

批准日期:

修订日期:

## 依库珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 警告：严重脑膜炎球菌感染

接受依库珠单抗治疗的患者会发生危及生命及致命的脑膜炎球菌感染，如果不及时识别此感染并尽早予以治疗，脑膜炎球菌感染可迅速危及生命或致命 [见“注意事项”]。

- 须在接受第 1 剂依库珠单抗治疗之前至少 2 周对患者进行脑膜炎球菌疫苗接种，除非延迟依库珠单抗治疗的风险超过脑膜炎球菌感染的风险[见“注意事项”]。
- 监测患者是否有脑膜炎球菌感染的早期症状，如果怀疑有感染，立即进行评估。

### 【药品名称】

通用名称：依库珠单抗注射液

英文名称：Eculizumab Injection

汉语拼音：Yikuzhu Dankang Zhusheye

商品名称：舒立瑞®；Soliris®

### 【成份】

活性成分：依库珠单抗是采用重组 DNA 技术由鼠源骨髓瘤细胞系 NS0 细胞表达制备的抗人补体蛋白 C5 人源化单克隆抗体 (IgG2/4κ)。

辅料：磷酸二氢钠

磷酸氢二钠

氯化钠

聚山梨酯 80

注射用水

### 【性状】

澄明、无色液体，pH 7.0

### 【适应症】

本品（依库珠单抗）适用于儿童及成人以下疾病的治疗。

- 阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）
- 非典型溶血尿毒症综合征（aHUS）

### 【规格】

300 mg（30ml）/瓶。

稀释后，供输注溶液的终浓度为 5 mg/mL。

### 【用法用量】

为了降低脑膜炎球菌（*Neisseria meningitidis*）感染风险，所有患者必须在接受本品给药前至少2周接种疫苗，并必须根据当前的国家疫苗接种指南对患者进行疫苗接种或再接种

(见“注意事项”)。

本品应由医护人员给药，并在有血液病和/或肾病患者管理经验的医师监督下实施。

### 剂量

#### 成年患者：

在阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）患者中

成年患者（≥18岁）的PNH给药方案包含一个4周初始期及随后的维持期：

- 初始期：前4周每周一次静脉输注600 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。
- 维持期：第5周静脉输注900 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。后续每14 ±2天静脉输注900 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。

在非典型溶血尿毒症综合征（aHUS）患者中

- 初始期：前4周每周一次静脉输注900 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。
- 维持期：第5周静脉输注1200 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。后续每14 ±2天静脉输注1200 mg本品，在25-45分钟内输注完毕。

#### 儿童患者：

体重≥40 kg的儿童PNH和aHUS患者分别采用相应的成年患者建议的给药剂量进行治疗。

在体重小于40 kg的儿童PNH和aHUS患者中，本品给药方案如下：

患者体重	初始期	维持期
30 至<40 kg	每周 600 mg×2 周	第 3 周 900 mg； 后续每 2 周 900 mg
20 至<30 kg	每周 600 mg×2 周	第 3 周 600 mg； 后续每 2 周 600 mg
10 至<20 kg	每周 600 mg×1 周	第 2 周 300 mg； 后续每 2 周 300 mg
5 至<10 kg	每周 300 mg×1 周	第 2 周 300 mg； 后续每 3 周 300 mg

尚未在体重小于40 kg的PNH患者中对本品进行研究。对于体重小于40 kg的PNH患者，本品的剂量基于体重小于40 kg的aHUS患者中所采用的剂量。

对于成年和儿童aHUS患者，在伴随接受血浆净化或血浆置换或输注新鲜冰冻血浆（PE/PI）的情况下需要进行本品补充给药：

血浆干预治疗的类型	最近一次依库珠单抗给药剂量	每次血浆干预治疗时的补充给药	依库珠单抗补充给药的时间
血浆净化或血浆置换	300 mg	每次血浆净化或血浆置换后给予 300 mg	每次血浆净化或血浆置换之后 60 min 内
	≥600 mg	每次血浆净化或血浆置换后给予 600 mg	
输注新鲜冰冻血浆	≥300 mg	每次输注新鲜冰冻血浆前给予 300 mg	每次输注新鲜冰冻血浆之前 60 min

### 治疗监测

对于 aHUS 患者，应针对血栓性微血管病（TMA）的症状和体征进行监测。  
建议患者终生接受本品治疗，除非有需要停用本品的临床指征。

#### 老年患者

可在 65 岁及以上的患者中给予本品。无证据提示在老年患者的治疗中需要任何特殊的注意事项，但是本品在该患者人群中的用药经验仍然有限。

#### 肾功能不全的患者

对于肾功能不全的患者无需调整剂量。

#### 肝功能不全的患者

尚未在肝功能不全的患者中研究本品的安全性和有效性。

#### 给药方法

请勿静脉推注或快速静脉给药。本品应只通过下文所述的静脉输注方式给药。

有关本品给药之前稀释方法的说明，详见以下“操作相关说明”。

在成年患者中，本品的稀释溶液经由重力输液方式、以注射器泵或输液泵在 25~45 min 内静脉给药。在儿童患者中，本品的稀释溶液经由重力输液方式、以注射器泵或输液泵在 1~4 小时内静脉给药。患者输液期间，本品的稀释溶液无需避光。

患者输液后应监测一个小时。如果本品输液期间发生不良事件，可由医师决定是否需调慢输液速度或是停止输液。如果调慢输液，在成年人和青少年（12岁至18岁）患者中，总输液时间不得超过2小时；在未满12岁的儿童中，总输液时间不得超过4小时。

#### 配伍禁忌：

本药不得与“操作相关说明”所述药品之外的其他药品混合。

#### 操作相关说明：

本品的备药和给药应由医护人员执行。

用药前，应目测检查本品溶液是否有颗粒物及是否变色。本品溶液为澄明、无色。

#### 操作指南：

- 溶液制备和稀释应依照质量管理规范进行，特别是无菌方面。
- 用无菌注射器将本品从瓶内全部抽出。
- 将建议剂量转入输液袋中。
- 用0.9%氯化钠或0.45%氯化钠或5%葡萄糖水溶液作为稀释液，加入输液袋中将本品稀释为5 mg/mL的终浓度。对于300mg、600mg、900mg和1200mg的给药剂量，5 mg/ml稀释液的终体积分别为60 ml、120 ml、180 ml和240 ml。溶液应澄明无色。
- 轻柔地晃动装有稀释溶液的输液袋，确保药品与稀释液充分混合。
- 给药前，将输液袋放置于室温环境（18~25 °C）等其回温。不得采用微波或者其他热源进行加热。
- 本品不含防腐剂，玻璃瓶中任何未用的剩余溶液须丢弃。
- 任何未使用的药品或废料应按当地法规要求予以弃置。
- 配制好的依库珠单抗溶液在输注之前可在2~8 °C环境下保存至多24小时。

#### **【不良反应】**

##### 安全性概要

从 29 项已完成和一项正在进行的临床研究中获得了支持性安全数据，暴露于依库珠单抗共有 1,407 个病例的十个疾病群体，包括 PNH、aHUS 在内。最常报道的不良反应是头痛（主要发生在初期），在脑膜炎双球菌感染<sup>a</sup>中最严重的不良反应是脑膜炎球菌败血症。

