

核准日期:

## 注射用罗特西普说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名：注射用罗特西普

商品名：利布洛泽<sup>®</sup>；REBLOZYL<sup>®</sup>

英文名：Luspatercept for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Luotexipu

### 【成份】

活性成份：罗特西普，为重组融合蛋白，由两条相同的链组成，每条链均由经修饰的人激活素受体 IIB（ActRIIB）胞外域（ECD）（共 107 个氨基酸）通过 3 个甘氨酸接连至人 IgG1 Fc 结构域（包括铰链、CH2 和 CH3 结构域，共 225 个氨基酸）组成，系由含可高效表达该融合蛋白基因的中国仓鼠卵巢（CHO）细胞，经细胞培养、蛋白收获并高度纯化后获得的重组人激活素受体 IIB（ActRIIB）胞外域（ECD）Fc 融合蛋白冻干制成。

辅料：枸橼酸一水合物，枸橼酸三钠二水合物，聚山梨酯 80，蔗糖，盐酸，氢氧化钠

### 【性状】

白色至类白色粉末。

### 【适应症】

用于治疗需要定期输注红细胞且红细胞输注 $\leq 15$  单位/24 周的  $\beta$ -地中海贫血成人患者。境外临床研究中 1 个单位红细胞指 200-350ml 浓缩红细胞，应根据中国的临床实践进行换算（参见【临床试验】）。

对于需要立刻纠正贫血的患者，本品不能替代红细胞输注的治疗作用。

该适应症是基于境外数据附条件批准上市，本品治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

## 【规格】

25mg; 75mg

## 【用法用量】

注射用罗特西普应由具有血液病治疗经验的医师处方。

### 推荐剂量

使用注射用罗特西普前，应评估患者的血红蛋白（Hb）水平，原则上，在未输血情况下，Hb 水平 $\geq 11.5$  g/dL 时不应该注射罗特西普。如果给药前输注红细胞（RBC），则应该考虑 RBC 输注对 Hb 水平的影响，以输血前的 Hb 水平指导用药。

注射用罗特西普治疗  $\beta$ -地中海贫血的推荐起始剂量为 1.0 mg/kg，每 3 周一次。

如果患者在以 1 mg/kg 起始剂量至少连续给药 2 次（6 周）后未达到 RBC 输血负荷（下文简述为“输血负荷”）降低，则应将剂量增加至 1.25 mg/kg。最大治疗剂量不应超过每 3 周 1.25 mg/kg。

如果患者应答丢失（即输血负荷降低后又再次增加），应将剂量增加一个剂量水平（参见表 1）。

### 剂量降低和延迟给药

如果经注射用罗特西普治疗的 3 周内，Hb 水平增加 $> 2$  g/dL，且不需要输血，则注射用罗特西普的剂量应减少一个剂量水平。

如果在未输血的情况下，3 周内 Hb 水平 $\geq 11.5$  g/dL，则可延迟给药直至 Hb 水平 $\leq 11.0$  g/dL。如果还伴有 Hb 水平迅速增加（3 周内 $> 2$  g/dL，且不需要输血），则延迟给药后可考虑将剂量降低一个剂量水平（最低 0.6 mg/kg）。

最低单次治疗剂量不应低于 0.6 mg/kg。

罗特西普根据治疗反应的剂量水平调整见表 1。

表1： 罗特西普根据治疗反应的剂量调整

	罗特西普给药建议
起始剂量	1 mg/kg 每3周一次
治疗开始时因疗效不佳而增加剂量	

以1 mg/kg 起始剂量至少连续给药2次（6周）后，RBC输血负荷未降低	增加剂量至1.25 mg/kg，每3周一次
如果以最大剂量治疗9周（3次给药）后，患者的RBC输血负荷未降低，且未发现治疗无效的合理解释（例如，出血、手术、其他伴随疾病）	停药
<b>给药前Hb水平或Hb快速升高的剂量调整</b>	
在未输血的情况下，Hb $\geq$ 11.5 g/dL	延迟治疗直至Hb $\leq$ 11 g/dL
在未输血的情况下，3周内Hb升高 $>2$ g/dL，并且 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 当前剂量为1.25 mg/kg</li> <li>• 当前剂量为1 mg/kg</li> <li>• 当前剂量为0.8 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 剂量减少至1 mg/kg</li> <li>• 剂量减少至0.8 mg/kg</li> <li>• 剂量减少至0.6 mg/kg</li> </ul>

