

核准日期：2021年12月20日

修改日期：2022年01月12日

2022年05月31日

舒格利单抗注射液说明书

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：舒格利单抗注射液

商品名称：择捷美®（Cejemly®）

英文名称：Sugemalimab Injection

汉语拼音：Shugeli Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：舒格利单抗（全人源抗程序性死亡配体-1单克隆抗体）。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、甘露醇、氯化钠、聚山梨酯80 (II)。

【性状】

无色或淡黄色澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

非小细胞肺癌：

1、 联合治疗

本品联合培美曲塞和卡铂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）阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

本品联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

2、 单药治疗

本品用于在接受铂类药物为基础的同步或序贯化疗后未出现疾病进展的、不可切除、III期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

【规格】

600 mg（20.0 ml）/瓶。

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量

本品推荐剂量为1200 mg /次，静脉输注每3周给药1次，每次输注时间为60分钟或以上，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。如用于巩固治疗，本品治疗最长不超过24个月。

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

表1. 推荐的舒格利单抗治疗调整方案

| 免疫相关不良反应 | 严重程度 | 治疗调整 |
|----------|---|--------------------|
| 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 |
| 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级或复发性3级 | 永久停药 |
| 肝炎 | 2级，天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）在3-5倍正常值上限（ULN）或总胆红素（TBIL）在1.5-3倍ULN | 暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级 |
| | 3级或4级，AST或ALT>5倍ULN，或TBIL>3倍ULN | 永久停药 |
| 肾炎 | 2级血肌酐升高 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级 |
| | 3级或4级血肌酐升高 | 永久停药 |
| 内分泌疾病 | 症状性2级或3级甲状腺功能减退、2级或3级甲状腺功能亢进、2级或3级垂体炎、2级肾上腺功能不全、3级高血糖症或1型糖尿病 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级 |

| 免疫相关不良反应 | 严重程度 | 治疗调整 |
|---------------|--|------------------------------|
| | 4级甲状腺功能减退 4级甲状腺功能亢进 4级垂体炎 3级或4级肾上腺功能不全 4级高血糖症或1型糖尿病 | 永久停药 |
| 皮肤不良反应 | 3级 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级 |
| | 4级，史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN） | 永久停药 |
| 其他免疫相关不良反应 | 2级胰腺炎 ¹ 2级心肌炎 ² 其他2级或3级首次发生的免疫相关不良反应根据反应的严重程度和类型 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0-1级 |
| | 3级或4级胰腺炎 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不良反应 | 永久停药 |
| 复发的不良反应 | 复发性3级或4级（内分泌疾病除外） | 永久停药 |
| 持续的不良反应 | 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≤10mg/天强的松等效剂量 | 永久停药 |
| 输液相关反应 | 严重程度 | 治疗调整 |
| 输液相关反应 | 2级 | 降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察 |
| | 3级或4级 | 永久停药 |

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

1 无症状的胰腺炎或单纯的胰酶/脂肪酶升高建议继续临床监查，但无需暂停给药。

2 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

目前本品尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整。

肾功能不全

目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度或中度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，基于群体药代动力学结果（参见【药

代动力学】），如需使用，无需进行剂量调整。

儿童人群

本品尚无在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

老年人群

老年（≥65岁）与年轻患者（<65岁）在安全性或有效性上未出现总体的差异。无需在这一人群中进行剂量调整。

给药方法

本品应该由专业卫生人员采用无菌技术稀释后才可输注。本品须采用静脉输注的方式给药，输注应在60分钟或以上完成。

使用、处理、处置的特殊说明：

- 禁止静脉内推注或快速注射（Bolus）。
- 药物配置前确保药物溶液是澄清、透明、无肉眼可见微粒。
- 以注射器抽取舒格利单抗注射液，注射液体积一共 40 mL（20 mL/瓶：2 瓶）。注入至 250 mL 生理盐水（0.9%氯化钠溶液）静脉输液袋中。
- 混合时轻轻颠倒混匀，禁止震摇。
- 输注时间应不低于 60 分钟，若出现 1-2 级输液反应，可暂停输液或适当延长输液时间，出现 3 级及以上输液反应立即停止输液并予以对症处理。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 建议药物应在配制完成后立即给予患者，以避免配制好的药物暴露于室温超过推荐的 6 小时限制。其中，6 小时的时间限制包括药物室温贮存、静脉输液袋中输注液贮存和输注持续时间。如果需要推迟使用配制好的药物，则可将其置于 2~8°C 冰箱中，不超过 24 小时。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能与舒格利单抗相关的不良反应及其近似的发生率。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

舒格利单抗的安全性数据来自于6项临床研究共计813例接受舒格利单抗单药治疗及联合含铂化疗治疗的患者。舒格利单抗单药治疗临床研究为5项，共计493例患者，其中包括CS1001-301研究：255例非小细胞肺癌患者。舒格利单抗联合含铂化疗治疗的临床研究1项：CS1001-302，为非小细胞肺癌患者（N=320）。上述研究中813例患者接受的舒格利单抗用药均为1200 mg固定剂量每3周一次。

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中所有级别的不良反应发生率为79.1%，最常见（发生率 $\geq 10\%$ ）的不良反应包括：贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能减退症、发热、肺部炎症、蛋白尿、皮疹、高血糖症。3级及以上不良反应发生率为14.8%，其中发生率 $> 1\%$ 的包括：贫血、肺部炎症、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、低钠血症、皮疹。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中所有级别的不良反应发生率为79.1%，最常见（发生率 $\geq 10\%$ ）的不良反应包括：天门冬氨酸氨基转移酶升高、皮疹、高血糖症、骨骼肌肉疼痛、腹痛、低钠血症、疲乏。3级及以上不良反应发生率为12.8%，其中发生率 $> 1\%$ 的包括：低钠血症、高甘油三酯血症、肝功能异常、高血糖症和糖尿病。

不良反应汇总表

表 2 列出了舒格利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不良反应。已知的单独使用舒格利单抗或化学疗法发生的不良反应可能在这些药物联合治疗期间发生，即使这些反应未在联合治疗的临床试验中报道。按照系统器官分类和发生频率列出这些反应。发生频率定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ），偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ），十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。在每个发生频率分组内，不良反应按首选术语的频率降序排列。

表 2. 接受舒格利单抗治疗的患者的不良反应*

| | 单药治疗 | 联合含铂化疗 |
|------------------|-----------------------------|-----------------|
| 血液和淋巴系统疾病 | | |
| 十分常见 | 贫血 | |
| 免疫系统疾病 | | |
| 常见 | | 速发严重过敏反应，输液相关反应 |
| 偶见 | 超敏反应，输液相关反应，抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎 | |
| 内分泌疾病 | | |

