

核准日期：2025 年 1 月 24 日

修改日期：2025 年 2 月 13 日

2025 年 5 月 22 日

艾沙妥昔单抗注射液说明书

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：艾沙妥昔单抗注射液

商品名称：赛可益[®]，Sarclisa[®]

英文名称：Isatuximab injection

汉语拼音：Aishatuoxi Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份为艾沙妥昔单抗。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、聚山梨酯 80、蔗糖和注射用水。

【性状】

无菌、无防腐剂、澄清至轻微乳光、无色至淡黄色溶液，基本无可见颗粒。

【适应症】

本品适用于：

- 与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合用药治疗不适合自体干细胞移植（ASCT）的新诊断的多发性骨髓瘤成人患者。
- 与泊马度胺和地塞米松联合用药，治疗既往接受过至少一线治疗（包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂）的多发性骨髓瘤成人患者。

【规格】

500mg（25ml）/瓶，100mg（5ml）/瓶。

【用法用量】

本品应由医疗保健专业人员在有急救设施的环境中进行给药。

预防用药

预防输液反应

输注本品之前，应使用以下药物进行预防用药，以降低输液反应的风险和严重程度：

- 本品与泊马度胺联合用药，地塞米松 40 mg 口服或静脉给药（≥75 岁患者给予 20 mg 口服或静脉给药）。

本品与硼替佐米和来那度胺联合用药，地塞米松 20 mg（在本品输注当天静脉给药，其他日期口服给药）。

- 对乙酰氨基酚 650 mg 至 1000 mg 口服（或等效药物）。
- H2 拮抗剂（雷尼替丁 50 mg IV 或等效药物[如西咪替丁]）或口服质子泵抑制剂（例如奥美拉唑、艾司奥美拉唑）。
- 苯海拉明 25 mg 至 50 mg 静脉或口服（或等效药物 [如西替利嗪、异丙嗪、右氯苯那敏]）。至少前 4 次输注优选静脉途径。

地塞米松的上述推荐剂量（口服或静脉给药）相当于在本品和泊马度胺给药之前以及本品与硼替佐米和来那度胺给药之前，作为预防用药和基础治疗的一部分，在输注前仅给药的总剂量。

应在开始输注本品之前 15~60 分钟给予推荐的预防用药。在前 4 次给予本品后未出现输液反应的患者可以重新考虑后续预防用药。

中性粒细胞减少症的管理

应考虑使用集落刺激因子（如 G-CSF）降低中性粒细胞减少症的风险。如果发生 4 级中性粒细胞减少症应延迟本品给药，直至中性粒细胞计数恢复至至少 $1.0 \times 10^9/L$ （参见 [注意事项]）。

预防感染

在治疗期间应考虑根据治疗指南使用抗菌和抗病毒预防用药（例如带状疱疹预防用药）（参见 [注意事项]）。

用量

本品的推荐剂量为 10 mg/kg 体重，静脉输注给药，与泊马度胺和地塞米松联合用药（Isa-Pd），或与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合用药（Isa-VRd），本品给药方案见表 1 和表 2：

表 1：本品与泊马度胺和地塞米松联用的给药方案

周期	给药方案
第 1 个周期（28 天为一个周期）	第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天（每周一次）
第 2 个周期及后续周期（28 天为一个周	第 1 天、第 15 天（每 2 周一次）

期)	
----	--

每个治疗周期为 28 天。重复治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

表 2：本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联用的给药方案

周期	给药方案
第 1 个周期（42 天为一个周期）	第 1 天、第 8 天、第 15 天、第 22 天和第 29 天
第 2~4 个周期（42 天为一个周期）	第 1 天、第 15 天和第 29 天（每 2 周一次）
第 5~17 个周期（28 天为一个周期）	第 1 天、第 15 天（每 2 周一次）
第 18 个周期及后续周期（28 天为一个周期）	第 1 天（每 4 周一次）

每个治疗周期为 42 天（第 1~4 周期）和 28 天（第 5 周期及以后）。重复治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。对于与本品联合给药的其他药品，请参见[临床试验]和各自当前的药品说明书。

漏用剂量

必须严格遵守给药方案。如果未按计划输注本品，请尽快给药并相应调整治疗方案，保持治疗时间间隔。

剂量调整

不建议降低本品的剂量。

如果患者出现输液反应，或出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和/或中性粒细胞减少性感染（参见上文“中性粒细胞减少症的管理”），应进行给药调整。

对于与本品一起给药的其他药品，应考虑各自当前的药品说明书。

特殊人群

老年人

基于群体药代动力学分析，不建议对老年患者进行剂量调整。

肾功能损害患者

基于群体药代动力学分析和临床数据，不建议对轻度至重度肾功能损害（包括终末期肾病）患者进行剂量调整（参见 [临床药理]）。

肝功能损害患者

基于群体药代动力学分析，不建议对轻度肝功能损害患者进行剂量调整。中度和重度肝功能损害患者的数据有限（参见 [临床药理]），但无证据表明这些患者需要调整剂量。

儿科人群

尚未确定本品在 18 岁以下儿童中的安全性和疗效。

用法

本品用于静脉给药。

静脉给药的准备

必须在无菌条件下制备输注液。

- 应根据患者的实际体重（在每个周期前测量，以相应调整给药剂量）计算本品浓溶液的剂量（mg），可能需要一瓶以上才能满足患者所需的剂量。
- 稀释前应对本品浓溶液进行目视检查，以确保其不含任何颗粒且未变色。
- 请勿振摇药瓶。
- 从 250 ml 的 9 mg/ml (0.9%) 氯化钠注射液或 5%葡萄糖溶液稀释袋中抽除的体积与所需的本身体积相等。
- 从本品药瓶中取出适当体积的本品，并在 250 ml 输液袋中用 9 mg/ml (0.9%) 氯化钠注射液或 5%葡萄糖溶液进行稀释。
- 输液袋必须由聚烯烃（PO）、聚乙烯（PE）、聚丙烯（PP）、含有邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯(DEHP)的聚氯乙烯(PVC)、或醋酸乙烯乙酯(EVA)制成。
- 轻轻地倒置输液袋，使溶液混合均匀。请勿振摇。

给药方法

- 使用配有孔径为 **0.22 或 0.2 微米过滤器**[聚醚砜（PES）、聚砜或尼龙]的输液器[PE、含或不含 DEHP 的 PVC、聚丁二烯（PBD）或聚氨酯（PU）]进行静脉输注给药。
- 输注液的给药时间取决于输注速率。
- 在 2℃~8℃下储存时，应在 48 小时内使用配制好的本品输注液，在室温下储存时，在 8 小时（包括输注时间）内使用配制好的本品输注液。
- 配制好的输液袋在常规室内照明环境下无需避光。
- 请勿将本品与其他药物在同一静脉通路中同时输注。

处置

任何未使用的药品或废料均应按照当地要求处置。

输注速率

稀释后，应按下表 3 所示的输注速率静脉给予本品输注液（参见 [临床试验]）。仅在无输液反应的情况下，才应考虑增加输注速率。

表 3：本品给药的输注速率

	稀释体积	初始速率	无输液反应	速率增量	最大速率
第 1 次输注	250 ml	25 ml/小时	60 分钟	每 30 分钟增加 25 ml/小时	150 ml/小时
第 2 次输注	250 ml	50 ml/小时	30 分钟	50 ml/小时持续 30 分钟，然后以 100 ml/小时增加	200 ml/小时
后续输注	250 ml	200 ml/小时	----	----	200 ml/小时

