

核准日期:

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】

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。

【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）。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

剂量降低方案	剂量水平
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）
<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
血液学毒性*	<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，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 <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）

不良反应	剂量调整
4 级血液学毒性	<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 级口腔黏膜炎†	<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>
非血液学毒性 3 级口腔黏膜炎	<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 1 mg/kg（如果已经充分使用预防和辅助性用药） <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（如果已经充分使用预防和辅助性用药）
3 级皮疹	<p>首次出现：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暂停给药待毒性恢复至≤2 级；按原计划给药，剂量不变 <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（如果已经充分使用预防和辅助性用药）
3 级其他非血液学毒性	<p>首次出现：</p>

不良反应	剂量调整
‡	<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： • 暂停给药待毒性恢复至≤2级，剂量下调1 mg/kg
4级非血液学毒性	首次出现： <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 或永久停药 再次出现： <ul style="list-style-type: none"> • 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）。

* 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≤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，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】）
- 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556例接受本品单药5 mg/kg及以上每2周1次治疗的患者，剂量组包括：5 mg/kg（544例）、5.5 mg/kg（5例）、6 mg/kg（7例）；肿瘤类型包括：三阴性乳腺癌（N=170）、非小细胞肺癌（N=144）、卵巢上皮癌（N=45）、其他乳腺癌（N=47）、胃癌（N=39）、小细胞肺癌（N=35）、鼻咽癌（N=30）、尿路上皮癌（N=22）、子宫内膜癌（N=17）、头颈鳞状细胞癌（N=6）、胰腺癌（N=1）。本品的中位药物暴露时间为3.1个月（范围：0.5-22.8个月），99例（17.8%）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

白降低（77.5%）、白细胞计数降低（64.9%）、中性粒细胞计数降低（61.7%）、口腔黏膜炎（52.2%）、皮疹（37.1%）、血小板计数降低（35.3%）、脱发（30.8%）和恶心（30.6%）。最常见（≥5%）的≥3级不良反应为中性粒细胞计数降低（30.9%）、血红蛋白降低（22.7%）、白细胞计数降低（21.4%）、口腔黏膜炎（10.3%）和血小板计数降低（9.7%）。

局部晚期或转移性三阴性乳腺癌

一项在既往至少接受过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中开展的随机、开放性、多中心III期临床研究（SKB264-III-03），患者随机（1:1）接受本品治疗或研究者选择化疗见【临床试验】。130例患者接受了5 mg/kg每2周1次的本品治疗，对于接受本品治疗的患者，中位药物暴露时间为3.5个月（范围：0.5-10.1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（80.0%）、白细胞计数降低（73.8%）、中性粒细胞计数降低（73.8%）、口腔黏膜炎（54.6%）、血小板计数降低（40.8%）、恶心（35.4%）和皮疹（33.8%）。最常见（≥5%）的≥3级不良反应为中性粒细胞计数降低（32.3%）、血红蛋白降低（27.7%）、白细胞计数降低（25.4%）、血小板计数降低（12.3%）、口腔黏膜炎（10.8%）和淋巴细胞计数降低（6.9%）。

接受本品治疗的患者中，17.7%发生严重不良反应，发生率≥2%的包括中性粒细胞计数降低（8.5%）、白细胞计数降低（7.7%）、血红蛋白降低（6.2%）、血小板计数降低（5.4%）和口腔黏膜炎（3.8%）。

1.5%的患者发生导致本品永久停药的不良反应，其中单个发生率均小于1%。24.6%的患者发生导致本品降低剂量的不良反应，发生率≥2%的包括血红蛋白降低（13.8%）、口腔黏膜炎（6.9%）、中性粒细胞计数降低（3.1%）和血小板计数降低（2.3%）。50.0%的患者发生导致本品暂停给药的不良反应，发生率≥5%的包括中性粒细胞计数降低（19.2%）、白细胞计数降低（18.5%）、血红蛋白降低（13.8%）、口腔黏膜炎（10.8%）和血小板计数降低（9.2%）。

