

核准日期：2025 年 10 月 28 日

修改日期：2025 年 11 月 17 日

## 注射用维贝柯妥塔单抗说明书

本品为附条件批准，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：注射用维贝柯妥塔单抗

商品名称：美佑恒®

英文名称：Becotatug Vedotin for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Weibeiketuoata Dankang

### 【成份】

活性成份：维贝柯妥塔单抗

辅料：枸橼酸、枸橼酸钠、海藻糖、氯化钠、聚山梨酯 80（II）。

### 【性状】

本品为白色至类白色块状疏松体。

### 【适应症】

本品适用于治疗既往经至少二线系统化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的复发/转移性鼻咽癌的成人患者。\*

\*以上适应症是基于随机对照临床试验的替代终点结果给予的附条件批准。上述适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否证实本品在上述人群的临床获益。

### 【规格】

冻干剂型：50 mg/瓶

### 【用法用量】

本品应由有抗肿瘤药物治疗经验的医生处方使用。

### 推荐剂量

既往经至少二线系统化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的复发/转移性鼻咽癌：本品推荐剂量为 2.3 mg/kg，采用静脉输注给药，每 3 周一次（21 天为一个周期），直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

## 使用、处理和处置

本品采用静脉输注给药，不得静脉推注或快速静脉注射。输注时间不少于 60 分钟，建议输注时间控制在 60~90 分钟。本品须由专业医护人员采用无菌操作进行复溶和稀释，在准备和处理时配备相应的安全防护措施。

## 复溶和稀释

- 1) 根据病人体重计算给药量。
- 2) 本品每瓶用 12.5 mL 灭菌注射用水复溶，复溶后浓度为 4 mg/mL。复溶时，沿瓶壁缓慢注入灭菌注射用水，轻轻旋转药瓶使完全溶解，切勿振摇，如有较多泡沫，可室温静置 5 分钟。目测观察，复溶药液应为无色至微黄色，澄清至微乳光溶液，无可见颗粒。
- 3) 根据计算出的所需药液体积（根据体重计算药量），从 100mL 的 0.9%氯化钠注射液的输液袋或瓶内抽取并弃去同等剂量体积的 0.9%氯化钠注射液，再抽取所需体积的复溶药液注入输液袋或瓶内，并上下轻轻颠倒数次，使药液充分混合均匀，混合过程中避免产生过多的泡沫。经稀释的药物浓度为 0.2 mg/mL ~3.0 mg/mL。配制后的溶液应无可见颗粒，混合均匀的药液经静脉输注到患者体内。

配制后的溶液应立即使用，如果未立即使用，药物从复溶结束到开始给药最多可在室温下或 2~8℃放置 4 小时。如用药过程中出现输液相关反应，则再次开始输注时间距复溶结束时间不应超过 4 小时。

因本品中不含防腐剂，仅供一次性使用，需销毁所有未用完的部分。

## 剂量调整

根据表 1 和表 2 中的指导进行剂量调整。

对不良事件的处理可能需要暂停给药、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：剂量调整方案

推荐起始剂量	首次降低剂量	第二次降低剂量	需要进一步降低剂量
2.3 mg/kg Q3W	2.0 mg/kg Q3W	1.5 mg/kg Q3W	永久停药
• 减量时应根据在最后一个剂量水平时出现的最高级别不良事件。			

表 2：剂量调整指南

研究相关不良事件	严重程度*	剂量调整*
血液学异常	2 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，以相同剂量水平进行治疗；
	3 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，首次出现以相同剂量水平进行治疗。再次出现时需降低一个剂量水平治疗。根据患者情况，在下一个周期酌情给予 G-CSF 或 GM-CSF、EPO 等治疗。
	4 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，降低一个剂量水平治疗。根据患者情况，在下一个周期酌情给予 G-CSF 或 GM-CSF、EPO 等治疗。
非血液学异常（除 外转氨酶升高、血 胆红素升高、周围 神经毒性、间质性 肺炎）	2 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，以相同剂量水平进行治疗；
	3 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，首次出现以相同剂量水平进行治疗。再次出现时需降低一个剂量水平治疗。
	4 级	基于临床获益-风险评估决定是否终止治疗。
转氨酶升高、血胆 红素升高	2 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，以相同剂量水平进行治疗。
	3 级	暂停用药直至恢复至≤1 级或基线水平后，降低一个剂量水平治疗。
	4 级	永久终止本品治疗。
周围神经毒性	2~3 级	暂停用药，直至恢复至≤1 级后降低一个剂量水平治疗。若给药后再次出现 2 级及以上周围神经病，则永久停用本品治疗。
	4 级	永久终止本品治疗。
间质性肺疾病	≥2 级	永久终止本品治疗。

\*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）。

### 特殊人群剂量说明

**儿童用药：**尚无本品用于 18 岁以下儿童和青少年的临床研究资料。

**老年用药：**65 岁及以上老年患者无需剂量调整，请见【老年用药】。

**肾功能不全患者用药：**轻度肾功能不全患者无需剂量调整。目前尚未获得中、重度肾功能不全患者的研究数据（参见【临床药理】**特殊人群**）。

**肝功能不全患者用药：**轻度肝功能不全患者无需剂量调整。目前尚未获得中、重度肝损害患者的研究数据（参见【临床药理】**特殊人群**）。

### 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能与注射用维贝柯妥塔单抗相关的不良事件的近似发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

