

核准日期：2019 年 12 月 26 日

修订日期：2020 年 04 月 09 日

## 替雷利珠单抗注射液说明书

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<sup>®</sup>

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】

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。

上述适应症是分别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。上述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本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

### 【规格】

10ml:100mg

## 【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 200 mg，每 3 周给药一次。用药直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整
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）为正常值上限（ULN）的 3~5 倍或/和总胆红素（TBIL）为 ULN 的 1.5~3 倍	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级，AST 或 ALT 为 ULN 的 5~20 倍，或 TBIL 为 ULN 的 3~10 倍	永久停药
	4 级，ALT 或 AST > ULN 的 20 倍，或 TBIL > ULN 的 10 倍	
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		
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，直至不良反应恢复至 0~1 级
	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

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整
	4 级，Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停药
血小板减少症	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
其他免疫相关不良反应	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高	
	2 级或 3 级胰腺炎	
	2 级心肌炎*	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	2 级脑炎	
	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复发性胰腺炎	
	3 级或 4 级心肌炎	永久停药
	3 级或 4 级脑炎	
复发或持续的不良反应	4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	
	复发性 3 级或 4 级（除外内分泌疾病）	
	末次给药后 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）	永久停药
	末次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至 $\leq 10\text{mg}$ /天强的松等效剂量	
输液反应		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
	2 级	
	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 4.03 版（NCI-CTCAE v4.03）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

目前本品尚无充分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 $\geq 65$  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、无热源、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（9 mg/ml，0.9%）稀释至 1~5 mg/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 20 ml，含本品 200 mg），转移到含有注射用氯化钠溶液（9 mg/ml，0.9%）的静脉输液袋中，制备终浓度范围为 1~5 mg/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

本产品的安全性信息来自四项单药临床研究（BGB-A317-001 [N=451]，BGB-A317-102 [N=300]，BGB-A317-203 [N=70]和 BGB-A317-204 [N=113]），共涉及 934 例患者。肿瘤类型包括尿路上皮癌（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）、肝细胞癌（N=69）、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）、其他类型肿瘤（N=49）。上述研究中 496 例接受了 200 mg 每 3 周 1 次的本品治疗，355 例接受了 5 mg/kg 每 3 周 1 次的本品治疗，各有 26 例分别接受了 2 mg/kg 或 5 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗，21 例接受了 2 mg/kg 每 3 周 1 次的本品治疗，7 例接受了 10 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗，3 例接受了 0.5 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗。本品中位给药时间为 16 周（范围：0.6~160.4 周），36.1% 的患者接受本品治疗 ≥ 6 个月，20.6% 的患者接受本品治疗 ≥ 12 个月。

接受本品治疗的 934 例患者中所有级别的不良反应发生率为 70.8%，发生率 ≥ 10% 的不良反应包括：皮疹、疲乏、丙氨酸氨基转移酶升高。

3 级及以上不良反应发生率为 21.8%，发生率 $\geq$ 1%的包括： $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、贫血、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、肺炎（非感染性）、重度皮肤反应、低钾血症。

### 不良反应汇总表

在临床研究中接受本品单药治疗的患者（934 例患者）中观察到的不良反应见表 2。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。

**表 2：使用本品治疗患者的不良反应\***

<b>感染及侵染类疾病</b>	
常见	呼吸道感染 <sup>a</sup> ，尿路感染
偶见	肺部感染 <sup>b</sup> ，腹部感染
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
常见	贫血，白细胞减少症，中性粒细胞减少症
偶见	血小板减少症，淋巴细胞减少症
<b>免疫系统紊乱</b>	
常见	输液相关反应
<b>内分泌系统疾病</b>	
常见	甲状腺功能减退症 <sup>c</sup> ，甲状腺功能亢进症
偶见	肾上腺功能不全，糖尿病 <sup>d</sup> ，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>	
常见	食欲减退，低钠血症，高尿酸血症，低钾血症，高血糖症
偶见	其他电解质失衡 <sup>e</sup> ，低蛋白血症 <sup>f</sup> ，高脂血症 <sup>g</sup>
<b>精神病类</b>	
偶见	失眠
<b>神经系统病变</b>	

