

核准日期：2019 年 05 月 29 日  
修改日期：2019 年 06 月 27 日  
修改日期：2019 年 11 月 14 日  
修改日期：2020 年 03 月 03 日  
修改日期：2020 年 06 月 17 日  
修改日期：2021 年 04 月 27 日  
修改日期：2021 年 06 月 24 日  
修改日期：2021 年 09 月 13 日

## 注射用卡瑞利珠单抗说明书

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：注射用卡瑞利珠单抗  
商品名：艾瑞卡  
英文名称：Camrelizumab for Injection  
汉语拼音：Zhusheyong Karuilizhu Dankang

### 【成份】

活性成份：卡瑞利珠单抗（人源化抗PD-1单克隆抗体）。  
辅料： $\alpha,\alpha$ -二水合海藻糖、聚山梨酯20、冰醋酸、氢氧化钠和注射用水。

### 【性状】

本品为白色至类白色粉末或块状物。

### 【适应症】

1. 本品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患者的治疗。  
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附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在计划开展中的确证性随机对照临床试验能否证实卡瑞利珠单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。
2. 本品用于既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。  
本适应症是基于一项II期临床试验的客观缓解率和总生存期结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在计划开展中的确证性随机对照临床试验能否证实卡瑞利珠单抗治疗相对于标准治疗的显著临床获益。
3. 本品联合培美曲塞和卡铂适用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。
4. 本品用于既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗。
5. 本品用于既往接受过二线及以上化疗后疾病进展或不可耐受的晚期鼻咽癌患者的治疗。
6. 本品联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗。

**【规格】**

200 mg/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**

- 经典型霍奇金淋巴瘤、食管鳞癌、鼻咽癌（单药治疗）：200 mg/次，静脉注射每2周1次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 晚期肝细胞癌：3 mg/kg，静脉注射每3周1次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌：200mg/次，静脉注射每3周1次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
- 局部复发或转移性鼻咽癌：200mg/次，静脉注射每3周1次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

当卡瑞利珠单抗联合化疗给药时，应首先给予卡瑞利珠单抗静脉滴注，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3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，即使影像学有疾病进展的初步证据，医生可基于对患者总体临床获益的判断，考虑是否继续应用本品治疗，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。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

**表 1 本品推荐的治疗调整方案**

	严重程度‡	治疗调整方案
反应性毛细血管增生症*	3 级	暂停用药，至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级	永久停药
<b>免疫相关不良反应</b>		
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，天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、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	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级

	严重程度‡	治疗调整方案
	1.5-3 倍 ULN	
	3 级或 4 级, AST、ALT>5 倍 ULN, 或 TBIL>3 倍 ULN	永久停药
肝炎 (适用于肝细胞癌患者)	AST 或 ALT: 3-5 倍 ULN, 若基线状态在正常范围内 AST 或 ALT: 5-10 倍 ULN, 若基线状态 AST 或 ALT 在 1-3 倍 ULN AST 或 ALT: 8-10 倍 ULN, 若基线状态在 3-5 倍 ULN TBIL: 1.5-3 倍 ULN	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
	AST 或 ALT: >5 倍 ULN, 若基线状态在正常范围内 AST 或 ALT: >10 倍 ULN, 若基线状态>ULN TBIL>3 倍 ULN	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 级高血糖症或糖尿病	永久停药
皮肤不良反应	3 级或疑似史蒂文斯—约翰逊综合征 (Stevens-Johnson 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 级或确认 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	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高	暂停给药, 直至不良反应恢复至 0-1 级

	严重程度‡	治疗调整方案
	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	
	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（内分泌疾病除外） 末次给药后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） 末次给药后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

‡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)。

\*反应性毛细血管增生症分级依据《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2019》。

\*\*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

**适用于非肝细胞癌患者：**轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用，尚未确定本品在重度肝损害患者中的安全性和有效性，不推荐使用。

**适用于肝细胞癌患者：**轻度、中度肝功能不全患者无需调整剂量，尚未确定本品在重度肝损害患者中的安全性和有效性，医生应充分评估患者的获益风险决定是否使用。

### 肾功能不全

目前本品尚无针对中重度肾功能不全患者的研究数据，中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度肾功能不全患者应在医生指导下使用本品，不需调整剂量。

### 儿童人群

尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

### 老年人群

年龄≥65岁患者无需调整剂量。

## 给药方法

本品应由专业卫生人员进行给药操作，采用无菌技术进行复溶和稀释。输注宜在30-60分钟内完成。本品不得采用静脉内推注或快速静脉注射给药。

### 使用、处理与处置的特别说明：

本品不含防腐剂，配制时应注意采用无菌操作。

每瓶注射用卡瑞利珠单抗应采用5 mL灭菌注射用水复溶，复溶时应避免直接将灭菌注射用水滴撒于药粉表面，而应将其沿瓶壁缓慢加入，并缓慢涡旋使其溶解，静置至泡沫消退，切勿剧烈震荡西林瓶。复溶后药液应为无色或微黄色液体。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。抽取5 mL复溶后药液转移到含有100 mL葡萄糖注射液（5%）或氯化钠注射液（0.9%）的输液袋中，并经由内置或外加一个无菌、无热原、低蛋白结合的0.2 μm过滤器的输液管进行静脉输注。

本品从冰箱取出后应立即复溶和稀释。稀释后药液在室温条件下，贮存不超过6小时（包含输注时间）；在冷藏（2-8℃）条件下，贮存不超过24小时。如稀释后药液在冷藏条件下贮存，使用前应恢复至室温。本品不得由同一输液器与其他药物同时给药。

本品仅供一次性使用，单次使用后剩余的藥物必須丟棄。

### **【不良反应】**

本说明书不良反应描述了在临床研究中观察到的判断为可能与卡瑞利珠单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床研究是在不同条件下进行的，不同临床研究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

卡瑞利珠单抗的安全性数据来自于10项共计1181例患者接受卡瑞利珠单抗单药治疗的临床研究，数据截止至2020年5月28日。涵盖的肿瘤类型包括：食管鳞癌（22.9%）、非小细胞肺癌（22.8%）、鼻咽癌（21.4%）、肝细胞癌（18.8%）、经典型霍奇金淋巴瘤（6.4%）、黑色素瘤（3.0%）、胃癌（2.3%）以及结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）、乳腺癌、肠癌、食管腺癌、膀胱癌、胆管癌、肺内分泌肿瘤、宫颈癌、食管小细胞癌（均<1%）。上述研究中接受卡瑞利珠单抗每2周给药1次200 mg（790例）、1 mg/kg（13例）、3 mg/kg（121例）、10 mg/kg（12例）、60 mg（24例）、400 mg（24例）及单药每3周给药1次3 mg/kg（108例）、200 mg（89例）。卡瑞利珠单抗中位给药时间3.78个月（范围：0.5-39.1个月），37.8%的患者接受卡瑞利珠单抗治疗≥6个月，20.1%的患者接受卡瑞利珠单抗治疗≥12个月。

接受卡瑞利珠单抗治疗的1181例患者中所有级别的不良反应发生率为94.2%，下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是所有已报告的基于研究者评估的药物不良反应。最常见的卡瑞利珠单抗不良反应是：反应性毛细血管增生症（78.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（20.3%）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（18.5%）、甲状腺功能减退（17.8%）、乏力（15.6%）、贫血（15.0%）、蛋白尿（11.9%）、发热（10.9%）和白细胞减少症（10.4%）。单药治疗所报告的大多数不良反应的严重程度为1级或2级，最常见的≥3级不良反应是：贫血（4.1%）、低钠血症（3.0%）、γ-谷氨酰转移酶（GGT）升高（3.0%）、AST升高（2.8%）、血胆红素升高（2.6%）和结合胆红素升高（2.2%）。

卡瑞利珠单抗联合化疗的安全性数据分别来自两项研究的339例患者，其中1项研究为SHR-1210-III-303-NSCLC临床研究：截止2020年05月28日，共计有205例患者接受了卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂治疗。卡瑞利珠单抗均采用固定剂量200 mg，每3周1次（q3w）。卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂的中位治疗时间是34.0周（范围：0.1-104.6周）。另一项研究为SHR-1210-III-308研究，截止

至2020年6月15日，共计134例患者接受了卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨治疗。卡瑞利珠单抗均采用固定剂量200 mg，每3周1次（q3w）。卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨的中位治疗时间是33.2周（范围：0.1-79.1周）。

接受卡瑞利珠单抗联合化疗的339例患者中所有级别的不良反应发生率为99.7%，下文以及表 2 所列的不良反应的发生率是所有已报告的基于研究者评估的药物不良反应，与卡瑞利珠单抗联合化疗治疗中任何一个药物相关，均判断为药物相关的不良反应。最常见的不良反应是：白细胞减少症（83.8%）、贫血（83.2%）、中性粒细胞减少症（82.9%）、反应性毛细血管增生症（67.6%）、血小板减少症（61.7%）、恶心（49.6%）、AST升高（44.2%）、食欲下降（44.0%）、ALT升高（42.8%）、乏力（41.6%）、呕吐（34.8%）、便秘（31.0%）、皮疹（22.1%）、甲状腺功能减退（22.1%）、血肌酐升高（16.8%）、淋巴细胞减少症（15.6%）、瘙痒症（14.5%）、低钠血症（13.9%）、感觉减退（13.0%）、腹泻（12.4%）、GGT升高（12.1%）、发热（12.1%）、低钾血症（11.8%）、低白蛋白血症（11.2%）、血胆红素升高（10.6%）和水肿（10.3%）。最常见的≥3级不良反应包括：中性粒细胞减少症（49.9%）、白细胞减少症（38.9%）、贫血（28.0%）、血小板减少症（26.8%）、淋巴细胞减少症（10.0%）、ALT升高（4.4%）、肺部感染（4.1%）、低钠血症（4.1%）、低钾血症（4.1%）、呕吐（3.2%）、乏力（2.9%）、AST升高（2.7%）、GGT升高（2.4%）、恶心（2.1%）和高血压（2.1%）。

#### 不良反应汇总表

表 2 列出了卡瑞利珠单抗在临床研究中以单药治疗或与化疗联合治疗中观察到的或上市后使用报告的不良反应，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），以及未知（无法从已获得的数据估算发生频率）。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 接受卡瑞利珠单抗治疗的患者的不良反应\*

	单药治疗	与化疗联合治疗
<b>感染和侵染</b>		
常见	感染性肺炎，上呼吸道感染 <sup>a</sup>	感染性肺炎，上呼吸道感染 <sup>a</sup> ，尿路感染 <sup>b</sup>
偶见	皮肤软组织感染 <sup>c</sup> ，尿路感染 <sup>b</sup>	局部炎症 <sup>d</sup> ，脓毒性休克
罕见	脓毒性休克，局部炎症 <sup>d</sup> ，肺结核	
<b>血液和淋巴系统疾病</b>		
十分常见	贫血，白细胞减少症	白细胞减少症，贫血，中性粒细胞减少症，血小板减少症，淋巴细胞减少症
常见	中性粒细胞减少症，血小板减少症，淋巴细胞减少症	单核细胞减少症，发热性中性粒细胞减少症
罕见	淋巴结核	
<b>免疫系统疾病</b>		
常见	输液相关反应 <sup>e</sup>	输液相关反应 <sup>e</sup>
<b>内分泌疾病</b>		
十分常见	甲状腺功能减退	甲状腺功能减退
常见	甲状腺功能检查异常 <sup>f</sup> ，甲状腺功能亢进	甲状腺功能检查异常 <sup>f</sup> ，甲状腺功能亢进，甲状腺炎 <sup>g</sup> ，垂体激素检查异常 <sup>h</sup>
偶见	垂体激素检查异常 <sup>h</sup> ，肾上腺皮质激素检查异常 <sup>i</sup> ，甲状腺炎 <sup>g</sup> ，肾上腺功能	垂体炎，肾上腺皮质激素检查异常 <sup>i</sup>

