

医学信息速递

Medical Information Express

《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）》 解读

产品战略&医学与信息部

2023-4



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 指南简介

- 指南基本信息
- 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐



• 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）• 1

妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）

中华医学会妇科肿瘤学分会

肿瘤免疫治疗是手术治疗、化学治疗和放射治疗之后的第四种治疗模式，虽有百年探索历史，但长期以来临床疗效难以肯定。自2011年伊匹木单抗在美国获批上市以来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）在肿瘤免疫治疗方面取得了突破性进展，特别是在霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等肿瘤的临床治疗中取得了显著疗效。在妇科肿瘤领域，临床研究表明ICI治疗晚期/复发患者具有一定临床疗效，国内外已有多种ICI获批用于妇科肿瘤的临床治疗。目前ICI在我国妇科肿瘤临床治疗中已在广泛应用，为指导临床治疗，2021年中华医学会妇科肿瘤学分会制定了《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南》。该指南对临床实践发挥了重要指导作用，随着临床研究数据的不断更新和临床实践经验的积累，有必要对其进行修订。经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家讨论和常务委员审议通过形成《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）》（以下简称本指南）。

本指南采用中华医学会妇科肿瘤学分会临床应用推荐标准（表1）。

表1 中华医学会妇科肿瘤学分会临床应用推荐标准

| 推荐等级 | 说明 |
|------|--|
| 1类 | 基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致 |
| 2A类 | 基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致 |
| 2B类 | 基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别证据，专家意见存在争议 |
| 3类 | 不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧 |

本指南推荐不包括未在中国上市的ICI。

1 免疫检查点抑制剂简介

1987年，Golstein发现了细胞毒性T淋巴细胞抗

原4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4）^[1]，随后，Allison在小鼠中证实CTLA-4抑制剂促使免疫系统杀伤肿瘤细胞^[2-3]。Honjo等于1992年发现了程序性死亡蛋白-1（programmed death protein-1, PD-1），并在后续研究中证实PD-1是免疫应答的负性调节因子^[4-5]。

1.1 作用机制 2006年，Korman等^[6]首次正式提出免疫检查点的概念。T细胞表面具有识别抗原信号的T细胞受体和接受调控T细胞活化所需的共刺激分子。较早发现的共刺激分子（如CD28分子和4-1BB分子等）为T细胞活化提供第二信号，使T细胞活化、增殖、分化为效应T细胞。而较晚发现的共刺激分子（如CTLA-4和PD-1）仅在活化后的T细胞表达，与配体结合后，阻断活化T细胞的增殖、分化，是机体免疫应答和免疫耐受的重要“刹车”分子。这类发挥负性调节的共刺激分子，被称为免疫检查点分子。

肿瘤微环境中，肿瘤细胞表达相应配体，导致T细胞失能，使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和清除。抗CTLA-4和抗PD-1/程序性死亡蛋白配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）的靶向药物通过解除肿瘤细胞对T细胞功能的抑制，从而发挥抗肿瘤效应^[7]。

1.2 种类和特点 免疫检查点分子包括常见的CTLA-4、PD-1、PD-L1及其他新型免疫检查点分子，如淋巴细胞活化基因3（lymphocyte activation gene 3, LAG-3）、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白（T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory domains,

通信作者：孔北华 E-mail: kongbeihua@sdu.edu.cn; 刘继红 E-mail: liujh@sysucc.org.cn;
向阳 E-mail: XiangY@pumch.cn; 马丁 E-mail: dma@tjh.tjmu.edu.cn

《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）》

制定者：中华医学会妇科肿瘤学分会

发布时间：2023年04月



传递最有价值的医学信息

摘要

- 在妇科肿瘤领域，临床研究表明免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）治疗晚期/复发患者具有一定临床疗效，国内外已有多种ICI获批用于妇科肿瘤的临床治疗。目前ICI在我国妇科肿瘤临床治疗中已在广泛应用，为指导临床治疗，2021年中华医学会妇科肿瘤学分会制定了《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南》。该指南对临床实践发挥了重要指导作用，随着临床研究数据的不断更新和临床实践经验的积累，有必要对其进行修订，经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家讨论和常务委员审议通过形成《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）》（以下简称本指南）。



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 指南基本信息
- 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐



指南重点内容—1：免疫检查点抑制剂简介

1987年，Golstein发现了细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA-4）

1992年，Honjo等发现了程序性死亡蛋白-1（PD-1）

2006年，Korman等首次正式提出免疫检查点的概念

美国FDA、EMA及中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已批准多种ICI上市，伊匹木单抗是最早获批的ICI，帕博利珠单抗是最早获批的PD-1抑制剂。截至2023年3月，中国NMPA批准了17种ICI临床应用。



指南重点内容—1：免疫检查点抑制剂简介

美国FDA、EMA、中国NMPA批准上市的ICI

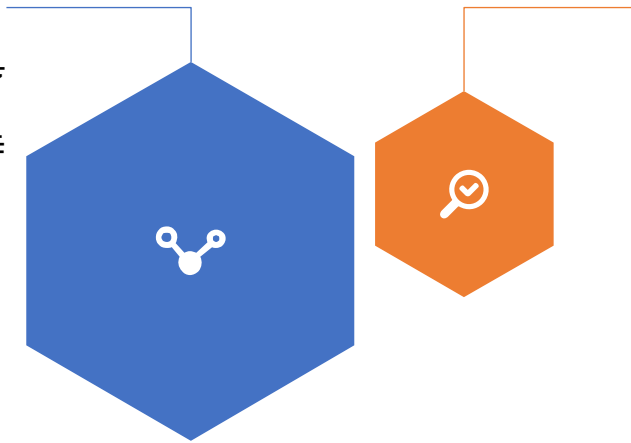
| 中文名称 | 英文通用名 | 免疫检查点 | 首次获批时间 |
|--------|---------------|--------|---|
| 伊匹木单抗 | ipilimumab | CTLA-4 | 2011年（美国FDA） 2013年（欧盟EMA） 2021年（中国NMPA） |
| 帕博利珠单抗 | pembrolizumab | PD-1 | 2014年（美国FDA） 2015年（欧盟EMA） 2018年（中国NMPA） |
| 纳武利尤单抗 | nivolumab | PD-1 | 2014年（美国FDA） 2017年（欧盟EMA） 2018年（中国NMPA） |
| 阿替利珠单抗 | atezolizumab | PD-L1 | 2016年（美国FDA） 2019年（欧盟EMA） 2020年（中国NMPA） |
| 度伐利尤单抗 | durvalumab | PD-L1 | 2017年（美国FDA） 2019年（中国NMPA） 2020年（欧盟EMA） |
| — | avelumab | PD-L1 | 2017年（美国FDA） 2017年（欧盟EMA） |

