核准日期：XX 年 XX 月 XX 日
修改日期：XX 年 XX 月 XX 日
优卓美®（司库奇尤单抗）是可善挺®（司库奇尤单抗）的生物类似药[1]

司库奇尤单抗注射液说明书

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：司库奇尤单抗注射液
商品名称：优卓美®
英文名称：Secukinumab Injection
汉语拼音：Sikuqiyou Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：司库奇尤单抗
辅料：枸橼酸、枸橼酸钠、山梨醇、甲硫氨酸、聚山梨酯80。

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【性状】

无色至淡黄色液体。

【适应症】

银屑病
用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的6岁及以上患者。
强直性脊柱炎
用于常规治疗疗效欠佳的强直性脊柱炎的成年患者。
银屑病关节炎
本品适用于对于既往传统的改善病情抗风湿药（cDMARDs）疗效不佳或不耐受的活动性银屑病关节炎成人患者。司库奇尤单抗可单独使用或与甲氨蝶呤（MTX）联用。

【规格】

75mg（0.5ml）/支
150mg（1ml）/支

【用法用量】

须由在治疗方面有经验的医生指导和监督下使用本品。

用量

银屑病

成人患者

本品的推荐剂量为每次300mg，分别在第0、1、2、3、4周进行皮下注射初始给药，随后维持该剂量每4周给药一次。对于体重90kg或以上的患者，根据临床应答，每2周一次给予300mg的维持剂量可能为其提供额外的获益。每300mg剂量分2次皮下注射，每次150mg。

同时，对于体重低于60kg的患者，给药剂量可以考虑150mg。

儿童患者

1 生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药整体相似并且没有临床意义上的差异 。本品说明书在参照药说明书基础上制定。

推荐的剂量基于体重（表1），在第0、1、2、3、4周进行皮下注射初始给药，随后维持该剂量每4周给药一次。75mg剂量通过1次皮下注射75mg给药。150mg剂量通过1次皮下注射150mg给药。每300mg剂量分2次皮下注射，每次150mg。

表1 儿童斑块状银屑病患者的推荐剂量

给药时的体重	**推荐剂量**
< 25 kg	75mg#
25至 < 50 kg	75mg#
≥ 50 kg	150mg（*可增加至300mg）
***某些患者可能从较高剂量中获得额外获益。** **#75mg剂量仅可通过本品0.5ml：75mg 预装式注射器给药。**	

强直性脊柱炎

本品的推荐剂量为每次150mg，在第0、1、2、3和4周皮下注射初始给药，随后维持该剂量每4周给药一次。根据临床应答情况，可将剂量增加至300mg。

每300mg剂量分2次皮下注射，每次150mg。

银屑病关节炎

本品的推荐剂量为每次150 mg，在第0、1、2、3和4周皮下注射给药，随后维持该剂量每4周给药一次。根据临床应答情况，剂量可增加至300mg。

对于伴有中度至重度斑块状银屑病的患者，建议使用成人斑块状银屑病的用法用量。

每300 mg剂量分2次皮下注射，每次150mg。

用法

本品应皮下注射给药。如可能，应避免在银屑病皮损部位进行注射。

本品0.5ml：75mg 预装式注射器仅用于适宜剂量的儿童给药。

如医生认为合适，患者在接受正规的皮下注射技术培训后，可自行注射本品或由照护者注射。医生应确保对患者进行适当的随访，并指导患者和/或照护者按药品说明书中的使用说明注射完整剂量的司库奇尤单抗。使用说明见**【使用操作和废弃处理说明】**。

特殊人群

肾损伤/肝损伤

尚未在此类患者人群中进行司库奇尤单抗的研究。

儿童患者

参见**【儿童用药】**。

老年患者

参见**【老年用药】**。

【不良反应】

生物类似药（优卓美®）与参照药（可善挺®）的临床研究中报告的不良反应概况具有可比性。本节中不良反应的描述主要基于参照药的临床证据。

1 生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药整体相似并且没有临床意义上的差异 。本品说明书在参照药说明书基础上制定。

安全性特征总结

司库奇尤单抗最常报告的药物不良反应（ADRs）（17.7%）是上呼吸道感染（最常见的是鼻咽炎、鼻炎）。

不良反应的列表

按照MedDRA系统器官分类列出了司库奇尤单抗在临床研究以及上市后经验中的不良反应（表2）。在每个系统器官分类中，按照频率对不良反应进行排列，最先列出的为最常见的反应。在每个频率分组中，按严重性降序列出了药物不良反应。此外，每种药物不良反应对应的频率分类均基于如下惯例：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100至<1/10）；偶见（≥1/1,000至<1/100）；罕见（≥1/10,000至<1/1,000）；十分罕见（<1/10,000）以及未知（无法通过现有数据估计）。

在多种适应症（斑块状银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和其他自身免疫性疾病等）的盲法和开放的临床研究中，超过20,000例患者接受了司库奇尤单抗治疗，共计有34,908例患者年的暴露量。其中超过14,000的患者暴露于司库奇尤单抗至少一年的时间。司库奇尤单抗的安全性特征在各个适应症中的表现是一致的。

表2 临床研究[1)]和上市后经验中的不良反应列表

系统器官分类	**频率**	**不良反应**
感染及侵染类疾病	十分常见	上呼吸道感染
	常见	口腔疱疹
	偶见	口腔念珠菌病
		足癣
		外耳炎
		下呼吸道感染
	未知	粘膜和皮肤念珠菌病（包括食管念珠菌病）
血液及淋巴系统疾病	偶见	中性粒细胞减少症
免疫系统疾病	罕见	速发过敏反应
眼器官疾病	偶见	结膜炎
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见	流涕
胃肠系统疾病	常见	腹泻
	偶见	炎症性肠病
皮肤及皮下组织类疾病	常见	皮炎（包括湿疹）[2) 3)]
	偶见	荨麻疹
	罕见	剥脱性皮炎[4)]
	偶见	出汗不良性湿疹[2) 3)]
	未知	坏疽性脓皮病
		全身性剥脱性皮炎
		血管性水肿
1）对斑块状银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和其他自身免疫性疾病等患者进行的安慰剂对照临床研究中（III期研究），患者暴露300mg、150mg、75mg或安慰剂达12周（银屑病）或16周（强直性脊柱炎、银屑病关节炎和其他自身免疫性疾病等适应症）治疗期。 2）根据上市后报告添加ADR。根据斑块状银屑病患者的安慰剂对照临床研究(III期)确定的频率。 3）这些事件均与湿疹相关。		

4）在银屑病患者中有病例报道。

所选不良反应的描述

感染

在司库奇尤单抗治疗斑块状银屑病的临床研究中，安慰剂对照期内（司库奇尤单抗组和安慰剂组分别有1,382例和694例患者接受了长达12周的治疗），司库奇尤单抗组和安慰剂组中分别有28.7%和18.9%的患者报告了感染，这些感染病例大多数是不严重的、轻度至中度的上呼吸道感染，包括鼻咽炎等，当这些不良反应发生时，不需要停止司库奇尤单抗治疗。粘膜和皮肤念珠菌病的病例也有增加，这些不良反应的发生与司库奇尤单抗的药理作用一致，这些病例严重程度为轻度至中度，不严重，对标准治疗有效，不需要停止治疗。司库奇尤单抗组和安慰剂组中分别有0.14%和0.3%的患者发生了严重感染（见**【注意事项】**）。

共3,430例患者接受了司库奇尤单抗治疗，其中大部分进行了长达52周的治疗。整个治疗期间，接受司库奇尤单抗治疗的患者中有47.5%的患者报告了感染（0.9例/患者随访年），1.2%的患者报告了严重感染（0.015例/患者随访年）。

在司库奇尤单抗治疗强直性脊柱炎和银屑病关节炎等适应症的临床研究中观察到的感染率与司库奇尤单抗在银屑病研究中观察到的结果相似。

中性粒细胞减少症

在银屑病III期临床研究中，司库奇尤单抗组中观察到中性粒细胞减少症的频率高于安慰剂组，但大多数病例为轻度、一过性且可逆。在3,430例接受司库奇尤单抗治疗的患者中，18例（0.5%）患者报告了中性粒细胞减少至低于$1.0\sim0.5\times10^9$/L（CTCAE 3级），其中15例无剂量依赖性，且与感染不存在时间关系。没有更严重的中性粒细胞减少症的病例报告。在其余3例病例中报告了非严重感染，这3例病例对标准治疗具有常规反应且无需停用司库奇尤单抗。

在强直性脊柱炎和银屑病关节炎等适应症患者中发生中性粒细胞减少症的频率与银屑病患者相似。

曾报告了中性粒细胞减少至低于0.5×10^9/L（CTCAE 4级）的罕见病例。

超敏反应

在临床研究中，已观察到接受司库奇尤单抗治疗的患者出现荨麻疹、罕见的速发过敏反应和血管性水肿。在上市后也有血管性水肿病例的报告（见**【注意事项】**）。

免疫原性

生物类似药（优卓美®）免疫原性参照司库奇尤单抗注射液（可善挺®），抗药抗体发生率的检测很大程度上取决于检测方法的灵敏度和特异度。由于检测方法的不同，无法将下述研究中的抗药抗体发生率与其他研究中的抗药抗体发生率进行有意义的比较，包括参照药（可善挺®）和其他司库奇尤单抗注射液的研究。

司库奇尤单抗治疗银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和其他自身免疫性疾病等适应症的临床研究显示，在长达52周的治疗期间仅有不到1%的患者出现抗司库奇尤单抗抗体。治疗中出现的抗药抗体中半数为中和性抗体，但与药物失效或PK异常无关。

儿童患者

在两项III期研究中评估了司库奇尤单抗在斑块状银屑病儿童患者中的安全性。第一项研究是一项双盲、安慰剂对照研究，纳入162例6至<18岁的重度斑块状银屑病患者。第二项研究是一项开放性研究，纳入了84例6至<18岁的中重度斑块状银屑病患者。这些研究中报告的安全性特征与成人斑块状银屑病患者中报告的安全性特征一致。

【禁忌】

对本品活性成份或任何一种辅料存在重度超敏反应的患者禁用。

临床上重要的活动性感染（例如：活动性结核病，见**【注意事项】**）。

【注意事项】

感染

司库奇尤单抗可能会增加感染的风险。临床研究中，在接受司库奇尤单抗治疗的患者中观察到感染的发生（见**【不良反应】**），大多数为轻度或中度。

存在慢性感染或复发性感染病史的患者应慎用司库奇尤单抗。

应指导患者在出现提示感染的体征或症状时，咨询医生意见。如患者出现严重感染，应对患者进行密切监测，并停用司库奇尤单抗，直至感染消退。

结核病的治疗前评估

接受司库奇尤单抗治疗的患者可能出现结核病(活动性和/或潜伏性再激活)。开始司库奇尤单抗治疗前，医师应评价患者是否存在结核感染。活动性结核病患者不应给予司库奇尤单抗。给药前，应考虑对潜伏性结核病患者进行治疗。对千既往有潜伏性或活动性结核病既往史、且不能确认是否完成规范抗结核治疗的患者，也应在启动司库奇尤单抗前应考虑给予抗结核治疗。在治疗期间和治疗后，应密切监测患者的活动性结核病体征和症状。

乙型肝炎再激活

接受司库奇尤单抗治疗的患者可能出现乙型肝炎病毒再激活。启动司库奇尤单抗治疗前，医师应依据相关临床指南考虑对患者进行HBV感染筛查。活动性乙型肝炎患者不应给予司库奇尤单抗。治疗期间，应对HBV血清学阳性患者进行密切监测，关注HBV再激活的临床表现和实验室指标。若治疗期间出现HBV再激活，应考虑停用司库奇尤单抗，并根据临床指南对患者进行治疗。

炎症性肠病（IBD）

患有炎症性肠病（例如克罗恩病、溃疡性结肠炎）的患者应慎用司库奇尤单抗。在临床研究中司库奇尤单抗组和安慰剂组均观察到炎症性肠病加重病例，且某些病例病情较为严重。此外，上市后使用中报告了新发的炎症性肠病病例。应对接受司库奇尤单抗治疗的炎症性肠病患者进行密切监测。

超敏反应

临床研究中，接受司库奇尤单抗治疗的患者中曾观察到罕见的速发过敏反应和血管性水肿。在上市后也有血管性水肿病例的报告。如发生速发过敏反应或其它严重的过敏反应，应立即停用司库奇尤单抗，并采取适当的治疗措施。

湿疹

在上市后报告中，接受司库奇尤单抗治疗的患者报告了重度湿疹病例，包括特应性皮炎样湿疹、出汗不良性湿疹和红皮病（剥脱性皮炎）；一些病例导致住院治疗。湿疹的发病时间不定，从首次给药后数天至数月不等。可能需要停止司库奇尤单抗治疗来缓解湿疹。

乳胶敏感人群 - 预装式注射器

司库奇尤单抗预装式注射器中可拆卸针帽含有天然胶乳的衍生物。针帽中未检测到天然胶乳，尚未在乳胶敏感人群中对司库奇尤单抗预装式注射器的安全使用开展研究。

疫苗

活疫苗不得与司库奇尤单抗同时使用（见**【药物相互作用】**）。

接受司库奇尤单抗治疗的患者可同时接受灭活疫苗或非活疫苗接种。

在一项研究中，接种脑膜炎球菌疫苗和灭活流感疫苗后，司库奇尤单抗组和安慰剂组中能够对脑膜炎球菌和流感疫苗产生足够免疫应答的健康受试者比例相似（即抗体效价至少增加 4 倍）。数据表明，司库奇尤单抗不会抑制对脑膜炎球菌或流感疫苗的体液免疫应答。

