

核准日期：2023 年 01 月 10 日

修订日期：

注射用维泊妥珠单抗说明书

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：注射用维泊妥珠单抗

商品名称：中文：优罗华®；英文：Polivy®

英文名称：Polatuzumab Vedotin for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Weibotuo zhu Dankang

【成份】

活性成份：维泊妥珠单抗

维泊妥珠单抗系由通过中国仓鼠卵巢（CHO）细胞表达制备的人源化免疫球蛋白 G1（IgG1）抗 CD79b 单克隆抗体和单甲基澳瑞他汀 E（MMAE）经连接子马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧羰基（mc-vc-PAB）偶联而成。

本品含辅料琥珀酸、氢氧化钠、蔗糖和聚山梨酯 20。

【性状】

本品为白色至灰白色冻干粉饼。

【适应症】

本品联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松适用于治疗既往未经治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）成人患者。

本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗适用于不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）成人患者。

基于完全缓解率和缓解持续时间附条件批准复发或难治性 DLBCL 适应症。

【规格】

冻干剂型：30mg/瓶，140mg/瓶

【用法用量】

一般信息

本品为静脉输注。不能采用静脉内推注或快速注射（Bolus）。

使用任何其他生物制品替代本品前需征得处方医生的同意。

为防止用药错误，在本品配制和给药过程中务必核实药瓶标签。

本品为细胞毒性药物，只能在具备癌症患者治疗经验的专业医疗人员的监督下给药。必须在专业医疗人员的监督下，采用无菌操作技术复溶和稀释本品。应采用配有无菌、无热原、低蛋白结合力的管内或附加过滤器（0.2 或 0.22 μm 孔径）和导管的专用输液管进行静脉输注（见【用法用量】特殊使用、操作和丢弃说明）。

推荐剂量

既往未经治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤患者：

本品的推荐剂量为 1.8 mg/kg。静脉输注给药，每 21 天（1 个周期）给药一次，与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松（R-CHP）联合给药 6 个周期（见【临床试验】）。在每个周期的第 1 天，先给予泼尼松，之后可以任意顺序给予本品、利妥昔单抗、环磷酰胺和多柔比星，泼尼松在每个周期的第 1~5 日给予。第 7 和 8 周期进行利妥昔单抗单药治疗。关于利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星或泼尼松的信息，请参阅其各自的说明书。

复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者：

本品的推荐剂量为 1.8 mg/kg。静脉输注给药，每 21 天（1 个周期）给药一次，与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合给药 6 个周期。在每个周期的第 1 天，可按任意顺序输注本品、苯达莫司汀和利妥昔单抗。联合方案中，苯达莫司汀的推荐剂量为每个周期的第 1 天和第 2 天 90 mg/m²/天，利妥昔单抗的推荐剂量为每个周期的第 1 天 375 mg/m²（见【临床试验】），利妥昔单抗或苯达莫司汀的其他药品信息请参阅各自说明书相关内容。

既往未经治疗和复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者：

如果未给输注前用药，应在输注本品至少 30 分钟之前，先给予患者抗组胺药和退热药。维泊妥珠单抗首次给药时采用 90 分钟静脉输注给药。应在输注期间和完成首次给药后至少 90 分钟期间监测患者是否发生输液相关反应。如果之前输注时对本品的耐受良好，在后续给药时可以采用 30 分钟输注给药，并且在输注期间和输注完成后至少 30 分钟期间对患者进行监测。

延迟或遗漏给药

如果在规定日期漏用了本品，应尽快给药，并调整给药时间表，以保持 21 天给药间隔。

剂量调整

如果患者出现输液相关反应，应下调输注速率或中断输注。如果患者出现危及生命的反应，立即并永久停用本品。

本品用于治疗既往未经治疗和复发或难治性的 DLBCL 患者时可能存在不同的剂量调整（见表 1 和表 2）。

对于出现周围神经病的剂量调整方案见表 1。

表 1 出现周围神经病时的维泊妥珠单抗剂量调整方案

适应症	任何周期第1天的严重程度	剂量调整
既往未经治疗的DLBCL	2级 ^a	<p>感觉神经病：</p> <ul style="list-style-type: none"> 将本品下调至1.4 mg/kg。 如果2级持续存在或在随后治疗周期的第1天复发，则将本品下调至1.0 mg/kg。 如果已经达到1.0 mg/kg并且在随后治疗周期的第1天出现2级，则停用本品。 <p>运动神经病：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药，直至不良反应改善至≤1级。 在下一个周期以1.4 mg/kg重新开始给予本品。 如果已达到1.4 mg/kg并且在随后治疗周期的第1天出现2级，则暂停本品给药，直至改善至≤1级。以1.0 mg/kg重新开始给予本品。 如果已达到1.0 mg/kg并且在随后治疗周期的第1天出现2级，则停用本品。 <p>如果同时发生感觉和运动神经病，请遵守上述最严格的限制建议。</p>
	3级 ^a	<p>感觉神经病：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药，直至改善至 ≤2级。 将本品下调至1.4 mg/kg。 如果已达到1.4 mg/kg，则将本品下调至1.0 mg/kg。如果已达到1.0 mg/kg，则停用本品。 <p>运动神经病：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药，直至改善 ≤1级。 在下一个周期以1.4 mg/kg重新开始给予本品。 如果已达到1.4 mg/kg并且出现2~3级，则暂停本品给药，直至改善至 ≤1级。以1.0 mg/kg重新开始给予本品。 如果已达到1.0 mg/kg并且出现2~3级，则停用本品。 <p>如果同时发生感觉和运动神经病，请遵守上述最严格的限制建议。</p>
	4级	停用本品。
复发或难治性DLBCL	2~3级	<p>暂停本品给药，直至不良反应改善至≤1级。</p> <p>如果在下一周期计划日期的第14天或之前恢复至≤1级，永久下调至1.4 mg/kg剂量并重新开始治疗。</p> <p>如果之前已将剂量下调至1.4 mg/kg，则停用本品。</p> <p>如果在下一周期计划日期的第14天或之前未恢复至≤1级，则停用本品。</p>
	4级	停用本品。

^a 可继续给予 R-CHP。

对于出现骨髓抑制时的剂量调整方案见表 2。

表 2 出现骨髓抑制时维泊妥单抗、化疗与利妥昔单抗的剂量调整方案

适应症	任何周期第1天的严重程度	剂量调整
既往未经治疗的DLBCL	3~4级中性粒细胞减少症	<p>暂停所有治疗，直至中性粒细胞恢复至$> 1000/\mu\text{L}$。</p> <p>如果中性粒细胞在下一周期计划日期的第7天或之前恢复至$> 1000/\mu\text{L}$，则重新开始所有治疗，无需额外下调剂量。</p> <p>如果在下一周期计划日期的第7天后中性粒细胞恢复至$1000/\mu\text{L}$：</p> <ul style="list-style-type: none"> 重新开始所有治疗，环磷酰胺和/或多柔比星剂量下调25~50% 如果环磷酰胺和/或多柔比星已经下调了25%，考虑将一种或两种药物下调至50%
	3~4级血小板减少症	<p>暂停所有治疗，直至血小板恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$。</p> <p>如果血小板在下一周期计划日期的第7天或之前恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$，则重新开始所有治疗，无需额外下调剂量。如果血小板在下一周期计划日期的第7天之后恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$：</p> <ul style="list-style-type: none"> 重新开始所有治疗，环磷酰胺和/或多柔比星剂量下调25~50% 如果环磷酰胺和/或多柔比星已经下调了25%，考虑将一种或两种药物下调至50%
复发或难治性DLBCL	3~4级中性粒细胞减少症 ^a	<p>暂停所有治疗，直至中性粒细胞恢复至$> 1000/\mu\text{L}$。</p> <p>如果中性粒细胞在下一周期计划日期的第7天或之前恢复至$> 1000/\mu\text{L}$，则重新开始所有治疗，无需额外下调剂量。如果在下一周期计划日期的第7天后中性粒细胞恢复至$> 1000/\mu\text{L}$：</p> <ul style="list-style-type: none"> 重新开始所有治疗，苯达莫司汀剂量从$90 \text{ mg}/\text{m}^2$下调至$70 \text{ mg}/\text{m}^2$或从$70 \text{ mg}/\text{m}^2$下调至$50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 如果苯达莫司汀的剂量已下调至$50 \text{ mg}/\text{m}^2$，则终止所有治疗
	3~4级血小板减少症 ^a	<p>暂停所有治疗，直至血小板恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$。</p> <p>如果血小板在下一周期计划日期的第7天或之前恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$，则重新开始所有治疗，无需额外下调剂量。</p> <p>如果血小板在下一周期计划日期的第7天之后恢复至$> 75,000/\mu\text{L}$：</p> <ul style="list-style-type: none"> 重新开始所有治疗，苯达莫司汀剂量从$90 \text{ mg}/\text{m}^2$下调至$70 \text{ mg}/\text{m}^2$或从$70 \text{ mg}/\text{m}^2$下调至$50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 如果苯达莫司汀的剂量已下调至$50 \text{ mg}/\text{m}^2$，则终止所有治疗

