

核准日期：2023 年 02 月 28 日

阿得贝利单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：阿得贝利单抗注射液
商品名：艾瑞利®
英文名称：Adebelimab Injection
汉语拼音：Adebelli Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份：阿得贝利单抗，一种针对程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的人源化单克隆抗体。
辅料：蔗糖、琥珀酸、氢氧化钠、聚山梨酯 80 和注射用水。

【性状】

本品为无色至淡黄色澄明液体。

【适应症】

本品与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗。

【规格】

600 mg (12 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

广泛期小细胞肺癌：在诱导期，阿得贝利单抗 20 mg/kg 联合化疗，每 3 周 1 次，共 4-6 个治疗周期。诱导期之后是维持期，在此期间阿得贝利单抗 20 mg/kg，每 3 周 1 次。直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

当阿得贝利单抗联合化疗给药时，应首先给予阿得贝利单抗静脉输注，间隔至少 30 分钟后给予化疗。另请参见化疗药物给药的处方信息（参见【临床试验】）。

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，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，直至证实疾病进展或出现不可耐受的毒性。

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。有关暂停给药或永久停药的具体调整方案请见表 1。有关免疫介导不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 1 推荐的阿得贝利单抗治疗调整方案

免疫相关不良反应	严重程度*	治疗调整方案
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	2 级，天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 3.5 倍正常上限 (ULN)，或总胆红素 > 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，或总胆红素 > 3 倍 ULN	永久停药
肾炎	2 级，肌酐 > 1.5 倍 ULN 且 ≤ 3 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级或 4 级，肌酐 > 3 倍 ULN	永久停药
内分泌疾病	2-4 级甲状腺功能减退	开始甲状腺激素替代治疗之后，继续治疗
	3 级甲状腺功能亢进	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级甲状腺功能亢进	永久停药
	2-4 级垂体炎	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级 开始替代治疗后可以继续治疗
2-4 级肾上腺皮质功能不全	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级 开始替代治疗后可以继续治疗	
	3-4 级或新发的 I 型糖尿病或伴有胰岛 β 细胞衰竭的高血糖症	暂停给药，直至临床和代谢状况稳定
皮肤反应	3 级或疑似史蒂文斯-约翰森综合征 (SJS) 或中毒性表皮坏死松解症 (TEN)	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级或确诊 SJS 或 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
其他免疫相关不良反应	根据反应的严重程度和类型 (2 级)	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级或 4 级心肌炎	永久停药
	3 级或 4 级脑炎	永久停药
	3 级或 4 级格林巴利综合征	永久停药
复发或持续的不良反应	复发性 3 级或 4 级 (内分泌疾病除外)	永久停药
	首次给药后 12 周内 2 级或 3 级不良反应未改善到 0-1 级 (内分泌疾病除外)	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

* 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 5.0 版 (NCI-CTCAE v5.0)。

特殊人群用药

肝功能不全

轻度肝功能不全患者应在医生指导下使用本品，无需调整剂量。本品尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行研究（参见【临床药理】）。

肾功能不全

轻度肾功能不全患者应在医生指导下使用本品，无需调整剂量。本品尚未在重度肾功能不全患者中进行研究（参见【临床药理】）。

儿童人群

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床试验资料。

老年人群

老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

给药方法

本品应在专业医生指导下静脉输注给药。输注时间应控制在 30 至 60 分钟之间，最多不超过 2 小时完成输注。本品不得采用静脉推注给药。

使用、处理与处置的特别说明

稀释和配制说明：

- 本品用于静脉给药，须由专业医务人员行稀释和配制；
- 使用前肉眼观察阿得贝利单抗注射液是否出现颗粒或变色。液体颜色应为无色或淡黄色。如观察到可见颗粒或变色，请勿继续使用。
- 从阿得贝利单抗注射液中吸取所需药物，将其一次性缓慢注入到含有 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液的输液袋中，并轻轻翻转输液袋使药液混合均匀。在输液袋中稀释后药物浓度范围是 0.5mg/ml-9mg/ml。本品不含防腐剂，因此在配制时必须采用无菌技术。
- 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。
- 任何未使用的药品或废弃材料应按照当地的要求进行处置。

输注液的使用与保存：

- 使用配有 0.2μm 或 0.22μm 在线过滤器的输注装置进行给药。
- 不得使用同一输液器与其他药物同时给药。
- 本品一经稀释应立即使用。如不能立即使用，稀释液在室温条件下贮存不超过 4 小时（包括在输液袋内的室温储存及输液的持续时间）；在冷藏 (2-8°C) 条件下贮存不超过 24 小时（从稀释开始算起）；如稀释后药液在冷藏条件下贮存，使用前应恢复至室温。任何情况下不要冷冻本品。

【不良反应】

安全性特征总结

阿得贝利单抗安全性数据总结来自 5 项临床研究，共计 373 例患者。其中，在两项临床研究 (SHR-1316-III-101 和 SHR1316-002) 共计 78 例实体瘤患者中评价了阿得贝利单抗 5 个剂量 (1 mg/kg 每 3 周 1 次，3 mg/kg 每 3 周 1 次，10 mg/kg 每 3 周 1 次，10 mg/kg 每 2 周 1 次，或 20 mg/kg 每 3 周 1 次) 单药治疗的安全性。

