

核准日期：2021年3月9日
修改日期：2021年4月1日
修改日期：2023年11月13日
修改日期：2023年11月16日
修改日期：2024年2月18日
修改日期：2024年7月16日
修改日期：2025年5月20日

注射用泰它西普说明书

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：注射用泰它西普
商品名称：泰爱
英文名称：Telitacicept for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Taitaxipu

【成份】

活性成份：泰它西普（重组人B淋巴细胞刺激因子受体－抗体融合蛋白）
辅料：盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、甘露醇、蔗糖、氢氧化钠

【性状】

本品应为白色至淡黄色疏松体，复溶后为无色至淡黄色、澄明液体。

【适应症】

系统性红斑狼疮

本品与常规治疗联合，适用于在常规治疗基础上仍具有高疾病活动（例如：抗ds-DNA抗体阳性及低补体、SELENA-SLEDAI评分≥8）的活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮（SLE）成年患者。

类风湿关节炎

本品与甲氨蝶呤联合，用于对甲氨蝶呤疗效不佳的中、重度活动性类风湿关节炎成人患者。

全身型重症肌无力

本品与常规治疗药物联合，用于治疗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的成人全身型重症肌无力（gMG）患者。

【规格】

80 mg/支。

【用法用量】

本品的治疗应在具有相关适应症诊断和治疗经验的专科医生的指导下进行。

给药方法

本品采用皮下注射给药。注射部位为大腿、腹部和上臂。
本品为冻干粉，将本品每支（80mg）用1ml灭菌注射用水复溶，复溶液浓度为每ml含80mg泰它西普。复溶时应将灭菌注射用水的水流朝向药瓶的一侧，沿瓶壁缓慢加入，以尽量减少泡沫形成。复溶期间，将药瓶置于室温条件下，缓慢旋转约60秒，静置至泡沫消退。切勿摇晃。待药物溶解后，再次轻轻旋转，药液将会完全混匀。通常在加入灭菌注射用水后15分钟内完成复溶，但也可能长达30分钟。复溶后药液为无色至淡黄色、澄明液体。
如观察到可见颗粒，应弃用。

药物溶解后溶液如有小气泡，不影响使用，但在抽取至无菌注射器后应排除气泡。

本品在室温条件下从复溶到完成皮下注射的总时间不应超过4小时。

剂量

对于患有系统性红斑狼疮的成人患者，本品推荐使用剂量为160mg/次，每周给药一次。
本品给药期间，经临床医生充分评估患者使用本品的安全耐受性后决定是否需要下调剂量。如需下调剂量可将每次给药剂量下调为80mg/次。
对于患有类风湿关节炎的成人患者，本品推荐剂量为160mg/次，每周一次。使用本品期间，应继续使用甲氨蝶呤。对于患有全身型重症肌无力的成人患者，本品推荐剂量为240mg/次，每周一次。
此外，若用药过程中患者出现某些实验室检查异常，则应暂停或停止用药，详见表1和表2。

表1 暂停和恢复用药标准

如果出现了以下实验室检测异常， 则要暂停用药：	在以下情况下，在获得医生的认可后可继续用药：
白细胞计数<2.0×10 ⁹ /L	白细胞计数≥2.5×10 ⁹ /L
中性粒细胞绝对值<1.0×10 ⁹ /L	中性粒细胞绝对值>2.0×10 ⁹ /L或基线水平（以2者中最低值为界限）
淋巴细胞计数<0.5×10 ⁹ /L	淋巴细胞计数≥0.75×10 ⁹ /L
血小板计数<50×10 ⁹ /L	血小板计数≥100×10 ⁹ /L或基线水平（以2者中最低值为界限）
ALT或AST>3×ULN	ALT和AST恢复到<2×ULN，而且认为本药不是酶升高的原因
血红蛋白<80g/L	血红蛋白≥100g/L或基线水平（以2者中最低值为界限）

如果在重新开始用药后，表1所列的情况再次发生的话，则患者应该停止用药。此外，如果患者出现表2所列的任何一种情况，则应停止用药。

表2 停止用药标准

如果观察到了以下任何一种情况，则要永久性地停用此药：
ALT或AST>8×ULN；
ALT或AST>5×ULN，而且在暂停用药后持续时间超过2周；
ALT或AST>3×ULN，而且总胆红素浓度>2×ULN
ALT或AST>3×ULN，伴有肝类或过敏反应症状的出现或加重，如疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸性粒细胞增多（>5%）
白细胞计数<1.0×10 ⁹ /L
中性粒细胞绝对值<0.5×10 ⁹ /L
淋巴细胞计数<0.2×10 ⁹ /L
血红蛋白<65g/L

