

核准日期：2025 年 05 月 13 日

修改日期：2025 年 06 月 03 日

2026 年 01 月 29 日



## 注射用坦昔妥单抗说明书

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。

### 【药品名称】

通用名称：注射用坦昔妥单抗

商品名称：明诺凯®；MINJUVI®

英文名称：Tafasitamab for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Tanxituo Dankang

### 【成份】

本品活性成份为坦昔妥单抗。

坦昔妥单抗是通过 DNA 重组技术由中国仓鼠卵巢细胞表达制备的抗 CD19 人源化单克隆抗体（IgG 亚类）。

辅料：枸橼酸钠二水合物，枸橼酸一水合物，海藻糖二水合物，聚山梨酯 20。

### 【性状】

本品为白色至淡黄色饼状物，复溶后为无色至淡黄色溶液。

### 【适应症】

本品联合来那度胺适用于治疗复发或难治性且不适合自体干细胞移植（ASCT）的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）的成人患者。

本品基于一项单臂临床试验的总体缓解率结果附条件批准，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】

200 mg/瓶

### 【用法用量】

本品需在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

本品为静脉输注。不能采用静脉内推注或快速注射。

### 推荐的预防用药

应在坦昔妥单抗输注前 30 分钟至 2 小时给予预防用药，以降低发生输液相关反应的风险。对于前 3 次输注期间未发生输液相关反应的患者，后续输注可选择不使用预防用药。

预防用药可包括退热药（如扑热息痛）、组胺 H1 受体阻滞剂（如苯海拉明）、组胺 H2 受体阻滞剂（如西咪替丁）和/或糖皮质激素（如甲泼尼龙）。

### 输液相关反应的治疗

如果发生输液相关反应（2 级或以上），应中断输注。此外，应对症状进行适当的药物治疗。在体征和症状消退或降至 1 级后，可以降低输注速率重新开始坦昔妥单抗输注（参见表 1）。

如果患者发生 1-3 级输液相关反应，则应在后续坦昔妥单抗输注前给予预防用药。

### 推荐剂量

坦昔妥单抗的推荐剂量为 12 mg/kg 体重，根据以下时间表通过静脉输注给药：

- 第 1 个周期：在该周期的第 1、4、8、15 和 22 天输注。
- 第 2 和第 3 个周期：在每个周期的第 1、8、15 和 22 天输注。
- 第 4 个周期直至疾病进展：在每个周期的第 1 天和第 15 天输注。

每个周期为 28 天。

此外，患者应在每个周期的第 1-21 天自行服用来那度胺，推荐起始剂量为每日 25 mg。可根据来那度胺产品说明书调整起始剂量和后续给药方案。

坦昔妥单抗与来那度胺联合治疗最多 12 个周期。随后患者应在每个 28 天周期的第 1 天和第 15 天继续接受坦昔妥单抗输注单药治疗，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

### 剂量调整

出现不良反应时的坦昔妥单抗剂量调整方案见表 1。关于来那度胺的剂量调整方案，请参见来那度胺说明书。

表 1：发生不良反应时的剂量调整方案

不良反应	严重程度	剂量调整
输液相关反应	2级（中度）	<ul style="list-style-type: none"><li>• 立即中断坦昔妥单抗输注，对体征和症状进行相应处理。</li><li>• 在体征和症状消退或缓解至1级后，以不超过不良反应发生时输注速率的50%重新开始</li></ul>

不良反应	严重程度	剂量调整
		坦昔妥单抗输注。如果患者在1小时内未发生进一步反应且生命体征稳定，则输注速率可每30分钟增加一次（如果患者能够耐受），直至达到不良反应发生时的输注速率。
	3级（重度）	<ul style="list-style-type: none"> <li>立即中断坦昔妥单抗输注，对体征和症状进行相应处理。</li> <li>在体征和症状消退或缓解至1级后，以不超过不良反应发生时输注速率的25%重新开始坦昔妥单抗输注。如果患者在1小时内未发生进一步反应且生命体征稳定，则输注速率可每30分钟增加一次（如果患者能够耐受），最多达到不良反应发生时输注速率的50%。</li> <li>如果增加输注速率后再次出现不良反应，立即停止输注。</li> </ul>
	4级（危及生命）	<ul style="list-style-type: none"> <li>立即停止输注，并永久停用坦昔妥单抗。</li> </ul>
骨髓抑制	血小板计数低于50,000/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停坦昔妥单抗联合来那度胺治疗，每周至少监测全血细胞计数一次，直至血小板计数达到50,000/<math>\mu</math>L或者更高。</li> <li>如果血小板计数恢复至<math>\geq</math>50,000/<math>\mu</math>L，则以相同剂量重新开始坦昔妥单抗治疗，以低剂量重新开始来那度胺治疗。关于来那度胺剂量调整方案，请参见来那度胺说明书。</li> </ul>
	中性粒细胞计数低于1,000/ $\mu$ L，且持续至少7天 或 中性粒细胞计数低于1,000/ $\mu$ L，且体温升高至38°C或更高 或 中性粒细胞计数低于500/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停坦昔妥单抗和来那度胺治疗，每周至少监测全血细胞计数一次，直至中性粒细胞计数达到1,000/<math>\mu</math>L或者更高。</li> <li>如果中性粒细胞计数恢复至<math>\geq</math>1,000/<math>\mu</math>L，则以相同剂量重新开始坦昔妥单抗治疗，以低剂量重新开始来那度胺治疗。关于来那度胺剂量调整方案，请参见来那度胺说明书。</li> </ul>