如果患者出现输液反应，应进行给药调整（参见 [注意事项]）。

- 对于发生 ≥ 2 级反应的患者，中断本品输注并提供适当的医疗管理。
- 对于发生 2 级或 3 级反应的患者，如果症状改善至 ≤ 1 级，则以初始输注速率的一半重新开始本品输注，在需要时给予支持治疗，并密切监测患者。如果症状在 30 分钟后未复发，则输注速率可能会增加到初始速率，然后逐渐增加，参见表 3。如果在中断本品输注后症状未改善至 ≤ 1 级，尽管使用了适当的药品，症状仍持续存在或恶化，或需要住院治疗，则永久停用本品并采取适当管理措施。
- 如果发生过敏反应或危及生命（4 级）的输液相关反应，则永久停用本品，并采取适当管理措施。

【不良反应】

在说明书的其他章节中也描述了本品的以下有临床意义的不良反应：

- 输液反应（参见[注意事项]）
- 感染（参见[注意事项]）
- 中性粒细胞减少症（参见[注意事项]）
- 第二原发恶性肿瘤（参见[注意事项]）

境外临床试验

复发和/或难治性多发性骨髓瘤

与泊马度胺和地塞米松联合治疗（Isa-Pd）

在 ICARIA-MM 中评价了本品的安全性，ICARIA-MM 是一项在既往接受过治疗的多发性骨髓瘤患者中开展的随机、开放标签临床试验。患者在第一个周期

内每周一次，随后每两周一次接受本品 10 mg/kg 静脉给药，与泊马度胺和地塞米松联合用药(Isa-Pd)(n=152)或接受泊马度胺和地塞米松联合用药(Pd)(n=149)（参见[临床试验]）。在接受 Isa-Pd 治疗的患者中，有 66%的患者接受本品治疗 6 个月或更长时间，而 24%的患者接受本品治疗超过 12 个月或更长时间。

62%接受 Isa-Pd 治疗的患者发生了严重不良反应。>5%接受 Isa-Pd 治疗的患者发生的严重不良反应包括感染性肺炎（26%）、上呼吸道感染（7%）和发热性中性粒细胞减少症（7%）。11%的患者发生了致死性不良反应（超过 1%的患者发生了感染性肺炎和其他感染[3%]）。

7%接受 Isa-Pd 治疗的患者因不良反应（1~4 级）而永久终止治疗。接受 Isa-Pd 治疗的患者中需要永久停药的最常见不良反应是感染（2.6%）。3%的患者因输液反应而终止了本品治疗。

31%接受本品治疗的患者因不良反应导致中断给药。需要中断给药的最常见不良反应是输液反应（28%）。

最常见的不良反应（≥20%）为上呼吸道感染、输液反应、感染性肺炎和腹泻。

表 4 总结了 ICARIA-MM 中的不良反应。

表 4：在 ICARIA-MM 中，接受本品、泊马度胺和地塞米松联合治疗的患者中发生率 $\geq$ 10%且与对照组相比两组之间的差异 $\geq$ 5%的不良反应

不良反应	本品+泊马度胺+地塞米松 (Isa-Pd) (N=152)			泊马度胺+地塞米松 (Pd) (N=149)		
	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应						
输液反应 ^a	38	1.3	1.3	0	0	0
感染						
上呼吸道感染 ^b	57	9	0	42	3.4	0
感染性肺炎 ^c	31	22	3.3	23	16	2.7
血液及淋巴系统疾病						
发热性中性粒细胞减少症	12	11	1.3	2	1.3	0.7
呼吸系统、胸及纵隔疾病						
呼吸困难 ^d	17	5	0	12	1.3	0
胃肠系统疾病						
腹泻	26	2	0	19	0.7	0
恶心	15	0	0	9	0	0
呕吐	12	1.3	0	3.4	0	0

CTCAE 版本 4.03

- ^a 输液反应包括输液相关反应、细胞因子释放综合征和药物性超敏反应。
- ^b 呼吸道感染包括细支气管炎、支气管炎、病毒性支气管炎、慢性鼻窦炎、真菌性咽炎、流感样疾病、喉炎、鼻咽炎、副流感病毒感染、咽炎、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻窦炎、气管炎、上呼吸道感染和细菌性上呼吸道感染。
- ^c 感染性肺炎包括非典型肺炎、支气管肺曲霉菌病、感染性肺炎、嗜血杆菌肺炎、流感肺炎、肺炎球菌性肺炎、肺炎链球菌性肺炎、病毒性肺炎、念珠菌性肺炎、细菌性肺炎、嗜血杆菌感染、肺部感染、真菌性肺炎和肺孢子菌肺炎。
- ^d 呼吸困难包括呼吸困难、活动时呼吸困难和静息时呼吸困难。

表 5 总结了 ICARIA-MM 中的血液学实验室检查异常。

表 5：ICARIA-MM 中接受 Isa-Pd 与 Pd 治疗的患者在治疗期间的血液学实验室检查异常

实验室参数	本品+泊马度胺+地塞米松（Isa-Pd） (N=152)			泊马度胺+地塞米松（Pd） (N=149)		
	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)
血红蛋白减少	99	32	0	97	28	0
中性粒细胞减少	96	24	61	92	38	31
淋巴细胞减少	92	42	13	92	35	8
血小板减少	84	14	16	79	9	15

用于计算百分比的分母是基于安全性人群。

新诊断且不适合自体干细胞移植的多发性骨髓瘤

与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合治疗（Isa-VRd）

在 IMROZ 中评价了本品的安全性，IMROZ 是一项在新诊断的多发性骨髓瘤患者中开展的随机、开放标签临床试验。患者在第一个 42 天周期的第 1、8、15、22 和 29 天接受静脉输注本品 10 mg/kg 联合硼替佐米、来那度胺和地塞米松（Isa-VRd）（n=263）或硼替佐米、来那度胺和地塞米松（VRd）给药（n=181），然后在第 2~4 个周期（42 天周期）每 2 周给药一次，第 5~17 个周期（28 天周期）每 2 周给药一次，此后从第 18 周期（28 天周期）开始在第 1 天给药一次（参见[临床试验]）。在 IMROZ 中，在接受 Isa-VRd 治疗的患者中位治疗暴露持续时间为 53（范围：0.5~69）个月，接受 VRd 治疗的患者为 31（范围 0.6~67）个月。

71%接受 Isa-VRd 治疗的患者发生了严重不良反应。>5%接受 Isa-VRd 治疗的患者发生的严重不良反应为感染性肺炎（30%）。11%的 Isa-VRd 组患者报告了治疗期间具有致死性结局的不良反应（超过 1%的患者发生的感染性肺炎[5%]）。

22.8%接受 Isa-VRd 治疗的患者因不良反应而永久终止治疗。接受 Isa-VRd 治疗的患者中需要永久停药的最常见不良反应是感染（8%）。仅 2.3%的患者停用本品。

21%接受本品治疗的患者因不良反应导致中断给药。需要中断给药的最常见不良反应是输液反应（21%）。

最常见的不良反应（≥20%）为上呼吸道感染、腹泻、疲乏、外周感觉神经

病、感染性肺炎、骨骼肌肉疼痛、白内障、便秘、外周水肿、皮疹、输液反应、失眠和 COVID-19。最常见的血液学实验室检查异常（≥80%）包括血红蛋白减少、白细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和中性粒细胞减少。

表 6 总结 IMROZ 中的不良反应。

表 6: IMROZ 试验中，接受本品、硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合治疗的患者中发生的不良反应（≥20%）

IMROZ 研究				
不良反应	本品+硼替佐米+来那度胺+地塞米松 (N=263)		硼替佐米+来那度胺+地塞米松 (N=181)	
	所有等级 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级或 4 级 (%)
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染*	65	4.6	57 ^a	6
感染性肺炎 ^b	45 ^c	26	31 ^d	19
COVID-19 ^e	22	0.8	17 ^f	1.7
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏 ^g	55	11	50	9
外周水肿	33	0	33	1.1
输液反应	24	0.4	1.1	0
胃肠系统疾病				
腹泻	55	8	49	8
便秘	36	2.3	41	1.7
各类神经系统疾病				
外周感觉神经病	54	7	61	6
眼器官疾病				
白内障	38	16	25	11
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	38	4.2	33	3.3
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^h	32	5	34	5
精神病类				
失眠	22	3.8	24	2.2