特殊人群的使用

肝功能损害患者
轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。目前中、重度肝功能损害患者研究数据有限，不推荐使用本品。
肾功能损害患者
轻、中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。目前重度肾功能损害患者研究数据有限，不推荐使用本品。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能与泰它西普相关的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在不同条件下进行的，不同临床研究中观察到的不良反应的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

泰它西普的安全性特征总结来自于在系统性红斑狼疮（SLE）患者，类风湿关节炎（RA），重症肌无力（MG）和其他适应症患者中开展的9项临床试验，共1111例接受泰它西普160mg（N=836）和240mg（N=275）皮下注射治疗的患者 的安全性数据。泰它西普中位用药时间为315天（7-377天），中位用药次数为40次（1-52次）。

此外，多数患者还接受了以下一种或多种SLE、RA或MG伴随治疗药物：糖皮质激素、免疫调节药物、抗疟药、非甾体类抗炎药、胆碱酯酶抑制剂。

本品治疗组和安慰剂组中分别有68.1%和50.3%的患者报告了不良反应。最常报告（接受本品联合常规治疗的患者发生率≥5%，且高于安慰剂组的≥1%）的不良反应为上呼吸道感染、注射部位反应、尿路感染、血免疫球蛋白M降低、血免疫球蛋白G降低。大多数不良反应的严重程度为轻度。本品治疗组和安慰剂组中分别有2.1%和2.9%的患者报告了严重不良反应。本品治疗组和安慰剂组中分别有2.7%和1.5%的患者因不良反应终止治疗。

不良反应列表

药物不良反应按系统器官分类和频率分类，标准如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；十分罕见（<1/10000）。在每个频率组中，不良反应按发生率从高到低的顺序排列，详见表3。

表3 临床试验中泰它西普治疗（N=1058）不良反应概况

频率	不良反应
感染及侵袭类疾病	
十分常见	上呼吸道感染，尿路感染
常见	胃肠炎 ^a ，支气管炎，感染性肺炎
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	注射部位各种反应 ^a
各类检查	
十分常见	免疫球蛋白检查异常 ^a
常见	淋巴细胞计数降低 ^a ，白细胞计数降低，球蛋白降低
偶见	白蛋白球蛋白比值升高，总蛋白降低
消化系统疾病	
常见	腹痛 ^a ，胃食管反流病
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
常见	咳嗽 ^f
各类神经系统疾病	
常见	头晕
血液及淋巴系统疾病	
常见	贫血
肝胆系统疾病	
常见	肝功能异常 ^a
免疫系统疾病	
常见	超敏反应 ^a ，低球蛋白血症 ^a

以下术语代表描述某种疾病或症状体征的一组相关事件，而非单一事件：

- 胃肠炎（胃肠炎，胃炎）
- 注射部位各种反应（注射部位反应，注射部位瘙痒，注射部位肿胀，注射部位痛，注射部位皮疹，注射部位红斑，注射部位超敏，注射部位出血，注射部位硬结，注射部位不适，注射部位发热，注射部位炎症）
- 免疫球蛋白检查异常（血免疫球蛋白M降低，血免疫球蛋白G降低，血免疫球蛋白A降低，免疫球蛋白减少）
- 淋巴细胞计数降低（淋巴细胞计数降低，B-淋巴细胞计数降低）
- 腹痛（腹痛，腹部不适，腹胀）
- 咳嗽（咳嗽，咳痰）
- 肝功能异常（肝功能异常，血碱性磷酸酶升高，转氨酶升高）
- 超敏反应（超敏反应，药物性超敏反应，皮疹，瘙痒，荨麻疹，丘疹样皮疹，痒痒性皮炎）
- 低球蛋白血症（低球蛋白血症，低丙种球蛋白血症）

对于同一受试者如果相同不良事件发生多次，则该受试者在计算每个系统器官分类和首选术语下的事件总例数时只计算一次。

特定不良反应描述

下文呈现数据源自9项临床试验1111例接受泰它西普160mg和240mg皮下注射治疗的患者数据的汇总。

感染：临床研究中，感染在泰它西普组（N=1111）和安慰剂组（N=584）的总发生率分别为43.5%与39.9%。泰它西普组高于安慰剂组至少1%的感染事件在两组中的发生率分别为：上呼吸道感染（32.6%）和（30.7%）、尿路感染（10.3%）和（8.7%）、支气管炎（2.8%）和（1.4%）。在泰它西普组和安慰剂组患者的重度感染发生率分别为0.7%与1.0%。本品和安慰剂组中分别有1.0%和0.7%的患者发生感染而导致治疗终止。