如果患者持续出现治疗相关的3级或以上不良反应（参见【不良反应】），应延迟治疗，直至毒性反应改善或与基线水平持平。

延迟给药后患者应以前序剂量重新开始给药或降低剂量后重新给药。

#### 漏用剂量

如果漏用或延迟用药，患者应尽快接受注射用罗特西普给药，并按照处方继续给药（两次给药之间至少间隔3周）。

#### 应答丢失

如果患者对注射用罗特西普应答丢失，应评估原因（如，出血事件）。如果排除了血液学反应丧失的常见原因，应考虑按上述描述增加剂量。

#### 停药

如果以最大剂量治疗9周（3次给药）后，患者的输血负荷未降低，且未发现治疗无效的合理解释（例如，出血、手术、其他伴随疾病）或在任何时间出现不可接受的毒性，则应停止使用注射用罗特西普。

#### 特殊人群

##### 肝功能损伤

总胆红素（BIL） $>$ 正常值上限（ULN）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $<3 \times$  ULN的患者无需调整起始剂量（参见【药代动力学】）。由于缺乏相关临床数据，无法对ALT或AST $\geq 3 \times$  ULN或肝功能损伤CTCAE等级 $\geq 3$ 的患者提出具体的给药建议（参见【药代动力学】）。

##### 肾功能损伤

对于轻度至中度肾损伤患者（估计肾小球滤过率[eGFR]< 90 且 $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>），无需调整起始剂量。由于缺乏相关临床数据，无法对重度肾功能损伤（eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者提出具体的给药建议（参见【药代动力学】）。基线时肾功能损伤患者应根据标准治疗方案密切监测肾功能。

#### 老年人

老年患者无需调整注射用罗特西普的起始剂量（参见【药代动力学】）。

#### 儿童

尚无本品用于 6 月龄以下  $\beta$ -地中海贫血患者的临床研究资料。

尚未确定本品治疗 6 个月婴幼儿至 18 岁青少年  $\beta$ -地中海贫血患者的安全性和疗效。

#### 给药方法

##### 皮下注射使用

应在上臂、大腿或腹部皮下注射复溶后的罗特西普。应准确计算患者所需的复溶溶液的总剂量，并缓慢地从单剂量小瓶中抽吸至注射器内。

建议每个注射部位给药的最大量为 1.2 mL。如果所需量大于 1.2 mL，则应将总量分成相似体积并在不同部位注射。如果需要多次注射，每次皮下注射时应使用新的注射器和针头。

单瓶仅用于 1 次治疗。

如果复溶后罗特西普溶液被冷藏保存，则应在注射前 15-30 分钟从冰箱内取出，使其达到室温。此步骤可使注射时更舒适。

有关给药前进行药物复溶的说明如下。

注射用罗特西普应由医疗护理专业人员进行复溶和给药操作，仅可用无菌注射用水复溶。

表 2. 复溶体积

规格	复溶所需无菌注射用水的量	最终浓度	可注射体积
25 mg	0.68 mL	25 mg/0.5 mL (50 mg/mL)	0.5 mL
75 mg	1.6 mL	75 mg/1.5 mL (50 mg/mL)	1.5 mL



根据患者体重确定复溶注射用罗特西普瓶数，从而获得相应剂量。使用带有适当刻度的注射器进行复溶，以确保剂量准确。

### 复溶说明

1. 使用上表 2 规定体积的符合药典标准的无菌注射用水注入冻干粉瓶进行复溶。静置 1 分钟。

2. 丢弃复溶使用过的针头和注射器。复溶用针头和注射器不得用于皮下注射。

3. 以圆周运动的方式轻轻旋转小瓶 30 秒。停止旋转，将小瓶直立静置 30 秒。

4. 检查小瓶溶液中是否存在未溶解的颗粒。如果观察到未溶解粉末，重复步骤 3，直至粉末完全溶解。

5. 倒置小瓶，并以倒置位置轻轻旋转 30 秒。将小瓶恢复至直立位置，静置 30 秒。

6. 步骤 5 重复 7 次以上，确保小瓶侧壁附着物质完全复溶。

7. 在溶液和容器条件允许的情况下，应在给药前目视检查注射制剂有无不溶性微粒和变色情况。注射用罗特西普复溶溶液是一种无色至淡黄色、澄清至微乳光溶液，不含异物。如果观察到未溶解产品或异物，请勿使用。

