

核准日期：2018年06月15日

修改日期：2019年08月23日；2019年09月29日；2020年01月14日；2020年03月11日；  
2020年07月31日；2020年08月03日；2021年06月08日；2021年08月25日；2021年11月  
12日；2022年06月23日；2022年09月15日；XXXX年XX月XX日

## 纳武利尤单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名：纳武利尤单抗注射液

商品名：欧狄沃/OPDIVO

英文名：Nivolumab Injection

汉语拼音：Nawuliyou Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成份：纳武利尤单抗（Nivolumab），一种针对程序性死亡 1（PD-1）受体的人源化单克隆抗体（IgG4 亚型）。

辅料：枸橼酸钠二水合物、氯化钠、甘露醇、喷替酸、聚山梨酯 80、盐酸、氢氧化钠、注射用水。

### 【性状】

澄清至乳光，无色至淡黄色液体，可能存在少量（极少）颗粒。

### 【适应症】

#### 新辅助治疗可切除的非小细胞肺癌（NSCLC）

本品联合含铂双药化疗适用于新辅助治疗可切除的（肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$  或淋巴结阳性）非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

#### 转移性非小细胞肺癌（NSCLC）

本品单药适用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

#### 头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）

本品单药适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞 $\geq 1\%$ ）的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）患者。

该适应症是基于 CheckMate 141 临床研究中 PD-L1 阳性头颈部鳞癌受试者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后续开展临床试验证实本品在中国人群的临床获益（见【临床试验】）。

#### 胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌（GC, GEJC 或 EAC）

本品联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗适用于一线治疗晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者。

### 胃或胃食管连接部腺癌（GC/GEJC）

本品可用于治疗既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者。

### 恶性胸膜间皮瘤（MPM）

本品联合伊匹木单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者。

该适应症是基于 CheckMate 743 临床研究中非上皮样恶性胸膜间皮瘤受试者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后续开展临床试验证实本品在中国人群的临床获益（见【临床试验】）。

### 食管癌（EC）或胃食管连接部癌（GEJC）

本品可用于经新辅助放化疗（CRT）及完全手术切除后仍有病理学残留的食管癌或胃食管连接部癌患者的辅助治疗。

### 食管鳞状细胞癌（ESCC）

本品联合含氟嘧啶类和铂类化疗用于晚期或转移性食管鳞癌患者的一线治疗。

#### **【规格】**

40 mg/4ml（10 mg/ml）。

100 mg/10ml（10 mg/ml）。

#### **【用法用量】**

#### **患者选择**

头颈部鳞状细胞癌患者使用本品前，必须获得经充分验证的检测方法证实的 PD-L1 阳性评估结果。

#### **推荐剂量**

#### 本品单药治疗

本品推荐剂量为 3mg/kg 或 240 mg 固定剂量每 2 周一次，或 480 mg 每 4 周一次，具体视适应症而定，如表 1 所示。

**表 1： 本品单药治疗的推荐剂量和输注时间**

适应症	推荐剂量和输注时间	治疗持续时间
非小细胞肺癌 头颈部鳞状细胞癌 胃/胃食管连接部腺癌	3 mg/kg 或 240 mg 每 2 周一次，静脉输注 30 分钟	直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性
食管癌或胃食管连接部癌	240 mg 每 2 周一次或 480 mg 每 4 周一次，静脉输注 30 分钟，持续 16 周，继以 480 mg 每 4 周一次，静脉输注 30 分钟	直至出现疾病复发或产生不可接受的毒性，总治疗持续时间 1 年

## 本品与伊匹木单抗联合治疗

### 恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为 360 mg，每 3 周 1 次，或 3 mg/kg，每 2 周 1 次，静脉输注 30 分钟，联合伊匹木单抗 1 mg/kg，每 6 周 1 次，静脉输注 30 分钟。对于没有疾病进展的患者，治疗持续最长至 24 个月。

**表 2: 本品与伊匹木单抗联合治疗的推荐剂量和输注时间**

适应症	推荐剂量和输注时间	
恶性胸膜间皮瘤	纳武利尤单抗	360mg，每 3 周 1 次，静脉输注 30 分钟 或 3 mg/kg，每 2 周 1 次，静脉输注 30 分钟
	伊匹木单抗	1mg/kg，每 6 周 1 次，静脉输注 30 分钟

## 本品与化疗联合治疗

### 新辅助治疗可切除的非小细胞肺癌

本品推荐剂量为 360 mg 每 3 周一次，静脉注射持续 30 分钟，联合含铂双药化疗方案，同日给药，共 3 个周期，详见表 3。

### 胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌

本品联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗，本品推荐剂量为 360 mg 每 3 周一次，静脉注射持续 30 分钟或本品 240 mg 每 2 周一次，静脉注射持续 30 分钟。建议治疗直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性。本品的最长治疗持续时间为 24 个月。详见表 3。

### 食管鳞状细胞癌

本品的推荐剂量为 240 mg 每 2 周一次或 480 mg 每 4 周一次，静脉输注 30 分钟，联合氟嘧啶和含铂化疗。建议持续进行纳武利尤单抗治疗，直至疾病进展、出现不可接受的毒性或无疾病进展患者的治疗时间达到 24 个月，详见表 3。

**表 3: 本品联合化疗治疗的推荐剂量和输注时间**

适应症	本品推荐剂量	治疗持续时间
新辅助治疗可切除的非小细胞肺癌	本品 360 mg（静脉输注 30 分钟）联合含铂双药化疗，同日输注，每 3 周一次	与含铂双药化疗方案联合，共 3 个周期
胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌	本品联合每 3 周一次含氟尿嘧啶和铂类药物化疗时，本品 360 mg 每 3 周一次（持续 30 分钟） 或 本品联合每 2 周一次含氟尿嘧啶和铂类药物化疗时，本品 240 mg 每 2 周一次（持续 30 分钟）	直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性。本品的最长治疗持续时间为 24 个月。
食管鳞状细胞癌	本品联合每 4 周一次含氟嘧啶和铂类药物化疗时，本品 240 mg 每 2 周一次（持续 30 分钟）或 480 mg 每 4 周一次（持续 30 分钟）	直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性或无疾病进展患者的治疗时间达到 24 个月。

### 治疗持续时间

无论是本品单药治疗还是与伊匹木单抗联合治疗，只要观察到临床获益，治疗应该持续进行，直至患者不能耐受（对于特定适应症，可持续进行至最大治疗时间）。

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小病灶，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。

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药。不建议增加或减少剂量。有关永久停用或暂停给药的指南，请见表 4 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 4: 本品单药或与伊匹木单抗联合治疗推荐的治疗调整方案**

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整方案
免疫相关性肺炎	2 级肺炎	暂停用药，直至症状缓解、影像学异常有改善及皮质类固醇治疗结束
	3 级或 4 级肺炎	永久停用
免疫相关性结肠炎	2 级腹泻或结肠炎	暂停用药，直至症状缓解、以及皮质类固醇治疗（如需要）结束
	3 级腹泻或结肠炎	暂停用药，直至症状缓解、以及皮质类固醇治疗结束
	- 纳武利尤单抗单药治疗	
	- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗 <sup>a</sup>	永久停用
4 级腹泻或结肠炎	永久停用	
免疫相关性肝炎	天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）或总胆红素 2 级升高 AST、ALT 或总胆红素 3 级或 4 级升高	暂停用药，直至实验室数值恢复至基线、以及皮质类固醇治疗（如需要）结束 永久停用
免疫相关性肾炎和肾功能障碍	2 级或 3 级肌酐升高	暂停用药，直至肌酐恢复至基线、以及皮质类固醇治疗结束
	4 级肌酐升高	永久停用
免疫相关性内分泌疾病	症状性 2 或 3 级甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎 2 级肾上腺功能不全 3 级糖尿病	暂停用药，直至症状缓解且皮质类固醇治疗（如急性炎症症状需要处理）结束。进行激素替代治疗 <sup>b</sup> 时，只要无症状，应一直继续治疗。
	4 级甲状腺功能减退	永久停用
	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 级糖尿病	
免疫相关性皮肤不良反应	3 级皮疹	暂停用药，直至症状缓解及皮质类固醇治疗结束
	4 级皮疹	永久性停止治疗
	史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停用（参见【注意事项】）
免疫相关性心肌炎	2 级心肌炎	暂停用药，直至症状缓解及皮质类固醇治疗结束 <sup>c</sup> 。恢复后可考虑继续治疗
	3 级或 4 级心肌炎	永久停用
其他免疫相关性不良反应	3 级（首次发生）	暂停用药
	4 级或复发性 3 级；虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级反应；皮质类固醇剂量不能减少	永久停用

**表 4: 本品单药或与伊匹木单抗联合治疗推荐的治疗调整方案**

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整方案
	至每天 10 mg 强的松或等效剂量	

注：按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准 4 版（NCI-CTCAE v4）确定毒性分级。

<sup>a</sup> 在联合治疗后的第二阶段纳武利尤单抗单药治疗期间，如果发生 3 级腹泻或结肠炎，则永久停用。

<sup>b</sup> 应用激素替代治疗的建议参见【注意事项】。

<sup>c</sup> 对于既往发生过免疫相关性心肌炎的患者，重新给予纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗的安全性尚未明确。

以下情况应永久性停用本品单药或与伊匹木单抗联合治疗：

- 4 级或复发性 3 级不良反应
- 虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应

当本品与伊匹木单抗联合治疗时，若暂停任一药物，则应同时暂停另一药物。若在暂停后重新开始给药，则应根据个体患者的评估情况重新开始联合治疗或本品单药治疗。

本品与化疗联用时，其他化疗药物的剂量请参照其说明书。本品不建议增加或减少剂量。如果任何药物被暂停给药，其他药物可以继续使用。如治疗在延迟之后恢复，可以根据对个体患者的评估，恢复联合治疗、本品单药治疗或者化疗单药治疗。

### 特殊人群

#### 儿童人群

尚未确立本品在 18 岁以下儿童的安全性和疗效。

#### 老年人群

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量（参见【药理毒理】和【药代动力学】）

#### 肾损伤

根据群体药代动力学结果，轻或中度肾损伤患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。重度肾损伤患者的数据有限，不能就该人群得出相关结论。

#### 肝损伤

根据群体药代动力学结果，轻或中度肝损伤患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。没有对重度肝损伤患者进行本品的相关研究。重度（总胆红素 > 3 倍 ULN 和任何 AST）肝损伤患者必须慎用本品。

### 给药方法

本品仅供静脉注射使用。在 30 分钟时间静脉输注本品（推荐剂量和输注时间参见【用法用量】推荐剂量和输注时间）。输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热原、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.2-1.2 μm）。

本品不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

本品可采用 10 mg/mL 溶液直接输注，或者采用注射用氯化钠溶液（9 mg/mL，0.9%）或注射用葡萄糖溶液（50 mg/mL，5%）稀释，浓度可低至 1mg/mL。总输注量不得超过 160 mL。

- 对于体重 $\geq 40$  kg 的患者，总输注量不得超过 160 mL。
- 对于体重  $< 40$  kg 的患者，总输注量按体重计算不得超过 4 mL/kg。

本品与其他治疗药物联合给药：

- 与伊匹木单抗联用时，应先输注本品，之后同一天输注伊匹木单抗。
- 在同日联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗时，应先输注本品，然后给予含氟尿嘧啶和铂类药物化疗。
- 与含铂双药化疗联用：应先输注本品，之后同一天给予含铂双药化疗。

每次输注需使用单独的输液袋和过滤器。

输注结束时冲洗输液管。

请勿通过同一根输液管同时给予其他药物。

### 【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由纳武利尤单抗引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

#### 本品单药治疗

#### 安全性特征总结

在不同肿瘤类型汇总数据集中（纳武利尤单抗 3 mg/kg 单药治疗，n=4494），包括黑色素瘤、鳞状和非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）、肾细胞癌（RCC）、经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）、头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）、尿路上皮癌（UC）、胃/胃食管连接部腺癌（GC/GEJC）、以及食管鳞状细胞癌（ESCC）和食管或胃食管连接部癌（EC/GEJC）（辅助治疗），最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）为疲乏（43%）、肌肉骨骼痛（30%）、腹泻（25%）、恶心（23%）、皮疹（23%）、咳嗽（22%）、瘙痒（19%）、食欲下降（18%）、便秘（17%）、腹痛（17%）、呼吸困难（17%）、上呼吸道感染（15%）、呕吐（14%）、发热（14%）、关节痛（13%）、头痛（12%）以及水肿（11%）。大多数不良反应为轻至中度（1 级或 2 级）。NSCLC 患者至少 24 个月随访未发现新的安全性信号。

上述以及表 5 中所列的不良反应频率是根据全因不良事件发生率计算的。

#### 不良反应汇总表

纳武利尤单抗单药治疗患者（n=4494）汇总数据集中报告的不良反应参见表 5。按照不良反应受累器官系统分类及发生频率进行分组展示。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  $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。在每一发生频率组，按严重程度从高到低依次排列。

**表 5： 纳武利尤单抗单药治疗临床试验中的不良反应**

<b>感染及侵染</b>	
十分常见	上呼吸道感染

**表 5: 纳武利尤单抗单药治疗临床试验中的不良反应**

常见	肺炎 <sup>a</sup> 、支气管炎
<b>良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）</b>	
罕见	组织细胞坏死性淋巴结炎（Kikuchi 淋巴结炎）
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
偶见	嗜酸性粒细胞增多
<b>免疫系统疾病</b>	
常见	输液相关反应 <sup>b</sup> 、超敏反应（包括过敏反应） <sup>b</sup>
偶见	结节病
<b>内分泌疾病</b>	
常见	甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进
偶见	肾上腺功能不全、垂体功能减退、垂体炎、糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、甲状腺炎
<b>代谢及营养类疾病</b>	
十分常见	食欲下降
常见	脱水
偶见	代谢性酸中毒
<b>肝胆系统疾病</b>	
偶见	肝炎 <sup>b</sup> ，胆汁淤积
<b>神经系统疾病</b>	
十分常见	头痛
常见	周围神经病变、头晕
偶见	多发性神经病变、自身免疫性神经病变（包括面部和外展神经麻痹）
罕见	格林-巴利综合征（Guillain-Barré syndrome）、脱髓鞘、肌无力综合征、脑炎 <sup>ab</sup>
<b>眼科疾病</b>	
常见	视力模糊、干眼
偶见	葡萄膜炎
<b>心脏疾病</b>	
常见	心动过速、房颤
偶见	心律失常（包括室性心律失常）、心包疾病、心肌炎 <sup>ac</sup>
<b>血管疾病</b>	
常见	高血压
偶见	脉管炎
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
十分常见	咳嗽、呼吸困难 <sup>a</sup>
常见	肺炎 <sup>ab</sup> 、胸腔积液
偶见	肺浸润
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分常见	腹泻、恶心、便秘、腹痛、呕吐
常见	结肠炎 <sup>a</sup> 、口腔炎、口干、胃炎
偶见	胰腺炎
罕见	十二指肠溃疡
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分常见	皮疹 <sup>d</sup> 、瘙痒
常见	白癜风、皮肤干燥、红斑、脱发、荨麻疹
偶见	多形性红斑、银屑病、酒糟鼻
罕见	中毒性表皮坏死松解症（TEN） <sup>ac</sup> 、史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome） <sup>a</sup>

**表 5: 纳武利尤单抗单药治疗临床试验中的不良反应**

<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
十分常见	肌肉骨骼痛 <sup>c</sup> 、关节痛
常见	关节炎
偶见	风湿性多肌痛
罕见	肌痛、肌炎（包括多发性肌炎） <sup>a</sup> 、横纹肌溶解 <sup>a,c</sup> 、干燥综合征（Sjogren's syndrome）
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
常见	肾功能衰竭（包括急性肾损伤） <sup>a,b</sup>
罕见	肾小管间质性肾炎
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
十分常见	疲乏、发热、水肿（包括外周性水肿）
常见	疼痛、胸痛
<b>各类检查</b>	
常见	体重下降

<sup>a</sup> 在已完成或正在进行的临床研究中已报告了致死病例。

<sup>b</sup> 在已完成或正在进行的临床研究中已报告了危及生命的病例。

<sup>c</sup> 包括汇总数据集之外的研究中报告的不良反。频率基于研究中的暴露量。

<sup>d</sup> 皮疹是一个统称，包括斑丘疹、红斑疹、瘙痒性皮炎、滤泡样皮疹、斑疹、麻疹样皮疹、丘疹、脓疱疹、丘疹鳞屑性皮炎、水泡性皮炎、全身性皮炎、剥脱性皮炎、皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、特应性皮炎、大疱性皮炎、剥脱性皮炎、银屑病性皮炎和药疹。

<sup>e</sup> 肌肉骨骼痛是一个统称，包括背痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、肌痛、颈痛、肢体疼痛和脊柱疼痛。

### 本品与伊匹木单抗联合治疗

#### 安全性特征总结

#### 恶性胸膜间皮瘤（MPM）

在纳武利尤单抗 3 mg/kg Q2W 联合伊匹木单抗 1 mg/kg Q6W 治疗 MPM 的数据集中（n = 300，最短随访时间 17.4 个月），最常见的不良反应（≥10%）为皮疹（25%）、疲乏（22%）、腹泻（21%）、瘙痒（16%）、甲状腺功能减退（11%）和恶心（10%）。大多数不良反应为轻度至中度（1 级或 2 级）。

#### 不良反应列表

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗患者（MPM 治疗方案 n= 300）汇总数据集中报告的不良反参见表 6 中。按照系统器官分类和发生频率显示这些不良反。发生频率定义为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100 至<1/10）；偶见（≥1/1000 至<1/100）；罕见（≥1/ 10000 至<1/ 1000）；十分罕见（<1 / 10000）。

**表 6: 本品与伊匹木单抗联合治疗的不良反应**

<b>纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗 MPM</b>	
<b>免疫系统疾病</b>	
常见	输液相关反应，超敏反应
<b>内分泌系统疾病</b>	
十分常见	甲状腺功能减退
常见	甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、垂体炎、垂体功能减退
偶见	甲状腺炎
<b>代谢及营养类疾病</b>	
常见	食欲下降

**表 6: 本品与伊匹木单抗联合治疗的不良反应**

纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗 MPM	
<b>肝胆系统疾病</b>	
常见	肝炎
<b>各类神经系统疾病</b>	
偶见	脑炎
<b>心脏疾病</b>	
偶见	心肌炎
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
常见	肺炎
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分常见	腹泻、恶心
常见	便秘、结肠炎、胰腺炎
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分常见	皮疹 <sup>b</sup> 、瘙痒
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
常见	肌肉骨骼痛 <sup>c</sup> 、关节炎
偶见	肌炎
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
常见	急性肾损伤
偶见	肾功能衰竭
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
十分常见	疲乏
<b>各类检查<sup>d</sup></b>	
十分常见	AST 升高、ALT 升高、碱性磷酸酶升高、脂肪酶升高、淀粉酶升高、肌酐升高、高血糖 <sup>a</sup> 、淋巴细胞减少、贫血 <sup>e</sup> 、高钙血症、低钙血症、高钾血症、低钾血症、低钠血症、低镁血症
常见	总胆红素升高、低血糖、白细胞减少、中性粒细胞减少 <sup>a</sup> 、血小板减少、高钠血症、高镁血症

<sup>a</sup> 在已完成或正在进行的临床研究中已报告了危及生命的病例

<sup>b</sup> 皮疹是一个统称，包括斑丘疹、红斑疹、瘙痒性皮炎、滤泡样皮疹、斑疹、麻疹样皮疹、丘疹、脓疱疹、丘疹鳞屑性皮炎、水泡性皮炎、全身性皮炎、剥脱性皮炎、皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、特应性皮炎、大疱性皮炎、剥脱性皮炎、银屑病性皮炎、药疹和类天疱疮。

<sup>c</sup> 肌肉骨骼痛是一个统称，包括背痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、肌痛、颈痛、肢体疼痛和脊椎疼痛。

<sup>d</sup> 实验室术语发生频率反映了实验室测量结果较基线恶化的患者比例。参见下文的“选定不良反应描述；实验室异常”。

<sup>e</sup> 贫血是一个统称，包括溶血性贫血和自身免疫性贫血等等。

### 本品与化疗联合治疗

#### 安全性特征总结

#### 新辅助治疗可切除的 NSCLC

在纳武利尤单抗 360 mg 联合含铂双药化疗 3 个周期新辅助治疗可切除的 NSCLC 的数据集中 (n = 176)，最常见的不良反应 (≥10%) 为恶心 (38%)、便秘 (34%)、疲乏 (26%)、皮疹 (21%)、食欲下降 (21%)、难受 (15%)、周围神经病变 (13%)、呕吐 (11%) 和脱发 (11%)。纳武利尤单抗联合含铂双药化疗组中，3-5 级不良反应的发生率为 41%，含铂双药化疗组中的发生率为 44%。

### ESCC、GC、GEJC 或 EAC

在不同肿瘤类型的纳武利尤单抗 240 mg 每 2 周一次或 360 mg 每 3 周一次联合化疗的汇总数据集中(n = 1092)，最短随访时间范围为 12.1-20 个月，最常见的不良反应( $\geq 10\%$ )为恶心(53%)、周围神经病变(43%)、疲乏(41%)、腹泻(37%)、食欲下降(35%)、便秘(30%)、呕吐(29%)、口腔黏膜炎(25%)、腹痛(23%)、发热(19%)、皮疹(17%)、肌肉骨骼疼痛(17%)、咳嗽(14%)、水肿（包括外周性水肿）(14%)、低白蛋白血症(13%)、头痛(10%)。纳武利尤单抗联合化疗组 3-5 级不良反应的发生率为 76%，单独化疗组为 62%，纳武利尤单抗联合化疗组的致死性不良反应发生率为 1.4%，包括感染性肺炎、发热性中性粒细胞减少、血栓形成、非感染性肺炎、腹泻和肾功能衰竭。纳武利尤单抗联合化疗组的中位治疗持续时间为 6.44 个月(95% CI: 5.95, 6.80)，化疗组为 4.34 个月(95% CI: 4.04, 4.70)。

