

核准日期：2006 年 10 月 13 日

修改日期：2007 年 05 月 10 日

2007 年 11 月 12 日

2008 年 06 月 03 日

2008 年 11 月 14 日

2009 年 03 月 09 日

2009 年 06 月 17 日

2009 年 07 月 30 日

2010 年 02 月 26 日

2010 年 05 月 21 日

2011 年 03 月 30 日

2012 年 01 月 04 日

2012 年 04 月 12 日

2012 年 05 月 17 日

2012 年 08 月 24 日

2013 年 07 月 11 日

2013 年 10 月 16 日

2014 年 07 月 22 日

2015 年 02 月 15 日

2016 年 03 月 17 日

2017 年 02 月 15 日

2017 年 04 月 28 日

2019 年 09 月 02 日

2020 年 01 月 03 日

2020 年 01 月 14 日

2020 年 11 月 19 日

2021 年 05 月 08 日

2022 年 08 月 10 日

## 利妥昔单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告：致命性输液反应，严重的皮肤粘膜反应，乙型肝炎病毒再激活和进行性多灶性白质脑病。**

### **输液反应**

注射美罗华可能导致严重的输液反应，包括致命性反应。注射美罗华后 24 小时内曾发生死亡事件。大约 80% 的致命性输液反应与首次输注有关。应对患者进行密切监测。发生严重反应者应停止美罗华输液并对 3 或 4 级的输液反应提供药物治疗（请参阅【注意事项】和【不良反应】）。

### **严重的皮肤反应**

接受美罗华治疗的患者可能发生严重，包括致命性皮肤反应（请参阅【注意事项】和【不良反应】）。

### **乙型肝炎病毒（HBV）再激活**

接受美罗华治疗的患者可能发生乙型肝炎病毒再激活，在某些情况下导致暴发性肝炎，肝衰竭和死亡。治疗开始前应对患者进行乙肝病毒的筛选，治疗期间和治疗后进行监测。当出现乙型肝炎病毒再激活时应停止美罗华及伴随药物的治疗（请参阅【注意事项】）。

### **进行性多灶性白质脑病（PML）**

在接受美罗华治疗的患者中可能发生致命性 PML（请参阅【注意事项】和【不良反应】）。

## **【药品名称】**

通用名称：利妥昔单抗注射液

商品名称：美罗华® MabThera®

英文名称：Rituximab Injection

汉语拼音：Lituoxi Dankang Zhusheye

## **【成份】**

本品主要活性成份为重组利妥昔单抗

辅料包括枸橼酸钠，聚山梨醇酯 80，氯化钠和注射用水。

## **【性状】**

澄清至乳光，无色至淡黄色液体。

## **【适应症】**

本品适用于：

### **非霍奇金淋巴瘤：**

先前未经治疗的 CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者，应与化疗联合使用。

初治滤泡性淋巴瘤患者经美罗华联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗。

复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤。

CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）应与标准 CHOP 化疗（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8 个周期联合治疗。

### **慢性淋巴细胞白血病：**

与氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。

### **【规格】**

100 毫克/10 毫升

500 毫克/50 毫升

### **【用法用量】**

#### *用法和使用说明*

每次滴注美罗华前应预先使用解热镇痛药（例如扑热息痛/对乙酰氨基酚）和抗组胺药（例如苯海拉明）。

还应该预先使用糖皮质激素，尤其如果所使用的治疗方案不包括皮质激素，以降低输液反应的发生频率及严重程度。

使用无菌针头和注射器准备美罗华，在无菌条件下抽取所需剂量的美罗华，置于无菌无致热源的含 0.9%生理盐水或 5%葡萄糖溶液的输液袋中，稀释到美罗华的浓度为 1mg/ml。轻柔的颠倒注射袋使溶液混合并避免产生泡沫。由于本品不含抗微生物的防腐剂或抑菌制剂，必须检查无菌技术。静脉使用前应观察注射液有无微粒或变色。

美罗华稀释后通过独立的不与其他药物混用的输液管静脉滴注，适用于不卧床患者的治疗。美罗华的治疗应在具有完备复苏设备的病区内进行，并在有经验的肿瘤医师或血液科医师的直接监督下进行。对出现呼吸系统症状或低血压的患者至少监护 24 小时。

每名患者均应被严密监护，监测是否发生细胞因子释放综合征（见**【注意事项】**）。对出现严重反应的患者，特别是有严重呼吸困难，支气管痉挛和低氧血症的患者应立即停止滴注。还应该评估患者是否出现肿瘤溶解综合征，例如可以进行适当的实验室检查。预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部 X 线检查。所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。

美罗华绝不能未稀释就静脉滴注，制备好的注射液也不能用于静脉推注。

#### *初次滴注*

推荐起始滴注速度为 50 mg/h；如果无输液反应，可每 30 分钟增加 50 mg/h，直至最大速度 400 mg/h。

### 后续滴注

起始滴注速度可为 100 mg/h，每 30 分钟增加 100 mg/h，直至最大速度 400 mg/h。

### 滤泡性非霍奇金淋巴瘤

#### 初始治疗

作为成年患者的单一治疗药，推荐剂量为 375 mg/m<sup>2</sup> BSA（体表面积），静脉给入，每周一次，22 天的疗程内共给药 4 次。

本品联合化疗用于初治滤泡性淋巴瘤患者的推荐剂量为：每疗程 375 mg/m<sup>2</sup> BSA，使用 8 个疗程。

每次先静脉输注化疗方案中的糖皮质激素，然后在每疗程的第 1 天给药。

#### 维持治疗

初治患者经美罗华联合化疗达完全或部分缓解后，可接受美罗华静脉输注单药维持治疗，推荐剂量为 375mg/m<sup>2</sup> BSA，每 8 周治疗一次，共输注 12 次。