8. 如果未立即使用复溶溶液：

- 在原包装小瓶中于 20°C-25°C (68°F-77°F) 室温下，可储存长达 8 小时。如果在复溶后 8 小时内未使用，则弃用。
- 或者，在原包装小瓶中于 2°C-8°C (36°F-46°F) 下冷藏，可储存长达 24 小时。注射前 15-30 分钟应从冷藏环境下取出，使溶液达到室温，从而使患者接受注射时更舒适。如果在复溶后 24 小时内未使用，则弃用。
- 不得冷冻复溶溶液。

丢弃未使用的部分。请勿合并各小瓶中未使用的部分。单瓶仅用于 1 次治疗。不得与其他药物混合。

### **【不良反应】**

#### 安全性特征概述

在 BELIEVE 临床研究 (ACE-536-B-THAL-001) 中，有 223 例  $\beta$ -地中海贫血患者接受了罗特西普治疗。在该研究中，至最后一例患者完成 48 周治疗时中

位治疗时间是 64.1 周。研究药物起始剂量为 1.0 mg/kg, 根据研究方案可以调整至 1.25mg/kg。该研究中有 46.2% 的患者罗特西普剂量调整至 1.25mg/kg, 11.2% 的患者根据研究方案将罗特西普剂量从 1.0 mg/kg 降低至 0.80 mg/kg, 1.8% 的患者将剂量进一步从 0.80 mg/kg 降低至 0.60 mg/kg, 没有患者剂量降低至 0.45 mg/kg。

接受注射用罗特西普治疗的患者最常报告的不良反应(至少 15% 的患者)为头痛、骨痛和关节痛。最常报告的 3 级及以上不良反应为高尿酸血症。最常报告的严重不良反应包括深静脉血栓、缺血性卒中、门静脉血栓及肺栓塞的血栓栓塞事件(参见【注意事项】)。

骨痛、乏力、疲劳、头晕和头痛较常发生于治疗前三个月。

2.6% 接受注射用罗特西普治疗的患者因不良反应而终止治疗。在注射用罗特西普治疗组中, 导致治疗终止的不良反应为关节痛、背痛、骨痛和头痛。

#### 不良反应列表

在  $\beta$ -地中海贫血进行的关键研究中观察和报告的最常见的不良反应见下表 3。按身体系统器官分类和首选术语列出了不良反应。发生频率的定义为: 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 ( $< 1/10,000$ )。

表 3. 接受注射用罗特西普治疗  $\beta$ -地中海贫血患者的药物不良反应

系统器官分类	首选术语	频率(所有等级)
感染和侵染	支气管炎	常见
	尿路感染	常见
	上呼吸道感染	十分常见
	流行性感冒	常见
免疫系统疾病	超敏反应*	常见
代谢及营养类疾病	高尿酸血症	常见
神经系统疾病	头晕	十分常见
	头痛	十分常见
	晕厥/晕厥前兆	常见
耳及迷路类疾病	眩晕/位置性眩晕	常见
血管疾病	高血压~	常见

	血栓栓塞 <sup>§</sup>	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	常见
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见
	恶心	常见
肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	十分常见
	关节痛	十分常见
	骨痛	十分常见
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳	十分常见
	乏力	常见
	注射部位反应 <sup>#</sup>	常见

\* 超敏反应包括眼睑水肿、药物性超敏反应、面部肿胀、眼眶周围水肿、面部水肿、血管性水肿、唇部肿胀、药疹。

~ 高血压反应包括原发性高血压、高血压和高血压危象。

<sup>#</sup> 注射部位反应包括注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位肿胀和注射部位皮疹。

<sup>§</sup> 血栓栓塞事件包括深静脉血栓、缺血性卒中、门静脉血栓及肺栓塞。

## 选定不良反应的描述

### 骨痛

接受注射用罗特西普治疗的  $\beta$ -地中海贫血患者有 19.7% 报告了骨痛（安慰剂为 8.3%）。与第 4-6 个月相比（3.7%），前 3 个月骨痛（16.6%）发生率更高。大多数事件（41/44 起事件）为 1-2 级，3 起事件为 3 级。44 起事件中 1 起为严重事件，1 起导致治疗终止。

### 关节痛

接受注射用罗特西普治疗的  $\beta$ -地中海贫血患者有 19.3% 报告了关节痛（安慰剂 11.9%）。其中 2 名患者因关节痛而终止治疗（0.9%）。

### 高血压

接受注射用罗特西普治疗的  $\beta$ -地中海贫血患者收缩压和舒张压较基线平均升高 5 mmHg，而接受安慰剂治疗的患者则未观察到此反应。有 8.1% 报告了高血压（安慰剂为 2.8%），4 名（1.8%）患者报告了 3 级事件（安慰剂 0.0%）。没有患者因高血压而停药。参见【注意事项】。