### 安全性特征总结

注射用维贝柯妥塔单抗的安全性数据来自7项共465例恶性肿瘤患者接受本品单药治疗(2.0-2.5 mg/kg)的临床研究，肿瘤类型包括：鼻咽癌(N=197)、头颈鳞癌(N=139)、非小细胞肺癌(N=89)、结直肠癌(N=18)、胆道腺癌(N=15)、胃癌(N=6)、食管癌(N=1)。

在以上患者人群中，最常见的不良反应(在患者中的发生率 $\geq 20\%$ )为贫血(36.6%)，转氨酶升高(35.1%)，皮疹(34.6%)，脱发(29.7%)，瘙痒(29.2%)，白细胞减少症(28.6%)，感觉减退(27.3%)，食欲减退(25.4%)，肌痛(24.5%)，体重降低(24.3%)，虚弱(22.8%)，便秘(20.9%)。

常见的 $\geq 3$ 级的不良反应( $\geq 2\%$ )包括：中性粒细胞减少症(5.8%)，白细胞减少症(4.5%)，低钠血症(4.7%)，低钾血症(3.4%)，贫血(3.2%)，淋巴细胞减少症(2.6%)，皮疹(2.4%)，肠梗阻(2.4%)，虚弱(2.2%)，周围神经病(2.2%)。

18.7%的患者在接受临床推荐剂量及更高剂量的本品治疗后报告了严重不良反应，常见的严重不良反应( $\geq 1\%$ )包括肠梗阻(2.8%)，周围神经病(1.7%)，感染性肺炎(1.7%)，食欲减退(1.5%)，发热性中性粒细胞减少症(1.5%)，虚弱(1.3%)，转氨酶升高(1.1%)，低钠血症(1.1%)，皮疹(1.1%)。

导致停药常见不良反应( $\geq 1\%$ )为周围神经病(1.1%)；24.9%的患者发生导致给药暂停/延迟给药的不良反应，导致给药暂停/延迟给药的常见不良反应( $\geq 1\%$ )为周围神经病(5.8%)，感觉减退(3.4%)，白细胞减少症(2.6%)，虚弱(2.6%)，贫血(2.2%)，中性粒细胞减少症(1.9%)，疲劳(1.7%)，感染性肺炎(1.5%)，低钠血症(1.3%)，食欲减退(1.3%)，肠梗阻(1.1%)；15.9%患者发生导致剂量减低的不良反应，导致剂量减低的常见不良反应( $\geq 1\%$ )包括感觉减退(3.9%)，周围神经病(2.6%)，肠梗阻(2.2%)，肌痛(1.9%)，皮疹(1.7%)，疲劳(1.3%)，口腔溃疡(1.1%)，中性粒细胞减少症(1.1%)。

## 不良反应列表

表 3 列出了本品在临床研究中以临床推荐剂量及更高剂量单药治疗中观察到的不良反应。发生频率定义如下：十分常见（≥10%），常见（1-10%），偶见（0.1-1%），罕见（0.01%-0.1%，含 0.01%），十分罕见（<0.01%）。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：不良反应列表**

<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分常见	皮疹 <sup>a</sup> 、脱发、瘙痒
常见	色素沉着障碍 <sup>b</sup> 、皮肤干燥 <sup>c</sup> 、皮炎 <sup>d</sup>
偶见	掌跖红肿综合征、多汗 <sup>e</sup>
<b>各类检查</b>	
十分常见	转氨酶升高 <sup>f</sup> 、体重降低、总蛋白降低 <sup>g</sup> 、γ-谷氨酰转移酶升高
常见	尿蛋白检出 <sup>h</sup> 、血葡萄糖升高 <sup>i</sup> 、血肌酸磷酸激酶升高 <sup>j</sup> 、血乳酸脱氢酶升高、血胆红素升高 <sup>k</sup> 、血碱性磷酸酶升高、血肌酐升高、凝血试验异常 <sup>l</sup> 、尿潜血阳性 <sup>m</sup> 、肌钙蛋白升高 <sup>n</sup> 、心电图异常 <sup>o</sup> 、淀粉酶升高、血尿素异常 <sup>p</sup>
偶见	脂肪酶升高、甲状腺功能检查异常 <sup>q</sup> 、血甲状旁腺素异常 <sup>r</sup> 、血胆碱酯酶降低
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
十分常见	贫血 <sup>s</sup> 、白细胞减少症 <sup>t</sup> 、中性粒细胞减少症 <sup>u</sup>
常见	淋巴细胞减少症 <sup>v</sup> 、血小板减少症 <sup>w</sup> 、发热性中性粒细胞减少症
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分常见	便秘、口腔溃疡 <sup>x</sup> 、恶心、呕吐 <sup>y</sup>
常见	腹痛 <sup>z</sup> 、腹胀 <sup>aa</sup> 、腹泻、肠梗阻 <sup>bb</sup> 、口干、牙周病 <sup>cc</sup> 、胃食管反流病 <sup>dd</sup>
偶见	消化道出血 <sup>ee</sup> 、胃肠炎 <sup>ff</sup>
<b>各类神经系统疾病</b>	
十分常见	感觉减退 <sup>gg</sup> 、周围神经病 <sup>hh</sup>
常见	头晕、头痛
偶见	困倦、味觉障碍、面神经疾病 <sup>ii</sup>
<b>代谢及营养类疾病</b>	
十分常见	食欲减退、低钠血症、低钾血症
常见	高脂血症 <sup>jj</sup> 、高尿酸血症、低磷血症、低氯血症 <sup>kk</sup> 、低镁血症、低钙血症
偶见	电解质失衡、糖尿病 <sup>ll</sup> 、酸碱平衡异常 <sup>mmm</sup> 、高钙血症
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
十分常见	虚弱 <sup>nn</sup> 、疲劳 <sup>oo</sup>