基于研究者评估，阿得贝利单抗最常见的不良反应 (≥ 10%) 为：蛋白尿 (23.1%)、乏力 (23.1%)、血促皮质激素升高 (15.4%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (15.4%)、血促甲状腺激素升高 (14.1%)、血胆红素升高 (12.8%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (12.8%)、贫血 (11.5%)、食欲减退 (11.5%) 和皮疹 (10.3%)。阿得贝利单抗单药治疗所报告的不利不良反应大多为 1 级或 2 级。最常见的 ≥ 3 级不良反应为：肺炎、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、结合胆红素升高、肝功能异常、贫血和低钾血症 (各 2 级，2.6%)。

在三项临床研究中 (SHR-1316-III-301、SHR-1316-III-302 和 SHR-1316-III-303) 共计 295 例小细胞肺癌患者或非小细胞肺癌患者中评价了阿得贝利单抗 (20 mg/kg，每 3 周 1 次) 联合含铂化疗的安全性。基于研究者评估，联合治疗中联合阿得贝利单抗相关的不良反应 (≥ 10%) 为：白细胞减少症 (38.6%)、中性粒细胞减少症 (38.0%)、贫血 (37.6%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (34.2%)、血小板减少症 (34.2%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (29.5%)、食欲减退 (14.9%)、恶心 (13.9%)、γ-谷氨酰转氨酶升高 (13.6%)、乏力 (12.4%) 和甲状腺功能减退症 (12.2%)。最常见的 ≥ 3 级不良反应为：中性粒细胞减少症 (26.4%)、白细胞减少症 (17.6%)、血小板减少症 (15.6%)、贫血 (12.9%)、淋巴细胞减少症 (3.4%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (2.0%) 和高血压 (2.0%)。

临床研究经验

小细胞肺癌

SHR-1316-III-301 研究是一项阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷对比安慰剂联合卡铂和依托泊苷一线治疗广泛期小细胞肺癌的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期临床研究（详见【临床试验】）。共 462 例患者接受了至少一个研究周期治疗，其中 230 例患者接受了阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷治疗，232 例患者接受了安慰剂联合卡铂和依托泊苷治疗。

接受阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷治疗的患者中，阿得贝利单抗 (20 mg/kg，每 3 周 1 次) 中位给药周期数为 8.0 个周期 (范围：1.0-35.0 个周期)，29.6% 的患者阿得贝利单抗给药 ≥ 12 个周期。导致阿得贝利单抗永久停药的不良反应发生率为 1.7%，包括：丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、免疫介导性肺炎、急性肾损伤和免疫介导的小肠结肠炎 (各 1 例，0.4%)。导致阿得贝利单抗暂停用药的不良反应发生率为 13.9%，最常见的包括：血小板计数降低 (3.0%)、贫血 (1.7%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (1.7%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (1.3%) 和肺部炎症 (1.3%)。

表 2、表 3 总结了 SHR-1316-III-301 研究中接受阿得贝利单抗 / 安慰剂联合卡铂和依托泊苷治疗患者发生的不良反应和实验室检查异常。

表 2 SHR-1316-III-301 研究发生率 ≥ 10% 的不良反应†

不良反应	阿得贝利单抗+卡铂+依托泊苷 (N=230)		安慰剂+卡铂+依托泊苷 (N=232)	
	所有级别* (%)	3-4 级 (%)	所有级别* (%)	3-4 级 (%)
胃肠系统疾病				
恶心	40.0	0.9	46.1	0
呕吐	26.1	0.9	23.3	0.4
便秘	17.4	0	18.1	0
皮肤及皮下组织类疾病				
脱发	44.3	0	42.2	0
代谢及营养类疾病				
食欲减退	29.6	2.2	26.7	0.9
全身性感染及给药部位各种反应				
乏力	18.3	0.4	19.4	0.4
内分泌系统疾病				
甲状腺功能减退症	12.2	0	9.1	0

† 研究者评估为与阿得贝利单抗 / 安慰剂、卡铂、依托泊苷任一药物相关的不良反应。

* 依据 NCI CTCAE v5.0 分级。

表 3 SHR-1316-III-301 研究发生率 ≥ 10% 的实验室检查异常†

实验室检查异常	阿得贝利单抗+卡铂+依托泊苷 (N=230)		安慰剂+卡铂+依托泊苷 (N=232)	
	所有级别* (%)	3-4 级 (%)	所有级别* (%)	3-4 级 (%)
血常规				
中性粒细胞计数降低	94.8	75.7	94.8	75.4
白细胞计数降低	94.3	46.1	92.7	37.9
贫血	84.8	27.8	89.2	26.4
血小板计数降低	83.0	38.3	82.3	33.6
血生化				
丙氨酸氨基转移酶升高	41.3	2.2	31.5	1.7
天门冬氨酸氨基转移酶升高	35.2	1.3	25.9	1.7
γ-谷氨酰转氨酶升高	12.2	1.7	9.9	0.4
低白蛋白血症	11.3	0	10.3	0