*包括其他相关术语

^a 包括 1 例（0.6%）致命性 URTI 患者。

- b 感染性肺炎包括非典型肺炎、支气管肺曲霉菌病、COVID-19 肺炎、下呼吸道感染、耶氏肺孢子虫肺炎、感染性肺炎、感染性吸入性肺炎、细菌性肺炎、流感性肺炎、克雷伯菌性肺炎、军团菌性肺炎、副流感病毒性肺炎、肺炎球菌性肺炎、假单胞菌性肺炎、呼吸道合胞病毒性肺炎、病毒性肺炎、肺脓毒症。
- c 包括 14 例（5%）致命性感染性肺炎患者。
- d 包括 4 例（2.2%）致命性感染性肺炎患者。
- e COVID-19 包括除 COVID-19 肺炎以外的 COVID-19 感染。
- f 包括 2 例（1.1%）致命性 COVID-19 患者。
- g 疲乏包括疲乏、无力或不适。
- h 皮疹包括皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、特应性皮炎、全身性剥脱性皮炎、药疹、皮疹、红色皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、脓疱疹、皮肤剥脱、皮肤色素沉着过度、皮肤病损、皮肤反应和中毒性皮疹。

表 7 总结了 IMROZ 试验中的血液学实验室检查异常。

表 7：IMROZ 试验中接受 Isa-VRd 与 VRd 治疗的患者在治疗期间的血液学实验室检查异常

实验室参数	本品+硼替佐米+来那度胺+地塞米松 ¹		硼替佐米+来那度胺+地塞米松 ¹	
	所有等级（%）	3~4 级（%）	所有等级（%）	3~4 级（%）
血红蛋白减少	99	17	98	16
白细胞减少	97	32	88	17
淋巴细胞减少	95	60	92	53
血小板减少	95	30	85	28
中性粒细胞减少	87	54	80	37

¹ 用于计算发生率的分母基于具有基线值和至少一个基线后值的患者人数。

选定不良反应的描述

免疫原性

总体而言，在接受本品单药治疗和联合治疗的 RRMM 患者中实施的 9 项临床研究（包括 ICARIA-MM 和 IKEMA）中（N=1 023），治疗中出现抗药抗体（ADA）的发生率为<2%。在 ICARIA-MM 和 IKEMA 中，无 RRMM 患者的 ADA 检测结果为阳性。因此，未确定中和 ADA 状态。在 RRMM 中，未观察到 ADA 对本品的药代动力学、安全性或疗效的影响。

在接受本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合治疗的 NDMM 患者中进行的 3 项临床研究（包括 IMROZ）中，ADA 发生率范围为 8.7%至 21.6%。在 IMROZ（包括中国扩展）中，在 275 例接受本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合治疗的 NDMM 患者中，25 例患者（9.1%）的治疗期间 ADA 检测结果为阳性，其中 24 例患者被认为有一过性 ADA 应答，1 例被认为有不确定的 ADA

应答。在这 25 例 ADA 阳性患者中，15 例（5.5%）存在中和抗体。IMROZ 研究中，在 ADA 阳性患者中观察到了暴露量降低的趋势，这被认为不具有临床意义，因为在本品 ADA 阳性的患者（包括具有中和抗体的患者）中，未观察到 ADA 对本品的安全性或疗效产生有意义的影响。由于 ADA 阳性患者的亚组较小，无法得出关于安全性的结论。

在中国 I 期 TED15085 研究的 20 例免疫原性可评价患者中，没有患者在本品治疗期间出现抗艾沙妥昔单抗 ADA 应答。

上市后

不适用。

【禁忌】

对本品活性物质或[成份]中所列的任何辅料有过敏反应的患者禁用本品。

【注意事项】

输液相关反应

使用本品治疗时曾发生严重输液相关反应，包括危及生命的过敏反应。重度体征和症状包括心脏骤停、高血压、低血压、支气管痉挛、呼吸困难、血管性水肿和肿胀。在临床试验（ICARIA-MM、IKEMA 和 IMROZ）中，接受本品治疗的患者（N=592）中有 206 例患者（35%）发生了输液相关反应。在这 206 例患者中，92%的患者在首次输注期间发生输液相关反应，12%的患者在第一个周期后发生输液相关反应。输液相关反应的最常见症状（ $\geq 5\%$ ）包括呼吸困难和咳嗽。6%的患者报告了 1 级输液相关反应，28%的患者报告了 2 级输液相关反应，1.2%的患者报告了 3 级或 4 级输液相关反应。过敏反应的发生率低于 1%。本品输注中断的总发生率低于 1%，因输液相关反应导致至少一次本品输注中断的患者发生率为 26%。至首次本品输注中断的中位时间为 61 分钟（范围 4~240 分钟）。1%的患者因输液相关反应中止了本品治疗。

为降低输液相关反应的风险和严重程度，在本品输注前对患者进行对乙酰氨基酚、H₂ 拮抗剂、苯海拉明、地塞米松或等效药物预防用药（参见[用法用量]）。

在整个本品输注过程中，频繁监测生命体征。对于发生 ≥ 2 级反应的患者，中断本品输注并提供适当的医疗管理。对于发生 2 级或 3 级反应的患者，如果症状改善至 ≤ 1 级，则以初始输注速率的一半重新开始本品输注，在需要时给予支持治疗，并密切监测患者。如果症状在 30 分钟后未复发，则输注速率可能会增

加到初始速率，然后逐渐增加，如表 3 所示（参见[用法用量]）。如果在中断本品输注后症状未改善至≤1 级，尽管使用了适当的药品，症状仍持续存在或恶化，或需要住院治疗，则永久停用本品并采取适当管理措施。如果发生过敏反应或危及生命（4 级）的输液相关反应，则永久停用本品，并采取适当管理措施。

感染

本品可引起重度、危及生命或致命性感染。在 ICARIA-MM、IKEMA 和 IMROZ 中以推荐剂量接受本品的患者（N=592）中，46%的患者发生严重感染（包括机会性感染），43%的患者发生 3 级或 4 级感染，4.7%的患者发生致命性感染。报告的最常见严重感染类型为感染性肺炎（32%）。

在本品治疗前和治疗期间，监测患者的感染体征和症状，并进行适当治疗。根据指南给予预防治疗性抗菌药物（参见[用法用量]）。

中性粒细胞减少症

本品可引起中性粒细胞减少症。

在临床试验（ICARIA-MM、IKEMA 和 IMROZ）中，接受本品治疗的患者（N=592）中，基于实验室检查值，81%的患者发生中性粒细胞减少，其中 3 级或 4 级的发生率为 52%。12%的患者发生中性粒细胞减少性感染，其中 3 级或 4 级的发生率为 4.9%，且有 4%的患者发生发热性中性粒细胞减少症（参见[不良反应]）。

在治疗期间定期监测全血细胞计数。如果需要，在治疗期间使用抗菌和抗病毒药物预防（参见[用法用量]）。监测中性粒细胞减少症患者是否出现感染体征。根据机构指南，如果发生 4 级中性粒细胞减少，则延迟本品给药，直到中性粒细胞计数恢复至至少 $1 \times 10^9/L$ ，并提供生长因子进行支持治疗。不建议降低本品的剂量。

第二原发恶性肿瘤

在接受含本品方案治疗的患者中，治疗期间和治疗后第二原发恶性肿瘤的发生率升高。在临床试验（ICARIA-MM、IKEMA 和 IMROZ）中，在接受本品治疗的患者（N=592）中有 71 例患者（12%）发生了第二原发恶性肿瘤。

