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 06 月 28 日，2024 年 12 月 01 日，
2025 年 07 月 22 日，2025 年 12 月 22 日，2026 年 01 月 12 日，2026 年 05 月 19 日。
2026 年 05 月 20 日，2026 年 05 月 25 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、椭精酸钠（二水）、氯化钠、依地酸二钠、聚山梨酯 80、羟精酸（一水）、注射用水。
【性状】
本品为澄明至微黄乳光，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。
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。
本品联合化疗及西达本胺，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
本品联合紫杉醇和铂类药物或氟尿嘧啶类和铂类药物用于不可切除的局部晚期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
本品联合仑伐替尼和铂类药物化疗，用于不可切除的局部晚期或转移性子宫内膜癌患者。
既往接受过全身治疗后病情进展的子宫内膜癌患者。
错配修复缺陷型或微卫星高度不稳定型（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）实体瘤
本品适用于既往治疗后病情进展且无满意治疗选择的不可切除或转移性错配修复缺陷型或微卫星高度不稳定型的成人或儿童实体瘤患者。
肾细胞癌
本品联合仑伐替尼和索拉菲尼，用于既往未接受过系统治疗的晚期肾细胞癌患者。
【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。
推荐剂量
经典型霍奇金淋巴瘤
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。
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，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，本品联合培美曲塞和铂类化疗联合治疗 4 个周期之后，接受信迪利单抗联合培美曲塞维持治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。另参见其他化疗药物的处方信息。
本品联合化疗和西达本胺，培美曲塞和顺铂：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，应首先给予信迪利单抗，间隔至少 5 分钟，继之以静脉注射艾氏体外乳，之后给予培美曲塞和顺铂，本品联合艾氏体外乳、培美曲塞和顺铂化疗的联合治疗，最多接受 4 个周期的顺铂治疗，之后信迪利单抗联合艾氏体外乳、培美曲塞治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。另参见艾氏体外乳、化疗药物的处方信息。
鳞状非小细胞肺癌
本品联合吉西他滨和铂类化疗，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，本品联合吉西他滨和铂类化疗 4 或 6 个周期后，接受信迪利单抗单药维持治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。另参见其他化疗药物的处方信息。
肝细胞癌
本品联合贝伐珠单抗，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，本品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，建议先给予贝伐珠单抗，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。另参见贝伐珠单抗的处方信息。
食管鳞癌
本品联合紫杉醇和铂类药物或氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，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；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。本品联合紫杉醇或氟尿嘧啶类和铂类药物的联合化疗，紫杉醇或氟尿嘧啶类和铂类药物的联合化疗建议最长治疗 6 个周期，之后信迪利单抗单药治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如患者可耐受，可由医生决定化疗使用联合周期。另参见其他化疗药物的处方信息。
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，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，本品联合含西奥松和顺铂或奥沙利铂化疗，紫杉醇或氟尿嘧啶类和铂类药物的联合化疗建议最长治疗 6 个周期，之后信迪利单抗单药治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。如患者可耐受，可由医生决定化疗使用联合周期。另参见其他化疗药物的处方信息。
子宫内膜癌和肾细胞癌
本品联合呋喹替尼：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。需同时参见呋喹替尼的处方信息。
结肠癌
本品联合伊匹木单抗 NO1 新辅助治疗：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，共给药两次，首次给药时和伊匹木单抗 NO1 联合给药。
在使用本品联合伊匹木单抗 NO1 治疗 MSI-H 或 dMMR 结肠癌患者前，需要确定是否符合 MSI-H 或 dMMR 状态，应采用经验证的检测方法，证实存在 MSI-H 或 dMMR 状态的结肠癌患者方可使用本品。信迪利单抗联合伊匹木单抗 NO1 治疗时，应首先给予信迪利单抗，再给予伊匹木单抗 NO1，间隔至少 30 分钟，建议先为给予伊匹木单抗 NO1，需同时参见伊匹木单抗 NO1 的处方信息。
对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，可考虑继续用药直至确认疾病进展，可考虑采用实体瘤免疫治疗评价标准和 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，请参考表 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 1.5-3 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 ＞ 3 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 级或基线状态后考虑恢复给药
	3 级 AST 或 ALT 升高或 3 级 TBIL 升高	永久停药
	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	功能社 2 级或 3 级甲状腺功能减退、2 级或 3 级下垂体炎症、2 级或 3 级垂体炎、2 级或 3 级糖尿病或 3 级糖尿病伴酮症酸中毒	暂停给药，直至通过激素替代治疗症状得到控制并且不良反应恢复至 0-2 级；
	3 级或 4 级甲状腺功能亢进	
	4 级甲状腺功能减退	
	4 级垂体炎	永久停药
