

核准日期：2024 年 11 月 22 日

修改日期：

注射用芦康沙妥珠单抗说明书

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：注射用芦康沙妥珠单抗

商品名称：佳泰莱

英文名称：Sacituzumab Tirumotecan for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Lukangshatuozhu Dankang

【成份】

活性成份：芦康沙妥珠单抗

芦康沙妥珠单抗是一种靶向人滋养细胞表面抗原 2（TROP2）的抗体偶联药物，药物结构包括三部分：1）重组抗 TROP2 人源化单克隆抗体；2）含嘧啶接头的碳酸酯连接子；3）拓扑异构酶 I 抑制剂 KL610023。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 20（供注射用）。

【性状】

本品应为白色或类白色疏松体，复溶后为无色至淡黄色澄明液体。

【适应症】

乳腺癌

本品用于既往至少接受过 2 种系统治疗（其中至少 1 种治疗针对晚期或转移性阶段）的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。

非小细胞肺癌

本品用于经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）和含铂化疗治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的治疗。

本适应症是基于替代终点结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验的临床获益。

【规格】

冻干制剂：200 mg/瓶。

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量

本品推荐剂量为 5 mg/kg，静脉输注，每 2 周给药 1 次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

给药方案

本品仅供静脉输注使用，禁止静脉推注或快速静脉注射。

本品前 4 次的输注时间应为 90±15 分钟，如果需要可酌情调整至 105 分钟以上。如果没有发生输液相关反应/超敏反应，从第 5 次给药开始（包括第 5 次），输注时间可由医生酌情决定缩短，但不少于 60 分钟。

在前 4 次完成本品输注后，监测患者的任何输液相关反应/超敏反应至少 90 分钟。对于后续给药，在完成本品输注后，监测患者至少 60 分钟。如果发生输液相关反应/超敏反应，则需要根据临床指征在本品输注完成后观察更长时间。

预防用药

要求本品每次给药前使用预防性用药，以预防输液相关反应/超敏反应。

对于本品的前 4 次给药，预处理应包括苯海拉明 40 mg（或其他等效剂量的抗组胺 H1 受体阻滞剂）、对乙酰氨基酚（速释）0.5 g 或（缓释）0.65 g（或其他等效剂量的非甾体类解热镇痛药）、地塞米松 10 mg 静脉给药和抗组胺 H2 受体阻滞剂（例如法莫替丁 20 mg 或等效剂量的其他可及药物）。如果本品的前 4 次给药未发生输液相关反应/超敏反应，从第 5 次给药开始（包括第 5 次），预处理应包括苯海拉明 40 mg（或其他等效剂量的抗组胺 H1 受体阻滞剂）和对乙酰氨基酚（速释）0.5 g 或（缓释）0.65 g（或其他等效剂量的非甾体类解热镇痛药），皮质类固醇的预防用药将由医生酌情决定，对于经医生评估为风险较高的患者（如对其他药物有超敏反应史或前期出现提示过敏的症状），建议增加抗组胺 H2 受体阻滞剂（例如法莫替丁 20 mg 或等效剂量的其他可及药物）作为预防用药，以及酌情决定给予更高剂量的地塞米松（>推荐剂量 10 mg）。静脉或肌肉给药的预防用药应在本品用药前 30-60 分钟给予，口服给药的预防用药应在本品

用药前 60 分钟左右给予。

剂量调整

在使用本品的过程中，对不良反应的处理可能需要暂停给药、降低剂量或永久停药。下方为推荐的剂量降低方案（表 1）及剂量调整指南（表 2），具体以医生处方为准。在因不良反应降低剂量后，不允许重新上调本品剂量。

表 1 剂量降低方案

剂量降低方案	剂量水平
推荐剂量	5 mg/kg
第一次降低剂量	4 mg/kg
第二次降低剂量	3 mg/kg
需要进一步降低剂量	永久停药

表 2 剂量调整指南

不良反应	剂量调整
不伴有发热的 3 级中性粒细胞减少症或 3 级白细胞减少症	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，按原计划给药，剂量不变 再次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，由医生根据患者状态判断维持原剂量继续给药，或剂量下调 1 mg/kg（如果已经充分使用预防和辅助性用药）
血液学毒性* <ul style="list-style-type: none"> 伴有发热的 3 级中性粒细胞减少症 合并 2 级血小板减少症/2 级贫血的 3 级中性粒细胞减少症或 3 级白细胞减少症 	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg 再次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg
<ul style="list-style-type: none"> 3 级血小板减少症 3 级贫血 	首次出现： <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起 7 天内恢复至≤2 级，按原计划给药，剂量不变 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起>7 天后恢复至≤2 级，由医生根据患

不良反应	剂量调整
4 级血液学毒性	<p>者状态判断维持原剂量继续给药，或剂量下调 1 mg/kg</p> <p>再次出现：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg <p>除外以下情况：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板减少伴重要器官自发性出血（如果发生则永久停药） <hr/> <ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg 再次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg <p>除外以下情况：</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 级中性粒细胞减少症（不伴有感染或发热） <ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起 7 天内恢复至≤2 级，由医生根据患者状态判断维持原剂量继续给药，或剂量下调 1 mg/kg 再次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg 血小板减少伴重要器官自发性出血（如果发生则永久停药）
持续 2 级†	<p>暂停给药待毒性恢复至≤1 级，由医生根据患者状态判断维持原剂量继续给药，或剂量下调 1 mg/kg（如果已经充分使用预防和辅助性用药）</p>
口腔黏膜炎 3 级	<p>首次出现：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起 7 天内恢复至≤2 级，按原计划给药，剂量不变 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起>7 天后恢复至≤2 级，剂量下调

