

核准日期：2024 年 12 月 17 日

修改日期：

多奈单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

淀粉样蛋白相关性影像异常

针对 β 淀粉样蛋白聚集形式的单克隆抗体（包括多奈单抗），可引起淀粉样蛋白相关性影像异常（ARIA），表现为伴有水肿的 ARIA（ARIA-E）和伴有含铁血黄素沉积的 ARIA（ARIA-H）。ARIA 通常无症状，但有极小的可能发生罕见的严重和危及生命的事件。接受此类药物治疗的患者曾发生直径大于 1 cm 的严重脑出血。ARIA-E 可引起类似缺血性卒中的局灶性神经功能缺损症状（见【不良反应】、【注意事项】）。

ApoE ϵ 4 纯合子

与 ApoE ϵ 4 杂合子和非携带者相比，接受此类药物（包括多奈单抗）治疗的 ApoE ϵ 4 纯合子患者的 ARIA 发生率更高，包括症状性和严重 ARIA。应在开始治疗前进行 ApoE ϵ 4 状态检测，以告知患者发生 ARIA 的风险。检测前，医生应与患者讨论不同基因型发生 ARIA 的风险以及基因检测结果的影响。医生应告知患者，如果未进行基因型检测，仍可接受多奈单抗治疗，但无法确定其是否为 ApoE ϵ 4 纯合子携带者以及是否存在 ARIA 的高风险（见【注意事项】）。

在决定开始多奈单抗治疗时，应考虑多奈单抗治疗阿尔茨海默病的获益和与 ARIA 相关的严重不良事件的潜在风险（见【注意事项】、【临床试验】）。

【药品名称】

通用名称：多奈单抗注射液

商品名称：记能达®/Kisunla®

英文名称：Donanemab Injection

汉语拼音：Duonai Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：多奈单抗（一种人源化免疫球蛋白G1（IgG1）单克隆抗体，通过重组DNA技术由中国仓鼠卵巢（CHO）细胞生产）。

辅料：枸橼酸钠二水合物、无水枸橼酸、蔗糖、聚山梨酯80、注射用水。

【性状】

本品为澄清至乳光、无色至微黄色至微棕色无菌溶液，无可见颗粒。

【适应症】

本品用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆。

【规格】

20ml: 350mg

【用法用量】

患者选择

在开始治疗前需要确认患者存在 β -淀粉样蛋白病理（参见【药理毒理】）。

给药剂量说明

多奈单抗注射液的推荐剂量为前 3 次 700 mg 给药，每 4 周一次，随后为 1400 mg 给药，每 4 周一次（见表 1）。多奈单抗注射液给药方式为静脉输注给药，每次输注时间需要至少约 30 分钟，每 4 周一次。多奈单抗注射液给药前需要进行稀释（见表 4）。

表1： 给药剂量方案

静脉输注 (每 4 周一次)	多奈单抗注射液剂量 (给药时间至少约 30 分钟)
第 1、2 和 3 次输注	700 mg
第 4 次及之后的输注	1400 mg

如果错过了一次输注，应尽快以相同的剂量继续每 4 周一次给药。

淀粉样蛋白 PET 成像确定淀粉样蛋白斑块降至最低水平后，可考虑暂停多奈单抗注射液给药。研究 1 将 PET 成像显示的淀粉样蛋白水平降至低于预设阈值为标准停止给药（见【临床试验】）。

淀粉样蛋白相关性影像异常的监测以及用药调整的推荐建议

多奈单抗可引起淀粉样蛋白相关性影像异常-水肿（ARIA-E）和含铁血黄素沉积（ARIA-H）（见【注意事项】和【不良反应】）。

ARIA 监测

在开始多奈单抗注射液治疗前，需获得近期的脑磁共振成像（MRI）检查结果。在第 2 次、第 3 次、第 4 次和第 7 次给药前，需获得 MRI 检查结果并进行临床评价。如果患者出现症状提示发生 ARIA，应进行临床评估，包括在有临床指征时进行 MRI 检查。

对发生 ARIA 患者用药调整的建议

ARIA-E

对发生 ARIA-E 患者的用药调整的建议见表 2。

表2： 发生ARIA-E的患者的给药建议

临床症状 ^a	MRI 检查显示的 ARIA-E 严重程度		
	轻度	中度	重度
无症状	可按当前剂量和给药计划继续给药	暂停给药 ^b	暂停给药 ^b
轻度	可基于临床判断继续给药	暂停给药 ^b	
中度或重度	暂停给药 ^b		

- ^a 轻度：有不适感觉，但不影响正常的日常活动。
中度：存在明显的不适，导致正常的日常活动减少或受到影响。
重度：丧失行动能力，导致不能工作或无法进行正常的日常活动。
- ^b 暂停给药，直至 MRI 检查结果显示影像学上消退且症状（如果出现）已经痊愈；考虑在首次发现 ARIA-E 之后的 2 到 4 个月内进行随访 MRI 检查，以评估在影像学上是否消退。恢复给药的决策应基于临床判断。

