核准日期：2018 年 12 月 24 日
修改日期：2019 年 05 月 24 日，2020 年 09 月 21 日，2021 年 02 月 02 日，2021 年 06 月 01 日，
2021 年 06 月 25 日，2021 年 08 月 23 日，2022 年 04 月 01 日，2022 年 06 月 16 日，
2022 年 06 月 23 日，2023 年 05 月 06 日，2024 年 12 月 01 日

信迪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：信迪利单抗注射液
商品名称：达伯舒
英文名称：Sintilimab Injection
汉语拼音：Xindili Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：信迪利单抗（重组全人源抗程序性死亡受体 1 单克隆抗体）

本品中的辅料组成如下：甘露醇、组氨酸、枸橼酸钠（二水）、氯化钠、依地酸二钠、聚山梨酯 80、枸橼酸（一水）、注射用水。

【性状】

本品为澄明至微乳光，无色至淡黄色液体，无异物。

【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有条件批准。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信迪利单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

非小细胞肺癌

非鳞状非小细胞肺癌

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（NSCLC）患者的一线治疗。

本品联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂，用于经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

鳞状非小细胞肺癌

本品联合吉西他滨和铂类化疗，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（NSCLC）的一线治疗。

肝细胞癌

本品联合贝伐珠单抗，用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗。

食管鳞癌

本品联合紫杉醇和顺铂或氟尿嘧啶和顺铂用于不可切除的局部晚期、复发或转移性食管鳞癌的一线治疗。

胃及胃食管交界处腺癌

本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于不可切除的局部晚期、复发或转移性胃及胃食管交界处腺癌的一线治疗。

子宫内膜癌

本品联合呋喹替尼胶囊用于既往系统性抗肿瘤治疗后失败且不适合进行根治性手术治疗或根治性放疗的晚期错配修复完整（pMMR）子宫内膜癌患者。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实信迪利单抗联合呋喹替尼胶囊治疗临床获益。

【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。

推荐剂量

经典型霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、子宫内膜癌：本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200 mg，每 3 周给药 1 次，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌：本品采用静脉输注的方式给药，对于体重＜ 60 kg 的患者，静脉输注的推荐剂量为 3 mg/kg，每 3 周给药 1 次，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。对于体重≥ 60 kg 的患者，静脉输注的推荐剂量为 200 mg，每 3 周给药 1 次，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

信迪利单抗联合化疗给药时，应首先给予信迪利单抗。另参见化疗药物的处方信息。

信迪利单抗联合贝伐珠单抗给药时，应首先给予信迪利单抗，间隔至少 5 分钟，建议当天给予贝伐珠单抗。另参见贝伐珠单抗的处方信息。

信迪利单抗联合贝伐珠单抗及化疗给药时，应首先给予信迪利单抗，间隔至少 5 分钟，继之以静脉注射贝伐珠单抗，之后给予培美曲塞和顺铂。另参见贝伐珠单抗、化疗药物的处方信息。

信迪利单抗联合呋喹替尼给药时，需同时参见呋喹替尼的处方信息。

有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的影像学初步证据，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，可考虑采用实体瘤免疫治疗评价标准如 iRECIST 进行评估。

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，请见表 1 所述。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. 推荐的信迪利单抗治疗调整方案

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整
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，天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）在 3~5 倍正常值上限（ULN）或总胆红素（TBIL）在 1.5~3 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级或 4 级，AST 或 ALT ＞ 5 倍 ULN，或 TBIL ＞ 3 倍 ULN	永久停药
肝炎（适用于肝细胞癌患者） 采用 CTCAE 5.0	2 级 AST 或 ALT 升高或 2 级 TBIL 升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级或者至基线状态后恢复给药
	3 级 AST 或 ALT 升高或 3 级 TBIL 升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级或者至基线状态后考虑恢复给药
	4 级 AST 或 ALT 升高或 4 级 TBIL 升高	永久停药
肾炎	2 级或 3 级血肌酐升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级血肌酐升高	永久停药
内分泌疾病	症状性 2 级或 3 级甲状腺功能减退、2 级或 3 级甲状腺功能亢进、2 级或 3 级垂体炎、2 级肾上腺功能不全 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 级或 4 级肾上腺功能不全 4 级高血糖症或 1 型糖尿病	永久停药
皮肤不良反应	3 级	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（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
其他免疫相关性不良反应	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 * 2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	暂停用药，直至改善至 0~1 级
	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 4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	永久停药
复发或持续的不良反应	复发性 3 级或 4 级（除外内分泌疾病） 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） 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	永久停药
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：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 4.03 版（NCI-CTCAE v4.03），特殊标注除外。

* 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

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肝功能不全患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对重度肝功能不全患者的独立研究数据。重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

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能不全患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的独立研究数据。重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

本品目前在老年（＞ 65 岁）与非老年患者（≤ 65 岁）中的安全性未显示显著差异。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

本品静脉输注时间应在 30~60 分钟内。本品不得通过静脉推注或单次快速静脉注射给药。

给药前药品的稀释指导如下：

溶液制备和输液

- 请勿摇晃药瓶。
- 使用前将药瓶恢复至室温（25°C 或以下）。
- 药瓶从冰箱取出后，稀释前可在室温下（25°C 或以下）最长放置 24 小时。
- 给药前应目测注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种澄明至微乳光、无色至淡黄色液体，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
- 先将稀释用 100 ml 氯化钠注射液（0.9%）抽出 20 ml 并弃去，再抽取 2 瓶本品注射液（200 mg），一次性转移到上述氯化钠注射液的静脉输液袋中。将稀释液轻轻翻转混匀。
- 从微生物学的角度，本品一经稀释必须立即使用，不得冷冻。本品稳定性研究表明，2~8°C 避光可保存 24 小时，该 24 小时包括 20~25°C 室内光照下最多保存 6 小时（6 小时包括给药时间）。冷藏后，药瓶和 / 或静脉输液袋必须在使用前恢复至室温。输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热源、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.2 μm~5 μm）。输液时间在 30~60 分钟内。
- 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药物。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能与信迪利单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同患者人群和不同条件下进行的，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。

安全性特征总结

信迪利单抗的安全性总结数据来自于 12 项临床研究。肿瘤类型包括：非小细胞肺癌（N=1029）、食管癌（N=434）、肝癌（N=423）、胃癌（N=350）、经典型霍奇金淋巴瘤（N=96）、神经内分泌肿瘤（N=38）、NK/T 细胞淋巴瘤（N=28）、其他恶性肿瘤（N=63）。

上述研究中，接受至少一次信迪利单抗治疗的共有 2461 例患者，其中 568 例接受了信迪利单抗单药治疗，1893 例患者接受了信迪利单抗联合治疗（联合化疗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗及化疗）。

下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是指描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件的发生率。不良反应由申办方评估，不论研究者判定是否与研究药物相关。接受至少一次信迪利单抗治疗的 2461 例患者不良反应汇总如下：

在 568 例接受信迪利单抗单药治疗的患者中，不良反应发生率 91.2%，发生率≥ 10% 的不良反应包括：贫血（34.5%）、发热（26.8%）、甲状腺功能检查异常（20.6%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（19.0%）、丙氨酸氨基转移酶升高（19.0%）、蛋白尿（17.4%）、疲劳（16.5%）、呼吸道感染（15.1%）、甲状腺功能减退症（14.8%）、食欲下降（14.4%）、高血糖症（14.3%）、白细胞减少症（13.9%）、皮疹（12.5%）、血胆红素升高（12.1%）、淋巴细胞计数降低（11.8%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（11.3%）、肺部感染（10.2%）、低钾血症（10.0%）。3 级及以上不良反应发生率为 30.3%，发生率≥ 1% 的不良反应包括：肺部感染（6.9%）、贫血（5.1%）、脂肪酶升高（3.0%）、淋巴细胞计数降低（2.6%）、低钾血症（2.6%）、高血压（2.3%）、肺部炎症（1.9%）、呼吸道感染（1.9%）、食欲下降（1.8%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（1.8%）、血小板减少症（1.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（1.4%）、中性粒细胞减少症（1.2%）、白细胞减少症（1.2%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.2%）、淀粉酶升高（1.1%）、肝功能异常（1.1%）。

在 1893 例接受信迪利单抗联合治疗的患者中（联合化疗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗及化疗），不良反应发生率为 98.0%，发生率≥ 10% 的不良反应包括：贫血（61.9%）、白细胞减少症（55.2%）、中性粒细胞减少症（54.6%）、血小板减少症（44.4%）、恶心（36.6%）、食欲下降（35.8%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（32.6%）、疲劳（32.1%）、丙氨酸氨基转移酶升高（27.3%）、蛋白尿（22.2%）、发热（18.8%）、低钾血症（16.9%）、高血压（16.4%）、腹泻（15.8%）、甲状腺功能检查异常（15.4%）、皮疹（14.9%）、甲状腺功能减退症（14.7%）、血胆红素升高（14.5%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（12.6%）、淋巴细胞计数降低（11.2%）、高血糖症（10.6%）。3 级及以上不良反应发生率为 57.1%，发生率≥ 1% 的不良反应包括：中性粒细胞减少症（23.3%）、血小板减少症（14.7%）、贫血（13.8%）、白细胞减少症（12.6%）、高血压（7.3%）、低钾血症（4.1%）、肺部感染（3.6%）、淋巴细胞计数降低（3.2%）、γ- 谷氨酰转移酶升高（2.4%）、疲劳（2.4%）、血胆红素升高（2.1%）、恶心（2.0%）、肝功能异常（2.0%）、腹泻（1.5%）、蛋白尿（1.5%）、淀粉酶升高（1.4%）、皮疹（1.2%）、食欲下降（1.0%）、肺部炎症（1.0%）。

不良反应汇总表

表 2 列出了信迪利单抗在临床研究中以单药治疗或联合治疗中观察到的或上市后使用报告的不良反应，并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。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），以及未知（无法从已获得的数据估算发生频率）。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. 接受信迪利单抗治疗的患者的不良反应 *

