

核准日期:

注射用博度曲妥珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告：眼部毒性

本品会引起眼部毒性，包括角膜疾病、干眼症、视物模糊等症状（参见【不良反应】）。

在本品前4次治疗前进行眼科检查，包括最佳矫正视力和裂隙灯检查等，后续每次治疗前建议进行检查，必要时根据临床指征增加眼科检查。

预防性使用人工泪液参见【用法用量】。

根据严重程度暂停给药直至症状改善后恢复至相同或更低的剂量用药，或永久停药（参见【用法用量】）。

【药品名称】

通用名称：注射用博度曲妥珠单抗

商品名称：舒泰莱

英文名称：Trastuzumab botidotin for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Boduqutuo zhu Dankang

【成份】

活性成份：博度曲妥珠单抗。

本品是一种靶向人表皮生长因子受体2（HER2）的抗体偶联药物，药物结构包括三部分：1）抗HER2单克隆抗体；2）连接子（Val-Cit）；3）微管抑制剂海兔毒素衍生物5（Duostatin-5, Duo-5）。

辅料：琥珀酸、蔗糖、聚山梨酯20（供注射用）、氢氧化钠。

【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】

本品适用于既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者。

【规格】

40 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。

本品须由专业医疗人员复溶和稀释，并采用静脉输注给药（参见【用法用量】中的“药物配制”）。禁止静脉推注或快速静脉注射。

为了防止用药错误，使用前应检查西林瓶标签，以确保正在制备和使用的药物为注射用博度曲妥珠单抗。

患者选择

HER2 阳性乳腺癌

接受本品治疗的患者应确认为 HER2 阳性肿瘤，HER2 阳性定义为免疫组化（IHC）为 2+且经荧光原位杂交技术（FISH）确认阳性，或 IHC 为 3+。

眼科检查和预防用药

眼科检查

在开始本品治疗之前进行眼科检查，包括最佳矫正视力、角膜荧光素染色、裂隙灯检查和干眼症检查。前 4 次治疗前需进行上述常规眼科检查，并根据临床指征酌情增加其他检查项目。后续每次治疗前建议进行上述常规眼科检查，必要时根据临床指征增加眼科检查，参见【注意事项】。

预防用药

在接受本品治疗前和治疗期间推荐使用不含防腐剂的人工泪液（如 0.1%玻璃酸钠滴眼液），每 2~3 小时 1 次。

推荐剂量

本品推荐剂量为 4.8 mg/kg，静脉输注，每 3 周给药 1 次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。首次给药时采用 90~120 分钟静脉输注。如果没有发生输液相关反应/超敏反应，则后续给予本品时可采用 30~45 分钟静脉输注。如果患者出现输液相关反应/超敏反应，参见剂量调整指南（表 2）。

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）。在因不

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	4.8 mg/kg
第一次降低剂量	3.6 mg/kg
第二次降低剂量	2.4 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	严重程度 ^a	治疗调整方案
眼部不良反应 (角膜疾病、 干眼症、视物 模糊)	3 级	暂停给药，直至恢复至≤ 2 级或治疗前水平，然后降低一个剂量水平继续治疗
	4 级	永久停药
感觉减退	2~3 级	暂停给药，直至恢复至≤ 1 级或治疗前水平，然后降低一个剂量水平继续治疗
	4 级	永久停药
输液相关反应/ 超敏反应	2 级	暂停给药，症状缓解后降低滴速 50%恢复给药；后续输注须保持降低的输注速率给药
	3~4 级	永久停药

a.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）。

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，复溶前可在室温条件下最长放置24小时。

复溶

- 本品为冻干制剂，每支（40 mg）用 2 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。如果观察到可见异物，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（2-8℃）保存。室温条件下最长放置4小时，冷藏条件下（5℃±3℃）最长放置24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。

所需复溶后药液体积（ml）=【体重（kg）×剂量（mg/kg）】÷20 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、TPU 和 TPE 材质的输液器，输液器末端应内置或者外加孔径≤5 μm 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，如不能尽快使用，可短暂室温保存或者冷藏（2-8℃）保存。其中室温暴露总时长不超过6小时，冷藏保存不超过24小时，冷藏放置后应恢复至室温后使用。

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。本品不应与其它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：

