核准日期：2018 年 12 月 24 日
修改日期：2019 年 05 月 24 日，2020 年 09 月 21 日，2021 年 02 月 02 日，2021 年 06 月 01 日，
2021 年 06 月 25 日

信迪利单抗注射液说明书

本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：信迪利单抗注射液

商品名称：达伯舒

英文名称：Sintilimab Injection

汉语拼音：Xindili Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：信迪利单抗（重组全人源抗程序性死亡受体 1 单克隆抗体）

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

【性状】

本品为澄明至微乳光，无色至淡黄色液体，无异物。

【适应症】

（1）本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

本适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的有条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实信迪利单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

（2）信迪利单抗联合培美曲塞和铂类化疗，用于未经系统治疗的表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌的治疗。

（3）信迪利单抗联合吉西他滨和铂类化疗，用于不可手术切除的晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌的一线治疗。

（4）信迪利单抗联合贝伐珠单抗（达攸同®），用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗。

【规格】

100 mg（10 ml）/ 瓶。

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量

本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200 mg，每 3 周给药 1 次，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

信迪利单抗联合化疗给药时，应首先给予信迪利单抗。另参见化疗药物的处方信息。

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

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

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，请见表 1 所述。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 1. 推荐的信迪利单抗治疗调整方案

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整
肺炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级或 4 级或复发性 2 级	永久停药
腹泻及结肠炎	2 级或 3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
肝炎（适用于非肝细胞癌患者）	2 级，天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）在 3~5 倍正常值上限（ULN）或总胆红素（TBIL）在 1.5~3 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	3 级 或 4 级，AST 或 ALT ＞ 5 倍 ULN，或 TBIL ＞ 3 倍 ULN	永久停药
肝炎（适用于肝细胞癌患者）采用 CTCAE 5.0	2 级 AST 或 ALT 升高 或 2 级 TBIL 升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级或者至基线状态后恢复给药
	3 级 AST 或 ALT 升高 或 3 级 TBIL 升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级或者至基线状态后考虑恢复给药
	4 级 AST 或 ALT 升高 或 4 级 TBIL 升高	永久停药
肾炎	2 级或 3 级血肌酐升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级血肌酐升高	永久停药
内分泌疾病	症状性 2 级或 3 级甲状腺功能减退、2 级或 3 级甲状腺功能亢进、2 级或 3 级垂体炎、2 级肾上腺功能不全 3 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级甲状腺功能减退 4 级甲状腺功能亢进 4 级垂体炎 3 级或 4 级肾上腺功能不全 4 级高血糖症或 1 型糖尿病	永久停药
皮肤不良反应	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级，史蒂文斯 - 约翰逊综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停药
血小板减少症	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
其他免疫相关性不良反应	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2 级或 3 级胰腺炎 2 级心肌炎 * 2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	暂停用药，直至改善至 0~1 级
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎 3 级或 4 级心肌炎 3 级或 4 级脑炎 4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	永久停药
复发或持续的不良反应	复发性 3 级或 4 级（除外内分泌疾病） 未次给药后 12 周内 2 级或 3 级不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病） 未次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至 ≤ 10 mg/ 天强的松等效剂量	永久停药
输液反应	2 级	降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察
	3 级或 4 级	永久停药

注：不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 4.03 版（NCI-CTCAE v4.03）。

* 心肌炎经治疗改善到 0~1 级后重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

特殊人群

肝功能不全

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肝功能不全患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对重度肝功能不全患者的独立研究数据。重度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

肾功能不全

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能不全患者无需进行剂量调整。目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的独立研究数据。重度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

儿童人群

尚无本品在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

老年人群

本品目前在老年（＞ 65 岁）与年轻患者（≤ 65 岁）中的安全性未显示显著差异。建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

给药方法

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

给药前药品的稀释指导如下：

溶液制备和输液

- 请勿摇晃药瓶。
- 使用前将药瓶恢复至室温（25ºC 或以下）。
- 药瓶从冰箱取出后，稀释前可在室温下（25ºC 或以下）最长放置 24 小时。
- 给药前应目测注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种澄明至微乳光、无色至淡黄色液体，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
- 先将稀释用 100 ml 氯化钠注射液（0.9%）抽出 20 ml 并弃去，再抽取 2 瓶本品注射液（200 mg），一次性转移到上述氯化钠注射液的静脉输液袋中。将稀释液轻轻翻转混匀。
- 从微生物学的角度，本品一经稀释必须立即使用，不得冷冻。本品稳定性研究表明，2~8ºC 避光可保存 24 小时，该 24 小时包括 20~25ºC 室内光照下最多保存 6 小时（6 小时包括给药时间）。冷藏后，药瓶和 / 或静脉输液袋必须在使用前恢复至室温。输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热源、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.2 μm~5 μm）。输液时间在 30~60 分钟内。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 本品仅供一次性使用。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能与信迪利单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同患者人群和不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

信迪利单抗的安全性总结数据来自于 8 项在中国开展的临床研究，包括 2 项双盲研究 CIBI308C302（ORIENT-11，已揭盲，N=397）和 CIBI308C303（ORIENT-12，已揭盲，N=357）；6 项开放研究：CIBI308A101（N=233）、CIBI308A201（ORIENT-2，N=94）、CIBI308B201（ORIENT-1，N=96）、CIBI308C301（ORIENT-3，N=274）、CIBI308D201（ORIENT-4，N=28）、CIBI338B301（ORIENT-32，N=404）。肿瘤类型包括：肝癌（N=423）、非小细胞肺癌（N=1106）、经典型霍奇金淋巴瘤（N=96）和其他恶性实体瘤（N=258）。

上述研究中，接受至少一次信迪利单抗治疗的共有 1444 例患者，其中 520 例接受了信迪利单抗单药治疗，绝大多数患者接受的信迪利单抗的剂量为 200 mg 每 3 周 1 次；924 例患者接受了信迪利单抗 200 mg 每 3 周 1 次的联合治疗。

