

处方信息要点

这些要点不包括安全有效使用 TECENTRIQ 所需的全部信息。请参阅 TECENTRIQ 的完整处方信息。

TECENTRIQ® (阿替利珠单抗) 注射液, 用于静脉注射
美国首次批准: 2016 年

最近主要变更

剂量与给药 (2.3)	04/2023
警告与注意事项 (5.1)	04/2024

适应症与用法

TECENTRIQ 是一种针对以下疾病的程序性死亡配体 1 (PD-L1) 阻断抗体：
非小细胞肺癌 (NSCLC)

- 用作患有 II 期至 IIIA 期 NSCLC, 肿瘤细胞的 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ (由 FDA 批准的检测确定), 经手术切除并接受铂类化疗之后的成人患者的辅助治疗。(1.1 和 14.1)
- 用于患有转移性 NSCLC, 肿瘤具有 PD-L1 高表达 (肿瘤细胞 PD-L1 染色 $\geq 50\%$ [TC $\geq 50\%$] 或 PD-L1 染色肿瘤浸润免疫细胞 [IC] 覆盖 \geq 肿瘤面积的 10% [IC $\geq 10\%$]) (由 FDA 批准的检测确定), 没有表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因变异的成人患者的一线治疗。(1.1)
- 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药, 用于患有转移性非鳞状 NSCLC 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的成人患者的一线治疗。(1.1)
- 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药, 用于患有转移性非鳞状 NSCLC 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的成人患者的一线治疗 (1.1)
- 用于患有转移性 NSCLC 并在含铂类药物的化疗期间和之后出现疾病进展的成人患者治疗。在接受 TECENTRIQ 治疗前, 存在 EGFR 或 ALK 基因变异的在接受 FDA 批准的针对此类变异的 NSCLC 治疗时会出现疾病进展。(1.1)

小细胞肺癌 (SCLC)

- 与卡铂和依托泊苷联合用药, 用于患有广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的成人患者的一线治疗。(1.2)

肝细胞癌 (HCC)

- 与贝伐珠单抗联合用药, 用于患有不可切除或转移性 HCC 且既往未接受过全身系统性治疗的成人患者治疗。(1.3)

黑色素瘤

- 与考比替尼和维莫非尼联合用药, 用于患有 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤的成人患者治疗。(1.4)

腺泡状软组织肉瘤 (ASPS)

- 用于患有不可切除或转移性 ASPS 的成人和 2 岁 (含) 以上儿童患者治疗。(1.5)

剂量与给药

静脉输注 TECENTRIQ 至少持续 60 分钟。如果首次输注时患者耐受性良好, 则随后给药时间可适当缩短, 但至少持续 30 分钟。

NSCLC

- 对于辅助治疗, 经手术切除以及最多 4 个铂类化疗周期之后, TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg, 最长持续 1 年。(2.2)
- 对于转移, TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg。(2.2)
- 在与化疗联合用药 (使用或不用贝伐珠单抗) 时, 如果同一天给药, 要在化疗和贝伐珠单抗用药之前, 静脉输注 TECENTRIQ。(2.2)

小细胞肺癌

- TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg。与卡铂和依托泊苷联合用药时, 在同一天化疗之前, 静脉输注 TECENTRIQ。(2.2)

肝细胞癌

- TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg。如果同一天给药, 在贝伐珠单抗用药之前, 静脉输注 TECENTRIQ。贝伐珠单抗用法为每 3 周给药 15 mg/kg。(2.2)

黑色素瘤

- 在考比替尼和维莫非尼的 28 天用药周期结束后, TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg, 在此期间口服考比替尼 60 mg 每日一次 (服药 21 天, 停药 7 天), 口服维莫非尼 720 mg 每日两次。(2.2)

ASPS

- 成人: TECENTRIQ 用法为每 2 周给药 840 mg, 每 3 周 1200 mg 或每 4 周 1680 mg。(2.2)
- 2 岁 (含) 以上儿童患者: 15 mg/kg (最多给药 1200 mg), 每 3 周一次 (2.2)

剂型与规格

注射液: 单剂量小瓶, 840 mg/14 mL (60 mg/mL) 和 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) 规格。(3)

禁忌症

无。(4)

警告与注意事项

- 免疫介导性不良反应
 - 在任何器官系统或组织中, 都可能发生严重或致命的免疫介导性不良反应, 其中包括: 免疫介导性肺炎、免疫介导性结肠炎、免疫介导性肝炎、免疫介导性内分泌疾病、免疫介导性皮肤不良反应、免疫介导性肾炎和肾功能不全以及实体器官移植排斥反应。(5.1)
 - 密切监测, 提早发现和管理。按照基线并在治疗期间定期评估肝酶、肌酐和甲状腺功能。(5.1)
 - 根据反应的严重程度和类型暂停给药或永久停药。(5.1)
- 输液相关反应: 根据输注反应的严重程度中断、降低输注速率或永久停药。(5.2)
- 同种异基因 HSCT 并发症: 在接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗之前或之后接受同种异基因 HSCT 的患者可能发生致命性及其他严重并发症。(5.3)
- 胚胎-胎儿毒性: 可能对胎儿造成伤害。向育龄期女性告知对胎儿的潜在风险, 对其建议采取有效的避孕措施。(5.4、8.1 和 8.3)

不良反应

TECENTRIQ 单药治疗

- TECENTRIQ 单药治疗时, 最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 包括疲劳/虚弱、食欲下降、恶心、咳嗽和呼吸困难。(6.1)

TECENTRIQ 与其他抗肿瘤药联合治疗

- NSCLC 和 SCLC 患者最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 包括疲劳/虚弱、恶心、脱发、便秘、腹泻和食欲下降。(6.1)

TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合治疗

- HCC 患者最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 包括高血压、疲劳和蛋白尿。(6.1)

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗

- 接受 TECENTRIQ 的黑色素瘤患者最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 包括皮疹、肌肉骨骼疼痛、疲劳、肝毒性、发热、恶心、瘙痒、水肿、口腔炎、甲状腺功能减退和光敏反应。(6.1)

若要报告疑似不良反应, 请致电 1-888-835-2555 联系 Genentech, 或致电 1-800-FDA-1088 或访问 www.fda.gov/medwatch 联系 FDA。

特殊人群用药

哺乳期: 建议不要母乳喂养。(8.2)

有关患者咨询信息和用药指南, 请参阅第 17 节。

修订日期: 2024 年 4 月

完整处方信息：目录*

1 适应症与用法

- 1.1 非小细胞肺癌
- 1.2 小细胞肺癌
- 1.3 肝细胞癌
- 1.4 黑色素瘤
- 1.5 腺泡状软组织肉瘤

2 剂量与给药

- 2.1 针对非小细胞肺癌和黑色素瘤治疗的患者选择
- 2.2 推荐剂量
- 2.3 针对不良反应的剂量调整
- 2.4 制备与给药

3 剂型与规格

4 禁忌症

5 警告与注意事项

- 5.1 严重和致命的免疫介导性不良反应
- 5.2 输液相关反应
- 5.3 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后同种异基因 HSCT 并发症
- 5.4 胚胎-胎儿毒性

6 不良反应

- 6.1 临床试验经验
- 6.2 上市后经验

8 特殊人群用药

- 8.1 妊娠期
- 8.2 哺乳期
- 8.3 具有生育能力的女性和男性
- 8.4 儿童用药
- 8.5 老年患者用药

11 描述

12 临床药理学

- 12.1 作用机制
- 12.2 药效学
- 12.3 药代动力学
- 12.6 免疫原性

13 非临床毒理学

- 13.1 致癌性、致突变性和生育力损害
- 13.2 动物毒理学和/或药理学

14 临床研究

- 14.1 非小细胞肺癌
- 14.2 小细胞肺癌
- 14.3 肝细胞癌
- 14.4 黑色素瘤
- 14.5 腺泡状软组织肉瘤

16 包装/储存和处理方式

17 患者咨询信息

* 未列出完整处方信息中省略的章节或小节。

完整处方信息

1 适应症与用法

1.1 非小细胞肺癌

- TECENTRIQ 单药用作患有 II 期至 IIIA 期 [请参见临床研究 (14.1)] 非小细胞肺癌 (NSCLC), 肿瘤细胞的 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ (由 FDA 批准的检测确定), 经手术切除并接受铂类化疗之后的成人患者的辅助治疗 [请参见剂量与给药 (2.1)]。
- TECENTRIQ 单药用于患有转移性非小细胞肺癌 (NSCLC), 肿瘤具有 PD-L1 高表达 (肿瘤细胞 PD-L1 染色 $\geq 50\%$ [TC $\geq 50\%$] 或 PD-L1 染色肿瘤浸润免疫细胞 [IC] 覆盖 \geq 肿瘤面积的 10% [IC $\geq 10\%$]) (由 FDA 批准的检测确定), 没有表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因变异的成人患者的一线治疗。 [请参见剂量与给药 (2.1)]。
- TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药, 适用于患有转移性非鳞状 NSCLC 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的成人患者的一线治疗。
- TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药, 适用于患有转移性非鳞状 NSCLC 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的成人患者的一线治疗。
- TECENTRIQ 单药适用于患有转移性 NSCLC 并在含铂类药物的化疗期间和之后出现疾病进展的成人患者治疗。在接受 TECENTRIQ 治疗前, 存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者在接受 FDA 批准的针对此类变异的 NSCLC 治疗时会出现疾病进展。

1.2 小细胞肺癌

TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药, 适用于患有广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的成人患者的一线治疗。

1.3 肝细胞癌

TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药, 适用于患有不可切除或转移性肝细胞癌 (HCC) 且既往未接受过全身系统性治疗的成人患者治疗。

1.4 黑色素瘤

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药, 适用于患有 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤的成人患者治疗 [请参见剂量与给药 (2.1)]。

1.5 腺泡状软组织肉瘤

TECENTRIQ 单药适用于患有不可切除或转移性腺泡状软组织肉瘤 (ASPS) 的成人和 2 岁 (含) 以上儿童患者治疗。

2 剂量与给药

2.1 针对非小细胞肺癌和黑色素瘤治疗的患者选择

根据肿瘤细胞的 PD-L1 表达, 选择 II 期至 IIIA 期非小细胞肺癌患者接受 TECENTRIQ 单药治疗 [请参见临床研究 (14.1)]。

根据肿瘤细胞或肿瘤浸润免疫细胞的 PD-L1 表达, 选择一线转移性非小细胞肺癌患者接受 TECENTRIQ 单药治疗 [请参见临床研究 (14.1)]。

有关确定转移性非小细胞肺癌中 PD-L1 表达的 FDA 批准检测的信息，请访问：
<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

在确认存在 BRAF V600 突变后，选择不可切除或转移性黑色素瘤患者接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗 [请参见临床研究 (14.4)]。有关检测黑色素瘤中 BRAF V600 突变的 FDA 批准检测的信息，请访问：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 推荐剂量

静脉输注 TECENTRIQ 单药的推荐剂量如表 1 所示。

表 1：TECENTRIQ 单药的推荐剂量

转移性 NSCLC	<ul style="list-style-type: none">• 每 2 周 840 mg 或• 每 3 周 1200 mg 或• 每 4 周 1680 mg	直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
NSCLC 的辅助治疗	<ul style="list-style-type: none">• 每 2 周 840 mg 或• 每 3 周 1200 mg 或• 每 4 周 1680 mg	可持续一年，除非疾病复发或出现不可接受的毒性
ASPS (成人)	<ul style="list-style-type: none">• 每 2 周 840 mg 或• 每 3 周 1200 mg 或• 每 4 周 1680 mg	直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
ASPS (2 岁 (含) 以上儿童)	15 mg/kg (最多 1200 mg)，每 3 周一次	

* 60 分钟静脉输注。如果首次输注时患者耐受性良好，则随后给药时间可适当缩短，但至少持续 30 分钟。

TECENTRIQ 与其他治疗药物联合使用（静脉输注）的推荐剂量如表 2 所示。有关适当的推荐剂量信息，请参阅与 TECENTRIQ 联合使用的每种治疗药物的相应处方信息。

表 2：TECENTRIQ 与其他治疗药物联合使用的推荐剂量

适应症	TECENTRIQ 的推荐剂量*	治疗持续时间
NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • 每 2 周 840 mg 或 • 每 3 周 1200 mg 或 • 每 4 周 1680 mg 如果同一天给药，在化疗和贝伐珠单抗用药之前，静脉输注 TECENTRIQ。	直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
SCLC	<ul style="list-style-type: none"> • 每 2 周 840 mg 或 • 每 3 周 1200 mg 或 • 每 4 周 1680 mg 在同一天化疗之前，静脉输注 TECENTRIQ。	
HCC	<ul style="list-style-type: none"> • 每 2 周 840 mg 或 • 每 3 周 1200 mg 或 • 每 4 周 1680 mg 如果同一天给药，在贝伐珠单抗用药之前，静脉输注 TECENTRIQ。贝伐珠单抗用法为每 3 周给药 15 mg/kg。	
黑色素瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 每 2 周 840 mg 或 • 每 3 周 1200 mg 或 • 每 4 周 1680 mg 静脉输注 TECENTRIQ，口服考比替尼 60 mg 每日一次（服药 21 天，停药 7 天），口服维莫非尼 720 mg 每日两次。 在开始 TECENTRIQ 用药之前，患者应完成一个治疗周期（28 天），即口服考比替尼 60 mg 每日一次（服药 21 天，停药 7 天）并口服维莫非尼 960 mg 每日两次（第 1-21 天），然后口服维莫非尼 720 mg 每日两次（第 22-28 天）。	

* 60 分钟静脉输注。如果首次输注时患者耐受性良好，则随后给药时间可适当缩短，但至少持续 30 分钟。

2.3 针对不良反应的剂量调整

不建议减少 TECENTRIQ 的剂量。一般来说，发生严重（3 级）免疫介导性不良反应时，应暂停 TECENTRIQ 给药。若发生危及生命的（4 级）免疫介导性不良反应、需要全身免疫抑制药物治疗的复发性严重（3 级）免疫介导反应或在开始类固醇用药后 12 周内皮质类固醇的剂量无法减少至每日 ≤ 10 mg 泼尼松或等效剂量，则应永久停止 TECENTRIQ 给药。

有关针对特定不良反应（需要采取与这些一般指南不同的管理措施）的 TECENTRIQ 剂量调整，请参阅表 3。

表 3：针对不良反应的推荐剂量调整

不良反应	严重程度 ^a	剂量调整
免疫介导性不良反应 [请参见警告与注意事项 (5.1)]		
肺炎	2 级	暂停给药 ^b
	3 级或 4 级	永久停药
结肠炎	2 级或 3 级	暂停给药 ^b
	4 级	永久停药
肝炎，肝脏无肿瘤受累	ALT 或 AST 升至 3 - 8 倍 ULN 或 总胆红素升至 1.5 - 3 倍 ULN	暂停给药 ^b
	ALT 或 AST 升至 8 倍以上 ULN 或 总胆红素升至 3 倍以上 ULN	永久停药
肝炎，肝脏有肿瘤受累 ^c	基线 AST 或 ALT 达到 1 - 3 倍 ULN，随后升至 5 - 10 倍 ULN 或 基线 AST 或 ALT 达到 3 - 5 倍 ULN，随后升至 8 - 10 倍 ULN	暂停给药 ^b
	ALT 或 AST 升至 10 倍以上 ULN 或 总胆红素升至 3 倍以上 ULN	永久停药
内分泌疾病	3 级或 4 级	在达到临床稳定状态之前暂停给药，或根据严重程度永久停药
肾炎伴随肾功能不全	2 级或 3 级血肌酐升高	暂停给药 ^b
	4 级血肌酐升高	永久停药
剥脱性皮肤病	疑似 SJS、TEN 或 DRESS	暂停给药
	确诊 SJS、TEN 或 DRESS	永久停药
心肌炎或心包炎	2 级、3 级或 4 级	永久停药
神经系统毒性	2 级	暂停给药 ^b
	3 级或 4 级	永久停药
其他不良反应		
输液相关反应 [请参见警告与 注意事项 (5.2)]	1 级或 2 级	中断或降低输注速率
	3 级或 4 级	永久停药

^a 根据不良事件通用术语标准 (CTCAE)，版本 4

^b 皮质类固醇减量后完全或部分痊愈（0 至 1 级）的患者可以重新开始用药。如果在开始类固醇用药后 12 周内没有完全或部分痊愈，或在开始类固醇用药后 12 周内泼尼松的剂量无法减少至每日 ≤ 10 mg（或等效剂量），则永久停药

^c 如果基线 ALT 和 AST 小于或等于 ULN，则根据肝炎（肝脏无肿瘤受累）不良反应的建议暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药

ALT = 谷丙转氨酶，AST = 谷草转氨酶，ULN = 正常值上限，DRESS = 药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状，SJS = 史蒂文斯-约翰逊综合征，TEN = 中毒性表皮坏死松解症

2.4 制备与给药

制备

只要溶液和容器允许，就在给药前目视检查药品是否有颗粒物和变色情况。如果溶液浑浊、变色或观察到可见颗粒，则丢弃药瓶。不得摇晃药瓶。

输液制备如下：

- 根据处方剂量选择合适的药瓶。
- 使用无菌针头和注射器，从药瓶抽取所需体积的 TECENTRIQ。
- 在含有 0.9% 氯化钠注射液 (USP) 的聚氯乙烯 (PVC)、聚乙烯 (PE) 或聚烯烃 (PO) 输液袋中，稀释至 3.2 mg/mL 至 16.8 mg/mL 的终浓度。
- 只用 0.9% 氯化钠注射液 (USP) 稀释。
- 轻轻地倒置稀释的溶液，使其混合均匀。不得摇晃。
- 丢弃用过或空的 TECENTRIQ 药瓶。

输液的储存

本品不含防腐剂。

制备后立即给药。若未立即使用稀释后的 TECENTRIQ 输注溶液，可在以下条件下储存溶液：

- 在室温条件下储存不超过 6 小时（从制备时间算起）。这包括输液袋内输液的室温储存时间和输液给药时间，或
- 在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 冷藏条件下储存不超过 24 小时（从制备时间算起）。

不得冷冻。

不得摇晃。

给药

首次静脉输注时间至少持续 60 分钟，管路有无无菌、非热原、低蛋白结合针头过滤器（孔径为 0.2-0.22 微米）均可。如果首次输注时患者耐受性良好，则随后给药时间可适当缩短，但至少持续 30 分钟。

不得与其他药物使用同一静脉输液管给药。

不得以静脉推注或快速静脉输注的方式给药。

3 剂型与规格

注射液：单剂量小瓶，840 mg/14 mL (60 mg/mL) 和 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) 规格，无色至浅黄色溶液。

4 禁忌症

无。

5 警告与注意事项

5.1 严重和致命的免疫介导性不良反应

TECENTRIQ 是一种单克隆抗体，属于一类与程序性死亡受体 1 (PD-1) 或程序性死亡配体 1 (PD-L1) 结合的药物，它可阻断 PD-1/PD-L1 途径，从而消除对免疫反应的抑制，可能破坏外周耐受并引发免疫介导性不良反应。在“警告与注意事项”下列出的重要免疫介导性不良反应可能并不包括所有可能的严重和致命的免疫介导反应。

在任何器官系统或组织中，都可能发生严重或致命的免疫介导性不良反应。在开始接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗之后，随时可能发生免疫介导性不良反应。虽然免疫介导性不良反应通常出现在接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗期间，但免疫介导性不良反应也可能出现在停用 PD-1/PD-L1 阻断抗体之后。

提早发现和管理免疫介导性不良反应对确保安全使用 PD-1/PD-L1 阻断抗体至关重要。密切监测患者是否存在可能是潜在免疫介导性不良反应的临床表现症状和体征。按照基线并在治疗期间定期评估肝酶、肌酐和甲状腺功能。对于免疫介导性不良反应的疑似病例，先做适当的病情检查以排除其他病因，包括感染。及时进行医疗管理，包括适当的专科咨询。

根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。一般来说，如果 TECENTRIQ 需要中断或停药，则给予全身性皮质类固醇治疗（1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量），直到改善至 ≤1 级为止。症状改善至 ≤1 级时，开始皮质类固醇逐渐减量，并在至少 1 个月内持续减量。对于皮质类固醇治疗无法控制免疫介导性不良反应的患者，考虑给予其他全身性免疫抑制剂。

不一定需要全身性类固醇治疗的不良反应（例如内分泌病和皮肤反应）的毒性管理指南如下所述。

免疫介导性肺炎

TECENTRIQ 可导致免疫介导性肺炎。既往接受过胸部放疗的患者发生肺炎的发病率更高。

TECENTRIQ 单药治疗：

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，免疫介导性肺炎发病率为 3% (83/2616)，其中包括致死性 (<0.1%)、4 级 (0.2%)、3 级 (0.8%) 和 2 级 (1.1%) 不良反应。因肺炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.5%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 1.5%。

