

核准日期：2020 年 02 月 11 日

修改日期：2020 年 04 月 07 日

2020 年 08 月 17 日

2020 年 10 月 27 日

阿替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：阿替利珠单抗注射液

商品名：泰圣奇 Tecentriq

英文名：Atezolizumab Injection

汉语拼音：Atilizhu Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：阿替利珠单抗（Atezolizumab），一种针对程序性死亡配体 1（PD-L1）的人源化免疫球蛋白 G1（IgG1）单克隆抗体。

辅料：L-组氨酸，冰醋酸，蔗糖，聚山梨酯 20 和注射用水。

【性状】

应为无色至微黄色溶液，不含防腐剂。

【适应症】

小细胞肺癌

本品与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者的一线治疗。

肝细胞癌

本品联合贝伐珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者。

【规格】

1200 mg/ 20 ml (60 mg/ml)。

【用法用量】

本品应在专业医生指导下静脉输注给药。不得以静脉推注或快速静脉输注的方式给药。

不得与其他药物使用同一输液管给药。

本品首次静脉输注时间需至少持续 60 分钟。如果首次输注患者耐受性良好，则随后的输注时间可适当缩短，但至少持续 30 分钟。

本品与其他药品联合用药时，也应同时参考联用药品的完整处方信息。如在同一天给药，本品应在其联用药品之前先行给药。

小细胞肺癌

本品与卡铂和依托泊苷联合用药：

在诱导期，第 1 天静脉输注阿替利珠单抗，推荐剂量为 1200 mg，继之以静脉输注卡铂，之后是依托泊苷。第 2 天和第 3 天静脉输注依托泊苷。该方案每 3 周给药一次，共 4 个治疗周期。诱导期之后是无化疗的维持期，在此期间每 3 周静脉输注一次 1200 mg 阿替利珠单抗。

肝细胞癌

本品与贝伐珠单抗联合用药：

首先静脉输注阿替利珠单抗，推荐剂量为 1200 mg，继之以静脉输注贝伐珠单抗 15 mg/kg。该方案每 3 周给药一次。

治疗持续时间

患者可接受本品治疗直至临床获益消失或出现不可接受的毒性。

延迟或遗漏用药

如果在预定日期漏用了本品，应尽快给药。并应调整给药计划，使 2 次给药之间间隔 3 周。

剂量调整

不建议减少本品的剂量。

针对免疫相关性不良反应的剂量调整

针对特定药物不良反应（参见【注意事项】和【不良反应】）的推荐剂量调整方案见表 1。

表 1 针对特定药物不良反应的推荐剂量调整方案

不良反应	严重程度	治疗调整
免疫相关性肺炎	2 级	暂停给药 ¹
	3 级或 4 级	永久停药

不良反应	严重程度	治疗调整
非肝细胞癌患者中的免疫相关性肝炎	2级（ALT或AST>3~5×ULN或总胆红素>1.5~3×ULN）	暂停给药 ¹
	3级或4级（ALT或AST>5.0×ULN或总胆红素>3×ULN）	永久停药
肝细胞癌患者中的免疫相关性肝炎	如果基线时ALT或AST在正常范围内，之后升高至>3×~≤10×ULN	暂停给药 ¹
	如果基线时ALT或AST>1~≤3×ULN，之后升高至>5×~≤10×ULN	
	如果基线时ALT或AST>3×~≤5×ULN，之后升高至>8×~≤10×ULN	
	如果ALT或AST升高至>10×ULN或总胆红素升高至>3×ULN	永久停药
免疫相关性结肠炎	2级或3级腹泻或结肠炎	暂停给药 ¹
	4级腹泻或结肠炎	永久停药
免疫相关性甲状腺功能减退症	症状性（2-4级）	暂停给药 ² 开始甲状腺激素替代疗法
免疫相关性甲状腺功能亢进症	症状性（2-4级）	暂停给药 ² 根据需要开始抗甲状腺治疗
免疫相关性肾上腺功能不全	症状性	暂停给药 ¹
免疫相关性垂体炎	2级或3级	暂停给药 ¹
	4级	永久停药
免疫相关性1型糖尿病	≥3级高血糖（空腹血糖>250mg/dL或13.9mmol/L）	暂停给药 ² 开始胰岛素治疗
免疫相关性脑膜炎、脑炎、肌无力综合征/重症肌无力、格林-巴利综合征	所有级别	永久停药
免疫相关性胰腺炎	3级或4级血清淀粉酶或脂肪酶水平增加（>2.0×ULN）	暂停给药 ¹

不良反应	严重程度	治疗调整
	或 2 级或 3 级胰腺炎	
	4 级或任何级别复发性胰腺炎	永久停药
免疫相关性心肌炎	2 级	暂停给药 ¹
	3 级或 4 级	永久停药
免疫相关性肌炎	2 级或 3 级	暂停给药 ¹
	4 级或复发性 3 级肌炎	永久停药
免疫相关性肾炎	2 级肌酐升高	暂停治疗 ¹
	3 级或 4 级肌酐升高	永久停药
输液相关反应	1 级或 2 级	降低输注速率或暂停治疗 在后续给药时，可考虑使用解热药和抗组胺药进行预防治疗
	3 级或 4 级	永久停药
皮疹	3 级	暂停给药 ¹
	4 级	永久停药

¹ 应开始皮质类固醇治疗（1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量）。如果事件在 12 周内完全或部分痊愈（0~1 级），而且皮质类固醇剂量减至 ≤10 mg/日口服泼尼松或等效剂量，则可重新开始阿替利珠单抗治疗。

² 当症状得到控制且患者达到临床稳定状态时，可重新开始阿替利珠单抗治疗。

注：严重程度依据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版（NCI-CTCAE v.4）

对于其他免疫相关性反应，根据反应的类型和严重程度，发生 2 级或 3 级免疫相关性不良反应时应暂停本品治疗，并开始皮质类固醇治疗（1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量）。如果症状改善至 ≤1 级时，则应根据临床情况对皮质类固醇逐渐减量。如果事件在 12 周内改善至 ≤1 级，而且皮质类固醇剂量减至每日 ≤10 mg 口服泼尼松或等效剂量，则可恢复本品治疗。

若发生 4 级免疫相关性不良反应，或在发生不良反应后 12 周内皮质类固醇的剂量无法减少至每日 ≤10 mg 泼尼松或等效剂量时，应永久停止本品治疗。

特殊用药说明

儿童用药

尚未确立本品在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

老年用药

年龄 ≥65 岁患者无需调整剂量。

肝功能损伤

轻度或中度肝功能损伤患者无需调整剂量。本品在重度肝功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，不推荐使用；如经医生评估使用本品预期获益大于风险，需在医生指导下谨慎使用。

肾功能损伤

肾功能损伤患者无需调整剂量。

使用、处理和处置的特殊说明

稀释说明

应由专业医疗人员使用无菌技术来配制本品。从药瓶中抽出所需体积的本品浓缩液，并使用 0.9%氯化钠溶液稀释到需要的给药体积。只能使用 0.9%氯化钠注射液进行稀释。

本品不得与其他药品混合。

本品不含防腐剂，因此每瓶药物仅供单次使用。丢弃任何未使用的部分。

配伍禁忌

未观察到本品与聚氯乙烯/聚烯烃/聚乙烯/聚丙烯输液袋的药品接触表面之间存在不相容性。另外，对于由聚醚砜或聚砜组成的在线过滤膜，以及由聚氯乙烯、聚乙烯、聚丁二烯或聚醚氨酯组成的输液装置和其他输液辅助器，未观察到与本品的不相容性。

未使用/过期药品的处置

应尽量减少环境中药物的释放。药品不应经废水处理方式处置，应避免按家庭垃圾处置本品。如果当地有条件的话，使用已建立的“收集系统”处置。

【不良反应】

安全性特征总结

阿替利珠单抗单药治疗的安全性基于 3,178 例多种肿瘤类型患者的汇总数据。最常见的不良反应 (>10%) 为疲乏 (35.9%)、食欲下降 (25.5%)、恶心 (23.5%)、咳嗽 (20.8%)、呼吸困难 (20.5%)、发热 (20.1%)、腹泻 (19.7%)、皮疹 (19.5%)、骨骼肌肉疼痛 (15.4%)、背痛 (15.3%)、呕吐 (15.0%)、乏力 (14.5%)、关节痛 (13.9%)、瘙痒症 (12.6%)、尿路感染 (11.6%) 和头痛 (11.1%)。

阿替利珠单抗联合其他药物治疗的安全性基于 4,371 例多种类型肿瘤患者的汇总数据。与单药治疗相比新发现的以及发生频率差异具有临床意义的最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 为贫血 (36.8%)、中性粒细胞减少症 (35.8%)、血小板减少症 (27.7%)、脱发 (26.4%)、便秘 (25.7%)、以及周围神经病 (23.0%)。

有关严重不良反应的更多详细内容，请参阅【注意事项】。

不良反应汇总表

表 2 列出了阿替利珠单抗单药或联合治疗情况下的药物不良反应（ADR）。按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。已知在阿替利珠单抗或化疗单药治疗期间出现的不良反应可能发生于这些药物联合治疗期间，即使联合治疗临床试验中未报道上述反应。发生频率定义为：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$ ）或十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。在各频率分组中，不良反应按严重程度由高到低依次排列。

