

核准日期：2022 年 03 月 08 日

修改日期：2022 年 04 月 22 日

2022 年 09 月 20 日

2023 年 03 月 07 日

2023 年 12 月 02 日

2025 年 01 月 23 日

2025 年 06 月 10 日

2025 年 08 月 26 日

## 伊奈利珠单抗注射液说明书

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：伊奈利珠单抗注射液

商品名称：昕越/UPLIZNA

英文名称：Inebilizumab Injection

汉语拼音：Yinailizhu Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成份：伊奈利珠单抗（Inebilizumab）是一种人源化的无岩藻糖基化的 IgG1 $\kappa$  型单克隆抗体，产自亲和力成熟的 MAb 16C4 稳转的岩藻糖基转移酶缺陷型中国仓鼠卵巢（CHO）生产细胞系，经细胞培养、收获和高度纯化后获得。分子量大约为 149 kDa。

辅料：L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐、聚山梨酯 80、氯化钠、 $\alpha,\alpha$ -海藻糖二水合物和无菌注射用水，pH 为 6。

### 【性状】

澄清至微乳光、无色至淡黄色、无可见颗粒的液体。

### 【适应症】

本品适用于抗水通道蛋白 4（AQP4）抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）成人患者的治疗。

本品适用于免疫球蛋白 G4 相关性疾病（IgG4-RD）成人患者。

### 【规格】

100 mg (10 mL) / 小瓶。

## 【用法用量】

### 1. 首次用药前评估

#### 乙型肝炎病毒筛查

本品禁用于乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性伴乙肝病毒抗体阳性的活动性乙肝患者。HBsAg 阴性伴乙肝核心抗体 (HBcAb) 阳性的患者, 或 HBsAg 阳性的病毒携带者, 需在用药前和治疗期间咨询肝病专科医生。

#### 血清免疫球蛋白定量检测

本品用药前需进行血清免疫球蛋白定量检测。血清免疫球蛋白低下的患者需在用药前咨询免疫学专科医生。

#### 结核病筛查

本品用药前需进行活动性结核评估和潜伏性结核感染检测。对于活动性结核或结核筛查阳性但无适当治疗史的患者, 需在用药前咨询传染病专科医生。

#### 疫苗接种

本品在治疗期间及停药后, 直至 B 细胞恢复前, 不建议接种减毒活疫苗或活疫苗, 应根据相关的免疫指南, 在用药前至少 4 周完成疫苗接种。

### 2. 每次输液前评估

#### 感染评估

本品在每次输注前, 需确定是否存在活动性感染。如存在, 请暂缓输注本品, 直至感染消失。

### 3. 预防输液反应用药

为减少输液反应的发生频率和严重程度, 需在每次输液前按照表 1 中的预处理用药说明提前给予预防输液反应治疗。

表 1 预防输液反应用药

预处理用药	用药途径	示例用药 (或等效用药)	用药时间
皮质类固醇	静脉注射	甲基泼尼松龙 80 mg ~125 mg	提前 30 分钟
抗组胺药	口服	苯海拉明 25 mg ~50 mg	提前 30~60 分钟
退热药	口服	对乙酰氨基酚 500 mg ~650 mg	提前 30~60 分钟

### 4. 推荐用法用量

本品采用静脉输注的方式，经稀释方可使用。推荐剂量为：

- 初始剂量：第 1 天静脉输注 300 mg，第 15 天再次静脉输注 300 mg；
- 后续剂量：自首次用药开始，每 6 个月静脉输注 300 mg。

本品必须在具有丰富临床经验医师的密切监督下使用，现场应配备抢救设备，处理随时可能发生的严重反应，如输液反应等。制备好的溶液应在室温下放置一段时间，避免温度过低引发输液反应。

选择含有无菌且低蛋白结合的内置过滤器（0.2 或 0.22  $\mu\text{m}$ ）的输液管，通过静脉输液泵，逐渐增加输液速度，约 90 分钟完成输液（如表 2 所示），输液过程中监测患者的输液反应，输液结束后继续观察至少 1 小时。

表 2 静脉输注速度推荐

历时（分钟）	静脉输注速度（mL/小时）
0~30	42
31~60	125
61~90	333

#### 特殊人群

尚未在肝、肾功能损伤的患者中进行正式的临床研究。

## 5. 溶液的制备与储存

### 制备

本品为澄清至微带乳光的无色至微黄色溶液，无可见颗粒。制备前若发现溶液是云雾状、变色或者观察到可见颗粒，请勿使用，并联系本说明书中的境内联系机构。请勿摇晃小瓶。

在无菌条件下从每个小瓶中抽吸 10 mL 本品，3 个小瓶中共抽吸 30 mL 本品，然后注入一个含 250 mL 0.9% 氯化钠注射液的输液袋中。通过轻轻翻转混匀稀释溶液，避免摇晃。禁止使用其他溶液稀释本品。