55% (46/83) 的肺炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。83 例患者中有 69% 的肺炎消退。在因肺炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 39 例患者中，25 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，其中 4% 肺炎复发。

在 IMpower010 研究中，接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者发生免疫介导性肺炎的发病率为 3.8% (19/495)，其中包括致死性 (0.2%)，4 级 (0.2%) 和 3 级 (0.6%) 不良反应。因肺炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 2.2%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.8%。

63% (12/19) 的肺炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。19 例患者中有 84% 的肺炎消退。

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗：

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗的患者中，免疫介导性肺炎发病率为 13% (29/230)，其中包括 3 级 (1.3%) 和 2 级 (7%) 不良反应。因肺炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 2.6%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 7.4%。55% (16/29) 的肺炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。29 例患者中有 97% 的肺炎消退。在因肺炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 17 例患者中，10 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，其中 50% 肺炎复发。

免疫介导性结肠炎

TECENTRIQ 可导致免疫介导性结肠炎。结肠炎可表现为腹泻、腹痛和下消化道 (GI) 出血。在皮质类固醇难治性免疫介导性结肠炎患者中报告了巨细胞病毒 (CMV) 感染/再激活。对于皮质类固醇难治性结肠炎病例，考虑重做感染病情检查以排除其他病因。

TECENTRIQ 单药治疗：

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，免疫介导性结肠炎发病率为 1% (26/2616)，其中包括致 3 级 (0.5%) 和 2 级 (0.3%) 不良反应。因结肠炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.2%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.5%。

50% (13/26) 的结肠炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。26 例患者中有 73% 的结肠炎消退。在因结肠炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 12 例患者中，8 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，其中 25% 结肠炎复发。

免疫介导性肝炎

TECENTRIQ 可导致免疫介导性肝炎。

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，免疫介导性肝炎发病率为 1.8% (48/2616)，其中包括致死性 (<0.1%)、4 级 (0.2%)、3 级 (0.5%) 和 2 级 (0.5%) 不良反应。因肝炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.2%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.2%。

25% (12/48) 的肝炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。48 例患者中有 50% 的肝炎消退。在因肝炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 6 例患者中，4 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，其中 25% 肝炎复发。

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗：

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗的患者中，免疫介导性肝炎发病率为 6.1% (14/230)，其中包括 4 级 (1.3%)、3 级 (1.7%) 和 2 级 (1.3%) 不良反应。因肝炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 2.2%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 1.7%。

50% (7/14) 的肝炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。14 例患者中有 93% 的肝炎消退。在因肝炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 4 例患者中，3 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，其中 33% 肝炎复发。

免疫介导性内分泌疾病

肾上腺功能不全

TECENTRIQ 可导致原发性或继发性肾上腺功能不全。对于 2 级或更高级别的肾上腺功能不全，应开始对症治疗，包括根据临床指征进行激素替代治疗。根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，肾上腺功能不全发病率为 0.4% (11/2616)，其中包括 3 级 (<0.1%) 和 2 级 (0.2%) 不良反应。因肾上腺功能不全而导致一例患者永久停止 TECENTRIQ 给药，一例患者暂停 TECENTRIQ 给药。

82% (9/11) 的肾上腺功能不全患者需要全身性皮质类固醇治疗，其中 3 例患者持续接受全身性皮质类固醇治疗。因肾上腺功能不全而暂停 TECENTRIQ 给药的一例患者并未重新开始 TECENTRIQ 给药。

在 IMpower010 研究中，接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者发生肾上腺功能不全的发病率为 1.2% (6/495)，其中包括 3 级 (0.4%) 不良反应。因肾上腺功能不全而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.6%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.2%。

83% (5/6) 的肾上腺功能不全患者需要全身性皮质类固醇治疗，其中 4 例患者持续接受全身性皮质类固醇治疗。

垂体炎

TECENTRIQ 可导致免疫介导性垂体炎。垂体炎可表现为与占位效应相关的急性症状，例如头痛、畏光或视力下降。垂体炎可导致垂体功能减退。根据临床指征开始激素替代治疗。根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，垂体炎发病率为 <0.1% (2/2616)，其中包括 2 级 (1 例患者，<0.1%) 不良反应。因垂体炎而导致一例患者永久停止 TECENTRIQ 给药，而没有患者需要暂停 TECENTRIQ 给药。

50% (1/2) 的垂体炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。这 2 例患者的垂体炎未消退。

甲状腺疾病

TECENTRIQ 可导致免疫介导性甲状腺疾病。甲状腺炎可伴有或不伴有内分泌疾病。甲状腺功能减退症可继发于甲状腺功能亢进症。根据临床指征，开始对甲状腺功能减退症进行激素替代治疗，或对甲状腺功能亢进症进行药物治疗。根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。

甲状腺炎：

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，甲状腺炎发病率为 0.2% (4/2616)，其中包括 2 级 (<0.1%) 不良反应。甲状腺炎并未导致这些患者中的任何一例永久停止 TECENTRIQ 给药，但导致一例患者暂停 TECENTRIQ 给药。

75% (3/4) 的甲状腺炎患者需要激素替代治疗。25% (1/4) 的甲状腺炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。50% 的患者甲状腺炎消退。因甲状腺炎而暂停 TECENTRIQ 给药的一例患者重新开始 TECENTRIQ 给药，此例患者没有甲状腺炎复发。

在 IMpower010 研究中，接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者发生甲状腺炎的发病率为 1.2% (6/495)，其中包括 2 级 (0.4%) 不良反应。因甲状腺炎而导致一例患者暂停 TECENTRIQ 给药。

67% (4/6) 的甲状腺炎患者需要激素替代治疗。33% (2/6) 的甲状腺炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。50% 的患者甲状腺炎消退。

甲状腺功能亢进症：

TECENTRIQ 单药治疗：

在接受 *TECENTRIQ* 单药治疗的患者中，甲状腺功能亢进症发病率为 0.8% (21/2616)，其中包括 2 级 (0.4%) 不良反应。甲状腺功能亢进症并未导致这些患者中的任何一例永久停止 *TECENTRIQ* 给药，但导致 0.1% 的患者暂停 *TECENTRIQ* 给药。

29% (6/21) 的甲状腺功能亢进症患者需要抗甲状腺药物治疗。在这 6 例患者中，大多数持续接受抗甲状腺药物治疗。在因甲状腺功能亢进症而暂停 *TECENTRIQ* 给药的 3 例患者中，1 例患者重新开始 *TECENTRIQ* 给药，此例患者没有甲状腺功能亢进症复发。

在 IMpower010 研究中，接受 *TECENTRIQ* 单药治疗的患者发生甲状腺功能亢进症的发病率为 6% (32/495)，其中包括 3 级 (0.4%) 不良反应。因甲状腺功能亢进症而导致 *TECENTRIQ* 永久停药的患者占比为 0.8%，导致 *TECENTRIQ* 暂停给药的占比为 2.8%。

38% (12/32) 的甲状腺功能亢进症患者需要抗甲状腺药物治疗。在这 12 例患者中，大多数持续接受抗甲状腺药物治疗。在因甲状腺功能亢进症而暂停 *TECENTRIQ* 给药的 14 例患者中，9 例患者重新开始 *TECENTRIQ* 给药。

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗：

在接受 *TECENTRIQ* 与考比替尼和维莫非尼联合治疗的患者中，甲状腺功能亢进症发病率为 19% (43/230)，其中包括 3 级 (0.9%) 和 2 级 (7.8%) 不良反应。因甲状腺功能亢进症而导致 *TECENTRIQ* 永久停药的患者占比为 0.4%，导致 *TECENTRIQ* 暂停给药的占比为 10%。

53% (23/43) 的甲状腺功能亢进症患者需要抗甲状腺药物治疗。在这 23 例患者中，大多数持续接受抗甲状腺药物治疗。在因甲状腺功能亢进症而暂停 *TECENTRIQ* 给药的 24 例患者中，18 例患者重新开始 *TECENTRIQ* 给药，其中 28% 甲状腺功能亢进症复发。

甲状腺功能减退症：

TECENTRIQ 单药治疗：

在接受 *TECENTRIQ* 单药治疗的患者中，甲状腺功能减退症发病率为 4.9% (128/2616)，其中包括 3 级 (0.2%) 和 2 级 (3.4%) 不良反应。甲状腺功能减退症并未导致这些患者中的任何一例永久停止 *TECENTRIQ* 给药，但导致 0.6% 的患者暂停 *TECENTRIQ* 给药。

81% (104/128) 的甲状腺功能减退症患者需要激素替代治疗。大多数甲状腺功能减退症患者持续接受甲状腺激素替代治疗。在因甲状腺功能减退症而暂停 *TECENTRIQ* 给药的 17 例患者中，8 例在症状改善后重新开始 *TECENTRIQ* 给药。

在 IMpower010 研究中，接受 *TECENTRIQ* 单药治疗的患者发生甲状腺功能减退症的发病率为 17% (86/495)。因甲状腺功能减退症而导致 *TECENTRIQ* 永久停药的患者占比为 1.6%，导致 *TECENTRIQ* 暂停给药的占比为 1.6%。

57% (49/86) 的甲状腺功能减退症患者需要激素替代治疗。大多数甲状腺功能减退症患者持续接受甲状腺激素替代治疗。在因甲状腺功能减退症而暂停 *TECENTRIQ* 给药的 8 例患者中，3 例在症状改善后重新开始 *TECENTRIQ* 给药。

TECENTRIQ 与铂类化疗药物联合治疗：

在接受 *TECENTRIQ* 与铂类化疗药物联合治疗的 NSCLC 和 SCLC 患者中，甲状腺功能减退症发病率为 11% (277/2421)，其中包括致 4 级 (<0.1%)、3 级 (0.3%) 和 2 级 (5.7%) 不良

反应。因甲状腺功能减退症而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.1%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 1.6%。

71% (198/277) 的甲状腺功能减退症患者需要激素替代治疗。大多数甲状腺功能减退症患者持续接受甲状腺激素替代治疗。在因甲状腺功能减退症而暂停 TECENTRIQ 给药的 39 例患者中，9 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药。

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗：

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗的患者中，甲状腺功能减退症发病率为 26% (60/230)，其中包括 2 级 (9.1%) 不良反应。甲状腺功能减退症并未导致这些患者中的任何一例永久停止 TECENTRIQ 给药，但导致 2.6% 的患者暂停 TECENTRIQ 给药。

52% (31/60) 的甲状腺功能减退症患者需要激素替代治疗。大多数甲状腺功能减退症患者持续接受甲状腺激素替代治疗。在因甲状腺功能减退症而暂停 TECENTRIQ 给药的 6 例患者中，4 例在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药。大多数甲状腺功能减退症患者需要长期甲状腺激素替代治疗。

1 型糖尿病，可表现为糖尿病酮症酸中毒

监测患者是否有高血糖或其他糖尿病体征和症状。根据临床指征开始胰岛素治疗。根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，1 型糖尿病发病率为 0.3% (7/2616)，其中包括 3 级 (0.8%) 和 2 级 (<0.1%) 不良反应。因 1 型糖尿病而导致一例患者永久停止 TECENTRIQ 给药，两例患者暂停 TECENTRIQ 给药。

所有确诊 1 型糖尿病的患者都需要胰岛素治疗，并长期持续胰岛素治疗。在因 1 型糖尿病而暂停 TECENTRIQ 给药的 2 例患者中，都重新开始 TECENTRIQ 治疗。

免疫介导性肾炎伴随肾功能不全

TECENTRIQ 可导致免疫介导性肾炎。

TECENTRIQ 单药治疗：

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，免疫介导性肾炎伴随肾功能不全发病率为 <0.1% (1/2616)，而这一例不良反应是 3 级 (<0.1%) 不良反应。因肾炎而导致此例患者永久停止 TECENTRIQ 给药。

此例患者需要全身性皮质类固醇治疗。此例患者的肾炎未消退。

TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗：

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗的患者中，免疫介导性肾炎伴随肾功能不全发病率为 1.3% (3/230)，其中包括 2 级 (1.3%) 不良反应。因肾炎而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.4%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.9%。

67% (2/3) 的肾炎患者需要全身性皮质类固醇治疗。所有 3 例患者的肾炎均消退。在因肾炎而暂停 TECENTRIQ 给药的 2 例患者中，都在症状改善后重新开始 TECENTRIQ 给药，而没有肾炎复发。

免疫介导性皮肤不良反应

TECENTRIQ 可导致免疫介导性皮疹或皮炎。在接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗时发生剥脱性皮炎，包括史蒂文斯-约翰逊综合征 (SJS)、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状 (DRESS) 和中毒性表皮坏死松解症 (TEN)。对于轻中度非剥脱性皮疹，可能给予外用润肤剂和/或外用皮质类固醇治疗即可。根据严重程度暂停或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。

在接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者中，免疫介导性皮肤不良反应发生率为 0.6% (15/2616)，其中包括 3 级 (<0.1%) 和 2 级 (0.2%) 不良反应。因免疫介导性皮肤不良反应而导致 TECENTRIQ 永久停药的患者占比为 0.1%，导致 TECENTRIQ 暂停给药的占比为 0.2%。

在发生免疫介导性皮肤不良反应的患者中，20% (3/15) 的患者需要全身性皮质类固醇治疗。15 例患者中，87% 的皮肤病不良反应消退。在因免疫介导性皮肤不良反应而暂停 TECENTRIQ 给药的 4 例患者中，均未重新开始 TECENTRIQ 给药。

其他免疫介导性不良反应

以下有临床意义的免疫介导性不良反应在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中发生（发生率 <1%，除非另有说明）或在使用其他 PD-1/PD-L1 阻断抗体时报告。其中一些不良反应有严重或致命的病例报告。

心脏/血管：心肌炎、心包炎和血管炎。

神经系统：脑膜炎、脑炎、脊髓炎和脱髓鞘、肌无力综合征/重症肌无力（包括恶化）、格林-巴利综合征、神经麻痹和自身免疫性神经病。

眼部：可发生葡萄膜炎、虹膜炎和其他眼部炎症毒性。有些病例可能与视网膜脱离有关。可能发生各种程度的视力障碍，包括失明。如果葡萄膜炎与其他免疫介导性不良反应伴随发生，则考虑类似 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的病情，因为这可能需要全身性类固醇治疗，才能降低永久性视力丧失的风险。

胃肠：胰腺炎，包括血清淀粉酶和脂肪酶水平升高、胃炎和十二指肠炎。

肌肉骨骼和结缔组织：肌炎/复发性肌炎、横纹肌溶解和相关后遗症，包括肾衰竭、关节炎和风湿性多肌痛。

内分泌：甲状旁腺功能减退症。

其他（血液/免疫）：溶血性贫血、再生障碍性贫血、嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症、全身炎症反应综合征、组织细胞坏死性淋巴结炎（菊池淋巴结炎）、结节病、免疫性血小板减少性紫癜、实体器官移植排斥反应、其他移植（包括角膜移植）排斥反应。

5.2 输液相关反应

TECENTRIQ 可导致严重或危及生命的输液相关反应。监测输液相关反应的体征和症状。根据严重程度中断、降低输注速率或永久停止 TECENTRIQ 给药 [请参见剂量与给药(2.3)]。对于 1 级或 2 级输液相关反应，在后续给药时考虑预防治疗。

在 2616 例接受 TECENTRIQ 单药治疗 [请参见不良反应 (6.1)] 的不同癌症患者参与的临床研究中，有 1.3% 的患者发生输液相关反应，其中包括 3 级 (0.2%)。无论是对患有不同癌症的患者给予 TECENTRIQ 单药治疗，还是与其他抗肿瘤药物联合治疗 (NSCLC 和

SCLC)，亦是在推荐剂量范围（840 mg Q2W 至 1680 mg Q4W）内给药，发生输液相关反应的频率和严重程度类似。

5.3 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后同种异基因 HSCT 并发症

在接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗之前或之后接受同种异基因造血干细胞移植 (HSCT) 的患者可能发生致命性及其他严重并发症。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、减低强度预处理后的肝小静脉闭塞病 (VOD) 和需要类固醇治疗的发热综合征（无确定感染性病因）。虽然在 PD-1/PD-L1 阻断与同种异基因 HSCT 之间进行介入治疗，但可能发生这些并发症。

密切监测患者发生移植相关并发症的证据，并及时介入治疗。考虑患者在同种异基因 HSCT 之前或之后接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗的获益与风险。

5.4 胚胎-胎儿毒性

根据作用机制，对孕妇用药时，TECENTRIQ 可能对胎儿造成伤害。尚无有关孕妇使用 TECENTRIQ 的可用数据。动物研究表明，PD-L1/PD-1 途径的抑制可导致发育中的胎仔发生致死性免疫相关性排斥反应的风险增加。

在开始 TECENTRIQ 给药之前，验证育龄期女性的妊娠状态。向育龄期女性告知对胎儿的潜在风险。建议育龄期女性在接受 TECENTRIQ 治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内采取有效的避孕措施 [请参见特殊人群用药(8.1 和 8.3)]。

6 不良反应

以下有临床意义的不良反应在标签的其他部分加以说明：

- 严重和致命的免疫介导性不良反应 [请参见警告与注意事项 (5.1)]
- 输液相关反应 [请参见警告与注意事项 (5.2)]
- 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后同种异基因 HSCT 并发症 [请参见警告与注意事项 (5.3)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在差异较大的条件下开展，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率无法与另一种药物临床试验中的发生率直接比较，也不能反映在实践中观察到的发生率。

“警告与注意事项”所述数据反映 2616 例患者接受 TECENTRIQ 单药治疗的暴露情况，这些患者分为两个随机阳性对照研究 (POPLAR 和 OAK) 小组和三个开放式单臂研究 (PCD4989g、BIRCH 和 FIR) 小组，其中有 1636 例转移性 NSCLC 患者，980 例其他类型的肿瘤患者。除 PCD4989g 外，在所有研究中，TECENTRIQ 给药均为静脉输注 1200 mg，每 3 周一次。在接受 TECENTRIQ 单药治疗的 2616 例患者中，36% 暴露时间超过 6 个月，20% 暴露时间超过 12 个月。使用对接受 TECENTRIQ 单药治疗的患者描述的数据集，在 ≥20% 的患者中最常见的不良反应包括疲劳/虚弱 (48%)、食欲下降 (25%)、恶心 (24%)、咳嗽 (22%) 和呼吸困难 (22%)。此外，数据还反映 495 例早期 NSCLC 患者接受 TECENTRIQ 单药辅助治疗的暴露情况，这些患者参与一项随机研究 (IMpower010)。

此外，数据还反映 2421 例 NSCLC (N = 2223) 或 SCLC (N = 198) 患者接受 TECENTRIQ 与其他抗肿瘤药联合治疗的暴露情况，这些患者参与五项随机阳性对照试验，包括 IMpower150、IMpower130 和 IMpower133。在 2421 例患者中，53% 暴露于 TECENTRIQ 超过 6 个月，29% 暴露于 TECENTRIQ 超过 12 个月。在接受 TECENTRIQ 与其他抗肿瘤药联合治疗的 2421 例 NSCLC 和 SCLC 患者中，最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 包括疲劳/虚弱 (49%)，恶心 (38%)，脱发 (35%)，便秘 (29%)，腹泻 (28%) 和食欲下降 (27%)。

数据还反映 230 例患者接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药治疗的暴露情况，这些患者参与 IMspire150 试验。在 230 例患者中，62% 暴露于 TECENTRIQ 超过 6 个月，42% 暴露于 TECENTRIQ 超过 12 个月。

非小细胞肺癌 (NSCLC)

早期 NSCLC 的辅助治疗

IMpower010

IMpower010 是一项多中心、开放式、随机临床试验，用于评估 TECENTRIQ 在 IB 期 (肿瘤 ≥ 4 cm) - IIIA 期 NSCLC 患者 (完全切除肿瘤并接受长达 4 个周期的顺铂类辅助化疗) 辅助治疗中的有效性和安全性。除非疾病进展或出现不可接受的毒性，否则患者接受每 3 周一次 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗 (n = 495)，持续 1 年 (16 个周期)，或接受最佳支持治疗 [请参见临床研究 (14.1)]。接受治疗周期的中位数为 16 (范围：1, 16)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，致命的不良反应发生率为 1.8%，其中包括多器官功能障碍综合征、气胸、间质性肺病、心律失常、急性心力衰竭、心肌炎、脑血管意外、不明原因死亡和急性髓系白血病 (各 1 例)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 18%。最常见的严重不良反应 ($>1\%$) 包括肺部感染 (1.8%)、肺炎 (1.6%) 和发热 (1.2%)。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 18%，导致 TECENTRIQ 停药的最常见不良反应 ($\geq 1\%$) 包括肺炎 (2.2%)、甲状腺功能减退 (1.6%)、谷草转氨酶升高 (1.4%)、关节痛 (1.0%) 和谷丙转氨酶升高 (1.0%)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，导致给药中断的不良反应发生率为 29%，最常见的不良反应 ($>1\%$) 包括皮疹 (3.0%)、甲状腺功能亢进 (2.8%)、甲状腺功能减退 (1.6%)、AST 升高 (1.6%)、发热 (1.6%)、ALT 升高 (1.4%)、上呼吸道感染 (1.4%)、头痛 (1.2%)、周围神经病变 (1.2%) 和肺炎 (1.2%)。

