

核准日期：2019年12月06日

修改日期：2020年08月17日

2021年03月08日

xxxx年xx月xx日

## 度伐利尤单抗注射液说明书

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：度伐利尤单抗注射液

商品名称：英飞凡/IMFINZI

英文名称：Durvalumab Injection

汉语拼音：Dufaliyou Dankang Zhusheyeye

### 【成份】

**活性成份：**度伐利尤单抗。度伐利尤单抗是采用中国仓鼠卵巢细胞(CHO)表达制备的抗程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)人源化单克隆抗体(IgG1  $\kappa$ 型)。

**辅料：**L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、 $\alpha,\alpha$ -海藻糖二水合物、聚山梨酯 80 和注射用水

### 【性状】

本品为澄清至乳浊，无色至微黄色液体。

### 【适应症】

**不可切除的 III 期非小细胞肺癌（NSCLC）：**本品适用于在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III 期 NSCLC 患者的治疗。

该适应症是基于 PACIFIC 临床研究的分析结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于 PACIFIC-5 试验证实本品在中国人群的临床获益（见【临床试验】）。

**广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）：**本品联合依托泊苷和卡铂或顺铂，作为 ES-SCLC 成人患者的一线治疗。

## 【规格】

500mg/10mL; 120mg/2.4mL

## 【用法用量】

度伐利尤单抗单药和度伐利尤单抗联合化疗给药的推荐剂量见表 1。

度伐利尤单抗的给药方式为静脉输注，输注时间需超过 60 分钟。

表 1 度伐利尤单抗的推荐剂量

适应症	度伐利尤单抗推荐剂量	治疗持续时间
不可切除的 III 期 NSCLC	10 mg/kg 每 2 周一次	直至发生疾病进展，或出现不可耐受的毒性，或最多 12 个月
ES-SCLC	1500 mg <sup>1</sup> 联合化疗 <sup>2</sup> 每 3 周（21 天）1 次，持续 4 个周期，继之以 1500 mg 每 4 周 1 次作为单药治疗	直至发生疾病进展或出现不可耐受的毒性

<sup>1</sup> 体重在 30 kg 或以下的患者必须接受基于体重的给药，即度伐利尤单抗 20 mg/kg 联合化疗每 3 周（21 天）1 次，持续 4 个周期，继之以 20 mg/kg 每 4 周 1 次单药治疗，直至体重增加至大于 30 kg。

<sup>2</sup> 同一天化疗给药前进行度伐利尤单抗给药。当度伐利尤单抗与化疗联合给药时，化疗药物给药信息参见依托泊苷和卡铂或顺铂说明书。

不建议剂量增加或减少。基于个体安全性和耐受性，可能需要暂停或终止给药。

免疫介导的不良反应的治疗指导原则请见表 2（见【注意事项】）。

表 2 推荐的度伐利尤单抗治疗调整和部分不良反应的治疗建议

不良反应	严重程度 <sup>a</sup>	度伐利尤单抗治疗调整	糖皮质激素治疗，除另有规定外
免疫介导性肺炎/间质性肺疾病	2 级	暂停给药	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3 级或 4 级	永久停药	泼尼松 1~4 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
免疫介导性肝炎	2 级伴 ALT 或 AST>3-5 ×ULN 和/或总胆红素>1.5-3 ×ULN	暂停给药	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3 级伴 AST 或 ALT>5-≤8 ×ULN 或总胆红素>3-≤5 ×ULN		
	3 级伴 AST 或 ALT>8 ×ULN 或总胆红素>5 ×ULN	永久停药	
	同时发生 ALT 或 AST>3 ×		

不良反应	严重程度 <sup>a</sup>	度伐利尤单抗治疗调整	糖皮质激素治疗，除另有规定外
	ULN和总胆红素 $>2 \times$ ULN，且无其他原因		
免疫介导性结肠炎或腹泻	2级	暂停给药	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3级或4级	永久停药	
免疫介导性甲状腺功能亢进症、甲状腺炎	2-4级	暂停给药，直至临床上疾病稳定	对症治疗，见【不良反应】
免疫介导性甲状腺功能减退	2-4级	无需调整	若出现临床指征，开始甲状腺激素替代治疗
免疫介导性肾上腺皮质功能不全或垂体炎/垂体功能减退症	2-4级	暂停给药，直至临床上疾病稳定	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后根据临床指征逐渐降低剂量并使用激素替代治疗
免疫介导性1型糖尿病	2-4级	无需调整	根据临床指征开始胰岛素治疗
免疫介导性肾炎	2级伴血清肌酐 $>1.5-3 \times$ (ULN或基线值)	暂停给药	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3级伴血清肌酐 $>3 \times$ 基线值或 $>3-6 \times$ ULN；4级伴血清肌酐 $>6 \times$ ULN	永久停药	
免疫介导性皮疹或皮炎（包括类天疱疮）	2级持续 $>1$ 周	暂停给药	开始泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3级		
	4级	永久停药	
免疫介导性心肌炎	2级	暂停给药 <sup>b</sup>	开始泼尼松 2~4 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	3级或4级，或任何级别伴活检呈阳性	永久停药	
免疫介导性肌炎/多发性肌炎	2级或3级	暂停给药 <sup>c</sup>	开始泼尼松 1~4 mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量
	4级	永久停药	
输液相关反应	1级或2级	中断输注或减慢输注速率	可考虑预防性治疗，用于预防后续输液反应
	3级或4级	永久停药	
感染	3级或4级	暂停给药，直至临床上疾病稳定	
其它免疫介导的不良反 应	3级	暂停给药	考虑初始剂量为泼尼松 1 mg/kg/天~4 mg/kg/天或等效药物，之后逐渐降低剂量
	4级	永久停药 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> 不良事件通用术语标准（版本 4.03）。ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，ULN：正常值上限。

如果糖皮质激素治疗后 3~5 天内未改善，应立即开始其它免疫抑制疗法。缓解后（0 级），应开始逐渐降低糖皮质激素剂量，并持续治疗至少大于 1 个月，之后基于临床判断重新开始本品治疗。  
如果不良反应在 30 天内未缓解至≤1 级或出现呼吸功能不全体征，则永久终止本品治疗。  
对于重症肌无力，如果出现肌无力或呼吸功能不全的体征，则应永久终止本品治疗。

对于疑似免疫介导的不良反应，应进行充分评价，以确定病因或排除其他病因。如免疫介导的不良反应恶化或未好转，考虑增加糖皮质激素剂量和/或使用其它全身性免疫抑制剂。免疫介导的不良反应好转至≤1 级后，应开始逐渐降低糖皮质激素剂量并持续治疗至 1 个月以上。本品暂停给药后，如果免疫介导的不良反应好转至≤1 级，并且糖皮质激素剂量减少至≤10 mg 泼尼松或等效药物/天，则可在 12 周内重新开始本品治疗。对于复发性 3 级或 4 级（重度或危及生命）免疫介导的不良反应，应永久终止本品治疗。

对于非免疫介导的不良反应，发生 2 级和 3 级不良反时考虑暂停本品治疗，直至不良反应恢复至≤1 级或基线。发生 4 级不良反应（4 级实验室异常除外，终止治疗的决定应基于伴随的临床体征/症状和临床判断）时，应终止本品治疗。

## 特殊人群

### 肾功能损害

对于轻度或中度肾功能损害患者，不建议调整本品剂量。重度肾功能损害患者的数据有限，无法得出该人群的结论（见【药代动力学】）。

### 肝功能损害

来自中度和重度肝功能损害患者的数据有限。由于肝脏不是度伐利尤单抗的主要清除途径，因此预期度伐利尤单抗在肝功能损害患者体内的暴露量不会产生变化，不建议肝功能损害患者调整本品剂量（见【药代动力学】）。