	单药治疗	信迪利单抗联合治疗（联合化疗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗及化疗）
感染和侵染		
十分常见	呼吸道感染[a]，肺部感染[b]	
常见	尿路感染[c]，带状疱疹	肺部感染[b]，呼吸道感染[a]，尿路感染[c]
偶见		带状疱疹
血液和淋巴管类疾病		
十分常见	贫血[d]，白细胞减少症[e#]	贫血[d]，白细胞减少症[e#]，中性粒细胞减少症[f]，血小板减少症[g]
常见	中性粒细胞减少症[f]，血小板减少症[g]	
免疫系统疾病		
常见	超敏反应[h]	超敏反应[h]
偶见	输液相关反应[i]	输液相关反应[i]
内分泌疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症[j]	甲状腺功能减退症[j]
常见	甲状腺功能亢进症[k]，甲状腺炎	甲状腺功能亢进症[k]
偶见	自身免疫性甲状腺炎，肾上腺功能不全[l]	甲状腺炎，垂体炎[m]，肾上腺功能不全[l]，自身免疫性甲状腺炎
代谢和营养病症		
十分常见	食欲下降[n]，高血糖症[o]，低钾血症[p]	食欲下降[n]，低钾血症[p]，高血糖症[o]
常见	低氯血症[q]，低钙血症[r]，低磷酸盐血症[s]	低钙血症[r]，低氯血症[q]，低磷酸盐血症[s]
神经系统疾病		
常见	头晕，异常感觉[t]	异常感觉[t]，头晕，肌无力，味觉障碍[u]
偶见	肌无力，味觉障碍[u]	
眼部疾病		
偶见	结膜炎[v]，干眼症[w]	结膜炎[v]，干眼症[w]
心血管疾病		
十分常见		高血压[x]
常见	高血压[x]	心律失常[y]
偶见	心律失常[y]，心肌炎[z]	心肌炎[z]
呼吸、胸部和纵隔疾病		
常见	肺部炎症[aa]，呼吸困难[bb#]，间质性肺疾病	肺部炎症[aa]，呼吸困难[bb#]，鼻衄，免疫介导性肺炎[cc]，间质性肺疾病
偶见	免疫介导性肺炎[cc]，鼻衄	
胃肠道疾病		
十分常见		恶心，腹泻[dd]
常见	恶心，腹泻[dd]	口干
偶见	口干，胰腺炎[ee]	胰腺炎[ee]，肠炎，结肠炎
肝胆病症		
常见	肝功能异常[ff]	肝功能异常[ff]
偶见		免疫介导的肝炎
皮肤及皮下组织异常		
十分常见	皮疹[gg]	皮疹[gg]
常见	瘙痒症[hh]，皮炎[ii]，白癜风	瘙痒症[hh]，皮炎[ii]
偶见	大疱性皮炎[#]	白癜风，大疱性皮炎[#]，TEN[#]
未知 **	TEN[#]，剥脱性皮炎[jj#]	剥脱性皮炎[jj#]
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
常见	骨骼肌肉疼痛[kk]，关节痛	骨骼肌肉疼痛[kk]，关节痛
偶见		肌炎
肾脏和泌尿系统疾病		
十分常见	蛋白尿[ll]	蛋白尿[ll]
偶见	急性肾损伤	急性肾损伤
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见	发热[mm]，疲劳[nn]	疲劳[nn]，发热[mm]
常见	外周水肿[oo]，寒战[#]	外周水肿[oo]
偶见		寒战[#]
实验室检查		
十分常见	甲状腺功能检查异常[pp]，天门冬氨酸氨基转移酶升高[qq]，丙氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高[rr]，淋巴细胞计数降低，γ- 谷氨酰转移酶升高	天门冬氨酸氨基转移酶升高[qq]，丙氨酸氨基转移酶升高，甲状腺功能检查异常[pp]，血胆红素升高[rr]，γ- 谷氨酰转移酶升高，淋巴细胞计数降低
常见	脂肪酶升高，心电图异常[ss]，血肌酸磷酸激酶升高[tt]，淀粉酶升高[uu]，凝血障碍	淀粉酶升高[uu]，心电图异常[ss]，血肌酸磷酸激酶升高[tt]，脂肪酶升高，凝血障碍

* 表 2 所示的不良反应可能不完全归因于信迪利单抗单药，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物影响。以下术语代表描述某种病症的一组相关事件、而不是单一事件。发生频率为合并后的实际频率。

** 在本品批准上市后的使用期间发现的不良反应。由于自发报告的人群规模未知，因此无法可靠地估计其发生率或确定其与药物暴露之间的因果关系。选择收载上述事件时综合考虑了事件的严重程度、报告频率或与本品的因果关系。

\# 结合上市后使用期间发现的不良反应，考虑为药物的不良反应。统计临床试验中合并术语的发生率。

a. 呼吸道感染（上呼吸道感染，上呼吸道病毒感染，下呼吸道感染，下呼吸道细菌感染，呼吸道感染）
b. 肺部感染（支原体性肺炎，感染性肺炎，肺部感染，细菌性肺炎，真菌性肺炎）
c. 尿路感染（菌尿症，膀胱炎，尿路感染，尿道炎，无症状性菌尿）
d. 贫血（平均细胞血红蛋白浓度降低，平均细胞血红蛋白降低，红细胞压积降低，红细胞计数下降，血红蛋白降低，巨红细胞性贫血，肾源性贫血，低色素性贫血，缺铁性贫血，营养性贫血，贫血）
e. 白细胞减少症（白细胞减少症、白细胞计数降低）
f. 中性粒细胞减少症（中性粒细胞减少症，中性粒细胞百分比降低，中性粒细胞计数降低，粒细胞缺乏症，粒细胞计数降低）
g. 血小板减少症（免疫性血小板减少症，血小板减少症，血小板计数降低）
h. 超敏反应（I 型超敏反应、药物性超敏反应、超敏反应、潮红、速发严重过敏反应、过敏性休克、速发过敏反应性休克、过敏性紫癜、喉痉挛、休克）
i. 输液相关反应（输液相关反应，输液部位渗出，输液部位疼痛，输液部位肿胀）
j. 甲状腺功能减退症（原发性甲状腺功能减退症，继发性甲状腺功能减退症，正常甲状腺功能病态综合征，甲状腺功能减退症）
k. 甲状腺功能亢进症（甲状腺功能亢进症，继发性甲状腺功能亢进症）
l. 肾上腺功能不全（继发性肾上腺皮质功能不全，肾上腺功能不全）
m. 垂体炎（免疫介导性垂体炎，垂体炎）
n. 食欲下降（摄食量减少，食欲减退）
o. 高血糖症（血葡萄糖升高，高血糖症）
p. 低钾血症（低钾血症，血钾降低）
q. 低氯血症（低氯血症，血氯化物降低）
r. 低钙血症（低钙血症，血钙降低）
s. 低磷酸盐血症（低磷酸血症，血磷降低）
t. 异常感觉（异常感觉，感觉减退，烧灼感）
u. 味觉障碍（味觉障碍，味觉倒退，味觉减退）
v. 结膜炎（变应性结膜炎，眼部感染，结膜炎）
w. 干眼症（干眼，干眼症）
x. 高血压（继发性高血压，血压升高，高血压）
y. 心律失常（心律不齐，心律失常，结性心律失常）
z. 心肌炎（免疫介导性心肌炎，心肌炎，自身免疫性心肌炎）
aa. 肺部炎症（机化性肺炎，肺部炎症）
bb. 呼吸困难（劳力性呼吸困难、呼吸困难）
cc. 免疫介导性肺炎（免疫介导性肺炎，免疫介导性肺病）
dd. 腹泻（排便频率增加，腹泻）
ee. 胰腺炎（急性胰腺炎，胰腺炎）
ff. 肝功能异常（肝功检查异常，肝功能异常，肝脏功能检查值升高）
gg. 皮疹（插管部位皮疹，丘疹，丘疹样皮疹，全身皮疹，斑丘疹，斑状皮疹，斑疹，瘙痒性皮疹，皮疹，红斑性发疹，药疹）
hh. 瘙痒症（耳瘙痒症，眼睛瘙痒症，全身的瘙痒，瘙痒症，生殖器瘙痒）
ii. 皮炎（牛皮癣皮炎，痤疮样皮炎，皮炎，过敏性皮炎）
jj. 剥脱性皮炎（剥脱性皮炎，全身剥脱性皮炎）
kk. 骨骼肌肉疼痛（骨骼肌肉疼痛，骨痛，肌肉骨骼不适，肌痛，胸部肌肉骨骼疼痛）
ll. 蛋白尿（尿白蛋白阳性，尿蛋白检出，蛋白尿）
mm. 发热（体温升高，发热）
nn. 疲劳（乏力，疲乏）
oo. 外周水肿（全身性水肿，外周水肿，外周肿胀，局部水肿，水肿，眼眶周围水肿，眼睑水肿，眼睑浮肿，眼睛水肿，眼肿，面部水肿）
pp. 甲状腺功能检查异常（三碘甲状腺原氨酸减低，三碘甲状腺原氨酸升高，游离三碘甲状腺原氨酸升高，游离三碘甲状腺原氨酸降低，游离甲状腺素升高，游离甲状腺素降低，甲状腺功能检查异常，甲状腺激素降低，甲状腺球蛋白升高，甲状腺球蛋白降低，甲状腺素升高，甲状腺素降低，血促甲状腺激素升高，血促甲状腺激素降低）
qq. 天门冬氨酸氨基转移酶升高（线粒体天门冬氨酸转氨酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高）
rr. 血胆红素升高（高胆红素血症，结合胆红素升高，血胆红素升高，血非结合胆红素升高）
ss. 心电图异常（QRS 轴异常，心电图 P 波异常，心电图 PR 缩短，心电图 PR 间期延长，心电图 Q 波异常，心电图 QRS 波群异常，心电图 QT 间期延长，心电图 QT 间期缩短，心电图 ST-T 段变化等）
tt. 血肌酸磷酸激酶升高（血肌酸磷酸激酶 MB 升高，血肌酸磷酸激酶 MM 升高，血肌酸磷酸激酶升高）
uu. 淀粉酶升高（淀粉酶升高，高淀粉酶血症）

信迪利单抗联合呋喹替尼治疗晚期 pMMR 子宫内膜癌的不良反应信息来自一项单臂、开放的 Ib/II 期临床研究中子宫内膜癌队列的关键试验阶段目标人群患者，即既往接受系统性含铂治疗后疾病进展且不适合进行根治性手术治疗或放疗的晚期 pMMR（中心实验室免疫组化平台检测确认 MMR 状态）子宫内膜癌患者。在关键试验阶段目标人群患者中，所有级别的药物不良反应发生率为 98.6%，最常见（发生率 ≥20%）的不良反应为甲状腺功能减退症、蛋白尿、高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、白细胞计数降低、疲乏 / 乏力、出血、腹泻、甲状腺功能亢进症、尿路感染、血促甲状腺激素升高、体重降低、贫血。3 级或以上的药物不良反应发生率为 37.5%。常见（发生率 ≥2%）的 ≥3 级的不良反应为高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、体重降低、尿路感染、贫血。

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于至少接受一次信迪利单抗治疗的 2461 例受试者的安全性信息。其中 568 例接受信迪利单抗单药治疗，1893 例接受信迪利单抗联合治疗（联合化疗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗及化疗）。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】。联合呋喹替尼（VEGFR-TKI）相关特定不良反应描述详见【呋喹替尼胶囊说明书】

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中，共有 109 例（4.4%）发生免疫相关性肺炎，1 级 2 例（0.1%），2 级 58 例（2.4%），3 级 33 例（1.3%），4 级 4 例（0.2%），5 级 12 例（0.5%）。

至免疫相关性肺炎首次发生的中位时间为 143 天（范围：2~734 天），中位持续时间为 70 天（范围：2~504 天）。43 例（1.7%）患者需要永久停止本品治疗，73 例（3.0%）患者暂停本品治疗。109 例中有 97 例（89.0%）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），中位起始剂量为 75.0mg/ 天（范围：1.3~650.0mg/ 天），中位给药持续时间为 39 天（范围：1~834 天）。109 例中有 75 例（68.8%）患者免疫相关性肺炎缓解，至缓解中位时间为 37 天（范围：1~251 天），25 例（22.9%）患者痊愈。

免疫相关性腹泻和结肠炎

在接受本品治疗的患者中，共有 15 例（0.6%）发生免疫相关性腹泻和结肠炎，2 级 4 例（0.2%），3 级 11 例（0.4%），未发生 5 级病例。

至免疫相关性腹泻和结肠炎首次发生的中位时间为 112 天（范围：6~347 天），中位持续时间为 76 天（范围：6~308 天）。4 例（0.2%）患者需要永久停止本品治疗，12 例（0.5%）患者暂停或延迟治疗。15 例中有 14 例（93.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 67.5 mg/ 天（范围：30.0~150.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 33 天（范围：2~104 天）。15 例（100%）患者免疫相关性结肠炎均缓解，至缓解的中位时间为 12 天（范围：1~76 天），10 例（66.7%）患者痊愈。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共有 30 例（1.2%）发生免疫相关性肝炎，1 级 1 例（＜ 0.1%），2 级 4 例（0.2%），3 级 15 例（0.6%），4 级 8 例（0.3%），5 级 2 例（0.1%）。

