

核准日期：2024 年 06 月 18 日

修订日期：2024 年 08 月 17 日

2024 年 11 月 25 日

2024 年 12 月 12 日

特立妥单抗注射液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警告：细胞因子释放综合征和包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征在内的神经毒性

- 接受本品治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征（CRS），包括危及生命或致死性反应。根据递增剂量给药方案开始本品治疗，以降低 CRS 发生的风险。根据严重程度，暂停本品给药直至 CRS 消退，或永久停药。（见【用法用量】及【注意事项】）
- 接受本品治疗的患者可能发生神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）以及严重和危及生命的反应。在治疗期间监测患者是否发生神经毒性（包括 ICANS）的体征或症状。根据严重程度，暂停本品给药直至神经毒性消退，或永久停药。（见【用法用量】及【注意事项】）

【药品名称】

通用名称：特立妥单抗注射液

商品名称：泰立珂®/TECVAYLI®

英文名称：Teclistamab Injection

汉语拼音：Telituo Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份：特立妥单抗

特立妥单抗是一种人源化免疫球蛋白 G4-脯氨酸、丙氨酸、丙氨酸（IgG4-PAA）双特异性抗体，靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）和 CD3 受体，通过重组 DNA 技术在哺乳动物细胞系（中国仓鼠卵巢[CHO]）中生成。

辅料：三水醋酸钠、冰醋酸、蔗糖、聚山梨酯 20、EDTA 二钠盐二水合物、注射用水

【性状】

本品为无色至淡黄色溶液。

【适应症】

本品单药适用于既往至少接受过三线治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 单克隆抗体）的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。

基于单臂研究的总体缓解率及缓解持续时间附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

30 mg (3.0ml) /瓶

153 mg (1.7ml) /瓶

【用法用量】

本品应仅通过皮下注射给药，不可静脉输注。

应在本品递增剂量给药方案的每次给药前给予治疗前用药。

推荐给药方案

本品的推荐给药方案见表 1。本品的推荐剂量为 0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg 递增剂量，继以 1.5 mg/kg 每周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

在达到缓解至少 6 个月的患者中，可考虑降低给药频率至 1.5 mg/kg 每 2 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

根据表 1 中的递增剂量给药方案给予本品，以降低细胞因子释放综合征（CRS）的发生率和严重程度。由于存在发生细胞因子释放综合征（CRS）的风险，应指导患者在接受本品递增剂量给药方案内的所有剂量给药后 48 小时内留在医疗机构附近，并每天监测其体征和症状。

在初始治疗或在延迟给药后重新开始治疗时，未遵循推荐剂量或给药方案可能导致与作用机制相关的不良事件（尤其是细胞因子释放综合征）的发生率和严重程度增加。

表 1： 特立妥单抗注射液给药方案

给药方案	给药日	剂量 ^a	
所有患者			
递增剂量给药方案 ^b	第1天	递增剂量1	0.06 mg/kg 单次给药
	第3天 ^c	递增剂量2	0.3 mg/kg 单次给药
	第5天 ^d	首次治疗剂量	1.5 mg/kg 单次给药
每周一次给药方案 ^b	首次治疗剂量给药后一周及此后每周 ^e	后续治疗剂量	1.5 mg/kg 每周一次
达到缓解至少6个月的患者			
每2周一次给药方案 ^b	考虑降低给药频率至1.5 mg/kg 每2周一次		

^a 剂量按实际体重计算，并且应皮下给药。

^b 关于在延迟给药后重新开始本品治疗的建议见表 2。

^c 可在递增剂量 1 给药后 2 天-7 天给予递增剂量 2。

^d 可在递增剂量 2 给药后 2 天-7 天给予首次治疗剂量。这是首次全治疗剂量给药（1.5 mg/kg）。

^e 每周一次治疗剂量给药至少间隔 5 天，每 28 天周期中最多可予 4 次治疗剂量给药。

请参见表 6、表 7 和表 8 以根据预先确定的体重范围确定剂量。

有关本品延迟给药后重新开始治疗的指南，见【用法用量】。

治疗前用药

在本品递增剂量给药方案的每次给药前1-3小时给予以下治疗前用药，以降低细胞因子释放综合征的风险。

- 皮质类固醇（口服或静脉给予地塞米松16 mg）
- 抗组胺药（口服或静脉给予苯海拉明50 mg或等效药物）
- 退热剂（口服或静脉给予对乙酰氨基酚650 mg-1000 mg或等效药物）

对于以下患者，在本品的后续剂量给药之前，可能需要给予治疗前药物：

- 由于延迟给药而重复本品递增剂量给药方案的患者。
- 本品前一次给药后发生CRS的患者。

带状疱疹病毒再激活的预防

根据当地机构指南，在开始本品治疗之前，应考虑进行抗病毒性预防治疗，以预防带状疱疹病毒再激活。

延迟给药后重新开始本品治疗

如果延迟本品给药，应根据表2中列出的建议重新开始治疗，并相应地恢复治疗方案。根据表2所示给予治疗前用药，并在本品给药后相应地监测患者。

表 2： 延迟给药后重新开始本品治疗的建议

上一次给药	距上一次给药的延迟时间 ^b	措施
递增剂量1	≤7天	按递增剂量2（0.3 mg/kg）恢复本品递增剂量给药方案。 ^a
	>7天	按递增剂量1（0.06 mg/kg）重新开始本品递增剂量给药方案。 ^a
递增剂量2	≤7天	按治疗剂量（1.5 mg/kg）恢复本品递增剂量给药方案。 ^a
	8天-28天	按递增剂量2（0.3 mg/kg）恢复本品递增剂量给药方案。 ^a
	>28天	按递增剂量1（0.06 mg/kg）重新开始本品递增剂量给药方案。 ^a
任何治疗剂量	≤62天	按上一次治疗剂量和方案（1.5 mg/kg每周一次或1.5 mg/kg每两周一次，见表1）继续本品治疗。
	63天-111天	按递增剂量2（0.3 mg/kg）重新开始本品递增剂量给药方案。 ^a
	>111天	按递增剂量1（0.06 mg/kg）重新开始本品递增剂量给药方案。 ^a