- 眼部疾病（参见【注意事项】）
- 感觉减退（参见【注意事项】）
- 输液相关反应（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6项临床研究共490例接受本品单药4.8 mg/kg及以上每3周1次治疗的患者，剂量组包括：4.8 mg/kg（429例）、6.0 mg/kg（61例）；肿瘤类型包括：乳腺癌（N=379）、非小细胞肺癌（N=66）、结直肠癌（N=29）、胃癌及胃食管结合部腺癌（N=16）。本品的中位药物暴露时间为5.5个月（范围：0.7~48.3个月），214例（43.7%）患者接受本品的药物暴露时间≥6个月。

接受本品治疗的490例患者中所有级别的不良反应发生率为98.8%，发生率≥20%的包括：角膜疾病（93.5%）、干眼症（68.2%）、视物模糊（54.3%）、感觉减退（37.8%）和贫血（20.6%）。7.6%的患者发生严重不良反应，发生率≥1%的包括：周围神经病（2.0%）、白内障（1.2%）和肠梗阻（1.0%）。1.4%的患者发生导致本品永久停药的不良反应，常见的包括：角膜疾病（0.6%）和感觉减退（0.4%）。

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。下文按 MedDRA 系统器官分类（SOC）和频率分别列举。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 接受博度曲妥珠单抗治疗的患者报告的不良反应列表*

眼器官疾病

十分常见	角膜疾病 ^a 、干眼症 ^b 、视物模糊 ^c 、眼睛不适 ^d
常见	白内障、眼炎症 ^e
感染及侵染类疾病	
常见	尿路感染 ^f
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	贫血 ^g
代谢及营养类疾病	
十分常见	高尿酸血症 ^h
常见	高脂血症 ⁱ 、高血糖症、低钾血症、低磷血症、低钠血症 ^j
各类神经系统疾病	
十分常见	感觉减退 ^k 、周围神经病 ^l
常见	运动障碍 ^m 、异常感觉 ⁿ
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
偶见	间质性肺疾病
胃肠系统疾病	
常见	便秘、恶心、肠梗阻 ^o
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发
常见	皮疹 ^p
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
十分常见	肌无力
常见	关节痛 ^q
肾脏及泌尿系统疾病	
常见	蛋白尿
全身性疾病及给药部位各种反应	
常见	乏力
各类损伤、中毒及操作并发症	
常见	输液相关反应 ^r
各类检查	
十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、中性粒细胞计数降低
常见	体重降低、尿潜血阳性 ^s 、血肌酸磷酸激酶升高 ^t 、γ-谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高、血碱性磷酸酶升高、尿白细胞阳性、血小板计数降低、血肌酐升高

*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 角膜疾病：角膜疾病、角膜上皮缺损、角膜混浊、溃疡性角膜炎、角膜炎、角膜新生血管症、角膜疤痕、角膜损伤
 - b 干眼症：干眼症、干眼
 - c 视物模糊：视物模糊、视力减退
 - d 眼睛不适：畏光、眼睛瘙痒、眼痛、眼异物感、眼刺激、眼肿、眼睑瘙痒、视力疲劳
 - e 眼炎症：眼炎症、睑缘炎、眼充血、眼分泌物、变应性眼睑炎、虹膜睫状体炎、湿疹性眼睑炎、睑腺炎、结膜炎、变应性结膜炎、细菌性结膜炎
 - f 尿路感染：尿路感染、尿道炎、无症状性菌尿
 - g 贫血：贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降
 - h 高尿酸血症：高尿酸血症、血尿酸升高
 - i 高脂血症：高脂血症、低密度脂蛋白升高、血甘油三酯升高、高密度脂蛋白降低、高甘油三酯血症、高胆固醇血症
 - j 低钠血症：低钠血症、血钠降低
 - k 感觉减退：感觉减退、感觉障碍、外周感觉神经病
 - l 周围神经病：周围神经病、多发神经病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、外周神经损伤、神经毒性
 - m 运动障碍：运动障碍、外周运动神经元病、运动神经元疾病、周围感觉运动性神经病
 - n 异常感觉：异常感觉、神经痛
 - o 肠梗阻：肠梗阻、麻痹性肠梗阻
 - p 皮疹：皮疹、斑丘疹、皮炎、丘疹、荨麻疹、掌跖红肿综合征、皮肤剥脱、瘙痒性皮疹、湿疹、水疱、药疹
 - q 关节痛：关节痛、背痛、肢体疼痛、肌痛、骨骼肌肉疼痛、脊柱疼痛
 - r 输液相关反应：输液相关反应、超敏反应
 - s 尿潜血阳性：尿潜血阳性、尿红细胞阳性、血尿症
 - t 血肌酸磷酸激酶升高：血肌酸磷酸激酶升高、血肌酸磷酸激酶MB升高

