

核准日期：2023 年 02 月 21 日

修订日期：XX 年 XX 月 XX 日

注射用德曲妥珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用德曲妥珠单抗

商品名称：优赫得® Enhertu®

英文名称：Trastuzumab Deruxtecan for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Dequtuozhu Dankang

【成份】

活性成份：德曲妥珠单抗

德曲妥珠单抗是一种靶向HER2的抗体偶联药物（ADC），由哺乳动物细胞（中国仓鼠卵巢细胞）生产的与曲妥珠单抗氨基酸序列相同的人源化抗HER2免疫球蛋白G1（IgG1）单克隆抗体（mAb），通过可裂解四肽连接子与DXd（依喜替康衍生物、拓扑异构酶I抑制剂）共价连接而成。Deruxtecan由连接子和拓扑异构酶I抑制剂组成。每个抗体分子大约连接8个deruxtecan分子。

辅料：蔗糖、L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 80。

【性状】

本品为白色至黄白色冻干粉，供静脉输注用。

【适应症】

HER2阳性乳腺癌

本品单药适用于治疗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。

HER2低表达乳腺癌

本品单药适用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少一种系统治疗的，或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后6个月内复发的，不可切除或转移性HER2低表达（IHC 1+或IHC 2+/ISH-）成人乳腺癌患者。

【规格】

100mg/瓶

【用法用量】

本品用于静脉给药。必须由医疗卫生专业人员复溶和稀释，通过静脉输注

给药。本品不得以静脉推注或快速静脉注射方式给药。

应使用5%葡萄糖溶液稀释本品。不得使用氯化钠溶液进行复溶或稀释，因为其可能会导致颗粒形成（参见【用法用量】中的“使用、处理和处置的特殊说明”）。

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德曲妥珠单抗，而非曲妥珠单抗或恩美曲妥珠单抗。

不得使用曲妥珠单抗或恩美曲妥珠单抗代替本品。

HER2 阳性乳腺癌

接受本品治疗的患者应有经记录的 HER2 阳性肿瘤状态，即定义为免疫组织化学（IHC）评分 3+，或原位杂交（ISH）或荧光原位杂交（FISH）法测定的比值 ≥ 2.0 。

HER2低表达乳腺癌

接受本品治疗的患者应有经记录的 HER2 低表达肿瘤状态，即定义为免疫组织化学（IHC）评分 1+，或 IHC 2+且原位杂交（ISH）-。

HER2 检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。

预防用药

本品具有致吐性（参见【不良反应】），包括迟发性恶心和/或呕吐。在每次使用本品前，患者应预先使用两种或三种药物组合（例如，地塞米松与 5-HT₃受体拮抗剂和/或NK1受体拮抗剂，以及其他适用的药物），用于预防化疗引起的恶心和呕吐。

给药方案

本品推荐剂量为5.4 mg/kg，采用静脉输注给药，每3周一次（每周期21天），直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

初始给药剂量应为90分钟静脉输注。如果既往输注时的耐受性良好，则本品的后续剂量可采用30分钟输注给药。

如果患者出现输液相关症状，应减慢本品的输注速率或中断给药。出现严重输液反应时，应永久停用本品。

剂量调整

根据表1和2中的指导进行剂量调整。

对不良反应的管理可能需要暂时中断给药、降低剂量或终止本品治疗。

降低剂量后，不应再增加本品剂量。

表 1：剂量降低方案

剂量降低方案	乳腺癌
推荐起始剂量	5.4mg/kg
第一次降低剂量	4.4 mg/kg
第二次降低剂量	3.2 mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗

表 2：不良反应剂量调整

不良反应	严重程度	治疗调整
间质性肺疾病 (ILD) /非感染性肺炎	无症状 ILD/非感染性肺炎 (1 级)	<p>中断本品治疗，直至恢复至 0 级，然后：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 如果从发病之日起 28 天或更短时间内恢复，则维持原剂量。 • 如果从发病之日起超过 28 天才恢复，则降低一个剂量水平进行治疗（参见表 1）。 • 一旦怀疑 ILD/非感染性肺炎，应考虑使用皮质类固醇治疗。（参见【注意事项】）
	症状性 ILD/非感染性肺炎 (2 级或以上)	<ul style="list-style-type: none"> • 永久终止本品治疗。 • 一旦怀疑 ILD/非感染性肺炎，应立即开始皮质类固醇治疗。（参见【注意事项】）
中性粒细胞减少症	3 级 ($\geq 0.5 \times 10^9/L \sim < 1.0 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • 中断本品给药，直至恢复至 2 级或以下，然后维持剂量。
	4 级 ($< 0.5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • 中断本品给药，直至恢复至 2 级或以下。 • 降低一个剂量水平进行治疗（参见表 1）。
发热性中性粒细胞减少症	中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ ，体温 $> 38.3^\circ C$ 或体温 $\geq 38^\circ C$ 持续 1 小时以上。	<ul style="list-style-type: none"> • 中断本品治疗直至恢复。 • 降低一个剂量水平进行治疗（参见表 1）。
左心室射血分数 (LVEF) 降低	LVEF $> 45\%$ 且相对基线下降 10% 至 20% (绝对值)。	<ul style="list-style-type: none"> • 继续本品治疗。
	LVEF 为 40% 至 $\leq 45\%$	<ul style="list-style-type: none"> • 继续本品治疗。 • 在 3 周内重复评估 LVEF。

不良反应	严重程度	治疗调整
	相对基线下降10% 至 ≤20% (绝对值)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中断本品治疗。 ● 3周内重复评估 LVEF。 ● 如果 LVEF 相对基线未恢复至10%之内，则永久停用本品。 ● 如果 LVEF 相对基线恢复至10%之内，则恢复本品治疗，剂量不变。
	LVEF 小于 40%或相对基线下降大于 20% (绝对值)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中断本品治疗。 ● 3周内重复评估 LVEF。 ● 如果确认 LVEF 小于 40%或相对基线下降大于 20% (绝对值)，则永久停用本品。
	有症状的充血性心脏衰竭 (CHF)	<ul style="list-style-type: none"> ● 永久终止本品治疗。

根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版 (NCI-CTCAE v.5.0) 进行毒性分级。