## 配制和给药

### 配制

在溶液和容器允许的情况下，给药前目视检查制剂是否存在颗粒物和变色。如果观察到瓶内溶液混浊、变色或含可见异物，应丢弃。

请勿摇晃药瓶。

从本品药瓶中抽取所需体积，转移至含有 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液的静脉输液袋中。通过轻轻翻转混合稀释溶液。不得摇动溶液。稀释溶液的最终浓度应在 1mg/mL 和 15mg/mL 之间。

丢弃部分使用或空的药瓶。

### 输液的贮藏

本品不含防腐剂。

制备后应立即给予输液。如不能立即给予输液，并且需要贮藏，则从药瓶刺穿到开始给药的总时间不应超过：

- 2℃~8℃冰箱中 24 小时
- 室温 25℃ 下 8 小时

请勿冷冻。

不得振荡。

### 给药

输液采用带有无菌、低蛋白结合率的 0.2 或 0.22 微米管内滤器的静脉输液管输注，输注时间大于 60 分钟。

不得采用相同输液线与其他药物合并用药。

## 【不良反应】

### 安全性特征总结

度伐利尤单抗单药治疗的安全性基于 3006 例多种类型肿瘤患者的汇总数据。度伐利尤单抗给药剂量为 10 mg/kg，每 2 周一次；或 20 mg/kg，每 4 周一次。最常见（>10%）不良反应包括咳嗽/咳痰（21.5%）、腹泻（16.3%）、皮疹（16.0%）、发热（13.8%）、各种上呼吸道感染（13.5%）、腹痛（12.7%）、瘙痒症（10.8%）和甲状腺功能减退症（10.1%）。

度伐利尤单抗与化疗联合治疗的安全性基于 265 例 SCLC 患者的数据。度伐利尤单抗的给药剂量为 1500 mg 每 3 周一次，与化疗联合治疗，继之以单药治疗，每 4 周一次。最常见（>20%）不良反应包括中性粒细胞减少症（48.7%）、贫血（38.5%）、恶心（33.6%）、疲乏（32.1%）、脱发（31.3%）、血小板减少症（21.1%）和白细胞减少症（20.0%）。

### 不良反应列表

单药治疗安全性数据集和 CASPIAN 研究中度伐利尤单抗与化疗联合治疗患者中不良反应发生率请见表 3。药物不良反应根据 MedDRA 的系统器官分类（SOC）进行列表。各系统器官分类中，药物不良反应按发生频率降序呈现。各不良反应的相应发生频率分类定义如下：十分常见（≥10%）、常见（1%~10%，含 1%）、偶见（0.1%~1%，含 0.1%）、罕见（0.01%~0.1%，含 0.01%）、十分罕见（<0.01%）、未知（根据已有数据无法估算）。各发生频率分组中，药物不良反应按严重性降序排列。

表 3 接受度伐利尤单抗单药治疗和度伐利尤单抗与化疗联合治疗患者的药物不良反应

	度伐利尤单抗单药治疗			度伐利尤单抗与化疗联合治疗		
	任何级别 (%)	3~4级 (%)		任何级别 (%)	3~4级 (%)	
<b>感染及侵染类疾病</b>						
各种上呼吸道感染 <sup>a</sup>	十分常见	13.5	0.2	常见	9.1	0.4
感染性肺炎 <sup>b,c</sup>	常见	8.9	3.5	常见	5.7	1.9
口腔念珠菌病	常见	2.1	0	偶见	0.8	0
牙齿和口腔软组织感染 <sup>d</sup>	常见	1.7	<0.1	常见	1.1	0
流行性感冒	常见	1.6	<0.1	偶见	0.4	0
<b>血液及淋巴系统疾病</b>						
中性粒细胞减少症 <sup>e</sup>				十分常见	48.7	29.1
贫血				十分常见	38.5	9.1
血小板减少症 <sup>f</sup>				十分常见	21.1	6.8
白细胞减少症 <sup>g</sup>				十分常见	20.0	7.9
发热性中性粒细胞减少症				常见	6.4	5.3
全血细胞减少症				常见	3.0	1.5
免疫性血小板减少症	罕见	<0.1	<0.1			
<b>内分泌系统疾病</b>						
甲状腺功能减退症 <sup>h</sup>	十分常见	10.1	0.2	常见	9.4	0
甲状腺功能亢进症 <sup>i</sup>	常见	4.6	0	常见	9.8	0
甲状腺炎 <sup>j</sup>	偶见	0.8	<0.1	常见	1.5	0
肾上腺功能不全	偶见	0.6	<0.1	常见	1.1	0
1型糖尿病	罕见	<0.1	<0.1	偶见	0.8	0.8
垂体炎/垂体功能减退症	罕见	<0.1	<0.1			
尿崩症	罕见	<0.1	<0.1			
<b>代谢及营养类疾病</b>						
食欲减退				十分常见	18.1	0.8
<b>各类神经系统疾病</b>						
重症肌无力	罕见 <sup>k</sup>	<0.1				
非感染性脑炎 <sup>l</sup>	未知					
脑膜炎 <sup>m</sup>	罕见	<0.1	<0.1			
格林巴利综合征	未知					
<b>心脏器官疾病</b>						
心肌炎	罕见	<0.1	<0.1			
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>						
咳嗽/咳痰	十分常见	21.5	0.4	十分常见	14.7	0.8
非感染性肺炎 <sup>b</sup>	常见	3.8	0.9	常见	2.6	0.8

	度伐利尤单抗单药治疗			度伐利尤单抗与化疗联合治疗		
	任何级别 (%)		3~4级 (%)	任何级别 (%)		3~4级 (%)
发音困难	常见	3.1	<0.1	偶见	0.8	0
间质性肺疾病	偶见	0.6	0.1	偶见	0.8	0
<b>胃肠系统疾病</b>						
腹泻	十分常见	16.3	0.6	常见	9.8	1.1
腹痛 <sup>n</sup>	十分常见	12.7	1.8	常见	8.7	0.4
结肠炎 <sup>o</sup>	偶见	0.9	0.3	偶见	0.8	0
恶心				十分常见	33.6	0.4
便秘				十分常见	16.6	0.8
呕吐				十分常见	14.7	0
口腔黏膜炎 <sup>p</sup>				常见	6.0	0.4
<b>肝胆系统疾病</b>						
天门冬氨酸氨基转移酶升高或丙氨酸氨基转移酶升高 <sup>q</sup>	常见	8.1	2.3	常见	8.7	1.9
肝炎 <sup>c,r</sup>	偶见	0.8	0.4	常见	1.9	1.1
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>						
皮疹 <sup>s</sup>	十分常见	16.0	0.6	常见	9.4	0
瘙痒症 <sup>t</sup>	十分常见	10.8	<0.1	常见	7.5	0
盗汗	常见	1.6	<0.1	偶见	0.4	0
皮炎	偶见	0.7	<0.1	常见	1.5	0
脱发				十分常见	31.3	1.1
类天疱疮 <sup>u</sup>	罕见	<0.1	0			
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>						
肌痛	常见	5.9	<0.1	常见	3.4	0
肌炎	偶见	0.2	<0.1			
多发性肌炎	罕见 <sup>v</sup>	<0.1	<0.1			
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>						
血肌酐升高	常见	3.5	<0.1	常见	1.9	0
排尿困难	常见	1.3	0	常见	1.9	0
肾炎 <sup>w</sup>	偶见	0.3	<0.1			
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>						
发热	十分常见	13.8	0.3	常见	8.3	0
外周水肿 <sup>x</sup>	常见	9.7	0.3	常见	6.4	0.8
疲乏 <sup>y</sup>				十分常见	32.1	3.4
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>						
输液相关反应 <sup>r</sup>	常见	1.6	0.2	常见	1.9	0.4