#### 复发后的再治疗

首次治疗后复发的患者，再治疗的剂量是 375 mg/m<sup>2</sup> BSA，静脉滴注 4 周，每周一次（参见【临床试验】，每周 1 次，连续 4 周）。

### 弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

在弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中，美罗华应与 CHOP 化疗联合使用。推荐剂量为 375mg/m<sup>2</sup> BSA，每个化疗周期的第一天使用。化疗的其它组分应在美罗华应用后使用。

#### 治疗期间的剂量调整

不推荐美罗华减量使用。美罗华与标准化疗合用时，标准化疗药剂量可以减少。

### 慢性淋巴细胞白血病

建议在治疗开始前 48 小时即开始充分水化，同时给予抑制尿酸药，以降低肿瘤溶解综合征风险。对淋巴细胞计数 > 25 × 10<sup>9</sup>/L 患者，建议在美罗华给药之前先静脉给予强的松/强的松龙 100mg，以降低急性输液反应和/或细胞因子释放综合征的发生率和严重程度。

美罗华和 FC 化疗合用时，每 28 天一个周期，共治疗 6 个疗程。建议第 1 疗程在给予 FC 化疗前 1 日给药，推荐剂量为 375mg/m<sup>2</sup> BSA；后续疗程每次 500mg/m<sup>2</sup> BSA，于 FC 化疗第 1 天给药，化疗药物应在美罗华后给予。（见【临床试验】）。

### 【不良反应】

#### 国外临床试验中的不良反应

血液肿瘤临床试验经验

美罗华单药或与化疗联用的不良反应（ADRs）发生率见下表，数据来源于临床试验。包括单组研究的不良反应或至少一个主要随机临床试验中试验组与对照组相比发生率至少差 2% 的不良反应。根据任一主要临床试验中发生率最高的不良反应对其进行合理分类，详见下表。各组不良反应按照严重程度降序排列。发生率定义为：很常见，≥1/10；常见，≥1/100--<1/10；不常见，≥1/1000--<1/100。

美罗华单药治疗/维持治疗

下表 1 的不良反应来自于多个美罗华单组研究，包括 356 例低级别或滤泡型淋巴瘤患者，接受每周一次美罗华单药治疗或再治疗（见【临床试验】）。表格还包括了 671 例滤泡性淋巴瘤患者接受美罗华维持治疗的数据，患者接受 R-CHOP、R-CVP 或 R-FCM 方案诱导治疗，缓解后继续为期 2 年的美罗华维持治疗（见【临床试验】）。单药治疗后 12 个月或美罗华维持治疗后 1 个月的不良反应都进行报告。

表 1. 临床试验中，低级别或滤泡型淋巴瘤患者接受美罗华单药治疗（N=356） 或美罗华维持治疗（N=671）的不良反应概况

器官系统分类	很常见 (≥ 10%)	常见 (≥1% - < 10%)	不常见 (≥0.1% - < 1%)
感染及侵染类疾病	细菌感染、病毒感染	脓毒症、+感染性肺炎、+发热性感染、+带状疱疹、+呼吸道感染、真菌感染、病因未明的感染	
血液和淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症、白细胞减少症	贫血、血小板减少症	凝血异常、一过性再生障碍性贫血、溶血性贫血、淋巴结病
免疫系统疾病	血管性水肿	超敏反应	
代谢及营养类疾病		高血糖症、体重减轻、外周水肿、面部水肿、LDH 升高、低钙血症	
精神病类			抑郁症、神经紧张不安
各类神经系统疾病		感觉异常、感觉迟钝、激越、失眠、血管舒张、头晕、焦虑	味觉障碍
眼器官疾病		流泪障碍、结膜炎	
耳及迷路类疾病		耳鸣、耳痛	
心脏器官疾病		+心肌梗死、心律不齐、+房颤、心动过速、+心脏疾患	+左心室衰竭、+室上性心动过速、+室性心动过速、+心绞痛、

			+心肌缺血、心动过缓
血管与淋巴管类疾病		高血压、直立性低血压、低血压	
呼吸系统、胸和纵隔疾病		支气管痉挛、呼吸系统疾病、胸痛、呼吸困难、咳嗽、鼻炎	哮喘、闭塞性细支气管炎、肺部疾病、缺氧
胃肠系统疾病	恶心	呕吐、腹泻、腹痛、吞咽困难、口腔黏膜炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽喉刺激	腹部膨隆
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤瘙痒、皮疹	荨麻疹、+脱发、多汗、盗汗	
各种肌肉骨骼及结缔疾病		肌张力亢进、肌痛、关节痛、背痛、颈部痛、疼痛感	
全身性疾病和给药部位各种反应	发热、寒战、虚弱、头痛	肿瘤疼痛、潮红、不适、寒症	输注部位疼痛
各类检查	IgG 水平降低		

各项发生率的计算是基于所有等级的不良反应（从轻度至重度），但标记“+”项目的发生率仅包括重度反应（≥3 级 NCI 常见毒性评价标准）。仅报告各临床试验中发生率最高的不良反应。

### 美罗华联合化疗用于 NHL 和 CLL

下表 2 所列不良反应来自于对照的临床试验中的美罗华治疗组，是在美罗华单药治疗/维持治疗所观察到的不良反应以外的和/或更高发生率的不良反应：202 例接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者，234 和 162 例分别接受 R-CHOP 方案和 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者，以及 397 例先前未经治疗的 CLL 患者和 274 例复发/难治性 CLL 患者，这些患者接受了美罗华联合氟达拉滨和环磷酰胺（R-FC）的治疗（见【临床试验】）。