| 中文名称 | 英文通用名 | 免疫检查点 | 首次获批时间 |
|--------|------------------|-------------|------------------------------|
| 特瑞普利单抗 | toripalimab | PD-1 | 2018年（中国NMPA） |
| 信迪利单抗 | sintilimab | PD-1 | 2018年（中国NMPA） |
| — | cemiplimab | PD-1 | 2018年（美国FDA） 2018年（欧盟EMA） |
| 卡瑞利珠单抗 | camrelizumab | PD-1 | 2019年（中国NMPA） |
| 替雷利珠单抗 | tiselizumab | PD-1 | 2019年（中国NMPA） |
| — | tremelimumab | CTLA-4 | 2020年（欧盟EMA） 2022年（美国FDA） |
| — | dostarlimab-gxly | PD-1 | 2021年（美国FDA） 2021年（欧盟EMA） |
| 派安普利单抗 | penpulimab | PD-1 | 2021年（中国NMPA） |
| 赛帕利单抗 | zimberelimab | PD-1 | 2021年（中国NMPA） |
| 恩沃利单抗 | envafolimab | PD-L1 | 2021年（中国NMPA） |
| 舒格利单抗 | sugemalimab | PD-L1 | 2021年（中国NMPA） |
| 卡度尼利单抗 | cadonilimab | PD-1和CTLA-4 | 2022年（中国NMPA） |
| 斯鲁利单抗 | serplulimab | PD-1 | 2022年（中国NMPA） |
| 普利单抗 | pucotenlimab | PD-1 | 2022年（中国NMPA） |
| — | relatlimab | LAG-3 | 2022年（美国FDA） 2022年（欧盟EMA） |
| 阿得贝利单抗 | adebrelimab | PD-L1 | 2023年（中国NMPA） |



指南重点内容—1：免疫检查点抑制剂简介——生物标志物

PD-1/PD-L1在子宫颈癌和妊娠滋养细胞肿瘤（GTN）组织中广泛表达，PD-L1表达阳性的肿瘤对PD-1/PD-L1抑制剂的总体有效率较好。然而，联合治疗发现，无论PD-L1表达是否阳性，均有可能观察到持久的临床反应



错配修复缺陷或微卫星高度不稳定 错配修复缺陷（dMMR）可致MSI，使肿瘤更易发生体细胞突变，其突变基因的数量是错配修复正常（pMMR）肿瘤的10倍甚至100倍。因此，错配修复状态可用于预测PD-1/PD-L1抑制剂的疗效。

ASAOKA Y, LJICHI H, KOIKE K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 373(20):1979.



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 指南基本信息
- 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐



指南重点内容—2：免疫治疗疗效评价

实体瘤临床疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1是**目前最常用的**抗肿瘤药物治疗疗效的评价方法。

免疫相关疗效评价标准 (immune-related response criteria, irRC **仅作为参考**。



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 指南基本信息
- 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐



3.1



泛肿瘤

3.2



妇科肿瘤：
A：子宫内膜癌



B：宫颈癌



C：卵巢癌



D：妊娠滋养细胞肿瘤



E：外阴/阴道肿瘤



指南重点内容—3：临床应用——泛肿瘤

KEYNOTE系列临床研究
(KEYNOTE-016/164/012/028/158)：
美国FDA于2017年加速批准帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性MSI-H/dMMR的多种实体瘤。

CN006研究：
是一项恩沃利单抗治疗二线以上MSI-H/dMMR实体瘤的单臂、国内多中心II期研究。
中国NMPA批准恩沃利单抗用于不可切除或转移性MSI-H/dMMR的成人晚期实体瘤患者。

2017

2021

2022

RATIONALE-209研究：
一项替雷利珠单抗治疗经治、局部晚期、不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤的单臂、国内多中心II期研究。替雷利珠单抗获批准适用于治疗既往经治、局部晚期不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤患者。

ASTRUM-010研究：
一项斯鲁利单抗治疗经标准治疗失败、不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤的单臂、国内多中心II期研究。斯鲁利单抗获批准适用于不可切除或转移性MSI-H的成人晚期实体瘤患者。

普特利单抗：
治疗二线及以上MSI-H/dMMR晚期实体瘤的单臂、国内多中心II期试验。普特利单抗获得批准用于治疗不可切除或转移性MSI-H/dMMR的晚期实体瘤患者。