<sup>a</sup> 包括喉炎、鼻咽炎、扁桃体周围脓肿、咽炎、鼻炎、鼻窦炎、扁桃体炎、气管支气管炎和上呼吸道感染。

包括肺部感染、耶氏肺孢子虫肺炎、感染性肺炎、腺病毒性肺炎、细菌性肺炎、巨细胞病毒肺炎、嗜血杆菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、链球菌性肺炎、念珠菌性肺炎和军团菌性肺炎。

包括致死性结局。

包括牙龈炎、口腔感染、牙周炎、牙髓炎、牙脓肿和牙齿感染。

包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。

包括血小板减少症和血小板计数降低。

包括白细胞减少症和白细胞计数降低。

包括自身免疫性甲状腺功能减退症、甲状腺功能减退症。

包括甲状腺功能亢进症和巴西多氏病。

包括自身免疫性甲状腺炎、甲状腺炎和亚急性甲状腺炎。

在汇总数据集外的阿斯利康主办的临床研究中，报告频率为罕见，无>2级事件。

包括自身免疫性脑炎和肺炎。

包括脑膜炎和非感染性脑膜炎。

包括腹痛、下腹痛、上腹痛和腰肋疼痛。

包括结肠炎、肠炎、小肠结肠炎和直肠炎。

包括口腔黏膜炎和粘膜炎。

包括丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝酶升高和转氨酶升高。

包括肝炎、自身免疫性肝炎、中毒性肝炎、肝细胞损伤、急性肝炎、肝毒性和免疫介导的肝炎。

包括红斑性发疹、全身皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒、脓疱疹、红斑、湿疹和皮疹。

包括全身性瘙痒和痒痒症。

包括类天疱疮、大疱性皮炎和天疱疮。在已完成和正在进行的试验中，报告的频率为偶见。

在一项未纳入汇总数据的正在进行的申办临床研究中，一名接受度伐利尤单抗治疗的患者上观察到多发性肌炎（致死性）：该事件任何级别的发生率均为罕见，3级或4级或5级发生率均为罕见。

包括自身免疫性肾炎、肾小管间质性肾炎、肾炎、肾小球肾炎和膜性肾小球肾炎。

包括外周水肿和外周肿胀。

包括疲乏和乏力。

包括输液相关反应和荨麻疹，在给药当日或给药后1天发生。

## **选定的不良反应描述**

使用本品最常伴有免疫介导的不良反应。大多数不良反应（包括重度反应）在开始适当的药物治疗或本品停药后得到缓解。下列免疫介导的不良反应的数据，是基于3006例患者的综合安全性数据库，其中包括PACIFIC研究和在不同实体瘤患者中实施的其他研究（研究的度伐利尤单抗适应症尚未被批准）。在所有研究中，度伐利尤单抗给药剂量为10 mg/kg，每2周一一次；20 mg/kg，每4周一一次；或1500 mg，每3周或4周一一次。如果度伐利尤单抗联合化疗与度伐利尤单抗单药治疗之间在重要不良反应中存在临床相关差异，则详细呈现这些差异。下列不良反应的管理指导原则请见【注意事项】。

## **免疫介导性肺炎**

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库（n=3006例，包含多种肿瘤类型）中，107例（3.6%）患者发生免疫介导性肺炎，包括23例（0.8%）患者发生3级事件、2例（<0.1%）患者发生4级事件，6例（0.2%）患者发生5级事件。至该事件发生的中位时间为57天（范围：2~785天）。107例患者中有64例接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少40 mg泼尼松或等效药物），2例患者还接受了英夫利西单抗治疗，1例患者还接受了环孢菌素治疗。38例患者终止度伐利尤单抗治疗。58例患者痊愈。

与综合安全性数据库中的其他患者的免疫介导性肺炎发生频率（2.2%）相比，在PACIFIC研究中，于研究开始前1~42天内完成同步化放疗的患者中免疫介导性肺炎的发生频率更高（10.7%）。

在PACIFIC研究中，（度伐利尤单抗治疗组 n = 475，安慰剂治疗组 n = 234），度伐利尤单抗治疗组中51例（10.7%）患者发生免疫介导性肺炎，安慰剂治疗组中16例（6.8%）患

者发生免疫介导性肺炎，包括度伐利尤单抗治疗组中 8 例（1.7%）患者发生 3 级事件 vs. 安慰剂治疗组中 6 例（2.6%）患者发生 3 级事件，以及度伐利尤单抗治疗组中 4 例（0.8%）患者发生 5 级事件 vs. 安慰剂治疗组中 3 例（1.3%）患者发生 5 级事件。至该事件发生的中位时间，度伐利尤单抗治疗组为 53 天（范围：1~341 天），安慰剂治疗组为 55.5 天（范围：0~231 天）。度伐利尤单抗治疗组中，51 例患者中 44 例接受全身性糖皮质激素治疗，包括 28 例接受高剂量糖皮质激素治疗（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）的患者，以及 2 例患者还接受英夫利西单抗治疗。安慰剂治疗组中，16 例患者中 11 例接受全身性糖皮质激素治疗，包括 9 例接受高剂量糖皮质激素治疗（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）的患者。度伐利尤单抗治疗组中 27 例患者痊愈，安慰剂治疗组中 6 例患者痊愈。

### **免疫介导性肝炎**

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，36 例（1.2%）患者发生免疫介导性肝炎，包括 19 例（0.6%）患者发生 3 级事件，1 例（<0.1%）患者发生 4 级事件，2 例（<0.1%）患者发生 5 级事件（致死性）。至该事件发生的中位时间为 67 天（范围：7~333 天）。36 例患者中 25 例接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）。2 例患者还接受了麦考酚酯治疗。7 例患者终止度伐利尤单抗治疗。22 例患者痊愈。

### **免疫介导性结肠炎**

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，52 例（1.7%）患者发生免疫介导性结肠炎或腹泻，包括 9 例（0.3%）患者发生 3 级事件和 2 例（<0.1%）患者发生 4 级事件。至该事件发生的中位时间为 73 天（范围：1~394 天）。52 例患者中 34 例接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）。1 例患者还接受英夫利西单抗治疗，1 例患者还接受了麦考酚钠治疗。9 例患者终止度伐利尤单抗治疗。39 例患者痊愈。

### **免疫介导性内分泌疾病**

#### **免疫介导性甲状腺功能减退症**

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，222 例（7.4%）患者发生免疫介导性甲状腺功能减退症，包括 4 例（0.1%）患者发生 3 级事件。至该事件发生的中位时间为 85 天（范围：1~562 天）。在 222 例患者中，218 例患者接受激素替代疗法，5 例患者接受高剂量糖皮质激素（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）治疗免疫介导性甲状腺功能减退症后采用激素替代治疗。无患者因免疫介导性甲状腺功能减退症终止度伐利尤单抗治疗。

#### **免疫介导性甲状腺功能亢进症**

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，43 例（1.4%）患者发生免疫介导性甲状腺功能亢进症，无 3 级或 4 级病例。至该事件发生的中位时间为 43 天（范围：1~196 天）。43 例患者中 39 例接受药物治疗（甲硫咪唑、卡比马唑、丙基硫氧嘧啶、高氯酸钠、钙通道阻滞剂或  $\beta$  受体阻滞剂），11 例患者接受全身性糖皮质激素治疗，该 11 例患者中 4 例接受高剂量全身性糖皮质激素治疗（每天至少 40 mg 泼尼松或等效药物）。1 例患者因甲状腺功能亢进症终止度伐利尤单抗治疗。35 例患者痊愈。8 例患者在发生甲状腺功能亢进症后出现甲状腺功能减退症。

### 免疫介导性甲状腺炎

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，11例（0.4%）患者发生免疫介导性甲状腺炎，包括2例（<0.1%）患者发生3级事件。至该事件发生的中位时间为41天（范围：14~106天）。在11例患者中，9例患者接受激素替代治疗，1例患者接受高剂量糖皮质激素（每天至少40 mg 泼尼松或等效药物）后采用激素替代治疗。1例患者因免疫介导性甲状腺炎终止度伐利尤单抗治疗。2例患者在发生甲状腺炎后出现甲状腺功能减退症。