## 特殊人群用药

### 肝功能损害

本品在轻度肝功能不全患者中无需进行剂量调整（参见【临床药理】）。目前尚无在中度或重度肝功能不全患者中使用本品的数据。

### 肾功能损害

本品在轻度或中度肾功能不全患者中无需进行剂量调整（参见【临床药理】）。

目前尚无在重度肾功能不全患者中使用本品的数据。

### 老年用药

老年患者（≥65岁）无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

### 儿童用药

尚无本品在18岁以下儿童患者中的安全性和有效性数据。

### **给药方法**

静脉输注前，必须由专业医疗人员使用无菌注射用水复溶坦昔妥单抗（复溶后，每毫升溶液含坦昔妥单抗40 mg），并缓慢注入0.9%氯化钠的输液袋中稀释。

复溶和稀释坦昔妥单抗时应采用无菌操作技术。应按照适当的操作程序配制抗肿瘤药物。

### 复溶

- 根据患者体重确定坦昔妥单抗的剂量，每kg体重乘以12 mg。然后计算所需的坦昔妥单抗瓶数（每瓶含200 mg坦昔妥单抗）。
- 使用无菌注射器，向每个坦昔妥单抗西林瓶中缓慢加入5.0 mL无菌注射用水。使注射用水流向瓶壁，而不是直接流向冻干粉。
- 轻轻旋转晃动复溶后的西林瓶以促使冻干粉溶解。请勿剧烈振摇或旋转。在所有固体完全溶解之前，请勿抽取内容物。冻干粉应在5分钟内完全溶解。
- 复溶后的溶液应为无色至淡黄色溶液。在继续操作之前，通过目视检查西林瓶，确保没有颗粒物质或变色。如果溶液浑浊、变色或含有可见异物，则丢弃西林瓶。

### 稀释

- 使用250 mL 9 mg/mL（0.9%）氯化钠注射液的输液袋。
- 根据所需剂量，计算需要的40 mg/mL坦昔妥单抗复溶溶液总量。从输液袋中抽取等量氯化钠注射液并丢弃。
- 从西林瓶中抽取计算的坦昔妥单抗复溶溶液总量（mL），缓慢注入9 mg/mL（0.9%）氯化钠输液袋中。将西林瓶中剩余的未使用坦昔妥单抗溶液丢弃。
- 坦昔妥单抗稀释后溶液的最终浓度应为2-8 mg/mL。
- 缓慢倒置静脉输液袋，使输液袋内容物充分混匀。切勿振摇。

### 给药

坦昔妥单抗在复溶和稀释后通过静脉输注给药。

- 对于第1个周期的首次输注，最初30分钟内的静脉输注速率应为70 mL/h。之后应提高输注速率，在2.5小时内完成首次输注。

- 后续所有输注均应在1.5-2小时内完成。
- 如果发生不良反应，应考虑使用表1提供的推荐剂量调整方案。
- 坦昔妥单抗不得通过同一输液管与其他药品同时给药。
- 坦昔妥单抗不得通过静脉推注给药或大剂量静脉输注给药。

### 储存要求

#### *复溶后溶液（稀释前）*

从微生物学角度，复溶后溶液应立即使用。如未立即使用，除非复溶操作是在明确的无菌条件下完成，可在 2°C-8°C 下放置不应超过 30 天或 25°C 下不超过 24 小时。切勿冷冻或振摇。