泛肿瘤

✓ 既往治疗失败的晚期/复发伴MSI-H/dMMR的妇科肿瘤患者：

推荐使用帕博利珠单抗（2A类）

恩沃利单抗（2B类）

替雷利珠单抗（2B类）

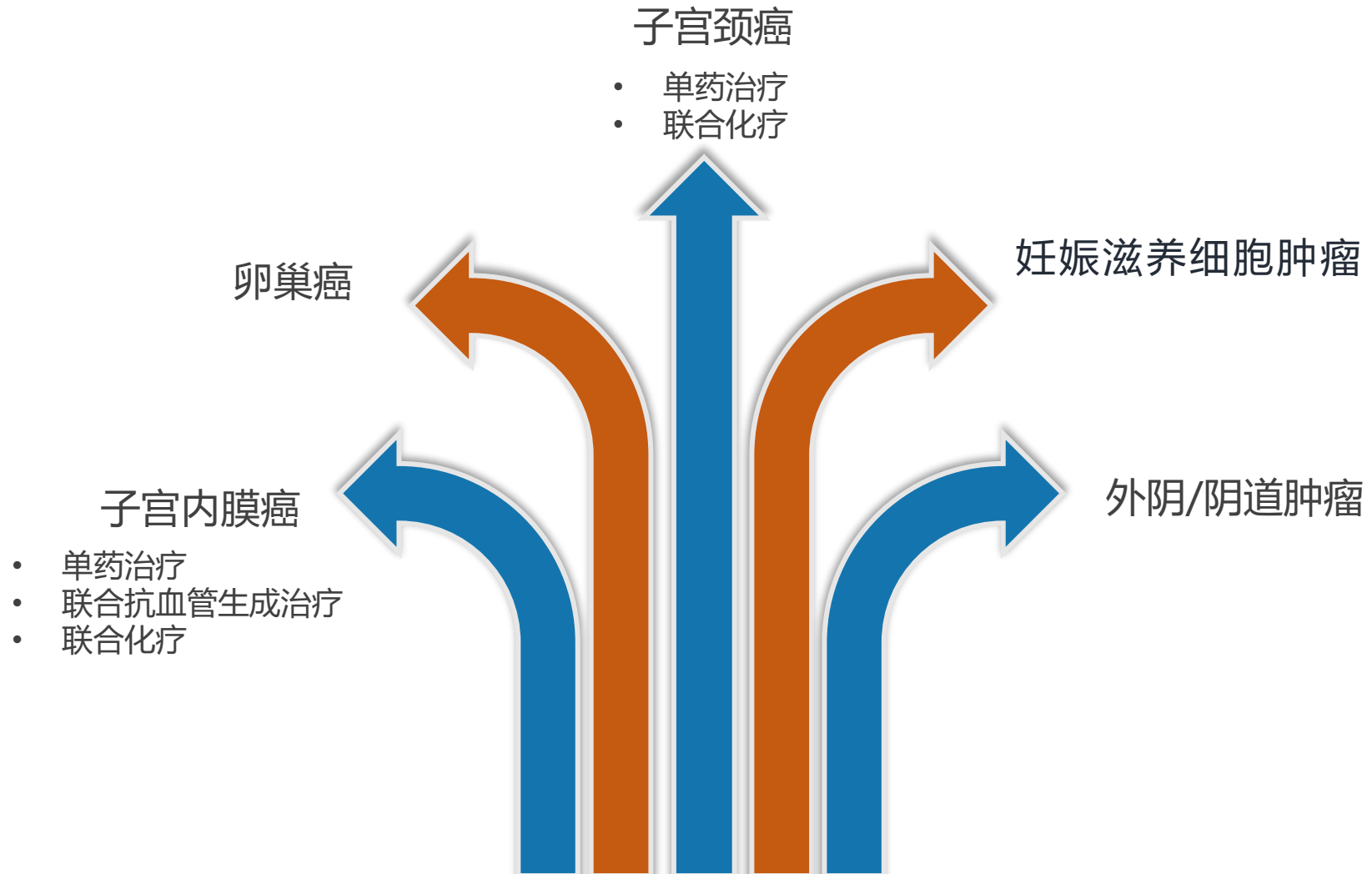
斯鲁利单抗（2B类）

普特利单抗单药治疗（2B类）

✓ 对既往治疗失败的晚期/复发TMB-H的妇科肿瘤患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗（2B类）



指南重点内容—3：临床应用——妇科肿瘤



KEYNOTE-775/Study309：一项多中心、随机对照Ⅲ期临床研究，比较了帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗方案与医生选择治疗方案（多柔比星或紫杉醇周疗）用于既往至少接受过一线含铂药物治疗的晚期/复发子宫内膜癌患者的疗效和安全性。

KEYNOTE-868/NRG-GY018是一项随机、盲法、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究，比较了帕博利珠单抗联合标准化疗方案对比安慰剂联合化疗（卡铂和紫杉醇）用于晚期/复发一线子宫内膜癌患者的疗效和安全性。

单药指南

ICI联合治疗： 联合抗血管生成 治疗

ICI联合治疗： 联合化疗

对既往治疗失败的晚期/复发性伴MSI-H/dMMR的子宫内膜癌患者：

- ✓ 推荐使用帕博利珠单抗单药治疗（2A类）
- ✓ 纳武利尤单抗单药治疗（2B类）
- ✓ 度伐利尤单抗单药治疗（2B类）

- ✓ 推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往治疗失败的MSS/pMMR晚期/复发性子宫内膜癌（1类）
- ✓ 推荐卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼、信迪利单抗联合安罗替尼用于既往治疗失败的MSS/pMMR晚期/复发性子宫内膜癌（3类）

- ✓ 推荐帕博利珠单抗联合化疗（卡铂和紫杉醇）用于晚期/复发子宫内膜癌患者的一线治疗（1类）



指南重点内容—3：临床应用——妇科肿瘤——宫颈癌

子宫颈癌患者的MSI-H比例较低 (2.62%) PD-L1表达率较高, 可达34.4% ~ 96.0%*, 提示PD-1抑制剂有可能用于转移/复发性子宫颈癌的治疗。