下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是指描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件的发生率。不良反应由中办方评估，不论研究者判定是否与研究药物相关。接受至少一次信迪利单抗治疗的 1444 例患者不良反应汇总如下：

在 520 例接受信迪利单抗单药治疗的患者中，不良反应发生率 90.0%，发生率≥ 10% 的不良反应包括：贫血、发热、甲状腺功能检查异常、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、蛋白尿、皮疹、低白蛋白血症、食欲下降、高血糖症、γ- 谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高、肺部感染、低钾血症、中性粒细胞减少症。3 级及以上不良反应发生率为 28.7%，发生率≥ 1% 的包括：肺部感染、贫血、胰腺炎、低钾血症、高血压、肺部炎症、γ- 谷氨酰转移酶升高、食欲下降、血小板减少症、中性粒细胞减少症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、淀粉酶升高、皮疹、肝功能异常、发热。

在 924 例接受信迪利单抗联合治疗的患者中，不良反应发生率为 97.6%，发生率≥ 10% 的不良反应包括：贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、食欲下降、蛋白尿、丙氨酸氨基转移酶升高、恶心、低白蛋白血症、发热、高血压、皮疹、血胆红素升高、甲状腺功能检查异常、腹泻、腹痛、γ- 谷氨酰转移酶升高、低钾血症。3 级及以上不良反应发生率为 56.7%，发生率≥ 1% 的为中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、高血压、肺部感染、γ- 谷氨酰转移酶升高、蛋白尿、肝功能异常、血胆红素升高、低钾血症、淀粉酶升高、腹泻、结合胆红素升高、恶心、皮疹、高血糖症、天门冬氨酸氨基转移酶升高。

不良反应汇总表

表 2 列出了信迪利单抗在临床研究中以单药治疗或联合治疗中观察到的不良反应，并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下：十分常见（≥ 1/10），常见（≥ 1/100 至＜ 1/10），偶见（≥ 1/1,000 至＜ 1/100），罕见（≥ 1/10,000 至＜ 1/1,000），十分罕见（＜ 1/10,000）。在每个发生频率分组内，不良反应按发生率从高到低依次排列。

表 2. 接受信迪利单抗治疗的患者的不良反应 *

	单药治疗	信迪利单抗联合
血液及淋巴系统疾病		
十分常见	贫血 [a]，中性粒细胞减少症 [b]	贫血 [a]，血小板减少症 [c]，中性粒细胞减少症 [b]
常见	血小板减少症 [c]，凝血障碍	凝血障碍
代谢及营养类疾病		
十分常见	低白蛋白血症 [d]，食欲下降 [e]，高血糖症 [f]，低钾血症 [g]	食欲下降 [e]，低白蛋白血症 [d]，低钾血症 [g]
常见		高血糖症 [f]
偶见		低铁血症
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见	发热 [h]	发热 [h]
常见	外周水肿 [i]，流感样疾病	外周水肿 [i]
偶见	缺氧	流感样疾病，缺氧
胃肠系统疾病		
十分常见		恶心，腹泻 [j]，腹痛 [k]
常见	腹痛 [j]，胰腺炎 [k]，腹泻 [j]，恶心，胃食管反流病	口干，胰腺炎 [k]，胃食管反流病
偶见	口干	结肠炎
肝胆系统疾病		
十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高	天门冬氨酸氨基转移酶升高
常见	肝功能异常 [m]	肝功能异常 [m]
偶见		免疫介导的肝炎
肾脏及泌尿系统疾病		
十分常见	蛋白尿 [n]	蛋白尿 [n]
常见	血尿症 [o]	血尿症 [o]
偶见	急性肾损伤	急性肾损伤
内分泌系统疾病		
十分常见	甲状腺功能检查异常 [p]	甲状腺功能检查异常 [p]
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
十分常见	肺部感染 [q]	
常见	肺部炎症 [r]，间质性肺疾病	肺部感染 [q]，肺部炎症 [r]，鼻衄，免疫介导性肺炎，间质性肺疾病
偶见	免疫介导性肺炎，鼻衄	
皮肤及皮下组织类疾病		
十分常见	皮疹 [s]	皮疹 [s]
常见	白癜风	
偶见		白癜风
血管与淋巴管类疾病		
十分常见		高血压 [t]
常见	高血压 [t]，低血压 [u]	
偶见		低血压 [u]
心脏器官疾病		
常见	窦性心动过缓，房颤，室性期外收缩	室性期外收缩，窦性心动过缓，房颤
偶见	心肌炎 [v]	心肌炎 [v]
精神病类		
常见	失眠	失眠
偶见	焦虑	焦虑
感染及侵染类疾病		
常见	带状疱疹	
偶见		带状疱疹
各类损伤、中毒及手术并发症		
偶见	输液相关反应 [w]	输液相关反应 [w]
各类神经系统疾病		
偶见	嗜睡，味觉障碍 [x]	味觉障碍 [x]，嗜睡，格林巴利综合征，垂体炎
眼器官疾病		
偶见	干眼症 [y]	干眼症 [y]，流泪增加
各类检查		
十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高，γ- 谷氨酰转移酶升高，血胆红素升高	丙氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高，γ- 谷氨酰转移酶升高
常见	体重增加，心电图异常 [z]，淀粉酶升高 [aa]，结合胆红素升高，血肌酸磷酸激酶升高 [bb]，总蛋白降低	淀粉酶升高 [aa]，体重增加，结合胆红素升高，血肌酸磷酸激酶升高 [bb]，心电图异常 [z]
偶见	脑利尿钠肽升高	总蛋白降低，脑利尿钠肽升高