#### *稀释后溶液（输注用）*

从微生物学角度，稀释后溶液应立即使用。如未立即使用，除非稀释操作是在明确的无菌条件下完成，可在 2°C-8°C 下放置不应超过 14 天，随后在 25°C 下不超过 24 小时。切勿冷冻或振摇。

应根据当地法规要求处置所有未使用的药品或废弃物。

### **【不良反应】**

以下不良反应的详细内容请参见说明书**【注意事项】**。

- 输液相关反应
- 骨髓抑制
- 感染
- 进行性多灶性脑白质病
- 肿瘤溶解综合征

### **临床试验经验**

由于各项临床试验的实施条件不尽相同，因此在一项药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一项药物临床试验中观察到的不良反应发生率进行比较，并且可能并不反映实践中观察到的不良反应发生率。

### 安全性特征总结

在境外关键临床试验 MOR208C203（L-MIND）研究中评价了坦昔妥单抗联合来那度胺在治疗和随访期间发生的药物不良反应。该研究纳入了 81 例复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者（参见**【临床试验】**）。患者接受坦昔妥单抗治疗的中位时间为 7.7 个月。临床试验中的不良反应发生率是基于全因不良事件发生率，其中部分不良反应可能由使用本品以外的其他原因所致，例如疾病、其他药品或与坦昔妥单抗无关的事件。

使用本品后最常见的不良反应包括：感染（73%）、中性粒细胞减少症（51%）、乏力（40%）、贫血（36%）、腹泻（36%）、血小板减少症（31%）、咳嗽（26%）、外周水肿（24%）、发热（24%）和食欲减退（22%）。

最常见的严重不良反应为感染（26%），包括感染性肺炎（7%）和发热性中性粒细胞减少症（6%）。

有 15% 的患者因不良反应导致永久停用坦昔妥单抗。导致永久停用坦昔妥单抗的最常见不良反应为感染及侵染类疾病（5%）、各类神经系统疾病（2.5%）和呼吸系统、胸及纵隔疾病（2.5%）。

因不良反应而调整剂量或暂停给药的发生率为 65%。导致坦昔妥单抗治疗暂停的最常见不良反应为血液及淋巴系统疾病（41%）。

MOR208C203（L-MIND）研究的不良反应见表 2。按 MedDRA 系统器官分类和发生率列出了临床试验中报告的不良反应。发生率定义为十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ）；非常罕见（ $< 1/10,000$ ）；不详（无法根据现有数据进行评估）。在每个发生率分组中，不良反应按照严重性降序排列。

**表 2：临床试验 MOR208C203（L-MIND）中，接受坦昔妥单抗治疗的复发性或难治性 DLBCL 患者发生的不良反应**

系统器官分类	发生率	不良反应
感染及侵染类疾病	十分常见	细菌、病毒和真菌感染，包括致死性的机会性感染（例如，支气管肺曲霉病、支气管炎、感染性肺炎和尿路感染）
	常见	脓毒症（包括中性粒细胞减少性脓毒症）
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	常见	基底细胞癌
血液及淋巴系统疾病	十分常见	发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、白细胞减少症
	常见	淋巴细胞减少症
免疫系统疾病	常见	低丙种球蛋白血症
代谢及营养类疾病	十分常见	低钾血症、食欲减退
	常见	低钙血症、低镁血症
各类神经系统疾病	常见	头痛、异常感觉、味觉倒错
呼吸系统、胸及纵隔疾病	十分常见	呼吸困难、咳嗽
	常见	慢性阻塞性肺疾病急性发作、鼻充血
胃肠系统疾病	十分常见	腹泻、便秘、呕吐、恶心、腹痛
肝胆系统疾病	常见	高胆红素血症、转氨酶升高（包括 ALT 和/或 AST 升高）、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高
皮肤及皮下组织类疾病	十分常见	皮疹（包括不同类型的皮疹，例如皮

		疹、斑丘疹、瘙痒性皮炎和红斑性皮炎)
	常见	瘙痒、脱发、红斑、多汗
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见	背痛、肌痉挛
	常见	关节痛、肢体疼痛、骨骼肌肉疼痛
肾脏及泌尿系统疾病	常见	血肌酐升高
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见	乏力 <sup>+</sup> 、外周水肿、发热
	常见	粘膜炎症
各类检查	常见	体重降低、C反应蛋白升高
各类损伤、中毒及操作并发症	常见	输液相关反应