| | 单药治疗 | 联合含铂化疗 |
|-----------------------|--|--|
| 十分常见 | 甲状腺功能减退症 | |
| 常见 | 甲状腺功能亢进症 | 甲状腺功能减退症，甲状腺功能亢进症 |
| 偶见 | | 免疫介导性甲状腺炎 |
| 代谢及营养类疾病 | | |
| 十分常见 | 高血糖症 ^a | 低钠血症，高血糖症 ^a |
| 常见 | 高胆固醇血症 ^b ，低钠血症，高甘油三酯血症，高脂血症 | 高胆固醇血症，低钙血症 ^c ，高甘油三酯血症 ^d ，低氯血症 ^e ，高尿酸血症 ^f ，低镁血症，糖尿病 ^g ，高脂血症 |
| 偶见 | | 血脂异常 |
| 神经系统疾病 | | |
| 常见 | | 感觉减退 ^h ，周围神经病 |
| 心脏疾病 | | |
| 常见 | 心肌炎 ⁱ | |
| 偶见 | | 自身免疫性心肌炎 |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病 | | |
| 十分常见 | 肺部炎症 ^j | |
| 常见 | | 肺部炎症 ^j |
| 胃肠道系统疾病 | | |
| 十分常见 | | 腹痛 ^k |
| 常见 | 腹泻，口腔溃疡 | 口腔溃疡 |
| 偶见 | | 口干，胰腺炎，直肠炎 |
| 肝胆系统疾病 | | |
| 常见 | 肝功能异常 | 肝功能异常 |
| 偶见 | 免疫介导的肝炎 | 免疫介导性肝脏疾病 ^l ，肝损伤 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | | |
| 十分常见 | 皮疹 ^m | 皮疹 ^m |
| 常见 | 瘙痒症 | |
| 偶见 | 丘疹，药疹 | |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | | |
| 十分常见 | | 骨骼肌肉疼痛 ⁿ |
| 常见 | 关节痛，肌痛，肌炎 ^o | |
| 偶见 | 免疫介导性关节炎 | 免疫介导性关节炎 |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | | |
| 十分常见 | 蛋白尿 ^p | |
| 常见 | | 蛋白尿，肾功能损害 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | | |
| 十分常见 | 发热 | 疲乏 |
| 常见 | 疲乏 | 流感样疾病，外周肿胀 |
| 各类检查 | | |
| 十分常见 | 丙氨酸氨基转移酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高 | 天门冬氨酸氨基转移酶升高 |
| 常见 | 血胆红素升高，γ-谷氨酰转移酶升高，血促甲状腺激素升高，结合胆红素升高，血肌酸磷酸激酶升高 ^q ，血促甲状腺激素降低，游离甲状腺素降低，游离三碘甲状腺原氨酸升高，淀粉酶升高，游离三碘甲状腺原氨酸降低 | 血碱性磷酸酶升高，转氨酶升高，血促甲状腺激素降低，结合胆红素升高，血非结合胆红素升高，游离三碘甲状腺原氨酸升高，淀粉酶升高，高密度脂蛋白降低，游离甲状腺素升高 |
| 偶见 | 血非结合胆红素升高，游离甲状腺素升高，血促皮质激素减少，肌钙蛋白 T 升高 | 脂肪酶升高，肌钙蛋白 T 升高，游离甲状腺素降低，血肌酸磷酸激酶 MB 升高 |

*表 2 所示的不良反应发生频率可能不完全归因于舒格利单抗，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。

- a. 高血糖症（高血糖症、血葡萄糖升高）
- b. 高胆固醇血症（高胆固醇血症、血胆固醇升高）
- c. 低钙血症（低钙血症、血钙降低）
- d. 高甘油三酯血症（高甘油三酯血症、血甘油三酯升高）
- e. 低氯血症（低氯血症、血氯化物降低）
- f. 高尿酸血症（高尿酸血症、血尿酸升高）
- g. 糖尿病（糖尿病、2型糖尿病）
- h. 感觉减退（感觉减退、感觉缺失）
- i. 心肌炎（心肌炎、免疫介导性心肌炎）
- j. 肺部炎症（肺部炎症、免疫介导性肺炎、间质性肺疾病）
- k. 腹痛（腹痛、上腹痛、腹胀、腹部不适）
- l. 免疫介导性肝脏疾病（免疫介导性肝脏疾病、免疫介导的肝炎）
- m. 皮疹（皮疹、皮炎、痤疮样皮炎、红斑、免疫介导性皮炎、斑丘疹、荨麻疹、红斑性发疹、自身免疫性皮炎、瘙痒性皮炎）
- n. 骨骼肌肉疼痛（骨骼肌肉疼痛、骨痛、肌痛）
- o. 肌炎（肌炎、免疫介导性肌炎）
- p. 蛋白尿（蛋白尿、尿蛋白检出）
- q. 血肌酸磷酸激酶升高（血肌酸磷酸激酶升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高）

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述的6项临床研究共计813例患者的免疫相关不良反应数据。免疫相关不良反应管理指南详见【注意事项】。

免疫相关性肺炎

在开放标签研究中接受舒格利单抗单药治疗的238例患者中，总计3例（1.3%）患者报告了免疫相关性肺炎。其中2级为1例（0.4%），3级为2例（0.8%）。至首例事件发生的中位时间为126.0天（范围：72-342天），中位持续时间尚未达到（范围：2-511天）。1例（0.4%）患者终止治疗，1例（0.4%）患者暂停给药。2例（0.8%）患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）系统性皮质类固醇治疗。3例患者中，有1例患者病情缓解。

在安慰剂对照III期研究（该研究的所有患者在入组前均接受过放化疗）中接受舒格利单抗单药治疗的255例患者中，总计41例（16.1%）患者发生了免疫相关性肺炎（安慰剂组中有9例 [7.1%]，3级为1例，其余均为1-2级），3级为4例（1.6%），4级为2例（0.8%），5级为1例（0.4%），其余均为1-2级。至首例事件发生的中位时间为117.6天（范围：3-490天），中位持续时间为446.0天（范围：8⁺-845⁺天）。13例（5.1%）患者终止治疗，19例（7.5%）患者暂停给药。31例（12.2%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，27例（10.6%）患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。41例患者中，有15例患者病情已恢复，14例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计4例（1.3%）患者发生了免疫相关性肺炎，2级为2例（0.6%），3级为1例（0.3%），5级为1例（0.3%）。至首例事件发生的中位时间为84.5天（范围：78-165天），中位持续时间为113.0天（范围：18-122天）。3例（0.9%）患者终止治疗，2例（0.6%）患者暂停给药。4例患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。其中2例患者病情已恢复，1例患者病情缓解。

免疫相关性肝炎

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计5例（1.0%）患者发生了免疫相关性肝炎，2级为2例（0.4%），3级为3例（0.6%）。至首例事件发生的中位时间为84.0天（范围：22-190天），中位持续时间尚未达到（范围：38-331天）。1例（0.2%）患者终止治疗，1例（0.2%）患者暂停给药。3例（0.6%）患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。5例患者中，有2例患者病情已恢复，1例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计5例（1.6%）患者发生了免疫相关性肝炎，3级为4例（1.3%），4级为1例（0.3%）。至首例事件发生的中位时间为106.0天（范围：18-127天），中位持续时间未达到（范围：5-260天）。3例（0.9%）患者终止治疗，2例（0.6%）患者暂停给药。5例患者均接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。5例患者中，4例患者病情缓解。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能减退

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计80例（16.2%）患者发生了免疫相关性甲状腺功能减退，2级为25例（5.1%），3级为5例（1.0%），其余均为1级。至首例事件发生的中位时间为87.5天（范围：11-294天），中位持续时间176天（范围：8-722天）。1例（0.2%）患者终止治疗，10例（2%）患者暂停给药。39例（7.9%）患者接受了甲状腺激素替代治疗。80例患者中，有24例患者病情已恢复，1例患者缓解伴有后遗症，9例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计25例（7.8%）患者发生了免疫相关性甲状腺功能减退，1级为15例（4.7%），2级为10例（3.1%）。至首例事件发生的中位时间为91.0天（范围：19-214天），中位持续时间为143.0天（范围：7-336天）。4例（1.3%）患者暂停给药。25例患者中，有16例患者接受了甲状腺激素替代治疗。总计有6例患者的病情已恢复，10例患者病情缓解。