不良反应	剂量调整
	1 mg/kg (如果已经充分使用预防和辅助性用药) 再次出现: <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2级, 剂量下调 1 mg/kg (如果已经充分使用预防和辅助性用药)
4级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤2级, 剂量下调 1 mg/kg 或永久停药 再次出现: 永久停药
3级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤2级; 按原计划给药, 剂量不变 再次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤2级, 剂量下调 1 mg/kg (如果已经充分使用预防和辅助性用药)
4级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤2级, 剂量下调 1 mg/kg 或永久停药 再次出现: 永久停药
针对角膜炎/角膜病变, 应参照下述角膜毒性严重程度分级标准进行剂量调整。	
1级 非融合性浅层角膜炎	剂量不变
2级 融合性浅层角膜炎、角膜缺损或最佳矫正远视力下降≥3行	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤1级, 按原计划给药, 剂量不变 再次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤1级, 剂量下调 1 mg/kg
3级 角膜溃疡或基质混浊或最佳矫正远视力≤20/200	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤1级, 剂量下调 1 mg/kg 再次出现: 暂停给药待毒性恢复至≤1级, 剂量下调 1 mg/kg 或永久停药
4级 角膜穿孔	永久停药
其他眼表毒性(干眼、结	2级 暂停给药待毒性恢复至≤1级或稳定, 按原计划给药, 剂量不变

不良反应	剂量调整
肺炎等)	
3 级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤1 级，剂量下调 1 mg/kg 再次出现：暂停给药待毒性恢复至≤1 级，剂量下调 1 mg/kg
4 级	永久停药
其他非血液学毒性‡	
3 级	首次出现： <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起 7 天内恢复至≤2 级，由医生根据患者状态判断维持原剂量继续给药，或剂量下调 1 mg/kg 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；如果自发生日起>7 天后恢复至≤2 级，且医生认为有临床意义或已经充分使用预防和辅助性用药，剂量下调 1 mg/kg 再次出现： <ul style="list-style-type: none"> 暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg
4 级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停给药待毒性恢复至≤2 级，剂量下调 1 mg/kg 或永久停药 再次出现：永久停药
1 级	<ul style="list-style-type: none"> 以原输注速率继续给药并应密切监测患者
输液相关反应/超敏反应	
2 级	<ul style="list-style-type: none"> 首次出现：暂停输注，待输液相关反应/超敏反应消失或恢复至≤1 级，输注速率降低 50%；输注速率降低 50%后，后续输注必须保持降低的输注速率 如果患者是经充分预防用药后出现速发过敏反应的表现，或在较慢的输注速率上第 2 次出现 2 级输液相关反应/超敏反应，则应永久停药
3-4 级	永久停药

不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版(NCI-CTCAE v5.0) 或另有说明。

* 血液学毒性除外单纯 3 级淋巴细胞计数降低。

† 持续 2 级口腔黏膜炎定义为再次出现 2 级且恢复至≤1 级的时间>14 天。

‡ 非血液学毒性除外不伴有临床症状的实验室检查异常。

特殊人群的使用

肝功能不全

目前本品尚无针对中度或重度肝功能不全患者的研究数据。轻度肝功能不全患者应在医生指导下使用本品，无需进行剂量调整。

肾功能不全

目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据。轻度或中度肾功能不全患者应在医生指导下使用本品，无需进行剂量调整。

儿童人群

本品在18岁以下儿童和青少年中应用的安全性和有效性尚不明确。

老年人群

本品在≥ 65岁老年患者中使用无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

药物配制

本品从冰箱取出后，可进行药液配制。如不能立即使用，建议室温保存不超过4小时，冷藏保存不超过24小时。

复溶

- 本品为冻干制剂，每瓶（200 mg）用 10 ml 灭菌注射用水复溶。
- 复溶时应使用一次性注射器将灭菌注射用水沿瓶壁缓慢加入，并缓慢旋转使其溶解，静置至泡沫消退，严禁剧烈震荡。目视药物完全溶解后，再次轻轻旋转，使药液充分混匀。
- 复溶后药液应为无色至淡黄色澄明液体。如果观察到可见颗粒，应弃用。复溶后药液建议尽快稀释，如不能尽快稀释，可室温或者冷藏保存。室温条件下最长放置2小时，冷藏（2~8℃）条件下最长放置12小时。

稀释

- 将上述步骤得到的复溶后药液，根据体重及给药剂量，计算用于配制输注液的复溶后药液体积。
$$\text{所需复溶后药液体积 (ml)} = \text{【体重 (kg)} \times \text{剂量 (mg/kg)} \text{】} \div 20 \text{ mg/ml}$$
- 冷藏后的复溶样品无需进行复温，可以直接进行稀释配伍。
- 从瓶中取出所需的复溶后药液，将其添加到含有 250 ml 0.9%氯化钠注射液的输液袋中。

- 将输液袋缓慢翻转混匀，确保溶液充分混合。
- 输注时应使用 PVC 或 PP 材质的输液袋，应使用 PVC、PE 或 TPE 材质的输液器，输液器末端应内置或外加孔径 $\leq 5 \mu\text{m}$ 的无菌、无热原、低蛋白结合的 PES 过滤器。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 本品仅供一次性使用。单次使用后剩余的药品必须丢弃。应根据当地相关规定处置任何剩余/过期的药品或废料。

稀释后药液建议尽快使用，在室温条件下最长放置6小时（包含稀释、储存和输注时间）。稀释后如不能尽快使用，可在冷藏（2~8℃）条件下最长放置24小时；冷藏后应恢复至室温，在室温条件下最长放置6小时（包含稀释、储存、复温和输注时间）。

配伍禁忌

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

【不良反应】

以下不良反应会在说明书的其他章节进行更详细的讨论：

- 中性粒细胞减少症（参见【注意事项】）
- 口腔黏膜炎（参见【注意事项】）
- 眼表不良反应（参见【注意事项】）
- 输液相关反应/超敏反应（参见【注意事项】）