	单药治疗	与化疗联合治疗
	不全	
罕见	垂体炎	
<b>代谢和营养病症</b>		
十分常见		食欲下降 <sup>j</sup> , 低钠血症, 低蛋白血症 <sup>k</sup> , 低钾血症
常见	食欲下降 <sup>j</sup> , 低蛋白血症 <sup>k</sup> , 低钠血症, 高脂血症, 低钾血症, 低磷酸血症	高脂血症, 低磷酸血症, 糖尿病 <sup>l</sup>
偶见	糖尿病 <sup>l</sup>	
<b>精神病症</b>		
常见		失眠, 嗜睡
偶见	失眠, 嗜睡, 晕厥	晕厥
罕见	昏迷	
<b>神经系统疾病</b>		
十分常见		感觉障碍 <sup>m</sup>
常见	头晕	头晕, 头痛
偶见	感觉障碍 <sup>m</sup> , 头痛, 肌无力综合征 <sup>n</sup>	外周神经病变 <sup>o</sup> , 肌无力综合征 <sup>n</sup> , 认知障碍
罕见	外周神经病变 <sup>o</sup> , 脑炎	
<b>眼部疾病</b>		
常见		干眼症, 眼痛, 流泪增加
偶见	结膜炎, 视物模糊	结膜炎, 视物模糊
罕见	干眼症, 眼痛	
<b>心血管疾病</b>		
常见	高血压	心动过速 <sup>p</sup> , 高血压, 心律不齐 <sup>q</sup>
偶见	心律不齐 <sup>q</sup> , 心肌酶谱检查异常 <sup>r</sup> , 心动过速 <sup>p</sup> , 血压降低, 心电图 QT 间期延长, 心动过缓, 急性冠脉综合征, 肝血管瘤, 心肌炎, 静脉血栓, 潮红	心肌酶谱检查异常 <sup>r</sup> , 血压降低, 心力衰竭, 心动过缓, 心电图 QT 间期延长, 肝血管瘤, 静脉血栓, 心肌炎, 心包积液
罕见	心肌梗死, 血管破裂, 血管病, 雷诺现象	
<b>呼吸、胸部和纵膈疾病</b>		
常见	咳嗽, 肺炎 <sup>s</sup> , 胸部不适 <sup>t</sup> , 咳痰, 呼吸困难, 鼻衄, 咯血	肺炎 <sup>s</sup> , 咳嗽, 胸部不适 <sup>t</sup> , 咳痰, 鼻衄, 胸腔积液
偶见	呼吸急促 <sup>u</sup> , 胸腔积液, 呼吸衰竭, 发音困难, 缺氧	呼吸急促 <sup>u</sup> , 呼吸衰竭, 呼吸困难, 咯血, 缺氧
罕见	哮喘	
<b>胃肠道疾病</b>		
十分常见		恶心, 呕吐, 便秘, 腹泻
常见	腹泻, 恶心, 腹痛 <sup>v</sup> , 口腔黏膜炎 <sup>w</sup> , 呕吐, 便秘	呃逆, 腹胀, 口腔黏膜炎 <sup>w</sup> , 腹痛 <sup>v</sup> , 牙龈牙周疾病 <sup>x</sup> , 胃食管反流病, 结直肠炎 <sup>y</sup>
偶见	牙龈牙周疾病 <sup>x</sup> , 腹胀, 呃逆, 口干, 消化道出血 <sup>z</sup> , 结直肠炎 <sup>y</sup> , 口腔出血, 痔疮, 不完全肠梗阻	消化道出血 <sup>z</sup> , 口干, 慢性胃炎, 吞咽困难, 口腔出血, 功能性胃肠紊乱 <sup>aa</sup> , 口咽不适 <sup>bb</sup> , 消化道溃疡 <sup>cc</sup> , 食管炎

	单药治疗	与化疗联合治疗
罕见	功能性胃肠紊乱 <sup>aa</sup> , 口腔扁平苔藓, 口腔病, 口咽不适 <sup>bb</sup> , 马-魏二氏综合征 (Mallory-Weiss syndrome), 呕血, 胃穿孔, 胃食管反流病, 吞咽困难, 消化道溃疡 <sup>cc</sup> , 胰腺炎, 食管痿, 慢性胃炎, 异物感	
<b>肝脏疾病</b>		
十分常见	AST升高, ALT升高	AST升高, ALT升高, 血胆红素升高 <sup>dd</sup> , GGT升高
常见	血胆红素升高 <sup>dd</sup> , GGT升高, 血碱性磷酸酶升高	血碱性磷酸酶升高
偶见	免疫相关性肝炎 <sup>ee</sup> , 药物诱导的肝损伤	
罕见	肝衰竭	
<b>皮肤和皮下组织异常</b>		
十分常见	反应性毛细血管增生症	反应性毛细血管增生症, 皮疹 <sup>ff</sup> , 瘙痒 <sup>gg</sup>
常见	皮疹 <sup>ff</sup> , 瘙痒 <sup>gg</sup>	白癜风 <sup>hh</sup> , 脱发
偶见	皮炎 <sup>ii</sup> , 白癜风 <sup>hh</sup> , 脱发, 皮下出血 <sup>jj</sup> , 掌跖红肿综合征, 红斑 <sup>kk</sup>	皮炎 <sup>ii</sup> , 红斑 <sup>kk</sup> , 皮肤干燥, 多汗, 银屑病
罕见	过敏性紫癜, 毛细血管扩张症, 银屑病, 皮肤干燥	
未知 <sup>**</sup>	TEN, SJS, 大疱性皮炎	
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
常见	肌肉骨骼疼痛 <sup>ll</sup>	肌肉骨骼疼痛 <sup>ll</sup>
偶见	关节炎 <sup>mmm</sup>	关节炎 <sup>mmm</sup>
罕见	肌炎	
<b>肾脏和泌尿系统疾病</b>		
十分常见	蛋白尿	血肌酐升高
常见	血肌酐升高	蛋白尿, 肾炎 <sup>nn</sup>
偶见	肾炎 <sup>nn</sup>	少尿, 排尿困难
<b>全身性疾病及给药部位状况</b>		
十分常见	乏力, 发热	乏力, 发热, 水肿 <sup>oo</sup>
常见	水肿 <sup>oo</sup> , 体重增加, 体重降低	体重降低, 静脉炎, 疼痛 <sup>pp</sup> , 体重增加
偶见	疼痛 <sup>pp</sup> , 寒战, 流感样疾病, 畏寒	畏寒, 休克, 寒战, 多器官功能不全综合征
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>		
偶见	男性乳腺发育	性功能障碍
罕见	性功能障碍	
<b>耳部疾病</b>		
常见		听觉减退, 耳鸣
偶见	耳鸣, 听觉减退	中耳炎, 耳聋, 耳痛
罕见	中耳炎	
<b>其他实验室检查</b>		



	单药治疗	与化疗联合治疗
常见	血糖升高, 高尿酸血症, 脂肪酶升高, 尿红细胞阳性, 血乳酸脱氢酶升高, 淀粉酶升高, 大便潜血阳性, 乙型肝炎 DNA 检测阳性 <sup>qq</sup>	其他实验室检查异常 <sup>rr</sup> , 其他电解质紊乱 <sup>ss</sup> , 血糖升高, 高尿酸血症, 大便潜血阳性, 其他尿常规检查异常 <sup>tt</sup> , 尿红细胞阳性, 凝血功能检查异常 <sup>uu</sup> , 血乳酸脱氢酶升高
偶见	其他电解质紊乱 <sup>ss</sup> , 其他实验室检查异常 <sup>rr</sup> , 凝血功能检查异常 <sup>uu</sup> , 其他尿常规检查异常 <sup>tt</sup> , 其他心电图检查异常 <sup>vv</sup>	其他心电图检查异常 <sup>vv</sup> , 淀粉酶升高, 尿游离皮质醇降低

\*表 2 所示的不良反应频率可能不完全归因于卡瑞利珠单抗单药, 也可能受潜在疾病或联合使用的其他药物影响。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。发生频率参照涵盖的单一事件的最高发生率。

\*\*在本品批准上市后的使用期间发现的不良反应。由于自发报告的人群规模未知, 因此无法可靠地估计其发生率或确定其与药物暴露之间的因果关系。选择收载上述事件时综合考虑了事件的严重程度、报告频率或与本品的因果关系。

- a. 上呼吸道感染 (上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻炎、支气管炎、喉部炎症)
- b. 尿路感染 (尿路感染、尿频)
- c. 皮肤软组织感染 (软组织感染、丹毒、甲沟炎、皮肤感染、疖、指 (趾) 炎)
- d. 局部炎症 (附睾炎、局部炎症、鼻窦炎、流行性腮腺炎、乳突炎)
- e. 输液相关反应 (输液反应、超敏反应、过敏反应)
- f. 甲状腺功能检查异常 (血促甲状腺激素升高、血促甲状腺激素降低、游离三碘甲状腺原氨酸降低、游离甲状腺素降低、游离甲状腺素升高、甲状腺功能检查异常、甲状腺球蛋白降低、三碘甲状腺原氨酸减低、甲状腺球蛋白升高、游离三碘甲状腺原氨酸升高、甲状腺激素降低、甲状腺素升高、甲状腺激素类升高、游离三碘甲状腺原氨酸异常)
- g. 甲状腺炎 (抗甲状腺抗体阳性、甲状腺炎)
- h. 垂体激素检查异常 (血催乳素升高、血卵泡刺激素增高、血促皮质激素减少、血促黄体生成素升高、血生长激素升高、血促皮质激素升高、血促黄体生成素降低、血卵泡刺激素减低)
- i. 肾上腺皮质激素检查异常 (皮质醇增加、血睾酮降低、皮质醇降低、雌二醇减少、血睾酮升高)
- j. 食欲下降 (食欲下降、消化不良)
- k. 低蛋白血症 (低蛋白血症、低蛋白血症)
- l. 糖尿病 (糖尿病、类固醇糖尿病)
- m. 感觉障碍 (感觉减退、感觉障碍、感觉缺失、口腔感觉减退)
- n. 肌无力综合征 (肌无力、重症肌无力、上睑下垂)
- o. 外周神经病变 (外周神经病变、神经痛、神经毒性、三叉神经疾病)
- p. 心动过速 (窦性心动过速、心悸、房性心动过速、心动过速、室上性心动过速)
- q. 心律不齐 (室性期外收缩、心律不齐、室上性期外收缩、窦性心律不齐、房颤)
- r. 心肌酶谱检查异常 (血肌酸磷酸激酶升高、血肌红蛋白升高、肌钙蛋白升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高)
- s. 肺炎 (肺炎、间质性肺疾病、免疫介导性肺炎、自体免疫性肺部疾病)
- t. 胸部不适 (胸部不适、胸痛)
- u. 呼吸急促 (呼吸急促、急性呼吸窘迫综合征)
- v. 腹痛 (腹痛、上腹不适)
- w. 口腔黏膜炎 (口腔黏膜炎、嘴唇溃疡形成)
- x. 牙龈牙周疾病 (牙龈出血、齿龈炎、牙疼、牙龈疾病、牙龈瘤、牙周炎)
- y. 结直肠炎 (结肠炎、结直肠炎、直肠炎)
- z. 消化道出血 (便血、胃肠出血、上消化道出血、下消化道出血)
- aa. 功能性胃肠紊乱 (功能性胃肠紊乱、胃排空障碍)
- bb. 口咽不适 (口咽不适、咽部炎症)
- cc. 消化道溃疡 (消化道溃疡、胃溃疡)
- dd. 血胆红素升高 (血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高)
- ee. 免疫相关性肝炎 (肝功能异常、免疫相关性肝炎)
- ff. 皮疹 (皮疹、斑丘疹、带状疱疹、皮肤剥脱、丘疹、斑疹、脓疱疹、药疹、水疱、疱疹病毒感染、脂膜炎、血疱)
- gg. 瘙痒 (瘙痒症、荨麻疹)
- hh. 白癜风 (色素沉着障碍、白癜风、皮肤色素减退、皮肤色素脱失)
- ii. 皮炎 (皮炎、过敏性皮炎、痤疮样皮炎、龟头包皮皮炎、剥脱性皮炎)