常见	头晕，头痛
偶见	感觉异常 <sup>h</sup> ，周围神经病变 <sup>i</sup> ，嗜睡 <sup>j</sup> ，神经痛，晕厥
<b>眼部疾病</b>	
偶见	干眼，视物模糊，眼炎症 <sup>k</sup> ，视网膜病 <sup>l</sup> ，眼充血
<b>心脏疾病</b>	
偶见	心律不齐 <sup>m</sup> ，自身免疫性心肌炎，心力衰竭
<b>血管性疾病</b>	
偶见	高血压，低血压，潮热 <sup>n</sup>
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
常见	肺炎 <sup>o</sup> ，咳嗽 <sup>p</sup> ，呼吸困难
偶见	发音困难，呼吸衰竭，胸腔积液
<b>胃肠疾病</b>	
常见	腹泻，恶心，呕吐，腹痛 <sup>q</sup> ，便秘，口干
偶见	结肠炎 <sup>r</sup> ，消化不良，口腔溃疡 <sup>s</sup> ，口腔炎，胃肠出血 <sup>t</sup> ，腹水，胃食管反流病，肠梗阻 <sup>u</sup> ，吞咽困难，牙龈出血，胃炎，胰腺炎 <sup>v</sup>
<b>肝胆系统疾病</b>	
常见	肝炎 <sup>w</sup>
偶见	肝功能异常，肝衰竭，黄疸
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分常见	皮疹 <sup>x</sup>
常见	瘙痒症 <sup>y</sup> ，重度皮肤反应 <sup>z</sup>
偶见	皮肤干燥，脱发，白癜风 <sup>aa</sup> ，多汗 <sup>bb</sup> ，掌跖红肿综合征，苔藓样角化病，银屑病
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
常见	关节痛，骨骼肌肉疼痛 <sup>cc</sup>
偶见	关节炎 <sup>dd</sup> ，肌炎 <sup>ee</sup>
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
常见	蛋白尿
偶见	血尿，肾炎 <sup>ff</sup>



全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	疲乏 <sup>gg</sup>
常见	发热，水肿 <sup>hh</sup> ，体重降低
偶见	寒战，疼痛 <sup>ii</sup> ，软组织炎症，流感样疾病
各类检查	
十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高
常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高 <sup>jj</sup> ，γ-谷氨酰转移酶升高，血碱性磷酸酶升高，肾脏功能检查异常 <sup>kk</sup> ，血肌酸磷酸激酶升高
偶见	血乳酸脱氢酶升高，淀粉酶升高，血肌酸磷酸激酶 MB 升高，总胆汁酸增加，心电图 QT 间期延长，脂肪酶升高，尿白细胞阳性
耳及迷路类疾病	
偶见	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，各组术语的频率是指单个事件的最高发生率。

- a. 呼吸道感染：上呼吸道感染、鼻咽炎、下呼吸道感染
- b. 肺部感染：感染性肺炎、肺部感染
- c. 甲状腺功能减退症：甲状腺炎、甲状腺肿、亚急性甲状腺炎、正常甲状腺功能病态综合征、甲状腺功能检查异常
- d. 糖尿病：糖尿病、I型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、糖尿病酮症酸中毒
- e. 其他电解质失衡：高钙血症、低镁血症、高钾血症、低磷血症、低钙血症、低氯血症、高镁血症
- f. 低蛋白血症：低蛋白血症、低白蛋白血症
- g. 高脂血症：高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高脂血症
- h. 感觉异常：感觉减退、味觉障碍
- i. 周围神经病变：外周神经病变、外周运动神经病变、外周感觉神经病变
- j. 嗜睡：困倦、睡眠过度
- k. 眼炎症：结膜炎、眼睛瘙痒症、睑缘炎、虹膜炎、葡萄膜炎
- l. 视网膜病：视网膜病、视网膜剥离
- m. 心律不齐：心动过速、心悸、房颤、室性期外收缩
- n. 潮热：潮热、潮红