甲状腺功能亢进

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计56例（11.4%）患者发生了免疫相关性甲状腺功能减退，2级为8例（1.6%），3级为1例（0.2%），其余均为1级。至首例事件发生的中位时间为42.5天（范围：11-750天），中位持续时间43天（范围：10-665天）。3例（0.6%）患者暂停给药。9例（1.8%）患者接受了甲状腺激素替代治疗。56例患者中，有40例患者病情已恢复，2例患者缓解伴有后遗症，4例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计18例（5.6%）患者发生了免疫相关性甲状腺功能亢进，1级为17例（5.3%），2级为1例（0.3%）。至首例事件发生的中位时间为48.0天（范围：41-240天），中位持续时间为44.0天（范围：7-233天）。18例患者中，有3例患者接受了抗甲状腺药物治疗。总计14例患者的病情已恢复，2例患者病情缓解。

甲状腺炎

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计5例（1.0%）患者发生了免疫相关性甲状腺炎，均为1级。至首例事件发生的中位时间为42.0天（范围：40-176天），中位持续时间尚未达到（范围：22-246天）。2例（0.4%）患者接受了甲状腺药物治疗。5例患者中，有2例患者病情已恢复。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计2例（0.6%）患者发生了免疫相关性甲状腺炎，均为1级。至首例事件发生的中位时间为133.0天（范围：99-167天），中位持续时间未达到（范围：117-204天）。1例发生了免疫介导性甲状腺炎的患者在接受甲状腺治疗后，病情缓解，另1例发生了抗甲状腺抗体阳性的患者未接受甲状腺治疗，病情尚未缓解。

垂体炎

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计2例（0.4%）患者报告了免疫相关性垂体炎，均为1级。至首例事件发生的中位时间为168.0天（范围：42-294天），2例患者的垂体炎持续时间均为22.0天。无患者接受系统性皮质类固醇治疗，2例患者病情均已恢复。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，未发生免疫相关性垂体炎。

糖尿病

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计6例（1.2%）患者发生了免疫相关性糖尿病，1级为5例（1.0%），2级为1例（0.2%）。至首例事件发生的中位时间为116.0天（范围：20-411天），中位持续时间为104.0天（范围：21-367天）。6例患者均未接受降糖药物

治疗。6例患者中，有3例患者病情已恢复，1例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计2例（0.6%）患者发生了免疫相关性糖尿病，均为1级。至首例事件发生的中位时间为33.5天（范围：23-44天），中位持续时间为32.0天（范围：5-44天）。2例患者均未接受降糖药物治疗。1例患者的病情已恢复。

免疫相关性皮肤不良反应

非严重皮肤不良反应

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计19例（3.9%）患者发生了免疫相关性非严重皮肤不良反应，1级为14例（8%），2级为5例（1.0%）。至首例事件发生的中位时间为65.0天（范围：7-358天），中位持续时间为224.0天（范围：49-646天）。19例患者中，有12例患者病情已恢复，1例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计14例（4.4%）患者发生了免疫相关性非严重皮肤不良反应，1级为8例（2.5%），2级为6例（1.9%）。至首例事件发生的中位时间为21.0天（范围：6-284天），中位持续时间为12.0天（范围：4-113天）。2例（0.6%）患者暂停给药。6例患者接受了全身皮质类固醇治疗，1例患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。14例患者中，12例患者的病情已恢复，1例患者病情缓解。

严重皮肤不良反应

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计6例（1.2%）患者发生了免疫相关性严重皮肤不良反应，均为3级。至首例事件发生的中位时间为13.0天（范围：3-138天），中位持续时间为285.0天（范围：41-544天）。1例（0.2%）患者终止治疗，4例（0.8%）患者暂停给药。3例（0.6%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，2例（0.4%）患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。6例患者中，有4例患者病情已恢复。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计2例（0.6%）患者发生了免疫相关性严重皮肤不良反应（首选术语 PT：皮疹），均为3级事件。至首例事件发生的中位时间为38.5天（范围：19-58天），中位持续时间为19.0天（范围：12-26天）。2例（0.6%）患者均因严重皮肤不良反应而暂停给药。2例患者中，有1例患者接受了全身皮质类固醇治疗。2例患者病情均已恢复。

免疫相关性心肌炎

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计5例（1.0%）患者发生了免疫相关性心肌炎，1级为4例（0.8%），2级为1例（0.2%）。至首例事件发生的中位时间为137.0天（范围：22-251天），中位持续时间尚未达到（范围：8-369天）。1例（0.2%）患者终止治疗，2例（0.4%）患者暂停给药。5例（1.0%）患者均接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。5例患者中，有2例患者病情已恢复，1例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计1例（0.3%）患者发生了免疫相关性心肌炎，为2级事件。至事件发生的时间为63天，并因该事件暂停给药。该患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗，已降为1级。

免疫相关性肌炎

接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计5例（1.0%）患者发生了免疫相关性肌炎，1级为1例（0.2%），2级为3例（0.6%），4级为1例（0.2%）。至首例事件发生的中位时间为64.0天（范围：21-222天），中位持续时间尚未达到（范围：57-468天）。4例（0.8%）患者终止治疗。5例（1.0%）患者均接受了全身皮质类固醇治疗，3例（0.6%）患者接受了高剂量（每天 ≥ 40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。5例患者中，有2例患者病情已恢复，2例患者病情缓解。

接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，未发生免疫相关性肌炎。

其他免疫相关不良反应

小于 1%接受舒格利单抗单药治疗的患者发生以下免疫相关不良反应：

1 例 3 级，1 例 4 级免疫相关性全血细胞减少症/双系血细胞减少症

1 例 2 级免疫相关性结肠炎

1 例 4 级免疫相关性溶血性贫血

1 例 2 级免疫相关性关节炎

1 例 2 级免疫相关上消化道疾病

小于 1%接受舒格利单抗联合化疗的患者发生以下免疫相关不良反应：

1 例免疫相关性肾炎（3 级急性肾损伤）

1 例免疫相关性胰腺炎（4 级脂肪酶升高和 3 级淀粉酶升高）

1 例 2 级免疫相关性关节炎

本品未发生的其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的 (≤1%) 免疫相关性不良反应

血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综合征；

心脏器官疾病：心包炎、心肌梗死；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada disease)、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：脑炎、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、重症肌无力、肌无力综合征、神经麻痹、自身免疫性神经病变 (包括面部及外展神经麻痹)；

皮肤及皮下组织类疾病：Stevens-Johnson 综合征 (SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (TEN)、类天疱疮、银屑病、大疱性皮炎、多形性红斑、剥脱性皮炎；

血液及淋巴系统疾病：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)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。

输液相关反应

在接受舒格利单抗单药治疗的493例患者中，总计18例 (3.7%) 患者报告了输液相关反应。其中，在安慰剂对照研究中接受舒格利单抗单药治疗的255例患者中，总计有1例 (0.4%) 患者报告了输液相关反应，安慰剂组中有2例 (1.6%) 患者报告了输液相关反应。在接受舒格利单抗联合含铂化疗的320例患者中，总计14例 (4.4%) 患者报告了输液相关反应，安慰剂联合含铂化疗的159例患者中，总计有8例 (5.0%) 患者报告了输液相关反应。