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

a. 贫血（低色素性贫血、平均细胞血红蛋白浓度降低、平均细胞血红蛋白降低、红细胞压积降低、红细胞计数下降、缺铁性贫血、营养性贫血、血红蛋白降低）

b. 中性粒细胞减少症（中性粒细胞百分比降低、中性粒细胞计数降低、发热性中性粒细胞减少症、粒细胞计数降低）

c. 血小板减少症（血小板计数降低）

d. 低白蛋白血症（血白蛋白降低）

e. 食欲下降（摄食量减少、食欲减退）

f. 高血糖症（血葡萄糖升高）

g. 低钾血症（血钾降低）

h. 发热（体温升高）

i. 外周水肿（全身性水肿、外周肿胀、局部水肿、水肿、眼眶周围水肿、眼睑水肿、眼睑浮肿、眼睛水肿、面部水肿）

j. 腹痛（上腹痛、下腹痛、胃肠痛、腹部不适）

k. 胰腺炎（急性胰腺炎、脂肪酶升高）

l. 腹泻（排便频率增加）

m. 肝功能异常（肝脏功能检查值升高）

n. 蛋白尿（尿白蛋白阳性、尿蛋白检出、尿血红蛋白检出）

o. 血尿症（尿中带血、尿红细胞阳性）

p. 甲状腺功能检查异常（三碘甲状腺原氨酸减低、三碘甲状腺原氨酸升高、游离三碘甲状腺原氨酸升高、游离三碘甲状腺原氨酸降低、游离甲状腺素升高、游离甲状腺素降低、甲状腺激素降低、甲状腺球蛋白升高、甲状腺球蛋白降低、甲状腺素升高、甲状腺素降低、血促甲状腺激素升高、血促甲状腺激素降低）

q. 肺部感染（感染性肺炎）

r. 肺部炎症（机化性肺炎、肺炎）

s. 皮疹（丘疹、丘疹样皮疹、全身皮疹、大疱性皮炎、斑丘疹、斑疹、牛皮癣皮炎、痤疮样皮炎、皮炎、红斑性发疹、脓疱疹、药疹、过敏性皮炎）

t. 高血压（血压升高）

u. 低血压（舒张压降低、血压降低）

v. 心肌炎（免疫介导性心肌炎、自身免疫性心肌炎）

w. 输液相关反应（输液部位渗出、输液部位疼痛、输液部位肿胀）

x. 味觉障碍（味觉倒错、味觉减退）

y. 干眼症（干眼）

z. 心电图异常（QRS 轴异常、心电图 P 波异常、心电图 Q 波异常、心电图 QRS 波群异常、心电图 QT 间期延长、心电图 QT 间期缩短、心电图 ST-T 段变化、心电图 T 波异常、心电图复极异常）

aa. 淀粉酶升高（淀粉酶增加、高淀粉酶血症）

bb. 血肌酸磷酸激酶升高（血肌酸磷酸激酶 MB 升高、血肌酸磷酸激酶 mm 升高）

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于至少接受一次信迪利单抗治疗的 1444 例受试者的安全性信息。其中 520 例接受信迪利单抗单药治疗，924 例接受信迪利单抗联合治疗。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关性不良反应管理指南详见【注意事项】。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中，共有 74 例（5.1%）发生包括肺炎、免疫介导性肺炎、间质性肺疾病、肺部感染、感染性肺炎、呼吸衰竭、机化性肺炎在内的免疫相关性肺炎，3 级及以上为 29 例（2.0%）。

至免疫相关性肺炎首次发生的中位时间为 144.5 天（范围：2~734 天），中位持续时间为 68.5 天（范围：2~416 天）。30 例（2.1%）患者需要永久停止本品治疗，有 51 例（3.5%）患者暂停或延迟本品治疗。74 例中有 64 例（86.5%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 63.75 mg/ 天（范围：5.0~200.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 42.5 天（范围：1~834 天）。74 例中有 51 例（68.9%）患者免疫相关性肺炎缓解，至缓解中位时间为 46 天（范围：6~226 天），21 例（28.4%）患者痊愈。

免疫相关性腹泻和结肠炎

在接受本品治疗的患者中，发生 4 例（0.3%）包括免疫介导的小肠结肠炎、结肠炎、腹泻和自身免疫性结肠炎在内的免疫相关性腹泻和结肠炎，3 级及以上为 3 例（0.2%）。

至免疫相关性腹泻和结肠炎首次发生的中位时间为 151.5 天（范围：44~214 天），中位持续时间为 37 天（范围：6~76 天）。1 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗，2 例（0.1%）患者暂停或延迟治疗。4 例（100.0%）患者均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 75 mg/ 天（范围：50.0~150.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 20.5 天（范围：3~72 天）。4 例（100.0%）患者免疫相关性结肠炎均缓解，至缓解的中位时间为 14.5 天（范围：6~76 天），3 例（75.0%）患者痊愈。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共有 18 例（1.2%）发生免疫相关性肝炎，3 级及以上为 15 例（1.0%）。

至免疫相关性肝炎首次发生的中位时间为 34 天（范围：16~362 天），中位持续时间为 77 天（范围：16~191 天）。10 例（0.7%）患者需要永久停止本品治疗，9 例（0.6%）暂停或延迟本品治疗。18 例中有 11 例（61.1%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 60 mg/ 天（范围：30.0~133.3 mg/ 天），中位给药持续时间为 71 天（范围：9~280 天）。18 例中有 14 例（77.8%）患者缓解，至缓解中位时间为 51.0 天（范围：3~125 天），12 例（66.7%）患者痊愈。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中，1 例（0.1%）患者发生免疫相关性肾炎，为 2 级。

至免疫相关性肾炎发生的时间为 182 天，持续时间为 111 天。该患者暂停或延迟本品治疗。该例患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），起始剂量为 55.0 mg/ 天，给药持续时间为 80 天。该例患者痊愈，至缓解时间为 111 天。

免疫相关性内分泌疾病

在接受本品治疗的患者中，319 例（22.1%）发生免疫相关性内分泌疾病，3 级及以上为 10 例（0.7%）。3 例（0.2%）患者需永久停止本品治疗，30 例（2.1%）暂停或延迟本品治疗。