超敏反应：超敏反应（集合术语）发生率在泰它西普组和安慰剂组分别为5.2%和5.7%，无重度事件发生，其中分别有0.4%和0.2%的患者需要永久终止治疗。

注射部位各种反应：注射部位各种反应发生率在泰它西普组和安慰剂组分别为24.6%和2.4%。在泰它西普组发生率≥3%的事件在泰它西普组和安慰剂组发生率分别为：注射部位反应（18.0%）和（1.5%）、注射部位瘙痒（3.0%）和（0.0%），无重度事件发生。在泰它西普组和安慰剂组分别有0.5%和0.0%的患者需要永久终止治疗。

免疫原性：所有治疗性蛋白药物均有产生免疫原性的可能。

抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏度及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的收集时间、样本的处理方式、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。理论上，免疫原性可能会影响治疗性蛋白药物的药代动力学特征及安全性。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

本品尚未在下列患者中进行研究，因此不推荐本品用于以下患者：

- 重度活动性中枢神经系统狼疮
- HIV
- 乙型肝炎或丙型肝炎感染
- 低丙种球蛋白血症（IgG<400 mg/dl）或IgA缺乏（IgA<10 mg/dl）
- 重要器官移植或造血干细胞/细胞/骨髓移植或肾移植史。

严重感染

泰它西普不可用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

B细胞在维持正常的免疫反应中发挥重要的作用，基于泰它西普治疗作用的机制，使用泰它西普治疗可能增加感染的风险。活动性感染或免疫应答严重损害的患者不应使用泰它西普。有复发性或慢性感染史、或有易引起严重感染的基础病的患者应慎用泰它西普。使用泰它西普治疗后发生严重感染的患者应立即停止用药，并进行适当的治疗。

超敏反应

本品给药可能会导致超敏反应，如果出现重度超敏反应，必须中断本品给药，并给予适当的药物治疗。既往有多种药物过敏史或严重过敏反应病史患者的发生风险可能更高。本品应在能即刻处理这类反应的环境中给药。应告知患者超敏反应可能在注射当天或注射后数天发生，并使患者了解可能出现 的体征和症状以及复发的可能性。应指导患者在出现任何这些症状时立即就医。

注射部位反应

泰它西普皮下注射可以引起注射部位局部反应，包括瘙痒、肿胀、疼痛、皮疹、红斑等，这些注射部位反应一般为轻到中度，大部分可自行消退，不需要停止用药。因此建议注射泰它西普治疗后观察，对于较严重的局部反应可进行适当的处理。

进行性多灶性白质脑病（PML）

泰它西普已完成的临床试验中未报告PML相关的不良事件，但已上市其它抗BlyS单抗的说明书中，已就使用包括免疫抑制剂在内的SLE患者中报告JC（John Cunningham）病毒相关的PML所致致神经功能缺陷（包括致死病例）进行风险提示。

PML的风险因素包括免疫抑制剂和免疫功能损害。有临床指征时，应考虑对表现出新发或恶化神经病学体征和症状的患者进行PML诊断并咨询神经学家或其他相关专家。在确诊PML的患者中，考虑停止包括本品在内的免疫抑制剂的剂治疗。

抑郁和自杀想法或行为

现有数据不足以认为抑郁症或自杀想法或行为是泰它西普确认的风险。

在已上市其它抗BlyS单抗的说明书当中，已将抑郁和自杀想法或行为相关风险进行提示。在治疗前，医师应在考虑患者的病史和当前精神状态的情况下仔细评估抑郁和自杀风险，并在治疗期间持续监测患者。医师应建议患者（适当时包括护理人员），如果其出现新的精神疾病症状或原有精神疾病症状恶化，其应该与医疗保健专业人员联系。如果患者出现此类症状，应仔细评估继续接受治疗的风险和获益。

恶性肿瘤

免疫调节药物（包括本品）可能会增加恶性肿瘤发病的风险。

免疫接种

对泰它西普治疗后免疫接种减毒活疫苗的安全性尚未研究。

对于使用泰它西普的患者，禁止使用减毒活疫苗进行接种。使用泰它西普治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在临床试验中，尚未对母亲暴露于泰它西普后对母亲和新生儿的影 响进行研究，尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据。因此，除非证明对胎儿的潜在获益大于风险，否则在妊娠期间禁用本品。

哺乳

尚不清楚本品是否能分泌到母乳中，以及本品对母乳喂养的幼儿及母乳产量的影响。应综合考虑母乳喂养对婴儿的获益以及母亲接受治疗的获益后，再确定是否终止母乳喂养或者终止本品治疗。