ARIA-H

对发生 ARIA-H 患者的用药调整的建议见表 3。

表3： 发生ARIA-H的患者的给药建议

临床症状	MRI 检查显示的 ARIA-H 严重程度		
	轻度	中度	重度
无症状	可按当前剂量和给药计划继续给药	暂停给药 ^a	暂停给药 ^b
有症状	暂停给药 ^a	暂停给药 ^a	

- ^a 暂停给药，直至 MRI 检查结果显示影像学稳定且症状（如果存在）已经痊愈；恢复给药的决策应基于临床判断；考虑在首次发现 ARIA-H 之后的 2 到 4 个月内进行随访 MRI 检查，以评估在影像学上是否已经稳定。
- ^b 暂停给药，直至 MRI 检查结果显示影像学上稳定且症状（如果存在）已经痊愈。需根据临床判断，考虑是否继续治疗或永久停用多奈单抗。

对于多奈单抗治疗期间发生直径大于 1 cm 脑出血的患者，应暂停给药，直至 MRI 检查结果显示影像学上稳定且症状（如果存在）已经痊愈。恢复给药的决策应基于临床判断。

稀释说明

- 在给药前，必须用 0.9%氯化钠注射液稀释多奈单抗注射液（见表 4）。
- 采用无菌技术配制用于静脉输注的多奈单抗稀释溶液。
- 配制前，让多奈单抗注射液达到室温。
- 在溶液和容器允许的情况下，应在给药前目视检查注射用药物是否存在颗粒物和变色情况。多奈单抗注射液为澄清至乳光、无色至微黄色至微棕色溶液。如果存在颗粒物或变色情况，请勿使用。
- 抽取所需容量的多奈单抗注射液，与 0.9%氯化钠注射液混合至推荐的总容量，使最终浓度为 4 mg/mL~10 mg/mL（见表 4）。应仅使用 0.9%氯化钠注射液进行稀释。

表4：多奈单抗注射液的配制和复溶

多奈单抗注射液剂量	多奈单抗注射液容量	0.9%氯化钠注射液稀释液容量	待输注稀释溶液的最终容量	稀释溶液的最终浓度 ^a
700 mg	40 mL ^b	30~135 mL	70~175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) ~ 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1400 mg	80 mL ^c	60~270 mL	140~350 mL	1400 mg/350 mL (4 mg/mL) ~ 1400 mg/140 mL (10 mg/mL)

^a 最终浓度 4~10 mg/mL

^b 2 瓶多奈单抗注射液

^c 4 瓶多奈单抗注射液

- 轻轻倒置稀释后的多奈单抗溶液，使其完全混合。请勿振摇。
- 稀释后应立即使用。如果稀释后的多奈单抗溶液没有立即进行输注，在 2~8℃下可冷藏储存最长 72 小时，或在室温（20~25℃）下储存最长 12 小时。稀释后的多奈单抗溶液不可冷冻。
- 储存时间包括输注持续时间。
- 每瓶仅供单次使用。丢弃瓶内未使用的部分。

输注说明

多奈单抗稀释溶液应由有资质的医务人员使用无菌技术制备和给药：

- 给药前目视检查多奈单抗稀释溶液是否存在颗粒或变色。如果发现溶液存在变色或观察到不透明或异物颗粒，请勿使用。
- 在输注前，如果多奈单抗稀释溶液是冷藏储存的，需要让其升温至室温。
- 静脉输注全部稀释溶液，输注的时间至少约 30 分钟。
- 一旦观察到任何疑似超敏反应的体征或症状时，应立即停止输注（见【注意事项】）。
- 在给药输注结束时，应根据输注管相应的维保方案，仅使用 0.9%氯化钠注射液冲洗输注管。
- 在给药输注结束后，应观察患者至少 30 分钟，以评估是否出现输液反应和超敏反应（见【注意事项】）。

【不良反应】

以下具有临床意义的不良反应在其他章节进行了描述：

- 淀粉样蛋白相关性影像异常（见【注意事项】）。
- 输液相关反应和速发严重过敏反应（见【注意事项】）。

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验的不良反 应发生率进行比较，也不能反映在实际临床中观察到的不良反应发生率。

已在 2885 名接受至少一剂多奈单抗注射液静脉给药的阿尔茨海默病患者中评价了多奈单抗的安全性。临床试验数据显示，根据试验推荐的给药计划，1912 名患者接受多奈单抗注射液每月一次给药至少 6 个月，1057 名患者接受给药至少 12 个月，432 名患者接受给药至少 18 个月。

在研究 1 中，共有 853 名阿尔茨海默病患者接受了至少一次多奈单抗给药。13%接受多奈单抗治疗的患者和 4%接受安慰剂治疗的患者因不良反应而停止研究治疗。导致停用多奈单抗的最常见不良反应为输液相关反应（多奈单抗组为 4%，安慰剂组为 0）。