在 ICARIA-MM 中，中位随访时间为 52 个月时，Isa-Pd 组和 Pd 组分别有 7% 患者和 2% 患者发生了第二原发恶性肿瘤。

在 IKEMA 研究中，中位随访时间为 57 个月时，Isa-Kd 组和 Kd 组分别有

10%患者和 8%患者发生了第二原发恶性肿瘤。

在 IMROZ 研究中，中位随访时间为 60 个月时，Isa-VRd 组和 VRd 组分别有 16%患者和 9%患者发生了第二原发恶性肿瘤。

ICARIA-MM、IKEMA 和 IMROZ (N=592) 中最常见 ($\geq 1\%$) 的第二原发恶性肿瘤包括皮肤癌 (含本品的治疗方案为 7%，对照方案为 3.1%) 和除皮肤癌以外的实体瘤 (含本品的治疗方案为 4.6%，对照方案为 2.9%)。除 IMROZ 研究中 Isa-VRd 组的 2 例患者和 VRd 组的 1 例患者外，非黑色素瘤皮肤癌患者在皮肤癌切除后继续接受治疗。

监测患者是否出现第二原发恶性肿瘤。

实验室检查干扰

干扰血清学试验 (间接抗球蛋白试验)

本品与红细胞 (RBC) 上的 CD38 结合，可能导致间接抗球蛋白试验 (间接 Coombs 试验) 呈假阳性。对间接 Coombs 试验的干扰可能持续至本品末次输注后约 6 个月。68% 的受试患者在 Isa-Pd 治疗期间间接抗球蛋白试验呈阳性，63% 的患者在 Isa-Kd 治疗期间间接抗球蛋白试验呈阳性。对间接抗球蛋白试验阳性的患者进行输血，无溶血迹象。ABO/RhD 分型不受本品治疗的影响。

第 1 次输注本品之前，应对接受本品治疗的患者进行血型检查和筛查试验。在开始本品治疗之前，考虑表型分析。如果已经开始本品治疗，告知血库患者正在接受本品，并且可以使用经二巯苏糖醇处理的 RBC 解决本品对血液相容性试验的干扰。如果需要紧急输血，可以根据当地血库的惯例给予非交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBC (参见[药物相互作用])。

干扰血清蛋白电泳和免疫固定电泳检测

本品是一种 IgG κ 单克隆抗体，可以在用于内源性 M 蛋白临床监测的血清蛋白电泳和免疫固定电泳中附带检测到。这种干扰可能会影响某些存在 IgG κ 骨髓瘤蛋白的患者中完全缓解的确定准确性 (参见[药物相互作用])。

胚胎—胎儿毒性

根据作用机制，妊娠期妇女使用本品可能会造成胎儿危害。本品可能导致胎儿免疫细胞耗竭和骨密度降低。告知妊娠妇女对胎儿的潜在风险。建议育龄期妇女在本品治疗期间以及最后一次给药后 5 个月内采取有效的避孕措施 (参见[孕妇及哺乳期妇女用药])。妊娠期妇女禁用本品与泊马度胺联合给药，因为泊马度

胺可能会导致先天缺陷和未出生婴儿的死亡。请参阅有关妊娠期间使用泊马度胺处方信息。

肿瘤溶解综合征

在接受本品给药的患者中报告了肿瘤溶解综合征（TLS）病例。应密切监测此类患者并采取适当的预防措施。

老年人

≥85 岁的老年人群中的数据有限（参见[用法用量]）。

对驾驶和机器操作能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力没有影响或影响可忽略不计。在接受本品治疗的患者中报告了疲劳和头晕，在驾驶或机器操作时应考虑到这一点。

对于与本品一起给药的其他药品，请参阅各自药品说明书。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期妇女和男性

妊娠期妇女使用本品可能会对胎儿造成危害（参见妊娠）。

妊娠试验

将本品与泊马度胺或来那度胺联用时，在开始对育龄期妇女进行治疗之前，请先参阅泊马度胺或来那度胺药品说明书上的妊娠试验要求。

避孕

女性

建议育龄期妇女在本品治疗期间以及末次给药后 5 个月内采取有效的避孕措施。此外，在开始对育龄期妇女进行治疗之前，请先参阅泊马度胺药品说明书上的避孕要求。

男性

请参阅泊马度胺药品说明书。

妊娠

风险总结

妊娠期妇女使用本品可能会对胎儿造成危害。本品相关风险的评估是基于作用机制和靶抗原 CD38 基因敲除动物模型的数据。尚无有关妊娠期妇女使用本品的数据可用于评价包括重大出生缺陷、流产或不良的母体或胎儿结局在内的药物相关风险。尚未开展本品动物生殖毒性研究。适应症人群中重大出生缺陷和流产

的估计背景风险未知。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

妊娠期妇女禁用本品与泊马度胺或来那度胺联合给药，因为泊马度胺或来那度胺可能会导致出生缺陷和胎儿死亡。有关妊娠期间使用的信息，请参阅泊马度胺或来那度胺药品说明书。

临床考虑

胎儿/新生儿反应

已知免疫球蛋白 G1 单克隆抗体可穿过胎盘。根据本品的作用机制，其可能导致胎儿 CD38 阳性免疫细胞耗竭和骨密度降低。推迟对子宫内暴露于本品的新生儿和婴儿进行活疫苗接种，直到完成血液学评价。

数据

动物数据

经过基因修饰以消除所有 CD38 表达的小鼠（CD38 基因敲除小鼠）的骨密度降低，出生后 5 个月才可恢复。使用 CD38 基因敲除动物模型的研究数据还表明，CD38 参与调节体液免疫应答（小鼠）、胎儿-母体免疫耐受（小鼠）和早期胚胎发育（青蛙）。

哺乳

风险总结

尚无关于本品是否会出现于人乳汁中、乳汁分泌量或对母乳喂养婴儿影响的可用数据。已知母乳中存在母体免疫球蛋白 G。尚不清楚本品对母乳喂养婴儿的局部胃肠道暴露和有限全身暴露的影响。由于本品与泊马度胺或来那度胺和地塞米松联合给药可能对母乳喂养婴儿带来严重的不良反应，因此建议哺乳期妇女在使用本品治疗期间不要哺乳。更多信息，请参阅泊马度胺药品说明书。

【儿童用药】

尚未确定在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在本品临床研究的患者总数中，有 56%（586 例患者）为 65 岁及以上，而 16%（163 例患者）为 75 岁及以上。在 65 岁及以上患者与年轻患者之间，未观察到安全性或有效性的总体差异，在报告的其他临床经验中也未发现 65 岁及以上患者与年轻患者之间的反应存在差异，但不排除有些老年人的个体敏感性更高。

【药物相互作用】

本品对泊马度胺、硼替佐米或来那度胺的药代动力学没有影响，反之亦然。

干扰血清学试验

因为 CD38 蛋白在红细胞表面表达，因此艾沙妥昔单抗（一种抗 CD38 抗体）可能会干扰血库血清学试验，在接受本品治疗的患者中可能会产生间接抗球蛋白试验（间接 Coombs 试验）、抗体检测（筛查）试验、抗体鉴定组合试验和抗人球蛋白（AHG）交叉配血试验假阳性反应（参见[注意事项]）。干扰缓解方法包括使用二硫苏糖醇（DTT）处理试剂 RBC 以破坏本品结合或其他经验证的当地方法。由于 Kell 血型系统也对 DTT 处理敏感，应在使用 DTT 处理的 RBC 排除或鉴别同种抗体后提供 Kell 阴性单位。