【禁忌】

对【成份】所列的活性成份或任何辅料存在超敏反应的患者。

【注意事项】

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，可能累及任何组织器官。

对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。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、给予皮质类固醇治疗和/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1-2mg/kg/天强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤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级或4级免疫相关不良反应（内分泌疾病除外），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≤10mg/天强的松等效剂量，应永久停药。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肺炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎症状和体征，如呼吸困难、缺氧表现、咳嗽、胸痛等，以及放射学改变（例如局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）。疑似免疫相关性肺炎的病例应采用影像学、肺功能、动脉血氧饱和度等检查进行评估和确认，并排除感染、疾病相关等其他病因。对于2级免疫相关性肺炎的患者，应暂停本品治疗。对于3级或4级或复发性2级免疫相关性肺炎，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性结肠炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性结肠炎的报告（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，并排除感染和基础疾病相关性病因。对于2级或3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗。对于4级或复发性3级免疫相关性结肠炎，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时行影像学和/或内镜检查以确认。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肝炎的报告（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。给予皮质类固醇治疗[初始剂量为0.5-1 mg/kg/天（针对2级肝炎）和1-2 mg/kg/天（针对≥3级肝炎）泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量]，并根据肝酶升高的严重程度决定是暂时停药还是永久停药。对于2级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。对于3级或4级免疫相关性肝炎，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾炎报告（参见【不良反应】）。应定期（每个月）监测患者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。多数出现血清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。肾功能变化，排除肾功能损伤的其他病因。对于≥2级肾炎给予皮质类固醇（初始剂量为1-2 mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。2级血肌酐升高应暂停本品治疗。3级或4级血肌酐升高应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心肌炎

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

免疫相关性肌炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肌炎的报告（参见【不良反应】）。对于疑似免疫相关性肌炎，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。发生2-3级肌炎时，应暂停本品治疗至肌炎恢复至0-1级。发生4级肌炎时，应永久停止本品治疗，并给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。考虑监测肌酸激酶，必要时行肌活检等。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中有甲状腺功能紊乱的报告，包括甲状腺功能亢进，甲状腺功能减退，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症状和体征。对于症状性2级或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级或3级甲状腺功能亢进，应暂停本品治疗，并根据需要给予 β -受体阻滞剂、抗甲状腺药物治疗或糖皮质激素治疗。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停本品治疗并给予皮质类固醇治疗。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4级甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，须永久停止本品治疗。应持续监测甲状腺功能，确保恰当的治疗（参见【用法用量】）。

垂体炎

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

糖尿病

接受本品治疗的患者报告了高血糖症（参见【不良反应】）。应对患者的血糖水平或其他糖尿病症状和体征进行监测。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。3级高血糖症或1型糖尿病患者，应暂停本品，给予胰岛素替代治疗直至症状缓解。对于4级高血糖症或1型糖尿病患者，须永久停用本品。应持续监测血糖水平，确保适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应的报告（参见【不良反应】）。应监测患者的重度皮肤不良反应，并应排除其他病因。对于1级或2级皮疹，可继续本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生3级皮疹时应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生4级皮疹、确诊SJS或TEN时应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

其他免疫相关不良反应

在本品临床试验中，还在小于1%的患者中报告了包括胰腺炎、全血细胞减少/双系血细胞减少、溶血性贫血、关节炎、上消化道疾病的免疫相关不良反应（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发生率较低的其他免疫相关不良反应。

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

输液相关反应

在接受本品治疗的患者中有输液相关反应的报告（参见【不良反应】）。本品用药后需密切观察患者的症状和体征，包括寒战，发热，胸闷，瘙痒，皮疹，低血压等。出现2级输液相关反应时，应降低滴速或暂停给药，可考虑给予解热镇痛类抗炎药和抗组胺药治疗，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察。如果出现3级或4级输液相关反应，须立即停止输液并永久停止本品治疗，并给予适当的药物治疗（参见【用法用量】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

基于本品可能出现疲乏等不良反应（参见【不良反应】），建议患者在驾驶或操作机器期间慎用本品，直至确定本品不会对其产生不良影响。

配伍禁忌

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

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠女性使用本品的安全性数据。根据文献数据，在啮齿类动物模型中，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PD-L1信号通路可破坏母体对于胎仔的耐受性，增加胎仔流产的风险。已知人源性IgG可通过胎盘屏障，而本品属于IgG4类型的一种重组抗PD-L1完全人源化单克隆抗体，因此可能会通过母体被转运到发育中的胎儿体内。基于目前对于其作用机制的理解，PD-1/PD-L1阻断性抗体具有潜在的胚胎毒性，妊娠期暴露本品不仅可能会增加自然流产及胎儿死亡的风险，并且也可能

会增加胎儿发生免疫相关性疾病或者正常免疫应答被改变的风险。除非临床获益大于潜在风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌，以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。由于许多抗体可在人乳汁中分泌，人IgG也会分泌到母乳中，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6个月内停止哺乳。

避孕

育龄女性在接受舒格利单抗治疗期间，以及最后一次舒格利单抗给药后至少6个月内应采取有效避孕措施。

生育力

尚无关于舒格利单抗对于生育力潜在影响的临床数据，本品对男性和女性生育力的影响尚不明确。

【儿童用药】

舒格利单抗用于儿童和青少年(<18岁)的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

本品在813例接受舒格利单抗单药及联合含铂化疗治疗的临床研究人群中，≥65岁老年患者占226例（27.8%），其中>75岁老年患者共4例，临床研究中没有对该人群进行特殊剂量调整。

【药物相互作用】

舒格利单抗是一种全人源单克隆抗体，由于单克隆抗体不通过细胞色素CYP450酶或其他药物代谢酶代谢，也不主要以转运体介导的方式摄取和外排，所以合并使用对常见代谢酶或转运体的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学特征。

因可能影响本品的药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。如果为治疗免疫相关不良反应，可以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】

尚无关于舒格利单抗药物过量的数据。如果发生药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状或体征，并进行适当的对症治疗。

【临床试验】

非小细胞肺癌

CS1001-302: 舒格利单抗联合含铂化疗用于一线晚期非小细胞肺癌患者的随机双盲研究

CS1001-302研究为一项多中心、随机对照、双盲的III期注册临床研究，旨在评价舒格利单抗联合含铂化疗对比安慰剂联合含铂化疗，在未经系统性治疗的、IV期非小细胞肺癌患者中的有效性和安全性。该研究入组患者包含组织学检查证实为非鳞状非小细胞肺癌（EGFR敏感性突变阴性）或鳞状非小细胞肺癌的患者。符合入组标准的患者，按照2:1的比例随机分组，预设的随机的分层因素包括：PD-L1表达（PD-L1 \geq 1% vs. PD-L1 $<$ 1%）、ECOG评分（0 vs. 1）、肿瘤组织学（鳞状vs.非鳞状）。

研究中非鳞状NSCLC患者接受的治疗如下：

- 舒格利单抗1200 mg +培美曲塞500 mg/m²+卡铂AUC=5 mg/mL/min，静脉输注，每21天为一个给药周期，每周期第1天，共4个给药周期；4个给药周期后舒格利单抗1200 mg+培美曲塞500 mg/m² 静脉滴注，每3周1次，维持治疗。
- 安慰剂+培美曲塞500 mg/m²+卡铂AUC=5 mg/mL/min，静脉输注，每21天为一个给药周期，每周期第1天，共4个给药周期；4个给药周期后安慰剂+培美曲塞500 mg/m² 静脉滴注，每3周1次，维持治疗。