### 溶液的储存

本品不含防腐剂，溶液制备后应立即使用。如不立即使用，可在 2°C 至 8°C 冰箱中冷藏不超过 24 小时，或在室温下保存不超过 4 小时（从制备至输注给药前）。

### 【不良反应】

以下临床上重要不良反应已在本说明书的其他部分进行了描述：

- 输液反应（见【注意事项】）
- 感染（见【注意事项】）

- 免疫球蛋白水平下降（见【注意事项】）

## 1. 临床试验经验

由于临床试验实施条件存在广泛的变化，因此，某一药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物临床试验中观察到的发生率直接比较，可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

### NMOSD

在研究 1（NCT02200770）中评估了本品的安全性。在随机对照治疗期，有 161 名患者接受本品推荐剂量治疗（试验组），52 名患者接受安慰剂治疗（安慰剂组），在之后的开放治疗期，有 198 名患者接受本品治疗（见【用法用量】和【临床试验】）。

在随机和开放治疗期，有 208 名患者接受本品治疗，总暴露量为 324 人年，包括 165 名至少接受 6 个月以上（含 6 个月）本品治疗的患者，128 名至少接受 1 年以上（含 1 年）本品治疗的患者。

表 3 为研究 1 中随机对照治疗期输注本品发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂组的不良反应。最常见的不良反应（输注本品发生率 $\geq 10\%$ 且高于安慰剂组）为尿路感染和关节痛。

**表 3 研究 1 随机对照治疗期 NMOSD 患者接受伊奈利珠单抗发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂组的不良反应**

不良反应	伊奈利珠单抗 N=161 (%)	安慰剂 N=52 (%)
尿路感染	11	10
关节痛	10	4
头痛	8	8
背痛	7	4

在研究 1 的随机对照治疗期和开放期治疗中，最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）为尿路感染（20%）、鼻咽炎（13%）、输液相关反应（12%）、关节痛（11%）和头痛（10%）。

### IgG4-RD

在研究 2（MITIGATE，NCT04540497）中评价了本品的安全性，在随机对照治疗期，有 68 名患者接受了本品的推荐剂量治疗（试验组），67 名患者接受了安慰剂治疗（安慰剂组）（见【用法用量】和【临床试验】）。

表 4 列出了研究 2 中随机对照治疗期输注本品发生率 $\geq 5\%$ 且高于安慰剂组的不良反应，最常见的不良反应（输注本品发生率 $\geq 10\%$ 且高于安慰剂组）为尿路感染和淋巴细胞减少症。

**表 4 研究 2 随机对照治疗期 IgG4-RD 患者接受伊奈利珠单抗发生率≥5%且高于安慰剂的不良反应**

不良反应	伊奈利珠单抗 N=68 (%)	安慰剂 N=67 (%)
淋巴细胞减少症	19	9
尿路感染	12	6
发热	9	5
中性粒细胞减少症	6	5
肌痛	6	0

研究 2 随机对照期的其他不良反应为输液相关反应、流行性感冒和感染性肺炎。

#### 实验室检查异常

#### *免疫球蛋白降低*

#### **NMOSD**

在为期 6.5 个月的随机对照治疗期结束时，相较于基线期，试验组患者的总免疫球蛋白水平下降 8%，而安慰剂组患者的总免疫球蛋白水平升高 6%。相较于基线期，试验组患者的免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM) 水平下降分别为 4% 和 32%，而安慰剂组患者 IgG 升高 6%，IgM 升高 13%。试验组患者中，IgG 水平低于正常下限的患者比例第 1 年为 6.6%，第 2 年为 13%。试验组患者中，IgM 水平低于正常下限的患者比例第 1 年为 31%，第 2 年为 42%。

#### **IgG4-RD**

在为期 12 个月的随机对照治疗期结束时，相较于基线期，试验组患者的总免疫球蛋白水平下降约 12%，安慰剂组患者的总免疫球蛋白水平升高 21%。相较于基线期，试验组患者的免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM) 水平下降分别为 9% 和 32%，安慰剂组患者 IgG 升高 26%，IgM 升高 3%。

#### *中性粒细胞计数降低*

#### **NMOSD**

6.9% 试验组患者和 1.9% 安慰剂组患者的中性粒细胞计数介于  $1.0\sim 1.5\times 10^9/L$ 。中性粒细胞计数介于  $0.5\sim 1.0\times 10^9/L$  仅见于 1.9% 试验组患者，而在安慰剂组中未观察到。在为期 6.5 个月的随机对照治疗期结束时，12% 试验组患者和 4.2% 安慰剂组患者的中性粒细胞计数低于正常值下限。

#### **IgG4-RD**

在 12 个月随机对照治疗期内，7.5% 试验组患者和 3% 安慰剂组患者的中性粒细胞计

数介于  $1.0\sim 1.5\times 10^9/L$  之间。中性粒细胞计数介于  $0.5\sim 1.0\times 10^9/L$  仅见于 1.5% 安慰剂组患者。