干扰血清蛋白电泳和免疫固定电泳

在用于监测疾病单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）的血清蛋白电泳（SPE）和免疫固定电泳（IFE）中可能检测到艾沙妥昔单抗，并可能干扰根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准的准确缓解分类（参见[注意事项]）。在具有持续的非常好的部分缓解的患者中，如果怀疑存在艾沙妥昔单抗干扰，考虑采用经验证的艾沙妥昔单抗特异性 IFE 检测以区分艾沙妥昔单抗和患者血清中任何残留的内源性 M 蛋白，以便确定完全缓解。

【药物过量】

体征和症状

临床研究中尚无本品用药过量的经验。临床研究中，本品静脉给药剂量 ≤ 20 mg/kg。

管理

尚无针对本品用药过量的已知特定解毒剂。如果发生用药过量，应监测患者是否出现不良反应体征或症状，并立即采取所有适当措施。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】项下相关内容。

药效学

在接受本品与泊马度胺和地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者中，在外周血中观察到总 NK 细胞（包括炎症 $CD16^{+low} CD56^{+bright}$ 和细胞毒性 $CD16^{+bright} CD56^{+dim}$ NK 细胞）和 $CD19^{+}$ B 细胞的绝对计数减少。

心脏电生理学

剂量高达批准推荐剂量 2 倍的本品不会引起任何临床意义的 QT 间期延长。

观察到本品暴露与总体缓解率和无进展生存期之间的相关性。

未观察到本品暴露增加与不良反应之间的明显相关性。

药代动力学

按照推荐剂量和方案将本品与泊马度胺和地塞米松联合给药后，本品的稳态平均（CV%）预测的最大血浆浓度（ C_{max} ）和血浆浓度-时间曲线下面积（AUC）分别为 351 $\mu\text{g/ml}$ （36.0%）和 72,600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ （51.7%）。

按照推荐剂量和方案将本品与卡非佐米和地塞米松联合给药后，本品的稳态平均（CV%）预测 C_{max} 和 AUC 分别为 655 $\mu\text{g/ml}$ （30.8%）和 159,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ （37.1%）。

按照推荐剂量和方案将本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合给药后，第 21 周给药后本品的平均（CV%）预测 C_{max} 和 AUC 分别为 496 $\mu\text{g/ml}$ （25.6%）和 120000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ （28.9%）。预测稳态 AUC 与第 21 周给药后 AUC 之间蓄积比的几何均值（CV%）为 1.4（35.8%）。

本品达到稳态的中位时间为 18 周，蓄积为 3.1 倍。

在 1 mg/kg 至 20 mg/kg（批准推荐剂量的 0.1 至 2 倍）的剂量范围每 2 周给药一次时，本品 AUC 以大于剂量比例的方式增加。在 5 mg/kg 至 20 mg/kg（批准推荐剂量的 0.5 至 2 倍）的剂量范围每周给药一次持续 4 周随后每 2 周给药一次时，本品 AUC 随剂量成比例增加。

分布

本品的平均预测总分布容积（CV%）为 8.13 L（26.2%）。

代谢

本品预期通过分解代谢途径代谢为小肽。

消除

本品总清除率随剂量增加和多次给药而降低。稳态时，预计最后一次给药后本品从血浆中几乎消除（ $\geq 99\%$ ）发生在大约 2 个月内。本品作为单药或联合治疗时的清除率相似。

特殊人群

年龄

476 例 36~85 岁患者的群体药代动力学分析显示，<75 岁患者（n=406）与≥75 岁患者（n=70）的本品暴露量相当。

性别

207 例女性（43.5%）和 269 例男性（56.5%）患者的群体药代动力学分析显示，性别对本品药代动力学并无具有临床意义的影响。

人种

377 例高加索人（79%）、25 例亚洲人（5%）、18 例黑人（4%）和 33 例其他人种（7%）患者的群体药代动力学分析显示，人种对本品药代动力学并无具有临床意义的影响。

体重

基于使用 476 例患者数据进行的群体药代动力学分析，本品清除率随体重增加而增加，支持基于体重的给药方案。

肝功能损害

本品尚未在肝功能损害患者中开展正式的研究。在进行群体药代动力学分析的 476 例患者中，65 例患者表现为轻度肝功能损害 [总胆红素>1~1.5 倍正常值上限（ULN）或天冬氨酸氨基转移酶（AST）>ULN]，1 例患者存在中度肝功能损害（总胆红素>1.5~3 倍 ULN 和任何 AST）。轻度肝功能损害对本品的药代动力学并无临床意义的影响。尚不清楚中度（总胆红素>1.5~3 倍 ULN 和任何 AST）和重度（总胆红素>3 倍 ULN 和任何 AST）肝功能损害对本品药代动力学的影响。然而，由于艾沙妥昔单抗是一种单克隆抗体，预期不会通过肝酶介导的代谢进行清除，因此，预期肝功能变化不会影响艾沙妥昔单抗的消除（参见[用法用量]）。

肾功能损害

本品尚未在肾功能损害患者中开展正式的研究。476 例患者的群体药代动力学分析包括 192 例轻度肾功能损害患者（ $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq$ 估计的肾小球滤过率（e-GFR） $<90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ），163 例中度肾功能损害患者（ $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq$ e-GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）和 12 例重度肾功能损害患者（e-GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）。分析表明，与正常肾功能相比，轻度至重度肾功能损害对本品药代动力学并无临床意义的影响。

对 22 例终末期肾病（ESRD）患者，包括接受透析的患者

($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) 进行的药代动力学分析显示, 与肾功能正常、轻度或中度患者相比, ESRD 对本品药代动力学没有产生临床意义的影响。对轻度、中度、重度或终末期肾功能损害患者无需调整本品的剂量。

中国人 PK 数据

中国患者首次静脉输注 20 mg/kg 本品后, 平均艾沙妥昔单抗 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $402 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 和 $37000 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 变异性为低至中度 ($\text{CV}\%$ 分别为 28% 和 33%)。

遗传药理学

尚未进行遗传药理学研究。

【临床试验】

ICARIA-MM (EFC14335)

在 ICARIA-MM (EFC14335) 中评价了本品与泊马度胺和地塞米松联用的疗效和安全性, 该研究是在复发和 / 或难治性多发性骨髓瘤患者中开展的一项多中心、多国、随机、开放标签、两组、III 期研究。患者既往已接受过至少 2 种治疗 (包括来那度胺和一种蛋白酶体抑制剂), 并在既往治疗结束时或结束后 60 天内发生疾病进展。排除患有原发性难治性疾病的患者。

共 307 例患者按 1:1 比例随机分配, 接受本品与泊马度胺和地塞米松联合用药 (Isa-Pd, 154 例患者) 或泊马度胺和地塞米松联合用药 (Pd, 153 例患者)。两组均以 28 天为周期进行治疗, 直到疾病进展或出现不可接受的毒性。在第 1 个周期中, 每周一次静脉输注本品 10 mg/kg , 此后每两周一次。在每个 28 天周期的第 1 天至第 21 天, 每日一次口服泊马度胺 4 mg 。在每个 28 天周期的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天给予 40 mg 地塞米松 (口服/静脉给药) (≥ 75 岁的患者为 20 mg)。

总体而言, 两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征相似, 存在一些轻微的失衡。患者中位年龄为 67 岁 (范围: 36~86 岁), 19.9% 患者 ≥ 75 岁。Isa-Pd 组 35.7% 患者和 Pd 组 45.1% 患者的 ECOG PS 为 0, Isa-Pd 组 53.9% 患者和 Pd 组 44.4% 患者的 ECOG PS 为 1, Isa-Pd 组 10.4% 患者和 Pd 组 10.5% 患者的 ECOG PS 为 2, 进入研究时 Isa-Pd 组和 Pd 组分别有 10.4% 和 10.5% 的患者具有 COPD 或哮喘病史, Isa-Pd 组和 Pd 组分别有 38.6% 和 33.3% 的肾功能损害 ($\text{肌酐清除率} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) 患者。进入研究时国际分期系统 (ISS) I 期为 37.5% 患者 (Isa-