研究中鳞状NSCLC患者接受的治疗如下：

- 舒格利单抗1200 mg+紫杉醇175 mg/m²+卡铂AUC=5 mg/mL/min，静脉输注，每21天为一个给药周期，每周期第1天，共4个给药周期；4个给药周期后舒格利单抗1200 mg静脉滴注，每3周1次，维持治疗。
- 安慰剂+ 紫杉醇175 mg/m²+卡铂AUC=5 mg/mL/min，静脉输注，每21天为一个给药周期，每周期第1天，共4个给药周期；4个给药周期后安慰剂静脉滴注，每3周1次，维持治疗。

共479例患者随机分组，接受试验药物（舒格利单抗或安慰剂）和化疗药物的治疗，直

至疾病进展、不能耐受、撤回知情同意、死亡、方案规定的其他原因，舒格利单抗治疗疗程满2年或研究结束，以先发生者为准。本研究的主要有效性终点是研究者根据RECIST v1.1评估的无进展生存期（PFS）。次要终点包括盲态独立中心审阅委员会（BICR）根据RECIST v1.1评估的PFS，总生存期（OS），客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）等。治疗期，在第1年内：首次给药后第6周、第12周各进行一次影像学评估，此后每9周进行一次影像学评估；1年之后：每12周进行一次影像学评估，直至疾病进展、失访、死亡、或研究结束，以先发生者为准。

两组间的基线特征均衡，符合晚期NSCLC人群特征。在479例患者中，所有患者均为IV期亚裔NSCLC患者，80%为男性，38.8%年龄≥65岁（中位年龄为63岁[范围29-75]），40.1%为鳞状NSCLC患者，59.9%为非鳞状NSCLC患者，60.8%患者的PD-L1表达水平≥1%，11.8%的患者在基线发生了肝转移，14.0%的患者在基线发生了脑转移。

研究结果表明，较安慰剂联合含铂化疗，舒格利单抗联合含铂化疗作为一线治疗延长了晚期NSCLC患者的无进展生存期（PFS），研究结果达到统计学显著性，且具有临床意义。亚组分析结果显示，研究者评估的PFS在各个亚组中的PFS获益趋势跟意向治疗人群中PFS获益基本一致，在组织分型亚组（鳞状，非鳞状）和PD-L1表达水平（<1%，≥1%）亚组中均显示临床获益，舒格利单抗联合含铂化疗相较于安慰剂联合含铂化疗降低患者疾病进展或死亡的风险，延长患者PFS。

BICR评价的PFS结果与主要研究终点一致。其他次要终点数据也支持主要研究终点结果。总生存期显示出获益趋势。

CS1001-302研究有效性结果总结在表3、图1和图2。

表 3. CS1001-302 关键有效性结果

| 分析人群 | 研究终点 | 参数 | 舒格利单抗+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗 |
|------------|--------------------------|---------------------------|---|
| 总人群意向治疗分析集 | 研究者评估的 PFS ¹ | 发生事件的患者数 | 155/320 vs. 113/159 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.50 (0.39, 0.64), p ³ <0.0001 |
| | | 中位数 (月) | 7.82 vs. 4.90 |
| | BICR 评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 141/320 vs. 96/159 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.54 (0.41, 0.70), p ³ <0.0001 |
| | | 中位数 (月) | 8.90 vs. 4.93 |
| | 总生存期 (OS) ⁴ | 发生事件的患者数 | 63/320 vs. 43/159 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.66 (0.44, 0.97) |
| | | 中位数 (月) | 未达到 vs. 14.75 |
| | 客观缓解率 (ORR) ⁵ | 客观缓解患者数， | 194/316, 61.4% (55.8%, 66.8%) vs. |

| 分析人群 | 研究终点 | 参数 | 舒格利单抗+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗 | |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---|-------------------|
| | | ORR (95% CI) | 62/158, 39.2% (31.6%, 47.3%) | |
| 鳞癌亚组 | 研究者评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 64/129 vs. 53/63 | |
| | | 风险比 ⁶ (95% CI) | 0.33 (0.22, 0.47) | |
| | | 中位数 (月) | 7.16 vs. 4.70 | |
| | BICR 评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 62/129 vs. 40/63 | |
| | | 风险比 ⁶ (95% CI) | 0.41 (0.27, 0.62) | |
| | | 中位数 (月) | 6.97 vs. 4.86 | |
| | 客观缓解率 (ORR) ⁵ | 客观缓解患者数, ORR (95% CI) | 89/129, 69.0% (60.3%, 76.8%) vs. 29/63, 46.0% (33.4%, 59.1%) | |
| | 非鳞癌亚组 | 研究者评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 91/191 vs. 60/96 |
| | | | 风险比 ⁶ (95% CI) | 0.66 (0.48, 0.92) |
| 中位数 (月) | | | 8.57 vs. 5.16 | |
| BICR 评估的 PFS | | 发生事件的患者数 | 79/191 vs. 56/96 | |
| | | 风险比 ⁶ (95% CI) | 0.56 (0.40, 0.80) | |
| | | 中位数 (月) | 10.09 vs. 5.16 | |
| 客观缓解率 (ORR) ⁵ | | 客观缓解患者数, ORR (95% CI) | 105/187, 48.7% (48.7%, 63.4%) vs. 33/95, 34.7% (25.3%, 45.2%) | |

1 基于 PFS 期中分析，本次期中分析分配的双侧一类错误边界为 0.0188。

2 采用分层Cox模型估计PFS或OS风险比以及95%置信区间，分层因子包含 ECOG 评分（0 vs 1）、组织分型亚组（鳞状细胞癌，非鳞状细胞癌）和PD-L1表达水平（<1%，≥1%）。

3 采用分层双侧对数秩检验方法两组的差异。

4 总生存期的数据尚不成熟，未达到方案预设的正式分析的事件数，随事件数增加，数据会有变化；随机分配到安慰剂+化疗组的患者中，有44例（27.7%）患者交叉接受舒格利单抗治疗。

5 排除了截止到本次期中分析时尚未达到第一次肿瘤评价时间的患者。

6 采用未分层的Cox模型估计PFS风险比以及95%置信区间。

CI=置信区间

图 1. 研究者评估的无进展生存期（PFS）的 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗分析集）