在开始使用司库奇尤单抗治疗之前，建议儿童患者按照现行免疫接种指南接受所有适合相应年龄的免疫接种。

对驾驶和操作机械能力的影响

司库奇尤单抗对驾驶和操作机械能力并无影响或影响程度甚微。

为提高生物药品安全性信息的可追溯性，请明确记录所使用药品的商品名称、通用名称、批号/批次。卫生专业人员等各相关方应认识到记录上述内容的重要性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

孕妇使用司库奇尤单抗的相关数据有限。动物研究并未显示司库奇尤单抗对妊娠、胚胎/胎仔发育、分娩或产后发育存在直接或间接的有害影响。由于动物生殖研究不能完全预测人体反应情况，故只有当获益明确大于潜在风险时才可在妊娠期使用司库奇尤单抗。

食蟹猴的胚胎发育研究中，在整个胚胎器官形成期和妊娠后期给药时，未观察到母体毒性、胚胎毒性或致畸性。

哺乳期妇女用药

尚不确定司库奇尤单抗是否会分泌至人体乳汁中。由于免疫球蛋白可通过母乳分泌，哺乳期妇女应慎用司库奇尤单抗。

生育力

对于有生育能力的妇女无特殊用药建议。

尚未评价司库奇尤单抗对人类生育能力的影响。动物研究未显示司库奇尤单抗对生育能力存在直接或间接的有害影响（见**【药理毒理】**）。

【儿童用药】

尚未在6岁以下的儿童斑块状银屑病患者中确立安全性和有效性。
尚未在18岁以下的其他适应症的儿童患者中确立安全性和有效性。

【老年用药】

无需调整剂量（见**【药代动力学】**）。

【药物相互作用】

活疫苗不得与司库奇尤单抗同时使用（见**【注意事项】**）。

在一项司库奇尤单抗治疗成人斑块状银屑病的研究中，未见司库奇尤单抗与咪达唑仑（CYP3A4底物）间的相互作用。

在司库奇尤单抗治疗关节炎（包括银屑病关节炎、强直性脊柱炎和其他自身免疫性疾病等）的研究中，当司库奇尤单抗与甲氨蝶呤（MTX）和/或皮质类固醇同时给药时，未观察到相互作用。

【药物过量】

临床研究中并未报告药物过量病例。

临床研究中曾使用高达30mg/kg的静脉给药剂量（约为2,000-3,000mg），并未发现剂量限制性毒性。如发生药物过量情况，建议对任何不良反应的体征或症状进行监测，并立即进行适当的对症治疗。

【临床试验】

银屑病

成人患者

在四项随机、双盲、安慰剂对照的III期研究（ERASURE、FIXTURE、FEATURE、JUNCTURE）中，评价了司库奇尤单抗治疗符合光疗或系统治疗指征的中度至重度斑块状银屑病患者的安全性和有效性。这四项研究评估了与安慰剂或依那西普相比，司库奇尤单抗150mg和300mg的有效性和安全性。另一项研究（SCULPTURE）则对长期维持治疗方案与“按需再治疗”方案进行了评估。在这些研究中，每300mg剂量以150mg皮下注射两次给药。

在安慰剂对照研究纳入的2,403例患者中，79%的患者为既往未接受过生物制剂治疗的患者，45%的患者为非生物制剂治疗失败的患者，8%的患者为生物制剂治疗失败的患者[其中，6%的患者为抗肿瘤坏死因子（TNF）治疗失败的患者，2%的患者为抗p40治疗失败的患者]。所有治疗组间的基线疾病特征基本一致；银屑病面积和严重程度指数（PASI）评分的中位基线为19至20分，IGA mod 2011基线评分范围为“中度”（62%）至“重度（38%），中位基线体表面积（BSA）≥27%，中位皮肤病生活质量指数（DLQI）评分为10至12分。III期研究中大约有15%至25%的患者在基线期患有银屑病关节炎（PsA）。

银屑病研究1（ERASURE）评价了738例患者。随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第0、1、2、3、4周接受150mg或300mg给药，随后每月接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者，如在第12周无应答，则会在第12、13、14、15周接受司库奇尤单抗治疗

（150mg或300mg），随后从第16周开始每月接受一次相同剂量的给药。在接受研究药物首次给药后，对所有患者进行为期52周的随访。

银屑病研究2（FIXTURE）评价了1,306例患者。随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第0、1、2、3、4周接受150mg或300mg给药，随后每月接受一次相同剂量给药。随机分配至依那西普组的患者接受50mg，每周2次，持续12周；随后50mg，每周1次的给药剂量。与研究1一致，随机分配至安慰剂组的患者如在第12周无应答，则会在第12、13、14、15周接受司库奇尤单抗治疗（150mg或300mg），随后从第16周开始每月接受一次相同剂量的给药。在接受研究药物首次给药后，对所有患者进行为期52周的随访。

银屑病研究3（FEATURE）评价了177例患者。随机分配至使用预装式注射器给药的司库奇尤单抗组或安慰剂组治疗12周，评估通过预装式注射器自行给予司库奇尤单抗的安全性、耐受性和可用性。随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第0、1、2、3、4周接受150mg或300mg给药，随后每月接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者在第0、1、2、3、4周接受安慰剂治疗，随后每月接受一次相同剂量给药。

银屑病研究4（JUNCTURE）评价了182例患者。随机分配至使用预装式注射笔给药的司库奇尤单抗组或安慰剂组治疗12周，评估通过预装式注射笔自行给予司库奇尤单抗的安全性、耐受性和可用性。与研究3一致，随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第0、1、2、3、4周接受150mg或300mg给药，随后每月接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者在第0、1、2、3、4周接受安慰剂治疗，随后每月接受一次相同剂量给药。

银屑病研究5（SCULPTURE）评价了966例患者。所有患者在第0、1、2、3、4、8、12周时接受司库奇尤单抗150mg或300mg给药，随后随机接受相同剂量的维持方案（从第12周开始，每月一次）或相同剂量的“按需再治疗”方案。由于研究结果显示随机接受“按需再治疗”方案的患者未能充分维持疗效，故建议采取每月一次固定的维持治疗方案。

安慰剂和阳性对照研究中的共同主要终点为第12周时与安慰剂组相比达到PASI 75应答以及IGA mod2011“清除”或“几乎清除”的患者比例（见表3和表4）。通过PASI 75/90/100应答和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”应答等各项有效性终点评估，显示司库奇尤单抗300mg可更好改善皮损，尤其是达到“清除”或“几乎清除”的患者比例更高，并在第16周达到疗效峰值，故建议使该剂量。

对中度至重度银屑病患者进行的事后亚组分析发现，体重以及疾病严重度较轻的患者可在司库奇尤单抗150mg剂量水平达到较好的治疗反应。

表3 银屑病研究1、3和4（ERASURE、FEATURE和JUNCTURE）中PASI 50/75/90/100应答和IGA*mod 2011“清除”或“几乎清除”临床应答的总结

	第12周			**第16周**		**第52周**	
	安慰剂	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**
研究1							
患者人数	246	244	245	244	245	244	245
PASI 50应答n(%)	22（8.9%）	203（83.5%）	222（90.6%）	212（87.2%）	224（91.4%）	187（77%）	207（84.5）
PASI 75应答n(%)	11 (4.5%)	174 (71.6%)**	200 (81.6%)**	188 (77.4%)	211 (86.1%)	146 (60.1%)	182 (74.3%)
PASI 90应答n(%)	3 (1.2%)	95 (39.1%)**	145 (59.2%)**	130 (53.5%)	171 (69.8%)	88 (36.2%)	147 (60.0%)
PASI 100应答n(%)	2 (0.8%)	31 (12.8%)	70 (28.6%)	51 (21.0%)	102 (41.6%)	49 (20.2%)	96 (39.2%)
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答n(%)	6 (2.40%)	125 (51.2%)**	160 (65.3%)**	142 (58.2%)	180 (73.5%)	101 (41.4%)	148 (60.4%)
研究3							
患者人数	59	59	58	-	-	-	-
PASI 50应答n(%)	3 (5.1%)	51 (86.4%)	51 (87.9%)	-	-	-	-
PASI 75应答n(%)	0 (0.0%)	41 (69.5%)**	44 (75.9%)**	-	-	-	-
PASI 90应答n(%)	0 (0.0%)	27 (45.8%)	35 (60.3%)	-	-	-	-
PASI 100应答n(%)	0 (0.0%)	5 (8.5%)	25 (43.1%)	-	-	-	-
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答n(%)	0 (0.0%)	31 (52.5%)**	40 (69.0%)**	-	-	-	-
研究4							
患者人数	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50应答n(%)	5 (8.2%)	48 (80.0%)	58 (96.7%)	-	-	-	-
PASI 75应答n(%)	2 (3.3%)	43 (71.7%)**	52 (86.7%)**	-	-	-	-
PASI 90应答n(%)	0 (0.0%)	24 (40.0%)	33 (55.0%)	-	-	-	-
PASI 100应答n(%)	0 (0.0%)	10 (16.7%)	16 (26.7%)	-	-	-	-

	第12周			第16周		第52周	
	安慰剂	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答n(%)	0 (0.0%)	32 (53.3%)**	44 (73.3%)**	-	-	-	-

** IGA mod 2011为一份5级量表，包括“0=清除”、“1=几乎清除”、“2=轻度”、“3=中度”或“4=重度”，用于表明医生通过浸润、红斑和鳞屑情况对银屑病严重程度作出的整体评估结果。治疗成功描述为“清除”或“几乎清除”，表现为无银屑病病症或正常至粉红的病变肤色、斑块未见增厚、无脱屑或轻微的局部脱屑。*

*** 与安慰剂比较，多重性校正后的p值：p<0.0001。*

表4 银屑病研究2（FIXTURE）的临床应答总结

	第12周				第16周			第52周		
	安慰剂	**150mg**	**300mg**	**依那西普**	**150mg**	**300mg**	**依那西普**	**150mg**	**300mg**	**依那西普**
患者人数	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI 50 应答n(%)	49 (15.1%)	266 (81.3%)	296 (91.6%)	226 (70.0%)	290 (88.7%)	302 (93.5%)	257 (79.6%)	249 (76.1%)	274 (84.8%)	234 (72.4%)
PASI 75 应答n(%)	16 (4.9%)	219 (67.0%)**	249 (77.1%)**	142 (44.0%)	247 (75.5%)	280 (86.7%)	189 (58.5%)	215 (65.7%)	254 (78.6%)	179 (55.4%)
PASI 90 应答n(%)	5 (1.5%)	137 (41.9%)	175 (54.2%)	67 (20.7%)	176 (53.8%)	234 (72.4%)	101 (31.3%)	147 (45.0%)	210 (65.0%)	108 (33.4%)
PASI 100应答n(%)	0 (0%)	47 (14.4%)	78 (24.1%)	14 (4.3%)	84 (25.7%)	119 (36.8%)	24 (7.4%)	65 (19.9%)	117 (36.2%)	32 (9.9%)
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答n(%)	9 (2.8%)	167 (51.1%)**	202 (62.5%)**	88 (27.2%)	200 (61.2%)	244 (75.5%)	127 (39.3%)	168 (51.4%)	219 (67.8%)	120 (37.2%)

*** 相比依那西普的p值：p=0.0250*

另一项银屑病研究（CLEAR）对676例使用司库奇尤单抗与乌司奴单抗治疗的患者进行了评价。结果显示司库奇尤单抗300mg达到了主要和关键次要终点，表现为第16周时的PASI 90应答率（主要终点）、第4周时PASI 75应答的起效速度和第52周时的长期PASI 90应答率优于乌司奴单抗。对于PASI 75/90/100应答和IGA mod2011 0或1分应答（“清除”或“几乎清除”）终点，司库奇尤单抗与乌司奴单抗相比显示更强的疗效，此优势在治疗早期便可观察到并一直持续至第52周。在本研究中，每300mg剂量以150mg分两次注射给药。

表 5 CLEAR 研究的临床应答总结

	第 4 周		**第 16 周**		**第 52 周**	
	300mg	**乌司奴单抗***	**300mg**	**乌司奴单抗***	**300mg**	**乌司奴单抗***
患者人数	334	335	334	335	334	335
PASI 75 应答 n(%)	166 (49.7%)**	69 (20.6%)	311 (93.1%)	276 (82.4%)	306 (91.6%)	262 (78.2%)
PASI 90 应答 n(%)	70 (21.0%)	18 (5.4%)	264 (79.0%)**	192 (57.3%)	250 (74.9%)***	203 (60.6%)
PASI 100 应答 n(%)	14 (4.2%)	3 (0.9%)	148 (44.3%)	95 (28.4%)	150 (44.9%)	123 (36.7%)
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答 n(%)	128 (38.3%)	41 (12.2%)	278 (83.2%)	226 (67.5%)	261 (78.1%)	213 (63.6%)