至免疫相关性肝炎首次发生的中位时间为 49 天（范围：13~378 天），中位持续时间为 72 天（范围：10~203 天）。16 例（0.7%）患者需要永久停止本品治疗，16 例（0.7%）暂停本品治疗。30 例中有 22 例（73.3%）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），中位起始剂量为 80.0mg/ 天（范围：30.0~50000.0mg/ 天），中位给药持续时间为 40 天（范围：5~280 天）。30 例中有 24 例（80%）患者缓解，至缓解中位时间为 19 天（范围：2~125 天），19 例（63.3%）患者痊愈。

在接受信迪利单抗联合呋喹替尼的患者中，有 1 例（0.3%）药物性肝损伤病例报告，为免疫介导的肝炎。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中，共有 11 例（0.4%）患者发生免疫相关性肾炎，1 级 1 例（<0.1%），2 级 3 例（0.1%），3 级 7 例（0.3%），未发生 5 级病例。至免疫相关性肾炎首次发生的中位时间为 126 天（范围：32~511 天），中位持续时间为 90 天（范围：52~322 天）。4 例（0.2%）患者需要永久停止本品治疗，7 例（0.3%）患者暂停或延迟本品治疗。11 例中有 8 例（72.7%）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），中位起始剂量为 52.5mg/ 天（范围：20.0~100.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 123 天（范围：7~495 天）。11 例中有 10 例（90.9%）患者缓解，至缓解中位时间为 49.5 天（范围：4~111 天），3 例（27.3%）患者痊愈。

免疫相关性内分泌疾病

在接受本品治疗的患者中，共有 601 例（24.4%）发生免疫相关性内分泌疾病，1 级 379 例（15.4%），2 级 200 例（8.1%），3 级 20 例（0.8%），4 级 2 例（0.1%），未发生 5 级病例。8 例（0.3%）患者需永久停止本品治疗，56 例（2.3%）暂停或延迟本品治疗。

甲状腺和甲状旁腺疾病

在接受本品治疗的患者中，有 577 例（23.4%）发生甲状腺和甲状旁腺疾病，1 级 380 例（15.4%），2 级 194 例（7.9%），3 级 3 例（0.1%）。3 例（0.1%）患者需永久停止本品治疗，33 例（1.3%）患者暂停或延迟本品治疗。

甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中，共 429 例（17.4%）发生甲状腺功能减退，1 级 265 例（10.8%），2 级 163 例（6.6%），3 级 1 例（＜ 0.1%）。至甲状腺功能减退首次发生的中位时间为 99 天（范围：1~553 天），中位持续时间为 92 天（范围：2~802 天）。2 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗。14 例（0.6%）患者暂停或延迟本品治疗。429 例中有 181 例（42.2%）患者使用甲状腺激素替代治疗，429 例中 250 例（58.3%）患者缓解，至缓解中位时间为 45.0 天（范围：2~406 天），230 例（53.6%）患者痊愈。

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，共 218 例（8.9%）发生甲状腺功能亢进，1 级 182 例（7.4%）、2 级 34 例（1.4%）、3 级 2 例（0.1%）。至甲状腺功能亢进首次发生的中位时间为 63 天（范围：18~734 天），中位持续时间为 45 天（范围：1~454 天）。1 例（＜ 0.1%）患者需要永久停止本品治疗，14 例（0.6%）患者暂停或延迟本品治疗。218 例中有 31 例（14.2%）患者使用抗甲状腺药物治疗，218 例中 186 例（85.3%）患者缓解，至缓解中位时间为 36.5 天（范围：6~248 天），184 例（84.4%）患者痊愈。

甲状腺炎

在接受本品治疗的患者中，共 26 例（1.1%）发生甲状腺炎，1 级 15 例（0.6%），2 级 11 例（0.4%）。其中 14 例伴有甲状腺功能减退，4 例伴有甲状腺功能亢进。未有患者需要永久停药，4 例（0.2%）患者暂停或延迟本品治疗。至甲状腺炎首次发生的中位时间为 63 天（范围：20~650 天），中位持续时间为 185.5 天（范围：7~727 天）。26 例中有 1 例（3.8%）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），起始剂量为 25.0mg/ 天，给药持续时间为 53 天。26 例中有 10 例（38.5%）患者缓解，至缓解中位时间为 85 天（范围：8~399 天），8 例（30.8%）患者痊愈。

其他甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中，共 34 例（1.4%）发生其他甲状腺疾病，1 级为 28 例（1.1%），2 级为 6 例（0.2%）。其中 11 例伴有甲状腺功能亢进，6 例伴有甲状腺功能减退。以上患者至首次发生中位时间为 78.5 天（范围：20~358 天），中位持续时间为 100 天（范围：20~507 天）。2 例（0.1%）患者暂停本品治疗。34 例中有 14 例（41.2%）患者缓解，至缓解中位时间为 44 天（范围：20~501 天），14 例（41.2%）患者痊愈。

垂体炎

在接受本品治疗的患者中，共 13 例（0.5%）发生垂体炎，其中 1 级 3 例（0.1%）、2 级 4 例（0.2%）、3 级 5 例（0.2%）、4 级 1 例（＜ 0.1%）。至垂体炎首次发生的中位时间为 197 天（范围：2~427 天），中位持续时间为 112 天（范围：57~626 天）。2 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗，9 例（0.4%）患者暂停本品治疗，13 例中有 2 例（15.4%）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），起始剂量分别为 5.0 mg/ 天和 97.5 mg/ 天，给药持续时间分别为 53 天和 262 天。13 例中有 8 例（61.5%）患者缓解，至缓解中位时间为 21.5 天（范围：4~237 天），1 例（7.7%）患者痊愈。

肾上腺功能不全

在接受本品治疗的患者中，发生肾上腺功能不全 10 例（0.4%），其中 1 级 2 例（0.1%）、2 级 5 例（0.2%）、3 级 3 例（0.1%），至首次发生中位时间为 209 天（范围：61~440 天），中位持续时间为 87 天（范围：49~626 天）。1 例（＜ 0.1%）患者需永久停止本品治疗，8 例（0.3%）患者暂停本品治疗，10 例中有 1 例（10%）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），起始剂量为 75.0mg/ 天，给药持续时间为 151 天。10 例中有 3 例（30%）患者缓解，至缓解中位时间为 67 天（范围：26~192 天）。

高糖血症及 1 型糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共 31 例（1.3%）发生高糖血症及 1 型糖尿病，1 级 16 例（0.7%）、2 级 5 例（0.2%）、3 级 9 例（0.4%）、4 级 1 例（＜ 0.1%）。至首次发生的中位时间为 105 天（范围：9~494 天），中位持续时间为 77 天（范围：2~632 天）。1 例（＜ 0.1%）患者永久停止本品治疗，10 例（0.4%）患者暂停或延迟本品治疗。31 例中有 21 例（67.7%）患者缓解，至缓解中位时间为 24 天（范围：2~632 天），15 例（48.4%）患者痊愈。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共有 135 例（5.5%）发生免疫相关性皮肤不良反应，1 级 57 例（2.3%），2 级 55 例（2.2%），3 级 22 例（0.9%），4 级 1 例（＜ 0.1%），未发生 5 级病例。

至免疫相关性皮肤不良反应首次发生的中位时间为 61 天（范围：1~601 天），中位持续时间为 74 天（范围：3~791 天）。3 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，27 例（1.1%）暂停本品治疗。135 例中有 21 例（15.6%）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），中位起始剂量为 66.7mg/ 天（范围：10.0~116.7mg/ 天），中位给药持续时间为 22 天（范围：1~395 天）。135 例中有 97 例（71.9%）患者缓解，至缓解中位时间为 29 天（范围：1~617 天），84 例（62.2%）患者痊愈。

在上市后接受本品治疗的患者中观察到剥脱性皮炎、TEN，有病例结局为死亡。由于自发报告的人群样本量不确定，因此无法可靠地估计其发生率。

免疫相关性淀粉酶、脂肪酶升高和胰腺炎

在接受本品治疗的患者中，有 93 例（3.8%）患者发生了淀粉酶升高，1 级 44 例（1.8%），2 级 26 例（1.1%），3 级 17 例（0.7%），4 级 6 例（0.2%）。有 20 例（0.8%）患者发生了脂肪酶升高，1 级 6 例（0.2%），2 级 4 例（0.2%），3 级 6 例（0.2%），4 级 4 例（0.2%）。有 3 例（0.1%）患者发生了胰腺炎，均为 2 级。均未发生 5 级病例。至免疫相关性淀粉酶升高首次发生的中位时间为 80 天（范围：18~362 天），中位持续时间为 67 天（范围：7~396 天）。2 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗，10 例（0.4%）暂停或延迟本品治疗。77 例中有 2 例（2.6%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/ 天强的松等效剂量），起始剂量分别为 37.5mg/ 天与 55.0mg/ 天，给药持续时间分别为 36 天和 29 天。93 例中 66 例（71.0%）患者缓解，至缓解中位时间为 41.5 天（范围：2~170 天），60 例（76.9%）患者痊愈。

至免疫相关性脂肪酶升高首次发生的中位时间为 81 天（范围：18~386 天），中位持续时间为 105 天（范围：56~409 天）。2 例（0.1%）暂停或延迟本品治疗。20 例中有 2 例（10.0%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），起始剂量分别为 37.5 mg/ 天和 60.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 36 天和 64 天。20 例患者中 13 例（65.0%）患者缓解，至缓解中位时间为 41 天（范围：3~104 天），11 例（55.0%）患者痊愈。

至免疫相关性胰腺炎首次发生的中位时间为 237 天（范围：194~531 天），中位持续时间为 70 天（范围：4~203 天）。3 例（0.1%）暂停或延迟本品治疗。3 例中有 1 例（33.3%）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），起始剂量为 75.0 mg/ 天，给药持续时间为 57 天。3 例患者中 2 例（66.7%）患者缓解，至缓解时间分别为 93 天和 203 天，1 例（33.3%）患者痊愈。

免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中，共有 9 例（0.4%）患者发生了免疫相关性血小板减少，2 级 1 例（＜ 0.1%），3 级 3 例（0.1%），4 级 5 例（0.2%），未发生 5 级病例。

至首次发生的中位时间为 112 天（范围：1~689 天），中位持续时间为 55 天（范围：7~510 天）。3 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，6 例（0.2%）暂停或延迟本品治疗。9 例中有 5 例（55.6%）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），中位起始剂量为 50.0 mg/ 天（范围：25.0~133.3 mg/ 天），中位给药持续时间为 55 天（范围：3~80 天）。9 例中有 8 例（88.9%）患者缓解，至缓解的中位时间为 7 天（范围：2~484 天），7 例（77.8%）患者痊愈。

免疫相关性心脏毒性

在接受本品治疗的患者中，共有 12 例（0.5%）患者发生了免疫相关性心脏毒性，1 级 1 例（＜ 0.1%），2 级 5 例（0.2%），3 级 4 例（0.2%），5 级 2 例（0.1%）。其中 5 级病例分别为心力衰竭 1 例，心肌病 1 例。