### 不良反应汇总表

纳武利尤单抗 360 mg 联合含铂双药化疗治疗可切除的 NSCLC (n=176)、纳武利尤单抗（240 mg 每 2 周一次或 360 mg 每 3 周一次）联合化疗治疗食管鳞状细胞癌和胃、胃食管交界处或食管腺癌患者 (n=1092) 报告的不良反应参见表 7。按照系统器官分类和发生频率显示这些不良反应。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  $< 1/1,000$ )；十分罕见 ( $< 1/10,000$ )；不详（无法根据现有上市后数据估计）。在每一发生频率组，不良反应按严重程度从高到低依次排列。

**表 7: 纳武利尤单抗联合化疗的不良反应**

	纳武利尤单抗 360 mg 联合含铂双药化疗治疗可切除的 NSCLC	纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗治疗 ESCC、GC、GEJC 或 EAC
<b>感染及侵染类疾病</b>		
十分常见		
常见	上呼吸道感染、感染性肺炎	上呼吸道感染，感染性肺炎 <sup>g</sup>
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
常见	发热性中性粒细胞减少	发热性中性粒细胞减少 <sup>g</sup>
偶见		嗜酸性粒细胞增多
<b>免疫系统疾病</b>		
常见	超敏反应、输液相关反应	超敏反应、输液相关反应
<b>内分泌疾病</b>		
常见	甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、糖尿病、甲状腺炎	甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全
偶见		垂体功能减退、糖尿病 <sup>f</sup>
罕见		垂体炎
<b>代谢及营养类疾病</b>		
十分常见	食欲下降	食欲下降、低白蛋白血症
常见	低白蛋白血症、低磷血症	低磷血症
<b>各类神经系统疾病</b>		
十分常见	周围神经病变	周围神经病变、头痛
常见	头痛、头晕	感觉异常、头晕
偶见	感觉异常	格林-巴利综合征（Guillain Barré syndrome）
<b>眼科疾病</b>		
常见		干眼、视力模糊
偶见	干眼	葡萄膜炎
<b>心脏器官疾病</b>		
常见	房颤	心动过速
偶见		心肌炎
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
常见	高血压、血管炎、血栓形成	血栓形成 <sup>g</sup> 、高血压
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
十分常见		咳嗽
常见	咳嗽、非感染性肺炎、呼吸困难	非感染性肺炎 <sup>f,g</sup> 、呼吸困难
<b>胃肠系统疾病</b>		
十分常见	恶心、便秘、呕吐	腹泻 <sup>g</sup> 、口腔炎、呕吐、恶心、腹痛、便秘
常见	腹泻、腹痛、口腔炎、口干	结肠炎 <sup>f</sup> 、口干
偶见		胰腺炎
<b>肝胆系统疾病</b>		
偶见		肝炎
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
十分常见	皮疹 <sup>a</sup> 、脱发	皮疹 <sup>a</sup>
常见	瘙痒、红斑	掌跖红肿综合征、瘙痒、皮肤色素沉着过度、脱发、皮肤干燥、红斑
偶见	皮肤干燥	
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		

十分常见		骨骼肌肉疼痛 <sup>b</sup>
常见	骨骼肌肉疼痛 <sup>b</sup> 、关节痛、肌无力	关节痛、肌无力
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
常见	肾功能衰竭	肾功能衰竭 <sup>f,g</sup>
偶见		非感染性膀胱炎 <sup>e</sup>
罕见		肾炎
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
十分常见	疲乏、难受	疲乏、发热、水肿（包括外周性水肿）
常见	水肿、发热	
<b>各类检查</b>		
十分常见		中性粒细胞减少 <sup>c</sup> 、贫血 <sup>c,d</sup> 、白细胞减少 <sup>c</sup> 、淋巴细胞减少 <sup>c</sup> 、血小板减少 <sup>c</sup> 、低钙血症 <sup>c</sup> 、转氨酶升高 <sup>c</sup> 、高血糖 <sup>c</sup> 、低钠血症 <sup>c</sup> 、淀粉酶升高、低镁血症 <sup>c</sup> 、碱性磷酸酶升高、低钾血症 <sup>c</sup> 、肌酐升高 <sup>c</sup> 、脂肪酶升高、高钾血症 <sup>c</sup> 、总胆红素升高 <sup>c</sup> 、低血糖 <sup>c</sup> 、高钠血症 <sup>c</sup>
常见		高钙血症 <sup>c</sup> 、高镁血症 <sup>c</sup>
偶见	碱性磷酸酶升高	

<sup>a</sup> 皮疹是一个统称，包括斑丘疹、红斑性发疹、瘙痒性皮炎、斑状皮疹、麻疹样皮疹、丘疹样皮疹、全身性皮疹、皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、特应性皮炎、大疱性皮炎、药疹和剥脱性皮炎、结节性皮疹、水泡疹。

<sup>b</sup> 骨骼肌肉疼痛是一个统称，包括背痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌痛、颈痛、肢体疼痛、脊柱疼痛和肌肉骨骼不适。

<sup>c</sup> 实验室术语的频率反映了实验室测量值较基线发生恶化的患者比例。参见下文“选定不良反应的描述：实验室检查异常”。

<sup>d</sup> 贫血是一个统称，包括缺铁性贫血和血红蛋白降低。

<sup>e</sup> 在临床研究和上市后环境中报告。

<sup>f</sup> 在已完成或正在进行的临床研究中报告了危及生命的病例。

<sup>g</sup> 在已完成或正在进行的临床研究中报告了致死性病例。

## 选定不良事件描述

以下信息反映了汇总的纳武利尤单抗单药治疗数据（来自黑色素瘤、鳞状和非鳞状 NSCLC、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、胃/胃食管连接部腺癌、食管鳞状细胞癌和食管癌/胃食管连接部癌），与伊匹木单抗联合治疗数据（来自恶性胸膜间皮瘤）以及纳武利尤单抗联合化疗数据（来自可切除的 NSCLC、胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌）。下列免疫相关性不良反应的管理指南详见【注意事项】。

纳武利尤单抗单药治疗或联合其他治疗药物可引起免疫相关性不良反应。给予适当的药物治疗后，多数病例的免疫相关性不良反应可缓解。与接受纳武利尤单抗单药治疗的患者相比，接受纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗的患者需要永久性停止治疗的比例较高。

## 免疫相关性肺炎

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，包括间质性肺病和肺浸润在内的肺炎发生率为 3.5%（156/4494）。大多数病例的严重程度为 1 级或 2 级，分别有 1.0%

(43/4494) 和 1.7% (76/4494) 的患者报告。分别有 0.8% (34/4494) 和 <0.1% (1/4494) 的患者报告了 3 级和 4 级病例。这些研究中 <0.1% (2/4494) 报告了 5 级病例。至发生的中位时间为 3.3 个月 (范围: 最小值 0.2-最大值 19.6)。有 66 名患者 (1.5%) 需要永久停用纳武利尤单抗。100 名患者接受高剂量皮质类固醇 (至少 40 mg 强的松等效剂量), 中位起始剂量为 1.0 mg/kg (范围: 0.5-25.3), 中位给药持续时间为 3.1 周 (范围: 0.1-13.1)。有 104 名患者 (66.7%) 出现缓解, 至缓解的中位时间为 6.7 周 (范围: 0.1<sup>+</sup>-109.1<sup>+</sup>) (+表示删失观察)。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中, 肺炎 (包括间质性肺病) 的发生率为 6.7% (20/300)。2 级和 3 级病例的发生率分别为 5.3% (16/300) 和 0.7% (2/300)。至发生的中位时间为 1.8 个月 (范围: 0.3-20.8)。16 例 (80%) 患者出现缓解, 至缓解的中位时间为 6.1 周 (范围: 1.1-113.1<sup>+</sup>)。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg) 联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中, 包括间质性肺病在内的肺炎发生率为 1.1% (2/176)。2 个病例均为 2 级。至发生的中位时间为 10.4 周 (范围: 10.3-10.6)。有 2 名患者 (100%) 出现缓解, 至缓解的中位时间为 16.1 周 (范围: 5.7-26.6)。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的患者中, 包括间质性肺病在内的非感染性肺炎的发生率为 5.4% (59/1092)。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 2.7% (29/1092)、1.2% (13/1092) 和 0.3% (3/1092)。至发生的中位时间为 24.1 周 (范围: 1.6-96.9)。40 例患者 (67.8%) 出现缓解, 至缓解的中位时间为 10.4 周 (范围: 0.3<sup>+</sup>-121.3<sup>+</sup>)。

#### 免疫相关性结肠炎

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中, 腹泻、或结肠炎以及排便频率增加的发生率为 14.7% (661/4494)。大多数病例的严重程度为 1 级或 2 级, 分别有 9.5% (425/4494) 和 3.8% (170/4494) 的病例。3 级和 4 级病例分别有 1.4% (65/4494) 和 <0.1% (1/4494)。这些研究中未报告 5 级病例。至发生的中位时间为 1.7 个月 (范围: 0.0-26.6)。44 名患者 (1.0%) 需要永久停用纳武利尤单抗。90 名患者接受高剂量皮质类固醇 (至少 40 mg 强的松等效剂量), 中位起始剂量为 1.0 mg/kg (范围: 0.4-5.1), 中位给药持续时间为 2.4 周 (范围: 0.1-30.7)。有 588 名患者 (89.9%) 出现缓解, 至缓解的中位时间为 2.7 周 (范围: 0.1-124.4<sup>+</sup>)。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中, 腹泻或结肠炎的发生率为 22.0% (66/300)。2 级和 3 级病例的发生率分别为 7.3% (22/300) 和 5.3% (16/300)。至发生的中位时间为 3.9 个月 (范围: 0.0-21.7)。62 例 (93.9%) 患者出现缓解, 至缓解的中位时间为 3.1 周 (范围: 0.1-100.0<sup>+</sup>)。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg) 联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中, 腹泻的发生率为 5.7% (10/176)。各有 0.6% (1/176) 的患者报告了 2 级和 3 级病例。至发生的中位时间为 1.0 周 (范围: 0.3-4.9)。全部患者 (100%) 均出现缓解, 至缓解的中位时间为 0.7 周 (范围: 0.1-1.3)。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg 或 240 mg) 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者中, 腹泻或结肠炎的发生率为 29.8% (325/1092)。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 9.4% (103/1092)、4.0% (44/1092) 和 0.5% (6/1092)。至发生的中位时间为 4.4 周 (范围: 0.1-93.6)。284 例患者 (87.7%) 出

现缓解，至缓解的中位时间为 1.6 周（范围：0.1-117.6<sup>+</sup>）。

### 免疫相关性肝炎

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，肝功能检查异常的发生率为 7.3%（326/4494）。大多数病例的严重程度为 1 级或 2 级，分别有 3.9%（175/4494）和 1.6%（73/4494）的病例。分别有 1.5%（66/4494）和 0.3%（12/4494）的 3 级和 4 级病例。这些研究中未报告 5 级病例。至发生的中位时间为 2.0 个月（范围：0.0-27.6）。39 名患者（0.9%）需要永久停用纳武利尤单抗。63 名患者接受高剂量皮质类固醇（至少 40 mg 强的松等效剂量），中位起始剂量为 1.2 mg/kg（范围：0.4-10.6），中位给药持续时间为 2.7 周（范围：0.1-22.1）。有 254 名患者（78.9%）出现缓解，至缓解的中位时间为 6.3 周（范围：0.1-126.4<sup>+</sup>）。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，肝功能检查异常的发生率为 12.0%（36/300）。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 1.7%（5/300）、4.3%（13/300）和 1.0%（3/300）。至发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.5-20.3）。31 例（86.1%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 4.1 周（范围：1.0-78.3<sup>+</sup>）。

在接受纳武利尤单抗（360 mg）联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中，肝功能检查异常的发生率为 7.4%（13/176）。所有病例的严重程度均为 1 级。至发生的中位时间为 1.3 周（范围：1.0-6.9）。所有 13 名患者（100%）出现缓解，至缓解的中位时间为 2.4 周（范围：0.7-21.1）。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者中，肝功能检查异常的发生率为 21.6%（236/1092）。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 7.1%（77/1092）、3.2%（35/1092）和 < 0.1%（1/1092）。至发生的中位时间为 7.9 周（范围：0.1-84.1）。185 例患者（79.7%）出现缓解，至缓解的中位时间为 9.1 周（范围：0.4-150.6<sup>+</sup>）。

### 免疫相关性肾炎和肾功能障碍

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，肾炎或肾功能障碍的发生率为 2.5%（113/4494）。大多数病例的严重程度为 1 级或 2 级，分别有 1.5%（66/4494）和 0.6%（29/4494）的患者报告。分别有 0.4%（17/4494）和 < 0.1%（1/4494）的患者报告 3 级和 4 级病例。这些研究中未报告 5 级肾炎或肾功能障碍病例。至发生的中位时间为 2.6 个月（范围：0.0-18.2）。11 名患者（0.2%）需要永久停用纳武利尤单抗。25 名患者接受高剂量皮质类固醇（至少 40 mg 强的松等效剂量），中位起始剂量为 1.0 mg/kg（范围：0.5-3.6），中位给药持续时间为 2.9 周（范围：0.1-67.0）。有 74 名患者（68.5%）出现缓解，至缓解的中位时间为 8.1 周（范围：0.3-79.1<sup>+</sup>）。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，肾功能不全的发生率为 5.0%（15/300）。2 级和 3 级病例的发生率分别为 2.0%（6/300）和 1.3%（4/300）。至发生的中位时间为 3.6 个月（范围：0.5-14.4）。12 例（80.0%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 6.1 周（范围：0.9-126.4<sup>+</sup>）。

在接受纳武利尤单抗（360 mg）联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中，肾功能障碍的发生率为 7.4%（13/176）。分别有 1.1%（2/176）和 0.6%（1/176）的患者报告了 2 级和 3 级病例。至发生的中位时间为 1.3 周（范围：0.9-9.1）。有 10 名患者（76.9%）出现缓解，至缓解的中位时间为 2.9 周（范围：0.7-140.7<sup>+</sup>）。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的患者中，肾炎或肾功能不全的发生率为 9.1% (99/1092)。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 3.7% (40/1092)、1.1% (12/1092) 和 0.2% (2/1092)。至发生的中位时间为 11.3 周 (范围：0.7-60.7)。62 例患者 (62.6%) 出现缓解，至缓解的中位时间为 11.7 周 (范围：0.1-135.1<sup>+</sup>)。

#### 免疫相关性内分泌疾病

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，包括甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进在内的甲状腺疾病的发生率为 11.9% (533/4494)。大多数病例的严重程度为 1 级或 2 级，分别有 5.9% (263/4494) 和 5.8% (262/4494) 的病例报告。有 0.2% (8/4494) 的 3 级甲状腺疾病病例报告。包括垂体炎和垂体功能减退在内的垂体疾病的发生率为 0.6% (25/4494) (1 级 0.1%，2 级 0.2%，3 级 0.2%，4 级 <0.1%)。包括肾上腺功能不全、继发性肾上腺皮质功能不全和急性肾上腺皮质功能不全在内的肾上腺疾病的发生率为 0.6% (26/4494) (1 级 <0.1%，2 级 0.4%，3 级 0.2%)。包括 1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒在内的糖尿病发生率为 0.3% (15/4494) (1 级 <0.1%，2 级 <0.1%，3 级 0.2%，4 级 <0.1%)。13 例患者较基线出现 3 级或 4 级高血糖。这些研究中未报告 5 级病例。至这些内分泌病变发生的中位时间为 2.5 个月 (范围：0.3-29.1)。14 名患者 (0.3%) 需要永久停用纳武利尤单抗。34 名患者接受高剂量皮质类固醇 (至少 40 mg 强的松等效剂量)，中位起始剂量为 0.8 mg/kg (范围：0.4-2.2)，中位给药持续时间为 2.1 周 (范围 0.1-51.1)。有 284 名患者 (49.1%) 出现缓解。至缓解的中位时间为 44.1 周 (范围：0.4- 204.4<sup>+</sup>)。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，甲状腺疾病的发生率为 14% (43/300)。2 级和 3 级甲状腺疾病的发生率分别为 9.3% (28/300) 和 1.3% (4/300)。2% (6/300) 的患者出现了垂体炎。2 级事件的发生率为 1.3% (4/300)。2 级和 3 级垂体功能减退的发生率分别为 1.0% (3/300) 和 1.0% (3/300)。2 级和 3 级肾上腺功能不全的发生率分别为 1.7% (5/300) 和 0.3% (1/300)。无免疫相关糖尿病病例报告。至内分泌病发生的中位时间为 2.8 个月 (范围：0.5-20.8)。17 例 (32.7%) 患者出现缓解。出现缓解的时间范围为 0.3 ~ 144.1<sup>+</sup>周。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg) 联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中，甲状腺疾病的发生率为 5.1% (9/176)。0.6% (1/176) 的患者中报告了 2 级甲状腺疾病。0.6% (1/176) 的患者中报告了糖尿病 (1 级)。至这些内分泌疾病发生的中位时间为 6.1 周 (范围：3.1-10.7)。有 7 名患者 (70.0%) 出现缓解。至缓解的中位时间范围为 0.9-169.1<sup>+</sup>周。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的患者中，甲状腺疾病的发生率为 11.7% (128/1092)。5.5% (60/1092) 的患者报告了 2 级甲状腺疾病。有 < 0.1% (1/1092) 的患者发生 3 级垂体炎。分别有 0.3% (3/1092) 和 0.3% (3/1092) 的患者发生 2 级和 3 级垂体功能减退。2 级、3 级和 4 级肾上腺功能不全的发生率分别为 0.7% (8/1092)、0.2% (2/1092) 和 <0.1% (1/1092)。报告的糖尿病包括 1 型糖尿病和暴发性 1 型糖尿病 (1 例 2 级、2 例 3 级和 1 例 4 级) 和糖尿病酮症酸中毒 (1 例 4 级)。至这些内分泌疾病发生的中位时间为 14.3 周 (范围：2.0-124.3)。56 例患者 (38.9%) 出现缓解。至缓解的时间范围为 0.4 到 155.7<sup>+</sup>周。

## 免疫相关性皮肤不良反应

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，免疫相关性皮肤不良反应的发生率为 28.4% (1278/4494)。大多数病例的严重程度为 1 级，有 21.7% (975/4494) 的病例报告。分别有 5.5% (246/4494) 和 1.3% (57/4494) 的 2 级和 3 级病例报告。这些研究中未报告 4 级或 5 级病例。至发生的中位时间为 1.4 个月 (范围：0.0-27.9)。26 名患者 (0.6%) 需要永久停用纳武利尤单抗。43 名患者接受高剂量皮质类固醇 (至少 40 mg 强的松等效剂量)，中位起始剂量为 0.9 mg/kg (范围：0.4-363.6)，中位给药持续时间为 1.9 周 (范围：0.1-53.6)。有 817 名患者 (64.4%) 出现缓解，至缓解的中位时间为 18.0 周 (0.1-192.7<sup>+</sup>)。

在纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，免疫相关性皮肤不良反应的发生率为 36.0% (108/300)。2 级和 3 级病例的发生率分别为 10.3% (31/300) 和 3.0% (9/300)。至发生的中位时间为 1.6 个月 (范围：0.0-22.3)。71 例 (66.4%) 患者出现缓解，至缓解的中位时间为 12.1 周 (范围：0.4-146.4<sup>+</sup>)。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg) 联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中，免疫相关性皮肤不良反应的发生率为 22.2% (39/176)。分别有 5.7% (10/176) 和 2.3% (4/176) 的患者报告了 2 级和 3 级病例。至发生的中位时间为 1.3 周 (范围：0.1-6.3)。有 36 名患者 (92.3%) 出现缓解，至缓解的中位时间为 3.0 周 (范围：0.3-142.7<sup>+</sup>)。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的患者中，免疫相关性皮肤不良反应的发生率为 24.5% (267/1092)。2 级和 3 级病例的发生率分别为 6.4% (70/1092) 和 2.5% (27/1092)。至发生的中位时间为 9.1 周 (范围：0.1-97.4)。166 例患者 (62.2%) 出现缓解，至缓解的中位时间为 19.1 周 (范围：0.1-188.1<sup>+</sup>)。

观察到罕见的史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (TEN)，其中部分患者出现了死亡结局 (参见【用法用量】和【注意事项】)。

## 输液反应

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，包括过敏反应、过敏性休克和支气管痉挛在内的超敏反应/输液反应的发生率为 3.6% (163/4494)，包括 9 例 3 级病例 (0.2%) 和 3 例 4 级病例 (<0.1%)。未报告 5 级病例。

在接受纳武利尤单抗 3 mg/kg 与伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，超敏反应/输注反应发生率为 12% (36/300)；有 5.0% (15/300) 和 1.3% (4/300) 的患者分别报告了 2 级和 3 级病例。

在接受纳武利尤单抗 (360 mg) 联合含铂双药化疗新辅助治疗可切除的 NSCLC 患者中，超敏反应/输液反应的发生率为 6.3% (11/176)，分别有 1.1% (2/176)、1.7% (3/176) 和 0.6% (1/176) 的患者报告了 2 级、3 级和 4 级病例。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗食管鳞状细胞癌和胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的患者中，超敏反应/输液反应的发生率为 10.6% (116/1092)。2 级、3 级和 4 级病例的发生率分别为 6.5% (71/1092)、1.4% (15/1092) 和 0.2% (2/1092)。