- o. 肺炎（非感染性）：肺炎（非感染性）、机化性肺炎、间质性肺疾病
- p. 咳嗽：咳嗽、咳痰
- q. 腹痛：腹痛、上腹痛、腹部不适、下腹痛、腹胀
- r. 结肠炎：结肠炎、自身免疫性结肠炎、肠炎
- s. 口腔溃疡：口腔溃疡、阿弗他溃疡
- t. 胃肠出血：胃肠出血、上消化道出血、下消化道出血
- u. 肠阻塞：肠阻塞、大肠阻塞、小肠梗阻
- v. 胰腺炎：胰腺炎、自身免疫胰腺炎
- w. 肝炎：肝炎、肝损伤、自身免疫性肝炎、急性肝炎、免疫介导的肝炎
- x. 皮疹：皮疹、皮疹瘙痒、流行性皮疹、斑丘疹、全身皮疹、斑状皮疹、红斑性发疹、皮炎、湿疹、痤疮样皮炎、自身免疫性皮炎、过敏性皮炎、手部湿疹、结节性皮疹、一时性棘层松解性皮肤病、皮肤剥脱、药疹、红斑、毛囊炎、痤疮
- y. 瘙痒症：瘙痒症、全身性瘙痒、荨麻疹、眼睑瘙痒
- z. 重度皮肤反应：肉芽肿性皮炎、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病、多形性红斑、结节性红斑、 $\geq 3$  级的以下皮肤反应：皮疹、流行性皮疹、斑丘疹、斑状皮疹、皮炎、药疹
- aa. 白癜风：白癜风、皮肤色素脱失、皮肤色素减退
- bb. 多汗：多汗、盗汗
- cc. 骨骼肌肉疼痛：骨骼肌肉疼痛、背痛、脊柱疼痛、腰肋疼痛、肌肉骨骼不适、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、关节痛、肢体疼痛、骨痛、腹股沟疼痛、肌痉挛、肌肉抽搐、肌肉骨骼僵硬、耻骨疼痛、颞下颌关节综合征
- dd. 关节炎：关节炎、骨关节炎、多发性关节炎、关节周围炎、类风湿性关节炎、关节肿胀、银屑病关节炎、关节渗液
- ee. 肌炎：肌痛、肌炎、风湿性多肌痛、肌无力
- ff. 肾炎：肾炎、局灶节段性肾小球硬化、肾衰、肾损害、肾损伤
- gg. 疲乏：疲乏、乏力、不适
- hh. 水肿：水肿、全身性水肿、外周肿胀、外周水肿、眼睑水肿、面部水肿、舌水肿、唇部肿胀、面肿、软组织肿胀、眼睑肿胀
- ii. 疼痛：非心源性胸痛、疼痛、淋巴结疼
- jj. 血胆红素升高：血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高
- kk. 肾脏功能检查异常：血肌酐升高、血尿素升高

## 特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述的四项临床研究共 934 例受试者的安全性信息。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

在接受本品治疗的患者中，共 25 例（2.7%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 3 例（0.3%），2 级为 8 例（0.9%），3 级为 13 例（1.4%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 2.8 个月（范围：0.2~20.8 月），中位持续时间为 3.4 个月（范围：0.1+~17.4+月）。12 例（1.3%）患者永久停止本品治疗，10 例（1.1%）患者暂停给药。25 例中 15 例（60%）患者接受了系统激素治疗，中位起始剂量为 50 mg/天（范围：30~125 mg/天），中位给药持续时间为 0.9 个月（范围：0.03~13.7+月）；25 例中有 14 例（56%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天强的松等效剂量）。25 例中 13 例（52.0%）患者肺炎缓解，至缓解的中位时间为 1.2 个月（范围：0.3~8.7 月）。