<sup>+</sup> 乏力包括乏力、疲劳和难受。

与联合来那度胺治疗相比，坦昔妥单抗单药治疗时的非血液系统不良反应（包括食欲减退、乏力、低钾血症、便秘、恶心、肌痉挛、呼吸困难和C反应蛋白升高）发生率降低至少10%。

ICP-CL-00901 研究是一项在中国复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中进行的桥接研究。ICP-CL-00901 研究和 MOR208C203 (L-MIND) 研究中受试者总体不良反应比例和类别基本一致，整体安全性良好。

### **特定不良反应的描述**

#### **骨髓抑制**

坦昔妥单抗治疗可引起严重或重度骨髓抑制，包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血（参见【用法用量】和【注意事项】）。

在 L-MIND 研究中，有 65.4%接受坦昔妥单抗治疗的患者发生骨髓抑制（如中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症、淋巴细胞减少症或贫血）。骨髓抑制可通过减量或暂停来那度胺给药、暂停坦昔妥单抗给药和/或给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）进行处理（参见【用法用量】和【注意事项】）。骨髓抑制导致 41%的患者暂停坦昔妥单抗治疗，1.2%的患者终止坦昔妥单抗治疗。

#### **中性粒细胞减少症/发热性中性粒细胞减少症**

中性粒细胞减少症发生率为 51%，其中 3 级或 4 级中性粒细胞减少症发生率为 49%，3 级或 4 级发热性中性粒细胞减少症发生率为 12%。任何中性粒细胞减少症不良反应的中位持续时间为 8 天（范围 1-222 天）；至首次发生中性粒细胞减少症的中位时间为 49 天（范围 1-994 天）。

#### **血小板减少症**

血小板减少症发生率为 31%，其中 3 级或 4 级血小板减少症发生率为 17%。任何血小板减少症不良反应的中位持续时间为 11 天（范围 1-470 天）；至首次发生血小板减少症的中位时间为 71 天（范围 1-358 天）。

#### **贫血**

贫血发生率为 36%，其中 3 级或 4 级贫血发生率为 7%。任何贫血不良反应的中位持续时间为 15 天（范围 1-535 天）；至首次发生贫血的中位时间为 49 天（范围 1-1129 天）。

当 L-MIND 研究中的患者从坦昔妥单抗和来那度胺联合给药（联合治疗期）更换为坦昔妥单抗单药治疗（扩展单药治疗期）时，血液系统不良事件（包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血）发生率至少降低 20%；坦昔妥单抗单药治疗时未报告发生发热性中性粒细胞减少症（参见【用法用量】和【注意事项】）。

### 感染

在 L-MIND 研究中，有 73% 的患者发生感染，其中 3 级或 4 级感染发生率为 28%。最常报告的 ≥3 级感染包括感染性肺炎（7%）、呼吸道感染（4.9%）、尿路感染（4.9%）和脓毒症（4.9%）。在末次治疗后 30 天内，有 <1% 的患者发生致死性感染（感染性肺炎）。

至首次发生 3 级或 4 级感染的中位时间为 62.5 天（4-1014 天）。任何感染的中位持续时间为 11 天（1-392 天）。

感染处理建议参见【注意事项】。

感染导致 27% 的患者暂停坦昔妥单抗给药，4.9% 的患者终止坦昔妥单抗治疗。

### 输液相关反应

在 L-MIND 研究中，有 6% 的患者发生输液相关反应。所有输液相关反应均为 1 级，且在发生当天痊愈。80% 的输液相关反应发生在第 1 周期或第 2 周期。症状包括寒战、潮红、呼吸困难和高血压（参见【用法用量】和【注意事项】）。

### 免疫原性

在 297 例接受坦昔妥单抗治疗的患者中，未观察到治疗中出现或治疗诱导的抗坦昔妥单抗抗体。在 18 例患者（共 297 例患者，6.1%）中检测到预存的抗坦昔妥单抗抗体，对坦昔妥单抗的药代动力学、有效性或安全性均无影响。

### 上市后经验

不适用。

#### **【禁忌】**

本品禁用于已知对坦昔妥单抗或制剂中所含任何辅料过敏的患者。

#### **【注意事项】**

### 可追溯性

为了提高生物制品的可追溯性，应在患者档案中明确记录所用药品的名称和批号。

### 输液相关反应

坦昔妥单抗可能发生输液相关反应，在首次输注时更加常见（参见【不良反应】）。应在整个输注过程中密切监测患者。应告知患者，如果在输注后 24 小时内出现输液相关反应的体征和症状，包括发热、寒战、皮疹或呼吸问题，需联系医护专业人员。在开始输注坦昔妥单抗前应给予患者预防用药。应根据输液相关反应的严重程度中断或终止坦昔妥单抗输注，并进行适当的医学处理（参见【用法用量】）。