## 经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者异体造血干细胞移植并发症

来自两个 cHL 研究中有 62 例患者接受纳武利尤单抗单药治疗并终止治疗后进行异体造血干细胞移植，有 17/62 例（27.4%）报告了 3 级或 4 级急性移植物抗宿主病（GVHD）。

4 名（6%）患者报告有超急性移植物抗宿主病（Hyperacute GVHD），其定义为在干细胞输液 14 天内发生急性 GVHD。6 例（12%）患者报告在移植后第一个 6 周内，发生需要类固醇治疗的发热性综合征，未确定感染原因。2 例患者发生肝静脉闭塞病，其中 1 例死于 GVHD 和多种器官衰竭。62 名患者接受纳武利尤单抗后，62 例患者中有 19 例（30.6%）死于异体造血干细胞移植并发症。这 62 名患者在异体造血干细胞移植后的中位随访期为 38.5 个月（范围：0-68 个月）。

### 上市后经验

在纳武利尤单抗治疗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗获批上市后，发现了以下事件。因为事件是由数量不详的人群自发报告，所以无法估计发生率。

**眼科疾病：** Vogt-Koyanagi-Harada 综合征

**免疫系统疾病：** 实体器官移植排斥反应，移植物抗宿主病

**血液及淋巴系统疾病：** 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）、自身免疫性溶血性贫血

**心脏疾病：** 心包炎

### 实验室异常

在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，自基线水平加重至 3 级或 4 级实验室异常的患者比例如下：贫血 4.8%、血小板减少 0.8%、白细胞减少 0.7%、淋巴细胞减少 9.5%、中性粒细胞减少 0.9%、碱性磷酸酶升高 2.7%、AST 升高 3.4%、ALT 升高 2.6%、总胆红素升高 1.5%、肌酐升高 0.8%、高血糖 2.7%、低血糖 1.3%、淀粉酶升高 4.2%、脂肪酶升高 7.4%、低钠血症 5.6%、高钾血症 1.8%、低钾血症 1.5%、高钙血症 1.1%、高镁血症 0.7%、低镁血症 0.4%、低钙血症 0.7%、低白蛋白血症 0.9% 和高钠血症 <0.1%。

在接受纳武利尤单抗 3 mg/kg 与伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，自基线水平加重至 3 级或 4 级实验室异常的患者比例如下：贫血 2.4%、血小板减少和白细胞减少均为 1.0%、淋巴细胞减少 8.4%、中性粒细胞减少 1.3%、碱性磷酸酶升高 3.1%、AST 升高和 ALT 升高均为 7.1%、总胆红素升高 1.7%、肌酐升高 0.3%、高血糖 2.8%、淀粉酶升高 5.4%、脂肪酶升高 12.8%、高钠血症 0.7%、低钠血症 8.1%、高钾血症 4.1%、低钾血症 2.0% 和低钙血症 0.3%。

在接受纳武利尤单抗 240 mg 或 360 mg 联合化疗治疗的胃癌、胃食管连接部癌、食管腺癌或可切除的 NSCLC 的患者中，发生从基线加重至 3 级或 4 级实验室异常的患者比例如下：贫血 12%、血小板计数降低 6.1%、白细胞计数降低 10.6%、淋巴细胞减少 10.8%、中性粒细胞减少 27.9%、AST 升高 3.7%、ALT 升高 2.8%、胆红素升高 2.5%、肌酐升高 0.9%、高钠血症 0.4%、低钠血症 5.5%、高钾血症 1.4%、低钾血症 5.4%、高钙血症 0.2%、低钙血症 1.4%、低镁血症 1.7%、高血糖 4.4% 以及低血糖 0.6%。

### 免疫原性

**全球患者数据：**

与所有治疗性蛋白一样，纳武利尤单抗也存在着潜在的免疫原性。在接受纳武利尤单抗单药治疗（3 mg/kg 每 2 周一次用药、240 mg 每 2 周一次用药或 480 mg 每 4 周一次用药）可进行抗药抗体评估的 3874 名患者中，373 名患者（9.6%）治疗期间出现的药物相关抗药抗体阳性经电化学发光法（ECL）检测。21 名患者（0.5%）检测到中和抗体。

在接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗且可进行抗纳武利尤单抗抗体评估的患者中，在接受纳武利尤单抗单药治疗 3 mg/kg 每 2 周一次联合伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次给药时，抗纳武利尤单抗抗体的发生率为 25.7%，纳武利尤单抗中和抗体的发生率为 0.7%。在可进行抗伊匹木单抗抗体评估的患者中，抗伊匹木单抗抗体的发生率为 13.7%，抗伊匹木单抗中和抗体发生率为 0.4%。

与化疗联合用药并不影响纳武利尤单抗的免疫原性。在接受纳武利尤单抗（240 mg 每 2 周一次或 360 mg 每 3 周一次）与化疗联合治疗且可进行抗药抗体评估的患者中，7.5% 的患者治疗中出现治疗性抗药产品抗体检测呈阳性，0.5% 的患者中和抗体检测呈阳性。

根据对单药治疗和联合治疗的药代动力学和暴露-效应分析，存在抗药抗体情况下没有疗效损失、毒性特征改变或药代动力学特征改变的证据。

#### *中国患者数据：*

在中国 CA209078 和 CA209077 研究（参见【药代动力学】）中，接受纳武利尤单抗单药治疗 3 mg/kg、或者 240 mg 固定剂量每 2 周一次、或者 360 mg 固定剂量每 3 周一次、或 480 mg 每 4 周一次，可进行抗药抗体评估的 308 名中国患者中，19 名患者（6.2%）治疗中出现抗药抗体阳性，另有 3 名患者（1.0%）产生抗纳武利尤单抗的中和抗体阳性。

在中国 CA209672 研究中，在接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的中国患者中，有 25 名患者可进行纳武利尤单抗和伊匹木单抗抗药抗体评估，3 名患者（12%）治疗中出现纳武利尤单抗抗药抗体阳性，1 名患者产生抗纳武利尤单抗中和抗体阳性。无患者治疗中出现伊匹木单抗抗药抗体或抗伊匹木单抗中和抗体阳性。

无抗药抗体阳性患者出现过敏或输液相关反应。

### 中国临床研究

#### *CA209078*

在一项 3 期、随机、中国人群主导的开放性研究（CA209078）中评估了纳武利尤单抗 3 mg/kg 作为单药治疗晚期或转移性鳞状和非鳞状 NSCLC 的安全性和疗效。总计 504 名患者（其中包括 451 名中国患者）按 2:1 比例随机分组，接受纳武利尤单抗 3 mg/kg（n=338）60 分钟静脉给药，2 周一次，或多西他赛（n=166）75 mg/m<sup>2</sup>、每 3 周一次。

CA209078 研究中国患者的总体安全性特征与全球人群基本一致。

#### **【禁忌】**

对活性成份或【成份】所列的任何辅料存在超敏反应的患者。

#### **【注意事项】**

当纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗时，请在开始治疗前查阅伊匹木单抗的产品说明书。相比纳武利尤单抗单药治疗，纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗时，免疫相关性不良反应的发生率更高。多数免疫相关性不良反应经过适当的治疗后（包括给予皮质类固醇和治疗调整）可改善或缓解（参见【用法用量】）。

联合治疗时也报告过心脏和肺不良事件（包括肺栓塞）。应持续监测患者的心肺不良反应，并在治疗前以及治疗过程中定期监测提示电解质紊乱和脱水的临床症状、体征和实验室异常。若出现危及生命或复发性重度心肺不良反应，应停止纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗（参见【用法用量】）。

纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗可引起免疫相关性不良反应。应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月），因为不良反应可能在纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗期间或治疗停止后的任何时间发生。

对于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，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗并给予皮质类固醇。若使用皮质类固醇免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需至少 1 个月的时间逐渐减量至停药。快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了皮质类固醇但仍恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇性免疫抑制治疗。

在患者接受免疫抑制剂量的皮质类固醇或其他免疫抑制治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。在接受免疫抑制治疗的患者中，应使用预防性抗生素预防机会性感染。

若出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 免疫相关性肺炎

已经在纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到了重度肺炎或间质性肺病，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，如放射学改变（例如，局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）、呼吸困难和缺氧。应排除感染和疾病相关性病因。

对于 3 级或 4 级肺炎，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，应按照 2-4 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级（症状性）肺炎，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，按照 1 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 2-4 mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 免疫相关性结肠炎

已经在纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到重度腹泻或结肠炎（参见【不良反应】）。应监测患者是否有腹泻和其他结肠炎症状，如腹痛和粘液便或血样便。应排除感染和疾病相关性病因。皮质类固醇难治性免疫相关结肠炎患者中已有报道巨细胞病毒（CMV）感染/再激活。应当排除腹泻的感染性病因和其他病因，因此必须进行适当的实验室检查和其他检查。如果确诊为皮质类固醇难治性免疫相关结肠炎，应考虑在皮质类固醇治疗中添加替代免疫抑制剂或替代皮质类固醇治

疗。应在出现腹泻或结肠炎时进行粪便感染检查（包括 CMV、其他病毒病因学、培养物、艰难梭菌、寄生虫或虫卵），以排除感染或其他病因。

对于 4 级腹泻或结肠炎，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 3 级腹泻或结肠炎，应暂停纳武利尤单抗单药治疗，按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗单药治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，必须永久停止纳武利尤单抗单药治疗。若在纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到 3 级腹泻或结肠炎，需要永久停用并按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级腹泻或结肠炎，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。若有持续腹泻或结肠炎，应按照 0.5-1 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 免疫相关性肝炎

已经在纳武利尤单抗单药治疗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到重度肝炎（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肝炎的症状和体征，如转氨酶和总胆红素升高。应排除感染和疾病相关性病因。

对于 3 级或 4 级转氨酶或总胆红素升高，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，应按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级转氨酶或总胆红素升高，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。若该类实验室数值持续升高，应按照 0.5-1 mg/kg/天甲泼尼龙当量给予皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

在一项晚期肝细胞癌研究中有 262 名患者接受了纳武利尤单抗治疗，其中 23% 感染 HCV，25% 感染 HBV。慢性 HBV 感染患者需要同时应用有效的抗病毒治疗以维持病毒载量 < 100 IU/ml。根据这些数据，给予 HCV 或有效抗病毒治疗的 HBV 感染患者应用纳武利尤单抗治疗的安全性特征与非感染患者相似。

### 免疫相关性肾炎或肾功能障碍

已经在纳武利尤单抗单药治疗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到重度肾炎或肾功能障碍（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肾炎和肾功能障碍的症状和体征。多数无症状患者出现血清肌酐升高。应排除疾病相关性病因。

对于 4 级血清肌酐升高，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，并按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级或 3 级血清肌酐升高，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，按照 0.5-1 mg/kg/天甲泼尼龙当量给予皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 免疫相关性内分泌疾病

已经在纳武利尤单抗单药治疗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到重度内分泌病，包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全（包括继发性肾上腺皮质功能不全）、垂体炎（包括垂体功能减退）、糖尿病和糖尿病酮症酸中毒（参见【不良反应】）。

应监测患者是否有内分泌病和高血糖的临床症状和体征，以及是否有甲状腺功能改变（治疗开始时、治疗过程中定期以及临床评估提示需要时）。患者可能出现疲乏、头痛、精神状态改变、腹痛、不寻常的排便习惯和低血压，或可能类似于脑转移或基础疾病等其他病因的非特异性症状。除非鉴别到了其他病因，否则应考虑内分泌病的症状和体征具有免疫相关性。

对于有症状性甲状腺功能减退，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，应根据需要开始甲状腺激素替代治疗。对于症状性甲状腺功能亢进，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，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，也应考虑按照 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。应继续监测甲状腺功能，以确保采用适当的激素替代治疗。对于危及生命的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

对于症状性 2 级肾上腺功能不全，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，并根据需要开始生理性皮质类固醇替代治疗。对于重度（3 级）或危及生命（4 级）的肾上腺功能不全，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。应继续监测肾上腺功能和激素水平，以确保采用适当的皮质类固醇替代治疗。

对于症状性 2 级或 3 级垂体炎，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，并根据需要开始激素替代治疗。如果怀疑有垂体急性炎症，也应考虑按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。对于危及生命的（4 级）垂体炎，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。应继续监测垂体功能和激素水平，以确保采用适当的激素替代治疗。

对于症状性糖尿病，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，并根据需要开始胰岛素替代治疗。应继续监测血糖水平，以确保采用适当的胰岛素替代治疗。但对于危及生命的糖尿病，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 免疫相关性皮肤不良反应

在纳武利尤单抗治疗和纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗中观察到严重皮疹，纳武利尤单抗单药治疗中该事件较为少见。若出现 3 级皮疹，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，若出现 4 级皮疹，则停用。重度皮疹时，应使用 1-2 mg/kg/天甲泼尼龙当量给予高剂量皮质类固醇进行治疗。

已经观察到罕见的史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）病例，其中有些甚至出现死亡结局。如果出现 SJS 或 TEN 的症状或体征，应停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，将患者转至专科机构进行评估和治疗。如果患者在纳武利尤单抗使用中出现 SJS 或 TEN，建议永久停用纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

患者在既往接受其他抗癌免疫激动剂治疗中出现过严重或威胁生命的皮肤不良反应，应谨慎使用纳武利尤单抗。

### 其他免疫相关性不良反应

在不同剂量、给药方案和肿瘤类型的临床试验中，有小于 1% 的纳武利尤单抗单药治疗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗患者报告了以下免疫相关性不良反应：胰腺炎、葡萄膜炎、脱髓鞘、自身免疫性神经病变（包括面部和外展神经麻痹）、格林-巴利综合征（Guillain-Barré syndrome）、重症肌无力、肌无力综合征、无菌性脑膜炎、脑炎、胃炎、结节病、十二指肠炎、肌炎、心肌炎和横纹肌溶解症。纳武利尤单抗上市使用后已有伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）和甲状旁腺功能减退的病例报告。

对于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，应暂停纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗并给予皮质类固醇。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。若出现任何复发的重度免疫相关性不良反应及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合临床使用中已有肌肉毒性（肌炎、心肌炎和横纹肌溶解症）的报告，有些出现死亡结局。因为某些心肌炎病例可能无症状，所以对心肌炎的诊断需要高度警觉。因此，有心脏或心肺症状的患者应及时进行诊断检查和评估，同时要密切监测。对于心肌炎，肌钙蛋白是一项敏感的但不是确诊性的标记物。如果疑似出现心肌炎，应立即开始使用高剂量类固醇（强的松 1-2 mg/kg/天或甲泼尼龙 1-2 mg/kg/天），并立即进行心内科会诊，同时进行全面的诊断检查，包括心电图、肌钙蛋白和超声心动图等。根据心内科医生的指导可进行进一步检查，包括心脏磁共振成像。一旦确诊后，应暂停使用纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。对于 3 级心肌炎，应永久停用纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗（参见治疗调整方案，表 4）。

上市后接受 PD-1 抑制剂的患者，报告有实体器官移植排斥反应。接受纳武利尤单抗治疗会增加实体器官移植排斥的风险。在此类患者中应考虑纳武利尤单抗治疗的获益/可能的器官排斥风险。

对于既往接受过异体干细胞移植并随后接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的 cHL 患者，在上市后报道了快速发作和严重的移植物抗宿主病（GVHD），其中一些具有致命的结果（参见【不良反应】上市后经验）。

在纳武利尤单抗单药治疗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗中均观察到噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）。当纳武利尤单抗作为单药治疗或与伊匹木单抗联合给药时，应谨慎使用。如果确诊为 HLH，应停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，并开始 HLH 治疗。

## 输液反应

已经在纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗临床试验中观察到重度输液反应（参见【不良反应】）。如果出现重度或危及生命的输液反应，必须停止纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗，给予适当的药物治疗。出现轻或中度输液反应的患者在接受纳武利尤单抗或纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗时应给予密切监测，并依照输液反应预防的本地治疗指南预防用药。

## 疾病特异性注意事项

### 非小细胞肺癌

#### 新辅助治疗 NSCLC

基线体质状况评分 $\geq 2$ 、有自身免疫性疾病、有症状的间质性肺病、需要接受全身性免疫抑制剂治疗的情况、不可切除的或转移性疾病、既往接受过针对可切除疾病的抗癌治疗或者已知 EGFR 突变或间变性淋巴瘤激酶（ALK）易位的患者，在可切除的 NSCLC 的新辅助治疗的关键性研究中被排除入组（参见【临床试验】）。因无相关数据，该类人群应在认真衡量个体可能的获益/风险后谨慎使用纳武利尤单抗联合铂类药物化疗。

#### 接受化疗后治疗 NSCLC

基线体质状况评分 $\geq 2$ 、有活动性脑转移或自身免疫性疾病、症状性间质性肺病的患者，以及在进入研究前曾接受过全身性免疫抑制剂治疗的患者，排除在 NSCLC 临床试验之外（参见【药物相互作用】和【临床试验】）。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗。

### 胃/胃食管连接部腺癌

ECOG 体质状况评分 $\geq 2$  或 KPS $<70\%$ ，患有自身免疫性疾病、活动性脑转移（或软脑膜转移）、憩室炎、症状性胃溃疡、需要治疗的腹水或既往接受过全身性免疫抑制剂治疗的患者，排除在研究之外。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗。

### 恶性胸膜间皮瘤

患有原发性腹膜、心包、睾丸或鞘膜间皮瘤、间质性肺病、活动性自身免疫病、需要全身免疫抑制的医学病症和脑转移（除非手术切除或接受立体定向放疗，并且在入组前3个月内无进展）的患者被排除在一线治疗 MPM 的关键试验之外（参见【临床试验】）。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌

胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的临床研究中排除了已知人表皮生长因子受体 2（HER2）阳性，基线体能评分 $\geq 2$  且存在未经治疗的中枢神经系统转移的患者（见【临床试验】）。在缺乏数据的情况下，在这些人群中，应仔细考虑个体潜在的获益/风险，之后谨慎使用纳武利尤单抗与化疗联合治疗。

### 食管或胃食管连接部癌的辅助治疗

术前未接受同步放化疗(CRT)，存在 IV 期可切除疾病、自身免疫性疾病、需要使用皮质类固醇（ $> 10 \text{ mg/天}$ 强的松或当量）或其他免疫抑制药物进行全身治疗的任何疾

病的患者均从食管和胃食管连接部癌的临床研究中排除（参见【药物相互作用】和【临床试验】）。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗。

### 食管鳞状细胞癌

基线体能状态评分 $\geq 2$ 、存在任何并发脑转移史、患有活动性自身免疫性疾病、患有需要全身免疫抑制的医学病症或由于肿瘤明显侵袭食管肿瘤邻近器官而导致出血或瘘风险较高的患者被排除在一线治疗 ESCC 的临床试验之外（见章节[药物相互作用]和【临床试验】）。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗与化疗联合治疗。

### 药物类特异性警告和注意事项

*在沙利度胺类似物联合地塞米松用药方案中加入 PD-1 阻断抗体时，多发性骨髓瘤[未获批准的适应症]患者的死亡率增加*

在多发性骨髓瘤患者的随机临床试验中，向沙利度胺类似物联合地塞米松的给药方案（该方案未使用 PD-1 阻断抗体）中添加 PD-1 阻断抗体（包括纳武利尤单抗），结果显示死亡率增加。在对照临床试验之外，不建议在沙利度胺类似物联合地塞米松的方案基础上再联合 PD-1 阻断抗体用于多发性骨髓瘤患者的治疗。

### 控制钠摄入的患者

本品每毫升含 0.1 mmol（或 2.5 mg）钠。在对控制钠摄入的患者进行治疗时，应考虑这一因素。

### 对驾驶和操作机器能力的影响

基于药效学特性，纳武利尤单抗不可能影响驾驶和操作机器的能力。由于可能出现疲乏等不良反应（参见【不良反应】），因此，建议患者在驾驶或操作机器期间慎用本品，直至确定纳武利尤单抗不会对其产生不良影响。

### 配伍禁忌

在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其它医药产品经相同的静脉通道合并输注。

若内包装瓶密封破损或缺失，请勿使用。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠

尚无妊娠女性使用纳武利尤单抗的数据。动物研究已经显示具有胚胎胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知人 IgG4 会穿过胎盘屏障，而纳武利尤单抗是一种 IgG4；所以，纳武利尤单抗有可能会经母体传输至发育中的胎儿。不建议在妊娠期间、在不采用有效避孕措施的育龄期女性中使用纳武利尤单抗，除非临床获益大于潜在风险。应在最后一次应用纳武利尤单抗后至少 5 个月内采用有效避孕措施。

#### 哺乳

尚不清楚纳武利尤单抗是否会经人乳分泌。由于许多药品（包括抗体）会在人乳中分泌，因此，无法排除会对新生儿/婴儿造成风险。在考虑母乳喂养对孩子的益处以

及治疗对妇女的益处后，必须做出是停止母乳喂养还是停止纳武利尤单抗治疗的决定。

### 生育力

尚未进行评估纳武利尤单抗对生育力影响的研究。因此，纳武利尤单抗对男性和女性生育力的影响不详。

### **【儿童用药】**

尚未确立本品在 18 岁以下儿童中的安全性和疗效。

### **【老年用药】**

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量（参见【临床试验】和【药代动力学】）。在老年患者（≥65 岁）和年轻患者（<65 岁）间，未报告安全性或疗效总体上存在差异。