避孕

育龄妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少4个月内应采取有效避孕措施。

生育力

尚未开展研究评估本品对人生育力的影响。本品对男性和女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。

【老年用药】

在系统性红斑狼疮和类风湿关节炎患者中，尚无65岁及以上老年患者临床研究数据，目前无法评估本品在65岁及以上老年患者中的安全性和有效性，因此老年患者不推荐使用本品。

在重症肌无力患者中，尚无证据表明在老年患者的治疗中需要任何特殊的注意事项，但是本品在该患者人群中的用药经验仍然有限。

【药物相互作用】

尚未进行本品正式的药物相互作用研究。在泰它西普治疗SLE及RA患者的临床试验中，泰它西普与其他药物同时给药，包括皮质激素，抗疟药，非甾体抗炎药，其他免疫抑制剂或免疫调节剂（包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司、环孢素），血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂等，未有证据表明这些药物会对泰它西普的药代动力学产生明显的影响。
未评价泰它西普对其他药物的药代动力学的影响。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例（超出240mg，每周给药1次）。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】

药理学

一项在SLE患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床研究中，每周接受160mg泰它西普联合标准疗法治疗的受试者的免疫球蛋白水平（IgG、IgA、IgM）和CD19⁺ B细胞数显著降低，补体（C3、C4）水平显著升高。

一项在RA患者中开展的以甲氨蝶呤为基础治疗的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床研究中，每周接受160 mg泰它西普联合甲氨蝶呤受试者研究期间，泰它西普160 mg组类风湿因子（RF）水平在双盲治疗期（0-24周）下降明显，第24-40周无明显变化，第48周略有降低。免疫球蛋白（IgG、IgA、IgM）水平和CD19⁺ B细胞数在研究期间持续下降至48周。

一项在gMG患者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床研究中，每周接受240mg泰它西普联合标准疗法治疗的受试者的免疫球蛋白水平（IgG、IgA、IgM）和CD19⁺ B细胞数显著降低。

药代动力学

在一项I期临床研究中评估了本品在健康受试者中单次皮下注射给药的药代动力学特征，并对IIb和III期临床研究中SLE患者、III期临床研究中RA患者、II和III期临床研究中gMG患者的稀疏采样数据进行了群体药代动力学分析。

线性
在80mg至240mg剂量范围内，泰它西普峰浓度（C_{max}）与药-时曲线下面积（AUC）均呈线性药代动力学特征。吸收

本品从皮下注射部位缓慢吸收，在单次给药后约24小时泰它西普血清浓度达峰。单次皮下注射160mg泰它西普后，健康受试者中测得的游离泰它西普平均血清峰浓度为4.72μg/mL[变异系数（CV%）为32%]。单次皮下注射240mg泰它西普后，健康受试者中测得的游离泰它西普平均血清峰浓度为8.93μg/mL[变异系数（CV%）为49%]。对于SLE患者，在每周接受160mg泰它西普联合标准疗法时，稳态时游离泰它西普平均谷浓度大约为2.6μg/mL（CV%约65%）。对于RA患者，在每周接受160mg泰它西普联合甲氨蝶呤时，稳态时游离泰它西普平均谷浓度大约为2.38μg/mL（CV%约51%）。

消除

泰它西普是一种融合蛋白类生物制品，预期代谢途径是通过广泛分布的蛋白水解酶降解成小分子多肽和氨基酸。未开展典型的生物转化研究。

单次皮下注射泰它西普160mg后，其表观清除率（CL/F）为208mL/h（CV%：16.6%），平均消除半衰期（t_{1/2}）为11.8天（CV%：15.2%）。单次皮下注射泰它西普240mg后，其表观清除率（CL/F）为186mL/h（CV%：15%），平均消除半衰期（t_{1/2}）为12.5天（CV%：22%）。

泰它西普药代动力学呈二室模型特征。群体PK结果显示体重（仅SLE、RA人群）、性别（仅SLE人群）是影响CL/F的协变量，即体重增加，清除率增加，SLE男性患者清除率是女性患者的0.777倍，但认为影响程度不具有临床相关性。

特殊人群

肾功能损害：尚未开展特定研究以考察肾功能损害对本品药代动力学的影响。群体PK结果显示基线肌酐清除率、基线肾功能分级（正常[肌酐清除率（CrCL）≥90mL/min]、轻度异常[90>CrCL≥60mL/min]、中度异常[60>CrCL≥30mL/min]）、基线24h尿蛋白分类（≤2g/day、>2g/day）均不是影响PK参数的协变量。因此，建议轻、中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。目前重度肾功能损害患者研究数据有限，不推荐使用本品。