表 1 所示为包括 PNH、aHUS 患者在内的自发报告和临床试验中所见的不良反应。按照系统器官分类和首选术语列出了使用依库珠单抗时十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1000 至 1/100）或罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000）的不良反应。在每个频率分组中，不良反应按严重性的降序呈列。

表 1：临床试验中纳入的 1284 名患者所报告的不良反应和上市后报告中的不良反应——包括 PNH 和 aHUS 患者在内

MedDRA 系统器官分类	十分常见 (≥1/10)	常见 (≥1/100 至 <1/10)	偶见 (≥1/1000 至 <1/100)	罕见 (≥1/10,000 至 <1/1,000)
感染和侵袭		肺炎，上呼吸道感染，鼻咽炎，尿路感染，口腔疱疹	脑膜炎球菌感染 <sup>a</sup> ，败血症，感染性休克，腹膜炎，下呼吸道感染，真菌感染，病毒感染，支气管炎，口腔疱疹，脓肿，蜂窝组织炎，流感，胃肠道感染，膀胱炎，感染，鼻窦炎，牙齿感染	曲霉菌感染 <sup>b</sup> ，细菌性关节炎 <sup>b</sup> ，泌尿生殖道淋球菌感染，流感嗜血杆菌感染，脓疱疮，牙龈炎
良性、恶性和未特指的肿瘤（包括囊肿和息肉）				恶性黑色素瘤，骨髓增生异常综合征
血液和淋巴系统疾病		白细胞减少症，贫血	血小板减少症，淋巴细胞减少症	溶血症*，凝血因子异常，红细胞凝集，凝血障碍
免疫系统疾病			严重过敏反应，超敏反应	
内分泌疾病				巴塞杜氏病
代谢和营养疾病			食欲不振	
精神疾病		失眠	抑郁，焦虑，情绪波动	梦境异常，睡眠障碍
神经系统疾病	头痛	头晕、味觉障碍、震颤	感觉异常	昏厥
眼部疾病			视物模糊	结膜刺激
耳和迷路疾病			耳鸣，眩晕	
心脏疾病			心悸	
血管疾病		高血压	急进型高血压，低血压潮热，静脉疾病	水肿
呼吸系统、胸及纵隔疾病		咳嗽、咽喉痛	呼吸困难、鼻衄、咽喉刺激，鼻塞，流涕	
胃肠道疾病		腹泻，呕吐，恶心，	便秘，消化不良，腹	胃食管反流性疾

MedDRA 系统器官分类	十分常见 (≥1/10)	常见 ( ≥1/100 至 <1/10)	偶见 ( ≥1/1000 至 <1/100)	罕见 ( ≥1/10,000 至 <1/1,000)
		腹痛	胀	病, 齿龈痛
肝胆疾病				黄疸
皮肤和皮下组织疾病		皮疹、脱发、瘙痒	荨麻疹, 红斑, 瘀点, 多汗, 皮肤干燥	皮炎, 皮肤色素沉着
骨骼肌肉和结缔组织疾病		关节痛、肌痛、肢体疼痛	肌肉痉挛, 骨痛, 背痛, 颈痛, 关节肿胀	牙关紧闭
肾脏和泌尿系统疾病			肾功能不全, 排尿困难	血尿
生殖系统和乳房疾病			自发性阴茎勃起, 月经失调	
全身性疾病和给药部位反应		发热、寒颤、疲劳、流感样疾病	水肿、胸部不适、无力, 胸痛, 输液部位疼痛	外渗、输液部位感觉异常、热感
实验室检查			丙氨酸转氨酶升高, 天冬氨酸转氨酶升高, γ-谷氨酰转氨酶升高, 红细胞压积降低, 血红蛋白降低	Coombs 试验阳性 <sup>b</sup>
损伤、中毒和操作并发症			输液相关的反应	

\*见“特定不良反应的描述”段落

a=脑膜炎球菌感染包括以下一组首选术语: 脑膜炎球菌败血症, 脑膜炎球菌性脑膜炎, 奈瑟氏菌感染; b=上市后报告中确认的不良反应

#### 特定不良反应的描述

在所有 PNH 和 aHUS 临床研究中, 最严重的不良反应为脑膜炎球菌性败血症。

采用 ELISA 法在 2% 的 PNH 患者中检测出了依库珠单抗抗体, 采用 ECL 桥接免疫原性分析在 3% 的 aHUS 患者中检测出了依库珠单抗抗体。与所有蛋白质相同, 本品具有潜在的免疫原性。

在 PNH 临床试验中, 本品给药遗漏或延迟的情况下有溶血病例的报道。

在 aHUS 临床试验中, 本品给药遗漏或延迟的情况下有血栓性微血管病并发症病例的报道。

#### 儿童患者人群

在儿童 PNH 研究 M07-005 入选的儿童和青少年 (11 岁至 <18 岁) PNH 患者中, 本品安全性特征与在成年 PNH 患者中所见的结果相似。儿童患者最常见的不良反应为头痛。

在 aHUS 患者中, 青少年 (患者年龄为 12 岁至 <18 岁) 中用药的安全性特征与在成年人中所见的结果相似。在入选 aHUS 研究 C08-002、C08-003、C09-001r 和 C10-003 的儿童

患者（2个月至<18岁）中，本品的安全性特征与在成年 aHUS 患者中所见的结果相似。不同儿童年龄亚组中的产品安全性特征也相似。

#### 伴有其他疾病的患者

##### 来自其他临床研究的安全性数据

除了 PNH 和 aHUS 的临床试验以外，还从 13 项纳入了共计 856 名暴露于依库珠单抗的其他疾病患者人群的临床研究中获得了支持性的安全性数据。一名诊断为特发性膜性肾病且未接种疫苗的患者发生了脑膜炎球菌性脑膜炎。在 PNH 或 aHUS 以外的其他疾病患者报告的不良反应与 PNH 或 aHUS 患者相似（见以上表 1）。这些临床研究中未出现特异性的不良反应。

#### **【禁忌】**

对依库珠单抗、小鼠蛋白或任一辅料有过敏反应者。

下列患者不得启动本品治疗：

- 未控制的脑膜炎双球菌感染者。
- 目前未针对脑膜炎双球菌进行免疫接种的患者（除非他们接受适当的抗生素预防性治疗至疫苗接种满 2 周）。

#### **【注意事项】**

本品对 PNH 患者中的再生障碍性贫血无影响。

##### 脑膜炎球菌感染：

鉴于本品的作用机制，使用该药可增加患者对脑膜炎球菌（奈瑟氏菌）感染的易感性。脑膜炎球菌疾病可源于任何一个血清型。除非推迟本品治疗的风险大于发生脑膜炎球菌感染的风险，否则所有患者均须在接受本品治疗之前至少 2 周进行疫苗接种，以降低感染风险。脑膜炎球菌疫苗接种之后未满 2 周即开始接受本品治疗的患者必须采用适当的预防性抗生素治疗直至疫苗接种满 2 周。在条件允许的情况下，建议接种针对血清型 A、C、Y、W135 和 B 型的疫苗，以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。必须按照当前的国家疫苗接种指南对患者进行疫苗接种或再接种。