**表 2. 接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者（N=202）和滤泡型淋巴瘤患者（N=234）、接受 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者（N=162）以及接受 R-FC 方案治疗的先前未经治疗的 CLL 患者（N=397）或复发/难治性 CLL 患者（N=274）的重度（≥3 级）不良反应概要**

器官系统分类	很常见 (≥ 10%)	常见 (≥ 1% - <10%)
感染及侵染类疾病	支气管炎	急性支气管炎、鼻窦炎、乙型肝炎*
血液和淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症*、发热	全血细胞减少症、粒细

	性中性粒细胞减少症、血小板减少症	胞减少症
皮肤及皮下组织类疾病	脱发	皮肤病变
全身性疾病和给药部位各种反应		疲劳、寒战

\*包括原发性感染和再激活，发生率统计自采用 R-FC 方案治疗的复发/难治性 CLL 患者

仅统计重度不良反应（定义为≥3 级 NCI 常见毒性标准）

仅报告在各临床试验中发生率最高的不良反应

\*迁延性和/或迟发性的中性粒细胞减少症发生于先前未经治疗的或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病患者一个 R-FC 疗程结束后。

美罗华组与对照组相比不良反应发生率相似（组间差异小于<2%）或者更低的上报不良事件：血液学毒性、中性粒细胞减少所致的感染、泌尿道感染、感染性休克、肺部二次感染、移植感染、葡萄球菌性脓毒症、肺部感染、鼻漏、肺水肿、心力衰竭、感觉障碍、静脉血栓形成、粘膜炎症、流感样症状、下肢水肿、射血分数异常、发热、全身状况恶化、跌倒、多器官衰竭、肢体深静脉血栓形成、血培养阳性、糖尿病控制不良。

美罗华联合其他化疗方案（如：MCP、CHVP-IFN）的安全性与在同等患者人群中使用美罗华联合 CVP、CHOP 或 FC 的安全性具有可比性。

## 部分严重不良反应的详细信息

### 输液反应

#### 单药治疗-4 周治疗

在临床试验中有超过 50% 的患者报道了输液反应的体征和症状，并主要在首次输注时发生。低血压、发热、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌或喉部肿胀感（血管性水肿）、恶心、疲乏、头痛、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐、颜面潮红和病变部位疼痛等与美罗华输注有关，属输注相关综合征。还观察到肿瘤溶解综合征的某些特征。

#### 联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）

在接受美罗华联合化疗药物治疗期间，12% 的患者在第一个疗程出现了重度输液反应，之后的疗程中输液反应发生率明显降低，至第八疗程时，发生率低于 1%。其他报告的反应有消化不良、皮疹、高血压、心动过速、肿瘤溶解综合征。个别病例还报告了心肌梗死、房颤、肺水肿和急性可逆性血小板减少症。

#### 在 90 分钟输注速率下的联合治疗（f-NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案）

在首次标准美罗华输注耐受良好的患者中进行的一项 90 分钟美罗华输注安全性特征的研究（U4391g）中，363 例评估患者中，90 分钟输注美罗华 2 个周期后一天内和/或一天后 3-4 级输液反应的发生率是 1.1%（95% CI [0.3%, 2.8%]）。90 分钟输注速率时任何周期（2-8 周

期)的 3-4 级输液反应的发生率是 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%])。未观察到严重致死的输液反应。

## 感染

### 单药治疗-4 周治疗

美罗华导致了 70%—80%的患者 B 细胞耗竭,仅少数患者伴有血浆免疫球蛋白的降低。不考虑是否存在因果关系,356 例患者中 30.3%发生细菌性感染、病毒性感染、真菌性感染以及病因不明的感染。3.9%的患者发生重度感染事件(3/4 级),包括脓毒症。

### 2 年的维持治疗 (NHL)

美罗华治疗观察到整体较高频率的感染,包括 3-4 级感染。在 2 年的维持治疗期间无蓄积的感染毒性。

来自临床试验的数据包括非霍奇金淋巴瘤患者发生致命的进行性多灶性白质脑病,发生于疾病进展和重复治疗后(见【注意事项】)。

### 联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案; DLBCL 采用 R-CHOP 方案; CLL 采用 R-FC 方案)

未观察到感染或侵染类疾病频率的增长。最常见感染是上呼吸道感染, R-CVP 组发生率为 12.3%, CVP 组为 16.4%。R-CVP 治疗组严重感染的发生率为 4.3%, CVP 组为 4.4%。未报告危及生命的感染。

在 R-CHOP 研究中, R-CHOP 治疗组 2-4 级感染的总发生率为 45.5%, CHOP 组为 42.3%。R-CHOP 组的 2-4 级真菌感染发生率更高(R-CHOP 组 4.5% vs CHOP 组的 2.6%);而该差异是由于治疗期间局部念珠菌感染发生率更高。R-CHOP 组 2-4 级带状疱疹的发生率(4.5%)高于 CHOP 组(1.5%)。患者发生 2-4 级感染和/或发热性中性粒细胞减少症的比例分别为 R-CHOP 组 55.4%和 CHOP 组 51.5%。

