,临床表现为咳嗽、咳痰、咳血、胸闷、呼吸困难、发热等<sup>[13]</sup>,发生率约为5%<sup>[14]</sup>。其中,派安普利单抗所致免疫相关性肺炎发生率为1.5%,发生时间为3.6个月<sup>[8]</sup>。免疫相关性肺炎的发生机制尚不明确,可能与PD-1/PD-L1信号通路被抑制,导致T淋巴细胞过度活化及增殖,引起炎性细胞活化并释放大量炎症因子而造成肺功能损伤等有关<sup>[13]</sup>。其处置原则为分级治疗,当发生2级ADR,即影像学改变范围涉及多个肺叶且达25%~50%的肺实质,同时出现新的临床症状或症状恶化时,需暂停给药,静脉滴注甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),直至ADR恢复至0~1级,即影像学改变仅限于单个肺叶或



低于25%肺实质且无相关临床症状;当ADR达3-4级,即影像学改变累及所有肺叶或大于50%肺实质并出现严重并发症或出现危及生命的呼吸困难等情况或复发性2级肺炎时,需永久停药<sup>[5]</sup>。本研究中该例肺炎患者的ADR为2级,暂停派安普利单抗治疗,经对症处理、予甲泼尼龙治疗后好转。

3)免疫相关性肝功能损伤可发生于首次用药后任意时间,以首次使用8~12周后最常见<sup>[5]</sup>。文献<sup>[15]</sup>报道,首次使用PD-L1单抗(度伐利尤单抗)20周后发生肝毒性,发生时间较晚。根据ICIs联合用药与否、类型和剂量,免疫相关性肝毒性的发生率为1%~20%<sup>[16]</sup>。派安普利单抗所致免疫相关性肝炎发生率为0.6%,且均为3级<sup>[8]</sup>。研究显示,0.4%的患者暂停用药,0.2%的患者永久停药,66.7%的患者缓解<sup>[8]</sup>。免疫性肝损伤主要表现为ALT和/或AST水平升高,伴或不伴胆红素升高,根据其严重程度可分为4级。当发生2级(ALT或AST 3~5倍ULN)肝功能损伤时,需暂停免疫治疗,直至ADR恢复至0-1级(ALT或AST低于3倍ULN);当发生3级(ALT或AST 5~20倍ULN)或4级(ALT或AST超过20倍ULN)肝功能损伤时,永久停药,静脉滴注甲泼尼龙1~2 mg/kg,待肝毒性降至2级后,可口服等效泼尼松并逐渐缓慢减量,若3 d后肝功能无好转,考虑加用麦考酚酯,但不推荐使用可致肝功能损伤的英夫利西单抗<sup>[5,17]</sup>。本研究中该例患者肝功能损伤达到3级ADR,且仅用1次派安普利单抗即发生,永久停药,使用甲泼尼龙及保肝对症治疗后缓解。

本研究为回顾性研究,虽不设排除标准,但纳入病例数仍较少,考虑派安普利单抗于2021年8月在我国上市,适用人群不多,故本研究中统计的病例数可在一定程度上反映该药在真实世界的临床应用情况。但由于该药上市时间短,获批适应证仅2个,资料来源仅从病程记录中获取,对该药的评估较易受病例信息完整度及详细程度的影响,故派安普利单抗在不同人群中的耐受性等问题仍需大样本或前瞻性研究作进一步考证。目前,派安普利单抗超药品说明书用药及联用其他抗肿瘤药物的情况,尚需临床试验作进一步验证,以确保临床安全、合理用药。

#### 参考文献

- [1] SONG YQ, ZHOU KS, JIN C, et al. Penpulimab for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: A Multicenter, Single-Arm, Pivotal Phase I / II Trial (AK105-201) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925236.
- [2] DHILLON S. Penpulimab: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(18): 2159-2166.
- [3] KAPLON H, CHENOWETH A, CRESCIOLI S, et al. Antibodies to watch in 2022 [J]. *MAbs*, 2022, 14(1): 2014296.
- [4] 赵丽英, 嵇艳兰. 1例卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的临床药学监护[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(1): 107-111.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 52-79.
- [6] HAN C, YE SS, HU CH, et al. Clinical Activity and Safety of Penpulimab (Anti-PD-1) with Anlotinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Open-Label, Multicenter, Phase Ib / II Trial (AK105-203) [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 684867.
- [7] ZHENG YL, MISLANG ARA, COWARD J, et al. Penpulimab, an anti-PD1 IgG<sub>1</sub> antibody in the treatment of advanced or metastatic upper gastrointestinal cancers [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2371-2379.
- [8] 国家癌症中心, 中国药师协会肿瘤专科药师分会. 抗体类抗肿瘤药物药学服务指南[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(10): 1017-1046.
- [9] HUANG ZL, PANG XH, ZHONG TT, et al. Penpulimab, an Fc-Engineered IgG<sub>1</sub> Anti-PD-1 Antibody, with Improved Efficacy and Low Incidence of Immune-Related Adverse Events [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924542.
- [10] NIELSEN DL, JUHL CB, CHEN IM, et al. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102440.
- [11] SHIVAJI UN, JEFFERY L, GUI XY, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819884196.
- [12] 赵静, 苏春霞. 《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读: 对比NCCN免疫治疗相关毒性管理指南[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1): 11-15.
- [13] 陈秀兰, 吴旭, 李佳旻, 等. 肺癌患者免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(9): 637-642.
- [14] KALISZ KR, RAMAIIYA NH, LAUKAMP KR, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management [J]. *Radiographics*, 2019, 39(7): 1923-1937.
- [15] 梁瑜, 孟真, 周长凯, 等. 度伐利尤单抗致重度免疫相关性肺炎1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1): 107-108.
- [16] REMASH D, PRINCE DS, MCKENZIE C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5376-5391.
- [17] ZHANG HC, LUO WY, WANG YH. Acute liver injury in the context of immune checkpoint inhibitor-related colitis treated with infliximab [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 47.

(收稿日期: 2023-04-06; 修回日期: 2023-08-25)