特定不良反应描述

眼部疾病

角膜疾病：共458例（93.5%）患者发生角膜疾病。181例（36.9%）患者发生 ≥ 3 级角膜疾病，其中3级179例（36.5%），4级2例（0.4%）。角膜疾病导致3例（0.6%）患者永久停药，112例（22.9%）患者剂量降低，144例（29.4%）患者暂停给药。至首次发生所有级的中位时间为22天（范围：1~139天），至首次发生 ≥ 3 级的中位时间为44天（范围：18~251天）。发生 ≥ 3 级角膜疾病且之后有眼科随访的患者中，173例（99.4%）恢复至 ≤ 2 级（2级可恢复给药），恢复的中位时间为19天（范围：3~178天）。

干眼症：共334例（68.2%）患者发生干眼症。168例（34.3%）患者发生 ≥ 3 级干眼症（均为3级）。干眼症导致1例（0.2%）患者永久停药，90例（18.4%）患者剂量降低，132例（26.9%）患者暂停给药。至首次发生所有级的中位时间为22

天（范围：1~765天），至首次发生 ≥ 3 级的中位时间为43天（范围：15~686天）。发生 ≥ 3 级干眼症且之后有眼科随访的患者中，162例（98.2%）恢复至 ≤ 2 级（2级可恢复给药），恢复的中位时间为17天（范围：2~178天）。

KL166-III-06研究对患者眼部不良反应导致的日常生活活动（工具性和自理性）影响进行了评估，在接受本品治疗并发生眼部不良反应的患者中，34例（18.7%）借助于工具性日常生活活动受影响，12例（6.6%）自理性日常生活活动受影响。

感觉减退

在接受本品治疗的患者中，共185例（37.8%）患者发生感觉减退，其中1级111例（22.7%），2级63例（12.9%），3级11例（2.2%）。感觉减退导致2例（0.4%）患者永久停药，33例（6.7%）患者剂量降低，66例（13.5%）患者暂停给药。至首次发生所有级的中位时间为96天（范围：1~371天），至首次发生 ≥ 2 级的中位时间为187天（范围：26~414天）。发生 ≥ 2 级感觉减退的患者中，52例（70.3%）恢复至 ≤ 1 级，恢复的中位时间为63.5天（范围：7~497天）。

输液相关反应

在接受本品治疗的患者中，共7例（1.4%）患者发生输液相关反应/超敏反应，其中1级2例（0.4%），2级3例（0.6%），3级2例（0.4%）。输液相关反应/超敏反应导致4例（0.8%）患者暂停给药，转归均为痊愈。

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博度曲妥珠单抗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461例可评价患者中，采用电化学发光法（ECL），测得用药前阴性且治疗期出现抗药抗体（ADA）阳性患者4例（0.9%），对这4例ADA阳性患者的血清进一步采用了基于竞争性配体结合的ECL方法进行中和抗体（NAb）检测，均为阴性。基于现有数据，尚不能判断抗博度曲妥珠单抗抗体的产生对本品药代动力学、安全性及有效性的影响。

【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】

眼部疾病

在接受本品治疗前和治疗期间推荐使用不含防腐剂的人工泪液（如0.1%玻璃酸钠滴眼液），每2~3小时1次。在开始本品治疗之前进行眼科检查，包括最佳矫正视力、角膜荧光素染色、裂隙灯检查和干眼症检查。前4次治疗前需进行上述常规眼科检查，并根据临床指征酌情增加其他检查项目。后续每次治疗前建议进行上述常规眼科检查，必要时根据临床指征增加眼科检查。

在治疗期间，如果患者出现 ≥ 2 级眼部不良反应，应至眼科就诊，以明确眼科的诊断。对于1级的眼部不良反应，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。如果患者出现干眼症或轻度角膜疾病，应在预防用药的基础上提高人工泪液使用频率至每1~2小时1次；如果患者出现中度或重度角膜疾病，应提高人工泪液使用频率并加用小牛血去蛋白提取物滴眼液，同时重度角膜疾病还可考虑使用角膜绷带镜。若发生3级眼部不良反应，应暂停给药直至恢复至 ≤ 2 级或治疗前水平并降低剂量，4级眼部不良反应需永久停药，并给予对症治疗（参见【用法用量】）。

感觉减退

治疗期间应关注患者是否有感觉减退的症状和体征新发或加重，必要时请神经专科医生进行鉴别诊断和治疗。若发生2级或3级感觉减退，应暂停给药直至恢复至 ≤ 1 级或治疗前水平并降低剂量，4级感觉减退需永久停药，并给予对症治疗（参见【用法用量】）。