临床试验经验

由于每项临床试验的条件各不相同，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能完全反映临床实践中的实际发生率。

安全性汇总分析

本品的安全性汇总分析数据来自于3项临床研究（KL264-01、SKB264-III-03、SKB264-II-08）共806例接受本品单药5 mg/kg每2周1次治疗的患者，肿瘤类型包括：非小细胞肺癌（N=283）、三阴性乳腺癌（N=170）、胃癌（N=62）、尿路上皮癌（N=49）、头颈鳞状细胞癌（N=44）、子宫内膜癌（N=44）、HR+/HER2-

乳腺癌(N=42)、卵巢癌或输卵管癌或原发性腹膜癌(N=42)、小细胞肺癌(N=40)、鼻咽癌(N=30)。本品的中位药物暴露时间为4.1个月(范围:0.5-31.0个月),255例(31.6%)患者接受本品的药物暴露时间≥6个月。

接受本品治疗的患者中,最常见(≥30%)的所有级别的不良反应为血红蛋白降低(79.4%)、白细胞计数降低(68.6%)、中性粒细胞计数降低(65.6%)、口腔黏膜炎(54.1%)、血小板计数降低(33.5%)和脱发(32.1%)。最常见(≥5%)的≥3级不良反应为中性粒细胞计数降低(36.0%)、白细胞计数降低(24.2%)、血红蛋白降低(23.3%)、口腔黏膜炎(10.8%)、血小板计数降低(7.7%)和淋巴细胞计数降低(5.6%)。

不良反应汇总表

表3列出了本品在临床研究中观察到的不良反应,并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下: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)。在每个发生频率分组内,不良反应按发生率从高到低依次排列。

表3 接受芦康沙妥珠单抗单药治疗的患者的不良反应汇总表*

感染及侵染类疾病	
十分常见	尿路感染 ^a
常见	咽喉炎 ^b
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	血红蛋白降低 ^c 、白细胞计数降低 ^d 、中性粒细胞计数降低 ^e 、血小板计数降低 ^f 、淋巴细胞计数降低 ^g
偶见	骨髓抑制、发热性中性粒细胞减少症
免疫系统疾病	
常见	超敏反应 ^h
代谢及营养类疾病	
十分常见	食欲减退、低蛋白血症 ⁱ 、高血糖症 ^j
眼器官疾病	
常见	干眼 ^k
偶见	角膜疾病 ^l
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
常见	口咽疼痛 ^m

胃肠道系统疾病	
十分常见	口腔黏膜炎 ⁿ 、恶心、呕吐 ^o
常见	便秘、腹痛 ^p 、腹泻
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发、皮疹 ^q
常见	皮炎 ^r
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	乏力 ^s 、虚弱
常见	粘膜炎症
各类损伤、中毒及操作并发症	
偶见	输液相关反应
各类检查	
十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高、体重降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高
常见	γ -谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高 ^t 、血碱性磷酸酶升高

不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）。

* 本表呈现的为归类术语，即表示一组医学概念相同或类似的术语集：

- a 尿路感染：尿路感染、无症状性菌尿、尿道炎
- b 咽喉炎：咽喉炎、咽炎、咽部溃疡、咽部炎症、咽部肿胀、喉炎
- c 血红蛋白降低：血红蛋白降低、贫血、缺铁性贫血
- d 白细胞计数降低：白细胞计数降低、白细胞减少症
- e 中性粒细胞计数降低：中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、粒细胞减少症
- f 血小板计数降低：血小板计数降低、血小板减少症
- g 淋巴细胞计数降低：淋巴细胞计数降低、淋巴细胞减少症
- h 超敏反应：超敏反应、过敏性休克、速发严重过敏反应、IV型超敏反应
- i 低蛋白血症：低蛋白血症、低白蛋白血症、血白蛋白降低、总蛋白降低
- j 高血糖症：高血糖症、血葡萄糖升高
- k 干眼：干眼、干眼症
- l 角膜疾病：角膜疾病、角膜炎、溃疡性角膜炎
- m 口咽疼痛：口咽疼痛、口咽不适感、口腔疼痛
- n 口腔黏膜炎：口腔黏膜炎、口腔溃疡、阿弗他溃疡
- o 呕吐：呕吐、干呕
- p 腹痛：腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不适、中上腹不适
- q 皮疹：皮疹、湿疹、斑丘疹、荨麻疹、药疹、丘疹、瘙痒性皮炎、红斑性发疹、红斑、脓疱疹、斑疹、会阴发疹、机械性荨麻疹、外阴湿疹
- r 皮炎：皮炎、过敏性皮炎、痤疮样皮炎、特应性皮炎、免疫介导性皮炎
- s 乏力：乏力、疲劳、不适、难受
- t 血胆红素升高：血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、高胆红素血症

免疫原性

与所有治疗性蛋白药物一样，本品可能具有免疫原性。抗药抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。由于这些原因，将下述研究中的抗体阳性率与其他研究中或其他芦康沙妥珠产品的抗体阳性率进行比较可能会产生误导。

在接受本品治疗的786例可评价患者中，采用电化学发光（ECL）免疫分析法检测血清中是否存在ADA。结果显示171例（21.8%）基线阴性的患者检测到治疗后出现ADA。现有数据未见ADA的产生对本品药代动力学、安全性及有效性造成显著影响。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

中性粒细胞减少症

在接受本品治疗的患者中，共529例（65.6%）患者发生中性粒细胞计数降低，290例（36.0%）患者发生 ≥ 3 级中性粒细胞计数降低（包括0.7%的发热性中性粒细胞减少症），其中3级163例（20.2%），4级127例（15.8%）。至首次发生 ≥ 3 级中性粒细胞计数降低的中位时间为22天，恢复至1级的中位时间为4天。中性粒细胞计数降低导致2例（0.2%）患者永久停药。