Pd 组 41.6%, Pd 组 33.3%), II 期为 35.5% 患者 (Isa-Pd 组 34.4%, Pd 组 36.6%), III 期为 25.1% 患者 (Isa-Pd 组 22.1%, Pd 组 28.1%)。总体而言, 进入研究时 19.5% 的患者 (Isa-Pd 组 15.6%, Pd 组 23.5%) 有高风险染色体异常; del(17p)、t(4;14) 和 t(14;16) 分别存在于 12.1% (Isa-Pd 组 9.1%, Pd 组 15.0%)、8.5% (Isa-Pd 组 7.8%, Pd 组 9.2%) 和 1.6% (Isa-Pd 组 0.6%, Pd 组 2.6%) 的患者中。

既往治疗线数的中位数为 3 (范围: 2~11)。所有患者既往均接受过蛋白酶体抑制剂治疗, 所有患者既往均接受过来那度胺治疗, 56.4% 的患者既往接受过干细胞移植。大多数患者 (92.5%) 为来那度胺耐药的患者, 75.9% 为蛋白酶体抑制剂耐药的患者, 72.6% 为免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂双耐药的患者, 59% 为在未线治疗时对来那度胺耐药的患者。

Isa-Pd 组的中位治疗时间为 41.0 周, 而 Pd 组为 24.0 周。

ICARIA-MM 的主要疗效终点为无进展生存期 (PFS)。PFS 的改善代表接受 Isa-Pd 治疗的患者疾病进展或死亡的风险降低了 40.4%。

疗效结果见表 8, PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1 和图 2:

表 8: 本品与泊马度胺和地塞米松联用对比泊马度胺和地塞米松联用治疗多发性骨髓瘤的疗效（意向治疗分析）

终点	本品+泊马度胺+ 地塞米松 N =154	泊马度胺+地塞米 松 N = 153
无进展生存期 ^{a b}		
中位数（月） [95% CI]	11.53 [8.936~13.897]	6.47 [4.468~8.279]
风险比 [95% CI]	0.596 [0.436~0.814]	
p 值（分层对数秩检验） ^c	0.0010	
总体缓解率^d		
缓解者 (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60.4) [0.5220~0.6817]	54 (35.3) [0.2775~0.4342]
与对照药物相比的比值比 [95%精确 CI]	2.795 [1.715~4.562]	
p 值（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验） ^c	<0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）+完全缓解 （CR）n(%)	7 (4.5)	3 (2.0)
非常好的部分缓解（VGPR）n（%）	42 (27.3)	10 (6.5)
部分缓解（PR）n（%）	44 (28.6)	41 (26.8)
VGPR 或更好的缓解 n（%）[95% CI] ^e	49 (31.8) [0.2455~0.3980]	13 (8.5) [0.0460~0.1409]
与对照药物相比的比值比[95%精确 CI]	5.026 [2.514~10.586]	
p 值（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验） ^c	<0.0001	
缓解持续时间^{f *} 中位数（月）[95% CI] ^g	13.27 [10.612~NR]	11.07 [8.542~NR]

^a 独立审查委员会（IRC）依据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准，根据 M 蛋白中心实验室数据和中心放射影像学检查，对 PFS 结果进行了评估。

^b 对于在分析截止日期或开始进一步抗骨髓瘤治疗日期前未发生疾病进展或死亡的患者，在开始进一步抗骨髓瘤治疗（如果有）前未显示疾病进展的末次有效疾病评估日期或分析截止日期（以先发生者为准）进行删失。

^c 根据 IRT，按年龄（<75 岁与≥75 岁）和既往治疗线数（2 或 3 与>3）进行分层。

^d sCR、CR、VGPR 和 PR 由 IRC 依据 IMWG 缓解标准进行评价。

^e 使用 Clopper-Pearson 方法估计。

^f 确定了获得 $\geq$ PR 缓解的患者的缓解持续时间（Isa-Pd 组 93 例患者，Pd 组 54 例患者）。

采用 Kaplan-Meier 法估计缓解持续时间。

^g 采用生存函数的双对数转换和 Brookmeyer-Crowley 方法计算 Kaplan-Meier 估计值的 CI。

* 截止日期为 2018 年 10 月 11 日。中位随访时间为 11.60 个月。HR<1 有利于 Isa-Pd 组。

NR：未达到

在伴有高危细胞遗传学（中心实验室评估）的患者中，Isa-Pd 组和 Pd 组的中位 PFS 分别为 7.49（95% CI：2.628~NC）和 3.745（95% CI：2.793~7.885）（HR=0.655；95% CI：0.334~1.283）。在 Isa-Pd 组的下述患者中也观察到 PFS 改善： $\geq$ 75 岁的患者（HR=0.479；95% CI：0.242~0.946）、进入研究时 ISS 分期为 III 期的患者（HR=0.635；95% CI：0.363~1.110）、基线肌酐清除率 <60 ml/min/1.73 m²的患者（HR=0.502；95% CI：0.297~0.847）、既往治疗线数 >3 线的患者（HR=0.590；95% CI：0.356~0.977）以及既往来那度胺治疗耐药的患者（HR=0.593；95% CI：0.431~0.816）或既往蛋白酶体抑制剂治疗耐药的患者（HR=0.578；95% CI：0.405~0.824）和进入研究前进行最后一种治疗时来那度胺耐药的患者（HR=0.601；95% CI：0.436~0.828）。

现有数据不足以得出 Isa-Pd 在既往接受过达雷妥尤单抗治疗的患者中有疗效的结论（Isa-Pd 组 1 例患者，Pd 组 0 例患者）。

Isa-Pd 组缓解者至首次缓解的中位时间为 35 天，而 Pd 组为 58 天。中位随访时间为 52.44 个月时，基于总生存期数据的描述性分析，Isa-Pd 组的最终中位总生存期为 24.57 个月，Pd 组为 17.71 个月（HR=0.776；95% CI：0.594~1.105）。