表 5 显示了接受多奈单抗注射液治疗的患者报告的发生率至少 5%且高于安慰剂组的不良反应。

表5： 研究1中接受多奈单抗注射液治疗的患者报告的发生率至少 5%且较安慰剂组高至少2%的不良反应

不良反应	多奈单抗注射液 N=853 %	安慰剂 N=874 %
ARIA-H 微出血 ^a	25	11
ARIA-E	24	2
ARIA-H 皮质表面铁沉积 ^a	15	3
头痛	13	10
输液相关反应	9	0.5

^a 由 MRI 评估。1 名受试者可同时发生微出血和皮质表面铁沉积。

不常见的不良反应

超敏反应

接受多奈单抗治疗的患者中有 3% 发生了超敏反应，包括速发严重过敏反应，安慰剂组这一比例为 0.7%（见【注意事项】）。

肠梗阻和肠穿孔

接受多奈单抗治疗的患者中有 3 名（0.4%）发生了严重不良反应肠梗阻，安慰剂组没有发生。接受多奈单抗治疗的患者中有 2 名（0.2%）发生了严重不良反应肠穿孔，安慰剂组中有 1 名（0.1%）患者发生。

免疫原性：抗药抗体相关不良反应

在研究 1 中，接受多奈单抗治疗并产生抗药抗体（ADA）的患者报告输液相关反应的比例约为 10%，接受多奈单抗治疗但未产生 ADA 的患者报告输液相关反应的比例为 2%（见【注意事项】和【临床药理】）。

【禁忌】

禁用于已知对多奈单抗或任何辅料会发生严重超敏反应的患者，包括速发严重过敏反应（见【注意事项】）。

【注意事项】

淀粉样蛋白相关性影像异常

靶向聚集形式的 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体（包括多奈单抗）可引起淀粉样蛋白相关性影像异常（ARIA），表现为伴有水肿的 ARIA（ARIA-E）和伴有含铁血黄素沉积的 ARIA（ARIA-H），ARIA-E 在 MRI 上可观察到脑水肿或脑沟渗出，ARIA-H 包括微出血和皮质表面铁沉积。阿尔茨海默病患者可自然出现 ARIA-H。尤其是 MRI 检查提示存在脑淀粉样血管病（例如，治疗前存在微出血或皮质表面铁沉积）的患者。与靶向聚集形式 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体有关的

ARIA-H, 通常伴发 ARIA-E。任何原因导致的 ARIA-H 与 ARIA-E 都可能会同时出现。

ARIA 通常发生于治疗早期且无症状, 但有极小的可能发生严重且危及生命的事件, 包括惊厥发作和癫痫持续状态。当发生 ARIA 事件时, 报告的有关症状可能包括但不限于头痛、意识模糊、视力变化、头晕、恶心和步态困难。局灶性神经功能缺损症状也可能会出现。ARIA 相关症状通常会随着时间的推移而消退。除 ARIA 外, 接受多奈单抗治疗的患者还发生了直径大于 1 cm 的脑出血。

在决定开始多奈单抗治疗时, 应综合考虑多奈单抗治疗阿尔茨海默病的获益和与 ARIA 相关的严重不良事件的潜在风险。

ARIA 发生率

在研究 1 中, 共有 6%(52/853)接受多奈单抗治疗的患者发生了症状性 ARIA-E (见【不良反应】)。约 85%(44/52)的患者 ARIA 相关临床症状得到恢复。

在研究 1 中, 36%(307/853)接受多奈单抗治疗的患者发生了 ARIA, 包括无症状的影像学事件, 安慰剂治疗患者中这一比例为 14%(122/874)。24%(201/853)接受多奈单抗治疗的患者发生了 ARIA-E, 安慰剂治疗患者中这一比例为 2%(17/874)。31%(263/853)接受多奈单抗治疗的患者发生了 ARIA-H, 安慰剂治疗患者中 ARIA-H 发生的比例为 13%(111/874)。与安慰剂治疗相比, 接受多奈单抗治疗的患者单独发生的 ARIA-H (即, 该 ARIA-H 的患者未同时发生 ARIA-E) 数量没有增加。

脑出血发生率

在研究 1 中, 0.5%(4/853)接受多奈单抗治疗患者和 0.2%(2/874)接受安慰剂治疗的患者报告了大于 1 cm 的脑出血。在接受多奈单抗治疗的患者中观察到了脑出血的致死性事件。

ARIA 和脑出血的风险因素

ApoE ε4 携带者状态

载脂蛋白 E ε4 (ApoE ε4) 纯合子携带者发生 ARIA (包括症状性 ARIA 和严重 ARIA 事件) 的风险增加。约 15% 的阿尔茨海默病患者是 ApoE ε4 纯合子携带者。研究 1 中, 多奈单抗组中 17%(143/850) 的患者为载脂蛋白 E ε4 (ApoE ε4) 纯合子携带者, 53%(452/850) 为杂合子携带者, 30%(255/850) 为非携带者。ApoE ε4 纯合子携带者的 ARIA 发生率 (多奈单抗组 55% vs. 安慰剂组 22%) 高于杂合子携带者 (多奈单抗组 36% vs. 安慰剂组 13%) 和非携带者 (多奈单抗组 25% vs. 安慰剂组 12%)。在接受多奈单抗治疗的患者中, 8% 的 ApoE ε4 纯合子