推荐在本品前2个月每周进行血常规检查，后续每次治疗前进行血常规检查。当出现中性粒细胞计数降低时，应积极采用对症药物治疗，并密切监测血常规。如果患者出现3级或4级中性粒细胞计数降低，应暂停给药或降低剂量（参见【用法用量】）

口腔黏膜炎

在接受本品治疗的患者中，共436例（54.1%）患者发生口腔黏膜炎，87例（10.8%）患者发生 ≥ 3 级口腔黏膜炎，均为3级。至首次发生 ≥ 3 级口腔黏膜炎的中位时间为51天，恢复至2级的中位时间为10天，恢复至1级的中位时间为20天。无患者因口腔黏膜炎导致永久停药。

建议每天使用软毛牙刷刷牙和牙线清洁，使用惰性无酒精漱口水含漱。避免

饮酒（包括含酒精饮料和漱口水）和吸食烟草，避免可能导致黏膜损伤的粗糙和酸性食物。一旦患者出现口腔黏膜炎的相关症状，则建议使用含皮质类固醇的漱口水，必要时添加局部麻醉药物。根据需要还可考虑给予黏膜保护剂、口腔护理液、抗感染等治疗。对于口腔疼痛 ≥ 3 级的口腔黏膜炎患者，建议提供充分的疼痛管理。如果患者出现2级持续性或3级及以上口腔黏膜炎，可采取暂停给药、降低剂量或永久停药的措施（参见【用法用量】）。

眼表不良反应

在接受本品治疗的患者中有眼表不良反应的报告，主要包括18例（2.2%）干眼、10例（1.2%）干眼症、5例（0.6%）角膜炎、1例（0.1%）角膜疾病和1例（0.1%）溃疡性角膜炎。大多数眼表不良反应为1~2级，3例（0.4%）患者发生3级眼表不良反应（干眼、角膜疾病和溃疡性角膜炎各1例）。眼表不良反应导致1例（0.1%）患者剂量降低，1例（0.1%）患者永久停药。

如患者出现眼部相关症状，建议每日使用不含防腐剂的人工泪液滴液（如玻璃酸钠滴眼液，每日4次，可增加频率至每日8次），同时避免佩戴角膜接触镜（隐形眼镜）。在治疗过程中需要密切监测眼表不良反应，如患者出现 ≥ 2 级的眼表不良反应，应至眼科就诊，以明确眼科的诊断。对于1级的眼表不良反应，可在医生判断必要时（如出现视力变化或2周内未好转）考虑眼科就诊。眼科就诊时，建议眼科医生进行视力评估（裸眼和最佳矫正视力）、裂隙灯检查、角膜荧光素染色（包括眼前节照相）、泪膜破裂时间、眼底镜、眼内压测量，并根据临床指征酌情增加其他检查项目。如果患者出现2级及以上眼表不良反应，可采取暂停给药、降低剂量或永久停药的措施（参见【用法用量】）。

输液相关反应/超敏反应

在接受本品治疗的患者中有输液相关反应/超敏反应的报告，共18例（2.2%）患者发生输液相关反应/超敏反应，其中1级7例（0.9%），2级5例（0.6%），3级3例（0.4%，均为超敏反应），4级2例（0.2%，均为过敏性休克），5级1例（0.1%，为过敏性休克）。在实施详细的预处理用药指南和输液相关反应/超敏反应管理措施后（参见【用法用量】），未发生3级及以上的输液相关反应/超敏反应。输液相关反应/超敏反应导致11例（1.4%）患者暂停给药，4例（0.5%）患者永久停药。

本品每次输注前均须使用预防输液相关反应/超敏反应的药物，对于本品的前4次给药，应采用含有4药预处理方案（参见【用法用量】）。输液相关反应/超敏反应通常在第2次、第3次或第4次输注期间发生（尽管可能稍后发生），并且症状迅速出现。在输注期间需要密切监测并确保能够随时提供适当的医疗设备和急救药物。在配备有复苏仪器设备和急救药物的情况下，本品每次输注过程中及输注结束后至少90分钟（前4次用药）/60分钟（后续用药），须密切监测患者的输液相关反应（如发热和/或寒颤、潮红和/或瘙痒、心率和血压变化、呼吸困难或胸部不适、皮疹等）和重度超敏反应（如荨麻疹、血管性水肿、哮喘、低血压、心动过速等）的症状和体征。如果患者在给药期间出现重度超敏反应（包括速发严重过敏反应）的症状或体征，应立即给予肾上腺素，并给予皮质类固醇、抗过敏剂、支气管扩张剂、吸氧等治疗（参见【用法用量】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品可能出现乏力等不良反应（参见【不良反应】），因此建议患者在使用本品期间谨慎驾驶或操作机器，直至确定本品不会对其产生不良影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠女性使用本品的临床数据。

根据动物试验结果及本品的作用机制，如果妊娠女性使用本品，本品的小分子部分拓扑异构酶I抑制剂KL610023可能引起胚胎-胎儿损害（参见【药理毒理】）。

开始本品治疗前，应确认育龄女性的妊娠状态，应对胎儿的潜在危害告知患者。不建议妊娠女性使用本品治疗。如果女性在接受本品治疗期间或末次给药后6个月内发生妊娠，建议密切监测。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌，以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。由于许多药物均可分泌到母乳中，本品对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，故建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间，以及末次给药后6个月内停止哺乳。