常见	发热、疼痛 <sup>pp</sup> 、外周水肿 <sup>qq</sup> 、胸部不适、流感样疾病 <sup>rr</sup>
<b>各种肌肉骨骼及 结缔组织疾病</b>	
十分常见	肌痛 <sup>ss</sup>
常见	关节痛 <sup>tt</sup> 、肌肉骨骼不适 <sup>uu</sup>
<b>精神病类</b>	
十分常见	失眠 <sup>vv</sup>
<b>呼吸系统、胸及 纵隔疾病</b>	
常见	咳嗽 <sup>ww</sup> 、咽喉疼痛 <sup>xx</sup> 、鼻衄 <sup>yy</sup> 、发声困难、肺部炎症
偶见	呼吸困难 <sup>zz</sup> 、呃逆、间质性肺疾病
<b>眼器官疾病</b>	
常见	干眼 <sup>aaa</sup> 、角膜疾病 <sup>bbb</sup> 、结膜炎
偶见	眼部疾病 <sup>ccc</sup> 、视物模糊 <sup>ddd</sup> 、结膜血管疾病 <sup>eee</sup>
<b>心脏器官疾病</b>	
常见	心律失常 <sup>fff</sup>
偶见	冠状动脉疾病 <sup>ggg</sup> 、心力衰竭
<b>感染及侵染类疾 病</b>	
常见	感染性肺炎、尿路感染、呼吸道感染 <sup>hhh</sup>
偶见	皮肤感染 <sup>iii</sup> 、口腔感染
<b>血管与淋巴管类 疾病</b>	
常见	高血压 <sup>jjj</sup>
偶见	低血压、静脉血栓形成 <sup>kkk</sup> 、静脉炎
<b>肾脏及泌尿系统 疾病</b>	
常见	肾功能损害 <sup>lll</sup>
<b>内分泌系统疾病</b>	
偶见	甲状腺功能减退症、肾上腺功能不全
<b>免疫系统疾病</b>	
偶见	超敏反应
<b>肝胆系统疾病</b>	
偶见	肝脂肪变性
<b>生殖系统及乳腺 疾病</b>	
偶见	月经不调 <sup>mmmm</sup>
<b>各类损伤、中毒 及操作并发症</b>	
偶见	输液相关反应 <sup>nnn</sup>

以下术语代表描述某种疾病或症状体征的一组相关事件，而不是单一事件：

- a 皮疹：皮疹、斑丘疹、斑状皮疹、红斑、瘙痒性皮疹、湿疹、手部湿疹、药疹、荨麻疹  
b 色素沉着障碍：色素沉着障碍、皮肤色素沉着过度

c 皮肤干燥：皮肤干燥、皮肤剥脱、皮肤疼痛、皮肤烧灼感

d 皮炎：皮炎、大疱性皮炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、痤疮样皮炎、水疱

e 多汗：多汗、盗汗

f 转氨酶升高：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、肝功能异常、药物诱导的肝损伤

g 总蛋白降低：总蛋白降低、血白蛋白降低、前白蛋白降低、低蛋白血症、低白蛋白血症

h 尿蛋白检出：尿蛋白检出、尿白蛋白检出、白蛋白尿、蛋白尿

i 血葡萄糖升高：血葡萄糖升高、高血糖症、糖化白蛋白增高

j 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

k 血胆红素升高：血胆红素升高、高胆红素血症、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高

l 凝血试验异常：活化部分凝血活酶时间延长、抗凝血酶 III 抗体升高、纤维蛋白 D-二聚体升高、纤维蛋白降解物升高、血纤维蛋白原升高、凝血酶原时间延长、凝血酶时间缩短

m 尿潜血阳性：尿潜血阳性、尿红细胞阳性、血尿症

n 肌钙蛋白升高：肌钙蛋白升高、肌钙蛋白 T 升高、肌钙蛋白 I 升高

o 心电图异常：心电图 T 波异常、心电图 ST 段异常、心电图 ST-T 段变化

p 血尿素异常：血尿素升高

q 甲状腺功能检查异常：血促甲状腺激素升高

r 血甲状旁腺素异常：血降钙素升高、血降钙素降低、血甲状旁腺素降低

s 贫血：贫血、缺铁性贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降、红细胞压积降低、血铁降低

t 白细胞减少症：白细胞减少症、白细胞计数降低

u 中性粒细胞减少症：中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低、中性粒细胞百分比降低

v 淋巴细胞减少症：淋巴细胞计数降低

w 血小板减少症：血小板减少症、血小板计数降低

x 口腔溃疡：口腔溃疡、口腔黏膜炎、阿弗他溃疡、口腔感觉减退、舌溃疡

y 呕吐：呕吐、干呕

z 腹痛：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛

aa 腹胀：腹胀、肠胃气胀、消化不良、胃扩张、腹部不适

bb 肠梗阻：肠梗阻、肠梗阻（机能性）

cc 牙周病：牙疼、牙龈疼痛、牙龈出血、龈炎

dd 胃食管反流病：胃食管反流病、反流

ee 消化道出血：上消化道出血、潜血阳性

ff 胃肠炎：胃炎

gg 感觉减退：感觉减退、感觉迟钝、感觉障碍、感觉缺失、异常感觉

hh 周围神经病：周围神经病、神经肌肉毒性、神经毒性、外周感觉神经病、外周运动神经病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病、神经痛、运动功能障碍