表 4 和表 5 汇总在 IMpower010 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者不良反应和特定的实验室异常。

表 4：在 IMpower010 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的早期 NSCLC 患者中发生率 ≥10% 的不良反应

不良反应*	TECENTRIQ N = 495		最佳支持治疗 N = 495	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
皮肤和皮下组织				
皮疹 ¹	17	1.2	1.4	0
瘙痒	10	0	0.6	0
内分泌失调				
甲状腺功能减退症 ²	14	0	0.6	0
呼吸、胸部和纵隔				
咳嗽 ³	16	0	11	0
一般				
发热 ⁴	14	0.8	2.2	0.2
疲劳 ⁵	14	0.6	5	0.2
神经系统疾病				
周围神经病变 ⁶	12	0.4	7	0.2
肌肉骨骼和结缔组织				
肌肉骨骼疼痛 ⁷	14	0.8	9	0.2
关节痛 ⁸	11	0.6	6	0

*根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ 包括皮疹、皮炎、生殖器皮疹、表皮脱落、斑丘疹、红斑疹、丘疹、扁平苔藓、干性湿疹、皮肤剥脱、掌跖红肿综合征、汗疱疹、湿疹、药疹、皮疹瘙痒、中毒性皮疹和痤疮样皮炎

² 包括甲状腺功能减退症、自身免疫性甲状腺功能减退症、原发性甲状腺功能减退症和血促甲状腺激素升高

³ 咳嗽、上气道咳嗽综合征和咳嗽

⁴ 包括发热、体温升高和体温过高

⁵ 包括疲劳和虚弱

⁶ 包括感觉异常、外周神经病变、外周感觉神经病、感觉减退、多发性神经病、感觉迟钝、神经痛和轴突神经病

⁷ 包括肌痛、骨痛、背痛、脊柱痛、肌肉骨骼胸痛、四肢疼痛、颈部疼痛、非心脏性胸痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼僵硬和肌肉骨骼疼痛

⁸ 包括关节痛和关节炎

表 5 : 在 IMpower010 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的早期 NSCLC 患者中发生率 ≥20% 的实验室异常 (比基线差)

实验室异常 ¹	TECENTRIQ ²		最佳支持治疗 ²	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
化学				
谷草转氨酶升高	34	2.5	18	0
谷丙转氨酶升高	30	3.3	19	0.4
高钾血症	24	3.5	15	2.5
血肌酐升高	31	0.2	23	0.2

¹ 根据 NCI CTCAE v4.0 分级, 但肌酐升高除外, 这只包括根据 1 级事件正常定义上限确定肌酐升高的患者 (NCI CTCAE v5.0)。

² 根据具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量, 用于计算发生率的分子 (BSC 组为 78-480, 阿替利珠单抗为 483) 对所有相关试验保持相同。

转移性化疗初治 NSCLC

IMpower110

在一项多中心、国际化、随机、开放式研究 IMpower110 中, 评估 TECENTRIQ 在 IV 期 NSCLC 化疗初治患者 (包括存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者) 治疗中的安全性。患者接受每 3 周一次 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗 (n = 286), 或包括卡铂或顺铂与培美曲塞或吉西他滨给药的铂类化疗 (n = 263), 直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止 [请参见临床研究 (14.1)]。在参与 IMpower110 研究的患者中, 肿瘤具有 PD-L1 表达 (肿瘤细胞 [TC] 的 PD-L1 染色 ≥ 1% 或 PD-L1 染色肿瘤浸润免疫细胞 [IC] 覆盖 ≥ 肿瘤面积的 1%)。暴露于 TECENTRIQ 的中位持续时间为 5.3 个月 (0 至 33 个月)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中, 致命的不良反应发生率为 3.8%, 其中包括死亡 (报告为无法解释的死亡和不明原因的死亡)、吸入、慢性阻塞性肺病、肺栓塞、急性心肌梗死、心脏骤停、机械性肠梗阻、败血症、脑梗死和器械阻塞 (各 1 例)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中, 严重的不良反应发生率为 28%。最常见的严重不良反应 (>2%) 包括肺部感染 (2.8%)、慢性阻塞性肺病 (2.1%) 和肺炎 (2.1%)。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 6%, 导致 TECENTRIQ 停药的最常见不良反应 (≥ 2 例患者) 包括周围神经病变和肺炎。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中, 导致给药中断的不良反应发生率为 26%, 最常见的不良反应 (>1%) 包括 ALT 升高 (2.1%)、AST 升高 (2.1%)、肺炎 (2.1%)、发热 (1.4%)、肺部感染 (1.4%) 和上呼吸道感染 (1.4%)。

表 6 和表 7 汇总在 IMpower110 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者不良反应和特定的实验室异常。

表 6 : 在 IMpower110 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 NSCLC 患者中发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ N = 286		铂类化疗 N = 263	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
胃肠				
恶心	14	0.3	34	1.9
便秘	12	1.0	22	0.8
腹泻	11	0	12	0.8
一般				
疲劳/虚弱	25	1.4	34	4.2
发热	14	0	9	0.4
代谢与营养				
食欲下降	15	0.7	19	0
呼吸、胸部和纵隔				
呼吸困难	14	0.7	10	0
咳嗽	12	0.3	10	0

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

**表 7：在 IMpower110 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者中发生率
≥20% 的实验室异常（比基线差）**

实验室异常	TECENTRIQ		铂类化疗	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血	69	1.8	94	20
淋巴球减少症	47	9	59	17
化学				
低蛋白血症	48	0.4	39	2
碱性磷酸酶升高	46	2.5	42	1.2
低钠血症	44	9	36	7
ALT 升高	38	3.2	32	0.8
AST 升高	36	3.2	32	0.8
高钾血症	29	3.9	36	2.7
低钙血症	24	1.4	24	2.7
血肌酐升高	24	0.7	33	1.5
低磷血症	23	3.6	21	2

各项检测发病率根据至少有一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：TECENTRIQ（范围：278-281），铂类化疗（范围：256-260）。根据 NCI CTCAE v4.0 分级。血肌酐升高只包括检测结果高于正常范围的患者。

IMpower150

在一项多中心、国际化、随机、开放式试验 IMpower150 中，评估 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药在患有非鳞状 NSCLC 的 393 例化疗初治患者治疗中的安全性。在此试验中，患者首先接受 TECENTRIQ 1200 mg 与贝伐珠单抗 15 mg/kg、紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6 mg/mL/min 联合用药治疗（静脉输注，每 3 周一次，最长持续 4 或 6 个周期），然后接受 TECENTRIQ 1200 mg 与贝伐珠单抗 15 mg/kg 联合用药治疗（静脉输注，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止）[请参见临床研究(14.1)]。接受 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药治疗的患者暴露于 TECENTRIQ 的中位持续时间为 8.3 个月。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，致命的不良反应发生率为 6%，其中包括咳血、发热性中性粒细胞减少症、肺栓塞、肺出血、死亡、心脏骤停、脑血管意外、肺部感染、吸入性肺炎、慢性阻塞性肺病、颅内出血、肠绞痛、肠缺血、肠梗阻和主动脉夹层。

严重的不良反应发生率为 44%。最常见的严重不良反应 (>2%) 包括发热性中性粒细胞减少症、肺部感染、腹泻和咳血。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 15%，导致停药的最常见不良反应是肺炎 (1.8%)。

导致 TECENTRIQ 给药中断的不良反应发生率为 48%，最常见的不良反应 (>1%) 包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、疲劳/虚弱、腹泻、甲状腺功能减退症、贫血、肺部感染、发热、甲状腺功能亢进症、发热性中性粒细胞减少症、ALT 升高、呼吸困难、脱水和蛋白尿。

表 8 和表 9 汇总在 IMpower150 研究中接受 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药治疗的患者不良反应和实验室异常。

表 8：在 IMpower150 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 NSCLC 患者中发生率 ≥15% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药 N = 393		贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂 N = 394	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
神经系统				
神经病变 ¹	56	3	47	3
头痛	16	0.8	13	0
一般				
疲劳/虚弱	50	6	46	6
发热	19	0.3	9	0.5
皮肤和皮下组织				
脱发	48	0	46	0
皮疹 ²	23	2	10	0.3
肌肉骨骼和结缔组织				
肌痛/疼痛 ³	42	3	34	2
关节痛	26	1	22	1
胃肠				
恶心	39	4	32	2
腹泻 ⁴	33	6	25	0.5
便秘	30	0.3	23	0.3
呕吐	19	2	18	1
代谢与营养				
食欲下降	29	4	21	0.8
血管				
高血压	25	9	22	8
呼吸				
咳嗽	20	0.8	19	0.3
鼻出血	17	1	22	0.3
肾脏				
蛋白尿 ⁵	16	3	15	3

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ 包括外周神经病变、外周感觉神经病、感觉减退、感觉异常、感觉迟钝和多发性神经病

² 包括皮疹、斑丘疹、药疹、湿疹、干性湿疹、皮炎、接触性皮炎、红斑疹、斑疹、瘙痒性皮炎、脂溢性皮炎和银屑病状皮炎

³ 包括四肢疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不适、颈部疼痛、背痛、肌痛和骨痛

⁴ 包括腹泻、胃肠炎、结肠炎和小肠结肠炎

⁵ 数据基于首选语，因为并未系统性收集蛋白尿的实验室数据

**表 9：在 IMpower150 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者中发生率
≥20% 的实验室异常（低于基线）**

实验室异常	TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、 紫杉醇和卡铂联合用药		贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血	83	10	83	9
中性粒细胞减少症	52	31	45	26
淋巴球减少症	48	17	38	13
化学				
高血糖	61	0	60	0
BUN 升高	52	NA ¹	44	NA ¹
低镁血症	42	2	36	1
低蛋白血症	40	3	31	2
AST 升高	40	4	28	0.8
低钠血症	38	10	36	9
碱性磷酸酶升高	37	2	32	1
ALT 升高	37	6	28	0.5
TSH 升高	30	NA ¹	20	NA ¹
高钾血症	28	3	25	2
肌酐升高	28	1	19	2
低钙血症	26	3	21	3
低磷血症	25	4	18	4
低钾血症	23	7	14	4
高磷血症	25	NA ¹	19	NA ¹

各项检测发病率根据既有基线值又有至少一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：
TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药（范围：337-380），贝伐珠单抗、紫杉醇
和卡铂（范围：337-382）。根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹NA = 不适用。NCI CTCAE 未提供这些实验室异常的 3-4 级定义

IMpower130

在一项多中心、国际化、随机、开放式试验 IMpower130 中，评估 TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药在患有非鳞状 NSCLC 的 473 例化疗初治患者治疗中的安全性。在此试验中，患者先在每个 21 天周期的第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg 与卡铂 AUC 6 mg/mL/min 联合用药治疗并在第 1 天、第 8 天和第 15 天接受白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m² 用药治疗（静脉输注，最长持续 4 或 6 个周期），然后接受 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗（静脉输注，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止）[请参见临床研究(14.1)]。在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，55% 暴露时间达到或超过 6 个月，3.5% 暴露时间超过一年。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，致命的不良反应发生率为 5.3%，其中肺部感染 (1.1%)、肺栓塞 (0.8%)、心肌梗死 (0.6%)、心脏骤停 (0.4%)、肺炎 (0.4%) 以及败血症、败血性休克、葡萄球菌败血症、吸入、呼吸窘迫、心肺骤停、室性心动过速、死亡（未另行说明）和肝硬化（各为 0.2%）。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 51%。最常见的严重不良反应 (>2%) 包括肺炎 (6%)、腹泻 (3%)、肺部感染 (3%)、肺栓塞 (3%)、慢性阻塞性肺病恶化 (2.5%)、呼吸困难 (2.3%) 和发热性中性粒细胞减少症 (1.9%)。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 13%，导致停药的最常见不良反应是肺部感染 (0.8%)、肺栓塞 (0.8%)、疲劳 (0.6%)、呼吸困难 (0.6%)、肺炎 (0.6%)、中性粒细胞减少症 (0.4%)、恶心 (0.4%)、肾衰竭 (0.4%)、心脏骤停 (0.4%) 和败血性休克 (0.4%)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，导致给药中断的不良反应发生率为 62%，最常见的不良反应 (>1%) 包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、疲劳/虚弱、肺部感染、呼吸困难、肺炎、发热、恶心、急性肾损伤、呕吐、肺栓塞、关节痛、输液相关反应、腹痛、慢性阻塞性肺病恶化、脱水和低钾血症。

表 10 和表 11 汇总在 IMpower130 研究中接受 TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药治疗的患者不良反应和实验室异常。

表 10 : 在 IMpower130 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 NSCLC 患者中发生率 ≥20% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇 和卡铂联合用药 N = 473		白蛋白结合型紫杉醇和卡铂 N = 232	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
一般				
疲劳/虚弱	61	11	60	8
胃肠				
恶心	50	3.4	46	2.2
腹泻 ¹	43	6	32	6
便秘	36	1.1	31	0
呕吐	27	2.7	19	2.2
肌肉骨骼和结缔组织				
肌痛/疼痛 ²	38	3	22	0.4
神经系统				
神经病变 ³	33	2.5	28	2.2
呼吸、胸部和纵隔				
呼吸困难 ⁴	32	4.9	25	1.3
咳嗽	27	0.6	17	0
皮肤和皮下组织				
脱发	32	0	27	0
皮疹 ⁵	20	0.6	11	0.9
代谢与营养				
食欲下降	30	2.1	26	2.2

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ 包括腹泻、结肠炎和胃肠炎

² 包括背痛、四肢疼痛、肌痛、肌肉骨骼胸痛、骨痛、颈部疼痛和肌肉骨骼不适

³ 包括外周神经病变、外周感觉神经病、感觉减退、感觉异常、感觉迟钝和多发性神经病

⁴ 包括呼吸困难、运动性呼吸困难和喘息

⁵ 包括皮疹、斑丘疹、湿疹、皮疹瘙痒、红斑疹、皮炎、接触性皮炎、药疹、脂溢性皮炎和斑疹。

表 11：在 IMpower130 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者中发生率
≥20% 的实验室异常（低于基线）

实验室异常	TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药 N = 473		白蛋白结合型紫杉醇和卡铂 N = 232	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血	92	33	87	25
中性粒细胞减少症	75	50	67	39
血小板减少症	73	19	59	13
淋巴球减少症	71	23	61	16
化学				
高血糖	75	8	66	8
低镁血症	50	3.4	42	3.2
低钠血症	37	9	28	7
低蛋白血症	35	1.3	31	0
ALT 升高	31	2.8	24	3.9
低钙血症	31	2.6	27	1.8
低磷血症	29	6	20	3.2
AST 升高	28	2.2	24	1.8
TSH 升高	26	NA ¹	5	NA ¹
低钾血症	26	6	24	4.4
碱性磷酸酶升高	25	2.6	22	1.3
血肌酐升高	23	2.8	16	0.4
高磷血症	21	NA ¹	13	NA ¹

各项检测发病率根据既有基线值又有至少一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药（范围：423-467），白蛋白结合型紫杉醇和卡铂（范围：218-229）。根据 NCI CTCAE v4.0 分级。

¹ NA = 不适用。NCI CTCAE 未提供这些实验室异常的 3-4 级定义

既往接受过治疗的转移性 NSCLC

在一项多中心、国际化、随机、开放式试验 OAK 中，评估 TECENTRIQ 在转移性 NSCLC 患者治疗中的安全性，这些患者在铂类药物的化疗方案实施期间和之后出现疾病进展，而无论 PD-L1 表达如何 [请参见临床研究 (14.1)]。共有 609 例患者接受每 3 周一次 TECENTRIQ 1200 mg 静脉输注（直到出现不可接受的毒性，放射影像学进展或临床进展为止），或接受每 3 周一次多西他赛 (n=578) 75 mg/m² 静脉输注（直到出现不可接受的毒性或疾病进展为止）。患有活动性或既往自身免疫性疾病或需要全身性皮质类固醇治疗的疾病的患者排除在研究之外。在接受 TECENTRIQ 治疗的患者，暴露中位持续时间为

3.4 个月（0 至 26 个月），而在接受多西他赛治疗的患者中，暴露中位持续时间为 2.1 个月（0 至 23 个月）。

研究人群特征包括：中位年龄为 63 岁（25 至 85 岁），46% 为 65 岁或以上，62% 为男性，71% 为白人，20% 为亚洲人，68% 为既往吸烟者，16% 为目前吸烟者，63% 的 ECOG 体力状况评分 1。

在接受治疗的患者中，致命的不良反应发生率为 1.6%，其中包括肺炎、败血症、败血性休克、呼吸困难、肺出血、猝死、心肌缺血或肾衰竭。

在接受治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 33.5%。最常见的严重不良反应 (>1%) 包括肺炎、败血症、呼吸困难、胸腔积液、肺栓塞、发热和呼吸道感染。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 8%。导致 TECENTRIQ 停药的最常见不良反应包括疲劳、感染和呼吸困难。在接受治疗的患者中，导致 TECENTRIQ 给药中断的不良反应发生率为 25%，最常见的不良反应 (>1%) 包括肺炎、肝功能检查异常、呼吸困难、疲劳、发热和背痛。

表 12 和表 13 分别汇总在 OAK 研究中发生的不良反应和实验室异常。

表 12：在 OAK 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 NSCLC 患者中发生率 ≥10% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ N = 609		多西他赛 N = 578	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
一般				
疲劳/虚弱 ¹	44	4	53	6
发热	18	<1	13	<1
呼吸				
咳嗽 ²	26	<1	21	<1
呼吸困难	22	2.8	21	2.6
代谢与营养				
食欲下降	23	<1	24	1.6
肌肉骨骼				
肌痛/疼痛 ³	20	1.3	20	<1
关节痛	12	0.5	10	0.2
胃肠				
恶心	18	<1	23	<1
便秘	18	<1	14	<1
腹泻	16	<1	24	2
皮肤				
皮疹 ⁴	12	<1	10	0

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ 包括疲劳和虚弱

² 包括咳嗽和运动性咳嗽

³ 包括肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉骨骼胸痛和肌痛

⁴ 包括皮疹、红斑疹、全身性皮疹、斑丘疹、丘疹、瘙痒性皮疹、脓疱疹和类天疱疮

表 13 : 在 OAK 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的患者中发生率 ≥20% 的实验室异常 (低于基线)

实验室异常	TECENTRIQ		多西他赛	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血	67	3	82	7
淋巴细胞减少症	49	14	60	21
化学				
低蛋白血症	48	4	50	3
低钠血症	42	7	31	6
碱性磷酸酶升高	39	2	25	1
AST 升高	31	3	16	0.5
ALT 升高	27	3	14	0.5
低磷血症	27	5	23	4
低镁血症	26	1	21	1
肌酐升高	23	2	16	1

各项检测发病率根据至少有一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：TECENTRIQ (范围：546-585)，多西他赛 (范围：532-560)。根据 NCI CTCAE 版本 4.0 分级

小细胞肺癌 (SCLC)

在一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照试验 IMpower133 中，评估 TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药在 393 例 ES-SCLC 患者治疗中的安全性。在此试验中，患者先在每个 21 天周期的第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg 与卡铂 AUC 5 mg/mL/min 联合用药治疗并在第 1 天、第 2 天和第 3 天接受依托泊苷 100 mg/m² 用药治疗 (静脉输注，最长持续 4 个周期)，然后接受 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗 (每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止) [请参见临床研究 (14.2)]。在接受 TECENTRIQ 治疗的 198 例患者中，32% 暴露时间达到或超过 6 个月，12% 暴露时间超过 12 个月。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 2%。其中包括肺炎、呼吸衰竭、中性粒细胞减少症和死亡 (各 1 例)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 37%。严重的不良反应 (>2%) 包括肺炎 (4.5%)、中性粒细胞减少症 (3.5%)、发热性中性粒细胞减少症 (2.5%) 和血小板减少症 (2.5%)。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 停药的患者占比为 11%。患者需要永久停药的最常见不良反应 (>2%) 是输液相关反应 (2.5%)。