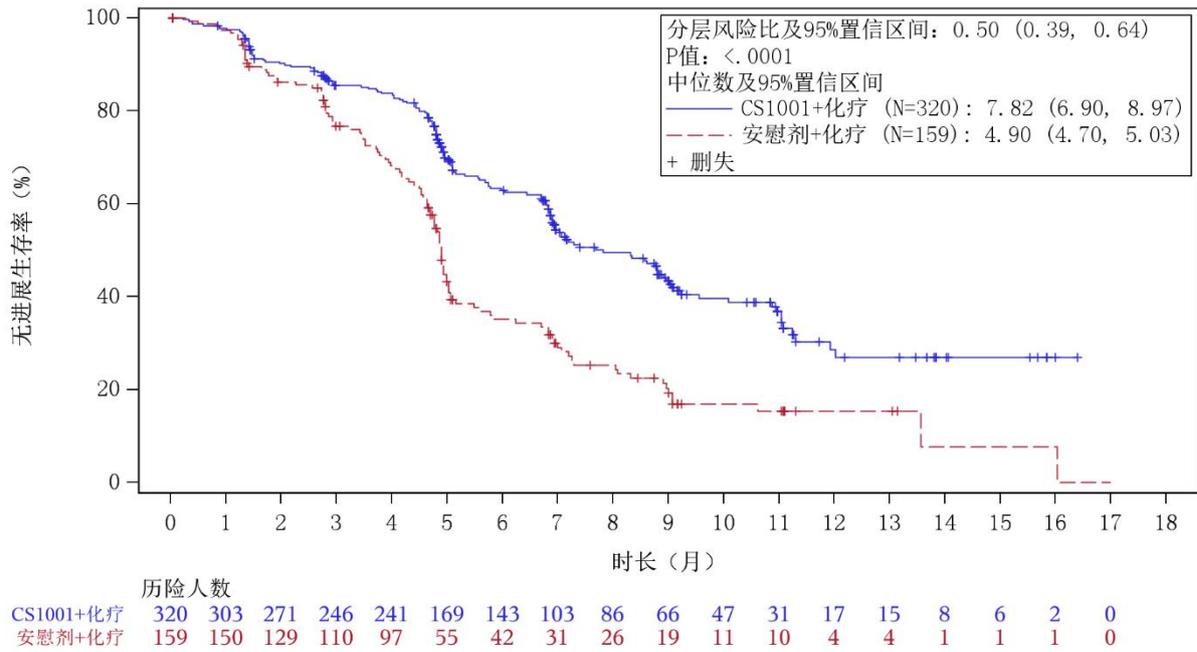
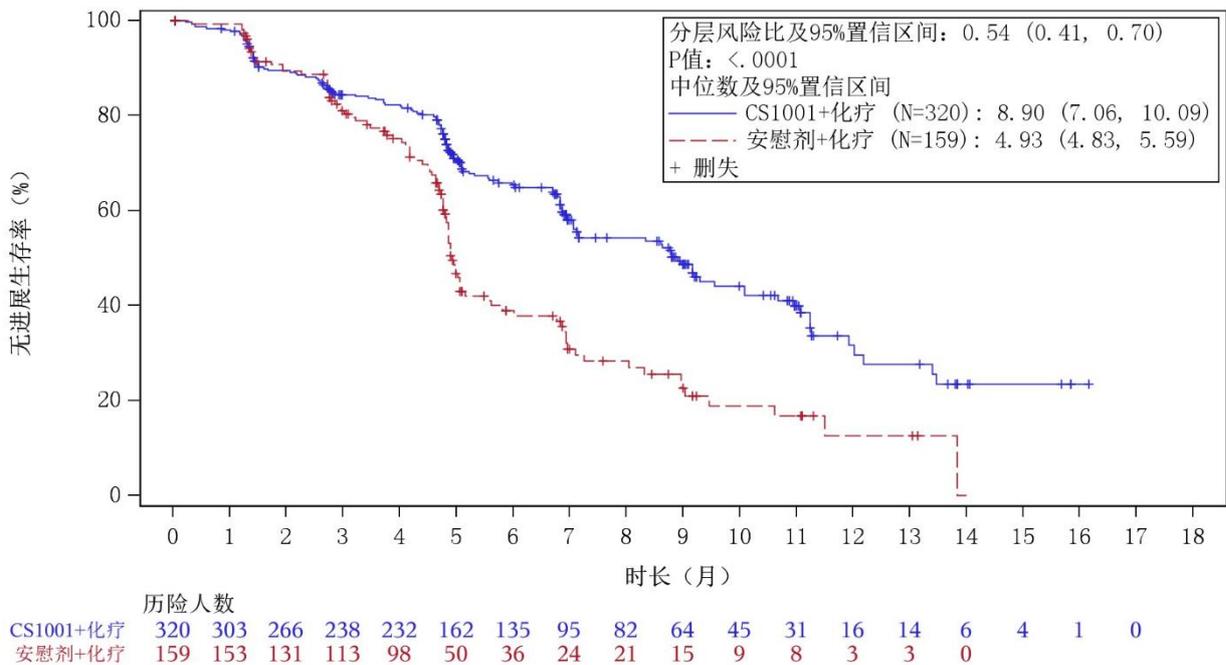


图 2. BICR 评估的无进展生存期 (PFS) 的 Kaplan-Meier 曲线 (意向治疗分析集)



CS1001-301: 舒格利单抗作为巩固治疗用于同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的、不可切除的 III 期非小细胞肺癌患者的随机双盲研究

CS1001-301研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期研究，旨在评价舒格利单抗作为巩固疗法对比安慰剂在同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的、不可切除的III期非小细胞肺癌患者中的有效性和安全性。符合入选标准的患者按照2:1的比例随机分配至舒格利单抗组（1200 mg [每三周一]）或安慰剂组（每三周一）。随机化的分层因素包括：ECOG评分（0分 versus 1分）、放化疗（同步放化疗versus序贯放化疗）和放疗总剂量（60

Gy以下 versus 60 Gy 及以上)。

共381例患者随机分组，接受试验药物（舒格利单抗或安慰剂）的治疗，直至疾病进展或不能耐受等。最长治疗期为两年，但届时若患者仍有临床获益则可继续研究治疗。本研究的主要有效性终点是盲态独立中心审阅委员会（BICR）根据RECIST v1.1评估的无进展生存期（PFS）。次要终点包括研究者根据RECIST v1.1评估的PFS，总生存期（OS），客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）等。

两组间的基线特征均衡。在381例患者中，IIIa期的患者占27.8%，IIIb期的患者占55.4%，IIIc期的患者占16.0%；92.1%为男性，27.6%年龄≥65岁（中位年龄为61岁[范围42-78]），69.0%为鳞状NSCLC患者，30.4%为非鳞状NSCLC患者，ECOG评分为0分的患者为30.4%，1分的患者为69.6%。随机之前接受同步放化疗的患者66.7%，接受序贯放化疗的患者占33.3%。

研究结果表明，相较于安慰剂组，舒格利单抗作为放化疗后的巩固治疗，延长患者的无进展生存期（PFS），研究结果达到统计学显著性，且具有临床意义。亚组分析结果显示，BICR评估的PFS在各个亚组中的PFS获益趋势跟意向治疗人群中PFS获益基本一致，在随机前接受同步放化疗和接受序贯放化疗的患者中均显示临床获益。研究者评价的PFS结果与主要研究终点一致。其他次要终点数据也支持主要研究终点结果。总生存期显示出获益趋势。