肝功能损害：尚未开展特定研究以考察肝功能损害对本品药代动力学的影响。本品预期由广泛分布的蛋白水解酶分解代谢，并非局限于肝组织，肝功能变化不太可能对本品的消除产生任何影响。群体PK模型结果显示基线谷丙转氨酶（ALT）、基线谷草转氨酶（AST）、基线总胆红素（TBIL）均不是影响PK参数的协变量。因此，建议轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。目前中、重度肝功能损害患者研究数据有限，不推荐使用本品。

遗传药理学

未曾专门开展人体遗传药理学研究。

【临床试验】

系统性红斑狼疮（C005 SLECLLI研究）

C005 SLECLLI研究是一项在接受标准治疗的系统性红斑狼疮患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂平行对照的IIb期临床研究，用以评估泰它西普的安全性和有效性。入选活动性且自身抗体阳性的SLE患者，SELENA-SLEDAI评分要求≥8分。

研究期间允许同时使用SLE的标准治疗方案，包括下列任何一种药物单独使用或联用：皮质激素，抗疟药，非甾体抗炎药（NSAIDs），其他免疫抑制剂或免疫调节剂包括硫唑嘌呤、麦考酚酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司、环孢素。基线时，激素联合抗疟药的患者占25.7%，激素联合免疫抑制剂的患者占10.8%，激素联合抗疟药和免疫抑制剂的患者占60.6%。其中激素使用量大于7.5 mg/天的患者占79.1%。

筛选合格的受试者随机分配至泰它西普治疗组或安慰剂组。受试者接受每周一次的皮下注射给药，共给药48次。

主要疗效指标为第48周SLE应答指数4（SR14）应答率，定义如下：a SELENA-SLEDAI评分下降≥4分；b 无新的器官在BILAG评分中达到A等级，或新的器官不超过1个B等级；c 研究者总体评价（PGA）与基线比较升高<0.3分。关键有效性结果总结见表4。

表4 泰它西普160mg治疗组与安慰剂组第48周SR14应答率（FAS）			
	应答	全分析集（FAS）	
		安慰剂 (n=62)	泰它西普160mg组 (n=63)
无应答者结转¹ (NRI)	SLE应答指数 相对于安慰剂组观察到的差异 (95%置信区间)	25.8%	52.4% 26.6% (10.1, 43.0)
末次观察结转² (LOC²)	SLE应答指数 相对于安慰剂组观察到的差异 (95%置信区间)	33.9%	68.3% 34.4% (17.9, 50.8)

FAS：全分析集，包括所有经随机化入组，至少使用一次研究药物的受试者。

¹：主要疗效指标的缺失数据按照未应答的结果进行填补。

²：主要疗效指标的缺失数据采用本次观测数据进行填补。

试验允许试验期间剂量调整，在16周访视时或之后的访视，研究者盲态下对患者进行安全性评价，如果研究者认为此例患者需要下调剂量来保证安全性，则可以调整剂量。其中160mg组有4例受试者进行剂量调整，均调整至80mg。

系统性红斑狼疮（18C010研究）

18C010研究是一项在接受标准治疗的系统性红斑狼疮患者中开展的多中心、动态随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究，用以评估泰它西普的安全性和有效性。入选活动性且自身抗体阳性的SLE患者，SELENA-SLEDAI评分要求≥8分。

研究期间允许同时使用SLE的标准治疗方案，包括下列任何一种药物单独使用或联用：皮质激素，抗疟药，非甾体抗炎药（NSAIDs），其他免疫抑制剂或免疫调节剂包括硫唑嘌呤、麦考酚酯（包括吗替麦考酚酯、霉酚酸钠）、环磷酰胺、甲氨蝶呤、来氟米特、他克莫司、环孢素。基线时，激素联合抗疟药的患者占15.2%，激素联合免疫抑制剂的患者占14.0%，激素联合抗疟药和免疫抑制剂的患者占69.0%。其中激素使用量大于7.5mg/天的患者占72.2%。

筛选合格的受试者随机分配至泰它西普治疗组或安慰剂组，接受每周一次的皮下注射给药，共52次。

主要疗效指标为第52周SLE应答指数4（SR14）应答率，定义如下：a SELENA-SLEDAI评分下降≥4分；b 无新的器官在BILAG评分中达到A等级，或新的器官不超过2个B等级；c 研究者总体评价（PGA）与基线比较升高<0.3分。关键有效性结果总结见表5。