^a 本品给药前给予治疗前用药并进行相应的监测（见【用法用量】）。

^b 对于因不良反应需要延迟给药较长时间的患者，应考虑重新开始本品治疗的获益-风险。

剂量调整

请勿跳过本品的递增剂量。

不建议降低本品的剂量。

可能需要延迟给药来管理与本品有关的毒性。

本品给药后出现的不良反应的推荐措施见表3。

表3： 本品给药后出现的不良反应的推荐措施

不良反应	级别	措施
细胞因子释放综合征 (CRS) ^a (见【注意事项】)	1级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至不良反应消退。 细胞因子释放综合征的管理见表4。 在本品下一次给药前给予治疗前用药。
	2级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至不良反应消退。
	3级（持续时间：小于48小时）	<ul style="list-style-type: none"> 细胞因子释放综合征的管理见表4。 在本品下一次给药前给予治疗前用药。 应在本品下一次给药后48小时对患者进行监测。
	3级（复发或持续时间：大于48小时）	<ul style="list-style-type: none"> 永久终止本品治疗 细胞因子释放综合征的管理见表4。
	4级	
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS) (见【注意事项】)	1级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至不良反应消退。 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征的管理见表5。
	2级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至不良反应消退。
	3级（首次发生）	<ul style="list-style-type: none"> 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征的管理见表5。 应在本品下一次给药后48小时对患者进行监测。
	3级（复发）	<ul style="list-style-type: none"> 永久终止本品治疗。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征的管理见表5。
感染（见【注意事项】）	所有级别	<ul style="list-style-type: none"> 不得对活动性感染患者实施本品递增剂量给药方案。
	3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品后续治疗剂量给药，直至感染改善至≤2级。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 考虑永久停用本品。 如果未永久停用本品，则暂停本品后续治疗剂量给药，直至感染改善至≤2级。
血液学毒性 (见【注意事项】和【不良反应】)	中性粒细胞绝对计数 < $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$。
	发热性中性粒细胞减少症	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且发热消退。
	血红蛋白 < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，直至血红蛋白 ≥ 8 g/dL。

	血小板计数 < 25000/μL 血小板计数为 25000/μL-50000/μL, 伴出血	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗, 直至血小板计数 ≥ 25000/μL 且无出血证据。
其他不良反应 (见【注意事项】)	3 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗, 直至不良反应改善至 ≤ 2 级。
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> 考虑永久停用本品。 如果未永久停用本品, 则暂停本品治疗, 直至不良反应改善至 ≤ 2 级。

^a 基于美国移植和细胞治疗学会 (ASTCT) 的分级。

重度不良反应的管理

细胞因子释放综合征 (CRS)

根据临床表现确定 CRS (见【注意事项】)。评估并治疗其他原因导致的发热、缺氧和低血压。

如果怀疑发生 CRS, 应暂停本品治疗, 直至不良反应消退 (见表 3), 并根据表 4 中的建议进行管理。应酌情给予 CRS 的支持性治疗 (包括但不限于退热剂、静脉补液、血管加压药物、吸氧等)。应考虑进行实验室检查, 以监测弥散性血管内凝血 (DIC)、血液学参数以及肺、心脏、肾和肝功能。

表 4: 关于用托珠单抗和皮质类固醇管理细胞因子释放综合征的建议

级别 ^c	出现症状	托珠单抗 ^a	皮质类固醇 ^b
1 级	体温 ≥ 100.4°F (38°C) ^c	可考虑。	不适用
2 级	体温 ≥ 100.4°F (38°C) ^c , 伴有如下任一情况: 补液治疗有效且不需要血管加压药物治疗的低血压。 或, 需要通过低流量鼻导管 ^d 吸氧或吹氧疗法。	静脉输注托珠单抗 ^b 8 mg/kg, 输注时间为 1 小时以上 (不得超过 800 mg)。 如果静脉补液或增加吸氧量后仍无效, 可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。 24 小时内最多给药 3 次; 总给药次数最多为 4 次。	如果在开始托珠单抗治疗后 24 小时内无改善, 则按照以下指南进行管理。

级别 ^e	出现症状	托珠单抗 ^a	皮质类固醇 ^b
3 级	<p>体温$\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C)^c，伴有如下任一情况：</p> <p>需要使用一种血管加压药物（伴或不伴血管加压素）治疗的低血压。</p> <p>或，需要通过高流量鼻导管^d、氧气面罩、无重复呼吸面罩或 Venturi 面罩的供氧</p>	<p>静脉输注托珠单抗 8 mg/kg，输注时间为 1 小时以上（不得超过 800 mg）。</p> <p>如果静脉补液或增加吸氧量后仍无效，可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。</p> <p>24 小时内最多给药 3 次；总给药次数最多为 4 次。</p>	<p>如果无改善，则静脉给予甲泼尼龙 1 mg/kg，每日 2 次，或者等效的地塞米松（例如静脉给予 10 mg，每 6 小时 1 次）。</p> <p>继续使用皮质类固醇，直至事件恢复为 1 级或以下，然后在 3 天内逐渐减量。</p>
4 级	<p>体温$\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C)^c，伴有如下任一情况：</p> <p>需要使用多种血管加压药物（不包括血管加压素）治疗的低血压。</p> <p>和/或需要通过正压通气（如持续气道正压通气[CPAP]、双向气道正压通气[BiPAP]、插管和机械通气）供氧</p>	<p>静脉输注托珠单抗 8 mg/kg，输注时间为 1 小时以上（不得超过 800 mg）。</p> <p>如果静脉补液或增加吸氧量后仍无效，可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。</p> <p>24 小时内最多给药 3 次；总给药次数最多为 4 次。</p>	<p>如上，或由医师判断，每天静脉输注甲泼尼龙 1000 mg，持续 3 天。</p> <p>如无改善或病情恶化，考虑替换免疫抑制剂^b。</p>

^a 详见托珠单抗的处方信息。

^b 根据机构指南治疗无缓解的 CRS。

^c 归因于 CRS。发热可能并不总是与低血压或缺氧同时出现，因为其可能被干预措施掩盖，如退热剂或抗细胞因子治疗（例如，托珠单抗或类固醇）。

^d 低流量鼻导管 ≤ 6 L/min，高流量鼻导管 >6 L/min。

^e 基于美国移植和细胞治疗学会（ASTCT）的分级。

神经毒性

神经毒性（例如，并发或未并发CRS的免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 [ICANS]）的一般管理方法总结见表5。

一旦出现包括ICANS在内的神经毒性体征，应考虑进行神经病学评估。应排除其他导致神经系统症状的原因。针对重度或危及生命的神经毒性，应提供重症监护和支持性治疗（见【注意事项】）。应按表3所示暂停本品治疗。