甲状腺和甲状旁腺疾病

在接受本品治疗的患者中，有 306 例（21.2%）发生甲状腺和甲状旁腺疾病，3 级及以上为 2 例（0.1%）。21 例（1.5%）患者暂停或延迟本品治疗。

甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中，共 224 例（15.5%）发生甲状腺功能减退，3 级及以上为 1 例（0.1%）。至甲状腺功能减退首次发生的中位时间为 101.5 天（范围：14~544 天），中位持续时间为 92 天（范围：2~802 天）。1 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗。11 例（0.8%）患者暂停或延迟本品治疗。224 例中有 94 例（42.0%）患者使用甲状腺激素替代治疗，224 例中 127 例（56.7%）患者缓解，至缓解中位时间为 51.0 天（范围：2~351 天），114 例（50.9%）患者痊愈。

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，共 117 例（8.1%）发生甲状腺功能亢进，3 级及以上为 1 例（0.1%）。至甲状腺功能亢进首次发生的中位时间为 63 天（范围：18~734 天），中位持续时间为 46 天（范围：1~260 天）。6 例（0.4%）患者暂停或延迟本品治疗。117 例中有 19 例（16.2%）患者使用抗甲状腺药物治疗，117 例中 95 例（81.2%）患者缓解，至缓解中位时间为 43 天（范围：6~155 天），93 例（79.5%）患者痊愈。

其他甲状腺和甲状旁腺疾病

在接受本品治疗的患者中，共 31 例（2.1%）发生其他甲状腺疾病，包括甲状腺炎 12 例（0.8%），1 级为 8 例（0.6%），2 级为 4 例（0.3%），其中 7 例伴有甲状腺功能减退，1 例伴有甲状腺功能亢进；自身免疫性甲状腺炎 5 例（0.3%），1 级为 3 例（0.2%），2 级为 2 例（0.1%），其中 4 例伴有甲状腺功能减退，1 例伴有甲状腺功能亢进；甲状腺功能检查异常 5 例（0.3%），1 级为 4 例（0.3%），2 级为 1 例（0.1%），其中 1 例伴有甲状腺功能亢进；甲状腺肿块 3 例（0.2%），均为 1 级；抗甲状腺抗体阳性 2 例（0.1%），均为 1 级，均伴有甲状腺功能亢进；甲状腺球蛋白降低 2 例（0.1%），均为 1 级，均伴有甲状腺功能亢进，其中 1 例伴有甲状腺功能减退；甲状腺球蛋白降低 2 例（0.1%），均为 1 级，均伴有甲状腺功能减退；正常甲状腺功能病态综合征 1 例（0.1%），为 1 级，并伴有甲状腺功能亢进；甲状腺疾病 1 例（0.1%），为 2 级；甲状腺肿 1 例（0.1%），为 1 级，并伴有甲状腺功能亢进；以上患者至发生中位时间为 64 天（范围：20~650 天），中位持续时间为 139 天（范围：7~413 天）。1 例患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 25.0 mg/ 天，给药持续时间为 53 天。4 例（0.3%）患者暂停或延迟本品治疗。31 例中有 13 例（41.9%）患者缓解，至缓解中位时间为 43 天（范围：8~399 天），11 例（35.5%）患者痊愈。

垂体炎

在接受本品治疗的患者中，共 4 例（0.3%）发生垂体炎，3 级及以上为 1 例（0.1%）。至垂体炎首次发生的中位时间为 255 天（范围：42~307 天），中位持续时间为 86 天（范围：60~626 天）。3 例（0.2%）患者暂停或延迟本品治疗，无患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），4 例中有 2 例（50%）患者缓解，至缓解时间分别为 5 天和 7 天。

肾上腺功能不全

在接受本品治疗的患者中，发生肾上腺功能不全 3 例（0.2%），1 级为 1 例（0.1%），2 级为 2 例（0.1%），至发生中位时间为 209 天（范围：209~298 天），中位持续时间为 83 天（范围：54~626 天）。2 例（0.1%）患者暂停或延迟本品治疗，未接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量）。2 例患者均未缓解。

高糖血症及 1 型糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共 22 例（1.5%）发生高糖血症及糖尿病，3 级及以上为 7 例（0.5%）。至首次发生的中位时间为 115.5 天（范围：11~500 天），中位持续时间为 70 天（范围：2~632 天）。2 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，6 例（0.4%）患者暂停或延迟本品治疗。22 例中有 17 例（77.3%）患者缓解，至缓解中位时间为 24.0 天（范围：2~632 天）；12 例（54.5%）患者痊愈。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共 95 例（6.6%）发生免疫相关性皮肤不良反应，3 级及以上为 15 例（1.0%）。

至免疫相关性皮肤不良反应首次发生的中位时间为 58 天（范围：1~601 天），中位持续时间为 58 天（范围：3~791 天）。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，14 例（1.0%）暂停或延迟本品治疗。95 例中有 12 例（12.6%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），中位起始剂量为 72.50 mg/ 天（范围：33.3~100.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 21.5 天（范围 1~93 天）。95 例中有 69 例（72.6%）患者缓解，至缓解中位时间为 30 天（范围：3~617 天），65 例（68.4%）患者痊愈。

免疫相关性淀粉酶和脂肪酶升高

在接受本品治疗的患者中，有 35 例（2.4%）患者发生了淀粉酶增加，3 级及以上的有 12 例（0.8%）。有 4 例（0.3%）患者发生了脂肪酶升高，3 级及以上的有 3 例（0.2%）。

至免疫相关性淀粉酶增加首次发生的中位时间为 83 天（范围：18~362 天），中位持续时间为 52 天（范围：7~195 天）。2 例（0.1%）患者需要永久停止本品治疗，8 例（0.6%）暂停或延迟本品治疗。35 例中有 2 例（5.7%）接受高剂量皮质类固醇治疗，起始剂量分别为 37.5 mg/ 天与 55.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 29 天和 36 天。35 例中 32 例（91.4%）患者缓解，至缓解中位时间为 23.5 天（范围：2~147 天），30 例（85.7%）患者痊愈。