	3 级或 4 级肾上腺功能不全	
	4 级血糖酮症或 1 型糖尿病	
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	暂停用药，直至改善至 0-1 级
	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	
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎	永久停药
	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	
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）	永久停药
	未次给药后 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）	
	未次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至≤ 10 mg/ 天强的经等效剂量	
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：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。
- 药瓶从冰箱取出后，稀释前可在室温下最长放置 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黄乳光、无色至淡黄色液体，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
- 经典型霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、子宫内膜癌和 MSI-H 或 dMMR 结肠癌患者，静脉输注的推荐剂量为 200 mg，先将稀释后 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。
- 对于体重＜ 60 kg 的食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌患者，静脉输注的推荐剂量为 3 mg/kg。所需药物体积（ml）=3 mg/kg × 体重（kg）÷ 10 mg/ml。抽取所需药物总药体积，一次性转移到所需氯化钠注射液（0.9%）的静脉输液袋中，配制后药物浓度需在 2.0 mg/ml–5.0 mg/ml 之间，轻轻翻转输液袋，混匀输液袋中溶液，避免剧烈震荡。对于体重≥ 60 kg 的食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌患者，静脉输注的推荐剂量为 200 mg。先将稀释后 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，室温条件下，保存不超过 7 小时（包含输注时间）；在冷藏条件下（2-8℃ 避光）保存不超过 96 小时，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单药相关的不良反应的比较频繁（≥ 1%）的数据。这些数据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）、其他肿瘤种类（N=63）。
上述研究中，接受至少一次信迪利单抗治疗的不良事件 NO1 新增治疗的 113 例结肠癌患者，所有接受新的不良反应发生率为 85.8%。其中 ≥ 10% 的不良反应包括：低蛋白血症、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹、发热、腹痛、天门冬氨酸氨基转移酶升高（19.0%）、丙氨酸氨基转移酶升高（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%）、腹痛和胸痛（3.0%）、淋巴细胞计数减少（2.6%）、低钾血症（2.6%）、高血压（2.3%）、肺部炎症（1.1%）、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 1993 例接受信迪利单抗联合治疗的患者中，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（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 #、肺部感染 #	
常见	尿路感染 #，带状疱疹	肺部感染 #，呼吸道感染 #，尿路感染 #
偶见		带状疱疹
血液和淋巴管类疾病		
十分常见	贫血 *，白细胞减少症 *b	贫血 *，白细胞减少症 *，中性粒细胞减少症 *，血小板减少症 *
常见	中性粒细胞减少症 *，血小板减少症 *	
免疫系统疾病		
常见	超敏反应 *	超敏反应 *
偶见	输液相关反应 *	输液相关反应 *
内分泌疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症 *	甲状腺功能减退症 *
常见	甲状腺功能亢进症 *，甲状腺炎	甲状腺功能亢进症 *
偶见	自身免疫性甲状腺炎，肾上腺功能不全 *	甲状腺炎，垂体炎 *，肾上腺功能不全 *，自身免疫性甲状腺炎
代谢和营养疾病		
十分常见	食欲下降，高血糖症 *，低钾血症 *	食欲下降，低钾血症 *，高血糖症 *
常见	低氯血症 *，低钙血症 *，低磷酸盐血症 *	低钙血症 *，低氯血症 *，低磷酸盐血症 *
神经系统疾病		
常见	头晕，异常感觉 *	异常感觉 *，头晕，肌无力，味觉障碍 *
偶见	肌无力，味觉障碍 *	
眼部疾病		
常见	结膜炎 *，干眼症 *	结膜炎 *，干眼症 *
心血管疾病		
十分常见		高血压 *
常见	高血压 *	心律失常 *
偶见	心律失常 *，心肌炎 *	心肌炎 *
呼吸、胸部和纵隔疾病		
常见	肺部炎症 #，呼吸困难 #，间质性肺病 #	肺部炎症 #，呼吸困难 #，间质性肺病 #，肺纤维化，免疫介导性肺炎，肺泡性肺水肿
偶见	免疫介导性肺炎 #，肺纤维化	
胃肠道疾病		
十分常见		恶心，腹泻 #
常见	腹泻，腹泻 #，恶心	口干
偶见	口干，胰腺炎 #	腹膜炎 *，胰炎，结肠炎
肝胆疾病		
常见	肝功能异常 #	肝功能异常 #
偶见		免疫介导的肝炎
皮肤及皮下组织异常		
十分常见	瘙痒 #	皮疹 #
常见	瘙痒症 *，皮疹，白癜风	瘙痒症 *，皮疹 *
偶见	大疱性皮炎 *	白癜风，大疱性皮炎 *，TEN*
偶见 **	TEN*，剥脱性皮炎 #	剥脱性皮炎 #
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
常见	骨骼肌肉疼痛 *，关节痛	骨骼肌肉疼痛 *，关节痛
偶见		肌炎
肾脏和泌尿系统疾病		
十分常见	蛋白尿 *	蛋白尿 *
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 **，疲劳 *	疲劳 *，发热 **
常见	外周水肿 **，寒战 *	外周水肿 **
偶见		寒战 *
实验室检查		
十分常见	甲状腺功能检查异常 *，天门冬氨酸氨基转移酶升高 *，丙氨酸氨基转移酶升高 *，丙氨酸氨基转移酶升高 *，甲状腺功能检查异常 *，血胆红素升高 *，淋巴细胞计数降低，γ- 谷氨酰转移酶升高，淀粉酶升高	天门冬氨酸氨基转移酶升高 *，丙氨酸氨基转移酶升高，甲状腺功能检查异常 *，血胆红素升高 *，γ- 谷氨酰转移酶升高，淋巴细胞计数降低，血淀粉酶升高 *，脂肪酶升高，凝血酶原时间延长
常见	假阳性指升高，心电图异常 *，血肌酸磷酸激酶升高 *，淀粉酶升高 *，凝血酶时间延长	淀粉酶升高 *，心电图异常 *，血肌酸磷酸激酶升高 *，脂肪酶升高，凝血酶时间延长