#### 淋巴细胞计数减少

#### NMOSD

与安慰剂组相比，试验组患者中淋巴细胞计数降低更为常见。在为期 6.5 个月的随机对照治疗期结束时，5.3% 试验组和 4.2% 安慰剂组患者的淋巴细胞计数低于正常值下限。

#### IgG4-RD

与安慰剂组相比，试验组患者中淋巴细胞计数降低更为常见。在为期 12 个月的随机对照治疗期内，41.8% 试验组和 35.8% 安慰剂组患者的淋巴细胞计数低于正常值下限。

## 2. 免疫原性

本品具有免疫原性，抗体生成发生率高度依赖于检测方法的灵敏性和特异性。此外，试验中检测到的抗体阳性率（包括中和抗体）还会受到其他因素影响，包括分析方法、样本的处理、采样时间、合并用药和基础疾病。由于这些原因，将研究 1 和 2 中的抗体发生率与在其他研究中的抗体发生率进行比较，可能具有误导性。

研究 1 中，5.6% 接受本品的患者在治疗期内检测出新生抗体（在本品给药后出现，或本品给药后显著高于基线期水平）。尽管这些数据不能证明抗药抗体的生成对本品在这些患者中的有效性或安全性造成影响，但因目前数据有限无法得出明确结论。

在研究 2 中，52 周随机对照期期间，接受伊奈利珠单抗治疗的患者中治疗期间出现抗药抗体的发生率为 8.8%（6/68）。未直接评估中和抗体。

在研究 1 和研究 2 的治疗期间，未发现伊奈利珠单抗抗药抗体对本品的药代动力学特征、药效学特征、安全性和有效性产生有临床意义的影响。

### 【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 对伊奈利珠单抗出现危及生命的输液反应的患者（见【注意事项】）
- 活动性乙型肝炎病毒感染患者（见【注意事项】）
- 活动性或未经治疗的潜伏性结核患者（见【注意事项】）

### 【注意事项】

#### 1. 输液相关反应

本品可引起输液相关反应，具体可表现为头痛、恶心、嗜睡、呼吸困难、发热、肌

痛、皮疹、心悸或其他体征或症状。在随机对照治疗期，9.3%的 NMOSD 患者在本品首次输注时出现输液相关反应。在随机对照治疗期，7.4%的 IgG4-RD 患者出现输液相关反应。输液相关反应最常见于首次输注时，但在后续输注过程中也有发生。

#### 降低输液相关反应风险和输液相关反应的处理

本品给药前给予皮质类固醇、抗组胺药和退热药（见【用法用量】）。

输液相关反应的处理取决于反应的类型和严重程度。对于危及生命的输液相关反应，应立即并永久停用本品，并给予支持性治疗。对于非严重输液相关反应，可以通过暂停输注、降低输注速度和/或给予对症治疗进行处理。

## 2. 感染

在其他 B 细胞耗竭剂治疗中已观察到感染增加的风险。在 NMOSD 研究的随机对照治疗期和开放期，伊奈利珠单抗治疗组最常见的感染包括尿路感染（20%）、鼻咽炎（13%）、上呼吸道感染（8%）和流行性感冒（7%）。在 IgG4-RD 研究的随机对照治疗期，伊奈利珠单抗治疗组最常见的感染包括尿路感染、流行性感冒和感染性肺炎。在活动性感染患者中应暂缓本品给药，直到感染消失。

#### 与其他免疫抑制剂联用有免疫抑制作用增强的风险

尚未开展本品与其他免疫抑制疗法联合用药的研究。若本品与其他免疫抑制剂联用时，应考虑免疫抑制作用增强的可能性。

#### 乙型肝炎病毒再激活

在其他 B 细胞耗竭剂治疗中已观察到乙肝病毒再激活的风险。在接受本品治疗的患者中尚未观察到乙肝病毒再激活的病例，但在临床试验中排除了慢性乙肝病毒感染的患者。在本品治疗前，应对所有患者进行乙肝病毒的筛查。活动性乙肝患者禁用本品。对于乙肝病毒携带者（HBsAg+），在治疗前和治疗期间应咨询肝病专科医生。

#### 进行性多灶性脑白质病（PML）

PML 是由 JC 病毒引起的脑部机会性病毒感染，主要见于免疫功能低下的患者，可导致死亡或严重残疾。尽管在本品的临床试验中未发现 PML 的确诊病例，但在其他 B 细胞耗竭剂和其他影响免疫功能的治疗中已观察到 JC 病毒引起 PML 的病例。在本品临床试验中，一名受试者死于新的脑部病变，尽管未能确诊，但其鉴别诊断包括非典型 NMOSD 发作、PML 或急性播散性脑脊髓炎。当出现首个提示 PML 的体征或症状时，应暂停使用本品并进行诊断和评估。磁共振成像可能在出现临床体征或症状前发生明显改变。与 PML 相关的典型症状各异，可持续数天至数周不等，包括一侧躯体的进行性

