

核准日期：2019年12月26日

修改日期：2020年04月09日

2020年11月19日

2021年01月12日

2021年03月22日

2021年06月22日

XXXX年XX月XX日

## 替雷利珠单抗注射液说明书

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：替雷利珠单抗注射液

商品名称：百泽安

英文名称：Tislelizumab Injection

汉语拼音：Tileilizhu Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成份：替雷利珠单抗，针对程序性死亡受体-1（PD-1）的人源化单克隆抗体（IgG4变体）。

辅料：柠檬酸钠二水合物、柠檬酸一水合物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、L-组氨酸、海藻糖二水合物、聚山梨酯20和注射用水。

### 【性状】

本品为澄清至可带轻微乳光，无色至淡黄色液体。

### 【适应症】

#### 经典型霍奇金淋巴瘤

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奇金淋巴瘤的治疗。

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附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

### **尿路上皮癌**

本品适用于 PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

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附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

### **非小细胞肺癌**

本品联合紫杉醇和卡铂或白蛋白紫杉醇和卡铂用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

本品联合培美曲塞和铂类化疗用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

### **肝细胞癌**

本品适用于至少经过一种全身治疗的肝细胞癌（HCC）的治疗。

本适应症是基于一项 II 期临床试验的客观缓解率和总生存期结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

### **【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。

在局部晚期或转移性尿路上皮癌中使用本品应选择 PD-L1 高表达的患者。PD-L1 表达由国家药品监督管理局批准的检测方法进行评估。

PD-L1 表达是通过免疫组化法进行测定，PD-L1 高表达定义为：

- 如果肿瘤浸润免疫细胞数 $>1\%$ ，则定义为 $\geq 25\%$ 的肿瘤细胞或 $\geq 25\%$ 的免疫细胞存在PD-L1表达；
- 如果肿瘤浸润免疫细胞数 $\leq 1\%$ ，则定义为 $\geq 25\%$ 的肿瘤细胞或所有免疫细胞(100%)存在PD-L1表达。

### 推荐剂量

本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为200mg，每3周给药1次。用药直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本品与化疗联用时，若为同日给药则先输注本品。

有可能观察到非典型疗效反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小或新病灶消失）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有初步的疾病进展表现，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指南，请参见表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

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整
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
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（适用于非肝细胞癌患者）	2 级，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）为正常值上限（ULN）的 3~5 倍	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	或总胆红素（TBIL）为 ULN 的 1.5~3 倍	
肝炎（适用于肝细胞癌患者）	3 级，AST 或 ALT 为 ULN 的 5~20 倍，或 TBIL 为 ULN 的 3~10 倍	
	4 级，ALT 或 AST>ULN 的 20 倍或 TBIL>ULN 的 10 倍	永久停药
肾炎	AST 或 ALT 为 ULN 的 3~5 倍，若基线状态在正常范围内	
	AST 或 ALT 为 ULN 的 5~10 倍，若基线状态	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级或者至基
内分泌疾病	AST 或 ALT 为 ULN 的 1~3 倍	线状态后恢复给药
	AST 或 ALT 为 ULN 的 8~10 倍，若基线状态	
	AST 或 ALT 为 ULN 的 3~5 倍	
	AST 或 ALT>ULN 的 10 倍或 TBIL>ULN 的 3 倍	永久停药
	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

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整
垂体炎	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
甲状腺疾病	2 级或 3 级甲状腺功能减退	暂停给药, 直至不良反应
	2 级或 3 级甲状腺功能亢进	恢复至 0~1 级
	4 级甲状腺功能减退	永久停药
	4 级甲状腺功能亢进	
肾上腺功能不全	2 级	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级或 4 级	永久停药
高血糖或 I 型糖尿病	3 级	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
皮肤不良反应	3 级	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级, 史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome) 或中毒性表皮坏死松解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)	永久停药
血小板减少症	3 级或 4 级	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高	
其他免疫相关不良反应	2 级或 3 级胰腺炎	
	2 级心肌炎*	暂停给药, 直至不良反应
	2 级脑炎	恢复至 0~1 级
	2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整
	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 级脑炎	永久停药
	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（内分泌疾病除外）	
	末次给药后 12 周内 2 级或 3 级不良反应未改善到 0~1 级（内分泌疾病除外）	永久停药
	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	
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
	3 级或 4 级	永久停药

注：按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准 5.0 版 (NCI-CTCAE v5.0) 确定严重程度分级。

\*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

适用于非肝细胞癌患者：轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用，没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。

适用于肝细胞癌患者：轻度、中度肝功能不全患者无需调整剂量，没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。

#### 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，重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度或中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。

#### 儿童人群

尚无本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

## 老年人群

本品目前在≥65 岁的老年患者中应用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**

本品仅供静脉输注使用。第一次输注时间应不短于 60 分钟；如果耐受良好，则后续每一次输注时间应不短于 30 分钟。输注时所采用的输液管须配有一个无菌、无热原、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.2 或 0.22 $\mu\text{m}$ ）。

本品不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。将本品用注射用氯化钠溶液（9mg/ml, 0.9%）稀释至 1~5mg/ml 之间的浓度后进行静脉输注。

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。
- 药品从冰箱中取出后，稀释前可在室温下（25°C 及以下），最长放置 2 小时。
- 应目视检查注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种澄清至微乳光、无色至淡黄色液体。如观察到可见颗粒或异常颜色，应弃用药物。
- 抽取两瓶本品注射液（共 20ml，含本品 200mg），转移到含有注射用氯化钠溶液（9mg/ml, 0.9%）的静脉输液袋中，制备终浓度范围为 1~5mg/ml。将稀释液缓慢翻转混匀。
- 本品不含任何防腐剂。建议从冰箱取出后立即进行溶液制备，稀释后溶液建议立即使用。如不能立即使用，稀释液可保存不超过 24 小时，该 24 小时包括冷藏条件下（2~8°C）储存不超过 20 小时，以及恢复至室温（25°C 及以下）且完成输液不超过 4 小时。
- 本品不得冷冻。
- 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的药物。

## 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的可能由本品引起的不良反应近似发生率。由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在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。

### 安全性特性总结

#### 单药治疗

本产品单药治疗的安全性信息来自五项单药临床研究（BGB-A317-001[N=451]、BGB-A317-102[N=300]、BGB-A317-203[N=70]、BGB-A317-204[N=113]）和BGB-A317-208[N=249]，共涉及1183例患者。肿瘤类型包括肝细胞癌（N=317）、尿路上皮癌（N=152）、非小细胞肺癌（N=105）、食道癌（N=81）、胃癌（N=78）、经典型霍奇金淋巴瘤（N=70）、结直肠癌（N=54）、卵巢癌（N=51）、肾细胞癌（N=37）、黑色素瘤（N=36）、乳腺癌（N=32）、头颈部鳞状细胞癌（N=29）、鼻咽癌（N=27）、胆管癌（N=18）、胰腺癌（N=10）、小细胞神经内分泌癌（N=10）、肉瘤（N=10）、间皮瘤（N=9）、宫颈癌（N=7）、及其他患者数少于7的肿瘤（N=50）。上述五个研究中745例接受了200mg每3周1次的本品治疗，355例接受了5mg/kg每3周1次的本品治疗，各有26例分别接受了2mg/kg或5mg/kg每2周1次的本品治疗，21例接受了2mg/kg每3周1次的本品治疗，7例接受了10mg/kg每2周1次的本品治疗，3例接受了0.5mg/kg每2周1次的本品治疗。本品中位给药时间为17周（范围：0.6~160.4周），36.0%的患者接受本品治疗≥6个月，19.9%的患者接受本品治疗≥12个月。

接受本品单药治疗的1183例患者中所有级别的不良反应发生率为63.9%，发生率≥10%的不良反应包括：天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹及疲乏。3级及以上不良反应发生率为17.3%，发生率≥1%的包括：天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、贫血、肺炎（非感染性）及肺部感染。

#### 与化疗联合治疗

本产品与化疗联合一线治疗鳞状及非鳞状非小细胞肺癌患者的安全性信息来自三项临床研究BGB-A317-307[N=238]，BGB-A317-304[N=222]和BGB-A317-206非小细胞肺癌队列[N=37]，共涉及497例患者。患者均接受了200mg每3周1次的本品治疗。本品中位给

药时间为 31.9 周（范围：2.9~78.7 周），66.2%的患者接受本品治疗≥6 个月，12.7%的患者接受本品治疗≥12 个月。

接受本品联合治疗的 497 例患者所有级别的不良反应发生率为 83.5%，发生率≥20%的不良反应包括（研究者判定为与本品相关的不良反应发生率）：贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、丙氨酸氨基转移酶升高。发生率≥2%的 3 级及以上不良反应包括（研究者判定为与本品相关的不良反应发生率）：中性粒细胞减少症（15.9%）、白细胞减少症（9.7%）、贫血（6.0%）、血小板减少症（6.0%）、肺部炎症（非感染性）（2.8%）和皮疹（2.2%）。

#### 不良反应汇总表

表 2 列出了本品在临床研究中单药治疗（1183 例患者）或与化疗联合治疗（497 例患者）中观察到的不良反应。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频率列出。频率定义为：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10000$  至  $< 1/1000$ ）；十分罕见（ $< 1/10000$ ）。在各个频率组中，不良反应按首选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可能有关。