表5 泰它西普160mg治疗组与安慰剂组第52周SR14应答率（FAS）			
	应答	全分析集（FAS）	
		安慰剂 (n=168)	泰它西普160mg组 (n=167)
未应答填补¹ (NRI)	SLE应答指数 相对于安慰剂组观察到的差异 (95%置信区间)	32.7%	67.1% 34.5% (24.3, 44.7)
多重填补² (MI)	SLE应答指数 相对于安慰剂组观察到的差异 (95%置信区间)	38.1%	82.6% 47.4% (36.4, 58.5)

FAS：全分析集，包括所有经随机化入组，至少使用一次研究药物的受试者。

¹：治疗失败的受试者视为“未应答”，主要疗效指标的缺失数据按照未应答的结果进行填补。

²：治疗失败的受试者视为“未应答”，主要疗效指标的缺失数据采用多重填补。

类风湿关节炎（C008 RACLLI研究）

在一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床试验（C008 RACLLI）中证实了泰它西普联合甲氨嘌呤治疗对甲氨嘌呤疗效不佳的中重度类风湿关节炎患者的有效性和安全性。

受试者为确诊的、成人发病型类风湿关节炎（RA）患者，在基线访视前使用甲氨蝶呤（MTX）治疗至少12周，且随机化前4周内MTX剂量稳定≥7.5mg/周，筛选时疾病活动为中重度（定义为至少有6/68个压痛关节和至少6/66个肿胀关节），且血沉或C反应蛋白≥1.4倍正常值范围上限。

研究包括4周的筛选期、A阶段（双盲治疗期，0-24周）和B阶段（随访治疗期，24-48周）。筛选成功的受试者按照3:1的比例随机分配至泰它西普160mg组或安慰剂组。A阶段受试者根据随机分组结果接受每周一次泰它西普160mg或安慰剂皮下注射给药治疗，共24次。B阶段所有受试者都接受泰它西普160mg每周一次皮下注射给药，共24次。整个研究期间，所有受试者继续使用稳定剂量的MTX，禁止使用其他DMARDs。

主要疗效终点为第24周ACR20应答率。关键的次要疗效指标包括影像学评估的结构性关节损伤。

ACR20应答率

与安慰剂联合甲氨蝶呤治疗的患者相比，第24周时，泰它西普联合甲氨蝶呤治疗的患者ACR20应答率更高，差别有统计学意义（P<0.001）。第48周的结果显示，患者在接受泰它西普160mg联合甲氨蝶呤治疗24周后继续治疗24周显示出持续的临床获益，第48周时ACR应答率为72.2%。

ACR20应答率结果总结见表6。

表6 第24周和第48周ACR20应答率（FAS）		
	泰它西普160mg+MTX (N=360)	安慰剂+MTX (N=119)
第24周(NRI)	60.0%**	26.9%
率差(95% CI)	33.1%(23.7%-42.5%)	
OR(95% CI)	4.100(2.592-6.486)	
第24周(AO)	67.4%**	31.7%
第48周(AO)	72.2%	——

FAS，全分析集；NRI，缺失数据采用无应答填补；AO，缺失数据不做填补，采用实际观测值进行分析；CI，置信区间；OR，优势比。

**：P<0.001，泰它西普与安慰剂相比

影像学结果

在基线、第24周和第48周对结构性关节损伤进行放射学影像评估，并以改良总Sharp评分（mTSS）及其组成指标（骨侵蚀评分和关节间隙狭窄评分）表示。

第24周时，泰它西普联合甲氨蝶呤治疗组90.2%的患者关节结构损伤无进展（mTSS较基线变化≤0），安慰剂联合甲氨蝶呤治疗组66.4%的患者关节结构损伤无进展，差别有统计学意义（P<0.001）。接受泰它西普联合甲氨蝶呤治疗的患者在第24周时的关节结构损伤进展（mTSS、骨侵蚀评分、关节间隙狭窄评分较基线变化值）显著低于接受安慰剂联合甲氨蝶呤治疗的患者。

影像学结果总结见表7。

表7 第24周和第48周的影像学结果（FAS）		
	泰它西普160mg+MTX (N=357)	安慰剂+MTX (N=119)
mTSS较基线变化≤0的患者比例（%）		
第24周(NRI)	90.2%**	66.4%
率差(95% CI)	23.8%(14.8%-32.8%)	
OR(95% CI)	4.845(2.852~8.228)	
第24周(AO)	92.8%**	69.7%
第48周(AO)	89.9%	——
mTSS较基线变化值（LS Mean）		
第24周(AO)	0.16**	0.64
第48周(AO)	0.37	——
骨侵蚀评分较基线变化值（LS Mean）		
第24周(AO)	0.09*	0.34
第48周(AO)	0.18	——
关节间隙狭窄评分较基线变化值（LS Mean）		
第24周(AO)	0.07**	0.30
第48周(AO)	0.18	——