^a如果主要原因是由于淋巴瘤，可无需下调苯达莫司汀的剂量。

对于出现输液相关反应时的剂量调整方案见下表 3。

表3 出现输液相关反应（IRR）时的维泊妥珠单抗剂量调整方案

适应症	任何周期第1天的严重程度	剂量调整
既往未经治疗的 DLBCL；复发或难治性 DLBCL	1~3级	中断本品输注并给予支持性治疗。 对于首次发生3级哮喘、支气管痉挛或全身性荨麻疹的情况，永久停用本品。 对于复发的2级哮喘或荨麻疹或复发的任何3级症状，永久停用本品。 除上述情况外，可以在症状完全消退时，按照中断前所达到速率的50%重新开始输注。在无输注相关症状的情况下，可每30分钟以50 mg/小时的增量递增输注速率。 对于下一个周期，本品的输注持续时间需在90分钟以上。如果未发生输液相关反应，后续输注持续时间可在30分钟以上。所有周期均给予输注前用药。
	4级	立即停止输注本品。 给予支持性治疗。 永久停用本品。

特殊用药说明

肝功能损害

轻度肝功能损害[总胆红素大于 ULN 且小于或等于 $1.5 \times ULN$ 或天冬氨酸转氨酶（AST）大于 ULN]患者无需调整本品的剂量。尚未对维泊妥珠单抗在 $AST > 2.5 \times ULN$ 、 $ALT > 2.5 \times ULN$ 或总胆红素 $> 1.5 \times ULN$ 的患者中的安全性和有效性进行专门的研究，这些患者的 MMAE 暴露量很可能增加。中度或重度肝功能损害（总胆红素大于 $1.5 \times$ 正常值上限[ULN]）患者不宜使用本品。（见【临床药理】特殊人群中的药代动力学）。

肾功能损害

肌酐清除率（CrCL） ≥ 30 mL/min 的患者无需调整本品剂量。尚未对维泊妥珠单抗在 $CrCL < 30$ mL/min 患者中的安全性和有效性进行专门研究。尚未确定本品在 $CrCL < 30$ mL/min 患者中的推荐剂量（见【临床药理】特殊人群中的药

代动力学)。

老年人

老年患者无需进行剂量调整（见【老年用药】和【临床药理】特殊人群中的药代动力学）。

儿童

尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。

特殊使用、操作和丢弃说明

给药前，必须由专业医疗人员使用无菌注射用水复溶维泊妥珠单抗，并注入含有0.9%氯化钠、或0.45%氯化钠或5%葡萄糖的输液袋中稀释。

复溶和稀释维泊妥珠单抗时采用无菌操作技术。应按照适当的操作程序配制抗肿瘤药物。

复溶及稀释后溶液不含防腐剂，仅供单次使用。应丢弃剩余部分。

必须使用配备无菌、无热原、低蛋白结合力的管内或附加过滤器（0.2 或 0.22 μm 孔径）和导管的专用输液管进行静脉输注。

复溶

1. 使用无菌注射器，将 1.8 mL 无菌注射用水缓慢注入维泊妥珠单抗 30 mg 规格瓶中，或将 7.2 mL 无菌注射用水缓慢注入维泊妥珠单抗 140 mg 规格瓶中，制得含维泊妥珠单抗 20 mg/mL 的单次使用溶液。注入无菌注射用水时，将其引向瓶壁，并沿瓶壁流下，避免无菌用水直接落在冻干块状物上。
2. 轻轻旋动小瓶，直至完全溶解。请勿振摇。
3. 观察复溶溶液是否变色和存在微粒物。复溶溶液应呈无色至浅棕色、澄清至略带乳光且无可见颗粒物。如果复溶溶液变色、浑浊或存在可见颗粒物，请勿使用。请勿冷冻或直接暴露于阳光下。
4. 如需要，未使用的复溶溶液在稀释前可在 2°C~8°C 下冷藏保存最长达 48 小时，或在 9°C~25°C 下保存最长 8 小时。如果稀释前累计保存时间超过 48 小时，则应丢弃。

稀释

1. 必须在含有 0.9%氯化钠、或 0.45%氯化钠或 5%葡萄糖的输液袋中稀释维泊妥珠单抗至最终浓度 0.72~2.7 mg/mL，输液袋的最小体积为 50 mL。
2. 根据所需剂量确定 20 mg/mL 复溶溶液的体积：

$$\text{体积} = \frac{\text{维泊妥珠单抗的剂量 (1.8 或 1.4 mg/kg)} \times \text{患者体重 (kg)}}{\text{复溶后的小瓶浓度 (20 mg/mL)}}$$

3. 使用无菌注射器从本品药瓶中抽取所需体积的复溶溶液，并在输液袋中稀释。丢弃瓶中剩余未使用液体。
4. 轻轻上下反转输液袋混匀药液。请勿振摇。
5. 检查输液袋中是否存在颗粒物，如有则丢弃。
6. 如果不立即使用，请按照表 4 的规定保存稀释后的输注溶液。如果保存时间超过规定的时限，则应丢弃。请勿冷冻或直接暴露于阳光下。

表 4 稀释后的输注溶液的保存时限

用于制备输注溶液的稀释剂	稀释后的输注溶液的保存时限*
0.9%氯化钠	2°C~8°C下最长 36 小时，9°C~25°C下最长 4 小时
0.45%氯化钠	2°C~8°C下最长 18 小时，9°C~25°C下最长 4 小时
5%葡萄糖	2°C~8°C下最长 36 小时，9°C~25°C下最长 6 小时

*为确保产品的稳定性，请勿超过规定的保存时限。

7. 避免运输配制完毕的输注溶液，因为搅拌应力可能导致药物聚集。如果计划运输配制完毕的输注溶液，需排出输液袋中的空气，并将运输时间限制在 9°C~25°C下 30 分钟或在 2°C~8°C下 24 小时。稀释后的输注溶液的保存加运输时间总和不应超过表 4 规定的保存时限。如果排出空气，则需要配备带排气针的输液器，以确保输注期间准确给药。

配伍禁忌

- 请勿将本品与其他药品混合或通过同一输液管给药。
- 未观察到本品与输液袋之间存在不相容性，输液袋的药液接触材料为聚氯乙烯 (PVC) 或聚烯烃 (PO)，例如聚乙烯 (PE) 和聚丙烯 (PP)。此外，

亦未观察到维泊妥珠单抗与输液器或输注辅助装置间的不相容性，输液器或输注辅助装置的药液接触材料有 PVC、PE、聚氨酯（PU）、聚丁二烯（PBD）、丙烯腈丁二烯苯乙烯（ABS）、聚碳酸酯（PC）、聚醚氨酯（PEU）、氟化乙烯丙烯（FEP）或聚四氟乙烯（PTFE），也未见本品与聚醚砜（PES）或聚砜（PSU）滤膜的不相容性。