疫苗接种可进一步激活补体。由此，患有补体介导的疾病，包括 PNH 和 aHUS 的患者可能会遇到其潜在疾病的体征和症状的增加，例如溶血症（针对 PNH）或血栓性微血管病（TMA）（针对 aHUS）。因此，推荐接种疫苗后应密切监测患者的疾病症状。

疫苗接种可能不足以预防脑膜炎球菌感染。应参考有关正确使用抗菌药物的官方指导。在接受本品治疗的患者中已有严重或致死性脑膜炎球菌感染的病例报道。对于所有患者，应针对脑膜炎球菌感染的早期征象进行监测，如果疑似感染，应立即评估，必要时给予适当的抗生素治疗。应向患者告知此类症状和体征以及立即就诊的步骤。医师必须与患者讨论本品治疗的获益和风险，并为其提供患者信息手册和患者安全卡。

##### 其他系统性感染：

由于其作用机制，本品在对伴有活动性全身感染的患者用药时应谨慎。患者可能对感染的易感性增加，尤其是荚膜细菌。应向患者提供相关信息，使其知晓潜在的严重感染及其体征和症状。

##### 输液反应：

本品给药可能会发生输液反应或导致免疫原性，继而引起过敏或超敏反应（包括严重过敏）；在 PNH、aHUS 研究和采用本品进行的其他研究中，给药 48 小时内发生的免

疫系统失调与安慰剂治疗相比并无差异。在临床试验中，无一例 PNH 或 aHUS 患者发生需要停用本品的输液反应。在发生重度输液反应的患者中，应中止给药并给予适当的药物治疗。

#### 免疫原性：

在所有使用依库珠单抗治疗的临床试验中，检测到较为少见的抗体反应。安慰剂对照研究报告了较低的抗体反应，治疗组发生率（3.4%）与安慰剂组（4.8%）相似。在接受本品治疗的 aHUS 患者中，通过 ECL 桥接免疫原性分析在 3/100（3%）的患者中检出了本品抗体。1/100（1%）的 aHUS 患者中可见较低的中和抗体阳性。

在产生抗体和临床有效性或不良事件之间尚未见相关性。

#### 免疫接种：

开始本品治疗前，建议 PNH 患者和 aHUS 患者应依照现行版免疫接种指南接种疫苗。

未满 18 岁的患者必须针对流感嗜血杆菌和肺炎球菌感染进行免疫接种，且需严格遵循针对每个年龄组的国家免疫接种建议。

针对脑膜炎球菌（奈瑟氏菌）感染的疫苗接种参见【注意事项】脑膜炎球菌感染部分。

#### 抗凝治疗：

使用本品治疗时，不应改变抗凝治疗。

#### PNH 的实验室监测：

对于 PNH 患者，应针对血管内溶血的症状和体征进行监测，包括血清乳酸脱氢酶（LDH）的水平。对于接受本品治疗的 PNH 患者，应通过测定 LDH 水平来检测血管内溶血状况。治疗维持期可能需要在推荐的  $14 \pm 2$  天的给药周期方案内进行剂量调整。

#### aHUS 的实验室监测

aHUS 患者使用本品治疗时应通过测定血小板计数、血清 LDH 和血清肌酐来监测血栓性微血管病变。在治疗维持期，可能需要在建议的  $14 \pm 2$  天的给药周期方案内进行剂量调整。

#### PNH 患者终止治疗

如果 PNH 患者终止本品治疗，则应针对严重血管内溶血的症状和体征对其进行密切监测。严重溶血定义为血清 LDH 水平高于治疗前的水平以及合并下列任意一项：在一周或不足一周的时间内红细胞 PNH 克隆绝对降幅大于 25%（无输血所致稀释的条件下）；血红蛋白水平  $< 5 \text{ g/dL}$  或者在一周内降幅  $> 4 \text{ g/dL}$ ；心绞痛；精神状态改变；血清肌酐水平升高 50%；血栓形成。对停用本品的所有患者应监测至少 8 周，已确定有无严重溶血和其他反应。

如果停用本品之后发生严重溶血，则需考虑下列操作/治疗：输血（浓缩红细胞）或在流式细胞术检测到 PNH 红细胞  $> 50\%$  时行换血治疗；抗凝；皮质类固醇；或重新给予本品治疗。在 PNH 临床研究中，16 名患者终止了本品治疗方案，未见严重溶血。

#### aHUS 患者终止治疗

在依库珠单抗停药之后，部分患者最早在 4 周和最久至 127 周出现血栓性微血管病（TMA）并发症。只有在医学上有正当理由的情况下方可考虑终止治疗。在 aHUS 临床

研究中，61 名患者（包括 21 名儿童患者）终止了治疗，之后中位随访时间为 24 周。终止治疗之后在 12 名患者中发生了 15 项重度血栓性微血管病（TMA）并发症，另有 2 名患者在降低了批准的给药方案中的本品剂量后发生了 2 项重度 TMA 并发症。患者发生的重度 TMA 并发症与其是否有已确定的基因突变、高危多态性或自身抗体无关。这些患者发生的其他严重医学并发症包括肾功能严重恶化、疾病相关的住院和进展至需要透析治疗的终末期肾病。有 1 名患者虽然停药后重新开始了本品治疗，仍进展至终末期肾病。

如果 aHUS 患者终止依库珠单抗治疗，则应针对重度血栓性微血管病并发症的症状和体征进行密切监测。对于停用本品的 aHUS 患者，监测可能不足以预测或预防重度血栓性微血管病并发症。

停药后的重度血栓性微血管病并发症定义如下：（i）下列任意两项检测结果，或任意一项检测重复显示：与基线或本品治疗期间的最高血小板计数相比，血小板计数降幅达 25% 或更高；与基线或本品治疗期间的最小值相比，血清肌酐升幅达 25% 或更高；与基线或本品治疗期间的最低值相比，血清 LDH 升幅达 25% 或更高；或（ii）下列任意一项：精神状态改变或痉挛；心绞痛或呼吸困难；或血栓形成。

如果停用本品之后发生重度血栓性微血管病并发症，则需考虑重新给予本品治疗、给予血浆净化或血浆置换或输注新鲜冰冻血浆（PE/PI）的支持治疗或针对特定器官采取适当的支持措施，包括透析进行肾功能支持、机械通气进行呼吸支持或抗凝治疗。