表 2: 使用本品治疗患者的不良反应\*

	单药治疗	与化疗联合
<b>感染及侵染类疾病</b>		
十分常见		肺部感染 <sup>a</sup> , 上呼吸道感染 <sup>b</sup>
常见	肺部感染 <sup>a</sup> , 上呼吸道感染 <sup>b</sup>	尿路感染
偶见	尿路感染	腹部感染
罕见	腹部感染	
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
十分常见		贫血 <sup>c</sup> , 白细胞减少症 <sup>d</sup> , 中性粒细胞减少症 <sup>e</sup> , 血小板减少症 <sup>f</sup> , 淋巴细胞减少症 <sup>g</sup>
常见	贫血 <sup>c</sup> , 白细胞减少症 <sup>d</sup> , 中性粒细胞减少症 <sup>e</sup> , 血小板减少症 <sup>f</sup>	
偶见	淋巴细胞减少症 <sup>g</sup>	
<b>免疫系统紊乱</b>		
常见	输液相关反应	输液相关反应
<b>内分泌系统疾病</b>		
十分常见	甲状腺功能减退症 <sup>h</sup>	甲状腺功能减退症 <sup>h</sup>
常见	甲状腺功能亢进症 <sup>i</sup>	甲状腺功能亢进症 <sup>i</sup> , 糖尿病 <sup>j</sup>
偶见	糖尿病 <sup>j</sup> , 肾上腺功能不全	甲状旁腺功能减退
罕见	甲状旁腺功能减退, 淋巴细胞性垂体炎	
<b>代谢及营养类疾病</b>		
十分常见		食欲减退, 低蛋白血症 <sup>m</sup> , 其他电解质失衡 <sup>k</sup> , 低钠血症, 低钾血症, 高血糖症
常见	食欲减退, 其他电解质失衡 <sup>k</sup> , 低钠血症, 高脂血症 <sup>l</sup> , 高尿酸血症, 低钾血症, 高血糖症	高尿酸血症, 高脂血症 <sup>l</sup>

偶见	低蛋白血症 <sup>m</sup>	
<b>精神病类</b>		
常见		失眠
偶见	失眠	
<b>神经系统病变</b>		
十分常见		感觉异常 <sup>n</sup>
常见	头痛	头晕, 头痛, 周围神经病变 <sup>p</sup>
偶见	头晕, 感觉异常 <sup>n</sup> , 睡眠 <sup>o</sup> , 周围神经病变 <sup>p</sup> , 神经痛, 晕厥	神经痛, 睡眠 <sup>o</sup> , 晕厥
<b>眼部疾病</b>		
常见	视觉损害 <sup>q</sup>	眼炎症 <sup>r</sup>
偶见	干眼, 眼炎症 <sup>r</sup> , 视网膜病 <sup>s</sup>	干眼, 视觉损害 <sup>q</sup>
罕见	眼充血	
<b>心脏疾病</b>		
常见		心律不齐 <sup>t</sup> , 心肌炎 <sup>u</sup>
偶见	心律不齐 <sup>t</sup> , 心肌炎 <sup>u</sup> , 心力衰竭	心力衰竭
<b>血管性疾病</b>		
常见		高血压, 低血压
偶见	高血压, 潮热 <sup>v</sup> , 低血压	潮热 <sup>v</sup>
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>		
十分常见		咳嗽 <sup>x</sup> , 呼吸困难
常见	肺部炎症(非感染性) <sup>w</sup> , 咳嗽 <sup>x</sup> , 呼吸困难	肺部炎症(非感染性) <sup>w</sup> , 胸腔积液
偶见	发音困难, 呼吸衰竭	发音困难, 呼吸衰竭
罕见	胸腔积液	
<b>胃肠疾病</b>		
十分常见		恶心, 便秘, 呕吐, 腹痛 <sup>y</sup> , 腹泻

常见	腹泻, 恶心, 腹痛 <sup>y</sup> , 呕吐, 便秘, 口干	口腔溃疡 <sup>aa</sup> , 口腔炎, 消化不良, 口干, 吞咽困难, 结肠炎 <sup>z</sup>
偶见	结肠炎 <sup>z</sup> , 口腔溃疡 <sup>aa</sup> , 消化不良, 胃肠出血 <sup>bb</sup> , 口腔炎, 肠梗阻 <sup>cc</sup> , 腹水, 胃食管反流病, 牙龈出血, 吞咽困难, 胰腺炎 <sup>dd</sup>	胃食管反流病, 胃肠出血 <sup>bb</sup> , 腹水, 胃炎, 牙龈出血, 肠梗阻 <sup>cc</sup>
罕见	胃炎	
<b>肝胆系统疾病</b>		
常见	肝炎 <sup>ee</sup>	肝功能异常, 肝炎 <sup>ee</sup>
偶见	肝功能异常, 肝衰竭	肝衰竭
罕见	黄疸	
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
十分常见	皮疹 <sup>ff</sup>	脱发, 皮疹 <sup>ff</sup>
常见	瘙痒症 <sup>gg</sup> , 皮炎 <sup>hh</sup> , 皮肤干燥	瘙痒症 <sup>gg</sup> , 皮炎 <sup>hh</sup>
偶见	多汗 <sup>ii</sup> , 脱发, 白癜风 <sup>jj</sup> , 红斑 <sup>kk</sup> , 掌跖红肿综合征	皮肤干燥, 红斑 <sup>kk</sup> , 多汗 <sup>ii</sup> , 白癜风 <sup>jj</sup>
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
常见	关节炎 <sup>ll</sup>	骨骼肌肉疼痛 <sup>mm</sup> , 肌炎 <sup>nn</sup> , 关节炎 <sup>ll</sup>
偶见	骨骼肌肉疼痛 <sup>mm</sup> , 肌炎 <sup>nn</sup>	
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
常见	蛋白尿 <sup>oo</sup>	肾炎 <sup>pp</sup> , 蛋白尿 <sup>oo</sup>
偶见	肾炎 <sup>pp</sup> , 血尿	血尿
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
十分常见	疲乏 <sup>qq</sup>	疲乏 <sup>qq</sup> , 疼痛 <sup>rr</sup> , 发热, 体重降低
常见	发热, 疼痛 <sup>rr</sup> , 水肿 <sup>ss</sup> , 体重降低	水肿 <sup>ss</sup> , 流感样疾病
偶见	寒战, 流感样疾病, 软组织炎症	
<b>各类检查</b>		

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，天门冬氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高 <sup>a</sup> ，血乳酸脱氢酶升高，γ-谷氨酰转移酶升高
常见	丙氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高 <sup>a</sup> ，γ-谷氨酰转移酶升高，血肌酸磷酸激酶升高，血碱性磷酸酶升高，血肌酐升高，血肌酸磷酸激酶 MB 升高，血尿素升高，血乳酸脱氢酶升高	血肌酐升高，血肌酸磷酸激酶升高，血碱性磷酸酶升高，血肌酸磷酸激酶 MB 升高，血葡萄糖升高，血尿素升高，总胆汁酸增加
偶见	淀粉酶升高，甲状腺素降低 <sup>“”</sup> ，总胆汁酸增加，血葡萄糖升高，尿白细胞阳性	淀粉酶升高，尿白细胞阳性
罕见	脂肪酶升高	
<b>耳及迷路类疾病</b>		
偶见	眩晕，耳鸣	耳鸣，眩晕

\*表 2 所示不良反应的发生频率可能不完全归因于本品，也可能受潜在疾病或其他联合用药的影响。

以下术语代表了描述某种临床病症的一系列相关事件，而非单一事件。

- a. 肺部感染(感染性肺炎)
- b. 上呼吸道感染(鼻咽炎、支气管炎、呼吸道感染)
- c. 贫血(血红蛋白降低、红细胞计数下降、低色素性贫血、缺铁性贫血)
- d. 白细胞减少症(白细胞计数降低)
- e. 中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数降低)
- f. 血小板减少症(血小板计数降低)
- g. 淋巴细胞减少症(淋巴细胞计数降低)
- h. 甲状腺功能减退症(血促甲状腺激素升高、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺肿、甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、正常甲状腺功能病态综合征)
  - i. 甲状腺功能亢进症(血促甲状腺激素降低、游离三碘甲状腺原氨酸升高)
  - j. 糖尿病(糖尿病酮症酸中毒、I型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、II型糖尿病)
  - k. 其他电解质失衡(低钙血症、低氯血症、低镁血症、高钾血症、低磷血症、高镁血症、高钙血症)
  - l. 高脂血症(高甘油三酯血症、高胆固醇血症)
  - m. 低蛋白血症(低白蛋白血症)

- n. 感觉异常(感觉减退、味觉障碍)
- o. 嗜睡(困倦、睡眠过度)
- p. 周围神经病变(周围感觉神经病变、周围运动神经病变)
- q. 视觉损害(视物模糊、视觉灵敏度减退、黄斑水肿)
- r. 眼炎症(睑缘炎、结膜炎、眼睛瘙痒症、虹膜炎、葡萄膜炎)
- s. 视网膜病(视网膜剥离、视网膜色素上皮病)
- t. 心律不齐(心悸、心动过速、房颤、室性期外收缩)
- u. 心肌炎(自身免疫性心肌炎、心肌病)
- v. 潮热(潮红)
- w. 肺部炎症(非感染性)(间质性肺疾病、免疫相关性肺炎、机化性肺炎)
- x. 咳嗽(咳痰)
- y. 腹痛(腹胀、上腹痛、腹部不适、下腹痛)
- z. 结肠炎(自身免疫性结肠炎、肠炎、免疫相关性小肠结肠炎)
  - aa. 口腔溃疡(阿弗他溃疡)
  - bb. 胃肠出血(上消化道出血)
  - cc. 肠阻塞(大肠梗阻、小肠梗阻)
  - dd. 胰腺炎(自身免疫胰腺炎)
  - ee. 肝炎(肝损伤、免疫相关性肝炎、自身免疫性肝炎、肝细胞损伤)
  - ff. 皮疹(斑丘疹、皮疹流行、红斑性发疹、药疹、全身皮疹、斑状皮疹、脓疱疹、皮疹瘙痒、结节性皮疹)
  - gg. 瘙痒症(全身性瘙痒、荨麻疹、眼睑瘙痒)
  - hh. 皮炎(过敏性皮炎、湿疹、痤疮样皮炎、苔藓样角化病、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病、囊泡状湿疹、肉芽肿性皮炎、手部湿疹、一时性棘层松解性皮肤病)
- ii. 多汗(盗汗)
- jj. 白癜风(皮肤色素脱失、皮肤变色、皮肤色素减退)
- kk. 红斑(多形性红斑、结节性红斑)
- ll. 关节炎(骨关节炎、银屑病关节炎、关节渗液、关节肿胀、关节周围炎、多发性关节炎、类风湿性关节炎、脊柱骨关节炎)
- mm. 骨骼肌肉疼痛(胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼强直、肌肉骨骼不适、颞下颌关节综合征)
- nn. 肌炎(肌无力、风湿性多肌痛)
- oo. 蛋白尿(尿蛋白检出)
- pp. 肾炎(肾衰、局灶节段性肾小球硬化、肾损害、肾损伤)
- qq. 疲乏(乏力、不适)

rr. 疼痛（关节痛、肢体疼痛、背痛、肌痛、颈痛、脊柱疼痛、腰肋疼痛、淋巴结疼痛、非心源性胸痛、骨痛、腹股沟疼痛、肌肉抽搐、耻骨疼痛、肌痉挛）

ss. 水肿（外周水肿、外周肿胀、面部水肿、面肿、眼睑水肿、唇部肿胀、软组织肿胀、眼睑肿胀、舌水肿、全身性水肿）

tt. 血胆红素升高（结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、黄疸指数升高、高胆红素血症）

uu. 甲状腺素降低（游离三碘甲状腺原氨酸减少）

### 特定不良反应描述

本品单药治疗的特定不良反应来自于上述的五项临床研究共 1183 例受试者的安全性信息，与化疗联合的特定不良反应来自于上述三项临床研究的 497 例接受本品与化疗联合治疗的非小细胞肺癌患者。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关不良反应处理的详细指导原则见【注意事项】。