表 2 接受阿替利珠单抗治疗的患者中发生的不良反应总结

阿替利珠单抗单药治疗		阿替利珠单抗联合治疗
血液及淋巴系统疾病		
十分常见		贫血 ^{aa} 、中性粒细胞减少症 ^{aa,cc} 、血小板减少症 ^{aa,bb,dd} 、白细胞减少症 ^{aa,ij}
常见	血小板减少症 ⁿ	淋巴细胞减少症 ^{aa,ll}
心脏器官疾病		
罕见	心肌炎 ^a	
内分泌系统疾病		
十分常见		甲状腺功能减退症 ^{aa,bb,ee}
常见	甲状腺功能减退症 ^b	甲状腺功能亢进症 ^{bb}
偶见	甲状腺功能亢进症 ^c 、肾上腺功能不全 ^d 、糖尿病 ^e	肾上腺功能不全 ^{bb,ff} 、垂体炎 ^{bb,y}
罕见	垂体炎 ^y	
胃肠系统疾病		
十分常见	腹泻 ^o 、恶心、呕吐	便秘 ^{aa}
常见	吞咽困难、结肠炎 ^f 、腹痛、口咽疼痛 ^q	口腔黏膜炎 ^{aa}
偶见	胰腺炎 ^g	
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见	疲乏、乏力、发热	外周水肿 ^{aa}
常见	寒战、流感样疾病、输液相关反应 ^h	
肝胆系统疾病		
常见	ALT 升高、AST 升高、肝炎 ⁱ	
免疫系统疾病		
常见	超敏反应	
感染及侵袭类疾病		
十分常见	尿路感染 ^p	肺部感染 ^{aa,ii}
各类检查		
常见		血碱性磷酸酶升高
代谢及营养类疾病		
十分常见	食欲下降	
常见	低钾血症 ^v 、低钠血症 ^w 、高血糖	低镁血症 ^{aa,kk}
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
十分常见	关节痛、背痛、骨骼肌肉疼痛 ^r	
偶见	肌炎 ^{t,u}	
各类神经系统疾病		

十分常见	头痛	周围神经病 aa,gg
常见		头晕 aa、味觉倒错 aa、晕厥 aa
偶见	格林-巴利综合征 ^j 、脑膜脑炎 ^k	
罕见	肌无力综合征 ^z	
肾脏及泌尿系统疾病		
常见	血肌酐升高 ^{mm}	蛋白尿 aa,hh
偶见		肾炎 bb,nn
罕见	肾炎 ^s	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
十分常见	咳嗽、呼吸困难	
常见	缺氧 ^x 、鼻充血、肺炎 ^l 、鼻咽炎	发音困难 aa
皮肤及皮下组织类疾病		
十分常见	皮疹 ^m 、瘙痒症	脱发 pp
常见	皮肤干燥	
血管与淋巴管类疾病		
十分常见		高血压 aa,oo
常见	低血压	

a. 在汇总数据集之外的研究报告。发生频率是基于整个项目中的暴露量。

b. 包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高、血促甲状腺激素下降、甲状腺炎、自身免疫性甲状腺功能减退症、正常甲状腺功能病态综合征、粘液性水肿、甲状腺功能检查异常、急性甲状腺炎、甲状腺素下降

c. 包括甲状腺功能亢进症、Basedow病、内分泌性眼病和突眼症

d. 包括肾上腺功能不全和原发性肾上腺功能不全

e. 包括糖尿病、1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒和酮酸中毒

f. 包括结肠炎、自身免疫性结肠炎、缺血性结肠炎、显微镜下结肠炎、溃疡性结肠炎

g. 包括胰腺炎、自身免疫性胰腺炎、急性胰腺炎、脂肪酶升高和淀粉酶升高

h. 包括输液相关反应和细胞因子释放综合征

i. 包括腹水、自身免疫性肝炎、肝细胞损伤、肝炎、急性肝炎、肝毒性、肝脏疾病、药物性肝损伤、肝功能衰竭、脂肪肝、肝病损、食管静脉曲张出血、食管静脉曲张

j. 包括格林-巴利综合征和脱髓鞘性多发性神经病

k. 包括脑炎、脑膜炎、畏光

l. 包括非感染性肺炎、肺浸润、细支气管炎、间质性肺疾病、放射性肺炎

m. 包括皮疹、斑丘疹、红斑、皮疹瘙痒、痤疮样皮炎、湿疹、皮炎、红斑性发疹、皮肤溃疡、丘疹样皮疹、毛囊炎、斑状皮疹、皮肤剥脱、多形性红斑、脓疱疹、大疱性皮炎、疖、痤疮、药疹、掌跖红肿综合征、脂溢性皮炎、过敏性皮炎、

- 全身皮疹、眼睑红斑、皮肤毒性、中毒性表皮坏死松解症、毒性皮疹、全身剥脱性皮炎、剥脱性皮疹、眼睑发疹、固定皮疹、全身性红斑、丘疹鳞屑型皮疹、水疱疹
- n. 包括血小板减少症和血小板计数降低
 - o. 包括腹泻、排便频率增加和胃肠运动过强
 - p. 包括尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、埃希氏菌性尿路感染、急性肾盂肾炎、细菌性尿路感染、肾脏感染、真菌性尿路感染、尿路假单胞菌感染
 - q. 包括口咽疼痛、咽喉刺激、口咽不适感
 - r. 包括骨骼肌肉疼痛、肌痛、骨痛
 - s. 包括肾炎和过敏性紫癜肾炎
 - t. 包括肌炎、横纹肌溶解、风湿性多肌痛、皮炎、肌肉脓肿和尿肌红蛋白检出
 - u. 汇总数据集以外的研究报告过致死性事件
 - v. 包括低钾血症和血钾降低
 - w. 包括低钠血症和血钠降低
 - x. 包括缺氧、血氧饱和度降低、PO₂降低
 - y. 包括垂体炎和温度调节紊乱
 - z. 包括重症肌无力
 - aa. 与对照组相比发生频率≥5%（所有级别）或≥2%（3-4级）的 ADR
 - ab. 联合治疗时观察到的发生率与阿替利珠单抗单药治疗组之间的差异具有临床意义
 - ac. 包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性败血症、粒细胞减少症
 - ad. 包括血小板减少症和血小板计数降低
 - ae. 包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高、血促甲状腺激素降低、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺肿、甲状腺炎、游离甲状腺素降低、游离三碘甲状腺原氨酸降低、甲状腺疾病、游离甲状腺素升高、甲状腺素升高、三碘甲状腺原氨酸降低、游离三碘甲状腺原氨酸升高、血液促甲状腺素异常、正常甲状腺病态综合征、粘液水肿性昏迷、甲状腺功能检查异常、甲状腺素降低、三碘甲状腺原氨酸异常、静息性甲状腺炎、慢性甲状腺炎
 - af. 包括肾上腺功能不全、皮质醇降低、急性肾上腺皮质功能不全、继发性肾上腺皮质功能不全、促肾上腺皮质激素刺激试验异常、艾迪生病（Addison's disease）、肾上腺炎、促肾上腺皮质激素缺乏
 - ag. 包括周围神经病变、外周感觉神经病、多发神经病、带状疱疹、外周运动神经病、自身免疫性神经病、神经性肌萎缩、周围感觉运动性神经病、轴突神经病、腰骶神经丛损伤、神经病性关节炎和中毒性神经病和周围神经感染
 - ah. 包括蛋白尿、尿蛋白检出、血红蛋白尿、肾病综合征、尿异常
 - ai. 包括感染性肺炎、支气管炎、肺部感染、下呼吸道感染、气管支气管炎、慢性阻塞性气道疾病感染性加重、感染性胸腔积液、癌旁肺炎、非典型肺炎、肺脓肿、胸膜感染、脓气胸
 - aj. 包括白细胞计数降低和白细胞减少症
 - ak. 包括低镁血症和血镁降低
 - al. 包括淋巴细胞减少症和淋巴细胞计数降低
 - am. 包括血肌酐升高和高肌酐血症
 - an. 包括肾炎、小管间质性肾炎、自身免疫肾炎、过敏性肾炎、肾小球肾炎、肾病综合征、系膜增生性肾小球肾炎
 - ao. 包括高血压、血压升高、高血压危象、收缩压升高、舒张期高血压、血压控制不佳、高血压性视网膜病
 - ap. 包括脱发、睫毛脱落、斑秃、全秃、毛发稀少

特定不良反应描述

以下数据反映了阿替利珠单抗单药治疗的显著不良反应信息。列出了阿替利珠单抗与其他药物联合治疗时，发生率与阿替利珠单抗单药治疗之间存在临床相关差异的显著不良反应。针对以下不良反应的管理指南参见【注意事项】：