避孕

在接受本品治疗期间以及末次给药后至少6个月内，有生育能力的女性和男

性患者均应采取有效的避孕措施。

生育力

尚无本品对生育力潜在影响的临床数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。

本品未单独开展非临床生育力研究。根据动物试验结果和本品的作用机制，本品可能会损害育龄期男性和女性的生育力。参见【药理毒理】。

【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童和青少年中的安全性和有效性。

【老年用药】

本品目前临床研究中接受本品单药治疗的 ≥ 65 岁老年患者占有所有患者数的20.5%，与年龄 <65 岁的患者相比，在年龄 ≥ 65 岁的患者中未观察到本品的安全性差异。本品在 ≥ 65 岁老年患者中使用无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

尚未在患者中开展本品的药物相互作用研究。

本品对其他药品药代动力学的影响

体外研究结果表明，KL610023 未抑制 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A 在内的主要 CYP450 酶，以及包括 OAT3 和 P-gp 在内的转运蛋白。本品临床暴露量水平远低于对 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2 和 BCRP 转运体抑制的 IC_{50} 值 $5 \mu\text{M}$ ，以及对 CYP1A2 酶存在诱导作用的浓度水平 $10 \mu\text{M}$ 。提示本品影响其他联合使用药物体内暴露水平的可能性较低。

其他药品对本品药代动力学的影响

体外研究结果表明，KL610023 是 CYP3A 的底物，故与强效 CYP3A4 抑制剂伴随使用可能会增加 KL610023 的暴露量。本品应避免与强效 CYP3A4 抑制剂合并使用。

【药物过量】

无本品药物过量的信息。如果发生药物过量事件，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并进行适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

心脏电生理学

基于临床研究数据的 C-QTc 分析显示，在 5 mg/kg q2w 给药方案下，ADC、TAB 和 KL610023 的平均峰浓度对应的 Δ QTcP 和 Δ QTcF 平均值的 90% 置信区间上限分别为 6.27 ms、6.41 ms 和 6.46 ms 以及 8.23 ms、8.44 ms 和 8.24 ms，未发现该给药方案下对 QT 间期延长存在明显影响。

药代动力学

基于3项临床研究888例晚期恶性肿瘤患者药代动力学数据，包括对3种形式待测物的分析结果：血清中至少结合一个KL610023的结合型抗体、血清中总抗和血浆中游离KL610023。结果显示，单次给予本品后，在2-6 mg/kg剂量范围内本品的药物暴露量（峰浓度 C_{max} 和药时曲线下面积 AUC_{0-14d} ）随给药剂量大致成比例增加。经每2周1次、连续5次给药后基本达稳态，结合型抗体、总抗和游离KL610023未见显著蓄积。

吸收

静脉输注给药后，结合型抗体和总抗在输注结束前后达峰，游离KL610023在输注结束后2小时达峰。结合型抗体、总抗和游离KL610023的峰浓度呈现剂量依赖性。

分布

基于群体药代动力学分析，结合型抗体和总抗的中央室表观分布容积为 3.23 L，游离KL610023的中央室表观分布容积为4.79 L。

代谢

预期人源化TROP2 IgG1单克隆抗体通过与内源性IgG相同的方式经分解代谢途径降解为小分子肽和氨基酸。人肝脏微粒体体外代谢研究表明KL610023主要通过CYP3A4代谢。

消除

基于群体药代动力学分析，血清中结合型抗体的清除率和平均半衰期为

54.0 ml/h和36.1小时，总抗的清除率和平均半衰期为39.4 ml/h和82.5小时。游离KL610023的平均半衰期为41.1小时。

特殊人群

肾功能损害

本品尚未开展直接评价肾功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾损害对本品药代动力学未产生具有临床意义的显著影响。本品尚无重度肾损害患者的应用数据。

肝功能损害

本品尚未开展直接评价肝功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度肝损害对本品药代动力学未产生显著影响。本品尚无中度或重度肝损害患者的应用数据。

儿童与青少年患者

本品尚无儿童及青少年的临床试验数据。

老年人

基于群体药代动力学分析，年龄对本品的暴露量无明显影响。

遗传药理学

本品尚未进行遗传药理学研究。

【临床试验】

乳腺癌

既往至少接受过 2 种系统治疗（其中至少 1 种治疗针对晚期或转移性阶段）的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌

SKB264-III-03 研究为一项在中国开展的随机、对照、开放性、多中心III期研究，评估了本品对比研究者选择化疗用于治疗局部晚期、复发或转移性三阴性乳腺癌患者的有效性和安全性。入组的患者均为经组织学和/或细胞学确诊的，既往至少接受过 2 种系统治疗（其中至少 1 种治疗针对晚期或转移性阶段）的不可切除的局部晚期、复发或转移性三阴性乳腺癌患者，其中对于新辅助和/或辅助化疗，如果在治疗期间或治疗后 12 个月内出现复发或疾病进展为不可切除的局部晚期或转移性疾病，则将其视为系统治疗方案之一。

意向性分析集 258 例患者按照 1:1 随机接受芦康沙妥珠单抗 5 mg/kg，每 2

周给药 1 次 (n=128) 或研究者选择化疗 (n=130)。研究者在随机之前选择患者化疗方案, 包括艾立布林 (n=86)、卡培他滨 (n=4)、吉西他滨 (n=19) 或长春瑞滨 (n=21)。研究治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本研究的主要疗效终点是由独立评审委员会 (IRC) 参照 RECIST v1.1 评估的无进展生存期 (PFS), 关键次要终点总生存期 (OS)。次要疗效终点包括客观缓解率 (ORR) 等。