剩余/过期药物的丢弃处置

应尽量减少药品在环境中的释放。不得将药物丢入废水和生活垃圾中。

关于注射器和其他药用锐器的使用和丢弃处置，应严格遵守以下规定：

- 针头和注射器不得重复使用。
- 将所有用过的针头和注射器放入锐器盒（防穿刺一次性容器）中。

任何未使用的药品或废弃物均应按照当地要求进行丢弃处置。

【不良反应】

以下不良反应的详细内容请同时参见【注意事项】部分。

- 周围神经病
- 骨髓抑制
- 感染
- 进行性多灶性脑白质病
- 肝毒性

临床试验经验

由于临床研究是在不同条件下进行的，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的临床试验中的发生率进行比较，并且可能并不反映临床实践中观察到的发生率。

临床试验的安全性结果

通过研究 GO39942（POLARIX）中的 435 例患者评估了维泊妥珠单抗的安全性，确定了本节中描述的药物不良反应（ADR）：

- 关键性临床试验 GO39942（POLARIX）中既往未经治疗的 DLBCL 患者接受维泊妥珠单抗联合 R-CHP（n=435）或 R-CHOP（n=438）治疗后报告了在治疗和随访期间发生的药物不良反应。在维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中，91.7%

的患者接受了维泊妥珠单抗 6 个周期的治疗，而在 R-CHOP 组中，88.5% 的患者接受了长春新碱 6 个周期的治疗。

在接受维泊妥珠单抗联合 R-CHP 治疗既往未经治疗 DLBCL 的患者中：

- 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 治疗患者中最常报告 ($\geq 30\%$) 的 ADR (所有级别) 为周围神经病 (52.9%)、恶心 (41.6%)、中性粒细胞减少症 (38.4%) 和腹泻 (30.8%)。
- 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 治疗患者中有 24.1% 报告了严重不良反应。
- $\geq 5\%$ 的患者报告的最常见严重不良反应为发热性中性粒细胞减少症 (10.6%) 和感染性肺炎 (5.3%)。
- 在接受维泊妥珠单抗联合 R-CHP 治疗的患者中，有 $\geq 1\%$ 的患者发生导致治疗终止的 ADR 感染性肺炎 (1.1%)。

通过研究 GO29365 的 151 例患者评价了维泊妥珠单抗的安全性，确定了本节中描述的 ADR：

- 境外关键性临床试验 GO29365 中既往经治的 DLBCL 患者 (n=151) 报告了在治疗和随访期间发生的药物不良反应，其中包括安全导入期患者 (n=6)、随机患者 (n=39) 和扩展队列患者 (n=106)，这些患者接受维泊妥珠单抗联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 治疗，而随机患者 (n=39) 仅接受 BR 治疗。维泊妥珠单抗治疗组患者接受了中位 5 个周期的治疗，45.0% 的受试者接受 6 个周期治疗；而对照组随机化的患者接受了中位 3 个周期的治疗，仅 23.1% 的受试者接受 6 个周期治疗。

在接受维泊妥珠单抗联合 BR 治疗的既往经治的 DLBCL 患者中：

- 维泊妥珠单抗联合 BR 治疗患者中最常报告 ($\geq 30\%$) 的 ADR (所有级别) 为中性粒细胞减少症 (45.7%)、腹泻 (35.8%)、恶心 (33.1%)、血小板减少症 (32.5%)、贫血 (31.8%) 和周围神经病 (30.5%)。
- 维泊妥珠单抗联合 BR 治疗患者中 41.7% 报告了严重不良反应。
- $\geq 5\%$ 患者报告的最常见严重不良反应为：发热性中性粒细胞减少症 (10.6%)、脓毒症 (9.9%)、感染性肺炎 (8.6%) 和发热 (7.9%)。

- 在接受维泊妥珠单抗联合 BR 治疗的患者中，导致> 5%的患者治疗终止的 ADR 为血小板减少症（7.9%）。

临床试验中的 ADR 列表

586 例维泊妥珠单抗治疗患者的 ADR 见表 5。以下按 MedDRA 系统器官分类（SOC）和频率类别列出 ADR。根据以下惯例确定每种药物不良反应的相应频率类别：十分常见（ $\geq 10\%$ ）；常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 1% ）；偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 0.1% ）；罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 0.01% ）；十分罕见（ $< 0.01\%$ ）。在每个频率分组中，不良反应均按照严重性降序排列。

表 5 在临床试验中接受维泊妥珠单抗治疗的患者的药物不良反应列表

感染及侵染类疾病	
十分常见	感染性肺炎 ^a 、上呼吸道感染
常见	脓毒症 ^a 、疱疹病毒感染 ^a 、巨细胞病毒感染、尿路感染 ^c
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、全血细胞减少症
代谢及营养类疾病	
十分常见	低钾血症、食欲下降
常见	低钙血症、低白蛋白血症
各类神经系统疾病	
十分常见	周围神经病
常见	头晕
眼器官疾病	
偶见	视物模糊 ^b
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
十分常见	咳嗽
常见	肺部炎症、呼吸困难 ^c
胃肠系统疾病	
十分常见	腹泻、恶心、便秘、呕吐、粘膜炎 ^c 、腹痛
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发 ^c
常见	瘙痒、皮肤感染 ^c 、皮疹 ^c 、皮肤干燥 ^c
肌肉骨骼疾病	
常见	关节痛、肌痛 ^c
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	发热、疲乏、乏力
常见	外周水肿 ^c 、寒战
各类检查	
十分常见	体重降低
常见	转氨酶升高、脂肪酶升高 ^b 、低磷血症
各类损伤、中毒及操作并发症	
十分常见	输液相关反应

^a 包含致死结局的ADR

^b 仅在复发或难治性DLBCL中观察到ADR。

^c 仅在既往未经治疗的DLBCL中观察到ADR。

除脚注中注明的外，在既往未经治疗的DLBCL患者和复发或难治性DLBCL患者中均观察到已列出的ADR。

罕见和十分罕见的ADR：无

临床试验中特定药物不良反应描述

周围神经病 (PN)

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中, 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组分别有 39.1%、12.2% 和 1.6% 的患者报告了 1、2 和 3 级 PN 事件。在 R-CHOP 组中, 分别有 37.2%、15.5% 和 1.1% 的患者报告了 1、2 和 3 级 PN 事件。在维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组或 R-CHOP 组中均未报告 4~5 级 PN 事件。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组均有 0.2% 的患者报告了严重 PN。在维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中, 0.7% 的患者因 PN 终止研究治疗, 而 R-CHOP 组为 2.3%。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 4.6% 的患者因 PN 下调了研究治疗剂量, 而 R-CHOP 组为 8.2%。在维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中, 首次发生 PN 的中位时间为 2.27 个月, 而 R-CHOP 组为 1.87 个月。截至临床截止日期, 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组 57.8% 的 PN 患者报告事件缓解, 而 R-CHOP 组为 66.9%。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组至 PN 缓解的中位时间为 4.04 个月, 而 R-CHOP 组为 4.6 个月。

在开放研究 GO29365 中, 维泊妥珠单抗联合 BR 组分别有 15.9% 和 12.6% 的患者报告 1 级和 2 级 PN。BR 组分别有 2.6% 和 5.1% 的患者报告 1 级和 2 级 PN。维泊妥珠单抗联合 BR 组报告了 1 起 3 级 PN, BR 组未报告 3 级 PN。维泊妥珠单抗联合 BR 组或 BR 组均未报告 4~5 级 PN。维泊妥珠单抗联合 BR 组 1.3% 的患者报告了严重 PN, BR 组未报告严重 PN。维泊妥珠单抗联合 BR 组 2.6% 的患者因 PN 而终止维泊妥珠单抗治疗, 2.0% 的患者因 PN 而下调维泊妥珠单抗的剂量。BR 组没有患者因 PN 而终止治疗或下调剂量。维泊妥珠单抗联合 BR 组, 至首次发生 PN 的中位时间为 1.6 个月, 发生 PN 的患者中有 39.1% 报告事件缓解。