在 CLL 患者中, 3 级或 4 级乙型肝炎(原发性和再激活)的发生率在采用 R-FC 方案和 FC 方案的患者中分别为 2%和 0%。

## 血液学事件

### 单药治疗-4 周治疗

4.2%的患者中观察到重度(3 和 4 级)中性粒细胞减少症, 1.1%的患者中观察到重度的贫血, 1.7%的患者中观察到重度的血小板减小症。

### 2 年的维持治疗 (NHL)

美罗华组 3-4 级白细胞减少症（观察组 2% vs 美罗华组 5%）和中性粒细胞减少症（观察组 4% vs 美罗华组 10%）的发生率高于观察组。美罗华组 3-4 级血小板减少症的发生率较低（观察组 1% vs 美罗华组 <1%）。在接受美罗华诱导治疗结束后 B 细胞恢复患者中近一半的患者 B 细胞水平恢复至正常水平需要 12 个月或更多时间。

#### *联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）*

在美罗华联合化疗研究的疗程中，与单独化疗方案相比，3/4 级白细胞减少症（R-CHOP 组 88%，CHOP 组 79%，R-FC 组 23%，FC 组 12%），中性粒细胞减少症（在先前未经治疗的慢性淋巴细胞白血病中 R-CVP 组 24%，CVP 组 14%，R-CHOP 组 97%，CHOP 组 88%，R-FC 组 30%，FC 组 19%）的报告频率较高。然而，接受美罗华联合化疗的患者中，中性粒细胞减少症较高的发生率与感染和侵染类疾病的高发率无关。在先前未经治疗的和复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病进行的研究表明，某些情况下在美罗华联合 FC 组中，中性粒细胞减少症持续时间延长，或伴有治疗后延迟发作。

3-4 级贫血和血小板减少症在不同治疗组之间无相关差异。在 CLL 一线治疗的临床研究中，分别有 4% 的 R-FC 组患者和 7% 的 FC 组患者报告了 3/4 级贫血；分别有 7% 的 R-FC 组患者和 10% 的 FC 组患者报告了 3/4 级血小板减少症。在复发/难治性 CLL 的临床研究中，R-FC 组 3/4 级贫血不良事件的发生率为 12%，FC 组为 13%；R-FC 组 3/4 级血小板减少症不良事件的发生率为 11%，FC 组为 9%。

### **心血管事件**

#### *单药治疗-4 周治疗*

治疗期间，18.8% 患者出现了心血管事件。低血压和高血压为最常见事件。在美罗华输注过程中，报告了 3 或 4 级心律失常（包括室性和室上性心动过速）和心绞痛。

#### *2 年的维持治疗（NHL）*

两组 3-4 级心脏疾病发生率基本一致。观察组中 <1% 的患者和美罗华组 3% 的患者发生下列作为严重不良事件报告的心脏疾病：房颤（1%）、心肌梗死（1%）、左心室衰竭（<1%）、心肌缺血（<1%）。

#### *联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）*

R-CHOP 试验中，R-CHOP 组（6.9% 的患者）3-4 级心律失常发生率高于 CHOP 组（1.5% 的患者），尤其是室上性心律失常（如：心动过速和房扑/颤）。所有这些心律失常或者出现于滴注美罗华时，或者与机体易感状态有关，例如：发热、感染、急性心肌梗死或以前有呼

吸系统和心血管疾病等（见【**注意事项**】）。其他的 3 和 4 级心脏不良事件（如：心脏衰竭、心肌病变和冠状动脉病变表现）在 R-CHOP 和 CHOP 组间没有观察到差异。

在 CLL 患者中，3 级或 4 级心脏疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 3%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%）。

## **IgG 水平**

### *2 年的维持治疗 (NHL)*

诱导治疗后，对照组和美罗华组的中位 IgG 水平都低于正常范围的下限 (<7g/L)。之后，对照组的中位 IgG 水平增加至正常范围下限值以上，但在美罗华治疗期间保持不变。整个 2 年治疗期间，IgG 水平低于正常范围下限的患者比例美罗华组约为 60%，而对照组下降（2 年后为 36%）。

## **神经系统不良反应**

### *联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案)*

治疗期间，第一个疗程时 R-CHOP 组具有心血管疾病危险因素的 2% 患者出现了血栓栓塞性脑血管疾病。其他血栓栓塞性疾病的发生率在两个治疗组间没有差别。CHOP 组中 1.5% 的患者出现了脑血管事件，都发生在随访阶段。

在 CLL 患者中，3 级或 4 级神经系统疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 3%，FC 组为 3%）。

## **特殊人群**

### *单药治疗-4 周治疗*

#### *老年患者 (≥65 岁)*

老年患者 (≥65 岁) 与较年轻患者任何不良反应 (88.3% 与 92.0%) 以及 3 级和 4 级不良反应 (16.0% 与 18.1%) 的发生率相似。

### *联合治疗*

#### *老年患者 (≥65 岁)*

对于先前未经治疗的 CLL 患者和复发/难治性 CLL 患者而言，老年患者 (≥65 岁) 发生 3/4 级血液和淋巴不良事件的发生率高于较年轻患者。

### *高肿瘤负荷*

高肿瘤负荷患者比那些无高肿瘤负荷患者具有更高的 3 和 4 级不良反应发生率 (25.6% vs 15.4%)。在两个组中，任何不良反应的发生率都类似 (92.3% vs 89.2%)。

### *复发后再治疗*

再治疗与初次治疗任何不良反应（95.0% vs 89.7%）以及 3 和 4 级不良反应（13.3% vs 14.8%）的发生率相似。

## **其他临床试验中的经验**

### **恶性肿瘤**

在其他临床研究中，观察到采用美罗华治疗后，新发恶性肿瘤的发生率为 0.8/100 人年至 2.05/100 人年。基于标准发病率，该恶性肿瘤发病率在年龄和性别匹配人群的预期范围内，且与相应原发疾病群体的发病率相似。