表 5: 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征的管理建议

级别	出现症状 ^a	并发 CRS	未并发 CRS
1 级	ICE 评分 7 分-9 分 ^b 或意识水平下降 ^c : 可自行苏醒。	按照表 4 对 CRS 进行管理。 根据医师的判断, 监测神经系统症状并考虑进行神经科会诊和评估。	根据医师的判断, 监测神经系统症状并考虑进行神经科会诊和评估。
		考虑使用非镇静类抗癫痫发作药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫发作。	
2 级	ICE 评分 3 分-6 分 ^b 或意识水平下降 ^c : 声音唤醒。	按照表 4 给予托珠单抗进行 CRS 管理。 如果在开始托珠单抗治疗后没有改善, 且尚未使用其他皮质类固醇, 可以每 6 小时静脉给予地塞米松 ^d 10 mg。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。	每 6 小时静脉内给予地塞米松 ^d 10 mg。 持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。
		考虑使用非镇静类抗癫痫发作药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫发作。根据需要, 考虑进行神经科会诊和联系其他专家进行进一步评估。	
3 级	ICE 评分 0 分-2 分 ^b 或意识水平下降 ^c : 仅触觉刺激才能唤醒, 或癫痫发作 ^c , 表现为如下任一情况: <ul style="list-style-type: none"> • 迅速消退的任何局灶性或全身性临床癫痫发作, 或 • 脑电图 (EEG) 显示非惊厥性癫痫发作 (干预后消退), • 或颅内压升高: 神经影像显示局灶性/局部水肿^c。 	按照表 4 给予托珠单抗进行 CRS 管理。 此外, 首次托珠单抗给药时, 合并使用地塞米松 ^d 10 mg 静脉给药, 然后每 6 小时重复一次给药。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。	每 6 小时静脉内给予地塞米松 ^d 10 mg。 持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。
		考虑使用非镇静类抗癫痫发作药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫发作。根据需要, 考虑进行神经科会诊和联系其他专家进行进一步评估。	

级别	出现症状 ^a	并发 CRS	未并发 CRS
4 级	<p>ICE 评分-0 分^b</p> <p>或以下任一情况的意识水平下降^c：</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者无法唤醒或需要强烈或反复的触觉刺激才能唤醒，或 木僵或昏迷， <p>或癫痫发作^c，表现为如下任一情况：</p> <ul style="list-style-type: none"> 危及生命的持续性癫痫发作（>5 分钟），或 反复的临床或脑电图癫痫发作，两次发作之间未恢复至基线水平， <p>或运动功能改变^c：</p> <ul style="list-style-type: none"> 深部局灶性动作无力，如轻偏瘫或下肢轻瘫， <p>或颅内压升高/脑水肿^c，伴有以下体征/症状：</p> <ul style="list-style-type: none"> 神经影像显示弥漫性脑水肿，或 去大脑或去皮质体位，或 第 VI 颅神经麻痹，或 视神经乳头水肿，或 库欣三联征。 	<p>按照表 4 给予托珠单抗进行 CRS 管理。</p> <p>如上所述或考虑在托珠单抗首次给药时静脉输注甲泼尼龙 1000 mg/天，并持续甲泼尼龙 1000 mg/天静脉给药 2 天或更长时间。</p> <p>考虑使用非镇静类抗癫痫发作药物（例如左乙拉西坦）预防癫痫发作。根据需要，考虑进行神经科会诊和联系其他专家进行进一步评估。如果颅内压升高/脑水肿，参见当地机构管理指南。</p>	<p>如上所述，或考虑静脉输注甲泼尼龙 1000 mg/天，持续 3 天；如果改善，再按上文所述方法管理。</p>

^a 管理措施由不可归因于任何其他原因的最严重的事件确定。

^b 如果患者可以唤醒并能够进行免疫效应细胞相关脑病（ICE）评估，则评估：**定向**（指明年份、月份、城市、医院=4 分）；**命名**（说出 3 个物品的名字，例如指向时钟、笔、按钮=3 分）；**遵循命令**（例如“向我展示 2 根手指”或“闭上眼睛并伸出舌头”=1 分）；**书写**（能够写出标准句子=1 分）；**注意力**（从 100 开始以每 10 个数反向计数=1 分）。如果患者无法唤醒且无法进行 ICE 评估（4 级 ICANS）=0 分。

^c 不可归因于其他原因。

^d 本表中提及的所有地塞米松给药均为地塞米松或等效药物

特殊人群

肝功能损伤

尚未在肝功能损伤患者中开展本品的正式研究。

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能损伤患者无需调整剂量（见【临床药

理】)。

肾功能损伤

尚未在肾功能损伤患者中开展本品的正式研究。

基于群体药代动力学分析,轻度或中度肾功能损伤患者无需调整剂量(见【临床药理】)。

老年人

老年患者无需调整剂量(见【老年用药】及【临床药理】)。

儿童

尚无本品用于18周岁以下患者的临床研究资料。

给药

严格遵守本章节提供的配制和给药说明非常重要,这样可以最大程度地减少30 mg (3.0ml)/瓶和153mg (1.7ml)/瓶本品的潜在给药失误。

本品仅可通过皮下注射给药。请勿经静脉给予本品。

本品应由接受过充分培训的医务人员进行给药,并具备适当的医疗设备管理重度反应,包括细胞因子释放综合征(见【注意事项】)。30 mg (3.0ml)/瓶和153mg (1.7ml)/瓶的本品以即用型注射液的形式提供,给药前无需稀释。

不得合并不同浓度的瓶装本品以达到治疗剂量。

应采用无菌技术配制和注射本品。

本品配制

- 确认本品每次注射的处方剂量。为尽量减少失误,按照下表配制本品注射液。
 - 使用30mg (3.0ml)/瓶的本品进行递增剂量1给药时,根据患者的实际体重,借助表6确定所需的总剂量、注射体积和瓶数。

表 6: 用于递增剂量 1 (0.06 mg/kg) 的 30mg (3.0ml) /瓶的注射体积

	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)	瓶数 (1 瓶=3 mL)
递增剂量 1 (0.06 mg/kg)	35-39	2.2	0.22	1
	40-44	2.5	0.25	1
	45-49	2.8	0.28	1
	50-59	3.3	0.33	1
	60-69	3.9	0.39	1
	70-79	4.5	0.45	1
	80-89	5.1	0.51	1
	90-99	5.7	0.57	1
	100-109	6.3	0.63	1
	110-119	6.9	0.69	1
	120-129	7.5	0.75	1
	130-139	8.1	0.81	1
	140-149	8.7	0.87	1

	150-160	9.3	0.93	1
--	---------	-----	------	---

- 使用30mg (3.0ml) /瓶的本品进行递增剂量2给药时, 根据患者的实际体重, 借助表7确定所需的总剂量、注射体积和瓶数。

表 7: 用于递增剂量 2 (0.3 mg/kg) 的 30mg (3.0ml) /瓶的注射体积

	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)	瓶数 (1 瓶=3 mL)
递增剂量 2 (0.3 mg/kg)	35-39	11	1.1	1
	40-44	13	1.3	1
	45-49	14	1.4	1
	50-59	16	1.6	1
	60-69	19	1.9	1
	70-79	22	2.2	1
	80-89	25	2.5	1
	90-99	28	2.8	1
	100-109	31	3.1	2
	110-119	34	3.4	2
	120-129	37	3.7	2
	130-139	40	4.0	2
	140-149	43	4.3	2
	150-160	47	4.7	2