输液相关反应

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。用药期间需密切观察临床症状和体征，包括寒战、发热、胸闷、瘙痒、皮疹、低血压和低氧血症等。发生2级输液相关反应/超敏反应者，可暂停给药，考虑使用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑降低滴速50%；输注速率降低50%后，后续输注须保持降低的输注速率用药并密切观察；发生3级及以上输液相关反应/超敏反应时，须立即停止输液并永久停药，并给予对症治疗。

胚胎-胎儿毒性

妊娠女性使用本品可能会导致胎儿损害。在曲妥珠单抗（一种HER2受体拮抗剂）上市后的使用中，有报道妊娠期间使用导致羊水过少的病例，表现为致死性肺发育不良、骨骼畸形和新生儿死亡。基于在动物中的发现及其作用机制，在对妊娠女性给药时，预计本品的微管抑制剂成分（Duo-5）可导致胚胎-胎儿损害（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

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9个月内发生妊娠，建议密切监测（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品可能出现视物模糊、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

妊娠女性使用本品可能会对胎儿造成伤害。尚无妊娠女性使用本品的临床数据。上市后已报告过在妊娠期间使用曲妥珠单抗（一种HER2受体拮抗剂）导致羊水过少的病例，表现为致死性肺发育不良、骨骼畸形和新生儿死亡。基于其作用机制，在对妊娠女性给药时，预计本品的微管抑制剂成分（Duo-5）可导致胚胎-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9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9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9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。

基于动物毒性研究结果，本品可能会损伤人的生育力（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与有效性。

【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15.1%，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。建议老年患者应在医师指导下使用。

【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，Duo-5 未抑制或诱导 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6 在内的 CYP450 酶，未抑制 BCRP、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 在内的转运蛋白。本品临床暴露量水平远低于对 CYP3A4 酶存在抑制作用的 IC₅₀ 浓度水平 1.89 μM。提示本品影响其他联合使用药品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，Duo-5 主要经 CYP3A 代谢，是外排转运体 P-gp 的底物，与强效 CYP3A4 抑制剂或 P-gp 抑制剂伴随使用可能会增加 Duo-5 的暴露量。但目前尚未观察到 Duo-5 的暴露参数与安全性风险升高存在明显的相关性。

【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4.8 mg/kg q3w给药方案下，结合型抗体、总抗和Duo-5的平均峰浓度对应的 $\Delta QTcF$ 平均值的90%置信区间上限分别为3.22 ms、4.65 ms和-1.40 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

本品的药代动力学数据来自于6项临床研究的539例晚期恶性肿瘤患者的群体药代动力学分析，以及234例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型药代动力学分析。在KL166-I-01-CTP研究中评估了110例晚期实体瘤患者使用不同剂量的本品（剂量范围0.3~6.0 mg/kg，每3周1次）的药代动力学特征，结果显示单次静脉输注本品后，在0.3~6.0 mg/kg剂量范围内，药物暴露量（峰浓度 C_{max} 和药时曲线下面积AUC）随给药剂量增加而增加，在3.6~6.0 mg/kg剂量范围内呈近似比例的增加。经每3周1次、连续5次给药达稳态后，群体药代动力学模型模拟得到结合型抗体和游离Duo-5的蓄积因子 $R_{ac}(C_{max})$ 和 $R_{ac}(AUC)$ 几何均值在1.03~2.32范围内，未见多次给药后结合型抗体和游离Duo-5存在明显的蓄积。本品的药代动力学结果汇总如下。

吸收

本品通过静脉输注给药，尚未进行其他给药途径的研究。静脉输注给药后，血清中药物浓度迅速升高，结合型抗体与总抗约在输注结束后2小时达峰，游离Duo-5约在输注结束后2天达峰。结合型抗体、总抗与游离Duo-5在人体内峰浓度呈现剂量依赖性。