**随机分配至司库奇尤单抗的患者在第0、1、2、3、4周接受300mg给药，随后每4周接受相同剂量给药，直至第52周。随机分配至乌司奴单抗组的患者在第0、4周接受45mg或90mg给药，随后每12周给药一次，直至第52周（按照批准的剂量并根据体重给药）*

*** 相比乌司奴单抗的p值：p<0.0001（对于主要终点[第16周时的PASI 90应答]和次要终点[第4周时的PASI 75应答]）*

**** 相比乌司奴单抗的p值：p=0.0001（对于次要终点[第52周时的PASI 90应答]）*

司库奇尤单抗对既往未接受系统治疗、既往未接受生物制剂治疗、已接受过生物制剂/抗TNF治疗以及生物制剂/抗TNF治疗失败患者均有效。

司库奇尤单抗在300mg剂量水平下可快速起效，至第3周平均PASI降低了50%（如下图所示）

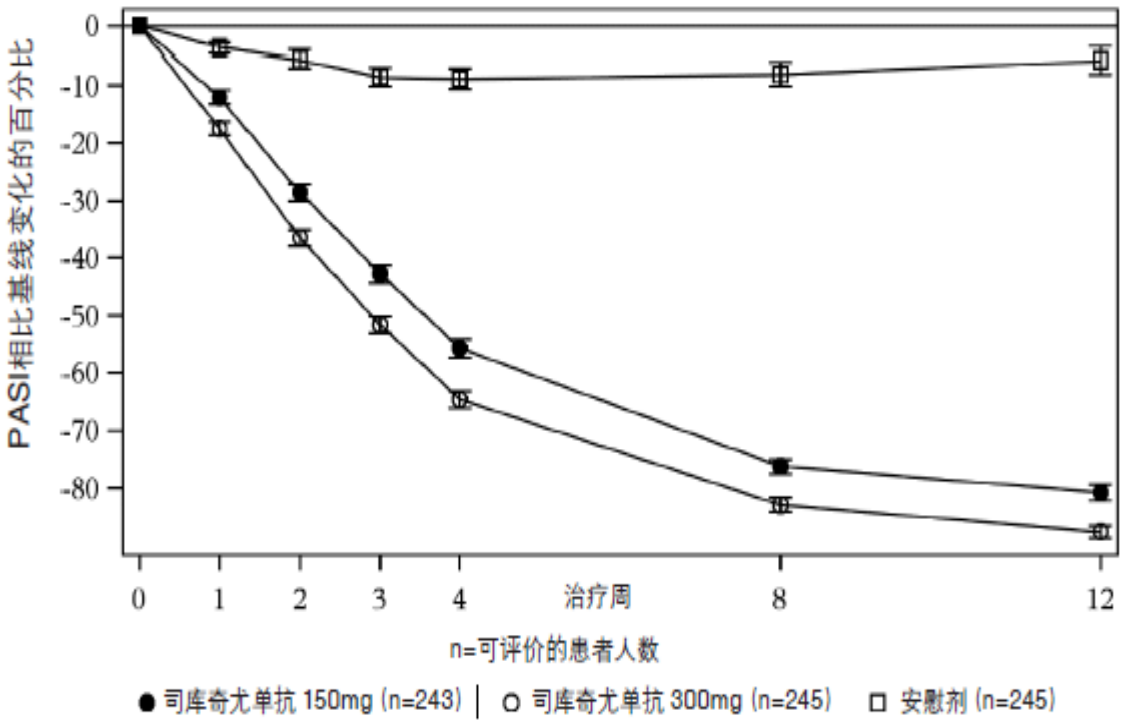


图1 研究1（ERASURE）中平均PASI评分相比基线变化的百分比时程

所有斑块状银屑病III期研究中包含了约15%至25%基线期合并银屑病关节炎的患者。该患者人群中PASI 75的改善情况与总体斑块状银屑病人群相似。

在安慰剂对照研究1和研究2的银屑病关节炎患者亚组中，使用HAQ-残疾指数（HAQ-DI）对患者的身体功能进行了评估。在这些患者中，司库奇尤单抗150mg和300mg剂量组患者的HAQ-DI评分相比基线的改善（150mg和300mg剂量组HAQ-DI在12周时分别平均降低了-27.5%和-50.2%）高于安慰剂组患者（-8.9%）。这一改善一直持续至第52周。

斑块状银屑病的特殊部位/形式

另两项安慰剂对照研究中，甲银屑病患者（TRANSFIGURE，198例患者）和掌跖斑块状银屑病患者（GESTURE，205例患者）接受司库奇尤单抗治疗均可见改善。TRANSFIGURE研究通过对中度至重度斑块状银屑病伴甲受累患者的甲银屑病严重程度指数（NAPSI%）相比基线的显著改善来评估，显示司库奇尤单抗在第16周时疗效优于安慰剂（300mg：46.1%；150mg：38.4%；安慰剂：11.7%）。GESTURE研究，通过对中度至重度掌跖斑块状银屑病患者的ppIGA 0或1应答（“清除”或“几乎清除”）的显著改善来评估，显示司库奇尤单抗在第16周时疗效优于安慰剂（300mg：33.3%；150mg：22.1%；安慰剂：1.5%）。在这些研究中，每300mg剂量以150 mg分两次皮下注射给药。

一项安慰剂对照研究（SCALP）评价了102例中度至重度头皮银屑病患者 [定义为银屑病头皮严重程度指数（PSSI）评分≥12分，IGA mod 2011仅头皮评分≥3分，头皮受累表面积至少达30%]，其中62%的患者头皮受累表面积至少达50%。结果显示第12周时，司库奇尤单抗 300mg疗效优于安慰剂，具体表现为PSSI 90应答率（52.9%相比2.0%）和仅评估头皮的IGA mod 2011 0或1 应答率（56.9%相比5.9%）较基线时显著改善。截至第3周观察到司库奇尤单抗300mg组中两个终点的有效性均大于安慰剂组。在接受司库奇尤单抗治疗持续至第24周的患者中，临床疗效均获得持续改善（PSSI 90应答率为 58.8%，仅评估头皮的IGA mod 2011 0或1应答率为62.7%）。在本研究中，每300mg剂量以150mg分两次注射给药。

生活质量/患者报告的结局

银屑病研究1-4显示，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗治疗第12周时患者的DLQI（皮肤病生活质量指数）相比基线获得具有统计学意义的显著改善。安慰剂对照的银屑病研究1（ERASURE）和研究2（FIXTURE）中，司库奇尤单抗300mg组、150mg组和安慰剂组第12周时DLQI相比基线的平均减少（改善）范围分别为-10.4至-11.6、-7.7至-10.1以及-1.1至-1.9，这些改善维持可达52周。

银屑病研究1（ERASURE）和研究2（FIXTURE）显示，经银屑病症状日记证实，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗治疗第12周时患者报告的头皮瘙痒、疼痛和脱屑体征和症状相比基线获得具有统计学意义的显著改善。

与乌司奴单抗对照的银屑病研究（CLEAR）显示，与乌司奴单抗治疗组相比，司库奇尤单抗治疗第4周时患者的DLQI相比基线获得具有统计学意义的显著改善，并且这些改善维持可达52周。与乌司奴单抗治疗组相比，司库奇尤单抗治疗的患者的工作生产力和活动障碍问卷-银屑病结局（WPAI-PSO）获得较大改善。

与乌司奴单抗对照的银屑病研究（CLEAR）显示，经银屑病症状日记证实，与乌司奴单抗治疗组相比，司库奇尤单抗治疗第16周和第52周时患者报告的头皮瘙痒、疼痛和脱屑体征和症状相比基线获得具有统计学意义的显著改善。

安慰剂对照的头皮银屑病研究（SCALP）显示，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗治疗的患者第12周时通过Scalpdex测量的HRQoL（健康相关生活质量指数）相比基线获得具有统计学意义的显著改善。这些改善从第4周开始出现，并可维持至第24周。

安慰剂对照的头皮银屑病研究（SCALP）显示，司库奇尤单抗治疗第12周时患者报告的头皮瘙痒（-59.4%）、疼痛（-45.9%）和脱屑（-69.5%）体征和症状相比基线获得具有统计学意义的显著改善（降低），而安慰剂组患者的头皮瘙痒（7.7%）和疼痛（38.5%）出现恶化，脱屑改善较小（-4.7%）。

斑块状银屑病剂量的灵活性

一项随机、双盲、多中心研究（CAIN457A2324）在331名体重≥90kg的中重度银屑病患者中评估了以150mg预装式注射器给药的两种维持给药方案（300mg每2周一次[Q2W]和300mg每4周一次[Q4W]）。患者按1:1的比例随机分配接受以下治疗：

- 在第0、1、2、3和4周给予司库奇尤单抗300mg，然后每2周一次（Q2W）给予相同剂量，直至第52周（n=165）。
- 在第0、1、2、3和4周给予司库奇尤单抗300mg，然后每4周一次（Q4W）给予相同剂量，直到第16周（n=166）。
    - 随机接受司库奇尤单抗300mg Q4W且第16周时为PASI 90缓解者的患者，继续接受相同的给药方案，直到第52周。随机接受司库奇尤单抗300mg Q4W且第16周时为PASI 90非缓解者的患者，继续接受相同的给药方案，或重新分配接受司库奇尤单抗300mg Q2W，直至第52周。

总体而言，与每 4 周一次给药方案相比，每 2 周一次给药方案治疗组的疗效缓解率更高（表 6）。

表 6 斑块状银屑病剂量灵活性研究中的临床缓解总结*

	第 16 周		**第 52 周**	
	司库奇尤单抗 300mg Q2W	**司库奇尤单抗 300mg Q4W**	**司库奇尤单抗 300mg Q2W**	**司库奇尤单抗 300mg Q4W[1]**
患者人数	165	166	165	83
PASI 90 缓解 n (%)	121 (73.2%) **	92 (55.5%)	126 (76.4%)	44 (52.4%)
IGA mod 2011 缓解为 “清除” 或“几乎清除” n (%)	122 (74.2%)[2]	109 (65.9%)[2]	125 (75.9%)	46 (55.6%)
多重插补法 [1] 300mg Q4W：患者持续接受 300mg Q4W 治疗，无论第 16 周时 PASI 90 缓解状态如何；43 名患者在第 16 周为 PASI 90 缓解者，40 名患者在第 16 周为 PASI 90 非缓解者 ** 第 16 周时 PASI 90 的主要终点的单侧 p 值=0.0003 [2] 无统计学意义				

与保持使用司库奇尤单抗 300mg Q4W 给药方案的患者相比，上调至司库奇尤单抗 300 mg Q2W 的第 16 周时 PASI 90 非缓解者中，PASI 90 缓解率有所改善，而两个治疗组的 IGA mod 2011 0/1 缓解率在一段时间内保持稳定。

在体重≥90kg的患者中，司库奇尤单抗300mg每4周一次给药和司库奇尤单抗300mg每2周一次给药的两种给药方案的安全性特征是相当的，与银屑病患者报告的安全性特征一致。

中国群组研究

以中国患者为主（441/543名）的III期研究（CAIN457A2318），旨在评估司库奇尤单抗在中度至重度斑块状银屑病患者中的有效性和安全性。

患者按2:1:1的比例分配至以下治疗组之一：司库奇尤单抗300mg组、150mg组和安慰剂组。随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第0、1、2、3、4周时接受150mg或300mg给药（150mg皮下注射两次给药），之后调整为每月一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者如在第12周时无应答，则在第12、13、14、15周时转而接受司库奇尤单抗300mg给药，第16周开始调整为每月一次相同剂量给药。从首次给予研究药物开始，对所有患者进行最长52周的随访。

第12周时，研究达到了主要终点（即由PASI 75应答和IGA mod 2011 0或1应答组成的共同主要疗效终点）及关键性次要终点（即PASI 90应答）。第12周时的关键疗效终点证明（见表 7），司库奇尤单抗300mg和150mg在中国中度至重度斑块状银屑病患者中的疗效相比安慰剂具有统计学显著性及临床意义的优效性。

表 7 研究A2318临床应答总结（中国患者亚群，N=441）

	第12周			**第16周**		**第52周**	
治疗终点	**安慰剂**	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**	**150mg**	**300mg**
PASI 75 应答n/m(%)	4/110 (3.7%)	96/110 (87.2%) **	216/221 (97.7%) **	105/110 (95.2%)	216/221 (97.7%)	94/110 (85.0%)	211/221 (95.4%)
PASI 90 应答n/m(%)	1/110 (0.9%)	72/110 (65.7%) **	179/221 (81.0%) **	84/110 (76.2%)	192/221 (87.0%)	73/110 (66.7%)	182/221 (82.1%)
PASI 100应答n/m(%)	0/110 (0.0%)	22/110 (20.0%)	73/221 (32.9%)	32/110 (29.0%)	87/221 (39.2%)	35/110 (31.5%)	93/221 (42.1%)
IGA mod2011“清除”或“几乎清除”应答n/m(%)	3/110 (2.7%)	77/110 (69.7%) **	182/221 (82.3%) **	84/110 (76.1%)	180/221 (81.6%)	67/110 (60.5%)	168/221 (75.8%)
***与安慰剂比较，多重性校正后的p值: p<0.0001*							