至免疫相关性脂肪酶升高首次发生的中位时间为 137.5 天（范围：63~386 天），中位持续时间为 87 天（范围：56~134 天）。2 例（0.1%）暂停或延迟本品治疗。4 例中有 2 例（50.0%）接受高剂量皮质类固醇治疗，起始剂量分别为 37.5 mg/ 天和 60.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 36 天和 64 天。4 例患者中 3 例（75%）患者缓解，至缓解中位时间为 44 天（范围：7~104 天），3 例（75.0%）患者均痊愈。

免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中，有 7 例（0.5%）受试者发生了血小板减少，3 级及以上的有 7 例（0.5%）。至首次发生的中位时间为 77 天（范围：1~302 天），中位持续时间为 78 天（范围：7~510 天）。3 例（0.2%）受试者永久停止本品治疗，4 例（0.3%）暂停或延迟本品治疗。7 例中有 3 例（42.9%）受试者接受高剂量皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 50.0 mg/ 天（范围：50.0~133.3 mg/ 天），中位给药持续时间为 59 天（范围：3~80 天）。7 例中有 6 例（85.7%）受试者缓解，至缓解的中位时间为 7 天（范围：3~484 天），6 例（85.7%）受试者均痊愈。

免疫相关性心脏毒性

在接受本品治疗的患者中，有 7 例（0.5%）受试者发生了包括心肌炎、免疫介导性心肌炎、心力衰竭、心肌病、肌钙蛋白 I 升高、自身免疫性心肌炎在内的免疫相关性心脏毒性，2 级 2 例，3 级 2 例，5 级 2 例。其中 5 级病例分别为心力衰竭 1 例，心肌病 1 例。

至首次发生的中位时间为 22 天（范围：20~368 天），中位持续时间为 71 天（范围：2~131 天）。4 例（0.3%）受试者需要永久停止本品治疗，2 例（0.1%）暂停或延迟治疗。发生免疫相关性心脏毒性的 7 例（100%）受试者均接受高剂量皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 75.0 mg/ 天（范围 40.0~200.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 33 天（范围：2~134 天）。7 例中有 4 例（57.1%）受试者缓解，至缓解中位时间为 53.5 天（范围：5~71 天），2 例（28.6%）受试者痊愈。

免疫相关性神经系统不良反应

在接受本品治疗的患者中，有 7 例（0.5%）患者发生了包括脑炎、周围神经病、神经毒性、脑水肿、重症肌无力、面神经疾病在内的免疫相关性神经系统不良反应，2 级 4 例（0.3%），4 级 1 例（0.1%），5 级 2 例（0.1%）。其中 5 级病例分别为脑炎 1 例、重症肌无力 1 例。

中枢神经毒性

在接受本品治疗的患者中，共 3 例（0.2%）发生中枢神经毒性，2 级、4 级、5 级各 1 例（0.1%），其中 5 级病例为脑炎。至中枢神经毒性发生的中位时间为 96 天（范围：19~108 天），中位持续时间为 24.5 天（范围：18~42 天）。5 级脑炎患者永久停止本品治疗，2 例（0.1%）暂停本品治疗。3 例患者均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），中位起始剂量为 166.67 mg/ 天（范围：50.0~175.0 mg/ 天），中位给药持续时间为 12 天（范围：8~20 天）。3 例中有 2 例（66.7%）患者痊愈，至缓解时间分别为 28 天和 42 天。

外周神经毒性

在接受本品治疗的患者中，共 3 例（0.2%）发生外周神经毒性，2 级 2 例（0.1%），5 级 1 例（0.1%），其中 5 级病例为重症肌无力。至外周神经毒性发生的中位时间为 20 天（范围：8~49 天），中位持续时间为 37 天（范围：30~794 天）。5 级重症肌无力患者永久停止本品治疗，2 例（0.1%）暂停本品治疗。3 例中有 2 例（66.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），起始剂量分别为 33.3 mg/ 天和 50.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 10 天和 172 天。3 例中有 1 例（33.3%）患者痊愈，至缓解时间为 30 天。

其他神经毒性

在接受本品治疗的患者中，1 例（0.1%）发生神经毒性，为 2 级。至发生时间为 86 天，持续时间为 697 天。该例患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松等效剂量），起始剂量为 10 mg/ 天，给药持续时间为 36 天。该患者未缓解。

其他免疫相关性不良反应

在接受本品治疗的患者中，共有 4 例（0.3%）发生肌肉骨骼类免疫相关不良事件，其中，有 3 例（0.2%）发生了关节痛，分别为 1 级 1 例（0.1%）、2 级 2 例（0.1%）；有 1 例（0.1%）发生了肢体疼痛，为 2 级。1 例（0.1%）关节痛受试者永久停止本品治疗，1 例（0.1%）关节痛受试者暂停或延迟本品治疗。有 1 例（0.1%）发生了肌炎，为 3 级，暂停或延迟本品治疗。至首次发生的中位时间为 59.5 天（范围：5~119 天）。中位持续时间为 55.5 天（范围：4~92 天）。4 例受试者中有 1 例（25.0%）受试者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 100.0 mg/ 天，给药持续时间为 30 天。4 例受试者均缓解，至缓解中位时间为 39.5 天（范围：4~92 天），其中 3 例（75.0%）受试者痊愈。

发生口腔溃疡、外周肿胀、淋巴结炎、淋巴结病、脓毒症各 1 例（0.1%），淋巴结炎和脓毒症为 3 级，其他均为 2 级。至首次发生的中位时间为 92.5 天（范围：24~119 天）。中位持续时间为 27.5 天（范围：8~61 天）。其中 1 例（0.1%）脓毒症受试者永久停止本品治疗，1 例（0.1%）淋巴结炎受试者暂停或延迟本品治疗。4 例受试者中有 2 例（50.0%）受试者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量分别为 50.0 mg/ 天和 80.0 mg/ 天，给药持续时间分别为 17 天和 48 天。4 例受试者均缓解，至缓解中位时间为 14 天（范围：8~39 天），其中口腔溃疡和脓毒症受试者痊愈。