给药延迟或遗漏

如果计划给药出现延迟或遗漏，应尽快给药，无需等到下一个计划周期。同时应调整给药时间表，确保两次给药间隔为3周。应以患者最近一次输注时可耐受的剂量和速率进行输注。

特殊人群

儿童用药

尚未确立本品在儿童和 18 岁以下的青少年中的安全性和有效性。尚无可用数据。

老年用药

65岁及以上老年患者无需调整本品剂量。针对75岁及以上患者的临床数据有限。（参见【老年用药】）

肾功能损害患者

轻度（肌酐清除率[CLcr] ≥ 60且<90 mL/min）或中度（CLcr ≥ 30且<60 mL/min）肾功能损害患者无需调整剂量。重度肾功能损害患者可用数据有限。在中度肾功能损害患者中观察到导致治疗终止发生率增加的1级和2级ILD/非感染性肺炎的发生率较高。应密切监测中度或重度肾功能损害患者（参见【注意事项】）。

肝功能损害患者

无论天门冬氨酸转移酶（AST）值如何，总胆红素≤1.5倍正常上限（ULN）的患者无需调整剂量。由于数据不足，因此无法确定总胆红素>1.5倍ULN（无论AST值如何）患者是否需要调整剂量；因此，应密切监测这些患者。

使用、处理和处置的特殊说明

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德曲妥珠单抗，而非曲妥珠单抗或恩美曲妥珠单抗。

应采用适当的程序制备治疗药物。应采用适当的无菌技术进行以下复溶和稀释程序。

复溶

- 复溶后立即进行稀释。
- 全剂量可能需要一瓶以上的药物。计算所需的剂量（mg）和本品复溶溶液总体积，以及所需的本品瓶数。
- 使用无菌注射器将 5 mL 无菌注射用水缓慢注入 100mg 西林瓶中进行复溶，制得最终浓度为 20 mg/mL 的溶液。
- 轻轻旋转西林瓶直至完全溶解。不得振摇。
- 如未立即使用，复溶后的本品的西林瓶可在 2~8°C 冰箱中避光保存不可超过 24 小时。切勿冷冻。
- 复溶制剂不含防腐剂，仅供一次性使用。

稀释

- 使用无菌注射器从西林瓶中取出计算出的量。检查复溶溶液是否有颗粒和变色。溶液应清澈无色至浅黄色。如果观察到可见颗粒或溶液混浊或变色，请勿使用。
- 将计算过体积的复溶的本品加入到含有 100mL 5% 葡萄糖溶液的输液袋中进行稀释。**不得使用氯化钠溶液。**建议使用由聚氯乙烯或聚烯烃（乙烯和聚丙烯的共聚物）制成的输液袋。
- 轻轻翻转输液袋以充分混合溶液。请勿振摇。
- 包裹输液袋以避光。
- 如未立即使用，在室温下最长放置 4 小时（包括制备和输注）或在 2~8°C 冰箱中最长放置 24 小时，请避光保存。切勿冷冻。
- 丢弃西林瓶中所有未使用的部分。

给药

- 如果已制备的输注液贮藏于冰箱中（2~8°C），那么建议给药前将输注液取出并在避光条件下平衡至室温。
- 仅可使用 0.20µm 或 0.22µm 的管内聚醚砜（PES）或聚砜（PS）滤器，静脉输注本品。不得通过静脉推注给药或快速静脉注射方式给药。
- 输液袋需要避光保存。
- 不得将本品与其他药物混合，或通过同一静脉输液管给予其他药物。

处置

复溶药品不含防腐剂，仅供一次使用。

丢弃药瓶中剩余的未使用部分。

【不良反应】

由于临床试验是在不同患者人群和不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，可能也无法反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

目前正在多种肿瘤类型的临床研究中，对944名至少接受一剂本品（5.4 mg/kg）的患者进行了汇总分析，评价了该产品的安全性。该汇总人群的中位治疗持续时间为9.6个月（范围：0.2至37.9个月）。

最常见的不良反应为恶心（76.8%）、疲劳（56.1%）、呕吐（44.6%）、脱发（39.1%）、贫血（35.1%）、中性粒细胞减少症（34.4%）、便秘（34.3%）、食欲减退（33.1%）、腹泻（29.3%）、转氨酶升高（27.6%）、骨骼肌肉疼痛（26.5%）、白细胞减少症（24.3%）和血小板减少症（24.2%）。

根据美国国家癌症研究所-不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE 5.0版）分级的3级或4级最常见不良反应为中性粒细胞减少症（16.3%）、贫血（9.2%）、疲劳（7.5%）、白细胞减少症（6.3%）、血小板减少症（5.9%）、恶心（5.6%）、淋巴细胞减少症（4.8%）、转氨酶升高（3.9%）、低钾血症（3.5%）、呕吐（2.2%）、感染性肺炎（1.9%）、腹泻（1.8%）、食欲减退（1.7%）、发热性中性粒细胞减少症（1.2%）、呼吸困难（1.2%）、血胆红素升高（1.1%）、射血分数降低（1.1%）和骨骼肌肉疼痛（1.1%）。1.5%的患者发生了5级不良反应，包括ILD（1.2%）。

在接受本品治疗的患者中，有32.2%的患者因不良反应而中断给药，导致给药中断的最常见不良反应为中性粒细胞减少症（12.2%）、疲劳（4.6%）、贫血（3.9%）、白细胞减少症（3.6%）、ILD（2.8%）、血小板减少症（2.8%）、上呼吸道感染（2.3%）、恶心（2.1%）和感染性肺炎（2.1%）。有19.7%的患者降低了剂量，导致剂量降低的最常见不良反应为恶心（4.8%）、疲劳（4.0%）、中性粒细胞减少症（3.0%）和血小板减少症（2.3%）。有12.1%的患者因不良反应终止治疗，导致永久停药的最常见不良反应为ILD（8.5%）。

不良反应列表

临床研究中接受过至少一剂本品的患者的不良反应见表3。不良反应按MedDRA系统器官分类（SOC）和频率类别列出。频率类别定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $<1/1,000$ ）；十分罕见（ $<1/10,000$ ）和未知（根据现有数据无法估计）。在每个频率类别中，不良反应按严重性从高到低的顺序排列。