#### 免疫相关性肺炎

在接受本品单药治疗的患者中，共 28 例（2.4%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 3 例（0.3%），2 级为 11 例（0.9%），3 级为 13 例（1.1%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 2.9 个月（范围：0.2~20.8 个月），中位持续时间为 3.4 个月（范围：0.1+~17.4+ 个月）。14 例（1.2%）患者永久停止本品治疗，12 例（1.0%）患者暂停给药。28 例中 25 例（89.3%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 75mg/天（范围：30.0~350mg/天），中位给药持续时间为 0.9 个月（范围：0.03~22.6+ 个月）；25 例患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松等效剂量）。28 例中 15 例（53.6%）患者肺炎缓解，至缓解的中位时间为 1.7 个月（范围：0.3~8.7 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，40 例（8.0%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 12 例（2.4%），2 级为 14 例（2.8%），3 级为 9 例（1.8%），4 级为 2 例（0.4%），5 级为 3 例（0.6%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 5.5 个月（范围：0.1~13.6 个月）。中位持续时间为 4.9 个月（范围：0.3+~10.9 个月）。14 例（2.8%）患者停止本品治疗，18 例（3.6%）患者暂停给药。40 例中有 32 例患者（80.0%）接受了全身皮质类固醇治疗，中位初始剂量为强的松等效剂量 67 mg/天（范围：10~242mg/天），中位给药持续时间为 1.3 个月（范围：0.2~9.7+ 个月）。40 例中有 30 例（75.0%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗

(至少 40mg/天强的松等效剂量)。40 例患者中有 17 例 (42.5%) 患者已缓解，至缓解的中位时间为 2.5 个月 (范围：0.3~10.9 个月)。

### 免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品单药治疗的患者中共 13 例 (1.1%) 发生了免疫相关性结肠炎，1 级 (1 例腹泻，0.1%)，2 级 (5 例结肠炎，0.4%)，3 级 (共 7 例，其中 4 例结肠炎，3 例腹泻，0.6%)。至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为 2.0 个月 (范围：0.07~11.7 个月)。中位持续时间为 0.5 个月 (范围：0.03~29.2+个月)。有 3 例 (0.3%) 患者永久停止本品治疗，有 6 例 (0.5%) 患者暂停给药。13 例中 11 例 (84.6%) 患者接受全身皮质类固醇治疗，其中 9 例 (69.2%) 为高剂量皮质类固醇治疗 (至少 40 mg/天强的松等效剂量)，中位起始剂量为 62.5 mg/天 (范围：30.0~312.5mg/天)，中位给药持续时间为 0.5 个月 (范围：0.03~29.7+个月)。13 例中 8 例 (61.5%) 患者腹泻或结肠炎缓解，至缓解的中位时间为 0.29 个月 (范围：0.03~5.3 个月)。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，6 例 (1.2%) 患者发生免疫相关性结肠炎，分别为 2 级和 3 级各 3 例 (0.6%)。至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为 5.6 个月 (范围：0.2~8.5 个月)。有 3 例 (0.6%) 患者永久停止本品治疗，有 2 例 (0.4%) 患者暂停给药。6 例患者均接受全身皮质类固醇治疗，初始剂量为强的松等效剂量 75 mg/天 (范围：40~200mg/天)，给药持续时间为 0.5 个月 (范围：0.1~3.1+个月)；6 例患者均接受高剂量皮质类固醇治疗(至少 40mg/天强的松或等效剂量)。6 例患者中 4 例 (66.7%) 患者腹泻或结肠炎均已缓解，至缓解的中位时间为 0.4 个月 (范围：0.2~0.7 个月)。

### 免疫相关性肝炎

在接受本品单药治疗的患者中，共 30 例 (2.5%) 发生免疫相关性肝炎，其中 1 级为 1 例 (0.1%)，2 级为 9 例 (0.8%)，3 级为 18 例 (1.5%)，5 级 2 例 (0.2%)。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 1.4 个月 (范围：0.3~13.1 个月)，中位持续时间为 0.9 个月 (范围：0.03+~16.5+个月)。7 例 (0.6%) 患者永久停止本品治疗，19 例 (1.6%) 患者暂停给药。30 例中 24 例 (80.0%) 患者接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 75.0mg/天 (范围：30.0~200.0mg/天)，中位给药持续时间为 1.0 个月 (范围：0.03~8.1 个月)；30 例中 21 例 (70.0%) 患者接受高剂量皮质类固醇治疗 (至少 40mg/天强的松等

效剂量）。30 例中 15 例（50.0%）患者肝炎缓解，至缓解的中位时间为 0.6 个月（范围：0.1~5.7 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，9 例（1.8%）患者发生免疫相关性肝炎，其中 1 级为 1 例（0.2%），3 级为 6 例（1.2%），4 级和 5 级各 1 例（0.2%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 0.7 个月（范围：0.3~4.3 个月）。中位持续时间为 3.2 个月（范围：0.1~5.5 个月）。4 例（0.8%）患者永久停止本品治疗，3 例（0.6%）患者暂停给药。9 例中有 7 例患者（77.8%）接受全身皮质类固醇治疗，中位初始剂量为强的松等效剂量 50 mg/天（范围：20~100mg/天），中位给药持续时间为 2.3 个月（范围：0.8~2.9 个月）。9 例患者中有 5 例（55.6%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松或等效剂量）。9 例患者中有 6 例（66.7%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 3.0 个月（范围：0.1~5.5 个月）。

### 免疫相关性肾炎

在接受本品单药治疗的患者中，有 6 例（0.5%）患者出现免疫相关性肾炎，分别为 2 级 3 例（0.3%），3 级 2 例（0.2%），5 级 1 例（0.1%）。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 1.0 个月（范围：0.1~2.1 个月）。中位持续时间为 6.7 个月（范围：0.3+~9.4+ 个月）。3 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，3 例（0.3%）患者暂停给药。6 例中 4 例患者（66.7%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为 50.0mg/天（范围：45.0~80.0mg/天），中位给药持续时间为 1.4 个月（范围：0.03~16.0+ 个月）。6 例中 2 例（33.3%）患者肾炎缓解，至缓解的中位时间为 1.9 个月（范围：0.9~6.7 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，3 例（0.6%）患者发生免疫相关性肾炎和肾功能障碍，其中 1 级 2 例（0.4%），3 级 1 例（0.2%）。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 2.3 个月（范围：2.2~3.5 个月）。中位持续时间为 0.4 个月（范围：0.2~1.4 个月）。无患者永久停止本品治疗，3 例（0.6%）患者暂停给药。所有 3 例患者均接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 88 mg/天（范围：5~100mg/天），中位给药持续时间为 0.6 个月（范围：0.1~2.6 个月）。3 例患者中有 2 例（66.7%）接受高剂量全身皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松或等效剂量）。3 例患者均已缓解，至缓解的中位时间为 0.4 个月（范围：0.2~1.4 个月）。

## 免疫相关性内分泌疾病

### 甲状腺功能减退

在接受本品单药治疗的患者中，共 86 例（7.3%）发生甲状腺功能减退，其中 1 级为 24 例（2.0%），2 级为 62 例（5.2%）。至发生的中位时间为 3.5 个月（范围：0.7~24.2 个月），基于目前的数据，中位持续时间未进行评价（范围：0.03+~33.7+个月）。无患者永久停止本品治疗，4 例（0.3%）患者暂停给药。86 例中 2 例（2.3%）患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为 10.0mg/天，中位给药持续时间为 1.6 个月（范围：0.4+~4.8+个月），无患者接受高剂量皮质类固醇治疗。86 例中 66 例（76.7%）患者使用甲状腺激素替代治疗；19 例（22.1%）患者缓解，至缓解的中位时间为 2.1 个月（范围：0.7~7.5 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，57 例（11.5%）患者发生免疫相关性甲状腺功能减退，其中 1 级为 30 例（6.0%），2 级为 27 例（5.4%），无 3 级以上事件。至发生的中位时间为 3.2 个月（范围：0.8~13.3 个月），中位持续时间为 3.3 个月（范围：0.03~13.2 个月）。4 例（0.8%）患者永久停止本品治疗，16 例（3.2%）患者暂停给药。57 例中 35 例患者（61.4%）接受了甲状腺激素替代治疗，中位给药持续时间为 11.9 个月（范围：0.1~13.1+个月）；其中 25 例（43.9%）患者接受了持续甲状腺激素替代治疗。57 例患者中有 23 例（40.4%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 1.6 个月（范围：0.03~7.0 个月）。

### 甲状腺功能亢进

在接受本品单药治疗的患者中，共 41 例（3.5%）发生甲状腺功能亢进，其中 1 级为 26 例（2.2%），2 级为 14 例（1.2%），3 级为 1 例（0.1%）。至发生的中位时间为 1.4 个月（范围：0.6~9.0 个月），中位持续时间为 1.8 个月（范围：0.3~30.2+个月）。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，2 例（0.2%）患者暂停给药，41 例中 1 例（2.4%）患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为 20.0mg/天，给药持续时间为 25.0 天。41 例中有 12 例（29.3%）患者使用抗甲状腺药物治疗。41 例中 33 例（80.5%）患者缓解，至缓解的中位时间 1.4 个月（范围：0.3~3.5 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，18 例（3.6%）患者发生免疫相关性甲状腺功能亢进，其中 1 级为 16 例（3.2%），2 级为 2 例（0.4%），无 3 级以上事件。至发生的中位时间为 2.3 个月（范围：2.0~9.0 个月），中位持续时间为 2.3 个月（范围：0.5+~8.3 个月）。无患者永久停止本品治疗，3 例（0.6%）患者暂停给药。无患者接受抗甲状腺治