### **【药物相互作用】**

纳武利尤单抗是一种人单克隆抗体，尚未进行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纳武利尤单抗的药代动力学。

### 其他相互作用形式

#### 全身性免疫抑制

因可能干扰药效学活性，应避免在基线开始纳武利尤单抗治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。不过，为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始纳武利尤单抗治疗后使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。初步结果显示，纳武利尤单抗治疗开始后应用全身性免疫抑制治疗不会影响纳武利尤单抗疗效。

### **【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】**

#### **非小细胞肺癌**

#### 新辅助治疗可切除的（肿瘤直径≥4 cm 或淋巴结阳性）NSCLC

##### 1. 纳武利尤单抗联合化疗对比化疗的随机、3 期研究 (CA209816)

CA209816 是在可切除的 NSCLC 患者中进行的一项随机、开放性研究。此项试验纳入了经组织学确诊的 IB 期（≥4 cm）、II 期或 IIIA 期可切除的 NSCLC（根据第 7 版美国癌症联合会/国际抗癌联盟[AJCC/UICC]分期标准）、ECOG 体能状态评分为 0 或 1 且有可测量病灶（根据 RECIST 第 1.1 版）的患者。无论患者的肿瘤 PD-L1 状态如何，均可入选。有不可切除的或转移性 NSCLC、已知 EGFR 突变或 ALK 易位、存在≥2 级的周围神经病变、存在活动性自身免疫性疾病或需要使用全身性免疫抑制剂治疗的情况的患者，排除在研究之外。

患者随机接受以下治疗方案之一：

- 本品 360 mg 静脉注射给药 30 分钟，联合含铂双药化疗经静脉给药，每 3 周一次，最多 3 个周期，或者

- 含铂双药化疗经静脉给药，每3周一次，最多3个周期。

含铂双药化疗方案包括：紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 或 200 mg/m<sup>2</sup> 联合卡铂 AUC 5 或 AUC 6（任何组织学分型）；培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 联合顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>（非鳞状组织学分型）；吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> 或 1250 mg/m<sup>2</sup> 联合顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>（鳞状组织学分型）。含铂双药化疗方案组中还包括另外 2 种治疗方案：长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup> 或 30 mg/m<sup>2</sup> 联合顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>；多西他赛 60 mg/m<sup>2</sup> 或 75 mg/m<sup>2</sup> 联合顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>（任何组织学分型）。

随机化的分层因素包括肿瘤 PD-L1 表达水平（≥1% vs. <1% 或不确定）、疾病分期（IB/II vs. IIIA）和性别（男性 vs. 女性）。肿瘤评估在基线时进行一次，在术前 14 天内进行一次，术后前 2 年每 12 周进行一次，之后 3 年每 6 个月进行一次，之后 5 年每年评估一次，直至疾病复发或进展。主要疗效结局指标是基于盲态独立中心评估（BICR）评估的无事件生存期（EFS）和通过盲态独立病理评估（BIPR）的病理学完全缓解（pCR）。次要疗效结局指标为 OS。

总计 358 例患者被随机分配，接受纳武利尤单抗联合含铂双药化疗（n=179）或含铂双药化疗（n=179）。患者的中位年龄为 65 岁（范围：34-84 岁），51% 的患者年龄 ≥65 岁，7% 的患者年龄 ≥75 岁，50% 的患者为亚洲人，47% 的患者为白人，2% 的患者为黑人，71% 为男性。患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0（67%）或 1（33%）；肿瘤 PD-L1 表达水平 ≥1% 的患者为 50%，PD-L1 表达水平 <1% 的患者为 43%；疾病分期为 IB 的占 5%，IIA 期占 17%，IIB 期占 13%，IIIA 期占 64%；肿瘤组织学分型为鳞状细胞癌的占 51%，非鳞状细胞癌的占 49%；89% 的患者既往/目前吸烟。

纳武利尤单抗联合含铂双药化疗组中 83% 的患者接受了根治性手术，在含铂双药化疗组中为 75% 的患者。

此项研究显示了有统计学显著性的 EFS 和 pCR 改善。疗效结果如表 8 和图 1 中所示。

**表 8: 疗效结果 - CA209816**

	纳武利尤单抗联合含铂双药化疗 (n=179)	含铂双药化疗 (n=179)
<b>通过 BICR 评估的无事件生存期 (EFS)</b>		
事件 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
中位值 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)
风险比 <sup>b</sup> (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
分层对数秩检验 p 值 <sup>c</sup>	0.0052	
12 个月时的发生率 (95% CI)	76.1 (68.8, 81.9)	63.4 (55.3, 70.4)
24 个月时的发生率 (95% CI)	63.8 (55.7, 70.9)	45.3 (37.0, 53.2)
<b>根据 BIPR 评估的病理学完全缓解 (pCR)</b>		
pCR 患者人数	43	4
pCR 率 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
估计的治疗差异 (95% CI) <sup>e</sup>	21.6 (15.1, 28.2)	
p 值 <sup>f</sup>	<0.0001	

EFS 随访期最短为 21 个月。

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 估计值。

<sup>b</sup> 基于分层的 Cox 比例风险模型。

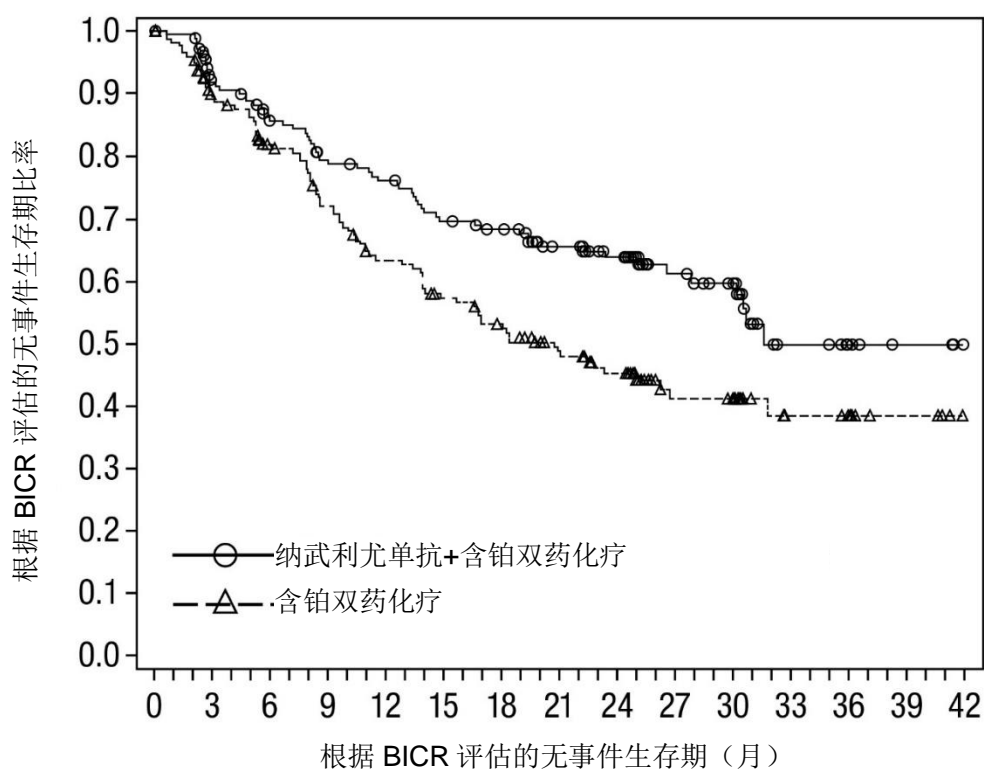
<sup>c</sup> 基于分层的对数秩检验。临界显著性水平：p 值 <0.0262。

<sup>d</sup> 基于 Clopper and Pearson 方法。

e 分层因素校正的差异基于 Cochran-Mantel-Haenszel 加权方法。

f 基于分层 CMH 检验。

图 1: 无事件生存期 - CA209816



有风险的受试者人数

纳武利尤单抗+含铂双药化疗

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

含铂双药化疗

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

在进行 EFS 分析时，26% 的患者已死亡。预设的 OS 中期分析结果为 HR 0.57 (95% CI: 0.38, 0.87)，未跨越统计学意义的边界。

## 鳞状 NSCLC

### 2. 与多西他赛比较的随机、3 期研究 (CA209017)

在一项 3 期、随机、开放性研究 (CA209017) 中评估了纳武利尤单抗 3 mg/kg 作为单药治疗晚期或转移性鳞状 NSCLC 的安全性和疗效。研究中纳入了一种含铂两药化疗方案治疗过程中或治疗后出现疾病进展且 ECOG 体质状况评分为 0 或 1 的患者 (18 岁或以上)。无论患者的肿瘤 PD-L1 状态如何，均可入选。存在活动性自身免疫性疾病、症状性间质性肺病或活动性脑转移患者，排除在研究之外。如果在入选前至少 2 周其神经系统症状已经恢复至基线水平、停用皮质类固醇或者按照 <10 mg/天强的松当量的剂量稳定治疗或减少剂量，则接受过治疗的脑转移患者有资格参加。

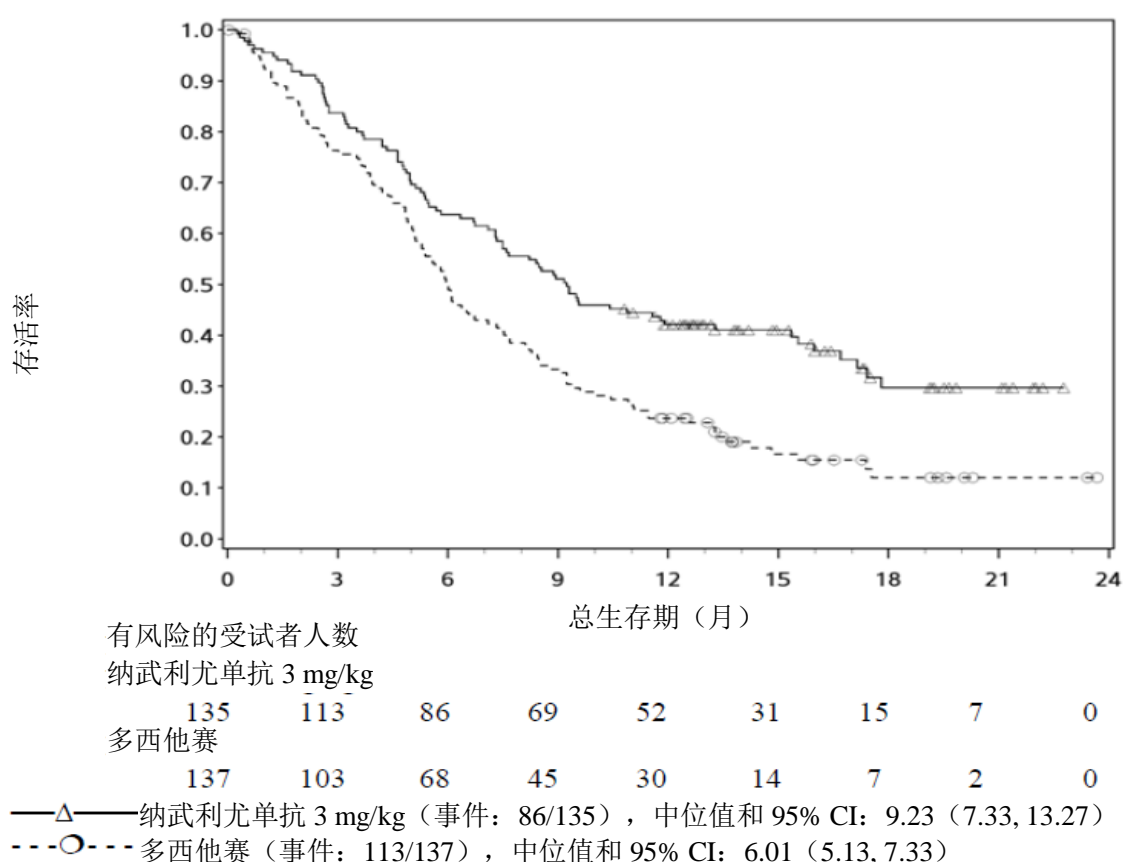
将总计 272 名患者随机分组，接受纳武利尤单抗 3 mg/kg (n = 135) 60 分钟静脉给药，2 周一一次，或多西他赛 (n = 137) 75 mg/m<sup>2</sup>、3 周一一次。只要观察到临床获益，持

续进行治疗，或者直至患者不再能够耐受治疗。于随机分组后 9 周依照 RECIST 1.1 版进行肿瘤评估，并在之后每 6 周评估一次。主要疗效结局评估指标是总生存期（OS）。关键的次要疗效结局评估指标是研究者评价的客观缓解率（ORR）和无进展生存期（PFS）。此外，使用肺癌症状评分（LCSS）平均症状负荷指数和 EQ-5D 视觉类比量表（EQ-VAS）评估了症状改善和总体健康状况。

两组间的基线特征基本均衡。中位年龄为 63 岁（范围：39-85），其中 44% ≥65 岁，11% ≥75 岁。大多数患者是白人（93%）和男性（76%）。31% 的患者将疾病进展报告为其最近所用既往方案的最佳缓解，45% 在完成其最近既往方案后 3 个月内接受了纳武利尤单抗治疗。基线 ECOG 体质状况评分为 0（24%）或 1（76%）。

总生存期的 Kaplan-Meier 曲线见图 2 所示。

图 2: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（CA209017）



在各患者亚组间，一致证明了观察到的 OS 获益。无论患者的肿瘤是指定的 PD-L1 阴性还是 PD-L1 阳性（肿瘤细胞膜表达临界值为 1%、5% 或 10%），均观察到了生存获益。不过，尚未完全阐明这一生物标志物（肿瘤 PD-L1 表达）的作用。在最少 24.2 个月随访期间各亚组间一致证明了 OS 获益。

研究 CA209017 中包含的 ≥75 岁患者人数有限（纳武利尤单抗组 11 名，多西他赛组 18 名）。纳武利尤单抗显示 OS（HR=1.85；95% CI：0.76, 4.51）、PFS（HR=1.76；95% CI：0.77, 4.05）和 ORR（9.1% 相对于 16.7%）在数值上无明显获益。由于样本量小，无法根据这些数据得出确切的结论。

疗效结果见表 9 所示。

**表 9: 疗效结果 (CA209017)**

	纳武利尤单抗 (n=135)	多西他赛 (n=137)
<b>主要分析</b>		
最短随访期: 10.6 个月		
<b>总生存期</b>		
事件	86 (63.7%)	113 (82.5%)
风险比		0.59
96.85% CI		(0.43, 0.81)
P 值		0.0002
中位值 (95% CI), 月	9.23 (7.33, 13.27)	6.01 (5.13, 7.33)
12 个月时的总生存率 (95% CI)	42.1 (33.7, 50.3)	23.7 (16.9, 31.1)
<b>确认的客观缓解</b>	27 (20.0%)	12 (8.8%)
(95% CI)	(13.6, 27.7)	(4.6, 14.8)
比值比 (95% CI)		2.64 (1.27, 5.49)
P 值		0.0083
完全缓解 (CR)	1 (0.7%)	0
部分缓解 (PR)	26 (19.3%)	12 (8.8%)
疾病稳定 (SD)	39 (28.9%)	47 (34.3%)
<b>中位缓解持续时间</b>		
月 (范围)	未达到(2.9 - 20.5 <sup>+</sup> )	8.4 (1.4 <sup>+</sup> - 15.2 <sup>+</sup> )
<b>中位至缓解时间</b>		
月 (范围)	2.2 (1.6 - 11.8)	2.1 (1.8 - 9.5)
<b>无进展生存期</b>		
事件	105 (77.8%)	122 (89.1%)
风险比		0.62
95% CI		(0.47, 0.81)
P 值		< 0.0004
中位值 (95% CI), 月	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)
12 个月时的无进展生存率 (95% CI)	20.8 (14.0, 28.4)	6.4 (2.9, 11.8)
<b>更新分析</b>		
最短随访期: 24.2 个月		
<b>总生存期<sup>a</sup></b>		
事件	110 (81.4%)	128 (93.4%)
风险比		0.62
95% CI		(0.47, 0.80)
24 个月时的总生存率 (95% CI)	22.9 (16.2, 30.3)	8 (4.3, 13.3)
<b>确认的客观缓解</b>	20.0%	8.8%
(95% CI)	(13.6, 27.7)	(4.6, 14.8)
<b>中位缓解持续时间</b>		
月 (范围)	25.2 (2.9 - 30.4)	8.4 (1.4 <sup>+</sup> , 18.0 <sup>+</sup> )
<b>无进展生存期</b>		
24 个月时的无进展生存率 (95% CI)	15.6 (9.7, 22.7)	所有患者均出现疾病进展, 进行了删失, 或者失访。
<b>更新分析</b>		
最短随访期: 62.6 个月		
<b>总生存期<sup>a</sup></b>		
事件	118 (87.4%)	133 (97.1%)
风险比		0.62
95% CI		(0.48, 0.79)

**表 9: 疗效结果 (CA209017)**

	纳武利尤单抗 (n=135)	多西他赛 (n=137)
60个月时的总生存率 (95% CI)	12.3 (7.4, 18.5)	3.6 (1.4, 7.8)
确认的客观缓解 (95% CI)	20.0% (13.6, 27.7)	8.8% (4.6, 14.8)
中位缓解持续时间 月 (范围)	25.2 (2.9-70.6 <sup>+</sup> )	7.5 (0.0 <sup>+</sup> -18.0 <sup>+</sup> )
无进展生存期		所有患者均出现疾病进展, 进行了删失, 或者失访。
60个月时的无进展生存率 (95% CI)	9.4 (4.8, 15.8)	

<sup>a</sup> 随机至多西他赛组的 6 名患者 (4%) 交叉接受了纳武利尤单抗治疗。<sup>+</sup>表示删失观察。

根据 LCSS 测量时, 纳武利尤单抗组 (18.5%) 和多西他赛组 (21.2%) 的疾病相关症状改善发生率相似。在两个治疗组中, 平均 EQ-VAS 随着时间的推移增高, 表明仍在治疗的患者具有更好的总体健康状况。

## 非鳞状 NSCLC

### 3. 与多西他赛比较的随机、3 期研究 (CA209057)

在一项 3 期、随机、开放性研究 (CA209057) 中评估了纳武利尤单抗 3 mg/kg 作为单药治疗晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的安全性和疗效。研究中纳入了一种既往含铂两药化疗方案 (可能包含维持治疗) 治疗过程中或治疗后出现疾病进展且 ECOG 体质状况评分为 0 或 1 的患者 (18 岁或以上)。已知 EGFR 突变或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 易位的患者还允许曾经使用过酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗。无论患者的肿瘤 PD-L1 状态如何, 均可入选。存在活动性自身免疫性疾病、症状性间质性肺病或活动性脑转移患者, 排除在研究之外。如果在入选前至少 2 周其神经系统症状已经恢复至基线水平、停用皮质类固醇或者按照 <10 mg/天强的松当量的剂量稳定治疗或减少剂量, 则接受过治疗的脑转移患者有资格参加。

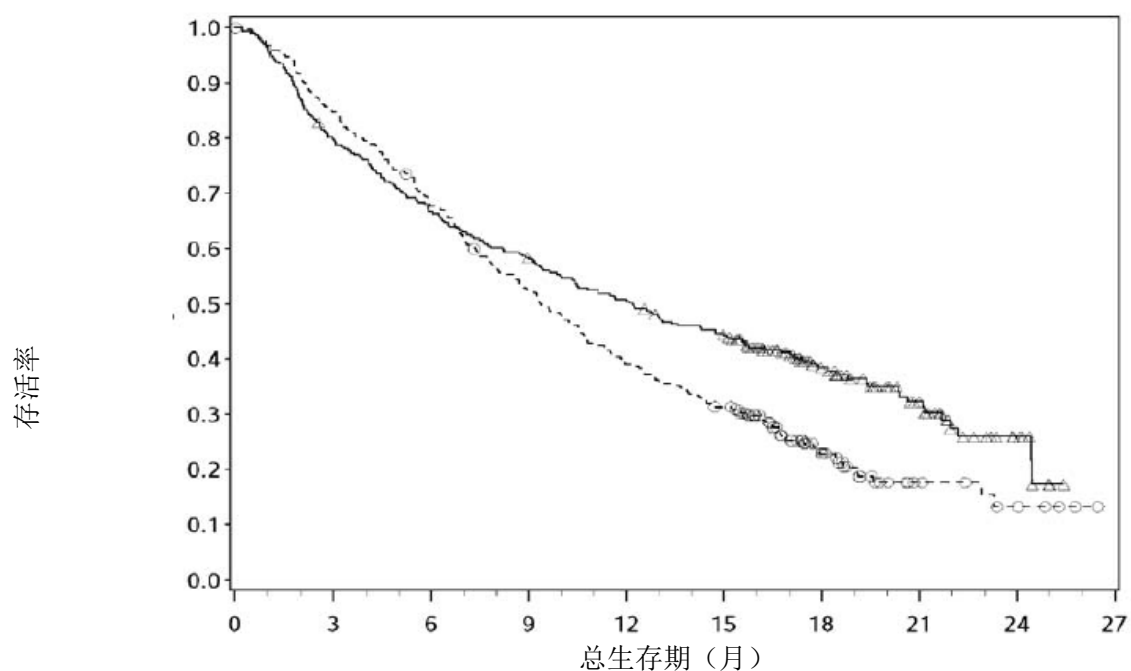
将总计 582 名患者随机分组, 接受纳武利尤单抗 3 mg/kg (n = 292) 60 分钟静脉给药, 2 周一次, 或多西他赛 (n = 290) 75 mg/m<sup>2</sup>、3 周一次。只要观察到临床获益, 持续进行治疗, 或者直至患者不再能够耐受治疗。依照 1.1 版 RECIST 进行肿瘤评估。主要疗效结局评估指标是 OS。关键的次要疗效结局评估指标是研究者评价的 ORR 和 PFS。进行额外的预定亚组分析以评估 1%、5% 和 10% 预定水平下对肿瘤 PD-L1 表达的疗效。在预定分析中, 因区间内的样本量小, 未依照不同的 PD-L1 表达水平区间进行评估。