#### 免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的患者中共 10 例（1.1%）发生了免疫相关性腹泻或结肠炎，其中 3 例（0.3%）发生免疫相关性腹泻，3 级为 2 例，1 级为 1 例；7 例（0.7%）发生免疫相关性结肠炎，3 级为 4 例，2 级为 3 例。至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为 1.1 个月（范围：0.1~9.9 月）。中位持续时间为 0.4 个月（范围：0.03~29.2+月）。有 3 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，有 3 例（0.3%）患者暂停给药。10 例中 5 例（50%）患者接受系统激素治疗，均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：50~100 mg/天），中位给药持续时间为 0.5 个月（范围：0.03~29.7+月）。10 例中 6 例（60%）患者腹泻或结肠炎缓解，至缓解的中位时间为 0.3 个月（范围：0.03~5.3 月）。

#### 免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共 20 例（2.1%）发生免疫相关性肝炎，其中 1 级为 1 例（0.1%），2 级为 6 例（0.6%），3 级为 11 例（1.2%），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：0.3~11.8 月），中位持续时间为 0.9 个月（范围：0.03~16.5+月）。5 例（0.5%）患者永久停止本品治疗，9 例（1.0%）患者暂停给药。20 例中 13 例（65.0%）患者接受系统激素治疗，中位起始剂量为 60 mg/天强的松等效剂量（范围：30~156.3 mg/天），中位给药持续时间为 0.8 个月（范围：0.03~6.0+月）；20 例中 12 例（60.0%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/天强的松等效剂量）。20 例中 9 例（45%）患者肝炎缓解，至缓解的中位时间为 0.6 个月（范围：0.1~3.6 月）。

#### 免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中，有 6 例（0.6%）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 月）。中位持续时间为 6.7 个月（范围：0.3~9.4+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%）均接受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 47.5mg/天（范围：20~80mg/天），中位给药持续时间为 1.4 个月（范围：0.03~16.0+月）。6 例中 2 例（33%）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 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，共 70 例（7.5%）发生甲状腺功能减退，其中 1 级为 19 例（2.0%），2 级为 51 例（5.5%）。至发生的中位时间为 3.5 个月（范围：0.7~24.1 月）。没有患者永久停止本品治疗，2 例（0.2%）患者暂停给药。70 例中 2 例（2.9%）患者接受系统激素治疗，起始剂量为 10mg/天，中位给药持续时间为 1.6 个月（范围：0.4~4.8+月），无患者接受高剂量皮质类固醇治疗。70 例中 52 例（74.3%）患者使用甲状腺激素替代治疗；12 例（17.1%）患者缓解，至缓解的中位时间为 1.7 个月（范围：0.7~5.6 月）。

##### 甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，共 35 例（3.7%）发生甲状腺功能亢进，其中 1 级为 21 例（2.2 %），2 级为 13 例（1.4 %），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 月），中位持续时间为 1.8 个月（范围：0.3~30.2+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，35 例中 1 例患者接受系统激素治疗，起始剂量为 20mg/天，给药持续时间为 0.8 个月。35 例中有 12 例（34.3%）患者使用抗甲状腺药物治疗。35 例中 28 例（80%）患者缓解，至缓解的中位时间 1.4 个月（范围：0.3~3.5 月）。

#### 甲状腺炎

在接受本品治疗的患者中，共 9 例（1.0%）发生甲状腺炎，其中 1 级为 5 例（0.5%），2 级为 4 例（0.4%）。至发生的中位时间为 0.9 个月（范围：0.7~20.7 月）。2 例（0.2%）患者暂停给药，无患者永久停止本品治疗。9 例中 1 例患者接受系统激素治疗，起始剂量为 15mg/天，给药持续时间为 1.2 个月。3 例（33.3%）患者使用甲状腺激素替代治疗并缓解，至缓解的中位时间为 1.4 个月（范围：1.0~2.5 月）。