† 研究者判断异常有临床意义、记录为不良事件并评估为与阿得贝利单抗 / 安慰剂、卡铂、依托泊苷任一药物相关的实验室检查异常。

* 依据 NCI CTCAE v5.0 分级。

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于 5 项临床研究中共计 373 例接受阿得贝利单抗治疗的患者，其中 320 例患者接受了阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗。以下信息总结了本品的免疫介导不良反应数据。免疫介导不良反应管理指南详见【注意事项】。

免疫介导性肺炎

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 16 例 (4.3%) 发生免疫介导性肺炎，1-2 级、3 级、5 级病例分别有 10 例 (2.7%)、4 例 (1.1%) 和 2 例 (0.5%)。至肺炎发生的中位时间为 4.8 个月 (范围：1.3-7.8 个月)，持续的中位时间为 1.1 个月 (范围：1 天-24.3 个月)。16 例患者中的 14 例 (87.5%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗 (至少接受过 1 剂或单日剂量 ≥ 40 mg 泼尼松等效剂量)，中位给药持续时间为 0.6 个月 (范围：0.3-2.6 个月)。4 例 (1.1%) 患者因肺炎永久停用阿得贝利单抗。

在接受阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗的 320 例患者中，共 13 例 (4.1%) 发生免疫介导性肺炎，1-2 级、3 级、5 级病例分别有 8 例 (2.5%)、3 例 (0.9%) 和 2 例 (0.6%)。至肺炎发生的中位时间为 5.0 个月 (范围：1.4-7.8 个月)，持续的中位时间为 1.1 个月 (范围：1 天-15.6 个月)。13 例患者中的 11 例 (84.6%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 0.7 个月 (范围：0.3-2.6 个月)。3 例 (0.9%) 患者因肺炎永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 7 例 (1.9%) 发生免疫介导性腹泻或结肠炎，均为接受阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次的患者。其中 4 例 (1.1%) 发生腹泻，3 例 (0.8%) 发生免疫介导的小肠结肠炎，1 例 (0.3%) 发生炎性结肠炎，均为 1-2 级。

在腹泻或结肠炎发生的中位时间为 4.2 个月 (范围：0.2-10.9 个月)，持续的中位时间为 2.0 个月 (范围：1 天-16.8 个月)。7 例患者中的 2 例 (28.6%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 4.1 个月 (范围：1.3-7.0 个月)。1 例 (0.3%) 患者因结肠炎永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性肝炎 / 肝毒性

免疫介导性肝炎 (诊断)

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 3 例 (0.8%) 发生免疫介导性肝炎，3 级、5 级病例分别有 1 例 (0.3%) 和 2 例 (0.5%)。至肝炎发生的中位时间为 0.8 个月 (范围：0.3-3.5 个月)，持续的中位时间为 1.1 个月 (范围：0.2-1.2 个月)。3 例患者 (100%) 均接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 1.0 个月 (范围：1 天-1.2 个月)。3 例 (0.8%) 患者均因肝炎永久停用阿得贝利单抗。

在接受阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗的 320 例患者中，1 例 (0.3%) 发生 3 级免疫介导性肝炎。至肝炎发生的时间为 0.8 个月，持续的时间为 1.2 个月。该患者接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，给药持续时间为 1.1 个月。该例患者肝炎缓解。

免疫介导性肝毒性 (实验室检查异常)

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 22 例 (5.9%) 发生免疫介导性肝毒性，均为实验室检查异常，包括天门冬氨酸氨基转移酶升高 (19 例，5.1%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (18 例，4.8%)、γ-谷氨酰转氨酶升高 (6 例，1.6%)、血胆红素升高 (3 例，0.8%)、血清碱性磷酸酶升高 (3 例，0.8%) 及结合胆红素升高 (1 例，0.3%)。1-2 级、3 级、4 级病例分别有 16 例 (4.3%)、5 例 (1.3%) 和 1 例 (0.3%)。

至肝毒性发生的中位时间为 1.2 个月 (范围：0.2-23.0 个月)，持续的中位时间为 0.6 个月 (范围：0.1-20.7 个月)。22 例患者中的 2 例 (9.1%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 1.4 个月 (范围：0.6-2.1 个月)。1 例 (0.3%) 患者因肝毒性永久停用阿得贝利单抗。

在接受阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗的 320 例患者中，共 20 例 (6.3%) 发生免疫介导性肝毒性，1-2 级、3 级、4 级病例分别有 15 例 (4.7%)、4 例 (1.3%) 和 1 例 (0.3%)。至肝毒性发生的中位时间为 1.2 个月 (范围：0.2-23.0 个月)，持续的中位时间为 0.6 个月 (范围：0.1-20.7 个月)。20 例患者中的 1 例 (5.0%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，给药持续时间为 2.1 个月。1 例 (0.3%) 患者因肝毒性永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性肾炎 / 肾毒性

在接受本品治疗的 373 例患者中，未发生免疫介导性肾炎，共 2 例 (0.5%) 患者发生免疫介导性肾毒性，均为接受阿得贝利单抗 20 mg/kg 每 3 周 1 次治疗的患者，2 例均为 1-2 级蛋白尿。至肾毒性发生的中位时间为 1.1 个月 (范围：0.7-1.6 个月)，持续的中位时间为 1.6 个月 (范围：0.7-5.1 个月)。该 2 例患者均未接受高剂量皮质类固醇激素治疗。无患者因肾毒性永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性内分泌疾病