携带者发生症状性 ARIA-E，杂合子携带者为 7%，非携带者为 4%。3%的 ApoE ε4 纯合子携带者发生严重 ARIA 事件，杂合子携带者为 2%，非携带者为 1%。针对 ARIA 的管理推荐建议不会因为 ApoE ε4 携带者还是非携带者而有所区别（参见【用法用量】）。在开始多奈单抗治疗前，应检测患者的 ApoE ε4 携带状态，以告知其发生 ARIA 的风险。在检测前，医生应与患者讨论不同基因型的 ARIA 风险以及基因检测结果的影响。医生应告知患者，如果未进行基因型检测，仍可接受多奈单抗治疗，但无法确定其是否为 ApoE ε4 纯合子携带者以及是否存在 ARIA 的高风险。目前尚无批准用于检测 ApoE ε4 等位基因的方法能识别出接受多奈单抗治疗后存在 ARIA 风险的患者，可用的检测方法在准确度和设计上都有所差异。

脑淀粉样血管病 (CAA) 的影像学发现

可能提示 CAA 的神经影像学结果包括既往脑出血、大脑微出血和皮质表面铁沉积的证据。CAA 使脑出血的发生风险增加。携带 ApoE ε4 等位基因也与脑淀粉样血管病有关。

在研究 1 中，基线 MRI 上存在至少 2 处微出血或存在至少 1 处可能提示 CAA 的皮质表面铁沉积区域被识别为 ARIA 的风险因素。研究 1 排除了神经影像结果提示既往存在直径大于 1 cm 的脑出血灶、超过 4 处微出血灶、超过 1 处皮质表面铁沉积、严重的脑白质病和血管源性水肿的患者。

合并使用抗血栓药物或溶栓药物

研究 1 允许受试者在基线时合并使用抗血栓药物（阿司匹林、其他抗血小板药物或抗凝剂），多数合并使用的抗血栓药物为阿司匹林。在 30 天内接受多奈单抗给药并且合并抗血栓药物的患者中，ARIA-H 的发生率为 30%（106/349），在 30 天内未合并使用抗血栓药物的患者中，ARIA-H 的发生率为 29%（148/504）。在接受多奈单抗给药并且合并抗血栓药物的患者中，直径大于 1 cm 的脑出血的发生率为 0.6%（2/349），在未合并使用抗血栓药物的患者中，直径大于 1 cm 的脑出血的发生率为 0.4%（2/504）。由于目前发生 ARIA-H 或脑出血的例数以及研究中非阿司匹林抗血栓药物的暴露人数比较有限，无法得出合并使用抗血栓药物的患者在发生 ARIA 或脑出血风险方面的明确结论。

1 名接受多奈单抗给药的患者在发生 ARIA 局灶性神经系统症状的情况下使用了溶栓药物，结果出现了致死性脑出血。对已接受多奈单抗给药的患者使用抗血栓药或溶栓药物（例如，组织纤溶酶原激活剂）时，应额外谨慎。由于 ARIA-E 可引起类似于缺血性卒中的局灶性神经功能缺损症状，因此，对接受多奈单抗治疗的患者进行溶栓治疗前，应考虑此类症状是否由 ARIA-E 引起。

对于存在脑出血增高风险的患者，尤其是需要接受抗凝治疗或 MRI 检查结果提示存在脑淀粉样血管病的患者，考虑使用多奈单抗时应谨慎。

影像学严重程度

根据表 6 所示标准，对多奈单抗注射液相关 ARIA 的影像学严重程度进行了分类。

表6： ARIA MRI分类标准

ARIA 类型	影像学严重程度		
	轻度	中度	重度
ARIA-E	FLAIR 高信号局限于脑沟和/或皮质/皮质下白质中的一个 <5 cm 的部位。	单个 FLAIR 高信号的最大直径为 5 到 10 cm，或累及超过 1 个以上部位，每个部位 <10 cm。	FLAIR 高信号 >10 cm，伴有脑回肿胀和脑沟消失。累及单个或多个单独的部位。
ARIA-H 微出血	≤4 个新发微出血灶	5 到 9 个新发微出血灶	≥10 个新发微出血灶
ARIA-H 皮质表面铁沉积	1 个新的 ^a 皮质表面铁沉积病灶	2 个新的皮质表面铁沉积病灶	>2 个新的皮质表面铁沉积病灶