### 教育资料

所有有意向处方依库珠单抗的医生必须熟悉相关的处方医生指南。医生必须和患者讨论依库珠单抗治疗的受益和风险，并向其提供患者信息手册和患者安全卡。

教育患者如果出现发热、伴有头痛的发热和/或颈项强直或对光敏感，须立即寻求医疗救治，因为这些症状可能是脑膜炎感染的征兆。

### 辅料：

本药品每瓶含钠盐 5.00 mmol。低钠饮食的患者应考虑此含量。

### 对驾驶和使用机器能力的影响

依库珠单抗不影响驾驶和使用机器的能力。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### 育龄女性

育龄女性在治疗期间以及治疗结束之后 5 个月内必须采用有效的避孕方法。

### 妊娠：

在妊娠妇女中尚无依库珠单抗的对照试验。基于有限的暴露于依库珠单抗的妊娠数据（少于 300 个妊娠结果），未发现胎儿畸形率增加或胎儿-新生儿毒性。由于缺乏设计良好的对照性试验，不确定性依旧存在。因此，建议在妊娠妇女使用依库珠单抗前或期间进行个体风险受益分析。如妊娠期考虑必须使用本品治疗，建议根据当地指南进行母体和胎儿的严密监测。

尚未采用依库珠单抗进行动物生殖研究。



鉴于人体 IgG 能穿越人胎盘屏障，依库珠单抗有可能在胎儿循环中引起末端补体抑制。因此，本品只能在必要时对妊娠妇女用药。

#### 哺乳期：

有限的可行性数据中未发现本品对乳儿的影响，提示依库珠单抗不会排泄到人乳中。因数据有限，对于有临床需要使用依库珠单抗的母亲应考量母乳喂养的健康益处以及可能的对乳儿的潜在不良作用。

#### 生育能力

尚未开展有关生育能力的专项研究。

#### **【儿童用药】**

有关儿童和青少年的剂量和给药方法，请参阅以上的“用法用量”。

#### **【老年用药】**

本品可以用于 65 岁及以上患者。尽管本品在该患者人群中的经验有限，无证据表明对老年患者进行治疗时需要特别的预防措施。

#### **【药物相互作用】**

未进行药物相互间作用的研究。

#### **【药物过量】**

未曾报告有过量用药。

#### **【临床试验】**

##### *阵发性睡眠性血红蛋白尿症*

一项为期 26 周的随机、双盲、安慰剂对照研究（C04-001）评估了依库珠单抗在伴有溶血的 PNH 患者中的安全性和有效性。另一项为期 52 周的单臂研究（C04-002）和长期延伸研究（E05-001）中，也评估了 PNH 患者使用依库珠单抗治疗的情况。患者在接受依库珠单抗治疗之前进行了脑膜炎球菌疫苗接种。在所有研究中，依库珠单抗的剂量为前 4 周每 7±2 天给药 600 mg，之后 7±2 天给药 900 mg，后续研究期间每 14±2 天给药 900 mg。经 25-45 分钟的静脉输注给予依库珠单抗。在 PNH 患者中还进行了一项非干预性的观察性注册研究（M07-001），以确定未用药患者的 PNH 自然病程以及使用依库珠单抗治疗的患者的临床结局。

在研究 C04-001（TRIUMPH 试验）中，将先前 12 个月内至少输血 4 次、流式细胞计数确认有至少 10% 的 PNH 细胞且血小板计数 $\geq 100,000/\text{ml}$  的 PNH 患者随机分配至依库珠单抗组（ $n=43$ ）或安慰剂组（ $n=44$ ）。在随机化之前，所有患者均有一段初始观察期，以确认红细胞输注的需求和确定血红蛋白浓度（“设定点”），进而确定每名患者的血红蛋白稳定度和输血结局。在伴有症状的患者中，血红蛋白设定点为 $\leq 9 \text{ g/dL}$ ；在无症状的患者中则 $\leq 7 \text{ g/dL}$ 。主要有效性终点为血红蛋白稳定化（患者血红蛋白浓度持续高于设定点，且整个 26 周试验期间无需输注 RBC）和输血需求。疲劳和健康相关的生活质量为次要终点。主要通过测定血清 LDH 水平来监测有无溶血，通过流式细胞计数监测了 PNH RBC 的比例。基线时接受抗凝剂和系统性皮质类固醇治疗的患者继续使用此类药物。两组患者主要的基线特征相似（见表 2）。

在非对照研究 C04-002（SHEPHERD 研究）中，既往 24 个月内输血至少 1 次且血小板

计数 $\geq 30,000/\text{ml}$  的患者接受了 52 周的依库珠单抗治疗。伴随用药包括抗栓药物（63%的患者）和全身性皮质类固醇（40%的患者）。基线特征如表 2 所示。

**表 2: C04-001 和 C04-002 中患者的人口统计学和特征**

参数	C04-001		C04-002
	安慰剂 N=44	依库珠单抗 N=43	依库珠单抗 N=97
平均年龄 (SD)	38.4 (13.4)	42.1 (15.5)	41.1 (14.4)
性别-女性 (%)	29 (65.9)	23 (53.5)	49 (50.5)
再生障碍性贫血或 MDS 病史 (%)	12 (27.3)	8 (18.7)	29 (29.9)
合并抗凝剂治疗 (%)	20 (45.5)	24 (55.8)	59 (61)
合并类固醇/免疫抑制剂治疗 (%)	16 (36.4)	14 (32.6)	46 (47.4)
终止治疗	10	2	1
既往 12 个月内的浓缩红细胞输注 (中位数, (第一四分位, 第三四分位))	17.0 (13.5, 25.0)	18.0 (12.0, 24.0)	8.0 (4.0, 24.0)
设定点的平均 Hgb 水平 (g/dL) (SD)	7.7 (0.75)	7.8 (0.79)	N/A
治疗前的 LDH 水平 (中位数, U/L)	2234.5	2032.0	2051.0
基线时的游离血红蛋白 (中位数, mg/dL)	46.2	40.5	34.9

在 TRIUMPH 试验中, 与安慰剂组患者相比, 接受依库珠单抗治疗患者的溶血显著减少 ( $p < 0.001$ ), 贫血改善, 表现为血红蛋白稳定的患者增加和红细胞输注需求的减少 (见表 3)。在试验前按 RBC 输注分层的三个亚组 (4-14 个单位; 15-25 个单位;  $> 25$  个单位) 中均可观察到此效果。依库珠单抗治疗 3 周之后, 患者报告的疲劳缓解且健康相关的生活质量得到改善。鉴于该研究的样本量和试验持续时间, 尚无法确定依库珠单抗对血栓性事件的影响。在 SHEPHERD 研究中, 97 名入组患者中 96 人完成了该研究 (1 名患者在血栓性事件之后死亡)。整个治疗期内可见血管内溶血持续减少 (通过血清 LDH 水平测定), 从而使得避免输血的情况增多, RBC 输注的需求减少, 患者疲劳减轻。详见表 3。

**表 3: C04-001 和 C04-002 中的疗效结果**

	C04-001			C04-002*	
	安慰剂 N=44	依库珠单抗 N=43	P 值	依库珠单抗 N=97	P 值
研究结束时具有稳定血红蛋白水平的患者百分比	0	49	$< 0.001$	N/A	
治疗期间 PRBC 输血数 (中位数)	10	0	$< 0.001$	0	$< 0.001$
治疗期间不需输血者 (%)	0	51	$< 0.001$	51	$< 0.001$
研究结束时的 LDH 水平 (中位数, U/L)	2167	239	$< 0.001$	269	$< 0.001$
研究结束时的 LDH 曲线下面积 (中位数, U/L x 天数)	411822	58587	$< 0.001$	-632264	$< 0.001$
研究结束时的游离血红蛋白浓度 (中位数, mg/dL)	62	5	$< 0.001$	5	$< 0.001$
FACIT-疲劳 (效应值)		1.12	$< 0.001$	1.14	$< 0.001$