骨髓抑制

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中, 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 0.5% 的患者因中性粒细胞减少症而导致研究治疗终止, 而 R-CHOP 组中无患者因该事件而终止治疗。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组分别有 1.6% 和 2.1% 的患者报告了严重中性粒细胞减少症, 10.6% 和 6.8% 的患者报告了严重发热性中性粒细胞减少症。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 0.2% 的患者因血小板

减少症导致终止研究治疗，而 R-CHOP 组中无患者因该事件而终止治疗。在维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组或 R-CHOP 组中，均无患者因贫血而终止治疗。

在开放研究 GO29365 中，维泊妥珠单抗联合 BR 组有 4.0% 的患者因中性粒细胞减少症终止维泊妥珠单抗，而 BR 组有 2.6% 的患者因中性粒细胞减少症终止治疗。维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 1.3% 和 5.1% 的患者报告了严重中性粒细胞减少症，10.6% 和 12.8% 的患者报告了严重发热性中性粒细胞减少症。维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 7.9% 和 5.1% 的患者因血小板减少症事件终止治疗。维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组均无患者因贫血而终止治疗。在维泊妥珠单抗联合 BR 组中，分别有 40.4%、25.8% 和 12.6% 的患者报告了 3 级或以上中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血。

感染

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中，维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组中分别有 49.7% 和 42.7% 的患者报告了感染，包括感染性肺炎和其他类型的感染。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组中分别有 14.0% 和 11.2% 的患者发生 3-4 级感染。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 14.0% 的患者报告了严重感染，1.1% 的患者报告了致死性感染。R-CHOP 组中 10.3% 的患者报告了严重感染，1.4% 的患者报告了致死性感染。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中有 7 例患者 (1.6%) 因感染而终止治疗，而 R-CHOP 组中有 10 例患者 (2.3%)。

在开放研究 GO29365 中，维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 48.3% 和 51.3% 的患者报告感染，包括感染性肺炎和其他类型的感染。维泊妥珠单抗联合 BR 组 27.2% 的患者报告严重感染，6.6% 的患者报告致死性感染。BR 组 30.8% 的患者报告严重感染，10.3% 的患者报告致死性感染。维泊妥珠单抗联合 BR 组中有 4 例患者 (2.6%) 因感染而终止治疗，而 BR 组中有 2 例患者 (5.1%)。

输液相关反应

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中，维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组中分别有 13.3% 和 16.0% 的患者发生输液相关反应。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组和 R-CHOP 组中分别有 0.5% 和 0.7% 的患者发生严重输液相关反

应。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中无患者因输液相关反应而终止治疗，而 R-CHOP 组中有 1 例患者（0.2%）。

在开放研究 GO29365 中，维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 11.9% 和 5.1% 的患者报告输液相关反应。维泊妥珠单抗联合 BR 组 0.7% 的患者报告严重输液相关反应，BR 组无患者报告严重输液相关反应。维泊妥珠单抗联合 BR 组有 2 例（1.3%）患者因输液相关反应终止治疗，BR 组无患者因输液相关反应而终止治疗。

曾有患者最晚在接受本品给药后 24 小时发生迟发性 IRR。在给予本品之前，应给予抗组胺药和解热药，并且在整个输注过程中密切监测患者。如果发生 IRR，应中断输注，并酌情给予医疗管理（见【用法用量】）。

进行性多灶性脑白质病 (PML)

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中，未报告 PML 病例。

在开放研究 GO29365 中，1 例接受维泊妥珠单抗联合苯达莫司汀和奥妥珠单抗治疗的患者发生 PML，该事件为致死性。该患者既往接受过 3 线治疗，包括抗 CD20 抗体。

肝毒性

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中，维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 10.6% 的患者和 R-CHOP 组中 7.3% 的患者报告了肝毒性。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中大多数事件为 1~2 级（8.7%）；1.8% 的患者报告了 3 级事件。无 4 级或 5 级事件。1 例患者（0.2%）报告了严重肝毒性事件，且可逆。

在开放研究 GO29365 中，维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 1.3% 和 2.6% 的患者报告严重肝毒性。在维泊妥珠单抗的另一项研究中，报告了 2 起严重肝毒性病例（肝细胞损伤和肝脂肪变性），均可逆。

胃肠道毒性

在安慰剂对照研究 GO39942 (POLARIX) 中，维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 76.1% 的患者报告了胃肠道毒性，而 R-CHOP 组为 71.9%。大多数事件为 1~2 级，维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组中 9.7% 的患者报告了 ≥3 级事件，而 R-CHOP

组中为 8.2%。最常见的胃肠道毒性为恶心和腹泻。

在开放研究 GO29365 中，维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 72.8% 和 66.7% 的患者报告胃肠道毒性。多数事件为 1~2 级，维泊妥珠单抗联合 BR 组和 BR 组分别有 16.5% 和 12.9% 的患者报告 3~4 级事件。最常见的胃肠道毒性为腹泻和恶心。

免疫原性

与所有治疗性生物制品一样，接受维泊妥珠单抗治疗的患者可能产生免疫反应。在 GO39442 (POLARIX) 和 GO29365 研究中，分别有 1.4% (6/427) 和 5.2% (12/233) 的患者检测出维泊妥珠单抗抗体阳性，其中无中和抗体阳性的患者。由于抗维泊妥珠单抗抗体阳性患者的数量有限，因此无法得出免疫原性对有效性或安全性潜在影响的结论。

免疫原性测定结果高度依赖于多种因素，包括测定方法灵敏度和特异性、测定方法学、样本处理、样本采集时间、合并用药和基础疾病。因此，将维泊妥珠单抗抗体的发生率与其他制剂抗体的发生率进行比较可能造成误导。

GO39942 (POLARIX) 中国亚组的安全性结果

POLARIX 研究中共 70 例中国患者在临床试验中接受本品联合 R-CHP 方案治疗，安全性数据显示中国亚组的安全性特征与全球人群一致。

中国研究 YO41543 (POLAROSE) 的安全性结果

POLAROSE 研究中共 27 例中国患者在临床试验中接受本品联合 BR 方案治疗，安全性数据显示中国患者与全球研究 GO29365 患者的安全性特征一致。

上市后经验

不适用

【禁忌】

已知对维泊妥珠单抗或任何辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

一般信息

为了提高生物制品的可追溯性，应在患者档案中明确记录（或注明）所使用药品的商品名和批号。

周围神经病

在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中报告了周围神经病，早在第一个治疗周期即可发生，患者面临的风险随后续给药而增加（见【不良反应】）。原患有周围神经病的患者可能病情加重。接受维泊妥珠单抗治疗的患者报告的周围神经病主要是外周感觉神经病，运动和感觉运动周围神经病也有报告。应监测患者的周围神经病症状，例如触觉减退、感觉过敏、感觉异常、感觉迟钝、神经性疼痛、烧灼感、无力或步态障碍。新发周围神经病或周围神经病加重的患者可能需要延迟、减量或停用维泊妥珠单抗（见【用法用量】）。

骨髓抑制

在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中报告了严重和重度中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症，早至第一个治疗周期即可发生（见【不良反应】）。应考虑预防性给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。使用维泊妥珠单抗治疗也可能发生3级或4级血小板减少症或贫血（见【不良反应】）。每次给予维泊妥珠单抗前，应监测全血细胞计数。如果患者发生3级或4级中性粒细胞减少症和血小板减少症，应考虑提高实验室监测频率和/或延迟或终止维泊妥珠单抗给药（见【用法用量】）。

感染

接受维泊妥珠单抗治疗的患者曾报告严重、危及生命或致死性感染，包括机会性感染，例如感染性肺炎（包括耶氏肺孢子虫和其他真菌性肺炎）、菌血症、脓毒症、疱疹感染和巨细胞病毒感染（参见【不良反应】）。治疗期间应密切监测患者是否出现细菌、真菌或病毒感染的体征。应考虑给予抗感染预防治疗。发生严重感染的患者应停用维泊妥珠单抗和任何合并化疗。

进行性多灶性脑白质病 (PML)

曾有接受维泊妥珠单抗治疗的患者报告 1 例 PML (见【不良反应】)。应密切监测患者是否出现提示 PML 的新发神经、认知或行为变化或此类变化加重。如果疑似 PML, 应暂停维泊妥珠单抗及任何合并化疗; 如果确诊, 应永久停药。