ii 面神经疾病：面神经疾病、面部痉挛

jj 高脂血症：高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血胆固醇升高

kk 低氯血症：低氯血症、血氯化物降低

ll 糖尿病：糖尿病酮症酸中毒

mm 酸碱平衡异常：高乳酸血症、混合性酸碱平衡障碍

nn 虚弱：虚弱、难受

oo 疲劳：疲劳、肌无力

pp 疼痛：疼痛、面痛、胸痛、腋痛、非心源性胸痛

qq 外周水肿：外周水肿、水肿、局部水肿、面部水肿、面肿、外周循环不良  
rr 流感样疾病：流感样疾病、流涕、感觉热、温度变化不耐受  
ss 肌痛：肌痛、骨骼肌肉疼痛、背痛、腹股沟疼痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、腰肋疼痛、肢体疼痛、骨痛、尾骨疼痛  
tt 关节痛：关节痛、骨炎、关节僵硬  
uu 肌肉骨骼不适：肌肉骨骼不适、肌肉骨骼强直、肌痉挛、肌肉肿胀  
vv 失眠：失眠、入睡困难、睡眠不足、睡眠障碍、睡眠质量差  
ww 咳嗽：咳嗽、上气道咳嗽综合征、排痰性咳嗽、痰增多  
xx 咽喉疼痛：口咽疼痛、喉部疼痛、咽部水肿、咽干  
yy 鼻衄：鼻衄、鼻干燥  
zz 呼吸困难：呼吸困难、呼吸急促  
aaa 干眼：干眼、干眼症  
bbb 角膜疾病：角膜疾病、角膜炎  
ccc 眼部疾病：眼部疾病、眼肿、眼痛  
ddd 视物模糊：视物模糊、视力减退  
eee 结膜血管疾病：结膜血管疾病、结膜充血、眼充血  
fff 心律失常：心律失常、心动过速、心悸、一度房室传导阻滞、右束支阻滞、左束支阻滞、室上性期外收缩、室性期外收缩、窦性心律失常、窦性心动过缓、窦性心动过速、心率升高、心率降低  
ggg 冠状动脉疾病：心绞痛  
hhh 呼吸道感染：呼吸道感染、上呼吸道感染、气管炎、喉炎、咽喉炎、慢性支气管炎、喉部炎症  
iii 皮肤感染：脓疱疹、红癣  
jjj 高血压：高血压、血压升高  
kkk 静脉血栓形成：颈静脉血栓形成  
lll 肾功能损害：肾功能损害、急性肾损伤、肾肌酐清除率降低  
mmm 月经不调：月经不调、月经间期出血  
nnn 输液相关反应：输液相关反应、潮红、过敏性休克

### **特定不良反应描述**

以下不良反应的数据是基于在临床研究中接受过本品临床推荐剂量及更高剂量治疗的患者。针对这些不良反应的处理指南详见【注意事项】。

### **血液学异常**

在临床研究中发生的血液学异常相关不良反应主要为：36.6%的患者发生贫血，其中≥3级为3.2%；28.6%的患者发生白细胞减少症，其中≥3级为4.5%；19.8%的患者发生中性粒细胞减少症，其中≥3级为5.8%；6.2%的患者发生血小板减少症，其中≥3级为0.9%。血液学异常事件的中位发生时间为53.0天（范围：1-680），中位持续时间为13.0天（范围：2-575）。

在临床研究中，贫血导致0.4%的患者剂量降低，导致2.2%的患者暂停/延迟给药，未发生导致患者永久停药的情况；白细胞减少症导致0.2%的患者剂量降低，导致2.6%的患者暂停/延迟给药，导致0.2%的患者永久停药；中性粒细胞减少症导致1.1%的患者剂量降低，导致1.9%的患者暂停/延迟给药，未有患者因此终止治疗；血小板减少症未发生导致患者剂量降低的情况，导致0.4%的患者暂停/延迟给药，导致0.2%的患者永久停药。

### **胃肠道反应**

在临床研究中，发生的胃肠道相关不良反应主要有：便秘（20.9%），恶心（16.1%），呕吐（13.5%）。3.7%的患者发生肠梗阻，其中 $\geq 3$ 级的肠梗阻为2.4%。5.6%患者报告了胃肠道严重不良反应。胃肠道反应的中位发生时间为16.5天（范围：1-1010），中位持续时间为8.0天（范围：1-395）。

在临床研究中，胃肠道反应导致4.1%患者剂量降低，2.4%暂停或延迟给药，0.6%永久停药。

### **周围神经毒性**

在临床研究中，本品治疗期间观察到44.1%的患者发生周围神经毒性，主要为感觉减退27.3%，周围神经病19.1%。其中 $\geq 3$ 级的发生率为3.2%。周围神经毒性的中位发生时间为35.0天（范围：1-269），中位持续时间为19.0天（范围：3-214）。