表3：接受德曲妥珠单抗 5.4 mg/kg治疗的多种肿瘤类型患者的不良反应列表

系统器官分类/首选术语或分组术语	频率 5.4 mg/kg
感染及侵袭类疾病	
上呼吸道感染 ^a	十分常见
感染性肺炎	常见
血液及淋巴系统疾病	
贫血 ^b	十分常见
中性粒细胞减少症 ^c	十分常见
血小板减少症 ^d	十分常见
白细胞减少症 ^e	十分常见
淋巴细胞减少症 ^f	常见
发热性中性粒细胞减少症	常见
代谢及营养类疾病	
食欲减退	十分常见
低钾血症 ^g	十分常见
脱水	常见
各类神经系统疾病	
头痛 ^h	十分常见
头晕	十分常见
味觉倒错	常见
眼器官疾病	
视物模糊 ⁱ	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
间质性肺疾病 ^j	十分常见
咳嗽	十分常见
呼吸困难	十分常见
鼻衄	十分常见
胃肠系统疾病	
恶心	十分常见
呕吐	十分常见
腹泻	十分常见
便秘	十分常见
腹痛 ^k	十分常见

系统器官分类/首选术语或分组术语	频率 5.4 mg/kg
口腔黏膜炎 ¹	十分常见
消化不良	十分常见
腹胀	常见
肠胃气胀	常见
胃炎	常见
肝胆系统疾病	
转氨酶升高 ⁿ	十分常见
皮肤和皮下组织类疾病	
脱发	十分常见
皮疹 ⁿ	十分常见
瘙痒	常见
皮肤色素沉着过度 ^o	常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
骨骼肌肉疼痛 ^p	十分常见
全身性疾病及给药部位各种反应	
疲劳 ^q	十分常见
发热	十分常见
外周水肿	常见
各类检查	
体重降低	十分常见
射血分数降低 ^r	十分常见
血碱性磷酸酶升高	常见
血胆红素升高 ^s	常见
血肌酐升高	常见
各类损伤、中毒及操作并发症	
输液相关反应 ^t	常见

^a 包括流行性感冒、流感样疾病、鼻咽炎、咽炎、鼻窦炎、鼻炎和上呼吸道感染。

^b 包括贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降和红细胞压积降低。

^c 包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。

^d 包括血小板减少症和血小板计数降低。

^e 包括白细胞减少症和白细胞计数降低。

^f 包括淋巴细胞减少症和淋巴细胞计数降低。

^g 包括低钾血症和血钾降低

^h 包括头痛、窦性头痛和偏头痛。

- ⁱ 包括视物模糊和视觉损害。
- ^j 包括被裁定为ILD的事件：非感染性肺炎（n=56）、间质性肺疾病（n=46）、机化性肺炎（n=5）、感染性肺炎（n=3）、肺部肿块（n=1）、急性呼吸衰竭（n=1）、肺浸润（n=1）、淋巴管炎（n=1）、肺纤维化（n=1）、呼吸衰竭（n=4）、放射性肺炎（n=1）和肺泡炎（n=2）。
- ^k 包括腹部不适、胃肠痛、腹痛、下腹痛和上腹痛。
- ^l 包括口腔黏膜炎、阿弗他溃疡、口腔溃疡、口腔黏膜糜烂、口腔黏膜起疱和口腔黏膜发疹。
- ^m 包括转氨酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、肝功能检查异常和肝功能异常。
- ⁿ 包括皮疹、脓疱疹、丘疹样皮疹、斑状皮疹、瘙痒性皮疹和斑丘疹。
- ^o 包括皮肤色素沉着过度、皮肤变色和色素沉着障碍。
- ^p 包括背痛、肌痛、肢体疼痛、骨骼肌肉疼痛、肌痉挛、骨痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛和肢体不适。
- ^q 包括乏力、疲劳、难受和困倦。
- ^r 包括实验室参数 LVEF 降低（n=146）和/或首选术语射血分数降低（n=32）、心力衰竭（n=3）、充血性心力衰竭（n=1）和左心室功能障碍（n=1）。
- ^s 包括血胆红素升高、高胆红素血症、结合胆红素升高和血非结合胆红素升高。
- ^t 包括寒战（n=1）、输液相关反应（n=11）、超敏反应（n=2）、潮红（n=1）和注射部位反应（n=1）。所有输液相关反应均为1级或2级。
- ^u

在中国亚组患者中观察到的安全性特征与总体人群的安全性特征大体相似，未发现新的安全性信号。

特定不良反应的描述

间质性肺疾病/非感染性肺炎

针对多种肿瘤类型的临床研究显示，在接受本品 5.4 mg/kg 治疗的患者（n=944）中，ILD 的发生率为12.2%。大多数ILD病例为1级（3.0%）和2级（7.1%）。3级病例的发生率为1.0%，无4级病例。5级（致死性）事件的发生率为1.2%。用药至首次ILD发作的中位时间为5.5个月（范围：26天至23.3个月）（参见【用法用量】和【注意事项】）。

中性粒细胞减少症

针对多种肿瘤类型的临床研究显示，在接受本品 5.4 mg/kg 治疗的患者（n=944）中，34.4%的患者中报告了中性粒细胞减少症，16.3%的患者发生3级或4级事件。用药至发作的中位时间为43天（范围：1天至24.8个月），首次事件的中位持续时间为22天（范围：1天至14.7个月）。1.3%的患者报告了发热性中性粒细胞减少症，其中0.1%为5级事件（参见【用法用量】和【注意事项】）。

左心室射血分数降低

针对多种肿瘤类型的临床研究显示，在接受本品 5.4 mg/kg 治疗的患者（n=944）中，36例患者（3.8%）报告了LVEF降低，其中4例（0.4%）为1级，

27例（2.9%）为2级，5例（0.5%）为3级。根据实验室检查参数（超声波心动图或MUGA扫描）观察到的LVEF降低发生率如下：2级为139/874（15.9%），3级有7例（0.8%）。尚未在开始治疗前已存在LVEF<50%的患者中进行本品治疗的研究。（参见【用法用量】和【注意事项】）。

免疫原性

与所有治疗性蛋白药物类似，本品可能具有免疫原性。在临床研究中评价的所有剂量中，2.0%（34/1668）的可评价患者在接受本品治疗后出现抗德曲妥珠单抗抗体。本品的治疗后中和抗体发生率为0.1%（1/1668）。抗体出现与过敏型反应之间不存在相关性。

【禁忌】

禁用于已知对本品活性物质或任何辅料有超敏反应的患者。

【注意事项】

ILD/非感染性肺炎

在本品的临床试验中已报告ILD和/或非感染性肺炎，已观察到致死病例（参见【不良反应】）。建议患者在出现咳嗽、呼吸困难、发热和/或任何新发的或加重的呼吸系统症状时，立即报告。应监测患者是否出现ILD/非感染性肺炎的体征和症状，及时发现ILD/非感染性肺炎的证据。怀疑发生ILD/非感染性肺炎的患者应进行放射影像学检查，应考虑请呼吸科或肺科医师会诊。