免疫相关性肺炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，2.7%（87/3178）的患者报告了肺炎。在这 87 例患者中，发生了 1 例致死性事件。至事件发生的中位时间为 3.4 个月（范围：0.1~24.8 个月）。中位持续时间为 1.4 个月（范围：0~21.2*个月）。有 12（0.4%）例患者因肺炎导致阿替利珠单抗治疗终止。有 1.6%（51/3178）的阿替利珠单抗治疗患者因肺炎需要接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性肝炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，2.0%（62/3178）的患者报告了肝炎。在这 62 例患者中，2 例事件导致死亡。至事件发生的中位时间为 1.5 个月（范围：0.2~18.8 个月）。中位持续时间为 2.1 个月（范围：0~22.0*个月）。有 6（0.2%）例患者因肝炎导致

阿替利珠单抗治疗终止。有 0.6% (18/3178) 的阿替利珠单抗治疗患者因肝炎需要接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性结肠炎

接受阿替利珠单抗治疗的患者中，1.1% (34/3178) 的患者报告了结肠炎。至事件发生的中位时间为 4.7 个月 (范围：0.5~17.2 个月)。中位持续时间为 1.2 个月 (范围：0.1~17.8*个月)。有 8 (0.3%) 例患者因结肠炎导致阿替利珠单抗治疗终止。有 0.6% (19/3178) 的阿替利珠单抗治疗患者因结肠炎需要接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺疾病

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，5.2% (164/3178) 的患者报告了甲状腺功能减退症，至事件发生的中位时间为 4.9 个月 (范围：0~31.3 个月)；0.9% (30/3178) 的患者报告了甲状腺功能亢进症，至事件发生的中位时间为 2.1 个月 (范围：0.7~15.7 个月)，中位持续时间为 2.6 个月 (范围：0*~17.1*个月)。

4.9% (23/473) 的接受阿替利珠单抗联合卡铂和白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者发生甲状腺功能亢进。1 例 (0.2%) 患者因甲状腺功能亢进而停药。

肾上腺功能不全

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.3% (11/3178) 的患者报告了肾上腺功能不全，至事件发生的中位时间为 5.5 个月 (范围：0.1 ~19.0 个月)，中位持续时间为 16.8 个月 (范围：0~16.8 个月)。肾上腺功能不全导致 1 例 (<0.1%) 患者终止阿替利珠单抗治疗。有 0.3% (9/3178) 的阿替利珠单抗治疗患者因肾上腺功能不全需要接受皮质类固醇治疗。

1.5% (7/473) 接受阿替利珠单抗联合卡铂和白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者发生肾上腺功能不全。0.8% (4/473) 接受阿替利珠单抗联合卡铂和白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者发生需要使用皮质类固醇的肾上腺功能不全。

垂体炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，<0.1% (2/3178) 的患者报告了垂体炎，中位事件发生时间为 7.2 个月 (范围：0.8~13.7 个月)。1 例患者需要使用皮质类固醇，并且终止阿替利珠单抗治疗。

接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂治疗的患者中，0.8% (3/393) 的患者报告了垂体炎。至事件发生的中位时间为 7.7 个月 (范围：5.0~8.8 个月)。两例患者均需要使用皮质类固醇。一例患者因垂体炎终止治疗。

糖尿病

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.3% (10/3178) 的患者报告了糖尿病，至事件发生的中位时间为 4.2 个月 (范围：0.1~9.9 个月)，中位持续时间为 1.6 个月 (范围：0.1~15.2*)。有 3 例 (< 0.1%) 患者因糖尿病导致阿替利珠单抗治疗终止。

免疫相关性脑膜脑炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.4%（14/3178）的患者报告了脑膜脑炎，至事件发生的中位时间为0.5个月（范围：0~12.5个月），中位持续时间为0.7个月（范围：0.2~14.5*个月）。有0.2%（6/3178）的阿替利珠单抗治疗患者需要接受皮质类固醇治疗。有4例（0.1%）患者因脑膜脑炎终止阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性神经病变

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.2%（5/3178）的患者报告了神经病变，包括格林-巴利综合征（Guillain-Barre 综合征）和脱髓鞘性多发性神经病，至事件发生的中位时间为7.0个月（范围：0.6~8.1个月），中位持续时间为8.0个月（0.6~8.3*个月）。有1例（<0.1%）患者因格林-巴利综合征导致阿替利珠单抗治疗终止。有<0.1%（2/3178）的阿替利珠单抗治疗患者因格林-巴利综合征接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性胰腺炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.6%（18/3178）的患者报告了胰腺炎，包括淀粉酶升高和脂肪酶升高，至事件发生的中位时间为5.0个月（范围：0.3~16.9个月），中位持续时间为0.8个月（范围：0.1~12.0*个月）。胰腺炎导致3例（<0.1%）患者终止阿替利珠单抗治疗。有0.1%（4/3178）的阿替利珠单抗治疗患者因胰腺炎接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性肌炎

接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.4%（13/3178）的患者报告了肌炎，至事件发生的中位时间为5.1个月（范围：0.7~11个月），中位持续时间为5.0个月（范围：0.7~22.6*个月）。肌炎导致1例（<0.1%）患者终止阿替利珠单抗治疗。有0.2%（7/3178）的阿替利珠单抗治疗患者因肌炎接受皮质类固醇治疗。

免疫相关性肾炎

小于0.1%（3/3178）的接受阿替利珠单抗单药治疗的患者发生肾炎。中位发病时间为13.1个月（范围：9.0~17.5个月）。中位持续时间为2.8个月（范围：0.5~9.5*个月）。肾炎导致2例（<0.1%）患者终止阿替利珠单抗治疗。1例患者需要使用皮质类固醇。

（以上*表示删失，即尚未观察到缓解）

免疫原性

与所有治疗性蛋白一样，阿替利珠单抗存在发生免疫反应的可能性。在多项III期研究汇总评估中，13.1%~36.4%的患者在治疗中出现抗药抗体（ADA），4.3%~19.7%的患者产生中和抗体（NAbs）。ADA和NAbs的情况对阿替利珠单抗的药代动力学，有效性或安全性不会产生临床相关影响。

【禁忌】

本品禁用于已知对阿替利珠单抗或【成份】项下任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

一般事项

为提高生物制品的可追溯性，应在患者档案中记明（或注明）所使用药品的商品名和批号。

免疫相关性肺炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到肺炎病例，包括致死性病例（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的肺炎体征和症状。对疑似肺炎患者进行影像学检查。

对于 2 级肺炎，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并开始 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗。如果症状改善至 ≤1 级，则应在 ≥1 个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在 12 周内改善至 ≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日 ≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 3 级或 4 级肺炎，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性肝炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到肝炎病例，其中有一些导致死亡（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的肝炎体征和症状。在阿替利珠单抗治疗之前对天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和胆红素进行监测，并在阿替利珠单抗治疗期间进行定期监测。对于基线肝功能检查（LFT）异常的患者，应考虑给予适当的管理。

非肝细胞癌患者中对于 2 级事件，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并开始 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗。如果事件改善至 ≤1 级，则应在 ≥1 个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在 12 周内改善至 ≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日 ≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 3 级或 4 级事件，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

肝细胞癌患者中，如果基线时 ALT 或 AST 在正常范围内，之后升高至 $>3 \times \sim \leq 10 \times$ ULN，或者基线时 ALT 或 AST $>1 \sim \leq 3 \times$ ULN，之后升高至 $>5 \times \sim \leq 10 \times$ ULN，以及基线时 ALT 或 AST $>3 \times \sim \leq 5 \times$ ULN，之后升高至 $>8 \times \sim \leq 10 \times$ ULN，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并开始 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗。如果事件在 12 周内改善至 ≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日 ≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。如果 ALT 或 AST 升高至 $>10 \times$ ULN 或总胆红素升高至 $>3 \times$ ULN，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性结肠炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到腹泻或结肠炎病例（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的结肠炎体征和症状。

对于 2 级或 3 级腹泻，应暂停使用阿替利珠单抗治疗。对于 2 级腹泻或结肠炎，如果症状持续超过 5 天或复发，则应开始 1 至 2 mg/kg/天的泼尼松或等效剂量的治疗。对于 3 级腹泻或结肠炎，应开始静脉注射皮质类固醇（1 至 2 mg/kg/日甲基强的松龙或等效剂量）进行治疗。症状改善后，应开始使用 1 至 2 mg/kg/天的泼尼松或等效剂量进行治疗。如果症状改善至 ≤1 级，则应在 ≥1 个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在 12 周内改善

至≤1级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于4级腹泻或结肠炎，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性内分泌疾病

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、肾上腺功能不全、垂体炎和1型糖尿病，包括糖尿病酮症酸中毒（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的内分泌疾病临床体征和症状。在阿替利珠单抗治疗之前以及治疗期间定期监测甲状腺功能。对于基线甲状腺功能检查异常的患者，应考虑给予适当的管理。无症状的甲状腺功能检查异常患者可接受阿替利珠单抗治疗。

甲状腺功能异常的无症状患者可以接受阿替利珠单抗治疗。对于症状性甲状腺功能减退症，应暂停使用阿替利珠单抗，并根据需要开始甲状腺激素替代性治疗。对于有症状的甲状腺功能亢进症，应暂停使用阿替利珠单抗，并根据需要使用抗甲状腺药物。当症状得到控制并且甲状腺功能改善时，可以恢复使用阿替利珠单抗治疗。