疗。18例中14例(77.8%)患者已缓解，至缓解的中位时间为2.3个月(范围：0.7~8.3个月)。

### 甲状腺炎

在接受本品单药治疗的患者中，共12例(1.0%)发生甲状腺炎，其中1级为9例(0.8%)，2级为3例(0.3%)。至发生的中位时间为2.1个月(范围：0.7~20.1个月)。基于目前数据，中位持续时间未评价(范围：0.7~16.0+个月)。2例(0.2%)患者暂停给药，无患者永久停止本品治疗。12例中1例(8.3%)患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为15.0mg/天，给药持续时间为1.2个月。5例(41.7%)患者使用甲状腺激素替代治疗并缓解，其中4例(33.3%)缓解，至缓解的中位时间为1.2个月(范围：0.7~2.5个月)。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，4例(0.8%)患者发生免疫相关性甲状腺炎，其中1级为3例(0.6%)，3级为1例(0.2%)。至发生的中位时间为2.1个月(范围0.8~4.4个月)。中位持续时间为1.8个月(范围：0.6~7.7+个月)。无患者永久停止本品治疗，2例(0.4%)患者暂停本品治疗。4例患者中2例(50.0%)患者持续甲状腺激素替代治疗，治疗持续时间分别为5.8+个月和11.9+个月。4例患者中3例(75.0%)患者已缓解，至缓解的中位时间为1.2个月(范围0.6~2.3个月)。

### 肾上腺皮质功能不全

在接受本品单药治疗的患者中，有2例(0.2%)患者出现免疫相关肾上腺皮质功能不全，均为2级并导致暂停本品给药。首次给药后至肾上腺皮质功能不全发生的时间分别为2.7个月和10.4个月。2例患者接受了皮质类固醇治疗，起始剂量均为7.5mg/天。从事件发生到缓解的时间分别为3.0+和7个月。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，无患者发生免疫相关肾上腺皮质功能不全。

### 高血糖症及I型糖尿病

在接受本品单药治疗的患者中，5例(0.4%)患者出现免疫相关糖尿病(I型糖尿病)或高血糖症，1级为1例(0.1%)，2级为1例(0.1%)，3级为2例(0.2%)，4级为1例(0.1%)。至发生的中位时间为1.4个月(范围：0.9~10.5个月)。中位持续时间为0.3个月(范围：0.1~20.2+个月)。5例患者均未接受皮质类固醇治疗，1例(0.1%)患者永

久停止本品治疗，1例（0.1%）患者暂停给药。1例3级糖尿病伴发3级酮症患者，至数据截止时，糖尿病酮症缓解；1例4级糖尿病伴发4级酮症的患者，4级糖尿病及酮症得到控制。至数据截止日，另2例1级和2级高血糖症患者均已恢复。至缓解的中位时间为0.2个月（范围：0.1~1.2个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，4例（0.8%）患者出现免疫相关糖尿病（I型糖尿病）或高血糖症，1级、2级、3级、4级各1例（0.2%）。至发生的中位时间为4.1个月（范围：1.0~9.7月），中位持续时间为1.4个月（范围：0.3~5.6+个月）。无患者永久停止本品治疗，2例（0.4%）患者暂停给药。4例患者中3例（75.0%）接受了持续激素替代治疗，治疗持续时间范围为1.0个月~5.6个月。4例中2例（50.0%）患者已缓解，至缓解的中位时间为0.6个月（范围：0.3~3.7个月）。

#### 免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品单药治疗的患者中，共78例（6.6%）发生免疫相关性皮肤不良反应，其中1级45例（3.8%），2级23例（1.9%），3级7例（0.6%），4级3例（0.3%）。无患者发生史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome）或中毒性表皮坏死松解症事件（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为2.1个月（范围：0.03~27.6个月）。中位持续时间为2.8个月（范围：0.03~30.7+个月）。5例（0.4%）患者永久停止本品治疗，9例（0.8%）患者暂停给药。78例中8例（23.1%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为37.5mg/天（范围：10.0~183.3mg/天），中位给药持续时间为0.2个月（范围：0.03~6.2+个月），10例（12.8%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天强的松等效剂量）。78例中46例（59.0%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.1个月（范围：0.03~15.1个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，18例（3.6%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，其中1级为3例（0.6%），2级为4例（0.8%），3级为11例（2.2%），无4级和5级事件。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为2.3个月（范围：0.1~7.9个月）。中位持续时间为1.2个月（范围：0.3~9.9+个月）。1例（0.2%）患者永久停止本品治疗，9例（1.8%）患者暂停给药。18例患者中有16例（88.9%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量45mg/天（范围：5~100mg/天），中位给药

持续时间为 0.4 个月（范围：0.03 ~0.9+ 个月）。18 例患者中有 10 例（55.6%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/ 天强的松或等效剂量）；18 例患者中有 14 例（77.8%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.9 个月（范围：0.3~3.8 个月）。

#### 免疫相关性胰腺炎

在接受本品单药治疗的患者中，5 例（0.4%）发生免疫相关性胰腺炎，其中 4 例（0.3%）患者出现 3 级免疫相关性胰腺炎、淀粉酶升高、脂肪酶升高，1 例（0.1%）患者出现 4 级淀粉酶升高。

至免疫相关性胰腺炎发生的中位时间为 4.1 个月（范围：1.0~10.2 个月）。中位持续时间为 0.7 个月（范围：0.5~8.4+ 个月）。1 例患者发生 3 级胰腺炎永久停用本品，胰腺炎恢复后伴发 3 级 I 型糖尿病，接受胰岛素治疗 0.7 个月；另外 1 例 3 级胰腺炎患者伴有 4 级淀粉酶升高，该患者接受全身性皮质类固醇治疗，起始剂量为 30mg/ 天，持续时间为 1.4 个月。两例 3 级及 4 级事件均缓解，持续时间分别为 1.8 个月和 7.5 个月。2 例（0.1%）患者发生 3 级淀粉酶升高，发生时间分别为 1.0 个月及 1.4 个月，两例患者均未接受全身性皮质类固醇治疗而缓解。

1 例（0.1%）患者发生 3 级血脂肪酶升高，发生时间为第 126 天，该患者继续接受本品治疗，未接受皮质类固醇治疗。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，无患者发生免疫相关性胰腺炎。

#### 免疫相关性心肌炎

在接受本品单药治疗的患者中，有 3 例（0.3%）患者出现免疫相关性心肌炎，1 例（0.1%）1 级，2 例（0.2%）3 级。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为 1.6 个月（范围：0.7~3.4 个月）。3 例患者均接受了皮质类固醇治疗，强的松起始剂量分别为 20mg/ 天、75mg/ 天和 80mg/ 天。3 例（0.3%）患者均永久停用本品。1 例（33.3%）患者心肌炎缓解，至缓解中位时间为 4.0 天。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，5 例（1.0%）患者发生免疫相关性心肌炎，其中 2 级有 3 例（0.6%），3 级、5 级有 1 例（0.2%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为 0.6 个月（范围：0.5~5.3 个月），中位持续时间为 6.0 个月（范围：0.2+~6.8 个月）。5 例患者均永久停止本品治疗，5 例患者均接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始

剂量为强的松等效剂量 53 mg/天（范围：30~100mg/天），中位给药持续时间为 2.0 个月（范围：1.3~8.2+个月）。5 例中有 4 例患者（80.0%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松或等效剂量）。5 例患者中有 4 例（80.0%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 6.0 个月（范围：2.1~6.8 个月）。

#### 免疫相关性肌炎

在接受本品单药治疗的患者中，有 6 例（0.5%）患者出现免疫相关性肌炎。分别为 1 级 1 例（0.1%），2 级 2 例（0.2%），3 级 1 例（0.1%），4 级 2 例（0.2%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为 2.1 个月（范围：0.5~22.3 个月）。中位持续时间为 3.4 个月（范围：0.8~11.2+个月）。无患者永久停止本品治疗，3 例（0.3%）患者暂停给药。4 例患者接受皮质类固醇治疗，强的松起始剂量分别为 50.0mg/天，中位给药持续时间为 0.5 个月（范围：0.1~2.0 个月）。6 例患者中 3 例（50.0%）患者肌炎缓解，至缓解中位时间为 3.2 个月（范围：0.8~4.3 个月）。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，6 例（1.2%）患者发生免疫相关性肌炎，其中 2 级为 1 例（0.2%），3 级为 3 例（0.6%），4 级、5 级各为 1 例（0.2%）。至免疫相关性肌炎发生的中位时间为 3.3 个月（范围：0.5~7.3 个月）。中位持续时间为 0.8 个月（范围：0.2~2.1 个月）。5 例（1.0%）患者永久停止本品治疗，3 例（0.6%）患者暂停给药。6 例中有 5 例（83.3%）患者接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 50 mg/天（范围：25~200mg/天），中位给药持续时间为 1.8 个月（范围：0.2~2.3 个月）。6 例患者中有 4 例（66.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松或等效剂量）。6 例患者中有 5 例（83.3%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.8 个月（范围：0.2~2.1 个月）。

#### 其他免疫相关性不良反应

小于 1% 接受本品治疗的患者发生以下免疫相关性不良反应：

1 例 2 级风湿性多肌痛；

2 例 2 级，2 例 3 级关节炎；

1 例 2 级葡萄膜炎；

2 例 3 级免疫相关性神经系统炎症（包括格林巴利综合征和自身免疫性脑炎各 1 例）。

本品未发生的，但其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤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；

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

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、运动功能障碍；

各类神经系统疾病：脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、神经炎、脱髓鞘、重症肌无力、肌无力综合征、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）、中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）、类天疱疮、大疱性皮炎、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。