对于无症状（1级）ILD/非感染性肺炎，考虑皮质类固醇治疗（例如， ≥ 0.5 mg/kg/天泼尼松龙或等效药物）。应暂停使用本品直至恢复至0级，并根据表2中的说明恢复用药（参见【用法用量】）。对于有症状ILD/非感染性肺炎（2级或以上），需立即开始皮质类固醇治疗（例如， ≥ 1 mg/kg/天泼尼松龙或等效药物），并持续治疗至少14天，然后逐渐减量（至少4周）。被确诊为有症状的（2级或以上）ILD/非感染性肺炎患者应永久停用本品（参见【用法用量】）。

有ILD/非感染性肺炎病史的患者、中度或重度肾功能损害患者出现ILD/非感染性肺炎的风险可能升高，应进行密切监测（参见【用法用量】）。

中性粒细胞减少症

本品临床研究中报告了中性粒细胞减少症（包括发热性中性粒细胞减少症）病例。应在本品开始给药前和后续每次给药前，及在有临床指征时监测全血细胞计数。根据中性粒细胞减少症的严重程度，可能需要中断或减少本品剂量（参见【用法用量】）。

LVEF 降低

接受抗HER2治疗时观察到LVEF降低。应在开始本品治疗前以及治疗期间定期（按临床指征）评估LVEF。LVEF降低应通过中断治疗进行管理。如果确认LVEF小于40%或相对基线降低大于20%（绝对值），应永久停用本品。发生有症状的充血性心力衰竭的患者应永久停药（参见【用法用量】）。

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，本品的拓扑异构酶I抑制剂成分(DXd)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。应当将对胎儿的潜在危害告知患者。建议育龄女性在本品治疗期间和末次给药后的至少7个月内采取有效的避孕措施。建议有育龄女性伴侣的男性患者在本品治疗期间和末次给药后至少4个月内采取有效的避孕措施（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

中度或重度肝功能损害患者

在中度肝功能损害患者中使用的数据有限，无重度肝功能损害患者使用的相关数据。由于肝脏代谢和胆汁排泄是拓扑异构酶I抑制剂（DXd）的主要消除途径，因此，中度和重度肝功能损害患者应慎用本品（参见【用法用量】和【临床药理】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕措施

育龄女性在本品治疗期间和末次给药后至少7个月内应采取有效的避孕措施。

有育龄女性伴侣的男性患者在本品治疗期间和末次给药后至少4个月内应采取有效的避孕措施。

孕妇

孕妇使用本品可能会对胎儿造成伤害。没有关于孕妇使用本品的可用数据。然而，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。基于在动物中的发现及其作用机制，在对孕妇给药时，预计本品的拓扑异构酶I抑制剂成分（DXd）可导致胚胎-胎儿伤害。（参见【药理毒理】）

不建议孕妇输注本品，应在患者妊娠之前告知对胎儿的潜在风险。怀孕妇女必须立即联系她们的医生。如果女性在接受本品治疗期间或最后一剂给药后7个月内发生妊娠，建议密切监测。

哺乳期

尚不清楚本品是否会分泌至母乳中。由于很多药物可分泌至母乳中，且可能会对婴儿造成严重不良反应，女性患者应在开始本品治疗前停止哺乳并可在治疗结束7个月后开始哺乳。

有生育能力的女性

开始本品给药前，应确认育龄女性的妊娠状态。

生育力

尚未对本品进行专门的生育力研究。基于动物毒性研究的结果，本品可能损害男性生殖功能和生育力。

尚不清楚本品或其代谢物是否存在于精液中。在治疗开始之前，应告知男性患者寻求有关精子贮备的咨询。整个治疗期间，以及本品末次给药后至少4个月内，男性患者不得冷冻或捐献精子。

【儿童用药】

尚未确定在儿童和18岁以下青少年中的安全性和有效性。尚无可用数据。

【老年用药】

在接受本品 5.4 mg/kg治疗的944例不同肿瘤类型的患者中，65岁及以上的患者占23.8%，75岁及以上的患者占4%。在65岁及以上患者中观察到的3~4级不良反应发生率（51%）高于小于65岁的较年轻患者（42%），在前类患者中由于不良反应导致的停药发生率更高。

【药物相互作用】

本品对其他药品药代动力学的影响

体外研究表明 DXd 未抑制包括 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A 在内的主要 CYP450 酶。体外研究表明 DXd 未抑制 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP 或 BSEP 转运蛋白（参见【临床药理】）。

其他药品对本品药代动力学的影响

体外研究表明，DXd 是 P-gp、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、MRP1 和 BCRP 的底物。

预期本品与 CYP3A 抑制剂，MATE2-K、MRP1、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 或 BCRP 转运蛋白抑制剂类药物不存在有临床意义的相互作用（参见【临床药理】）。

【药物过量】

无本品药物过量的信息。如果出现药物过量事件，必须密切监测患者的体征或症状，并予以适当的支持治疗。

【临床药理】

药效学

在一项开放性、单臂研究中，51例HER2表达的转移性乳腺癌患者接受本品（6.4 mg/kg，每3周一次）多次给药后，未对QTc间期产生有临床意义的影响。

药代动力学

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。

分布

基于群体药代动力学分析，本品和拓扑异构酶I抑制剂（DXd）的中央室分布容积（V_c）典型估计值分别为2.68 L和27.0 L。

体外研究表明，人血浆蛋白与DXd的结合率的平均值约为97%。

体外研究表明，DXd的全血和血浆药物浓度比约为0.6。

生物转化

本品在溶酶体酶的作用下发生细胞内裂解，释放DXd。

预期人源化HER2 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DXd主要通过氧化途径被CYP3A4代谢。

消除

基于群体药代动力学分析，转移性HER2阳性或HER2低表达乳腺癌患者静脉输注本品后，本品的清除率典型估计值为0.41 L/天，DXd的典型清除率为19.6 L/小时。本品的消除半衰期（t_{1/2}）为5.7天，释放的DXd的表观t_{1/2}约为5.6天。在体外，DXd是P-gp、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、MRP1和BCRP的底物。在5.4 mg/kg和6.4 mg/kg剂量下观察到本品中等程度的蓄积（与第1周期相比，第3周期约有35%-39%蓄积）。