- jj. 皮下出血（瘀点、皮下出血）
- kk. 红斑（红斑、多形性红斑）
- ll. 肌肉骨骼疼痛（关节痛、背痛、肢体疼痛、肌痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疼痛、骨痛、肌痉挛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、颌骨疼痛）
- mm. 关节炎（关节炎、关节病）
- nn. 肾炎（肾肌酐清除率降低、肾衰、肾病综合征）
- oo. 水肿（水肿、眼睑浮肿、眼肿）
- pp. 疼痛（喉部疼痛、疼痛、口咽疼痛、淋巴结疼痛、面部不适、切口位置疼痛、喉部不适、口腔疼痛、皮肤疼痛、胸背疼痛）
- qq. 乙型肝炎 DNA 检测阳性（乙型肝炎 DNA 检测阳性、病毒性肝炎）
- rr. 其他实验室检查异常（血尿素升高、红细胞减少症、白细胞增多症、中性粒细胞增多、血小板增多症、总胆汁酸增加、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶升高、C 反应蛋白升高、嗜酸粒细胞增多症、单核细胞增多症、嗜酸粒细胞减少症、血葡萄糖降低、脑利尿钠肽升高、脑钠肽激素原增加、血胆红素降低、前白蛋白降低、血清铁蛋白升高、血小板压积减少、降钙素原减少、亮氨酸氨基肽酶升高、性激素分泌异常、血免疫球蛋白降低、总蛋白升高、CD8 淋巴细胞百分率增高、T-淋巴细胞计数升高、 $\beta$ 2 微球蛋白升高、碱中毒、降钙素原增高、淋巴细胞计数升高、嗜碱性粒细胞增多症、血胆碱酯酶降低、血胆碱酯酶升高、血尿酸升高、孕激素升高、胱抑素 C 升高）
- ss. 其他电解质紊乱（低氯血症、低钙血症、低镁血症、高钾血症、高钙血症、血铁降低、高镁血症、电解质失调、高钠血症、高氯血症）
- tt. 其他尿常规检查异常（尿白细胞阳性、尿糖检出、尿中尿胆原增加、色素尿、尿胆红素升高、尿晶体检出、尿酮体存在、尿比重升高、尿亚硝酸盐检出）
- uu. 凝血功能检查异常（血纤维蛋白原升高、纤维蛋白 D-二聚体升高、活化部分凝血活酶时间延长、凝血酶原时间延长、凝血试验异常、血纤维蛋白原降低、抗凝血酶 III 抗体减少、纤维蛋白降解物升高）
- vv. 其他心电图检查异常（心电图 T 波异常、起搏点游走、心电图 ST 段异常、心电图 ST-T 段异常、心电图 T 波幅降低、右束支阻滞、QRS 轴异常、心电图示低电压、心电图异常）

### 特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述的10项临床研究中1181例接受卡瑞利珠单抗单药治疗的患者和339例接受卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的患者的汇总安全性信息，共计1520例。以下信息汇总了本品的反应性毛细血管增生症和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】。

### 反应性毛细血管增生症

在接受本品治疗的患者中，共 1157 例（76.1%）发生反应性毛细血管增生症，其中 1 级为 934 例（61.4%），2 级为 208 例（13.7%），3 级为 15 例（1.0%）。接受卡瑞利珠单抗治疗后，所有反应性毛细血管增生症均发生在体表，其中 5.0%（76/1520）伴发于口腔、1.6%（25/1520）伴发于鼻腔粘膜、0.9%（13/1520）伴发于眼部；20.7%发生合并出血，1.1%发生合并感染。

至反应性毛细血管增生症发生的中位时间为 1.0 个月（范围：0.0-17.6 个月），持续的中位时间是 6.3 个月（范围：0.1-45.5 个月）。4 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，26 例（1.7%）患者暂停本品治疗。4 例患者接受高剂量皮质类固醇（ $\geq 40$  mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 46.9 mg/日（范围：43.8-75.0 mg），中位给药持续时间为 2.7 个月（范围：0.5-8.6 个月）。35 例患者局部使用激素治疗，103 例患者接受手术切除，90 例接受激光治疗，38 例患者接受冷冻治疗，67 例患者局部使用了云南白药或凝血酶冻干粉止血，17 例患者全身使用抗生素治疗。58.5%（677/1157）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 5.3 个月（范围：0.3-32.3 个月）。

在 SHR-1210-III-308 研究中，134 例接受卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨治疗的患者中，在联合治疗阶段，27 例（20.1%）发生了反应性毛细血管增生症，在卡瑞利珠单抗单药维持阶段，47 例（35.1%）发生了反应性毛细血管增生症。

### 免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中，共 69 例（4.5%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 11 例（0.7%），2 级为 28 例（1.8%），3 级为 17 例（1.1%），4 级为 4 例（0.3%），5 级为 9 例（0.6%）。

至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 3.6 个月（范围：0.0-27.9 个月），持续的中位时间是 2.7

个月（范围：0.0-32.6个月）。24例（1.6%）患者永久停用本品，33例（2.2%）患者暂停本品治疗。43例患者接受高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 66.7mg/日（范围：13.3-625.0 mg），中位给药持续时间为 1.2 个月（范围：0.0-13.9 个月）。40.0%（28/70）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 2.2 个月（范围：0.1-22.0 个月）。

在 205 例接受卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂治疗的患者中，共 19 例（9.3%）发生免疫相关性肺炎。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 5.55 个月（范围：0.1-17.9 个月），持续的中位时间是 3.3 个月（范围：0.1-23.6 个月）。7 例（3.4%）患者永久停用本品，10 例（4.9%）患者暂停本品治疗。10 例患者接受高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 95 mg/日（范围：50-150 mg），中位给药持续时间为 0.6 个月（范围：0.1-2.1 个月）。31.6%（6/19）的患者病情缓解，至缓解的中位时间无法评估（范围：0.1-23.6 个月）。

### 免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的患者中，共 20 例（1.3%）发生了免疫相关性腹泻或结肠炎，其中 16 例（1.1%）发生免疫相关性腹泻，1 级为 3 例（0.2%）、2 级为 5 例（0.3%）、3 级为 8 例（0.5%）；3 例（0.2%）发生溃疡性结肠炎，3 级为 2 例（0.1%）、4 级为 1 例（0.1%）；1 例（0.1%）发生 3 级结肠炎；1 例（0.1%）发生 5 级小肠结肠炎。

至免疫相关性腹泻及结肠炎发生的中位时间为 2.1 个月（范围：0.1-14.8 个月），持续的中位时间是 0.3 个月（范围：0.1-8.3 个月）。4 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，4 例（0.3%）患者暂停本品治疗。6 例患者接受高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 82.5 mg/日（范围：30.0-100.0 mg），中位给药持续时间为 2.2 个月（范围：0.1-7.5 个月）。90.0%（18/20）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.2 个月（范围：0.1-8.3 个月）。

### 免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共 160 例（10.5%）发生免疫相关性肝炎，其中 1 级为 48 例（3.2%），2 级为 13 例（0.9%），3 级为 82 例（5.4%），4 级为 15 例（1.0%），5 级为 2 例（0.1%）。

至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 1.6 个月（范围：0.0-32.5 个月），持续的中位时间是 1.5 个月（范围：0.0-34.8 个月）。21 例（1.4%）患者永久停止本品治疗，39 例（2.6%）患者暂停本品治疗。16 例患者接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 63.3 mg/日（范围：35.0-150.0 mg），中位给药持续时间为 0.5 个月（范围：0.0-2.9 个月）。51.3%（82/160）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.2 个月（范围：0.1-15.4 个月）。

### 免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中，共 35 例（2.3%）发生免疫相关性肾炎，其中 1 级为 24 例（1.6%），2 级为 7 例（0.5%），3 级为 4 例（0.3%）。

至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 3.4 个月（范围：0.1-23.7 个月），持续的中位时间是 1.7 个月（范围：0.0-13.8 个月）。2 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，9 例（0.6%）患者暂停本品治疗。3 例患者接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 60.0 mg/日（范围：50.0-60.0 mg），中位给药持续时间为 2.4 个月（范围：1.8-7.4 个月）。45.7%（16/35）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.3 个月（范围：0.3-7.5 个月）。

### 免疫相关性内分泌疾病

#### 甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中，共 386 例（25.4%）发生甲状腺功能减退，其中 1 级为 222 例（14.6%），2 级为 162 例（10.7%），3 级为 2 例（0.1%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间是 2.9 个月（范

围：0.0-30.2 个月），持续的中位时间是 5.2 个月（范围：0.0-33.9 个月）。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，15 例（1.0%）患者暂停本品治疗。175 例接受甲状腺激素替代治疗。33.4%（129/386）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.8 个月（范围：0.2-33.9 个月）。

#### 甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，共 119 例（7.8%）发生甲状腺功能亢进，其中 1 级为 103 例（6.8%），2 级为 16 例（1.1%）。至甲状腺功能亢进发生的中位时间是 2.0 个月（范围：0.7-18.0 个月），持续的中位时间是 1.5 个月（范围：0.1-25.3 个月）。1 例（0.1%）患者暂停本品治疗。18 例患者接受抗甲状腺药物治疗。81.5%（97/119）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.4 个月（范围：0.2-6.1 个月）。

#### 甲状腺炎

在接受本品治疗的患者中，共 5 例（0.3%）发生甲状腺炎，其中 1 级为 3 例（0.2%），2 级为 2 例（0.1%）。至甲状腺炎发生的中位时间是 4.7 个月（范围：1.3-6.9 个月），持续的中位时间是 8.5 个月（范围：1.2-29.1 个月）。1 例（0.1%）患者暂停本品治疗。1 例 2 级甲状腺炎类型不详，合并甲亢 2 级，暂停用药两次，经小剂量皮质类固醇（甲泼尼龙片 8 mg/日起，后续逐渐减量）治疗后，甲状腺炎及甲状腺功能亢进均恢复，并恢复研究用药。40.0%（2/5）的患者病情缓解，至缓解的时间分别为 1.2 个月和 1.6 个月。

#### 垂体炎

在接受本品治疗的患者中，共 2 例（0.2%）发生垂体炎，其中 1 级为 1 例（0.1%），2 级为 1 例（0.1%）。至垂体炎发生的时间 1 例为 1.9 个月，1 例为 14.0 个月，持续的时间分别为 3.8 个月和 1.5 个月，未发生缓解。1 例（0.1%）患者暂停本品治疗。

#### 肾上腺功能不全

在接受本品治疗的患者中，共 9 例（0.6%）发生肾上腺功能不全，其中 1 级为 5 例（0.3%），2 级为 2 例（0.1%），3 级为 2 例（0.1%）。至肾上腺功能不全发生的中位时间是 4.8 个月（范围：2.0-28.6 个月），持续的中位时间是 1.9 个月（范围：0.0-8.4 个月）。2 例（0.2%）患者永久停止本品治疗，1 例（0.1%）患者暂停本品治疗。1 例接受氢化考地松替代治疗。22.2%（2/9）的患者病情缓解，至缓解的时间分别为 0.8 个月和 1.9 个月。