### 免疫介导性肾上腺皮质功能不全

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，12例（0.4%）患者发生免疫介导性肾上腺皮质功能不全，包括3例（<0.1%）患者发生3级事件。至该事件发生的中位时间为145.5天（范围：20~547天）。12例患者全部接受全身性糖皮质激素治疗；该12例患者中4例接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少40 mg 泼尼松或等效药物）。所有患者均未因免疫介导性肾上腺皮质功能不全终止度伐利尤单抗治疗。3例患者痊愈。

### 免疫介导性1型糖尿病

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，1例（<0.1%）患者发生免疫介导性1型糖尿病（3级）。至该事件发生的时间为43天。该患者接受内分泌治疗，并因免疫介导性1型糖尿病终止度伐利尤单抗治疗。该患者的免疫介导性1型糖尿病痊愈。

### 免疫介导性垂体炎/垂体功能减退症

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，2例（<0.1%）患者发生免疫介导性垂体炎/垂体功能减退症，均为3级。至该事件发生的中位时间为44天和50天。2例患者均接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少40 mg 泼尼松或等效药物），1例患者因免疫介导性垂体炎/垂体功能减退症终止度伐利尤单抗治疗。

### 免疫介导性肾炎

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，9例（0.3%）患者发生免疫介导性肾炎，包括2例（<0.1%）患者发生3级事件。至该事件发生的中位时间为87天（范围：29~393天）。6例（0.2%）患者接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少40 mg 泼尼松或等效药物），1例患者接受了麦考酚钠治疗。5例患者终止度伐利尤单抗治疗。6例患者痊愈。

### 免疫介导性皮炎

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，45例（1.5%）患者发生免疫介导性皮炎或皮炎（包括类天疱疮），包括12例（0.4%）患者发生3级事件。至该事件发生的中位时间为41天（范围：4~333天）。45例患者中20例接受了高剂量糖皮质激素治疗（每天至少40 mg 泼尼松或等效药物）。3例患者终止度伐利尤单抗治疗。31例患者痊愈。

### 输液相关反应

在度伐利尤单抗单药治疗的综合安全性数据库中，49例（1.6%）患者发生输液相关反应，包括5例（0.2%）患者发生3级事件。无4级或5级事件。

## 实验室检查异常

在接受度伐利尤单抗单药治疗的患者中，由基线变为3级或4级实验室检查异常的患者比例如下：2.4%患者为丙氨酸氨基转移酶升高，3.6%患者为天门冬氨酸氨基转移酶升高，0.5%患者为血肌酐升高，5.7%患者为淀粉酶升高，5.6%患者为脂肪酶升高。由基线时  $TSH \leq ULN$  变为  $TSH > ULN$ （任何级别）的患者比例为18.8%，由基线时  $TSH \geq$  正常值下限（LLN）变为  $TSH < LLN$ （任何级别）的患者比例为18.1%。

在接受度伐利尤单抗联合化疗治疗的患者中，由基线变为3级或4级实验室检查异常的患者比例如下：4.9%患者为丙氨酸氨基转移酶升高，4.6%患者为天门冬氨酸氨基转移酶升高，3.4%患者为血肌酐升高，4.8%患者为淀粉酶升高，8.1%患者为脂肪酶升高。由基线时  $TSH \leq ULN$  变为  $TSH > ULN$ （任何级别）的患者比例为17.7%，由基线时  $TSH \geq LLN$  变为  $TSH < LLN$ （任何级别）的患者比例为31.3%。

## 免疫原性

度伐利尤单抗单药治疗的免疫原性是基于2280例接受度伐利尤单抗10 mg/kg 每2周一次，或20 mg/kg 每4周一次单药治疗且可评价是否存在抗药抗体（ADA）的患者的汇总数据。69例（3.0%）患者的治疗中出现ADA检测呈阳性。在0.5%（12/2280）患者中检测到抗度伐利尤单抗的中和抗体（nAb）。ADA的存在对安全性不具有临床意义的影响。患者数量不足以确定ADA对疗效的影响。基于群体药代动力学（PK）分析，预期ADA阳性患者的暴露量略低，但与典型患者相比，PK暴露量减少程度不超过30%，认为无临床意义。

在CASPIAN研究中，201例患者接受度伐利尤单抗1500 mg 每3周给药一次联合化疗且可评价是否存在ADA，治疗中出现的ADA阳性患者数为0例（0%）。由于没有患者样本检测出治疗中出现的抗度伐利尤单抗ADA阳性，因此治疗中出现的ADA对度伐利尤单抗的PK、临床安全性和疗效的影响不可评价。

## 老年人

在老年（ $\geq 65$ 岁）和年轻患者之间未报告总体安全性差异。75岁及以上NSCLC和ES-SCLC患者的数据有限。

## **【禁忌】**

对活性成份或者**【成份】**章节所列任何辅料过敏者禁用。

## **【注意事项】**

### 1.可追溯性

为提高生物药品的可追溯性，应清楚记录给予药品的商品名及批号。

### 2.免疫介导性肺炎

发生在接受本品治疗患者中的免疫介导性肺炎或间质性肺疾病，定义为需要使用全身性糖皮质激素治疗，且无明确其他病因。

在接受肺部放疗治疗的患者中经常观察到放射性肺炎，且非感染性肺炎和放射性肺炎的临床表现非常相似。在 PACIFIC 研究中，对于试验开始前 1~42 天内完成至少 2 个疗程同步放化疗的患者，在度伐利尤单抗治疗组中 161 例（33.9%）患者发生非感染性肺炎或放射性肺炎，安慰剂组中 58 例（24.8%）患者发生非感染性肺炎或放射性肺炎，包括 3 级事件（3.4% vs. 3.0%）和 5 级事件（1.1% vs. 1.7%）（见【不良反应】）。

应监测患者的肺部炎症和放射性肺炎体征和症状。疑似非感染性肺炎应通过放射影像学确诊，并排除其他传染性和疾病相关病因，且按照表 2 建议进行治疗。

### 3.免疫介导性肝炎

发生在接受本品治疗的患者中的免疫介导性肝炎，定义为需要使用全身性糖皮质激素治疗，且无明确其他病因（见【不良反应】）。根据临床评价，在本品治疗前和治疗期间，应定期监测患者异常的肝脏检查。免疫介导性肝炎应按照表 2 建议进行治疗。

### 4.免疫介导性结肠炎

发生在接受本品治疗患者中的免疫介导性结肠炎或腹泻，定义为需要使用全身性糖皮质激素治疗，且无明确其他病因（见【不良反应】）。应监测患者结肠炎或腹泻的体征和症状，并按照表 2 建议进行治疗。

### 5.免疫介导性内分泌疾病

#### 免疫介导性甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症和甲状腺炎

接受本品治疗的患者中已发生免疫介导性甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症和甲状腺炎，甲状腺功能亢进症后可能会发生甲状腺功能减退症（见【不良反应】）。根据临床评价，在本品治疗前和治疗期间，应定期监测患者异常的甲状腺功能检查。免疫介导性甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症和甲状腺炎应按照表 2 建议进行治疗。

#### 免疫介导性肾上腺皮质功能不全

接受本品治疗的患者中已发生免疫介导性肾上腺皮质功能不全（见【不良反应】）。应监测患者肾上腺皮质功能不全的临床体征和症状。对于症状性肾上腺皮质功能不全，应按照表 2 建议对患者进行治疗。

#### 免疫介导性 1 型糖尿病

接受本品治疗的患者中已发生免疫介导性 1 型糖尿病（见【不良反应】）。应监测患者 1 型糖尿病的临床体征和症状。对于症状性 1 型糖尿病，应按照表 2 建议对患者进行治疗。