无力或肢体活动障碍、视力障碍以及思维、记忆力和定向能力改变，导致意识模糊和人格改变。

### 结核病

在本品治疗前，应评估患者的结核病风险因素并检测是否存在潜伏性感染。对于有潜伏性结核病史或活动性结核但无法确认进行过适当治疗的患者，以及潜伏性结核病检测阴性但存在结核病感染风险因素的患者，应在本品治疗前咨询传染病专科医生是否进行抗结核治疗。

### 疫苗接种

在本品首次给药前 4 周应完成所有免疫接种计划规定的疫苗接种。尚未对本品治疗后接种活病毒疫苗或减毒活疫苗的安全性进行研究。在本品治疗期间及 B 细胞恢复正常前，不建议接种减毒活疫苗或活病毒疫苗。

### *孕期接受本品治疗的母亲所生婴儿的免疫接种*

对于孕期暴露于本品的母亲所生的婴儿，在确认其 B 细胞计数恢复正常前，请勿接种活病毒疫苗或减毒活疫苗。婴儿体内 B 细胞降低可能会增加活病毒疫苗或减毒活疫苗的风险。可在 B 细胞及免疫球蛋白水平恢复正常前接种灭活疫苗，但应咨询免疫学专科医生，评估是否已建立保护性免疫应答。

## **3. 免疫球蛋白水平下降**

在本品持续治疗期间可能会导致进行性和长期低丙种球蛋白血症，或总免疫球蛋白和单种免疫球蛋白（例如 IgG 和 IgM）水平下降（见【不良反应】）。在本品治疗期间，特别是对于机会性感染或复发性感染的患者，要持续监测血清免疫球蛋白水平，直至停药后 B 细胞恢复正常。如果 IgG 和 IgM 降低的患者发生严重的机会性感染或复发性感染，或者患者因长期低丙种球蛋白血症需静脉注射免疫球蛋白进行治疗，应考虑终止本品治疗。

## **4. 胎儿风险**

根据动物实验数据，本品可因 B 淋巴细胞减少症对胎儿造成伤害。即使在 B 细胞恢复正常后，也可因暴露于本品导致的抗体反应降低而对胎儿造成伤害。在妊娠期暴露于其他 B 细胞耗竭剂的母体所生的婴儿中，已有发生一过性外周血 B 细胞减少和淋巴细胞减少症报道。建议具有生育能力的女性在接受本品治疗期间以及末次用药后至少 6 个月使用有效的避孕措施。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**



## 妊娠

### 风险概述

本品是一种人源化 IgG1 单克隆抗体，免疫球蛋白已知可通过胎盘屏障。目前尚无妊娠女性使用本品的数据，对胎儿可能的安全性风险不详。然而，已有报道母体在妊娠期暴露于其他 B 细胞耗竭剂后，出生的婴儿发生一过性外周血 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少症。尚未进行母体暴露于本品后其婴儿 B 细胞水平变化的临床研究，潜在的 B 细胞耗竭的持续时间以及对疫苗接种的安全性和有效性的影响尚不清楚。

在美国一般人群经临床确认的妊娠中，估计的主要出生缺陷和流产的背景风险分别为 2~4% 和 15~20%。

### **数据**

动物研究数据详见【药理毒理】项。

### **哺乳**

尚无有关本品是否通过人的乳汁排泄，以及是否对哺乳期婴儿或产妇的泌乳量产生影响的数据。由于人源 IgG 可在母乳中排泄，而本品导致母乳喂养的婴儿 B 细胞耗竭的潜在可能性尚不清楚。应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的获益、母体对本品的临床需求以及母乳喂养可能受到本品或母体基础疾病的任何不利影响。

### **避孕**

具有生育能力的女性在接受本品治疗期间以及完成本品治疗后 6 个月内，应持续使用有效的避孕措施。

### **【儿童用药】**

尚未确立在儿童患者中使用本品的安全性和有效性。

### **【老年用药】**

#### **NMOSD**

本品的临床研究中没有包括足够数量的 65 岁及以上患者，无法确定老年患者对本品的反应是否与年轻患者不同。

#### **IgG4-RD**

在 65 岁及以上的患者中，有 29%（112 名患者中的 32 名）接受了本品治疗。与年轻患者相比，未观察到安全性或疗效方面的总体年龄相关差异。

### **【药物相互作用】**

本品与包括全身性皮质类固醇在内的免疫抑制药物同时使用，可能会增加感染的风

险。如果将本品与免疫抑制疗法合并使用时，应考虑发生叠加免疫系统效应的风险。

### 【药物过量】

在自身免疫性疾病患者中测试的伊奈利珠单抗的最高剂量为 1200 mg，以每次 600 mg 静脉输注的方式给药两次，两次输注间隔 2 周，其不良反应与在伊奈利珠单抗关键注册临床研究中观察到的情况相似。