司库奇尤单抗300mg和150mg组的应答率持续增高，约在第16周达到峰值，并持续至第

52周。

在第12周的PASI 75应答者和IGA mod 2011 0或1应答者中，大多数患者在第52周维持了应答（PASI 75:300mg组为96.6%，150mg组为85.7%；IGA mod 2011 0或1：300mg组为81.0%，150mg组为72.6%）。

司库奇尤单抗300mg和150mg比安慰剂起效更快，早至第2周即出现PASI 75应答者和IGA mod 2011 0/1应答者，在第3周出现PASI 90应答者，在第4周出现PASI 100应答者。PASI评分的变化支持司库奇尤单抗，特别是300mg的快速起效。司库奇尤单抗300mg和150mg组分别在第3周和第4周时PASI评分较基线平均降低≥50%，但安慰剂组在任何访视中均未见此结果。

司库奇尤单抗300mg和150mg剂量组在第12周达到DLQI 0或1应答的患者比例分别为41.6%和28.2%，均显著高于安慰剂组（1.8%）（p<0.0001）。

对中度至重度银屑病患者进行的事后亚组分析发现，体重以及疾病严重度较轻的患者可在司库奇尤单抗150mg剂量水平达到较好的治疗反应。

儿童患者

重度斑块状银屑病

一项为期52周的随机、双盲、安慰剂和依那西普对照的III期研究入组了162例适合接受系统性治疗的6至<18岁重度斑块状银屑病（定义为PASI评分≥20，IGA mod 2011评分为4，涉及体表受累面积≥10%）的儿童患者。约43%的患者既往接受过光疗，53%的患者接受过常规系统治疗，3%的患者接受过生物制剂，9%的患者并发银屑病型关节炎。

患者随机给予以下4种治疗之一：

- 低剂量司库奇尤单抗组：（体重<50 kg为75mg，体重≥50 kg为150mg），第0、1、2、3和4周给药，然后每4周给予相同剂量，
- 高剂量司库奇尤单抗组：（体重<25kg为75mg，体重≥25kg且<50kg为150mg，体重≥50kg为300mg）第0、1、2、3和4周给药，然后每4周给予相同剂量，
- 安慰剂组：在第0、1、2、3和4周给予安慰剂，然后每4周给予相同剂量，
- 伊那西普组：依那西普（0.8mg/kg）每周一次（最多50mg）

随机分至安慰剂组且第12周无应答的受试者将转换为司库奇尤单抗低剂量或高剂量组治疗（剂量基于体重），在第12、13、14和15周给予研究药物，然后从第16周开始，每4周给予相同剂量。

协同主要终点是达到PASI评分降低至少75%（PASI 75）的患者比例和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）且从基线至第12周改善至少2分的患者比例。关键次要终点是从基线至第12周PASI评分降低至少90%（PASI 90）的患者比例。其他次要终点包括第12周PASI 50、100应答率；第16周直至并包括第52周的各时间点PASI 50、75、90、100和IGA 0/1应答率；直至并包括第52周的各时间点PASI评分的变化；直至并包括第52周的各时间点IGA评分的变化；第12周直至并包括第52周的各时间点儿童皮肤病生活质量指数（CDLQI）评分为0或1的患者比例，以及第12周直至并包括第52周的各时间点CDLQI较基线变化（与安慰剂相比）。

在12周安慰剂对照期间，低剂量和高剂量司库奇尤单抗的协同主要终点疗效相当。对于PASI 75和IGAmod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）应答，比值比估计值显示两种司库奇尤单抗剂量组的疗效均具有临床相关性和统计学意义。

随访所有患者在首次给药后52周内的疗效和安全性。在第4周时，司库奇尤单抗组达到PASI 75和IGAmod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）应答的患者比例与安慰剂组相比出现首次基线后访视差异，治疗组和安慰剂组的差异在第12周变得更加显著。该反应在整个52周期间得以维持。PASI 50、90、100应答率和CDLQI 0或1评分的改善也在整个52周期间维持。

此外，第12周和第52周的PASI 75、IGA 0或1、PASI 90应答率，司库奇尤单抗低剂量组和高剂量组均高于依那西普治疗组。

第12周后，低剂量和高剂量司库奇尤单抗组的疗效相当，尽管高剂量组≥50kg患者的疗效更高。低剂量和高剂量的安全性特征相当。

第12周和第52周的疗效结果见表8。

表 8 第12*周和第52*周时重度银屑病儿童患者中的临床应答总结

应答标准	治疗比较 “试验”vs“对照”	“试验” n/m**(%)	“对照” n/m**(%)	比值比估计值（95%CI）	P值
第12周					
PASI 75	司库奇尤单抗低剂量组vs安慰剂组	32/40 (80.0)	6/41 (14.6)	25.78 (7.08,114.66)	<0.0001
	司库奇尤单抗高剂量组vs安慰剂组	31/40 (77.5)	6/41 (14.6)	22.65 (6.31,98.93)	<0.0001
	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	32/40 (80.0)	26/41 (63.4)	2.25 (0.73,7.38)	<0.0001
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	31/40 (77.5)	26/41 (63.4)	1.92 (0.64,6.07)	<0.0001
IGA 0/1	司库奇尤单抗低剂量组vs安慰剂组	28/40 (70.0)	2/41 (4.9)	51.77 (10.02,538.64)	<0.0001
	司库奇尤单抗高剂量组vs安慰剂组	24/40 (60.0)	2/41 (4.9)	32.52 (6.48,329.52)	<0.0001
	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	28/40 (70.0)	14/41 (34.1)	4.49 (1.60,13.42)	<0.0001
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	24/40 (60.0)	14/41 (34.1)	2.86 (1.05,8.13)	<0.0001
PASI 90	司库奇尤单抗低剂量组vs安慰剂组	29/40 (72.5)	1/41 (2.4)	133.67 (16.83,6395.22)	<0.0001
	司库奇尤单抗高剂量组vs安慰剂组	27/40 (67.5)	1/41 (2.4)	102.86 (13.22,4850.13)	<0.0001
	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	29/40 (72.5)	12/41 (29.3)	7.03 (2.34,23.19)	<0.0001

应答标准	治疗比较 “试验”vs“对照”	“试验” n/m**(%)	“对照” n/m**(%)	比值比估计值（95%CI）	P值
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	27/40 (67.5)	12/41 (29.3)	5.32 (1.82,16.75)	
第52周					
PASI 75	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.12 (0.91,12.52)	
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	35/40 (87.5)	28/41 (68.3)	3.09 (0.90,12.39)	
IGA 0/1	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	29/40 (72.5)	23/41 (56.1)	2.02 (0.73,5.77)	
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	30/40 (75.0)	23/41 (56.1)	2.26 (0.81,6.62)	
PASI 90	司库奇尤单抗低剂量vs依那西普组	30/40 (75.0)	21/41 (51.2)	2.85 (1.02,8.38)	
	司库奇尤单抗高剂量组vs依那西普组	32/40 (80.0)	21/41 (51.2)	3.69 (1.27,11.61)	

**无应答者插补用于处理缺失值*

***n是缓解者人数，m = 可评估的患者人数*

比值比、95%置信区间和p值来自精确logistic回归模型，其中治疗组、基线体重类别和年龄类别作为因素

第12周时，与安慰剂相比，接受司库奇尤单抗治疗的儿童患者报告健康相关生活质量改善（通过CDLQI评分为0或1测量）的比例更高（低剂量组44.7%，高剂量组50%，安慰剂组15%）。从第12周至第52周，司库奇尤单抗组CDLQI评分为0或1的比例在数值上均高于依那西普组（低剂量组60.6%，高剂量组66.7%，依那西普组44.4%）。

中度至重度斑块状银屑病

一项开放标签、两组、平行组、多中心III期研究入组了84例适合接受系统性治疗的6至<18岁中度至重度斑块状银屑病（定义为PASI评分≥12、IGA mod 2011评分 ≥3且涉及体表面积≥10%）儿童患者。

患者随机接受以下司库奇尤单抗治疗，在第0、1、2、3和4周给予用药，随后每4周给予相同剂量：

- 低剂量司库奇尤单抗组（体重<50kg为75mg，体重≥50kg为150mg），
- 高剂量司库奇尤单抗组（体重<25kg为75mg，体重≥25kg且<50kg为150mg，或体重≥50kg为300mg）。

协同主要终点是达到PASI评分降低至少75%（PASI 75）的患者比例和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）且从基线至第12周改善至少2分的患者比例。次要和其他终点包括第12周的PASI 90应答率、直至治疗结束的PASI 75、90、100和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）应答以及CDLQI应答率。

低剂量组和高剂量组的司库奇尤单抗在协同主要终点具有可比性，并均显示出与既往安慰剂相比具有统计学和临床意义的改善。比值比估计值显示两组司库奇尤单抗与既往安慰剂相比，在PASI 75和IGA mod2011 0或1应答均具有临床相关性和统计学意义。阳性治疗效应的后验概率估计值为100%。

首次给药后，对所有患者进行至少24周的疗效随访。早在第2周就观察到疗效（定义为PASI 75应答和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”[0或1]），达到PASI 75应答和IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”（0或1）的患者比例在整个24周期间增加。在第12周也观察到PASI 90和PASI 100改善，并在整个24周期间增加。

第12周后，低剂量组和高剂量组司库奇尤单抗的疗效具有可比性。低剂量组和高剂量组的安全性特征相当。

第12周和第24周的疗效结果见表9。

表 9 第12*和24*周时中度至重度儿童银屑病的临床应答总结（儿童银屑病）

	第12周		**第24周**	
	司库奇尤单抗 低剂量	司库奇尤单抗 高剂量	司库奇尤单抗 低剂量	司库奇尤单抗 高剂量
患者数量	42	42	42	42
PASI 75 应答 n（%）	39 (92.9%)[$]	39 (92.9%)[$]	40 (95.2%)	40 (95.2%)
IGA mod 2011“清除”或“几乎清除”应答 n（%）	33 (78.6%)[$]	35 (83.3%)[$]	37 (88.1%)	37 (88.1%)
PASI 90应答 n（%）	29 (69.0%)[$]	32 (76.2%)[$]	37 (88.1%)	37 (88.1%)
PASI 100应答 n（%）	25 (59.5%)	23 (54.8%)	28 (66.7%)	28 (66.7%)

[*] *无应答插补用于处理缺失值*

[$] *阳性治疗效应相比于安慰剂的后验概率估计值为100%。*

在低剂量组中，第 12 周和第 24 周分别有 50%和 70.7%的患者达到 CDLQI 0 或 1 评分。在高剂量组中，第 12 周和第 24 周分别有 61.9%和 60.5%的患者达到 CDLQI 0 或 1 评分。

强直性脊柱炎

在三项随机、双盲安慰剂对照的III期研究中，评价了司库奇尤单抗对816例接受过非甾体抗炎药（NSAID）、皮质类固醇或缓解病情抗风湿药（DMARD）治疗的活动性强直性脊柱炎（AS）（Bath强直性脊柱炎疾病活动指数[BASDAI]≥4）患者的安全性和有效性。在强直性脊柱炎研究1（AS1研究）和强直性脊柱炎研究2（AS2研究）中，患者诊断为AS的中位时间为2.7至5.8年。

这些研究评价了75mg，150mg和300 mg的司库奇尤单抗以及安慰剂在静脉或皮下负荷剂量方案下的有效性和安全性。在AS1研究，AS2研究和AS3研究中，分别有27.0%，38.8%和23.5%的患者既往接受过抗-TNFα药物治疗，并由于缺乏疗效或不耐受情况而停用了抗-TNFα药物（抗-TNFα-IR患者）。

AS1研究（MEASURE 1）中评价了371例患者，其中分别有14.8%和33.4%的患者合并使用了MTX或柳氮磺胺吡啶。随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第0周、第2周和第4周时接受10mg/kg静脉给药，随后每4周进行一次75mg或150mg皮下给药。被随机分配至安慰剂组的患者，如患者在第16周无应答，则该患者会在第16周时接受司库奇尤单抗治疗（75mg或150mg），随后每4周接受一次相同剂量的司库奇尤单抗。被随机分配至安慰剂组的患者，如患者在第16周有应答，则该患者会在第24周时接受司库奇尤单抗治疗（75mg或150mg），随后每4周接受一次相同剂量的司库奇尤单抗。本研究的主要终点是第16周时国际脊柱关节炎评估协会（ASAS20）标准至少改善20%。

AS2研究（MEASURE 2）中评价了219例患者，其中分别有11.9%和14.2%的患者合并使用了MTX或柳氮磺胺吡啶。随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第0、1、2、3和4周接受75mg或150mg剂量皮下给药，随后每4周接受一次相同剂量给药。基线期时被随机分配至安慰剂组的患者在第16周时接受司库奇尤单抗皮下给药治疗（75mg或150mg剂量），每4周一次。本研究的主要终点为第16周时的ASAS20。

AS3研究（MEASURE 3）对226名患者进行了评价，其中分别有13.3%和23.5%的患者合并使用了MTX或柳氮磺胺吡啶。随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第0周、2周和4周时接受10mg/kg静脉给药，随后每月接受一次150mg或300mg皮下给药。第16周时，基线期随机分配至安慰剂组的患者重新随机接受司库奇尤单抗（150mg或300mg）皮下给药治疗，每月一次。主要终点为第16周时的ASAS 20。患者在第52周内对治疗方案保持盲态，研究持续到第156周。