对于症状性肾上腺功能不全，应暂停使用阿替利珠单抗，并开始静脉注射皮质类固醇（1至2 mg/kg/日的甲基强的松龙或等效剂量）进行治疗。一旦症状改善，可改为1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量口服治疗。如果症状改善至≤1级，则应在≥1个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在12周内改善至≤1级、皮质类固醇减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量，并且患者在接受替代治疗（如果需要）后状况稳定，则可恢复治疗。

对于2级或3级垂体炎，应暂停使用阿替利珠单抗，并应开始静脉注射皮质类固醇（1至2 mg/kg/天甲基强的松龙或等效剂量）进行治疗，并根据需要使用激素替代性治疗。一旦症状改善，可改为1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量口服治疗。如果症状改善至≤1级，则应在≥1个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在12周内改善至≤1级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量，并且患者接受替代治疗（如果需要）情况稳定，则可恢复治疗。对于4级垂体炎，应永久停用阿替利珠单抗治疗。

1型糖尿病应使用胰岛素治疗。对于3级或以上高血糖症（空腹血糖> 250 mg/dL 或13.9 mmol/L），应暂停使用阿替利珠单抗。如果通过胰岛素替代治疗使病情得到控制，可以恢复阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性脑膜脑炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到脑膜脑炎（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的脑膜炎或脑炎临床体征和症状。

对于任何级别的脑膜炎或脑炎，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。应开始静脉注射皮质类固醇治疗（1至2 mg/kg/日甲基强的松龙或等效剂量）。一旦症状改善，可改为1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量口服治疗。

免疫相关性神经病变

已在接受阿替利珠单抗治疗的患者中观察到可能危及生命的肌无力综合征/重症肌无力或格林-巴利综合征（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的运动和感觉神经病症状。

对于任何级别的肌无力综合征/重症肌无力或格林-巴利综合征，都必须永久停用阿替利珠单抗治疗。应考虑开始全身性皮质类固醇激素（剂量为 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量）。

免疫相关性胰腺炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到胰腺炎，包括血清淀粉酶和脂肪酶水平升高（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况，密切监测提示急性胰腺炎的体征和症状。

当出现 3 级或以上血清淀粉酶或脂肪酶水平升高、或 2 级或 3 级胰腺炎，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并且应使用静脉注射皮质类固醇（1 至 2 mg/kg/日甲基强的松龙或等效剂量）治疗。一旦症状改善，可改为 1~2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量口服治疗。当血清淀粉酶和脂肪酶水平在 12 周内改善至≤1 级、胰腺炎症状已痊愈、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量时，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 4 级或任何级别的复发性胰腺炎，应永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性心肌炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到心肌炎（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的心肌炎体征和症状。

对于 2 级心肌炎，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并应开始使用 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量的全身皮质类固醇治疗。如果事件在 12 周内改善至≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。如果发生 3 级或 4 级心肌炎，则必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性肌炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中观察到肌炎，包括致死性事件（参见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的肌炎体征和症状。

对于 2 级或 3 级肌炎，应停止使用阿替利珠单抗治疗，并应开始皮质类固醇治疗（1-2 mg/kg/天泼尼松或等效剂量）。如果症状改善至≤1 级，则根据临床指征逐渐降低皮质类固醇剂量。如果事件在 12 周内改善至≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg（口服）或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 4 级或 3 级复发性肌炎，或在发作后 12 周内无法将皮质类固醇剂量降至≤10 mg 泼尼松/日等效剂量，则应永久停用阿替利珠单抗治疗。

免疫相关性肾炎

已在阿替利珠单抗的临床试验中已观察到肾炎（见【不良反应】）。应根据临床实际情况监测患者的肾功能变化。

对于 2 级肾炎，应暂停使用阿替利珠单抗治疗，并应开始使用 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量的全身皮质类固醇治疗。如果事件在 12 周内改善至≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10 mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 3 级或 4 级肾炎，必须永久停用阿替利珠单抗治疗。

输液相关反应

已在阿替利珠单抗治疗中观察到输液相关反应。出现 1 级或 2 级输液相关反应的患者应降低输液速度或中断治疗。出现 3 级或 4 级输液相关反应的患者应永久停用阿替利珠单抗。在密切监测的情况下，出现 1 级或 2 级输液相关反应的患者可以继续接受阿替利珠单抗治疗；可考虑用解热药和抗组胺药预防。

其他免疫相关性不良反应

在临床试验或同类其他产品中报告过以下有临床意义的免疫相关性不良反应：全身性炎症反应综合征、组织细胞坏死性淋巴结炎、自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少性紫癜、面部和外展神经麻痹、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、葡萄膜炎、虹膜炎和血管炎。

对于疑似 2 级免疫相关性不良反应，排除其他原因并根据临床指征给予皮质类固醇治疗。对于重度（3 级或 4 级）不良反应，给予皮质类固醇，泼尼松 1-2 mg/kg/天或等效剂量，然后逐渐减量。根据不良反应的严重程度，中断或永久停药（见【用法用量】）。

如果葡萄膜炎与其他免疫相关性不良反应同时发生，则需评估 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征，已在该类别的其他产品中观察到该综合征，可能需要全身性类固醇治疗，以降低永久性视力丧失的风险。

特殊人群

自身免疫性疾病患者从阿替利珠单抗的临床试验中排除。尚未获得自身免疫性疾病患者的相关数据，此类患者应慎用阿替利珠单抗，而且使用之前应评估潜在的风险-获益。

胚胎-胎儿毒性

基于作用机制，阿替利珠单抗的使用可能对胎儿造成伤害。动物研究已经证明了 PD-L1/PD-1 途径的抑制可导致发育中的胎仔发生致死性免疫相关性排斥反应的风险增加。

应告知孕妇对胎儿的潜在风险。育龄期女性应在阿替利珠单抗治疗期间以及末次给药后 5 个月内采取有效的避孕措施（参见【特殊人群用药】具有生育能力的女性和男性，以及【药理毒理】生殖毒性）。

药物滥用与药物依赖性

尚无可报告的数据。

对驾驶和机械操作能力的影响

尚未开展过对驾驶和机械操作能力的影响研究。

【特殊人群用药】

具有生育能力的女性和男性

生育力

基于动物研究，接受阿替利珠单抗治疗期间会损伤具有生育能力的女性患者的生育力（参见【药理毒理】生殖毒性）。

避孕

育龄期女性患者在接受阿替利珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内，应当采取有效的避孕措施（参见【注意事项】中的一般事项，以及【药理毒理】生殖毒性）。

妊娠期用药

尚未在妊娠女性中进行阿替利珠单抗的临床研究。妊娠期内不建议使用阿替利珠单抗，除非对母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险（参见【药理毒理】生殖毒性）。

哺乳期用药

目前尚不清楚阿替利珠单抗是否会分泌至人乳。尚未开展旨在评估阿替利珠单抗对乳汁分泌的影响或乳汁中是否含阿替利珠单抗的研究。因为对婴儿哺乳的潜在伤害尚不明确，须停止哺乳或停止阿替利珠单抗治疗。

儿童用药

本品在该人群中的安全性和有效性尚未确定。在一项临床试验的儿童患者中，阿替利珠单抗未显示临床获益。

老年人用药

≥65 岁和 65 岁以下患者之间安全性和有效性总体上无差异（参见【用法用量】特殊用药说明和【特殊人群中的药代动力学】）。

肝功能损伤

轻度或中度肝功能损伤患者无需调整剂量。本品在重度肝功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，不推荐使用；如经医生评估使用本品预期获益大于风险，需在医生指导下谨慎使用。

肾功能损伤

肾功能损伤患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

未对阿替利珠单抗开展正式的药代动力学药物相互作用的研究。由于阿替利珠单抗通过分解代谢从循环中清除，预计不会发生代谢性药物-药物相互作用。

【药物过量】

尚未获得关于本品药物过量的信息。若出现药物过量，应密切监测患者的不良反应症状或体征，并进行适当的对症治疗。

【临床试验】

全球临床研究

广泛期小细胞肺癌 (ES – SCLC)

IMpower133 研究

在一项 I/III 期、随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究 (IMpower133) 中评价阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷治疗在未接受过化疗的 ES-SCLC 患者中的有效性和安全性。共有 403 例患者随机分配 (1:1) 接受表 3 中描述的治疗方案。按性别、ECOG 体力状况和是否存在脑转移进行随机化分层。

本研究排除具有活动性或未接受过治疗的中枢神经系统 (CNS) 转移；有自身免疫性疾病史；在随机分组前 4 周内接种减毒活疫苗；在随机分组前 1 周内使用过全身性免疫抑制药物的患者。在周期 1 第 1 天后的前 48 周内，每 6 周进行一次肿瘤评估，之后每 9 周进行一次。疾病进展后继续治疗的患者每 6 周进行一次肿瘤评估，直至治疗终止。