#### 输液相关反应

在接受本品单药治疗的患者中，共 70 例（5.9%）患者出现输液反应，其中 3 级或 4 级有 6 例（0.5%）。最常报告的事件为发热及输液反应，发热 35 例（3.0%），输液反应 28 例（2.4%）。5 例（0.4%）患者停用替雷利珠单抗治疗，其中 4 例因输液反应引起。16 例（1.4%）出现剂量暂停，其中 12 例为输液反应。共有 22 例（31.4%）接受皮质类固醇治疗，其中 6 例接受高剂量皮质类固醇治疗（1 例 1 级 IRR, 3 例 2 级 IRR, 2 例 3 级 IRR）。70 例患者中 67 例（95.7%）在观察或对症治疗后 IRR 缓解。

在接受本品与化疗联用的非小细胞肺癌患者中，共 12 例（2.4%）患者出现输液反应，均为 1 级和 2 级，无 3 级及以上。无患者永久停止本品治疗。所有患者均已缓解。

#### 免疫原性

所有治疗用蛋白质均有发生免疫原性的可能。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，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。因此比较不同产品的 ADA 发生率时应慎重。

在接受本品 0.5 至 10mg/kg（每 2 周 1 次或每 3 周 1 次）或 200mg（每 3 周 1 次）治疗的患者中，采用电化学发光（ECL）免疫分析法检测血清中是否存在 ADA。观察到治疗期间出现的 ADA 的发生率为 19.4%（1549 例可评价患者中有 301 例）。对 ADA 阳性患者的血清进一步采用竞争性 ECL 配体结合测定法进行本品的中和抗体（Nab）检测，其中 15 例（1.0%）患者检测为阳性。在 1188 例接受推荐剂量（200mg 每 3 周 1 次）治疗的可评价患者中，238 例（20.0%）患者检测到治疗期间出现的 ADA，15 例（1.3%）患者检测到中和抗体。现有数据分析未见 ADA 对本品药代动力学和安全性的影响。

### 【禁忌】

对活性成份或【成份】项下所列的任何辅料存在超敏反应的患者。

### 【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，包括严重和致死病例。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、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 级和 4 级免疫相关性不良反应须暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应须永久停药（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 1~2mg/kg/天强的松等效剂量及其他治疗，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（内分泌疾病除外），以及末次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至≤10mg/天强的松等效剂量，应永久停药。

#### 免疫相关性肺炎

已经在本品治疗中观察到了免疫相关性肺炎，包括致死病例（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎症状和体征，如呼吸困难、缺氧表现、咳嗽、胸痛等，以及放射学

改变（例如局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）。疑似免疫相关性肺炎的病例应采用影像学、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、疾病相关等其他病因。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 级或复发性 2 级免疫相关性肺炎的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，并排除感染和基础疾病相关性病因。出现 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，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时进行影像学和/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。对于非肝细胞癌患者：2 级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。3 级或 4 级免疫相关性肝炎，应永久停止本品治疗。对于肝细胞癌患者：应根据治疗过程中出现的免疫相关肝炎的严重程度并参考基线 AST 或 ALT 水平进行暂停给药、永久停药或恢复给药，具体参考表 1（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】）。应定期（每个月）监测患者肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。多数出现血清肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2 级或 3 级血肌酐升高应暂停本品治疗。4 级血肌酐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

#### 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、甲状腺功能减退及甲状腺炎（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。对于症状性 2 级或 3 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 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。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。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，须永久停止本品治疗。应继续监测甲状腺功能，确保恰当的激素替代治疗（参见【用法用量】）。

### 垂体炎

应对垂体炎患者的体征和症状进行监测（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。发生症状性 2 级或 3 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。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。发生 4 级垂体炎时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疗法（参见【用法用量】）。

### 肾上腺功能不全

接受本品治疗的患者报告了肾上腺功能不全（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。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。发生症状性 2 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。发生 3~4 级肾上腺功能不全时必须永久停止本品治疗。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】）。

### 高血糖症及 I 型糖尿病

接受本品治疗的患者报告了 I 型糖尿病（参见【不良反应】）和高血糖症。应对患者的高血糖或其他糖尿病体征和症状进行监测。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。3 级高血糖症或 I 型糖尿病患者应暂停本品治疗，4 级高血糖症或 I 型糖尿病患者必须永久停止本品治疗，应继续监测血糖水平，确保适当的胰岛素替代治疗（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】）。对 1 级或 2 级皮疹，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

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、确诊史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome) 或中毒性表皮坏死松解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, 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

在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】）。应对心肌炎的临床体征和症状进行监测，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或排除其他病因，并进行心肌酶谱等相关检查。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，应密切监测心肌酶谱、心功能等（参见【用法用量】）。

### 免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性胰腺炎及免疫相关性脂肪酶升高的报告（参见【不良反应】）。应对血淀粉酶和脂肪酶（治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时）及胰腺炎相关的临床体征和症状进行监测。发生 3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高、2 级或 3 级胰腺炎时，应暂停本品治疗。发生 4 级胰腺炎或任何级别复发的胰腺炎时，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无出血倾向的症状和体征，如牙龈出血、瘀斑、血尿等症状，并排除其他病因及合并用药因素。发生 3 级或 4 级血小板减少时，应该暂停用药，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（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

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

发生 2 级重症肌无力应暂停本品治疗，给予口服吡啶斯的明治疗，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，监测症状、肺功能和神经系统评估，根据临床指征可给予血浆置换或静脉用丙种球蛋白等治疗（参见【用法用量】）。

### 其他免疫相关不良反应

此外，其他接受本品治疗的患者较小可能发生的免疫相关不良反应（参见【不良反应】）。

如果同时发生葡萄膜炎及其他免疫相关不良反应，应检测是否发生了伏格特-小柳-原田综合征，须全身使用皮质类固醇治疗以防止永久失明。

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或排除其他病因。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（内分泌疾病除外）和任何 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】）。

### 经典型霍奇金淋巴瘤患者异体造血干细胞移植并发症

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 之前或之后使用抗 PD-1 抗体治疗的获益与风险。

### 输液反应

在使用本品治疗时可能会观察到输液反应，症状包括发热、寒战、恶心、瘙痒症、血管性水肿、低血压、头痛、支气管痉挛、荨麻疹、皮疹、呕吐、肌痛、头晕或高血压。可能发生罕见的危及生命的反应。因此在输液期间应密切监测患者是否出现这些症状和体征。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，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

基于本品可能出现疲乏等不良反应（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

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治疗的数据。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】）。已知人 IgG4 会穿过胎盘屏障，作为一种 IgG4，本品可能会经母体传输给发育中的胎儿。除非临床获益大于潜在风险，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

育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

### 生育力

尚无本品对生育力潜在影响的研究数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。

## 【儿童用药】

本品用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

## 【老年用药】

在 1183 例接受本品单药治疗临床试验的患者中，≥65 岁老年患者占所有患者数的 33.1%，所有级别的药物不良反应发生率为 65.0%。老年患者与<65 岁的患者 3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 18.2% 和 16.9%，导致停药的不良反应发生率分别为 17.4% 和 13.1%，导致永久停药的不良反应发生率分别为 6.6% 和 4.9%。

接受本品与化疗联合治疗的非小细胞肺癌老年患者相比<65 岁的较年轻患者，观察到同样的趋势。

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。因单克隆抗体不经细胞色素 P450 (CYP) 酶或其他药物代谢酶代谢，因此，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。

因可能干扰本品药效学活性，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。但是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】）。

当本品与化疗联用时，若为同日给药则先输注本品。适当时，可根据该联用化疗药品说明书给予皮质类固醇进行预防用药预防化疗相关不良反应。

#### 【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，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

#### 【临床试验】

##### 经典型霍奇金淋巴瘤

在一项在中国开展的单臂、多中心、Ⅱ期研究 (BGB-A317-203) 中评估了本品单药用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的疗效和安全性。入组患者为经中心病理组织学确认的、既往自体干细胞移植 (ASCT) 治疗无效或疾病进展、或接受过至少两线系统治疗且不适合自体干细胞移植的 cHL 患者。患者必须有至少一个可测量病灶，定义为最长径>1.5cm 的结节病灶，或最长径>1cm 的结外病灶；美国东部肿瘤协作组体能状态评分 (ECOG PS) 为 0 或 1，并有足够的器官功能（包括肝脏、肾脏、骨髓、心肺功能等）。有中枢神经系统淋巴瘤、间质性肺病、自身免疫性疾病、需要全身治疗的严重急性或慢性感染的患者、首次研究药物给药前 100 天内曾进行自体干细胞移植或首次研究药物给药前 4 周内接受过任何抗肿瘤治疗的患者均被排除。

患者接受本品固定剂量 200mg 每 3 周一次静脉给药，直至出现疾病进展或不可接受的毒性，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 12、18、30、42、57 周以及之后的每 15 周；PET-CT 检查时间为筛选期、第 12、24、42、57 周以及之后的每 30 周。

入组的 70 例患者均为中国患者。全分析人群（FAS）定义为：挽救化疗后接受自体干细胞移植，之后复发或进展；对于未接受自体干细胞移植的受试者则要求：第一线化疗须为全身多药联合化疗，后续化疗要求至少有一线化疗为全身多药联合化疗。1) 对于难治患者，指接受 $\geq 2$  个周期化疗未达到部分缓解（PR）；或者接受 $\geq 4$  个周期化疗未达完全缓解（CR）；如最佳疗效或结束原因为疾病进展（PD）则化疗周期数不作要求。2) 对于复发患者，要求复发前近期内至少接受过二线化疗。符合上述 FAS 定义的患者共 65 人。

FAS 人群中，患者中位年龄为 31 岁（范围：18 至 69 岁），其中 39 例患者（60%）为男性患者。基线时，患者 ECOG 评分分别为 0（72.3%）或 1（27.7%）。距离初次诊断的中位时间为 25.1 个月，既往治疗线数的中位数为 3 线（范围：2 至 11），既往治疗线数 $\geq 3$  个的占 64.6%。20% 的患者既往接受过自体干细胞移植，30.8% 的患者既往接受过放疗，4.6% 的患者接受过维布妥昔单抗治疗。最常见的病理亚型为结节硬化型 58.5%，临床分期以 III、IV 期为主，占 83%。36.9% 的患者基线时存在 B 症状，最常见症状为发热，47 例患者存在肺部或纵隔病灶，10.8% 的患者有巨大肿块，19 例患者基线存在淋巴瘤骨髓浸润。