至首次发生的中位时间为 70 天（范围：20~368 天），中位持续时间为 71 天（范围：2~131 天）。7 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，4 例（0.2%）暂停或延迟本品治疗。发生免疫相关性心脏毒性的 12 例（100%）患者均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 81.3mg/ 天（范围 25.0~200.0mg/ 天），中位给药持续时间为 32 天（范围：2~134 天）。12 例中有 9 例（75.0%）患者缓解，至缓解中位时间为 22.0 天（范围：5~71 天），4 例（33.3%）患者痊愈。

免疫相关性神经系统不良反应

在接受本品治疗的患者中，共有 9 例（0.4%）患者发生了免疫相关性神经系统不良反应，2 级 5 例（0.2%），3 级 1 例（＜ 0.1%），4 级 1 例（＜ 0.1%），5 级 2 例（0.1%）。其中 5 级病例分别为脑炎 1 例、重症肌无力 1 例。

中枢神经毒性

在接受本品治疗的患者中，共 3 例（0.1%）发生中枢神经毒性，2 级、4 级、5 级各 1 例（＜ 0.1%），其中 5 级病例为脑炎。至中枢神经毒性发生的中位时间为 96 天（范围：19~108 天），中位持续时间为 29 天（范围：20~42 天）。1 例 5 级脑炎患者永久停止本品治疗，2 例（0.1%）暂停本品治疗。3 例（100%）患者均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 166.7 mg/ 天（范围：50.0~175.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 12 天（范围：8~20 天）。3 例中有 2 例（66.7%）患者缓解，至缓解时间分别为 42 天和 225 天。这 2 例（66.7%）患者痊愈。

外周神经毒性

在接受本品治疗的患者中，共 5 例（0.2%）发生外周神经毒性，2 级 3 例（0.1%），3 级、5 级各 1 例（＜ 0.1%），其中 5 级病例为重症肌无力。至外周神经毒性发生的中位时间为 49 天（范围：17~404 天），中位持续时间为 62 天（范围：28~794 天）。1 例 5 级重症肌无力患者永久停止本品治疗，5 例（0.2%）暂停本品治疗。5 例中有 3 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），中位起始剂量为 50.0 mg/ 天（范围：40.0~75.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 39 天（范围：16~172 天）。5 例中有 2 例（40.0%）患者缓解，至缓解时间分别为 20 天和 30 天。这 2 例（40.0%）患者痊愈。

其他神经毒性

在接受本品治疗的患者中，1 例发生神经毒性，为 2 级。至首次发生时间为 86 天，持续时间为 697 天。该例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），起始剂量为 10.0 mg/ 天，给药持续时间为 36 天。该患者未缓解。

其他免疫相关性不良反应

在接受本品治疗的患者中，共有 7 例（0.3%）发生包括关节痛、肌炎、外周肿胀、肢体疼痛、骨关节炎在内的肌肉骨骼和结缔组织类免疫相关不良反应，1 级 1 例（<0.1%），2 级 4 例（0.2%），3 级 2 例（0.1%），未发生 5 级病例。至首次发生的中位时间为 105 天（范围：5~409 天）。中位持续时间为 53 天（范围：4~92 天）。6 例患者中有 2 例（33.3%）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），起始剂量分别为 25.0mg/ 天和 100.0mg/ 天，给药持续时间分别为 21 天和 30 天。7 例（100%）患者均缓解，至缓解中位时间为 14.0 天（范围：4~92 天），其中 5 例（71.4%）患者痊愈。

在接受本品治疗的患者中，共有 3 例（0.1%）发生包括结膜炎、虹膜炎、角膜炎在内的眼部免疫相关性不良反应，1 级 2 例（0.1%），3 级 1 例（＜ 0.1%），未发生 5 级病例。至首次发生的中位时间为 22 天（范围：14~86 天）。中位持续时间为 40 天（范围：35~415 天）。3 例中有 1 例（33.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 50.0 mg/ 天，给药持续时间为 34 天。3 例（100%）患者均缓解，至缓解中位时间为 40 天（范围：35~123 天），2 例（66.7%）患者痊愈。

在接受本品治疗的患者中，共有 3 例（0.1%）发生口腔溃疡、淋巴结炎、淋巴结病、脓毒症等其他类免疫相关不良反应，其中淋巴结炎和脓毒症为 3 级，其他均为 2 级。至首次发生的中位时间为 77 天（范围：24~108 天），中位持续时间为 39 天（范围：8~61 天）。1 例脓毒症患者永久停止本品治疗。1 例淋巴结炎患者暂停或延迟本品治疗。3 例患者中有 2 例（66.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量分别为 50.0 mg/ 天和 80.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 17 天和 48 天。3 例（100%）患者均缓解，至缓解中位时间为 17 天（范围：8~39 天），其中 2 例（66.7%）患者痊愈。

有 1 例（＜ 0.1%）发生 2 级免疫介导性胃炎。该例患者暂停本品治疗。至首次发生的时间为 221 天，持续时间为 228 天。该患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 50.0 mg/ 天，给药持续时间为 87 天。该例患者缓解，至缓解时间为 6 天。

其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤ 1%）但信迪利单抗研究未报道的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、低血压；
心脏器官疾病：心包炎、心肌梗死、心包积液；
眼器官疾病：伏格特 - 小柳 - 原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、葡萄膜炎；
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、结节病；
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：横纹肌溶解症、运动功能障碍、腱鞘炎；
各类神经系统疾病：脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、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）、多发性神经病变、癫痫、神经痛；
皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯 - 约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS）、类天疱疮、银屑病、多形性红斑、苔藓样角化病、发色改变、结节性红斑、干燥综合征、掌跖红肿综合征；
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、嗜酸粒细胞增多症；
胃肠道疾病：十二指肠炎、下消化道出血、胃肠道溃疡、小肠穿孔、肠梗阻；
肝胆病症：硬化性胆管炎、胆汁淤积、肝衰竭；
肾脏和泌尿系统疾病：肾病综合征、非感染性膀胱炎；
内分泌疾病：甲状旁腺功能减退症、糖尿病酮症酸中毒；
呼吸系统、胸及纵膈疾病：呼吸衰竭；
代谢及营养类疾病：代谢性酸中毒；
感染及侵染类疾病：腹部感染、感染性休克。

输液反应

在接受信迪利单抗和信迪利单抗联合治疗的 2461 例患者中，共 85 例（3.5%）患者出现输液反应，其中 1 级 40 例（1.6%）、2 级 32 例（1.3%）、3 级 11 例（0.4%）和 4 级 2 例（0.1%），未发生 5 级病例。均给予观察或对症处理，4 例（0.2%）患者永久停止本品治疗，5 例（0.2%）患者暂停给药。患者症状均痊愈。

免疫原性

与所有治疗性蛋白质一样，本品也存在潜在的免疫原性。在信迪利单抗 12 项 I-III 期研究中，共分析了 2278 例受试者的免疫原性。信迪利单抗单药组治疗期抗药抗体（ADA）阳性率不高于 1.0%，中和抗体（NAb）阳性率不高于 0.8%；信迪利单抗联合化疗组治疗期抗药抗体（ADA）阳性率不高于 3.6%，中和抗体（NAb）阳性率不高于 2.5%；信迪利单抗联合贝伐珠单抗组治疗期抗药抗体（ADA）阳性率不高于 3.1%，中和抗体（NAb）阳性率不高于 2.1%；信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗组治疗期抗药抗体（ADA）阳性率不高于 0.7%，中和抗体（NAb）阳性率不高于 0.7%。没有证据表明免疫原性会对信迪利单抗产生有临床意义的影响。

ADA 的检测高度依赖于检测方法的灵敏度、特异性及药物耐受水平。此外，ADA 发生率还受其它多种因素的影响，这包括检测方法、样本处理、样本采集时间、药物联用及疾病状况等。因此比较不同产品的 ADA 发生率时应慎重。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

免疫相关性不良反应

接受本品治疗的患者可能发生免疫相关性不良反应，包括严重和致死病例。免疫相关性不良反应可发生在本品治疗期间及停药以后，可能累及多个组织器官。

对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，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、3 级以及某些特定的 4 级免疫相关性不良反应（如 4 级血淀粉酶或脂肪酶升高等）需暂停给药。对于大部分 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应（如 3 级肺炎、肝炎、肾上腺功能不全、心肌炎和脑炎等）需永久停药（参见【用法用量】）。对于 3 级和 4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应，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。皮质类固醇需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 级免疫相关性不良反应（除外内分泌疾病），末次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关性不良反应未改善到 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】）。

免疫相关性腹泻和结肠炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性腹泻的报告（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的患者，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，包括致死病例（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、甲状腺炎、自身免疫性甲状腺炎（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。发生其他甲状腺疾病时应对患者甲状腺功能的变化进行监测。（参见【用法用量】）。

垂体炎

接受本品治疗的患者报告了垂体炎（参见【不良反应】）。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 1 型糖尿病

接受本品治疗的患者报告了高血糖症和 1 型糖尿病（参见【不良反应】）。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 1 型糖尿病患者应暂停本品治疗，4 级高血糖症或 1 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 SJS 或 TEN 时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

接受信迪利单抗治疗的患者中报告了剥脱性皮炎、TEN（参见【不良反应】）。对于发生剥脱性皮炎、TEN 体征或症状的患者，应暂停使用信迪利单抗，并将患者转诊给专科机构进行评估和治疗。

对于既往使用其他免疫刺激性抗癌药治疗时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者，应谨慎考虑使用信迪利单抗。

免疫相关性淀粉酶、脂肪酶升高和胰腺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性淀粉酶、脂肪酶升高和胰腺炎报告（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

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性血小板减少症报告（参见【不良反应】）。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】）。

免疫相关性心脏毒性

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性心肌炎报告，包括致死病例（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】）。

免疫相关性神经系统不良反应

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性神经系统不良反应报告，包括致死病例（参见【不良反应】）。发生 2 级神经毒性应暂停本品治疗，3 级或 4 级神经毒性必须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

在接受本品治疗的患者中有重症肌无力、脑炎致死病例报告（参见【不良反应】）。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。应对脑炎的临床体征和症状进行监测，对于疑似免疫相关性脑炎，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因，并进行头颅 MRI、腰椎穿刺、自身抗体等相关检查。发生 2 级脑炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗。发生 3 级或 4 级脑炎时，应永久停止本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，应密切监测头颅 MRI、自身抗体等（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% 的患者报告了关节痛、肢体疼痛、肌炎、骨关节炎、口腔溃疡、外周肿胀、淋巴结炎、淋巴结病、脓毒症、角膜炎、结膜炎、虹膜炎、免疫介导性胃炎（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性不良反应（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

已经在本品临床试验中观察到 3 级和 4 级输液反应（参见【不良反应】）。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，给予适当的药物治疗（参见【用法用量】）。

其他

在一项表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的非鳞状非小细胞肺癌（ORIENT-31）研究提示，针对使用一代或二代 EGFR-TKI 治疗进展后，使用三代 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）人群，本品联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂治疗，医生需要根据患者的病情和身体状况来评估用药方案，尤其是高龄、体力状态不佳、伴有与贝伐珠单抗使用禁忌疾病状态的患者，临床使用时医生应加强安全性管理和风险警示。

对驾驶和操作机器能力的影响

基于本品可能出现疲劳等不良反应（参见【不良反应】），因此建议患者在使用本品期间避免驾驶或操作机器，直至确定本品不会对驾驶或操作产生不良影响。

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。ORIENT-32 研究中，1 例患者在接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗期间，其配偶妊娠，所生女婴发生左脚小趾并趾，严重性标准为先天异常或出生缺陷，与药物的相关性不明确。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