分布

基于群体药代动力学模型估计，结合型抗体的中央室分布容积为3.88 L，游离Duo-5的中央室分布容积为237 L。

代谢

预期抗HER2单克隆抗体会降解为小分子肽和氨基酸。体外代谢研究结果表明，Duo-5主要经CYP3A代谢。

消除

基于群体药代动力学模型估计，结合型抗体的平均清除率和平均半衰期分别

为16.5 ml/h和9.3天，游离Duo-5的中央室清除率和平均半衰期分别为6220 ml/h和14.9天。

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。

老年患者

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】

HER2阳性乳腺癌

KL166-III-06 研究为一项随机、对照、开放性、多中心III期研究，评估了本品对比恩美曲妥珠单抗用于治疗 HER2 阳性不可切除或转移性乳腺癌患者的有效性和安全性。入组的患者均为经病理组织学和/或细胞学确诊的、中心实验室确认为 HER2 阳性的不可切除或转移性乳腺癌患者。针对不可切除或转移性阶段接受含曲妥珠单抗的方案后疾病进展，或在（新）辅助治疗（曲妥珠单抗为基础）期间或结束后 12 个月内疾病进展或复发，且既往曾接受过紫杉类治疗。HER2 阳性定义为免疫组化（IHC）为 2+且经荧光原位杂交技术（FISH）确认阳性，或免疫组化为 3+。

总计 359 例患者以不可切除或转移性阶段接受的抗 HER2 治疗数（1 vs. ≥ 2 ）、伴随内脏转移（是 vs. 否）、接受过帕妥珠单抗治疗（是 vs. 否）为随机分层因素，

按照 1:1 随机接受博度曲妥珠单抗 4.8 mg/kg(n=181)或恩美曲妥珠单抗 3.6 mg/kg (n=178)，每 3 周 1 次。研究治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

本研究的主要疗效终点是由盲态独立中心评估（BICR）参照 RECIST v1.1 评估的无进展生存期（PFS），次要疗效终点包括客观缓解率（ORR）和总生存期（OS）等。

患者中位年龄为 55 岁（范围：23~75 岁），99.7%为女性，所有患者的 ECOG 评分均为 0 分（37.0%）或 1 分（63.0%）。73.8%的患者存在内脏转移。46.2%的患者针对不可切除或转移性阶段既往接受一种抗 HER2 治疗，53.8%的患者既往接受二种及以上的抗 HER2 治疗；46.0%的患者既往接受过帕妥珠单抗，56.3%的患者既往接受过吡咯替尼。

意向性分析人群中，相比于恩美曲妥珠单抗组，博度曲妥珠单抗组的 PFS 显示出具有统计学意义的显著改善（p 值<0.0001），HR 为 0.37（95% CI: 0.26, 0.50），发生疾病进展或死亡的风险降低 63.0%。

研究有效性结果见表 4 和图 1。

表 4 KL166-III-06 研究主要有效性结果（BICR 评估，参照 RECIST v1.1，意向性分析集）

有效性结果	博度曲妥珠单抗 (N=181)	恩美曲妥珠单抗 (N=178)
无进展生存期（PFS）		
事件，n（%）	59（32.6%）	114（64.0%）
中位值（95% CI）（月）	9.8（8.4，NE）	4.4（4.1，5.7）
风险比†（95% CI）	0.37（0.26，0.50）	
p 值†	<0.0001	
总生存期（OS）*		
事件，n（%）	6（3.3%）	12（6.7%）
中位值（95% CI）（月）	NR（NE，NE）	NR（NE，NE）
风险比†（95% CI）	0.45（0.17，1.19）	
客观缓解率（ORR）		
ORR，n（%）	136（75.1%）	94（52.8%）
（95% CI）‡	（68.2，81.3）	（45.2，60.3）
组间差值（%，95% CI）‡	22.2（12.6，31.9）	

CI=置信区间，NR=未达到，NE=无法评估。

数据截止日期：2024年09月04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 CMH 法计算组间差值及其 95%置信区间。