\*研究 C04-002 的结果是指治疗前和治疗后的比较。

在来自 C04-001、C04-002 和其他初期试验的 195 名患者中,接受依库珠单抗治疗的 PNH 患者入组了一项长期扩展研究 (E05-001)。在 10 至 54 个月的总体依库珠单抗暴露时间中,所有患者的血管内溶血均持续减少。与治疗前的相同时间段相比,依库珠单抗治疗期间血栓性事件较少。但是,此结果来自于非对照临床试验。

PNH 注册登记 (M07-001) 评估了依库珠单抗在无 RBC 输注史的 PNH 患者中的有效性。此类患者的疾病处于高度活跃状态,表现为溶血增加 ( $LDH \geq 1.5 \times ULH$ ) 以及伴有相关的临床症状:如疲劳、血红蛋白尿、腹痛、气短(呼吸困难)、贫血(血红蛋白  $< 100 \text{ g/L}$ )、主要不良血管事件(包括血栓形成)、吞咽困难或勃起功能障碍。

在 PNH 注册登记中,可见接受依库珠单抗治疗的患者溶血及相关症状的减少。在 6 个月时,接受依库珠单抗治疗且无 RBC 输注史的患者中 LDH 水平显著降低 ( $p < 0.001$ ) (LDH 中位值为 305 U/L; 表 4)。此外,依库珠单抗治疗使 74% 的患者的 FACIT-疲劳评分(升高  $\geq 4$  分)和 84% 患者的 EORTC 疲劳评分(降低  $\geq 10$  分)发生了具有临床意义的改善。

**表 4: 在 M07-001 研究中无输血史的 PNH 患者的疗效结果(LDH 水平和 FACIT-疲劳评分)**

参数	M07-001
	依库珠单抗 无输血史
基线时的 LDH 水平 (中位数, U/L)	N=43 1447
6 个月时的 LDH 水平 (中位数, U/L)	N=36 305
基线时的 FACIT-疲劳评分 (中位数)	N=25 32
末次评估时的 FACIT-疲劳评分 (中位数)	N=31 44

FACIT-疲劳的评分范围为 0-52 分,数值越高代表疲劳越少。

#### *非典型溶血尿毒症综合征*

采用来自 4 项前瞻性对照研究(研究 C08-002A/B、C08-003A/B、C10-004 针对的是成人和青少年患者,研究 C10-003 针对的是儿童和青少年患者)的 100 名患者的数据以及一项回顾性研究(C09-001r)的 30 名患者的数据评估了依库珠单抗治疗 aHUS 的有效性。

C08-002A/B 试验是一项前瞻性、对照、开放性研究,入选患者为 aHUS 疾病早期,具有血栓性微血管病临床表现证据(给予 PE/PI 治疗的情况下血小板计数仍  $\leq 150 \times 10^9/L$ ; 且 LDH 和血清肌酐高于正常范围的上限)。C08-003A/B 试验是一项前瞻性、对照、开放性研究,入组的患者为 aHUS 长期患病者,没有明显的血栓性微血管病临床表现,且长期接受血浆净化或血浆置换或输注新鲜冰冻血浆(PE/PI)治疗(每两周给予  $\geq 1$  次 PE/PI 治疗,且首次依库珠单抗用药前至少 8 周内 PE/PI 频率不超过 3 次/周)。上述两项前瞻性研究中的患者均接受了为期 26 周的依库珠单抗治疗,并且大多数患者进入了一项长期、开放性延伸试验。上述两项前瞻性研究中的所有患者 ADAMTS-13 的水平均大于 5%。

患者在接受依库珠单抗治疗之前进行了脑膜炎球菌疫苗接种或采用适当的预防性抗生素直至疫苗接种满 2 周。在所有研究中,成人和青少年 aHUS 患者中的依库珠单抗剂量均

为前 4 周每 7±2 天给药 900 mg，之后 7±2 天给药 1200 mg，后续研究期间每 14±2 天给药 1200 mg。依库珠单抗每次输注时间为 35 分钟。体重不足 40 kg 的儿童患者和青少年患者的给药方案是根据药代动力学（PK）模拟而确定的，推荐剂量和给药时间以体重为基础。

C08-002A/B 试验的主要终点为血小板计数相比于基线的变化，C08-003A/B 试验的主要终点为无血栓性微血管病（TMA）事件状态。其他终点包括 TMA 干预治疗率、血液学恢复正常、TMA 完全缓解以及 LDH、肾功能和生活质量的变化。无 TMA 事件状态是指至少 12 周内无下列事件：血小板计数相比于基线降幅>25%、PE/PI 和新的透析需求。TMA 干预治疗是指需要 PE/PI 或新的透析。血液学恢复正常是指在间隔≥4 周的时间内至少连续 2 次测定的血小板计数和 LDH 水平均正常。TMA 完全缓解是指血液学恢复正常且在间隔≥4 周的时间内至少 2 次测定的血清肌酐相比于基线降幅≥25%。患者的基线特征如表 5 所示。

**表 5: C08-002A/B 和 C08-003A/B 中患者的人口统计学和特征**

参数	C08-002A/B	C08-003A/B
	依库珠单抗 N=17	依库珠单抗 N=20
从首次确诊至筛选的时间（月），中位数（最小值，最大值）	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
从最近一次 TMA 临床表现至筛选的时间（月），中位数（最小值，最大值）	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
最近一次 TMA 时的 PE/PI 次数，中位数（最小值，最大值）	17 (2, 37)	62 (20, 230)
依库珠单抗首次给药前 7 天内 PE/PI 的次数，中位数（最小值，最大值）	6 (0, 7)	2 (1, 3)
基线血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )，平均值 (SD)	109 (32)	228 (78)
基线 LDH (U/L)，平均值 (SD)	323 (138)	223 (70)
无已知基因突变的患者，n (%)	4 (24)	6 (30)

在 aHUS 研究 C08-002A/B 中，患者接受了至少 26 周的依库珠单抗治疗。初始 26 周的治疗阶段结束之后，大多数患者进入到延伸试验而继续接受依库珠单抗治疗。在 aHUS 研究 C08-002A/B 中，依库珠单抗治疗的中位持续时间约为 100 周（范围：2 周至 145 周）。

依库珠单抗治疗开始后，与基线相比，可见末端补体活性降低和血小板计数升高。所有患者均观测到依库珠单抗用药开始后的末端补体活性降低。表 6 总结了 aHUS 研究 C08-002A/B 的疗效结果。在 2 年的治疗期间，所有疗效终点均得到改善或维持。所有应答者均维持了 TMA 完全缓解。有 2 名患者在治疗持续 26 周以上时达到并维持了 TMA 完全缓解，表现为 LDH 恢复正常（1 名患者）和血清肌酐降低（2 名患者）。