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。在开始接受维泊妥珠单抗治疗前, 应根据当地指南采取适当措施。接受维泊妥珠单抗治疗期间, 应密切监测患者是否出现肿瘤溶解综合征。

胚胎-胎儿毒性

根据作用机制和非临床研究的结果, 孕妇使用维泊妥珠单抗治疗可能危害胎儿。告知孕妇其胎儿面临的风险。

应建议有生育能力的女性在接受维泊妥珠单抗治疗期间和末次给药后至少 9 个月期间采取有效的避孕措施。如果男性患者的女性伴侣具有生育能力, 应建议男性患者在接受维泊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 6 个月期间采取有效的避孕措施 (见【孕妇及哺乳期妇女用药】以及【药理毒理】生殖毒性)。

肝毒性

曾有维泊妥珠单抗引发符合肝细胞损伤特征的严重肝毒性的报告, 包括转氨酶和/或胆红素升高。原患有肝脏疾病、基线肝酶升高和合并用药均可能增加该风险。应监测肝酶和胆红素水平 (见【用法用量】特殊用药说明和【临床药理】肝功能损害)。

驾驶和操作机器的能力

本品可能轻微影响驾驶和操作机器的能力。

接受本品治疗期间可能发生输液相关反应、周围神经病、疲乏和头晕 (见【注意事项】和【不良反应】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

女性

应建议具有生育能力的女性患者在开始治疗前进行妊娠试验。在接受维泊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 9 个月期间采取有效的避孕措施（见【**药理毒理**】*遗传毒性和生殖毒性*）。

男性

如果男性患者的女性伴侣有生育能力，应建议男性患者在接受维泊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 6 个月期间采取有效的避孕措施（见【**药理毒理**】*遗传毒性和生殖毒性*）。

孕妇

尚无妊娠女性使用本品的数据。除非孕妇的潜在获益大于胎儿面临的潜在风险，否则不建议在妊娠期间使用本品。基于动物研究的结果和药物的作用机制，维泊妥珠单抗可能危害胎儿健康（见【**药理毒理**】*遗传毒性和生殖毒性*）。

动物数据

在动物研究中，单甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 引起遗传毒性和胚胎-胎仔毒性（见【**药理毒理**】*遗传毒性和生殖毒性*）。

待产和分娩

维泊妥珠单抗在待产和分娩过程中的安全性尚未确立。

生育力

尚无本品对人类生育力影响的相关数据。基于动物研究的结果，维泊妥珠单抗可能会损害男性生殖功能和生育力（见【**药理毒理**】*生殖毒性*）

哺乳期妇女

尚不清楚维泊妥珠单抗是否经人乳汁排泄。尚未开展研究评估维泊妥珠单抗

对泌乳量的影响或其是否存在于母乳中。由于许多药物可经人乳分泌，并且维泊妥珠单抗可能会导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应，因此女性应在接受维泊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 3 个月期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 GO39942 研究中有 227 例 ≥ 65 岁的既往未经治疗的 DLBCL 患者接受了本品联合 R-CHP 治疗，占有暴露人数的 52.2%。在 GO29365 临床试验中有 103 例 ≥ 65 岁的复发或难治性 DLBCL 患者接受了本品联合 BR 方案治疗，占有暴露人数的 68.2%。在 ≥ 65 岁患者与较年轻患者之间未观察到安全性或有效性存在总体差异（见【用法用量】特殊用药说明和【临床药理】特殊人群中的药代动力学）。

【药物相互作用】

体外数据表明 MMAE 是 P-gp 底物，但在临床相关浓度下对 P-gp 没有抑制作用。

尚未在人体中专门开展维泊妥珠单抗的临床药物相互作用研究。

与 CYP3A 抑制剂、诱导剂或底物类药物合并用药时的药物相互作用

基于对维泊妥珠单抗释放的 MMAE 的生理药代动力学（PBPK）模型模拟，强效 CYP3A 抑制剂（例如酮康唑）可能使非偶联 MMAE 的浓度-时间曲线下面积（AUC）增加 48%。建议本品与 CYP3A4 抑制剂合并用药时需谨慎。强效 CYP3A 诱导剂（例如利福平）可使非偶联 MMAE 的暴露量降低。

预计非偶联 MMAE 不会改变合并使用的 CYP3A 底物类药物（例如咪达唑仑）的 AUC。

与利妥昔单抗、苯达莫司汀、环磷酰胺和多柔比星联合用药时的药物相互作用

利妥昔单抗、苯达莫司汀、环磷酰胺和多柔比星的药代动力学（PK）不受维

泊妥珠单抗联合给药的影响。根据群体药代动力分析的结果，合并使用利妥昔单抗与抗体偶联 MMAE（acMMAE）的血浆 AUC 增加 24% 与非偶联 MMAE 的血浆 AUC 减少 37% 相关。维泊妥珠单抗联合 R-CHP 的 acMMAE 和非偶联 MMAE 的血浆 AUC 与维泊妥珠单抗其他研究的结果一致。无需调整剂量。

苯达莫司汀不影响 acMMAE 和非偶联 MMAE 的血浆 AUC。

【药物过量】

人体临床试验中尚无用药过量的经验。目前为止，静脉输注给药的最高试验剂量为 2.4 mg/kg。发生药物过量的患者应立即中断输注并接受密切监测。

【临床药理】

作用机制

维泊妥珠单抗是一种作用于 CD79b 的抗体-药物偶联物，可靶向递送强效抗有丝分裂剂（单甲基澳瑞他汀 E 或 MMAE）至 B 细胞，从而杀死恶性 B 细胞。维泊妥珠单抗分子由 MMAE 通过可裂解接头共价连接至人源化免疫球蛋白 G1（IgG1）单克隆抗体组成。单克隆抗体以高亲和力和选择性方式结合 CD79b（B 细胞受体的细胞表面组分）。CD79b 只在 B 细胞系内的正常细胞（浆细胞除外）和恶性 B 细胞中表达；在 >95% 的 DLBCL 中表达。与 CD79b 结合后，维泊妥珠单抗迅速内化，接头被溶酶体蛋白酶裂解，从而促使 MMAE 向细胞内递送。MMAE 与微管结合后，可抑制细胞分裂和诱导细胞凋亡，从而杀伤正在分裂的细胞。

药效学

在维泊妥珠单抗 0.1~2.4 mg/kg 剂量（0.06~1.33 倍获批的推荐剂量）范围内，暴露量越高，一些不良反应的发生率越高（例如，≥2 级周围神经病，≥3 级贫血），暴露量越低，疗效越低。

心脏电生理学

根据在推荐剂量治疗的既往经治 B 细胞恶性肿瘤患者中开展的两项开放性研究的 ECG 数据，维泊妥珠单抗治疗未导致具有临床意义的平均 QTc 间期延长。

药代动力学

维泊妥珠单抗在 0.1~2.4 mg/kg 剂量范围内, 抗体偶联的 MMAE (acMMAE) 的血浆暴露量随剂量成比例增加。维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg 首次给药后, acMMAE 的 C_{max} 为 803 (± 233) ng/mL, AUC_{inf} 为 1860 (± 966) 天*ng/mL。根据群体药代动力学分析, 预测第 3 周期 acMMAE 的 AUC 相比第 1 周期增加大约 30%, 并达到第 6 周期 AUC 的 90% 以上。第 6 周期 acMMAE 的终末半衰期约为 12 天 (95% CI: 8.1~19.5 天)。

维泊妥珠单抗在 0.1~2.4 mg/kg 剂量范围内, 非偶联 MMAE (维泊妥珠单抗的细胞毒性成分) 的暴露量随剂量成比例增加。MMAE 的血浆浓度服从形成速率限制动力学。维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg 首次给药后, C_{max} 为 6.82 (± 4.73) ng/mL, 达到最大血浆浓度的时间约为 2.5 天, 终末半衰期约为 4 天。非偶联 MMAE 的血浆暴露量少于 acMMAE 暴露量的 3%。基于群体药代动力学分析, 每 3 周一次重复给药后, 血浆中非偶联 MMAE 的暴露量 (AUC 和 C_{max}) 降低。