周围神经毒性导致6.2%的患者剂量降低，9.0%的患者暂停/延迟给药，1.5%的患者永久停药。

### **转氨酶升高**

在临床研究中，本品治疗期间观察到35.1%的患者发生转氨酶升高（包括天门冬氨酸氨基转移酶升高和丙氨酸氨基转移酶升高），其中 $\geq 3$ 级的发生率为1.5%。1.1%的患者报告了转氨酶升高的严重不良反应。转氨酶升高事件的中位发生时间为23.5天（范围：4-629），中位持续时间为21.0天（范围：2-210）。

转氨酶升高导致0.4%的患者剂量降低，0.6%的患者暂停/延迟给药，0.2%的患者永久停药。

### **输液相关反应/超敏反应**

在临床研究中，本品治疗期间有1例患者发生输液相关反应并导致永久停

药。有 3 例患者发生超敏反应，未发生因超敏反应导致患者剂量降低、暂停给药或永久停药的情况。

### **免疫原性**

所有治疗性蛋白药物均有发生免疫原性的可能。抗药物抗体（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。因此，应慎重比较不同产品的 ADA 发生率。

基于 MRG003-001 和 MRG003-005 两项临床研究，采用桥联电化学发光法（ECL）测定了 208 例晚期实体瘤患者静脉给予本品（0.1-2.5 mg/kg）前、后血清中 ADA 的产生情况。208 例患者中有 207 例患者收集到给药后 ADA 数据，给药前、后共 19 例患者呈现 ADA 阳性，总发生率为 9.2%。其中有 3 例患者（1.4%）基线 ADA 呈阳性，其余均为基线 ADA 阴性。在基线 ADA 阳性的患者中，1 例（0.5%）给药后一过性阳性；2 例（1.0%）为给药后 ADA 持续阳性。在基线 ADA 阴性的患者中，有 11 例（5.3%）为给药后 ADA 一过性阳性，仅 5 例（2.4%）为给药后 ADA 持续阳性。但用药后未发生免疫相关严重不良事件，未出现特殊不良反应。

群体药代动力学结果表明，ADA 对维贝柯妥塔单抗和 MMAE 的暴露量无显著影响。

综上，基于现有数据，维贝柯妥塔单抗免疫原性较弱，不易导致抗药抗体的产生。尚未发现 ADA 的产生对本品药代动力学和安全性有显著影响。

### **【禁忌】**

对本说明书**【成分】**项下的活性成分或辅料过敏者禁用。

### **【注意事项】**

#### **血液学异常**

接受本品治疗的患者有血液学异常的病例报道，主要为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症，可导致3级或4级血液学异常不良反应（详见**【不良反应】**）。接受本品治疗过程中少数患者可能会因中性粒细胞或白细胞计数降低继发感染。

在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者血常规。如果发

生 3 级或 4 级血液学毒性，可考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。在治疗期间应监测感染体征和症状，若发生严重的感染，应及时中断本品治疗并对症治疗。

### **周围神经毒性**

接受本品治疗的患者有周围神经毒性的病例报道，可表现为感觉减退（麻木，部位多见于手、足），周围神经病，外周感觉神经病，神经毒性，异常感觉等。应用本品治疗患者中有 3 级周围神经毒性的报道（详见【不良反应】）。

治疗期间应当监测患者是否有新发或加重的周围神经毒性症状和体征。若发生 2 级或者 3 级新发或加重的周围神经毒性，考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。必要时应当请神经专科医生进行鉴别诊断和治疗。

### **胃肠道反应**

接受本品治疗的患者有胃肠道不良反应的报道，主要表现为便秘、恶心、呕吐，应用本品治疗患者中有 3 级不良反应事件的报道（详见【不良反应】）。

治疗期间如患者出现便秘、腹胀、排气和/或排便减少等情况，建议应用乳果糖、麻仁润肠丸等促进排气排便的药物；对于症状严重的患者建议禁食并前往医院就诊，监测血电解质及血常规变化，行腹部超声、X 线平片、CT 等影像学检查，明确是否患有肠梗阻。如确诊肠梗阻（非肿瘤梗阻等引起），可给予胃肠减压、禁食、补液、开塞露通便等治疗。根据药物说明书进行暂停给药、调整剂量或终止治疗。必要时请消化科、普外科医生协助会诊处理。

### **转氨酶升高**

接受本品治疗的患者可能会发生转氨酶升高，包括天门冬氨酸氨基转移酶升高和丙氨酸氨基转移酶升高，并有 3 级转氨酶升高的病例报道（详见【不良反应】）。

在每个周期用药前，或有临床指征时，应当监测患者的肝功能指标，出现转氨酶升高时，应当根据其严重程度进行剂量调整，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。

### **输液相关反应/超敏反应**

输液相关反应/超敏反应可表现为以下一种或多种症状：皮疹、瘙痒、发热、

潮红、恶心等。一般情况下，上述症状均为非重度症状（详见【不良反应】）。

接受本品治疗的患者在给药前应询问患者相关病史、既往过敏性疾病、特异性过敏体质及合并治疗，来评估患者发生输液相关反应/超敏反应的风险。用药期间应密切监测患者，尤其是输液期间和输液后 1 小时，观察患者是否出现发热、瘙痒或其他输液相关反应。使用本品时，需确保已配备治疗此类反应的药物和抢救设备，保证患者能够得到及时和适当治疗。