* 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疾症的一组相关事件，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，选择收集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本语的发生率。
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、脓尿炎、尿路感染，尿道感染，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，喉综合，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（低磷酸盐症，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（脓管型皮疹，丘疹，丘疹样皮疹，全身皮疹，斑丘疹，斑状皮疹，斑疹，爆痒性皮疹，痒疹，红斑性发疹，药疹）
hh. 瘙痒症（耳瘙痒症，眼睛瘙痒症，全身瘙痒，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（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，眶脸浮肿，眼睛水肿，脚肿，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，甲状腺激素异常，甲状腺激素升高，甲状腺激素降低，甲状腺检查异常，甲状腺素降低，甲状腺素升高）
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，血单结合胆红素升高）
ss. 心电图异常 Q 波异常，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）
纳米生物医药是信迪利单抗治疗的安全性总结来自 419 例接受纯净昔尼联合信迪利单抗治疗儒者剂量的患者，即，纯净昔尼 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周，随后停药 1 周（每 3 周为一个治疗周期），联合信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，为期 1 次（总）纯净昔尼治疗。10 例（4%）暂停或延长本品治疗。77 例中有 2 例（2.6%）接受两剂量水平的纯净昔尼治疗后出现轻微或轻转移性肾细胞癌的病例，并放、阳性对照 II/III 期研究（吨峰基尼联合信迪利单抗治疗晚期或转移性肾细胞癌的病例，并放、阳性对照 II/III 期研究（吨峰基尼联合信迪利单抗治疗晚期或转移性肾细胞癌的病例 119 例）和一项吨峰基尼联合信迪利单抗治疗晚期实体瘤的单臂，开放 Ib/II 期研究（N=309 例）。在接受吨峰基尼联合信迪利单抗单药治疗的患者（N=419）中，所有级别的药物不良反应发生率为 97.9%，最常见（发生率 ≥ 20%）的不良反应为贫血、发热、甲状腺功能减退症、高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、体重降低、乏力、出血、腹泻、血淀甲状腺激素升高、潘血细胞、食欲下降、尿蛋白、尿潜血、血小板计数降低、甲状腺功能亢进症。3 级或以上的药物不良反应发生率为 38.4%。常见（发生率 ≥ 2%）的 ≥ 3 级的不良反应为高血压、手足皮肤反应、蛋白尿、贫血、转氨酶升高、体重降低、低乏 / 乏力。