基于群体药代动力学模拟, 事后分析预测体重超过 100 kg 的患者的非偶联 MMAE 暴露量增加不超过 55%。

吸收

维泊妥珠单抗通过静脉输注给药。尚未对其他给药途径进行研究。

分布

基于群体药代动力学分析估计的 acMMAE 中央室分布容积为 3.15 L。

依据体外实验结果, MMAE 人血浆蛋白结合率为 71%~77%, 血液/血浆比为 0.79~0.98。

代谢

尚未在人体中研究维泊妥珠单抗的分解代谢。预计维泊妥珠单抗在患者体内发生分解代谢, 产生小肽、氨基酸、非偶联 MMAE 和非偶联 MMAE 相关分解代谢产物。

体外研究表明, MMAE 是 CYP 3A4/5 的底物, 但对主要的 CYP 酶没有诱导作用。MMAE 是 CYP3A4/5 的弱效时间依赖性抑制剂, 但在临床相关浓度下不

会竞争性抑制 CYP3A4/5。

MMAE 对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 没有诱导作用。

消除

基于群体药代动力学分析结果，偶联物（acMMAE）主要通过非特异性线性清除途径消除，消除率为 0.9 L/天。

大鼠接受维泊妥珠单抗（MMAE 带有放射性标记）给药的体内研究表明，大部分放射性经粪便排泄，少部分放射性经尿液排泄。

特殊人群中的药代动力学

儿童人群

目前尚未开展研究确定维泊妥珠单抗在儿科患者（< 18 岁）中的药代动力学特征。

老年人群

根据在 19-89 岁患者中开展的群体药代动力学分析，年龄对 acMMAE 和非偶联 MMAE 的药代动力学没有影响。在 < 65 岁（n = 394）和 ≥ 65 岁（n = 495）的患者中，未观察到 acMMAE 和非偶联 MMAE 的药代动力学存在显著差异。

肾功能损害

基于群体药代动力学分析的结果，在轻度（CrCL 60~89 mL/min，n = 361）或中度（CrCL 30~59 mL/min，n = 163）肾功能损害患者中，acMMAE 和非偶联 MMAE 的暴露量与肾功能正常患者（CrCL ≥ 90 mL/min，n = 356）相似。尚无充分数据评估重度肾功能损害（CrCL 15~29 mL/min，n = 4）对药代动力学的影响。尚无终末期肾病和/或透析患者的数据（见【用法用量】）。

肝功能损害

基于群体药代动力学分析的结果，acMMAE 的暴露量在轻度肝功能损害患者中 [AST > 1.0~2.5 × ULN 或 ALT > 1.0~2.5 × ULN 或总胆红素 > 1.0~1.5 × ULN，

n = 133] 和肝功能正常患者 (n = 399) 相似, 而非偶联 MMAE 的 AUC 在轻度肝功能损害患者中[AST > 1.0~2.5 × ULN 或 ALT > 1.0~2.5 × ULN 或总胆红素 > 1.0~1.5 × ULN, n = 54]比肝功能正常患者 (n = 737) 高, 不超过 40%。

尚无充分数据评估中度肝功能损害 (总胆红素 > 1.5~3 × ULN, n = 11) 对药代动力学的影响。重度肝功能损害或接受过肝移植的患者的数据有限 (见【用量】)。

遗传药理学

尚未在动物或人中专门开展维泊妥珠单抗和/或 MMAE 的遗传药理研究。

【临床试验】

既往未经治疗的 DLBCL:

在国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 (POLARIX, GO39942) 中, 对维泊妥珠单抗在 879 名既往未经治疗的 DLBCL 患者中的有效性进行了评价。

符合入组条件的患者年龄为 18-80 岁, IPI 评分为 2-5, ECOG 体能状态为 0-2。组织学包括 DLBCL (NOS、ABC、GCB)、高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL; NOS、双打击、三打击) 和其他大 B 细胞淋巴瘤亚型 (EBV 阳性、富于 T 细胞/组织细胞)。患者无已知的中枢神经系统淋巴瘤或 > 1 级的周围神经病。

患者以 1:1 的比例随机接受维泊妥珠单抗联合 R-CHP 或 R-CHOP 治疗 6 个周期, 每个周期 21 天, 之后两组均接受额外两个周期的利妥昔单抗单药治疗。根据 IPI 评分 (2 vs 3-5)、是否存在巨大肿块 (病灶 ≥ 7.5 cm) 和地理区域对患者进行分层。

在第 1-6 周期的第 1 天以 1.8 mg/kg 静脉输注维泊妥珠单抗。R-CHP 或 R-CHOP 也在第 1-6 周期的第 1 天开始给药, 之后在第 7-8 周期的第 1 天给予利妥昔单抗单药。每个治疗组给药方案如下:

- 维泊妥珠单抗联合 R-CHP 组: 维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg、利妥昔单抗 375 mg/m²、环磷酰胺 750 mg/m²、多柔比星 50 mg/m², 及每个周期的第 1-5 天口服给予泼尼松 100 mg/天。

- R-CHOP 组：利妥昔单抗 375 mg/m²、环磷酰胺 750 mg/m²、多柔比星 50 mg/m²、长春新碱 1.4 mg/m²，及每个周期的第 1-5 天口服给予泼尼松 100 mg/天。

总体上，两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征平衡。中位年龄为 65 岁（范围：19~80 岁），53.6% 的患者为白人，53.8% 为男性。43.8% 的患者存在巨大肿块，38.0% 的患者 IPI 评分为 2，62.0% 的患者 IPI 评分为 3-5，88.7% 的患者存在 3 期或 4 期疾病。大多数患者（84.2%）分型为 DLBCL NOS（包括 ABC 和 GCB）。通过基因表达谱分析，33.1% 的患者为活化 B 细胞样（ABC）DLBCL，52.7% 的患者为生发中心 B 细胞样（GCB）DLBCL。

该研究主要终点为研究者评估的无进展生存期。中位随访时间为 28.2 个月。在既往未经治疗的 DLBCL 患者中，接受维泊妥珠单抗联合 R-CHP 与 R-CHOP 相比，研究者评估的无进展生存期显示出具有统计学和临床意义的提高。