没有特定的针对过量用药情况的解毒剂。一旦发生过量用药，应立即中断输注，并观察患者是否出现与输液相关的反应，同时应密切观察患者是否出现不良反应的体征或症状，并根据需要进行支持性治疗。

### 【临床药理】

#### 作用机制

详见【药理毒理】项。

#### 药效学

由于伊奈利珠单抗可干扰 CD19+ B 细胞分析，伊奈利珠单抗的药效学通过分析 CD20+B 细胞来进行评估。伊奈利珠单抗在输注给药后 8 天内可减少血液中 CD20+ B 细胞计数。在临床研究 1 中，给予伊奈利珠单抗的患者中，100%的患者在 4 周时 CD20+ B 细胞计数下降至低于正常下限，94%的患者在治疗开始后的 28 周内 CD20+ B 细胞计数维持在正常下限以下。在临床研究 2 中，给予伊奈利珠单抗的患者中，100%的患者在 2 周时 CD20+ B 细胞计数下降至低于正常下限，85%的患者在治疗开始后的 52 周内 CD20+ B 细胞计数维持在正常下限以下。

#### 药代动力学

静脉输注后，伊奈利珠单抗在 NMOSD 患者中的药代动力学呈双相性，平均终末半衰期为 18 天。间隔两周接受两次静脉用药（第 1 天 300 mg，第 15 天 300 mg）的平均峰浓度为 108  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，26 周治疗期间的累积血药浓度-时间曲线下面积（AUC）为 2980  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ 。

静脉输注后，伊奈利珠单抗在 IgG4-RD 患者中的药代动力学呈双相分布，平均终末半衰期为 18 天。间隔两周接受两次静脉用药（第 1 天 300 mg，第 15 天 300 mg）的平均峰浓度为 127  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，IgG4-RD 患者在 52 周治疗期间内首先接受两次静脉给药（间隔 2 周）随后在第 26 周接受第三次给药后的累积 AUC 为 4290  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ 。

#### 分布

根据群体药代动力学分析，伊奈利珠单抗中央室和外周室分布容积估计的群体典型

值分别为 2.95 L 和 2.57 L。

## 代谢

伊奈利珠单抗是一种人源化 IgG1 单克隆抗体，可被体内广泛分布的蛋白水解酶降解。

## 消除

群体药代动力学分析的结果表明，伊奈利珠单抗的一级消除途径的系统清除率估计为 0.19 L/天。在低暴露水平，伊奈利珠单抗会发生受体（CD19）介导的清除，该清除随时间降低，可能是由于本品治疗导致 B 细胞耗竭所致。

### 特殊人群用药

#### *性别、人种、老年人用药*

群体药代动力学分析表明，性别、种族、年龄对伊奈利珠单抗清除率无显著影响。

#### *肾/肝功能受损*

尚未进行正式的临床研究，探索肝、肾功能受损对本品药代动力学参数的影响。

### 药物相互作用研究

细胞色素 P450 酶和转运蛋白不参与伊奈利珠单抗的清除。因此，本品与伴随药物（细胞色素 P450 酶和转运蛋白的底物、诱导剂或抑制剂）之间相互作用的潜在风险低。

### 中国受试者人群的药代动力学

在 IgG4-RD 患者中，伊奈利珠单抗治疗组中包括 14 例中国受试者，中国受试者人群第 1 天、第 15 天和第 183 天给药后的平均峰浓度分别为 118 µg/mL、151 µg/mL 和 117 µg/mL，第 1 天、第 15 天和第 183 天及给药后 14 天间隔内的平均 AUC 分别为 888 µg·d/mL、1280 µg·d/mL 和 1110 µg·d/mL。与中国以外受试者人群 PK 参数基本相当。

## 遗传药理学

目前尚无针对伊奈利珠单抗注射液影响疗效或代谢的遗传变异研究。

## 【临床试验】

### **NMOSD**

在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究 1（NCT02200770）中，入选 213 例抗 AQP4 抗体阳性和 17 例抗 AQP4 抗体阴性的 NMOSD 患者，确定了伊奈利珠单抗治疗 NMOSD 的疗效。

入组患者符合以下标准：

1. 在筛选前 1 年内经历过至少 1 次，或 2 年内经历至少 2 次急性 NMOSD 发作，且需

要挽救治疗的患者。

2. 扩展残疾严重程度量表（Expanded Disability Severity Scale, EDSS）评分 $\leq 7.5$ 的患者。如果认为患者具备参与能力，则评分也可以为 8.0。

3. 如果在开始治疗前的特定时间范围内接受过免疫抑制剂治疗，需排除在外。

随机对照治疗期禁用免疫抑制剂；禁止口服或静脉注射皮质类固醇，但本品使用前预处理用药和疾病复发治疗用药除外。

该研究共入组 213 名抗 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者，其中随机分配 161 名患者接受伊奈利珠单抗治疗，52 名接受安慰剂治疗。