在依库珠单抗治疗期间，经 eGFR 测定的肾功能得到改善和维持。入选研究时需要透析的 5 名患者中有 4 人在依库珠单抗治疗期间能够停止透析，1 名患者出现了一次新的透析需求。患者报告了健康相关的生活质量（QoL）的改善。

aHUS 研究 C08-002A/B 显示，不论患者是否具有已明确的编码补体调节因子蛋白的基因突变，依库珠单抗的疗效相同。

在 aHUS 研究 C08-003A/B 中，患者接受了至少 26 周的依库珠单抗治疗。初始 26 周的治疗阶段结束之后，大多数患者通过入组延伸试验而继续接受依库珠单抗治疗。在 aHUS 研究 C08-003A/B 中，依库珠单抗治疗的中位持续时间约为 114 周（范围：26 至 129 周）。表

6 总结了 aHUS 研究 C08-003A/B 的疗效结果。

aHUS 研究 C08-003A/B 显示，不论患者是否具有已明确的编码补体调节因子蛋白的基因突变，依库珠单抗的疗效是相同的。依库珠单抗治疗开始之后在所有患者中均可见末端补体活性降低。在 2 年的治疗期间，所有疗效终点得到改善或维持。所有应答者均维持了 TMA 完全缓解。有 6 名患者在治疗持续 26 周以上时达到并维持了 TMA 完全缓解，表现为血清肌酐降低。在接受依库珠单抗治疗时，没有患者需要进行新的透析。在依库珠单抗治疗期间，患者肾功能得到改善（基于 eGFR 中位数测定）。

**表 6: 前瞻性 aHUS 研究 C08-002A/B 和 C08-003A/B 的疗效结果**

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	26 周	2 年 <sup>1</sup>	26 周	2 年 <sup>1</sup>
血小板计数恢复正常 所有患者, n (%) (95% CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
基线值异常的患者, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
无 TMA 事件状态 n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA 干预率				
依库珠单抗治疗前的每日干预率, 中位数 (最小值, 最大值)	0.88 (0.04, 1.59)	0.88 (0.04, 1.59)	0.23 (0.05, 1.09)	0.23 (0.05, 1.09)
依库珠单抗治疗期间的每日干预率, 中位数 (最小值, 最大值)	0 (0, 0.31)	0 (0, 0.31)	0	0
P 值	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001
CKD 改善≥1 个分期, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR 的变化, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 中位数 (范围)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR 改善≥15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Hgb 变化>20 g/L, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
血液学恢复正常, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
TMA 完全缓解, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

<sup>1</sup>数据截止时 (2012 年 04 月 20 日)

<sup>2</sup>研究 C08-002: 3 名患者接受了促红细胞生成素 (ESA) 治疗, 开始依库珠单抗治疗之后即停用了 ESA。

<sup>3</sup>研究 C08-003: 8 名患者接受了 ESA 治疗, 依库珠单抗治疗期间 3 人停用了 ESA。

aHUS 研究 C10-004 入组了 41 名具有血栓性微血管病 (TMA) 体征的患者。入组患者需符合下列条件: 血小板计数<正常范围的下限 (LLN), 具有溶血的证据, 如血清 LDH 升高, 且血清肌酐大于正常范围的上限, 不需长期透析。患者中位年龄为 35 岁 (范围: 18 至 80 岁)。入组 aHUS 研究 C10-004 的所有患者的 ADAMTS-13 活性均大于 5%。51% 的患者具有已明确的补体调节因子突变或自身抗体。共计 35 名患者在使用依库珠单抗之前接受了

PE/PI 治疗。表 7 总结了入组 aHUS C10-004 的患者的关键基线临床特征和疾病相关特征。

**表 7: aHUS 研究 C10-004 中患者的基线特征**

参数	aHUS 研究 C10-004 N=41
从诊断 aHUS 至首次研究给药的时间 (月), 中位数 (最小值, 最大值)	0.79 (0.03, 311)
从当前 TMA 临床表现至首次研究给药的时间 (月), 中位数 (最小值, 最大值)	0.52 (0.03, 19)
基线血小板计数 ( $\times 10^9/L$ ), 中位数 (最小值, 最大值)	125 (16, 332)
基线 LDH (U/L), 中位数 (最小值, 最大值)	375 (131, 3318)
基线 eGFR ( $mL/min/1.73 m^2$ ), 中位数 (最小值, 最大值)	10 (6, 53)

在 aHUS 研究 C10-004 中, 患者接受了至少 26 周的依库珠单抗治疗。初始 26 周的治疗阶段结束之后, 大多数患者选择继续长期用药。

依库珠单抗治疗开始后, 与基线相比, 可见末端补体活性降低和血小板计数升高。依库珠单抗减少了补体介导的 TMA 活性, 表现为从基线至第 26 周的平均血小板计数的升高。在 aHUS C10-004 中, 平均血小板计数( $\pm SD$ )从基线时的  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  升至  $200 \pm 84 \times 10^9/L$ , 用时仅一周; 该作用在整个 26 周治疗阶段内得以维持(第 26 周时的平均血小板计数( $\pm SD$ ):  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ )。在依库珠单抗治疗期间, 经 eGFR 测定的肾功能得到改善。基线时需要透析的 24 名患者中 20 人在依库珠单抗治疗期间能够终止透析。表 8 总结了 aHUS 研究 C10-004 的有效性结果。

**表 8: 前瞻性 aHUS 研究 C10-004 的有效性结果**

疗效参数	aHUS 研究 C10-004 (N=41) 第 26 周
至第 26 周时血小板计数的变化 ( $10^9/L$ )	111 (-122, 362)
血红蛋白恢复正常, n (%)	36 (88)
血红蛋白恢复正常的中位持续时间, 周 (范围)	46 (10, 74)
TMA 完全缓解, n (%)	23 (56)
TMA 完全缓解的中位持续时间, 周 (范围) <sup>1</sup>	42 (6, 74)
无 TMA 事件状态, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
每日 TMA 干预率, 中位数 (范围)	
依库珠单抗治疗之前	0.63 (0, 1.38)
依库珠单抗治疗期间	0 (0, 0.58)

<sup>1</sup> 至数据截止日期 (2012 年 09 月 04 日), 依库珠单抗治疗的中位持续时间为 50 周 (范围: 13 周至 86 周)。

依库珠单抗长期治疗 (中位时间: 52 周; 范围: 15 至 126 周) 与成年 aHUS 患者具有临床意义的改善率升高相关。依库珠单抗治疗持续 26 周以上时, 另有 3 名患者 (共计 63% 的患者) 达到了 TMA 完全缓解, 另有 4 名患者 (共计 98% 的患者) 血液学指标恢复正常。在末次评估时, 与基线相比, 41 名患者中 25 人 (61%) 的 eGFR 改善  $\geq 15 mL/min/1.73 m^2$ 。

### 儿童患者人群

#### *阵发性睡眠性血红蛋白尿症*

在 M07-005 试验中，共计 7 名 PNH 儿童患者接受了依库珠单抗治疗，患者中位体重为 57.2 kg（范围：48.6 至 69.8 kg），年龄为 11 至 17 岁（中位年龄：15.6 岁）。