如果发生输液相关反应/超敏反应，应立即减慢/中断输液，并采取适当的治疗。如果给药过程中出现输液相关反应，对症处理转归后，原配制药剂开始输注时间距复溶结束时间不应超过 4 小时，再次输注应降低输注速度。如果发生 3 级及以上输液相关反应、特别是危及生命的输液相关反应，则应永久终止本品治疗。如果发生严重速发过敏反应，则应立即并永久终止使用本品，并进行适当的治疗。

#### **对驾驶和操作机器能力的影响**

本品可能出现虚弱、疲劳等不良反应（详见【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】**

##### **避孕措施**

建议有生育能力的女性患者或男性患者的配偶在本品开始治疗前进行妊娠试验（可选）。在使用本品治疗期间以及末次给药后至少 180 天内，有生育能力的女性或男性患者的配偶应采取有效的避孕措施；有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后至少 180 天内采取有效避孕措施。

##### **孕妇**

尚无妊娠女性使用本品的临床数据。如果在怀孕期间使用这种药物，或者使用这种药物期间怀孕，那么医生应告知患者对胎儿的潜在危害。

根据药效学作用机制，本品小分子部分为微管蛋白抑制剂 MMAE，可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

##### **哺乳期**

尚不确定本品是否会分泌至人乳中。由于许多药物均可分泌至人乳中，并且本品小分子部分为微管蛋白抑制剂 MMAE，可能会导致哺乳婴儿出现严重不良

反应，因此在开始接受治疗之前，女性患者应终止哺乳。

### **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**

尚无本品对人类生育力影响的相关临床数据。基于动物毒性研究结果，本品可能损害男性生殖功能和生育力。参见【药理毒理】。

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 6 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 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和有效性。尚无可用数据。

### **【老年用药】**

在 476 例接受本品治疗的患者中，有 71 例（14.9%）≥65 岁。这些患者的安全性与整体人群相比未见明显差异。

### **【药物相互作用】**

其他药品对本品药代动力学的影响

临床前研究表明，MMAE 主要由 CYP3A4 代谢，与 CYP3A4 抑制剂合并使用时，可能使游离的 MMAE 的暴露量增加。MMAE 是外排转运体 P-gp 的底物，不是 BCRP 的底物。尚未在患者中开展本品的药物与药物之间的相互作用临床研究。

本品对其他药品药代动力学的影响

临床前研究表明，MMAE 在人肝微粒体中对 CYP3A4 具有较弱的抑制作用（ $IC_{50}=28.9 \mu M$ ），而对其他 CYP450 酶没有抑制作用；MMAE 在人原代肝细胞中对 CYP450 酶没有诱导作用。MMAE 对 P-gp 和 BCRP 转运体无抑制作用。

### **【药物过量】**

临床试验中尚未报告过药物过量病例。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

### **【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

浓度-QTc 模型分析结果表明，临床剂量 2.3 mg/kg Q3W 下，ADC 和 MMAE 对 QTc 间期延长均基本无影响（ADC 和 MMAE 的最大平均血药浓度预测的 $\Delta$ QTcF 90%CI 上限均小于 20 ms）。

## 药代动力学

通过 I 期临床试验 MRG003-001 研究（包括 Ia 期剂量爬坡 22 例患者接受本品静脉输注 0.1-2.5 mg/kg, Q3W 和 Ib 期剂量扩展 39 例患者接受本品静脉输注 2.5 mg/kg, Q3W），以及纳入 278 例患者（剂量范围 0.1-2.5 mg/kg, Q3W）的群体药代动力学分析，评估了本品的药代动力学特征。给药后，可在血清中检测到 3 种形式的分析物：MMAE 结合型抗体（ADC）、总抗体（TA<sub>b</sub>）和游离细胞毒素（MMAE）。

### 吸收

本品静脉输注给药后，血清中结合型抗体和总抗体浓度在滴注结束后迅速达到峰浓度，而游离 MMAE 浓度在滴注结束后约 72 小时达到峰浓度。

### 分布

根据群体药代动力学分析结果，ADC 的分布容积为 4.0 L；MMAE 的分布容积为 147 L。其他偶联 MMAE 的 ADC 药物的体外研究表明，MMAE 与人血浆蛋白结合率为 68-82%。

### 代谢

临床前体外研究数据表明，MMAE 主要经 CYP3A4/5 代谢。

### 消除

患者接受本品 2.3 mg/kg 剂量组单次静脉输注给药后，ADC 的清除率平均值为 0.049 L/小时；半衰期平均值为 40 小时；MMAE 半衰期的平均值为 64 小时。

在本品的多项临床研究中，每 3 周接受 1 次静脉输注给药，在第 3 周期，未观察到 ADC、TA<sub>b</sub> 或游离 MMAE 有明显蓄积。

### 特殊人群

根据群体药代动力学结果，体重（37-100 kg）、年龄（26-75 岁）、性别、轻度肝功能损伤（AST>ULN，总胆红素 TBIL≤ULN 或  $1.0\times ULN < TBIL \leq 1.5\times ULN$ ）和轻度肾功能损伤（ $60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min}$ ）对本品或释放的 MMAE 的暴露量无显著临床意义的影响。中度（ $1.5\times ULN < TBIL \leq 3.0\times ULN$ ）、重度（TBIL> 3.0×ULN）肝功能损伤和轻度（ $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min}$ ）、重度（ $15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min}$ ）肾功能损伤对本品或 MMAE 的暴露量的影响尚不明确。