表 6 和图 1 总结了有效性结果。

表 6 GO39942 (POLARIX) 研究中既往未经治疗的 DLBCL 患者的有效性总结

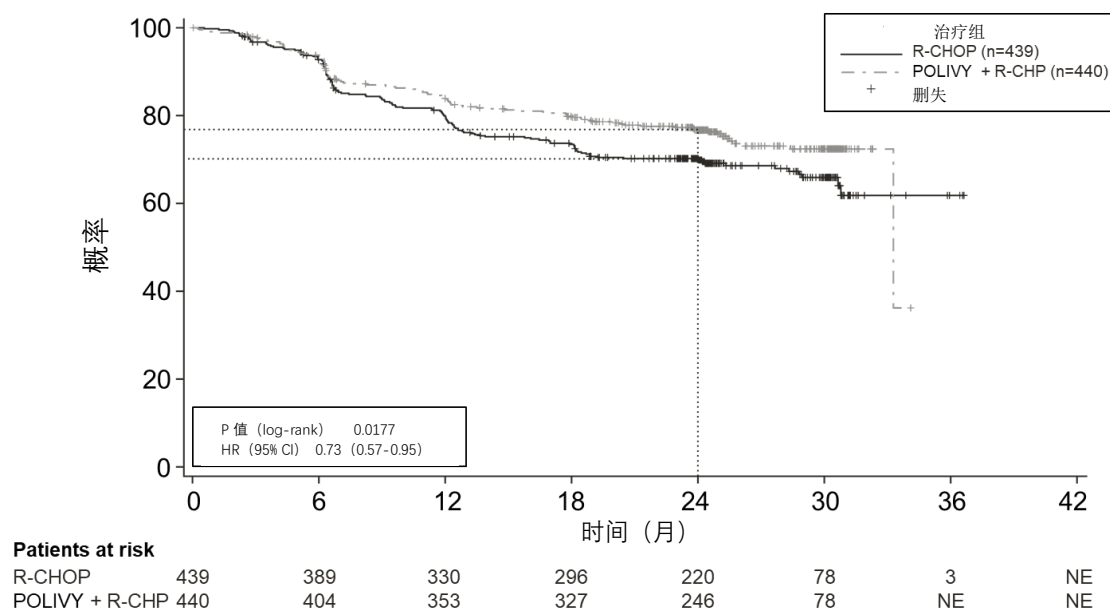
	维泊妥珠单抗+ R-CHP N= 440	R-CHOP N= 439
主要终点		
无进展生存期 (PFS)* (INV评估的结果)		
发生事件的患者数 (%)	107 (24.3%)	134 (30.5%)
HR[95% CI]	0.73 (0.57, 0.95)	
p-值 (分层**的对数秩检验)	0.0177	
2年PFS估计值, %	76.7	70.2
[95% CI]	(72.65, 80.76)	(65.80, 74.61)
关键终点		
无事件生存期 (EFS _{eff}) (INV评估的结果)		
发生事件的患者数 (%)	112 (25.5%)	138 (31.4%)
HR [95% CI]	0.75 (0.58, 0.96)	
p-值 (分层**的对数秩检验)	0.0244	
治疗结束时的客观缓解率* (ORR) (BIRC的评估结果)		
缓解者 (%) (CR, PR)	376 (85.5%)	368 (83.8%)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	1.63 (-3.32, 6.57)	
完全缓解 (%) (CR)	343 (78.0%)	325 (74.0%)
95% CI Clopper-Pearson	(73.79, 81.74)	(69.66, 78.07)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	3.92(-1.89, 9.70)	
p-值 (CMH卡方检验**)	0.1557	
部分缓解 (%) (PR)	33 (7.5%)	43 (9.8%)
95% CI Clopper-Pearson	(5.22, 10.37)	(7.18, 12.97)

EFS_{eff}: 疗效相关的无事件生存期: 用于反映由于疗效原因导致的 EFS 事件, 定义为从随机化分组开始至以下任何最早发生的事件的时间: 疾病进展/复发、全因死亡、由研究者确定的由于有效性原因(除疾病进展/复发外)开始的任何非方案规定的新抗淋巴瘤治疗(NALT)、治疗结束后的活检显示残留病灶阳性(无论是否开始了 NALT); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel。

*根据 Lugano 2014 缓解标准。

**按 IPI (2 vs 3-5)、是否存在巨大肿块、地理区域进行分层

图1 GO39942 (POLARIX) 研究中 INV 评估的无进展生存期的 Kaplan Meier 曲线



患者报告结局

采用 FACT/GOG-Ntx 问卷评估患者报告的周围神经病。评分范围为 0-44，得分越高反映周围神经病越轻，HRQoL 越高。两组患者在基线时报告的周围神经病程度均较低。在治疗期间，本品联合 R-CHP 组（基线调整后的平均范围：0.22 至 -2.71）中大多数患者周围神经病加重程度（即评分降低）低于 R-CHOP 组（基线调整后的平均范围：0.01 至 -3.51）。R-CHOP 组（第 4 周期）的患者较本品联合 R-CHP 组（第 6 周期）的患者更早出现周围神经病加重（参见【不良反应】）。治疗完成时，两组周围神经病水平均恢复至接近基线水平。

GO39942 (POLARIX) 研究中国亚组中的有效性结果

全球临床研究 GO39942 中共入组中国患者 165 例。中国亚组的有效性结果显示出与全球人群相一致的获益。中位随访时间 17.2 个月时，维泊妥单抗联合 R-CHP 可使研究者评估的疾病进展或死亡的风险降低 34%（未分层 HR=0.66，[95%CI: 0.35, 1.26]）。

复发或难治性 DLBCL:

境外 GO29365 研究

在一项国际、多中心、开放研究 (GO29365) 中评价了维泊妥珠单抗联合 BR 治疗的有效性。

研究入组了不适合接受自体造血干细胞移植 (HSCT) 且接受至少一种既往全身化疗方案后出现复发或难治性疾病的患者; 既往接受过同种异体 HSCT 治疗的患者、中枢神经系统淋巴瘤患者、转化型滤泡性淋巴瘤 (FL) 患者和 3b 级 FL 的患者不予入组。共 80 例既往经过系统治疗的 DLBCL 患者被纳入该研究的随机队列。

试验组第 1 周期第 2 天和第 2~6 周期第 1 天静脉给予本品 1.8 mg/kg, 第 1 周期第 2 天和第 3 天以及第 2~6 周期第 1 天和第 2 天每日静脉给予苯达莫司汀 90 mg/m²。第 1~6 周期第 1 天静脉给予利妥昔单抗 375 mg/m²。对照组仅给予与试验组相同的苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗。

研究的主要终点是治疗结束时 (第 6 周期第 1 天或末次研究治疗后的 6 - 8 周) 由独立审查委员会 (IRC) 评估的完全缓解 (CR) 率。有效性结果总结见表 7。

80 例受试者以 1:1 的比例随机分配患者接受维泊妥珠单抗联合 BR 治疗或 BR 治疗 6 个周期, 每个周期 21 天。按照患者对末次既往治疗的缓解持续时间 ≤ 12 个月或 > 12 个月进行分层。

两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征大体平衡。中位年龄为 69 岁 (范围: 30 - 86 岁), 71% 的患者为白人, 66% 为男性。大多数患者 (98%) 患有 DLBCL (非特指型, NOS)。总体而言, 48% 的患者患有活化 B 细胞样 (ABC) DLBCL, 40% 的患者患有生发中心 B 细胞样 (GCB) DLBCL。患者不适合接受 HSCT 治疗的主要原因包括年龄 (40%)、对挽救治疗应答不足 (26%) 和既往移植失败 (20%)。既往治疗线数的中位值为 2 (范围: 1~7), 29% 的患者接受过一线既往治疗, 25% 的患者接受过 2 线既往治疗, 46% 的患者接受过 3 线或以上既往治疗。80% 的患者患有难治性疾病。

表 7 GO29365 研究中既往经治的 DLBCL 患者的有效性总结（随机阶段）*

	维泊妥珠单抗+苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 40	苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 40
	中位随访时间 42.6 个月	
治疗结束时的完全缓解率*（IRC 评估的结果）		
缓解者（%）	16（40.0）	7（17.5）
缓解率的差异（%）[95% CI]	22.5 (2.6, 40.2)	
p 值（CMH 卡方检验***）	0.0261	
治疗结束时**的总体缓解率*（INV 评估的结果）		
缓解者（%）（CR, PR）	19（47.5）	7（17.5）
缓解率的差异（%）[95% CI]	30.0 (9.5, 47.4)	
p 值（CMH 卡方检验***）	0.0036	
完全缓解（%）（CR）	17（42.5）	6（15.0）
缓解率的差异（%）[95% CI]	27.5 (7.7, 44.7)	
p 值（CMH 卡方检验***）	0.0061	
部分缓解（%）（PR）	2（5.0）	1（2.5）
95% CI Clopper-Pearson	(0.6, 16.9)	(0.06, 13.2)
最佳总体缓解率*（INV 评估的结果）		
缓解者（%）（CR, PR）	28（70.0）	13（32.5）
缓解率的差异（%）[95% CI]	37.5 (15.6, 54.7)	
完全缓解（%）（CR）	23（57.5）	8（20.0）
95% CI Clopper-Pearson	(40.9, 73.0)	(9.1, 35.7)
部分缓解（%）（PR）	5（12.5）	5（12.5%）
95% CI Clopper-Pearson	(4.2, 26.8)	(4.2, 26.8)
缓解持续时间（INV 评估的结果）		
纳入分析的患者数	28	13
发生事件的患者数（%）	20（71.4）	11（84.6）
中位 DOR（95% CI），月	12.7（5.8, 27.9）	4.1（2.6, 12.7）
HR [95% CI]	0.42 (0.19, 0.91)	