### 超敏反应

在接受注射用罗特西普治疗的  $\beta$ -地中海贫血患者中，有 4.5%（安慰剂 1.8%）

报告了超敏反应（包括眼睑水肿、药物过敏、面部肿胀、眼眶周围水肿、面部水肿、血管性水肿、唇部肿胀、药疹）。在临床研究中，所有事件均为 1-2 级。1 名患者因超敏反应而终止治疗（0.4%）。

#### 注射部位反应

2.2%的  $\beta$ -地中海贫血患者（安慰剂 1.8%）报告了注射部位反应（包括注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位肿胀和注射部位皮疹）。在临床研究中，所有事件均为 1 级，未导致停药。

#### 血栓栓塞事件

在接受注射用罗特西普治疗的  $\beta$ -地中海贫血患者中，血栓栓塞事件（包括深静脉血栓、门静脉血栓、缺血性卒中和肺栓塞）发生率为 3.6%（安慰剂为 0.9%）。所有事件均报告于行脾切除术且至少存在另一风险因素的患者中。参见【注意事项】。

#### 免疫原性

在  $\beta$ -地中海贫血的临床研究中，对接受注射用罗特西普治疗并可评价是否存在抗罗特西普抗体的 284 名  $\beta$ -地中海贫血患者进行的分析显示，4 名（1.4%）患者治疗中出现抗罗特西普抗体检测结果阳性，其中 2 名（0.7%）呈抗罗特西普中和抗体阳性。

在中和抗体存在情况下，罗特西普血清浓度趋于降低。在存在抗罗特西普抗体的患者中未报告重度全身性超敏反应。超敏反应型反应或注射部位反应与存在抗罗特西普抗体之间不存在相关性。

### **【禁忌】**

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

妊娠妇女禁用注射用罗特西普（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。动物研究显示本品具有生殖毒性（参见【药理毒理】），如果患者在接受注射用罗特西普治疗时妊娠，应停止治疗。

### **【注意事项】**

#### 血栓栓塞事件

在  $\beta$ -地中海贫血的成人患者的对照临床试验中，使用注射用罗特西普治疗的



患者中有 8/223 (3.6%)出现血栓栓塞事件 (TEE)，使用安慰剂治疗的患者中有 1/109 (0.9%)发生 TEE。报告的 TEE 包括深静脉血栓、肺栓塞和缺血性卒中。发生 TEE 的所有患者均经脾切除术，并至少有一个引发 TEE 的其他风险因素，如血小板增多症史或同时使用激素替代疗法。TEE 的发生与 Hb 水平升高不相关。在接受脾切除术且具有发生 TEE 的其他风险因素的  $\beta$ -地中海贫血患者中，应权衡使用注射用罗特西普治疗的潜在获益与血栓栓塞事件的潜在风险。根据现行指南， $\beta$ -地中海贫血患者存在较高血栓风险，应考虑进行血栓预防。

### 血压升高

在成人  $\beta$ -地中海贫血患者的对照临床试验中，接受注射用罗特西普治疗的患者收缩压和舒张压较基线平均升高 5 mm Hg，而在安慰剂组中未观察到。在该试验中，8.1%接受注射用罗特西普治疗的患者和 2.8%接受安慰剂治疗的患者报告了高血压的不良反应。

每次给药前监测血压。对新发高血压或原有高血压加重按照当前指南治疗。

### 胚胎-胎儿风险

胚胎-胎儿毒性：尚无药物相关风险的人体数据；但根据动物数据，当孕妇使用注射用罗特西普时，可造成胚胎损害。在动物生殖研究中，对妊娠期大鼠和家兔给予注射用罗特西普会导致着床后丢失、窝产仔数减少，以及骨骼变化发生率增加等。应告知孕妇本品对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的育龄女性在治疗期间和末次给药后至少 3 个月内采取有效的避孕措施。参见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【药代动力学】。

### 对驾驶和使用机器能力的影响

注射用罗特西普可能会轻微影响驾驶和使用机器的能力。进行这些操作的反应能力可能会因疲劳、眩晕、头晕或晕厥的出现而受损（参见【不良反应】）。因此，建议患者在了解了本品对其驾驶和使用机器能力的影响后谨慎操作。