表3和表4分别汇总了SKB264-III-03研究中接受本品治疗的患者中发生率≥5%的不良反应和实验室检查异常。

表3 局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者发生率≥5%的不良反应（SKB264-III-03研究）

首选术语†	芦康沙妥珠单抗 (N=130)		研究者选择化疗* (N=132)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
各类检查				
体重降低	19.2	0	8.3	0
胃肠系统疾病				
口腔黏膜炎 ^a	54.6	10.8	5.3	0.8
恶心	35.4	0	18.9	0
呕吐 ^b	25.4	0	13.6	0
便秘	15.4	0	9.8	0
腹泻	10.0	0	3.0	0
腹痛 ^c	7.7	0	3.0	0
口咽疼痛 ^d	6.2	0	2.3	0
代谢及营养类疾病				
低蛋白血症 ^e	19.2	1.5	19.7	0
食欲减退	17.7	0	9.8	0
高脂血症 ^f	13.1	0.8	15.2	0.8
低钾血症 ^g	11.5	3.1	14.4	0
高尿酸血症 ^h	10.0	0	13.6	0
低钠血症	9.2	0.8	11.4	0
高血糖症 ⁱ	8.5	0	18.9	0
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^j	33.8	3.8	0	0
脱发	26.2	0	10.6	0
色素沉着障碍 ^k	13.1	0	0	0
瘙痒 ^l	6.2	0.8	0.8	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力 ^m	21.5	1.5	9.8	0.8
发热	6.2	0	6.8	0
感染及侵染类疾病				
尿路感染 ⁿ	18.5	0	10.6	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽 ^o	10.8	0	1.5	0
肾脏及泌尿系统疾病				
蛋白尿 ^p	5.4	0	5.3	0

首选术语†	芦康沙妥珠单抗 (N=130)		研究者选择化疗* (N=132)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)

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）。数据截止日期为2023年6月21日。

血液及淋巴系统疾病系统器官分类（SOC）项下贫血/血红蛋白降低和各类检查SOC项下有关实验室检查值异常反映在表4，汇总了SKB264-III-03研究中接受本品治疗的患者中发生率≥5%的实验室检查异常。

*研究者选择化疗包括以下单药治疗之一：艾立布林（n=88）、卡培他滨（n=4）、吉西他滨（n=20），或长春瑞滨（n=20）。

†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 口腔黏膜炎：口腔黏膜炎、口腔溃疡、阿弗他溃疡
- b 呕吐：呕吐、干呕
- c 腹痛：上腹痛、下腹痛、腹痛、腹部不适
- d 口咽疼痛：口咽疼痛、口咽不适感、口腔疼痛
- e 低蛋白血症：低蛋白血症、低白蛋白血症、血白蛋白降低
- f 高脂血症：高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、血胆固醇升高
- g 低钾血症：低钾血症、血钾降低
- h 高尿酸血症：高尿酸血症、血尿酸升高
- i 高血糖症：高血糖症、血葡萄糖升高
- j 皮疹：皮疹、湿疹、斑丘疹、荨麻疹、药疹、丘疹、瘙痒性皮疹、红斑性发疹、红斑、脓疱疹
- k 色素沉着障碍：色素沉着障碍、皮肤色素沉着过度、皮肤变色、指甲色素沉着、粘膜色素沉着、指甲变色、舌变色
- l 瘙痒：瘙痒、过敏性瘙痒、生殖器瘙痒
- m 乏力：乏力、疲劳、不适、难受
- n 尿路感染：尿路感染、无症状性菌尿、尿道炎
- o 咳嗽：咳嗽、咳痰
- p 蛋白尿：蛋白尿、白蛋白尿、尿白蛋白、尿白蛋白阳性、尿蛋白检出

表4 局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者发生率≥5%的实验室检查异常（SKB264-III-03研究）