### 遗传药理学

目前尚未开展遗传药理研究。

### 【临床试验】

#### 经至少二线系统化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的复发或转移性鼻咽癌

MRG003-005 研究是一项在中国开展的注射用维贝柯妥塔单抗对比卡培他滨或多西他赛单药治疗复发转移性鼻咽癌患者的疗效和安全性的随机、对照、开放性、多中心临床研究。研究入组的患者均为既往接受至少二线系统化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的患者。筛选合格的患者根据美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分（0 或 1）和肝转移（有或无）按 1:1 的比例随机分配到试验组（接受注射用维贝柯妥塔单抗 2.3 mg/kg，每 3 周一次，静脉输注），或对照组（接受卡培他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$ ，第 1-14 天早晚口服，3 周为一周期；或多西他赛  $75 \text{ mg/m}^2$ ，每 3 周一次，静脉输注）。治疗持续至出现疾病进展、不可耐受的与研究药物相关的毒性反应、撤回知情同意或因任何原因终止治疗。

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 评估的客观缓解率（ORR）和无进展生存期（PFS），总生存期（OS）。次要疗效终点包括 IRC 评估的疾病控制率（DCR），研究者评估的 ORR、DCR、PFS 等。

两组之间的人口统计学和基线疾病特征类似、既往抗肿瘤治疗史基本均衡。共 173 例患者成功入组并接受治疗，中位年龄为 47 岁（范围为 21-74 岁），79.8% 的患者为男性，ECOG 评分为 0 分和 1 分的分别为 30 例（17.3%）和 143 例（82.7%），46.8% 的患者基线存在肝转移，中位治疗线数分别为 3（2, 11）。

疗效结果汇总于表 4 和图 1。

表 4: MRG003-005 研究疗效结果 (意向性治疗分析人群)

终点	IRC 评估 n (%)	
	注射用维贝柯妥塔单抗 (N=86)	卡培他滨/多西他赛 (N=87)
<b>最佳总缓解<sup>a</sup></b>		
部分缓解 (PR)	26 (30.2)	10 (11.5)
非 CR/非 PD	5 (5.8)	9 (10.3)
疾病稳定 (SD)	36 (41.9)	30 (34.5)
疾病进展 (PD)	15 (17.4)	30 (34.5)
不可评估 (NE)	1 (1.2)	1 (1.1)
缺失	3 (3.5)	7 (8.0)
<b>客观缓解率 (ORR)<sup>a</sup></b>		
ORR (95% CI) <sup>§</sup>	30.2% (20.8%, 41.1%)	11.5% (5.7%, 20.1%)
组间差异 (95% CI)	18.7% (7.0%, 30.5%)	
<i>p</i> 值	0.0025	
<b>疾病控制率 (DCR)<sup>a</sup></b>		
DCR (95% CI) <sup>§</sup>	77.9% (67.7%, 86.1%)	56.3% (45.3%, 66.9%)
组间差异 (95% CI)	21.4% (8.2%, 34.6%)	
<b>无进展生存期 (PFS)<sup>a</sup></b>		
发生事件的患者人数	58 (67.4)	56 (64.4)
中位 PFS, 月 (95% CI)	5.82 (4.21, 6.24)	2.83 (2.00, 5.45)
风险比 <sup>*</sup>	0.63 (0.43, 0.91)	
<i>p</i> 值 <sup>⊥</sup>	0.0146	
<b>总生存期 (OS)<sup>b</sup></b>		
发生事件的患者人数	39 (45.3)	48 (55.2)
中位 OS, 月 (95% CI)	17.08 (11.43, NE)	11.99 (9.69, 15.44)
风险比 <sup>*</sup>	0.73 (0.48, 1.12)	
<i>p</i> 值 <sup>⊥</sup>	0.1495	

CI: 置信区间; NE: 无法评估。

<sup>a</sup> 数据截止日期: 2024 年 6 月 30 日。

<sup>b</sup> 数据截止日期: 2024 年 12 月 30 日。

<sup>§</sup> 基于最佳总体疗效为经确认的完全或部分缓解的患者。CR/PR 需由 28 天后的肿瘤评估确认, 非 CR/非 PD、SD 需至少一次非 CR/非 PD、SD 记录距离首次用药时间≥35 天。采用确切(Clopper-Pearson)法计算各组客观缓解率的 95% 置信区间。采用基于随机分层因素的 Cochran-Mantel-Haenszel 方法计算组间比较的双侧 *P* 值, 并基于 Mantel-Haenszel 估计组间率差的 95% 可信区间。