患者中位年龄为 52 岁 (范围: 19-72 岁), 均为女性, 所有患者的 ECOG 评分均为 0 分 (30.6%) 或 1 分 (69.4%)。68.6% 的患者为原发三阴性乳腺癌。有 86.8% 的患者入组时存在内脏转移, 其中 33.7% 的患者存在肝脏转移。47.3% 的患者 (芦康沙妥珠单抗组为 52.3%, 化疗组为 42.3%) 既往接受针对晚期或转移性阶段的化疗线数为 3 线及以上 (包括辅助/新辅助治疗期间或治疗后 12 个月内出现进展)。所有患者既往均接受过紫杉烷类药物治疗, 92.6% 的患者既往接受过蒽环类药物治疗, 25.6% 的患者既往接受过 PD-1/PD-L1 药物治疗。

研究有效性结果见表 4。

表 4 由 IRC 基于 RECIST v1.1 评估的主要有效性结果 (SKB264-III-03 研究, 意向性分析集)

有效性结果	芦康沙妥珠单抗 (N=128)	单药化疗 (N=130)
无进展生存期 (PFS) ^a		
事件, n (%)	51 (39.8%)	85 (65.4%)
中位值 (95% CI) (月)	5.7 (4.3, 8.0)	2.3 (1.6, 2.7)
风险比 [†] (95% CI)	0.31 (0.22, 0.45)	
p 值 [†]	<0.00001	
总生存期 (OS) ^b		
事件, n (%)	43 (33.6%)	69 (53.1%)
中位值 (95% CI) (月)	14.3 (11.2, NE)	9.4 (8.5, 11.7)
风险比 [†] (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
p 值 [†]	0.0006	
客观缓解率 (ORR) ^b		
ORR, n (%)	59 (46.1%)	16 (12.3%)
(95% CI) [‡]	(37.2, 55.1)	(7.2, 19.2)
组间差值 (% , 95% CI) [‡]	33.7 (23.5, 43.9)	
p 值 [‡]	<0.00001	
缓解持续时间 (DOR) ^b		

有效性结果	芦康沙妥珠单抗 (N=128)	单药化疗 (N=130)
中位值 (95% CI) (月)	7.1 (5.6, NE)	3.0 (2.5, NE)

CI=置信区间, NE=无法评估。

a 数据截止日期: 2023年6月21日。

b 数据截止日期: 2023年11月30日。

† 采用分层Cox比例风险模型计算风险比; 采用分层Log-rank检验计算单侧p值。

‡ 采用Clopper Pearson法计算95%置信区间; 采用分层Cochran-Mantel-Haenszel法计算组间差值及其95%置信区间和单侧p值。

相比于化疗, 芦康沙妥珠单抗在预先设定的各亚组中均观察到相似的 PFS 获益, 包括既往使用过 PD-1/PD-L1 药物治疗、HER2 表达情况、既往接受的化疗线数 (包括既往在晚期或转移性阶段仅接受一线化疗)、基线肝转移和伴随内脏转移。

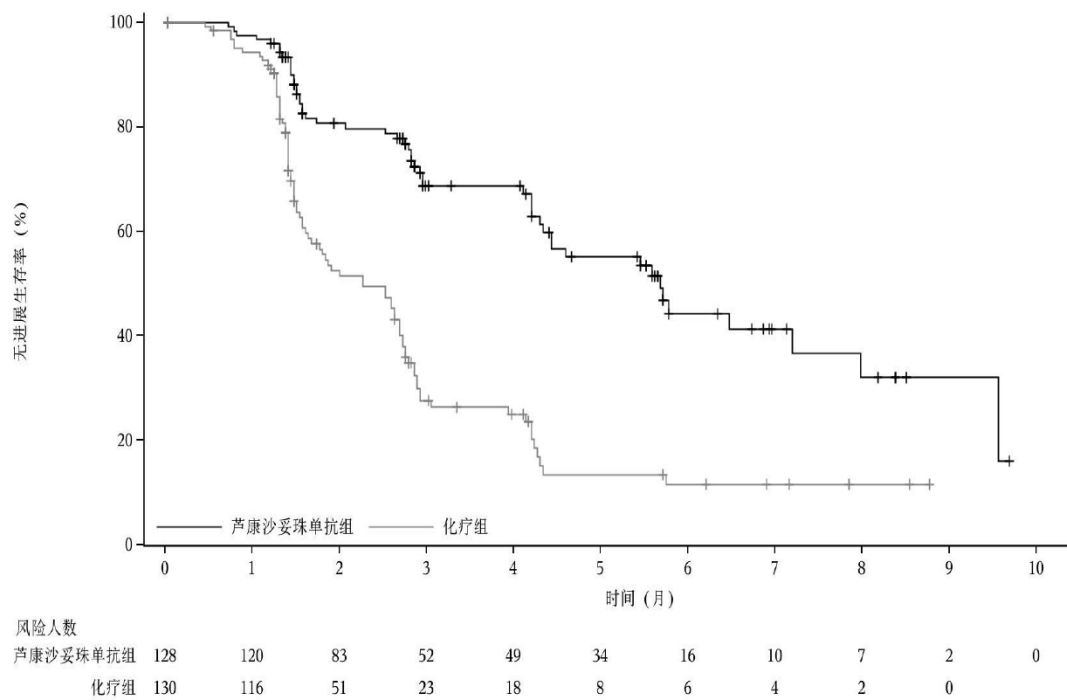


图 1 由 IRC 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SKB264-III-03 研究, 意向性分析集)