#### 高血糖症及糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共 29 例（1.9%）发生血糖升高，其中 1 级为 20 例（1.3%），2 级为 2 例（0.1%），3 级为 6 例（0.4%），4 级为 1 例（0.1%）。至血糖升高发生的中位时间是 4.2 个月（范围：0.1-25.1 个月），持续的中位时间是 1.4 个月（范围：0.0-25.7 个月）。3 例（0.1%）患者暂停本品治疗。7 例患者接受降糖药物治疗。65.5%（19/29）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.0 个月（范围：0.1-10.6 个月）。

共 9 例（0.6%）发生糖尿病，其中 1 级为 1 例（0.1%），2 级为 2 例（0.1%），3 级为 5 例（0.3%），4 级为 1 例（0.1%）。至糖尿病发生的中位时间为 6.4 个月（范围：3.3-13.7 个月），持续的中位时间为 17.8 个月（范围：0.5-26.4 个月）。3 例（0.2%）患者暂停本品治疗。所有 9 例患者均接受降糖治疗。11.1%（1/9）的患者病情缓解，至缓解的时间为 0.5 个月。

#### 免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共 133 例（8.8%）发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 1 级为 88 例（5.8%），

2级为29例（1.9%），3级为16例（1.1%）。

至免疫相关皮肤不良反应发生的中位时间为0.9个月（范围：0.0-19.1个月），持续的中位时间是1.2个月（范围：0.0-36.8个月）。3例（0.2%）患者永久停止本品治疗，8例（0.5%）患者暂停本品治疗。62例接受外用皮质类固醇药物治疗。14例接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg泼尼松等效剂量），中位起始剂量为66.7 mg（范围：13.3-133.3 mg），中位给药持续时间为0.2个月（范围：0.0-1.1个月）。78.9%（105/133）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.0-10.9个月）。

在上市后接受本品治疗的患者中观察到SJS及TEN，有病例结局为死亡。由于自发报告的人群样本量不确定，因此无法可靠地估计其发生率。

#### 免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中，16例（1.1%）发生淀粉酶升高或脂肪酶升高，以及1例（0.1%）发生胰腺炎。其中脂肪酶升高共12例（0.8%），3级为7例（0.5%），4级为5例（0.3%）。淀粉酶升高共4例（0.3%），1级为1例（0.1%），3级为3例（0.2%）。胰腺炎1例（0.1%），为3级。

至免疫相关性胰腺炎发生的中位时间是2.2个月（范围：0.4-23.0个月），持续的中位时间是1.0个月（范围：0.4-5.2个月）。1例（0.1%）胰腺炎患者暂停本品治疗，经对症及激素治疗后缓解。发生淀粉酶升高或脂肪酶升高的患者均无临床症状，未接受相关治疗。100%（17/17）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为1.0个月（范围：0.4-5.2个月）。

#### 免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中，共17例（1.1%）发生免疫相关性血小板减少症，其中1级为1例（0.1%），3级为11例（0.7%），4级为4例（0.3%），5级为1例（0.1%）。

至免疫相关性血小板减少症发生的中位时间是4.4个月（范围：0.3-17.0个月），持续的中位时间是1.2个月（范围：0.3-25.3个月）。3例（0.2%）患者永久停止本品治疗，6例（0.4%）患者暂停本品治疗。3例患者接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg泼尼松等效剂量），中位起始剂量为266.7 mg/日（范围：60.0-266.7 mg），中位给药持续时间为0.3个月（范围：0.1-1.1个月）。70.6%（12/17）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为0.8个月（范围：0.3-8.2个月）。

#### 免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中，共3例（0.2%）发生免疫相关性心肌炎，其中1级为2例（0.2%），5级为1例（0.1%）。至心肌炎发生的中位时间是1.1个月（范围：0.3-1.5个月），持续的中位时间是1.4个月（范围：0.1-3.1个月）。2例患者接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg泼尼松等效剂量），给药起始剂量分别为100 mg和112.5 mg，给药持续时间分别为1天和0.4个月。66.7%（2/3）的患者病情缓解，至缓解的时间分别为1.4个月和3.1个月。

#### 其他本品已观察到的免疫相关不良反应

在接受本品治疗后，报道的神经系统毒性包括：肌无力（3级1例）、肌炎（2级1例）、重症肌无力（2级1例）和自身免疫性脑病（3级1例）。

#### 其他同类产品报道的免疫相关不良反应

其他抗PD-1/PD-L1抗体报导的（≤1%）免疫相关性不良反应如下：

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；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、葡萄膜炎、角膜炎、虹膜炎；

免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应、肉状瘤病、移植物抗宿主病；

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：多发性肌炎、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、风湿性多肌痛症、神经麻痹、自身免疫性神经病变（包括面部及外展神经麻痹）；

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。

### 输液反应

在接受卡瑞利珠单抗单药治疗或卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的患者中，超敏反应、输液相关反应的发生率为1.0%（15/1520），其中1级为2例（0.1%），2级为9例（0.6%），3级为3例（0.2%），4级为1例（0.1%）。3例患者接受了高剂量皮质类固醇（1例为66.7 mg等效剂量泼尼松，另2例为133.3 mg等效剂量泼尼松）。15例患者病情均获得缓解，至缓解的中位时间是0.0个月（范围：0.0-1.8个月）。

### 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。抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测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、合并用药以及受试者的其它基础疾病等多种因素的影响。因此，应慎重比较不同产品的ADA发生率。

四项卡瑞利珠单抗单药试验（包括三项在中国晚期实体瘤患者中开展的 I 期试验和一项在鼻咽癌患者中的 II 期试验）中，1~10 mg/kg 不同剂量范围内，每 2 周 1 次静脉滴注，共 277 例可评估免疫原性的受试者中，45 例（16.2%）受试者至少出现一次抗卡瑞利珠单抗抗体阳性，其中 40 例（14.4%）受试者为治疗后出现抗卡瑞利珠单抗抗体阳性。鼻咽癌患者中的 II 期试验，共 156 例可评估免疫原性的受试者中，13 例（8.3%）受试者检测出中和抗体活性。

一项卡瑞利珠单抗在鼻咽癌患者中的 II 期研究（SHR-1210-II-209）中，200 mg 每 2 周 1 次静脉滴注，共 156 例患者进行了抗药抗体检测，结果显示，23 例（14.7%）患者至少出现一次抗卡瑞利珠单抗抗体阳性，其中 21 例（13.5%）患者为治疗后出现抗药抗体阳性，13 例（8.3%）患者检测出中和抗体活性。免疫原性与安全性和有效性之间的关系，鉴于样本量相差较大，两组间的比较需谨慎。有效性方面，基于独立影像评估结果，可评估的受试者中，ADA 阳性者（N=20）和阴性者（N=127）的有效率（CR+PR）分别为 20.0% 和 29.9%，中位 PFS 分别为 5.0 个月和 3.6 个月。安全性方面，可评估的受试者中，ADA 阳性受试者（N=21）均发生 AE（100%），其中 3 级及以上 AE 为 7 例（33.3%）。因 AE 导致终止用药的受试者 2 例（9.5%），因 AE 导致暂停用药的受试者 7 例（33.3%）。6 例（28.6%）受试者发生 SAE，其中有 2 例（9.5%）死亡事件。20 例（95.2%）发生 irAE，其中 2 例（9.5%）发生 3 级 irAE。ADA 阴性受试者（N=130）几乎所有受试者均发生 AE（99.2%），其中 3 级及以上 AE 为 39 例（30.0%）。因 AE 导致终止用药的受试者 1 例（0.8%），因 AE 导致暂停用药的受试者 17 例（13.1%）。24 例（18.5%）受试者发生 SAE，其中有 8 例（6.2%）死亡事件。124 例（95.4%）发生 irAE，其中 2 例（1.5%）发生 3 级 irAE。

一项卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨治疗鼻咽癌的 III 期临床研究中，200 mg 每 3 周 1 次静脉滴注，共 133 例可评估免疫原性的受试者中，19 例（14.3%）受试者至少出现一次抗卡瑞利珠单抗抗体阳性，其中 16 例（12.0%）受试者为治疗后出现抗卡瑞利珠单抗抗体阳性。8 例（6.0%）受试者检测出中和抗体活性。

上述研究中，未发现免疫原性对有效性和安全性有明显影响。

卡瑞利珠单抗群体药代动力学分析（包括 4 项 I 期试验，5 项 II 期试验和 1 项 III 期试验的 524 例患有鼻咽癌、非小细胞肺癌、食管癌、非霍奇金淋巴瘤、肝癌等肿瘤的患者）表明，免疫原性可影响药物清除率，但该影响是否具有临床意义，还有待后续验证。

## 【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏反应的患者禁用。

## 【注意事项】

### 反应性毛细血管增生症

反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径 $\leq 2$  mm，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可参照以下分级标准和治疗建议进行处理：

分级†	临床表现	治疗建议
1级	单个最大直径 $\leq 10$ mm，伴或不伴破溃出血	继续用药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可采用局部压迫止血治疗。
2级	单个最大直径 $> 10$ mm，伴或不伴破溃出血	继续用药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可局部压迫止血，或采取局部治疗措施，如激光或手术切除等。避免破溃处感染。
3级	呈泛发性，可以并发皮肤感染，可能需要住院治疗	暂停药，待恢复至 $\leq 1$ 级后恢复给药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可局部压迫止血，或采取局部治疗措施如激光或手术切除等，并发感染者给予抗感染治疗。
4级‡	多发和泛发，威胁生命	永久停药并立即就医
5级‡	死亡	

†分级依据《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2019》。

‡卡瑞利珠单抗研究中未发生4级危及生命和5级死亡不良事件。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系医生，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，反复出现者可于止血后于皮肤科就诊，采取如激光或手术切除等局部治疗。局部并发感染者应给予局部抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括睑结膜、内外眦、口腔黏膜、咽喉等消化道黏膜或其它脏器），应根据自查体征和症状，必要时就医进行相应医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

### 免疫相关不良反应

接受本品治疗的患者可发生免疫相关不良反应，包括严重和致死病例。免疫相关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。

对于疑似免疫相关不良反应，应就医并进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过中断本品治疗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分2级以及某些特定的3级和4级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于4级及某些特定的3级免疫相关性不良反应需永久停药（参见【用法用量】）。对于3级和4级及某些特定的2级免疫相关不良反应，根据临床指征，给予1-2 mg/kg/天的强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到 $\leq 1$ 级。皮质类固醇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。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗。

本品给药后任何复发性 3 级免疫相关不良反应，末次给药后 12 周内 2 级或 3 级免疫相关不良反应未改善到 0-1 级（内分泌疾病除外），以及末次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至 $\leq 10$  mg/天强的松等效剂量，须永久停药。

### 免疫相关性肺炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肺炎的报告，包括致死病例（参见【不良反应】）。需观察临床症状体征，疑似免疫相关性肺炎病例应通过影像学检查进行确认并排除其他病因。发生 2 级免疫相关性肺炎应暂停用药，发生 3 级及以上或复发性 2 级免疫相关性肺炎应永久停药（参见【用法用量】）。

### 免疫相关性腹泻及结肠炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性腹泻及结肠炎的报告，包括致死病例（参见【不良反应】）。应监测患者是否有免疫相关性结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。2 级或 3 级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗，4 级或复发性 3 级免疫相关性腹泻或结肠炎应永久停药（参见【用法用量】）。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时行影像学 and/或内镜检查以确认。