随机分组前, 系统地采集研究前肿瘤组织样本, 以根据肿瘤 PD-L1 表达情况进行预先计划的疗效分析。采用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 检测肿瘤 PD-L1 表达。

中位年龄为 62 岁 (范围: 21-85), 其中 34% ≥65 岁, 7% ≥75 岁。大多数患者是白人 (92%) 和男性 (55%)。基线 ECOG 体质状况评分为 0 (31%) 或 1 (69%)。79% 的患者为曾经/目前吸烟者。

总生存期的 Kaplan-Meier 曲线见图 3 所示。

图 3: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (CA209057)



有风险的受试者人数

纳武利尤单抗 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

多西他赛

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— 纳武利尤单抗 3 mg/kg (事件: 190/292), 中位值和 95% CI: 12.19 (9.66, 14.98)

---○--- 多西他赛 (事件: 223/290), 中位值和 95% CI: 9.36 (8.05, 10.68)

试验证明, 当观察到 413 例事件时 (最终分析时 93% 的计划事件数) 进行预定的中期分析时, 随机分配至纳武利尤单抗组的患者与多西他赛组患者相比, OS 出现统计学显著性改善。疗效结果见表 10 所示。

表 10: 疗效结果 (CA209057)

	纳武利尤单抗 (n=292)	多西他赛 (n=290)
预先设定的中期分析 最短随访期: 13.2 个月		
<b>总生存期</b>		
事件	190 (65.1%)	223 (76.9%)
风险比 <sup>a</sup>		0.73
95.92% CI		(0.59, 0.89)
p 值 <sup>b</sup>		0.0015
中位值 (95% CI), 月	12.19 (9.66, 14.98)	9.36 (8.05, 10.68)
12 个月时的总生存率 (95% CI)	50.5 (44.6, 56.1)	39.0 (33.3, 44.6)
<b>确认的客观缓解</b>	56 (19.2%)	36 (12.4%)
(95% CI)	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
比值比 (95% CI)		1.68 (1.07, 2.64)
p 值		0.0246
完全缓解 (CR)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
部分缓解 (PR)	52 (17.8%)	35 (12.1%)
疾病稳定 (SD)	74 (25.3%)	122 (42.1%)

**表 10: 疗效结果 (CA209057)**

	纳武利尤单抗 (n=292)	多西他赛 (n=290)
中位缓解持续时间 月 (范围)	17.15 (1.8, 22.6 <sup>+</sup> )	5.55 (1.2 <sup>+</sup> , 15.2 <sup>+</sup> )
中位至缓解时间 月 (范围)	2.10 (1.2, 8.6)	2.61 (1.4, 6.3)
无进展生存期 事件	234 (80.1%)	245 (84.5%)
风险比		0.92
95% CI		(0.77, 1.11)
p 值		0.3932
中位值 (95% CI), 月	2.33 (2.17, 3.32)	4.21 (3.45, 4.86)
12 个月时的无进展生存率 (95% CI)	18.5 (14.1, 23.4)	8.1 (5.1, 12.0)
<b>更新的分析</b>		
最短随访期: 24.2 个月		
总生存期 <sup>c</sup> 事件	228 (78.1%)	247 (85.1%)
风险比 <sup>a</sup>		0.75
95% CI		(0.63, 0.91)
24 个月时的总生存率 (95% CI)	28.7 (23.6, 34.0)	15.8 (11.9, 20.3)
确认的客观缓解 95% CI	19.2% (14.8, 24.2)	12.4% (8.8, 16.8)
中位缓解持续时间 月 (范围)	17.2 (1.8 - 33.7 <sup>+</sup> )	5.6 (1.2 <sup>+</sup> , 16.8)
无进展生存期 24 个月时的无进展生存率 (95% CI)	11.9 (8.3, 16.2)	1.0 (0.2, 3.3)
<b>更新的分析</b>		
最短随访期: 62.7 个月		
总生存期 <sup>d</sup> 事件	250 (85.6%)	279 (96.2%)
风险比 <sup>a</sup>		0.70
95% CI		(0.58, 0.83)
60 个月时的总生存率 (95% CI)	14.0 (10.2, 18.3)	2.1 (0.9, 4.4)
确认的客观缓解 95% CI	19.5% (15.1, 24.5)	12.4% (8.8, 16.8)
中位缓解持续时间 月 (范围)	17.2 (1.8-70.4 <sup>+</sup> )	5.6 (0.0 <sup>+</sup> -33.4)
无进展生存期 60 个月时的无进展生存率 (95% CI)	7.5 (4.5, 11.4)	所有患者均出现疾病进展, 进行了删失, 或者失访。

<sup>a</sup> 来自分层比例风险模型。

<sup>b</sup> P 值是衍生自对数秩检验 (按照既往维持治疗和治疗线数分层的); 对应的 O'Brien-Fleming 疗效临界显著性水平为 0.0408。

<sup>c</sup> 随机至多西他赛组的 16 名患者 (6%) 交叉接受了纳武利尤单抗治疗。

<sup>d</sup> 随机至多西他赛组的 17 名患者 (6%) 交叉接受了纳武利尤单抗治疗。

<sup>+</sup> 表示删失观察。

在纳武利尤单抗组 79% 的患者和多西他赛组 77% 的患者中检测到了可量化的肿瘤 PD-L1 表达。在 ≥1% (53% 相对于 55%)、≥5% (41% 相对于 38%) 或 ≥10% (37% 相对

于 35%) 每一预定的肿瘤 PD-L1 表达水平下, 两个治疗组 (纳武利尤单抗相对于多西他赛) 间的肿瘤 PD-L1 表达水平均衡。

所有预定表达水平下, 纳武利尤单抗组有肿瘤 PD-L1 表达的患者显示发生生存期改善的可能大于多西他赛组, 而在低或无肿瘤 PD-L1 表达的患者中, 生存期与多西他赛组相似。就 ORR 而言, PD-L1 表达增高与更高的 ORR 有关。相比总人群, 在无 PD-L1 表达患者 (18.3 个月相对于 5.6 个月) 和 PD-L1 表达患者 (16.0 个月相对于 5.6 个月) 中, 纳武利尤单抗的中位缓解持续时间大于多西他赛。

表 11 总结了肿瘤不同 PD-L1 表达的 ORR 和 OS 结果。

**表 11: 肿瘤不同 PD-L1 表达的 ORR 和 OS (CA209057)**

PD-L1 表达	纳武利尤单抗	多西他赛	
<b>肿瘤不同 PD-L1 表达的 ORR</b>			
最短随访期: 13.2 个月			
<1%	10/108 (9.3%) 95% CI: 4.5, 16.4	15/101 (14.9%) 95% CI: 8.6, 23.3	0.59 (0.22, 1.48)
≥1%	38/123 (30.9%) 95% CI: 22.9, 39.9	15/123 (12.2%) 95% CI: 7.0, 19.3	3.22 (1.60, 6.71)
≥1% 至 <10% <sup>a</sup>	6/37 (16.2%) 95% CI: 6.2, 32.0	5/44 (11.4%) 95% CI: 3.8, 24.6	1.51 (0.35, 6.85)
≥10% 至 <50% <sup>a</sup>	5/20 (25.0%) 95% CI: 8.7, 49.1	7/33 (21.2%) 95% CI: 9.0, 38.9	1.24 (0.26, 5.48)
≥50% <sup>a</sup>	27/66 (40.9%) 95% CI: 29.0, 53.7	3/46 (6.5%) 95% CI: 1.4, 17.9	9.92 (2.68, 54.09)
<b>肿瘤不同 PD-L1 表达的 OS</b>			
最短随访期: 13.2 个月			
事件数 (患者人数)			未分层的风险比 (95% CI)
<1%	77 (108)	75 (101)	0.90 (0.66, 1.24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0.59 (0.43, 0.82)
≥1% 至 <10% <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1.33 (0.79, 2.24)
≥10% 至 <50% <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0.61 (0.30, 1.23)
≥50% <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0.32 (0.20, 0.53)
<b>更新的分析</b>			
最短随访期: 24.2 个月			
<1%	91 (108)	86 (101)	0.91 (0.67, 1.22)
≥1%	87 (123)	103 (123)	0.62 (0.47, 0.83)
<b>更新的分析</b>			
最短随访期: 62.7 个月			
<1%	100 (109)	96 (101)	0.87 (0.66, 1.16)
≥1%	96 (122)	119 (123)	0.55 (0.42, 0.73)

<sup>a</sup> Post-hoc 分析; 因亚组样本量小, 应谨慎解释结果, 分析时, 未在 10% 或 50% 表达水平下对 PD-L1 IHC 28-8 pharma Dx 检测方法进行分析验证。

在亚组分析中, 从未吸烟者或肿瘤携带有 EGFR 活化突变的患者中, 并未显示相比多西他赛有生存期获益; 不过, 因患者人数少, 无法根据这些数据得出确切的结论。

## 鳞状和非鳞状 NSCLC

### 4. 与多西他赛比较的随机、3 期研究 (CA209078)

在一项 3 期、随机、开放性研究 (CA209078) 中评估了纳武利尤单抗 3 mg/kg 作为单药治疗晚期或转移性鳞状和非鳞状 NSCLC 的安全性和疗效。排除了在非鳞状

NSCLC 有 EGFR 突变的患者，或已知 ALK 易位的患者。研究中纳入一种既往含铂两药化疗方案治疗过程中或治疗后出现疾病进展且 ECOG 体质状况评分为 0 或 1 的患者（18 岁或以上）。无论研究前患者肿瘤的 PD-L1 表达状态如何，均可入选，并按 PD-L1 表达进行分层（1% 临界值）。接受过治疗的脑转移患者，如果在入选前至少 2 周其神经学病情已经恢复至基线水平、停用皮质类固醇或者按照 <10 mg/天强的松当量的剂量稳定治疗或减少剂量，则可以入组。

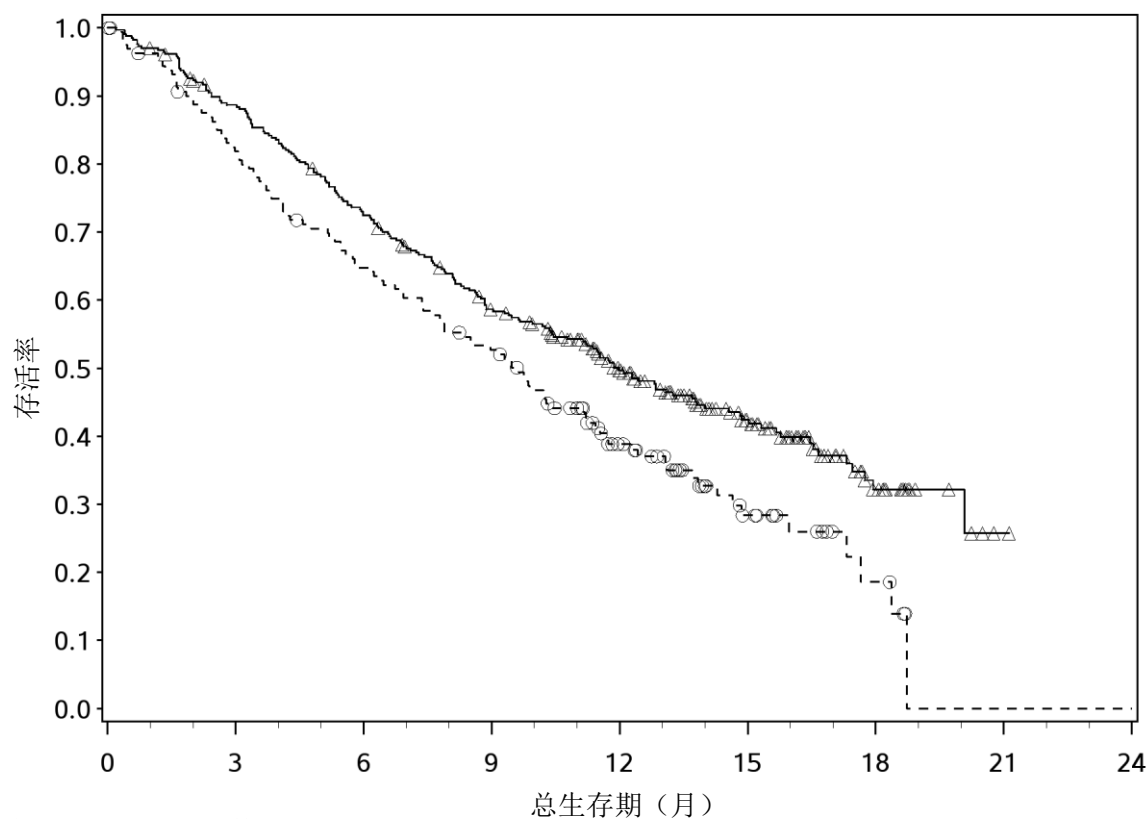
总计 504 名患者按 2:1 比例随机分组，接受纳武利尤单抗 3 mg/kg（n = 338）60 分钟静脉给药，2 周一次，或多西他赛（n = 166）75 mg/m<sup>2</sup>、3 周一次。治疗持续进行，只要观察到临床获益，或直至患者不能耐受治疗。随机之后每 6 周一次进行肿瘤评估（依照 RECIST 版本 1.1）。主要疗效结局评估指标是 OS。关键的次要疗效结局评估指标是研究者评价的 ORR、PFS 和 TTF（至治疗失败的时间）。此外，分别使用肺癌症状评分（LCSS）平均症状负荷指数和 EQ-5D 视觉类比量表（EQ-VAS）评估了症状改善和总体健康状况。

两组间的基线特征基本均衡。中位年龄为 60.0 岁（范围：27-78），其中 25.2% ≥65 岁，2.4% ≥75 岁。大多数患者是中国人（90.7%）和男性（78.8%）。所有入组患者中有 20.6% 的疾病进展报告为其最近所用既往方案的最佳缓解，53.6% 在完成其最近既往方案后 3 个月内接受了纳武利尤单抗或多西他赛。基线 ECOG 体质状况评分为 0（13.5%）或 1（86.3%）。39.1% 为鳞癌，70.2% 为目前吸烟者或曾经吸烟者，50.0% 为 PD-L1 表达者。

该研究证实，在预先设定的期中分析即观察到 301 个事件（占最终分析计划事件数的 79%）时，相较于多西他赛组，随机至纳武利尤单抗组患者的总生存期有统计学意义的改善。

总生存期的 Kaplan-Meier 曲线如图 4 所示。

图 4: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (CA209078)



有风险的受试者人数

纳武利尤单抗 3 mg/kg

338 295

多西他赛

166 130

—△— 纳武利尤单抗 3 mg/kg (事件: 192/338), 中位值和 95% CI: 11.99 (10.35, 14.00)

--○-- 多西他赛 (事件: 109/166), 中位值和 95% CI: 9.63 (7.62, 11.24)

纳武利尤单抗 3 mg/kg 对比多西他赛- 风险比 (95% CI): 0.68 (0.54, 0.87), p-值: 0.0017

最短随访 8.8 个月时, 纳武利尤单抗组的总生存期优于多西他赛组, 风险比 (HR) 为 0.68 [95% CI: 0.54, 0.87], 分层对数秩检验 p 值为 0.0017。纳武利尤单抗组和多西他赛组的中位 OS 分别为 11.99 个月 (95% CI: 10.35-14.00) 和 9.63 个月 (95% CI: 7.62-11.24)。疗效结果见表 12 所示。

**表 12: 疗效结果 (CA209078)**

	纳武利尤单抗 (n = 338)	多西他赛 (n =166)
<b>ITT 人群</b>		
<b>总生存期</b>		
事件, n (%)	192(56.8%)	109 (65.7%)
风险比 <sup>a</sup>		0.68
95% CI		(0.54, 0.87)
p-值		0.0017 <sup>b</sup>
中位值 (95% CI), 月	11.99 (10.35 - 14.00)	9.63 (7.62- 11.24)
6 个月时的总生存率 (95% CI)	72.4 (67.3, 76.9)	64.8 (56.8, 71.6)
12 个月时的总生存率 (95% CI)	49.7 (44.1, 55.0)	38.8 (31.1, 46.5)
<b>确认的客观缓解</b>		
(95% CI)	56 (16.6%) (12.8, 21.0)	7 (4.2%) (1.7, 8.5)
比值比 (95% CI)		4.42 (1.99, 9.85)
p-值		0.00000125 <sup>c</sup>
完全缓解 (CR)	1 (0.3%)	0
部分缓解 (PR)	55 (16.3%)	7 (4.2%)
疾病稳定 (SD)	121 (35.8%)	77 (46.4%)
<b>中位缓解持续时间</b>		
月 (最小,最大)	NA (2.3, 19.2 <sup>+</sup> )	5.29 (2.2 <sup>+</sup> , 8.6 <sup>+</sup> )
<b>无进展生存期</b>		
事件	270 (79.9%)	134 (80.7%)
风险比		0.77
95% CI		(0.62, 0.95)
p-值		0.0147 <sup>b</sup>
中位值 (95% CI), 月	2.76 (2.37, 3.35)	2.76 (1.64, 2.92)
6 个月时的无进展生存率 (95% CI)	28.9 (24.0, 33.9)	22.7 (16.0, 30.1)

NA=未获得

<sup>a</sup> 来自分层 Cox 比例风险模型

<sup>b</sup> P-值衍生自分层对数秩检验

<sup>c</sup> P-值衍生自分层 CMH 检验

<sup>+</sup> 表示删失观察

经过超过两年的长期随访（最短随访时间 25.9 个月），在 CA209078 研究，纳武利尤单抗相比于多西他赛，继续证实了具有临床意义的 OS 的改善，OS 的风险比 0.75（95% CI: 0.61, 0.93）。两年 OS 率在纳武利尤单抗组是 28%、多西他赛是 18%。

在 90.5% 的纳武利尤单抗组患者以及 91% 的多西他赛组患者检出可量化的肿瘤 PD-L1 表达。在各个预先定义的肿瘤 PD-L1 表达水平，<1%（45.1% vs 44.4%）和 ≥1%（54.9 vs. 55.6%），肿瘤 PD-L1 表达水平在两个治疗组（纳武利尤单抗 vs 多西他赛）间均衡。

在所有定义的肿瘤 PD-L1 表达亚组均证明了相比多西他赛，纳武利尤单抗改善生存期的可能性更大。

表 13: 不同肿瘤 PD-L1 表达、不同组织学的 OS 结果总结, 最短随访 8.8 个月 (CA209078)

PD-L1 表达	纳武利尤单抗	多西他赛	
OS (ITT)	事件数 (患者人数)		未分层的风险比 (95% CI)
<1%	78 (138)	44 (67)	0.75 (0.52, 1.09)
中位值 (95% CI), 月	11.37 (8.84, 16.46)	10.25 (7.62, 13.11)	
≥1%	98 (168)	58 (84)	0.62 (0.45, 0.87)
中位值 (95% CI), 月	12.29 (10.18, 14.00)	7.89 (5.32, 9.86)	
OS (非鳞状)			
<1%	51 (86)	29 (41)	0.78 (0.49, 1.24)
中位值 (95% CI), 月	9.95 (8.08, 14.85)	10.25 (7.62, 14.65)	
≥1%	53 (97)	31 (47)	0.67 (0.43, 1.04)
中位值 (95% CI), 月	12.29 (9.03, 15.31)	8.97 (4.11, 11.73)	
OS (鳞状)			
<1%	27 (52)	15 (26)	0.71 (0.38, 1.33)
中位值 (95% CI), 月	11.76 (8.28, NA)	9.46 (2.66, NA)	
≥1%	45 (71)	27 (37)	0.52 (0.32, 0.86)
中位值 (95% CI), 月	12.29 (8.08, 14.00)	7.79 (4.27, 11.43)	

## 头颈部鳞状细胞癌

### 5. 与研究选择药物比较的随机、3 期研究 (CA209141)

在一项 3 期、随机 (2:1)、开放性研究 (CA209141) 中评估了纳武利尤单抗单药治疗转移性或复发性头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 的安全性和疗效。研究纳入了经组织学证实的复发性或转移性 SCCHN (口腔、咽、喉)、III/IV 期, 不适合局部根治性治疗 (手术或放疗, 联合或不联合化疗) 且在接受含铂治疗期间或之后 6 个月内出现疾病进展且 ECOG 体质状况评分为 0 或 1 的患者 (≥18 岁)。既往含铂治疗可用在辅助治疗、新辅助治疗、原发疾病治疗、复发性或转移性的情况下。无论患者的肿瘤 PD-L1 或人乳头瘤病毒 (HPV) 状态如何, 均可入选。存在活动性自身免疫性疾病、需要免疫抑制剂治疗的疾病、复发性或转移性鼻咽癌、原发性部位不详的鳞状细胞癌、唾液腺或非鳞状组织学来源的肿瘤 (例如, 粘膜黑色素瘤) 以及活动性脑或软脑膜转移的患者, 排除在研究之外。接受过治疗的脑转移患者, 如果在入选前至少 2 周其神经系统症状已经恢复至基线水平、停用皮质类固醇或者按照 <10 mg/天强的松当量的剂量稳定治疗或减少剂量, 则有资格参加。