育龄期男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临床数据，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＞ 65 岁老年患者占所有患者数的 24.4%，老年患者与非老年患者所有级别的药物不良反应发生率分别为 96.7% 和 96.4%、3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 59.7% 和 48.1%、导致暂停 / 延迟给药的不良反应发生率为 47.6% 和 35.8%、导致永久停药的不良反应为 8.3% 和 5.4%。临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。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。

ORIENT-31 研究中观察到 ≥65 岁的患者中包括白细胞计数降低、血小板计数降低、低钾血症在内的不良反应发生率高于年龄＜ 65 岁的患者。因此年龄 ≥65 岁的肺癌患者接受本品联合贝伐珠单抗和化疗时，需在医生的指导下使用（参见【注意事项】）。

【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

ORIENT-1：在既往接受过至少二线系统性治疗的经典型霍奇金淋巴瘤患者中的开放性试验

ORIENT-1（NCT03114683）研究为一项在既往接受过至少二线系统治疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者中开展的开放性、多中心、单臂、II 期临床试验，评估信迪利单抗单药的安全性和有效性。入组既往至少接受过二线治疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤，至少有一个可测量病灶（病灶长径大于 15 mm 或者病灶长径在 11 mm~15 mm 但短径＞ 10 mm，18FDG-PET 扫描上病灶有摄取），所有患者需经中心病理确诊为经典型霍奇金淋巴瘤。本研究排除了美国东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分＞ 2、中枢神经系统淋巴瘤、自身免疫性疾病、间质性肺疾病、肝转氨酶＞ 2.5× 正常上限（ULN）、首剂研究治疗之前 4 周之内曾接受过全身性免疫抑制剂治疗、首剂研究治疗之前 90 天内接受过自体造血干细胞移植（ASCT）、首剂研究治疗之前 3 周之内接受最后一次放疗或最后一剂抗肿瘤治疗（化疗、靶向治疗或肿瘤栓塞术等）的患者。

患者接受信迪利单抗 200 mg 静脉输注，每 3 周 1 次。最长治疗时间为 24 个月，研究治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。肿瘤影像学采用增强 CT 和 PET-CT。增强 CT 检查时间为基线期、第 6/15/24 周、24 周后每 12 周和 48 周后每 16 周；PET-CT 检查时间为基线期、第 15 周、提前终止研究药物治疗时或由研究者决定。

本研究共入组 96 例患者，全分析人群（FAS）定义为：基线有可测量病灶，经中心病理确诊且至少使用过一次研究药物的受试者人群，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，指疗程≥ 2 周期未达到 PR，或者疗程≥ 4 周期未达 CR，如最佳疗效或治疗结束原因为 PD，则疗程数不作要求；2）对于复发患者，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 75 例。

FAS 人群中，受试者既往接受中位化疗方案个数为 3 个（范围：2~8），既往化疗方案个数≥ 3 个的占 56.0%，21.3% 接受过自体移植，54.7% 接受过放疗，6.7% 接受过维布妥昔治疗。中位年龄为 33.3 岁（范围：18.1~68.6 岁），男性占 58.3%，ECOG PS 评分为 0 分、1 分和 2 分的患者分别占 45.8%、53.1% 和 1.0%。最常见的病理亚型为结节硬化型 56.3%，临床分期以 III、IV 期为主，占 78.1%。基线合并 B 症状的受试者占 21.9%，最常见的疾病相关症状为发热 13.5%，50 例患者存在肺部或纵隔病灶，6 例患者存在基线淋巴瘤骨髓浸润。

本研究的主要研究终点为客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效为完全缓解和部分缓解的患者百分率，由独立影像评估委员会（IRRC）评价根据统一的 Lugano 2014 PET-CT 标准和以及方案定义的 IWG 2007 标准进行评价。次要有效性终点包括至缓解出现时间（TTR）、缓解持续时间（DOR）和无进展生存期（PFS）。

75 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表 3。

表 3. ORIENT-1 研究由 IRRC 评估的关键有效性结果

	全分析人群（N=75）
基于 Lugano 2014 PET-CT 标准评估的最佳总缓解	
客观缓解率（%，95%CI）§	78.7（67.7，87.3）
疾病控制率（%）	94.7
完全缓解，n（%）	21（28.0）
部分缓解，n（%）	38（50.7）
疾病稳定，n（%）	12（16.0）
基于 IWG2007 标准评价的缓解持续时间（DOR）†	
事件数（%）	18（28.1）
中位数（月，95%CI）	NR（10.7，NR）
6 个月 DOR 率（%，95%CI）	82.4（73.0，91.8）
12 个月 DOR 率（%，95%CI）	66.5（52.0，81.0）
基于 IWG2007 标准评价的无进展生存期（PFS）†	
事件数（%）	27（36.0）
中位数（月，95%CI）	NR（11.9，NR）
6 个月 PFS 率（%，95%CI）	81.1（72.2，90.0）
12 个月 PFS 率（%，95%CI）	62.7（50.5，74.9）

IRRC= 独立影像评估委员会；NR= 未达到。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。
† 基于 Kaplan-Meier 估计中位数和生存率。

截至 2018 年 12 月 31 日，有 66 例（68.8%）受试者仍在接受治疗，其延长随访关键有效性结果总结见表 4。

表 4. ORIENT-1 研究由 IRRC 评估的延长随访关键有效性结果

	所有患者（n=96）
基于 IWG2007 标准评估的最佳总缓解	
完全缓解，n（%）	41（42.7）
部分缓解，n（%）	41（42.7）
疾病稳定，n（%）	12（12.5）
疾病进展，n（%）	2（2.1）
客观缓解率（%，95%CI）§	85.4（76.7，91.8）
疾病控制率（%，95%CI）§	97.9（92.7，99.7）

IRRC= 独立影像评估委员会。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。

晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌

ORIENT-11：在晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌一线治疗的对照试验

ORIENT-11（NCT03607539）研究为一项评估信迪利单抗或安慰剂联合培美曲塞和铂类化疗用于晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌一线治疗有效性和安全性的随机、双盲、III 期临床试验。入组未经系统治疗的不能手术治疗且不能接受根治性同步放化疗的局部晚期（IIIB / IIIC 期）、转移性或复发性（IV 期）非鳞状非小细胞肺癌患者，根据 RECIST v1.1 标准证实至少有一个可测量病灶。本研究排除了 EGFR 基因敏感突变、ALK 基因重排、ECOG PS 评分≥2 分、有症状的中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。

患者随机（2:1）接受以下治疗方案之一：

信迪利单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m^2 和顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 AUC 5 mg·min/ ml，每 3 周静脉输注 1 次。

安慰剂联合培美曲塞 500 mg/m^2 和顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 AUC 5 mg*min/ ml，每 3 周静脉输注 1 次。

联合治疗 4 个周期，之后分别接受信迪利单抗或安慰剂联合培美曲塞维持治疗，第 6、12 周进行肿瘤状态评估，之后每 9 周进行一次，48 周以后每 12 周进行一次。治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。信迪利单抗最长治疗时间为 24 个月。安慰剂联合化疗组受试者证实影像学疾病进展后根据研究者判断和受试者意愿，有条件交叉接受信迪利单抗单药治疗。

ORIENT-11 研究共入组 397 例患者。基线特征为：中位年龄 61 岁（53.1% 的患者年龄＞ 60 岁）；76.3% 为男性，ECOG PS 评分为 0 或 1 分的患者比例分别为 27.7% 和 72.3%；90.9% 肿瘤分期 IV 期；程序性细胞死亡 - 配体 1（PD-L1）肿瘤比例评分（TPS）＜ 1% 的患者占 32.5%；14.6% 患者存在脑转移；73.8% 患者接受卡铂治疗，26.2% 患者接受顺铂治疗。

主要研究终点是由盲态独立影像评估委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）。有效性结果总结见表 5。

表 5. ORIENT-11 研究有效性结果（意向治疗人群）

	信迪利单抗联合化疗组（N=266）	安慰剂联合化疗组（N=131）
无进展生存期（PFS）*		
事件数（%）	112（42.1）	86（65.6）
风险比（95% CI）	0.482（0.362，0.643）	
双侧 p 值 †	＜ 0.00001	
中位数（月，95% CI）‡	8.9（7.1，11.3）	5.0（4.8，6.2）
总生存期（OS）		
事件数（%）	87（32.7）	62（47.3）
风险比（95% CI）	0.606（0.437，0.841）	
中位数（月，95% CI）‡	NR（NR，NR）	16.0（11.4，NR）
双侧 p 值 †&	0.00250	
客观缓解率（ORR）*		
确认的 ORR（%，95% CI）§	51.9%（45.7，58.0）	29.8%（22.1，38.4）
完全缓解率（%）	1.13	0
部分缓解（%）	50.8	29.8
双侧 p 值 **&	0.00003	
疾病控制率（DCR）*		
DCR（%，95% CI）§	86.8（82.2，90.7）	75.6（67.3，82.7）
双侧 p 值 **&	0.00551	
缓解持续时间（DOR）*		
中位数（月，95%CI）‡	NR（7.98，NR）	5.52（4.14，10.94）

OS 数据基于更新分析结果（数据截止日期：2020 年 5 月 15 日），其他有效性数据基于期中分析结果（数据截止日期：2019 年 11 月 15 日）。截至更新分析，安慰剂联合化疗组共 53 例（40.5%）患者接受信迪利单抗单药交叉治疗。
* 由 BIRC 根据 RECIST v1.1 评估。
† 采用分层对数秩检验方法计算 p 值，分层因素同随机化分层。
& 统计学名义检验结果，次要疗效指标的统计学检验未进行整体 I 类错误控制。
‡ 采用忽略随机分层因素的 Kaplan-Meier 估计。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。
** 采用分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验方法计算 p 值，分层因素同随机化分层。
NR= 未达到。

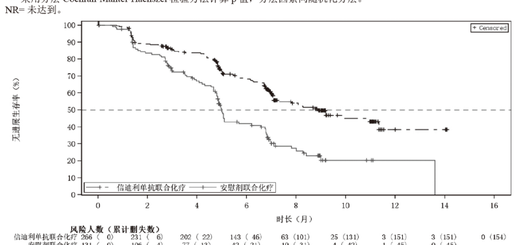

图 1. ORIENT-11 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（BIRC 评估，意向治疗人群，期中分析）

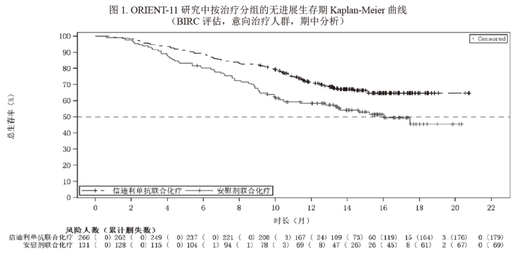

图 2. ORIENT-11 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群，更新分析）

ORIENT-31：在 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的对照试验

ORIENT-31（NCT03802240）研究为一项评估信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂用于经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的随机、双盲、多中心、Ⅲ期临床试验。入组不能手术治疗且不能接受根治性同步放化疗的局部晚期或转移性（ⅢB、ⅢC 或Ⅳ期）非鳞状非小细胞肺癌、存在 EGFR 突变、EGFR-TKI 治疗失败（基于 RECIST V1.1，经影像学证实的疾病进展）、根据 RECIST v1.1 标准证实至少一个可测量病灶。本研究排除了接受过除 EGFR-TKI 以外的针对晚期非鳞状 NSCLC 的系统抗肿瘤治疗、ECOG PS 评分 ≥2 分、有症状的中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。