### 免疫介导性垂体炎/垂体功能减退症

接受本品治疗的患者中已发生免疫介导性垂体炎或垂体功能减退症（见【不良反应】）。应监测患者垂体炎或垂体功能减退症的临床体征和症状。对于症状性垂体炎或垂体功能减退症，应按照表 2 建议对患者进行治疗。

## 6.免疫介导性肾炎

发生在接受本品治疗的患者中的免疫介导性肾炎，定义为需要使用全身性糖皮质激素治疗，且无明确其他病因（见【不良反应】）。在本品治疗前和治疗期间，应定期监测患者异常的肾功能检查，并按照表 2 建议进行治疗。

## 7.免疫介导性皮炎

发生在接受本品治疗患者中的免疫介导性皮炎或皮炎（包括类天疱疮），定义为需要使用全身性糖皮质激素治疗，且无明确其他病因（见【不良反应】）。在接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中已报告了史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症事件。应监测患者皮疹或皮炎的体征和症状，并按照表 2 建议进行治疗。

## 8.其它免疫介导的不良反应

鉴于本品的作用机制，可能出现其他潜在免疫介导的不良反应。在接受度伐利尤单抗单药治疗的患者中已观察到以下免疫相关不良反应：重症肌无力、心肌炎、肌炎、多发性肌炎、脑膜炎、脑炎、格林巴利综合征和免疫性血小板减少症。临床研究项目中已有患者报告了胰腺炎事件。应监测患者的体征和症状，并按照表 2 中其他免疫介导的不良反应的建议进行治疗。

## 9.输液相关反应

应监测患者输液相关反应的体征和症状。在接受本品治疗的患者中已报道了重度输液相关反应（见【不良反应】）。输液相关反应应按照表 2 建议进行治疗。

## 10.临床试验中排除的患者

临床试验中排除了具有以下状况的患者：基线 ECOG 体能状态评分 $\geq 2$ ；有活动性自身免疫性疾病或研究开始前 2 年内有既往记录的自身免疫性疾病；免疫缺陷病史；重度免疫介导的不良反应病史；需要全身性免疫抑制治疗的疾病，除全身性糖皮质激素的生理剂量（ $\leq 10$  mg/天泼尼松或等效药物）外；未得到控制的并发症；活动性肺结核，或乙肝，或丙肝，或 HIV 感染，或本品治疗开始前或开始后 30 天内接受减毒活疫苗的患者。在缺乏数据的情况下，仔细考虑个体潜在获益/风险后，上述人群中应谨慎使用度伐利尤单抗。

尚不清楚预防性颅内照射（PCI）联合本品在 ES-SCLC 患者中的安全性。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 有生育能力妇女

在度伐利尤单抗治疗期间以及度伐利尤单抗末次给药后至少 3 个月内，有生育能力妇女应采取有效的避孕措施。

### 妊娠

尚无妊娠妇女使用度伐利尤单抗的相关数据。基于其作用机制，度伐利尤单抗可能影响妊娠维持，在小鼠同种异体妊娠模型中，显示 PD-L1 信号通路阻断可导致胎仔丢失增加。动物研究结果显示度伐利尤单抗无生殖毒性（见【药理毒理】）。已知人 IgG1 可穿过胎盘屏障，动物研究证实度伐利尤单抗存在胎盘转移。妊娠妇女给药时度伐利尤单抗可能对胎儿造成伤害，不建议在妊娠期间和在治疗期间以及末次给药后至少 3 个月内未使用有效避孕措施的有生育能力妇女中使用度伐利尤单抗。

### 母乳喂养

尚不清楚度伐利尤单抗是否可分泌至人类乳汁中。食蟹猴的现有毒理学数据显示，出生后第 28 天乳汁中度伐利尤单抗水平较低。在人体中，抗体可能转移至母乳中，但对新生儿的吸收和伤害可能性尚不清楚。但是，不能排除母乳喂养婴儿的潜在风险。必须在考虑母乳喂养对婴儿的获益和治疗对妇女的获益之后，决定是否停止母乳喂养或终止/放弃度伐利尤单抗治疗。

### 生育力

尚无度伐利尤单抗对人或动物生育力潜在影响的数据。

## 【儿童用药】

尚未确定本品在儿童和 18 岁以下青少年中的安全性和疗效。尚无可用数据。

## 【老年用药】

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量。75 岁及以上患者的数据有限。

## 【药物相互作用】

不建议在开始度伐利尤单抗治疗前使用全身性糖皮质激素或免疫抑制剂，除了生理剂量的全身性糖皮质激素（泼尼松≤10 mg/天或等效药物）外，因为其可能干扰度伐利尤单抗的药效学活性和疗效。但是，开始度伐利尤单抗治疗免疫相关不良反应后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂（见【注意事项】）。

尚未正式实施度伐利尤单抗的药代动力学（PK）药物-药物相互作用研究。由于度伐利尤单抗的主要消除途径是通过网状内皮系统进行蛋白质分解代谢或靶点介导的分解代谢，因此预期不会发生代谢性药物药物相互作用。在 CASPIAN 研究中评估了度伐利尤单抗与依托泊

昔、卡铂或顺铂的 PK 药物药物相互作用，并且显示与度伐利尤单抗联合治疗不会影响依托泊昔、卡铂或顺铂的 PK。另外，基于群体 PK 分析，联合依托泊昔、卡铂或顺铂未对度伐利尤单抗的 PK 产生有临床意义的影响。

## 【药物过量】

尚无度伐利尤单抗药物过量数据。若药物过量，应密切监测患者不良反应的体征或症状，并立即采取适当的对症治疗。

## 【临床试验】

### 非小细胞肺癌

#### PACIFIC

在 PACIFIC 研究(NCT02125461，一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究)中评估了本品的疗效，参与本研究的患者为不可切除的 III 期 NSCLC 患者，在开始接受研究药物前 42 天内，至少完成 2 个疗程铂类化疗和放疗的同步治疗，并且 WHO 体力状况为 0 或 1。该研究排除了下列患者：同步放化疗后出现疾病进展的患者，研究开始后 2 年内患有活动性或既往记录的自身免疫性疾病的患者，或所患病症需要进行全身免疫抑制治疗的患者。按性别、年龄(<65 岁 vs. ≥65 岁)和吸烟史(吸烟者 vs. 非吸烟者)进行随机化分层。患者按 2:1 的比例随机接受度伐利尤单抗 10mg/kg 或安慰剂静脉注射，每 2 周一次，持续 12 个月，或直至出现不可耐受的毒性或根据 RECIST v 1.1 标准确定的疾病进展。对肿瘤状态进行评估，每 8 周一次。主要疗效结果的测量指标为 BICR 根据 RECIST v 1.1 标准评估的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。其他疗效结果测量指标包括 BICR 评估的 ORR 和 DoR。

共随机入组 713 例患者：度伐利尤单抗组 476 例患者，安慰剂组 237 例患者。研究人群具有下列特征：中位年龄 64 岁(范围：23 岁~90 岁)；70%为男性；69%为白人，27%为亚洲人；16%为目前吸烟者，75%为戒烟者，9%为从未吸烟者；51%患者 WHO 体力状况为 1；53%为 IIIA 期，45%为 IIIB 期；46%为鳞状细胞癌，54%为非鳞状细胞癌。所有患者均按照方案接受根治性放疗，其中 92%患者总辐射剂量为 54 Gy~66 Gy；99%患者同时接受铂类化疗(55%接受顺铂，42%接受卡铂，2%接受顺铂和卡铂的轮换治疗)。