将总计 361 例患者随机分组, 试验组接受纳武利尤单抗 3 mg/kg (n = 240) 60 分钟静脉给药, 2 周一一次, 对照组 (研究者选择的药物) 接受西妥昔单抗 (n = 15), 400 mg/m<sup>2</sup> 负荷剂量, 然后 250 mg/m<sup>2</sup>, 每周一次, 或者甲氨蝶呤 (n = 52) 40 至 60 mg/m<sup>2</sup> 每周一次, 或者多西他赛 (n = 54) 30 至 40 mg/m<sup>2</sup>, 每周一次。随机化按既往是否接受过西妥昔单抗治疗分层。只要观察到临床获益, 治疗将持续直至患者不再能够耐受治疗。于随机分组后 9 周依照 RECIST 1.1 版进行肿瘤评估, 并在之后每 6 周评估一次。如果患者有临床获益且根据研究者的判定可以耐受研究药物, 则允许接受纳武利尤单抗治疗的患者在首次出现研究者评估符合 RECIST 1.1 版定义的疾病进展时继续治疗。主要疗效指标是所有随机化患者的 OS。关键次要疗效指标是研究者评估的 PFS 和 ORR。根据肿瘤 PD-L1 表达水平, 进行预设的亚组疗效分析。

两组间的基线特征基本均衡。中位年龄为 60 岁 (范围: 28-83), 其中 31% ≥ 65 岁,

5%≥75 岁；83%是男性，83%是白人，12%是亚洲人，4%是黑人。基线 ECOG 体质状况评分为 0（20%）或 1（78%），77%为曾经/当前吸烟者，90%患有 IV 期疾病，66%患有两个或多个病灶，45%的病人只接受了一线既往全身性治疗，其余 55%接受了两线或更多线的既往全身性治疗。经研究者评估原发部位是口咽癌的患者需接受 HPV 检测（通过 p16 免疫组织化学 [IHC] 测定），25%的入组患者 HPV p16 呈阳性。

随机分组前，系统地采集肿瘤组织样本，以根据肿瘤 PD-L1 表达（采用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 检测）情况进行预先计划的疗效分析。在整个研究人群中，76.2%（275/361）的患者具有可量化的 PD-L1 表达。在具有可量化结果的 275 例患者中，57.8%（159/275）为 PD-L1 阳性 SCCHN，定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞≥1%，42.2%（116/275）为 PD-L1 阴性 SCCHN，定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞<1%。PD-L1 阳性患者的比例在两个治疗组间均衡（纳武利尤单抗 vs 研究者选择的药物：55.8% vs. 61.2%）。

预先设定的期中分析（最终分析时 78%的计划事件数）结果显示：在 PD-L1 阳性的患者中，相较于对照组（研究者选择的药物），随机分配至纳武利尤单抗组患者的 OS 具有显著改善，OS 的风险比为 0.55（95% CI: 0.36, 0.83），纳武利尤单抗组和对照组的中位 OS 分别为 8.7 和 4.6 个月。CA209141 研究的疗效结果如表 14 所示。肿瘤 PD-L1 表达≥1%患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线如图 5 所示。

**表 14: CA209141 研究的疗效结果**

	纳武利尤单抗 N = 240	研究者选择的治疗 N = 121
<b>总生存期 (所有随机受试者)</b>		
事件, n (%)	133 (55.4)	85 (70.2)
分层的对数秩检验 p 值 <sup>a</sup>		0.0101
风险比 (97.73% CI) <sup>b, c</sup>		0.70 (0.51, 0.96)
中位值 (95% CI), 月 <sup>d</sup>	7.49 (5.49, 9.10)	5.06 (4.04, 6.05)
6 个月时的生存率 (95% CI), % <sup>d</sup>	55.6 (48.9, 61.8)	41.8 (32.6, 50.7)
12 个月时的生存率 (95% CI), % <sup>d</sup>	36.0 (28.5, 43.4)	16.6 (8.6, 26.8)
<b>按基线 PD-L1 表达 (1%肿瘤细胞膜表达) 划分</b>		
<b>PD-L1 表达≥1%的受试者, n (%)</b>	88 (36.7)	61 (50.4)
<b>总生存期</b>		
风险比 (95% CI) <sup>e</sup>		0.55 (0.36, 0.83)
中位值 (95% CI), 月 <sup>d</sup>	8.7 (5.7, 9.1)	4.6 (3.8, 5.8)
<b>无进展生存期</b>		
风险比 (95% CI) <sup>e</sup>		0.60 (0.41, 0.86)
中位值 (95% CI), 月 <sup>d</sup>	2.14 (1.97, 3.25)	2.04 (1.84, 3.06)
<b>确认的客观缓解</b>	15 (17%)	1 (1.6%)
(95% CI)	(9.9, 26.6)	(0.0, 8.8)
<b>PD-L1 表达&lt;1%的受试者, n (%)</b>	73 (30.4)	38 (31.4)
<b>总生存期</b>		
风险比 (95% CI) <sup>e</sup>		0.89 (0.54, 1.45)
中位值 (95% CI), 月 <sup>d</sup>	5.7 (4.4, 12.7)	5.8 (4.0, 9.8)
<b>PD-L1 表达不可定量的受试者, n (%)</b>	79 (32.9)	22 (18.2)
<b>总生存期</b>		
风险比 (95% CI) <sup>e</sup>		0.79 (0.44, 1.44)

	纳武利尤单抗 N = 240	研究者选择的治疗 N = 121
中位值 (95% CI), 月 <sup>d</sup>	7.8 (3.8, NR)	5.8 (3.6, 11.0)

a 按 IVRS 中输入的既往西妥昔单抗治疗（是，否）分层的对数秩检验。对于 OS，统计学显著性的边界要求 p 值小于 0.0227。

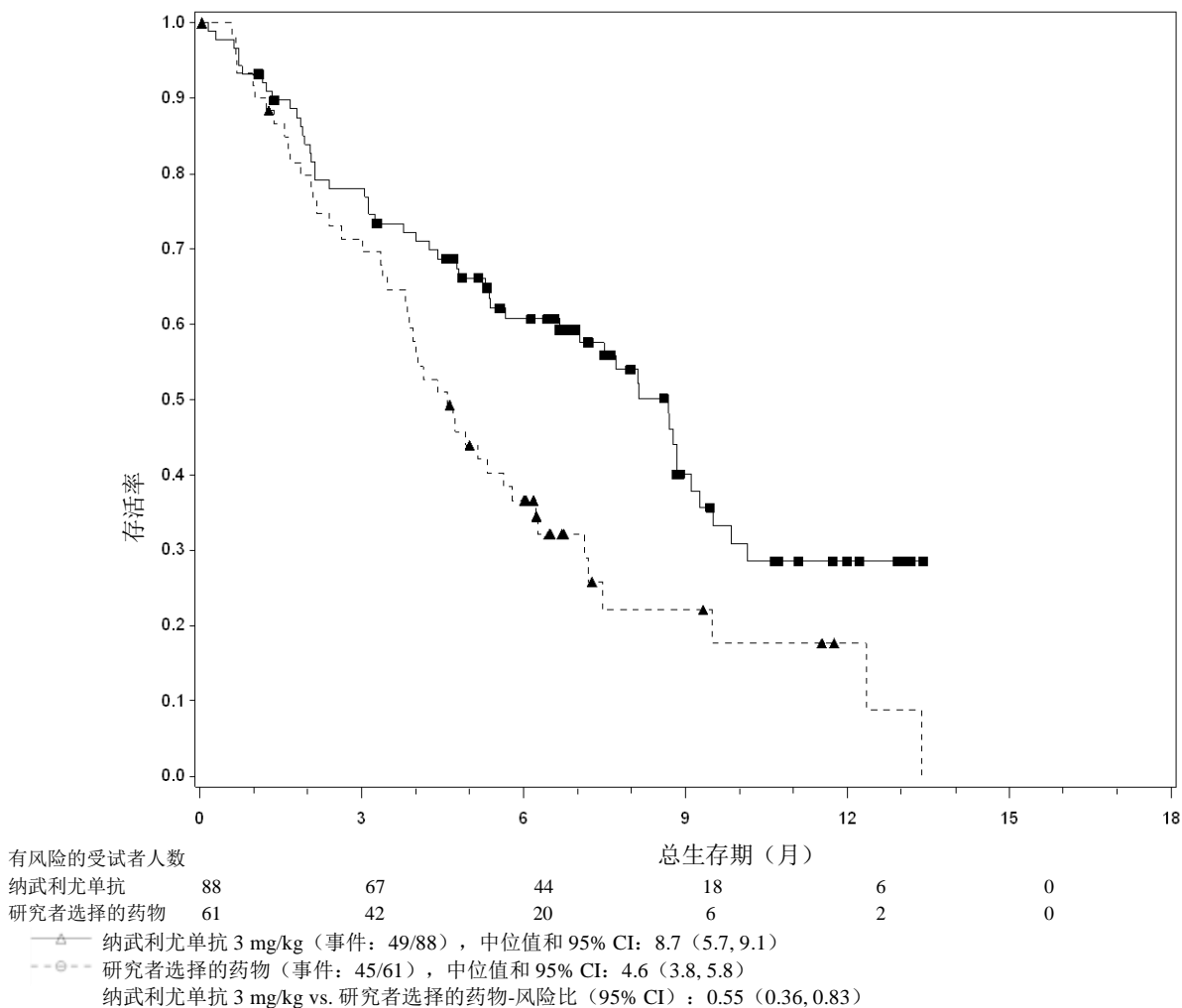
b 分层的 Cox 比例风险模型。纳武利尤单抗与研究者的治疗的风险比。

c HR 的 95% CI: 0.53, 0.92。

d Kaplan-Meier 估计值。

e 纳武利尤单抗相对于研究者选择的治疗的风险比。

图 5: 肿瘤 PD-L1 表达≥1%患者的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (CA209141)



### 胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌 (GC, GEJC 或 EAC)

#### 6. 纳武利尤单抗联合化疗对比单独化疗的随机、3 期研究 (CA209649)

CA209649 是一项在既往未经治疗的晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者中进行的随机、多中心、开放性研究。研究入组患者不限 PD-L1 状态，在中心实验室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 试剂盒对肿瘤标本进行前瞻性评价。该项研究排除了已知人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性患者或未经治疗的中枢神经系统 (CNS) 转移患者。患者随机接受以下治疗方案之一：

- 纳武利尤单抗 240 mg 联合 FOLFOX (氟嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂)，每 2 周

一次或 FOLFOX，每 2 周一次。

- 纳武利尤单抗 360 mg 联合 CapeOX（卡培他滨和奥沙利铂），每 3 周一次或 CapeOX，每 3 周一次。

患者接受治疗直至出现疾病进展、不可接受的毒性或最长 2 年纳武利尤单抗治疗。对于接受纳武利尤单抗联合化疗治疗的患者且化疗终止时，纳武利尤单抗单药治疗的用法可为 240 mg 每 2 周一次、360 mg 每 3 周一次或 480 mg 每 4 周一次。

随机分层因素包括肿瘤细胞 PD-L1 状态 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  或不确定)、地区 (亚洲 vs. 美国 vs. 全球其他地区)、ECOG 体能状态 (0 vs. 1) 和化疗方案 (FOLFOX vs. CapeOX)。主要疗效终点指标为 PD-L1 CPS (联合阳性评分)  $\geq 5$  患者的 PFS (由 BICR 评估) 和 OS。其他疗效终点指标包括所有随机患者的 OS 和 PFS 以及 PD-L1 CPS  $\geq 5$  和所有随机患者的 ORR。根据 RECIST v1.1 每 6 周进行一次肿瘤评估，直至第 48 周 (含)，此后每 12 周进行一次。

总计 1581 例患者被随机分配，接受纳武利尤单抗联合化疗 (n= 789) 或化疗 (n = 792)。试验患者的基线特征为：中位年龄 61 岁 (范围：18 至 90 岁)，39% 的患者年龄  $\geq 65$  岁，70% 的患者为男性，24% 的患者为亚洲人，69% 为白人。患者的基线 ECOG 体能状态为 0 (42%) 或 1 (58%)。70% 的患者为胃腺癌，16% 的患者为胃食管连接部腺癌，13% 的患者为食管腺癌。

CA209649 证实 PD-L1 CPS  $\geq 5$  患者的 OS 和 PFS 具有统计学意义的显著改善。在所有随机患者的 OS 也证实具有统计学意义的显著改善。最短随访时间为 12.1 个月。有效性结果列于表 15 和图 6、7 中。

**表 15: 有效性结果 – CA209649**

	纳武利尤单 抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n = 789)	FOLFOX 或 CapeOX (n=792)	纳武利尤 单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n=641)	FOLFOX 或 CapeOX (n=655 )	纳武利尤单 抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n = 473)	FOLFOX 或 CapeOX (n=482)
	所有患者		PD-L1 CPS $\geq 1$		PD-L1 CPS $\geq 5$	
<b>总生存期</b>						
事件 (%)	544 (69)	591 (75)	434 (68)	492 (75)	309 (65)	362 (75)
中位值 (月) <sup>a</sup>	13.8	11.6	14.0	11.3	14.4	11.1
(95% CI)	(12.6, 14.6)	(10.9, 12.5)	(12.6, 15.0)	(10.6, 12.3)	(13.1, 16.2)	(10.0, 12.1)
风险比 (CI) <sup>b</sup>	0.80 (99.3% CI: 0.68, 0.94)		0.77 (99.3% CI: 0.64, 0.92)		0.71 (98.4% CI: 0.59, 0.86)	
p 值 <sup>c</sup>	0.0002		< 0.0001		<0.0001	
<b>无进展生存期<sup>d</sup></b>						
事件 (%)	559 (70.8)	557 (70.3)	454 (70.8)	472 (72.1)	328 (69.3)	350 (72.6)
中位值 (月) <sup>a</sup>	7.66	6.93	7.49	6.90	7.69	6.05
(95% CI)	(7.10, 8.54)	(6.60, 7.13)	(7.03, 8.41)	(6.08, 7.03)	(7.03, 9.17)	(5.55, 6.90)
风险比 (CI) <sup>b</sup>	0.77 (95% CI: 0.68, 0.87)		0.74 (95% CI: 0.65, 0.85)		0.68 (98% CI: 0.56, 0.81)	
p 值 <sup>c</sup>	- <sup>e</sup>		- <sup>e</sup>		<0.0001	

**表 15: 有效性结果 – CA209649**

	纳武利尤单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n = 789)	FOLFOX 或 CapeOX (n=792)	纳武利尤单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n=641)	FOLFOX 或 CapeOX (n=655)	纳武利尤单抗联合 FOLFOX 或 CapeOX (n = 473)	FOLFOX 或 CapeOX (n=482)
基线时有可测量病灶的患者数量	<b>n=603</b>	<b>n=608</b>	<b>n=504</b>	<b>n=515</b>	<b>n=378</b>	<b>n=391</b>
总缓解率, n (%) <sup>d</sup>	350 (58)	280 (46)	300 (60)	239 (46)	226 (60)	177 (45)
(95% CI)	(54, 62)	(42, 50)	(55, 64)	(42, 51)	(55, 65)	(40, 50)
完全缓解 (%)	59 (10)	39 (6)	51 (10)	32 (6)	44 (12)	27 (7)
部分缓解 (%)	291 (48)	241 (40)	249 (50)	207 (40)	182 (48)	150 (38)
<b>缓解持续时间<sup>d</sup></b>						
中位值 (月) <sup>a</sup>	8.51	6.93	8.54	6.93	9.49	6.97
(95% CI)	(7.23, 9.9)	(5.82, 7.16)	(7.69, 10.22)	(5.78, 7.56)	(7.98, 11.37)	(5.65, 7.85)
范围	1.0+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 估算。

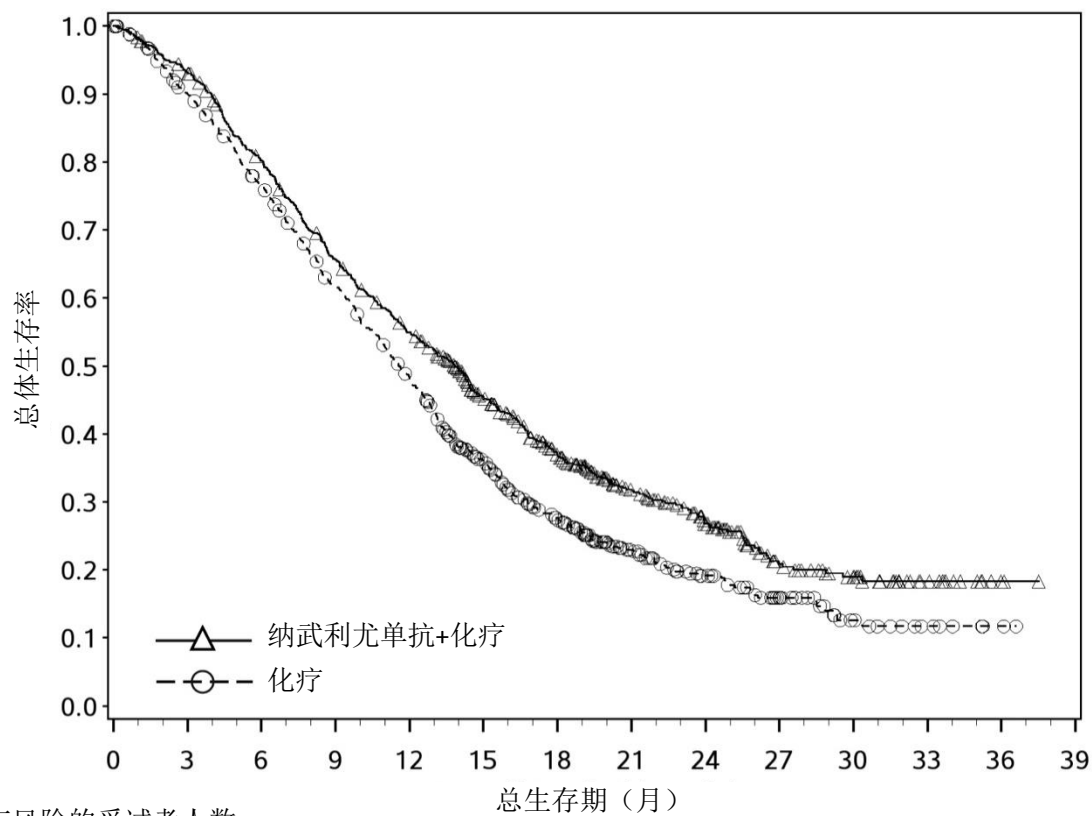
<sup>b</sup> 基于分层对数 Cox 比例风险模型。

<sup>c</sup> 基于分层的对数秩检验。

<sup>d</sup> 经 BICR 确认。

<sup>e</sup> 未进行统计学显著性检验。

图 6: 总生存期 (所有患者) - CA209649



有风险的受试者人数

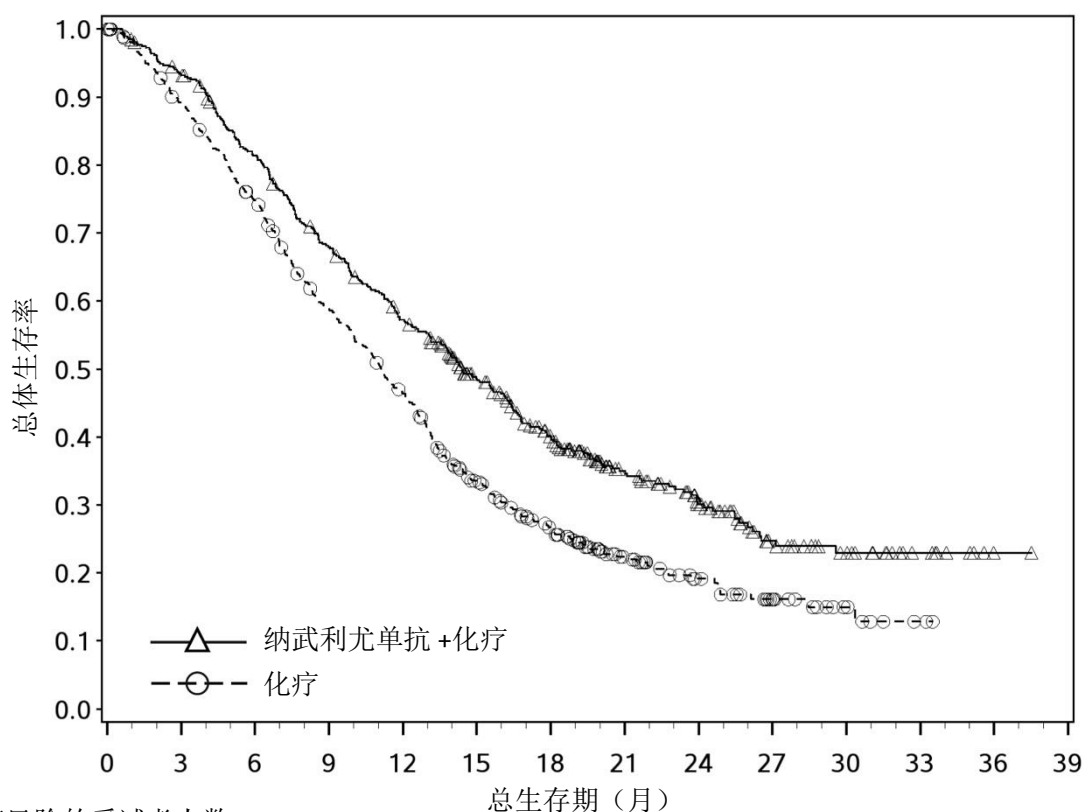
纳武利尤单抗+化疗

789 731 621 506 420 308 226 147 100 49 34 14 2 0

化疗

792 697 586 469 359 239 160 94 59 35 15 7 2 0

图 7：总生存期（PD-L1 CPS $\geq$ 5 的患者） - CA209649



有风险的受试者人数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
纳武利尤单抗 + 化疗	473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
化疗	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0