两组之间在人口统计学和基线疾病特征上分布均衡。研究人群中 94% 为女性。52% 是白种人，21% 是亚洲人，9% 是黑人或非裔美国人。平均年龄为 43 岁（范围 18~74 岁）。基线时，平均 EDSS 评分为 4.0。随机分组前的 2 年内，83% 的患者复发超过 2 次或以上。

根据推荐的用药方法进行本品用药（参见【用法用量】），由盲态的独立审查委员会评估所有可能的 NMOSD 复发，确定是否符合方案定义的复发标准。在随机对照治疗期发生了经审查委员会判定的复发或完成第 197 天访视而无复发的患者将退出该阶段。

主要疗效终点是第 197 天或之前经由独立审查委员会判定的疾病首次复发的时间。

与安慰剂相比，使用伊奈利珠单抗在统计学上显著延长了首次复发的时间，相对风险降低了 72.8%（风险比：0.272， $p < 0.0001$ ）。在抗 AQP4 抗体阳性的人群中相对风险降低了 77.3%（风险比：0.227， $p < 0.0001$ ）。抗 AQP4 抗体阴性患者无获益的证据。

表 5 抗 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者在研究 1 中的疗效结果

	伊奈利珠单抗 N = 161	安慰剂 N = 52
<b>发作时间（主要疗效终点）</b>		
出现发作的患者数（%）	18 (11.2%)	22 (42.3%)
风险比（95% CI） <sup>a</sup>	0.227 (0.121, 0.423)	
p 值 <sup>a</sup>	< 0.0001	

<sup>a</sup> 以安慰剂组为对照组的 Cox 回归方法。

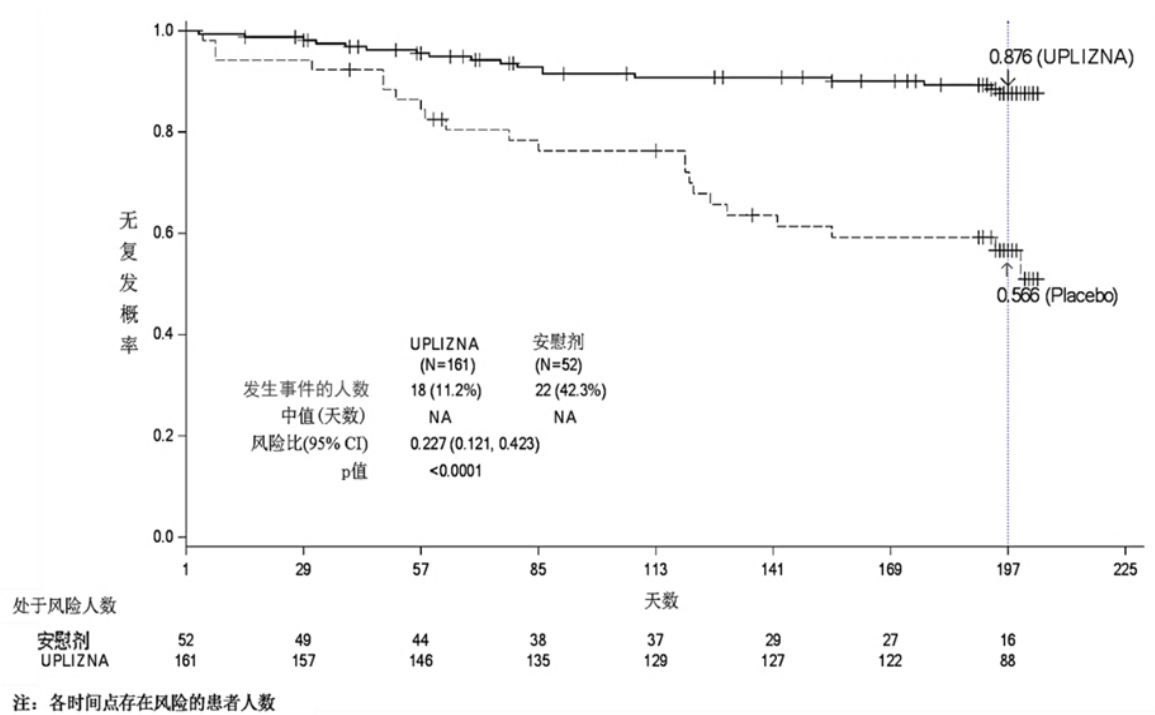


图 1 随机对照治疗期 NMOSD 发作时间的 Kaplan-Meier 曲线图

抗 AQP4 抗体阳性的患者中，接受伊奈利珠单抗治疗的患者年化住院率较安慰剂组患者明显下降（伊奈利珠单抗组为 0.11，安慰剂组为 0.50）。

### IgG4-RD

临床研究 2（NCT04540497）确定了伊奈利珠单抗治疗 IgG4-RD 的疗效，该研究是一项随机、双盲、多中心、52 周安慰剂对照试验，共入组了 135 例符合参与资格标准的成人患者。