信迪利单抗联合伊匹木单抗 NO1 新辅助治疗对切除的 MSI-H 或 dMMR 结肠癌的不良反应信息来自一项开放、随机对照的 Ib 和 III 期临床研究，共纳入 180 例患者，其中 119 例患者接受了信迪利单抗联合伊匹木单抗 NO1 新辅助治疗的 113 例结肠癌患者，所有接受新的不良反应发生率为 85%。其中 ≥ 10% 的不良反应包括：低蛋白血症、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹、发热、腹痛、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症和高血糖症。3 级及以上不良反应发生率为 19.5%，其中发生率 ≥ 1% 的不良反应包括：高血压、感染性肺炎、贫血和 γ- 谷氨酰转移酶升高。
特定不良反应描述
本品的特定不良反应来自于全分接一次信迪利单抗治疗的 2461 例受试者的安全性总结。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。
联合伊匹木单抗 NO1 治疗的 113 例结肠癌患者中，未患者发生免疫相关性不良反应的发生率为 85%。其中 ≥ 10% 的不良反应包括：贫血（46.2%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（32.7%）、丙氨酸氨基转移酶升高（31.9%）、甲状腺功能减退症（30.1%）、皮疹（19.5%）、发热（18.6%）、低蛋白血症（16.8%）、腹痛（15.9%）、甲状腺功能亢进症（14.2%）、高血糖症（13.3%）、肺部感染（12.4%）、呼吸道感染（11.5%）、尿路感染（10.6%）、蛋白尿（10.6%）、恶心（10.6%）、呕吐（10.6%）、腹泻（10.6%）、低钾血症（10.6%）、低钙血症（10.6%）、低钠血症（10.6%）、低氯血症（10.6%）、低磷酸盐血症（10.6%）、低镁血症（10.6%）、肌痛（10.6%）、关节痛（10.6%）、肌炎（10.6%）、骨骼肌肉疼痛（10.6%）、肌无力（10.6%）、味觉障碍（10.6%）、味觉倒退（10.6%）、味觉减退（10.6%）、烧灼感（10.6%）、结膜炎（10.6%）、眼部感染（10.6%）、干眼症（10.6%）、干眼（10.6%）、结膜炎（10.6%）、变应性结膜炎（10.6%）、心律失常（10.6%）、心肌炎（10.6%）、自身免疫性心肌炎（10.6%）、肺部炎症（10.6%）、机化性肺炎（10.6%）、呼吸困难（10.6%）、劳力性呼吸困难（10.6%）、肺炎（10.6%）、免疫介导性肺炎（10.6%）、免疫介导性肺病（10.6%）、腹泻（10.6%）、排便频率增加（10.6%）、胰腺炎（10.6%）、急性胰腺炎（10.6%）、胰腺炎（10.6%）、肝功能异常（10.6%）、肝功检查异常（10.6%）、肝脏功能检查值升高（10.6%）、皮炎（10.6%）、过敏性皮炎（10.6%）、剥脱性皮炎（10.6%）、全身剥脱性皮炎（10.6%）、肌痛（10.6%）、肌炎（10.6%）、发热（10.6%）、疲劳（10.6%）、乏力（10.6%）、出血（10.6%）、腹泻（10.6%）、血淀甲状腺激素升高（10.6%）、潘血细胞（10.6%）、食欲下降（10.6%）、尿蛋白（10.6%）、尿潜血（10.6%）、血小板计数降低（10.6%）、甲状腺功能亢进症（10.6%）、高血糖症（10.6%）。3 级及以上不良反应发生率为 19.5%，其中发生率 ≥ 1% 的不良反应包括：高血压、感染性肺炎、贫血和 γ- 谷氨酰转移酶升高。