表 3 IMpower133 研究中的静脉给药治疗方案

治疗方案	诱导治疗 (每 21 天一次，共 4 个周期)	维持治疗 (每三周一次)
A	阿替利珠单抗 (1200 mg) ^a + 卡铂(AUC 5 mg/mL/min) ^b + 依托泊苷 (100 mg/m ²) ^{b,c}	阿替利珠单抗 (1200mg) ^a
B	安慰剂 + 卡铂(AUC 5 mg/mL/min) ^b + 依托泊苷 (100 mg/m ²) ^{b,c}	安慰剂

^a阿替利珠单抗治疗持续至研究者评估认为丧失临床获益

^b卡铂和依托泊苷给药持续至完成 4 个治疗周期，或疾病进展或出现不可接受的毒性，以先发生者为准

^c在每个周期的第 1、2 和 3 天给予依托泊苷

主要分析人群的基线特征两组间均衡。中位年龄为 64 岁 (范围: 26~90 岁)。大多数患者为男性 (65%)、白人 (80%)。基线 ECOG 体力状况为 0 (35%) 或 1 (65%)，9% 的患者发生脑转移，大多数患者为当前或既往吸烟者 (97%)。

在主要分析时，患者的中位生存期随访时间为 13.9 个月。关键结果总结参见表 4。总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 的 Kaplan-Meier 曲线参见图 1 和 2。

表 4 IMpower133 研究的有效性总结

关键有效性终点	A 组 (阿替利珠单抗 + 卡铂 + 依托泊苷)	B 组 (安慰剂 + 卡铂 + 依托泊苷)
共同主要终点		
总生存期 (OS)	n=201	n=202
死亡事件数量 (%)	104 (51.7%)	134 (66.3%)
中位值 (月)	12.3	10.3

关键有效性终点	A 组 (阿替利珠单抗 + 卡铂 + 依托泊苷)	B 组 (安慰剂 + 卡铂 + 依托泊苷)
95% CI	(10.8, 15.9)	(9.3, 11.3)
分层风险比 [‡] (95% CI)	0.70 (0.54, 0.91)	
p 值	0.0069	
12 个月 OS 率 (%)	51.7	38.2
研究者评估的无进展生存期 (PFS) (RECIST v1.1)	n=201	n=202
PFS 事件数量 (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
中位值 (月)	5.2	4.3
95% CI	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
分层风险比 [‡] (95% CI)	0.77 (0.62, 0.96)	
p 值	0.0170	
6 个月 PFS 率 (%)	30.9	22.4
12 个月 PFS 率 (%)	12.6	5.4
次要终点		
研究者评估的确认 ORR (RECIST v1.1)	n=201	n=202
缓解者数量 (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% CI	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0.)
完全缓解数量 (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
部分缓解数量 (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
研究者评估的确认 DOR (RECIST v1.1)	n = 121	n = 130
中位值 (月)	4.2	3.9
95% CI	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

RECIST = 实体瘤缓解评价标准 v1.1.; CI = 置信区间; ORR = 客观缓解率; DOR = 缓解持续时间;

[‡]按性别和 ECOG 体力状况分层

图 1 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (IMpower133)

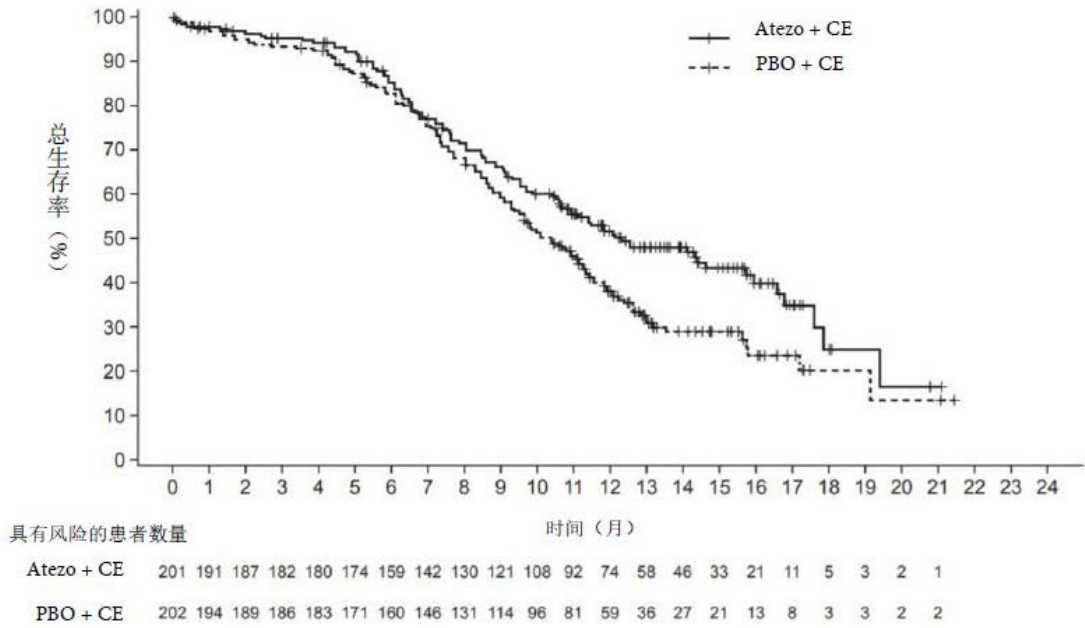
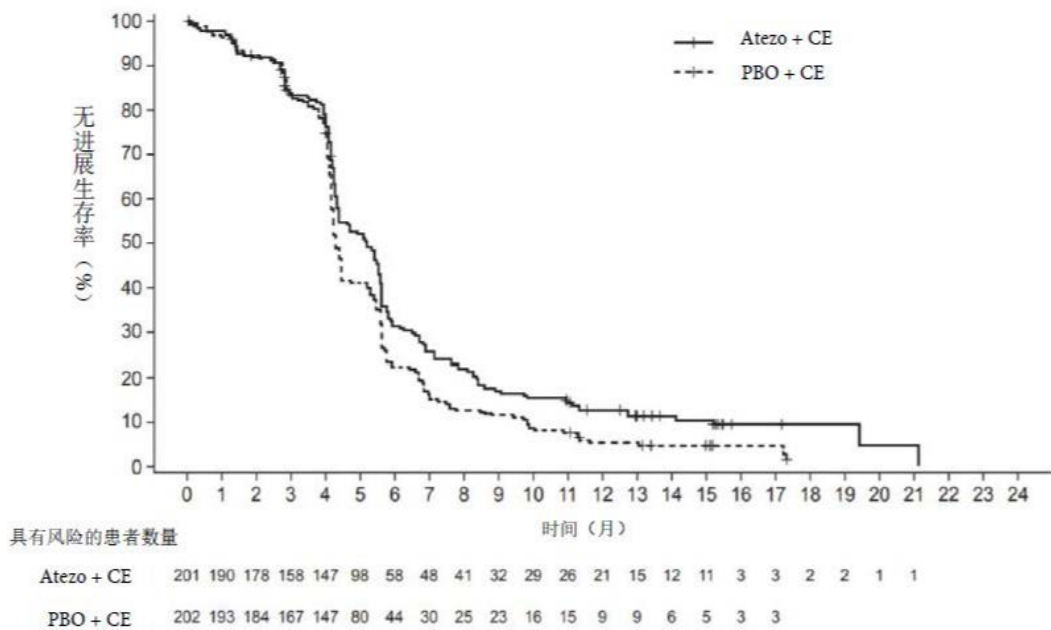


图 2 无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (IMpower133)



使用 EORTC QLQ-C30 和 QLQ-LC13 评估患者报告的症状、身体机能和健康相关生活质量。进行的探索性分析显示接受阿替利珠单抗联合治疗的患者报告肺癌相关症状（例如咳嗽、胸痛、呼吸困难）和身体机能早期和显著的改善。在整个诱导期间和第 54 周之前的大部分访视，两组之间治疗相关症状（例如腹泻、恶心和呕吐、口酸痛、周围神经病变）的变化相似。总体而言，与对照组患者相比，接受阿替利珠单抗联合治疗的患者在健康相关生活质量方面有更显著和更持久的改善（在第 48 周之前的大多数访视时评分增加 ≥ 10 分），而对照组患者在大多数研究治疗访视时只报告微弱改善（评分增加 < 10 分）。

中国参加了 IMpower133 研究的全球阶段及中国扩展期阶段。共入组 110 例中国患者随机分配接受表 3 描述的治疗方案。主要分析人群的基线特征两组间均衡。中国亚群患者的 PFS 主要分析及 OS 最终分析结果显示了与全球研究结果一致的治疗获益。

肝细胞癌（HCC）

IMbrave150 研究

YO40245（IMbrave150）是一项全球性 III 期、随机、多中心、开放性研究，目的是在既往未接受过全身系统性治疗的局部晚期或转移性和/或不可切除的肝细胞癌患者中评价阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合治疗的有效性和安全性。共 501 例患者以 2:1 的比例随机化，接受阿替利珠单抗 1200 mg 和贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉输注给药，每 3 周一次，或者口服索拉非尼 400 mg，每日两次。按照地理区域（除日本以外的亚洲国家或世界其他地区）、大血管侵犯和/或肝外扩散现象（存在或不存在）、基线 AFP 水平（<400 或 ≥400 ng/mL）和 ECOG 体能状态评分（0 或 1）对随机化进行分层。两组患者均接受治疗，直至临床获益消失或出现不能耐受的毒性。患者可终止阿替利珠单抗或贝伐珠单抗治疗（如，因不良事件），并继续接受其中任何一种单药治疗，直至临床获益消失或出现单药治疗相关的不能耐受的毒性。