基于 299 例事件(占计划事件总数的 61%)进行预先规定的 OS 分析，研究结果显示，与安慰剂组相比，随机到度伐利尤单抗组患者 OS 的改善具有统计学意义。基于 371 例事件(占计划事件总数的 81%)进行预先规定的 PFS 分析，其结果显示，与安慰剂组相比，随机到度伐利尤单抗组患者 PFS 的改善具有统计学意义。结果请见表 4 和图 1、图 2。

表 4 PACIFIC 研究的疗效结果

研究终点	度伐利尤单抗 (N = 476) <sup>1</sup>	安慰剂 (N = 237) <sup>1</sup>
总生存期(OS) <sup>2</sup>		

研究终点	度伐利尤单抗 (N = 476) <sup>1</sup>	安慰剂 (N = 237) <sup>1</sup>
死亡数量	183 (38%)	116 (49%)
中位值(月, 95% CI)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
风险比(95% CI) <sup>3</sup>	0.68 (0.53, 0.87)	
双侧 p 值 <sup>3,4</sup>	0.00251	
<b>无进展生存期(PFS)<sup>5,6</sup></b>		
发生事件的患者数量(%)	214 (45%)	157 (66%)
中位值(月, 95% CI)	16.8 (13, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
风险比(95% CI) <sup>3,7</sup>	0.52 (0.42, 0.65)	
p 值(log-rank) <sup>3,8</sup>	< 0.0001	
<b>总缓解率(ORR)<sup>2,5</sup></b>		
ORR (95% CI)	28% (24, 32)	16% (12, 21)
完全缓解	2%	0.4%
部分缓解	26%	16%
<b>缓解持续时间(DoR)<sup>2,5</sup></b>		
中位值(月, 95% CI)	NR (27.4, NR)	18.4 (6.7, 24.5)

<sup>1</sup> 在 ITT 人群中, 对于 BICR 根据 RECIST v1.1 标准评估的结果, 度伐利尤单抗组 7% 患者和安慰剂组 10% 患者具有不可测量的病灶。

<sup>2</sup> OS、ORR 和 DoR 分析的数据截止日期为 2018 年 03 月 22 日

<sup>3</sup> 按性别、年龄和吸烟史分层

<sup>4</sup> 中期分析与  $\alpha$  为 0.00274(采用接近 O'Brien Fleming 界值的 Lan DeMets 损耗函数)进行比较

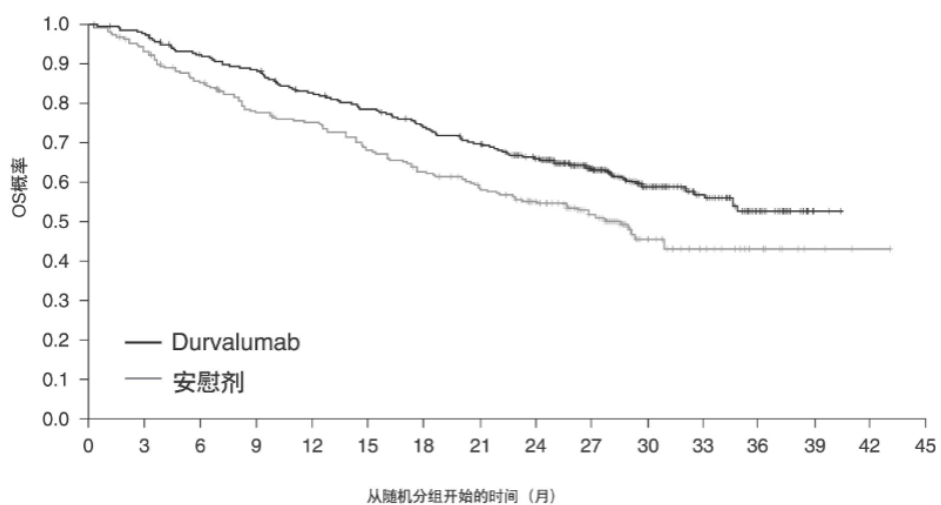
<sup>5</sup> 根据 BICR RECIST v1.1 标准评估

<sup>6</sup> PFS 分析数据截止日期为 2017 年 02 月 13 日

<sup>7</sup> Pike 估计值

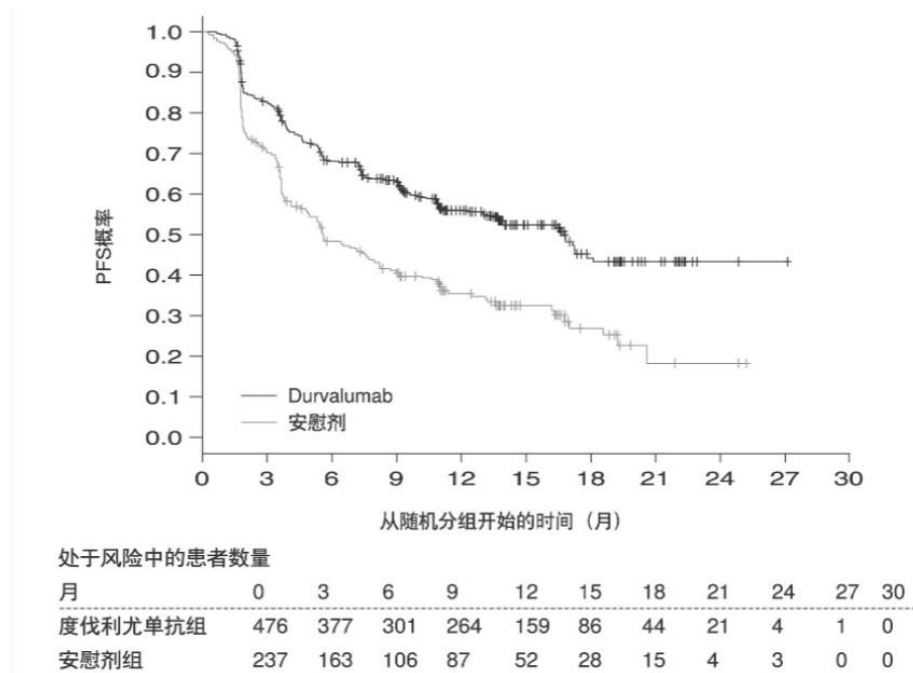
<sup>8</sup> 中期分析与  $\alpha$  为 0.011035(采用接近 O'Brien Fleming 界值的 Lan DeMets 损耗函数)进行比较

图 1 PACIFIC 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



处于风险中的患者数量	从随机分组开始的时间 (月)															
月	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
度伐利尤单抗组	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
安慰剂组	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

图 2 PACIFIC 研究中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



## 小细胞肺癌（SCLC）

### CASPIAN

在 CASPIAN（一项随机、多中心、活性药物对照、开放性试验）（NCT03043872）中研究了既往未接受过治疗的 ES-SCLC 患者中度伐利尤单抗与依托泊苷和卡铂或顺铂联合治疗的有效性。入选患者的 WHO 体能状态为 0 或 1，适合接受含铂化疗方案作为 SCLC 的一线治疗。脑转移无症状或脑转移已治疗的患者均可入选本研究。铂类药物的选择由研究者决定，并需考虑患者的肌酐清除率。有胸部放射治疗史；活动性原发性免疫缺陷病史；自身免疫性疾病，包括副肿瘤综合征；活动性或既往记录的自身免疫性或炎性疾病；首次给药前 14 天内使用过全身性免疫抑制剂（生理剂量的全身性皮质类固醇除外）的患者不可入选本研究。

按照周期 1 计划的铂类药物治疗（卡铂或顺铂）进行分层随机化。

基于对以下治疗方案的比较，评价了本品治疗 ES-SCLC 的有效性：

第 1 天度伐利尤单抗 1500 mg 联合研究者选择的卡铂（AUC 5 或 6 mg/mL/min）或顺铂（75-80 mg/m<sup>2</sup>）；以及在各周期（每 21 天为 1 周期）第 1、2、3 天静脉注射依托泊苷（80-100 mg/m<sup>2</sup>），持续治疗 4 个周期，继之以度伐利尤单抗 1500 mg 每 4 周一次，直至发生疾病进展或出现不可接受的毒性；或者