## 骨髓抑制

坦昔妥单抗治疗可引起严重和/或重度骨髓抑制，包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血（参见【不良反应】）。应在每个治疗周期给药前及整个治疗期间监测全血细胞计数。应根据不良反应的严重程度暂停坦昔妥单抗输注（参见【用法用量】）。来那度胺剂量调整方案请参见来那度胺说明书。

### 中性粒细胞减少症

坦昔妥单抗治疗期间曾经报告过中性粒细胞减少症，包括发热性中性粒细胞减少症。应考虑给予 G-CSF 治疗，尤其是发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的患者。应预判、评估和治疗感染的任何症状或体征。

### 血小板减少症

坦昔妥单抗治疗期间曾经报告过血小板减少症。应考虑暂停可能增加出血风险的合并用药（例如血小板抑制剂和抗凝剂）。应告知患者，如发现瘀伤或出血等体征或症状，需立即报告。

## 感染

坦昔妥单抗治疗期间可能发生致死性感染和严重感染，包括机会性感染。对于存在活动性感染的患者，只有在感染得到适当治疗且控制良好的情况下才能接受坦昔妥单抗给药。有反复或慢性感染病史的患者发生感染的风险可能增加，应进行适当监测。

应告知患者，如出现发热或其他潜在感染迹象，例如寒战、咳嗽或排尿疼痛，须联系医护人员。

## 进行性多灶性脑白质病

在使用坦昔妥单抗联合治疗期间曾经报告过进行性多灶性脑白质病（PML）。应监测患者是否出现可能提示PML的新发或恶化的神经系统症状或体征。PML的症状具有非特异性，可能因大脑累及区域而不同。这些症状包括精神状态改变、记忆丧失、语言障碍、运动功能障碍（轻偏瘫或单肢局部麻痹）、肢体共济失调、步态共济失调以及视觉症状，如偏盲和复视。如果疑似存在PML，必须立即停止坦昔妥单抗的进一步给药。应考虑转诊至神经科医生。适当的诊断措施可能包括MRI扫描、脑脊液中JC病毒DNA的检测以及重复进行的神经系统评估。如果确诊为PML，必须永久停用坦昔妥单抗。

## 肿瘤溶解综合征

高肿瘤负荷和快速增殖性肿瘤患者发生肿瘤溶解综合征的风险可能增加。

DLBCL患者在坦昔妥单抗治疗期间曾经发生过肿瘤溶解综合征。在坦昔妥单抗治疗前，应根据当地指南采取适当的措施/预防用药。在坦昔妥单抗治疗期间，应密切监测患者是否出现肿瘤溶解综合征。

## 免疫接种

尚未研究过在坦昔妥单抗治疗后接受活疫苗免疫接种的安全性，同时不推荐在坦昔妥单抗治疗期间接种活疫苗。

## 对驾驶和机械操控能力的影响

对驾驶和机械操控能力无影响或影响可忽略不计。然而，接受坦昔妥单抗治疗的患者曾经报告发生疲乏，在驾驶或操控机械时应考虑到这一点。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期女性患者不应使用坦昔妥单抗联合来那度胺治疗。另请同时参阅来那度胺说明书。

## 妊娠

尚未对坦昔妥单抗开展生殖毒性和发育毒性研究。

目前尚无孕妇使用坦昔妥单抗的相关数据。然而，已知IgG可穿过胎盘，根据药理学特性，坦昔妥单抗可能导致胎儿B细胞耗竭（参见【临床药理】）。如果曾经在妊娠期间用药，应监测新生儿是否出现B细胞耗竭，并推迟活病毒疫苗接种，直至婴儿的B细胞计数恢复（参见【注意事项】）。

不推荐在妊娠期间和未采取避孕措施的有生育能力的女性中使用坦昔妥单抗。

来那度胺可导致胚胎-胎儿损害，除非符合来那度胺妊娠防范计划的所有条件，否则严禁在妊娠期和有生育能力的女性中使用。

## 哺乳期用药

目前尚不清楚坦昔妥单抗是否经人乳分泌。然而，已知母体IgG可经人乳分泌。目前尚无哺乳期女性使用坦昔妥单抗的相关数据，因此不能排除对母乳喂养儿童的风险。建议女性在坦昔妥单抗治疗期间和末次给药后至少3个月内不要哺乳。