ICI单药多用于探索既往至少经过一线全身治疗的转移/复发性子宫颈癌的治疗, 图表总结了主要相关研究。

一项已经完成的关于索卡佐利单抗的临床试验, 显示出了很高的安全性, 同时也展现出了对PD-L1阴性病人的有效性。 **

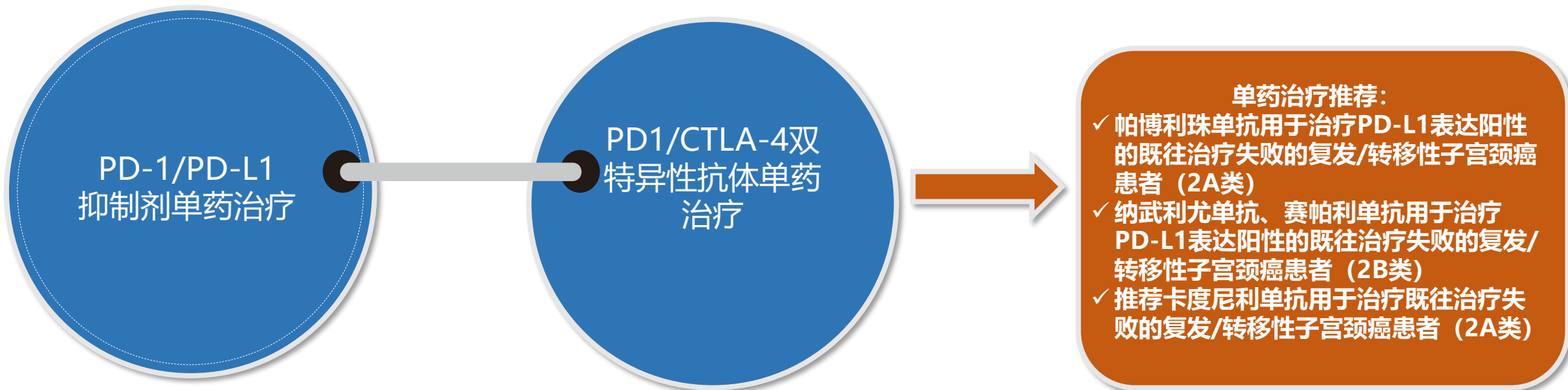
| 药物名称 | 研究 (注册号) | 试验 分期 | 研究 分组 | 样本量 (例) | 生物标志物 (表达) | ORR (%) (95%CI) | 药物名称 | DCR (%) (95%CI) | mDOR (月) (95%CI) | mPFS时间 (月) (95%CI) | mOS时间 (月) (95%CI) |
|-------------------|-----------------------------------|---------|-------|----------------|--|---|-------------------|--|---|--|--|
| PD-1抑制剂单药治疗 | | | | | | PD-1抑制剂单药治疗 | | | | | |
| 帕博利珠单抗 | KEYNOTE-028 (NCT02054806) [70] | I b期 | 单臂 | 24 | PD-L1阳性 | 17 (5 ~ 37) | 帕博利珠单抗 | 30 | 5.4 (4.1 ~ 7.5) | 2 (2 ~ 3) | 11 (4 ~ 15) |
| | KEYNOTE-158 (NCT02628067) [71] | II期 | 单臂 | 98 | PD-L1 (82例阳性) | 总体: 14.3 (8 ~ 22.8) PD-L1阳性: 17.1 (9.7-27.0) PD-L1阴性: 0 (0 ~ 21.8) | | 总体: 30.6 PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA | 总体: NR (3.7 + ~ 35.2 +) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA | 总体: 2.1 (2.1 ~ 2.2) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA | 总体: 9.3 (7.6 ~ 11.7) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA |
| 纳武利尤单抗 | JapicCTI-1632121 * [57] | II期 | 单臂 | 20 | PD-L1 (15例阳性、5例阴性) /MSI (共检测8例, 0例MSI-H、8例MSS) | 总体: 25 (13 ~ 41) PD-L1阳性: 33 (17 ~ 53) PD-L1阴性: 0 (0 ~ 37) MSI-H: NA MSS: 25 (7 ~ 54) | 纳武利尤单抗 | 总体: 75 (59 ~ 87) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA | 总体: NE (3.0 ~ NE) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA | 总体: 5.6 (2.8 ~ 7.1) PD-L1阳性: 5.5 (2.8 ~ 7.1) PD-L1阴性: 6.2 (1.4 ~ 7.1) MSI-H: NA MSS: 5.9 (2.5 ~ 7.1) | 总体: NE (NE ~ NE) PD-L1阳性: NA PD-L1阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA |
| | CHECKMATE358 [72] (NCT02488759) * | I / II期 | 单臂 | 19 | PD-L1 (18例可评估, 11例阳性、7例阴性) | 26 (9 ~ 51) PD-L1阳性: 27 PD-L1阴性: 14 | | — | NR (35.3 ~ NR) | 5.1 (1.9 ~ 9.1) | 21.6 (8.3 ~ 46.9) |
| 赛帕利单抗 | NRG-GY002 (NCT02257528) * [73] | II期 | 单臂 | 25 | PD-L1 (22例可评估, 14例阳性、8例阴性) | 4.0 (0.4 ~ 22.9) | 赛帕利单抗 | 40 | 3.8 | 3.5 (1.9 ~ 5.1) | 14.5 (8.3 ~ 26.8) |
| PD-1/CTLA-4双特异性抗体 | NCT03972722 [74] | II期 | 单臂 | 90 (二阶段) | PD-L1阳性 | 27.8 (18.85 ~ 38.22) | PD-1/CTLA-4双特异性抗体 | 54.4 (43.60 ~ 64.98) | NE | 3.7 (1.94 ~ 5.55) | 16.8 (11.50 ~ NA) |
| 卡度尼利单抗 | AK104-201 (NCT03852251) [49] | II期 | 单臂 | 111 (100例疗效评估) | PD-L1 (82例可评估, 64例阳性、18例阴性) | 33.0 (23.9 ~ 43.1) PD-L1阳性: 43.8 (31.4 ~ 56.7) PD-L1阴性: 16.7 (3.6 ~ 41.4) | 卡度尼利单抗 | 52.0 (41.8 ~ 62.1) | NR (0.95 + ~ 16.43 +) | 3.75 (0.03 + ~ 18.46 +) | 17.51 (0.62 ~ 19.78 +) |

• LIU Y, WU L, TONG R, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cervical Cancer[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:65.