FAS，全分析集；NRI，缺失数据采用无应答填补；AO，缺失数据不做填补，采用实际观测值进行分析；CI，置信区间；OR，优势比。

**：P<0.001，泰它西普与安慰剂相比

*：P<0.05，泰它西普与安慰剂相比

重症肌无力（18C029研究）

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（18C029）中验证了泰它西普治疗AChR抗体阳性或MuSK抗体阳性的成人全身型重症肌无力（gMG）患者的有效性。

试验入组了筛选时符合以下标准的患者：血清学检测AChR抗体阳性或MuSK抗体阳性；美国重症肌无力基金会（MGFA）临床分型II型~IVa型；重症肌无力日常活动评价量表（MG-ADL）≥6分，且眼部相关评分小于总分的50%；重症肌无力定量评分（QMG）≥8分，且≥4个项目评分至少2分以上；维持稳定的标准治疗方案，标准治疗方案指定使用下列任何一种（单独或联用）：胆碱酯酶抑制剂，糖皮质激素，免疫抑制剂或免疫调节剂包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、他克莫司、环孢素。

试验分为筛选期、A阶段双盲治疗期（0-24周）和B阶段开放治疗期（24-48周）。A阶段受试者根据随机分组结果接受每周一次泰它西普240mg或安慰剂治疗，共24次。B阶段所有受试者都接受泰它西普240mg每周一次治疗，共24次。共有114例患者入组试验，随机接受泰它西普240mg（N=57）或安慰剂（N=57）治疗。治疗组间的基线特征相似。患者在筛选时的平均年龄为49.3岁，55.3%为女性。平均病程为6.63年。基线MG-ADL总评分平均为10.0分，QMG总评分平均为18.3分。

主要有效性终点是比较治疗24周后两个治疗组间重症肌无力日常活动评价量表（MG-ADL）总评分较基线的变化。还使用重症肌无力定量评分（QMG，一种用于评估肌肉无力的含13个项目的分类评分系统）评价了泰它西普的有效性。其他次要疗效终点包括MG-ADL总评分较基线降低≥3分的患者比例和QMG总评分较基线降低≥5分的患者比例。第24周MG-ADL和QMG总评分较基线的变化见表8。

表8 第24周MG-ADL和QMG总评分较基线的变化（EP）		
	泰它西普240mg (N=57)	安慰剂 (N=57)
第24周MG-ADL总评分较基线的变化¹		
LS Mean(95%CI)	-5.74(-6.87,-4.61)	-0.91(-2.04,0.22)
LS Mean Difference(95%CI)	-4.83(-5.74,-3.91)	
P-value	<0.001	
第24周QMG总评分较基线的变化¹		
LS Mean(95%CI)	-8.66(-9.99,-7.34)	-2.27(-3.61,-0.93)
LS Mean Difference(95%CI)	-6.39(-7.48,-5.30)	
P-value	<0.001	

EP，估计目标人群；MG-ADL，重症肌无力日常活动评价量表；QMG，重症肌无力定量评分；LS mean，最小二乘均数；CI，置信区间。

第0周至第24周MG-ADL总评分和QMG总评分较基线的平均变化值历时性分析结果见图1。采用t检验比较组间差异，缺失数据不做填补，利用所获得的实际数据（AO）进行分析。

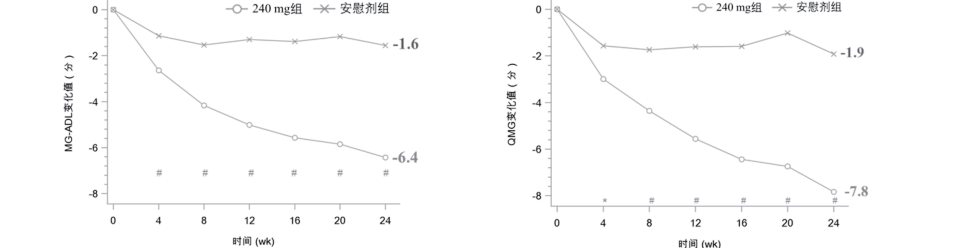


图1 至第24周MG-ADL总评分（左）和QMG总评分（右）较基线的平均变化值（mean，EP-AO）（*：P<0.01，*：P<0.001）

第0周至第24周MG-ADL总评分较基线降低≥3分的患者比例和QMG总评分较基线降低≥5分的患者比例历时性分析结果见图2。采用t检验/Fisher精确概率法比较组间差异，缺失数据不做填补，利用所获得的实际数据（AO）进行分析。