### **低丙种球蛋白血症**

在其他临床试验中观察到低丙种球蛋白血症，表现为 IgA、IgG 或 IgM 低于正常值下限，在基线免疫球蛋白水平正常的病人，在 6 个月时有 27%、58% 和 51% 的人 IgA、IgG 和 IgM 偏低，IgA、IgG 和 IgM 偏低患者的总体感染率或严重感染率没有增加。

## **国内临床试验中不良反应**

### **初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

国内一项多中心、开放、随机、对照的临床研究在 63 例 CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行（试验组 32 例，对照组 31 例）。试验组为美罗华+标准 CHOP 化疗方案，对照组为标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为 375mg/m<sup>2</sup> BSA，静脉滴注。安全性分析显示，试验组和对照组不良反应发生率分别为 51.6% 和 50.0%，差异无统计学意义。试验组不良反应以白细胞下降最为常见，约 25%，其次是寒战和发热，约 20%。其他不良反应包括恶心、呕吐、转氨酶升高、脱发、腹部不适、腹痛、皮肤发红（过敏）、病毒性乙肝、呼吸急促、口干、心动过速、胸闷、头晕、牙痛、注射部位反应。其中包括 1 例严重不良反应，为肝衰竭死亡。该患者有肝炎病史，研究者认为不良事件与化疗有关，与美罗华无关。4 个疗程后，两组实验室检查转变为异常的严重程度（NCIC CTC 分级）经比较，差异无统计学意义。

## **上市后使用经验**

### **非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病**

本节中所报告的（罕见、非常罕见）发生率基于估计的市场销售情况以及自发性报告数据。在美罗华上市后的使用过程中，已经报告了另外一些与静脉输注给药相关的严重病例（见【**注意事项**】）。

作为美罗华安全性的上市后持续监察部分，已经观察到下列严重不良反应：

**心血管系统：**主要在原先有心脏病史和/或使用有心脏毒性的化疗的患者中观察到心力衰竭、

心肌梗塞等严重心脏事件，其中多数伴有输液反应。脉管炎，非常罕见，主要为皮肤脉管炎，如白细胞破碎性脉管炎。

**呼吸系统：**罕见呼吸衰竭/呼吸功能不全和肺浸润参见输液反应（见【注意事项】）。除了输注相关的肺疾病，间质性肺疾病（有些致命性后果）也有报道。

**血液和淋巴系统：**有报道与输注相关的急性可逆血小板减少症。

**皮肤和附件：**罕见严重大疱性皮肤反应，包括某些致命的中毒性表皮坏死溶解和史蒂文斯-约翰逊综合征的个案报告。

**中枢神经系统：**有报道可逆性后部脑病综合症（PRES）和可逆性后部白质脑病综合症（RPLS）。体征和症状包括伴或不伴相关高血压的视力障碍、头痛、癫痫和精神状态改变。诊断 PRES/RPLS 需要由脑显像确认。报告的病例已识别 PRES/RPLS 的风险因素，包括患者潜在疾病、高血压、免疫抑制剂治疗和/或化疗。

罕见伴或不伴周围神经病变的颅神经病变。美罗华治疗结束后的不同时间，乃至几个月后发生颅神经病变的症状和体征，如严重的视力丧失、听力丧失，其他感觉丧失和面瘫。

**整体：**血清疾病样反应，罕有报告。

**感染及侵染类疾病：**在接受美罗华和细胞增殖抑制药化疗的患者中，已报告发生乙型肝炎再激活的病例，包括暴发性肝炎（见【注意事项】）。其它的严重病毒感染，在接受美罗华的治疗中已有报道，包括新感染、再激活或者感染加重，其中有些为致命性感染。大多数患者是在使用美罗华的同时联合使用化疗药物，或者作为造血干细胞移植治疗的一部分。这些严重的病毒感染可由疱疹病毒（巨细胞病毒 CMV，水痘-带状疱疹病毒和单纯性疱疹病毒），JC 病毒（进行性多灶性白质脑病（PML）见【注意事项】）及丙型肝炎病毒等引起。

有 Kaposi's 肿瘤史的患者使用美罗华后曾观察到 Kaposi's 肿瘤进展。这些病例是在未批准适应症中观察到的，大多数患者都是 HIV 阳性。

**胃肠道：**在接受美罗华联合化疗的非霍奇金淋巴瘤患者中，观察到有胃肠穿孔发生，某些情况下甚至导致死亡。

## **实验室异常**

### **非霍奇金淋巴瘤**

**血液与淋巴系统：**

中性粒细胞减少症：最后一次输注美罗华以后四个星期后，罕见中性粒细胞减少症。

**上市后研究：**

在美罗华上市后研究中，开始治疗后观察到了血清 IgM 水平的一过性升高，这可能与血粘

度过高和相关症状有关。一过性升高的 IgM 水平通常可在 4 个月内恢复到基线水平。

### 【禁忌】

已知对本药的任何辅料和鼠蛋白过敏的患者禁用美罗华。

### 【注意事项】

为了提高生物医药产品的可追溯性，应在患者病历中清楚记录（或列出）所用药品的商品名和批号。

#### **非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者**

##### **输液反应**

美罗华可以引起输液反应，可能与细胞因子和/或其它化学介质的释放有关。在临床上，可能无法区别严重的输液反应与过敏反应或细胞因子释放综合征。

##### • 美罗华的输液反应

在上市后的使用中，曾有报道致命的严重输液反应。严重输液反应通常出现在美罗华输注开始后的 30 分钟—2 个小时之内，其特征为肺部事件的发生，在某些病例中除了出现发热、畏寒、寒战、低血压、风疹、血管神经性水肿以及其它症状以外，还可能发生肿瘤的快速溶解以及肿瘤溶解综合征症状（见【不良反应】）。在中止输注以后，这些症状一般都是可以逆转的。建议采用苯海拉明和对乙酰氨基酚对输注症状进行治疗。此外，还可以采用支气管扩张剂或者静注生理盐水进行治疗。在大部分病例中，当症状完全缓解以后，可以减慢 50% 的速度重新开始输注治疗（例如从 100 mg/h 降低到 50 mg/h）。大部分发生非致命性输液反应的患者都能完成整个疗程的美罗华治疗。症状和体征完全缓解后，患者继续接受治疗很少再次出现严重输液反应。