共有 1 例（0.1%）发生眼类免疫相关不良事件，为 1 级角膜炎。至发生时间为 14 天。持续时间为 35 天。该受试者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40 mg/ 天强的松或等效剂量），起始剂量为 50.0 mg/ 天，给药持续时间为 34 天。至缓解时间为 35 天。该受试者痊愈。

其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤ 1%）免疫相关性不良反应：

血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综合征；

心脏器官疾病：心包炎、心肌

垂体炎

接受本品治疗的患者报告了垂体炎 (参见【不良反应】)。应对垂体炎患者的体征和症状进行监测（包括垂体功能减退和继发性肾上腺功能不全）。并排除其他病因。监测和评估垂体相关的激素水平，必要时行功能试验，考虑垂体 MRI 检查和自身免疫性抗体检查。发生症状性 2 级或 3 级垂体炎时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。发生 4 级垂体炎时必须永久停止本品治疗。应继续监测垂体功能、肾上腺功能和激素水平，根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

肾上腺功能不全

接受本品治疗的患者报告了肾上腺功能不全 (参见【不良反应】)。应对肾上腺功能不全患者的体征和症状进行监测 , 并排除其他病因。监测和评估肾上腺功能相关的激素水平，必要时行功能试验。发生症状性 2 级肾上腺功能不全时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予皮质类固醇替代治疗。发生 3~4 级肾上腺功能不全时必须永久停止本品治疗。根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

高血糖症及 1 型糖尿病

接受本品治疗的患者报告了高血糖症和 1 型糖尿病（参见【不良反应】）。应对患者的高血糖或其他糖尿病体征和症状进行监测。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。3 级高血糖症或 1 型糖尿病患者应暂停本品治疗，4 级高血糖症或 1 型糖尿病患者必须永久停止本品治疗，应继续监测血糖水平，确保适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应报告（参见【不良反应】）。对 1 级或 2 级皮疹，可继续本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生 3 级皮疹时应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生 4 级皮疹、确诊 SJS 或 TEN 时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性淀粉酶和脂肪酶升高报告（参见【不良反应】）。应对血淀粉酶和脂肪酶（治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时）及胰腺炎相关的临床体征和症状进行监测。发生 3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高、2 级或 3 级胰腺炎时，应暂停本品治疗。发生 4 级胰腺炎或任何级别复发的胰腺炎时，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性血小板减少症报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者血小板水平及有无出血倾向的症状和体征，如牙龈出血、瘀斑、血尿等症状，并排除其他病因及合并用药因素。发生 3 级血小板减少时，应该暂停用药，给予对症支持治疗，直至改善至 0~1 级，根据临床判断是否给予皮质类固醇治疗及是否可重新开始本品治疗。发生 4 级血小板减少时，永久停药并积极对症处理，必要时给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心脏毒性

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性心肌炎报告，包括致死病例（参见【不良反应】）。应对心肌炎的临床体征和症状进行监测，对于疑似免疫相关性心肌炎，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因，并进行心肌酶谱等相关检查。发生 2 级心肌炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，心肌炎恢复至 0~1 级后能否重新开始本品治疗的安全性尚不明确。发生 3 级或 4 级心肌炎时，应永久停止本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，应密切监测心肌酶谱、心功能等（参见【用法用量】）。

免疫相关性神经系统不良反应

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

在接受本品治疗的患者中有重症肌无力致死病例报告（参见【不良反应】）。发生 2 级重症肌无力应暂停本品治疗，给予口服吡啶斯的明治疗，可根据症状增加剂量，并考虑开始给予皮质类固醇治疗。3 级或 4 级重症肌无力必须永久停止本品治疗，开始皮质类固醇治疗，监测症状、肺功能和神经系统评估，根据临床指征可给予血浆置换或静脉用丙种球蛋白等治疗（参见【用法用量】）。

其他免疫相关性不良反应

在不同剂量和肿瘤类型的本品临床试验中，还有小于 1% 的患者报告了关节痛、肢体疼痛、肌炎、口腔溃疡、外周肿胀、淋巴结炎、淋巴结病、脓毒症、角膜炎（参见【不良反应】）。其他抗 PD-1/PD-L1 抗体也报告了未曾在本品治疗中观察到的其他免疫相关性不良反应（参见【不良反应】）。

对于其他疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，首次发生 2 级或 3 级免疫相关性不良反应，应暂停本品治疗。对于任何复发性 3 级免疫相关性不良反应（除外内分泌疾病）和任何 4 级免疫相关性不良反应，必须永久停止本品治疗，根据临床指征，给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

经典型霍奇金淋巴瘤患者异体造血干细胞移植并发症

在同类抗 PD-1 抗体产品中，在治疗开始前或终止后进行异体造血干细胞移植（HSCT），均有致命和严重并发症报道。移植相关并发症包括超急性移植物抗宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、降低强度预处理后发生的肝静脉闭塞性疾病（VOD）和需要皮质类固醇治疗的发热综合征。需要密切监测患者的移植相关并发症，并及时进行干预。需要评估同种异体 HSCT 之前或之后使用抗 PD-1 抗体治疗的获益与风险。

输液反应

已经在本品临床试验中观察到 3 级和 4 级输液反应（参见【不良反应】）。出现 2 级输液反应时，应降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。如果出现 3 级或 4 级输液反应，必须停止输液并永久停止本品治疗，给予适当的药物治疗（参见【用法用量】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