## 避孕

建议有生育能力的女性在坦昔妥单抗治疗期间以及治疗结束后至少3个月内采取有效的避孕措施。

## 生育力

尚未进行过具体研究来评估坦昔妥单抗对生育力的潜在影响。在动物重复给药毒性研究中，未观察到对雄性和雌性生殖器官的不良影响（参见【药理毒理】）。

## 【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童中的安全性和疗效。

## 【老年用药】

在L-MIND研究接受治疗的81例患者中，56例（69%）患者年龄>65岁。>65岁患者治疗中出现的严重不良事件发生率为55%，数值上高于≤65岁患者（44%）。在意向治疗（ITT）数据集的81例患者中，年龄在70岁及以下的患者有36例，年龄在70岁以上的患者有45例。70岁及以下患者与70岁以上患者之间未观察到有效性存在总体差异（参见【用法用量】和【临床药理】）。

在ICP-CL-00901研究接受治疗的52例患者中，>65岁患者治疗中出现的严重不良事件发生率为52.4%。年龄在70岁及以下的患者有42例（80.8%），年龄在70岁以上的患者有10例（19.2%）。两者之间未观察到有效性的明显差异（参见【用法用量】和【临床药理】）。

## 【药物相互作用】

尚未开展药物相互作用研究。

## 【药物过量】

如果出现用药过量，应密切观察患者的不良反应体征或症状，并酌情给予支持治疗。

## 【临床药理】

### 作用机制

坦昔妥单抗是一种Fc功能增强的单克隆抗体，靶向于前B淋巴细胞和成熟B淋巴细胞表面表达的CD19抗原。Fc修饰增强了抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）和抗体依赖性的细胞介导的吞噬作用（ADCP）。

与CD19结合后，坦昔妥单抗通过以下机制介导B细胞裂解：

- 增强与免疫效应细胞的结合，例如自然杀伤细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和吞噬细胞。
- 直接诱导细胞死亡（凋亡）。

### 药效学

在复发性或难治性DLBCL患者中，坦昔妥单抗会导致外周血B细胞计数降低。在L-MIND研究中，治疗8天后的B细胞计数相对于基线减少高达97%。在治疗16周内达到约为100%（中位数）的最大B细胞降幅。ICP-CL-00901研究中观察到的B细胞变化趋势和L-MIND研究高度相似。

尽管外周血中B细胞耗竭是一种可测量的药效动力学指标，但其与实体器官或肿瘤结节中的B细胞耗竭无直接相关性。

### 药代动力学

基于欧美人群以及中国人群临床研究中获得的药代动力学数据显示：

### 吸收

坦昔妥单抗联合来那度胺给药结果显示，在欧美人群和中国人群中，每周一次

静脉给予坦昔妥单抗 12 mg/kg（第 1 个周期第 4 天给予一次额外给药），平均血清谷浓度（±标准差）分别为 179（±53） $\mu\text{g/mL}$  和 173（±59） $\mu\text{g/mL}$ 。从第 4 个周期开始，每 14 天给药一次，平均血清谷浓度分别为 153（±68） $\mu\text{g/mL}$  和 79.7（±38） $\mu\text{g/mL}$ 。坦昔妥单抗的总体血清峰浓度分别为 483（±109） $\mu\text{g/mL}$  和 452（±93） $\mu\text{g/mL}$ 。

### 分布

坦昔妥单抗在欧美人群和中国人群的总分布容积为 9.3 L 和 6.4 L（107 mL/kg）。

### 代谢

目前尚未确定坦昔妥单抗的确切代谢途径。作为一种人源化 IgG 单克隆抗体，坦昔妥单抗预期与内源性 IgG 的分解代谢途径一致，降解为小的肽段和氨基酸。

### 消除

坦昔妥单抗在欧美人群和中国人群的清除率分别为 0.41 L/天和 0.44 L/天（7.35 mL/day/kg），终末消除半衰期分别为 16.9 天和 18.1 天。长期观察显示，坦昔妥单抗清除率随时间推移而降低，2 年后降至 0.19 L/天。

### 特殊人群药代动力学

年龄、体重、性别、肿瘤大小、疾病类型、B 细胞或淋巴细胞绝对计数、抗药抗体、乳酸脱氢酶和血清白蛋白水平对坦昔妥单抗的药代动力学无显著影响。在中国人群中观察到了与欧美人群相似的药代动力学特征。