** Efficacy and Safety of the Anti-PD-L1 mAb Socazolimab for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: a Phase I Dose-Escalation and Expansion Study



AK104-201研究是一项在中国开展的多中心、开放性、I b/II期临床研究，宫颈癌队列入组111例既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌患者，均接受卡度尼利单抗单药治疗，100例纳入疗效分析。



基于KEYNOTE-158研究的宫颈癌队列，2018年6月，美国FDA加速批准帕博利珠单抗用于治疗化疗期间或化疗后疾病进展的PD-L1联合阳性评分 (CPS) ≥ 1 分的转移性/复发宫颈癌患者。
2021年10月，美国FDA完全批准该适应症。

2022年，中国NMPA批准卡度尼利单抗用于治疗既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌患者。





ICI联合治疗

KEYNOTE-826研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究，探索帕博利珠单抗联合含铂化疗（加或不加贝伐珠单抗）应用于持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者一线治疗的疗效与安全性。

- ✓ 推荐帕博利珠单抗联合含铂化疗（加或不加贝伐珠单抗）用于PD-L1阳性（CPS \geq 1）的持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者一线治疗（1类）
- ✓ 推荐卡度尼利单抗联合化疗、特瑞普利单抗联合同步放化疗或化疗用于转移性/复发性子宫颈癌患者一线治疗（3类）
- ✓ 推荐卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼、斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇、替雷利珠单抗联合安罗替尼、信迪利单抗联合安罗替尼治疗既往治疗失败的转移性/复发性子宫颈癌患者（3类）

- ✓ 目前尚不推荐ICI用于局部晚期宫颈癌患者的一线同步治疗或新辅助治疗



卵巢癌

- ✓ 一般认为卵巢癌在妇科肿瘤免疫治疗中疗效最差。目前**不常规推荐**ICI单药治疗。
- ✓ 对于既往治疗失败的卵巢透明细胞癌，可以考虑尝试帕博利珠单抗治疗（3类）。
- ✓ 对于卵巢癌患者，目前尚**不足以推荐**ICI联合化疗的临床应用。
- ✓ 对于卵巢癌患者，ICI联合某些靶向药物虽然显示出一定疗效，但尚待更多研究证据，**暂不足以**推荐临床应用。



妊娠滋养细胞肿瘤



- ✓ 对于低危患者，ICI不作为耐药患者的首选治疗。
- ✓ 对高危耐药/复发的GTN患者，可以选择单药使用帕博利珠单抗（2B类）或卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗（2B类）



外阴/阴道肿瘤

- ✓ 推荐帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和/或伊匹木单抗用于治疗不可切除或转移性外阴/阴道黑色素瘤（2B类）。
- ✓ 推荐特瑞普利单抗、普特利单抗用于经全身治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗（2B类）。
- ✓ 推荐帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹木单抗用于淋巴结累及或转移性外阴/阴道黑色素瘤完全切除后的辅助治疗（2B类）



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 指南基本信息
- 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐

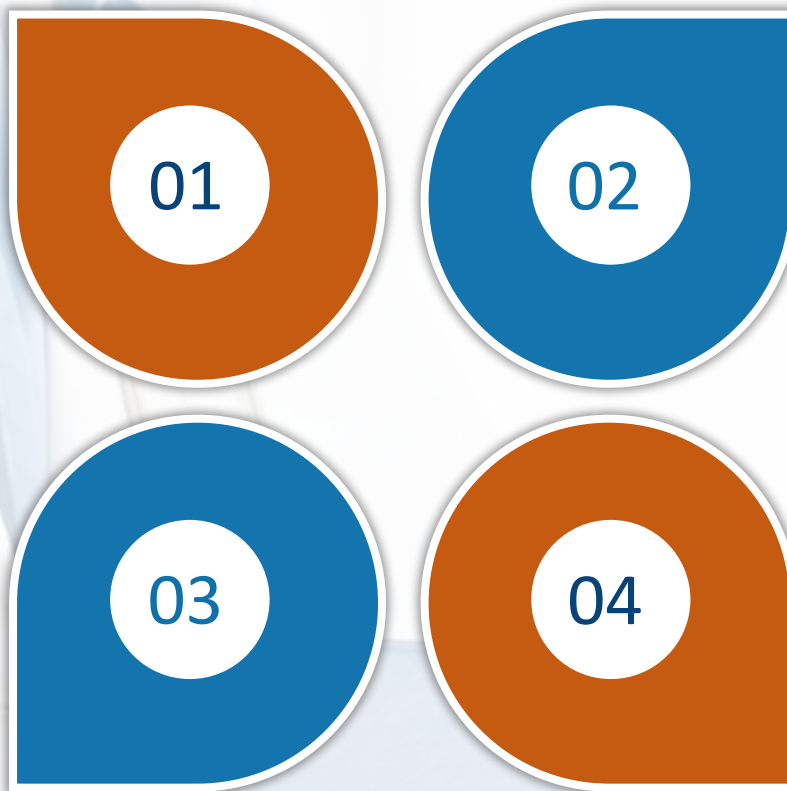


irAEs的发生机制和特点

ICI调节T细胞活性所导致的免疫激活，在攻击肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成损伤，引起irAEs，从而出现相应器官的自身免疫样炎症反应。

妇科肿瘤患者常见irAEs

irAEs可累及全身各个器官和组织，其中以皮肤、结肠、内分泌器官、肝、肺较为常见。ICI所致的irAEs多数为轻至中度，CTLA-4抑制剂所致的任意级别和严重irAEs发生率分别为77%和24%；PD-1/PD-L1抑制剂分别为30%和6.10%。



irAEs的分级

irAEs的分级 irAEs从无症状到严重或危及生命，分为5个级别。G1为轻度不良反应，G2为中度不良反应，G3为重度不良反应，G4为危及生命的不良反应，G5为不良反应相关死亡。