### 免疫相关性肝炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肝炎的报告，包括致死病例（参见【不良反应】）。应定期（每个月）监测患者肝功能的变化及肝炎相应的症状和体征，并排除感染及与基础疾病相关的病因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。对于经典型霍奇金淋巴瘤患者：2 级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗；3 级或 4 级免疫相关性肝炎，应永久停止本品治疗。对于肝细胞癌患者：应根据治疗过程中出现的免疫相关肝炎的严重程度并参考基线 ALT 或 AST 水平进行暂停给药、永久停药或恢复给药，具体参考

表 1（参见【用法用量】）。

### 免疫相关性肾炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾炎的报告（参见【不良反应】）。应在定期（每个月）监测肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。多数出现血肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2 级或 3 级血肌酐升高应暂停本品治疗。4 级血肌酐升高应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

### 免疫相关性内分泌疾病

#### 甲状腺功能亢进及甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中有甲状腺功能紊乱的报告，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及甲状腺炎（参见【不良反应】）。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。对于症状性 2-3 级甲状腺功能减退，应暂停本品治疗，并根据需要开始甲状腺激素替代治疗。对于症状性 2-3 级甲状腺功能亢进，应暂停本品治疗，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，可考虑暂停本品并给予激素治疗。当甲状腺功能减退或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。对于危及生命的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，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（参见【不良反应】）。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。对于症状性 2-3 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，可给予皮质类固醇治疗。对于危及生命的4级垂体炎，必须永久停用本品。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替代治疗（参见【用法用量】）。

#### 肾上腺功能不全

在接受本品治疗的患者中有肾上腺功能不全的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者肾上腺皮质功能不全的症状和体征。对于症状性2级肾上腺功能不全，应暂停本品治疗，并根据临床需要给予生理性皮质类固醇替代治疗至症状缓解。对于3-4级肾上腺功能不全必须永久停用本品。应继续监测肾上腺功能和激素水平，确保恰当的皮质类固醇替代治疗（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（参见【不良反应】）。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。对于血糖控制不好的1型糖尿病，应暂停本品，胰岛素替代治疗直至症状缓解。对于危及生命的4级糖尿病，须永久停用本品。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

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】）。应监测患者的皮肤不良反应，并应排除其他病因。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、疑似SJS或TEN时应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部或全身皮质类固醇治疗。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】）。

接受卡瑞利珠单抗治疗的患者中报告了SJS或TEN（参见【不良反应】）。对于发生SJS或TEN体征或症状的患者，应暂停使用卡瑞利珠单抗，并将患者转诊给专科机构进行评估和治疗。

对于既往使用其他免疫刺激性抗癌药治疗时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者，应谨慎考虑使用卡瑞利珠单抗。

#### 免疫相关性胰腺炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性淀粉酶或脂肪酶升高以及免疫相关性胰腺炎的报告（参见【不良反应】）。应对脂肪酶和淀粉酶（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定期监测。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

接受本品治疗的患者中有免疫相关性血小板减少的报告（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，并排除其他造成血小板减少的病因。发生3级血小板减少时应暂停本品治疗，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】）。

#### 免疫相关性心肌炎

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并排

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级心肌炎的患者应永久停药，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】）。

#### 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，还在小于1%的患者中报告了包括肌无力、肌炎、重症肌无力和自身免疫性脑病等其他免疫相关不良反应（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（内分泌疾病除外）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】）。

如果同时发生葡萄膜炎及其他免疫相关不良反应，应检测是否发生了伏格特-小柳-原田综合征，需全身使用皮质类固醇治疗以防止永久失明。

#### 经典型霍奇金淋巴瘤异基因干细胞移植的并发症

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抗体治疗的益处与风险。

#### 输液反应

在接受本品治疗的患者中有重度输液反应的报告，包括超敏反应和过敏性休克（参见【不良反应】）。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卡瑞利珠单抗治疗。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炎药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。出现轻度或中度输液反应时可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药预防。发生3级及以上输液反应时须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

本品可能出现疲劳、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

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。

#### 晚期鼻咽癌患者治疗

鼻咽癌治疗中少数患者存在鼻咽部自发大出血，或在治疗后大出血的可能，SHR-1210-III-308试验中试验组和对照组各报告了1例此类大出血导致死亡的事件。肿瘤/癌栓侵犯鼻咽部血管的患者若在治疗后发生鼻腔大出血，患者应立即压迫止血并就医。

#### **【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-1 阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性（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 个月内采取有效避孕措施。

### 生育力

尚未进行卡瑞利珠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】**

尚未确立卡瑞利珠单抗在18岁以下儿童和青少年中的安全性与疗效。

### **【老年用药】**

本品目前临床试验中>65岁老年患者占有所有患者数的12.6%。

在1181例接受卡瑞利珠单抗单药治疗的患者中，>65岁老年患者占有所有患者数的12.7%。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94.7%和94.2%，其中3级及以上的药物不良反应发生率分别为27.3%和27.0%，导致暂停给药的不良反应发生率分别为13.3%和16.6%，导致永久停药的不良反为4.7%和5.1%。

在339例接受卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的患者中，>65岁老年患者占有所有患者数的12.4%。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100.0%和99.7%，其中3级及以上的药物不良反应发生率分别为83.3%和74.1%，导致暂停给药的不良反应发生率分别为54.8%和42.4%，导致永久停药的不良反为11.9%和9.4%。

临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。由于目前临床试验中老年患者人数有限，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（CYP）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及其他免疫抑制剂。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】**

本品在临床研究中应用的最高剂量为10 mg/kg，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。

## 【临床试验】

### 经典型霍奇金淋巴瘤

SHR-1210-II-204研究为一项在既往经过至少二线系统性化疗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期临床研究，评价卡瑞利珠单抗单药的有效性和安全性。入组的患者为经病理证实的且经过至少二线系统性化疗治疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤成年患者，至少有一个可测量病灶（淋巴结病变长径大于15 mm或者结外病灶最长径>10 mm，且FDG-PET阳性病变），肝肾功能正常或轻度异常，ECOG评分≤1分。研究排除了患有中枢神经系统淋巴瘤、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，既往使用过PD-1/PD-L1/CTLA-4抗体以及异基因移植治疗、首次给药前90天内接受过自体造血干细胞移植（ASCT）、首次给药前4周之内接受最后一次放疗或最后一剂抗肿瘤治疗（化疗、免疫治疗或局部区域等）的患者，HIV感染以及未经治疗的活动性HBV和HCV感染的患者。

患者接受卡瑞利珠单抗每次200 mg注射，每2周给药1次，直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。肿瘤影像学评估采用增强CT、FDG-PET检查。增强CT检查时间为基线期、第9/17/25/37/49周、49周后每16周、97周后每26周。FDG-PET检查时间为基线期、第17/25周，若第49周未获得两次阴性FDG-PET结果需在第49周加做1次FDG-PET/CT。若在其他未计划进行FDG-PET评估的时间点CT判定CR，也需在CT评估后4周内接受FDG-PET/CT检查。

本研究共入组75例患者，全分析人群（FAS）定义为：基线有可测量病灶，经病理确诊且至少使用过一次研究药物的患者人群，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患者，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66例。

FAS人群中，中位年龄是34.5岁（范围：20-64岁），其中男性37例。51.5%（34例）的患者ECOG评分为1分，其余为0分。86.4%（57例）的患者入组时疾病的临床分期为III-IV期。既往化疗方案的中位数为3个月（范围：1-10个月），71.2%（47例）的患者既往系统性化疗≥3线。7.6%（5例）的患者既往接受过维布妥昔单抗（Brentuximab vedotin）治疗。13.6%（9例）的患者有自体干细胞移植史；48.5%（32例）的患者有既往放疗史。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRC）参照Lugano2014淋巴瘤疗效评价标准评价的客观缓解率（ORR）。次要疗效终点是由研究者评估的ORR、缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）、至缓解时间（TTR）和总生存期（OS）。

截止到2019年5月6日，FAS人群中最后1例入组患者随访近20个月，66例患者的中位随访时间为20.5个月。基于IRC评估的关键有效性结果总结见表4。

表 4 SHR-1210-II-204 研究关键有效性结果（IRC 评估，参照 Lugano2014 淋巴瘤疗效评价标准）

有效性结果	全分析人群 (N=66)
客观缓解率 (ORR) n (%)	51 (77.3%)
(95%CI)	(65.3%, 86.7%)
疾病控制率 (DCR) n (%)	64 (97.0%)
(95%CI)	(89.5%, 99.6%)
完全缓解 (CR) n (%)	21 (31.8%)
部分缓解 (PR) n (%)	30 (45.5%)
疾病稳定 (SD) n (%)	13 (19.7%)
缓解持续时间 (DoR) †	
事件数 (%)	13 (25.5%)
中位值 (月) (95%CI)	NR <sup>‡</sup>
6 个月的持续缓解率 (%) (95%CI)	85.9% (72.6%, 93.0%)
12 个月的持续缓解率 (%) (95%CI)	73.8% (58.3%, 84.3%)
无进展生存期 (PFS) †	
事件数 (%)	21 (31.8%)
中位值 (月) (95% CI)	NR (18.5, NR)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	84.6% (73.2%, 91.4%)
12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	68.1% (54.4%, 78.4%)

† 基于 Kaplan-Meier 方法估计中位值和生存率。

‡ NR = 未达到。

#### 晚期肝细胞癌

SHR-1210-II/III-HCC研究为一项在至少经过一线系统性治疗的不可手术的晚期肝细胞癌患者中开展的开放、随机、多中心、平行对照II期临床研究，评价卡瑞利珠单抗单药的有效性和安全性。入组的患者为经病理证实的、不适合手术或局部治疗，并且经过至少一线系统性治疗后失败或不耐受的晚期肝细胞癌成年患者。要求患者至少有一个可测量病灶（根据RECIST 1.1版要求该可测量病灶螺旋CT扫描长径≥10 mm或恶性淋巴结短径≥15 mm），肝功能正常或轻中度异常，肾功能正常或轻度异常，Child-Pugh肝功能评级为A级或较好的B级（≤7分），ECOG评分≤1分。研究排除了患有其它活动性恶性肿瘤、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，既往使用过PD-1/PD-L1/CTLA-4抗体治疗、准备进行或者既往接受过器官或骨髓移植、首次给药前4周之内接受过任何针对肝脏病灶的局部治疗（包括但不限于手术、放疗、肝动脉栓塞、TACE、肝动脉灌注、射频消融、冷冻消融或经皮乙醇注射）的患者，HIV感染以及未经治疗的活动性HBV和HCV感染的患者。

患者接受卡瑞利珠单抗每次3 mg/kg注射，每2周给药1次或者每3周给药1次，直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。依据RECIST 1.1版进行肿瘤影像学评估，增强CT或增强MRI检查时间为基线期、首次用药后8周、之后每6周进行一次（无论用药是否延迟），首次研究给药后超过12个月的患者，如仍然需要继续肿瘤评估，每12周进行一次。疗效分析基于独立影像评估委员会（IRC）和研究者判断的肿瘤评估数据，以IRC评估数据为主要分析。

本研究共入组220例患者，全分析人群（FAS）定义为所有经随机入组并且至少使用过一次试验用药的患者。符合既往接受过索拉非尼和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌FAS人群的患者共187例。

FAS人群（187例患者，既往接受过索拉非尼的患者占比84.5%，既往接受含奥沙利铂系统化疗的患者占比28.3%）中，中位年龄为48岁（范围：23-80岁），其中男性占89.8%（168例）。79.7%（149例）患者ECOG评分为1分，其余为0分。95.7%（179例）患者入组时肝细胞癌的临床分期为BCLC-C