<sup>\*</sup> 基于分层的 Cox 比例风险模型。

<sup>⊥</sup> 基于分层 log-rank 双侧检验。

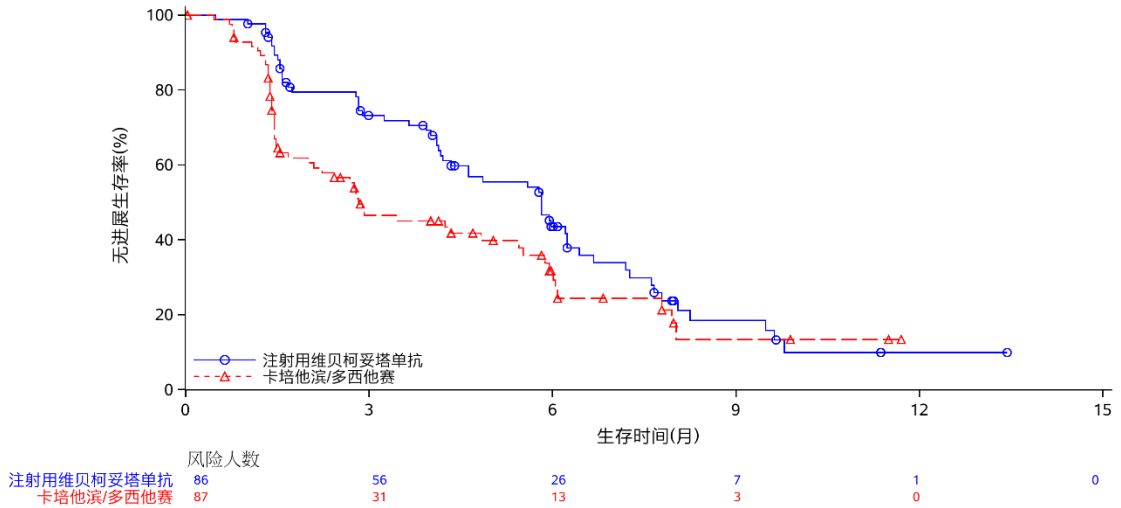


图 1: 基于 IRC 的 PFS Kaplan-Meier 图 (数据截止日期: 2024 年 6 月 30 日)

以上适应症是基于随机对照临床试验的替代终点结果给予的附条件批准。上述适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否证实本品在上述人群的临床获益。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

维贝柯妥塔单抗为靶向 EGFR 的抗体偶联药物 (ADC)，由重组的人源化 IgG1 单克隆抗体与微管蛋白抑制剂 MMAE 通过可裂解的连接子偶联而成。维贝柯妥塔单抗的抗体部分可与肿瘤细胞表面的 EGFR 胞外结构域特异性结合，随后被内吞并转运至溶酶体，经蛋白酶切释放出 MMAE。MMAE 可与微管蛋白结合抑制微管生成，从而导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡。维贝柯妥塔单抗具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 作用。维贝柯妥塔单抗体外对不同 EGFR 表达水平的多种肿瘤细胞具有杀伤活性。维贝柯妥塔单抗可抑制不同 EGFR 表达水平的细胞来源异种移植 (CDX) 模型以及对奥希替尼耐药的肺癌人源性肿瘤组织异种移植 (PDX) 模型的肿瘤生长。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

维贝柯妥塔单抗的小分子部分为微管蛋白抑制剂 MMAE。MMAE 体外 Ames 试验和大鼠体内肝细胞 DNA 损伤试验结果均为阴性，大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性。

## 生殖毒性

维贝柯妥塔单抗尚未开展生育力和早期胚胎发育试验。大鼠 4 周重复给药毒性试验中，每周 1 次连续 4 次静脉输注 MMAE 0.0097、0.097 和 0.194 mg/kg，中、高剂量组可见雄性动物生殖系统毒性，包括睾丸生精细胞减少和精囊腺上皮细胞变性。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6 天和第 13 天）静脉推注 MMAE 0.1 和 0.2 mg/kg/天，结果显示：0.2 mg/kg 剂量下，母体可见体重、摄食量降低、黄体数减少；胚胎-胎仔毒性可见致死性、胎仔外观及骨骼畸形，表现为活胎数（率）减少，死胎数、早期吸收胎数、着床后丢失率和有吸收胎的窝数增加等，个别见巨大胎盘变异；胎仔尾巴卷曲和腹部/腹腔腹裂畸形、后肢过度伸展变异；胎仔胸骨节裂隙畸形、骨化哑铃型变异发生率增加。0.1 mg/kg 组胎仔外观检查可见 1 例胎仔皮下水肿和前肢小畸形、后肢过度伸展变异。MMAE 对妊娠大鼠毒性的 NOAEL 为 0.1 mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 <0.1 mg/kg。

## 致癌性

维贝柯妥塔单抗或 MMAE 尚未进行致癌性研究。

## 【贮藏】

应于 2~8℃ 避光保存和运输。

## 【包装】

1 瓶/盒，本产品内包装包括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和抗生素瓶用铝塑组合盖。

## 【有效期】

18 个月

## 【执行标准】

YBS00872025

## 【批准文号】

国药准字 S20250057

附条件批准上市

**【上市许可持有人】**

名称：乐普生物科技股份有限公司

注册地址：上海市闵行区苏召路 1628 号 1 幢 C280 室

邮政编码：201114

电话号码：021-67696099

传真号码：021-67696770

网 址：<https://www.lepubiopharma.com>

**【生产企业】**

名称：东曜药业有限公司

生产地址：苏州工业园区长阳街 120 号

邮政编码：215024

电话号码：0512-62965186

传真号码：0512-62965286

网 址：<https://www.biodlink.com>