外周血恶性肿瘤细胞数目高（ $>25 \times 10^9/L$ ）或肿瘤负荷较高的患者，如 CLL 患者，发生严重输液反应的风险相对较高，应特别谨慎处置。首次进行输注时应对患者进行密切观察。该类患者首次输注时应考虑是否需减慢输注速度，或者在第一个治疗周期中将一次给药剂量分为两份，在两天内完成给药。如果淋巴细胞数目仍然大于  $25 \times 10^9/L$ ，则在后续的治疗周期中仍应按此方式给药。

##### • 超敏反应/速发过敏性反应

已有报道静脉给予患者蛋白质后发生速发过敏反应和其他超敏反应。应准备用于治疗超敏反应的药物（如肾上腺素、抗组胺药和皮质类固醇）以便发生美罗华相关的超敏反应时，可立即使用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素。

##### **肺部事件**

肺部事件包括组织缺氧、肺浸润和急性呼吸衰竭。其中有些事件可能继发于严重的支气管痉挛和呼吸困难。在某些病例中，症状可能随着时间的推移而加重，在另外一些病例中，初期有所改善以后，随之而来的是临床状况的恶化。因此，对于发生肺部事件或者其它严重输注症状的患者应该密切监视，直到其症状完全缓解为止。具有肺功能不全或者肺部肿瘤浸润病史的患者愈后不良的风险较大，医生在治疗中应该倍加小心。在胸部 X-光片上可以观察到，发生急性呼吸衰竭时，可能伴发肺间质浸润性病变或者水肿。此症状一般出现在第一次输注开始后的 1 或 2 个小时之内。对于发生严重肺部事件的患者应该立即中止输注（见【用法用量】），并且对其进行积极的对症治疗。

### **肿瘤溶解综合征**

美罗华可以介导良性和恶性 CD20 阳性细胞发生快速溶解。有报道在外周血恶性淋巴细胞数目高的患者中观察到与肿瘤溶解综合征（TLS）相一致的体征和症状（例如高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸酯酶血症、急性肾衰竭、LDH 水平升高）。对于高危患者（例如：高肿瘤负荷或外周血恶性细胞数目高（ $>25 \times 10^9/L$ ）的患者，例如 CLL 患者），应该考虑到 TLS 的预防问题。采用美罗华后，应该对这些患者进行密切的和适当的实验室监测。对于发生快速肿瘤溶解体征和症状的患者，应该给予适当的医学治疗。在部分病例中，对体征和症状进行治疗并且完全缓解以后，在同时采用 TLS 预防治疗的情况下，可以继续给予美罗华治疗。

应该在复苏设备齐全且即时可用的环境中，而且在经验丰富的肿瘤学/血液学医生的密切监视下对患者进行美罗华输注治疗。

### **心血管**

因为在美罗华输注过程中可能会发生低血压，所以在进行美罗华输注之前 12 小时以及输注过程中，应该考虑停用抗高血压药物。在采用美罗华治疗的患者中，曾经发生过心绞痛或者心律失常等事件，例如心房扑动和纤颤，心力衰竭或心肌梗死。因此，对于具有心脏病史的患者应该进行密切的监测。

### **血细胞计数检测**

虽然美罗华在单一治疗中不具有骨髓抑制性，但是在考虑将美罗华用于中性粒细胞计数  $<1.5 \times 10^9/L$  和/或血小板计数  $<75 \times 10^9/L$  的患者的治疗时，应该慎重，因为在此类患者中积累的临床经验有限。美罗华已经被应用于自体骨髓移植和其他可能具有骨髓功能减弱风险的人群中，并没有产生骨髓毒性。

在采用美罗华作为单一治疗的过程中，应该考虑到定期检查全血细胞计数，包括血小板计数

在内的必要性。将美罗华与 CHOP 或 CVP 化疗相结合时，应该根据医疗实践的常规，定期进行全血细胞计数检查。

### **感染**

美罗华不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

### **乙型肝炎病毒感染**

乙型肝炎病毒（HBV）再激活，在某些情况下会导致暴发性肝炎，肝衰竭和死亡，尽管大部分研究对象同时还暴露于细胞毒化疗。潜在的疾病状态和细胞毒化疗与报告事件混杂在一起。

应在开始美罗华治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒（HBV）的筛查，至少应包括乙肝表面抗原（HBsAg）和乙肝核心抗体（HBcAb）指标，也可通过其他适当的标记物加以补充检测。不应对处于活动性乙肝的患者使用美罗华进行治疗。对于乙肝病毒血清学检测阳性的患者，在开始接受治疗前应咨询肝病专科医生的意见，同时应对其开展监测并遵循当地医疗标准进行处理，以预防乙肝病毒再激活的发生。

### **进行性多灶性白质脑病**

在临床应用中，美罗华用于非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者治疗时发生进行性多灶性白质脑病（PML）（见【不良反应】）。大多数患者是在使用化疗药物的同时联合使用美罗华，或作为造血干细胞移植过程中的治疗。故医生在治疗非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者时，对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到 PML，视临床需要咨询神经科医生。出现 PML 的患者，应考虑停用美罗华，合并使用的化疗或者免疫抑制治疗也应停用或者减量。