### 肾功能损害

未开展独立临床试验评估肾功能损害的影响；然而，群体药代动力学分析显示，在轻度至中度肾功能损害患者中（通过 Cockcroft-Gault 方程估算的肌酐清除率  $[\text{CrCL}] \geq 30$  且  $< 90$  mL/min），未观察到坦昔妥单抗具有临床意义的药代动力学差异。尚不清楚重度肾功能损害至终末期肾病（ $\text{CrCL} < 30$  mL/min）对坦昔妥单抗药代动力学的影响。

### 肝功能损害

未开展独立临床试验评估肝功能损害的影响；然而，群体药代动力学分析显示，在轻度肝功能损害（总胆红素  $\leq$  正常值上限 [ULN] 且天冬氨酸氨基转移酶  $[\text{AST}] > \text{ULN}$ ，或总胆红素为 ULN 的 1-1.5 倍且 AST 为任何水平）患者中，未观察到坦昔妥单抗具有临床意义的药代动力学差异。尚不清楚中度至重度肝功能损害（总胆红素  $> 1.5$  倍 ULN 且 AST 为任何水平）对坦昔妥单抗药代动力学的影响。

### **遗传药理学：**

尚未在动物或人中专门开展坦昔妥单抗的遗传药理研究。

### **【临床试验】**

### **L-MIND 研究**

L-MIND 研究是坦昔妥单抗联合来那度胺继而采用坦昔妥单抗单药治疗的一项开放性、多中心、单臂临床研究。研究对象为既往接受过1-3线系统性治疗的复发或难治性 DLBCL 成人患者，且在研究开始时不适合接受自体干细胞移植（ASCT）或拒绝进行 ASCT 的患者。既往接受过的系统性治疗必须包括 CD20 靶向治疗。排除了重度肝功能损害患者（血清总胆红素 >3 mg/dL）、肾功能损害患者（CrCL <60 mL/min）以及存在临床显著心血管、中枢神经系统（CNS）和/或其他全身性疾病病史或证据的患者。排除了已知病史中具有“双/三打击”遗传学表征的 DLBCL 患者。

对于前 3 个周期，患者在每个周期（28 天）的第 1、8、15 和 22 天通过静脉输注 12 mg/kg 坦昔妥单抗，在第 1 个周期的第 4 天给予一次额外给药。此后，在每个周期的第 1 天和第 15 天给予坦昔妥单抗，直至出现疾病进展。对于前 3 次坦昔妥单抗输注，在输注前 30-120 分钟给予预防用药，包括退热药、组胺 H1 和 H2 受体阻滞剂和/或糖皮质激素。

患者在每个 28 天周期的第 1 天至第 21 天每日一次自行服用 25 mg 来那度胺，最多 12 个周期。

L-MIND 研究共入组 81 例患者。中位年龄为 72 岁（范围 41-86 岁），89% 为白人，54% 为男性。在 81 例患者中，74 例患者（91.4%）的 ECOG 体能状态评分为 0 或 1 分，7 例患者（8.6%）的 ECOG 评分为 2 分。既往治疗的中位数为 2 线（范围：1-4），40 例患者（49.4%）既往接受过 1 线治疗，35 例患者（43.2%）既往接受过 2 线治疗。5 例患者（6.2%）既往接受过 3 线治疗，1 例患者（1.2%）既往接受过 4 线治疗。所有患者既往均接受过 CD20 靶向治疗。8 例患者的诊断结果为低度恶性淋巴瘤转化的 DLBCL。15 例患者（18.5%）患有原发性难治性疾病，36 例（44.4%）为既往末线治疗难治性患者，34 例（42.0%）为利妥昔单抗难治性患者。9 例患者（11.1%）既往接受过 ASCT。患者不适合 ASCT 的主要原因包括年龄（45.7%）、补救性化疗难治（23.5%）、合并症（13.6%）和拒绝大剂量化疗/ASCT（16.0%）。

1 例患者接受坦昔妥单抗治疗，但未接受来那度胺治疗。其余 80 例患者均接受了至少一剂坦昔妥单抗和来那度胺治疗。所有入组 L-MIND 研究的患者均根据当地病理学检查诊断为 DLBCL。然而，根据中心病理学审查，10 例患者不能归类为 DLBCL。

中位治疗持续时间为 9.2 个月（范围：0.23-54.67 个月）。32 例（39.5%）患者完成了 12 个周期的坦昔妥单抗治疗。30 例（37.0%）患者完成了 12 个周期的来那度胺治疗。