^a 包括新发或恶化的皮质表面铁沉积。

虽然 ARIA 可在任何时间发生，且患者可有 1 次以上发作，但在研究 1 中，多数 ARIA 事件发生在治疗的早期阶段（前 24 周内）。在接受多奈单抗治疗的患者中，7%（59/853）的患者发生了影像学上最高严重程度为轻度的 ARIA-E，15%（128/853）的患者发生了中度的 ARIA-E，2%（14/853）的患者发生了重度的 ARIA-E。接受多奈单抗治疗的患者在发生首次 ARIA-E 事件后，63%的患者在 12 周时 MRI 显示消退，80%的患者在 20 周时 MRI 显示消退。总体而言，83% 的患者的 ARIA-E 最终会消退。在接受多奈单抗治疗的患者中，17%（143/853）的患者发生了影像学上最高严重程度为轻度的 ARIA-H 微出血，4%（34/853）的患者发生了中度的 ARIA-H 微出血，5%（40/853）的患者发生了重度的 ARIA-H 微出血。在接受多奈单抗治疗的患者中，6%（47/853）的患者发生了影像学上最高严重程度为轻度的 ARIA-H 皮质表面铁沉积，4%（32/853）的患者发生了中度的 ARIA-H 皮质表面铁沉积，5%（46/853）的患者发生了重度的 ARIA-H 皮质表面铁沉积。在接受多奈单抗治疗的患者中，ApoE ε4 纯合子携带者的影像学上重度 ARIA-E 发生率最高，为 3%（4/143），杂合子携带者为 2%（9/452），非携带者为 0.4%（1/255）。在接受多奈单抗治疗的患者中，ApoE ε4 纯合子携带者的影像学上重度 ARIA-H 发生率最高，为 22%（31/143），杂合子患者为 8%（38/452），非携带者为 4%（9/255）。

监测和剂量管理指南

ARIA-E 患者的给药建议取决于其临床症状和影像学严重程度（见【用法用量】）。ARIA-H 患者的给药建议取决于 ARIA-H 的类型和影像学严重程度（见【用法用量】）。考虑是否对复发 ARIA-E 的患者继续给药时，要基于临床判断。

建议进行基线脑 MRI 检查和定期监测 MRI（见【用法用量】）。建议在开始多奈单抗注射液治疗的前 24 周期间加强对 ARIA 的临床监测。如果患者出现提示 ARIA 发生的症状，应进行临床评估，包括在有临床指征时进行 MRI 检查。如果 MRI 检查观察到 ARIA，在继续多奈单抗治疗前应进行仔细的临床评估。

目前，对于无临床症状但影像学表现为轻至中度的 ARIA-E 患者继续给药的经验有限。对 ARIA-E 复发的患者给药的数据也很有限。

超敏反应

在接受多奈单抗治疗的患者中超敏反应有出现，包括速发严重过敏反应和血管性水肿。当首次观察到任何符合超敏反应的体征或症状时，应立即停止输注，并启动适当的治疗。本品禁用于对多奈单抗或任何辅料有严重超敏反应史的患者。

输液相关反应

在研究 1 中，9%（74/853）接受多奈单抗治疗的患者观察到输液反应，安慰剂组为 0.5%（4/874），多数（70%，52/74）发生在前 4 次给药期间。输液反应通常发生在输注期间或输注后 30 分钟内。输液相关反应的严重程度主要为轻度（57%）或中度（39%）。输液相关反应导致了 4%（31/853）接受多奈单抗治疗的患者停止输注。输液相关反应的体征和症状可能包括寒战、红斑、恶心、呕吐、呼吸困难、出汗、头痛、胸痛和血压变化。

如果发生输液相关反应，可降低输注速率，或停止输注，并根据临床指征开始适当的治疗。在进行后续给药前，可考虑使用抗组胺药、对乙酰氨基酚或皮质类固醇进行预防性治疗。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行确定多奈单抗对驾驶和操作机器能力影响的研究。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无多奈单抗在妊娠女性中使用的充分数据，用于评估与药物相关的重大出生缺陷、流产或其他不良母体或胎儿结局的风险。尚未进行评估多奈单抗潜在生殖或发育毒性的动物研究。

妊娠期间不推荐使用多奈单抗注射液。

哺乳

尚无关于人乳汁中是否存在多奈单抗、多奈单抗对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁生成影响的数据。已发表的其他单克隆抗体的数据表明，单克隆抗体进入人乳汁的量较低，对于母乳喂养婴儿的全身暴露量有限。目前尚不清楚这种有限暴露的影响。

应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处以及母亲对多奈单抗的临床需求和多奈单抗或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在研究 1 中，暴露于多奈单抗注射液的患者年龄范围为 59~86 岁，平均年龄为 73 岁；90% 为 65 岁及以上，41% 为 75 岁及以上。未观察到 65 岁及以上患者与 65 岁以下患者之间多奈单抗的安全有效性存在显著差异。