* 截至数据截止日期，OS 数据尚未成熟。

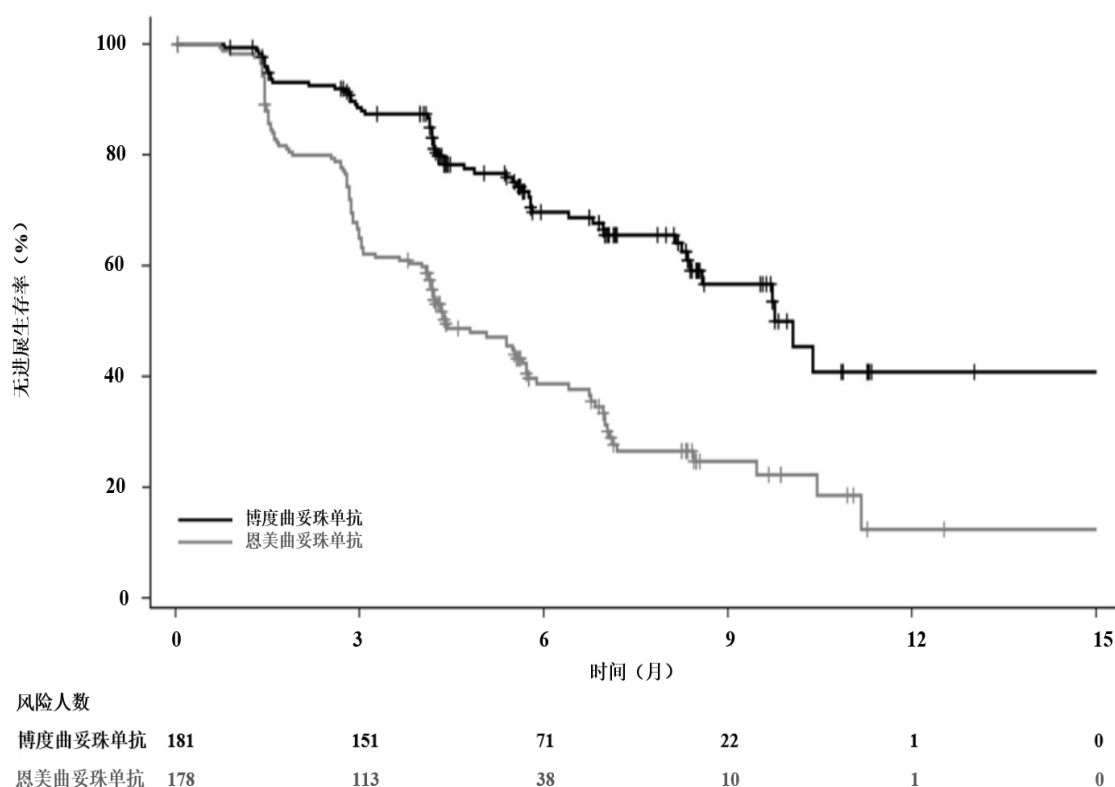


图1 基于BICR评估的无进展生存期的Kaplan-Meier图（KL166-III-06研究，意向性分析集）

相比于恩美曲妥珠单抗，本品在预先设定的各亚组中均观察到相似的PFS获益，包括既往接受抗HER2治疗线数、既往接受帕妥珠单抗治疗、既往接受吡咯替尼治疗和伴随内脏转移等。

【药理毒理】

药理作用

博度曲妥珠单抗是一种靶向HER2的抗体偶联药物（ADC），由重组的人源化抗HER2单克隆抗体通过连接子与微管抑制剂Duostatin-5偶联而成。博度曲妥珠单抗的抗体部分结合细胞表面HER2后，ADC复合物经细胞内吞，连接子经酶切后释放出微管抑制剂Duostatin-5，破坏细胞内微管网络，导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡。此外，体外研究显示，博度曲妥珠单抗可抑制HER2受体信号，并具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用。

毒理研究

遗传毒性

博度曲妥珠单抗的小分子部分为微管抑制剂Duostatin-5。Duostatin-5的体外

Ames试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验结果为阴性，大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性。

生殖毒性

博度曲妥珠单抗尚未开展生殖毒性研究。大鼠14周重复给药毒性试验中，每3周1次静脉给予博度曲妥珠单抗，给药剂量 ≥ 6 mg/kg（以暴露量计，约为临床推荐剂量的0.36~1.10倍）时，可见睾丸萎缩/仅存睾丸支持细胞的生精小管、间质水肿，附睾管腔内无精子/细胞碎片增多，乳腺腺泡萎缩，8周恢复期后未见完全恢复。小分子部分Duostatin-5的大鼠及食蟹猴重复给药毒性试验中可见生殖系统毒性，表现为大鼠睾丸萎缩/仅存睾丸支持细胞的生精小管、间质水肿或生精细胞变性/坏死，附睾管腔内无精子/细胞碎片增多、乳腺腺泡萎缩，8周恢复期后未见完全恢复；猴死亡动物的睾丸生精细胞单细胞坏死、脱落。小分子部分Duostatin-5为微管抑制剂，可导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡，遗传毒性呈阳性，推测其具有潜在胚胎毒性和致畸性。

致癌性

博度曲妥珠单抗或Duostatin-5尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

于2-8℃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，1瓶/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

药品注册标准：YBS00792025

【批准文号】

国药准字：待批准后补充。

【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

售后咨询专线：400-688-7002

药物警戒专线：400-688-7002

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