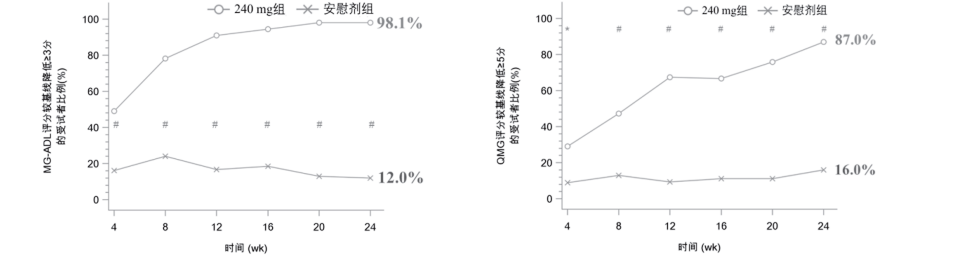


图2 至第24周MG-ADL总评分较基线降低≥3分的患者比例（左）和QMG总评分较基线降低≥5分的患者比例（右）（EP-AO）（*：P<0.01，*：P<0.001）

【药理毒理】

药理作用

泰它西普为B淋巴细胞刺激因子（BLyS）受体TACI的胞外特定的可溶性部分与人IgG1的Fc部分构建形成的融合蛋白，可结合BLyS和增殖诱导配体（APRIL），阻止BLyS和APRIL与B细胞膜受体（TAC1，BCMA，BAFF-R）之间的相互作用，阻断B淋巴细胞的增生和T淋巴细胞的成熟。

毒理研究

遗传毒性

泰它西普Ames试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠自交配前5周至交配成功、雌性大鼠自交配前2周至妊娠第6隔天皮下注射给予泰它西普11、37、129mg/kg [以体表面积计，约为60kg成人推荐剂量（160mg/次，每周1次）的0.67、2.3、7.8倍]，未见对大鼠生育力和早期胚胎发育的影响。

大鼠于妊娠第6至17隔天皮下注射泰它西普12、40、130mg/kg（以AUC计，约为成人推荐剂量的0.47、1.22、3.70倍），130mg/kg剂量下可见胎仔胸骨数或骨化率降低，12和40mg/kg剂量下未见明显胚胎-胎仔毒性和致畸性。≥40mg/kg剂量下可见肝脏、脾脏、肾脏组织病理学改变，表现为肝脏重度片状肝细胞凝固性坏死、中度淤血、轻度肝细胞空泡化、脾脏轻度或中度淤血、轻微红系髓外造血、白髓边缘区重度淋巴细胞减少以及双侧肾脏中度肾小管上皮空泡化和/或轻微肾小管上皮细胞坏死，并可见由于肝功能衰竭导致的母体死亡。泰它西普对大鼠胚胎-胎仔发育有毒性的未见不良反应剂量（NOAEL）为40 mg/kg。

未见妊娠第6至19隔天皮下注射6、20和60mg/kg（以AUC计，约为成人推荐剂量的0.55、2.10、5.34倍），60mg/kg剂量下可见母体流产和少便或无便、软便、少尿或无尿、剩食等症状；≥20mg/kg剂量下可见母体摄食量和体重增长降低；≥20mg/kg剂量下可见胎仔体重、身长降低，左右侧前肢中手骨减少；60mg/kg剂量下可见胎仔骶尾椎数减少。泰它西普对兔胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为6mg/kg。

大鼠于妊娠第6天至哺乳期第21隔天皮下注射泰它西普12、40、130mg/kg（以AUC计，约为成人推荐剂量的0.68、2.28、4.01倍），130mg/kg剂量下可见妊娠大鼠摄食量减少；各给药剂量下均可见F1代大鼠交配率、生育率降低趋势；对F2代大鼠未见明显影响。

泰它西普可通过胎盘屏障，大鼠胎仔体内可检出泰它西普。泰它西普可通过大鼠乳汁分泌。

致癌性

尚未开展长期动物研究评价泰它西普的潜在致癌性。泰它西普为免疫调节药物，可能会增加恶性肿瘤的发病风险。

【贮藏】

于2-8℃避光保存和运输。

【包装】

采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶装、溴化丁基胶塞。

包装规格：1支/盒；2支/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBS00882023

【批准文号】

国药准字S20210008

【上市许可持有人】

名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司

注册地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路58号

邮政编码：264006

联系方式：4001110266

传真：0535-3573080

网址：http://www.remegen.cn/

【生产企业】

企业名称：荣昌生物制药（烟台）股份有限公司

生产地址：中国（山东）自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路58号

邮政编码：264006

联系方式：4001110266

传真：0535-3573080

网址：http://www.remegen.cn/

索取药品信息以及报告不良事件，请致电免费电话4001110266。