【药物相互作用】

尚未对多奈单抗进行正式的药物相互作用研究。根据多奈单抗的特性，预计不会发生药代动力学药物相互作用。

【临床药理】

药效学

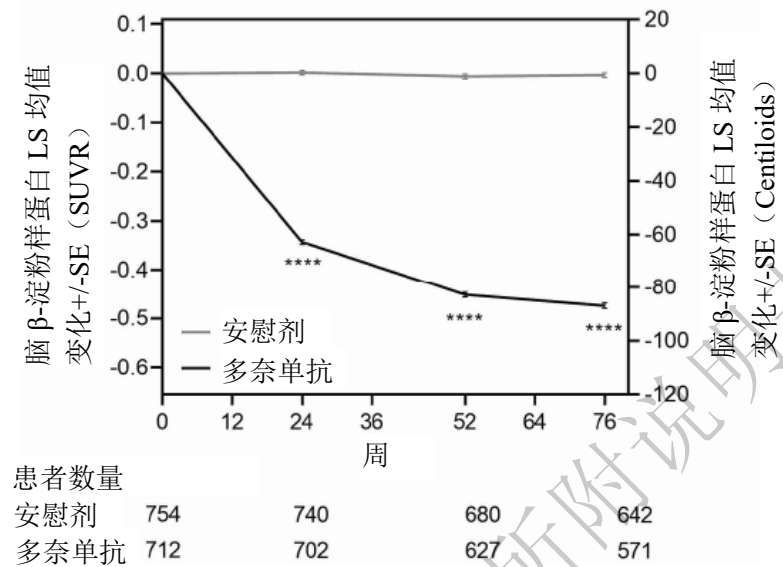
多奈单抗对 β -淀粉样蛋白病理的影响

使用淀粉样蛋白正电子发射断层成像（PET）（ ^{18}F -florbetapir 示踪剂）评估了多奈单抗对大脑中 β -淀粉样蛋白斑块水平的效果。研究中使用标准化摄取值比率（SUVR）方法对 PET 信号进行了定量，以估算受到阿尔茨海默病病理广泛影响的脑复合区域（楔前叶、额叶、前扣带回、后扣带回、顶叶和颞叶皮质）相比未受此疾病病理影响的脑区（小脑）中 β -淀粉样蛋白斑块的水平。淀粉样蛋白 PET 显像的斑块水平结果也使用 Centiloid 进行了呈现。

研究 1 结果显示（参见【临床试验】），从第 24 周开始一直持续至第 76 周（ $p < 0.0001$ ），相比安慰剂，多奈单抗可以时间依赖性方式降低大脑中的 β -淀粉样蛋白斑块水平（见图 1 和表 7）。在临床药理学研究中，多奈单抗以剂量和时

间依赖性的方式降低 β-淀粉样蛋白斑块水平，该斑块水平的降低最早可在第 12 周时就开始观察到。

图1: 研究1中β-淀粉样蛋白PET成像复合指标结果显示（SUVR和 Centiloids）脑β-淀粉样蛋白斑块（较基线的变化）的减少^a



^a ****p<0.0001。

在非治疗期间，淀粉样蛋白 PET 水平以每年 2.80 Centiloids 的中位速率逐年增高。

多奈单抗对 tau 蛋白病理生理学的影响

在研究 1 中，与安慰剂相比，观察到多奈单抗组血浆 p-tau217 的降低（见表 7）。

表7: 研究1中多奈单抗的生物标志物结果（AACI）

第 76 周生物标志物终点	多奈单抗	安慰剂
β-淀粉样蛋白 PET SUVR	N = 712	N = 754
平均基线	1.53	1.52
较基线的调整平均变化	-0.47	-0.00
较安慰剂的差异	-0.47, p<0.0001	
β-淀粉样蛋白 PET Centiloid	N = 765	N = 812
平均基线	104.0	101.8
较基线的调整平均变化	-87.0	-0.7
较安慰剂的差异	-86.4, p<0.0001	
血浆 p-tau217 (log10 转换) ^a	N = 758	N = 786
平均基线	0.67	0.66
较基线的调整平均变化	-0.19	0.03
较安慰剂的差异	-0.22, p<0.0001	

N 是有基线值的患者例数。

^a 由于生物分析中存在不确定性，因此应谨慎解读分析结果。

暴露-效应关系

研究 1 基于模型的暴露-效应分析表明，多奈单抗的暴露与 iADRS 和 CDR-SB 评分的临床下降减缓相关，还观察到 β -淀粉样蛋白斑块较基线的降低与 iADRS 和 CDR-SB 评分的临床下降减缓之间的相关性。

药代动力学

基于 2131 名接受多奈单抗单次或多次给药的阿尔茨海默病患者中收集的浓度数据进行的群体 PK 分析，描述了多奈单抗的药代动力学 (PK) 特征。每 4 周给药一次的蓄积值 <1.3 倍；单次给药后即可达到稳态药物暴露。在 10~40 mg/kg (约为已批准的针对 70 kg 体重推荐剂量 1400 mg 的 2 倍) 单次给药，及 10~20 mg/kg 多次给药后，暴露量 ($C_{\max}$ 和 AUC) 成比例增高。

在中国健康男性受试者中开展的临床研究结果显示，本品单次给药 350mg、700mg 和 1400mg 后，几何平均 $AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 随剂量增加而增加，剂量增加 2 倍时，几何平均 $AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加约 2.3 至 2.5 倍。剂量从 350mg 增至 700mg，几何平均 $C_{\max}$ 增加约 2 倍；剂量从 700mg 增至 1400mg，几何平均 $C_{\max}$ 增加约 2.3 倍。