CS1001-301研究有效性结果总结在表4、图3和图4。

表 4. CS1001-301 关键有效性结果

| 分析人群 | 研究终点 | 参数 | 舒格利单抗 vs. 安慰剂 |
|------------|---------------------------|---------------------------|---|
| 总人群意向治疗分析集 | BICR 评估的 PFS ¹ | 发生事件的患者数 | 123/255 vs. 74/126 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.64 (0.48, 0.85), p ³ =0.0026 |
| | | 中位数 (月) | 8.97 vs. 5.82 |
| | 研究者评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 129/255 vs. 82/126 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.62 (0.47, 0.83), p ³ =0.0010 |
| | | 中位数 (月) | 8.61 vs. 6.11 |
| | 总生存期 (OS) ⁴ | 发生事件的患者数 | 32/255 vs. 32/126 |
| | | 风险比 ² (95% CI) | 0.44 (0.27, 0.73) |
| | | 中位数 (月) | 未达到 vs. 24.05 |
| 序贯放化疗亚组 | BICR 评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 58/86 vs. 35/41 |
| | | 风险比 ⁵ (95% CI) | 0.59 (0.39, 0.91) |
| | | 中位数 (月) | 8.08 vs. 4.07 |
| | 研究者评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 56/86 vs. 36/41 |
| | | 风险比 ⁵ (95% CI) | 0.55 (0.36, 0.85) |
| | | 中位数 (月) | 8.41 vs. 5.26 |
| 同步放化 | BICR 评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 65/169 vs. 39/85 |

| 分析人群 | 研究终点 | 参数 | 舒格利单抗 vs. 安慰剂 |
|------|------------|---------------------------|-------------------|
| 疗亚组 | | 风险比 ⁵ (95% CI) | 0.66 (0.44, 0.99) |
| | | 中位数 (月) | 10.51 vs. 6.37 |
| | 研究者评估的 PFS | 发生事件的患者数 | 73/169 vs. 46/85 |
| | | 风险比 ⁵ (95% CI) | 0.66 (0.45, 0.96) |
| | | 中位数 (月) | 9.92 vs. 6.51 |

1 基于 PFS 期中分析，本次期中分析分配的双侧一类错误边界为 0.0195。

2 采用分层Cox模型估计PFS或OS风险比以及95%置信区间，分层因子包含ECOG 评分（0 vs 1）、既往接受的放化疗形式（序贯放化疗，同步放化疗）和基线放疗总剂量（<60Gy，≥60Gy）。

3 采用分层双侧对数秩检验方法两组的差异。

4 总生存期的数据尚不成熟，未达到方案预设的正式分析的事件数，随事件数增加，数据会有变化。

5 采用未分层的Cox模型估计PFS风险比以及95%置信区间。

CI=置信区间

图 3. BICR 评估的无进展生存期 (PFS) 的 Kaplan-Meier 曲线 (意向治疗分析集)

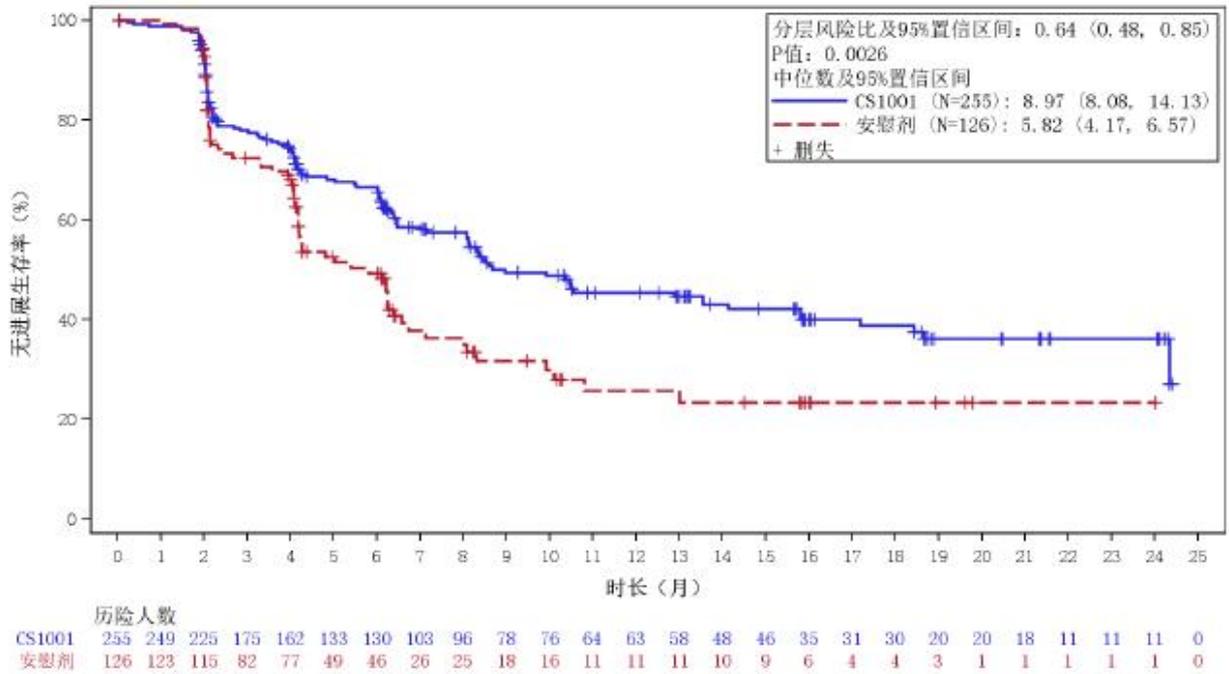
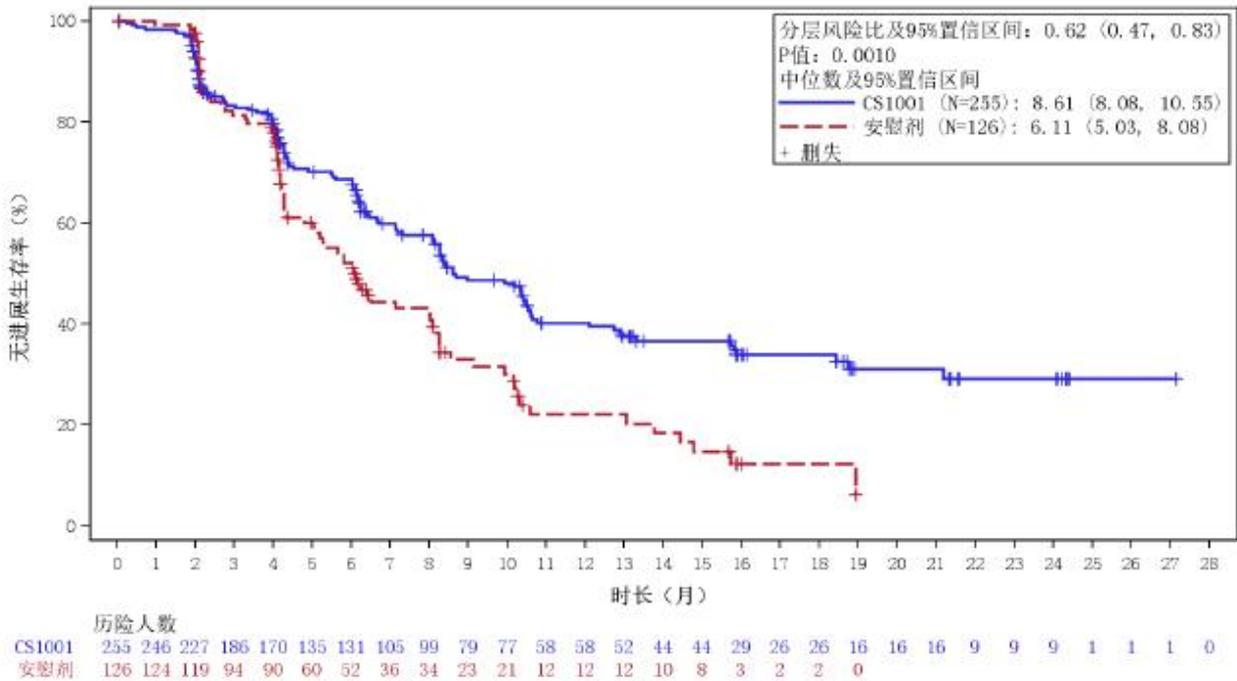