大鼠经静脉内给予DXd后，主要排泄途径是通过胆汁途径经粪便排泄。DXd是尿液、粪便和胆汁中最多的药物组分。猴单次经静脉内给予本品（6.4 mg/kg）后，释放出的原型药物DXd是尿液和粪便中含量最大的药物组分。未在人体中研究DXd的排泄。

药物相互作用

临床研究

CYP3A 抑制剂对DXd的影响：与伊曲康唑（一种强效CYP3A抑制剂）和多剂量本品联合用药后，德曲妥珠单抗和DXd的稳态AUC_{0-17天}分别增加11%和18%。这些变化的影响不具有临床意义。

OATP 抑制剂对DXd的影响：与利托那韦（一种OATP1B/CYP3A双重抑制剂）和多剂量本品联合用药后，德曲妥珠单抗和DXd的稳态AUC_{0-17天}分别增加19%和22%。这些变化的影响不具有临床意义。

体外研究

DXd 对 CYP 酶的影响：DXd 不抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A，也不诱导 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A。

DXd 对转运体的影响：在临床相关浓度下（稳态 C_{max} 约为 0.2 $\mu\text{mol/L}$ ），DXd 抑制 OAT1（ IC_{50} 值为 12.7 $\mu\text{mol/L}$ ）、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1（ IC_{50} 值为 14.4 $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP 或 BSEP 转运体的可能性较低。

其他药物对 DXd 的影响：DXd 是 OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、P-gp、MRP1 和 BCRP 的底物。

线性/非线性

静脉给药时，在 3.2 mg/kg - 8.0 mg/kg 剂量范围内（约推荐剂量的 0.6-1.5 倍），本品和释放的 DXd 的暴露量与剂量呈正比，存在低至中度的个体间变异性。

特定人群

基于群体药代动力学分析，年龄（20-96 岁）、人种、种族、性别和体重对本品或释放的 DXd 的暴露量均不存在有临床意义的影响。

儿童患者

尚未在儿童或青少年中进行本品的药代动力学研究。

老年人

群体药代动力学分析显示年龄（20-96 岁）对本品的药代动力学无影响。

肾功能损害

未进行专门的肾功能损害研究。基于包括轻度（肌酐清除率 $[CL_{Cr}] \geq 60$ 且 < 90 mL/min）或中度（ $CL_{Cr} \geq 30$ 且 < 60 mL/min）（依据 Cockcroft-Gault 估算）肾功能损害患者的群体药代动力学分析，与正常肾功能（ $CL_{Cr} \geq 90$ mL/min）相比，本品或释放的 DXd 的药代动力学未受到轻度或中度肾功能损害的影响。

肝功能损害

未进行专门的肝功能损害研究。基于群体药代动力学分析，在轻度肝功能损害患者中未观察到德曲妥珠单抗的药代动力学有临床意义的差异，而 AST 和总胆红素水平越高，拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 的清除率越低。这些变化的影响预期不具有临床意义。

遗传药理学

未进行遗传药理学研究。根据药物相互作用临床研究结果，CYP3A 和转运蛋白的多态性不会影响本品和 DXd 的暴露。

【临床试验】

DESTINY-Breast03

在DESTINY-Breast03试验中研究了本品的有效性和安全性，该研究是一项多中心、开放性、阳性对照、随机的3期研究。

研究入组了HER2阳性、不可切除或转移性乳腺癌患者，这些患者既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类针对转移性疾病的治疗、或在辅助治疗期间或治疗完成之后6个月内出现疾病复发。存档的乳腺肿瘤样本需为HER2阳性，定义为HER2 IHC 3+或ISH阳性。该研究排除了有需要类固醇治疗ILD/非感染性肺炎疾病史的患者或在筛选时诊断为ILD/非感染性肺炎的患者、未经治疗且有症状的脑转移患者、有临床意义的心脏病病史患者以及既往接受过抗HER2抗体药物偶联物治疗转移性疾病的患者。患者以1:1的比例随机接受本品5.4 mg/kg (N=261) 或恩美曲妥珠单抗3.6 mg/kg (N=263) 静脉输注，每三周一次给药。根据激素受体状态、帕妥珠单抗既往治疗史和内脏转移疾病史对随机化进行分层。治疗持续至疾病出现进展、患者死亡、撤回同意书或毒性不可耐受。

主要疗效结局终点是盲态独立中心评估 (BICR) 基于RECIST v1.1标准评估的无进展生存期 (PFS)。总生存期 (OS) 是关键次要疗效结局终点。其他次要研究终点包括基于研究者评估的PFS、经确认的客观缓解率 (ORR)、缓解持续时间 (DOR)、患者报告结局 (PRO) 以及住院时间。

治疗组之间的人口统计学特征和基线疾病特征相似。在入组的524名患者中，中位年龄54岁 (范围：20至83岁)；女性 (99.6%)；亚裔 (59.9%)、白人 (27.3%)、黑人或非裔美国人 (3.6%)；东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为0 (62.8%) 或1 (36.8%)；激素受体状态 (阳性：51.9%)；存在内脏转移 (73.3%)；基线存在脑转移 (15.6%)，48.3%的患者既往接受过针对转移性疾病的一线全身治疗。既往未接受过针对转移性疾病治疗的患者百分比为9.5%。

在基于预先设定的245例事件 (最终分析计划总事件的73%) 的PFS中期分析中，研究结果显示，与恩美曲妥珠单抗相比，本品治疗组患者的PFS (BICR) 有显著的统计学意义的改善。在OS分析中 (数据截止日期：2022年07月25日)，该研究也显示出具有统计学显著性的OS改善。在进行本次OS分析时，也更新了基于BICR的PFS数据。