采用推荐的儿童人群给药方案后，依库珠单抗治疗减少了患者血管内溶血（通过测定血清 LDH 水平），明显减少或避免了输血，患者整体功能有改善趋势。依库珠单抗在儿童 PNH 患者中的疗效与 PNH 关键性试验（C04-001 和 C04-002）中成年 PNH 患者的观察结果相一致（表 3 和表 9）。

**表 9：儿童 PNH 研究 M07-005 的疗效结果**

	平均值 (SD)	P 值	
		Wilcoxon 符号秩和检验	配对 t 检验
第 12 周时 LDH 值相比于基线的变化 (U/L)	-771 (914)	0.0156	0.0336
LDH AUC (U/L×天数)	-60,634 (72,916)	0.0156	0.0350
第 12 周时血浆游离血红蛋白相比于基线的变化 (mg/mL)	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
III 型 RBC 克隆相比于基线的变化 (异常细胞的百分比)	1.80 (358.1)		
第 12 周时 PedsQL™4.0 通用核心量表评分 (患儿) 相比于基线的变化	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
第 12 周时 PedsQL™4.0 通用核心量表评分 (父母问卷) 相比于基线的变化	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
第 12 周时 PedsQL™多维度疲劳评分 (患儿) 相比于基线的变化	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
第 12 周时 PedsQL™多维度疲劳评分 (父母问卷) 相比于基线的变化	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

#### 非典型溶血尿毒症综合征

在 aHUS 研究 C09-001r 中，共计 15 名儿童患者（2 个月至 12 岁）接受了依库珠单抗治疗。47% 的患儿具有已确定的补体调节因子突变或自身抗体。从诊断 aHUS 至依库珠单抗首次给药的中位时间为 14 个月（范围：<1 个月至 110 个月）。从当前血栓性微血管病表现至依库珠单抗首次给药的中位时间为 1 个月（范围：<1 个月至 16 个月）。在 <2 岁的患儿 (n=5) 和 2 岁至 <12 岁的患儿 (n=10) 中，依库珠单抗治疗的中位持续时间分别为 16 周（范围：4 至 70 周）和 31 周（范围：19 至 63 周）。

整体而言，上述儿童患者的有效性结果与入组 aHUS 关键研究 C08-002 和 C08-003 的患者的所见结果相一致（表 6）。依库珠单抗治疗期间无患儿需要新的透析。

**表 10：入组 aHUS C09-001r 的儿童患者的有效性结果**

有效性参数	<2 岁 (n=5)	2 岁至 <12 岁 (n=10)	<12 岁 (n=15)
血小板计数恢复正常的患儿, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
TMA 完全缓解, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
每日 TMA 干预率, 中位数 (范围)			
依库珠单抗治疗之前	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 2)
依库珠单抗治疗期间	<1 (0, <1)		

		0 (0, <1)	0 (0, <1)
eGFR 改善 $\geq$ 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

最近一次 TMA 重度临床表现持续时间较短的 aHUS 患儿，使用依库珠单抗治疗后均得到 TMA 的控制和肾功能的改善（表 10）。

最近一次 TMA 重度临床表现持续时间较长的儿童患者，使用依库珠单抗治疗后 TMA 得到了控制。但是由于既往不可逆的肾脏损害，肾功能无变化（表 11）。

**表 11: 按照最近一次血栓性微血管病（TMA）重度临床表现的持续时间列示的 C09-001r 试验中儿童患者的有效性结果**

	最近一次 TMA 重度临床表现的持续时间	
	<2 个月 N=10 (%)	>2 个月 N=5 (%)
血小板计数恢复正常	9 (90)	5 (100)
无 TMA 事件状态	8 (80)	3 (60)
TMA 完全缓解	7 (70)	0
eGFR 改善 $\geq$ 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\*1 名患儿在肾移植之后获得 eGFR 改善。

在 aHUS 研究 C10-003 中，共计 22 名儿童和青少年患者（5 个月至 17 岁）接受了依库珠单抗治疗。

在 C10-003 试验中，入选患者需满足下列条件：血小板计数<正常范围的下限（LLN），伴有溶血的证据，如血清 LDH 升高且大于正常范围的上限，血清肌酐水平 $\geq$ 相应年龄段的 97 百分位数且不需长期透析。患者中位年龄为 6.5 岁（范围：5 个月至 17 岁）。入组 aHUS C10-003 试验的患者的 ADAMTS-13 活性均大于 5%。50% 的患者具有已确定的补体调节因子突变或自身抗体。共计 10 名患者在使用依库珠单抗之前接受了 PE/PI 治疗。表 12 总结了入组 aHUS C10-003 试验患者的关键基线临床特征和疾病相关特征。

**表 12: aHUS 研究 C10-003 中儿童和青少年患者的基线特征**

参数	1 个月至<12 岁 (N=18)	所有患者 (N=22)
从诊断 aHUS 至首次研究给药的时间（月），中位数（最小值，最大值）	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03, 191)
从最近一次 TMA 临床表现至首次研究给药的时间（月），中位数（最小值，最大值）	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)
基线血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )，中位数（最小值，最大值）	110 (19, 146)	91 (19,146)
基线 LDH (U/L)，中位数（最小值，最大值）	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
基线 eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )，中位数（最小值，最大值）	22 (10, 105)	22 (10, 105)

在 aHUS 研究 C10-003 中，患者接受了至少 26 周的依库珠单抗治疗。初始 26 周的治疗阶段结束之后，大多数患者选择继续长期用药。依库珠单抗治疗开始之后，所有患者中均可见末端补体活性降低。依库珠单抗减少了补体介导的 TMA 活性，表现为从基线至第 26 周



的平均血小板计数升高。平均血小板计数 ( $\pm$ SD) 从基线的  $88\pm 42\times 10^9/L$  升至一周之后的  $281\pm 123\times 10^9/L$ ; 该作用在整个 26 周治疗阶段内得以维持(第 26 周时平均血小板计数( $\pm$ SD):  $293\pm 106\times 10^9/L$ )。在依库珠单抗治疗期间, 经 eGFR 测定的肾功能获得改善。基线时需要透析的 11 名患者中有 9 人在依库珠单抗治疗的第 15 天后不再需要透析。自 5 个月至 17 岁的所有年龄患者中依库珠单抗疗效相同。aHUS C10-003 试验显示, 不论患者是否具有已明确的编码补体调节因子蛋白的基因突变或抗 H 因子自身抗体, 对依库珠单抗的反应性相同。

表 13 总结了 aHUS C10-003 的疗效结果。

**表 13: 前瞻性 aHUS 研究 C10-003 的有效性结果**

疗效参数	1 个月至<12 岁 (N=18) 第 26 周	所有患者 (N=22) 第 26 周
血液学完全恢复正常, n (%) 血液学完全恢复正常的中位持续时间, 周 (范围) <sup>1</sup>	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
TMA 完全缓解, n (%) TMA 完全缓解的中位持续时间, 周 (范围) <sup>1</sup>	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
无 TMA 事件状态, n (%) 95% CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
每日 TMA 干预率, 中位数 (范围) 依库珠单抗治疗之前, 中位数 依库珠单抗治疗期间, 中位数	NA NA	0.4 (0, 1.7) 0 (0, 1.01)
eGFR 改善 $\geq 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
第 26 周时 eGFR 的变化, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 中位数 (范围)	64 (0, 146)	58 (0, 146)
CKD 改善 $\geq 1$ 个分期, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
无 PE/PI 事件状态, n (%)	16 (89)	20 (91)
无新透析事件状态, n (%) 95% CI	18 (100) NA	22 (100) 85; 100