临床应答

体征和症状

在AS2研究中，第16周时，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗150mg剂量组中ASAS20、ASAS40、高敏C反应蛋白（hsCRP）、ASAS 5/6和BASDAI评分获得显著改善（见表10）。

表 10 AS2研究中第16周时的临床应答

结局（相比安慰剂的p值）	**安慰剂（n=74）**	**150mg（n=72）**
第16周时的有效性		
ASAS20应答，%	28.4	61.1**
ASAS40应答，%	10.8	36.1**
hsCRP（治疗后-BSL/BSL）	1.13	0.55**
ASAS5/6，%	8.1	43.1**
BASDAI，相比基线评分的LS均值变化	-0.85	-2.19
ASAS部分缓解，%	4.1	13.9
BASDAI50，%	10.8	30.6*
ASDAS-CRP主要改善	4.1	25.0**
** $p<0.01$*；*** $p<0.001$*；相比安慰剂 除*BASDAI50*和*ASDAS-CRP*以外，所有*p*值均根据预先定义的层级进行多重性调整。 用于缺失二分终点的非缓解者插补 *ASAS*：国际脊柱关节炎评估协会标准；*BASDAI*：*Bath*强直性脊柱炎疾病活动指数；*hsCRP*：高敏C反应蛋白；*ASDAS*：强直性脊柱炎疾病活动度评分；*BSL*：基线；*LS*：最小二乘		

ASAS20应答标准的主要组分和其他疾病活动度改善的结果参见表11。

表 11 AS2研究中第16周时ASAS20应答标准的主要组分和其他疾病活动度评估

	安慰剂（n=74）		**150mg（n=72）**	
	基线期	**第16周较基线变化**	**基线期**	**第16周较基线变化**
ASAS20应答标准				
-患者整体评估（0-100mm）[1]	70.5	-12.9	67.5	-27.7
-脊柱疼痛总评分（0-100mm）	69.2	-10.9	66.2	-28.5
-BASFI（0-10）[2]	6.1	-0.7	6.2	-2.2
-炎症（0-10）[3]	6.5	-0.8	6.5	-2.5
BASDAI 评分[4]	6.8	-0.9	6.6	-2.2
BASMI[5]	3.9	-0.22	3.6	-0.51
hsCRP[6] (mg/L)第16周平均变化	15.9	0.8	27.0	-17.2
1. 用视觉模拟量表（VAS）测量至少改善20%且10个单位的患者比例，0=无，100=严重 2. Bath强直性脊柱炎功能指数 3. 炎症指BASDAI中两项患者报告的晨僵相关自测的平均值 4. Bath强直性脊柱炎疾病活动指数 5. Bath强直性脊柱炎计量指数 6. 高敏C反应蛋白/根据实测数据的平均变化				

在AS2研究中，接受司库奇尤单抗150mg治疗的患者在给药第1周（对于ASAS20）便起效（优于安慰剂）。各访视达到ASAS20应答的患者百分比可见图2。

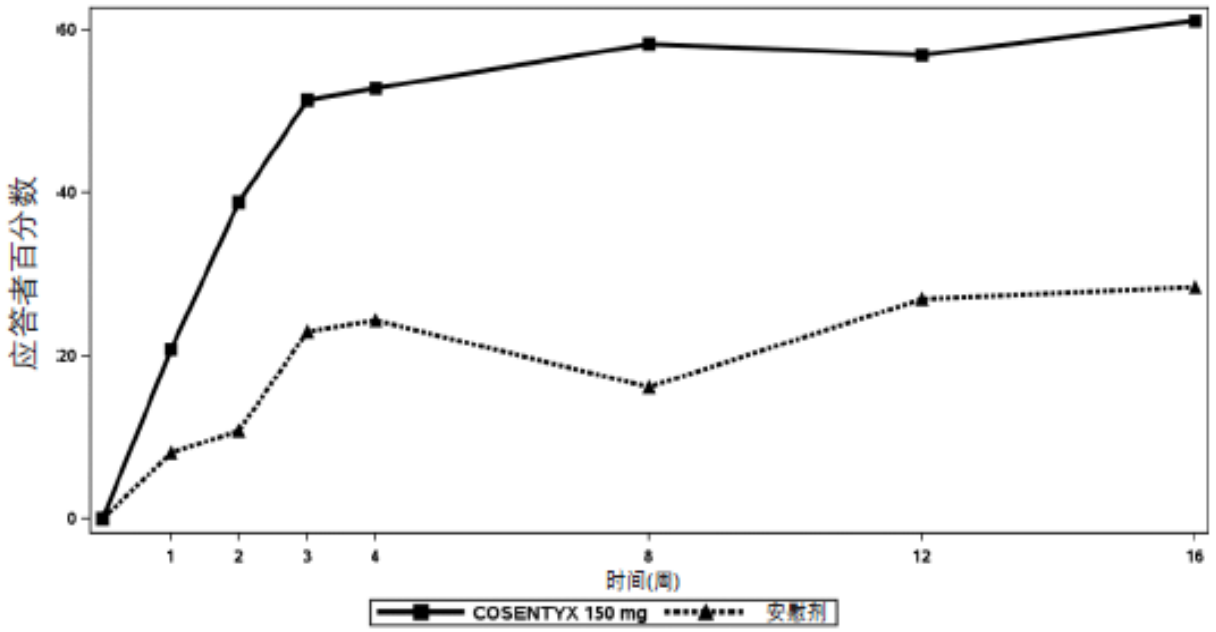


图2 截至第16周AS2研究中的各时间点ASAS20应答

与安慰剂组相比，在司库奇尤单抗150mg剂量组中未经抗TNFα治疗患者（68.2%相比31.1%；$p<0.05$）和抗TNFα-IR患者（50.0%相比24.1%；$p<0.05$）第16周时的ASAS20应答均获改善。

AS1和AS2研究结果均显示，在给药第16周时，司库奇尤单抗治疗组患者（AS2研究中的150mg剂量和AS1研究中的两种剂量方案）的体征和症状获得显著改善，未经抗TNFα治疗患者和抗TNFα-IR患者中应答幅度相当，并且有效性均维持至给药后第52周。两项研究中，未经抗TNFα治疗患者和抗TNFα-IR患者在给药第16周时体征和症状的应答幅度（相比安慰剂的治疗差异）相似，未经抗TNFα治疗患者中的绝对缓解率较高。两项研究中，未经抗TNFα治疗患者和抗TNFα-IR患者中，有效性均维持至给药后第52周。

在AS3研究中，司库奇尤单抗治疗组患者（150mg和300mg）的体征和症状都得到改善，对于第16周时的主要终点（ASA20），各剂量的有效应答情况相似，且都优于安慰剂组。总体上，300mg剂量组在次要终点上的有效应答率均一致高于150mg剂量组。在盲态阶段，第52周时150mg剂量组的ASAS20和ASAS40应答率分别为69.7%和47.6%，300mg剂量组分别为74.3%和57.4%。ASAS20和ASAS40应答维持至第156周（150mg剂量组分别为69.5%和47.6%；300mg剂量组分别为74.8%和55.6%）。第16周时，150mg和300 mg剂量组的ASAS部分应答（ASAS PR）率分别为9.5%和21.1%，相对比安慰剂组为1.3%。第52周时，150 mg和300mg剂量组的ASAS PR率分别为18.1%和24.3%。这些应答均维持至第156周（150mg剂量组为15.1%；300mg剂量组为27.2%）。抗TNFα-IR组患者（n=36）与未经抗TNFα治疗患者(n＝114)相比，有更大的应答率差异，300mg剂量组优于150mg剂量组。

脊柱活动度

通过BASMI评估给药52周后的脊柱活动度。在AS2研究（150mg）和AS1研究（150mg）中，在给药后第4、8、12和16周时，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗治疗组患者每种BASMI组分在数值上获得较大改善。

身体功能和健康相关生活质量

在AS2研究中，截止第16周，与安慰剂组患者相比，司库奇尤单抗150mg剂量组患者的身体功能（通过BASFI评估）（-2.15相比-0.68，p<0.0001）和疼痛（总体和夜间背痛量表）（-29.64相比-9.64，p<0.0001）获得改善。

第16周时，与安慰剂组患者相比，司库奇尤单抗治疗组患者通过慢性病治疗功能评估-疲劳量表[FACIT-F]量表评分报告的疲乏（疲劳）以及通过ASQoL测量的健康相关生活质量（LS均值变化：-4.00相比-1.37，p<0.001）和SF-36躯体健康状况（SF-36 PCS）（LS均值变化：6.06相比1.92，p<0.001）获得改善。第16周时，与安慰剂组相比，司库奇尤单抗 150mg剂量组中工作生产力和活动障碍问卷-一般健康问卷[WPAI-GH]中四项评估中的三项获得改善。这些改善持续至第52周。

在AS1研究中，第16周时，与安慰剂组患者相比，司库奇尤单抗治疗组患者的身体功能（通过BASFI、总体和夜间背痛量表、FACIT疲劳、ASQoL、EQ-5D和SF-36躯体健康状况获得改善。第16周时还观察到工作生产力（通过WPAI-GH测量）在数值上出现大幅增加（未进行显著性检验）。身体功能的这些改善均持续至第52周。

中国群组研究

以中国患者为主的III期研究（CAIN457F2308），旨在评估司库奇尤单抗在强直性脊柱炎患者中的有效性和安全性。该研究共纳入患者458名，其中327名（71.4%）患者来自中国。

患者以 2:1 比例随机分配至以下治疗组：司库奇尤单抗 150mg 和安慰剂组。随机分配至司库奇尤单抗组的患者在第 0、1、2、3 和 4 周时接受 150mg 皮下注射给药，之后调整为每 4 周一次相同剂量给药。在第 16 周时，所有患者均转换为开放的司库奇尤单抗 150mg 皮下注射给药。研究治疗将持续至第 48 周。

在第16周时，研究达到了主要目的（ASAS20应答）及所有其他关键次要目的（第16周ASAS40应答、高敏C-反应蛋白（hsCRP）、ASAS5/6、BASDAI评分和ASAS部分缓解）（见表12）。中国人群中的疗效始终与总研究人群相似。

表 12 研究CAIN457F2308中第16周临床疗效总结

第 16 周有效性	**研究总人群（N=458）**	
	司库奇尤单抗150mg（N=305）	**安慰剂（N=153）**
ASAS20 应答，%	58.4**	36.6
ASAS40 应答，%	43.9**	17
hsCRP，（基线后/基线比值）	0.39**	1.05
ASAS5/6，%	47.2**	17.6
BASDAI，LS 平均值较基线评分改变	-2.79**	-1.50
ASAS 部分缓解，%	16.7*	6.5

*与安慰剂相比，*p<0.01；**p<0.0001*

与安慰剂治疗患者相比，司库奇尤单抗治疗患者报告了健康相关生活质量改善，评估

指标为ASQoL（LS平均改变：-4.83相比于-2.93，p<0.0001）和SF-36躯体健康状况（SF-36 PCS）（LS平均改变：7.43相比于4.60，p<0.0001）。

银屑病关节炎

在对 1,999 例接受过非甾体抗炎药（NSAID）、皮质类固醇或缓解病情抗风湿药（DMARD）治疗的活动性银屑病关节炎（≥3 处肿胀关节和≥3 处压痛关节）患者进行的三项随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究中，对司库奇尤单抗的安全性和有效性进行了评估。这些研究入组了每种亚型的 PsA 患者，包括无类风湿结节的多发性关节炎患者、脊柱关节炎伴外周关节炎患者、非对称外周关节炎患者、远端指（趾）间关节受累患者和残毁性关节炎患者。这些研究中，患者诊断为 PsA 的时间为至少有 5 年。大多数患者还存在活动性银屑病皮肤病变或存在经记录的银屑病病史。基线期，分别有超过 61%和 42%的 PsA 患者患有附着点炎和指（趾）炎。对于所有研究，主要终点均为美国风湿病学会（ACR）20 应答。对于银屑病关节炎研究 1（PsA1 研究）和银屑病关节炎研究 2（PsA2 研究），主要终点是在第 24 周。对于银屑病关节炎研究 3（PsA3 研究），主要终点在第 16 周，关键次要终点为第 24 周时改良的 Sharp 总评分（mTSS）相比基线的变化。

PsA1 研究（FUTURE 1）对 606 例患者进行了评价，其中 60.7%的患者伴随使用了 MTX。随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第 0 周、第 2 周和第 4 周时接受 10mg/kg 静脉给药，随后从第 8 周开始每 4 周进行一次 75mg 或 150mg 皮下给药。随机分配至安慰剂组的患者中，第 16 周无应答者（早期解救）在第 16 周，其他安慰剂组患者在第 24 周交叉接受司库奇尤单抗（皮下给予 75mg 或 150mg）给药，随后每 4 周接受一次相同剂量给药。

PsA2 研究（FUTURE 2）对 397 例患者进行了评价，其中 46.6%的患者伴随使用了 MTX。随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第 0、1、2、3 和 4 周接受 75mg、150mg 或 300mg 剂量皮下给药，随后每 4 周接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者中，第 16 周无应答者（早期解救）在第 16 周时交叉接受司库奇尤单抗（皮下给予 150mg 或 300mg），随后每 4 周接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者中，第 16 周应答者在第 24 周时交叉接受司库奇尤单抗（150mg 或 300mg），随后每 4 周接受一次相同剂量给药。