在接受治疗的患者中，导致 TECENTRIQ 给药中断的不良反应发生率为 59%，最常见的不良反应 (>1%) 包括中性粒细胞减少症 (22%)、贫血 (9%)、白细胞减少症 (7%)、血小板减少症 (5%)、疲劳 (4.0%)、输液相关反应 (3.5%)、肺炎 (2.0%)、发热性中性粒细胞减少症 (1.5%)、ALT 升高 (1.5%) 和恶心 (1.5%)。

表 14 和表 15 分别汇总在 IMpower133 研究中接受 TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药治疗的患者不良反应和实验室异常。

表 14 : 在 IMpower133 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 SCLC 患者中发生率 ≥20% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药 N = 198		安慰剂与卡铂和依托泊苷联合 N = 196	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
一般				
疲劳/虚弱	39	5	33	3
胃肠				
恶心	38	1	33	1
便秘	26	1	30	1
呕吐	20	2	17	3
皮肤和皮下组织				
脱发	37	0	35	0
代谢与营养				
食欲下降	27	1	18	0

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

表 15 : 在 IMpower133 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 SCLC 患者中发生率 ≥20% 的实验室异常 (低于基线)

实验室异常	TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药		安慰剂与卡铂和依托泊苷联合	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血	94	17	93	19
中性粒细胞减少症	73	45	76	48
血小板减少症	58	20	53	17
淋巴球减少症	46	14	38	11
化学				
高血糖	67	10	65	8
碱性磷酸酶升高	38	1	35	2
低钠血症	34	15	33	11
低蛋白血症	32	1	30	0
TSH 下降 ²	28	NA ¹	15	NA ¹
低镁血症	31	5	35	6
低钙血症	26	3	28	5
ALT 升高	26	3	31	1
AST 升高	22	1	21	2
血肌酐升高	22	4	15	1
高磷血症	21	NA ¹	23	NA ¹
TSH 升高 ²	21	NA ¹	7	NA ¹

各项检测发病率根据既有基线值又有至少一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：TECENTRIQ (范围：181-193)，安慰剂 (范围：181-196)。根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ NA = 不适用。² TSH = 促甲状腺激素。NCI CTCAE v4.0 不包括这些实验室。

肝细胞癌 (HCC)

在一项多中心、国际化、随机、开放式试验 IMbrave150 中，评估 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药在既往未接受过全身系统性治疗的局部晚期或转移性或不可切除的肝细胞癌患者治疗中的安全性 [请参见临床研究 (14.3)]。患者依次接受 TECENTRIQ 1200 mg 和贝伐珠单抗 15 mg/kg (n=329) 静脉输注给药 (每 3 周一次)，或者口服索拉非尼 (n=156) 每日两次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。暴露于 TECENTRIQ 的中位持续时间为 7.4 个月 (范围：0-16 个月)，暴露于贝伐珠单抗的中位持续时间为 6.9 个月 (范围：0-16 个月)。

在接受 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药治疗的患者中，致命的不良反应发生率为 4.6%。导致死亡的最常见不良反应包括消化道和食管静脉曲张出血 (1.2%) 和感染 (1.2%)。

在 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药组内患者中，严重的不良反应发生率为 38%。最常见的严重不良反应 ($\geq 2\%$) 包括消化道出血 (7%)、感染 (6%) 和发热 (2.1%)。

在 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药组内患者中，导致 TECENTRIQ 停药的不良反应发生率为 9%。导致 TECENTRIQ 停药的最常见不良反应是出血 (1.2%) (包括消化道、蛛网膜下腔和肺出血)、转氨酶或胆红素升高 (1.2%)、输液相关反应/细胞因子释放综合征 (0.9%) 和自身免疫性肝炎 (0.6%)。

在 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药组内患者中，导致 TECENTRIQ 给药中断的不良反应发生率为 41%，最常见的不良反应 ($>1\%$) 是肝功能实验室异常 (包括转氨酶、胆红素或碱性磷酸酶升高) (8%)、感染 (6%)、消化道出血 (3.6%)、血小板减少/血小板计数降低 (3.6%)、甲状腺功能亢进 (2.7%) 和发热 (2.1%)。

在 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药组内患者中，需要全身性皮质类固醇治疗的免疫相关不良反应发生率为 12%。

表 16 和表 17 分别汇总在 IMbrave150 研究中接受 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药治疗的患者不良反应和实验室异常。

表 16 : 在 IMbrave150 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 HCC 患者中发生率 ≥10% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药 (n = 329)		索拉非尼 (n=156)	
	所有级别 ² (%)	3-4 级 ² (%)	所有级别 ² (%)	3-4 级 ² (%)
血管疾病				
高血压	30	15	24	12
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳/虚弱 ¹	26	2	32	6
发热	18	0	10	0
肾脏及泌尿系统疾病				
蛋白尿	20	3	7	0.6
调查				
体重下降	11	0	10	0
皮肤及皮下组织类疾病				
瘙痒	19	0	10	0
皮疹	12	0	17	2.6
消化道疾病				
腹泻	19	1.8	49	5
便秘	13	0	14	0
腹痛	12	0	17	0
恶心	12	0	16	0
呕吐	10	0	8	0
代谢及营养类疾病				
食欲下降	18	1.2	24	3.8
呼吸、胸部和纵隔疾病				
咳嗽	12	0	10	0
鼻出血	10	0	4.5	0
各类损伤、中毒及操作并发症				
输液相关反应	11	2.4	0	0

¹ 包括疲劳和虚弱

² 根据 NCI CTCAE v4.0 分级

表 17：在 IMbrave150 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 HCC 患者中发生率 ≥20% 的实验室异常（低于基线）

实验室异常	TECENTRIQ 与贝伐珠单抗 联合用药 (n = 329)		索拉非尼 (n=156)	
	所有级别 ¹ (%)	3-4 级 ¹ (%)	所有级别 ¹ (%)	3-4 级 ¹ (%)
化学				
AST 升高	86	16	90	16
碱性磷酸酶升高	70	4	76	4.6
ALT 升高	62	8	70	4.6
白蛋白下降	60	1.5	54	0.7
钠下降	54	13	49	9
葡萄糖升高	48	9	43	4.6
钙下降	30	0.3	35	1.3
磷下降	26	4.7	58	16
钾升高	23	1.9	16	2
低镁血症	22	0	22	0
血液学				
血小板下降	68	7	63	4.6
淋巴细胞下降	62	13	58	11
血红蛋白下降	58	3.1	62	3.9
胆红素升高	57	8	59	14
白血球下降	32	3.4	29	1.3
中性粒细胞下降	23	2.3	16	1.1

各项检测发病率根据既有基线值又有至少有一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：
TECENTRIQ 加贝伐珠单抗（范围：222-323），索拉非尼（范围：90-153）

¹ 根据 NCI CTCAE v4.0 分级

黑色素瘤

在双盲随机 (1:1) 安慰剂对照研究 IMspire150 中，评估 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药在患有 BRAF V600 突变阳性转移性或不可切除的黑色素瘤患者治疗中的安全性 [请参见临床研究 (14.4)]。患者接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合治疗 (n = 230) 或安慰剂与考比替尼和维莫非尼联合治疗 (n = 281)。

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药治疗的 230 例患者中，暴露于 TECENTRIQ 的中位持续时间为 9.2 个月（范围：0-30 个月），暴露于考比替尼的中位持续时间为 10.0 个月（范围：1-31 个月），暴露于维莫非尼的中位持续时间为 9.8 个月（范围：1-31 个月）。

在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中，致命的不良反应发生率为 3%。导致死亡的不良反应包括肝衰竭、暴发性肝炎、败血症、败血性休克、肺炎和心脏骤停。

在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中，严重的不良反应发生率为 45%。最常见的严重不良反应 ($\geq 2\%$) 包括肝毒性 (7%)，发热 (6%)，肺炎 (4.3%)，恶性肿瘤 (2.2%) 和急性肾损伤 (2.2%)。

在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中，导致 TECENTRIQ 停药的不良反应发生率为 21%。导致 TECENTRIQ 停药的最常见不良反应 ($\geq 2\%$) 包括 ALT 升高 (2.2%) 和肺炎 (2.6%)。

在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中，导致 TECENTRIQ 给药中断的不良反应发生率为 68%。导致 TECENTRIQ 给药中断的最常见不良反应 ($\geq 2\%$) 包括发热 (14%)、ALT 升高 (13%)、甲状腺功能亢进症 (10%)、AST 升高 (10%)、脂肪酶升高 (9%)、淀粉酶升高 (7%)、肺炎 (5%)、CPK 升高 (4.3%)、腹泻 (3.5%)、肺部感染 (3.5%)、虚弱 (3%)、皮疹 (3%)、流感 (3%)、关节痛 (2.6%)、疲劳 (2.2%)、呼吸困难 (2.2%)、咳嗽 (2.2%)、外周水肿 (2.2%)、葡萄膜炎 (2.2%)、支气管炎 (2.2%)、甲状腺功能减退症 (2.2%) 和呼吸道感染 (2.2%)。

表 18 和表 19 分别汇总在 IMspire150 研究中发生的不良反应和实验室异常。

表 18 : 在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中发生率 ≥10% 或安慰剂加考比替尼和维莫非尼对照组内患者中发生率更高的不良反应 (在 IMspire150 研究中, TECENTRIQ 治疗组间差异 ≥5% (所有级别) 或 ≥2% (3-4 级))

不良反应	TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药 (n=230)		安慰剂与考比替尼和维莫非尼 (n=281)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ¹	75	27	72	23
瘙痒	26	<1	17	<1
光敏反应	21	<1	25	3.2
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳 ²	51	3	45	1.8
发热 ³	49	1.7	35	2.1
水肿 ⁴	26	<1	21	0
消化道疾病				
肝毒性 ⁵	50	21	36	13
恶心	30	<1	32	2.5
口腔炎 ⁶	23	1.3	15	<1
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肌肉骨骼疼痛 ⁷	62	4.3	48	3.2
内分泌失调				
甲状腺功能减退症 ⁸	22	0	10	0
甲状腺功能亢进症	18	<1	8	0
各类损伤、中毒及操作并发症				
输液相关反应 ⁹	10	2.6	8	<1
呼吸、胸部和纵隔疾病				
肺炎 ¹⁰	12	1.3	6	<1
血管疾病				
高血压 ¹¹	17	10	18	7

¹ 包括皮疹、斑丘疹、痤疮样皮炎、斑疹、红斑疹、湿疹、表皮脱落、丘疹、皮疹脓疱、掌跖红肿综合征、皮炎、接触性皮炎、多形性红斑、皮疹瘙痒、药疹、结节性皮疹、过敏性皮炎、剥脱性皮炎、剥脱性皮炎、全身剥脱性麻疹样皮疹

² 包括疲劳、虚弱和乏力

³ 包括发热和体温过高

⁴ 包括外周水肿、淋巴水肿、水肿、面部水肿、眼睑水肿、眶周水肿、唇部水肿和全身性水肿

⁵ 包括谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、血胆红素升高、转氨酶升高、肝炎、肝酶升高、肝毒性、高转氨酶血症、结合胆红素升高、肝细胞损伤、高胆红素血症、肝功能检查升高、肝衰竭、暴发性肝炎和肝功能检查异常

⁶ 包括口腔炎、粘膜炎症、口腔溃疡、口腔溃疡、唇炎和舌炎

⁷ 包括关节痛、肌痛、四肢疼痛、背痛、肌肉骨骼疼痛、关节炎、颈部疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、骨痛、脊柱痛、免疫介导性关节炎、关节僵硬和非心脏性胸痛

⁸ 包括甲状腺功能减退症和血促甲状腺激素升高

⁹ 包括输液相关反应和超敏反应

¹⁰ 包括肺炎和间质性肺病

¹¹ 包括高血压、血压升高和高血压危象

在接受 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药治疗的患者中, 有低于 10% 的患者的临床重要不良反应包括 :

心脏病：心律失常、射血分数降低和心电图 QT 间期延长

眼病：葡萄膜炎

消化道疾病：胰腺炎

感染及侵染类疾病：肺炎和尿路感染

代谢及营养类疾病：高血糖

神经系统疾病：头晕、味觉障碍和晕厥

呼吸、胸部和纵隔疾病：呼吸困难和口咽疼痛

皮肤及皮下组织类疾病：白癜风

表 19 : IMspire150 研究中, 在 TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内患者中发生率 ≥20% 或安慰剂加考比替尼和维莫非尼对照组内患者中发生率更高的低于基线的实验室异常 (治疗组间差异 ≥5% (所有级别) 或 ≥2% (3-4 级))

实验室异常	TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药 (n=230)		安慰剂与考比替尼和维莫非尼 (n=281)	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
淋巴细胞下降	80	24	72	17
血红蛋白下降	77	2.6	72	2.2
血小板下降	34	1.3	24	0.4
中性粒细胞下降	26	2.2	19	1.5
化学				
肌酸激酶升高	88	22	81	18
AST 升高	80	13	68	6
ALT 升高	79	18	62	12
三酰甘油脂肪酶升高	75	46	62	35
碱性磷酸酶升高	73	6	63	2.9
磷下降	67	22	64	14
淀粉酶升高	51	13	45	13
血尿素氮升高	47	NA ¹	37	NA ¹
白蛋白下降	43	0.9	34	1.5
胆红素升高	42	3.1	33	0.7
钙下降	41	1.3	28	0
钠下降	40	5	34	7
促甲状腺激素下降	38	NA ¹	23	NA ¹
促甲状腺激素升高 ²	37	NA ¹	33	NA ¹
钾下降	36	5	22	4.3
三碘甲状腺原氨酸升高	33	NA ¹	18	NA ¹
游离甲状腺素升高	32	NA ¹	21	NA ¹
总三碘甲状腺原氨酸降低	32	NA ¹	8	NA ¹
钾升高	29	1.3	19	1.4
三碘甲状腺原氨酸降低	27	NA ¹	21	NA ¹
钾升高	20	0	13	0.4

根据 NCI CTCAE v4.0 分级。

各项检测发病率根据既有基线值又有至少有一个研究实验室测量值可用的患者数量计算：TECENTRIQ 加考比替尼和维莫非尼联合用药组 (28-277)，安慰剂加考比替尼和维莫非尼对照组 (25-230)。

¹ NA = 不适用。NCI CTCAE v4.0 不包括这些实验室。

² 促甲状腺激素升高的组间差异 <5% (所有级别)，将其包括在内是为了确保临床完整性。

不可切除或转移性腺泡状软组织肉瘤 (ASPS)

在 47 例成人患者和 2 例儿童患者参与的 ML39345 研究中，评估 TECENTRIQ 在这些患者治疗中的安全性 [请参见临床研究 (14.5)]。成人患者接受每 3 周一次 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗，儿童患者接受每 3 周一次 15 mg/kg (最多 1200 mg) 用药治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。暴露于 TECENTRIQ 的中位持续时间为 8.9 个月 (1 至 40 个月)。

在接受 TECENTRIQ 治疗的患者中，严重的不良反应发生率为 41%。最常见的严重不良反应 (>2%) 包括疲劳、四肢疼痛、肺出血和肺炎（各为 4.1%）。

因不良反应而导致 TECENTRIQ 给药中断的患者占比为 35%。导致 TECENTRIQ 给药中断的最常见不良反应 (≥3%) 包括肺炎和四肢疼痛（各为 4.1%）。

表 20 和表 21 分别汇总在 ML39345 研究中发生的不良反应和实验室异常。

表 20：在 ML39345 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 ASPS 患者中发生率 ≥15% 的不良反应

不良反应	TECENTRIQ N = 49	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳	55	2
发热	25	2
流感样疾病	18	0
消化道疾病		
恶心	43	0
呕吐	37	0
便秘	33	0
腹泻	27	2
腹痛 ¹	25	0
代谢及营养类疾病		
食欲下降	22	2
呼吸、胸部和纵隔		
咳嗽 ²	45	0
呼吸困难	33	0
过敏性鼻炎	16	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
肌肉骨骼疼痛 ³	67	8
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ⁴	47	2
神经系统疾病		
头痛	43	4
头晕 ⁵	29	4
血管疾病		
高血压	43	6
出血 ⁶	29	2

精神疾病		
失眠	27	0
焦虑	25	0
心脏病		
心律失常 ⁷	22	2
内分泌失调		
甲状腺功能减退症 ⁸	25	0
调查		
体重下降	18	0
体重升高	16	6

根据 NCI CTCAE v4.0 分级

¹ 包括腹痛和上腹痛

² 包括咳嗽、上气道咳嗽综合征和咳痰

³ 包括关节痛、四肢疼痛、肌痛、非心脏性胸痛、颈部疼痛、肌肉骨骼胸痛和背痛

⁴ 包括斑丘疹、皮疹、痤疮样皮炎、湿疹、表皮脱落和药疹

⁵ 包括眩晕和头晕

⁶ 包括肺出血、咯血、结膜出血、鼻出血、血尿、直肠出血和喉头出血

⁷ 包括房颤、窦性心动过缓、室性心动过速和窦性心动过速

⁸ 包括甲状腺功能减退症和血促甲状腺激素升高

表 21：在 ML39345 研究中接受 TECENTRIQ 治疗的 ASPS 患者中发生率 ≥20% 的实验室异常（低于基线）

实验室异常 ¹	TECENTRIQ ²	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学		
血红蛋白下降	63	0
血小板下降	27	0
血小板升高	29	0
化学		
碱性磷酸酶升高	29	0
淀粉酶下降	40	0
淀粉酶升高	20	20
胆红素下降	49	0
钙下降	47	0
钙升高	25	14
葡萄糖下降	33	0
葡萄糖升高	78	0
葡萄糖下降（空腹）	25	0
镁下降	21	0
镁升高	26	26
AST 升高	39	2
ALT 升高	33	2
钠下降	43	0
脂肪酶升高	25	25

¹ 没有 NCI CTCAE 分级标准的实验室检测也包括在所有级别评估之内，通过与各自的实验室正常范围进行比较加以评估。

² 根据具有基线值和至少一个研究实验室测量值的患者数量，用于计算发生率的分子（从 4-49 变化）对所有相关检测保持相同。

6.2 上市后经验

在批准使用 TECENTRIQ 后发现以下不良反应。因为这些反应是由规模不确定的人群自愿报告的，所以并不总是能够可靠地估计其频率或与药物暴露建立因果关系。

- 心脏：心包炎、心包积液和心包填塞

8 特殊人群用药

8.1 妊娠期

风险概述

根据作用机制 [请参见临床药理学 (12.1)], 对孕妇用药时, TECENTRIQ 可能对胎儿造成伤害。尚无有关孕妇使用 TECENTRIQ 的可用数据。

动物研究表明, PD-L1/PD-1 途径的抑制可导致发育中的胎仔发生致死性免疫相关性排斥反应的风险增加 (请参见数据)。向育龄期女性告知对胎儿的潜在风险。

在美国一般人群中, 临床认可妊娠期发生重大先天缺陷和流产的估计背景风险分别为 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

数据

动物研究数据

尚未针对 TECENTRIQ 开展动物繁殖研究以评估其对生殖和胎儿发育的影响。基于文献的生殖影响评估表明, PD-L1/PD-1 途径的核心功能是通过保持母体对胎儿的免疫耐受以维持妊娠。在小鼠妊娠模型中显示, 阻断 PD-L1 信号可破坏胎儿的免疫耐受并导致胎仔流产增加。因此, 妊娠期给予 TECENTRIQ 的潜在风险包括流产率或死胎增加。据文献报道, 在这些动物的后代中, 未见与 PD-L1/PD-1 信号通路阻断相关的胎儿畸形。但在 PD-1 与 PD-L1 基因敲除小鼠中发生免疫介导性疾病。根据作用机制, 胎儿暴露于阿替利珠单抗可能会增加发生免疫介导性疾病或改变正常免疫反应的风险。

8.2 哺乳期

风险概述

没有关于人乳中是否存在阿替利珠单抗、对母乳喂养婴儿的影响或对产奶量的影响的信息。因为人类 IgG 在人乳中分泌, 所以对婴儿的吸收和伤害的可能性未知。由于 TECENTRIQ 母乳喂养婴儿可能出现潜在的严重不良反应, 建议女性在治疗期间和最后一次给药后至少 5 个月不要母乳喂养。

8.3 具有生育能力的女性和男性

妊娠检查

在开始 TECENTRIQ 给药之前, 验证育龄期女性的妊娠状态 [请参见特殊人群用药 (8.1)]。

避孕

女性

根据作用机制, 对孕妇用药时, TECENTRIQ 可能对胎儿造成伤害 [请参见特殊人群用药 (8.1)]。建议育龄期女性在接受 TECENTRIQ 治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内采取有效的避孕措施。