### 胃/胃食管连接部腺癌

#### 7. 与安慰剂比较的随机、3 期研究 (ONO-4538-12/CA209316)

在一项 3 期、随机、双盲的研究 (ONO-4538-12/CA209316) 中评估了纳武利尤单抗作为单药治疗晚期或复发性胃癌 (包括胃食管连接部癌) 的安全性和疗效。研究纳入了既往经过两种或两种以上治疗方案, 难治性疾病或对标准治疗不耐受的成人患者。ECOG 体质状况评分为 0 或 1 且无论 PD-L1 表达水平如何的患者, 均可入选。存在慢性、复发性自身免疫性疾病、间质性肺病、肺纤维化、症状性脑转移、憩室炎, 症状性胃肠溃疡疾病或腹水需要治疗的患者, 排除在研究之外。

将总计 493 名患者随机分组, 接受纳武利尤单抗 3 mg/kg (n=330) 60 分钟静脉给药, 2 周一次, 或安慰剂 (n=163)。基于地域 (日本、韩国和中国台湾), ECOG 体质状况评分 (0 和 1) 及转移器官数 ( $\leq 1$  和  $\geq 2$ ) 进行随机化分层。如果患者获得临床获益、可耐受研究药物且 ECOG 体质状况评分保持稳定, 则患者首次出现研究者根据 1.1 版 RECIST 评估的疾病进展后, 可继续治疗, 直至再次出现经 RECIST 评估的进展性疾病。第一年每 6 周一次肿瘤评估, 之后每 12 周一次。主要结局评估指标是总生存期 (OS)。次要结局评估指标包括研究者评估的无进展生存期 (PFS) 和客观缓解率 (ORR)。

各治疗组之间基线特征均衡。纳武利尤单抗组的中位年龄为 62 岁 (范围: 20-83

岁)，其中 141/330 (42.7%) ≥65 岁，30/330 (9.1%) ≥75 岁。大多数患者为男性，99.7% 为亚洲人，47 名 (9.5%) 为中国台湾人。各治疗组之间疾病特征均衡。在纳武利尤单抗组中，41% 的患者有复发性疾病，有 82.4% 和 9.1% 的患者原发部位分别为胃和胃食管连接部，71% 的 ECOG 评分为 1。所有患者都接受过至少 2 种既往治疗方案，大多数纳武利尤单抗治疗组的患者接受过氟嘧啶 (99.7%)、铂 (94.2%)、紫杉烷 (86.1%) 治疗或伊立替康 (74.8%) 既往治疗。

最短随访时间约为 6 个月，纳武利尤单抗组的患者与安慰剂组相比，OS (HR=0.63 [95% CI: 0.51, 0.78]) 出现统计学显著性改善。在 12 个月和 24 个月的随访中也证实了 OS 的改善。疗效结果见表 16 和图 8。

**表 16: 疗效结果 (ONO-4538-12/CA209316)**

	纳武利尤单抗 (n = 330)	安慰剂 (n = 163)
<b>总生存期</b>		
事件 (%)	226 (68.5%)	141 (86.5%)
风险比 <sup>a</sup>	0.63	
(95% CI)	(0.51, 0.78)	
p 值 <sup>b</sup>	<0.0001 <sup>c</sup>	
中位值(95% CI)	5.26 (4.60, 6.37)	4.14 (3.42, 4.86)
6 个月时的总生存率 (95% CI)	46.1 (40.5, 51.4)	34.7 (27.4, 42.1)
12 个月时的总生存率 (95% CI) <sup>d</sup>	27.3 (22.5, 32.3)	11.6 (7.2, 17.1)
24 个月时的总生存率 (95% CI) <sup>d</sup>	10.6 (7.5, 14.3)	3.2 (1.2, 6.9)
<b>无进展生存期</b>		
事件 (%)	253 (76.7%)	145 (89.0%)
风险比	0.60	
95% CI	(0.49, 0.75)	
p 值 <sup>b</sup>	<0.0001	
中位值 (95% CI)	1.61 (1.54, 2.30)	1.45 (1.45, 1.54)
6 个月时的总生存率 (95% CI)	20.2 (15.7, 25.1)	6.8 (3.3, 11.8)
<b>客观缓解率<sup>e</sup></b>	30 (11.2%)	0
(95% CI)	(7.7, 15.6)	(0.0, 2.8)
p 值 <sup>f</sup>	<0.0001	
完全缓解 (CR)	0	0
部分缓解 (PR)	30 (11.2%)	0
疾病稳定 (SD)	78 (29.1%)	33 (25.2%)
疾病控制率 <sup>g</sup>	108 (40.3%)	33 (25.2%)
<b>至缓解的中位时间</b>		
月 (范围)	1.61 (1.4 - 7.0)	NA
<b>中位缓解持续时间</b>		
月 (95% CI)	9.53 (6.14, 9.82)	NA
持续时间 ≥ 6 个月的比率% (95% CI) <sup>h</sup>	75.0 (52.2, 88.0)	NA

<sup>a</sup> 来自分层比例风险模型。

<sup>b</sup> 基于单侧分层对数秩检验。

<sup>c</sup> 临界显著性水平为 0.025。

<sup>d</sup> 根据更新后的 24 个月随访数据库锁定。

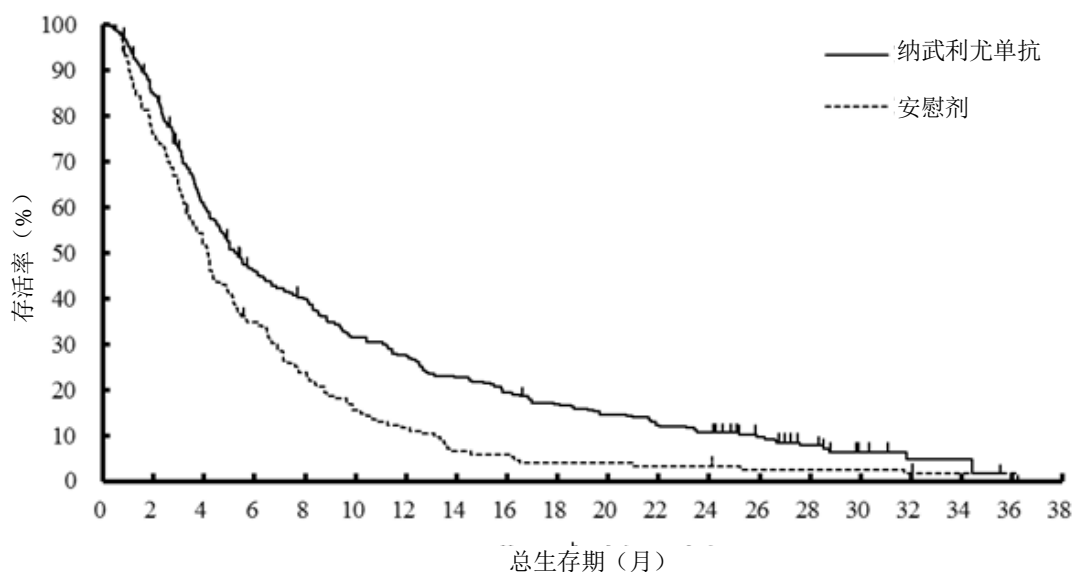
<sup>e</sup> 基线时可测量的靶病灶患者的 ORR (CR+PR) (纳武利尤单抗: n = 268; 安慰剂: n = 131)。

<sup>f</sup> 基于分层的 Cochran-Mantel-Haenszel 试验。

<sup>g</sup> 疾病控制率 (DCR) 由 CR + PR + SD 组成。

<sup>h</sup> 基于 Kaplan-Meier 估计值。

**图 8: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (ONO-4538-12/CA209316) \***



\*根据更新后的 24 个月随访数据库锁定。

有风险的受试者人数

纳武利尤单抗

330 275 192 143 123 97 84 70 60 51 44 37 32 21 13 6 3 3 0 0

安慰剂

163 121 82 54 37 24 18 10 9 6 6 5 5 3 3 3 2 1 1 0

在各患者亚组间（年龄、性别、基线 ECOG 体质状况、肿瘤部位，既往治疗、组织学类型、初次诊断分期和肿瘤 PD-L1 表达），证明了观察到的 OS 获益的一致性。在 47 名中国台湾亚组人群（占总人群的 9.5%）中，纳武利尤单抗组（n = 32）相比于安慰剂组（n = 15）观察到的生存获益与总人群一致。

在欧洲和美国进行的另一项单臂、开放标签、1/2 期研究（CA209032）也评估了疗效，结果显示了非亚洲人群临床活性的一致性。

## 恶性胸膜间皮瘤

### 8. 相比化疗，纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗的随机 III 期研究 (CA209743)

在一项随机、开放性 III 期研究（CA209743）中，评估了纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次与伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次联合治疗的安全性和疗效。该研究纳入了经组织学证实且既往未经治疗的上皮样或非上皮样组织学恶性胸膜间皮瘤患者（18 岁或以上），ECOG 体能状态为 0 或 1，在首次研究治疗后 14 天内未进行姑息性放疗。无论患者的肿瘤 PD-L1 状态如何，均可入选。

患有原发性腹膜、心包、睾丸或鞘膜间皮瘤、间质性肺病、活动性自身免疫系统、需要全身免疫抑制的医学病症和脑转移（除非手术切除或接受立体定向放疗，并且在入组前 3 个月内无进展）的患者被排除在试验之外。随机分组按组织学（上皮样 vs. 肉瘤样或混合组织学亚型）和性别（男性 vs. 女性）进行分层。

共有 605 名患者被随机分配接受纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗（n = 303）或化疗（n = 302）治疗。纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗组的患者接受纳武利尤

单抗 3 mg/kg 每 2 周一次，30 分钟静脉给药，联合伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次，30 分钟静脉给药，最长治疗 2 年。化疗组的患者最多接受 6 个周期的化疗（每个周期为 21 天）。化疗药包括顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 5 AUC 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>。

治疗持续至疾病进展、出现不可接受的毒性或治疗长达 24 个月。如果患者临床稳定并且研究者认为其可从临床获益，则治疗将在疾病进展之后继续进行。因伊匹木单抗导致的不良反应而停止联合治疗的患者可以继续接受纳武利尤单抗单药治疗。从研究治疗的首次剂量开始的头 12 个月，每 6 周进行一次肿瘤评估，然后每 12 周进行一次肿瘤评估，直至疾病进展或研究治疗停止。

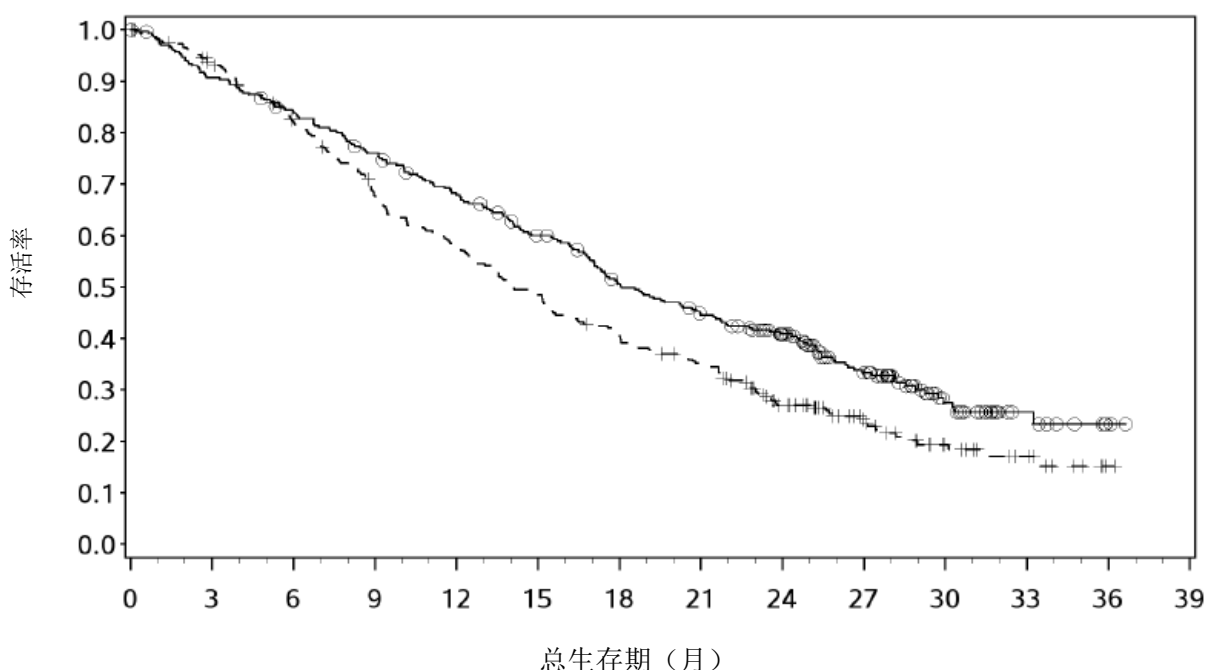
CA209743 基线特征在所有治疗组中基本平衡。中位年龄为 69 岁（范围：25-89 岁），72%≥65 岁，26%≥75 岁。大多数患者是白人（85%）和男性（77%）。基线 ECOG 体能状态为 0（40%）或 1（60%），PD-L1≥1%的患者为 80%，PD-L1 <1%的患者为 20%，以及组织学分型 75%为上皮样亚型，25%为非上皮样亚型。

CA209743 的主要疗效结局评估指标是 OS。其他疗效终点为 PFS、ORR、缓解持续时间和疾病控制率（DCR），由设盲独立中心审查（BICR）采用改良的 RECIST 标准进行评估。

研究证实，在预先指定的中期分析时（至少观察到 403 起事件，占最终分析计划事件数目的 85%），随机至纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的患者较之化疗组患者 OS 显著改善。OS 的最短随访时间为 22 个月。

疗效结果如图 9、图 10 和表 17、表 18 所示。

图 9: OS 的 Kaplan-Meier 曲线 (CA209743)

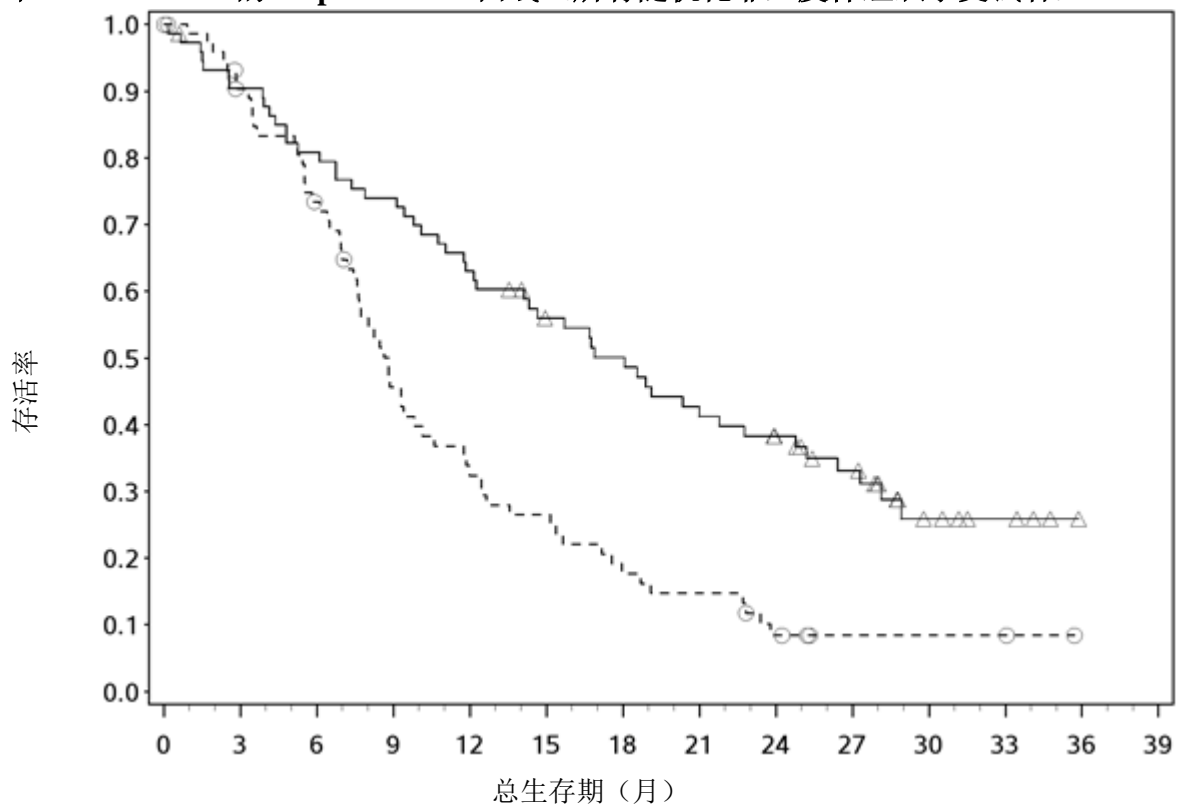


有风险的受试者人数

纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化疗	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

--o-- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗（事件：200/303），中位值和95% CI：18.07（16.82, 21.45）  
 --- 化疗（事件：219/302），中位值和95% CI：14.09（12.45, 16.23）

**图 10: OS 的 Kaplan-Meier 曲线（所有随机化非上皮样组织学受试者）**



有风险的受试者人数

纳武利尤单抗+伊匹木单抗

74 66 59 54 46 38 34 28 24 18 8 5 0 0

化疗

75 64 51 31 22 18 12 10 5 2 2 2 0 0

—△— 纳武利尤单抗+伊匹木单抗（事件：50/74），中位值和95% CI：16.89（12.16, 22.77）

--o-- 化疗（事件：63/75），中位值和95% CI：8.80（7.43, 10.15）

**表 17: 疗效结果 (CA209743)**

	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (n=303)	化疗 (n=302)
<b>总生存期</b>		
事件	200 (66%)	219 (73%)
风险比 (96.6% CI) <sup>b</sup>		0.74 (0.60, 0.91)
分层的对数秩 p-值 <sup>c</sup>		0.002
中位值 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
24 个月时的总生存率 <sup>a</sup>	41%	27%
<b>无进展生存期</b>		
事件	218 (72%)	209 (69%)
风险比 (95% CI) <sup>b</sup>		1.0 (0.82, 1.21)
分层的对数秩 p-值 <sup>c</sup>		0.0001
中位值 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
<b>总缓解率</b>	40%	43%
(95% CI)	(34.1, 45.4)	(37.1, 48.5)
完全缓解 (CR)	1.7%	0
部分缓解 (PR)	38%	43%
<b>缓解持续时间</b>		
中位值 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)
% 持续时间 ≥ 6 个月	69%	53%
% 持续时间 ≥ 24 个月	32%	8%
<b>疾病控制率</b>	77%	85%
(95% CI)	(71.4, 81.2)	(80.6, 88.9)

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 估算。

<sup>b</sup> 分层的 Cox 比例风险模型。

<sup>c</sup> 将 p 值与为本次中期分析分配的  $\alpha$  0.0345 进行比较。

**表 18: 疗效结果（所有随机化非上皮样组织学受试者）**

	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (n=67)	化疗 (n=67)
<b>总生存期</b>		
风险比 (95% CI)		0.46 (0.31, 0.68)
中位值 (月) (95% CI)	16.89 (12.16, 22.77)	8.80 (7.43, 10.15)
24 个月时的总生存率	40%	10%
<b>无进展生存期</b>		
风险比 (95% CI)		0.58 (0.38, 0.90)
中位值 (月)	8.3	5.6
<b>总缓解率</b>	47.8%	31.3%
<b>缓解持续时间</b>		
中位值 (月) (95% CI)	19.6 (8.31, 29.01)	4.1 (2.79, 4.47)
%持续时间≥ 6 个月	87%	26%

## 食管或胃食管连接部癌的辅助治疗

### 9. 与安慰剂相比的随机 3 期研究 (CA209577)

在一项 3 期多中心、随机、安慰剂对照、双盲研究 (CA209577) 中评价了纳武利尤单抗单药用于食管或胃食管连接部癌辅助治疗的安全性和疗效。本研究纳入了在随机分组前已接受 CRT 并完全切除肿瘤、经研究者证实有残留病理病变且至少为 ypN1 或 ypT1 的成人患者。手术前未接受 CRT 同期治疗或患有 IV 期可切除疾病、自身免疫性疾病、需要皮质类固醇 (> 10 mg/天强的松或当量) 或其他免疫抑制药物全身治疗的任何疾病的患者从研究中排除。无论患者的肿瘤 PD-L1 表达水平如何, 均可入选。

共有 794 例患者以 2:1 的比例随机分组, 接受纳武利尤单抗 240 mg (n = 532) 或安慰剂 (n=262)。患者接受纳武利尤单抗 30 分钟静脉输注, 每 2 周一次, 持续 16 周, 随后从第 17 周开始接受 480 mg 30 分钟输注, 每 4 周一次; 或在 30 分钟内接受安慰剂给药, 给药方案与纳武利尤单抗相同。随机化的分层因素包括肿瘤 PD-L1 状态 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  或不确定或不可评价)、病理学淋巴结状态 (阳性  $\geq$  ypN1 vs. 阴性 ypN0) 和组织学 (鳞癌 vs. 腺癌)。治疗持续至疾病复发、出现不可接受的毒性或总持续时间达 1 年。主要疗效结局评估指标为研究者评估的无病生存期 (DFS), 定义为随机化日期和首次复发 (局部、区域或远离原发切除部位) 或全因死亡日期之间的时间, 以先发生者为准。接受治疗的患者在 2 年内每 12 周接受一次针对肿瘤复发的影像学检查, 在第 3 至 5 年, 每 6-12 个月至少接受一次扫描。