实验室检查异常†	芦康沙妥珠单抗 (N=130)		研究者选择化疗 (N=132)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
血常规				
血红蛋白降低 ^a	80.0	27.7	55.3	6.8
白细胞计数降低 ^b	73.8	25.4	76.5	36.4
中性粒细胞计数降低 ^c	73.8	32.3	74.2	47.0
血小板计数降低 ^d	40.8	12.3	25.8	3.8
淋巴细胞计数降低 ^e	19.2	6.9	21.2	6.1
血生化				
丙氨酸氨基转移酶升高	24.6	0.8	35.6	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	17.7	2.3	47.7	0
血乳酸脱氢酶升高	10.8	0	15.9	0
γ-谷氨酰转移酶升高	9.2	0.8	27.3	3.8
血碱性磷酸酶升高	8.5	0	14.4	0

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）。数据截止日期为2023年6月21日。

†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 血红蛋白降低：血红蛋白降低、贫血、缺铁性贫血、红细胞计数下降
- b 白细胞计数降低：白细胞计数降低、白细胞减少症
- c 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
- d 血小板计数降低：血小板计数降低、血小板减少症
- e 淋巴细胞计数降低：淋巴细胞计数降低、淋巴细胞减少症

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483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99例（20.5%）基线阴性的患者检测到治疗后出现ADA。基于现有数据，尚不能判断抗芦康沙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】

中性粒细胞减少症

在接受本品治疗的患者中，共343例(61.7%)患者发生中性粒细胞计数降低，173例(31.1%)患者发生≥3级中性粒细胞计数降低(包括1.1%的发热性中性粒细胞减少症)，其中3级100例(18.0%)，4级73例(13.1%)。至首次发生≥3级中性粒细胞计数降低的中位时间为18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1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290例(52.2%)患者发生口腔黏膜炎，57例(10.3%)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26天，恢复至2级的中位时间为11天，恢复至1级的中位时间为17天。口腔黏膜炎导致1例(0.2%)患者永久停药。

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】)。

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17例(3.1%)患者发生输液相关反应/超敏反应，其中1级7例(1.3%)，2级4例(0.7%)，3级

3例(0.5%，均为超敏反应)，4级2例(0.4%，均为2例过敏性休克)，5级1例(0.2%，为过敏性休克)。输液相关反应/超敏反应导致9例(1.6%)患者暂停给药，4例(0.7%)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未次给药后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岁老年患者占有患者数的17.3%，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 IC₅₀ 值 5 μM，以及对 CYP1A2 酶存在诱导作用的浓度水平 10 μM。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592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3.15 L，游离KL610023的中央室表观分布容积为5.33 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53.2 ml/h和33.5小时，总抗的清除率和平均半衰期为40.4 ml/h和79.4小时。游离KL610023的平均半衰期为41.6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】

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 5。

表 5 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		
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。

有效性结果	芦康沙妥珠单抗 (N=128)	单药化疗 (N=130)
-------	--------------------	-----------------