若内包装瓶密封破损或缺失，请勿使用。

运动员慎用。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### 避孕

有生育能力的女性在接受注射用罗特西普治疗期间以及末次给药之后至少 3 个月内须采取有效的避孕措施。开始用注射用罗特西普治疗前，有生育能力的女性应进行妊娠测试。

### 孕妇

妊娠妇女禁用注射用罗特西普治疗（参见【禁忌】）。目前尚无注射用罗特西普用于妊娠妇女的数据。动物研究显示具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。如果患者在接受注射用罗特西普治疗时妊娠，应停止治疗。

### 生育力

尚无罗特西普对人类生育力影响的相关数据。基于动物研究结果，罗特西普可能会损害女性生育能力（参见【药理毒理】）。

### 哺乳期妇女

尚不清楚罗特西普或其代谢产物是否经人乳汁排泄。罗特西普可在哺乳期大鼠的乳汁中检出（参见【药理毒理】）。因罗特西普在新生儿/婴儿中的不良反应未知，所以在注射用罗特西普治疗期间必须权衡婴幼儿母乳喂养及妇女的治疗获益，在注射用罗特西普治疗期间和末次给药后 3 个月内决定是否停止母乳喂养或终止注射用罗特西普治疗。

## 【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。非临床数据参见【药理毒理】。

## 【老年用药】

在  $\beta$ -地中海贫血患者中进行的罗特西普临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上患者，因此尚未确定其反应是否与年轻受试者具有差异。

## 【药物相互作用】

尚未进行正式的临床用药相互作用研究。同时使用铁螯合剂对罗特西普的药代动力学没有产生具有临床意义的影响。

## 【药物过量】

注射用罗特西普药物过量可导致 Hb 高于预期水平。一旦出现药物过量，应

延迟治疗，直至  $Hb \leq 11 \text{ g/dL}$ 。

### 【临床试验】

关键临床试验 BELIEVE 研究 (NCT02604433) 在  $\beta$ -地中海贫血成人患者中评价了注射用罗特西普的有效性。BELIEVE 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，需要定期红细胞输注（每 24 周 6-20 个 RBC 单位，1 个单位红细胞指 200-350 ml 浓缩红细胞）且在此期间不需要输血期的间隔不超过 35 天的  $\beta$ -地中海贫血患者 ( $n=336$ )，以 2: 1 的比例随机分配至注射用罗特西普组 ( $n=224$ ) 或安慰剂组 ( $n=112$ )。在 BELIEVE 中，注射用罗特西普每 3 周一次皮下给药，直至未观察到输血需求减少或出现不可接受的毒性。所有患者均允许接受最佳支持治疗，包括输注 RBC，铁螯合剂，使用抗生素、抗病毒和抗真菌治疗，和/或根据需要提供营养支持。

BELIEVE 研究排除了诊断为 Hb S/ $\beta$ -地中海贫血或孤立性  $\alpha$ -地中海贫血（如 HbH）或有主要器官损害（肝病、心脏病、肺病、肾功能不全）的患者。还排除了近期出现深静脉血栓形成或卒中或近期使用红细胞生成刺激剂、免疫抑制剂或羟基脲治疗的患者。本研究中，受试者中位年龄为 30 岁（范围：18~66 岁），42% 为男性、54.2% 为白人、34.8% 为亚裔，0.3% 为黑人或非裔美国人。报告人种为“其他”的患者百分比为 7.7%，3% 的患者未收集或报告人种。

表 4 总结了 BELIEVE 研究中的基线疾病相关特征。

表 4. BELIEVE 中  $\beta$ -地中海贫血患者的基线疾病特征

疾病特征	罗特西普 (N=224)	安慰剂 (N=112)
<b><math>\beta</math>-地中海贫血诊断, n (%)</b>		
$\beta$ -地中海贫血	174 (77.7)	83 (74.1)
HbE/ $\beta$ -地中海贫血	31 (13.8)	21 (18.8)
$\beta$ -地中海贫血合并 $\alpha$ 地中海贫血	18 (8)	8 (7.1)
缺失 <sup>a</sup>	1 (0.4)	0
<b>随机分组前 12 周的基线 RBC 输血负荷</b>		
中位值 (最小值, 最大值) (单位/12 周)	6.12 (3, 14)	6.27 (3, 12)
<b><math>\beta</math>-地中海贫血基因突变分组, n (%)</b>		