irAEs的处理原则

基线评估、仔细筛查、定期监测和随访是基础，早期识别和及时干预是**关键**。

irAEs监测

| 检查项目 | 监测内容* | 处理 |
|---------|--|--|
| 一般情况 | 在每次随访时均应行irAEs相关的症状评估，包括体格检查（含神经系统检查）、排便习惯等 | 根据结果，予以相应处理 |
| 影像学检查 | ICI治疗期间，每4～6周复查胸、腹、盆腔CT | 根据结果，予以相应处理 |
| 一般血液学检查 | ICI治疗期间，每次治疗前或每2～3周复查血常规、生化等，治疗结束后，每4～6周复查或病情需要时 | 根据结果，予以相应处理；血糖升高时，推荐检测糖化血红蛋白 |
| 皮肤、黏膜 | 每次随访或查房时，行皮肤、黏膜检查，尤其是有自身免疫病者 | 及时记录（拍照）病变部位和类型，必要时活检 |
| 甲状腺 | ICI治疗期间，每4～6周复查TFT，治疗结束后，每12周复查或病情需要时 | 根据结果，予以相应处理 |
| 肾上腺、垂体 | ICI治疗期间，每次治疗前或每2～3周复查早晨8点的血浆皮质醇以及TFT [#] ，治疗结束后，如无特殊情况，每6～12周复查 | 异常时，进一步检测促黄体生成素、促卵泡激素、雌二醇、促肾上腺皮质激素；根据结果，予以相应处理 |
| 肺 | ICI治疗期间，每4～6周复查氧饱和度（静息时和活动时），以及常规肺部影像学检查，如胸部CT；必要时活检以排除其他原因 | 根据结果，予以相应处理 |
| 心血管 | ICI治疗期间，每2～4周复查心电图、心肌酶谱等，尤其是基线评估异常者或有症状者 | 推荐咨询心脏专科医生进行相应处理 |



irAEs处理基本原则

| CTCAE分级 | 患者护理级别 | 激素 | 其他免疫检查点抑制剂 | 免疫治疗及后续应用 |
|---------|------------|--|-------------------------------------|--------------------------|
| G1 | 无需住院 | 不推荐 | 不推荐 | 继续* |
| G2 | 无需住院 | 局部激素或全身激素治疗，口服泼尼松或甲泼尼龙0.5 ~ 1.0 mg/ (kg • d) | 不推荐 | 暂时停用# |
| G3 | 住院治疗 | 全身激素治疗，口服或静脉使用泼尼松或甲泼尼龙1 ~ 2 mg/ (kg • d) | 在激素治疗3 ~ 5 d后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用 | 停用，基于患者的风险-获益比讨论是否恢复免疫治疗 |
| G4 | 住院治疗，考虑ICU | 全身激素治疗，静脉使用甲泼尼龙1 ~ 2 mg/ (kg • d)，连续3 d，后逐渐减量至1 mg/ (kg • d) | 在激素治疗3 ~ 5 d后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用 | 永久停用** |

- ✓ 因糖皮质激素的使用是否影响ICI疗效仍不明确，但其可能导致高血压、高血糖等不良反应，故不推荐在ICI治疗前预防性使用糖皮质激素。
- ✓ 部分irAEs，包括甲状腺功能减退等，可通过补充相应激素治疗，而无需使用糖皮质激素。
- ✓ 糖皮质激素的使用应遵循“早期、足量、足疗程”的原则用药。



01

特殊人群使用注意事项：

对妇科肿瘤合并特殊疾病人群，包括自身免疫病、人类免疫缺陷病毒感染患者、骨髓和器官移植、长期使用激素者、肝炎患者、妊娠与哺乳期及其他活动期基础疾病（如肾功能衰竭、甲状腺功能亢进、糖尿病及心房颤动等），建议进行多学科诊疗，评估风险与获益，再决定使用ICI。

02

ICI更换：

肿瘤治疗期间，一般不建议患者更换ICI，如既往使用PD-1抑制剂，更换为CTLA-4抑制剂，疗效不会有太大改变，且可能会增加G3 ~ G4 irAEs的发生率。

03

irAEs多学科管理团队：

建立及全程管理建议以科室为基础，设置成立irAEs相关肿瘤专业、非肿瘤专业、药理专业及护理专业组成的多学科管理团队。

免疫检查点抑制剂应用的注意事项



目录

CONTENTS

01 指南简介

1. 指南基本信息
2. 摘要

02 指南重点内容

1. 免疫检查点抑制剂简介
2. 免疫治疗疗效评价
3. 临床应用
4. 免疫相关不良事件及其处理
5. 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