图 1：PFS 的 Kaplan-Meier 曲线-ITT 人群-ICARIA-MM（由 IRC 评估）

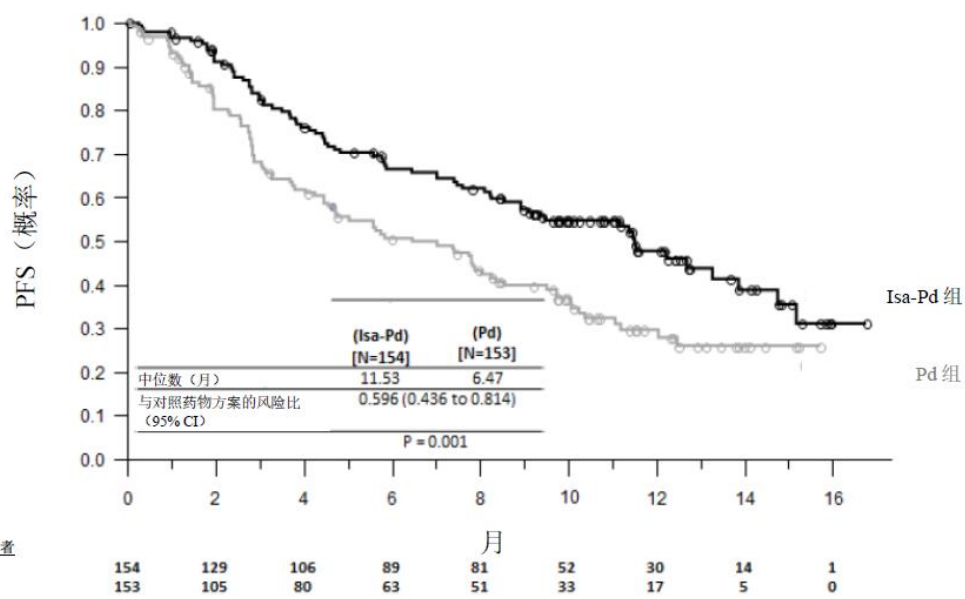
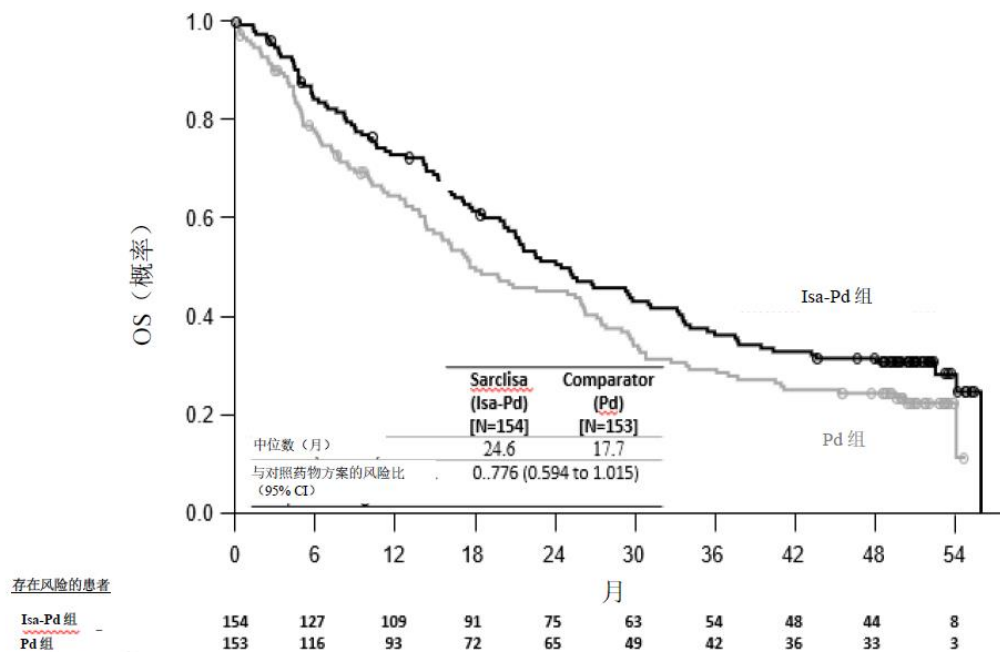


图 2：OS 的 Kaplan-Meier 曲线-ITT 人群-ICARIA-MM



截止日期=2023 年 02 月 07 日

在 ICARIA-MM (EFC14335) 研究中，使用基于体重的体积进行本品输注。在研究 TCD14079 B 部分中评价了 [用法用量] 中描述的固定体积输注方法，药代动力学模拟证实了使用基于患者体重的体积与固定体积 250 ml 注射后的药代动力学之间的差异极小（参见[临床药理]）。在研究 TCD14079 B 部分中，与 ICARIA-MM 相比，未发现新的安全性信号或疗效和安全性差异。

新诊断的多发性骨髓瘤

IMROZ (EFC12522)

在 IMROZ (EFC12522) 试验研究中评价了本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合用药的疗效，该研究是在不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤患者中进行的一项多中心、国际、随机、开放标签、两组、III 期研究。如果患者的美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 状态为 0 或 1，血小板 $\geq 70,000$ 个细胞/ mm^3 ，中性粒细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ ，肌酐清除率 $\geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (MDRD 公式)，AST $\leq 3 \times \text{ULN}$ ，ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ，则符合入选条件。

共 446 例患者按 3:2 比例随机分配，接受本品与硼替佐米、来那度胺和地塞

米松联合用药（Isa-VRd，265 例患者）或硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合用药（VRd，181 例患者）。在诱导期，两组均接受 4 个周期的治疗，每个周期 42 天。完成第 4 周期后，患者从第 5 个周期开始进入连续治疗期，28 天为一个周期，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。在连续治疗期，Isa-VRd 组患者接受了本品与来那度胺和地塞米松的联合治疗（Isa-Rd），VRd 组患者接受了来那度胺和地塞米松的联合治疗（Rd）。在诱导期（第 1~4 个周期，42 天为一个周期），在第 1 周期的第 1、8、15、22 和 29 天以及第 2~4 周期的第 1、15 和 29 天静脉输注本品 10 mg/kg。在每个周期的第 1、4、8、11、22、25、29 和 32 天皮下给予 1.3 mg/m²硼替佐米。在每个周期的第 1~14 天和第 22~35 天口服 25 mg/天来那度胺。在每个周期的第 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 和 33 天给予 20 mg/天地塞米松（在本品输注当天静脉给药，其他日期口服给药）。在连续治疗期（从第 5 个周期开始，28 天为一个周期），在第 5~17 周期的第 1 天和第 15 天以及第 18 周期的第 1 天 IV 输注本品 10 mg/kg。在每个周期的第 1 天至第 21 天口服 25 mg/天来那度胺。在每个周期的第 1、8、15 和 22 天给予 20 mg/天地塞米松（在本品输注当天静脉给药，其他日期口服给药）。

患者的中位年龄为 72 岁（范围：55~80 岁），其中 28%患者≥75 岁，72%患者为白人，11%患者为亚洲人，0.9%患者为黑人或非裔美国人。肾功能损害（eGFR<60 mL/min/1.73 m²）的患者比例为 29%。进入研究时修订的国际分期系统（R-ISS）I 期为 23%患者，II 期为 64%患者，III 期为 10%患者。总体而言，进入研究时 17%的患者有高风险染色体异常；del（17p）、t（4；14）和 t（14；16）分别存在于 5%、9%和 2%的患者中。此外，37%的患者出现 1q21+。

基于无进展生存期（PFS）确定了本品的疗效。独立缓解委员会使用国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准，根据 M 蛋白中心实验室数据和中心放射影像学检查，对 PFS 结果进行了评估。PFS 的改善代表接受 Isa-VRd 治疗的患者疾病进展或死亡的风险降低了 40%。

疗效结果见表 9，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 3。

表 9：本品与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联用对比硼替佐米、来那度胺和地塞米松联用的疗效结果（IMROZ）

终点	本品+硼替佐米+来那度	硼替佐米+来那度胺+地
----	-------------	-------------

	胺+地塞米松 N =265	塞米松 N = 181
无进展生存期 ^a		
中位数（月）[95% CI]	NR [NR~NR]	54.34 [45.21~NR]
风险比 ^b [95% CI]	0.60 [0.44~0.81]	
p 值（分层对数秩检验） ^{bc}	0.0009	
总体缓解率 ^{ad}		
缓解者（sCR+CR+VGPR+PR）N（%）[95% CI] ^e	242 (91) [87~94]	167 (92) [87~96]
严格完全缓解（sCR）N（%）	29 (11)	10 (6)
完全缓解（CR）N（%）	169 (64)	106 (59)
非常好的部分缓解（VGPR）N（%）	38 (14)	34 (19)
部分缓解（PR）N（%）	6 (2.3)	17 (9)
CR 或更佳缓解（sCR 和 CR） ^f N（%） [95% CI] ^e	198 (75) [69~80]	116 (64) [57~71]
p 值（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验） ^b	0.0160	
微小残留病（MRD）		
MRD 阴性率 ^{afgh} N（%） [95% CI] ^e	147 (55) [49~62]	74 (41) [34~48]
p 值（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验） ^b	0.0026	
达到 CR 或更佳缓解（sCR 和 CR）的患者人数	198	116
达到 CR 或更佳缓解的患者中 MRD 阴性率 ^{gh} N（%） [95% CI]	147 (74) [68~80]	74 (64) [54~73]