患者随机（1:1:1）接受以下治疗方案之一：

- 信迪利单抗 200mg 联合贝伐珠单抗 15 mg/kg、培美曲塞 500 mg/m^2 和顺铂 75 mg/m^2，每 3 周静脉输注 1 次。
- 信迪利单抗 200mg 联合安慰剂、培美曲塞 500 mg/m^2 和顺铂 75 mg/m^2，每 3 周静脉输注 1 次。
- 安慰剂联合培美曲塞 500 mg/m^2 和顺铂 75 mg/m^2，每 3 周静脉输注 1 次。

三组治疗均以 3 周为一个治疗周期，最多接受 4 个周期的顺铂，其他治疗持续给药，直至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应等（以先发生者为准）。研究治疗时间最多 24 个月。安慰剂联合化疗组受试者可有条件交叉接受信迪利单抗单药治疗。

截至第 2 次期中分析时，ORIENT-31 研究共入组 476 例受试者中，中位年龄 57.0 岁，40.8% 为男性，94.7% 为腺癌，96.8% 为 IV 期，仅接受 EGFR-TKI 一线治疗（一代、二代或三代）的患者为 73.7%，使用一代或二代 EGFR-TKI 治疗、且进展后使用三代治疗的患者为 26.3%，其中脑转移患者为 37.0%。

主要研究终点是由盲态独立影像评估委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）。次要研究终点包括总生存期（OS）。第 2 次期中分析有效性结果总结见表 6，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 3。

表 6. ORIENT-31 研究有效性结果（意向治疗人群集）

	信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗组（N=158）	安慰剂联合化疗组（N=160）
无进展生存期（PFS）*		
事件数（%）	102（64.6）	126（78.8）
风险比（95% CI）†	0.506（0.385，0.665）	
对数秩检验 p 值 †	<0.0001	
中位数（月，95% CI）‡	7.2（6.6，9.3）	4.3（4.1，5.3）
客观缓解率（ORR）*		
确认的 ORR（%，95% CI）§	48.1%（40.1%，56.2%）	29.4%（22.4%，37.1%）
完全缓解率（%）	0	0
部分缓解（%）	48.1%	29.4%
缓解持续时间（DOR）*		
中位数（月，95% CI）‡	8.5（5.6，11.7）	5.7（4.1，7.1）
	信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗组（N=159）	安慰剂联合化疗组（N=162）
总生存期（OS）		
风险比（95% CI）†	0.978（0.716，1.336）	
对数秩检验 p 值 †	0.8883	
中位数（月，95% CI）‡	21.1（17.5，23.9）	19.2（15.8，22.4）

OS 更新分析数据截止日期为 2022 年 7 月 4 日；其它有效性数据基于第 2 次期中分析结果（数据截止日期：2022 年 3 月 31 日）。截至更新分析，化疗组有 45.7%（74/162）接受免疫治疗，其中 33.3%（54/162）患者接受信迪利单抗交叉治疗，混淆 OS 对比的结果，调整交叉治疗影响后，OS 的 HR（95%CI）在 0.789（0.571，1.090）~ 0.836（0.606，1.154）之间。
* 由 BIRC 根据 RECIST v1.1 评估。
† p 值基于分层的对数秩检验计算；HR 基于分层的 Cox 模型估计，模型因素包括治疗组别，以 eCRF 收集的随机分层因素和既往 EGFR-TKI 治疗类别作为分层变量。
‡ 基于未分层的 Kaplan-Meier 方法估计。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。

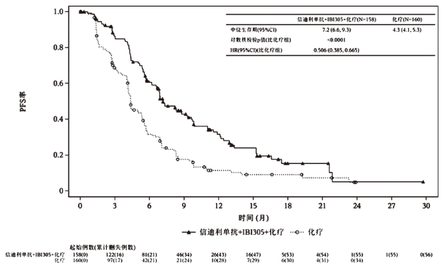

图 3. ORIENT-31 研究中按治疗分组的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线图（BIRC 评估，意向治疗人群，第 2 次期中分析）

晚期鳞状细胞非小细胞肺癌

ORIENT-12：在晚期或复发性鳞状非小细胞肺癌一线治疗的对照试验

ORIENT-12（NCT03607539）研究为一项评估信迪利单抗或安慰剂联合吉西他滨和铂类化疗用于晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌一线治疗有效性和安全性的随机、双盲、III 期临床试验。入组未经系统治疗的不能手术治疗且不能接受根治性同步放化疗的局部晚期（IIIB / IIIC 期）、转移性或复发性（IV 期）鳞状细胞非小细胞肺癌患者，根据 RECIST v1.1 标准证实至少有一个可测量病灶。本研究排除了 ECOG PS 评分≥ 2 分、有症状的中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。

患者随机（1:1）接受以下治疗方案之一：

信迪利单抗 200 mg 第 1 天，联合吉西他滨 1000 mg/m^2 第 1、8 天和顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 AUC 5 mg/min/ml 第 1 天，静脉输注，每 3 周为一个周期。

安慰剂第 1 天，联合吉西他滨 1000 mg/m^2 第 1、8 天和顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 AUC 5 mg/min/ml 第 1 天，静脉输注，每 3 周为一个周期。

联合治疗 4 或 6 个周期后，分别接受信迪利单抗或安慰剂维持治疗，第 6、12 周进行肿瘤状态评估，之后每 9 周进行一次，48 周以后每 12 周进行一次。治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。信迪利单抗最长治疗时间为 24 个月。安慰剂联合化疗组受试者证实影像学疾病进展后根据研究者判断和受试者意愿，有条件交叉接受信迪利单抗单药治疗。

ORIENT-12 研究共入组 357 例患者。基线特征为：中位年龄 63 岁（59.7% 的患者年龄＞ 60 岁）；91.6% 为男性；ECOG PS 评分为 0 或 1 分的患者比例分别为 14.6% 和 85.4%；肿瘤分期 IV 期的患者占 76.8%；PD-L1 TPS ＜ 1% 的患者占 34.2%；3.9% 患者存在脑转移；62.2% 患者接受卡铂治疗，37.8% 患者接受顺铂治疗。

主要研究终点是由盲态独立影像评估委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）。期中分析中位随访时间 7.98 个月（范围：0.46, 12.58）。有效性结果总结见表 7，图 4，图 5。

表 7. ORIENT-12 研究有效性结果（意向治疗人群）

	信迪利单抗联合化疗组（N=179）	安慰剂联合化疗组（N=178）
无进展生存期（PFS）*		
事件数（%）	99（55.3）	128（71.9）
风险比（95% CI）	0.621（0.473，0.815）	
双侧 p 值 †	0.00056	
中位数（月，95% CI）‡	5.1（4.9，5.7）	4.9（4.8，5.0）
6 个月无进展生存率（%）	41.4	24.7
总生存期（OS）		
事件数（%）	28（15.6）	46（25.8）
风险比（95% CI）	0.567（0.353，0.909）	
中位数（月，95% CI）‡	NR（NR，NR）	NR（NR，NR）
双侧 p 值 †&	0.01701	
客观缓解率（ORR）*		
确认的 ORR（%，95% CI）§	41.9（34.6，49.5）	33.7（26.8，41.2）
完全缓解率（%）	0.6%	0
部分缓解（%）	41.3%	33.7%
缓解持续时间（DOR）*		
中位数（月，95%CI）‡	5.75（4.07，NR）	4.44（3.58，5.55）

* 由 BIRC 根据 RECIST v1.1 评估。
† 采用分层对数秩检验方法计算 p 值，分层因素同随机化分层。
& 统计学名义检验，次要疗效指标的统计学检验未进行整体 I 类错误控制。
‡ 采用忽略随机分层因素的 Kaplan-Meier 估计。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95%CI。
NR= 未达到

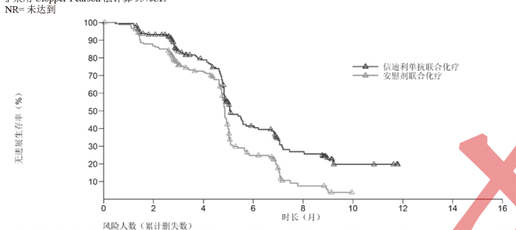

图 4. ORIENT-12 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（BIRC 评估，意向治疗人群）

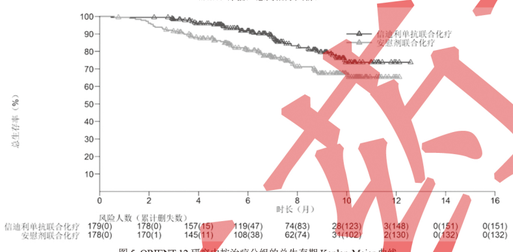

图 5. ORIENT-12 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

肝细胞癌

ORIENT-32：在晚期肝细胞癌一线治疗的对照试验

ORIENT-32（NCT03794440）研究是一项评估信迪利单抗联合贝伐珠单抗对比索拉非尼用于晚期肝细胞癌一线治疗有效性和安全性的随机、开放、多中心 II/III 期研究。其中 III 期部分为随机、对照关键注册研究，入组不适合接受根治性手术或局部治疗，或经上述治疗后疾病进展，且未接受过系统性抗肿瘤治疗的局部晚期或转移性肝细胞癌的患者巴塞罗那分期（Barcelona Clinic Liver Cancer，BCLC）C 期或不适合手术或介入治疗的 B 期，Child-Pugh ≤ 7 分。本研究排除了 ECOG PS 评分≥ 2 分、肝性脑病病史、肝移植病史、有中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。

患者以 2:1 的比例随机接受以下治疗方案之一：

- 信迪利单抗 200 mg，每 3 周静脉输注 1 次 + 贝伐珠单抗 15 mg/kg，每 3 周静脉输注 1 次。
- 索拉非尼 400 mg，口服，每天两次。

自随机化起每 6 周进行 1 次肿瘤影像学评估，48 周以后按每 12 周进行 1 次肿瘤影像学评估。研究治疗直至疾病进展、出现不可耐受的毒性反应或发生其他需要终止治疗的情况，最长治疗时间不超过 24 个月。

ORIENT-32 研究的 III 期随机、对照研究阶段共入组 571 例患者，中位年龄 53 岁，88.4% 为男性，85.5% 为 BCLC C 期，79.3% 的患者有基线大血管侵犯和 / 或肝外扩散，95.8% 为 Child-Pugh A 级。

主要研究终点为 IRRC 按照 RECIST V1.1 评价的 PFS 和 OS。期中分析中位随访时间 10.0（范围：0.0-14.8）个月。有效性结果总结见表 8，图 6，图 7。

表 8. ORIENT-32 研究有效性结果

	信迪利单抗联合 IBI305（N=380）	索拉非尼（N=191）
无进展生存期（PFS）*		
风险比（95% CI）	0.565（0.455，0.701）	
中位数（月，95% CI）‡	4.6（4.1，5.7）	2.8（2.7，3.2）
P 值 †	＜ 0.0001	
总生存期（OS）		
风险比（95% CI）	0.569（0.431，0.751）	
中位数（月，95% CI）‡	NR（NR，NR）	10.4（8.5，NR）
P 值 †	＜ 0.0001	
客观缓解率（ORR）*		
确认的 ORR（%，95% CI）§	19.1（15.3，23.5）	3.8（1.6，7.7）
P 值 &	＜ 0.0001	
疾病控制率（DCR）*		
DCR（%，95% CI）§	70.2（65.3，74.8）	60.1（52.6，67.3）
缓解持续时间（DOR）*		
中位数（月，95%CI）‡	NR（NR，NR）	9.8（2.8，NR）
客观缓解率（ORR）*，mRECIST		
确认的 ORR（%，95% CI）§	23.1（18.9，27.7）	7.1（3.8，11.8）
P 值 &	＜ 0.0001	
疾病控制率（DCR）*，mRECIST		
DCR（%，95% CI）§	71.1（66.2，75.6）	59.6（52.1，66.7）
缓解持续时间（DOR）*，mRECIST		
中位数（月，95%CI）‡	NR（8.2，NR）	6.6（2.6，NR）