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 16 例 (4.3%) 发生甲状腺功能亢进，均为 1-2 级。至甲状腺功能亢进发生的中位时间为 1.4 个月 (范围：0.7-2.8 个月)，持续的中位时间为 1.4 个月 (范围：0.1-15.4 个月)。无患者因甲状腺功能亢进永久停用阿得贝利单抗。

甲状腺功能减退

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 30 例 (8.0%) 发生甲状腺功能减退，均为 1-2 级。至甲状腺功能减退发生的中位时间为 3.2 个月 (范围：1.3-20.4 个月)，持续的中位时间为 5.0 个月 (范围：1.4-24.5 个月)。

甲状腺炎

在接受本品治疗的 373 例患者中，1 例 (0.3%) 发生 2 级甲状腺炎。至甲状腺炎发生的时间为 0.8 个月，持续的时间为 19.6 个月。

垂体炎

在接受本品治疗的 373 例患者中，1 例 (0.3%) 发生 2 级垂体炎。至垂体炎发生的时间为 9.1 个月，持续的时间为 3.6 个月。

高血糖症及糖尿病

在接受本品治疗的 373 例患者中，1 例 (0.3%) 发生 1 级高血糖症，1 例 (0.3%) 发生 3 级 2 型糖尿病。至高血糖症及糖尿病发生的中位时间为 7.8 个月 (范围：5.0-10.5 个月)，持续的中位时间为 12.4 个月 (范围：12.1-12.7 个月)。

免疫介导性皮肤不良反应

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 18 例 (4.8%) 发生免疫介导性皮肤不良反应，1-2 级、3 级病例分别有 16 例 (4.3%) 和 2 例 (0.5%)。至皮肤不良反应发生的中位时间为 2.9 个月 (范围：0.1-29.2 个月)，持续的中位时间为 1.5 个月 (范围：0.2-18.6 个月)。18 例患者中的 2 例 (11.1%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 0.8 个月 (范围：0.2-1.3 个月)。无患者因皮肤不良反应永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性血小板减少症

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 6 例 (1.6%) 发生免疫介导性血小板减少症，均为接受阿得贝利单抗联合含铂化疗的患者。1-2 级、3 级、4 级病例分别有 4 例 (1.1%)、1 例 (0.3%) 和 1 例 (0.3%)。至血小板减少症发生的中位时间为 2.1 个月 (范围：0.3-22.3 个月)，持续的中位时间为 0.9 个月 (范围：0.1-1.5 个月)。6 例患者中的 2 例 (33.3%) 接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，中位给药持续时间为 0.2 个月 (范围：0.1-0.4 个月)。无患者因血小板减少症永久停用阿得贝利单抗。

免疫介导性心肌炎

在接受本品治疗的 373 例患者中，1 例 (0.3%) 发生 3 级免疫介导性心肌炎。至心肌炎发生的时间为 1.1 个月，持续的时间为 16.9 个月。该患者接受了高剂量皮质类固醇激素治疗，给药持续时间为 2.1 个月。

其他本品已观察到的免疫介导不良反应

在接受本品治疗的 373 例患者中，报道的其他免疫介导不良反应如下：各种肌肉骨骼及结缔组织疾病；肌炎 (3 级)，1 例 (0.3%)。

其他同类产品报道的免疫介导不良反应

同类其他抗 PD-1/PD-L1 产品中报道过有临床意义的免疫相关性不良反应如下：

- 内分泌疾病：肾上腺功能不全；
- 胃肠系统疾病：急性胰腺炎；
- 血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综合征；
- 心脏器管疾病：心包炎；
- 眼器管疾病：葡萄膜炎-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、伏格特-小柳-原田综合征；
- 免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应、肉状瘤病、移植瘤宿主瘤；
- 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：横纹肌溶解症、运动功能障碍；
- 各类神经系统疾病：脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、神经炎、格林巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome)、脱髓鞘、风湿性肌痛症、神经病、自身免疫性神经病 (包括面瘫及外展神经麻痹)；
- 皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰森综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)、类天疱疮、大疱性皮炎、剥脱性皮炎；
- 血液及淋巴系统疾病：溶血性贫血、血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、组织细胞增生性坏死性淋巴结炎 (histiocytic necrotizing lymphadenitis, 又名 Kikuchi lymphadenitis)、噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症。

输液相关反应

在接受本品治疗的 373 例患者中，共 10 例 (2.7%) 发生输液相关反应，1-2 级、4 级病例分别有 9 例 (2.4%) 和 1 例 (0.3%)。2 例 (0.5%) 患者因输液相关反应永久停用阿得贝利单抗。10 例患者病情均缓解。

免疫原性

所有治疗用蛋白质均有可能发生免疫原性相关问题，并抗药抗体 (ADA) 发生率低和检测方法方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药以及患者的其它基础疾病等多种因素的影响。因此，应谨慎比较不同产品的 ADA 发生率。

阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷在未经治疗的广泛期小细胞肺癌患者中的 III 期临床研究 (SHR-1316-III-301 研究) 中，20 mg/kg 每 3 周 1 次静脉输注，在 221 例可评估免疫原性患者中，44 例 (19.9%) 患者至少出现一次由于治疗引起的抗阿得贝利单抗抗体反应，包括基线 ADA 阳性患者 42 例 (19.0%)。其中，基线 ADA 阴性且基线后转为阳性的患者中有 29 例 (13.1%) 患者为过一阳性反应，6 例 (2.7%) 患者为持续性阳性 (其中 1 例患者阳性持续时间超过 16 周，其余 5 例患者均因样本采集时间不足且最后一个检测样本为阳性而判定为持续性阳性)。对于 3 (2%) 患者为其他阳性。17 例 (7.7%) 患者检出中和抗体活性。

上述研究中，未发现免疫原性对阿得贝利单抗的药代动力学、有效性和安全性有临床意义的影响。

阿得贝利单抗群体药代动力学分析 (包括 263 例患者小细胞肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤的患者) 表明，免疫原性对药物清除率无临床意义的影响。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料有过敏反应的患者禁用。

【注意事项】

免疫介导不良反应

接受阿得贝利单抗治疗的患者中发生过免疫介导不良反应，包括严重和死亡病例。免疫介导不良反应可发生在本品治疗期间及停药以后，可能累及任何器官。

对于疑似免疫介导不良反应，应就医并进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫介导不良反应是可逆的，并且可通过暂停本品治疗、皮质类固醇激素治疗和/或支持治疗来逆转。总体而言，对于大部分 2 级及以上某些特定的 3 级和 4 级免疫介导不良反应需暂停给药。对于 4 级及以上某些特定的 3 级免疫介导不良反应应永久停药 (参见【用法用量】)。对于 3 级和 4 级及以上某些特定的 2 级免疫介导不良反应，根据临床指征，给予 1-2 mg/kg 泼尼松等效剂量及其他治疗，直至改善到 ≤ 1 级。皮质类固醇激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应发生与皮质类固醇激素治疗无继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇激素类别的免疫抑制剂治疗。

本品给药后任何免疫介导不良反应，首次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫介导不良反应未改善到 0-1 级 (内分泌疾病除外)，以及首次给药后 12 周内皮质类固醇激素未降至 ≤ 10 mg 泼尼松等效剂量，须永久停药。

免疫介导性肺炎

接受本品治疗的患者中有免疫介导性肺炎的报告，包括致死病例。应对肺炎的相关特征和症状进行监测。疑似肺炎的病例应采用影像学检查进行确认并排除其他可能病因。对于 2 级肺炎应给予皮质类固醇激素治疗。发生 2 级肺炎应暂停用药，发生 3 级及以上或复发性 2 级肺炎应永久停药 (参见【用法用量】)。

免疫介导性内分泌疾病

甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中有甲状腺疾病的报告，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及甲状腺炎。应密切监测患者甲状腺功能的变化及相应的临床症状和体征。对于 2-4 级甲状腺功能减退，应根据需要变化甲状腺激素替代治疗。对于 3 级甲状腺功能亢进，应根据需要给予甲状腺激素替代治疗。如果怀疑有甲状腺功能亢进，应考虑暂停本品并给于激素治疗。当甲状腺功能亢进的症状改善及甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要重新开始本品治疗。对于危及生命的 4 级甲状腺功能亢进，须永久停用本品。应继续监测甲状腺功能，确保恰当的激素替代治疗（参见【用法用量】）。

垂体炎

在接受本品治疗的患者中有垂体炎的报告。应密切监测垂体炎患者的症状和体征（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。对于 2-4 级垂体炎，应暂停给药并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇激素治疗。应继续监测肾上腺功能和皮质激素水平，确保恰当的皮质类固醇激素替代治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症及糖尿病

在接受本品治疗的患者中有高血糖症或糖尿病的报告。应密切监测患者的血糖水平及相关的临床症状和体征。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。对于 3-4 级或新发的 1 型糖尿病或伴有胰岛 β 细胞衰竭迹象的高血糖症，应暂停本品，给予胰岛素替代治疗直至临床和代谢状况稳定。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】）。

免疫介导性皮肤不良反应

接受本品治疗的患者中有免疫介导性皮肤不良反应报告。对 1 级或 2 级皮肤反应，可继续本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇激素治疗。发生 3 级皮肤反应或疑似 SJS 或 TEN 时，应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇激素治疗。发生 4 级皮肤反应或确诊 SJS 或 TEN 时，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫介导性血小板减少症

接受本品治疗的患者中有免疫介导性血小板减少症的报告。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，并排除其他造成血小板减少的病因。发生 3 级免疫介导性血小板减少症时应暂停本品治疗，给予对症支持治疗，直至恢复至 0-1 级，根据临床判断是否给予皮质类固醇激素治疗及是否可重新开始本品治疗。发生 4 级免疫介导性血小板减少症时，永久停药并积极对症处理，必要时给予皮质类固醇激素治疗（参见【用法用量】）。