本研究的主要终点为独立审查委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效为 CR 和 PR 的患者百分率，由 IRC 根据 Lugano 2014 标准进行疗效评估。次要疗效终点包括由 IRC 评估的无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DOR），完全缓解率（CRR）和至疾病缓解时间（TTR）。

65 例患者中位随访时间为 14 个月，最后 1 例入组受试者至少随访 12 个月。其关键有效性结果总结见这一分析集中的主要疗效数据，见表 3。

**表 3： BGB-A317-203 研究关键有效性结果  
(IRC 评估, 参照 Lugano 2014 淋巴瘤疗效评价标准)**

<b>有效性结果</b>	<b>全分析人群 (N=65)</b>
<b>客观缓解率 (ORR) n (%)</b>	50 (76.9) (64.8, 86.5)
<b>疾病控制率 (DCR) n (%)</b>	59 (90.8) (81.0, 96.5)
<b>完全缓解 (CR) n (%)</b>	40 (61.5)
<b>部分缓解 (PR) n (%)</b>	10 (15.4)
<b>疾病稳定 (SD) n (%)</b>	9 (13.8)
<b>缓解持续时间 (DoR)<sup>†</sup></b>	
事件数 (%)	9/50 (18)
中位数 (月) (95%CI)	NE (NE, NE)
6 个月的 DoR 率 (%) (95%CI)	87.0 (73.3, 93.9)
12 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) *	76.0 (57.6, 87.3)
<b>无进展生存期 (PFS)<sup>†</sup></b>	
事件数 (%)	19 (29.2)
中位数 (月) (95% CI)	NE (13.1, NE)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	80.6 (68.4, 88.5)
12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) *	71.6 (58.2, 81.4)

缩写词: CI=置信区间; NE=未达到。

1 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

\* 估算 12 个月 DoR 率及 12 个月 PFS 率的数据尚不成熟。

### 局部晚期或转移性尿路上皮癌

在一项单臂、多中心、II 期研究 (BGB-A317-204) 中评价了本品单药用于治疗含铂化疗治疗期间或治疗后出现疾病进展的 PD-L1 高表达局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的有效性和安全性。共入组 113 例患者接受 200mg 本品每 3 周 1 次静脉给药, 直至发生疾病进展、不可耐受的毒性或由于其他原因撤销同意书。入组患者必须有至少一个由研究者评估符合 RECIST 1.1 版定义的可测量病灶; 患者既往接受至少一种含铂方案治疗且不适合手术的局部晚期或转移性尿路上皮癌期间或治疗后出现疾病进展或疾病复发, 包括既往采用含铂方案进行新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的患者。既往用于治疗转移性尿路上皮癌的系统性治疗方案不能超过两线。有活动性自身免疫性疾病或存在自身免疫性疾病史且可能复发的患者, 需接受皮质类固醇 (强的松或同等药物剂量>10mg/天) 或其他免疫抑制剂治疗的患者, 存在活动性脑转移、HIV 感染和活动性乙肝或丙肝的患者均被排除。PD-L1

表达状态使用 Ventana PD-L1 (SP263) 抗体通过免疫组化法在中心实验室进行测定。PD-L1 高表达的受试者方可入选。PD-L1 高表达的定义是：

- 如果肿瘤浸润免疫细胞数>1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或≥25%的免疫细胞存在 PD-L1 表达。
- 如果肿瘤浸润免疫细胞数≤1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或所有免疫细胞(100%)存在 PD-L1 表达。

根据临床试验方案定义的有效性可评价人群为基线时由 IRC 根据 RECIST 1.1 版评估具有可测量病灶的患者（104 例），且排除了 3 例铂类化疗不耐受的患者。符合该有效性可评价人群的患者共 101 例。患者的中位年龄为 62.0 岁（范围：36-81 岁）。其中 75 例为男性（74.3%），98 例来自中国（97.0%）。51.5% 的患者基线 ECOG 体能状态评分为 1。75.2% 的患者发生内脏器官转移，其中 24.8% 的患者发生肝转移。24.8% 的患者仅发生淋巴结转移。从初次诊断尿路上皮癌至入组研究的中位时间为 17.7 个月（范围：2.9~125.7 个月）。原发性肿瘤的最常见部位为膀胱（45 例，44.6%），其次为肾盂（29 例，28.7%）和输尿管（20 例，19.8%）。所有患者均为尿路上皮移行细胞癌，79.2% 为高级别尿路上皮癌。所有患者的疾病在基线时均为晚期（IV 期）。所有患者均接受过至少 1 个含铂类药物的治疗方案。入组前的末次治疗结束时间至入组研究的中位时间为 4.0 个月（范围：0.7~42.8 月）。末次治疗的目的 17.8% 为针对疾病的新的辅助或辅助治疗，65.3% 为一线治疗，16.8% 为二线治疗。

该研究从首次用药起每 9 周（±1 周）进行一次肿瘤状态的影像学评估。由 IRC 根据 RECIST 1.1 版，同时由研究者根据 RECIST 1.1 版和 irRECIST 进行肿瘤评估。

主要有效性终点是由 IRC 根据 RECIST 1.1 版评估的基线期有可测量病灶的受试者的总体缓解率（ORR），次要疗效终点包括由 IRC 评估的无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DOR），疾病控制率（DCR），以及由研究者评估的总体缓解率（ORR），无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DOR）和疾病控制率（DCR）。最后 1 例入组受试者至少随访 12 个月。关键有效性结果总结见表 4。

表 4: BGB-A317-204 研究关键有效性结果  
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估)

有效性结果	有效性可评价分析人群 (N=101*)
客观缓解率 (ORR) n (%)	25 (24.8) (16.70, 34.33)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) <sup>1</sup>	39 (38.6) (29.09, 48.82)
完全缓解 (CR) n (%)	10 (9.9)
部分缓解 (PR) n (%)	15 (14.9)
疾病稳定 (SD) n (%)	14 (13.9)
缓解持续时间 (DoR) <sup>†</sup>	
事件数 (%)	8/25 (32.0)
中位数 (月) (95%CI)	NE (8.41, NE)
6 个月的 DoR 率 (%) (95%CI)	80.0 (58.44, 91.15)
12 个月的 DoR 率 (%) (95%CI)	71.6 (49.41, 85.33)
无进展生存期 (PFS) <sup>†</sup>	
事件数 (%)	81 (80.2)
中位数 (月) (95% CI)	2.2 (2.04, 3.15)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	32.9 (23.86, 42.12)
12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	20.1 (12.84, 28.61)
总生存期 (OS) <sup>†</sup>	
事件数 (%)	68 (67.3)
中位数 (月) (95% CI)	9.8 (7.29, 12.48)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	65.5 (55.21, 73.97)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	41.6 (31.72, 51.14)

缩写词: CI=置信区间; NE=未达到。

1 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

\* 排除了 3 例铂类化疗不耐受的病例。

基于研究者评估基线期有可测量病灶的受试者, 排除 3 例铂类化疗不耐受的受试者, 共 110 例, 研究者评价的 ORR 为 24.5% (95% CI: 16.84, 33.67), 包括 5 例 CR 及 22 例 PR 患者。DCR 为 42.7% (95% CI: 33.34, 52.52), 中位缓解持续时间未达到 (95% CI: 10.41, NE)。中位 PFS 为 2.2 个月 (95% CI: 2.07, 4.04), 6 个月的 PFS 率为 33.6% (95% CI: 24.88, 42.53), 12 个月的 PFS 率为 25.0% (95% CI: 17.21, 33.46)。中位 OS 为 10.1 个月 (95% CI: 7.46, 13.01), 6 个月的 OS 率为 66.5% (95% CI: 56.75, 74.59), 12 个月的 OS 率为 42.8% (95% CI: 33.26, 51.92)。

## 非小细胞肺癌（NSCLC）

### 局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗

在一项多中心、随机、开放、III期临床研究（BGB-A317-307）中评价了替雷利珠单抗联合化疗用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的有效性和安全性。研究入组 360 例未经治疗的无法进行根治性手术或放疗的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者，按照 1:1:1 随机分配并接受替雷利珠单抗 200mg 联合紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$  及卡铂 AUC  $5\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ （A 组，n=120）或替雷利珠单抗 200mg 联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型） $100\text{mg}/\text{m}^2$  及卡铂 AUC  $5\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ （B 组，n=119）或紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$  及卡铂 AUC  $5\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ （C 组，n=121）。以上治疗静脉输注每 3 周 1 次。经过 4~6 个周期（具体周期数由研究者决定）后，A 组和 B 组继续接受替雷利珠单抗 200mg 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，出现疾病进展但经研究者评价仍可临床获益的患者可继续接受替雷利珠单抗治疗；C 组患者疾病进展后可交叉接受替雷利珠单抗 200mg 每 3 周 1 次治疗。

360 例患者中，中位年龄 62.0 岁，64.7% 为 65 岁以下；91.7% 为男性；23.6% 美国东部肿瘤协作组体能状态评分（ECOG PS）为 0 分，76.4% 为 1 分；33.9% 为 IIIIB 期，66.1% 为 IV 期；16.4% 既往无吸烟史；40% 程序性死亡受体-配体 1（PD-L1）表达 <1%，25.3% PD-L1 表达  $\geq 1\%$  且  $\leq 49\%$ ，34.7% PD-L1 表达  $\geq 50\%$ ；8.1% 既往接受抗肿瘤手术，4.4% 既往接受抗肿瘤放射治疗，8.1% 既往接受抗肿瘤化学治疗。三组基线年龄、性别、ECOG 评分、分期、既往吸烟史、PD-L1 表达、既往抗肿瘤治疗史具有可比性。

主要研究终点为由独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括由 IRC 评估的客观缓解率（ORR）、由 IRC 评估的持续缓解时间（DoR）等。关键性有效性结果总结见表 5，Kaplan-Meier 生存曲线见图 1 和图 2。

表 5: BGB-A317-307 研究关键有效性结果  
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