分布

中央室分布容积为 3.36 L。

消除

预计多奈单抗可被蛋白水解酶降解，降解方式与内源性 IgG 相同。多奈单抗的平均终末半衰期约为 12.1 天。多奈单抗清除率为 0.0255 L/h。

特殊人群

未发现年龄、性别或人种对多奈单抗药代动力学特征的影响。虽然发现体重可影响清除率和分布容积，但由此产生的变化无显著临床意义。

肾功能损害或肝功能损害患者

尚未在肾功能损害或肝功能损害患者中进行评估多奈单抗药代动力学的临床研究。多奈单抗被蛋白水解酶降解，预计不会经肾脏消除或经肝酶代谢。

免疫原性

观察到抗药抗体（ADA）的发生率高度依赖于检测的灵敏度和特异度。检测方法的差异导致无法对下述研究中 ADA 的发生率与其他研究中 ADA 的发生率进行有意义的比较。

在研究 1 长达 18 个月的治疗期间，87%（691/792）接受多奈单抗每月一次给药的患者出现了多奈单抗抗药抗体，其中 100%（691/691）的患者出现了中和抗体。

与安慰剂相比，多奈单抗抗药抗体的形成与较高的输液反应发生率相关（参见【不良反应】）。

抗药抗体（ADA）对药代动力学和药效动力学的影响

多奈单抗抗药抗体的存在增加了多奈单抗的清除率。在安慰剂对照研究中接受多奈单抗治疗并出现多奈单抗抗药抗体的患者，与未出现多奈单抗抗药抗体的患者相比，各时间点血清的平均多奈单抗谷浓度较低。与低 ADA 滴度的患者相比，高 ADA 滴度的患者淀粉样蛋白斑块水平降低的幅度更少。然而，在 18 个月治疗期间，未发现多奈单抗抗药抗体对多奈单抗治疗的有效性产生有临床意义的影响。

遗传药理学

接受多奈单抗给药治疗后，与 ApoE ε4 非携带者相比，ApoE ε4 基因携带者发生 ARIA 的风险增高（其中纯合子的发生风险高于杂合子）。

【临床试验】

一项在阿尔茨海默病患者（患者存在确证的淀粉样蛋白病理，同时处于疾病轻度认知障碍或轻度痴呆阶段）开展的随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究评估了多奈单抗的疗效（研究 1）。入组患者需满足简易精神状态检查（MMSE）量表评分在 20~28（含）分之间以及记忆功能出现进行性变化至少 6 个月。基于使用 flortaucipir 的 tau 蛋白 PET 成像的目视评估结果以及标准化摄取值比率（SUVR）的结果入组。无论是否合并使用阿尔茨海默病已批准的治疗方法（胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂美金刚）都可入组。

1736 名患者以 1:1 比例随机接受多奈单抗注射液（N=860）或安慰剂（N=876）每 4 周一次给药，长达 72 周。其中多奈单抗注射液前 3 次给药为 700mg 每 4 周一次，后续给药为 1400 mg 每 4 周一次。根据第 24 周、第 52 周和第 76 周测量的淀粉样蛋白 PET 水平决定是否将药物转换为安慰剂给药。如果单次 PET 扫描的淀粉样蛋白斑块水平 <11 Centiloids 或连续 2 次 PET 扫描的淀粉样蛋白斑块水平为 11 Centiloids 至 <25 Centiloids，则患者符合将药物转换为安慰剂给药的资格。

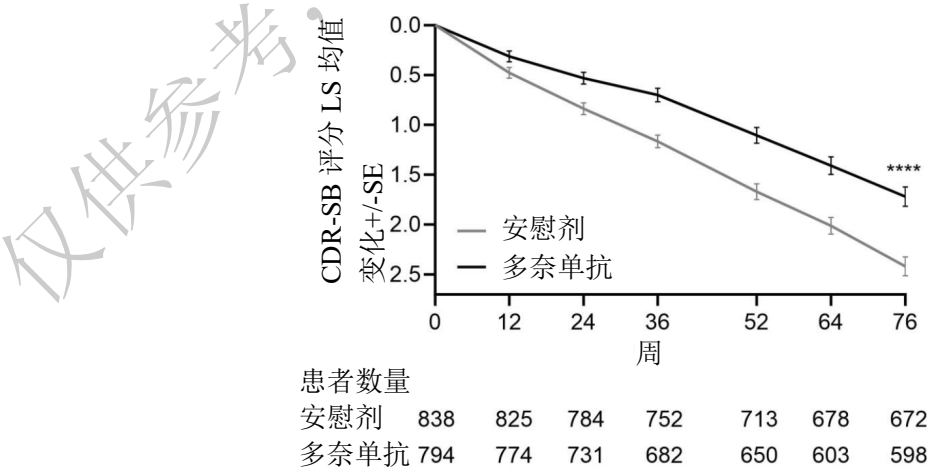
允许在治疗后出现 ARIA 事件或治疗后先出现症状随后 MRI 检查显示 ARIA-E 或 ARIA-H 时对剂量进行调整。

基线时，患者平均年龄为 73 岁，年龄范围在 59~86 岁之间。在接受随机化的所有患者中，68%具有低/中 tau 蛋白水平，32%具有高 tau 蛋白水平；71%为 ApoE ε4 携带者，29%为 ApoE ε4 非携带者。57%的患者为女性，91%为白种人，6%为亚裔，4%为西班牙裔或拉美裔，2%为黑人或非洲裔美洲人。