研究入选了 Child-Pugh A 级、ECOG 体能状态评分为 0 或 1，且既往未接受过全身系统性治疗的成年患者。出血（包括致命事件）是贝伐珠单抗的一项已知的不良反应，上消化道出血是肝细胞癌患者常见的危及生命的并发症。因此，患者必须在治疗前 6 个月内接受静脉曲张检查，如果患者满足以下条件则从研究中排除：治疗前 6 个月内出现静脉曲张出血，未经治疗或未完全治疗静脉曲张伴出血或出血风险高。以下患者也被从研究中排除：中度或重度腹水；肝性脑病病史；自身免疫性疾病病史；随机化前 4 周内接种减毒活疫苗；随机化前 4 周内接受过全身免疫刺激药物或随机化前 2 周内接受过全身免疫抑制药物治疗；未经治疗或皮质类固醇依赖性脑转移。第 1 周期第 1 天后的前 54 周内每 6 周进行一次肿瘤评估，之后每 9 周一次。

治疗组间研究人群的人口学和基线疾病特征保持均衡。中位年龄为 65 岁（范围：26~88 岁），83% 为男性。大多数患者为亚洲人（57%）和白人（35%）。40% 来自亚洲（日本除外），60% 来自世界其他地区。约 75% 患者存在大血管侵犯和/或肝外扩散现象，37% 患者基线时 AFP 水平 ≥400 ng/mL。基线 ECOG 体能状态评分为 0（62%）或 1（38%）。肝细胞癌发生的主要风险因素包括乙型肝炎病毒感染（48% 患者），丙型肝炎病毒感染（22% 患者）和罹患非病毒感染性疾病（31% 患者）。82% 患者的巴塞罗那临床肝癌（BCLC）分期为 C 期，16% 患者为 B 期，3% 患者为 A 期。

共同主要有效性终点为 OS 和独立审查机构（IRF）根据 RECIST v1.1 标准评估的 PFS。在主要分析时，患者的中位随访时间为 8.6 个月。数据显示，与索拉非尼组相比，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗治疗组的 OS 和 IRF 根据 RECIST v1.1 标准评估的 PFS 均显示出统计学显著的改善。IRF 根据 RECIST v1.1 标准和肝细胞癌改良的 RECIST（HCC mRECIST）标准评估的经确认的客观缓解率（ORR）也观察到统计学显著的改善。关键有效性结果总结请见表 5。OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线图请见图 3 和图 4。

表 5 IMbrave150 研究的有效性总结

关键有效性终点	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼
OS	n=336	n=165

死亡数 (%)	96 (28.6%)		65 (39.4%)	
中位 OS 时间 (月)	NE		13.2	
95% CI	(NE, NE)		(10.4, NE)	
分层风险比 [‡] (95% CI)	0.58 (0.42, 0.79)			
p 值 ¹	0.0006			
6 个月 OS 率	84.8%		72.2%	
	RECIST v1.1		HCC mRECIST	
	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗	索拉非尼	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗	索拉非尼
IRF 评估的 PFS	n=336	n=165	n=336	n=165
事件数 (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)	199 (59.2%)	111 (67.3%)
中位 PFS 时间 (月)	6.8	4.3	6.8	4.2
95% CI	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)	(5.7, 7.7)	(4.0, 5.5)
分层风险比 [‡] (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)		0.59 (0.46, 0.74)	
p 值	<0.0001		N/A	
6 个月 PFS 率	54.5%	37.2%	54.3%	36.4%
IRF 评估的 ORR	n=326	n=159	n=325	n=158
确认缓解的患者数 (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% CI	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
p 值 ²	<0.0001		<0.0001	
完全缓解的患者数 (%)	18 (5.5%)	0	33 (10.2%)	3 (1.9%)
部分缓解的患者数 (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
疾病稳定的患者数 (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
IRF 评估的 DOR	n=89	n=19	n=108	n=21
中位 DOR 时间 (月)	NE	6.3	NE	6.3
95% CI	(NE, NE)	(4.7, NE)	(NE, NE)	(4.9, NE)
6 个月 DOR 率 (%)	87.6%	59.1%	82.3%	62.5%

[‡]按地理区域 (除日本以外的亚洲国家或世界其他地区)、大血管侵犯和/或肝外扩散和基线 AFP 分层 (<400 vs. ≥400 ng/mL)

1. 基于双侧分层 log-rank 检验

2. 基于双侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验

PFS=无进展生存期; IRF=独立审查机构; RECIST=实体瘤疗效评价标准; HCC mRECIST=改良的肝细胞癌 RECIST 评估标准; CI=置信区间; ORR=客观缓解率; DOR=缓解持续时间; OS=总生存期; NE=不可估计; N/A=不适用

图 3: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线图 (IMbrave150)

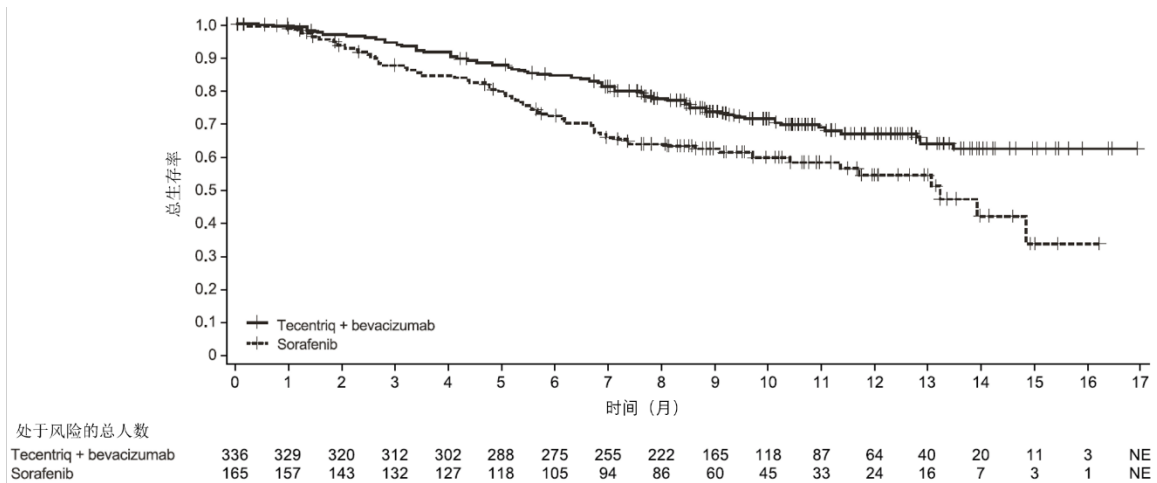
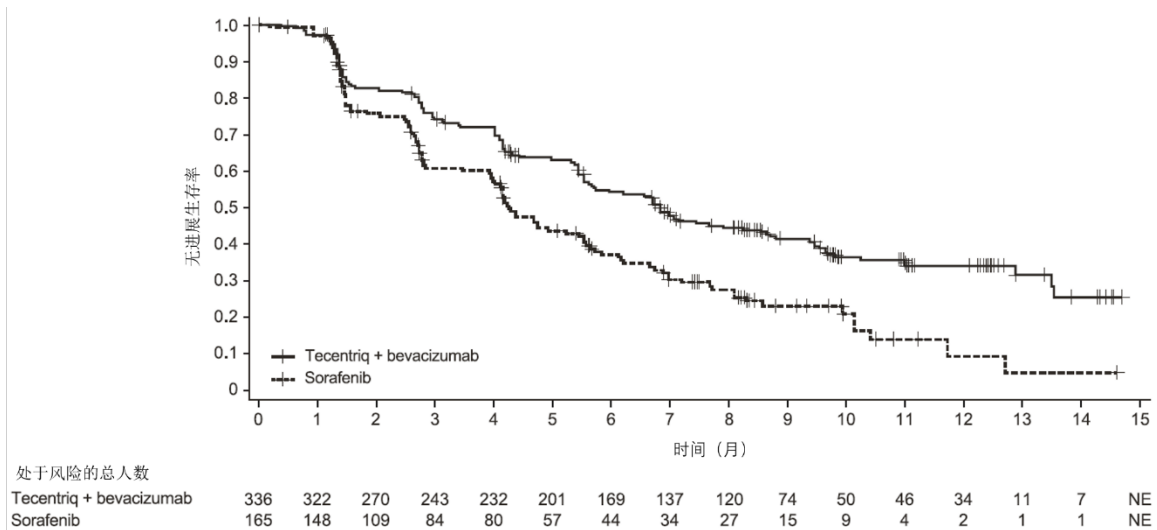


图 4: IRF 根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线图 (IMbrave150)