研究终点	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂 (n = 120)	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 (n = 119)	紫杉醇+卡铂 (n = 121)
<b>无进展生存期 (PFS)</b>			
发生该事件的患者数 (%)	60 (50.0)	56 (47.1)	76 (62.8)
分层风险比* (95% CI)	0.524 (0.370, 0.742)	0.478 (0.336, 0.679)	
p值†	0.0001	<0.0001	
中位值 (月) (95% CI)	7.6 (5.95, 9.79)	7.6 (5.75, 11.01)	5.5 (4.21, 5.65)
<b>客观缓解率 (ORR)</b>			
客观缓解率‡ (%)	87 (72.5)	89 (74.8)	60 (49.6)
完全缓解 (%)	5 (4.2)	3 (2.5)	1 (0.8)
部分缓解 (%)	82 (68.3)	86 (72.3)	59 (48.8)
<b>缓解持续时间 (DOR)</b>			
中位值 (月) (95% CI)	8.2 (5.03, NE)	8.6 (6.28, NE)	4.2 (2.83, 4.90)
6个月无事件率® (%) (95% CI)	58.8 (46.22, 69.45)	63.0 (50.75, 72.99)	27.2 (14.81, 41.15)
9个月无事件率® (%) (95% CI)	48.3 (34.35, 60.89)	48.2 (33.00, 61.87)	18.1 (7.86, 31.76)

CI=置信区间; NE=未达到。

\* 基于分层的 Cox 比例风险模型, 紫杉醇+卡铂组为对照组。

† 基于单侧分层对数秩检验, 紫杉醇+卡铂组为对照组。

‡ 基于最佳总缓解为完全缓解或部分缓解的患者。

® 基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率, 根据 Greenwoods 公式估计 95% CI。

图 1: BGB-A317-307 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线  
替雷利珠单抗联合紫杉醇+卡铂组 (T+PC) 对比紫杉醇+卡铂组 (PC)  
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

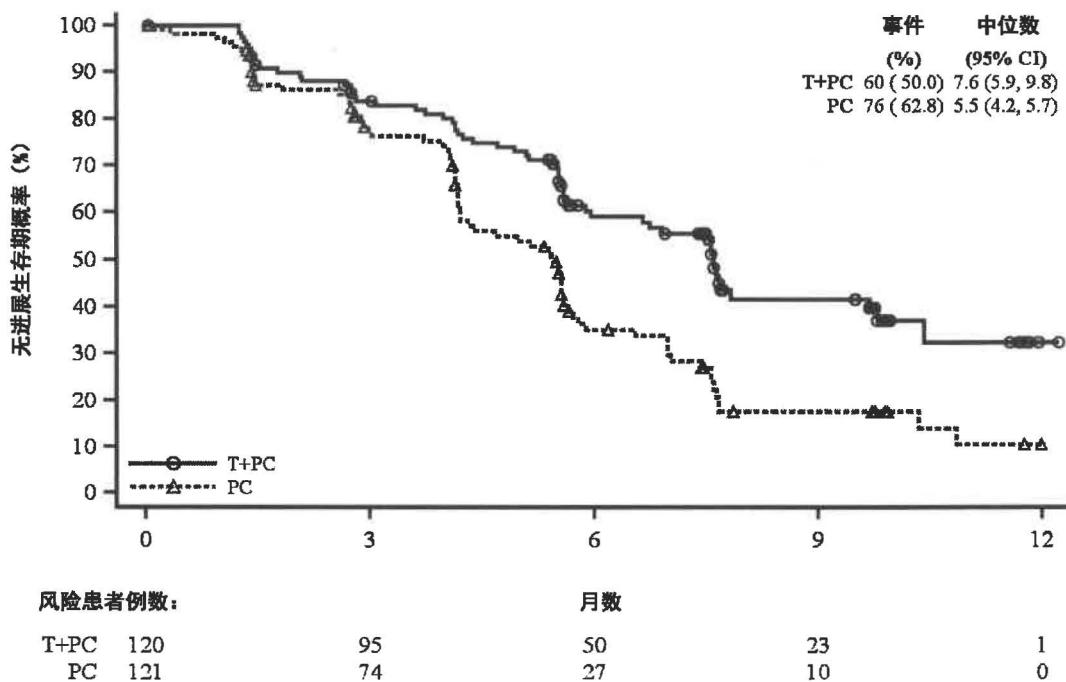
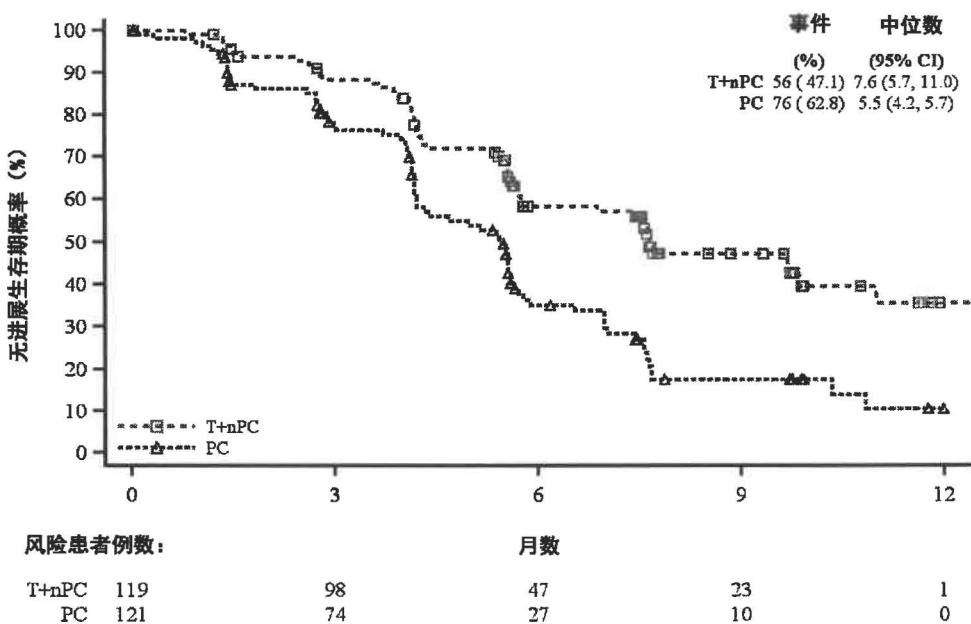


图 2: BGB-A317-307 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线  
替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂组 (T+nPC) 对比紫杉醇+卡铂组 (PC)  
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)



## 局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗

在一项多中心、随机、开放、III期临床研究（BGB-A317-304）中评价了替雷利珠单抗联合化疗用于未经系统化治疗的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的有效性和安全性。研究入组 334 例未经系统化治疗的无法进行根治性手术或放疗的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者，排除了 EGFR 敏感突变或 ALK 基因重排患者，按照 2: 1 随机分配并接受替雷利珠单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min 或顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>（A 组，n=223）或培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min 或顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>（B 组，n=111）。顺铂或卡铂的选择由研究者决定。以上治疗静脉输注每 3 周 1 次。经过 4~6 个周期（具体周期数由研究者决定）后，A 组继续接受替雷利珠单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，出现疾病进展但经研究者评估仍可临床获益的患者可继续接受替雷利珠单抗治疗；B 组继续接受培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，患者疾病进展后可选择性交叉接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次治疗。

334 例患者中，中位年龄 61.0 岁，71.0% 为 65 岁以下；74.0% 为男性；23.4% 美国东部肿瘤协作组体能状态评分（ECOG PS）为 0 分，76.6% 为 1 分；18.3% 为 III B 期，81.7% 为 IV 期；26.6% ALK 基因重排状态未知，73.4% 不伴有 ALK 基因重排；36.2% 既往无吸烟史；43.1% 程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 表达 <1%，24.0% PD-L1 表达 ≥1% 且 ≤49%，32.9% PD-L1 表达 ≥50%；10.8% 既往接受抗肿瘤手术，8.1% 既往接受抗肿瘤放射治疗，6.9% 既往接受抗肿瘤药物治疗。两组基线年龄、性别、ECOG 评分、分期、既往吸烟史、PD-L1 表达、既往抗肿瘤治疗史具有可比性。

主要研究终点为由独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括由 IRC 评估的客观缓解率（ORR）、由 IRC 评估的持续缓解时间（DoR）等。关键性有效性结果总结见表 6，Kaplan-Meier 生存曲线见图 3。

表 6: BGB-A317-304 研究关键有效性结果

(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

研究终点	替雷利珠单抗+培美 曲塞+铂类 (n = 223)	培美曲塞+铂类 (n = 111)
<b>无进展生存期 (PFS)</b>		
发生该事件的患者数 (%)	104 (46.6)	55 (49.5)
分层风险比* (95% CI)		0.645 (0.462, 0.902)
p值†	0.0044	
中位值 (月) (95% CI)	9.7 (7.72, 11.53)	7.6 (5.55, 8.02)
<b>客观缓解率 (ORR)</b>		
客观缓解率‡ (%)	128 (57.4)	41 (36.9)
完全缓解 (%)	7 (3.1)	1 (0.9)
部分缓解 (%)	121 (54.3)	40 (36.0)
<b>缓解持续时间 (DoR)</b>		
中位值 (月) (95% CI)	8.5 (6.80, 10.58)	6.0 (4.99, NE)
6个月无事件率§ (%) (95% CI)	64.8 (54.12, 73.62)	47.3 (25.67, 66.20)
12个月无事件率§ (%) (95% CI)	28.2 (12.76, 45.97)	NE (NE, NE)