期。84.0%（157例）患者伴有乙肝病毒感染。入组时AFP≥400 ng/mL的患者占52.9%（99例）。既往系统性治疗≥2线的患者占24.0%（45例）。有既往手术史的患者占70.1%（131例），有既往局部治疗史的患者占87.2%（163例）。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRC）参照RECIST 1.1版评价的客观缓解率（ORR）和6个月生存率。次要疗效终点是疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）、至疾病进展时间（TTP）和总生存期（OS）。

截止到2018年11月16日（最后1例患者入组满12个月），FAS人群的中位随访时间为12.6个月。本研究的关键有效性结果总结见表5。

表 5 SHR-1210-II/III-HCC 研究关键有效性结果

	每 2 周给药 1 次 (N=93)	每 3 周给药 1 次 (N=94)	合计 (N=187)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI) *	13 (14.0%) (7.7%, 22.7%)	16 (17.0%) (10.1%, 26.2%)	29 (15.5%) (10.6%, 21.5%)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) *	45 (48.4%) (37.9%, 59.0%)	40 (42.6%) (32.4%, 53.2%)	85 (45.5%) (38.2%, 52.9%)
完全缓解 (CR) n (%)	0	0	0
部分缓解 (PR) n (%)	13 (14.0%)	16 (17.0%)	29 (15.5%)
疾病稳定 (SD) n (%)	32 (34.4%)	24 (25.5%)	56 (29.9%)
缓解持续时间 (DoR) *†			
事件数 (%)	5 (38.5%)	3 (18.8%)	8 (27.6%)
中位值 (月)	15.4 [2.8, NR‡]	NR [4.9, NR]	NR [9.6, NR]
最小值, 最大值	2.5, 16.7 <sup>+</sup>	2.5, 18.0 <sup>+</sup>	2.5, 18.0 <sup>+</sup>
无进展生存期 (PFS) *†			
事件数 (%)	75 (80.6%)	74 (78.7%)	149 (79.7%)
中位值 (月)	2.3	2.1	2.1
(95% CI)	(1.9, 3.3)	(2.0, 3.4)	(2.0, 3.2)
至疾病进展时间 (TTP) *†			
事件数 (%)	68 (73.1%)	70 (74.5%)	138 (73.8%)
中位值 (月)	3.2	2.1	2.1
(95% CI)	(1.9, 3.4)	(2.0, 3.4)	(2.0, 3.3)
总生存期 (OS) †			
事件数 (%)	47 (50.5%)	52 (55.3%)	99 (52.9%)
中位值 (月)	14.2	12.6	14.0
(95% CI)	(12.4, NR)	(8.9, NR)	(11.5, 17.0)
6 个月生存率 (%)	79.2%	73.3%	76.2%
(95% CI)	(69.4%, 86.2%)	(63.0%, 81.1%)	(69.4%, 81.7%)
9 个月生存率 (%)	70.3%	60.2%	65.2%
(95% CI)	(59.8%, 78.6%)	(49.5%, 69.3%)	(57.8%, 71.6%)
12 个月生存率 (%)	61.2%	51.4%	56.3%
(95% CI)	(50.4%, 70.4%)	(40.8%, 61.1%)	(48.7%, 63.1%)

\* 由 IRC 参照 RECIST 1.1 版评估。

† 基于 Kaplan-Meier 方法估计中位值和生存率。

‡ NR = 未达到。

#### 晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌

SHR-1210-III-303-NSCLC 研究 (NCT03134872) 为一项 III 期、随机、开放性对照研究, 评估了卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂一线治疗晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的有效性和安全

性。

研究中纳入了病理诊断为晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的患者，排除 EGFR 突变的患者或 ALK 易位的患者。入组的患者至少有一个可测量病灶（淋巴结病变短径 $\geq 15$  mm 或者结外病灶最长径 $\geq 10$  mm），肝肾功能正常或轻度异常，ECOG 评分 $\leq 1$  分。无论研究前患者肿瘤的 PD-L1 表达状态如何，均可入选。研究排除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，既往接受过针对晚期/转移性非小细胞肺癌的系统性治疗的患者，HIV 感染以及未经治疗的活动性 HBV 和 HCV 感染的患者。

总计 412 例患者按 1:1 比例随机分组并接受治疗。205 例患者接受卡瑞利珠单抗 200 mg、培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 和卡铂 AUC 5 mg/mL/min 治疗，每 3 周一次，共治疗 4-6 周期，随后接受卡瑞利珠单抗 200 mg 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周一次维持治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。207 例患者接受培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 和卡铂 AUC 5 mg/mL/min 治疗，每 3 周一次，共治疗 4-6 周期，随后接受培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周一次维持治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。患者随机之后 54 周内以每 6 周 1 次的频率、54 周之后以每 12 周 1 次的频率，完成临床肿瘤影像学评价并按照 RECIST 1.1 版本进行肿瘤评估。患者出组后每 3 个月进行一次生存随访。主要疗效终点为无进展生存期（PFS）。次要疗效终点包括总生存期（OS）和客观缓解率（ORR）。

两组间的基线特征基本均衡。中位年龄为 60 岁（范围：24-71 岁），其中 $\geq 65$  岁占 23.8%，男性占 71.6%。基线 ECOG 体力状况评分为 0（20.4%）或 1（79.6%）。吸烟 $\geq 400$  支/年者占 62.4%。98.5% 为腺癌，IV 期患者占 82.8%，PD-L1 阳性表达者占 62.0%。

截至 2019 年 03 月 31 日的研究数据表明，当观察到 205 例事件（最终分析计划事件数的 72%）进行预定的期中分析时，卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂组的 PFS 显著优于培美曲塞和卡铂组。分层 Log-rank 检验的单侧 p 值为 0.0001，风险比（HR）为 0.599（95%CI: 0.453, 0.791）。独立影像评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 1 所示。截至 2020 年 02 月 25 日的研究数据表明，当观察到 205 例 OS 事件时，分层 Log-rank 检验的单侧 p 值为 0.0117，风险比（HR）为 0.727（95%CI: 0.550, 0.958）。OS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 2 所示。有效性结果见表 6。

**表 6 SHR-1210-III-303-NSCLC 基于独立影像评估的有效性结果（全分析集）**

	卡瑞利珠单抗+培美曲塞+卡铂 (N=205)	培美曲塞+卡铂 (N=207)
<b>无进展生存期(PFS)</b>		
事件, n (%)	94 (45.9)	111 (53.6)
中位值(95% CI)(月)	11.27 (9.59, 15.38)	8.25 (6.01, 9.69)
12 个月无进展生存率(95% CI)	49.6% (41.7%, 57.1%)	35.1% (27.0%, 43.2%)
风险比†	0.599	
(95% CI)	(0.453, 0.791)	
p 值*	0.0001	
<b>总生存期(OS)</b>		
事件, n (%)	92 (44.9)	113 (54.6)
中位值(95% CI)(月)	27.86 (21.88, NR <sup>§</sup> )	20.47 (15.93, 24.38)
风险比†	0.727	
(95% CI)	(0.550, 0.958)	
p 值*	0.0117	
<b>客观缓解率(ORR), n (%)</b>	124 (60.5)	80 (38.6)
<b>(95% CI)</b>	<b>(53.44%, 67.23%)</b>	<b>(31.98%, 45.65%)</b>

	卡瑞利珠单抗+培美曲塞+卡铂 (N=205)	培美曲塞+卡铂 (N=207)
疾病控制率(DCR), n (%)	180 (87.8)	154 (74.4)
(95% CI)	(82.53%, 91.95%)	(67.88%, 80.19%)
完全缓解(CR) n (%)	2 (1.0)	2 (1.0)
部分缓解(PR) n (%)	122 (59.5)	78 (37.7)
疾病稳定(SD) n (%)‡	56 (27.3)	74 (35.8)
缓解持续时间(DoR)		
中位值(95% CI)(月)	17.58 (11.63, NR)	9.89 (8.41, 13.83)

† 风险比基于以性别男 vs 女和吸烟史≥400 支/年 vs <400 支/年或无为分层因素的 Cox 比例风险模型。

\* 单侧 P 值基于以性别男 vs 女和吸烟史≥400 支/年 vs <400 支/年或无为分层因素的分层 log-rank 检验。

‡ 非 CR/非 PD 归于 SD。

§ NR = 未达到。

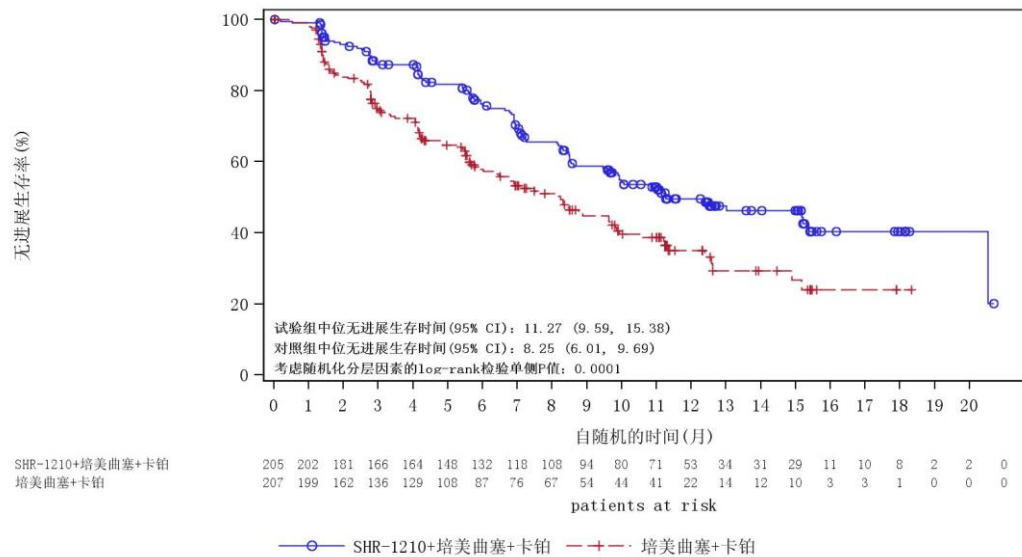


图 1 独立影像评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SHR-1210-III-303-NSCLC)

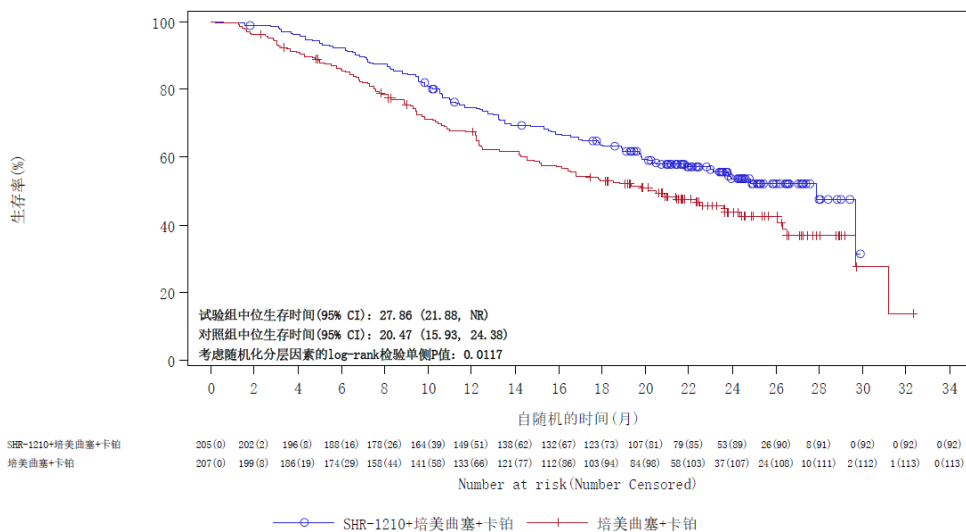


图 2 OS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SHR-1210-III-303-NSCLC)