- 使用153 mg (1.7ml) /瓶的本品进行治疗剂量给药时, 根据患者的实际体重, 借助表8确定所需的总剂量、注射体积和瓶数。

表 8: 用于治疗剂量 (1.5 mg/kg) 的 153mg (1.7ml) /瓶的注射体积

	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)	瓶数 (1 瓶=1.7 mL)
治疗剂量 (1.5 mg/kg)	35-39	56	0.62	1
	40-44	63	0.70	1
	45-49	70	0.78	1
	50-59	82	0.91	1
	60-69	99	1.1	1
	70-79	108	1.2	1
	80-89	126	1.4	1
	90-99	144	1.6	1
	100-109	153	1.7	1
	110-119	171	1.9	2
	120-129	189	2.1	2
	130-139	198	2.2	2
	140-149	216	2.4	2

	150-160	234	2.6	2
--	---------	-----	-----	---

- 从冷藏储存（2°C-8°C [36°F-46°F]）处取出相应规格的本品西林瓶，并根据需要复温至环境温度（15°C-30°C [59°F-86°F]）至少15分钟。切勿以任何其他方式加热本品。
- 复温后，轻轻旋摇药瓶约10秒以混合内容物。请勿振摇。
- 使用转移针头从药瓶中抽取所需注射体积的本品至适当规格的注射器中。
 - 每次注射的体积应不超过2.0 mL。如果剂量大于2.0 mL，等分至多个注射器中。
- 本品与不锈钢注射针头以及聚丙烯或聚碳酸酯注射器材料相容。
- 用适当规格的注射用针头替换转移针头。
- 给药前目视检查本品是否存在微粒和变色。如果溶液变色或浑浊，或有异物，请勿使用。
 - 本品注射液为无色至淡黄色。

本品给药

- 将所需体积的本品注射到腹部皮下组织（首选注射部位）。也可将本品注射到其他部位（例如大腿）的皮下组织。如果需要进行多次注射，则本品注射部位间应至少间隔2 cm。
- 请勿注射到纹身、瘢痕或皮肤发红、青肿、触痛、坚硬或不完整的区域。
- 应按照当地要求处置所有未使用的药品或废料。

【不良反应】

在 MajesTEC-1（N=191）中对本品的安全性数据进行了评价，该研究包括165例全球关键队列的成人患者和26例中国队列的成人患者，均为接受本品皮下推荐剂量给药方案单药治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。本品治疗的中位持续时间为8.5个月（范围：0.2个月-24.4个月）。

患者中最常见的任何级别的不良反应（≥20%）为低丙种球蛋白血症（77%）、细胞因子释放综合征（75%）、中性粒细胞减少症（74%）、贫血（59%）、骨骼肌肉疼痛（52%）、淋巴细胞减少症（43%）、血小板减少症（42%）、上呼吸道感染（40%）、疲乏（40%）、注射部位反应（40%）、腹泻（32%）、感染性肺炎（31%）、白细胞减少症（28%）、COVID-19（26%）、恶心（25%）、发热（25%）、咳嗽（25%）、头痛（24%）、低钾血症（23%）、便秘（21%）和疼痛（21%）。

接受本品治疗的患者中66%报告了严重不良反应。≥2%的患者报告的严重不良反应包括感染性肺炎（20%）、COVID-19（20%）、细胞因子释放综合征（8%）、脓毒症（6%）、骨骼肌肉疼痛（5%）、发热（4.7%）、急性肾损伤（4.2%）、腹泻（3.7%）、蜂窝织炎（2.1%）、缺氧（2.1%）、发热性中性粒细胞减少症（2.1%）、脑病（2.1%）、上呼吸道感染（2.6%）和中性粒细胞减少症（2.1%）。

68%的患者因不良反应而暂停本品给药（延迟给药和跳过给药）。最常见的导致暂停给药的不良反应（≥5%）为中性粒细胞减少症（26%）、COVID-19（14%）、感染性肺炎（10%）、细胞因子释放综合征（10%）和发热（6%）。

1 例患者 (0.5%) 因不良反应 (中性粒细胞减少症) 而降低本品剂量。

2 例患者 (1.0%) 因不良反应 (均为感染) 而永久终止本品治疗。

表 9 总结了接受本品治疗的患者报告的不良反应。

下文按发生频率分类列出临床研究期间观察到的不良反应。频率分类定义如下: 十分常见 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)、罕见 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)、十分罕见 ($< 1/10000$)、未知 (无法根据现有数据估算频率)。

在每个频率组中, 不良反应按频率降序排列。

表 9: MajesTEC-1 中接受本品治疗的多发性骨髓瘤患者的不良反应

系统器官分类	不良反应	发生率 (所有级别)	N=191	
			n (%)	
			任何级别	3 级或 4 级
感染及感染类疾病	上呼吸道感染 ¹	十分常见	76 (40%)	8 (4.2%)
	感染性肺炎 ²	十分常见	60 (31%)	45 (24%)
	COVID-19 ³	十分常见	49 (26%)	34 (18%)
	尿路感染 ^{4 21}	十分常见	27 (14%)	11 (5.8%)
	脓毒症 ⁵	常见	14 (7.3%)	12 (6.3%)
	蜂窝织炎	常见	7 (3.7%)	5 (2.6%)
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	十分常见	142 (74%)	126 (66%)
	贫血 ⁶	十分常见	113 (59%)	75 (39%)
	淋巴细胞减少症	十分常见	83 (43%)	77 (40%)
	血小板减少症	十分常见	81 (42%)	42 (22%)
	白细胞减少症	十分常见	54 (28%)	28 (15%)
	发热性中性粒细胞减少症	常见	6 (3.1%)	5 (2.6%)
免疫系统疾病	低丙种球蛋白血症 ⁷	十分常见	147 (77%)	3 (1.6%)
	细胞因子释放综合征	十分常见	144 (75%)	1 (0.5%)
代谢及营养类疾病	低钾血症	十分常见	43 (23%)	17 (8.9%)
	低镁血症	十分常见	32 (17%)	0
	低磷血症	十分常见	28 (15%)	13 (6.8%)
	低钙血症	十分常见	27 (14%)	1 (0.5%)
	低白蛋白血症	十分常见	24 (13%)	1 (0.5%)
	食欲减退	十分常见	23 (12%)	1 (0.5%)
	高钙血症	十分常见	20 (10%)	5 (2.6%)
	低钠血症	十分常见	20 (10%)	10 (5.2%)
	高钾血症	常见	8 (4.2%)	2 (1.0%)
	高淀粉酶血症	常见	7 (3.7%)	4 (2.1%)
	低血糖症 ²¹	常见	5 (2.6%)	0
各类神经系统疾病	头痛	十分常见	46 (24%)	1 (0.5%)
	周围神经病变 ⁸	十分常见	27 (14%)	1 (0.5%)
	脑病 ⁹	常见	16 (8.4%)	0