CI=置信区间; NE=未达到。

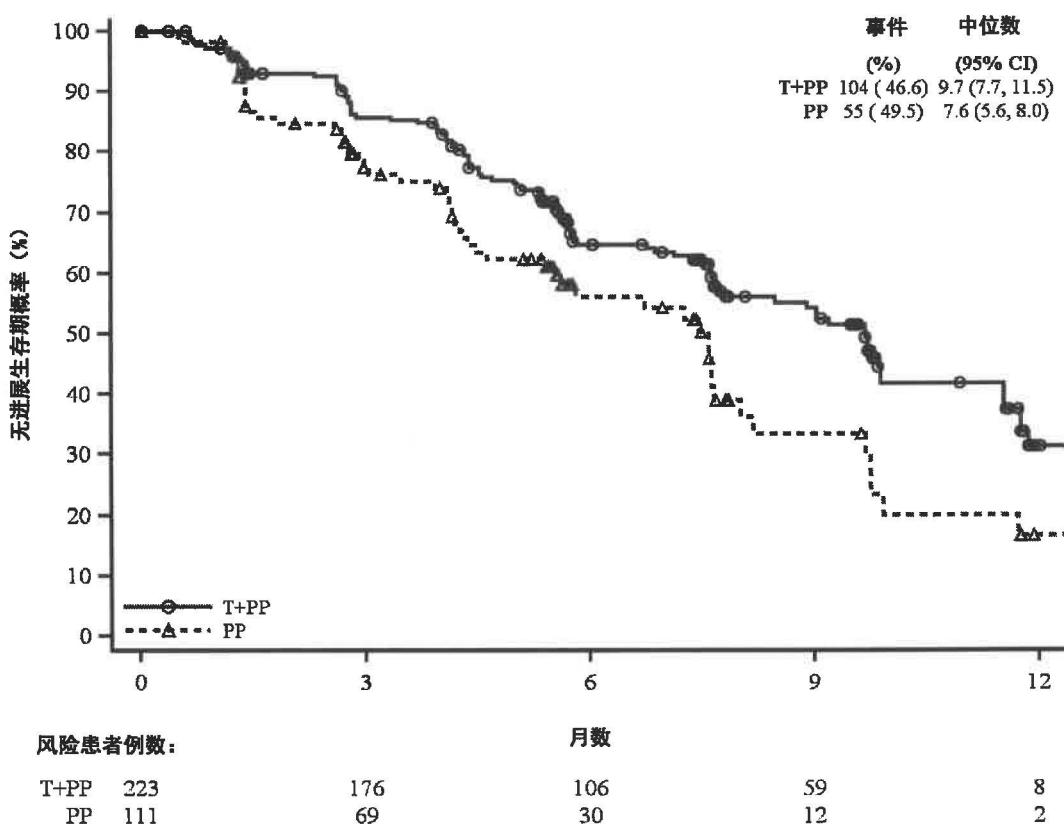
\* 基于分层的 Cox 比例风险模型, 培美曲塞+铂类组为对照组。

† 基于单侧分层对数秩检验, 培美曲塞+铂类组为对照组。

‡ 基于客观缓解率为完全缓解或部分缓解的患者。

§ 基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率, 根据 Greenwoods 公式估计 95% CI。

图 3: BGB-A317-304 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线  
 替雷利珠单抗联合培美曲塞+铂类组 (T+PP) 对比培美曲塞+铂类组 (PP)  
 (由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)



## 肝细胞癌

在一项全球开展的单臂、多中心、开放性, II 期研究 (BGB-A317-208) 中评估了本品单药用于治疗既往接受过至少一种全身治疗的不可切除的肝细胞癌 (HCC) 的疗效和安全性。入组患者为组织学检查证实为巴塞罗那临床肝癌分期 (BCLC) C 期或不适合局部区域治疗或在局部区域治疗后复发且尚无治愈疗法的 BCLC B 期的 HCC, 肝脏功能为 Child-Pugh A 级。活动性自身免疫性疾病或需要全身免疫抑制治疗的患者被排除。

患者接受替雷利珠单抗固定剂量 200mg 每 3 周一次静脉给药, 直至出现疾病进展或不可接受的毒性。如研究者认为患者受益, 患者可于疾病进展后继续替雷利珠单抗治疗。肿瘤影像学评估检查时间为筛选期、第 6、12、18 周以及之后的每 9 周。

入组的 249 例患者中, 49%为中国患者, 51%为欧洲患者。全分析人群(FAS)定义为: 至少接受了一剂替雷利珠单抗治疗的患者。符合上述 FAS 定义的患者共 249 人。

FAS 人群中, 患者中位年龄为 62 岁(范围: 28 至 90 岁), 其中 217 例患者(87.1%)为男性患者。基线时, 患者 ECOG 评分分别为 0(51.8%)或 1(48.2%)。所有患者均接受过全身抗癌治疗, 其中 138 例(55.4%)患者接受过 1 种全身治疗, 111 例(44.6%)患者接受过至少 2 种全身治疗。63.9%的患者有病毒性肝炎病史; 51.4%的患者有乙肝病史; 14.5%的患者有丙肝病史。90.4%的患者为 BCLC 分期 C 期; 80.3%的患者有肝外转移。

本研究的主要终点为独立审查委员会(IRC)评估的客观缓解率(ORR), 定义为最佳疗效为 CR 和 PR 的患者百分率, 由 IRC 根据 RECIST 1.1 版进行疗效评估。次要疗效终点包括: 总生存期、由研究者评估的 ORR、由研究者或 IRC 评估的缓解持续时间(DOR)、无进展生存期(PFS)、疾病控制率(DCR)、临床获益率(CBR)。

研究中位随访时间为 12.4 个月。其关键有效性结果总结见这一分析集中的主要疗效数据, 见表 7。

**表 7: BGB-A317-208 研究关键有效性结果**

(IRC 评估, 参照 RECIST 1.1 版)

有效性结果	全分析人群(N=249)
客观缓解率(ORR) n (%)	33 (13.3)
(95%CI) <sup>1</sup>	(9.3, 18.1)
疾病控制率(DCR) n (%)	132 (53)
(95%CI) <sup>1</sup>	(46.6, 59.3)
完全缓解(CR) n (%)	3 (1.2)
部分缓解(PR) n (%)	30 (12.0)
疾病稳定(SD) n (%)	99 (39.8)
缓解持续时间(DoR) †	
事件数(%)	7/33 (21.2)
中位数(月)(95%CI)	NE (14.0, NE)
6 个月的 DoR 率(%) (95%CI)	90.4 (73.1, 96.8)
12 个月的 DoR 率(%) (95%CI)	79.2 (59.3, 90.2)
临床获益率‡, n (%)	60 (24.1)
(95%CI) <sup>1</sup>	(18.9, 29.9)
无进展生存期(PFS) †	

事件数 (%)	198 (79.5)
中位数 (月) (95% CI)	2.7 (1.4, 2.8)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	26.9 (21.4, 32.7)
12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	17.8 (13.0, 23.2)
总生存期 (OS) †	
事件数 (%)	143 (57.4)
中位数 (月) (95% CI)	13.2 (10.8, 15.0)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	76.4 (70.6, 81.3)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	52.6 (46.2, 58.7)

缩写词：CI=置信区间；NE=未达到。

1 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

‡ 临床获益率定义为获得确定的完全缓解、部分缓解和持续≥24 周的疾病稳定的患者比例。

## 【药理毒理】

### 药理作用

本品为人源化重组抗 PD-1 单克隆抗体。T 细胞表达的 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 细胞对肿瘤细胞的免疫监视。本品与人重组 PD-1 结合的 EC<sub>50</sub> 为 0.12nM，K<sub>D</sub> 值为  $1.45 \times 10^{-10}$ M (PD-1 低密度)、 $1.10 \times 10^{-11}$ M (PD-1 高密度)，抑制 PD-1 与 PD-L1 结合的 IC<sub>50</sub> 约为 0.5nM，抑制 PD-1 与 PD-L2 结合的 IC<sub>50</sub> 约为 0.4~0.6nM。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

本品尚未进行遗传毒性试验。

#### 生殖毒性

本品未进行生殖毒性试验。

本品在食蟹猴重复给药毒性试验中，雌、雄动物生殖器官均未见肉眼可见的病变或组织病理学改变。

通过保持母体对胎仔的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠啮齿类动物模型的 PD-L1 信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性，导致胎仔丢失增加。妊娠期间给予本品有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。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

本品尚未进行致癌性试验。

## 其它毒性

文献资料显示，在动物模型中抑制 PD-1 信号可加重感染和炎症反应。结核分枝杆菌感染的 PD-1 基因敲除小鼠较野生型小鼠存活率明显下降，同时细菌增殖和炎症反应增加。PD-1 基因敲除小鼠感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后存活率下降。

## **【药代动力学】**

本品的药代动力学数据来自于三项临床研究（BGB-A317-001，BGB-A317-102 和 BGB-A317-203）的 798 例晚期恶性肿瘤患者的群体药代动力学分析，及 128 例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型药代动力学分析。上述患者每两周接受 0.5、2、5 或 10mg/kg，或每三周接受 2 或 5mg/kg，或每三周接受 200mg 本品。单次静脉输注本品后，在 0.5mg/kg 至 10mg/kg 剂量范围内，药物暴露量 ( $C_{max}$  和  $AUC_{0-14d}$ ) 随剂量成比例增加。

### **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**

中国晚期实体瘤患者 (n=19) 单次静脉输注本品 200mg 后，本品的平均分布容积 ( $\pm SD$ ) 为  $4.41 \pm 1.04 L$ 。

基于群体药代动力学分析，本品稳态分布容积 ( $V_{ss}$ ) 为  $5.24 L$ 。

### **消除**

中国晚期实体瘤患者 (n=20) 单次静脉输注本品 200mg 后，本品的平均清除率 ( $\pm SD$ ) 为  $0.247 \pm 0.0918 L/day$ ，平均半衰期 ( $\pm SD$ ) 为  $13.3 \pm 2.95$  天。

基于群体药代动力学分析，本品清除率为  $0.164 L/day$ ，个体间变异为 32.2%，终末半衰期约为 26 天。

### **特殊人群药代动力学**

#### 儿童与青少年

本品尚无儿童及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，轻度或中度肾损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在重度肾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，轻度肝损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在中度和重度肝损害患者中尚无足够数据。

#### **【贮藏】**

于 2~8℃避光保存和运输，请勿冷冻。

#### **【包装】**

1 瓶/盒。

#### **【有效期】**

24 个月。

**【执行标准】** YBS00302021

**【批准文号】** 国药准字 S20190045

#### **【药品上市许可持有人】**

企业名称：百济神州（上海）生物科技有限公司

企业地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路 780 号 4 楼 D 座

邮政编码：201203

#### **【受托生产企业】**

企业名称：广州百济神州生物制药有限公司

生产地址：广州市黄埔区康耀南路 83 号

邮政编码：510130

企业名称：勃林格殷格翰生物药业（中国）有限公司

生产地址：中国（上海）自由贸易试验区哈雷路 1090 号

包装地址：中国（上海）自由贸易试验区李时珍路 257 号

邮政编码：201203

#### **【医学咨询电话】**

电话：400 820 3159，周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）