不孕

女性

根据动物研究, 接受 TECENTRIQ 治疗期间会损伤具有生育能力的女性患者的生育力 [请参见非临床毒理学 (13.1)]。

8.4 儿童用药

腺泡状软组织肉瘤

在 2 岁（含）以上儿童患者中，TECENTRIQ 治疗对不可切除或转移性 ASPS 的安全性和有效性已确定。在患有 ASPS 的成人患者和 2 例儿童患者（12 岁及以上）中针对 TECENTRIQ 开展的充分且良好对照的研究证明，TECENTRIQ 用药对此适应症安全有效，而更多儿童患者（2 岁至 17 岁以下）的药代动力学和安全性数据也证明这一点。这些数据表明，2 岁及以上儿童患者的阿替利珠单抗暴露量与成人相当，预计达到与成人类似的安全性和有效性 [请参见不良反应 (6.1)、药代动力学 (12.3) 和临床研究 (14.5)]。2 至 11 岁儿童患者与成人和青少年患者的不可切除或转移性 ASPS 病程非常相似，因此可以推断对 2 岁及以上儿童患者的有效性和安全性。

在 2 岁以下儿童患者中，TECENTRIQ 治疗对 ASPS 的安全性和有效性未确定。

实体瘤和淋巴瘤

在患有非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肝细胞癌或黑色素瘤的儿童患者中，TECENTRIQ 治疗的安全性和有效性未确定。

虽然 TECENTRIQ 的安全性和有效性经过评估，但在 60 例患有复发或进展性实体瘤和淋巴瘤的 7 个月至 17 岁以下儿童患者参与的单臂、多中心、多队列试验 (NCT02541604) 中并未确定。在此研究中，并未观察到儿童患者有新的安全信号。

8.5 老年患者用药

在临床研究中接受 TECENTRIQ 单药治疗的 2616 例转移性 NSCLC 及其他类型的肿瘤患者中，49% 为 65 岁及以上，15% 为 75 岁及以上。

在临床研究中接受 TECENTRIQ 与其他抗肿瘤药联合治疗的 2421 例 NSCLC 和 SCLC 患者中，48% 为 65 岁及以上，10% 为 75 岁及以上。

在 65 岁或以上患者与年轻患者之间，没有观察到安全性或有效性的总体差异。

11 描述

阿替利珠单抗是一种程序性死亡配体 1 (PD-L1) 阻断抗体。阿替利珠单抗是一种 Fc 工程、人源化、非糖基化 IgG1 κ 免疫球蛋白，计算分子量为 145 kDa。

用于静脉输注的 TECENTRIQ（阿替利珠单抗）注射液是一种无菌、不含防腐剂、无色至浅黄色的单剂量小瓶溶液。每瓶 20 mL 规格含有 1200 mg 阿替利珠单抗，使用辅料冰醋酸 (16.5 mg)、L-组氨酸 (62 mg)、聚山梨酯 20 (8 mg) 和蔗糖 (821.6 mg) 配制，pH 值为 5.8。每瓶 14 mL 规格含有 840 mg 阿替利珠单抗，使用辅料冰醋酸 (11.5 mg)、L-组氨酸 (43.4 mg)、聚山梨酯 20 (5.6 mg) 和蔗糖 (575.1 mg) 配制，pH 值为 5.8。

12 临床药理学

12.1 作用机制

PD-L1 可表达在肿瘤细胞和/或肿瘤浸润性免疫细胞上，有助于在肿瘤微环境中抑制抗肿瘤免疫应答。PD-L1 与 T 细胞及抗原递呈细胞上的 PD-1 和 B7.1 受体结合可抑制细胞毒性 T 细胞活性、T 细胞增殖和细胞因子产生。

阿替利珠单抗是一种可直接结合 PD-L1 并阻断与 PD-1 和 B7.1 受体之间的交互作用的单克隆抗体。这会解除 PD-L1/PD-1 介导性免疫应答抑制，包括激活抗肿瘤免疫应答而不引发抗体依赖性细胞毒性。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-L1 活性可使肿瘤生长减慢。

在小鼠癌症模型中，与单独靶向治疗相比，PD-1/PD-L1 和 MAPK 途径的双重抑制通过增加抗原呈递和 T 细胞浸润与激活来抑制肿瘤生长并改善肿瘤免疫原性。

12.2 药效学

阿替利珠单抗安全性和有效性的药效学反应的暴露-反应关系和时间过程没有完全表征。

12.3 药代动力学

在 1 mg/kg 至 20 mg/kg (0.07 至 1.33 倍批准的推荐剂量) 剂量范围内，阿替利珠单抗暴露量随剂量呈比例性升高，包括每 3 周一次给药 1200 mg 剂量。多次给药后 6 至 9 周后达到稳态。每 2 周给药一次和每 3 周给药一次的最大全身累积比分别为 3.3 和 1.9 倍。

分布

稳态分布容积为 6.9 L。

消除

清除率 (CV%) 为 0.2 L/天，终末消除半衰期为 27 天。发现阿替利珠单抗清除率随时间推移而降低，相对于基线值 17% 的平均最大降低 (CV%) 幅度为 41%。然而，清除率的降低被认为与临床无关。

特殊人群

以下因素对阿替利珠单抗的全身暴露没有临床显著影响：年龄 (2 至 89 岁)、体重、性别、白蛋白水平、肿瘤负荷、地区或种族、轻中度肾功能损伤 [估计的肾小球滤过率 (eGFR) 为 30 至 89 mL/min/1.73 m²]、轻度肝功能损伤 (胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN，或胆红素 >1 至 1.5 × ULN，AST 为任意值)、中轻度肝功能损伤 (胆红素 > ULN 且 AST > ULN，或胆红素 >1.5 至 3 × ULN，AST 为任意值)、PD-L1 表达水平或体力状况。

儿童患者

在患有复发或进展性实体瘤和淋巴瘤的儿童患者 (2 岁至 17 岁以下) 中，根据体重给药 (15 mg/kg，最多 1200 mg，每 3 周一次) 的阿替利珠单抗血清浓度与接受每 3 周一次 1200 mg 用药治疗的成人患者相当。虽然 12 岁以下儿童患者的暴露量往往较低，但这被认为与临床无关。

12.6 免疫原性

观察到的抗药抗体 (ADA) 发生率高度依赖于测定的敏感性和特异性。由于测定方法存在差异，无法将下述研究中的 ADA 发生率与其他产品中的 ADA 发生率进行有意义的比较。

在 8 项临床研究中接受 TECENTRIQ 治疗的第一年，13%-36% 的患者出现抗阿替利珠单抗药物抗体。ADA 检测呈阳性的患者的阿替利珠单抗清除率中位数比 ADA 检测呈阴性的患者的阿替利珠单抗清除率高 19% (最低 18%，最高 49%)。这种清除率的变化预计不会有临床意义。

在 OAK 和 IMbrave150 研究中，探索性分析表明，与 ADA 检测呈阴性的患者相比，ADA 阳性患者的亚群似乎有更低的疗效（对总生存期的影响）[请参见临床研究 (14.1 和 14.3)]。在 IMpower150 研究中，ADA 对疗效的影响似乎没有临床意义 [请参见临床研究 (14.1)]。在其余的研究中，没有足够的信息来表征 ADA 对疗效的影响。

ADA 的存在对不良反应的发生率或严重程度没有临床显著影响。

在各项临床研究中，4.3% 至 27.5% 的中和抗体 (NAb) 可评估患者在治疗后的任何时间点均具有阳性 NAb 状态。NAb 对阿替利珠单抗暴露量和安全性的影响似乎没有临床意义。由于样本量小，NAb 对关键疗效终点的影响尚不确定。

13 非临床毒理学

13.1 致癌性、致突变性和生育力损害

尚未针对阿替利珠单抗的潜在致癌性或遗传毒性开展任何研究。

尚未针对阿替利珠单抗开展动物生育力研究，但在食蟹猴 26 周重复给药毒性研究中包括雄性和雌性生殖器官的评估。以最高试验剂量，对雌猴每周给药 1 次时，阿替利珠单抗引起雌猴月经周期紊乱，且卵巢中缺乏新鲜黄体。在暴露量约为人体推荐剂量估计暴露量 AUC 的 6 倍时发生这种效应，它是可逆的。对雄猴生殖器官没有影响。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在动物模型中，抑制 PD-L1/PD-1 信号传导可增加某些感染的严重性，并增强炎症反应。与野生型对照相比，结核分枝杆菌感染的 PD-1 基因敲除小鼠表现出显著降低存活率，这与这些动物体内增加的细菌增殖和炎症反应相关。PD-L1 和 PD-1 基因敲除小鼠与接受 PD-L1 阻断抗体的小鼠也表现出淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染后存活率降低。

14 临床研究

14.1 非小细胞肺癌

PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的 II-III A 期 NSCLC 患者的辅助治疗

在一项多中心、随机、开放式试验 IMpower010 (NCT02486718) 中，评估 TECENTRIQ 在完全切除肿瘤并有资格接受顺铂类辅助化疗的 NSCLC 患者辅助治疗中的有效性。有资格的患者是指，患有 IB 期（肿瘤 ≥ 4 cm）- IIIA 期 NSCLC（根据国际抗癌联盟/美国癌症联合会分期系统第 7 版）的患者。排除具有下列特征的患者：有自身免疫性疾病史；有特发性肺纤维化、机化性肺炎、药物诱导的肺炎和特发性肺炎病史，或有活动性肺炎的证据；在随机化前 28 天内接种过减毒活疫苗；在随机化前 4 周内接受过全身免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过全身免疫抑制药物。

完全切除肿瘤并完成顺铂类辅助化疗后，共有 1005 例患者按 1:1 比例随机接受 TECENTRIQ（静脉输注 1200 mg，每 3 周一次，共 16 个周期）或最佳支持治疗 (BSC)，除非疾病复发或出现不可接受的毒性。按性别、疾病分期、组织学和 PD-L1 表达进行随机化分层。

在随机化阶段的基线进行肿瘤评估，以及在第 1 周期第 1 天后的一年内，每 4 个月进行一次，然后每 6 个月进行一次，直至第 5 年，之后每年进行一次。

中位年龄为 62 岁（范围：26 至 84 岁），且 67% 患者为男性。大部分患者为白人 (73%) 和亚洲人 (24%)。大多数患者为当前或既往吸烟者 (78%)，患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (55%) 或 1 (44%)。总体上，12% 的患者患有 IB 期疾病，47% 患有 II 期疾病，41% 患有 IIIA 期疾病。PD-L1 表达（定义为根据 VENTANA PD-L1 (SP263) 测定的表达 PD-L1 的肿瘤细胞百分比） $\geq 1\%$ 的肿瘤患者占比为 55%， $< 1\%$ 的占比为 44%，未知占比为 2.6%。

主要有效性结果指标为研究者评估的无病生存期 (DFS)。主要有效性分析人群 (n = 476) 是 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞 (PD-L1 $\geq 1\%$ TC) 的 II - IIIA 期 NSCLC 患者。DFS 定义为，从随机化日期至以下任何事件发生的时间：首次记录到疾病复发、新的原发性 NSCLC 或全因性死亡（以先发生者为准）。关键次要有效性结果指标为意向治疗人群的总生存期 (OS)。

DFS 中期分析时，研究表明，在 PD-L1 $\geq 1\%$ TC 的 II - IIIA 期患者人群中，DFS 出现具有统计意义的改善。

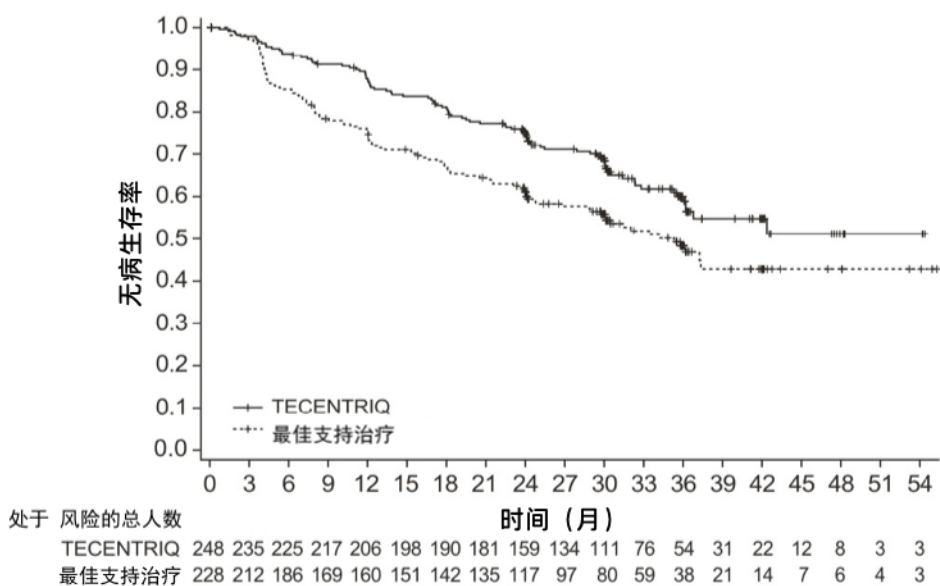
有效性结果如表 22 和图 1 所示。

表 22 IMpower010 研究中 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ TC 的 II - IIIA 期 NSCLC 患者人群的有效性结果

	A 组： TECENTRIQ N = 248	B 组： 最佳支持治疗 N = 228
无病生存期		
事件数 (%)	88 (35)	105 (46)
中位持续时间 (月)	NR	35.3
(95% CI)	(36.1, NE)	(29.0, NE)
风险比 ¹ (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
p 值	0.004	
CI = 置信区间, NE = 不可估计, NR = 未达到		
¹ 按疾病分期、性别和组织学分层		

在一项预先规定的次级 PD-L1 $\geq 50\%$ 的 II - IIIA 期 NSCLC 患者人群亚组分析 (n=229) 中，TECENTRIQ 组内患者未达到中位 DFS (95% CI : 42.3 个月, NE)，最佳支持治疗组内患者为 35.7 个月 (95% CI : 29.7, NE)，风险比 (HR) 为 0.43 (95% CI : 0.27, 0.68)。在一项 PD-L1 TC 为 1-49% 的 II - IIIA 期 NSCLC 患者人群的探索性亚组分析 (n=229) 中，TECENTRIQ 组内患者的中位 DFS 为 32.8 个月 (95% CI : 29.4 个月, NE)，最佳支持治疗组内患者为 31.4 个月 (95% CI : 24.0, NE)，风险比 (HR) 为 0.87 (95% CI : 0.60, 1.26)。

图 1 : IMpower010 研究中 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ TC 的 II - IIIA 期 NSCLC 患者无病生存期 Kaplan-Meier 曲线图



DFS 中期分析时，在 PD-L1 $\geq 1\%$ TC 的 II - IIIA 期患者人群中，有 19% 的患者死亡。在此患者人群中，根据 OS 探索性分析得出的分层 HR 为 0.77 (95% CI : 0.51, 1.17)。

具有 PD-L1 高表达的转移性化疗初治 NSCLC

在一项多中心、国际化、随机、开放式试验 IMpower110 (NCT02409342) 中，评估 TECENTRIQ 在肿瘤具有 PD-L1 表达 (肿瘤细胞的 PD-L1 染色 $\geq 1\%$ [TC $\geq 1\%$] 或 PD-L1 染色肿瘤浸润免疫细胞 [IC] 覆盖 \geq 肿瘤面积的 1%) 的既往未经转移性疾病化疗的 IV 期 NSCLC 患者治疗中的有效性。根据使用 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定的免疫组织化学 (IHC) 检测，确定 PD-L1 肿瘤状态。有效性评估基于具有 PD-L1 高表达 (TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$) 的患者亚组，不包括存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者。试验排除具有下列特征的患者：具有自身免疫性疾病史，在随机化前 28 天内接种过减毒活疫苗，活动性或未治疗的 CNS 转移，在随机化前 4 周内接受过系统性免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过系统性免疫抑制药物。

按照性别、ECOG 体力状态评分、组织学类型 (非鳞状与鳞状) 以及 PD-L1 表达 (TC $\geq 1\%$ 且 IC 为任意值与 TC $< 1\%$ 且 IC $\geq 1\%$) 进行随机化分层。患者按照 1:1 的比例随机接受以下两组治疗之一：

- A 组：TECENTRIQ 1200 mg，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
- B 组：铂类化疗

针对非鳞状 NSCLC 的 B 组铂类化疗方案包括，以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受顺铂 (75 mg/m²) 和培美曲塞或 (500 mg/m²) 卡铂 (AUC 6 mg/mL/min) 和培美曲塞 (500 mg/m²) 用药治疗 (最长持续 4 或 6 个周期)，然后接受培美曲塞 (500 mg/m²) 用药治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。

针对鳞状 NSCLC 的 B 组铂类化疗方案包括，以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受顺铂 (75 mg/m²) 并在第 1 天和第 8 天接受吉西他滨 (1250 mg/m²) 用药治疗，或在第 1 天接受卡铂 (AUC 5 mg/mL/min) 并在第 1 天和第 8 天接受吉西他滨 (1000 mg/m²) 用药治疗

(最长持续 4 或 6 个周期)，然后接受最佳支持治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。

允许在 RECIST 定义的疾病进展之外使用 TECENTRIQ。在第 1 周期第 1 天后，前 48 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 9 周一次。在中心实验室使用 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定，对肿瘤标本进行前瞻性评估，结果用于定义预先规定的亚组分析。

主要有效性结果指标是在以下亚组中依次检测的总生存期 (OS)，不包括存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者：TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%，TC ≥ 5% 或 IC ≥ 5% 和 TC ≥ 1% 或 IC ≥ 1%。

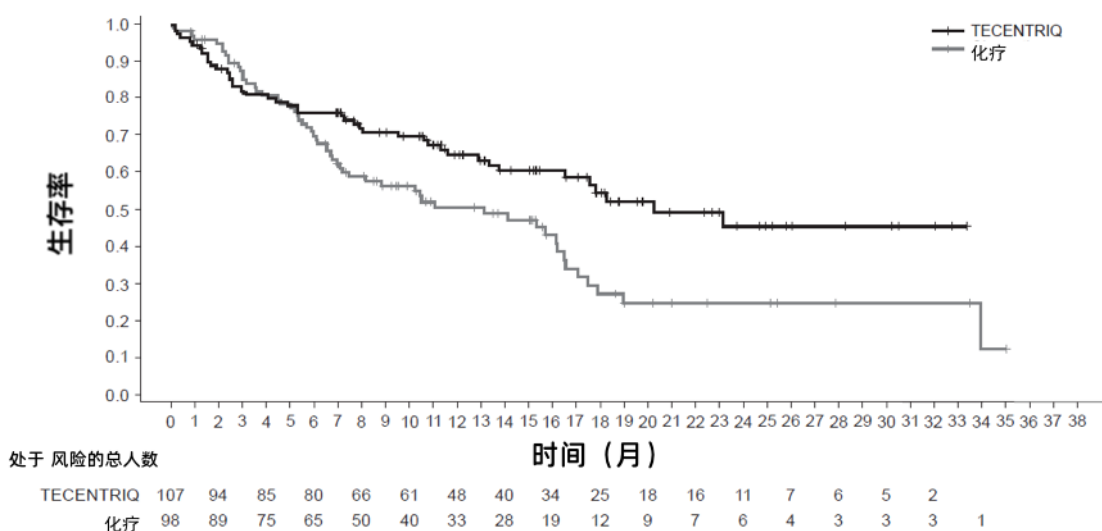
在 205 例具有 PD-L1 高表达 (TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%) 的 IV 期 NSCLC 化疗初治患者中 (不包括存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者)，中位年龄为 65 岁 (范围：33 至 87 岁)，且 70% 的患者为男性。大部分患者为白人 (82%) 和亚洲人 (17%)。患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (36%) 或 1 (64%)。88% 的患者为目前或既往吸烟者。76% 的患者患有非鳞状细胞疾病，而 24% 的患者患有鳞状细胞疾病。

OS 中期分析时，试验表明，具有 PD-L1 高表达 (TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%) 的患者 OS 出现具有统计意义的改善。而在中期或最终分析时，另两个 PD-L1 亚组 (TC ≥ 5% 或 IC ≥ 5% 和 TC ≥ 1% 或 IC ≥ 1%) 的 OS 未出现具有临床意义的差异。具有 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者治疗有效性结果如表 23 和图 2 所示。

表 23 : IMpower110 研究中具有 PD-L1 高表达 (TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%) 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的 NSCLC 患者治疗的有效性结果

	A 组 : TECENTRIQ N = 107	B 组 : 铂类化疗 N = 98
总体生存期¹		
死亡数 (%)	44 (41%)	57 (58%)
中位持续时间 (月)	20.2	13.1
(95% CI)	(16.5, NE)	(7.4, 16.5)
风险比 ² (95% CI)	0.59 (0.40, 0.89)	
p 值 ³	0.0106 ⁴	
¹ 根据 OS 中期分析。患者的中位生存随访时间为 15.7 个月。 ² 按性别和 ECOG 体力状态分层 ³ 根据与 A 组对比分层 log-rank 检验 ⁴ 与为此中期分析分配的双侧 α 值 (0.0413) 相比。 CI=置信区间, NE = 不可估计		