其他罕见的肾脏疾病
在接受本品治疗的患者中，共 34 例（1.4%）发生其他罕见肾脏疾病，1 级为 28 例（1.1%），2 级为 6 例（0.2%）。其中 11 例伴有甲状腺功能减退，6 例伴有甲状腺功能减退，以上患者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。
在本品联合伊匹木单抗 NO1 治疗的 308 例患者中，共有 5 例（1.6%）患者发生其他罕见肾脏疾病；接受新辅助治疗的 113 例结肠癌患者中，有 1 例（0.9%）患者发生甲状腺炎。至首次发生其他罕见肾脏疾病的中位时间为 41 天（范围：21.0–145.0 天）。无患者永久停止本品或伊匹木单抗 NO1 治疗，无患者暂停本品或伊匹木单抗 NO1 治疗。其他罕见肾脏疾病缓解，至缓解时间分别为 8 天，52 天。
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。
在本品联合伊匹木单抗

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。

截至 2019 年 9 月 30 日，中位随访时间为 26.7 个月，82 例获得缓解的患者的中位缓解持续时间为 20.7 个月（13.1，NR）。中位无进展生存期为 18.6 个月（14.4，22.3）。

晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌

ORIENT-11：在晚期或复发性基贮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贝西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/m² 和顺铂 75 mg/m² 或卡铂 AUC 5 mg·min/mL，每 3 周静脉输注 1 次。
- 安贝西联合培美曲塞 500 mg/m² 和顺铂 75 mg/m² 或卡铂 AUC 5 mg*min/mL，每 3 周静脉输注 1 次。

联合治疗 4 个周期后，分别接受信迪利单抗或安贝西维持治疗，至 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。安贝西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）	安贝西联合化疗组（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，安贝西联合化疗组共 53 例（40.5%）患者接受信迪利单抗单药交叉治疗。

* 由 IRRC 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。

‡ 采用分层对数秩检验方法计算 95% 置信区间。

& 统计学名义检验，次要疗效指标的统计学检验未进行多重检验调整。

§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。

¶ 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。

采用分层 Cox 比例风险模型计算，分层因素为 ECOG PS（0，1）和 PD-L1 肿瘤比例评分（TPS）≥ 10%、< 10%。

** 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。

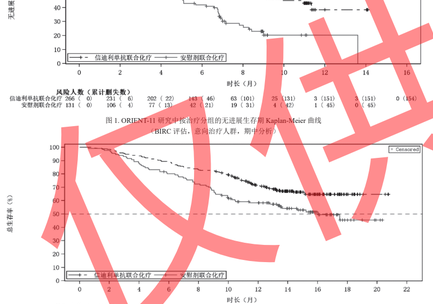


图 1. ORIENT-11 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线

（IRRC 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 或伴 N3）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）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/m² 和顺铂 75 mg/m²，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/m² 和顺铂 75 mg/m²，每 3 周静脉输注 1 次。
- 安慰剂联合培美曲塞 500 mg/m² 和顺铂 75 mg/m²，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