基于本品可能出现乏力等不良反应（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，直至确定本品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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠女性使用本品治疗的数据。ORIENT-32 研究中，1 例患者在接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗期间，其配偶妊娠，所生女婴发生左脚小趾并趾，严重性标准为先天异常或出生缺陷。动物研究已显示 PD-1 阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知人 IgG4 会穿过胎盘屏障，作为一种 IgG4，本品可能会经母体传输给发育中的胎儿。除非临床获益大于潜在风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌，以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。由于人 IgG 会分泌到母乳中，本品对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，故建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少 5 个月内停止哺乳。

避孕

育龄期男女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

生育力

尚无本品对生育力潜在影响的临床数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

本品用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

本品目前临床试验中＞ 65 岁老年患者占所有患者数的 20.1%，老年患者与非老年患者所有级别的药物不良反应发生率分别为 81.7% 和 80.8%、3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 29.0% 和 21.8%、导致暂停 / 延迟给药的不良反应发生率为 31.7% 和 22.9%、导致永久停药的不良反应为 8.6% 和 5.8%。临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。建议老年患者应在医生指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

本品是一种人源化单克隆抗体，尚未进行与其他药物药代动力学相互作用研究。因单克隆抗体不经细胞色素 P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学。

因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床试验】

经典型霍奇金淋巴瘤

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

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

本研究共入组 96 例患者，全分析人群（FAS）定义为：基线有可测量病灶，经中心病理确诊且至少使用过一次研究药物的受试者人群，挽救化疗后接受自体干细胞移植之后复发或进展；对于未接受自体干细胞移植的受试者，则要求第一线化疗须为全身多药联合化疗，后续化疗要求至少有一线化疗为全身多药联合化疗。1）对于难治患者，指疗程≥ 2 周期未达到 PR，或者疗程≥ 4 周期未达 CR，如最佳疗效或治疗结束原因为 PD，则疗程数不作要求；2）对于复发患者，复发前近期内至少接受过二线化疗。符合上述 FAS 定义的患者共 75 例。

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

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

75 例患者中位随访时间为 14 个月，最后 1 例入组受试者至少随访 12 个月。其关键有效性结果总结见表 3。

表 3. ORIENT-1 研究由 IRRC 评估的关键有效性结果

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

IRRC= 独立影像评估委员会；
† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

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

表 4. ORIENT-1 研究由 IRRC 评估的延长随访关键有效性结果

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

IRRC= 独立影像评估委员会

晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌

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

患者随机（2:1）接受以下治疗方案之一：

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

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

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

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

表 5. ORIENT-11 研究有效性结果（意向治疗人群）

	信迪利单抗联合化疗组（N=266）	安慰剂联合化疗组（N=131）
无进展生存期（PFS）*		
事件数（%）	112（42.1%）	86（65.6%）
风险比（95% CI）	0.482（0.362，0.643）	
P 值†	＜ 0.00001	
中位数（月，95% CI）‡	8.9（7.1，11.3）	5.0（4.8，6.2）
总生存期（OS）		
事件数（%）	51（19.2%）	39（29.8%）
风险比（95% CI）	0.609（0.400，0.926）	
中位数（月，95% CI）‡	NR（NR，NR）	NR（11.4，NR）
P 值†	0.01921	
客观缓解率（ORR）*		
确认的 ORR（%，95% CI）§	51.9%（45.70，58.02）	29.8%（22.10，38.38）
完全缓解率（%）	1.13%	0
部分缓解（%）	50.75%	29.77%
疾病控制率（DCR）*		
DCR（%，95% CI）§	86.8%（82.18，90.66）	75.6%（67.30，82.65）
缓解持续时间（DOR）*		
中位数（月，范围）‡¶	NR（1.4+，12.6+）	5.52（1.5+，10.9）

* 由 BIRC 根据 RECIST v1.1 评估。
† 采用分层对数秩检验方法计算 P 值，分层因素同随机化分层。
‡ 采用忽略随机分层因素的 Kaplan-Meier 估计。
§ 采用二项分布计算每组的 ORR 和 DCR 值；采用 Clopper-Pearson 法计算 95% CI。
¶ 删失值用 + 表示。如果最小值或最大值来自于删失值，显示成 xx+。

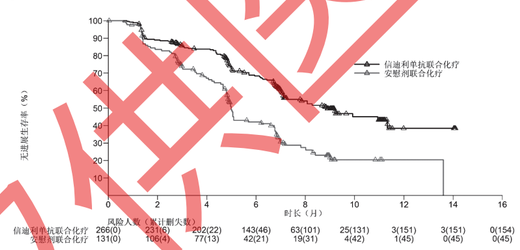

图 1. ORIENT-11 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（BIRC 评估，意向治疗人群）

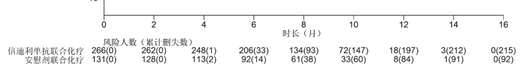

图 2. ORIENT-11 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌

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

患者随机（1:1）接受以下治疗方案之一：

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

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

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

主要研究终点是由盲态独立影像评估委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）。期中分析中位随访时间 7.98 个月（范围：0.46, 12.58）。有效性结果总结见表 6，图 3，图 4。

表 6. ORIENT-12 研究有效性结果（意向治疗人群）

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

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

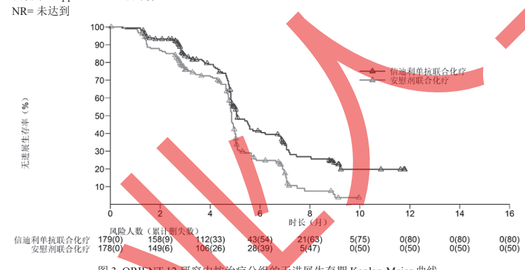

图 3. ORIENT-12 研究中按治疗分组的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（BIRC 评估，意向治疗人群）