本研究采用 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-HCC18 量表评价患者报告结局。预先规定的次要终点为 EORTC QLQ-C30 量表中患者报告的身体机能、角色功能和总体健康状况/生活质量 (GHS/QoL) 的至恶化时间 (TTD)。TTD 定义为从随机化到第一次发生恶化 (相对基线下降 ≥ 10 分) 之间的时间, 且连续两次评估均是如此, 或一次评估后 3 周内患者因任何原因死亡。与索拉非尼相比, 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗可延迟以下测量指标的恶化: 患者报告的身体机能 (中位 TTD: 13.1 vs. 4.9 个月; HR 0.53, 95% CI: 0.39, 0.73), 角色功能 (中位 TTD: 9.1 vs. 3.6 个月; HR 0.62, 95% CI: 0.46, 0.84) 和 GHS/QoL (中位 TTD: 11.2 vs. 3.6 个月; HR 0.63, 95% CI: 0.46, 0.85)。在预先规定的探索性分析中, 与索拉非尼相比, 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗还可延迟 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-HCC18 量表中患者报告症状 (即食欲减退、腹泻、疲乏、疼痛和黄疸) 的恶化。

中国亚群

在全球入组阶段和中国扩展研究入组阶段共入组 194 例来自中国大陆、中国台湾和中国香港地区的患者，随机分配至阿替利珠单抗+贝伐珠单抗组（133 例患者）或索拉非尼组（61 例患者），并纳入至中国亚群分析中。

中国亚群治疗组间的人口学和基线疾病特征基本保持均衡。中位年龄 58 岁，85% 患者为男性。约 85% 患者存在大血管侵犯和/或肝外扩散现象，46% 患者基线时 AFP 水平 ≥ 400 ng/mL。基线 ECOG 体能状态评分为 0（56%）或 1（44%）。肝细胞癌发生的主要风险因素包括乙型肝炎病毒感染（85% 患者），丙型肝炎病毒感染（9% 患者）和罹患非病毒感染性疾病（7% 患者）。89% 患者的巴塞罗那临床肝癌（BCLC）分期为 C 期，9% 患者为 B 期，2% 患者为 A 期。

在临床截止日期时，患者的中位随访时间为 6.8 个月。中国亚群的主要有效性分析结果显示出具有临床意义的改善，且与全球 ITT 人群的结果一致。关键有效性结果总结请见表 6。OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线图请见图 5 和图 6。

表 6 IMbrave150 研究的有效性总结，中国亚群

关键有效性终点	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗		索拉非尼	
OS	n=133		n=61	
死亡数 (%)	26 (19.5%)		25 (41.0%)	
中位 OS 时间 (月)	NE		11.4	
95% CI	(13.5, NE)		(6.7, NE)	
分层风险比 [†] (95% CI)	0.44 (0.25, 0.76)			
6 个月 OS 率	86.6%		64.1%	
	RECIST v1.1		HCC mRECIST	
	阿替利珠单抗 +贝伐珠单抗	索拉非尼	阿替利珠单抗 +贝伐珠单抗	索拉非尼
IRF 评估的 PFS	n=133	n=61	n=133	n=61
事件数 (%)	75 (56.4%)	38 (62.3%)	76 (57.1%)	38 (62.3%)
中位 PFS 时间 (月)	5.7	3.2	5.7	3.2
95% CI	(4.2, 8.3)	(2.6, 4.8)	(4.2, 8.1)	(2.6, 4.8)
分层风险比 [†] (95% CI)	0.60 (0.40, 0.90)		0.59 (0.40, 0.89)	
6 个月 PFS 率	48.5%	30.5%	48.5%	30.5%
IRF 评估的 ORR	n=130	n=60	n=128	n=59
确认缓解的患者数 (%)	32 (24.6%)	4 (6.7%)	38 (29.7%)	5 (8.5%)
95% CI	(17.5, 32.9)	(1.8, 16.2)	(21.9, 38.4)	(2.8, 18.7)
完全缓解的患者数 (%)	5 (3.8%)	0	16 (12.5%)	0
部分缓解的患者数 (%)	27 (20.8%)	4 (6.7%)	22 (17.2%)	5 (8.5%)
疾病稳定的患者数 (%)	59 (45.4%)	25 (41.7%)	52 (40.6%)	24 (40.7%)

[†] 按大血管侵犯和/或肝外扩散和基线 AFP 分层 (<400 vs. ≥ 400 ng/mL)

PFS=无进展生存期；RECIST=实体瘤疗效评价标准；HCC mRECIST=改良的肝细胞癌 RECIST 评估标准；CI=置信区间；

ORR=客观缓解率；OS=总生存期；NE=不可估计

图 5: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线图 (IMbrave150), 中国亚群

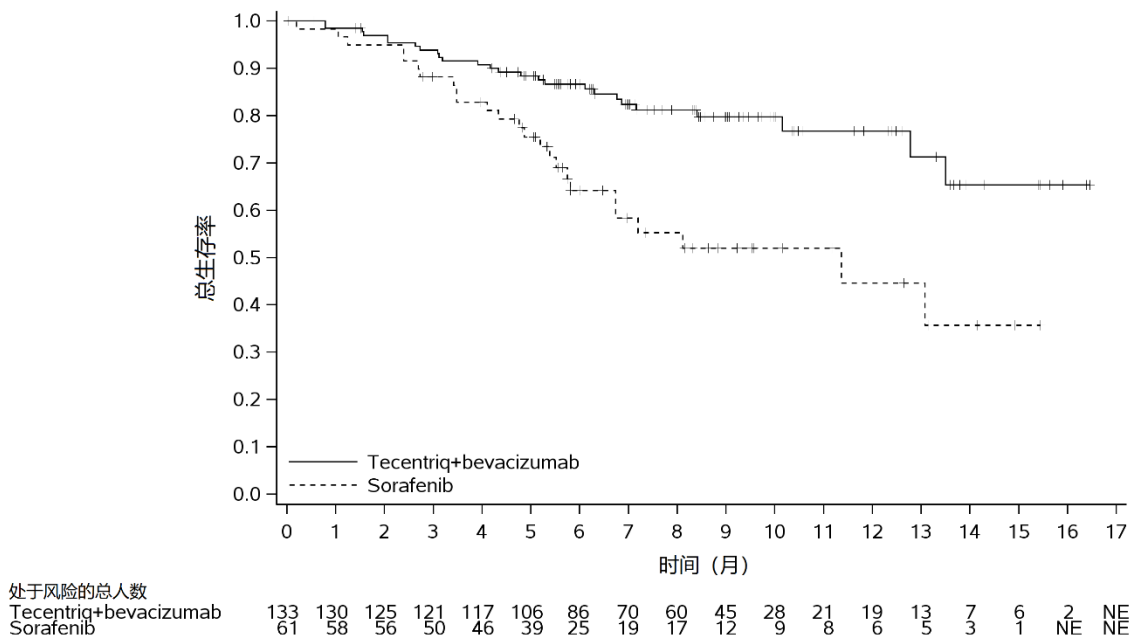
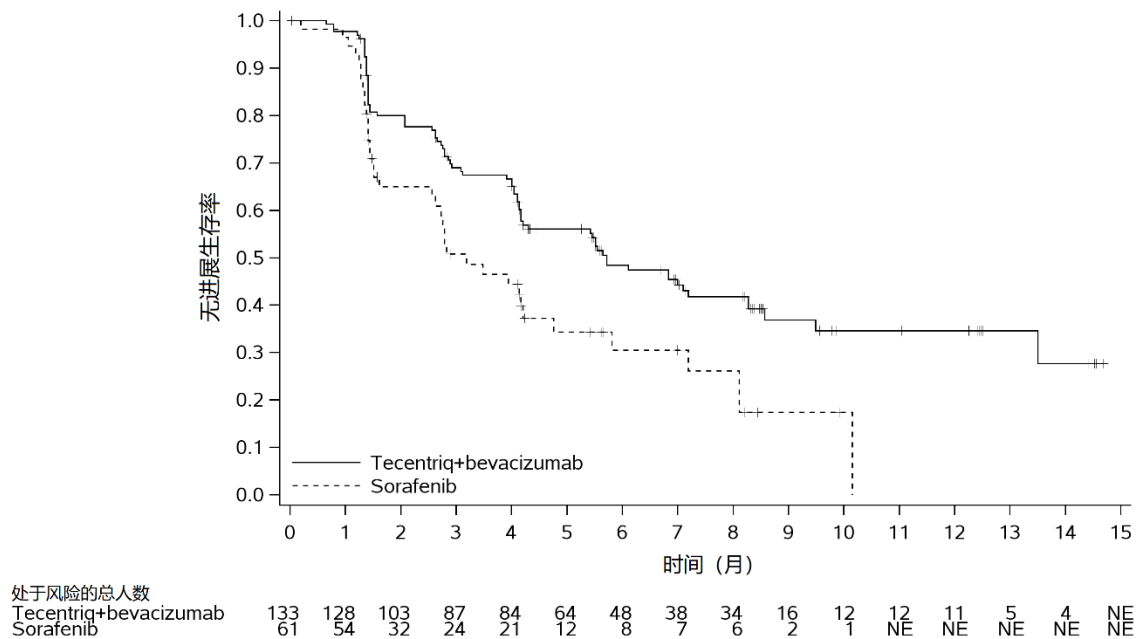