### **严重的皮肤反应**

严重皮肤反应如副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯-约翰逊综合征、苔藓样皮炎、水泡大疱性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。这些反应的发生时间不定，包括了在美罗华暴露第一天发生的报告。某些可能产生致命后果（见【上市后使用经验】）。若出现疑似与美罗华有关的此类事件发生，治疗应永久停止。

### **免疫接种**

还没有对采用美罗华治疗以后，免疫接种活病毒疫苗的安全性进行过研究。不建议使用活病毒疫苗进行接种。

使用美罗华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。在一项非随机临床研究中，接受美罗华单药治疗的复发低级别 NHL 患者与未接受治疗的对照组

健康志愿者相比，对使用破伤风回忆抗原和钥孔戚血蓝素（KLH）新抗原进行的免疫接种的应答率较低，分别为 16% vs 81% 和 4% vs 76%（按抗体滴度提高 2 倍以上进行评估）。

患者在治疗前对多种抗原（肺炎链球菌、A 型流感、腮腺炎、风疹和水痘）产生的抗体滴度均值在使用美罗华治疗后至少能维持 6 个月。

#### **美罗华不相容性:**

未观察到美罗华与聚氯乙烯或聚乙烯袋或输液器之间的不相容性。

#### **对驾驶和操作机器能力的影响:**

未知美罗华是否损害驾驶和操作机器的能力，尽管药理学特性和迄今为止报告的不良反应中没有显示上述的不良影响。为了避免输液反应预先给药（抗组胺药），应牢记这些输液反应的治疗。输液反应后，状态稳定后患者方可驾驶或操作机器。

#### **肾损伤:**

美罗华在肾损伤患者中的安全性和疗效尚未建立。

#### **肝损伤:**

美罗华在肝损伤患者中的安全性和疗效尚未建立。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **生殖**

未进行临床前生殖能力研究。

#### **避孕**

育龄妇女在使用美罗华的过程中及治疗后的 12 个月，必须采取有效的避孕措施。

#### **妊娠**

已知免疫球蛋白 IgG 可通过胎盘屏障。

在临床试验中，还没有对母亲暴露于美罗华后对新生儿 B 细胞水平的影响进行研究。尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据，但是，怀孕期间使用过美罗华的母亲所产新生儿有报告一过性 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少。鉴于此，孕妇应禁用美罗华，除非可能的获益高于风险。

#### **哺乳**

已知母体的 IgG 可进入乳汁，据报道利妥昔单抗以低浓度分泌进入乳汁。鉴于此发现对婴儿临床意义尚不明确，因此美罗华不得用于哺乳的母亲。

### **【儿童用药】**

美罗华应用于儿童的疗效和安全性尚未建立。

在一些使用本品治疗的儿童患者中观察到低丙种球蛋白血症，某些严重病例需要长期免疫球蛋白替代治疗。儿童患者长期 B 细胞耗竭的后果尚不明确。

### 【老年用药】

国外和国内临床研究中均纳入了老年患者，结果提示本品可用于老年患者，无特殊禁忌，详见【临床试验】项下内容。

### 【药物相互作用】

目前，有关美罗华与其他药物可能发生的相互作用的资料十分有限。

慢性淋巴细胞性白血病患者合用美罗华和氟达拉滨或环磷酰胺时，美罗华未显示对氟达拉滨或环磷酰胺的药代动力产生影响；而且，氟达拉滨和环磷酰胺也不会对美罗华的药代动力学产生明显的影响。

具有人抗鼠抗体（HAMA）或人抗嵌合抗体（HACA）效价的患者在使用其它诊断或治疗性单克隆抗体治疗时可能发生过敏或超敏反应。

### 【药物过量】

人体中尚未进行美罗华过量的临床试验。美罗华单次给药超过 1000mg 尚未在对照临床试验中研究。迄今为止，最高试验剂量为 5000mg（2250mg/m<sup>2</sup>），用于在患有慢性淋巴细胞性白血病的患者。未发现其它的安全性信号。一旦患者出现过量用药，必须立即停止输注，并且对其进行密切监测。

应该考虑到定期监测血细胞计数的必要性，当患者处在 B 细胞耗竭状态时，还要考虑到感染的风险可能加大。

### 【临床试验】

#### 国外临床研究

#### 非霍奇金淋巴瘤

#### 美罗华单药治疗

*初始治疗，每周一次，连续四周*

在一项关键的研究中，166 位复发或难治的低级别滤泡性非霍奇金淋巴瘤接受美罗华治疗，375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药，每周静脉滴注一次，共 4 次。在目标人群中的总体缓解率为 48%（CI<sub>95%</sub>：41%-56%），包括 6% 的完全缓解和 42% 的部分缓解率。缓解患者的中位进展时间为 13.0 个月。

在多变量分析中，国际工作分类法(IWF)中 B、C 及 D 组织学亚型患者的总体缓解率(ORR)高于 IWF A 亚型患者 (58% vs 12%)，最大病灶最大直径<5cm 的患者总体缓解率高于最大病灶最大直径>7cm 患者 (53% vs 38%)，对化疗敏感的复发患者总体缓解率高于对化疗耐药的复发患者 (定义为反应期小于 3 个月) (50% vs 22%)。经自体骨髓移植治疗过的患者的总体缓解率为 78% (未移植者 43%)。年龄、性别、淋巴瘤等级、初诊、是否高肿瘤负荷、正常的或升高的 LDH、节外病变对美罗华的应答率均没有统计意义上的影响 (Fisher 检验)。应答率与骨髓侵犯之间在统计学上具有显著相关性。发生骨髓侵犯的患者中应答率为 40%，与之相比，没有骨髓侵犯的患者中应答率为 59% ( $p=0.0186$ )。但是逐步 logistic 回归分析的结果不支持这一发现，根据逐步 logistic 回归分析，被判定为预后因素的因素如下：组织学分型、基线时 bcl-2 阳性、对最近的化疗产生耐药性以及巨块病变。