#### 肾上腺皮质功能不全

在接受本品治疗的患者中，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 例患者均接受了皮质类固醇治疗，起始剂量均为 7.5mg/天，至数据截止日 2 例患者肾上腺皮质功能不全持续，维持皮质类固醇替代治疗。

#### 高血糖症及 I 型糖尿病

在接受本品治疗的患者中，5 例（0.5%）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：1.0~10.5 月）。首次给药后至 I 型糖尿病发生时间分别为第 29 天，第 42 天和第 310 天；首次给药后至高血糖症发生时间分别为第 29 天和第 319 天。中位持续时间为 0.3 个月（范围：0.1~20.2+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级和1例4级I型糖尿病患者同时伴有酮症酸中毒。至数据截止日，2例1级和2级高血糖症患者均已恢复。其他3例3级或4级I型糖尿病患者继续使用胰岛素治疗，高血糖症状得到控制。

#### 免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共67例（7.2%）发生免疫相关性皮肤不良反应，其中1级40例（4.3%），2级17例（1.8%），3级7例（0.7%），4级3例（0.3%）。未发生 Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症事件（TEN）。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为1.9个月（范围：0.0~27.6月）。中位持续时间为5.1个月（范围：0.03~30.7+月）。5例（0.5%）患者永久停止本品治疗，10例（1.1%）患者暂停给药。67例中16例（23.9%）患者接受了系统激素治疗，中位起始剂量为45 mg/天（范围：10~183.3 mg/天），中位给药持续时间为0.2个月（范围：0.03~6.2+月），10例（14.9%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量）。67例中38例（56.7%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.1个月（范围：0.03~15.1月）。

#### 免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中，4例（0.4%）发生免疫相关性胰腺炎，其中2例（0.2%）患者出现3级免疫相关性胰腺炎。发生时间分别为第10.2月和10.5月。持续时间分别为0.7个月和1.8个月。1例患者永久停用本品后接受胰岛素治疗，胰腺炎恢复后伴有3级I型糖尿病；另外1例3级胰腺炎患者伴有4级淀粉酶升高的胰腺炎患者已缓解。

1例（0.1%）患者发生3级淀粉酶升高，发生时间为第42天，并导致药物暂停给药。该患者接受系统性类固醇治疗，起始剂量为30mg/天，持续时间为1.4个月。该患者经治疗后缓解，至缓解时间为0.5个月。

1例（0.1%）患者发生3级血脂酶升高，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。至数据截止日该患者正在恢复中。

#### 免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中，有2例（0.2%）患者出现免疫相关性心肌炎，均为3级。首次给药后至心肌炎发生时间分别为第0.7月和第1.6月。2例患者均接受了

皮质类固醇治疗，强的松起始剂量分别为 75 mg/天和 20 mg/天。2 例患者均永久停用本品。2 例患者心肌炎均缓解，至缓解时间分别为 0.2 月和 7.7 月。

#### 免疫相关性肌炎

在接受本品治疗的患者中，有 2 例（0.2%）患者出现免疫相关性肌炎。分别为 1 级 1 例，4 级 1 例。首次给药后至肌炎发生时间分别为第 5 个月和第 22.3 个月。2 例患者均未接受皮质类固醇治疗，且均未因肌炎永久停用本品，1 例患者暂停用药。2 例患者肌炎均缓解，至缓解时间分别为 3.4 月和 4.3 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；

1 例 2 级，2 例 3 级关节炎；

1 例 2 级葡萄膜炎。

#### 本品未发生的其他抗 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、心肌梗死；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada disease）、角膜炎、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、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：Stevens-Johnson（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（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。