图 4. 研究者评估的无进展生存期 (PFS) 的 Kaplan-Meier 曲线 (意向治疗分析集)



【药理毒理】

药理作用

程序性死亡配体-1 (PD-L1) 可表达在肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞上, 从而在肿瘤微环境中抑制抗肿瘤免疫应答。当 PD-L1 与 T 细胞及抗原递呈细胞上的 PD-1 和 B7.1 受体

结合时，可抑制细胞毒性 T 细胞活性、T 细胞增殖和细胞因子释放。

舒格利单抗是一种可直接结合 PD-L1 的人免疫球蛋白 G4 (IgG4) 单克隆抗体，可抑制 PD-L1 与程序性细胞死亡因子-1 (PD-1) 及白细胞分化抗原 CD80 (B7.1) 的结合。舒格利单抗未明显诱导抗体依赖性细胞介导细胞毒性 (ADCC) 及补体依赖性细胞毒性 (CDC)。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-L1 活性可减慢肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性

舒格利单抗尚未开展遗传毒性研究。

生殖毒性

舒格利单抗未开展生殖毒性试验。通过文献评估对生殖的影响，PD-L1/PD-1 信号通路的主要功能是通过保持母体对胎儿的免疫耐受以维持妊娠。在妊娠小鼠模型中，阻断 PD-L1 信号可破坏对胎儿的免疫耐受，并增加胎仔流产。因此，妊娠期给予舒格利单抗的潜在风险包括流产率或死胎增加。文献报道，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 基因敲除小鼠中可见免疫介导的疾病。基于其作用机制，胎儿暴露于舒格利单抗可能会增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫反应的风险。

致癌性

舒格利单抗尚未进行致癌性研究。

其他毒性

食蟹猴重复给药 4 周、26 周（每周给药 1 次）毒性试验中，部分动物可见眼部不良反应，包括视网膜色素变性，局灶性角膜浑浊。

文献资料显示，在动物模型中，抑制 PD-L1/PD-1 信号通路可导致某些感染的严重程度增加，以及炎症反应增强。与野生型对照组相比，PD-1 基因敲除小鼠感染结核分枝杆菌后可见生存期明显缩短，该结果与这些动物体内细菌增殖和炎症反应增加有关。研究还显示，PD-L1 和 PD-1 敲除小鼠、接受 PD-L1 阻断抗体的小鼠在感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后存活率降低。

【药代动力学】

药效动力学

受体占有率生物分析

受体占有率（RO）分析旨在定量舒格利单抗与细胞表面PD-L1的结合率。使用外周血中的CD3 + T细胞作为替代物，通过流式细胞仪检测新鲜肝素钠抗凝全血样本中舒格利单抗的RO水平。

在CS1001-101研究中，在给药前（第1天，C1D1）、第2周期给药前（第21天，C2D1）和第4周期给药前（第63天，C4D1）采集全血样本。共采集到6例患者（1200 mg组）的血样进行RO分析，在C1D1和C2D1，有5例患者的RO数据为可评价，其中3例患者在C4D1的RO数据可评价。在C2D1和C4D1，所有RO可评价患者的CD3 + T细胞均显示100% RO。

在1001-102研究中，在给药前（第1天，C1D1）、第2周期给药前（第21天，C2D1）和第4周期给药前（第63天，C4D1）采集全血样本。采集3例患者（10 mg/kg组）和4例患者（1200 mg组）的血样进行RO分析。在C2D1给药前时间点，7例可评价患者的CD3 + T细胞显示100% RO。值得注意的是，与1200 mg剂量组相比，3例较低剂量组（10 mg/kg）患者的RO已显示饱和。在C4D1给药前时间点，3例患者的RO保持在较高水平（76%-100%）。

药代动力学

在29例中国晚期实体瘤患者进行的每3周1次给药舒格利单抗进行了不同剂量单次和多次给药研究。研究结果显示，舒格利单抗的暴露量（AUC和C_{max}）在3 mg/kg至40 mg/kg的剂量范围内（包括1200 mg固定剂量）接近剂量线性相关性增加。每3周1次给药，在4次给药后，药物基本达到稳态浓度。

吸收

本品为静脉滴注给药，于给药结束后达到药物峰浓度。晚期实体瘤患者（n=16）单次给药1200 mg后，药物峰浓度（几何变异系数%）为422.59μg/ml（22.76%）。

分布

晚期实体瘤患者（n=16）单次给药后表观分布容积（几何变异系数%）为4.25 L（24.18%）。

代谢

抗体药物并非通过代谢酶代谢途径分解。

消除

晚期实体瘤患者(n=16)单次给药1200 mg后舒格利单抗的平均清除率(几何变异系数%)为0.176 L/天(32.98%)，消除半衰期(几何变异系数%)为17.56天(6.24%)。

群体药代动力学分析显示，体重、白蛋白、性别、抗药抗体和肿瘤类型是清除率的协变量，体重、白蛋白、性别和肿瘤类型是中央室分布容积的协变量，肌酐清除率是药物清除率随时间变化的相关参数的协变量。但根据协变量对舒格利单抗药代动力学特征的影响程度，认为上述协变量对舒格利单抗的系统暴露量的影响没有显著临床意义。其余因素包括年龄、种族、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清肌酐(CREAT)、总胆红素(BILI)、碱性磷酸酶(ALP)、合并用药(COMB)和美国东部肿瘤协作组体力状态(ECOG)对舒格利单抗药代动力学特征没有显著影响。基于群体药代动力学模型，舒格利单抗的清除率相对基线随时间下降，达到稳态时，清除率较基线降低的中位数范围为27.0%-35.9%(根据疗效分组)。基于模型预测，药物的中位消除半衰期为21.6天。

免疫原性

与所有治疗用蛋白质一样，舒格利单抗亦有发生免疫原性的可能。III期NSCLC研究(综合项目CS1001-301:舒格利单抗作为巩固治疗用于同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的、不可切除的III期非小细胞肺癌患者的随机双盲研究以及项目CS1001-302:舒格利单抗联合含铂化疗用于一线晚期非小细胞肺癌患者的随机双盲研究)，可评价免疫原性样品共2771个(患者564例)。研究与舒格利单抗相关的抗药物抗体(ADA)阳性患者42例(7.4%)，药物不相关阳性患者37例(6.6%)。对所有ADA阳性样本进行中和抗体(NAb)检测，产生中和型抗药抗体患者共9例(1.6%)。基于现有数据，ADA未显示出对本品药代动力学特性造成显著影响，亦未显示出对安全性和有效性的影响。

【贮藏】

本品在2~8°C避光保存与运输，不得冷冻。

【包装】

西林瓶装注射剂：1瓶/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

YBS01252021

【批准文号】

国药准字 S20210053

【上市许可持有人】

名称：基石药业（苏州）有限公司

注册地址：苏州工业园区星湖街218号生物纳米园A1楼北座二楼E168单元

联系方式：400-6030225

【生产企业】

企业名称：无锡药明生物技术股份有限公司

生产地址：江苏省无锡市滨湖区马山梅梁路108号