图 2 : IMpower110 研究中具有 PD-L1 高表达 (TC ≥50% 或 IC ≥10%) 且无 EGFR 或 ALK 基因变异的 NSCLC 患者的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



研究者评估的 PFS 显示 HR 为 0.63 (95% CI : 0.45, 0.88) , TECENTRIQ 组内患者的中位 DFS 为 8.1 个月 (95% CI : 6.8, 11.0) , 铂类化疗组内患者为 5 个月 (95% CI : 4.2, 5.7) 。研究者评估的确认 ORR 为, TECENTRIQ 组内 38% (95% CI : 29%, 48%) , 铂类化疗组内 29% (95% CI : 20%, 39%)。

转移性化疗初治非鳞状 NSCLC

IMpower150

在一项多中心、国际化、随机 (1:1:1)、开放式试验 IMpower010 (NCT02366143) 中, 评估 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药在转移性非鳞状 NSCLC 患者治疗中的有效性。无论 PD-L1 或 T 效应基因 (tGE) 状态和 ECOG 体力状态评分 (0 或 1) 如何, 既往未经转移性疾病化疗但可酌情接受 EGFR 或 ALK 激酶抑制剂治疗的 IV 期非鳞状 NSCLC 患者均符合条件。试验排除具有下列特征的患者: 具有自身免疫性疾病史, 在随机化前 28 天内接种过减毒活疫苗, 活动性或未治疗的 CNS 转移, 在随机化前 4 周内接受过系统性免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过系统性免疫抑制药物, 或在医学影像上清晰可见肿瘤浸润到胸部大血管或肺部病变形成空洞。按照性别、肝转移的存在性以及肿瘤细胞 (TC) 或肿瘤浸润免疫细胞 (IC) 上的 PD-L1 表达状态 (TC3 且 IC 为任意值与 TC0/1/2 且 IC2/3 与 TC0/1/2 且 IC0/1) 进行随机化分层。患者随机分组, 三个治疗组如下:

- A 组: 以 21 天为 1 个周期, 在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg、紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6 mg/mL/min 用药治疗, 最长持续 4 或 6 个周期
- B 组: 以 21 天为 1 个周期, 在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg、贝伐珠单抗 15 mg/kg、紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6 mg/mL/min 用药治疗, 最长持续 4 或 6 个周期
- C 组: 以 21 天为 1 个周期, 在各周期第 1 天接受贝伐珠单抗 15 mg/kg、紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6 mg/mL/min 用药治疗, 最长持续 4 或 6 个周期

在完成或停止铂类化疗后, 未出现疾病进展的患者分组如下:

- A 组：以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg 静脉输注治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
- B 组：以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg 与贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉输注治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止
- C 组：以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉输注治疗，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止

在第 1 周期第 1 天后，前 48 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 9 周一次。在中心实验室使用 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定，在随机化之前评估肿瘤标本。在基线收集肿瘤组织以确定 tGE 标签表达，并在分析有效性结果之前，在中心实验室使用临床试验测定进行评估。

用于 B 组与 C 组比较的主要有效性结果指标是在 tGE-WT（具有 T 效应基因标签 [tGE] 高表达的患者，不包括 EGFR 和 ALK 阳性 NSCLC [WT] 患者）和 ITT-WT 亚群中按 RECIST v1.1 定义的无进展生存期 (PFS) 和 ITT-WT 亚群中的总生存期 (OS)。用于 B 组与 C 组或 A 组与 C 组比较的其他有效性结果指标是 ITT 人群中的 PFS 和 OS、tGE-WT 亚群中的 OS 以及 tGE-WT 和 ITT-WT 亚群中的 ORR/DoR。

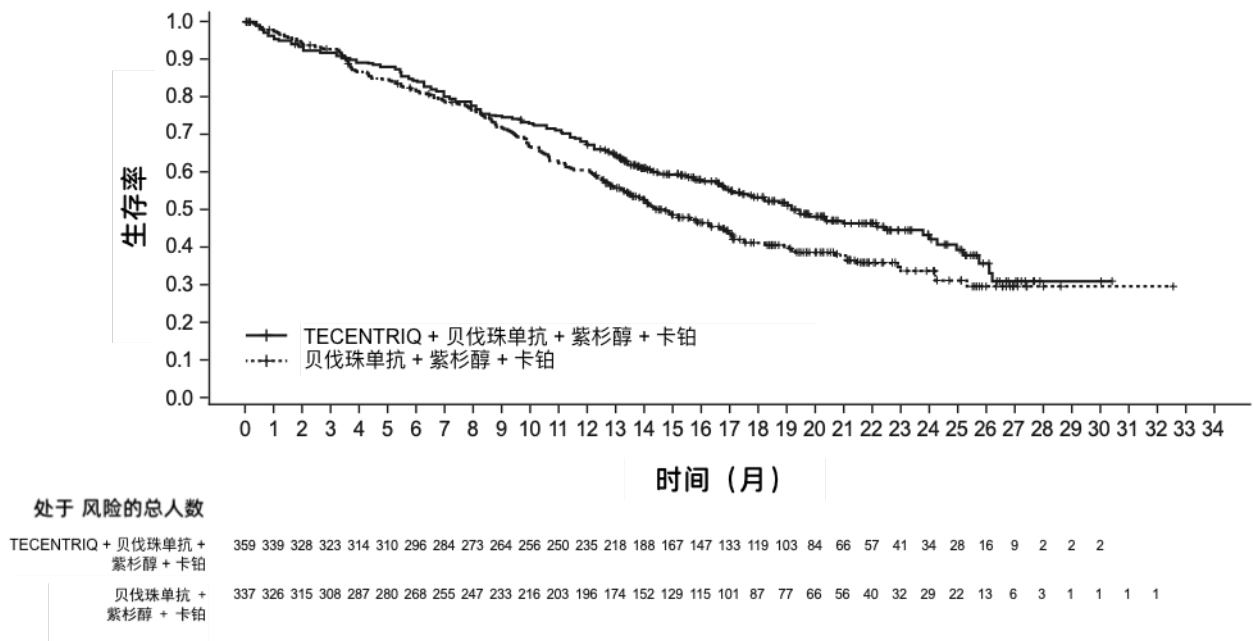
三组共有 1202 例患者参与，其中 1045 例属于 ITT-WT 亚群，447 例属于 tGE-WT 亚群。人口统计信息仅限于有效性得到证明的 B 组和 C 组内 800 例患者。中位年龄为 63 岁（范围：31 至 90 岁），且 60% 患者为男性。大多数患者是白人 (82%)，13% 的患者是亚洲人，10% 是西班牙裔，2% 的患者是黑人。在亚洲临床试验地点（占 13% 的研究人群），患者接受 175 mg/m² 剂量的紫杉醇治疗，而其余 87% 的患者接受 200 mg/m² 剂量的紫杉醇治疗。在基线，约有 14% 的患者出现肝转移，且大多数患者为当前或既往吸烟者 (80%)。患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (43%) 或 1 (57%)。12% 的患者 PD-L1 表达是 TC3 且 IC 为任意值，13% 为 TC0/1/2 且 IC2/3，75% 为 TC0/1/2 且 IC0/1。在人口统计学方面，除了没有 EGFR 或 ALK 阳性 NSCLC 患者之外，ITT-WT 亚群中的 696 例患者与 ITT 人群相似。

试验表明，在 tGE-WT 和 ITT-WT 亚群中，B 组与 C 组之间的 PFS 出现具有统计意义的改善，但根据最终的 PFS 分析，这两个亚群中的 A 组与 C 组之间没有显著差异。在 OS 中期分析中，与 C 组相比，B 出现具有统计意义的改善，但与 C 组相比，A 组没有改善。ITT-WT 亚群的有效性结果如表 24 和图 3 所示。

表 24 : IMpower150 研究中 ITT-WT 人群的有效性结果

	C 组 : 贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂 N = 337	B 组 : TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药 N = 359	A 组 : TECENTRIQ 与紫杉醇和卡铂联合用药 N = 349
总体生存期¹			
死亡数 (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
中位持续时间 (月)	14.7	19.2	19.4
(95% CI)	(13.3, 16.9)	(17.0, 23.8)	(15.7, 21.3)
风险比 ² (95% CI)	---	0.78 (0.64, 0.96)	0.84 (0.72, 1.08)
p 值 ³	---	0.016 ⁴	0.204 ⁵
无进展生存⁶			
事件数 (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
中位持续时间 (月)	7.0	8.5	6.7
(95% CI)	(6.3, 7.9)	(7.3, 9.7)	(5.6, 6.9)
风险比 ² (95% CI)	---	0.71 (0.59, 0.85)	0.94 (0.79, 1.13)
p 值 ³	---	0.0002 ⁷	0.5219
客观缓解率⁶			
缓解者数量 (%)	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)
(95% CI)	(37, 48)	(49, 60)	(38, 48)
完全缓解数量	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
部分缓解数量	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
缓解持续时间⁶	n = 142	n = 196	n = 150
中位持续时间 (月)	6.5	10.8	9.5
(95% CI)	(5.6, 7.6)	(8.4, 13.9)	(7.0, 13.0)
¹ 根据 OS 中期分析 ² 按性别、肝转移的存在性以及 TC 和 IC 上的 PD L1 表达状态分层 ³ 根据与 C 组对比分层 log-rank 检验 ⁴ 与为此中期分析分配的 $\alpha=0.0174$ (双侧) 相比 ⁵ 与为此中期分析分配的 $\alpha=0.0128$ (双侧) 相比 ⁶ 由独立审查机构 (IRF) 根据 RECIST v1.1 (实体瘤疗效评价标准 v1.1) 确定 ⁷ 与为最终 PFS 分析分配的 $\alpha=0.006$ (双侧) 相比 CI=置信区间			

图 3 : IMpower150 研究中 ITT-WT 人群的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



探索性分析表明，与第 4 周治疗中出现 ADA 检测呈阴性的患者 (70%) 相比，第 4 周 ADA 阳性的四个药物方案组内患者亚群 (30%) 似乎具有相似的有效性 (对总生存期的影响) [请参见临床药理学 (12.6)]。在一项探索性分析中进行倾向性评分匹配，以比较 TECENTRIQ、贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂组内 ADA 阳性患者与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂组内匹配人群。同样，TECENTRIQ、贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂组内 ADA 阴性患者也与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂组内匹配人群进行比较。倾向性评分匹配因素包括：最长肿瘤大小 (BSLD) 的基线总和、基线 ECOG、基线白蛋白、基线 LDH、性别、吸烟史、转移部位、TC 水平和 IC 水平。将 ADA 阳性亚组与匹配的对照组进行比较的风险比为 0.69 (95%CI : 0.44, 1.07)。将 ADA 阴性亚组与匹配的对照组进行比较的风险比为 0.64 (95%CI : 0.46, 0.90)。

IMpower130

在一项多中心、随机 (2:1)、开放式试验 IMpower130 (NCT02367781) 中，评估 TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药在 IV 期非鳞状 NSCLC 患者治疗中的有效性。既往未经转移性疾病化疗但可酌情接受 EGFR 或 ALK 激酶抑制剂治疗的 IV 期非鳞状 NSCLC 患者符合条件。试验排除具有下列特征的患者：具有自身免疫性疾病史，在随机化前 28 天内接种过减毒活疫苗，在随机化前 4 周内接受过系统性免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过系统性免疫抑制药物以及活动性或未治疗的 CNS 转移。根据 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定，按照性别、肝转移的存在性以及 PD-L1 肿瘤表达 (TC3 且 IC 为任意值与 TC0/1/2 且 IC2/3 与 TC0/1/2 且 IC0/1) 进行随机化分层。患者随机分组，治疗方案如下：

- 以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg，在第 1 天、第 8 天第 15 天接受白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m² 并在第 1 天接受卡铂 AUC 6 mg/mL/min 用药治疗 (最长持续 4 或 6 个周期)，然后接受 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止，或

- 以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天、第 8 天第 15 天接受白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m² 并在第 1 天接受卡铂 AUC 6 mg/mL/min 用药治疗（最长持续 4 或 6 个周期），然后接受最佳支持治疗或培美曲塞用药治疗。

前 48 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 9 周一次。主要有效性结果指标是经评估和记录，不存在 EGFR 或 ALK 基因变异的患者亚群 (ITT-WT) 中的 PFS（按 RECIST v1.1 定义）和 OS。

共有 724 例患者参与试验，其中，681 例 (94%) 属于 ITT-WT 人群。中位年龄为 64 岁（范围：18 至 86 岁），且 59% 为男性。大多数患者是白人 (90%)，2% 的患者是亚洲人，5% 是西班牙裔，4% 是黑人。患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (41%) 或 1 (58%)。大多数患者为当前或既往吸烟者 (90%)。73% 的患者 PD-L1 肿瘤表达是 TC0/1/2 且 IC0/1，14% 为 TC3 且 IC 为任意值，13% 为 TC0/1/2 且 IC2/3。

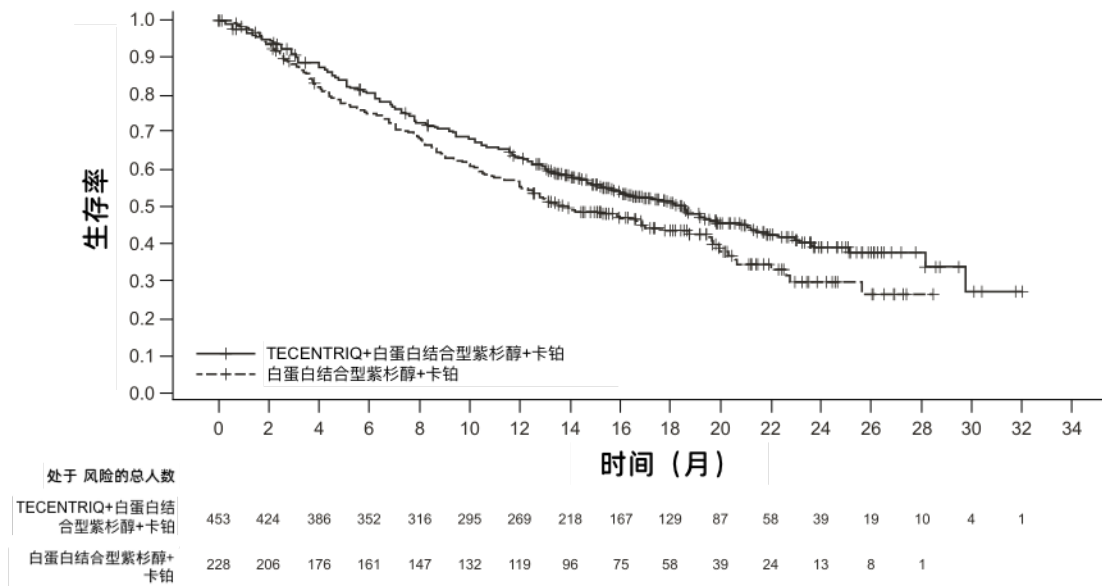
ITT-WT 亚群的有效性结果如表 25 和图 4 所示。

表 25 : IMpower130 研究中的有效性结果

	TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂	白蛋白结合型紫杉醇和卡铂
总生存期¹	n=453	n=228
死亡数 (%)	228 (50%)	131 (57%)
中位持续时间 (月)	18.6	13.9
(95% CI)	(15.7, 21.1)	(12.0, 18.7)
风险比 ² (95% CI)	0.80 (0.64, 0.99)	
p 值 ³	0.0384 ⁴	
无进展生存期⁶	n=453	n=228
事件数 (%)	330 (73%)	177 (78%)
中位持续时间 (月)	7.2	6.5
(95% CI)	(6.7, 8.3)	(5.6, 7.4)
风险比 ² (95% CI)	0.75 (0.63, 0.91)	
p 值 ³	0.0024 ⁵	
总缓解率^{6,7}	n=453	n=228
缓解者数量 (%)	207 (46%)	74 (32%)
(95% CI)	(41, 50)	(26, 39)
完全缓解数量	22 (5%)	2 (1%)
部分缓解数量	185 (41%)	72 (32%)
缓解持续时间^{6,7}	n=207	n=74
中位持续时间 (月)	10.8	7.8
(95% CI)	(9.0, 14.4)	(6.8, 10.9)
¹ 根据 OS 中期分析		
² 按性别以及肿瘤细胞 (TC) 和肿瘤浸润细胞 (IC) 上的 PD-L1 肿瘤表达分层		
³ 根据分层 log-rank 检验		

⁴ 与为此中期分析分配的 $\alpha=0.0428$ (双侧) 相比
⁵ 与为最终 PFS 分析分配的 $\alpha=0.006$ (双侧) 相比
⁶ 由独立审查机构 (IRF) 根据 RECIST v1.1 (实体瘤疗效评价标准 v1.1) 确定
⁷ 确认缓解
CI=置信区间

图 4 : IMpower130 研究中的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



既往接受过治疗的转移性 NSCLC

在一项多中心、国际化、随机 (1:1)、开放式研究 (OAK; NCT02008227) 中, 评估 TECENTRIQ 在患有局部晚期或转移性 NSCLC 并在含铂类药物的化疗方案期间和之后出现疾病进展的患者治疗中的有效性。有自身免疫性疾病病史、有症状或皮质类固醇依赖性脑转移的患者, 或在入组前 2 周内需要全身免疫抑制的患者不符合条件。按照肿瘤浸润免疫细胞 (IC) 的 PD-L1 表达、既往化疗次数 (1 与 2) 和组织学 (鳞状与非鳞状) 进行随机化分层。

患者随机接受每 3 周一次 TECENTRIQ 1200 mg 静脉输注 (直到出现不可接受的毒性, 放射影像学进展或临床进展为止), 或接受每 3 周一次多西他赛 75 mg/m² 静脉输注 (直到出现不可接受的毒性或疾病进展为止)。前 36 周内每 6 周进行肿瘤评估, 之后每 9 周一次。主要有效性结果指标是前 850 例患者中的总生存期 (OS), 以及有 PD-L1 表达肿瘤 (定义为肿瘤细胞 [TC] 或免疫细胞 [IC] 的 PD-L1 表达 $\geq 1\%$) 的患者亚组中的 OS。其他有效性结果指标包括所有随机化患者 (n = 1225) 中的 OS、基于 PD-L1 表达的亚组中的 OS、总缓解率 (ORR) 以及研究者根据 RECIST v1.1 评估的无病生存期。

在前 850 例随机化患者中, 中位年龄为 64 岁 (33 至 85 岁), 且 47% 的患者 ≥ 65 岁; 61% 为男性; 70% 为白人, 21% 为亚洲人; 15% 为目前吸烟者, 67% 为既往吸烟者; 37% 的患者基线 ECOG 体力状态评分为 0, 63% 的患者基线 ECOG 体力状态评分为 1。几乎所有患者 (94%) 都有转移性疾病, 74% 有非鳞状组织学, 75% 既往只接受过一次铂类化疗方案, 55% 的患者有 PD-L1 表达肿瘤。

有效性结果如表 26 和图 5 所示。

表 26 : OAK 研究中的有效性结果

	TECENTRIQ	多西他赛
前 850 例患者的总生存期		
患者数	N=425	N=425
死亡数 (%)	271 (64%)	298 (70%)
中位持续时间 (月)	13.8	9.6
(95% CI)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
风险比 ¹ (95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)	
p 值 ²	0.0004 ³	
无进展生存期		
患者数	N=425	N=425
事件数 (%)	380 (89%)	375 (88%)
进展 (%)	332 (78%)	290 (68%)
死亡数 (%)	48 (11%)	85 (20%)
中位持续时间 (月)	2.8	4.0
(95% CI)	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
风险比 ¹ (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
总缓解率⁴		
患者数	N=425	N=425
ORR, n (%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% CI)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
完全缓解数量	6 (1%)	1 (0.2%)
部分缓解数量	52 (12%)	56 (13%)
缓解持续时间³		
患者数	N=58	N=57
中位持续时间 (月)	16.3	6.2
(95% CI)	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)
所有 1225 例患者的总生存期		
患者数	N=613	N=612
死亡数 (%)	384 (63%)	409 (67%)
中位持续时间 (月)	13.3	9.8
(95% CI)	(11.3, 14.9)	(8.9, 11.3)
风险比 ¹ (95% CI)	0.79 (0.69, 0.91)	
p 值 ²	0.0013 ⁵	