图 6: IRF 根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线图 (IMbrave150), 中国亚群



中国亚群中的患者报告结局数据分析结果与全球 ITT 人群中结果一致。在预先规定的次要终点探索性分析中, 与索拉非尼相比, 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗可延迟以下测量指标的恶化: 患者报告的身体机能 (中位 TTD: 13.1 vs. 5.6 个月; HR 0.45, 95% CI: 0.26, 0.78), 角色功能 (中位 TTD 在两组中均未达到; HR 0.71, 95% CI: 0.42, 1.23) 和 GHS/QoL (中位 TTD: 9.8 vs 3.6 个月; HR 0.53, 95% CI: 0.32,

0.88)。在预先规定的探索性终点中，与索拉非尼相比，阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗还可延迟患者报告症状（即食欲减退、腹泻、疲乏和疼痛）的恶化。

【药理毒理】

作用机制

PD-L1 可表达在肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞上，有助于在肿瘤微环境中的抑制抗肿瘤免疫应答。当 PD-L1 与 T 细胞及抗原递呈细胞上的 PD-1 和 B7.1 受体结合时，可抑制细胞毒性 T 细胞活性、T 细胞增殖和细胞因子释放。

阿替利珠单抗是一种可直接结合 PD-L1 并阻断与 PD-1 和 B7.1 受体之间的交互作用的单克隆抗体，解除 PD-L1/PD-1 产生免疫应答抑制，包括重新激活抗肿瘤免疫应答而不激活抗体依赖性细胞毒性。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-L1 活性可引起肿瘤生长减慢。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展阿替利珠单抗的遗传毒性研究。

生殖毒性

未开展阿替利珠单抗的生育力研究。但是，在食蟹猴 26 周重复给药毒性研究中包含了雄性和雌性食蟹猴生殖器官的评估。每周给药 1 次，暴露量约为人体推荐剂量估计暴露量 AUC 的 6 倍时，阿替利珠单抗高剂量组可引起雌性猴月经周期紊乱，且卵巢中缺乏新鲜黄体，该效应在停药恢复期内可逆。对雄性生殖器官未见影响。

尚未在动物中开展阿替利珠单抗的生殖毒性或胚胎发育研究。通过文献评估对生殖的影响，显示 PD-L1/PD-1 信号通路的主要功能是通过保持母体对胎儿的免疫耐受以维持妊娠。妊娠小鼠模型中显示，阻断 PD-L1 信号可破坏对胎儿的免疫耐受，并增加胎仔流产。因此，妊娠期给予阿替利珠单抗的潜在风险包括流产率或死胎增加。文献报道，未见与 PD-L1/PD-1 信号通路阻断相关的胎儿畸形，但是，在 PD-1 与 PD-L1 基因敲除小鼠中可见免疫介导的疾病。基于其作用机制，胎儿暴露于阿替利珠单抗可能会增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫反应的风险。

没有关于人乳中是否存在阿替利珠单抗、对母乳喂养婴儿的影响或对产奶量的影响的信息。由于人类 IgG 在人乳中分泌，因此对婴儿的吸收和伤害的可能性未知。由于阿替利珠单抗母乳喂养婴儿可能出现潜在的严重不良反应，建议女性在治疗期间和最后一次给药后至少 5 个月不要母乳喂养。

动物毒理学/药理学

在动物模型中，抑制 PD-L1 /PD-1 信号传导可增加某些感染的严重性，并增强炎症反应。与野生型对照相比，结核分枝杆菌感染的 PD-1 基因敲除小鼠表现出显著降低存活率，这与这些动物体内增加的细菌增殖和炎症反应相关。PD-L1 和 PD-1 基因敲除小鼠与接受 PD-L1 阻断抗体的小鼠也表现出淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染后存活率降低。

致癌性

尚未开展阿替利珠单抗的致癌性研究。

【药代动力学】

在剂量范围为 0.01 mg/kg~20 mg/kg 和 1200 mg，每 3 周一次，以及 840 mg，每 2 周一的多项临床试验的患者中分析了阿替利珠单抗的药代动力学。在 1 mg/kg~20 mg/kg 剂量范围内，阿替利珠单抗暴露量随剂量呈比例性升高。一项纳入 472 例患者的群体 PK 分析使用含一阶消除的线性两室分布模型，描述了剂量范围 1 ~ 20 mg/kg 内阿替利珠单抗的药代动力学。基于药代动力学模型，阿替利珠单抗 840 mg 每 2 周给药一次和 1200 mg 每 3 周给药一次以及 1680 mg 每 4 周给药一次的总暴露量相当。一项群体药代动力学分析表明，多次给药后 6~9 周后达到稳态。各给药方案的最大全身累积比为 3.3。

基于一项暴露量、安全性和有效性数据分析，以下因素没有临床相关效应：年龄（21~89 岁）、体重、性别、ADA 阳性状态、白蛋白水平、肿瘤负荷、地区或种族、肾功能损伤、轻度肝功能损伤、PD-L1 表达水平或 ECOG 体力状况。

吸收

阿替利珠单抗采用静脉输注给药。未针对其他给药途径开展研究。

分布

群体药代动力学分析表明，典型患者中央室分布容积（V₁）为 3.28 L，稳态容积（V_{ss}）为 6.91 L。

代谢

尚未直接研究阿替利珠单抗的代谢。抗体主要通过分解代谢被清除。

消除

群体药代动力学分析表明，阿替利珠单抗的清除率为 0.200 L/天，典型的终末消除半衰期（t_{1/2}）为 27 天。

特殊人群中的药代动力学

儿童人群

在儿童（<18 岁，n=69）和年轻成人患者（18~30 岁，n=18）中实施的一项早期、多中心、开放性研究的药代动力学研究结果显示，按体重标准化后，接受 15 mg/kg 阿替利珠单抗治疗的儿童患者与接受 1200 mg 阿替利珠单抗（每 3 周一次）治疗的年轻成人患者中阿替利珠单抗的清除率和分布容积相似，儿童患者的暴露量呈随体重降低而降低的趋势。这些差异与阿替利珠单抗浓度下降至治疗目标暴露量以下无关。<2 岁儿童中的数据有限，因此无法在此年龄患者得出明确的结论。

老年人群

未在老年患者中开展专门的阿替利珠单抗研究。在群体药代动力学分析中评估了年龄对阿替利珠单抗药代动力学的影响。根据年龄范围 21~89 岁且中位年龄为 62 岁的患者（n=472）数据，年龄并非影响阿替利珠单抗药代动力学的显著协变量。在 <65 岁患者（n=274）、65~75 岁患者（n=152）和 >75 岁患者（n=46）中，未观察到阿替利珠单抗药代动力学出现具有临床意义的差异（参见【用法用量】特殊用药说明）。

肾功能损伤

未在肾功能损伤患者中开展专门的阿替利珠单抗研究。在群体药代动力学分析中，与肾功能正常患者（eGFR \geq 90 mL/min/1.73m²；n=140）相比，轻度肾功能损伤（eGFR为60~89 mL/min/1.73 m²；n=208）或中度肾功能损伤（eGFR为30~59 mL/min/1.73 m²；n=116）患者的阿替利珠单抗清除率未出现具有临床意义的差异。仅少数患者存在重度肾功能损伤（eGFR为15~29 mL/min/1.73 m²；n=8）（参见【用法用量】特殊用药说明）。

肝功能损伤

未在肝功能损伤患者中开展专门的阿替利珠单抗研究。在群体药代动力学分析中，轻度肝功能损伤（胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN，或胆红素 $>1.0\sim1.5\times$ ULN，AST 为任意值）或中度肝功能损伤（胆红素 $>1.5\sim3.0\times$ ULN，AST 为任意值）患者之间的阿替利珠单抗清除率未出现具有临床意义的差异。尚未获得重度（胆红素 $>3.0\times$ ULN，AST 为任意值）肝功能损伤患者的数据。肝功能损伤的定义依据美国国家癌症研究所（NCI）有关肝功能障碍的标准（参见【用法用量】特殊用药说明）。

【贮藏】

2°C~8°C避光贮存。

请勿冷冻。请勿振摇。

【包装】

西林瓶装，1 瓶/盒

【有效期】

36 个月

如果超出包装上显示的有效期（EXP），不得使用。

稀释后的溶液应立即使用。如未立即使用，可在 2°C~8°C 储存最多 24 小时，或在室温（ $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ）储存最多 8 小时。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20180003

【批准文号】

进口药品注册证号：S20200004

【上市许可持有人】

名 称：Roche Registration GmbH

注册地 址： Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

【生产企业】

企 业 名 称： Roche Diagnostics GmbH

生 产 地 址： Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

【包装厂】

名 称： F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包 装 厂 地 址： Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系机构】

国 内 联 系： 上海罗氏制药有限公司

地 址： 上海市龙东大道 1100 号

电 话 号 码： 021-28922888

传 真 号 码： 021-50801800

咨 询 电 话： 800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间
工作日周一至周五 9:00-17:00）

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

www.roche.com.cn