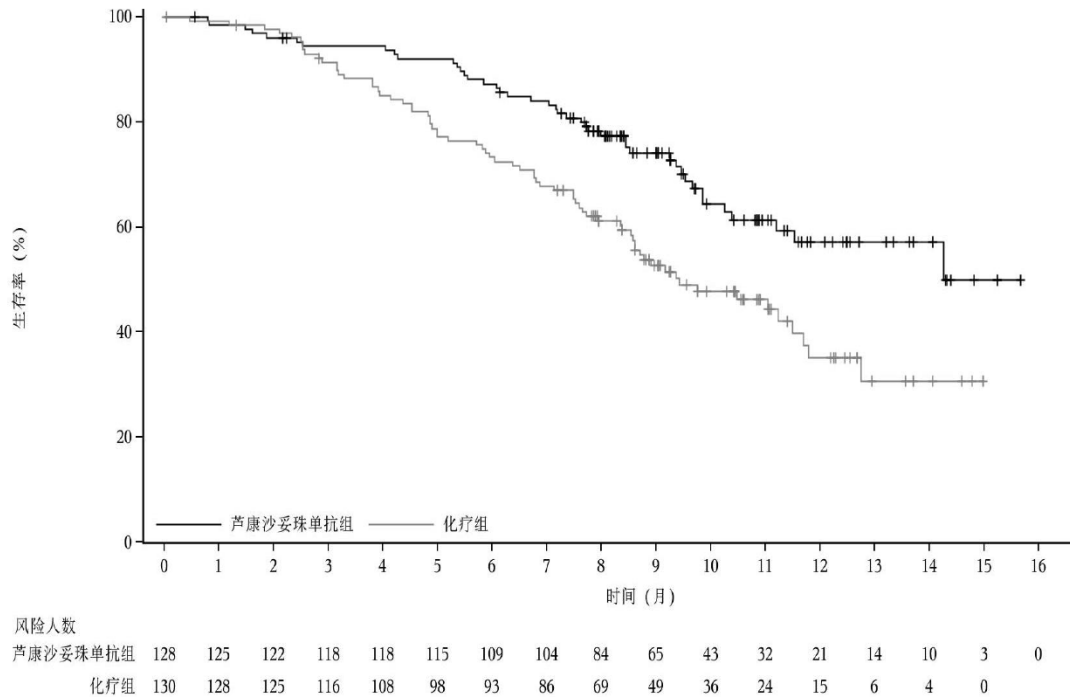


图 2 OS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SKB264-III-03 研究, 意向性分析集)

非小细胞肺癌

经 EGFR-TKI 和含铂化疗 (序贯或联合) 治疗失败的局部晚期或转移性 EGFR 突变非小细胞肺癌

SKB264-II-08 研究为一项在中国开展的随机、对照、开放性、多中心临床研究, 评估本品对比多西他赛用于治疗局部晚期或转移性 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的有效性和安全性。入组的患者均为经组织学和/或细胞学确诊的, 经 EGFR-TKI 和含铂化疗 (序贯或联合) 治疗失败的局部晚期或转移性 EGFR 突变非小细胞肺癌患者。

总计 137 例患者按照 2:1 随机接受芦康沙妥珠单抗 5 mg/kg, 每 2 周给药 1 次 (n=91) 或多西他赛 75 mg/m², 每 3 周给药 1 次 (n=46)。研究治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性。多西他赛组患者确认疾病进展后, 如果符合条件可选择交叉接受芦康沙妥珠单抗治疗。

本研究的主要疗效终点是由盲态独立评审委员会 (BIRC) 参照 RECIST v1.1 评估的客观缓解率 (ORR)。次要疗效终点包括无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 等。

患者中位年龄为 56 岁 (范围: 34-75 岁), 43.8% 的患者为男性, 所有患者

的 ECOG 评分均为 0 分（17.5%）或 1 分（82.5%）。2.2% 的患者入组时诊断临床分期为 III B 期，97.8% 为 IV 期。20.4% 的患者存在脑转移，18.2% 的患者存在肝转移。所有患者既往均使用 EGFR-TKI 治疗和含铂化疗（序贯或联合），93.4% 的患者既往使用 3 代 EGFR-TKI 治疗（58.4% 的患者一线使用 3 代 EGFR-TKI），67.9% 的患者既往使用抗血管生成类药物治疗，15.3% 的患者既往使用免疫治疗。

研究关键的有效性结果见表 5。

表5 基于RECIST v1.1评估的主要有效性结果（SKB264-II-08研究，意向性分析集）

有效性结果	芦康沙妥珠单抗 (N=91)	多西他赛 (N=46)
BIRC评估的确认的ORR^a		
n (%)	38 (41.8%)	7 (15.6%*)
(95% CI) †	(31.5, 52.6)	(6.5, 29.5)
组间差值 (%，95% CI) †	25.6 (11.3, 40.0)	
p值†	0.0012	
BIRC评估的PFS^a		
事件, n (%)	36 (39.6%)	35 (76.1%)
中位值 (95% CI) (月)	6.2 (5.1, NE)	2.8 (1.6, 4.1)
风险比 (95% CI) ‡	0.27 (0.16, 0.44)	
p值‡	<0.0001	
6个月PFS率 (%，95% CI)	52.9 (38.8, 65.2)	6.4 (0.5, 23.9)
BIRC评估的PFS (更新数据)^b		
事件, n (%)	64 (70.3%)	42 (91.3%)
中位值 (95% CI) (月)	6.9 (5.4, 8.2)	2.8 (1.6, 4.1)
风险比 (95% CI) ‡	0.30 (0.20, 0.46)	
研究者评估的PFS^b		
事件, n (%)	60 (65.9%)	45 (97.8%)
中位值 (95% CI) (月)	7.9 (6.2, 9.5)	2.8 (1.5, 3.8)
风险比 (95% CI) ‡	0.23 (0.15, 0.36)	