系统器官分类	不良反应	发生率 (所有级别)	N=191	
			n (%)	
			任何级别	3级或4级
	免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	常见	5 (2.6%)	0
血管与淋巴管类疾病	高血压 ¹⁰	十分常见	26 (14%)	11 (5.8%)
	出血 ¹¹	十分常见	22 (12%)	5 (2.6%)
	低血压 ²¹	十分常见	20 (10%)	4 (2.1%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽 ¹²	十分常见	48 (25%)	0
	呼吸困难 ¹³	十分常见	22 (12%)	3 (1.6%)
	缺氧	常见	16 (8.4%)	6 (3.1%)
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见	62 (32%)	9 (4.7%)
	恶心	十分常见	47 (25%)	1 (0.5%)
	便秘	十分常见	41 (21%)	0
	腹痛 ^{14 21}	十分常见	25 (13%)	2 (1.0%)
	呕吐	十分常见	23 (12%)	1 (0.5%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛 ¹⁵	十分常见	99 (52%)	15 (7.9%)
	肌痉挛 ²¹	常见	19 (9.9%)	0
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏 ¹⁶	十分常见	76 (40%)	5 (2.6%)
	注射部位反应 ¹⁷	十分常见	76 (40%)	1 (0.5%)
	发热	十分常见	48 (25%)	1 (0.5%)
	疼痛 ¹⁸	十分常见	40 (21%)	3 (1.6%)
	水肿 ¹⁹	十分常见	26 (14%)	0
各类检查	转氨酶升高 ²⁰	十分常见	26 (14%)	4 (2.1%)
	γ-谷氨酰转移酶升高	十分常见	22 (12%)	6 (3.1%)
	血碱性磷酸酶升高	十分常见	21 (11%)	3 (1.6%)
	脂肪酶升高	常见	14 (7.3%)	2 (1.0%)
	血肌酐升高	常见	12 (6.3%)	0

不良事件使用 MedDRA 24.0 版进行编码。

注：本表纳入了 CRS 和 ICANS，而不包括 CRS 或 ICANS 的症状。

- 1 上呼吸道感染包括支气管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、呼吸道细菌感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻窦炎、气管炎、上呼吸道感染和病毒性上呼吸道感染。
- 2 感染性肺炎包括肠杆菌性肺炎、下呼吸道感染、下呼吸道病毒感染、偏肺病毒感染性肺炎、耶氏肺孢子虫肺炎、感染性肺炎、腺病毒性肺炎、细菌性肺炎、克雷伯菌性肺炎、莫拉菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、假单胞菌性肺炎、呼吸道合胞病毒性肺炎、葡萄球菌性肺炎和病毒性肺炎。
- 3 COVID-19 包括无症状 COVID-19 和 COVID-19。
- 4 尿路感染包括膀胱炎、埃希菌性膀胱炎、克雷伯菌性膀胱炎、埃希氏菌性尿路感染、尿路感染和尿路细菌感染。
- 5 脓毒症包括菌血症、脑膜炎球菌性脓毒症、中性粒细胞减少性脓毒症、假单胞菌血症、假单胞菌性脓毒症、脓毒症和葡萄球菌血症。
- 6 贫血包括贫血、铁缺乏症和缺铁性贫血。

- 7 低丙种球蛋白血症包括发生低丙种球蛋白血症、低球蛋白血症、免疫球蛋白减少不良事件的患者；和/或经本品治疗后实验室检查 IgG 水平低于 500 mg/dL 的患者。
- 8 周围神经病变包括感觉迟钝、触觉减退、口腔感觉减退、神经痛、感觉异常、口腔感觉异常、外周感觉神经病和坐骨神经痛。
- 9 脑病包括意识模糊状态、意识水平下降、困倦、记忆受损和嗜睡。
- 10 高血压包括原发性高血压和高血压。
- 11 出血包括结膜血肿、鼻衄、血肿、血尿、腹腔积血、痔出血、下消化道出血、黑便、口腔出血和硬膜下血肿。
- 12 咳嗽包括过敏性咳嗽、咳嗽、咳痰和上气道咳嗽综合征。
- 13 呼吸困难包括急性呼吸衰竭、呼吸困难和活动时呼吸困难。
- 14 腹痛包括腹部不适、腹痛和上腹痛。
- 15 骨骼肌肉疼痛包括关节痛、背痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、颈痛和四肢疼。
- 16 疲乏包括乏力、疲乏和难受。
- 17 注射部位反应包括：注射部位青肿、注射部位蜂窝织炎、注射部位不适、注射部位红斑、注射部位血肿、注射部位硬结、注射部位炎症、注射部位水肿、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位反应和注射部位肿胀。
- 18 疼痛包括耳痛、腰肋疼痛、腹股沟疼痛、非心源性胸痛、口咽疼痛、疼痛、颌骨疼痛、牙痛和肿瘤疼痛。
- 19 水肿包括面部水肿、体液过多、外周性水肿和外周肿胀。
- 20 转氨酶升高包括丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高。
- 21 根据 MajesTEC-1 的长期随访数据识别的新不良反应术语。

选定不良反应的描述

细胞因子释放综合征

在研究MajesTEC-1 (N=191) 全球关键队列和中国队列中，75%的患者在接受本品治疗后报告了CRS。大约三分之一(34%)的患者发生了1起以上的CRS事件。大多数患者在递增剂量1(46%)、递增剂量2(37%)或首次治疗剂量(25%)给药后发生CRS。在本品后续剂量给药后首次发生CRS的患者不足3%。大多数CRS事件为1级(53%)和2级(21%)。3级CRS事件发生率不足1%(0.5%)，未发生4级或致死性事件。

与CRS相关的最常见($\geq 3\%$)体征和症状为发热(75%)、低血压(13%)、缺氧(13%)、寒颤(10%)、窦性心动过速(6.3%)、头痛(5.8%)和肝酶升高(天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶升高；各3.1%)。

神经毒性(包括ICANS)

在研究MajesTEC-1 (N=191) 全球关键队列和中国队列中，17%接受本品治疗的患者报告了神经毒性。大部分神经毒性事件的级别为1级(10%)、2级(6.3%)和4级(0.5%)。最常报告的神经毒性事件为头痛(9.9%)。

在接受本品推荐剂量治疗的患者中，有2.6%的患者报告了ICANS。最常报告的ICANS临床表现为意识模糊状态(1.0%)和书写困难(1.0%)。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料存在超敏反应者禁用。

【注意事项】

【注意事项】中所示数据反映了191例在MajesTEC-1全球关键队列和中国队列中接受本品推荐皮下给药方案单药治疗（除非另有说明）的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的安全性特征。