## 晚期食管鳞癌

SHR-1210-III-301-ESC 研究 (ESCORT 研究, NCT03099382) 为一项 III 期、随机、开放、多中心对照研究, 评估了卡瑞利珠单抗治疗局部晚期或转移性食管鳞癌的有效性和安全性。研究中纳入了病理诊断为食管鳞癌的患者, 在接受标准化疗 (包括以铂类、紫杉类或氟尿嘧啶类为基础) 治疗后出现疾病进展或者不耐受的患者 (18-75 岁)。无论患者 PD-L1 表达如何均可入选。患者至少有一个可测量病灶 (肿瘤病灶最长径 $\geq 10$  mm 或者淋巴结病变短径 $\geq 15$  mm), 肝肾功能正常或轻度异常, ECOG 评分 $\leq 1$  分。研究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, 既往使用过 PD-1/PD-L1 免疫治疗、首次给药前 4 周之内接受最后一次放疗或最后一剂抗肿瘤治疗 (单抗、化疗、靶向治疗) 的患者, HIV 感染以及未经治疗的活动性 HBV 和 HCV 感染的患者。

总计 448 例患者随机分组并接受了治疗, 228 例患者接受了卡瑞利珠单抗 200mg/次 30-60 分钟静脉给药, 2 周一次。化疗组共 220 例患者, 其中 177 例患者接受了伊立替康 180mg/m<sup>2</sup>, 2 周一次的治疗, 43 例患者接受了多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>, 3 周一次的治疗, 直至疾病进展或出现毒性不可耐受而不能接受治疗。随机分组后每 8 周按照 RECIST1.1 版进行肿瘤评估。末次用药后每月进行一次生存随访。主要疗效终点为总生存期 (OS)。次要疗效终点是研究者评估的无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR) 等。

两组间的基线特征均衡。中位年龄为 60 岁 (范围: 36-74 岁), 其中 $\geq 65$  岁占 26.3%。全部为食管鳞癌患者, 男性占 89.3%, 基线 ECOG 体力状况评分为 0 (20.1%) 或 1 (79.9%)。转移器官 $\geq 2$  个占 60.0%。423 (94.4%) 例患者在一线治疗中接受了含铂方案的标准治疗。

表 7 和图 3 总结了 ESCORT 研究总的关键有效性指标。研究显示, 与研究者选择的化疗相比, 卡瑞利珠单抗在治疗既往经过一线标准治疗后进展的局部晚期或转移食管鳞癌中, 具有有临床意义的 OS 和 PFS 的改善, OS 的风险比 0.705 (95%CI: 0.572, 0.869), PFS 的风险比 0.693 (95%CI: 0.559, 0.858)。在各亚组间, 一致证明了卡瑞利珠单抗治疗后 OS 的获益。

**表 7 SHR-1210-III-301 ESCORT 研究有效性结果 (全分析集)**

	试验组 (N=228)	对照组 (N=220)
<b>总生存期(OS)</b>		
事件, n (%)	172 (75.4)	191(86.8)
中位值(95% CI)(月)	8.28 (6.77, 9.72)	6.24 (5.68, 6.93)
12 个月生存率 (95% CI)	33.68% (27.56%, 39.89%)	22.31% (17.02%, 28.07%)
风险比†	0.705	
(95% CI)	(0.572, 0.869)	
p 值*	0.0010	
<b>无进展生存期(PFS)</b>		
事件, n (%)	202 (88.6)	174 (79.1)
中位值(95% CI)(月)	1.94 (1.87, 2.40)	1.94 (1.87, 2.10)
风险比†	0.693	
(95% CI)	(0.559,0.858)	
p 值*	0.0006	
<b>客观缓解率(ORR), n (%)</b>	46 (20.2)	14 (6.4)
<b>(95% CI)</b>	(15.17%, 25.98%)	(3.52%, 10.45%)
<b>疾病控制率(DCR), n (%)</b>	102 (44.7)	76 (34.5)
<b>(95% CI)</b>	(38.17%, 51.44%)	(28.28%, 41.23%)

	试验组 (N=228)	对照组 (N=220)
完全缓解(CR) n (%)	1 (0.4)	1 (0.5)
部分缓解(PR) n (%)	45 (19.7)	13 (5.9)
疾病稳定(SD) n (%)	56 (24.6)	62 (28.2)
<b>缓解持续时间(DoR)</b>		
中位值(95% CI)(月)	7.39 (3.75, 10.84)	3.38 (0.92, NR <sup>‡</sup> )

† 风险比基于以局部晚期 vs 远处转移、ECOG 评分 0 vs 1 为分层因素的 Cox 比例风险模型。

\* 双侧 P 值基于以局部晚期 vs 远处转移、ECOG 评分 0 vs 1 为分层因素的分层 log-rank 检验。

‡ NR = 未达到。

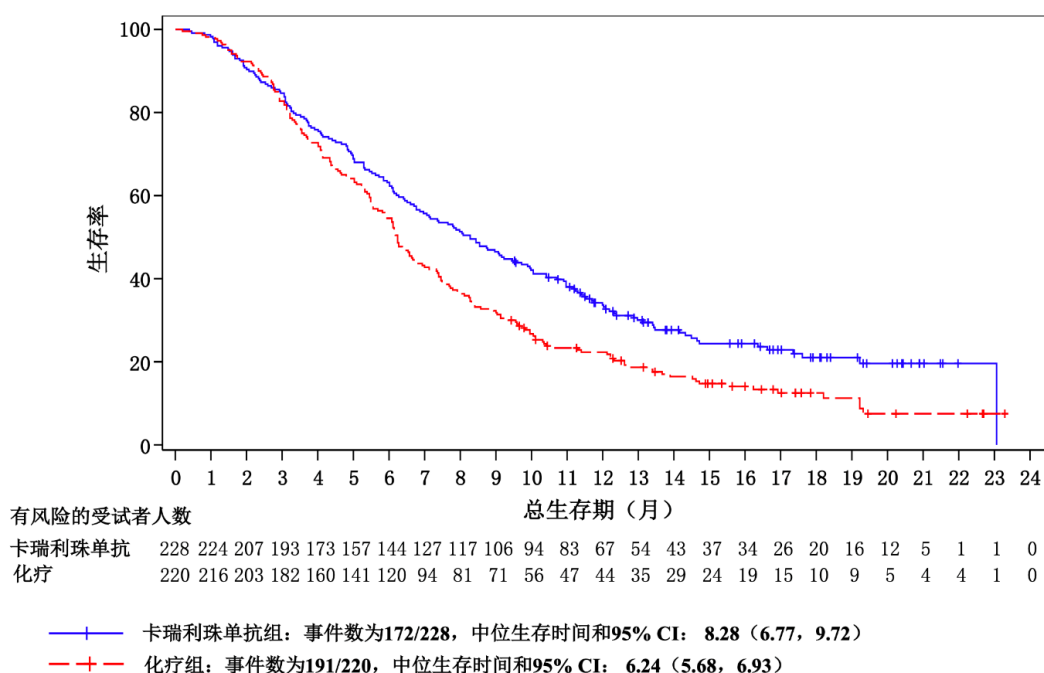


图 3 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (SHR-1210-III-301 ESCORT 研究)

### 经二线及以上治疗的晚期鼻咽癌

SHR-1210-II-209 研究 (CAPTAIN 研究, NCT03558191) 为一项单臂、开放、多中心研究, 评估了卡瑞利珠单抗治疗经二线及以上化疗失败的晚期鼻咽癌的有效性和安全性。研究中纳入了局部复发/转移经组织病理学确认的鼻咽癌患者, 符合 AJCC 第 8 版分期定义的 IVb 期患者, 须接受包括含铂方案在内的二线及以上化疗治疗后出现疾病进展的 18-75 岁患者。患者至少有一个可测量病灶 (肿瘤病灶最长径  $\geq 10$  mm 或者淋巴结病变短径  $\geq 15$  mm), 肝肾功能正常或轻度异常, ECOG 评分  $\leq 1$  分。研究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, 既往使用过 PD-1/PD-L1 等其他免疫治疗、首次给药前 4 周之内接受最后一剂抗肿瘤治疗 (单抗、化疗、靶向治疗) 或最后一次放疗的患者, HIV 感染以及未经治疗的活动性 HBV 和 HCV 感染的患者。

患者接受卡瑞利珠单抗 200mg 注射, 每 2 周给药一次, 直至疾病进展或出现毒性不可耐受的不良反应。首次用药后每 8 周按照 RECIST 1.1 版进行肿瘤评估 (无论用药是否延迟)。

本研究共入组 156 例患者。全分析人群 (FAS) 定义为所有入组并且至少使用过一次试验用药的患者。符合既往接受过二线及以上化疗失败的晚期鼻咽癌 FAS 人群的患者共 152 例。

FAS 人群 (152 例), 中位年龄为 48 岁 (范围: 23-71 岁), 男性占 78.9%, 基线 ECOG 体力状

况评分为 0 (14.5%) 或 1 (85.5%)。所有患者均有远处转移, 转移器官 > 2 个占 39.5%。所有患者均已接受了含铂方案在内的至少两线化疗治疗且失败, 接受了三线及以上治疗的患者占 41.4%。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会 (IRC) 参照 RECIST 1.1 版标准评价的客观缓解率 (ORR)。次要疗效终点是由研究者评估的 ORR、缓解持续时间 (DoR)、无进展生存期 (PFS)、至缓解时间 (TTR) 和总生存期 (OS)。

截止到 2020 年 12 月 30 日 (最后 1 例患者入组满 12 个月), FAS 人群的中位随访时间为 14.24 个月 (范围: 0.7-27.6 个月)。本研究的关键有效性结果总结见表 8。

表 8 SHR-1210-II-209 研究关键有效性结果 (基于 IRC 评估)

有效性结果	全分析人群 (N=152)
客观缓解率 (ORR) n (%)	43 (28.3%)
(95%CI)	(21.29%-36.16%)
疾病控制率 (DCR) n (%)	83 (54.6%)
(95%CI)	(46.34%- 62.69%)
完全缓解 (CR) n (%)	2(1.3%)
部分缓解 (PR) n (%)	41 (27.0%)
疾病稳定 (SD) n (%)	40 (26.3%)
缓解持续时间 (DoR) †	
事件数 (%)	17 (39.5%)
中位值 (月) (95%CI)	NR‡ (9.53, NR)
6 个月的持续缓解率 (%) (95%CI)	85.4% (70.29%- 93.14%)
12 个月的持续缓解率 (%) (95%CI)	61.6% (44.24%-74.94%)
无进展生存期 (PFS) †	
事件数 (%)	115 (75.7%)
中位值 (月) (95% CI)	3.7 (2.00, 4.11)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	34.6% (26.94%- 42.35%)
12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	23.5% (16.79%-30.92%)
总生存期 (OS) †	
事件数 (%)	83 (54.6%)
中位值 (月) (95% CI)	17.2 (15.15,19.94)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	90.1% (84.17%-93.93%)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	68.3% (60.26%-75.08%)

† 基于 Kaplan-Meier 方法估计中位值和生存率。

‡ NR = 未达到。

研究者评估的有效性结果与 IRC 基本一致, 截止至 2020 年 12 月 30 日, FAS 人群 ORR 为 24.3% (95%CI: 17.75-31.96%), 中位 DoR 尚未达到 (Kaplan-Meier 法估值为 NR[95%CI: 12.91-NR])。

### 局部复发或转移性鼻咽癌

SHR-1210-III-308 研究 (CAPTAIN-1<sup>st</sup>, NCT03707509) 为一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究, 评估了卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨一线治疗局部复发或转移性鼻咽癌患者的有效性和安全性。