入组患者符合以下标准：

1. 新确诊或复发的 IgG4 RD，筛选时需要使用糖皮质激素（GC）治疗。
2. 在病程中的任何时间点有经确认的器官受累史。

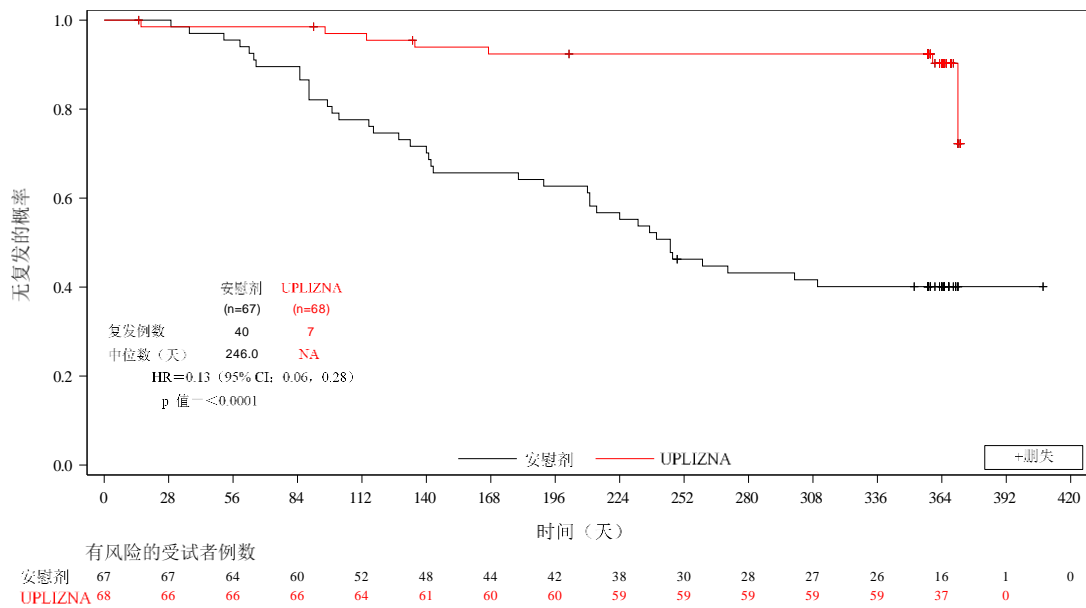
在试验的设盲阶段，禁止合并使用生物或非生物免疫抑制剂。在入组的 135 例 IgG4-RD 患者中，68 例随机接受伊奈利珠单抗，67 例随机接受安慰剂。各治疗组之间的人口统计学和基线疾病特征总体均衡。女性占研究人群的 35%。39% 的患者为白种人，47% 为亚裔，1% 为黑人或非洲裔美国人。平均年龄为 58 岁（范围：24-80 岁）。中位疾病持续时间为 0.9 年。46% 的患者为新确诊的 IgG4-RD，54% 的患者为疾病复发。

随机分组时，患者的糖皮质激素剂量统一为 20 mg/天，然后开始按照预定的计划进行减量，每 2 周减少 5 mg，直至第 8 周结束时中止糖皮质激素治疗。允许在试验期间使用糖皮质激素作为研究性治疗的预先用药，用于治疗 IgG4-RD 复发以及复发以外的特殊情况。

根据推荐的用药方法进行本品用药（参见【用法用量】）。

疾病复发的定义为经研究者明确评审需要治疗的新发/加重的体征或症状。所有潜在复发均由研究者进行评估，随后由设盲的独立评审委员会进行审查，确定复发是否符合研究方案规定的器官特定复发诊断标准中的一项或多项。

主要疗效终点是至 52 周 RCP 期间首次给予治疗并经评审委员会(AC)确定的 IgG4-RD 复发时间。伊奈利珠单抗组中，至首次给予治疗并经 AC 确定的 IgG4-RD 复发时间显著长于安慰剂组（图 2）。与安慰剂相比，伊奈利珠单抗使给予治疗并经 AC 确定的 IgG4-RD 复发风险降低了 87%（风险比：0.13； $p < 0.0001$ ）（表 6）。