PsA3 研究（FUTURE 5）对 996 例患者进行了评价，其中 50.1%的患者伴随使用了 MTX。患者被随机分配在第 0、1、2、3 和 4 周时接受司库奇尤单抗 150mg、300mg 或安慰剂皮下给药，随后每 4 周接受一次相同剂量给药，或从第 0 周开始每 4 周注射一次司库奇尤单抗 150mg（无负荷）。随机分配至安慰剂组的患者中，第 16 周无应答者（早期解救）在第 16 周时交叉接受司库奇尤单抗（皮下给予 150mg 或 300mg），随后每 4 周接受一次相同剂量给药。随机分配至安慰剂组的患者中，第 16 周应答者在第 24 周时交叉接受司库奇尤单抗（150mg 或 300mg），随后每 4 周接受一次相同剂量给药。

<u>体征和症状</u>

第 16 周、第 24 周时，司库奇尤单抗治疗组的疾病活动度指标相比安慰剂组获得显著改善（见表 13）。

表 13 PsA2 和 PsA3 研究中第 16 周、第 24 周时的临床应答

	PsA2			PsA3		
	安慰剂	**150 mg [1]**	**300 mg [1]**	**安慰剂**	**150 mg [1]**	**300 mg [1]**
随机化患者人数	98	100	100	332	220	222
ACR 20 应答 n (%)						
第 16 周	18 (18.4%)	60 (60.0%***)	57 (57.0%***)	91◊ (27.4%)	122◊ (55.5%***)	139◊ (62.6%***)
第 24 周	15◊ (15.3%)	51◊ (51.0%***)	54◊ (54.0%***)	78 (23.5%)	117 (53.2%***)	141 (63.5%***)
ACR 50 应答 n (%)						
第 16 周	6 (6.1%)	37 (37.0%***)	35 (35.0%***)	27 (8.1%)	79 (35.9%*)	88 (39.6%*)
第 24 周	7 (7.1%)	35 (35.0%)	35 (35.0%**)	29 (8.7%)	6 (39.1%***)	97 (43.7%***)
ACR 70 应答 n (%)						
第 16 周	2 (2.0%)	17 (17.0%**)	15 (15.0%**)	14 (4.2%)	40 (18.2%***)	45 (20.3%***)
第 24 周	1 (1.0%)	21 (21.0%**)	20 (20.0%**)	13 (3.9%)	53 (24.1%***)	57 (25.7%***)
DAS28-CRP						
第 16 周	-0.50	-1.45***	-1.51***	-0.63	-1.29*	-1.49*
第 24 周	-0.96	1.58**	-1.61**	-0.84	-1.57***	-1.68***
随机化患者人数	98	100	100	332	220	222
基线期银屑病皮肤受累面积 ≥ 3% 的患者人数	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 应答 n (%)						
第 16 周	3 (7. 0%)	33 (56.9%***)	27 (65.9%***)	20 (12.3%)	75 (60.0%*)	77 (70.0%*)
第 24 周	7 (16.3%)	28 (48.3%**)	26 (63.4%***)	29 (17.9%)	80 (64.0%***)	78 (70.9%***)
PASI 90 应答 n (%)						
第 16 周	3 (7.0%)	22 (37.9%***)	18 (43.9%***)	15 (9.3%)	46 (36.8%*)	59 (53.6%*)
第 24 周	4 (9.3%)	19 (32.8%**)	20 (48.8%***)	19 (11.7%)	51 (40.8%***)	60 (54.5%***)
指（趾）炎消退 n (%) †						
第 16 周	10 (37%)	21 (65.6%*)	26 (56.5%)	40 (32.3%)	46 (57.5%*)	54 (65.9%*)
第 24 周	4 (14.8%)	16 (50.0%**)	26 (56.5%**)	42 (33.9%)	51 (63.8%***)	52 (63.4%***)
附着点炎消退 n (%) ‡						
第 16 周	17 (26.2%)	32 (50.0%**)	32 (57.1%***)	68 (35.4%)	77 (54.6%*)	78 (55.7%*)
第 24 周	14 (21.5%)	27 (42.2%*)	27 (48.2%**)	66 (34.4%)	77 (54.6%***)	86 (61.4%***)

* p < 0.05，** p < 0.01，*** p < 0.001；相比安慰剂
对PsA2研究预先设定的第24周层级检验中终点的p值进行多重性调整，未对24周探索性终点ACR70、指（趾）炎和起止点炎及第16周所有终点的p值进行多重性调整。
对 PsA3 研究预先设定的第16周层级检验中终点的p值进行多重性调整，未对16周探索性终点ACR70和第24周时所有终点的p值进行多重性调整。
二元终点缺失采用无应答者插补。
ACR：美国风湿病学会；PASI：银屑病面积和严重程度指数；DAS：疾病活动度评分；BSA：体表面积
◊主要终点
[1] 随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第0、1、2、3和4周接受150mg或300 mg剂量皮下给药，随后每月接受一次相同剂量给药
† 基线期存在指（趾）炎的患者中（对于PsA2研究：n = 27、32、46；对于PsA3研究：n = 124、80、82）
‡ 基线期存在附着点炎的患者中（对于PsA2研究：n = 65、64、56；对于PsA3研究：n = 192、141、140）

司库奇尤单抗早在第2周便可起效。第3周时达到ACR 20应答方面与安慰剂组存在统计学显著差异。

各访视达到ACR 20应答的患者百分比参见图3。

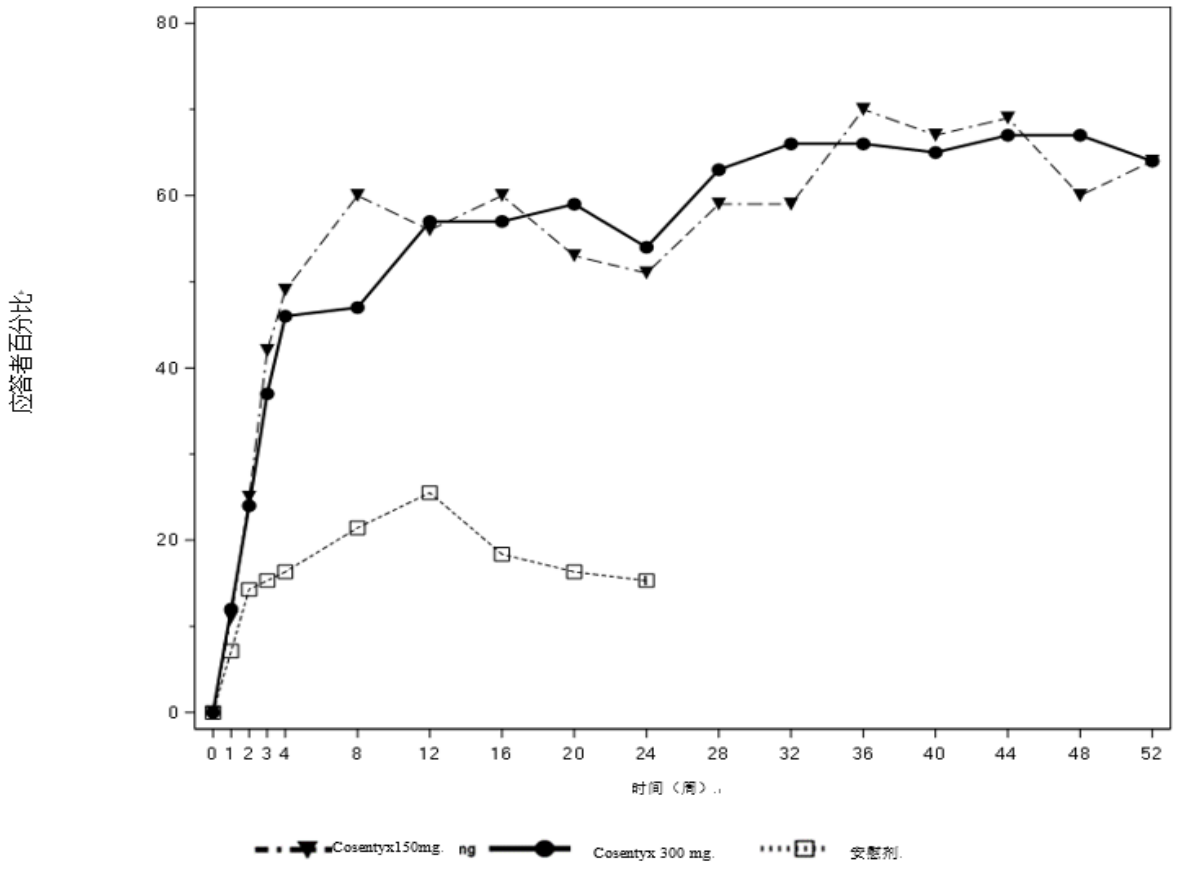


图3 PsA 2 研究中截至第52周的各时间点ACR 20 应答

在 PsA 患者中，无论患者是否接受 MTX 伴随治疗，在主要终点和关键次要终点都观察到了相似的应答。在 PsA2 研究中，在第 24 周时，司库奇尤单抗治疗组合并使用 MTX 的患者出现较高的 ACR 20 应答（150mg 和 300mg 剂量下分别为 47.7%和 54.4%，相较之下，安慰剂组为 20.0%）和 ACR 50 应答（150mg 和 300mg 剂量下分别为 31.8%和 38.6%，相较之下，安慰剂组为 8.0%）。司库奇尤单抗治疗组未合并使用 MTX 的患者出现较高的

ACR 20 应答（150mg 和 300mg 剂量下分别为 53.6%和 53.6%，相较之下，安慰剂组为 10.4%）和 ACR 50 应答（150mg 和 300mg 剂量下分别为 37.5%和 32.1%，相较之下，安慰剂组为 6.3%）。

ACR 评分的所有组成部分（包括患者对疼痛的评估）均被证实获得改善。在 PsA2 研究中，第 24 周时，司库奇尤单抗治疗组中获得改良的 PsA 应答标准（PsARC）应答的患者比例高于安慰剂组（150mg 和 300mg 剂量下分别为 59.0%和 61.0%，安慰剂组为 26.5%）。

在 PsA1 研究和 PsA2 研究中，有效性维持可至第 104 周。在 PsA2 研究中，在最初被随机分配至司库奇尤单抗 150mg 和 300mg 剂量组的 200 名患者中，178 名（89%）患者在第 52 周时仍在接受治疗。在被随机分配至司库奇尤单抗 150mg 剂量组的 100 名患者中，分别有 64、39 和 20 名患者获得了 ACR 20/50/70 应答。在被随机分配至司库奇尤单抗 300mg 剂量组的 100 名患者中，分别有 64、44 和 24 名患者获得了 ACR20/50/70 应答。

影像学应答

在 PsA3 研究中，对结构性损伤进行了放射影像学评估，并采用改良 Sharp 总评分（mTSS）及其组分、侵蚀评分（ES）和关节间隙狭窄评分（JSN）表示。在基线、第 16 周和/或第 24 周时获得手、腕和足的放射学影像，并由至少两位对治疗组和访视编号保持盲态的判读者进行独立评分。与安慰剂治疗相比，司库奇尤单抗 150mg 和 300mg 治疗可显著抑制外周关节损伤的进展速度（通过第 24 周时 mTSS 相比基线的变化测量）（表 14）。

PsA1研究在第24和52周时还评估了结构性损伤进展的抑制情况，并与基线进行比较。第24周的数据可见表14。

表 14 银屑病关节炎患者中改良Sharp 总评分的变化

	PsA3			**PsA1**	
	安慰剂 n = 296	**150 mg [1] n = 213**	**300 mg [1] n = 217**	**安慰剂 n = 179**	**150 mg [2] n = 185**
总评分基线(SD)	15.0(38.2)	13.5(25.6)	12.9(23.8)	28.4(63.5)	22.3(48.0)
第24 周时的平均变化	0.50	0.13*	0.02*	0.57	0.13*

* $p < 0.05$（基于名义值，未调整p值）

1 随机分配至司库奇尤单抗治疗组的患者在第 0、1、2、3 和4 周接受 150 mg 或300 mg 剂量皮下给药，随后每月接受一次相同剂量给药

2 在第 0、2 和4 周时采用 10 mg/kg，随后皮下给予 75 mg 或150 mg 剂量

在PsA1研究中，司库奇尤单抗治疗对结构性损伤的抑制作用维持至第52周。

在 PsA3 研究中，150mg、300mg 和安慰剂组从随机分组到第 24 周无疾病进展（定义为 mTSS 相较于基线的变化≤0.5）的患者百分比分别为 80.3%、88.5%和 73.6%。在合用及不合用 MTX 治疗的患者中均观察到对结构性损伤的抑制作用。

在PsA1研究中，司库奇尤单抗10mg/kg静脉负荷剂量组（150mg维持剂量皮下给药）和安慰剂组中，随机分组到第24周期间无疾病进展（定义为mTSS相比基线的变化≤0.5）的患者百分比分别为82.3%和75.7%。司库奇尤单抗10mg/kg静脉负荷剂量组（随后接受150mg维持剂量皮下给药）患者和安慰剂组在第16周或第24周时转为接受每4周一次75mg或