疗效结果汇总于表4和图1和图2。

表 4: DESTINY-Breast03 中的疗效结果

有效性	德曲妥珠单抗 (5.4mg/kg) N=261	恩美曲妥珠单抗 (3.6mg/kg) N=263
BICR 评估的 PFS^a		
事件数 (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
中位数, 月 (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
风险比 (95% CI)	0.28 (0.22, 0.37)	

p 值	p<0.000001 [†]	
总生存期 (OS)^b		
事件数 (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
中位数, 月 (95% CI)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
风险比 (95% CI)	0.64 (0.47, 0.87)	
p 值 ^c	p=0.0037	
12 个月时的生存率 (95% CI)	94.1% (90.4, 96.4)	86.0% (81.1, 89.8)
24 个月时的生存率 (95% CI)	77.4 (71.7, 82.1)	69.9 (63.7, 75.2)
BICR 评估的 PFS (更新数据)^b		
事件数 (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
中位数, 月 (95% CI)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
风险比 (95% CI)	0.33 (0.26, 0.43)	
研究者评估的 PFS^b		
事件数 (%)	116 (44.4)	190 (72.2)
中位数, 月 (95% CI)	29.1 (23.7, NE)	7.2 (6.8, 8.3)
风险比 (95% CI)	0.30 (0.24, 0.38)	
经 BICR 确认的客观缓解率 (ORR)^b		
n (%)	205 (78.5)	92 (35.0)
95% CI	(73.1, 83.4)	(29.2, 41.1)
完全缓解 n (%)	55 (21.1)	25 (9.5)
部分缓解 n (%)	150 (57.5)	67 (25.5)
BICR 评估的缓解持续时间^b		
中位数, 月 (95% CI)	36.6 (22.4, NE)	23.8 (12.6, 34.7)

CI=置信区间; NE=不可估计; NR=未达到

[†]显示为 6 位小数

^a 数据截止日期: 2021 年 05 月 21 日

^b 预先计划的 OS 期中分析的数据截止日期: 2022 年 07 月 25 日

^c p 值基于分层 log-rank 检验, 超出疗效边界 0.013

图 1: 总生存期的 Kaplan-Meier 图
(数据截止日期: 2022 年 07 月 25 日)

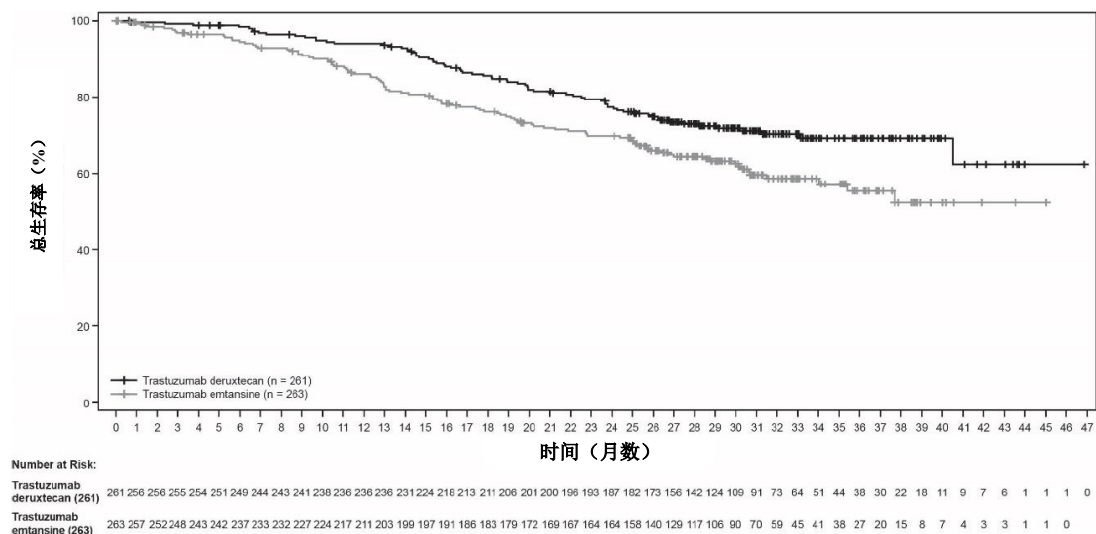
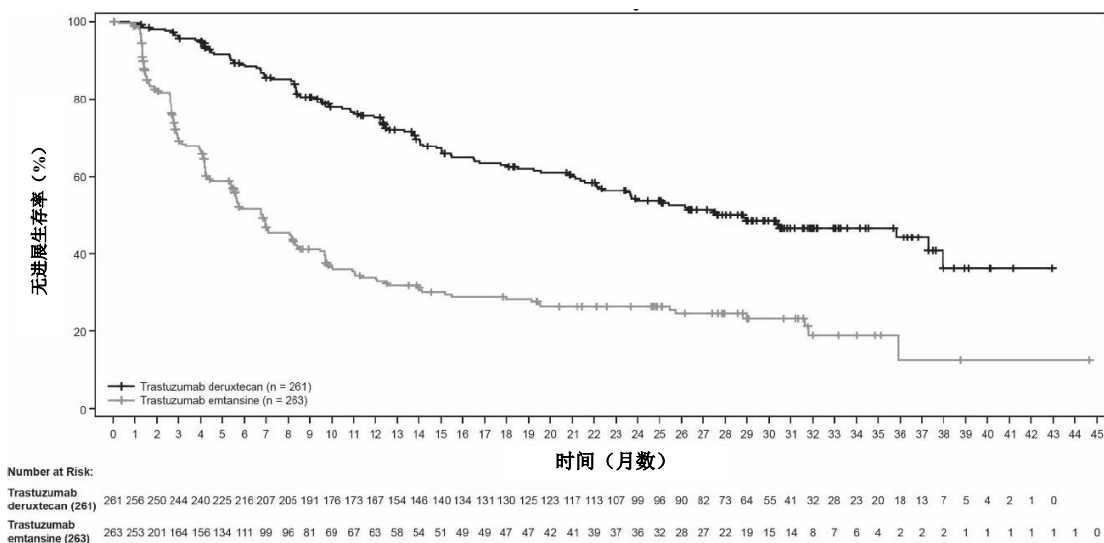


图 2: 基于 BICR 的无进展生存期的 Kaplan-Meier 图
(数据截止日期: 2022 年 07 月 25 日)



在预先设定的各亚组中均观察到相似的PFS结果, 包括既往帕妥珠单抗治疗史、激素受体状态、存在脑转移和伴随内脏转移疾病。

中国亚组的有效性结果与全球有效性结果一致。

DESTINY-Breast04

在 DESTINY-Breast04 研究中评价了本品的疗效和安全性, 该研究是一项随机、多中心、开放性 III 期研究, 入组了 557 例不可切除或转移性 HER2 低表达成人乳腺癌患者。本研究包括 2 个队列: 494 例激素受体阳性 (HR+) 患者和 63