主要疗效指标为阿尔茨海默病综合评分量表（iADRS）自基线至 76 周（18 个月）的变化。iADRS 是一项综合评测工具，包含阿尔茨海默病评估量表-认知子量表（ADAS-Cog13）和阿尔茨海默病合作研究-工具性日常生活能力量表（ADCS-iADL）的项目，总分范围为 0~144 分，评分越低表示认知和功能表现越差。其他疗效终点指标包括临床痴呆评定量表-评分总和（CDR-SB）、ADAS-Cog13、ADCS-iADL。研究基于使用 flortaucipir 的 tau 蛋白 PET 成像拟定两个主要分析人群：1）低/中 tau 蛋白人群（根据目视评估和 $SUVR \geq 1.10$ 且 ≤ 1.46 来定义），和 2）整体人群（低/中+高 tau 蛋白病理人群，根据目视评估和 $SUVR > 1.46$ 来定义）。

与接受安慰剂治疗的患者相比，接受多奈单抗治疗的患者在整体人群（2.92， $p < 0.0001$ ）和低/中 tau 蛋白人群（3.25， $p < 0.0001$ ）的第 76 周 iADRS 评估结果显示临床衰退的减缓具有统计学显著性。在整体人群中，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受多奈单抗治疗的患者在第 76 周时 CDR-SB 评估结果显示出临床认知和日常功能衰退的延缓具有统计学显著性。第 76 周时，ADAS-Cog13 和 ADCS-iADL 的测量结果显示两组之间存在具有统计学显著性的差异（ $p < 0.001$ ）。

图2： 研究1中整体人群至76周的CDR-SB评分较基线的变化^a



^a **** $p < 0.0001$ ，与安慰剂相比。

表8： 整体人群第76周疗效分析结果^a

临床终点指标	多奈单抗注射液 (N = 860)	安慰剂 (N = 876)
CDR-SB^b		
基线平均得分	3.92	3.89
较基线的变化	1.72	2.42
较安慰剂的差异 (%) ^d	-0.70 (29%) p<0.0001	--
ADAS-Cog₁₃^c		
基线平均得分	28.53	29.16
较基线的变化	5.46	6.79
较安慰剂的差异 (%) ^d	-1.33 (20%) p=0.0006	--
ADCS-iADL^c		
基线平均得分	47.96	47.98
较基线的变化	-4.42	-6.13
较安慰剂的差异 (%) ^d	1.70 (28%) p=0.0001	--

^a 缩略语：ADAS-Cog₁₃ =阿尔茨海默病评估量表-认知子量表 13 项；ADCS-iADL =阿尔茨海默病合作研究-工具性日常生活能力量表；CDR-SB =临床痴呆评定量表-评分总和；NCS2 =二自由度的自然立方样条估计；MMRM = 重复测量混合效应模型。

^b 使用 MMRM 分析评估。

^c 使用 NCS2 分析评估。

^d 临床认知和功能下降方面相对于安慰剂的延缓百分比：第 76 周时治疗组与安慰剂组间较基线的调整平均变化差异除以安慰剂组较基线的调整平均变化。

根据观察到的淀粉样蛋白成像方面的改变，决定继续给药或停止给药。在第 24 周、第 52 周和第 76 周，根据淀粉样蛋白 PET 水平，符合将药物转换为安慰剂的患者比例分别为 17%、47%和 69%。停止多奈单抗治疗后，淀粉样蛋白 PET 值可能增加（见【临床药理】）。目前尚无超出研究 1 中 76 周研究时长以外的数据，无法评估是否应为了患者的长期临床获益而继续进行多奈单抗给药。

【药理毒理】

药理作用

多奈单抗是一种人源化免疫球蛋白 IgG1 单克隆抗体，靶向于不溶性、N 端截短的第三位氨基酸焦谷氨酸化 (N3pG) 的 β -淀粉样蛋白 (A β)。脑内 A β 斑块积聚是阿尔茨海默病的典型病理生理特征之一。在研究 1 中，多奈单抗可减少 A β 斑块。

毒理研究

多奈单抗未开展遗传毒性、生殖毒性和致癌性试验。

【贮藏】

在 2~8℃下冷藏保存。将药瓶置于外包装盒内避光保存。不得冷冻或振摇。
如果无法冷藏，可在室温（20~25℃）下储存最长 3 天。

关于稀释后输注溶液的储存，参见【用法用量-药物稀释说明】。

【包装】

西林瓶装，1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JS20240056

【批准文号】

国药准字 SJ20240047

【上市许可持有人】

名称：Eli Lilly and Company

注册地址：Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, United States of America

【生产企业】

企业名称：Lilly France

生产地址：Z.A.-Centre de production, 2 rue du Colonel Lilly, Fegersheim
67640, FRANCE

【境内联系人】

名称：礼来（上海）管理有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区新灵路 118 号国际商贸大厦 19 层
1903A 室

联系方式：4008282059