免疫介导性心肌炎

接受本品治疗的患者中有免疫介导性心肌炎的报告。应对心肌炎的临床体征和症状进行监测，对于疑似心肌炎，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因，并进行心电图等相关检查。发生 2 级心肌炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇激素治疗，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 级心肌炎的患者应永久停药，并给予皮质类固醇激素治疗，应密切监测心电图、心功能等（参见【用法用量】）。

其他免疫介导不良反应

在本品临床试验中，有 1 例（0.3%）患者报告了肌炎（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介导不良反应（参见【不良反应】）。对于其他疑似免疫介导不良反应，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因。根据不良反应的严重程度，首次发生 2 级或 3 级免疫介导不良反应，应暂停本品治疗。对于任何复发性 3 级免疫介导不良反应或任何 4 级免疫介导不良反应（内分泌疾病除外），应永久停止本品治疗。根据临床指征，给予皮质类固醇激素治疗（参见【用法用量】）。

如果同时发生葡萄膜炎及其他免疫介导不良反应，应评估是否发生了伏格特-小柳-原田综合征，需全身使用皮质类固醇激素治疗以防止永久失明。

输液相关反应

接受本品治疗的患者中有输液相关反应的报告。用药后需密切观察临床症状和体征，包括寒战、发热、胸闷、瘙痒、皮疹、低血压和低氧血症等。对于发生 1 级输液反应的患者，在密切监测下可继续接受阿得贝利单抗治疗。发生 2 级输液反应者，可降低滴速或暂停给药，可考虑用解热镇痛类抗药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。发生 3 级及以上输液反应时应立即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

有阿得贝利单抗给药后出现乏力的报告（参见【不良反应】），建议在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

本品尚未与其他医药产品进行配伍性研究，因此本品不得与其他医药产品混合，也不应与其他医药产品经相通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的数据。动物研究已显示 PD-L1 阻断性抗体具有致胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知 IgG 可通过胎盘屏障，作为一种 IgG4，本品可能会从母体扩散至发育中的胎儿。除非临床获益大于风险，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 2 个月内停止哺乳。

避孕

育龄女性在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后 2 个月内采取高效避孕措施。

生育力

尚未进行阿得贝利单抗对两性生育力的研究，故本品对男性和女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

尚未确立阿得贝利单抗在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性与有效性。

【老年用药】

本品临床试验中 ≥ 65 岁老年患者占有患者数的 29.0%，老年（≥ 65 岁）与较年轻患者（< 65 岁）在安全性或有效性上未出现临床差异。

【药物相互作用】

本品是一种人源化单克隆抗体，尚未进行与其它药物的药代动力学相互作用研究。因为单克隆抗体不经细胞色素 P450 酶或其他药物代谢酶代谢，所以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。

考虑其干扰本品药效学活性可能性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇激素及其他免疫抑制剂。如果为了治疗免疫介导性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性皮质类固醇激素及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

【药物过量】

尚未报告过药物过量的病例。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状和体征，并进行适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

本品是一种人源化抗 PD-L1 单克隆抗体，能够通过 PD-L1 特异性结合，阻断 PD-1/PD-L1 信号传导通路，恢复 T 细胞对于肿瘤细胞的免疫应答，激发机体对肿瘤细胞的杀伤作用，发挥抗肿瘤作用。

药效学

在一项阿得贝利单抗的单药 I 期研究（SHR-1316-I-101）中评估了靶点占有率，即 T 细胞表面 PD-L1 受体占有率（RO），结果显示：不同剂量（10 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg Q3W）阿得贝利单抗单次给药后 10 min，PD-L1 靶点快速被阿得贝利单抗占饱和，且能维持饱和至下次给药前，各剂量组间无明显差别。多次给药约 3-5 个治疗周期后，RO 基本趋于稳定，且均能维持较高的受体占有率。

药代动力学

在一项阿得贝利单抗的单药 I 期研究（SHR-1316-I-101）中，在 41 例晚期实体瘤患者（3 mg/kg -20 mg/kg，每 2 周或每 3 周给药一次）中进行了药代动力学研究。结果表明，在 3 mg/kg -20 mg/kg 剂量范围内，阿得贝利单抗单次给药后，阿得贝利单抗血清峰浓度（C_{max}）和血药浓度-时间曲线下面积（AUC）与给药剂量基本成比例增加。多次给药后，约第 12 周达到稳态，稳态蓄积小于 2 倍。

在接受阿得贝利单抗治疗的 263 例患有小细胞肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤的患者中进行了群体药代动力学分析。协变量的考察结果表明，体重和白蛋白对阿得贝利单抗清除率有较为显著的影响。上述协变量对药代动力学行为的影响是否具有临床意义，还有待进一步验证。

吸收

阿得贝利单抗采用静脉输注给药。未针对其他给药途径开展研究。

分布

在接受阿得贝利单抗治疗的 263 例患有小细胞肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤的患者中进行了群体药代动力学分析，结果表明，阿得贝利单抗在稳态下的分布容积约为 4.35 L。

代谢

尚未直接研究阿得贝利单抗的代谢。抗体主要通过分解代谢被清除。

消除

单次给药 20 mg/kg 的清除率约为 0.23 L/天（CV: 35.3%），消除半衰期（t_{1/2}）约为 12 天（CV: 42.9%）。群体药代动力学分析表明阿得贝利单抗的清除率随给药时间增加呈现减小趋势。相比于基线清除率，清除率平均最大降低值约为 31.3%（CV: 40.0%），清除率随时间的变化没有临床意义的影响。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肾功能不全