#### 输液反应

在接受本品治疗的患者中，共 66 例（7.1%）患者出现输液反应，其中 3 级或 4 级有 4 例（0.4%）。大多数输液反应为本品首次输注时出现的发热（35 例，3.7%）。其中 64 例（97.1%）发生输液反应的患者在接受观察或对症处理后痊愈，20 例（30.3%）患者接受了糖皮质激素治疗，其中接受高剂量糖皮质激素治疗的有 4 例（3 例 2 级患者分别接受 87.5 mg/天、66.7 mg/天及 50 mg/天等效剂量强的松治疗，1 例 3 级患者接受 50 mg/天等效剂量强的松治疗）。3 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，15 例（1.6%）患者暂停给药。

### **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 10 mg/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 16.0%（823 例可评价患者中有 132 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 4 例（0.5%）患者检测为阳性。在 464 例接受推荐剂量（200 mg 每 3 周 1 次）治疗的可评价患者中，70 例（15.1%）患者检测到治疗期间出现的 ADA，4 例（0.9%）患者检测到中和抗体。基于现有数据，尚不能判断 ADA 产生对本品药代动力学、有效性和安全性的影响。

### **【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 1~2 mg/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（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≤10 mg/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。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（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 Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

#### 免疫相关性心肌炎

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。发生 4 级血小板减少时，永久停药并积极对症处理，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**

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，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：风湿性多肌痛、肌炎、关节炎、免疫性眼疾。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】）。

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（除外内分泌疾病）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】

本品目前临床试验中  $\geq 65$  岁老年患者占有所有患者数的 31.2%，老年患者与  $< 65$  岁的较年轻患者所有级别的药物不良反应发生率分别为 74.9% 和 73.4%，3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 23.4% 和 21.2%，导致暂停给药的不良反应发生率分别为 19.6% 和 16.0%，导致永久停药的不良不良反应发生率分别为 8.6% 和 6.4%，临

床研究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】）。

### 【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 200 mg 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 Lugano2014 淋巴瘤疗效评价标准)

有效性结果	全分析人群 (N=65)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI) <sup>1</sup>	50 (76.9%) (64.8, 86.5)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) <sup>1</sup>	59 (90.8%) (81.0, 96.5)
完全缓解 (CR) n (%)	40 (61.5%)
部分缓解 (PR) n (%)	10 (15.4%)
疾病稳定 (SD) n (%)	9 (13.8%)
缓解持续时间 (DoR) <sup>†</sup>	
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)
无进展生存期 (PFS) <sup>†</sup>	
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。

<sup>1</sup> 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

<sup>†</sup>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 200 mg 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 > 10 mg/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 $\geq 25\%$ 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。

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 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% 为针对疾病进行的新辅助或辅助治疗，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（ $\pm 1$  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 (%) (95%CI) <sup>1</sup>	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。

<sup>1</sup> 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

<sup>†</sup> 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)。

## 【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  $EC_{50}$  为 0.12 nM， $K_d$  值为  $1.45 \times 10^{-10}$ （PD-1 低密度）、 $1.10 \times 10^{-11}$ （PD-1 高密度），抑制 PD-1 与 PD-L1 结合的  $IC_{50}$  约为 0.5 nM，抑制 PD-1 与 PD-L2 结合的  $IC_{50}$  约为 0.4~0.6 nM。

### 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 112 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 10 mg/kg，或每三周接受 2 或 5 mg/kg，或每三周接受 200 mg 本品。单次静脉输注本品后，在 0.5 mg/kg 至 10 mg/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 200 mg 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 5.247 L。

### 消除

中国晚期实体瘤患者（n=20）单次静脉输注本品 200 mg 后，本品的平均清除率（ $\pm SD$ ）为  $0.247 \pm 0.0918$  L/天，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 0.171 L/天，个体间变异为 31.9%，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】**

18 个月。

**【执行标准】** YBS00382019

**【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：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）