	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）

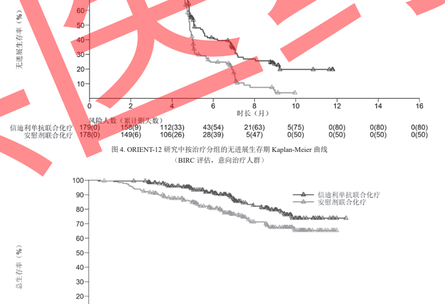


图 4. ORIENT-12 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线

（IRRC 评估，意向治疗人群）

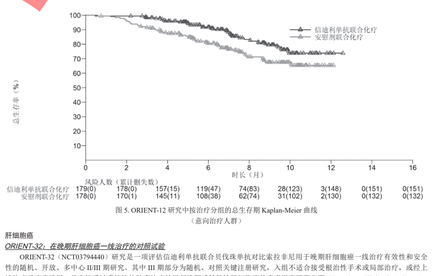


图 5. ORIENT-12 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线

（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-布鲁克斯 - 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）†	0.621（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）	13.7（26.8，44.2）
完全缓解率（%）	0.6%	0
部分缓解（%）	41.3%	13.7%
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 IRRC 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。

‡ 采用 Stratified Kaplan-Meier 方法计算 95% 置信区间。

§ 采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。

NR= 未达到

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（ITT）人群

图 7. ORIENT-32 研究中按治疗分组的总生存期（OS）Kaplan-Meier 曲线，意向治疗人群（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贝西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 659 例既往未接受过全身系统抗肿瘤治疗（不包括脑转移瘤接受过放灵活性局部治疗）、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免疫检查点治疗患者、肝功能 Child-Pugh B 及以上的患者、有症状的中枢神经系统转移的患者、需要预防服用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）
- 安贝西联合化疗（顺铂 + 紫杉醇或 5- 氟尿嘧啶）

具体给药方式如下：

- 信迪利单抗或安贝西：体重< 60 kg：3 mg/kg 或体重≥ 60 kg：200 mg，IV D1 Q3W；
- 顺铂（75 mg/m² IV D1 Q3W）
- 紫杉醇（第一周期：87.5 mg/m² IV D1、D8、Q3W；第二周期开始：175 mg/m² IV D1 Q3W）
- 5- 氟尿嘧啶：800 mg/m² 持续输注 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 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%；联合癌旧 + 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）	安贝剂联合化疗组（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难期，合并分层因素群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）。

§ 采用二项分布计算得出的 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，改良盲样性分析集（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），安贝剂联合化疗组 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基于KM法的分层因素的 Kaplan-Meier 估计计算。

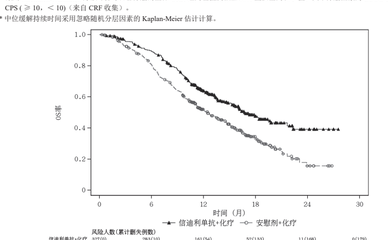


图 8. ORIENT-15 研究中按治疗分组的无进展生存期（PFS）Kaplan-Meier 曲线，意向治疗人群

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一线治疗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/m²，每 3 周静脉输注 1 次；和卡培他滨 1000 mg/m² 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 阳性入群（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 36.0% 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（%）	135（68.5）	172（86.0）	236（72.2）	277（85.8）
风险比（95% CI）†	0.587（0.467，0.738）		0.681（0.571，0.812）	
中位数（月，95% CI）**	19.2（14.8，24.2）	12.9（11.1，15.0）	15.2（12.9，18.4）	12.3（11.3，13.8）
双侧 p 值 ‡	< 0.0001		< 0.0001	
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）	