未在肾功能不全患者中开展专门的阿得贝利单抗研究。在群体药代动力学分析中，通过比较轻度（肌酐清除率 CL_C 60 - 89 mL/min）或中度（CL_C 30 - 59 mL/min）肾功能不全患者与肾功能正常患者（CL_C ≥ 90 mL/min）的阿得贝利单抗清除率，来评价肾功能不全对阿得贝利单抗清除率的影响。结果显示，轻度肾功能不全对阿得贝利单抗清除率没有影响。尚未在重度（CL_C < 30 mL/min）肾功能不全患者中进行阿得贝利单抗研究。（参见【用法用量】特殊人群用药）。

肝功能不全

未在肝功能不全患者中开展专门的阿得贝利单抗研究。在群体药代动力学分析中，通过比较轻度（总胆红素 TB ≤ 正常值上限（ULN），AST > ULN 或 TB > ULN，≤ 1.5 倍 ULN）肝功能不全患者与肝功能正常患者（TB 和 AST ≤ ULN）的阿得贝利单抗清除率，来评价肝功能不全对阿得贝利单抗清除率的影响。结果显示，轻度肝功能不全对阿得贝利单抗清除率没有影响。尚未在中度（TB > 1.5 倍 ULN，≤ 3 倍 ULN）和重度（TB > 3 倍 ULN）肝功能不全患者中进行阿得贝利单抗研究。肝功能不全的定义依据美国国家癌症研究所（NCI）肝功能障碍标准规定。（参见【用法用量】特殊人群用药）。

遗传药理学

目前尚无针对阿得贝利单抗影响药效或代谢的遗传变异研究。

【临床试验】

广泛期小细胞肺癌

SHR-1316-III-301 研究（NCT03711305）为一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究，评估了阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷对比安慰剂联合卡铂和依托泊苷一线治疗广泛期小细胞肺癌患者的有效性和安全性。

研究中纳入了经病理组织学或细胞学确诊的广泛期小细胞肺癌患者。入组患者既往未接受针对广泛期小细胞肺癌的系统治疗，肝功能正常或轻度异常，ECOG 评分 0 或 1 分。排除了患有活动性自身免疫性疾病、已知或高度怀疑间质性肺炎的患者，以及未经治疗的活动性 HBV 和 HCV 感染或 HIV 感染的患者。

总计 462 例患者按 1:1 比例随机分组并接受治疗。230 例患者接受阿得贝利单抗（20 mg/kg，D1）联合卡铂（AUC 5 mg/mL/min，D1）和依托泊苷（100 mg/m²，D1-3），每 3 周 1 次，4-6 个周期，随后接受阿得贝利单抗（20 mg/kg，3 周 1 次）维持治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。232 例患者接受了安慰剂（20 mg/kg，D1）联合卡铂（AUC 5 mg/mL/min，D1）和依托泊苷（100 mg/m²，D1-3），每 3 周 1 次，4-6 个周期，随后接受安慰剂（20 mg/kg，3 周 1 次）维持治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。首次给药后 48 周内以每 6 周（±7 天）1 次的频率，首次给药后 48 周之后以每 9 周（±7 天）1 次的频率，完成肿瘤影像学评价并按照 RECIST 1.1 版本进行疗效评估。主要疗效终点为总生存期（OS）、次要疗效终点包括无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）、6 个月和 1 年的 PFS 率及 1 年和 2 年的 OS 率等。

两组的基线特征均衡。中位年龄为 62 岁（范围：30-74 岁），其中 ≥ 65 岁占 34.6%，男性占 80.5%，有吸烟史的患者占 77.7%，LDH 升高者占 50.0%。基线 ECOG 体力状况评分为 0（13.6%）或 1（86.4%）。IV 期患者占 97.0%。PD-L1 ≥ 1% 的患者占 9.5%。

表 4 总结了 SHR-1316-III-301 研究有效性结果。截至 2021 年 10 月 8 日，观察到 336 例 OS 事件，分析结果显示，阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷组的 OS 显著优于安慰剂联合卡铂和依托泊苷组。基于分层 Log-rank 检验的单独 p 值为 0.0017，基于分层 Cox 比例风险模型的死亡风险比（HR）为 0.724（95%CI: 0.583-0.900）。OS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