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。

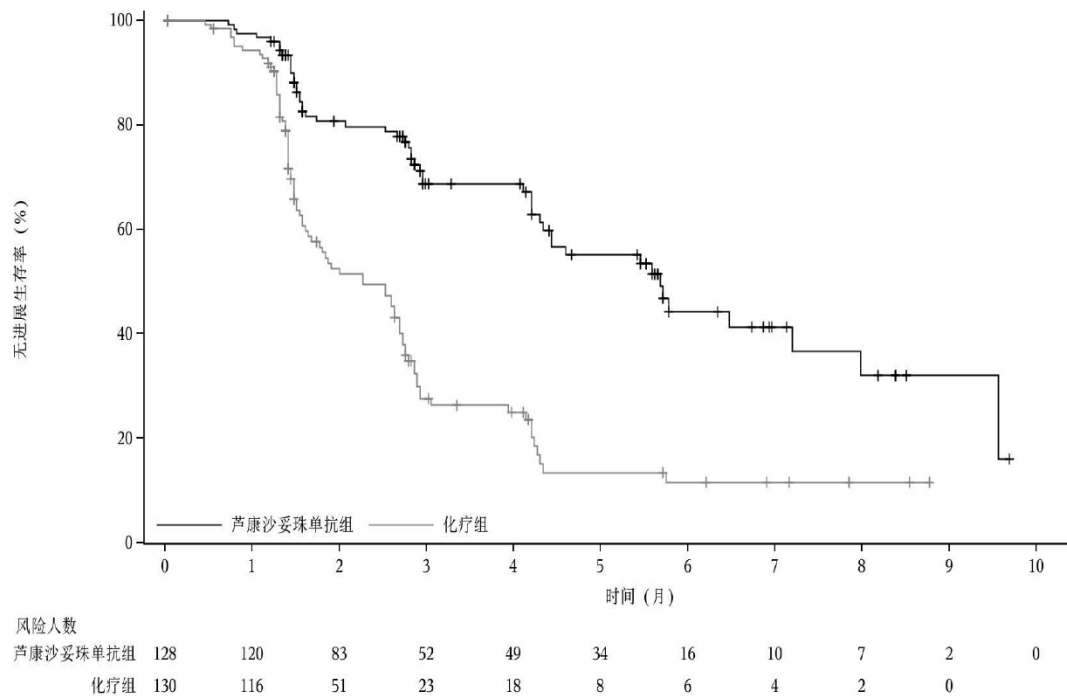


图 1 由 IRC 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SKB264-III-03 研究, 意向性分析集)

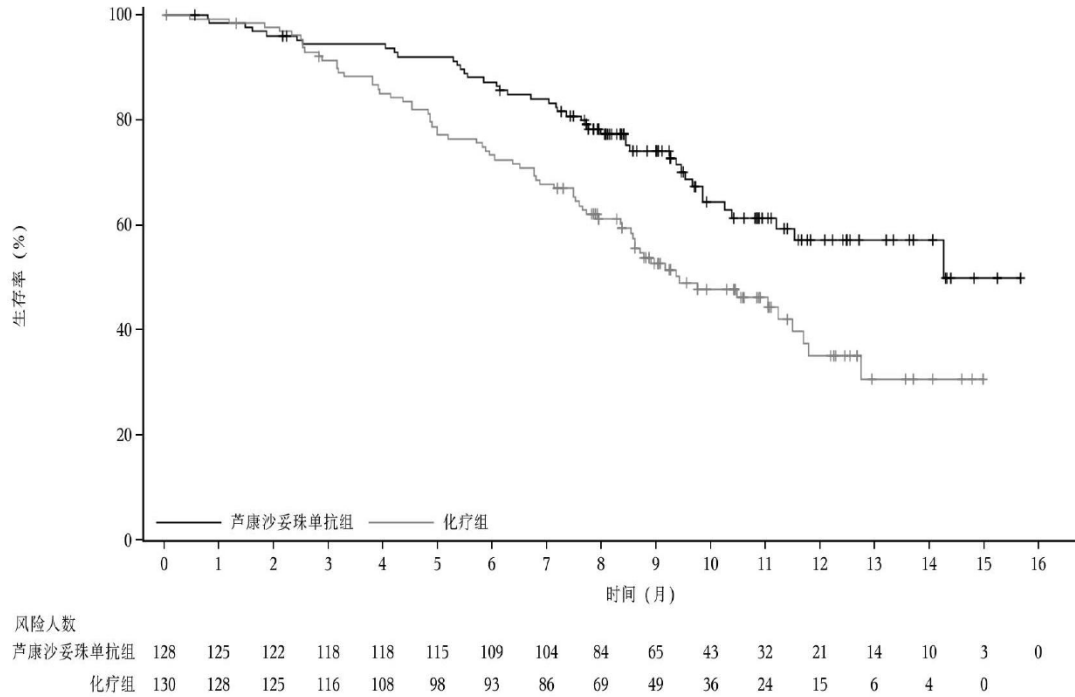


图 2 OS 的 Kaplan-Meier 曲线 (SKB264-III-03 研究, 意向性分析集)

【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 $\geq 15\text{mg/kg}$ (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 $\geq 50\text{mg/kg}$ （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 $\geq 25\mu\text{g/kg}$ （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 $\geq 50\mu\text{g/kg}$ （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2~8℃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、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：

【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