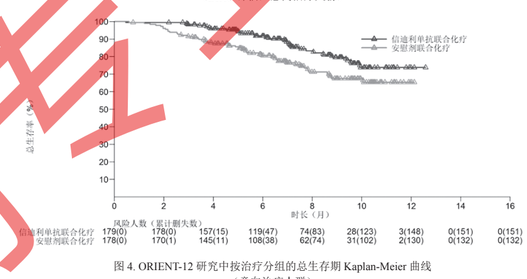

图 4. ORIENT-12 研究中按治疗分组的总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

不可切除或转移性肝细胞癌

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

患者以 2:1 的比例随机接受以下治疗方案之一：

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

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

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

主要研究终点为 IRRC 按照 RECIST V1.1 评价的 PFS 和 OS。期中分析中位随访时间 10.0（范围：0.0-14.8）个月。有效性结果总结见表 7，图 5，图 6。

表 7. ORIENT-32 研究有效性结果

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

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

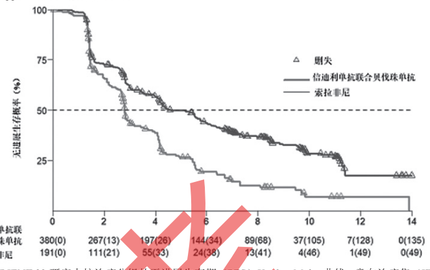

图 5. ORIENT-32 研究中按治疗分组的无进展生存期（PFS）Kaplan-Meier 曲线 - 意向治疗集（ITT）

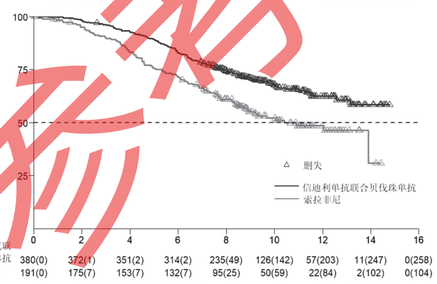

图 6. ORIENT-32 研究中按治疗分组的总生存期（OS）Kaplan-Meier 曲线 - 意向治疗集（ITT）

【药理毒理】

药理作用

T 细胞表达的 PD-1 受体与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合，可以抑制 T 细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的 PD-1 配体上调，通过这个通路信号传导可抑制激活的 T 细胞对肿瘤的免疫监视。信迪利单抗是一种人类免疫球蛋白 G4（IgG4）单克隆抗体（HuMAb），可与 PD-1 受体结合，阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 相互作用介导的免疫抑制反应，增强抗肿瘤免疫效应。在小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 通路活性可抑制肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展信迪利单抗遗传毒性试验。

生殖毒性

文献资料显示，PD-1/PD-L1 通路的一个主要功能是维持妊娠母体对胎儿的免疫耐受。在妊娠小鼠模型中，阻断 PD-L1 信号通路会破坏母体对胎鼠的耐受性，增加胎鼠流产。兔胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，信迪利单抗在给药剂量为 200 mg/kg（AUC 约为临床推荐剂量下人体暴露量 350 倍）时出现胚胎毒性，引起吸收胎增加，妊娠率降低，未见致畸作用，对胚胎 - 胎仔毒性的 NOAEL 为 40 mg/kg（AUC 约为临床推荐剂量下人体暴露量的 65 倍）。妊娠期间给予信迪利单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。基于信迪利单抗的作用机制，胎仔暴露于信迪利单抗可增加发生免疫介导素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素乱的报道。

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

致癌性

尚未开展信迪利单抗致癌性试验。

其他毒性

文献资料显示，在动物模型中抑制 PD-1 信号通路，可增加一些感染的严重程度和增强炎症反应。与野生型小鼠相比，感染结核分枝杆菌的 PD-1 基因敲除小鼠存活率明显降低，这与 PD-1 基因敲除小鼠体内细菌增殖和炎症反应增加有关。PD-1 基因敲除小鼠感染脑膜炎病毒后存活率同样降低。

【药代动力学】

本品的药代动力学数据来自于 4 项临床研究，包括 CIBI308A101 研究（晚期恶性肿瘤患者，N=199）、CIBI308B201 研究（复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者，N=13）、CIBI308C302 研究（晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌，N=263）和 CIBI338B301 研究（晚期肝细胞癌，N=404）。基于群体 PK 分析方法对该 879 例肿瘤患者使用 4 个剂量水平信迪利单抗（1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 每 2 周 1 次，200 mg/ 次每 3 周 1 次）的 5959 个血药浓度进行了群体药代动力学分析。信迪利单抗每 3 周 1 次给药，在连续用药后约 15 周达到稳态，并产生约 2 倍的蓄积。在 1~10 mg/kg 的剂量范围内，信迪利单抗的体内暴露随剂量增加而近比例的增加。

吸收

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

分布

信迪利单抗在晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者、复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者和晚期肝细胞癌患者中，稳态分布容积（V_{ss}）的均值（变异系数）分别为 4.71 L（10%）、4.70 L（22%）和 6.2 L（65%）。

消除

在晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者、复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者和晚期肝细胞癌患者中，信迪利单抗基线清除率均值（变异系数）分别为 0.29 L/ 天（43%）、0.32 L/ 天（59%）和 0.25 L/ 天（28.9%）；稳态清除率均值（变异系数）分别为 0.19 L/ 天（44%）、0.21 L/ 天（72%）和 0.24 L/ 天（28.8%），较基线清除率分别下降约 34%、34% 和 5.4%，该清除率随时间的变化无临床意义；稳态末端消除半衰期均值（变异系数）分别为 20.3 天（37%）、20.9 天（46%）和 21.5 天（76.3%）。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无独立的儿童与青少年人群的临床试验数据。基于群体药代动力学分析，未有证据表明体重（36~115.0 kg）对信迪利单抗的药代动力学产生临床意义的影响。

肾损害

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

肝损害

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

【贮藏】

将药瓶于 2~8℃的冷藏环境下保存在原包装中，避光、避免冷冻、避免震荡。

【包装】

1 瓶 / 盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBS00472021。

【批准文号】

国药准字 S20180016。

【药品上市许可持有人】

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

【生产企业】

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

仅供医药专业人士参考