缩写：CI= 可信区间；NR= 未达到。
* 由 IRRC 根据 RECIST v1.1 或 mRECIST 标准评估；PFS、OS 采用意向分析人群（ITT），ORR、DCR、DOR 采用全分析人群（FAS）。
† 采用分层 log-rank 检验方法计算 P 值，分层因素同随机分层因素。
‡ 采用 Kaplan-Meier 估计。
& 采用 Cochran-Mantel-Haenszel 检验计算 P 值，分层因素同随机分层因素。
§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95%CI。

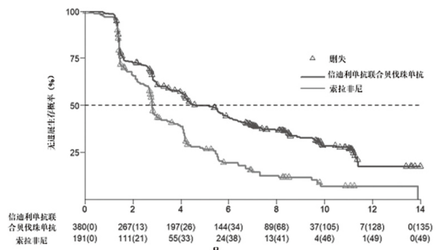

图 6. ORIENT-32 研究中按治疗分组的无进展生存期（PFS）Kaplan-Meier 曲线 - 意向治疗集（ITT）

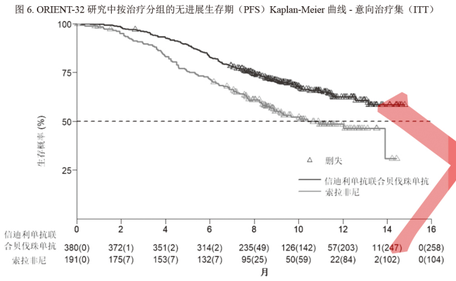

图 7. ORIENT-32 研究中按治疗分组的总生存期（OS）Kaplan-Meier 曲线 - 意向治疗集（ITT）

食管鳞癌

ORIENT-15：在不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌一线治疗的随机对照试验

ORIENT-15（NCT03748134）研究为一项评估信迪利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌的有效性和安全性的随机、双盲、全球多中心、III 期研究。入组不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌（不包括腺鳞癌混合型及其他病理类型），ECOG PS 评分为 0 或 1 分，根据 RECIST v1.1 标准证实至少有一个可测量病灶。本研究排除既往接受过针对晚期或者转移性食管鳞癌的系统性治疗的患者、肝功能 Child-Pugh B 级或有肝性脑病的患者、有症状的中枢神经系统转移的患者、需要类固醇激素治疗的间质性肺疾病的患者、活动性自身免疫性疾病且需要治疗的患者、HIV 感染的患者。

患者随机（1:1）接受以下治疗方案之一：

- 信迪利单抗联合化疗（顺铂 + 紫杉醇或 5- 氟尿嘧啶）
- 安慰剂联合化疗（顺铂 + 紫杉醇或 5- 氟尿嘧啶）

具体给药方式如下：

- 信迪利单抗或安慰剂（体重＜ 60 kg：3 mg/kg 或体重≥ 60 kg：200 mg，IV D1 Q3W）
- 顺铂（75 mg/m^2 IV D1 Q3W）
- 紫杉醇（第一周期：87.5 mg/m^2 IV D1、D8，Q3W；第二周期开始：175 mg/m^2 IV D1 Q3W）
- 5- 氟尿嘧啶（800 mg/m^2 持续泵注 D1-5 Q3W）

首次给药后每 6 周进行一次肿瘤影像学评估，首次给药 48 周之后每 12 周进行一次肿瘤影像学评估，肿瘤疗效评估由研究者根据 RECIST v1.1 标准进行。研究治疗直至疾病进展、出现不可耐受的毒性反应或发生其他需要终止治疗的情况。信迪利单抗最长治疗时间为 24 个月，化疗建议最长治疗 6 个周期，如受试者可耐受，可由研究者决定化疗使用期限。

截止 2021 年 4 月 9 日，ORIENT-15 研究共入组 659 例患者，均纳入意向治疗集（ITT 集）。ITT 集人群基线特征为：中位年龄 63 岁（36.0% 的患者年龄＞ 65 岁）；男性为 86.0%；中国人 97.1%；基线 ECOG PS 评分为 1 分的患者比例为 76.0%；PD-L1 肿瘤比例评分（TPS）≥ 10% 的患者占 36.1%；PD-L1 联合阳性分数（CPS）≥ 10 的患者占 57.8%；转移性患者的比例为 86.8%，肝转移患者的比例为 24.2%，肺转移患者的比例为 33.5%；联合顺铂 + 紫杉醇治疗患者比例为 93.5%。

主要研究终点为总生存期（OS），有效性结果总结见表 9。

表 9. ORIENT-15 研究有效性结果（意向治疗人群）

	信迪利单抗联合化疗组（N=327）	安慰剂联合化疗组（N=332）
总生存期（OS）		
事件数（%）	148（45.3）	203（61.1）
风险比（95% CI）†	0.628（0.508，0.777）	
中位数（月，95% CI）	16.7（14.8，21.7）	12.5（11.0，14.5）
p 值 ‡	＜ 0.0001	
无进展生存期（PFS）		
事件数（%）	193（59.0）	245（73.8）
风险比（95% CI）†	0.558（0.461，0.676）	
中位数（月，95% CI）	7.2（7.0，9.6）	5.7（5.5，6.8）
p 值 ‡	＜ 0.00001	
客观缓解率（ORR）⁜		
ORR（%，95% CI）§	75.8%（71.1，80.4）	56.9%（51.6，62.3）
完全缓解，n（%）	7（2.1%）	5（1.5%）
部分缓解，n（%）	240（73.6%）	184（55.4%）
ORR 组间差值（%，95% CI）⁑	18.71（11.70，25.72）	
p 值 ⁑	＜ 0.00001	
疾病控制率（DCR）		
DCR（%，95% CI）§	90.2%（87.0，93.4）	84.3%（80.4，88.2）
缓解持续时间（DOR）		
中位数（月，95% CI）*	8.3（6.9，10.8）	5.6（5.1，6.9）

† 采用分层 Cox 比例风险模型计算，分层因素为 ECOG PS (0, 1) 和 CPS (≥ 10，＜ 10)。
由于在某些分层和治疗组的组合中没有事件发生，根据 SAP 中预先设定的分层因素合并准则，合并分层因素肝转移和联合化疗方案，不会用作模型中的分层因素。
‡ 采用 log-rank 检验计算 p 值，分层因素为 ECOG PS (0, 1) 和 CPS (≥ 10，＜ 10)。
§ 采用二项分布计算每组的 ORR 和 DCR 值；采用正态近似法计算 95% 置信区间。
⁜ 采用研究者评估的未确认客观缓解率，改良意向性分析集（mITT）用于计算 ORR，信迪利单抗联合化疗组 326 例（1 例无可测量病灶，从 mITT 中去除），安慰剂联合化疗组 332 例。
⁑ 采用 Miettinen-Nurminen 方法计算综合各分层的整体 ORR 组间差值及相应 95% 置信区间和 P 值。其中分层因素为 ECOG PS (0, 1) 和 CPS (≥ 10，＜ 10)（来自 CRF 收集）。
* 中位缓解持续时间采用忽略随机分层因素的 Kaplan-Meier 估计计算。

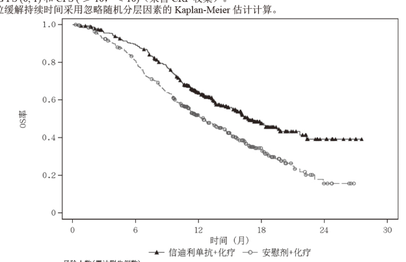

图 8. ORIENT-15 研究中按治疗分组全人群总生存期（OS）的 Kaplan-Meier 生存曲线（意向治疗人群）

胃及胃食管交界处腺癌

ORIENT-16：在不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌一线治疗的对照试验

ORIENT-16（NCT03745170）研究为一项评估信迪利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌的有效性和安全性的随机、双盲、多中心、III 期研究。入组不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌患者。本研究排除了 ECOG PS 评分≥ 2 分、有症状的中枢神经系统转移、间质性肺疾病、自身免疫性疾病的患者。

患者随机（1:1）接受以下治疗方案之一：

- 信迪利单抗（体重＜ 60 kg：3 mg/kg 或体重≥ 60 kg：200 mg）联合奥沙利铂 130 mg/m^2，每 3 周静脉输注 1 次；和卡培他滨 1000 mg/m^2 餐后口服，每日两次，持续给药 14 天，每 3 周为 1 周期。
- 安慰剂联合奥沙利铂 130 mg/m^2，每 3 周静脉输注 1 次；和卡培他滨 1000 mg/m^2 餐后口服，每日两次，持续给药 14 天，每 3 周为 1 周期。

联合治疗 6 个周期，之后分别接受信迪利单抗或安慰剂联合卡培他滨维持治疗（剂量与联合治疗相同），首次给药后每 6 周进行一次肿瘤影像学评估，首次给药 48 周之后每 12 周进行一次，治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。最长治疗时间为 24 个月。

ORIENT-16 研究共入组 650 例患者，其中 PD-L1 阳性（CPS ≥ 5）为 397 例，均纳入意向治疗集（ITT 集）。

ITT 集 PD-L1 阳性人群（397 例）基线特征为：中位年龄 61 岁（37.3% 的患者年龄≥ 65 岁）；75.1% 为男性；基线 ECOG PS 评分为 0 分和 1 分的患者比例为 30.0% 和 70.0%；93.5% 肿瘤分期为 IV 期；程序性细胞死亡 - 配体 1（PD-L1）肿瘤比例评分（TPS）≥ 10% 的患者占 15.6%，联合阳性分数（CPS）≥ 10 的患者占 72.5%；41.6% 患者存在肝转移。

ITT 集总体人群（650 例）基线特征为：中位年龄 61 岁（36.2% 的患者年龄≥ 65 岁）；74.3% 为男性；基线 ECOG PS 评分为 0 分和 1 分的患者比例为 27.7% 和 72.3%；94.5% 肿瘤分期为 IV 期；程序性细胞死亡 - 配体 1（PD-L1）肿瘤比例评分（TPS）≥ 10% 的患者占 9.7%，联合阳性分数（CPS）≥ 10 的患者占 44.3%；39.2% 患者存在肝转移。