¹ 按肿瘤浸润免疫细胞中的 PD-L1 表达、既往化疗次数和组织学分层

² 根据分层 log-rank 检验

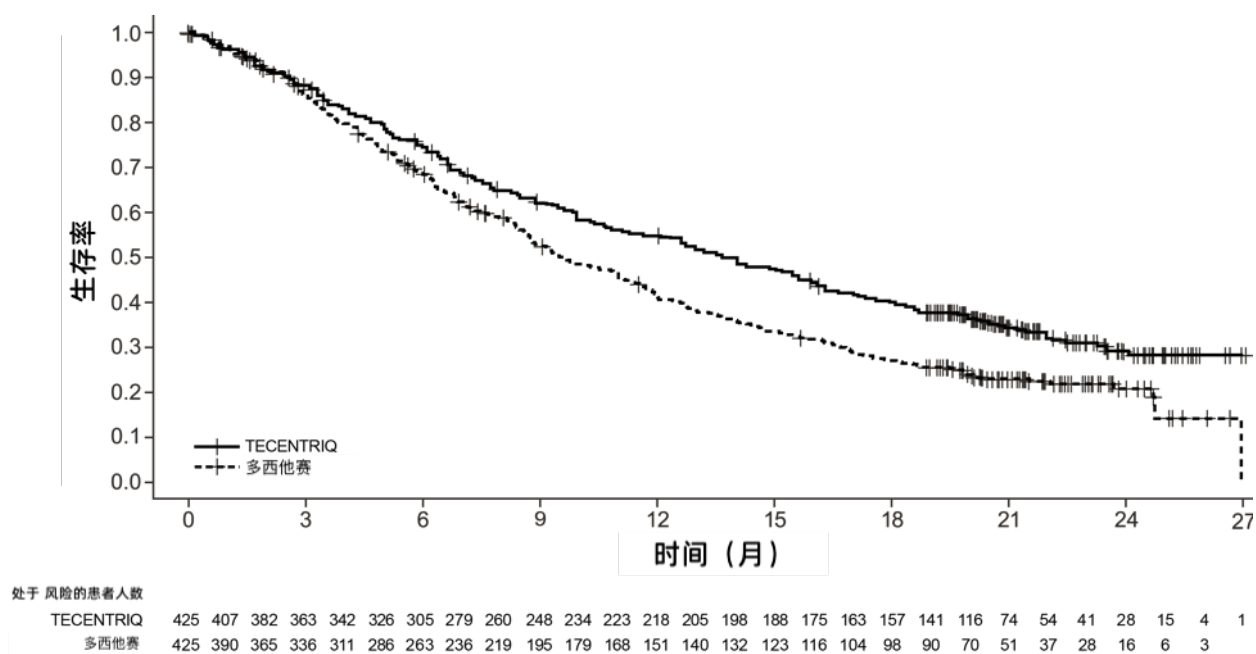
³ 与为此分析预先规定分配的 α 值 (0.03) 相比

⁴ 根据 RECIST v1.1 (实体瘤疗效评价标准 v1.1)

⁵ 根据使用 O'Brien-Fleming 边界的 86% 信息, 与为此中期分析分配的 α 值 (0.0177) 相比

CI=置信区间, NE = 不可估计

图 5：OAK 研究中随机分配的前 850 例患者的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



在中心实验室使用 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定，对肿瘤标本进行前瞻性评估，结果用于定义预先规定的 PD-L1 表达亚组分析。在 850 例患者中，16% 属于具有 PD-L1 高表达（定义为 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的 TC 或 $\geq 10\%$ 的 IC）。在基于 PD-L1 表达的探索性亚组有效性 (OS) 分析中，PD-L1 高表达亚组内风险比为 0.41 (95%CI : 0.27, 0.64)，而没有 PD-L1 高表达的患者风险比为 0.82 (95%CI : 0.68, 0.98)。

探索性分析表明，与第 4 周治疗中出现 ADA 检测呈阴性的患者 (79%) 相比，第 4 周 ADA 阳性的患者亚群 (21%) 似乎有更低的有效期（对总生存期的影响）[请参见临床药理学 (12.6)]。与接受多西他赛治疗的患者相比，第 4 周 ADA 阳性的患者似乎有相似的有效期。在一项探索性分析中进行倾向性评分匹配，以比较阿替利珠单抗组内 ADA 阳性患者与多西他赛组内匹配人群，并比较阿替利珠单抗组内 ADA 阴性患者与多西他赛组内匹配人群。倾向性评分匹配因素包括：最长肿瘤大小 (BSLD) 的基线总和、基线 ECOG、组织学（鳞状与非鳞状）基线白蛋白、基线 LDH、性别、吸烟史、转移状态（晚期或局部）、转移部位、TC 水平和 IC 水平。将 ADA 阳性亚组与匹配的对照组进行比较的风险比为 0.89 (95%CI : 0.61, 1.3)。将 ADA 阴性亚组与匹配的对照组进行比较的风险比为 0.68 (95%CI : 0.55, 0.83)。

14.2 小细胞肺癌

在一项随机 (1:1)、多中心、双盲、安慰剂对照试验 IMpower133 (NCT02763579) 中，评估 TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药在 403 例 ES-SCLC 患者治疗中的有效期。参与 IMpower133 试验的 ES-SCLC 患者既往未经广泛期疾病化疗且 ECOG 体力状态评分为 0 或 1。试验排除具有下列特征的患者：活动性或未治疗的 CNS 转移，具有自身免疫性疾病史，在随机化前 4 周内接种过减毒活疫苗，或在随机化前 1 周内接受过系统性免疫抑制药物。按性别、ECOG 体力状态评分和脑转移的存在性随机化分层。患者随机接受以下两组治疗之一：

- 以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受 TECENTRIQ 1200 mg 和卡铂 AUC 5 mg/mL/min 并在第 1 天、第 2 天和第 3 天接受依托泊苷 100 mg/m² 静脉输注治疗

(最长持续 4 个周期)，然后接受 TECENTRIQ 1200 mg 用药治疗，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止，或

- 以 21 天为 1 个周期，在各周期第 1 天接受安慰剂和卡铂 AUC 5 mg/mL/min 并在第 1 天、第 2 天和第 3 天接受依托泊苷 100 mg/m² 用药治疗 (最长持续 4 个周期)，然后给予安慰剂，每 3 周一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。

允许在 RECIST 定义的疾病进展之外使用 TECENTRIQ。在第 1 周期第 1 天后，前 48 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 9 周一次。出现疾病进展后接受治疗的患者每 6 周进行肿瘤评估，直到治疗停止。

主要有效性结果指标是在意向治疗人群中，研究者根据 RECIST v1.1 评估的 OS 和 PFS。其他有效性结果指标包括研究者根据 RECIST v1.1 评估的 ORR 和 DoR。

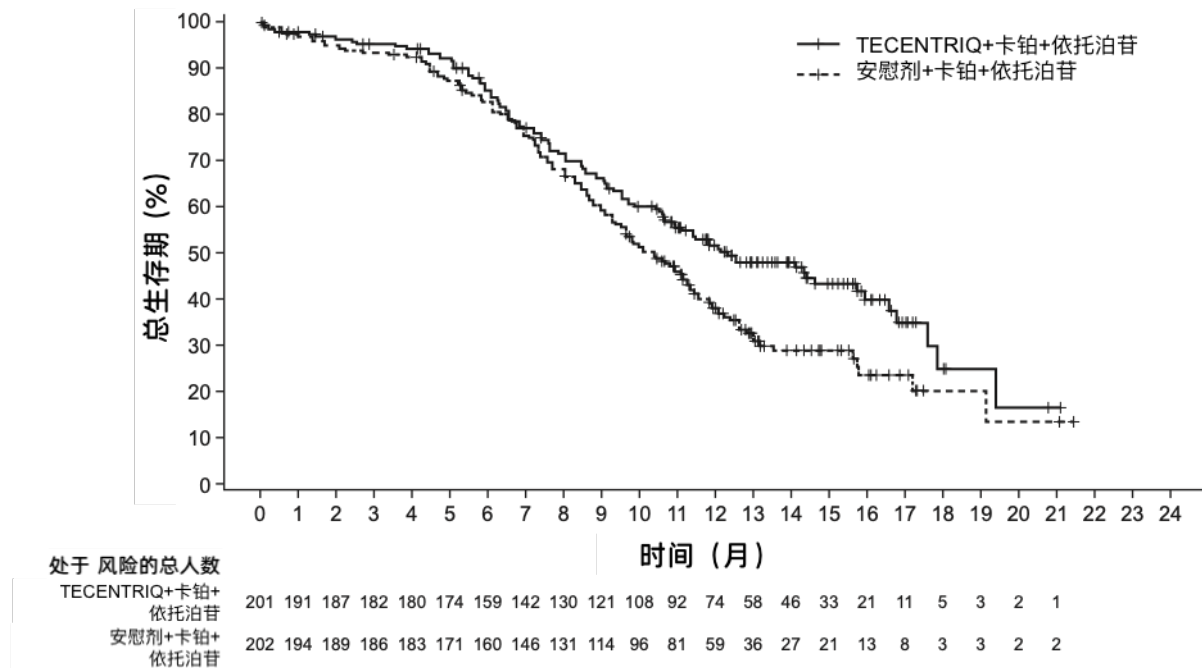
共有 403 例患者随机分组，其中 201 例分入 TECENTRIQ 组，202 例分入单独化疗组。中位年龄为 64 岁 (范围：26 至 90 岁)，且 65% 为男性。大多数患者是白人 (80%)，17% 的患者是亚洲人，4% 是西班牙裔，1% 是黑人。患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (35%) 或 1 (65%)。9% 的患者有脑转移病史，97% 是当前或既往吸烟者。

有效性结果如表 27 和图 6 所示。

表 27 : IMpower133 研究中的有效性结果

	TECENTRIQ 与卡铂和依托泊苷联合用药	安慰剂与卡铂和依托泊苷联合用药
总生存期	N=201	N=202
死亡数 (%)	104 (52%)	134 (66%)
中位持续时间 (月)	12.3	10.3
(95% CI)	(10.8, 15.9)	(9.3, 11.3)
风险比 ³ (95% CI)	0.70 (0.54, 0.91)	
p 值 ^{4,5}	0.0069	
无进展生存期^{1,2}	N=201	N=202
事件数 (%)	171 (85%)	189 (94%)
中位持续时间 (月)	5.2	4.3
(95% CI)	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
风险比 ³ (95% CI)	0.77 (0.62, 0.96)	
p 值 ^{4,6}	0.0170	
客观缓解率^{1,2,7}	N=201	N=202
缓解者数量 (%)	121 (60%)	130 (64%)
(95% CI)	(53, 67)	(57, 71)
完全缓解数量	5 (2%)	2 (1%)
部分缓解数量	116 (58%)	128 (63%)
缓解持续时间^{1,2,7}	N=121	N=130
中位持续时间 (月)	4.2	3.9
(95% CI)	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)
¹ 由研究者评估确定 ² 根据 RECIST v1.1 (实体瘤疗效评价标准 v1.1) ³ 按性别和 ECOG 体力状态分层 ⁴ 根据分层 log-rank 检验 ⁵ 根据使用 O'Brien-Fleming 边界的 78% 信息，与为此中期分析分配的 α 值 (0.0193) 相比 ⁶ 与为此分析分配的 α 值 (0.05) 相比 ⁷ 确认缓解 CI=置信区间		

图 6 : IMpower133 研究中的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



14.3 肝细胞癌

在一项多中心、国际化、开放式、随机试验 IMbrave150 (NCT03434379) 中，研究 TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药在既往未接受过全身系统性治疗的局部晚期不可切除和/或转移性肝细胞癌患者治疗中的有效性。按照地理区域（除日本以外的亚洲国家或世界其他地区）、大血管侵犯和/或肝外扩散现象（存在或不存在）、基线 AFP 水平 (<400 或 ≥400 ng/mL) 和 ECOG 体力状态评分 (0 或 1) 进行随机化分层。

共有 501 例患者按照 2:1 的比例随机接受以下两组治疗之一：TECENTRIQ 1200 mg 静脉输注，然后在同一天给予贝伐珠单抗 15 mg/kg，每 3 周一次，或者口服索拉非尼 400 mg 每日两次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。患者可以停用 TECENTRIQ 或贝伐珠单抗（例如，由于不良事件），并继续单药治疗，直到疾病进展或出现与单药相关的不可接受的毒性为止。

参与研究的患者 ECOG 体力状态评分为 0 或 1 且既往未接受过全身系统性治疗。需要评估患者在治疗前 6 个月内是否存在静脉曲张，如果患者在治疗前 6 个月内有静脉曲张出血、未治疗或未完全治疗的静脉曲张出血或高出血风险，则将患者排除在外。排除具有下列特征的患者：Child-Pugh B 或 C 肝硬化，有肝性脑病史，有自身免疫性疾病史，在随机化前 4 周内接种过减毒活疫苗，在随机化前 4 周内接受过全身免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过全身免疫抑制药物，或有未治疗或皮质类固醇依赖性脑转移。前 54 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 9 周一次。

治疗组间研究人群的人口统计学和基线疾病特征保持均衡。中位年龄为 65 岁（范围：26 至 88 岁），83% 的患者为男性。大多数患者为亚洲人 (57%) 和白人 (35%)。40% 来自亚洲（日本除外）。约 75% 的患者存在大血管侵犯和/或肝外扩散现象，37% 患者的基线 AFP 水平 ≥400 ng/mL。患者的基线 ECOG 体力状态评分为 0 (62%) 或 1 (38%)。HCC 风险因素包括乙型肝炎 (48% 的患者)，丙型肝炎 (31% 的患者) 和患有非病毒性肝病的

患者。在基线，大部分患者 (82%) 患有 BCLC C 期疾病，16% 患有 B 期，3% 患有 A 期。

主要有效性结果指标是总生存期 (OS) 和独立审查机构 (IRF) 根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期 (PFS)。其他有效性结果指标是 IRF 根据 RECIST 和 mRECIST 评估的总缓解率 (ORR)。

有效性结果如表 28 和图 7 所示。

表 28 : IMbrave150 研究中的有效性结果

	TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药 (N= 336)	索拉非尼 (N=165)
总生存期		
死亡数 (%)	96 (29)	65 (39)
中位 OS 时间 (月) (95% CI)	NE (NE, NE)	13.2 (10.4, NE)
风险比 ¹ (95% CI)	0.58 (0.42, 0.79)	
p 值 ²	0.0006 ²	
无进展生存期³		
事件数 (%)	197 (59)	109 (66)
中位 PFS 时间 (月) (95% CI)	6.8 (5.8, 8.3)	4.3 (4.0, 5.6)
风险比 ¹ (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)	
p 值	<0.0001	
总缓解率^{3,5} (ORR), RECIST 1.1		
缓解者数量 (%)	93 (28)	19 (12)
(95% CI)	(23, 33)	(7,17)
p 值 ⁴	<0.0001	
完全缓解的患者数 (%)	22 (7)	0
部分缓解的患者数 (%)	71 (21)	19 (12)
缓解持续时间^{3,5} (DOR), RECIST 1.1		
	(n=93)	(n=19)
中位 DOR 时间 (月) (95% CI)	NE (NE, NE)	6.3 (4.7, NE)
范围 (月)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
OS、总缓解率^{3,5} (ORR), HCC mRECIST		
缓解者数量 (%)	112 (33)	21 (13)
(95% CI)	(28, 39)	(8, 19)
p 值 ⁴	<0.0001	
完全缓解的患者数 (%)	37 (11)	3 (1.8)
部分缓解的患者数 (%)	75 (22)	18 (11)
缓解持续时间^{3,5} (DOR), HCC mRECIST		
	(n=112)	(n=21)
中位 DOR 时间 (月) (95% CI)	NE (NE, NE)	6.3 (4.9, NE)
范围 (月)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
¹ 按地理区域 (除日本以外的亚洲国家或世界其他地区)、大血管侵犯和/或肝外扩散现象 (存在或不存在) 和基线 AFP 水平 (<400 或 ≥400 ng/mL) 分层		
² 根据双侧分层 log-rank 检验; 根据使用 OBF 方法的 161/312=52% 信息, 与显著性水平 0.004 (双侧) 相比		
³ 根据独立的放射学审查		

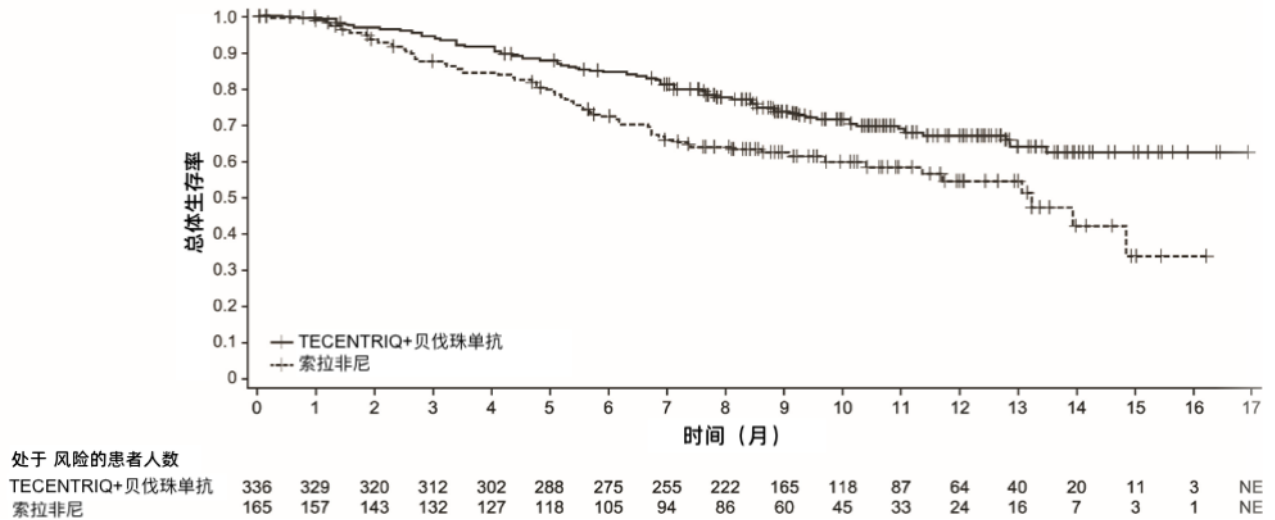
⁴ 根据双侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验

⁵ 确认缓解

+ 表示删失值

CI=置信区间；HCC mRECIST = 改良的肝细胞癌 RECIST 评估；NE = 不可估计；RECIST 1.1 = 实体瘤疗效评价标准 v1.1

图 7：IMbrave150 研究中的总生存期 Kaplan-Meier 曲线图



探索性分析表明，与第 6 周治疗中出现 ADA 检测呈阴性的患者 (80%) 相比，第 6 周 ADA 阳性患者 (20%) 的亚群似乎有更低的疗效 (对 OS 的影响) [请参见临床研究 (12.6)]。与接受索拉非尼治疗的患者相比，第 6 周 ADA 阳性的患者似乎有相似的有效性。在一项探索性分析中进行逆概率加权，以比较 TECENTRIQ 和贝伐珠单抗组与索拉非尼组内 ADA 阳性患者和 ADA 阴性患者。逆概率加权因素包括：最长肿瘤大小 (BSLD) 的基线总和、基线 ECOG、基线白蛋白、基线 LDH、性别、年龄、种族、地区、体重、中性粒细胞与淋巴细胞比、AFP (<400 ng/mL 或 ≥400 ng/mL)、转移部位数、进入研究时 MVI 和/或 EHS 存在性、病因 (HBV、HCV 或非病毒性) 和 Child-Pugh 评分 (A5 或 A6)。将 TECENTRIQ 和贝伐珠单抗组内 ADA 阳性亚组与索拉非尼对照组进行比较的 OS 风险比为 0.93 (95% CI : 0.57, 1.53)。将 ADA 阴性亚组与索拉非尼对照组进行比较的 OS 风险比为 0.39 (95% CI : 0.26, 0.60)。

14.4 黑色素瘤

在一项双盲、随机 (1:1)、安慰剂对照、多中心试验 IMspire150 (NCT02908672) 中，评估 TECENTRIQ 与 考比替尼和维莫非尼联合用药在 514 例患者治疗中的有效性。按照地理区域 (北美洲或 欧洲或 澳大利亚、新西兰及其他国家/地区) 和基线乳酸脱氢酶 (LDH) [小于或等于正常值上限 (ULN) 或大于 ULN] 进行随机化分层。符合条件的患者是指，患有既往未经治疗的不可切除或转移性的 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤 (通过当地可用的测试检测到并由 FoundationOne™ 测定集中确认) 的患者。排除具有下列特征的患者：有自身免疫性疾病史，在随机化前 28 天内接种过减毒活疫苗；在随机化前 4 周内接受过全身免疫刺激药物或在随机化前 2 周内接受过全身免疫抑制药物以及活动性或未治疗的 CNS 转移。