150mg皮下给药的患者中，从第24周至第52周的无疾病进展患者百分比分别为85.7%和86.8%。

PsA中的中轴关节表现

一项随机、双盲、安慰剂对照研究（MAXIMISE）在 485 例有中轴关节表现的 PsA 患者中评估了司库奇尤单抗的有效性，这些患者未接受过生物治疗，对 NSAID 的应答不充分。研究达到了主要终点，即第 12 周时脊柱关节炎国际评估协会标准改善至少 20%（ASAS 20）。与安慰剂相比，司库奇尤单抗 300mg 和 150mg 治疗使体征和症状显著改善（包括脊柱疼痛较基线的减轻更显著）和躯体功能改善（见表 15）。

表 15 MAXIMISE 研究中第 12 周时的临床应答

	安慰剂 (n = 164)	**150 mg (n = 157)**	**300 mg (n = 164)**
ASAS 20 应答，% （95% CI）	31.2 (24.6, 38.7)	66.3 (58.4, 73.3)*	62.9 (55.2, 70.0)*
ASAS 40 应答，% （95% CI）	12.2 (7.8, 18.4)	39.5 (32.1, 47.4)**	43.6 (36.2, 51.3)**
BASDAI 50，% （95% CI）	9.8(5.9, 15.6)	32.7 (25.8, 40.5)**	37.4 (30.1, 45.4)**
脊柱疼痛，VAS （95% CI）	-13.6 (-17.2, -10.0)	-28.5 (-32.2, -24.8)**	-26.5 (-30.1, -22.9)**
躯体功能，HAQDI （95% CI）	-0.155 (-0.224, -0.086)	-0.330 (-0.401, - 0.259)**	-0.389 (-0.458, - 0.320)**

* $p < 0.0001$；使用多重插补法与安慰剂进行比较。
**与安慰剂进行比较时未进行多重性校正。
ASAS：国际脊柱关节炎评估协会标准；BASDAI：Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数；
VAS：视觉模拟量表；HAQ-DI：健康评估问卷-残疾指数

在第4周观察到2个司库奇尤单抗剂量组的ASAS 20和ASAS 40改善，并维持至52周。

躯体功能和健康相关生活质量

在 PsA2 和 PsA3 研究中，第 24 周和第 16 周时，通过健康评估问卷-残疾指数（HAQ-DI）评估，司库奇尤单抗 150mg 剂量组患者（$p = 0.0555$ 和 $p < 0.0001$）和 300mg 剂量组患者（$p = 0.0040$ 和 $p < 0.0001$）的躯体功能相比安慰剂组获得改善。PsA1 研究中亦观察到了相似的改善。

根据 36 项健康调查简表躯体组分大类（SF-36 PCS）评分，司库奇尤单抗治疗组患者的健康相关生活质量获得了显著改善（$p < 0.001$）。与安慰剂相比，150mg 和 300mg 剂量组中慢性病治疗功能评估-疲劳量表（FACIT-F）评分评估的探索性终点均获得统计学显著改善（分别为 7.97、5.97 相比 1.63），并且这些改善维持至 PsA 2 研究的第 104 周。

在PsA 1研究中观察到了相似的改善，且有效性维持至第52周。

本品：

中国临床试验：

在一项多中心、随机、双盲、平行对照的临床研究中，比较本品与司库奇尤单抗注射液（可善挺®）在成年中重度斑块状银屑病患者中的有效性及安全性。

502 例中重度斑块状银屑病的受试者参加了临床试验。其中，本品组 252 例，可善挺®组为 250 例。所有 502 名受试者均接受本品或可善挺®皮下注射，给药剂量均为 300mg；第 0、1、2、3、4 周每周给药 1 次，此后每 4 周给药 1 次，给药周期持续至第 40 周，全程共给药 14 次。该临床研究的主要终点为 12 周时 PASI 评分较基线变化的百分比，次要终点包括各访视时间点 PASI 相对于基线的平均改善；PASI50、PASI75、PASI90、PASI100 百分比；IGA 达到清除（0 分）或几乎清除（1 分）的受试者比例；BSA 相对基线的改善；DLQI 相对基线的改善。

主要终点结果显示，在第 12 周时，可善挺组和 BAT2306 组的 PASI 评分较基线变化的百分比的 LS 均值（SE）分别为-93.056（1.0978）和-93.405（1.1135），LS 均值差异（SE）为-0.349（1.1379），95% CI 为（-2.579，1.881），落入等效界值范围-13.0%~13.0%内，证明本品与可善挺®具有等效性。其他次要终点结果显示，未见明显差异。

【药理毒理】

药理作用

司库奇尤单抗是一种人源化 IgG1 单克隆抗体，能够选择性结合细胞因子-白细胞介素 17A（IL-17A）并抑制其与 IL-17 受体的相互作用。IL-17A 是人体正常炎症和免疫应答过程中天然形成的细胞因子。司库奇尤单抗可抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。

研究显示银屑病斑块中 IL-17A 水平升高。而司库奇尤单抗能够降低银屑病斑块的表皮中性粒细胞和 IL-17A 水平。司库奇尤单抗治疗后第 4 周和第 12 周测得的血清总体 IL-17A（游离的和与司库奇尤单抗结合的 IL-17A）水平出现升高。这些药效学活性来源于一些小型探索性研究。目前，这些药效学活性与司库奇尤单抗发挥临床疗效的作用机制之间的关系尚不明确。

在银屑病关节炎和强直性脊柱炎患者的血液中发现分泌 IL-17A 的淋巴细胞和先天免疫细胞数目增加以及 IL-17A 水平升高。在化脓性汗腺炎病灶中 IL-17A 也有所升高，在受累患者中观察到 IL-17A 血清水平升高。

毒理研究

生殖毒性

雌、雄小鼠于交配前和交配期每周一次皮下注射给予司库奇尤单抗鼠源类似物，剂量高达 150mg/kg，未见对生育力的明显影响。

在食蟹猴胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠猴于器官形成期每周一次皮下注射给予司库

奇尤单抗，剂量高达 150mg/kg（按照 mg/kg 折算，约为人最大推荐剂量的 30 倍），未见胎仔畸形或胚胎-胎仔发育毒性。

在小鼠围产期毒性试验中，小鼠于妊娠第 6、11 和 17 天及产后第 4、10 和 16 天皮下注射给予司库奇尤单抗鼠源类似物，剂量高达 150mg/kg，子代的功能、形态和免疫发育均未见给药相关的影响。

致癌性

尚未在动物研究中评估司库奇尤单抗的致癌或致突变潜力。一些已发表文献显示，IL-17A 在体外可直接促进癌细胞侵袭，而其他一些研究报告则认为 IL-17A 能够促进 T 细胞介导的肿瘤排斥反应。在小鼠中采用中和抗体清除 IL-17A，可以抑制肿瘤生长。尚不清楚小鼠模型的试验结果与人恶性肿瘤风险的相关性。

【药代动力学】

在银屑病关节炎、强直性脊柱炎等适应症的患者中观察到的 PK 特征与斑块状银屑病患者中表现的 PK 特征相似。

吸收

健康受试者单次皮下注射 300mg（以 150mg 两次注射给药）液体制剂给药后，司库奇尤单抗的血清浓度于给药后 2 至 14 天达到峰值，血清峰浓度值为 43.2±10.4 μg/ml。

基于群体药代动力学分析，斑块状银屑病患者接受 150mg 或 300mg（以 150mg 两次注射给药）单次皮下给药后，司库奇尤单抗的血清浓度于给药后 5 至 6 天达到峰值，血清峰浓度值分别为 13.7±4.8μg/ml 和 27.3±9.5μg/ml。

基于群体药代动力学分析，在开始治疗的第一个月每周给药后，司库奇尤单抗的血清浓度于起始治疗后第 31 至 34 天达到峰值。

模拟显示，皮下注射 150mg 或 300mg 司库奇尤单抗后，司库奇尤单抗的稳态峰浓度（Cmax,ss）分别是 27.6μg/ml 和 55.2μg/ml。群体药代动力学分析结果显示，按每 4 周给药一次的方案进行给药，在起始给药 20 周后达到稳态浓度。

与单次给药后的暴露量相比，群体药代动力学分析的结果显示，在维持治疗期间重复每月给药一次，患者血清峰浓度和曲线下面积（AUC）升高至 2 倍。

群体药代动力学分析表明，司库奇尤单抗在斑块状银屑病患者中的平均绝对生物利用度是 73%。绝对生物利用度的范围是 60%至 77%。

基于群体药代动力学模型，司库奇尤单抗在银屑病关节炎患者中的生物利用度为 85%。

分布

斑块状银屑病患者接受单次静脉给药后的终末期表观分布容积（Vz）的均值范围为

7.10~8.60L，这表明司库奇尤单抗仅有限分布于外周房室。

斑块状银屑病患者在接受 300mg 司库奇尤单抗单次皮下给药（150mg 两次注射给药）后第 1 周和第 2 周时，皮肤间质液的司库奇尤单抗浓度为其血清浓度的 28%至 39%。

生物转化

大多数 IgG 在液相或受体介导的内吞作用之后，通过细胞内分解代谢而消除。

消除

斑块状银屑病患者接受单次静脉给药后的平均系统清除率（CL）范围为 0.13~0.36L/天。在群体药代动力学分析中，斑块状银屑病患者的平均系统清除率为 0.19L/天。CL 不受性别影响且无剂量和时间依赖性。

据群体药代动力学分析评估，斑块状银屑病患者中，平均消除半衰期为 27 天；静脉给药的银屑病研究显示，消除半衰期范围为 18~46 天。

线性/非线性

在多项研究（静脉给药剂量范围为 0.3mg/kg 单次至 10mg/kg 三次，皮下给药剂量范围为 25mg 单次至 300mg 多次）中确定了司库奇尤单抗在斑块状银屑病患者中单次给药和多次给药后的药代动力学特征，显示暴露量与剂量成比例关系。

特殊人群

老年患者

纳入有限数量的老年患者（其中 71 例患者的年龄≥65 岁，7 例患者的年龄≥75 岁）的群体药代动力学分析结果显示，65 岁及 65 岁以上受试者中司库奇尤单抗的表观清除率与 65 岁以下受试者相似。

肾损伤或肝损伤患者

肾损伤或肝损伤患者无可用的药代动力学数据。司库奇尤单抗原型药物（一种 IgG 单克隆抗体）的肾脏清除率较低，且占总清除的比重较小。IgG 主要通过分解代谢被消除，预期肝损伤不会影响司库奇尤单抗的清除率。

体重对药代动力学的影响

司库奇尤单抗清除率和表观分布容积随体重增加而升高。

儿童患者

在两项儿科研究的汇总中，中度至重度斑块状银屑病患者（6 至<18 岁）以推荐的儿科给药方案给予司库奇尤单抗治疗。第 24 周时，体重≥25 且<50kg 的患者接受 75mg 司库奇尤单抗后稳态谷浓度的平均值±标准差为 19.8 ± 6.96 μg/mL（n=24），体重≥50kg 的患者接受 150 mg 司库奇尤单抗后稳态谷浓度的平均值±标准差为 27.3 ± 10.1 μg/mL（n=36）。第 24

周时，体重<25 kg 的患者（n = 8）75mg 剂量给药后，稳态谷浓度的平均值± 标准差为 32.6 ±10.8 μg/mL。体重在 25 至 50 kg 之间的患者的剂量是体重> 50 kg 的患者的一半，但在这些体重类别中观察到了相似的血清暴露。

【贮藏】

冷藏条件下（2~8℃）保存，不得冷冻。

应将本品置于原包装中避光保存直至使用。请勿摇晃，以免产生泡沫。本品不含防腐剂；请废弃未使用的部分。

【包装】

将含有司库奇尤单抗的注射液灌装入1ml预装式注射器中，并且用连接在推杆上的橡胶塞封闭针筒，针头采用橡胶针帽包裹。

包装规格：1支/盒

【有效期】

18个月

【执行标准】

XXX

【药品批准文号】

XXX

【上市许可持有人】

名称：百奥泰生物制药股份有限公司

地址：广州市黄埔区国际生物岛螺旋二路 18 号

【生产企业】

企业名称：百奥泰生物制药股份有限公司

生产地址：广州市黄埔区永和经济开发区摇田河大街 155 号

邮政编码：511356

电话号码：400-9998703

网址：https://www.bio-thera.com

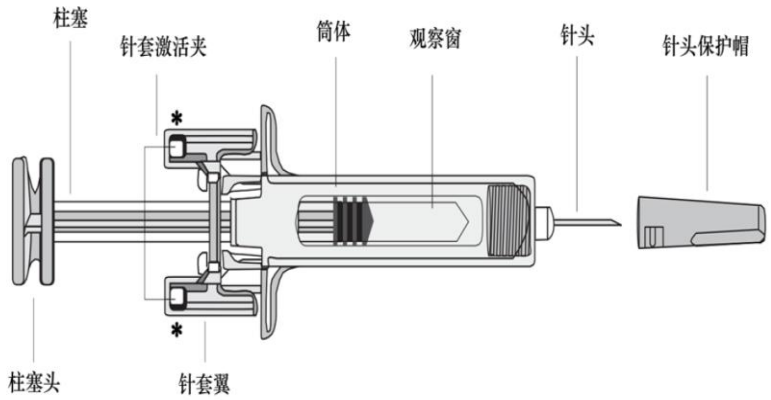
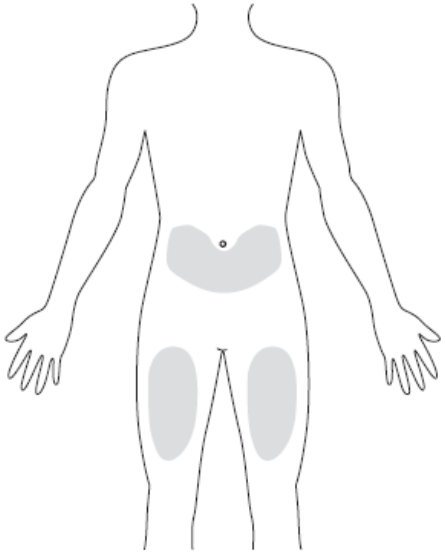
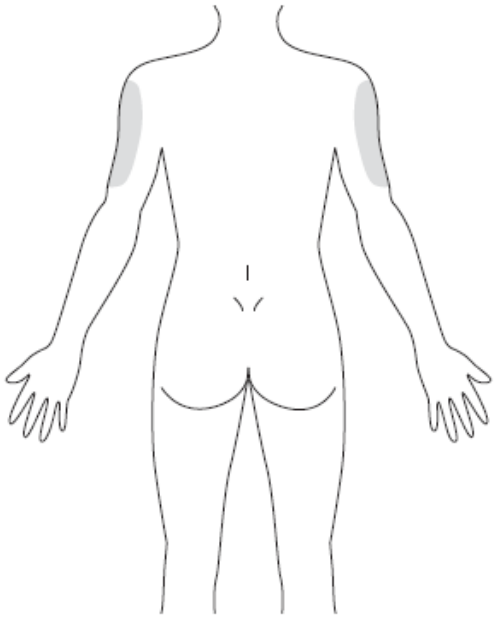
【使用操作和废弃处理说明】