例激素受体阴性（HR-）患者。HER2 低表达定义为 IHC 1+或 IHC 2+/ISH-，由中心实验室根据 PATHWAY/VENTANA 抗-HER2/neu（4B5）评价确定。患者必须针对转移性疾病接受过化疗或在辅助化疗期间或完成辅助化疗后 6 个月内疾病复发。HR+患者必须至少接受过一种内分泌治疗或不适合接受内分泌治疗。患者以 2:1 的比例随机接受本品（N=373）（以 5.4 mg/kg 的剂量每三周进行一次静脉输注）或医生选择的化疗方案（N=184，艾立布林 51.1%、卡培他滨 20.1%、吉西他滨 10.3%、白蛋白结合型紫杉醇 10.3%或紫杉醇 8.2%）。随机化按肿瘤样本的 HER2 IHC 状态（IHC 1+或 IHC 2+/ISH-）、转移性疾病既往化疗线数（1 线或 2 线）和 HR 状态/既往 CDK4/6 抑制剂治疗（既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗的 HR+、既往未接受 CDK4/6 抑制剂治疗的 HR+或 HR-）进行分层。患者持续接受治疗直至出现疾病进展、死亡、撤回知情同意或出现不可接受的毒性。研究排除了有需要类固醇治疗ILD/非感染性肺炎病史或筛选时有ILD/非感染性肺炎病史以及有临床显著心脏疾病的患者，还排除了未经治疗或症状性脑转移患者，以及 ECOG 体能状态评分>1 的患者。

主要疗效结局指标是由 BICR 根据 RECIST v1.1 评估的 HR+乳腺癌患者的 PFS。关键次要疗效结局指标是由 BICR 根据 RECIST v1.1 评估的总体人群（所有随机 HR+和 HR-患者）的 PFS、HR+患者的 OS 以及总体人群的 OS。ORR、DOR 和 PRO 是次要终点。

各治疗组的人口统计学和基线肿瘤特征均相似。在 557 例随机分组患者中，中位年龄为 56.5 岁（范围：28.4-80.5 岁），23.5%为 65 岁或以上；99.6%为女性，0.4%为男性；47.9%为白种人，40.0%为亚洲人，1.8%为黑人或非裔美国人。基线时患者的 ECOG 体能状态评分为 0（54.8%）或 1（45.2%）；57.6%为 IHC 1+，42.4%为 IHC 2+/ISH-；69.8%为肝转移，32.9%为肺转移，5.7%为脑转移。在转移性疾病中，患者既往全身治疗线数的中位数为 3（范围：1-9），其中 57.6%既往接受过 1 种化疗方案，40.9%既往接受过 2 种化疗方案；3.9%为早期进展者（新/辅助治疗背景下进展）。在 HR+患者中，既往接受过内分泌治疗的中位数为 2（范围：0-9），70%既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗。

该研究表明，在 HR+队列和总体人群中，与化疗组相比，随机分配至本品组患者的 OS 和 PFS 改善具有统计学显著性和临床意义。疗效结果汇总于表 5 以及图 3 和图 4。

表 5: DESTINY-Breast04 中的疗效结果

有效性参数	HR+队列		总体人群 (HR+和 HR-队列)	
	德曲妥珠单抗 (N=331)	化疗 (N=163)	德曲妥珠单抗 (N=373)	化疗 (N=184)
总生存期				
事件数 (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
中位数, 月	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)

有效性参数	HR+队列		总体人群 (HR+和 HR-队列)	
	德曲妥珠单抗 (N=331)	化疗 (N=163)	德曲妥珠单抗 (N=373)	化疗 (N=184)
(95% CI)				
风险比 (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p 值	0.0028		0.001	
BICR 评估的 PFS				
事件数 (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
中位数, 月 (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
风险比 (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p 值	<0.0001		<0.0001	
经 BICR 确认的客观缓解率*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11.3, 22.5
完全缓解 n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
部分缓解 n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
BICR 评估的缓解持续时间*				
中位数, 月 (95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI=置信区间

*基于 HR+队列电子病例报告表中的数据: 本品组 N=333, 化疗组 N=166。

在预先设定的各亚组中观察到一致的 OS 和 PFS 获益, 包括 HR 状态、既往 CDK4/6 抑制剂治疗、既往化疗线数以及 IHC 1+和 IHC 2+/ISH-状态。在 HR-亚组中, 随机分配至本品组的患者中位 OS 为 18.2 个月 (95% CI: 13.6, 不可估计), 而随机分配至化疗组的患者中位 OS 为 8.3 个月 (95% CI: 5.6, 20.6), 风险比为 0.48 (95% CI: 0.24, 0.95)。随机分配至本品组的患者中位 PFS 为 8.5 个月 (95% CI: 4.3, 11.7), 而随机分配至化疗组的患者中位 PFS 为 2.9 个月 (95% CI: 1.4, 5.1), 风险比为 0.46 (95% CI: 0.24, 0.89)。

图3: 总生存期的 Kaplan-Meier 图 (总体人群)