第 1 天研究者选择的卡铂（AUC 5 或 6 mg/mL/min）或顺铂（75-80 mg/m<sup>2</sup>），以及在各周期（每 21 天为 1 周期）第 1、2 和 3 天静脉注射依托泊苷（80-100 mg/m<sup>2</sup>），最多 6 个周期。化疗结束后，根据研究者的判断，进行预防性颅脑照射（PCI）。

如果患者的临床状况稳定，并且研究者确定具有临床获益，则允许在疾病进展后继续进行度伐利尤单抗单药治疗。

主要有效性结局指标是度伐利尤单抗联合化疗 vs. 化疗的总生存期（OS）。其他有效性结局指标为研究者根据 RECIST 1.1 评估的无进展生存期（PFS）和总缓解率（ORR）。

研究人群的特征为：中位年龄 63 岁（范围：28-82 岁）；40% 患者的年龄在 65 岁或 65 岁以上；70% 为男性；84% 为白人，15% 为亚洲人，0.9% 为黑人；65% 患者的 WHO/ECOG PS 评分为 1；93% 为戒烟者/目前吸烟者。90% 的患者患有 IV 期疾病，10% 的患者基线时存在脑转移。共计 25% 的患者接受顺铂治疗，74% 的患者接受卡铂治疗。在化疗组中，57% 的患者接受了 6 个周期的化疗，8% 的患者接受了 PCI。

OS 结果总结请参见表 5 和图 3。

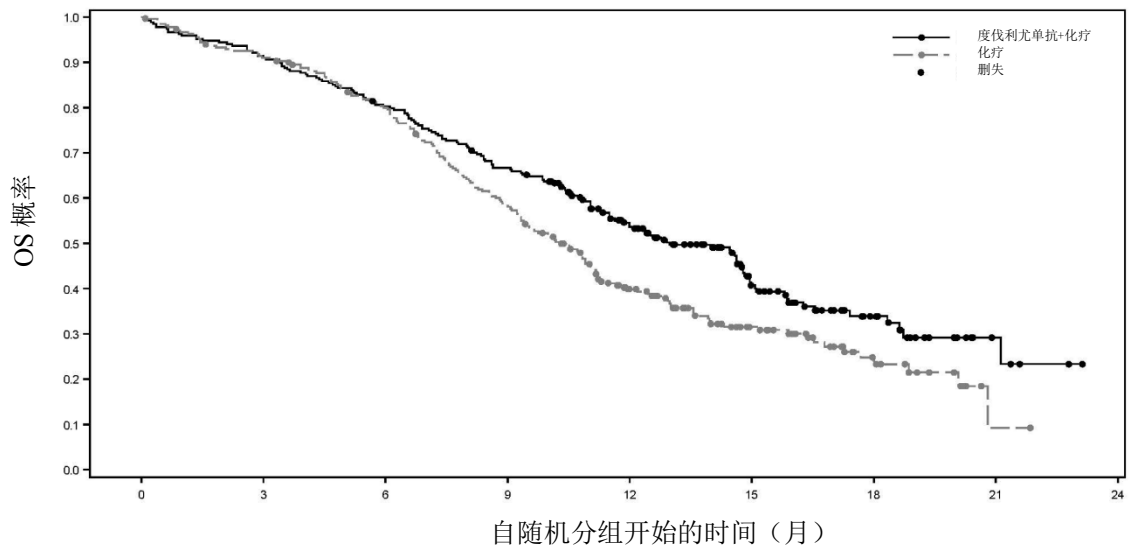
**表 5 CASPIAN 研究的 OS 结果**

研究终点	度伐利尤单抗与依托泊苷和卡铂或顺铂联合给药 (n=268)	依托泊苷和卡铂或顺铂 (n=269)
总生存期（OS）		
死亡数量（%） <sup>1</sup>	155（58）	181（67）
中位 OS（月） （95% CI）	13.0 （11.5, 14.8）	10.3 （9.3, 11.2）
风险比（95% CI） <sup>2</sup>	0.73（0.59, 0.91）	
p 值 <sup>1</sup>	0.0047	

<sup>1</sup> 在预先规定的期中分析中，观察到 336 起 OS 事件（占计划事件总数的 79%），根据采用 O'Brien-Fleming 界值的 Lan-Demets  $\alpha$  消耗函数确定了有效性的界值（0.0178）

<sup>2</sup> 使用按周期 1 计划的铂类药物（卡铂或顺铂）校正的分层对数秩检验，并使用相关性秩检验进行分析

图 3 CASPIAN 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



处于风险中的患者数量	0	3	6	9	12	15	18	21	24
度伐利尤单抗 + 化疗	268	244	214	177	116	57	25	5	0
化疗	269	242	209	153	82	44	17	1	0

研究者评估的 PFS（占计划事件总数的 96%）HR 为 0.78（95% CI: 0.65, 0.94），度伐利尤单抗联合化疗组的中位 PFS 为 5.1 个月（95% CI: 4.7, 6.2），化疗组为 5.4 个月（95% CI: 4.8, 6.2）。度伐利尤单抗联合化疗组和化疗组中研究者评估的确认的 ORR 分别为 68%（95% CI: 62%, 73%）和 58%（95% CI: 52%, 63%）。

基于第 1 周期计划接受的铂类化疗进行的探索性 OS 亚组分析中，接受卡铂治疗的患者的 HR 为 0.70（95% CI: 0.55, 0.89），接受顺铂治疗的患者的 HR 为 0.88（95% CI: 0.55, 1.41）。

### CASPIAN 中国队列

研究人群特征为：中位年龄为 62 岁（范围：41 至 81 岁）；33% 的患者年龄为 65 岁或 65 岁以上；85% 为男性；76% 患者的 WHO/ECOG PS 评分为 1；80% 患者为既往吸烟者/当前吸烟者。93% 患者患有 IV 期疾病，15% 患者在基线时存在脑转移。共有 52% 的患者接受顺铂治疗，48% 的患者接受卡铂治疗。在化疗组中，52% 的患者接受了 6 个周期的化疗。

OS 结果总结见表 6 和图 4。

表 6 CASPIAN 中国队列的 OS 结果

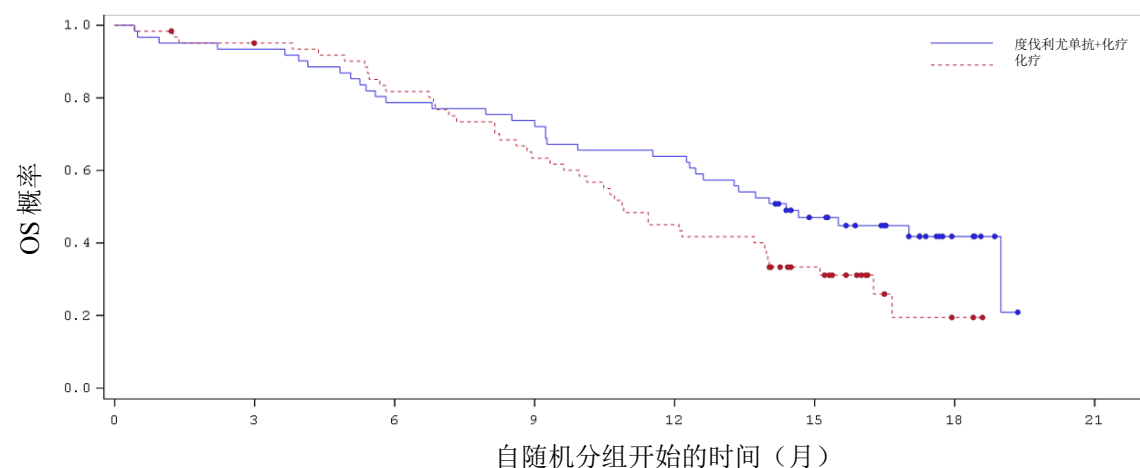
研究终点	度伐利尤单抗与依托泊苷和卡铂或顺铂联合给药 (n=61)	依托泊苷和卡铂或顺铂 (n=62)
总生存期 (OS)		
死亡数量 (%)	35 (57.4)	43 (69.4)
中位 OS (月) (95% CI)	14.4 (12.3, NR)	10.9 (8.9, 14.0)
风险比 (95% CI) <sup>1</sup>	0.65 (0.41, 1.03)	
标称 p 值	0.0664	