<sup>1</sup> 至数据截止时 (2012 年 10 月 12 日), 依库珠单抗治疗的中位持续时间为 44 周 (范围: 1 剂给药至 88 周)。

依库珠单抗长期治疗 (中位时间: 55 周; 范围: 1 天至 107 周) 与儿童和青少年 aHUS 患者中具有临床意义的改善率升高相关。依库珠单抗治疗持续 26 周以上时, 另有 1 名患者 (共计 68% 的患者) 达到了 TMA 完全缓解, 另有 2 名患者 (共计 91% 的患者) 达到了血液学恢复正常。在末次评估时, 与基线相比, 22 名患者中有 19 人 (86%) 的 eGFR 改善 $\geq 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。依库珠单抗治疗期间无患者需要新的透析。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

依库珠单抗为重组人源化单克隆 IgG2/4 $\kappa$  抗体, 是一种末端补体抑制剂, 以高亲和力与补体蛋白 C5 特异性结合, 从而抑制 C5 裂解为 C5a 和 C5b 并防止末端补体复合物 C5b-9 的形成。

##### 毒理研究

**生殖毒性:** 尚未进行依库珠单抗的对动物生育力影响的研究。

小鼠生殖毒性研究中，采用替代的鼠抗C5抗体，剂量为30和60mg/kg/周（按体重推算，相当于成人推荐剂量的2-4倍和4-8倍）。小鼠交配前至妊娠早期给予鼠抗C5抗体，未见对生育力的影响。

妊娠小鼠器官形成期给予鼠抗C5抗体30和60mg/kg/周，高剂量组230只F1代动物可见2例视网膜发育不良和1例脐疝，未见胎仔损失或新生仔死亡。

小鼠自妊娠至离乳给予鼠抗C5抗体30和60mg/kg/周，可见F1代雄性动物濒死或死亡（对照组1/25只、低剂量组2/25只、高剂量组5/25只），存活的F1代动物发育和生殖能力正常。

未进行动物试验评价依库珠单抗的潜在遗传毒性和致癌性。

## 【药代动力学】

### 药代动力学和药物代谢

#### 生物转化

人类抗体经由网状内皮系统的细胞进行胞吞消化作用。依库珠单抗仅含有天然存在的氨基酸，且无已知的活性代谢产物。人抗体主要由溶酶体酶分解代谢成小分子肽和氨基酸。

#### 消除

尚未开展旨在评估本品经肝脏、肾脏、肺脏或胃肠道途径排泄/消除的专项试验。正常的肾脏不会排出抗体，因抗体分子较大无法过滤出去。

### 药代动力学参数

在 40 名 PNH 患者中，采用单室模型评估了多次给药之后的药代动力学参数。平均清除率为  $0.31 \pm 0.12$  ml/hr/kg，平均分布容积为  $110.3 \pm 17.9$  ml/kg，平均消除半衰期为  $11.3 \pm 3.4$  天。根据上述数据，估计约 49-56 天可达到稳态。

在 PNH 患者中，本品药效学活性与其血清浓度直接相关，谷浓度维持在  $\geq 35$  微克/ml 以上时，大部分 PNH 患者的溶血活性可被完全阻断。

在 C08-002A/B 和 C08-003A/B 试验中，收集 37 名按推荐剂量接受依库珠单抗给药的 aHUS 患者的药代动力学（PK）数据，通过标准的单室模型进行了二级群体 PK 分析。在该模型中，体重为 70 kg 的典型 aHUS 患者的依库珠单抗清除率为 0.0139 L/hr，分布容积为 5.6 L。消除半衰期为 297 小时（约 12.4 天）。

采用该二级群体 PK 模型对从 aHUS C10-003 试验中接受推荐的依库珠单抗方案的 22 名儿童 aHUS 患者中获得的多次给药 PK 数据进行了分析。依库珠单抗的清除率和分布容积具有体重依赖性，该结果构成了儿童患者中基于体重分类的剂量方案的依据。在体重为 70 kg、30 kg 和 10 kg 的儿童 aHUS 患者中，本品清除率分别为 10.4、5.3 和 2.2 mL/hr；相应的分布容积分别为 5.23、2.76 和 1.21 L。相应的消除半衰期在 349 至 378 小时（约 14.5 至 15.8 天）的范围内基本保持不变。

还评估了血浆置换干预期间依库珠单抗的清除率和半衰期。血浆置换 1 小时之后依库珠单抗浓度降低了约 50%，消除半衰期降至 1.3 小时。因此，建议接受血浆输注或置换的 aHUS 患者需要补充依库珠单抗剂量。

所有依库珠单抗治疗的 aHUS 患者在按照建议方案用药时均可见末端补体活性快速且

持续的降低。在 aHUS 患者中，药效学活性与依库珠单抗的血清浓度直接相关，谷浓度维持在约 50-100 微克/ml 的范围内时可完全阻断所有 aHUS 患者的末端补体活性。

### 特殊人群

#### PNH

目前尚未在基于性别、种族、年龄（老年患者）、肝肾功能不全的特殊 PNH 患者人群中开展依库珠单抗的药代动力学的正式研究。

#### 儿童患者

在纳入了 7 名 PNH 儿童患者（年龄：11 岁至<18 岁）的 M07-005 试验中评估了依库珠单抗的药代动力学。

体重作为重要的协变量，使得青少年患者中依库珠单抗清除率低至 0.0105 L/h。在体重 <40 kg 的 PNH 患儿中，给药剂量可依据 aHUS 患儿的给药剂量。

#### aHUS

已在伴有肾功能不全以及不同年龄段的 aHUS 患者中进行了依库珠单抗药代动力学研究。未发现这几类 aHUS 患者与一般 aHUS 患者在药代动力学参数方面有所不同。

### **【贮藏】**

置冰箱贮存（2~8℃）。

不得冷冻。

置于原包装中以避光保存。

将药品置于原包装中，自冰箱冷藏条件下取出时仅可在 25℃ 以下单次放置最多 2 天的时间，之后应立即使用。

### **【包装】**

1 瓶/盒

### **【有效期】**

30 个月。

本品无防腐剂。稀释后，药品应立即使用。化学和物理稳定性研究已证实稀释后的溶液在 2~8℃、24 小时内保持稳定。

### **【执行标准】**

### **【批准文号】**

### **【公司】**

名称：Alexion Europe SAS

地址：1-15, avenue Edouard Belin, 92500 Rueil-Malmaison, France

### **【生产厂】**

名称：Alexion Athlone Manufacturing Facility (AAMF)

地址：Monksland Industrial Estate, Athlone, Roscommon, Ireland