主要疗效终点为最佳总体缓解率（ORR），定义为经过独立审查委员会（IRC）评定的完全和部分缓解的比例。其他疗效终点包括缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。有效性结果总结见表 3。

**表 3: MOR208C203 (L-MIND) 研究中复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效结果**

疗效参数	坦昔妥单抗 + 来那度胺 (N = 81 [ITT]*)	
	截至 2019 年 11 月 30 日	截至 2020 年 10 月 30 日

	(24 个月分析)	(35 个月分析)
<b>主要终点</b>		
<b>最佳总体缓解率（根据 IRC）</b>		
总缓解率，n（%） (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
完全缓解率，n（%） (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
部分缓解率，n（%） (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
<b>次要终点</b>		
<b>总缓解持续时间（完全缓解 + 部分缓解）<sup>a</sup></b>		
中位数，月 (95% CI)	34.6 [26.1, NR]	43.9 [26.1, NR]

ITT = 意向治疗；NR = 未达到

\*1 例患者仅接受坦昔妥单抗治疗

CI: 使用 Clopper Pearson 法确定的二项式精确置信区间

<sup>a</sup> Kaplan Meier 估计值

总生存期（OS）是该研究的一个次要终点。在中位随访 42.7 个月（95% CI: 38.0; 47.2）后，中位 OS 为 31.6 个月（95% CI: 18.3; 未达到）。

在既往惰性淋巴瘤转化为 DLBCL 的 8 例患者中，7 例患者在坦昔妥单抗+来那度胺治疗后的最佳缓解程度为总体缓解（3 例患者为 CR，4 例患者为 PR），1 例患者的最佳缓解程度为疾病稳定。

基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果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

坦昔妥单抗为 Fc 段修饰的单克隆抗体，可与前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞以及多种 B 细胞淋巴瘤（包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤，DLBCL）表面表达的 CD19 抗原结合。

坦昔妥单抗与 CD19 结合后，通过细胞凋亡和免疫效应机制引起 B 细胞裂解，包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）和抗体依赖性细胞介导的细胞吞噬作用（ADCP）。

在 DLBCL 肿瘤细胞中开展的体外研究中，与单用坦昔妥单抗或来那度胺相比，两药联用可增强 ADCC 活性。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

坦昔妥单抗尚未开展遗传毒性试验。

## **生殖毒性**

坦昔妥单抗尚未开展生殖毒性试验。坦昔妥单抗为 IgG 抗体，能透过胎盘屏障，使得胎儿直接暴露于药物并可导致胎儿 B 淋巴细胞耗竭。

坦昔妥单抗尚未开展生育力试验。在食蟹猴 13 周重复给药毒性试验中，最高达 100 mg/kg/周剂量下（以 AUC 计，约为临床剂量 12 mg/kg/周下人暴露量的 9 倍）未观察到对雄性和雌性生殖器官的不良影响。

## **致癌性**

坦昔妥单抗尚未开展致癌性试验。

### **【贮藏】**

置于外包装盒中，于 2°C~8°C 避光保存和运输。

复溶后溶液和稀释溶液不得冷冻或振摇，详见【用法用量】。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

### **【包装】**

本品包装系统组件由 20 mL 中硼硅玻璃管制注射剂瓶，20 mm 注射液用覆聚乙烯-四氟乙烯膜丁基橡胶塞和 20 mm 注射剂瓶用铝塑组合盖组成。

### **【有效期】**

24 个月。

有关复溶后溶液和稀释溶液的有效期，请见【用法用量】。

### **【执行标准】**

JS20250020

### **【批准文号】**

国药准字 SJ20250018

附条件批准上市

### **【上市许可持有人】**

名称：Incyte Biosciences Distribution B.V.

注册地址：Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Netherlands

### **【生产企业】**

企业名称：Simtra Deutschland GmbH

生产地址：Kantstrasse 2, Kuensebeck, Halle (Westf), North Rhine-Westphalia, 33790, Germany

**【包装企业 1】**

企业名称：Tjoapack Netherlands B.V.

生产地址：Nieuwe Donk 9, Etten-Leur, 4879 AC, Netherlands

**【包装企业 2】**

企业名称：广州诺诚健华医药科技有限公司

生产地址：广州市黄埔区康兆三路 18 号

**【境内责任人】**

企业名称：北京诺诚健华医药科技有限公司

注册地址：北京市昌平区科技园区生命园路 8 号院一区 8 号楼

邮政编码：102206

咨询电话：400 635 1999，周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：<https://www.innocarepharma.com>