疾病特征	罗特西普 (N=224)	安慰剂 (N=112)
β0/β0	68 (30.4)	35 (31.3)
非β0/β0	155 (69.2)	77 (68.8)
缺失 <sup>a</sup>	1 (0.4)	0
基线血清铁蛋白水平 (μg/L)		
N	220	111
中位值 (最小值, 最大值)	1441.25 (88, 6400)	1301.50 (136, 6400)
脾切除术, n (%)		
是	129 (57.6)	65 (58)
否	95 (42.4)	47 (42)
患者开始定期输血的年龄 (岁)		
N	169	85
中位值 (最小值, 最大值)	2 (0, 52)	2 (0, 51)

HbE=血红蛋白E。

<sup>a</sup> “缺失”类别包括人群中所列参数无结果的患者。

基于第13周至第24周实现输血负荷降低（相对基线降低 $\geq 33\%$ ）且至少降低2个单位的患者比例，对注射用罗特西普在β-地中海贫血成人患者中的有效性进行确证。

有效性结果见表5。

表 5. β-地中海贫血的有效性结果-BELIEVE 研究

终点	罗特西普 (N=224)	安慰剂 (N=112)	共同风险差异 (95%CI) *	p值
连续12周RBC输血负荷较基线降低 $\geq 33\%$ 且至少减少2个单位红细胞输注				
主要终点-第13周至第24周	48 (21.4)	5 (4.5)	17.0 (10.4, 23.6)	<0.0001
第37周至第48周	44 (19.6)	4 (3.6)	16.1 (9.8, 22.4)	<0.0001
连续12周RBC输血负荷较基线降低 $\geq 50\%$ 且至少减少2个单位红细胞输注				
第13周至第24周	17 (7.6)	2 (1.8)	5.8 (1.6, 10.1)	0.0303
第37周至第48周	23 (10.3)	1 (0.9)	9.4 (5, 13.7)	0.0017



亚裔亚组

BELIEVE 研究入组了 117 名来自马来西亚、泰国、中国台湾、澳大利亚、美国、英国和加拿大的亚裔患者。在基线输血负荷 6-15 单位/24 周的亚裔患者中观察到和全球意向治疗人群类似的疗效结果,因此将“基线输血负荷 6-15 单位/24 周”作为参考指标。BELIEVE 研究的 117 名亚裔患者中 68 名基线输血负荷 6-15 单位/24 周,表 6 总结了这些患者的基线疾病相关特征。

表 6. BELIEVE 中基线输血负荷 6-15 单位/24 周的亚裔患者的基线疾病特征

疾病特征	罗特西普 (N=46)	安慰剂 (N=22)
<b>β-地中海贫血诊断, n (%)</b>		
β-地中海贫血	22 (47.8)	8 (36.4)
HbE/β-地中海贫血	19 (41.3)	12 (54.5)
β-地中海贫血合并α地中海贫血	4 (8.7)	2 (9.1)
缺失 <sup>a</sup>	1 (2.2)	0 (0.0)
<b>随机分组前12周的基线RBC输血负荷</b>		
中位值 (最小值, 最大值) (单位/12周)	6.0 (3.0, 8.0)	6.0 (3.0, 9.0)
<b>β-地中海贫血基因突变分组, n (%)</b>		
β0/β0	15 (32.6)	6 (27.3)
非β0/β0	31 (67.4)	16 (72.7)
<b>脾切除术, n (%)</b>		
是	24 (52.2)	7 (31.8)
否	22 (47.8)	15 (68.2)
<b>患者开始定期输血的年龄 (岁)</b>		
N	30	18
中位值 (最小值, 最大值)	2.0 (0.3, 45.0)	3.5 (1.0, 11.0)

HbE=血红蛋白E。

<sup>a</sup> “缺失”类别包括人群中所列参数无结果的患者。

表7总结了基线输血负荷 6- 15个单位/24周的亚裔患者的关键疗效结果。

表 7. BELIEVE 中基线输血负荷 6-15 单位/24 周的亚裔患者的疗效结果

终点	罗特西普	安慰剂	共同风险差异 (95%CI) *
----	------	-----	------------------

	(N=46)	(N=22)	
连续12周RBC输血负荷较基线降低 $\geq 33\%$ 且至少降低2个单位			
主要终点-第13周至第24周	10 (21.7)	1 (4.5)	17.7 (2.9, 32.5)
第37周至第48周	6 (13.0)	0 (0.0)	13.8 (3.8, 23.8)
连续12周RBC输血负荷较基线降低 $\geq 50\%$ 且至少降低2个单位			
第13周至第24周	4 (8.7)	0 (0.0)	9.2 (0.8, 17.6)
第37周至第48周	5 (10.9)	0 (0.0)	11.5 (2.2, 20.7)