03 指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐



指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐——产品信息



通用名

索卡佐利单抗注射液



剂型及规格

注射剂，100 mg/4mL/瓶



适应症

无可标准治疗方案或标准治疗方案失败或不耐受的局部进展和转移性实体瘤。

单臂 I 期+扩展、开放、多中心试验：5mg/kg，Q2W
入组已经完成，后续更新生存性数据

目前申请适应症

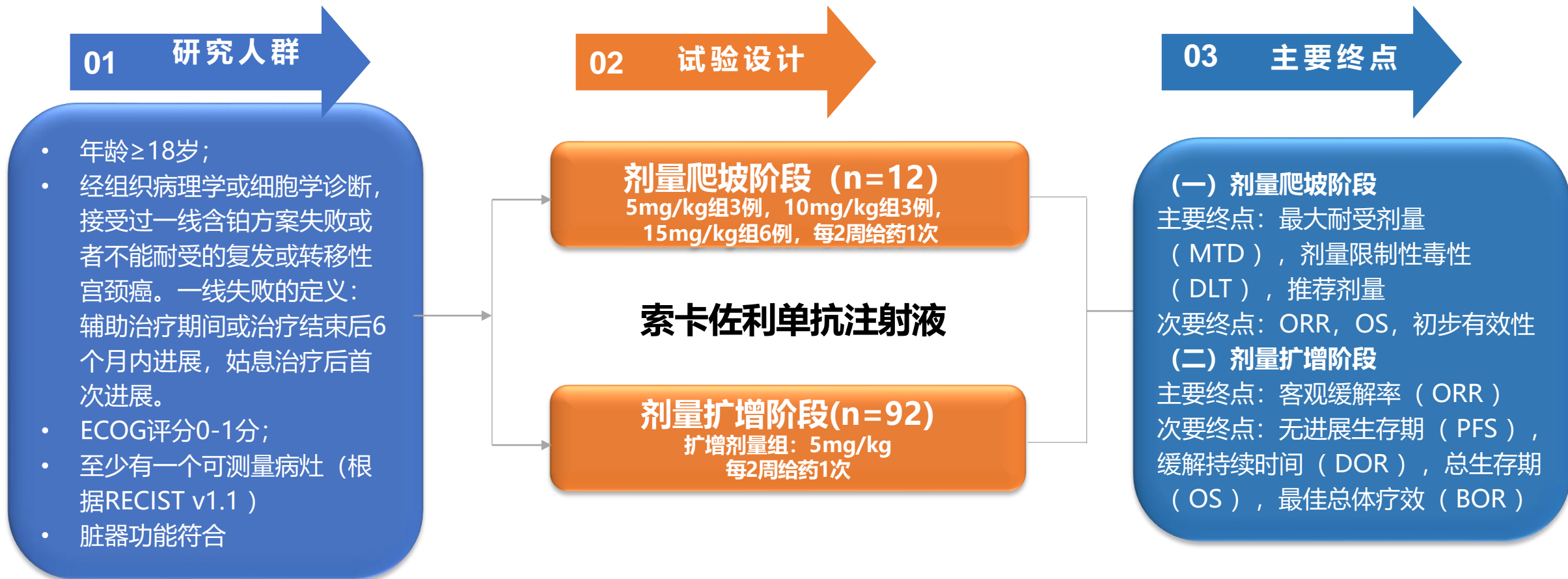
接受过一线含铂方案失败或不能耐受的复发转移性宫颈癌

用法用量

给药方式为静脉输注，在输注前需用0.9%氯化钠注射液稀释。建议在配置好后4小时内使用完毕（包括静脉输注时间），从而避免在室温条件下的过长暴露。如果因特殊情况需要延迟给药，稀释后药物可最长冷藏12小时。

指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐——I期临床试验设计

多中心、单臂I期+扩展研究以评估索卡佐利单抗在复发或转移性宫颈癌患者中的有效性和安全性。



最长用药24周期或1年，如仍能获益可以继续用药，直至毒性不能耐受或确定的疾病进展或自愿退出

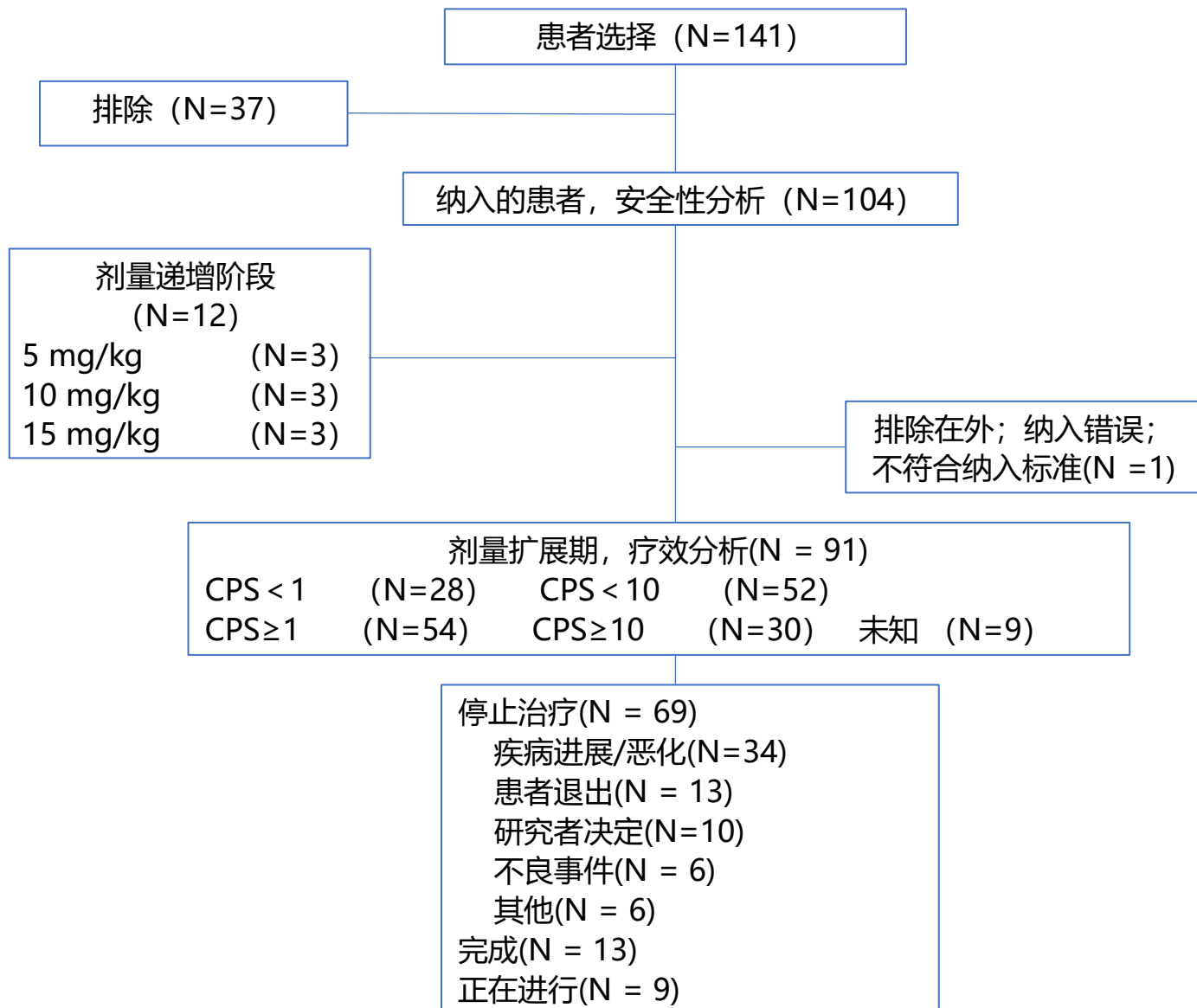
PFS: 定义为根据RECIST 1.1评估，从第一次剂量到疾病进展或死亡的时间，以先发生的为准；