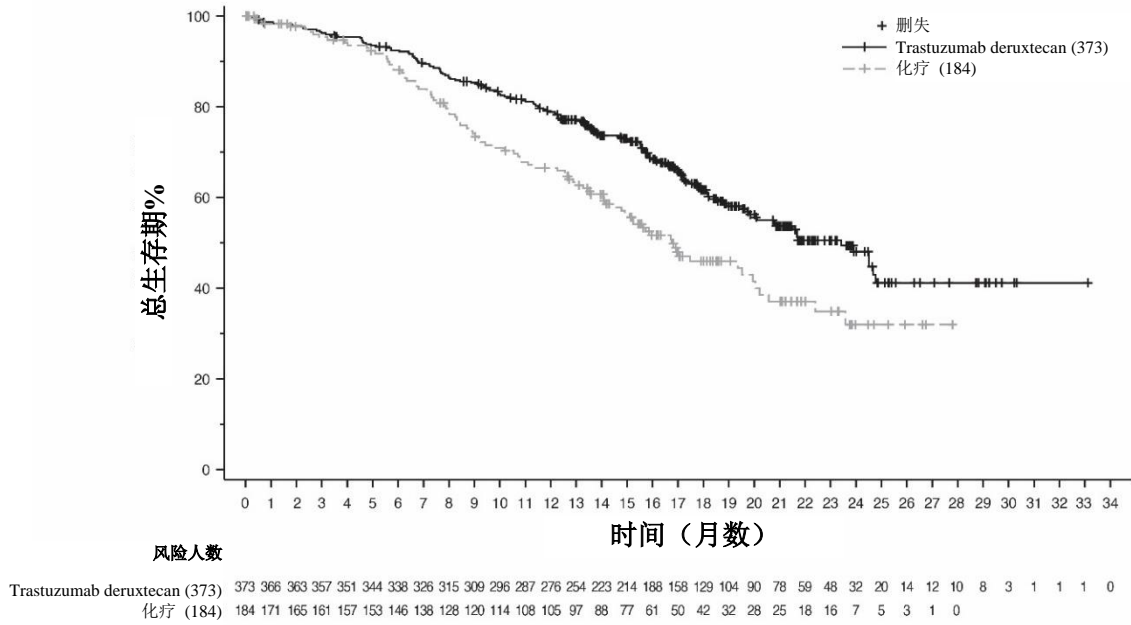
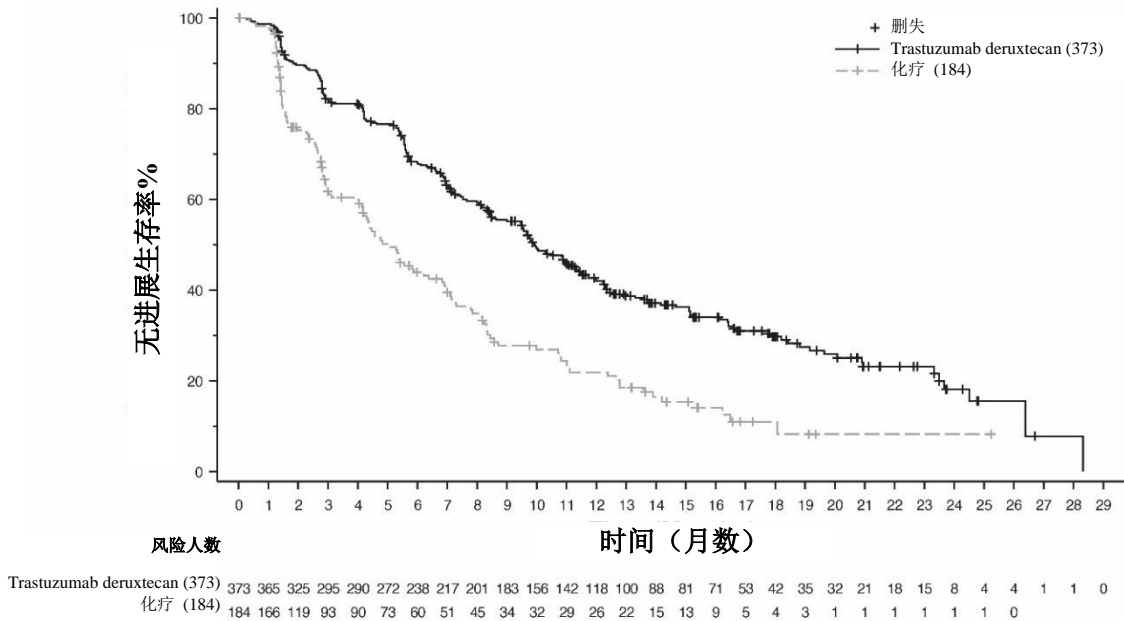


图4: 根据 BICR 的无进展生存期的 Kaplan-Meier 图 (总体人群)



中国亚组的有效性结果一致。

【药理毒理】

药理作用

德曲妥珠单抗是一种靶向HER2的抗体偶联药物 (ADC)。抗体部分是一种人源化抗HER2 IgG1抗体, 通过可裂解的连接子与拓扑异构酶 I 抑制剂DXd 偶联。德曲妥珠单抗与肿瘤细胞上的HER2受体结合后, 经过内化进入肿瘤细胞, 随后其连接子被肿瘤细胞内的溶酶体酶裂解, 并释放具有膜通透性的DXd, 进

而导致DNA损伤和细胞凋亡。

毒理研究

遗传毒性

德曲妥珠单抗的拓扑异构酶 I 抑制剂部分DXd，在Ames试验中结果为阴性；在中国仓鼠肺细胞体外染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验中结果均为阳性。

生殖毒性

尚未进行德曲妥珠单抗的生育力毒性研究及生殖和发育毒性研究。大鼠6周重复给药毒性试验中，静脉给予德曲妥珠单抗，在20 mg/kg和60 mg/kg剂量下（根据AUC计算，分别约为临床推荐剂量5.4 mg/kg的4倍和9倍）可导致精子细胞滞留；在197 mg/kg剂量下（根据AUC计算，约为临床推荐剂量5.4 mg/kg的19倍）可导致睾丸和附睾重量降低、睾丸生精小管萎缩/变性、附睾精子数量减少。猴3个月重复给药毒性试验中，静脉给予德曲妥珠单抗，在≥30 mg/kg剂量下（根据AUC计算，约为临床推荐剂量5.4 mg/kg的7倍以上）可导致睾丸生精小管第V和第VI段圆形精子细胞数量减少，上述病变在3个月的恢复期末可见恢复。

致癌性

尚未进行德曲妥珠单抗的致癌性研究。

【贮藏】

未开封西林瓶

2~8°C避光保存。

切勿冷冻。

复溶溶液

建议复溶后立即使用。如未立即使用，可将复溶溶液置于冰箱中2~8°C下避光保存，最多放置24小时（从复溶时计起）。

稀释溶液

建议稀释后立即使用。如未立即使用，可将稀释的复溶液置于室温（最多4小时）或冰箱中2~8°C下（最多24小时）避光保存。放置时间从复溶时间开始计算。

【包装】

1 瓶/盒。

I 型琥珀色玻璃瓶，氟树脂层压的丁基橡胶瓶塞。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品注册标准：JS20230003

【批准文号】

国药准字 SJ20230005

【上市许可持有人】

名称：Daiichi Sankyo Europe GmbH

注册地址：Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany

【生产企业】

企业名称：Baxter Oncology GmbH

生产地址：Kantstrasse 2, Halle/Westfalen 33790, Germany

【包装厂】

企业名称：Daiichi Sankyo Europe GmbH

生产地址：Luitpoldstrasse 1, Pfaffenhofen 85276, Germany.

【境内联系机构】

名称：第一三共（中国）投资有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区居里路 500 号 3 幢

邮政编码：201203

联系方式：400-656-3228

网 址：<http://www.daiichisankyo.com.cn>