\*基于经分层因素校正的 Cochran-Mantel-Haenszel 方法

基于境外数据附条件批准上市，治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

## 【药理毒理】

### 药理作用

罗特西普是一种重组融合蛋白，可结合几种内源性 TGF- $\beta$  超家族配体，从而减弱 Smad2/3 信号传导。在小鼠中，罗特西普可通过增强晚幼红细胞（正常红细胞）的分化而促进红细胞成熟。在 $\beta$ -地中海贫血和骨髓增生异常综合征(MDS)小鼠模型中，罗特西普可降低异常升高的 Smad2/3 信号传导，并改善与无效红细胞生成相关的血液学参数。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

本品未开展遗传毒性试验。

#### 生殖毒性

在雄性和雌性大鼠生育力与早期胚胎发育试验中，皮下注射给予罗特西普 1~15 mg/kg，在最高剂量下[暴露量(以AUC计)约为人最大推荐剂量(MRHD) 1.75 mg/kg的7倍]可见对雌性生育力的影响，包括黄体、着床和活胎的平均数量显著减少，对雌性大鼠生育力的不良影响在14周恢复期后可逆；在雄性大鼠中未见不良影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠在妊娠第3天和第10天皮下注射给予罗特西普5、15、30 mg/kg，兔在妊娠第4天和第11天皮下注射给予罗特西普5、20、40 mg/kg。在两个种属中观察到的不良影响包括活胎数减少和胎仔体重下降、吸收胎增加、着床后丢失和骨骼变异(如大鼠不对称胸骨中心和兔舌骨成角)增加，在暴露量(以AUC计)约为 MRHD 1.75 mg/kg的7倍(大鼠)和16倍(兔)时观察到上述影响。

在围产期发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官形成期至离乳(妊娠第6天至产后第20天)每2周一次皮下注射给予罗特西普3、10、30 mg/kg，在所有剂量下均观察到F1代幼仔体重下降和肾脏不良反应(如膜增生性肾小球肾炎、肾小管萎缩/发育不全和偶尔与出血相关的血管扩张)。在暴露量(以AUC计)约为 MRHD 1.75 mg/kg的1.6倍时观察到上述影响。

罗特西普可穿透妊娠大鼠和兔的胎盘屏障。哺乳期大鼠的乳汁中可检测到罗特西普。

#### 致癌性

本品未开展致癌性试验。

在一项重复给药毒性试验中，幼龄大鼠在出生后第7天至第91天每2周一次皮下注射给予罗特西普1、3、10 mg/kg，在10 mg/kg剂量下观察到血液恶性肿瘤(粒细胞白血病、淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤)，该剂量下暴露量(以AUC计)约为MRHD 1.75 mg/kg的4.4倍。

### **【药代动力学】**

#### 吸收

在健康志愿者和患者中，注射用罗特西普皮下注射给药后吸收缓慢，在所有剂量水平下，血清中的 $T_{max}$ 约为7天。群体药代动力学(PK)分析显示，在所研究的剂量范围内，循环系统对罗特西普的吸收呈线性，并且吸收不受皮下注射部位(上臂、大腿或腹部)的显著影响。

#### 分布

在推荐剂量下，罗特西普在 $\beta$ -地中海贫血患者中的平均表观分布容积为7.08 L。其分布容积较低表明罗特西普主要分布于细胞外液，与其大分子特性一致。

#### 生物转化

罗特西普预计通过一般的蛋白质降解过程分解成氨基酸。

### 消除

罗特西普预计不会排泄到尿液中，因为其分子量较大超过了肾小球滤过阈值。在推荐剂量下，罗特西普在  $\beta$ -地中海贫血患者中的平均表观总清除率为 0.437 L/天，平均半衰期约为 11 天。

### 线性/非线性

在 0.2-1.25 mg/kg 剂量范围内，血清中罗特西普  $C_{max}$  和 AUC 的增加约与剂量成正比。罗特西普清除率与剂量或时间无关。

当每三周给药一次时，罗特西普血清浓度在给药 3 次后达到稳态，蓄积比约为 1.5。起始剂量为 1 mg/kg 时， $\beta$  地中海贫血患者的平均（%变异系数[%CV]）稳态 AUC 为 126（35.9%）天 $\cdot\mu\text{g/mL}$ 。