1. 细胞因子释放综合征（CRS）

接受本品治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征（CRS），包括危及生命或致死性反应。本品给药后观察到的CRS事件大多为1级和2级（见【不良反应】）。至发生CRS的中位时间为最近一次给药后2天（范围：1天-6天），中位持续时间为2天（范围：1天-9天）。

CRS的临床体征和症状可能包括但不限于：发热、寒颤、低血压、心动过速、缺氧、头痛和肝酶升高。可能危及生命的CRS并发症可能包括：心功能不全、成人呼吸窘迫综合征、神经毒性、肾和/或肝衰竭和弥散性血管内凝血（DIC）。

应根据本品递增剂量给药方案启动治疗，以降低CRS风险（见表1）。初始治疗或在延迟给药后重新开始治疗时，未遵循推荐剂量或给药方案可能导致与作用机制相关的不良事件的发生率和严重程度增加。应在本品递增剂量给药方案的每次给药前给予治疗前用药（皮质类固醇、抗组胺药和退热剂），以降低CRS发生风险，并在给药后对患者进行相应监测（见【用法用量】）。对于在上一次给药后发生CRS的患者，应在下一次本品给药前给予治疗前用药。

如果患者出现CRS的体征或症状，应建议患者立即就医。患者一旦出现CRS体征，应立即评估患者是否需要住院治疗，并按照表4中所示，根据其严重程度开始相应的支持性治疗、托珠单抗治疗和/或皮质类固醇治疗。在MajesTEC-1全球队列和中国队列中，托珠单抗、皮质类固醇以及托珠单抗联合皮质类固醇分别被用于治疗33%、10%和2.1%的CRS事件。CRS期间应避免使用骨髓生长因子，特别是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。在CRS消退前，应按表3中所述暂停本品治疗（见【用法用量】）。

2. 神经毒性

接受本品治疗后可能会出现严重或危及生命的神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）。神经毒性事件大多为1级和2级（见【不良反应】）。ICANS可能与CRS同时发生、在CRS消退后发生或未发生CRS的情况下发生。

治疗期间应监测患者是否出现神经毒性的体征或症状并及时进行治疗。

如果患者出现神经毒性的体征或症状，应建议患者立即就医。患者一旦出现神经毒性体征（包括ICANS），应立即对患者进行评估，并按照表5中所示，根据其严重程度开始相应的治疗（见【用法用量】）。

在发生ICANS或其他神经毒性时应按表3中所述暂停本品治疗，并根据表5中的建议对不良反应进行管理。

3. 感染

已有接受本品治疗的患者报告重度、危及生命或致死性的感染（见【不良反

应】)。在本品治疗期间出现过新发病毒感染或再激活的病毒感染。

在本品治疗前和治疗期间应监测患者是否发生感染体征和症状，并进行适当治疗。应根据当地机构指南进行预防性抗微生物治疗。

应按表3中所述暂停本品治疗（见【用法用量】）。

接受本品治疗的患者也报告了进行性多灶性脑白质病（PML），该风险可能致死。应监测任何新发神经病学体征或症状或者既存神经病学体征或症状的变化。如果怀疑PML，则暂停本品治疗并开始适当的诊断性检查。如果确诊PML，则终止本品治疗。

4. 乙型肝炎病毒再激活

接受靶向B细胞的药物治疗的患者可能会发生乙型肝炎病毒再激活，某些病例中会导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡。

针对HBV血清学检查呈阳性的患者，应在本品治疗期间及治疗结束后至少6个月内，监测其是否出现HBV再激活的临床和实验室指征。

对于在本品治疗期间出现HBV再激活的患者，应按表3中所述暂停本品治疗，并按照当地机构指南进行管理（见【用法用量】）。

5. 低丙种球蛋白血症

已有接受本品治疗的患者报告低丙种球蛋白血症（见【不良反应】）。

应在本品治疗期间监测免疫球蛋白水平，并根据当地机构指南进行治疗（包括感染预防措施、抗生素或抗病毒性预防治疗以及免疫球蛋白替代治疗）。

6. 疫苗

接受本品治疗时，对疫苗的免疫应答可能会降低。

尚未研究本品治疗期间或治疗后接种活病毒疫苗的安全性。不建议在治疗开始前至少4周、治疗期间和治疗后至少4周内接种活病毒疫苗。

7. 中性粒细胞减少症

已有接受本品治疗的患者报告中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症（见【不良反应】）。

应在基线时和治疗期间定期监测全血细胞计数，并按照当地机构指南提供支持性治疗。

应监测中性粒细胞减少症患者是否出现感染体征。

应按表3中所述根据严重程度暂停本品治疗（见【用法用量】）。

8. 对驾驶及操作机器能力的影响

由于可能出现ICANS，接受本品治疗的患者存在意识水平下降的风险。患者应在本品递增剂量给药方案治疗期间、治疗完成后48小时内以及在新发任何神经学症状的情况下避免驾驶或操作重型机器或有潜在危险的机器（表1）（见【用法用量】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

应在开始本品治疗前确认有生育能力的女性的妊娠状态。

建议有生育能力的女性患者在本品治疗期间和末次给药后5个月内采取有效的避孕措施。

建议男性患者在本品治疗期间和末次给药后3个月内与具有生育力的女性伴侣发生性行为时，应采取有效的避孕措施。

孕妇

尚无妊娠妇女使用本品的数据或评估妊娠中本品风险的动物数据。已知人IgG在妊娠早期可透过胎盘。因此，本品有可能从母亲处转运至发育中的胎儿，尚不能排除本品导致胚胎损害的可能性，应向妊娠女性告知本品对胎儿有潜在风险。不建议将本品用于妊娠女性。本品会引起低丙种球蛋白血症，因此，对于接受过本品治疗的母亲，应考虑评估其新生儿的免疫球蛋白水平。

目前尚无本品对人类生育力影响的数据。尚未在动物研究中评价本品对雄性和雌性动物生育力的影响。

哺乳期妇女

尚不清楚本品是否会经人或动物的乳汁排泄，或者影响母乳喂养的婴儿或乳汁分泌。由于母乳喂养的婴儿可能发生由本品引发的严重不良反应，因此建议患者在本品治疗期间和末次给药后至少5个月内不要哺乳。

【儿童用药】

尚未确定本品在18周岁以下患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

MajesTEC-1全球关键队列和中国队列中有191例复发或难治性多发性骨髓瘤患者以推荐剂量接受本品治疗，其中49%的患者年龄 ≥ 65 岁，14%的患者年龄 ≥ 75 岁。65-74岁患者与年龄较小患者相比，未观察到安全性或有效性的总体差异。75岁或以上的患者数量不足，无法评估安全性或有效性是否存在差异。