研究中纳入了病理诊断为局部复发或转移性鼻咽癌患者。入组的患者至少有一个可测量病灶 (肿瘤病灶最长径 ≥ 10 mm 或者淋巴结病灶短径 ≥ 15 mm), 肝肾功能正常或轻度异常, ECOG 评分 ≤ 1 分。研究排除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, 既往接受过针对局部复

发/转移性鼻咽癌的系统性治疗的患者，HIV 感染以及未经治疗的活动性 HBV 和 HCV 感染的患者。

总计 263 例患者按 1:1 比例随机分组并接受治疗。134 例患者接受卡瑞利珠单抗 (200 mg, D1)，顺铂 (80 mg/m<sup>2</sup>, D1) 和吉西他滨 (1000 mg/m<sup>2</sup>, D1、D8) 治疗，每 3 周为一个给药周期，联合化疗用药 4-6 个周期，因为毒性不耐受受试者最短不少于 3 个周期。129 例患者接受安慰剂 (D1)，顺铂 (80 mg/m<sup>2</sup>, D1) 和吉西他滨 (1000 mg/m<sup>2</sup>, D1、D8) 治疗，每 3 周为一个给药周期，联合化疗用药 4-6 个周期，因为毒性不耐受受试者最短不少于 3 个周期。化疗用药结束后，给予卡瑞利珠单抗 (200 mg, D1) /安慰剂 (D1) 单药维持治疗，治疗至疾病进展、毒性不耐受、撤知情或研究者判断受试者需退出研究治疗。卡瑞利珠单抗/安慰剂最长用药时间为 2 年。患者随机之后 16 个月以内以每 6 周 1 次的频率、16 个月之后以每 12 周 1 次的频率，完成临床肿瘤影像学检查并按照 RECIST 1.1 版本进行肿瘤评估。患者出组后每 3 个月进行一次生存随访。研究主要终点为独立影像评估委员会 (IRC) 评价的无进展生存期 (PFS)。次要疗效终点包括客观缓解率 (ORR) 和 2 年总生存率 (2 年 OS 率)。

两组间的基线特征基本均衡。中位年龄为 49 岁 (范围: 24-74 岁)，其中 ≥ 65 岁占 8.0%，男性占 82.9%。基线 ECOG 体力状况评分为 0 (34.6%) 或 1 (65.4%)。EBV 阳性患者占 68.8%，均为有远处转移的 IVb 期患者，其中 65.0% 的患者转移器官数 ≥ 2 个。

截至 2020 年 06 月 15 日的研究数据表明，当观察到 149 例事件 (最终分析计划事件数的 74.1%) 进行预定的期中分析时，卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨组的 PFS 显著优于顺铂和吉西他滨组。分层 Log-rank 检验的单侧 p 值为 0.0002，风险比 (HR) 为 0.54 (95%CI: 0.387-0.762)。独立影像评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 4 所示。期中分析时，获得 OS 事件数的患者仅 31 例。有效性结果见表 9。

**表 9 SHR-1210-III-308 基于独立影像评估的有效性结果 (全分析集)**

	卡瑞利珠单抗+顺铂+吉西他滨 (N=134)	顺铂+吉西他滨 (N=129)
<b>无进展生存期(PFS)</b>		
事件, n (%)	66 (49.3)	83 (64.3)
中位值(95% CI)(月)	9.7 (8.28, 11.37)	6.9 (5.91, 7.26)
风险比† (95% CI)	0.54 (0.387-0.762)	
p 值*	0.0002	
<b>总生存期(OS)</b>		
事件, n (%)	17 (12.7)	14 (10.9)
<b>客观缓解率(ORR), n (%)</b> <b>(95% CI)</b>	117 (87.3) (80.47%, 92.43%)	104 (80.6) (72.74%, 87.05%)
<b>疾病控制率(DCR), n (%)</b> <b>(95% CI)</b>	129 (96.3) (91.51%, 98.78%)	122 (94.6) (89.14%, 97.79%)
完全缓解(CR) n (%)	7 (5.2)	4 (3.1)
部分缓解(PR) n (%)	110 (82.1)	100 (77.5)
疾病稳定(SD) n (%)	2 (1.5)	4 (2.3)
未评估	3 (2.2)	3 (2.3)
<b>缓解持续时间(DoR)</b>		
中位值(95% CI)(月) ‡	8.5 (6.93, 11.10)	5.6 (5.16, 6.87)

† 风险比基于以肝转移有 vs 无、接受过根治性同步放疗是 vs 否和 ECOG 评分 0 vs 1 为分层因素的 Cox 比例风险模型。

\* 单侧 P 值基于以肝转移有 vs 无、接受过根治性同步放化疗是 vs 否和 ECOG 评分 0 vs 1 为分层因素的分层 log-rank 检验。

‡ 采用 Kaplan-Meier 法估计。

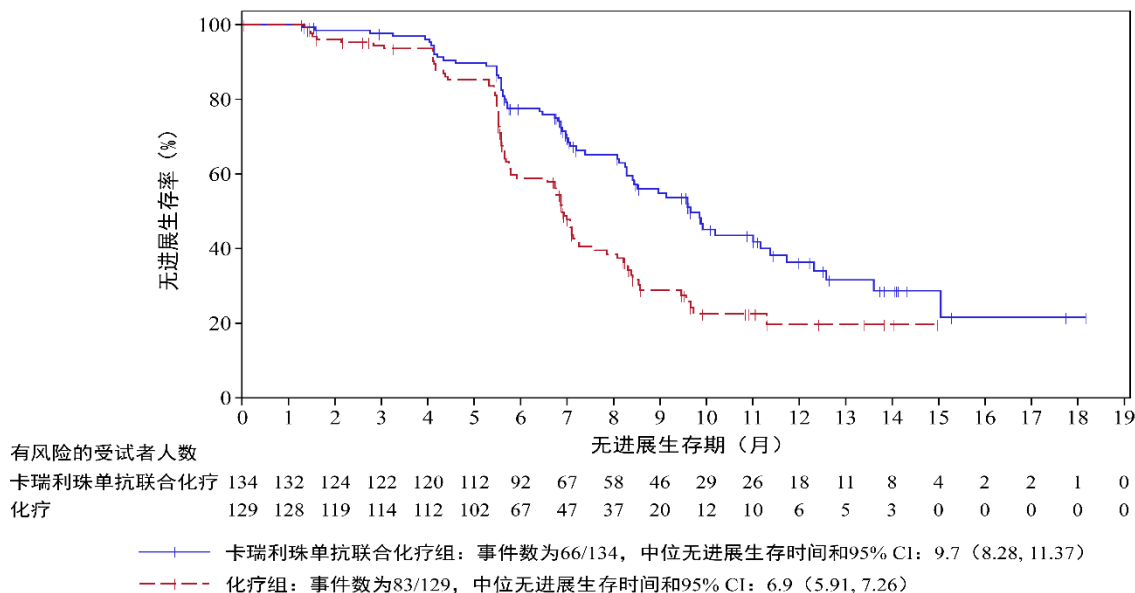


图 4 独立影像评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SHR-1210-III-308)

## 【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。注射用卡瑞利珠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。

卡瑞利珠单抗在临床研究中可见皮肤毛细血管增生, 但机制尚不清楚。非临床研究显示, 卡瑞利珠单抗与人 VEGFR2 具有弱结合, KD 为 714 nM; 卡瑞利珠单抗与药理作用靶点人 PD-1 结合的 KD 为 3.31 nM。

### 毒性研究

遗传毒性：尚未开展卡瑞利珠单抗遗传毒性研究。

生殖毒性：尚未开展卡瑞利珠单抗生殖毒性研究。食蟹猴 1 个月和 6 个月重复给药毒性试验中, 卡瑞利珠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。

通过保持母体对胎仔的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠啮齿类动物模型的 PD-L1 信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性, 导致胎仔丢失增加。妊娠期间给予卡瑞利珠单抗有潜在的风险, 包括流产或死胎的比例增加。基于卡瑞利珠单抗的作用机制, 胎仔暴露于卡瑞利珠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。

致癌性：尚未开展卡瑞利珠单抗致癌性研究。

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】

卡瑞利珠单抗在三项 I 期研究的 121 例晚期实体瘤患者（1-10 mg/kg，每两周给药一次）中进行了药代动力学研究。结果表明，在 1-10 mg/kg 剂量范围内，卡瑞利珠单抗单次给药，卡瑞利珠单抗血药峰浓度（ $C_{max}$ ）与剂量成比例增加，血药浓度-时间曲线下面积（AUC）增加的比例略大于剂量增加的比例。单次给药 200 mg 的清除率约为 0.5 L/天（CV: 32%），消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）约为 6 天（CV: 30%）。多次给药后，第 12 周达到稳态，稳态蓄积小于 2 倍。在卡瑞利珠单抗 4 项 I 期、5 项 II 期和 1 项 III 期临床研究的 524 例患有鼻咽癌、非小细胞肺癌、食管癌、非霍奇金淋巴瘤、肝癌等肿瘤的患者中进行了群体药代动力学分析，结果表明，卡瑞利珠单抗在稳态下的分布容积约为 7.0 L。

### 潜在影响药代动力学参数的因素

在卡瑞利珠单抗 4 项 I 期、5 项 II 期和 1 项 III 期研究的 524 例患有鼻咽癌、非小细胞肺癌、食管癌、非霍奇金淋巴瘤、肝癌等肿瘤患者中，进行了群体药代动力学建模分析。协变量的考察结果表明，性别、免疫原性和白蛋白对卡瑞利珠单抗的清除率有影响，性别和种族对卡瑞利珠单抗的分布容积有影响，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。

### 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。

#### 肾功能受损患者

在卡瑞利珠单抗 3 项 I 期研究中，通过比较轻度（肌酐清除率  $CL_{CR}$  60 - 89 mL/min）或中度（ $CL_{CR}$  30 - 59 mL/min）肾功能受损患者与肾功能正常患者（ $CL_{CR} \geq 90$  mL/min）的卡瑞利珠单抗清除率，来评价肾功能受损对卡瑞利珠单抗清除率的影响。结果显示，卡瑞利珠单抗在肾功能正常、轻度、中度肾功能受损患者中的清除率分别为 0.613、0.482 和 0.477 L/天。尚未在重度（ $CL_{CR}$  15 - 29 mL/min）肾功能受损患者中进行卡瑞利珠单抗研究。

#### 肝功能受损患者

在卡瑞利珠单抗 3 项 I 期研究中，通过比较轻度（总胆红素  $TB \leq$  正常值上限  $ULN$ ，谷草转氨酶  $AST > ULN$  或  $TB > ULN$ ， $\leq 1.5ULN$ ）肝功能受损患者与肝功能正常患者（ $TB$  和  $AST \leq ULN$ ）的卡瑞利珠单抗清除率，来评价肝功能受损对卡瑞利珠单抗清除率的影响。结果显示，卡瑞利珠单抗在肝功能正常和轻度肝功能受损患者中的清除率分别为 0.578、0.464 L/天。尚未在中度（ $TB > 1.5ULN$ ， $\leq 3.0ULN$ ）和重度（ $TB > 3.0ULN$ ）肝功能受损患者中进行卡瑞利珠单抗研究。

## 【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，200 mg/瓶 × 1 瓶/盒。

## 【有效期】

自生产之日起，有效期 24 个月。

## 【执行标准】

YBS00182021。

**【批准文号】**

国药准字 S20190027。

**【药品上市许可持有人】**

名称：苏州盛迪亚生物医药有限公司

注册地址：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：0512-62625766

网址：<http://www.hrs.com.cn/>

**【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.hrs.com.cn/>