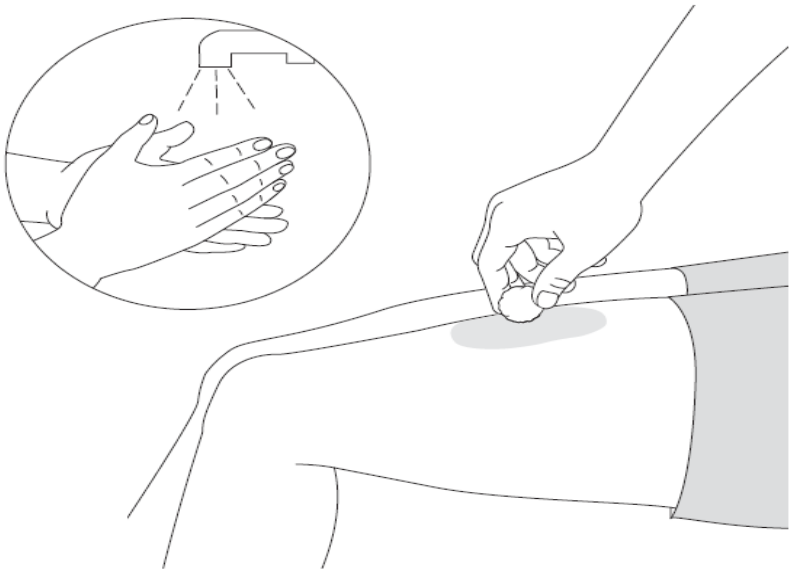
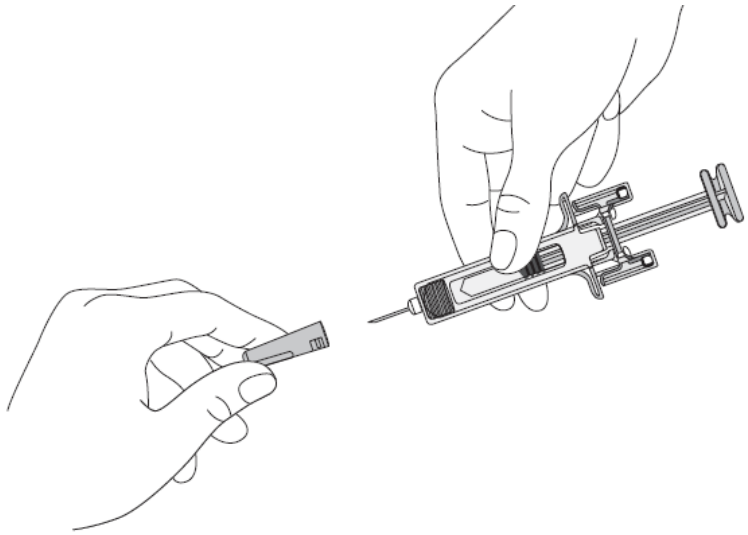
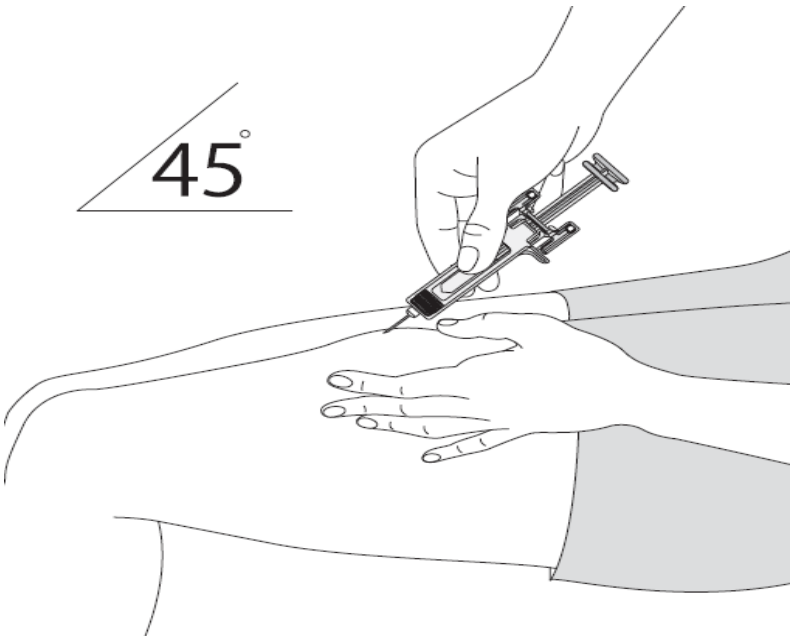
在未接受医生、护士或药剂师的培训之前，请不要尝试自行注射。

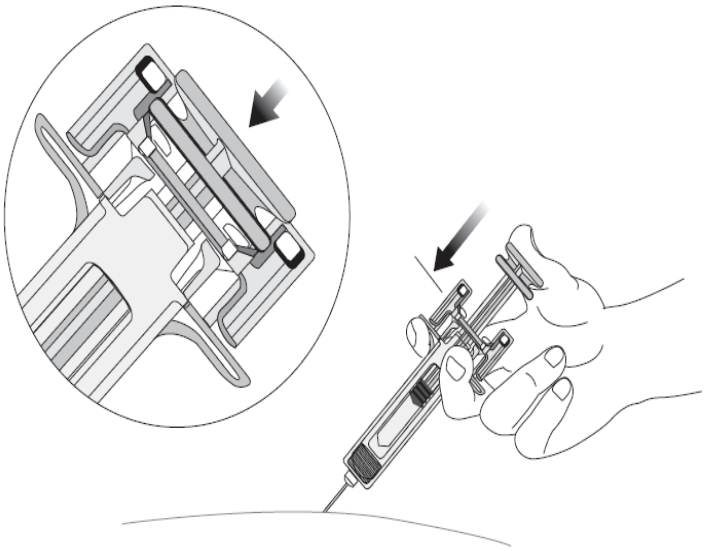
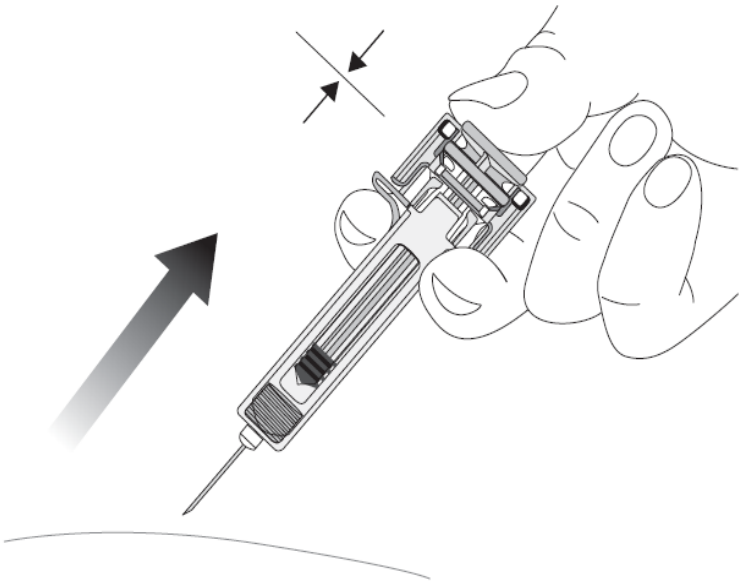
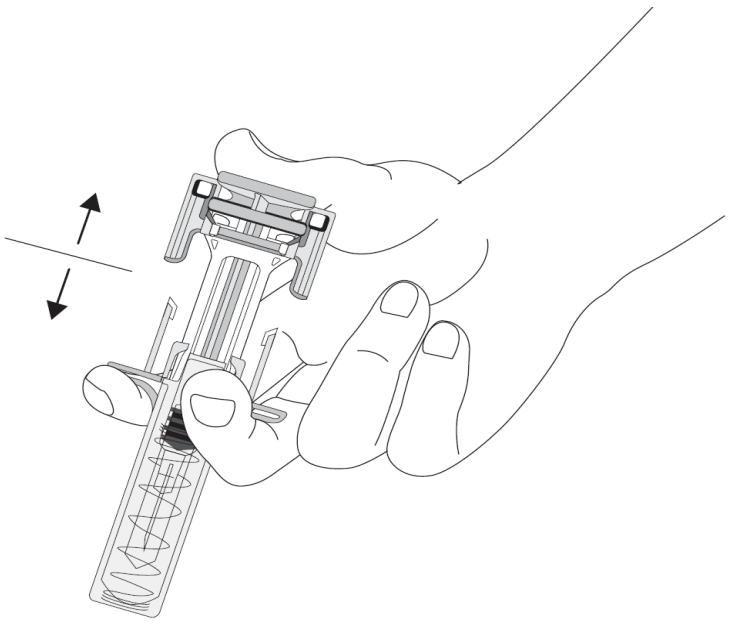
注射前，从冰箱中取出本品，在不取下针帽的情况下，待其温度升至室温后（15-30 分钟）使用。

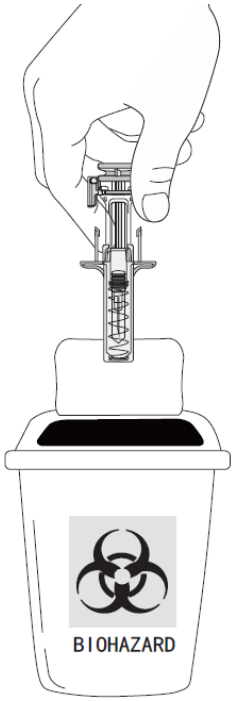
本品从冰箱取出后须在1小时内使用。

1. 注射前重要安全性检查	给药前，通过目视检查本品有无颗粒物以及是否发生变色。如发现液体内

	存在可见颗粒物，或液体浑浊、变色，则不得使用。 如果注射器掉落在硬表面上或在取下针头帽后掉落，请勿使用。
2a. 选择注射部位 	建议在大腿前侧进行注射。也可在小腹进行注射，但不可在肚脐周围2英寸以内的部位注射。 每次自行注射时，请选择不同的部位进行注射。 不得在压痛、挫伤、泛红、瘢痕或硬结部位进行注射。避免在有疤痕或妊娠纹的部位注射。
2b. 选择注射部位（仅适用于护理人员和医护专业人员） 	如由护理人员或医护专业人员为您注射，则也可在外上臂进行注射。
3. 清洁注射部位	用热肥皂水洗手。 用酒精棉在注射部位进行环形清洁。并在注射之

	前使其自然风干。 在注射之前请勿再次触摸清洁过的部位。
4. 取下针帽 	从司库奇尤单抗预装式注射器上小心取下针帽。废弃针帽。这时您可能会看到针尖上存在液滴，这属于正常现象。
5. 注射药物 	轻轻地捏住注射部位的皮肤，并插入针头，如图所示。以大约45度的角度将针头完全插入皮肤，以确保充分给药。

	握住预装式注射器，如图所述，并缓慢将注射器活塞推至底部，如此活塞头将完全处于针套翼之间。握住注射器，继续按住活塞，持续5秒。
	在按住活塞的同时，小心将针头从注射部位拔出。
6. 注射之后 	慢慢地放开活塞，并使针套自动套住针头。注射部位可能会出现少量出血。可用棉花球或纱布按在注射部位，持续10秒。请勿擦拭注射部位。如需要，可在注射部位贴一小片创可贴。

7. 废弃物处理  	将使用过的预装式注射器丢弃至利器容器（可关闭的防刺破容器）中。为了您和他人的安全和健康，绝不能重复使用针头和使用过的注射器。