### 血红蛋白应答

在研究前 8 周内接受 $<4$  个单位 RBC 输血的患者中注射罗特西普治疗后，Hb 在 7 天内升高，并与罗特西普最大血清浓度（ $C_{max}$ ）达峰时间相关。Hb 在首次给药后出现最大升高值，在  $\beta$ -地中海贫血患者推荐起始剂量的 0.6~1.25 倍剂量下约为 0.75 g/dL。继续给药后可进一步观察到小幅增加。罗特西普（0.6~1.25 mg/kg）给药后，Hb 水平在末次给药后约 8 周恢复至基线水平。

在基线输血负荷 $<4$  个单位/8 周的  $\beta$ -地中海贫血患者中，罗特西普血清暴露量（AUC）增加与 Hb 大幅升高相关。

### 特殊人群

#### 老年患者

罗特西普群体 PK 分析包括年龄在 18 至 66 岁之间的患者， $\beta$ -地中海贫血患者中位年龄为 32 岁。罗特西普的 AUC 和清除率在各年龄组（ $\beta$ -地中海贫血患者为 18-23 岁、24-31 岁、32-41 岁和 42-66 岁）中的差异均不具有临床意义。

#### 肝功能损伤

罗特西普群体 PK 分析包括肝功能正常（BIL、ALT 和 AST  $\leq$  ULN；N = 207）、轻度肝功能损伤（BIL  $> 1-1.5\times$ ULN，ALT 或 AST  $>$  ULN；N = 160）、中度肝功能损伤（BIL  $> 1.5-3\times$ ULN，任何 ALT 或 AST；N = 138）或重度肝功能损伤（BIL  $> 3\times$ ULN，任何 ALT 或 AST；N = 40）（根据美国国家癌症研究所-器官功能障碍



工作组[NCI-ODWG]标准定义)的患者。未观察到肝功能类别、肝酶升高(ALT或AST,达到3×ULN)和总BIL升高(4-246 μmol/L)对罗特西普清除率的影响。各肝功能组的平均稳态C<sub>max</sub>和AUC的差异均不具有临床意义。

肝酶(ALT或AST)≥3×ULN的患者的PK数据不足。

#### 肾功能损伤

罗特西普的群体PK分析包括肾功能正常(eGFR≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N=315)、轻度肾功能损伤(eGFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N=171)或中度肾功能损伤(eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N=59)的患者。各肾功能组的平均稳态C<sub>max</sub>和AUC均无临床意义的差异。没有重度肾功能损伤(eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)或终末期肾病患者的PK数据。

#### 其他内在因素

年龄(18~66岁)、性别、人种/族群(亚裔、白人)、基线白蛋白(30~56 g/L)、基线血清促红细胞生成素(2.4~972 U/L)、输血负荷(0~34 U/24周)、β地中海贫血基因型(β0/β0 vs.非β0/β0)、脾切除术这些因素均不会对罗特西普的PK产生有临床意义的影响。

在β地中海贫血患者(34-97 kg)中,罗特西普的表现CL/F和Vd/F随体重增加而增加。

#### 【贮藏】

2~8°C避光保存,请勿冷冻。

#### 【包装】

玻璃瓶装,1瓶/盒。

#### 【有效期】

未开封

36个月

#### 药品复溶后

储存在原始容器中的复溶药品,在室温(≤25°C)下可维持8小时,在2°C

- 8°C 下可维持 24 小时。从微生物角度来看，药品稀释后应立即使用。如果未立即使用，使用者有责任保证使用前的储存时间和条件在可使用的范围之内，正常情况下在 2°C - 8°C 下的保存时间不得超过 24 小时。不得冷冻复溶溶液。

**【执行标准】**

JS20220003

**【批准文号】**

附条件批准上市

**【药品上市许可持有人】**

名称： Celgene Corporation

注册地址： 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America

**【生产企业】**

企业名称： Patheon Italia S.p.A.

生产地址： Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 Italy

**【境内联系机构】**

名称： 百时美施贵宝（中国）投资有限公司

地址： 上海市静安区南京西路 1717 号会德丰国际广场 17 楼

邮政编码： 200040

电话： 021-23218100

传真： 021-53862127

医学咨询电话： 800 820 8790（固话）或 400 821 8790（手机），周一至周五

9: 00-17: 00（节假日除外）

网址： [www.bms.com.cn](http://www.bms.com.cn)