CI=置信区间，NE=无法评估。

a 数据截止日期：2024年06月06日（主要分析）。

b 数据截止日期：2024年12月31日（更新分析）。

* 全分析集（FAS_{BIRC}）用于BIRC评估的ORR分析，多西他赛组1例患者因无BIRC可测量靶病灶未纳入FAS_{BIRC}。

† 采用Clopper Pearson法计算ORR的95% CI。采用分层CMH法计算ORR组间差值及其95% CI和单侧p值。

‡ 采用分层Cox模型计算风险比和95% CI。采用分层Log-rank检验计算单侧p值。

在 OS 分析时（截至 2024 年 12 月 31 日），观察到 OS 事件数为 46 例（芦康沙妥珠单抗组 25 例，多西他赛组 21 例）。与多西他赛相比，芦康沙妥珠单抗发生死亡的风险降低 51%，显示出统计学的显著改善（中位 OS 均未达到；HR=0.49，95% CI: 0.27, 0.88；单侧 P 值=0.007）。采用秩保持结构失效时间（RPSFT）模型校正多西他赛组患者交叉接受芦康沙妥珠单抗治疗的生存时间，结果显示，与多西他赛相比，芦康沙妥珠单抗发生死亡的风险降低 64%（中位 OS：未达到 vs 9.3 个月；HR=0.36，95% CI: 0.20, 0.66）。

相比于多西他赛，芦康沙妥珠单抗在预先设定的各亚组中均观察到相似的获益，包括既往 EGFR-TKI 治疗史、脑转移、EGFR 突变位点。

本适应症是基于替代终点结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验的临床获益。

【药理毒理】

药理作用

芦康沙妥珠单抗是一种抗体偶联药物，包括重组抗 TROP2 人源化单克隆抗体、含 2-（甲基磺酰基）嘧啶接头的连接子和拓扑异构酶抑制剂 KL610023。本品通过重组抗 TROP2 人源化单克隆抗体特异性识别肿瘤细胞表面的 TROP2，并被肿瘤细胞内吞，在细胞内释放小分子化合物 KL610023，KL610023 可诱导肿瘤细胞凋亡。

毒理研究

遗传毒性

KL610023 Ames 试验结果为阴性，体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果为阳性。

生殖毒性

芦康沙妥珠单抗未进行生育力及早期胚胎发育毒性研究。在 KL610023 前药 KL610143 大鼠每周 1 次、连续 4 周静脉注射重复给药毒性试验中，KL610143 给药剂量 ≥ 15 mg/kg（根据暴露量计算，相当于人体推荐剂量下游离 KL610023 暴露量的 3.6 倍）时，可见雄鼠睾丸曲细精管变性/萎缩、附睾管内细胞碎片。食蟹猴每 2 周 1 次，连续 7 周静脉注射重复给药毒性试验中，芦康沙妥珠单抗给药剂量 ≥ 50 mg/kg（根据暴露量计算，相当于人体推荐剂量下暴露量的 10 倍）时，可

见雌猴阴道上皮萎缩。

妊娠大鼠于器官发生期静脉注射 KL610023，当给药剂量 $\geq 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ （根据暴露量计算，相当于人体推荐剂量下游离 KL610023 暴露量的 0.02 倍）时，可见亲代孕鼠体重、体重增重及校正体重增重、摄食量降低，妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘重降低，窝胎仔总重及均重、窝雄/雌胎仔均重、窝胎仔均身长与尾长降低，可见胎仔外观畸形（无眼、脑膜膨出）、内脏畸形（晶状体小/缺失、脐动脉转置）、骨骼变异及畸形（胸骨节未骨化/骨化不全、第 14 肋、胸椎椎体分离）。当给药剂量 $\geq 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ （根据暴露量计算，相当于人体推荐剂量下游离 KL610023 暴露量的 0.03 倍）时，可见亲代雌鼠死亡、阴道少量红色分泌物、体重、体重增重及校正体重增重、摄食量降低，妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘重，子宫、卵巢重及其脏器系数降低；早期吸收胎数、晚期吸收胎数、吸收胎总数、死胎数、总丢失率（着床后丢失率）、有吸收胎孕鼠数及有死胎孕鼠数升高，活胎数及妊娠率降低；窝胎仔总数、窝胎仔总重及均重、窝雄/雌胎仔均重、窝胎仔均身长/均尾长降低。胎仔可见外观畸形，包括无眼、脸部裂开、脑膜膨出、全身水肿、腹裂、无脑、无尾、尾部弯曲；内脏畸形包括晶状体小/缺失、腭裂、上唇裂、鼻中隔缺陷、肾缺失、脐动脉转置；骨骼发育迟缓包括骨化数降低（肋骨、颈椎、骶尾椎、胸椎、胸骨节、前肢掌骨和指骨、后肢跖骨和趾骨）、枕骨分级改变（I 阶段百分率升高、枕骨分级 IV 阶段百分率降低）、骨骼未骨化和/或骨化不全（胸骨节、第 1~13 肋、颈/胸/腰椎椎体、前头骨/头顶骨/头顶间骨、颧骨），骨骼畸形包括第 13 肋短、第 14 肋、第 1~12 肋融合/缺失、第 13 肋缺失、肋软骨缺失、胸骨节分离/缺失/融合、颈椎椎体/椎弓缺失、胸椎椎体分离/缺失/融合、胸椎椎弓融合/缺失、腰椎椎体分离、腰椎椎弓融合。

致癌性

芦康沙妥珠单抗尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 避光保存和运输。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/乙烯共聚物膜氯化丁基橡胶塞、抗生素瓶用铝塑组合盖，1 瓶/盒。

【有效期】

自制剂生产之日起，有效期为12个月。

【执行标准】

药品注册标准：YBS00822024

【批准文号】

国药准字：S20240052

【上市许可持有人】

名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

注册地址：四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道
666号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

网址：www.kelun-biotech.com

【生产企业】

企业名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

生产地址：成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道 666 号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

售后咨询专线：400-688-7002

药物警戒专线：400-688-7002

网址：www.kelun-biotech.com