两组之间的基线特征基本平衡。中位年龄为 62 岁 (范围: 26-86 岁), 大于等于 65 岁 (36%), 大于等于 75 岁 (5%)。大多数患者为白人 (82%) 和男性 (85%)。基线 ECOG 体质状况评分为 0 (58%) 或 1 (42%)。

该研究最短随访期为 6.2 个月, 中位随访期为 24.4 个月, 证明了与安慰剂组相比, 随机分配至纳武利尤单抗组的患者的 DFS 有统计学显著性改善。疗效结果见表 19 和图 10。

表 19: 疗效结果 (CA209577)

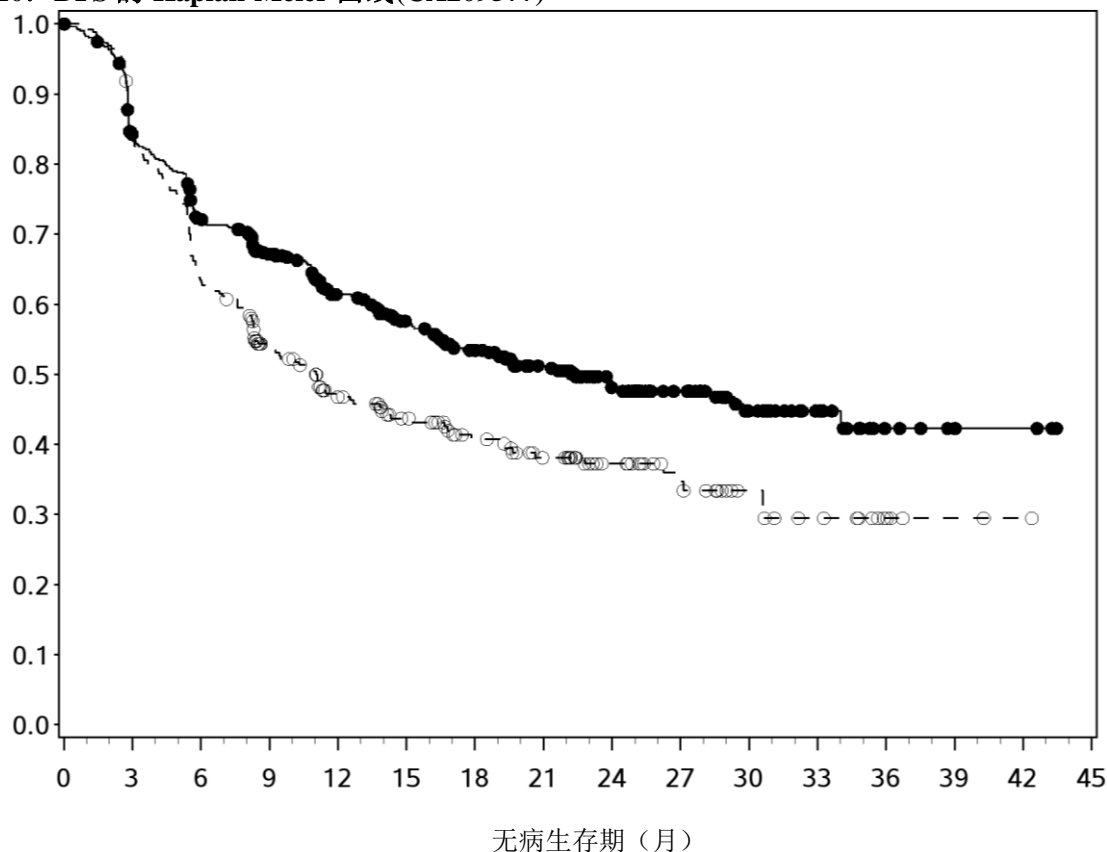
	纳武利尤单抗 (n = 532)	安慰剂 (n = 262)
无病生存期 <sup>a</sup>		
事件 (%)	241 (45%)	155 (59%)
中位值 (95%CI) (月)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (8.3, 14.3)
风险比 (96.4%CI) <sup>b</sup>	0.69 (0.56, 0.86)	
p 值 <sup>c</sup>	0.0003	

<sup>a</sup> 基于所有随机化患者。

<sup>b</sup> 基于分层 cox 比例风险模型。

<sup>c</sup> 基于分层对数秩检验。

图 10: DFS 的 Kaplan-Meier 曲线(CA209577)



有风险的受试者人数	
纳武利尤单抗	532 430 364 306 249 212 181 147 92 68 41 22 8 4 3 0
安慰剂	262 214 163 126 96 80 65 53 38 28 17 12 5 2 1 0

—●— 纳武利尤单抗（事件：241/532），中位值和 95%CI：22.41（16.62，34.00）  
 - - - 安慰剂（事件：155/262），中位值和 95%CI：11.04（8.34，14.32）

### 食管鳞状细胞癌

#### 10. 比较纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶和含铂化疗治疗与单独化疗的随机 III 期研究

CA209648 是一项在既往未经治疗的不可切除的晚期、复发性或转移性 ESCC 患者中进行的随机、阳性对照、开放性试验。该试验入组了肿瘤细胞 PD-L1 状态可评价的患者，在中心实验室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 检测前瞻性地评估肿瘤标本。要求患者患有不适合放化疗和/或手术的食管鳞状细胞癌或腺鳞状细胞癌。如果在试验入组前作为根治性治疗方案的一部分，允许既往接受过辅助治疗、新辅助治疗或根治性化疗、放疗或放化疗。该试验排除了存在症状的脑转移患者、患有活动性自身免疫性疾病的患者、使用全身性皮质类固醇或免疫抑制剂的患者，或由于肿瘤明显侵袭食管肿瘤邻近器官而导致存在较高出血或瘘的风险的患者。患者随机接受以下治疗之一：

- 纳武利尤单抗 240 mg，第 1 天和第 15 天；氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup>/天，第 1-5 天静脉给药（共 5 天）；顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天静脉给药（4 周为一个周期）。
- 氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup>/天，第 1-5 天静脉给药（共 5 天）；顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天静脉给药（4 周为一个周期）。

患者接受纳武利尤单抗治疗，直至疾病进展、出现不可接受的毒性或治疗时间达到 2 年。对于接受纳武利尤单抗联合化疗且停用氟尿嘧啶和/或顺铂的患者，允许继续使用治疗方案中的其他药物。

按肿瘤细胞 PD-L1 状态 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  或不确定)、地区 (东亚 vs 亚洲其他地区 vs 世界其他地区)、ECOG 体能状态 (0 vs 1) 和存在转移的器官数量 ( $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ) 进行分层随机。主要疗效结局指标为在肿瘤细胞 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  的患者中的经 BICR 评估的 PFS 和 OS。其他疗效指标包括所有随机化患者的 OS、所有随机化患者中经 BICR 评估的 PFS 及肿瘤细胞 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  和所有随机化患者中经 BICR 评估的 ORR。根据 RECIST v1.1，每 6 周进行一次肿瘤评估，直至第 48 周 (含第 48 周)，此后每 12 周进行一次。

纳武利尤单抗联合化疗与单独化疗的试验人群特征为：中位年龄 64 岁 (范围：26-90)，48.4% 为  $\geq 65$  岁，81.9% 为男性，70.4% 为亚洲人，26.2% 为白人，1.1% 为黑人。患者患有经组织学证实的食管鳞状细胞癌 (97.5%) 或食管腺鳞癌 (2.3%)。48.8% 的患者的基线肿瘤细胞 PD-L1 状态为阳性 (定义为  $\geq 1\%$  的肿瘤细胞表达 PD-L1)，50.9% 的患者为阴性，0.3% 的患者为不确定。基线 ECOG 体能状态为 0 (46.5%) 或 1 (53.3%)。

与单独化疗相比，纳武利尤单抗+化疗显示了 OS 和 BICR 评估的 PFS (肿瘤细胞 PD-L1  $\geq 1\%$  的患者) 以及 OS (所有随机化患者) 的统计学显著改善。

对于所有随机化患者，最短随访时间为 12.9 个月。疗效结果见表 20 和图 11。

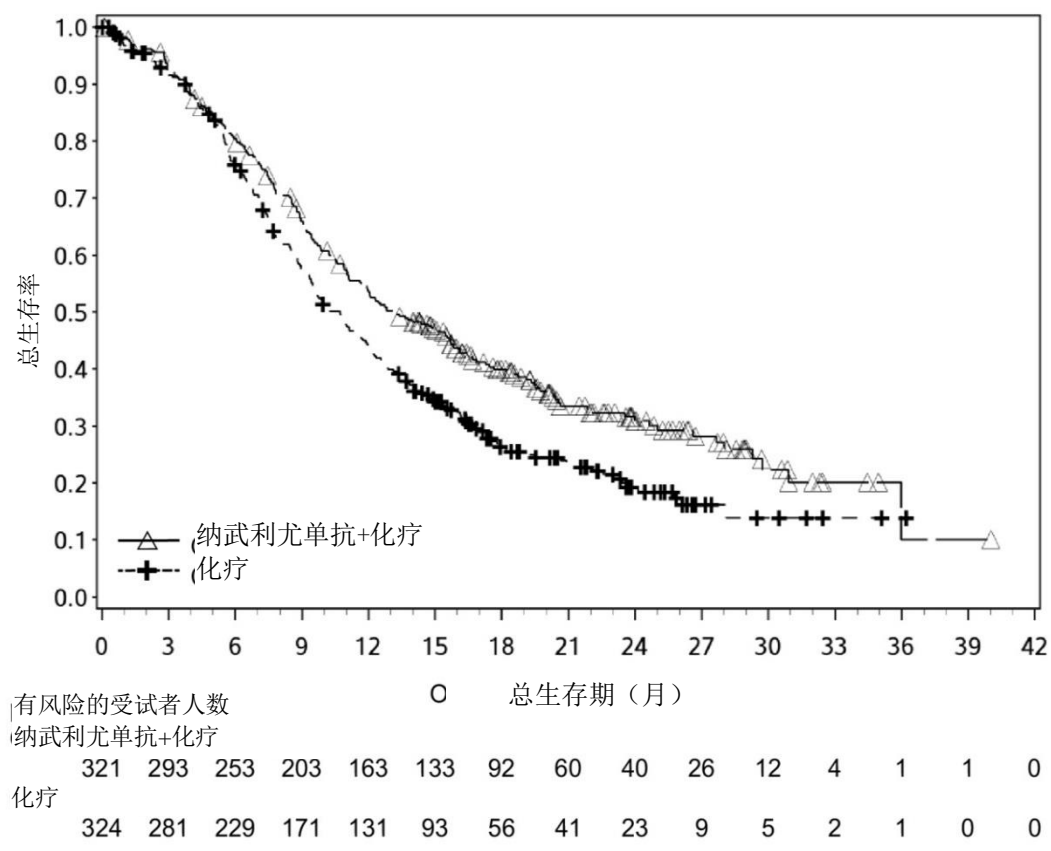
**表 20: 疗效结果 -CA209648 纳武利尤单抗联合化疗和单独化疗组**

	纳武利尤单抗联合顺铂和氟尿嘧啶 (n=321)	顺铂和氟尿嘧啶 (n=324)
	所有患者	
<b>总生存期</b>		
事件 (%)	209 (65)	232 (72)
中位值 (月) (95% CI)	13.2 (11.1, 15.7)	10.7 (9.4, 11.9)
风险比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.74 (0.61, 0.90)	
p 值 <sup>c</sup>	0.0021	
<b>无进展生存期<sup>a</sup></b>		
事件 (%)	235 (73)	210 (65)
中位值 (月) (95% CI)	5.8 (5.6, 7.0)	5.6 (4.3, 5.9)
风险比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.81 (0.67, 0.99)	
p 值 <sup>c</sup>	0.0355	
<b>总缓解率, n (%)<sup>a</sup></b>		
(95% CI)	152 (47) (42, 53)	87 (27) (22, 32)
完全缓解 (%)	43 (13)	20 (6)
部分缓解 (%)	109 (34)	67 (21)
<b>缓解持续时间 (月)<sup>a</sup></b>		
中位值 (95% CI) 范围	8.2 (6.9, 9.7) 1.4+, 35.9+	7.1 (5.7, 8.2) 1.4+, 31.8+

<sup>a</sup> 由 BICR 评估。

- b 基于分层 Cox 比例风险模型。
- c 基于分层双侧对数秩检验。

图 11: 总生存期（所有随机化受试者） - CA209648



在 315 例肿瘤细胞 PD-L1 状态阳性的患者中，纳武利尤单抗联合化疗和单独化疗的 OS 风险比 (HR) 为 0.54 (95% CI: 0.41, 0.71)，中位 OS 分别为 15.4 (95% CI: 11.9, 19.5) 和 9.1 (95% CI: 7.7, 10.0) 个月。纳武利尤单抗联合化疗和单独化疗的 BICR 评估的 PFS HR 为 0.65 (95% CI: 0.49, 0.86)，中位 PFS 分别为 6.9 (95% CI: 5.7, 8.3) 和 4.4 (95% CI: 2.9, 5.8) 个月。纳武利尤单抗联合化疗和单独化疗的总缓解率分别为 53% 和 20%，中位缓解持续时间分别为 8.4 (95% CI: 6.9, 12.4) 和 5.7 (95% CI: 4.4, 8.7) 个月。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

T 细胞中表达的 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。纳武利尤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 之间的相互作用，阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应，包括抗肿瘤免疫反应。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 活性可抑制肿瘤生长。

纳武利尤单抗 (抗 PD-1) 和伊匹木单抗 (抗 CTLA-4) 联合治疗介导的抑制作用可改善转移性黑色素瘤的抗肿瘤反应。在同源小鼠肿瘤模型中，PD-1 和 CTLA-4 的双

重阻断可产生协同抗肿瘤活性。

## 毒理研究

### 生殖毒性

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。食蟹猴从妊娠初期的器官形成期起至分娩，每周给予纳武利尤单抗 2 次，可见非剂量依耐性地增加流产和胎仔死亡率，纳武利尤单抗在猴中的暴露量为临床剂量 3mg/kg 时暴露量的 9~42 倍（以 AUC 计）。基于其作用机制，胎仔暴露于纳武利尤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。纳武利尤单抗给药组存活的猴胎仔（给药组 18/32，溶媒对照组 11/16）未见明显致畸作用，从出生到 6 个月，给药组胎仔的神经行为、免疫学和临床病理学参数与溶媒对照组相当。尚未开展纳武利尤单抗的生育力研究，在 1 个月和 3 个月的食蟹猴重复给药毒性试验中，纳武利尤单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但研究中的大部分动物尚未性成熟。

### 其他毒性

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】

### 全球患者数据

#### 纳武利尤单抗单药治疗

纳武利尤单抗的药代动力学（PK）特征在 0.1 至 10mg/kg 的剂量范围内呈线性。根据群体 PK 分析，几何平均（%变异系数[CV%]）清除率（CL）、几何平均稳态分布容积（V<sub>ss</sub>）和几何平均消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）分别为 7.91 mL/h（46%）、6.6 L（24.4%）和 25 天（55.4%）。

尚未对纳武利尤单抗的代谢途径进行评估。作为一种完全人 IgG4 单克隆抗体，预期纳武利尤单抗采用与内源性 IgG 相同的方式，通过代谢途径被降解成小肽和氨基酸。

#### 纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗

当纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次与伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次联合给药时，纳武利尤单抗的清除率与其单药治疗时相比增加了 12%，伊匹木单抗的清除率与其单药治疗时相比升高了 11%。这些变化不被认为具有临床相关性。

当纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次与伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次联合给药时，纳武利尤单抗的清除率在存在抗纳武利尤单抗抗体的情况下升高了 12%，被认为无临床相关性。

### 特殊人群

群体 PK 分析表明，基于年龄、性别、种族、肿瘤类型、肿瘤大小和肝损伤，纳武利尤单抗的清除率无差异。虽然 ECOG 状态、基线肾小球滤过率（GFR）、白蛋白和体重对纳武利尤单抗清除率有影响，但其影响不具有临床意义。

## 肾损伤

在群体 PK 分析中，通过与肾功能正常患者相比较（ $GFR \geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>；n = 1354），评估了轻度（ $GFR < 90$  和  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>；n = 1399）、中度（ $GFR < 60$  和  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>；n = 651）或重度（ $GFR < 30$  和  $\geq 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>；n = 6 时）肾损伤对纳武利尤单抗清除率的影响。轻度或中度肾损伤患者和肾功能正常患者之间纳武利尤单抗的清除率没有临床重要差异。重度肾损伤患者的数据有限，无法得出该人群的结论（见【用法用量】）。

## 肝损伤

在群体 PK 分析中，通过将不同肿瘤类型（非小细胞肺癌、小细胞肺癌肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、胃癌以及经典型霍奇金淋巴瘤）的轻度肝损伤患者（总胆红素  $> 1.0$  至  $1.5$  倍 ULN 或  $AST > ULN$ ，n=351）和中度肝损伤患者（总胆红素  $> 1.5$  至  $3$  倍 ULN 和任何  $AST$ ，n=10）与肝功能正常患者（总胆红素和  $AST \leq ULN$ ，n=3096）进行比较，评估了肝损伤对纳武利尤单抗清除率的影响。轻度或中度肝损伤患者和肝功能正常患者之间纳武利尤单抗的清除率没有临床相关差异。在肝癌（轻度肝损伤：n=152；中度肝损伤：n=13）患者中观察到相似结果。尚未在重度肝损伤患者（总胆红素  $> 3$  倍 ULN 和任何  $AST$ ）中开展纳武利尤单抗研究（见【用法用量】）。

## 中国患者数据

纳武利尤单抗单药治疗的药代动力学评估通过群体药代动力学（PPK）方法在一项既往经过治疗的晚期实体瘤中国患者的 1/2 期研究（CA209077，n=35，包含 3 mg/kg 每 2 周一次和 240 mg 每 2 周一次剂量组）和一项既往经过治疗的 NSCLC 患者 3 期研究（CA209078，n=276，纳武利尤单抗剂量为 3 mg/kg 每 2 周一次）进行。纳武利尤单抗的药代动力学也在研究 CA209077 中通过非房室模型分析进行了评估（为 3 mg/kg 每 2 周一次，240 mg 每 2 周一次，360 mg 每 3 周一次和 480 mg 每 4 周一次）。纳武利尤单抗的药代动力学在中国患者与其他亚洲和非亚洲患者中相似，未观察到纳武利尤单抗药代动力学具有种族差异。

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的药代动力学在研究 CA209672 中通过非房室模型分析进行了评估，给药剂量：包括纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次联合伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次（n=9）；纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 每 3 周一次共 4 次，之后给予纳武利尤单抗 240 mg 每 2 周一次（n=9）；纳武利尤单抗 1 mg/kg 联合伊匹木单抗 3 mg/kg 每 3 周一次共 4 次，之后给予纳武利尤单抗 240 mg 每 2 周一次（n=9）。在中国受试者中，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗给药时的药代动力学，或伊匹木单抗联合纳武利尤单抗给药时的药代动力学，分别与纳武利尤单抗或伊匹木单抗单药治疗时的药代动力学相似。

纳武利尤单抗 360 mg 每 3 周一次或 240 mg 每 2 周一次与化疗联合给药时，群体药代动力学（包括来自研究 CA209649 和 CA209816 的研究数据）显示，在一线胃癌、胃食管连接部癌、食管腺癌或可切除的 NSCLC 人群中，中国受试者、非中国亚洲受试者以及非亚洲受试者中观察到的纳武利尤单抗暴露量间的差异无临床意义。

## 【贮藏】

2~8℃避光贮存，不可冷冻。

配制后溶液的保存条件，参见【有效期】。

### 【包装】

玻璃瓶装，1 瓶/盒。

### 【有效期】

未开封

36 个月。

开封后

按照微生物学观点，药品一旦开封应立即进行输注或稀释输注。

配制后溶液

按照微生物学观点应立即使用药品。

如果配制后的溶液不能立即使用，本品稳定性研究表明，2~8℃ 避光可保存 24 小时，20~25℃ 室内光照下最多保存 8 小时（8 小时包括给药时间）。

### 【执行标准】

进口药品注册标准：JS20220033

### 【批准文号】

进口药品注册证号：

40mg/4ml (10mg/ml)：S20180014

100mg/10ml (10mg/ml)：S20180015

### 【生产企业】

上市许可持有人：Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

地址：Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867 Ireland (爱尔兰)

生产厂名称：Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

地址：Road 686 Km 2.3, Bo. Tierras Nuevas, Manati, 00674 Puerto Rico, USA (美国)

包装厂名称：CATALENT ANAGNI S.R.L.

地址：Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, 03012 Anagni (FR), Italy (意大利)

包装厂名称：Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

地址：Road 686 Km 2.3, Bo. Tierras Nuevas, Manati, 00674 Puerto Rico, USA (美国)

中国境内请联系：

百时美施贵宝（中国）投资有限公司

地址：上海市静安区南京西路 1717 号会德丰国际广场 17 楼

邮政编码：200040

电话：021-23218100

传真：021-53862127

医学咨询电话：8008208790（固话）或 4008218790（手机），周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

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