注：若患者没有完成 RCP 且在 RCP 期间未发生给予治疗并经 AC 确定的复发，其数据将在研究中止之时删失。

图 2 至随机对照期间首次给予治疗并经评审委员会确定的 IgG4-RD 复发时间的 Kaplan-Meier 图

表 6 研究 2 中 IgG4-RD 患者的疗效结果

	治疗组	
	伊奈利珠单抗 N=68	安慰剂 N=67
<b>至首次给予治疗并经 AC 确定的 IgG4-RD 复发的时间（主要疗效终点）</b>		
发生 IgG4-RD 复发的受试者例数	7 (10.3%)	40 (59.7%)
风险比 (95% CI) <sup>a</sup>	0.13 (0.06, 0.28)	
p 值 <sup>a</sup>	<0.0001	
<b>给予治疗并经 AC 确定的 IgG4-RD 复发的年化复发率</b>		
率比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.10	0.71
p 值 <sup>b</sup>	0.14 (0.06, 0.31)	
p 值 <sup>b</sup>	<0.0001	
第 52 周时达到无治疗、无复发无完全缓解的受试者比例 <sup>c</sup>	39 (57.4%)	15 (22.4%)
比值比 (95% CI) <sup>d</sup>	4.68 (2.21, 9.91)	
p 值 <sup>d</sup>	<0.0001	
第 52 周时达到无皮质类固醇治疗、无复发完全缓解的受试者比例 <sup>e</sup>	40 (58.8%)	15 (22.4%)
比值比 (95% CI) <sup>d</sup>	4.96 (2.34, 10.52)	
p 值 <sup>d</sup>	<0.0001	

<sup>a</sup> 基于以安慰剂组为对照组的 Cox 回归方法

<sup>b</sup> 根据以安慰剂组为对照组的负二项回归估计

<sup>c</sup> 定义为第 52 周时缺乏明显疾病活动 (IgG4-RD RI=0 或根据研究者的判断)、在 RCP 期间未发生经 AC 确定的复发, 并且除研究规定的 8 周 GC 减量期外未接受针对复发或用于控制疾病的治疗

<sup>d</sup> 基于以安慰剂组为对照组的 Logistic 回归模型

<sup>e</sup> 定义为第 52 周时缺乏明显疾病活动 (IgG4-RD RI=0 或根据研究者的判断)、在 RCP 期间未发生经 AC 确定的复发, 并且除研究规定的 8 周 GC 减量期外未接受针对复发或用于控制疾病的皮质类固醇治疗

在 RCP 期间, 伊奈利珠单抗组每名受试者用于 IgG4-RD 疾病控制的平均(标准差)总 GC 用量相比于安慰剂组更低, 平均值(标准差)分别为 118.25 (438.97) mg 泼尼松等效剂量和 1384.53 (1723.26) mg 泼尼松等效剂量 (标称 p 值<0.0001)。

## 【药理毒理】

### 药理作用

伊奈利珠单抗治疗 NMOSD 和 IgG4-RD 的确切作用机制尚不清楚, 但被认为与 CD19 的结合有关。CD19 是一种存在于前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞的细胞表面抗原。伊奈利珠单抗与 B 淋巴细胞的细胞表面结合后, 可产生抗体依赖性细胞溶解作用。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

伊奈利珠单抗未进行遗传毒性试验。

#### 生殖毒性

雌性和雄性人 CD19 转基因 (huCD19Tg) 小鼠从交配前和交配期间静脉注射给予伊奈利珠单抗 (3、30 mg/kg/周), 雌性小鼠持续给药至妊娠第 15 天, 在两个剂量下小

鼠生育力均降低,未确定对生育力的无不良影响剂量;未见对胚胎/胎仔发育的不良影响,但是在两个剂量下胎仔血液和肝脏中 B 细胞均明显减少,提示伊奈利珠单抗可穿过胎盘并耗竭胎仔中 B 细胞。

huCD19Tg 小鼠在整个器官发生期和哺乳期静脉注射给予伊奈利珠单抗 (3、30mg/kg),每 3 天给药 1 次,在两个剂量下均可见子代 B 细胞耗竭以及免疫功能持续降低(即使随后 B 细胞恢复并持续至成年),在哺乳期结束时子代血浆中药物暴露量仅比母体动物血浆药物暴露量稍低,未确定子代免疫毒性的无不良影响剂量。

### **致癌性**

伊奈利珠单抗未进行致癌性试验。

### **【贮藏】**

避光冷藏于 2~8℃。

请勿冷冻。请勿震荡。正置存放。

### **【包装】**

西林瓶, 3 瓶/盒。

### **【有效期】**

60 个月。

### **【执行标准】**

JS20220006

### **【批准文号】**

国药准字 SJ20220007

### **【药品上市许可持有人】**

名称: Horizon Therapeutics Ireland DAC

地址: Pottery Road, Dun Laoghaire, Dublin A96 F2A8 IRELAND

### **【生产企业】**

名称: AstraZeneca Nijmegen B.V.

地址: Lagelandseweg 78, Nijmegen, 6545CG Netherlands

### **【分包装企业】**

名称: 常州恒邦药业有限公司

地址: 常州市新北区辽河路 1028 号

邮编: 213000



联系方式：4006885989。周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

**【境内责任人】**

名称：常州恒邦药业有限公司

地址：常州市新北区辽河路 1028 号

邮编：213000

联系方式：4006885989。周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

**【境内联系人】**

名称：常州恒邦药业有限公司

地址：常州市新北区辽河路 1028 号

邮编：213000

联系方式：4006885989。周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

602512B5