	维泊妥珠单抗+苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 40	苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 40
p 值（分层***的对数秩检验）	0.0245	

IRC：独立审查委员会；INV：研究者；CI：置信区间；HR：风险比；CMH：Cochran-Mantel-Haenszel；DOR：缓解持续时间

*根据改良的 Lugano 2014 版标准：要求 PET-CT CR 进行骨髓确认。PET-CT PR 要求同时满足 PET-CT 标准和 CT 标准。

**第 6 周期第 1 天或末次研究治疗后的 6~8 周

***按既往治疗实现的缓解持续时间分层（≤12 个月 vs > 12 个月）

总生存期（OS）为次要有效性终点，未进行 I 类错误概率控制。试验组的中位 OS 为 12.4 个月（95% 置信区间：9.0, 32.0），对照组的中位 OS 为 4.7 个月（95% 置信区间：3.7, 8.3）。两组的 OS 风险比为 0.42（95% 置信区间：0.24, 0.75）。

研究者评估的无进展生存期（PFS）为次要有效性终点，未进行 I 类错误概率控制。试验组的中位 PFS 为 7.5 个月（95%置信区间：4.9, 17.0），对照组的中位 PFS 为 2.0 个月（95%置信区间：1.5, 3.7）。两组 PFS 风险比为 0.33（95% 置信区间：0.20, 0.56）。

中国研究 YO41543（POLAROSE）

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的中国研究中，评价了维泊妥珠单抗联合 BR 治疗在中国患者中的有效性。该研究纳入了 42 例既往经治的 DLBCL 中国患者。

患者以 2:1 的比例随机接受维泊妥珠单抗联合 BR 或安慰剂联合 BR 治疗 6 个周期，每个周期 21 天。给药方案与 GO29365 研究相同。

该研究的主要终点为治疗结束时（第 6 周期第 1 天或末次研究治疗后的 6-8 周）由独立审查委员会（IRC）评估的完全缓解（CR）率。POLAROSE 研究的主要终点和总体有效性结果显示中国患者与全球研究 GO29365 患者一致的临床获益。有效性结果总结见表 8。

表 8 YO41543 (POLAROSE) 研究中既往经治的 DLBCL 中国患者的有效性总结

	维泊妥珠单抗+苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 28	安慰剂+苯达莫司汀+利妥昔单抗 N= 14
	中位随访时间 7.5 个月	
治疗结束时**的完全缓解率* (IRC 评估的结果)		
缓解者(%)	7 (25.0%)	2 (14.3%)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	10.7 (-19.0, 40.4)	
治疗结束时**的总体缓解率* (INV 评估的结果)		
缓解者 (%) (CR, PR)	8 (28.6%)	2 (14.3%)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	14.3 (-15.9, 44.5)	
完全缓解 (%) (CR)	6 (21.4%)	2 (14.3%)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	7.1 (-22.0, 36.3)	
部分缓解 (%) (PR)	2 (7.1%)	0
95% CI Clopper-Pearson	(0.9, 23.5)	(0.0, 23.2)
最佳总体缓解率* (INV 评估的结果)		
缓解者 (%) (CR, PR)	15 (53.6%)	4 (28.6%)
缓解率的差异 (%) [95% CI]	25.0 (-10.4, 60.4)	
完全缓解 (%) (CR)	8 (28.6%)	2 (14.3%)
95% CI Clopper-Pearson	(13.2, 48.7)	(1.8, 42.8)
部分缓解 (%) (PR)	7 (25.0%)	2 (14.3%)
95% CI Clopper-Pearson	(10.7, 44.9)	(1.8, 42.8)

IRC: 独立审查委员会; INV: 研究者; CI: 置信区间

*根据 Lugano 恶性淋巴瘤疗效评价标准 (Cheson BD et al. 2014)

**第 6 周期第 1 天或末次研究治疗后的 6~8 周

总生存期 (OS) 为次要有效性终点, 未进行 I 类错误概率控制。试验组的中位 OS 为 10.6 个月 (95% 置信区间: 5.5, 不可估计), 对照组的中位 OS 为 6.5 个月 (95% 置信区间: 6.0, 不可估计)。两组的 OS 风险比为 0.55 (95% 置信区间: 0.22, 1.37)。

研究者评估的无进展生存期（PFS）为次要有效性终点，未进行 I 类错误概率控制。试验组的中位 PFS 为 4.6 个月（95%置信区间：3.1，6.4），对照组的中位 PFS 为 2.0 个月（95%置信区间：1.9，4.6）。两组 PFS 风险比为 0.50（95%置信区间：0.24，1.05）。

基于完全缓解率和缓解持续时间附条件批准“不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）成人患者”适应症。

【药理毒理】

药理作用

维泊妥珠单抗是一种靶向 CD79b 并作用于正在分裂的 B 细胞的 ADC。小分子 MMAE 是一种抗有丝分裂剂，通过可裂解的连接子共价结合到抗体上。单克隆抗体与 B 细胞受体组分之一 B 细胞特异性表面蛋白 CD79b 结合。与 CD79b 结合后，维泊妥珠单抗迅速内化，连接子被溶酶体蛋白酶裂解，促使向细胞内传递 MMAE。MMAE 与微管结合后，可抑制细胞分裂和诱导细胞凋亡，从而杀伤正在分裂的细胞。

毒理研究

遗传毒性

MMAE 大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性，与其可引起非整倍体的作用机制一致。Ames 试验和 L5178Y 小鼠淋巴瘤正向突变试验中 MMAE 均未见致突变性。

生殖毒性

尚未进行维泊妥珠单抗或 MMAE 的生育力研究。大鼠重复给药毒性试验结果显示维泊妥珠单抗可能会损害雄性生育力。在为期 4 周的大鼠重复给药毒性试验中，每周 1 次给予 2、6、10 mg/kg 的维泊妥珠单抗，可见剂量依赖性的睾丸生精小管变性伴附睾管腔内容物异常。雄性动物恢复期剖检，在 ≥ 2 mg/kg 剂量下（低于推荐剂量下以未结合 MMAE AUC 计算的暴露量），可见睾丸重量下降和睾丸明显偏小和/或偏软，睾丸和附睾异常未见恢复。

尚未进行维泊妥珠单抗的胚胎-胎仔发育毒性研究。在一项胚胎-胎仔发育毒性研究中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6 天和第 13 天各 1 次）静脉给予

MMAE，在 0.2 mg/kg 剂量下（暴露量约为临床推荐剂量 AUC 的 0.5 倍）可引起胚胎-胎仔死亡和结构异常，包括舌突出、肢体旋转、腹裂和无颌畸形。

致癌性

尚未进行维泊妥珠单抗或 MMAE 的致癌性研究。

【贮藏】

置于原包装盒中，于 2°C~8°C 避光保存和运输。不得冷冻，不得振摇。

复溶后溶液和稀释后制备的输注溶液不得冷冻或直接暴露于阳光下，详见

【用法用量】。

【包装】

西林瓶装，1 瓶/盒。

【有效期】

30 个月。

有关复溶后溶液和稀释后制备的输注液的有效期，请见**【用法用量】**。

【执行标准】

JS20220043

【批准文号】

30mg：国药准字 SJ20230004

140mg：国药准字 SJ20230003

【上市许可持有人】

名称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Gartenstrasse 9, 4052 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称（30mg）：F. Hoffmann-La Roche AG

生产地址（30mg）：Wurmisweg, Kaiseraugst, 4303, Switzerland

企业名称（140mg）：BSP Pharmaceuticals S.p.A.

生产地址（140mg）：Via Appia Km 65.561, 04013 Latina Scalo (LT), Italy

【包装厂】

名称：F. Hoffmann-La Roche AG

包装厂地址：Wurmisweg, Kaiseraugst, 4303, Switzerland

【境内联系人】

名称：上海罗氏制药有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号 4 号楼

邮政编码：201203

电话号码：021-28922888

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间周
一至周五 9:00~17:00）

传真：021-50801800

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国
网站：www.roche.com.cn。