【药物相互作用】

尚未针对本品进行药物相互作用研究。

在开始使用本品治疗时，会引起细胞因子释放，从而抑制CYP450酶。根据基于生理的药代动力学（PBPK）模型，预计从本品的递增剂量给药方案开始至首次治疗剂量给药后7天或发生CRS事件期间的药物间相互作用风险最高。在此期间，应监测正在合并使用治疗指数较窄的CYP450底物药物（例如环孢霉素）的患者的毒性反应或药物浓度。应根据需要调整合并用药的剂量。

【药物过量】

症状和体征

尚未确定本品的最大耐受剂量。在临床试验中，已采用的剂量高达6 mg/kg。

治疗

如果出现用药过量，应监测患者的任何不良反应体征或症状，并立即开始适

当的对症治疗。

【临床药理】

药物治疗组：其他单克隆抗体和抗体偶联药物，ATC代码：L01FX24。

作用机制

特立妥单抗是一种全长的IgG4-PAA双特异性抗体，靶向T细胞表面表达的CD3受体和恶性多发性骨髓瘤B系细胞以及晚期B细胞和浆细胞表面表达的B细胞成熟抗原（BCMA）。由于它具有双结合位点，特立妥单抗能够将CD3⁺ T细胞拉近BCMA⁺细胞，引起T细胞活化，从而分泌储存在细胞毒性T细胞囊泡中的穿孔素和各种颗粒酶，介导随后的BCMA⁺细胞裂解和死亡。这一效应与T细胞受体特异性无关也不依赖于抗原递呈细胞表面的主要组织相容性复合物（MHC）I类分子。

药效学

在特立妥单抗治疗的第一个月内，观察到T细胞活化、T细胞再分布、B细胞减少和血清细胞因子诱导。

在1个月内，大多数缓解者的可溶性BCMA降低，并且接受特立妥单抗治疗后缓解程度更深的患者中的可溶性BCMA降幅更大。

免疫原性

通过电化学发光免疫方法评价了MajesTEC-1全球队列中接受皮下注射特立妥单抗单药治疗的患者（N=238）的抗特立妥单抗抗体。1例患者（0.4%）产生了低滴度的抗特立妥单抗中和抗体。

对QT/QTc 间期和心脏电生理学的影响

以推荐的本品治疗剂量（1.5 mg/kg）进行治疗时，未观察到有临床意义的QTc间期延长。

药代动力学

在0.08 mg/kg-3 mg/kg（批准的推荐治疗剂量的0.05至2倍）剂量范围内，首次皮下治疗剂量给药后，特立妥单抗的C_{max}和AUC_{tau}随剂量成比例增加。

以下数据来自群体药代动力学分析。

12次每周一次治疗剂量给药后，暴露量达到稳态暴露量的90%。特立妥单抗首次与第13次每周一次治疗剂量（1.5 mg/kg）给药之间的平均蓄积比为：C_{max}，4.2倍；C_{trough}，4.1倍；AUC_{tau}，5.3倍。

特立妥单抗的C_{max}、C_{trough}和AUC_{tau}见表10。

表 10：第 13 次 1.5 mg/kg 治疗剂量给药后特立妥单抗的药代动力学参数^a

药代动力学参数	特立妥单抗几何平均值 (CV%)
C _{max} (mcg/mL)	23.8 (55%)
C _{trough} (mcg/mL)	21.1 (63%)
AUC _{tau} (mcg·h/mL)	3,838 (57%)

表 10： 第 13 次 1.5 mg/kg 治疗剂量给药后特立妥单抗的药代动力学参数^a

药代动力学参数	特立妥单抗几何平均值 (CV%)
---------	------------------

SD = 标准差； C_{max} = 最大特立妥单抗血清浓度； C_{trough} = 下一次给药前的特立妥单抗血清浓度；CV = 几何变异系数； AUC_{tau} = 每周一次给药间隔内的药时曲线下面积。

^a 复发或难治性多发性骨髓瘤患者接受特立妥单抗给药后（MajesTEC-1 全球队列）。

全球 PPK 模型可充分描述中国队列中观察到的特立妥单抗血清药物浓度，中国受试者的预测 PK 暴露量指标均在 MajesTEC-1 全球关键队列（N=165）的范围内。

吸收

特立妥单抗皮下给药的平均生物利用度为 72%。首次和第 13 次治疗剂量给药后，特立妥单抗的中位（范围） T_{max} 分别为 139（19-168）小时和 72（24-168）小时。

分布

特立妥单抗的平均（变异系数[CV]%）分布容积为 5.63 L（29%）。

消除

特立妥单抗清除率随时间而降低，从基线至第 13 次治疗剂量给药的平均（CV%）最大降幅为 40.8%（56%）。第 13 次治疗剂量给药的几何平均（CV%）清除率为 0.472 L/天（64%）。对于第 13 次治疗剂量给药后终止特立妥单抗治疗的患者，预计在 T_{max} 后中位（第 5 至第 95 百分位数）时间为 15（7-33）天时，特立妥单抗浓度较 C_{max} 降低 50%；在 T_{max} 后中位时间为 69（32-163）天时，特立妥单抗浓度较 C_{max} 降低 97%。

基于 MajesTEC-1 的分析显示，可溶性 BCMA 对特立妥单抗血清浓度无影响。

特殊人群

特立妥单抗的分布容积和清除率随体重增加（41 kg-139 kg）而增加。

基于年龄（24-84 岁）、性别、人种（白种人、黑种人或非裔美国人）、种族（西班牙裔/拉丁裔、非西班牙裔/拉丁裔）、轻度或中度肾功能损害（根据肾病膳食改良[MDRD]方法估计的肾小球滤过率[eGFR]：30-89 mL/min）或轻度肝功能损害（总胆红素 \leq 正常值上限[ULN]且 AST $>$ ULN，或总胆红素 $>$ 1-1.5 \times ULN，AST 为任意值），特立妥单抗的药代动力学不存在具有临床意义的差异。尚不清楚重度肾功能损害（eGFR $<$ 30 mL/min）或中度至重度肝功能损害（总胆红素 $>$ 1.5 \times ULN，AST 为任意值）对特立妥单抗药代动力学的影响。

遗传药理学

未开展遗传药理学相关研究。

【临床试验】**MajesTEC-1 全球关键队列**

在一项单臂、开放性、多中心研究（MajesTEC-1）中评价了本品单药治疗在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的疗效。该研究包括既往接受过至少三线治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂[PI]、一种免疫调节剂[IMiD]和一种抗 CD38 单克隆抗体）的患者。有以下情况的患者从该研究中排除：过去 6 个月内发生卒中或癫痫发作、患有活动性自身免疫性疾病或有自身免疫性疾病史记录（白癜风、1 型糖尿病和既往自身免疫性甲状腺炎除外）。