DOR: 缓解持续时间，第一次判断为完全缓解(CR)或部分缓解(PR)到发现疾病进展(PD)的这段时间；

OS: 定义为从第一次注射到死亡的时间；

BOR: 最佳总体疗效。

指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐——I期临床试验设计



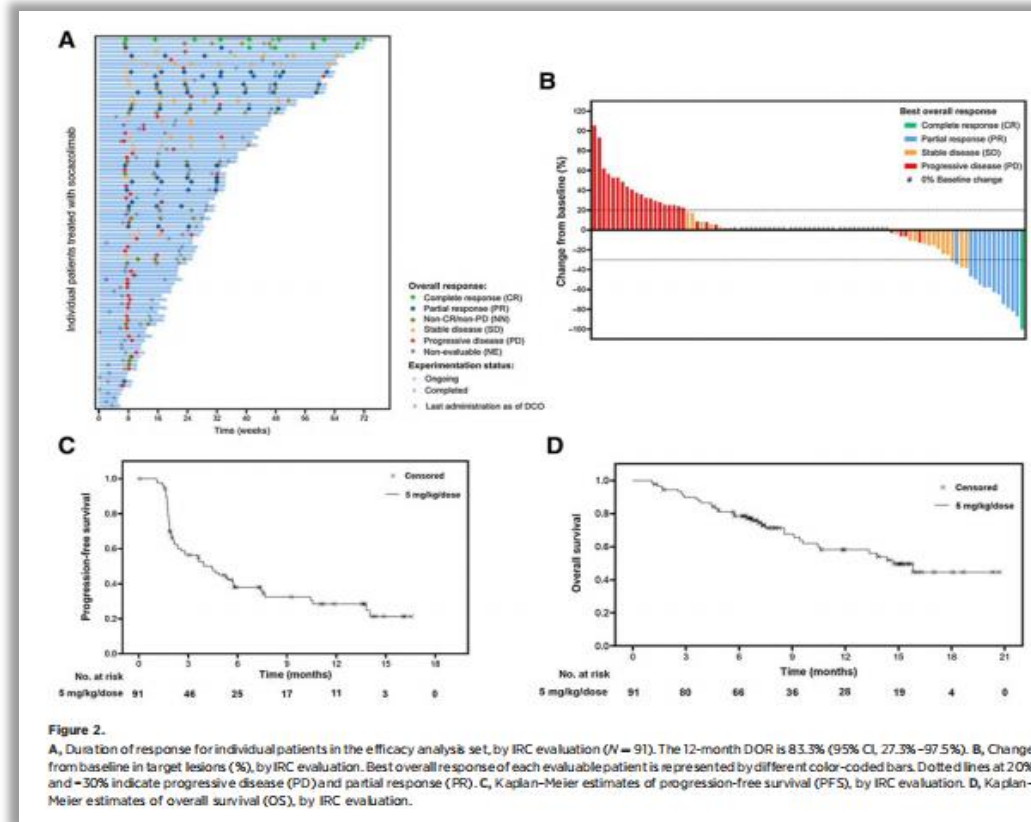
| | 受试者例数 (n, %) |
|-----------------|--|
| 筛选 | 141 |
| 成功入组并接受至少一次试验用药 | 104 |
| 剂量爬坡阶段 | 12 (11.5%) 5mg/kg: 3; 10mg/kg: 3; 15mg/kg: 6; |
| 队列扩增 | 92 |
| 结束治疗 | 95 (91.3%) |
| 结束研究 | 49 (47.1%) |



- 在剂量扩增期(5 mg/kg), 客观缓解率(ORR)为**15.4%**, 疾病控制率(DCR)为49.5%, **mPFS为4.44个月**, **mOS为14.72个月**。
- PD-L1 阳性患者的ORR 16.7%**, **PD-L1 阴性患者的ORR 17.9%**。CPS \geq 10和1 \leq CPS < 10亚组的ORR分别为20.0%和12.5%, 这进一步证明Socazolimab对不同PD-L1表达水平的患者有效。

5 mg/kg/次组扩增队列确认的最佳疗效评价 (RECIST1.1标准)

| | 结果 (n=91) |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 出现应答时间 | 2个月 |
| CR | 2例 (2.2%) |
| PR | 12例 (13.2%) |
| SD | 17例 (18.7%) |
| ORR | 14例 (15.4%) |
| DCR | 45例 (49.5%) |
| 中位PFS (月) | 4.44 (95% CI: 2.37, 5.75) |
| 中位OS (月) | 14.72 (95% CI: 9.59, NE) |
| PD-L1阳性ORR (CPS \geq 1) | 16.7% (95%CI: 7.9%, 29.3%) |
| PD-L1阴性ORR (CPS < 1) | 17.9% (95%CI: 6.1%, 36.9%) |



指南中对于索卡佐利单抗的用药推荐——I期临床试验结果



PD-L1单抗索卡佐利单抗

- 给药：5mg/kg，每2周给药1次（Q2W），静脉输注，小剂量即致效；
- 适应症：接受过一线含铂方案失败或不能耐受的复发转移性宫颈癌；
- 平均血清半衰期为317.0 h(13.2天)；
- 总体疗效好，截止2023.2数据，单药 ORR 19.8%、mOS为15.84个月（K药12.2%、9.4）； PD-L1表达阴性ORR：17.9%；
- 高度安全性，总相关AE发生率63.5%、≥3级7.7%（K药分别为65.3%、12.2%，卡度尼利91.9%、27%）。

| | 索卡佐利单抗 (n=91) | |
|------------|---------------|----------------|
| ORR | 15.4% | 19.8% (2023.2) |
| DCR | 49.5% | |
| 中位PFS (月) | 4.44 | |
| 中位OS (月) | 14.72 | 15.84 (2023.2) |
| PD-L1阳性ORR | 16.7% | |
| PD-L1阴性ORR | 17.9% | |



- 索卡佐利单抗的的高度安全性和对PD-L1阴性病人的有效性，可以为更多宫颈癌患者带来福音。

谢谢关注！

thanks for your attention.