<sup>1</sup> 使用按周期 1 计划铂类药物 (卡铂或顺铂) 校正的分层对数秩检验, 并使用相关性秩检验进行了分析。

NR = 未达到。

数据截止日期: 2020 年 01 月 06 日

图 4 CASPIAN 中国队列中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



处于风险中的患者数量	0	3	6	9	12	15	18	21
度伐利尤单抗+化疗	61	57	48	45	39	23	6	0
化疗	62	57	49	38	27	15	2	0

数据截止日期: 2020 年 01 月 06 日

研究者评估的 PFS HR 为 1.00 (95% CI: 0.68, 1.48), 度伐利尤单抗联合化疗组中位 PFS 为 4.9 个月 (95% CI: 4.7, 5.5), 而化疗组为 5.5 个月 (95% CI: 4.9, 6.3)。度伐利尤单抗联合化疗组和化疗组中, 研究者评估的确认的 ORR 分别为 65.6% 和 71%。

## 【药理毒理】

### 药理机制

程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)可在肿瘤微环境中的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞上表达，其表达可被炎症信号(如 IFN- $\gamma$ )诱导。PD-L1 通过与 PD-1 和 CD80(B7.1)的相互作用阻断 T 细胞功能和激活。PD-L1 通过与其受体结合降低细胞毒性 T 细胞的活性、增殖和细胞因子的生成。

度伐利尤单抗是一种人免疫球蛋白 G1 kappa(IgG1 $\kappa$ )单克隆抗体，可与 PD-L1 结合并阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80(B7.1)的相互作用。阻断 PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 相互作用可避免免疫抑制，度伐利尤单抗不会诱导抗体依赖性细胞介导细胞毒性(ADCC)。

在共移植人肿瘤和免疫细胞异种移植小鼠模型中，度伐利尤单抗阻断 PD-L1 后可增加体外 T 细胞的活化，并使肿瘤体积缩小。

## **毒理研究**

**遗传毒性：** 尚未进行遗传毒性研究

**生殖毒性：** 尚未进行动物生育力毒性试验。度伐利尤单抗性成熟食蟹猴 3 个月的重复给药毒理试验显示，度伐利尤单抗对雄性和雌性生殖器官无明显作用。

文献报道，PD-1/PD-L 通路可有助于维持母体对胎儿的免疫耐受，从而在维持妊娠中发挥重要作用。小鼠同种异体妊娠模型中，抑制 PD-L1 信号可导致胎儿流产率增加。在食蟹猴生殖毒性试验中评价了度伐利尤单抗对产前和产后胎仔发育的影响。从确定妊娠至分娩期间持续给予度伐利尤单抗，暴露水平比推荐的临床剂量 10mg/kg(基于 AUC)下观察到的暴露水平高约 6~20 倍。给予度伐利尤单抗可导致早产、流产(流产和死胎)和新生幼仔死亡率增加。产后第 1 天，在幼仔血清中检测到度伐利尤单抗，提示度伐利尤单抗可通过胎盘转运。基于作用机制，胎仔暴露度伐利尤单抗可能导致免疫介导的疾病风险或正常免疫反应发生改变的风险增加，曾有报道 PD-1 敲除小鼠出现免疫介导的疾病。

**致癌性：** 尚未进行致癌性研究。

**其他：** 动物模型显示，抑制 PD-L1/PD-1 信号通路可导致某些感染的严重程度增加，以及炎症反应增强。与野生型对照组相比，PD-1 基因敲除小鼠感染结核分枝杆菌后可见出生存期明显缩短，该结果与这些动物体内细菌增殖和炎症反应增加有关。研究还显示，PD-L1 和 PD-1 敲除小鼠在感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后生存率降低。

## 【药代动力学】

度伐利尤单抗的药代动力学已在患者中进行了研究，剂量范围为 0.1mg/kg(已批准的推荐剂量的 0.01 倍)~20mg/kg(已批准的推荐剂量的 2 倍)，每 2、3 或 4 周给药一次。

当每 2 周给药一次、剂量<3mg/kg(0.3 倍已批准的推荐剂量)时，药代动力学暴露量的增加大于剂量增加比例；在剂量≥3mg/kg 时，药代动力学暴露量的增加与剂量成正比。在大约第 16 周时达到稳态。

度伐利尤单抗的药代动力学单药研究和与化疗联合的结果基本一致。

### 分布

稳态分布容积的几何平均值(变异系数%[CV%])为 5.6 (18%)L。

### 消除

度伐利尤单抗的清除率随时间而减少，相对于基线值平均最大减少(CV%)约 23%(57%)，第 365 天稳态清除率(CL<sub>ss</sub>)的几何平均值(CV%)为 8.2mL/h(39%)；CL<sub>ss</sub> 的减少不具有临床意义。基于基线时的 CL，终末半衰期的几何平均值(CV%)约为 18(24%)天。

### 特殊人群

下列因素对度伐利尤单抗药代动力学的影响不具有临床意义：年龄(19~96 岁)、体重(34~149kg)、性别、白蛋白水平、乳酸脱氢酶(LDH)水平、肌酐水平、可溶性 PD-L1、肿瘤类型、人种、轻度肾功能损害肌酐清除率(CL<sub>cr</sub>)为 60~89mL/min)、中度肾功能损害(CL<sub>cr</sub> 30~59mL/min)、轻度肝功能损害(胆红素≤ULN 和 AST>ULN 或胆红素>1~1.5 × ULN 和任意值的 AST) 或 ECOG/WHO 体力状况。体力状况。

尚不清楚重度肾功能损害(CL<sub>cr</sub> 15~29mL/min)或中度肝功能损害(胆红素>1.5~3 × ULN 和任意数值的 AST)或重度肝功能损害(胆红素>3 × ULN 和任何 AST)对度伐利尤单抗药代动力学的影响。

### 种族

基于群体药代动力学分析，种族不是一个显著的协变量。度伐利尤单抗在中国患者的药代动力学特征与西方患者一致。种族因素对于度伐利尤单抗的药代动力学暴露量无具有临床意义的影响。

**【贮藏】**

于 2℃~8℃ 下避光贮存。

不得冷冻。不得振荡。

**【包装】**

玻璃瓶装。1 支/盒。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准：JS20190002

**【批准文号】**

进口药品注册证号：S20190038, S20190039

**【药品上市许可持有人】**

名称：AstraZeneca UK Limited

注册地址：1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus,  
Cambridge, CB2 0AA, 英国

**【生产企业】**

企业名称：Catalent Indiana, LLC

生产地址：1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, 美国

**【包装厂名称】 AstraZeneca AB**

包装厂地址：Forskargatan 18, SE-151 85 Södertälje, 瑞典

**【境内联系机构】**

名称：阿斯利康（无锡）贸易有限公司

地址：无锡市新吴区净慧东路汇融商务广场 E 楼（5 号楼）

邮政编码：214028

质量投诉电话：400 828 1755, 800 828 1755

产品信息免费咨询电话：400 820 8116, 800 820 8116

传真：021-38723255

网址：[www.astrazeneca.com.cn](http://www.astrazeneca.com.cn)