主要研究终点为 PD-L1 阳性（CPS ≥ 5）人群和总体人群的总生存期（OS），有效性结果总结见表 10。

表 10. ORIENT-16 研究有效性结果（意向治疗人群）

	PD-L1 阳性（CPS ≥ 5）人群		总体人群	
	信迪利单抗联合化疗组	安慰剂联合化疗组	信迪利单抗联合化疗组	安慰剂联合化疗组
总生存期（OS）				
例数，n	197	200	327	323
事件数（%）	94（47.7）	126（63.0）	178（54.4）	210（65.0）
风险比（95% CI）†	0.660（0.505，0.864）		0.766（0.626，0.936）	
中位数（月，95% CI）**	18.4（14.6，NC）	12.9（11.1，15.4）	15.2（12.9，18.4）	12.3（11.3，13.8）
双侧 p 值 ‡	0.0023		0.0090	
无进展生存期（PFS）				
例数，n	197	200	327	323
事件数（%）	113（57.4）	146（73.0）	189（57.8）	247（76.5）
风险比（95% CI）‡	0.628（0.489，0.805）		0.636（0.525，0.771）	
中位数（月，95% CI）**	7.7（6.9，9.7）	5.8（5.5，6.9）	7.1（6.9，8.5）	5.7（5.5，6.9）
组间比较 p 值 ‡	0.0002		＜ 0.0001	
客观缓解率（ORR）				
例数，n	162	166	261	254
确认的 ORR（%，95% CI）§	63.6（56.2，71.0）	49.4（41.8，57.0）	58.2（52.3，64.2）	48.4（42.3，54.6）
完全缓解，n（%）	2（1.2）	2（1.2）	2（0.8）	2（0.8）
部分缓解，n（%）	101（62.3）	80（48.2）	150（57.5）	121（47.6）
组间差值（%，95% CI）*	13.91（3.56，24.26）		9.60（1.27，17.93）	
缓解持续时间（DOR）				
例数，n	103	82	152	123
中位数（月，95% CI）**	9.8（7.1，21.1）	7.1（5.4，9.0）	9.8（8.3，17.4）	7.0（5.5，8.3）
疾病控制率（DCR）				
例数，n	162	166	261	254
DCR（%，95% CI）§	90.1（85.5，94.7）	84.3（78.8，89.9）	87.7（83.8，91.7）	84.3（79.8，88.7）
组间差值（%，95% CI）*	5.18（-2.44，12.81）		3.73（-2.52，9.98）	

† 采用分层 Cox 比例风险模型计算，分层因素为 ECOG 评分和肝转移，总体人群还包括 PD-L1 CPS 值，并依据 eCRF 实际采集的数据及中心试验室传输的数据。
‡ 采用 log-rank 检验计算 p 值，分层因素为 ECOG 评分和肝转移，总体人群还包括 PD-L1 CPS 值，并依据 eCRF 实际采集的数据及中心试验室传输的数据。
§ 采用二项分布计算每组的 ORR 及 DCR 值；采用正态近似法计算 95% 置信区间。
* 采用分层 Miettinen-Nurminen 方法计算 ORR 及 DCR 组间差值及相应 95% 置信区间。分层因素为 ECOG 评分和肝转移，总体人群还包括 PD-L1 CPS 值，并依据 eCRF 实际采集的数据及中心试验室传输的数据。
** 中位时间采用 Kaplan-Meier 方法计算。

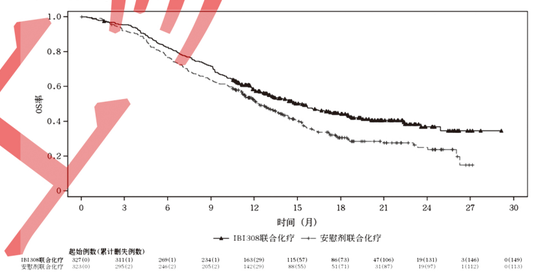

图 9. ORIENT-16 研究中按治疗分组总体人群总生存期（OS）的 Kaplan-Meier 生存曲线（意向治疗人群）

子宫内膜癌

FRUSICA-1：呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期 pMMR 子宫内膜癌的 Ib/II 期单臂研究

FRUSICA-1（NCT03903705）是一项评价呋喹替尼单药或联合信迪利单抗治疗晚期实体瘤的多中心、单臂、开放标签的 Ib/II 期研究，呋喹替尼联合信迪利单抗用于晚期子宫内膜癌的疗效数据来自于该研究中子宫内膜癌队列的关键试验阶段目标人群患者，即既往接受系统性含铂治疗后疾病进展且不适合进行根治性手术治疗或放疗的晚期 pMMR（中心实验室免疫组化平台检测确认 MMR 状态）子宫内膜癌患者。

共 72 例目标人群患者入组关键试验阶段，均接受了呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量（呋喹替尼 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周停 1 周，联合信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，每 3 周 1 次），治疗每 3 周为一个周期，直至疾病进展、毒性不可耐受等，信迪利单抗最长治疗时间 24 个月。研究者评估患者影像学进展后，如果患者临床疾病稳定，且研究者判断继续研究治疗符合患者的最佳利益，可继续研究治疗。

入组的 72 例目标人群患者的中位年龄为 57.75 岁，其中 65 岁及以上的患者比例为 16.7%；病理诊断分类包括子宫内膜癌样腺癌（65.3%）、浆液性癌（26.4%）、透明细胞癌（4.2%）、混合型癌（2.8%）、未分化癌（1.4%）；既往均接受过含铂双药化疗，其中既往最高治疗线数为 1 线和 2 线的患者比例分别是 75.0% 和 25.0%；22.2% 的患者既往接受过贝伐珠单抗治疗，70.8% 的患者接受过根治性手术，33.3% 的患者接受过姑息性手术，34.7% 的患者接受过盆腔放疗；ECOG 体力状况评分均为 0 分（37.5%）或 1 分（62.5%）。

呋喹替尼联合信迪利单抗的中位治疗持续时间为 6.01 个月。

肿瘤评估标准采用实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1 版，评估时间点为每 6 周一次，治疗 48 周后每 12 周一次。研究的主要疗效终点为独立影像评估委员会（IRC）评估的 ORR，次要终点为研究者评估的 ORR，以及 DCR、DoR、TTR、PFS、OS 等。有效性分析结果见表 11。

表 11. 基于独立影像评估委员会评估的有效性结果（子宫内膜癌队列目标人群患者）– Ib/II 期研究

	子宫内膜癌队列目标人群患者（N=72）
客观缓解（确认的），n	20
客观缓解率（ORR）（95%CI），%	27.8 (17.9, 39.6)
完全缓解率，%	2.8
部分缓解率，%	25.0
疾病控制，n	59
疾病控制率（DCR）（95%CI），%	81.9 (71.1, 90.0)
缓解持续时间（DoR）[1]	
事件数，n（%）[2]	6 (30.0)
中位数（月）（95%CI）	20.5 (4.5, NE)
至缓解时间（TTR）	
中位数（月）（95%CI）	1.9 (1.4, 4.2)
无进展生存期（PFS）	
事件数，n（%）	40 (55.6)
中位数（月）（95%CI）	6.9 (4.2, 11.1)
总生存期（OS）[1]	
事件数，n（%）	31 (43.1)
中位数（月）（95%CI）	21.8 (16.0, NE)

缩写：CI= 置信区间，NE= 无法估计。
1. 数据成熟度较低，解读需谨慎。
2. 百分比基于客观缓解的患者数。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实呋喹替尼胶囊联合信迪利单抗治疗临床获益。

【药理毒理】

药理作用

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 细胞对肿瘤的免疫监视。信迪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 相互作用介导的免疫抑制反应，增强抗肿瘤免疫效应。在小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 通路活性可抑制肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展信迪利单抗遗传毒性试验。

生殖毒性

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。兔胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，信迪利单抗在给药剂量为 200 mg/kg（AUC 约为临床推荐剂量下人体暴露量 350 倍）时出现胚胎毒性，引起吸收胎增加，妊娠率降低，未见致畸作用，对胚胎 - 胎仔毒性的 NOAEL 为 40 mg/kg（AUC 约为临床推荐剂量下人体暴露量的 65 倍）。妊娠期间给予信迪利单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。基于信迪利单抗的作用机制，胎仔暴露于信迪利单抗可增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫应答的风险，在 PD-1 基因敲除小鼠中已有免疫介导紊乱的报道。

尚未开展信迪利单抗生育力试验。食蟹猴 4 周和 26 周重复给药毒性试验中，信迪利单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，对形态学上性成熟的雄性动物睾丸的正常精子生成、正常曲细精管相关细胞、精子生成各阶段的比例均未见明显影响。但研究中的部分动物尚未性成熟。

致癌性

尚未开展信迪利单抗致癌性试验。

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。

【药代动力学】

本品的药代动力学数据来自于 7 项临床研究，包括 CIBI308A101 研究（晚期恶性肿瘤患者，N=199）、CIBI308A102 研究（晚期恶性肿瘤患者，N=39）、CIBI308B201 研究（复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者，N=13）、CIBI308C302 研究（晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者，N=263）、CIBI338B301 研究（晚期肝细胞癌患者，N=404）、CIBI308A301 研究（晚期、复发性或转移性食管鳞癌患者，N=146）、CIBI308E301 研究（不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌患者，N=49）。基于群体 PK 分析方法对该 1113 例肿瘤患者使用 4 个剂量水平信迪利单抗（1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 每 2 周 1 次，200 mg 每 3 周 1 次）的 6807 个血药浓度进行了群体药代动力学分析。信迪利单抗每 3 周 1 次给药，在连续用药后约 15 周达到稳态，并产生约 2 倍的蓄积。在 1~10 mg/kg 的剂量范围内，信迪利单抗的体内暴露随剂量增加而近比例的增加。

吸收

本品采用静脉输注给药方式，血清浓度自输注开始逐渐上升，输注结束后达峰，之后缓慢降低。

分布

信迪利单抗在晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者、复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者、晚期肝细胞癌患者、晚期、复发性或转移性食管鳞癌患者、不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌患者中，稳态分布容积（V_{ss}）的均值（变异系数）分别为 4.71 L（10%）、4.70 L（22%）、6.2 L（65%）、6.02 L（27.5%）和 6.03 L（13.7%）。

消除

在晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者、复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者、晚期肝细胞癌患者和晚期、复发性或转移性食管鳞癌患者、不可切除的局部晚期、复发性或转移性胃及胃食管交界处腺癌中，信迪利单抗基线清除率均值（变异系数）分别为 0.29 L/ 天（43%）、0.32 L/ 天（59%）、0.25 L/ 天（28.9%）、0.24 L/ 天（25.9%）和 0.29 L/ 天（34.7%）；稳态清除率均值（变异系数）分别为 0.19 L/ 天（44%）、0.21 L/ 天（72%）、0.24 L/ 天（28.8%）、0.20 L/ 天（31.4%）和 0.24 L/ 天（23.2%），较基线清除率分别下降约 34%、34%、5.4%、17.8% 和 15.2%，该清除率随时间的变化无临床意义；稳态末端消除半衰期均值（变异系数）分别为 20.3 天（37%）、20.9 天（46%）、21.5 天（76.3%）、23.4 天（33.2%）和 19.8 天（26.0%）。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无独立的儿童与青少年人群的临床试验数据。基于群体药代动力学分析，未有证据表明体重（36~124.4 kg）对信迪利单抗的药代动力学产生临床意义的影响。

肾损害

本品尚无独立的肾功能损害患者的临床试验数据。基于群体药代动力学分析，未有证据表明肌酐清除率（32.5~314.36 ml/min）对信迪利单抗的药代动力学产生临床意义的影响。

肝损害

本品尚无肝功能损害患者的临床试验数据。基于群体药代动力学分析，未有证据表明 ALT（2.0~173 U/L）、AST（5.7~213 U/L）和 TBIL（2.8~46.7 μmol/L）对信迪利单抗的药代动力学产生临床意义的影响。

【贮藏】

将药瓶于 2~8℃的冷藏环境下保存在原包装中，避光、避免冷冻、避免震荡。

【包装】

1 瓶 / 盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBS00482024。

【批准文号】

国药准字 S20180016。

【药品上市许可持有人】

名　　称：信达生物制药（苏州）有限公司
注册地址：苏州工业园区东平街 168 号

【生产企业】

企业名称：信达生物制药（苏州）有限公司
生产地址：苏州工业园区东平街 168 号
邮政编码：215123
电话号码：0512-69566088
传真号码：0512-69566088-8348
网　　址：www.innoventbio.com
热线电话：4006505018