表 4 SHR-1316-III-301 研究有效性结果（全分析集）

	阿得贝利单抗 + 卡铂 + 依托泊苷 (N=230)	安慰剂 + 卡铂 + 依托泊苷 (N=232)
总生存期 (OS)		
事件, n (%)	151 (65.7%)	185 (79.7%)
中位值 (95% CI)(月)	15.3 (13.2, 17.5)	12.8 (11.3, 13.7)
风险比 [†] (95% CI)	0.724 (0.583, 0.900)	
单侧 p 值*		0.0017
12 个月生存率 (95% CI)	62.9% (56.3%, 68.8%)	52.0% (45.4%, 58.2%)
24 个月生存率 (95% CI)	31.3 (24.9%, 37.9%)	17.2 (12.1%, 23.0%)
无进展生存期 (PFS)**		
事件, n (%)	175 (76.1%)	191 (82.3%)
中位值 (95% CI)(月)	5.8 (5.6, 6.9)	5.6 (5.5, 5.7)
风险比 [†] (95% CI)	0.671 (0.543, 0.828)	
单侧 p 值*		< 0.0001
6 个月的无进展生存率 % (95%CI)	49.4% (42.4%, 56.0%)	37.3% (30.7%, 43.9%)
12 个月的无进展生存率 % (95%CI)	19.7% (14.5%, 25.5%)	5.9% (3.1%, 10.1%)
客观缓解率 (ORR), n (%)** (95% CI)	162 (70.4%) (64.1%, 76.3%)	153 (65.9%) (59.5%, 72.0%)
疾病控制率 (DCR), n (%)** (95% CI)	207 (90.0%) (85.4%, 93.6%)	211 (90.9%) (86.5%, 94.3%)
完全缓解 (CR) n (%)	7 (3.0%)	4 (1.7%)
部分缓解 (PR) n (%)	155 (67.4%)	149 (64.2%)
疾病稳定 (SD) n (%)	45 (19.6%)	58 (25.0%)
缓解持续时间 (DoR)**		
中位值 (95% CI)(月)	5.6 (4.6, 6.7)	4.6 (4.3, 5.5)
DoR ≥ 6 个月的百分比 [‡]	42.0%	22.9%
DoR ≥ 12 个月的百分比 [‡]	19.8%	3.9%

[†] 风险比基于随机分层因素（肝或脑转移 [是 / 否]，LDH [正常 / 升高]）的 Cox 比例风险模型。

* 单侧 P 值基于随机分层因素（肝或脑转移 [是 / 否]，LDH [正常 / 升高]）的 Log-rank 检验计算得到。

** IRR 根据 RECIST v1.1 评估。

[‡] 百分比 (%) 是以发生客观缓解（CR 或 PR）的患者数为分母计算得到。

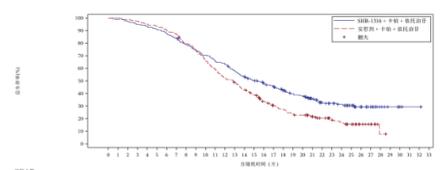


图 1 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（SHR-1316-III-301 研究）

【药理毒理】

药理作用

程序性细胞死亡配体-1 (PD-L1) 可在肿瘤微环境中的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞上表达，其表达可被炎症信号（如 IFN-γ）诱导。PD-L1 通过与 PD-1 和 CD80 (B7.1) 的相互作用阻断 T 细胞功能和激活。PD-L1 通过与其受体结合降低细胞毒性 T 细胞的活性、增殖和细胞因子的生成。阿得贝利单抗是人源化免疫球蛋白 G4 单克隆抗体，可与 PD-L1 结合，阻断 PD-L1 与 PD-1 或 CD80 之间的相互作用，解除肿瘤通过 PD-1/PD-L1 通路对 T 细胞的抑制作用，激活抗肿瘤免疫应答。阿得贝利单抗未见诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)。在同源小鼠和人源化肿瘤模型中，阻断 PD-L1 活性可抑制肿瘤的增殖。

毒理学研究

遗传毒性

尚未开展阿得贝利单抗的遗传毒性试验。

生殖毒性

尚未开展阿得贝利单抗的生殖毒性试验。食蟹猴 4 周和 26 周重复给药毒性试验中，本品对雄性和雌性生殖器官未见明显影响，但试验中的部分动物尚未成年。

文献报道，PD-1/PD-L1 通路有助于维持母体对胎儿的免疫耐受，从而在维持妊娠中发挥重要作用。小鼠同种异体妊娠模型中，抑制 PD-L1 信号可导致胎儿流产率增加。因此，妊娠期给予阿得贝利单抗的潜在风险包括流产或死胎增加。曾有报道 PD-1 敲除小鼠出现免疫介导的疾病，基于作用机制，胎仔暴露阿得贝利单抗可能导致免疫介导的疾病风险或正常免疫反应发生改变的风险增加。

致癌性

尚未开展阿得贝利单抗的致癌性试验。

其他毒性

文献资料显示，在动物模型中，抑制 PD-1/PD-L1 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。研究还显示，PD-L1 和 PD-1 敲除小鼠在感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后生存率降低。

【贮藏】

于 2-8°C 避光保存和运输。请勿冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶装，1 瓶 / 盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBS00192023。

【批准文号】

国药准字 S20233106。

【上市许可持有人】

名称：上海盛迪医药有限公司
注册地址：中国（上海）自由贸易试验区金科路 3728 号 14 幢 2-3 层
邮政编码：201203
联系方式：400-8283900 800-8283900（药物警戒）
传真：021-54759108
网 址：<http://www.hengrui.com/>

【生产企业】

企业名称：苏州盛迪亚生物医药有限公司
生产地址：中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区凤里街 350 号
邮政编码：215024
联系方式：400-8283900 800-8283900（药物警戒），0512-62625766
传真号码：0512-62625766
网 址：<http://www.hengrui.com/>