患者接受的初始递增剂量为 0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg 本品皮下给药，此后的治疗剂量为 1.5 mg/kg 本品每周一次皮下给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性（见【用法用量】）。

达到完全缓解（CR）或更好的缓解至少 6 个月的患者可以将给药频率降低至 1.5 mg/kg 每 2 周一次皮下给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性（见【用法用量】）。

递增剂量 1 和递增剂量 2 之间的中位持续时间为 2.9 天（范围：2 天-7 天）。递增剂量 2 和首次治疗剂量之间的中位持续时间为 3.1 天（范围：2 天-9 天）。患者接受本品递增剂量给药方案每次给药后，均住院接受至少 48 小时的监测。

疗效人群包括 165 例患者。中位年龄为 64（范围：33-84）岁，15% 的患者 ≥75 岁；58% 为男性；81% 为白种人，13% 为黑种人，2% 为亚洲人。研究入组时，根据国际分期系统（ISS），52% 的患者为 I 期，35% 为 II 期，12% 为 III 期。26% 的患者存在高危细胞遗传学特征（存在 del(17p)、t(4;14)或 t(14;16)）。17% 的患者患有髓外浆细胞瘤。

从初次诊断为多发性骨髓瘤至入组研究的中位时间为 6 年（范围：0.8 年-22.7 年）。中位既往治疗线数为 5（范围：2-14），23% 的患者既往接受过三线治疗。82% 的患者既往接受过自体干细胞移植，4.8% 的患者既往接受过异体移植。78% 的患者为三类药物难治（蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体难治）。

由独立评审委员会（IRC）依照国际骨髓瘤工作组（IMWG）2016 标准评估后确定总缓解率（见表 11），据此得出疗效结果。

表 11: MajesTEC-1 全球关键队列的疗效结果

	所有接受治疗的患者 (N=165)
总缓解率 (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	104 (63.0%)
95% CI (%)	(55.2%, 70.4%)
严格意义的完全缓解 (sCR)	64 (38.8%)
完全缓解 (CR)	12 (7.3%)

	所有接受治疗的患者 (N=165)
非常好的部分缓解 (VGPR)	22 (13.3%)
部分缓解 (PR)	6 (3.6%)
缓解持续时间 (DOR) (月)	
缓解患者例数	104
DOR (月): 中位数 (95% CI)	24.0 (17.0, NE ¹)
至首次缓解时间 (月)	
缓解患者例数	104
中位数	1.2
范围	(0.1; 5.5)
总生存期 (OS) (月)	
OS (月): 中位数 (95% CI)	22.2 (15.1, 29.9)
所有接受治疗的患者的 MRD 阴性率 ² , n (%) [N=165]	48 (29.1%)
95% CI (%)	(22.3%, 36.7%)
达到 CR 或 sCR 的患者的 MRD 阴性率 ^{2,3} , n (%) [N=76]	39 (51.3%)
95% CI (%)	(39.6%, 63.0%)

注: 所有接受治疗的受试者 (N=165) 的中位随访时间=30.4 个月, 缓解患者 (N=104) 的中位随访时间=30.6 个月

¹ NE=不可估计

² MRD 阴性率定义为在首次给药后、疾病进展 (PD) 前或后续抗骨髓瘤治疗前的任何时间点达到 MRD 阴性状态 (10^{-5}) 的受试者比例。

³ 仅考虑 CR/sCR 3 个月内直至死亡/疾病进展/开始后续治疗 (不包括事件当天) 的 MRD 评估 (检测阈值: 10^{-5})。

与达到 VGPR 的患者相比, 达到 CR 或更好的缓解的患者的缓解持续时间更长。达到 CR 或更好的缓解的 76 例患者中, 估计有 84.2% 的患者 (95% CI: 73.9%, 90.7%) 的缓解持续时间至少达到 12 个月。达到 VGPR 的患者 (n=22) 的中位缓解持续时间为 9.0 个月 (95% CI: 6.9, 9.7)。

在接受本品治疗大约 50 周后填写了欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心 30 问卷调查表 (EORTC QLQ-C30) 的患者 (N=54) 中, 总体健康状况和疼痛评分较基线有所改善 (N=43), 基线时的疲乏和身体机能评分保持不变。

基于单臂研究的总体缓解率及缓解持续时间附条件批准上述适应症, 本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【药理毒理】

药理作用

特立妥单抗为双特异性 T 细胞结合抗体, 可与 T 细胞表面表达的 CD3 受体和多发性骨髓瘤细胞及部分健康 B 系细胞表面表达的 B 细胞成熟抗原 (BCMA)

结合，体外可激活 T 细胞，引起多种促炎细胞因子释放，并导致多发性骨髓瘤细胞裂解。

毒理研究

遗传毒性：本品尚未进行遗传毒性研究。

生殖毒性：本品尚未进行生育力、生殖及发育毒性研究。根据药物作用机制，本品可导致胚胎损害。本品可引起 T 细胞活化和细胞因子释放，免疫活化可能危害妊娠维持。

致癌性：本品尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

2°C-8°C 冷藏。

置于原包装盒中避光储存。

请勿冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

30 mg (3.0 mL)/瓶成品：本品存放于配有弹性密封件和带易掀盖铝盖的 6R 1 型玻璃西林瓶中。

153 mg (1.7 mL)/瓶成品：本品存放于配有弹性密封件和带易掀盖铝盖的 2mL 1 型玻璃西林瓶中。

包装规格为 1 瓶/盒。

【有效期】

未开封的药瓶

24 个月。

配制好的注射器

注射器配制好后应立即给药。如果无法立即给药，则配制好的注射器的使用中储存时间应在 2°C-8°C 或环境温度（15°C-30°C）下不超过 20 小时。如果未使用，则在 20 小时后丢弃。

【执行标准】

JS20240024

【批准文号】

国药准字 SJ20240025

国药准字 SJ20240026

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称: Patheon Manufacturing Services LLC

生产地址: 5900 Martin Luther King Jr. Hwy, Greenville, NC 27834, USA

【包装厂】

名称: Patheon Manufacturing Services LLC

包装地址: 5900 Martin Luther King Jr. Hwy, Greenville, NC 27834, USA (初级包装厂)

名称: AndersonBrecon, Inc

包装地址: 4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109, USA (次级包装厂)

名称: Janssen Pharmaceutica NV

包装地址: Rue du Bois de la Hutte 7 La Louvière, 7110, Belgium (次级包装厂)

名称: Janssen Pharmaceutica NV

包装地址: Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (次级包装厂)

【境内责任人/境内联系人】

名称: 强生制药有限公司

注册地址: 北京市顺义区金航东路3号院11号楼610室(天竺综合保税区)

邮政编码: 101300

电话号码: 400-819-1188

*****END OF DOCUMENT*****