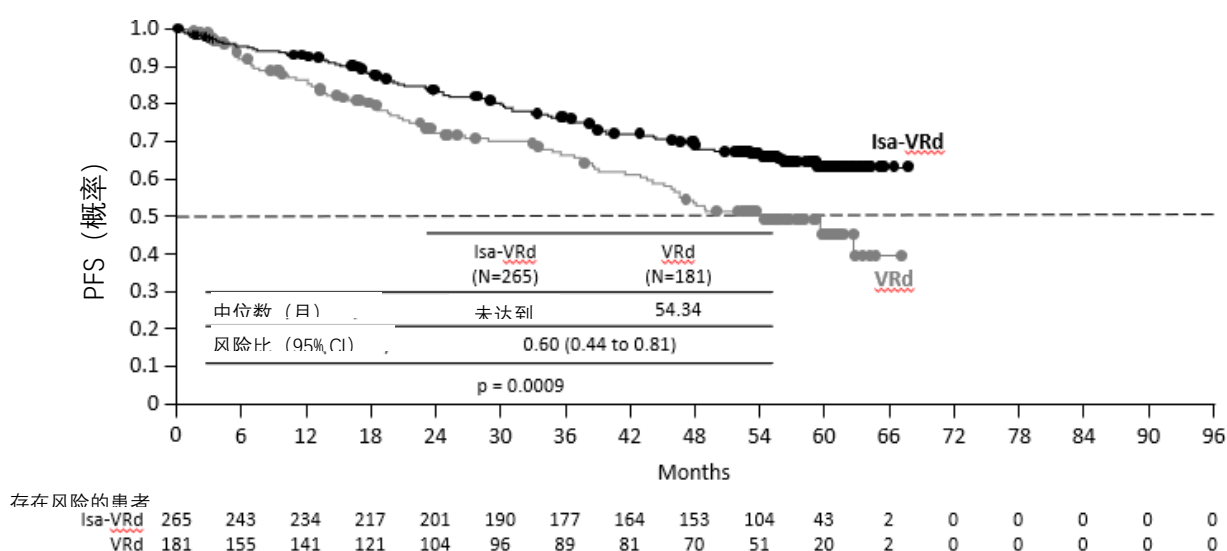
- a 基于 ITT 人群。
- b 根据 IRT，按年龄（<70 岁 vs ≥70 岁）和修订的国际分期系统（R-ISS）分期（I 或 II vs III 或未分类）分层。
- c 如果 p 值<0.0148，则认为比较具有统计学显著性。
- d sCR、CR、VGPR 和 PR 由 IRC 使用 IMWG 缓解标准进行评价。
- e 使用 Clopper-Pearson 方法估计。
- f 在 PFS 后，对其他疗效终点 CR 和 MRD 阴性 CR 进行分层检验。
- g 患者达到 MRD 阴性（阈值 10^{-5} ）和 CR 或更佳缓解。
- h 基于下一代测序试验（clonoSEQ）的灵敏度水平 10^{-5} 。

NR：未达到。

中位随访时间=60 个月。

任一治疗组均未达到中位总生存期，中位随访时间为 60 个月时，基于总生存期数据的描述性分析，中位随访时间为 60 个月时，Isa-VRd 组 26%患者死亡，VRd 组 32.6%患者死亡（HR=0.78；95% CI： 0.55~1.1）。

图 3：PFS 的 Kaplan-Meier 曲线-ITT 人群-IMROZ



IMROZ 中的中国人群数据

在 IMROZ 研究中，共有 50 名中国患者被随机分组并接受治疗（12 名在全球人群中，38 名在全球人群登记完成后入组的扩展部分），31 名患者在 Isa-VRd 组，19 名患者在 VRd 组。

在中国患者人群中，两个治疗组之间的基线人口统计学特征和疾病特征基本平衡，与全球患者人群几乎相当。中位年龄为 67.0 岁（范围：51~79 岁），8.0% 的患者 ≥75 岁。中国患者人群的中位随访时间为 53.06 个月，Isa-VRd 组 6 例患者（19.4%）和 VRd 组 8 例患者（42.1%）发生 PFS 事件。接受 Isa-VRd 治疗的

患者的疾病进展或死亡风险降低 68.3% (Isa-VRd 组未达到中位 PFS, VRd 组为 37.52 个月), HR 为 0.317 (95% CI: 0.108 至 0.928)。与 IMROZ 研究中全球患者人群的结果相比, PFS 存在一致的获益趋势。在 Isa-VRd 组中观察到关键次要终点 OS 和 CR 患者的 MRD 阴性率均存在有利趋势。

总体而言,与在全球人群中观察到的结果一致,中国人群中的 Isa-VRd 安全性特征可控,这与本品、硼替佐米、来那度胺和地塞米松的已知安全性特征一致。

【药理毒理】

药理作用

艾沙妥昔单抗是一种 IgG1 型单克隆抗体,可与造血细胞和肿瘤细胞(包括多发性骨髓瘤细胞)表面表达的 CD38 结合。艾沙妥昔单抗可诱导肿瘤细胞凋亡并激活免疫效应机制,包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)和补体依赖的细胞毒性作用(CDC)。艾沙妥昔单抗抑制 CD38 的 ADP-核糖基环化酶活性。在无 CD38 阳性靶肿瘤细胞的情况下,艾沙妥昔单抗可激活自然杀伤(NK)细胞,并抑制 CD38 阳性调节性 T 细胞。体外试验中,与本品相比,本品联合泊马度胺可增强 ADCC 活性并可直接杀伤肿瘤细胞;在人多发性骨髓瘤异种移植模型中,与单用本品或泊马度胺相比,两药联用可增强抗肿瘤活性。

毒理研究

艾沙妥昔单抗尚未开展遗传毒性和致癌性试验。

艾沙妥昔单抗尚未开展生育力试验。

经过基因修饰清除所有 CD38 表达的小鼠(CD38 基因敲除小鼠)可见骨密度降低,出生后 5 个月可恢复。来自 CD38 基因敲除动物模型的研究数据还显示,CD38 可参与调节体液免疫应答(小鼠)、胎仔-母体免疫耐受(小鼠)以及早期胚胎发育(青蛙)。

【贮藏】

冷藏(2~8℃)储存。在原包装中避光储存。请勿冷冻。请勿振摇。

【包装】

100mg (5ml)/瓶: 每瓶含 100 mg 艾沙妥昔单抗,装于用溴化丁基胶塞密封的 I 型玻璃瓶中。包装规格为 1 瓶/盒。

500mg (25ml)/瓶: 每瓶含 500 mg 艾沙妥昔单抗,装于用溴化丁基胶塞密

封的 I 型玻璃瓶中。包装规格为 1 瓶/盒。

【有效期】

未开封药瓶

36 个月。

稀释后

已证明本品输注液在 2℃~8℃下的化学和物理使用中稳定性为 48 小时，随后在室温（15℃~25℃）下为 8 小时（包括输注时间）。

从微生物学角度来看，本品应立即使用。如果不立即使用，使用者应对使用中储存时间和使用前的条件负责，除非在受控且经验证的无菌条件下进行稀释，否则通常在 2~8℃下储存不超过 24 小时。储存在输液袋中无需避光。

【执行标准】

JS20240066

【批准文号】

100mg（5ml）/瓶：国药准字 SJ20250001

500mg（25ml）/瓶：国药准字 SJ20250002

【上市许可持有人】

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie

地址：82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

【生产企业】

生产企业名称：Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

地址：Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50 65926 Frankfurt am Main,
Germany

【分包装厂】

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

【境内责任人】

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

联系方式：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

邮编：100176

网址: www.sanofi.cn