OS 数据基于更新分析结果（数据截止日期：2022 年 09 月 02 日），其他有效性数据基于期中分析结果（数据截止日期：2021 年 06 月 20 日）

† 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。

§ 采用二项分布计算得出的 ORR 及 DCR 值；采用正态近似法计算 95% 置信区间。

* 采用分层 Miettinens-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。

** 中位缓解持续时间采用 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：对改善足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）是一项评价甲苯磺酸呋那替尼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，吠喋替尼联合信迪利单抗用于晚期子宫内膜癌治疗效果数据首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，即既往接受基线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 7 吠喋替尼联合信迪利单抗推荐剂量（吠喋替尼 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周停 1 周，总共给药 4 周作为 28 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% 的患者接受过结直肠手术，34.7% 的患者接受过盆腔放疗；ECOG 体力状况评分为 0 分（37.5%）或 1 分（62.5%）。

吠喋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）	
事件数，n（%）*	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） †	
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. 数据或携发较低，解读需谨慎。

2. 百分比基于客观缓解的患者数。

基于既代许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吠喋替尼胶囊联合信迪利单抗治疗临床获益。

结肠癌

Neoshot：伊匹木单抗 NO1 联合信迪利单抗用于可切除的 MSI-H 或 dMMR 结肠癌患者的新辅助治疗

Neoshot 研究（NCT05890742）是一项评估伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗新辅助治疗可切除的 MSI-H 或 dMMR 结肠癌患者的有效性、安全性和耐受性的随机、开放、多中心 Ib/III 期研究。该研究纳入了可手术切除的 IIB-III 期（AJCC 第八版分期 cT4 或 cN+）MSI-H 或 dMMR 原发性结肠腺癌患者。

Ib 期：截至 2024 年 8 月 24 日，入组患者按照 1:1 的比例随机分配至伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗组（伊匹木单抗 N01 1mg/kg，共 1 次；信迪利单抗 200 mg，每 3 周 1 次，共 2 次）和信迪利单抗组（信迪利单抗 200 mg，每 3 周 1 次，共 2 次）手以新辅助治疗 2 周期，随机分层因素：基线影像学危险度评估（高危：T4 或 N2 vs 低危：T1-3 且 N1）、年龄（<55 岁 vs ≥ 55 岁）。经影像学评估可切除的患者，在新辅助首次研究药物给药后 36–56 天进行根治性手术切除。根据术后病理危险分类由研究者评估是否需要进行辅助治疗。

Ib 期研究的主要终点为病理完全缓解（pCR）率。次要终点包括无事件生存期（EFS）、残余存活肿瘤（RVT）、完全切除（R0 切除）率和总生存期（OS）。

伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗组、信迪利单抗组分别有 52 例和 49 例患者，中位年龄（范围）分别为 56.0（30–77）岁、56.0（23–75）岁，男性比例分别为 55.8%、55.1%；基线 ECOG PS 评分 1 分比例分别为 57.7%、51.0%。基线肌像学危险度评估高危患者分别有 39 例（75.0%）、38 例（77.6%）。

接受根治性手术的患者分别有 51 例（98.1%）、45 例（91.8%），手术距离首次研究药物给药的中位时间（范围）分别为 49.00（37.0–69.0）天、44.00（35.0–82.0）天。

有效性结果：伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗组的 pCR 率显著高于信迪利单抗组。伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗组和信迪利单抗组完成手术的患者中，pCR 率分别为 78.4%（95% CI: 64.68, 88.71）、46.7%（95% CI: 31.66, 62.13），P 值为