在患者完成一个治疗周期 (28 天)，即口服考比替尼 60 mg 每日一次 (服药 21 天，停药 7 天) 并口服维莫非尼 960 mg 每日两次 (第 1-21 天)，然后口服维莫非尼 720 mg 每日

两次（第 22-28 天）之后，开始 TECENTRIQ 给药。患者接受每 2 周一次 TECENTRIQ 静脉输注（至少持续 60 分钟）与口服考比替尼 60 mg 每日一次和口服维莫非尼 720 mg 每日两次联合用药治疗，或接受安慰剂与口服考比替尼 60 mg 每日一次和口服维莫非尼 960 mg 每日两次联合用药治疗。治疗一直持续到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。疾病进展时没有交叉。前 24 周内每 8 周（± 1 周）进行肿瘤评估，之后每 12 周（± 1 周）一次。

主要有效性结果指标是研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期 (PFS)。其他有效性结果指标包括通过独立的中央审查评估的 PFS 以及研究者评估的 ORR、OS 和 DOR。

研究人群的中位年龄为 54 岁（范围：22 至 88 岁），58% 的患者为男性，95% 为白人，基线 ECOG 体力状态评分为 0 (77%) 或 1 (23%)，33% 有 LDH 升高，94% 有转移性疾病，60% 为 IV 期 (M1C)，56% 有三个以下转移部位（基线时），3% 既往接受过脑转移治疗，30% 有肝转移（在基线），且 14% 既往接受过全身性辅助治疗。根据中心检测，74% 确定存在 V600E 突变，11% 存在 V600K 突变，1% 存在 V600D 或 V600R 突变。

有效性结果如表 29 和图 8 所示。患者的中位生存随访时间为 18.9 个月。

表 29 : IMspire150 研究中的有效性结果

	TECENTRIQ + 考比替尼 + 维莫非尼 N=256	安慰剂 + 考比替尼 + 维莫非尼 N=258
无进展生存期¹		
事件数 (%)	148 (58)	179 (69)
中位持续时间 (月)	15.1	10.6
(95% CI)	(11.4, 18.4)	(9.3, 12.7)
风险比 ² (95% CI)	0.78 (0.63, 0.97)	
p 值 ³	0.0249	
总缓解率^{1,4}		
缓解者数量 (%)	170 (66)	168 (65)
(95% CI)	(60, 72)	(59, 71)
完全缓解的患者数 (%)	41 (16)	46 (18)
部分缓解的患者数 (%)	129 (50)	122 (47)
缓解持续时间^{1,4}	n=170	n=168
中位持续时间 (月)	20.4	12.5
(95% CI)	(15.1, NE)	(10.7, 16.6)

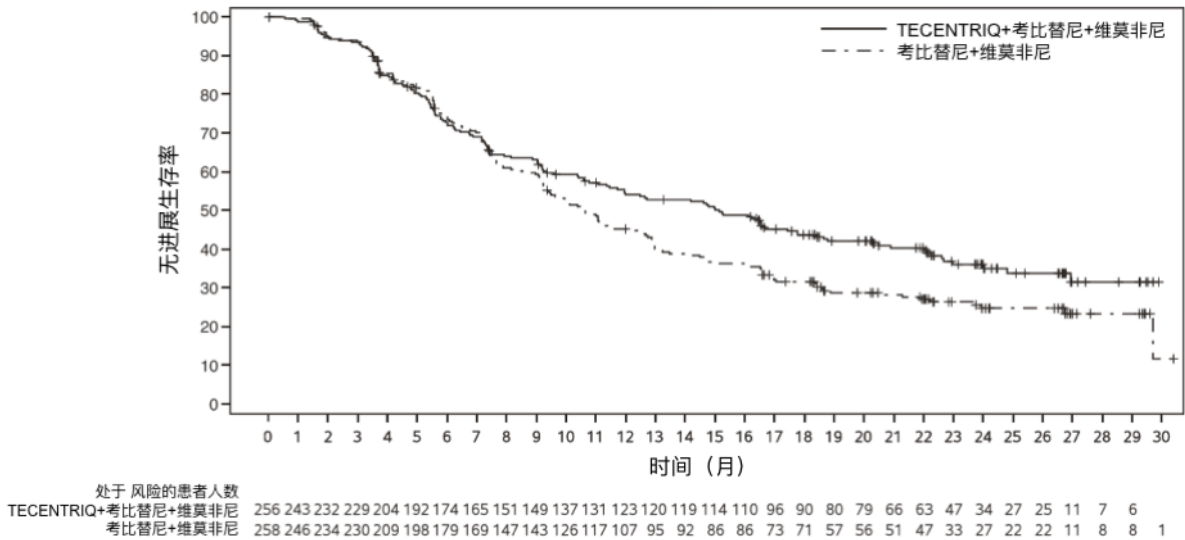
¹ 由研究者评估确定（根据 RECIST v1.1（实体瘤疗效评价标准 v1.1），CI = 置信区间

² 按基线 LDH 分层

³ 根据分层 log-rank 检验

⁴ 确认缓解

图 8 : IMspire150 研究中的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线图



初步分析 PFS 时，在预先规定的分析中，OS 数据不成熟。TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药组内中位 OS 时间为 28.8 个月，死亡数为 93 (36%)，安慰剂与考比替尼和维莫非尼组为 25.1 个月，死亡数为 112 (43%)。OS 的风险比为 0.85 (95% CI : 0.64, 1.11)，p 值为 0.2310。

14.5 腺泡状软组织肉瘤 (ASPS)

在 49 例患有不可切除或转移性 ASPS 的成人和 2 岁 (含) 以上儿童患者参与的 ML39345 (NCT03141684) 研究中，评估 TECENTRIQ 在这些患者治疗中的有效性。符合条件的患者是指，患有组织学或细胞学确诊的手术无法治愈的 ASPS 且 ECOG 体力状态评分 ≤ 2 的患者。

排除具有下列特征的患者：有已知原发性中枢神经系统 (CNS) 恶性肿瘤或症状性 CNS 转移，有自身免疫性疾病史，已知临床显著性肝病，或通过胸部计算机断层扫描 (CT) 检查出特发性肺纤维化、肺炎、机化性肺炎病史或活动性肺炎的证据。

成人患者接受 1200 mg 静脉输注，儿童患者接受 15 mg/kg (最多 1200 mg) 静脉输注，每 21 天一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性为止。

主要有效性结果是独立审查委员会根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 评估的总缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR)。

共有 49 例患者参与研究。患者的中位年龄为 31 岁 (范围：12-70 岁)；2% 的成人患者 (n=47) 为 ≥ 65 岁，儿童患者 (n=2) 为 ≥ 12 岁；51% 的患者是女性，55% 为白人，29% 为黑人或非裔美国人，10% 为亚洲人；53% 的 ECOG 体力状态评分为 0，45% 的 ECOG 体力状态评分为 1。所有患者既往接受过 ASPS 手术治疗，55% 既往至少接受过一线 ASPS 治疗；55% 接受过放疗，53% 接受过化疗。在初步诊断时报告分期的患者中，所有患者均为 IV 期。

此项研究的有效性结果如表 30 所示。

表 30 : ML39345 研究中的有效性结果

终点	所有患者 (N=49)
总缓解率 (95% CI)^a	24% (13, 39)
完全缓解的患者数	0
部分缓解的患者数 (%)	12 (24)
缓解持续时间	
中位持续时间 (月)	NE
(95% CI)	(17.0, NE)
范围	1+, 41+
缓解持久性	
≥6 个月的患者数 (%)	8 (67%)
≥12 个月的患者数 (%)	5 (42%)

CI : 置信区间, N : 患者数, + : 删失

^a 95% CI 基于 Clopper-Pearson 精确方法。

16 包装/储存和处理方式

TECENTRIQ 注射液是一种无菌、不含防腐剂、无色至浅黄色的静脉输注溶液，包装规格为一盒内含一只 840 mg/14 mL 单剂量小瓶 (NDC 50242-918-01) 或一只 1200 mg/20 mL 单剂量小瓶 (NDC 50242-917-01)。

药瓶应在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 条件下冷藏下，使用原包装盒避光存放。不得冷冻。不得摇晃。

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者标签（用药指南）。

免疫介导性不良反应

告知患者可能需要皮质类固醇治疗和 TECENTRIQ 给药中断或停止的免疫介导性不良反应的风险，包括：

- 肺炎：如有任何新出现的或变严重的咳嗽、胸痛或呼吸急促情况，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。
- 结肠炎：如有腹泻、便血或粘液或严重腹痛情况，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。
- 肝炎：如有黄疸、严重恶心或呕吐、腹部右侧疼痛、嗜睡或容易瘀伤或出血情况，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。
- 内分泌疾病：如有垂体炎、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全或 1 型糖尿病（包括糖尿病酮症酸中毒）的体征或症状，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。
- 肾炎：如有盆腔疼痛、尿频或异常肿胀情况，建议患者立即联系医疗服务提供商。 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。
- 皮肤不良反应：如有全身性皮炎、皮疹或疼痛的皮肤和粘膜病变情况，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。

- 其他免疫介导性不良反应：如有其他潜在免疫介导性不良反应的体征或症状，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.1)]。

输液相关反应

如有输液相关反应的体征或症状，建议患者立即联系医疗服务提供商 [请参见警告与注意事项 (5.2)]。

使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后同种异基因 HSCT 并发症

密切监测患者发生移植相关并发症的证据，并及时介入治疗。考虑患者在同种异基因 HSCT 之前或之后接受 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗的获益与风险 [请参见警告与注意事项 (5.3)]。

胚胎-胎儿毒性

向育龄期女性告知 TECENTRIQ 可能对胎儿造成伤害，并向医疗服务提供商告知她们已知或疑似怀孕 [请参见警告与注意事项 (5.4) 和特殊人群用药(8.1 和 8.3)]。

建议育龄期女性在接受 TECENTRIQ 治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内采取有效的避孕措施 [请参见特殊人群用药 (8.3)]。

哺乳期

建议女性患者在接受 TECENTRIQ 治疗期间和最后一次给药后至少 5 个月不要母乳喂养 [请参见特殊人群用药 (8.2)]。

制造商：

Genentech, Inc.

罗氏集团子公司

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

美国许可证号：1048

TECENTRIQ 是 Genentech, Inc. 的注册商标。

©2024 Genentech, Inc.

用药指南
TECENTRIQ® (te-SEN-trik)
(阿替利珠单抗)
注射液

关于 TECENTRIQ，我应该知道的最重要信息是什么？

TECENTRIQ 是一种可通过作用于免疫系统治疗某些癌症的药物。TECENTRIQ 可让人的免疫系统攻击身体任何部位的正常器官和组织，并可能影响它们的功能。以下问题有时会变得严重或危及生命，并可能导致死亡。在以下问题中，可能有多问题同时发生。在治疗期间的任何时候，甚至是在治疗结束之后，都可能发生以下问题。

如有任何新出现的或变严重的体征或症状，立即致电联系或咨询医疗服务提供商，这些体征或症状包括：

肺部问题。

- 咳嗽
- 呼吸急促
- 胸痛

肠道问题。

- 腹泻（稀便）或排便异常频繁
- 大便呈黑色、柏油状、粘稠或有血或粘液
- 严重的胃部（腹部）疼痛或压痛

肝脏问题。

- 皮肤或眼白发黄
- 严重恶心或呕吐
- 胃部右侧（腹部）疼痛
- 深色尿液（茶色）
- 异常容易出血或瘀伤

激素腺问题。

- 持续性头痛或异常头痛
- 眼睛对光敏感
- 眼睛问题
- 心跳加快
- 出汗增多
- 极度疲劳
- 体重增加或减轻
- 感觉异常饿或渴
- 排尿异常频繁
- 脱发
- 感觉冷
- 便秘
- 声音变得低沉
- 头晕或昏厥
- 情绪或行为改变，例如性欲减退、易怒或健忘

肾脏问题。

- 尿量减少
- 尿液带血
- 脚踝肿胀
- 食欲不振

皮肤问题。

- 皮疹
- 瘙痒
- 皮肤起泡或脱落
- 口鼻、喉咙或生殖器部位疼痛性疱疹或溃疡
- 发烧或流感样症状
- 淋巴结肿大

其他器官也可能出现问题。

这些没有包括可能伴随 TECENTRIQ 发生的免疫系统问题的所有体征和症状。如有任何新出现的或变严重的体征或症状，立即致电联系或咨询医疗服务提供商，这些体征或症状包括：

- 胸痛、心律不齐、呼吸急促或脚踝肿胀
- 意识模糊、嗜睡、记忆问题、情绪或行为改变、颈部僵硬、平衡问题、手臂或腿部刺痛或麻木
- 复视、视力模糊、对光敏感、眼痛、视力改变
- 持续或严重的肌肉疼痛或虚弱，肌肉痉挛
- 低红细胞、瘀伤

输液反应有时可能很严重或危及生命。输液反应的体征和症状可能包括：

- 寒战或颤抖
- 瘙痒或皮疹
- 发红
- 呼吸急促或喘息
- 头晕
- 失去意识
- 发烧
- 背部或颈部疼痛

在接受过使用供体干细胞（同种异体）的骨髓（干细胞）移植的患者中出现的并发症，包括移植物抗宿主病 (GVHD)。这些并发症可能很严重，并可能导致死亡。如果您在接受 TECENTRIQ 治疗之前或之后接受移植，可能会发生这些并发症。您的医疗服务提供者会监测您的这些并发症。

立即接受治疗可能有助于防止这些问题变得更加严重。

您的医疗服务提供者将在您接受 TECENTRIQ 治疗期间检查您是否有这些问题。您的医疗服务提供者可能会向您给予皮质类固醇或激素替代药物治疗。如果您有严重的副作用，您的医疗服务提供者也可能需要推迟或完全停止 TECENTRIQ 治疗。

什么是 TECENTRIQ ?

TECENTRIQ 是一种处方药，用于治疗患有以下疾病的成人患者：

- **非小细胞肺癌 (NSCLC)。**
 - **TECENTRIQ 单药可用于治疗肺癌：**
 - 在患者通过手术切除肿瘤并接受铂类化疗后，有助于预防肺癌复发，且
 - 患有 2 期至 3A 期 NSCLC（有关这些分期的含义，请咨询医疗服务提供者），且
 - 癌症检测呈“PD-L1”阳性。
 - **TECENTRIQ 单药可用于以下肺癌的一线治疗：**
 - 已经扩散或生长，且
 - 癌症检测呈“高 PD-L1”阳性，且
 - 肿瘤没有异常的“EGFR”或“ALK”基因
 - **TECENTRIQ 与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合用药可用于以下肺癌的一线治疗：**
 - 已经扩散或生长，且
 - 属于“非鳞状 NSCLC”类型，且
 - 肿瘤没有异常的“EGFR”或“ALK”基因
 - **TECENTRIQ 与白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合用药可用于以下肺癌的一线治疗：**
 - 已经扩散或生长，且
 - 属于“非鳞状 NSCLC”类型，且
 - 肿瘤没有异常的“EGFR”或“ALK”基因
 - **TECENTRIQ 单药可用于治疗以下肺癌：**
 - 已经扩散或生长，且
 - 接受过含铂药物化疗，但它并未起效或不再有效。
 - 如果肿瘤有异常的“EGFR”或“ALK”基因，患者还应该接受过 FDA 针对具有这些异常基因的肿瘤批准的疗法，但它并未起效或不再有效。
- **患有小细胞肺癌 (SCLC) 的成人患者。TECENTRIQ 与化疗药物卡铂和依托泊苷联合用药可用于以下肺癌的一线治疗：**
 - 属于“广泛期 SCLC”类型，这意味着它已经扩散或生长。
- **患有肝细胞癌 (HCC) 的成人患者。TECENTRIQ 与贝伐珠单抗联合用药可用于治疗以下肝癌：**
 - 已扩散或无法通过手术切除，且
 - 未接受过其他药物（口服或静脉注射 (IV)）治疗癌症。
- **患有一种称为黑色素瘤的皮肤癌的成人患者。TECENTRIQ 与考比替尼和维莫非尼联合用药可用于治疗以下黑色素瘤：**
 - 已扩散到身体的其他部位或无法通过手术切除，且
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因。您的医疗服务提供者会做检测，以确保这种 TECENTRIQ 联合用药适合您。
- **患有一种称为腺泡状软组织肉瘤 (ASPS) 的软组织肿瘤（癌症）的成人和 2 岁（含）以上儿童患者。TECENTRIQ 可用于治疗以下肉瘤：**
 - 已扩散到身体的其他部位或无法通过手术切除。

以下患者用药情况下，目前尚不清楚 TECENTRIQ 是否安全有效：

- 治疗 2 岁以下儿童 ASPS。
- 治疗儿童 NSCLC、SCLC、HCC 或黑色素瘤。

在接受 **TECENTRIQ** 治疗之前，请向您的医疗服务提供商告知您的所有病情，包括您是否：

- 有免疫系统问题，例如克罗恩病、溃疡性结肠炎或狼疮
- 接受过器官移植
- 已接受或计划接受使用供体干细胞（同种异体）的干细胞移植
- 接受过胸部放疗
- 患有影响神经系统的疾病，例如重症肌无力或格林-巴利综合征
- 怀孕或计划怀孕。**TECENTRIQ** 可能对胎儿造成伤害。如果您已怀孕或认为您可能在接受 **TECENTRIQ** 治疗期间怀孕，立即告知医疗服务提供商。

能够怀孕的女性：

- 在开始接受 **TECENTRIQ** 治疗之前，医疗服务提供商应做妊娠检查。
- 在接受 **TECENTRIQ** 治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内，应采取有效的避孕措施。
- 正在母乳喂养或计划母乳喂养。目前尚不清楚 **TECENTRIQ** 药物成分是否会进入母乳。在接受 **TECENTRIQ** 治疗期间和最后一次给药后至少 5 个月不要母乳喂养。

向您的医疗服务提供商告知您服用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。

TECENTRIQ 如何用药？

- 医疗服务提供商将以静脉注射 (IV) 方式进行 **TECENTRIQ** 给药（至少持续 30 到 60 分钟）。
- **TECENTRIQ** 通常是每 2 周、每 3 周或每 4 周给药一次。
- 医疗服务提供商会确定患者需要多少次治疗。
- 医疗服务提供商将测试患者的血液，以检查是否有某些副作用。
- 为了治疗一种称为黑色素瘤的皮肤癌，医疗服务提供商还会开出考比替尼和维莫非尼处方。完全按照医疗服务提供商开出的处方服用考比替尼和维莫非尼。
- 如果您错过任何预约，请尽快致电联系医疗服务提供商重新安排预约。

TECENTRIQ 可能有哪些副作用？

TECENTRIQ 可导致严重的副作用，其中包括：

- 请参见“关于 **TECENTRIQ**，我应该知道的最重要信息是什么？”部分

TECENTRIQ 单药最常见的副作用包括：

- 感到疲劳或虚弱
- 食欲下降
- 恶心
- 咳嗽
- 呼吸急促

治疗肺癌时，**TECENTRIQ** 与其他抗癌药物联合用药最常见的副作用包括：

- 感到疲劳或虚弱
- 恶心
- 脱发
- 便秘
- 腹泻
- 食欲下降

治疗肝癌时，**TECENTRIQ** 与贝伐珠单抗联合用药最常见的副作用包括：

- 高血压
- 感到疲劳或虚弱
- 尿液中蛋白质过多

治疗黑色素瘤时，**TECENTRIQ** 与考比替尼和维莫非尼联合用药最常见的副作用包括：

- 皮疹
- 关节、肌肉或骨骼疼痛
- 感到疲劳或虚弱
- 肝损伤
- 发烧
- 恶心
- 瘙痒
- 腿部或手臂肿胀
- 口腔肿胀（有时伴有溃疡）
- 甲状腺激素水平低
- 晒伤或对太阳敏感

TECENTRIQ 可导致女性生育问题，从而影响生育能力。如果您对生育力有顾虑，请咨询您的医疗服务提供商。

这些并不是 **TECENTRIQ** 所有可能的副作用。

致电联系您的医生获取有关副作用的医疗建议。您可致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

有关安全有效使用 **TECENTRIQ 的一般信息。**

有时，开药是为了用药指南中列出的目的之外的目的。有关专为医疗专业人士编写的 **TECENTRIQ** 的信息，请咨询药剂师或医疗服务提供商。

TECENTRIQ 的成分是什么？

活性成分：阿替利珠单抗

非活性成分：冰醋酸、L-组氨酸、聚山梨酯 20 和蔗糖

制造商：Genentech, Inc., 罗氏集团子公司, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 USA

美国许可证号：1048 TECENTRIQ 是 Genentech, Inc. 的注册商标。

如需更多信息，请致电 1-844-832-3687 或访问 www.TECENTRIQ.com。

本用药指南已获美国食品药品监督管理局批准。

修订日期：2022 年 12 月