#### *初始治疗，每周一次，共 8 周*

在一个多中心单组研究中，37 位复发或耐药的低级别或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受美罗华治疗，375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 8 周。患者的总体缓解率为 57% (CI<sub>95%</sub>: 41%-73%; CR: 14%; PR: 43%)。缓解患者的中位进展时间为 19.4 个月 (范围: 5.3-38.9 个月)。

#### *初始治疗，高肿瘤负荷，每周一次，共 4 周*

三个研究的汇总数据显示，39 位高肿瘤负荷复发或耐药的低级别或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受美罗华治疗，375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 4 周。患者的总体缓解率为 36% (CI<sub>95%</sub>: 21%-51%; CR: 3%; PR: 33%)。缓解患者的中位进展时间为 9.6 个月 (范围: 4.5-26.8 个月)。

#### *再治疗，每周一次，共 4 周*

在一个多中心单组研究中，58 位对先前的美罗华治疗产生目标临床应答的复发或耐药的低级别或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者再次接受美罗华治疗，375mg/m<sup>2</sup> BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 4 周。在入组到研究之前，这些患者中的三位曾经接受过两个疗程的美罗华治疗，因此研究中给予第三疗程治疗。研究中两位患者再治疗两次。对于研究中的 60 例再治疗，患者的总体缓解率为 38% (CI<sub>95%</sub>: 26%-51%; CR: 10%; PR: 28%)。缓解患者的中位进展时间为 17.8 个月 (范围: 5.4-26.6 个月)。与美罗华先前治疗的进展时间相比，此结果更有利 (12.4 个月)。

#### **美罗华联合化疗方案的初始治疗**

### 初始治疗

在一次开放标记的随机试验中，共有 322 例先前未接受治疗的低级别滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者，随机接受 CVP 化疗（环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>，长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup> 并在第 1 天达最大量 2 mg，在第 1 至第 5 天给予强的松龙 40 mg/m<sup>2</sup>/天），每 3 周一次，持续 8 个周期，或接受美罗华 375 mg/m<sup>2</sup> BSA 结合 CVP（R-CVP）方案治疗。在各治疗周期的第一天给予美罗华。共 321 例患者（162 例接受 R-CVP，159 例接受 CVP）接受治疗，并进行疗效分析。中位随访时间是 53 个月。对于主要研究终点，R-CVP 获得的效果明显好于 CVP（中位治疗失败时间为 27 个月 vs 7 个月， $p < 0.0001$ ，log-rank 检验）。具有肿瘤缓解（CR、CRu、PR）的患者比例 R-CVP 组（80.9%）显著高于 CVP 组（57.2%）。接受 R-CVP 方案组（33.6 个月）疾病进展或死亡的时间较 CVP 组（14.7 个月）明显延长（ $p < 0.0001$ ，log-rank 检验）。R-CVP 组的中位治疗反应期是 37.7 个月，而在 CVP 组为 13.5 个月（ $p < 0.0001$ ，log-rank 检验）。两个组对于整体生存率反应出的差异显示出了较大的临床获益（ $p = 0.029$ ，中心分层的 log-rank 检验）：随访 53 个月时 R-CVP 组的生存率为 80.9% vs CVP 组为 71.1%。平均 42 个月随访后对主要终点和所有次要终点进行的分析表明使用 R-CVP 化疗优于 CVP（表 3）。

**表 3. CVP vs R-CVP 更新疗效结果总结（随访时间中值：42 个月）**

	Kaplan-Meier 估测的至事件发生时间的中值（月）		
	CVP	R-CVP	Log-Rank 检验 p 值
随访时间中值（月）	41.3	42.1	
治疗失败时间	6.6	27.0	<0.0001
疾病进展或死亡时间*	14.5	33.6	<0.0001
总生存时间	NR	NR	0.0700
总的肿瘤缓解率 （CR、CRu、PR）*	57%	81%	<0.0001**
缓解持续时间	13.5	37.7	<0.0001
无病生存时间	20.5	44.8	0.0005
新淋巴瘤治疗或死亡时间	12.3	46.3	<0.0001

§ 研究者评价；所有数据按研究中心分层。

+ 用于估测无事件生存终点的风险下降和肿瘤缓解率奇数比。

× 在试验方案附录 G 中定义为次要疗效终点。

\* 根据试验治疗完成时的肿瘤缓解率计算。

\*\* 卡方检验。

\*\*\* 奇数比。

**缩写：**CR：完全缓解；CRu：未证实的完全缓解率；NR：未达到（因整个试验随访期间的无事件生存百分数 Kaplan-Meier 估测超过 50%）；PR：部分缓解。

特定原因死亡率（死于淋巴瘤）R-CVP 组明显低于 CVP 组（ $p=0.02$ ，试验中心分层，log-rank 检验；R-CVP 组无事件 3 年生存率为 93%，CVP 组为 85%）。

在整个入选 M39021 研究的人群中，始终都观察到了美罗华联合 CVP 所产生的效益：[根据 BNLI 标准随机分组（否 vs 是），年龄（ $\leq 60$  岁， $> 60$  岁），结外部位的个数（0-1 vs  $>1$ ），骨髓侵犯（否 vs 是），LDH（升高，未升高）， $\beta_2$ -微球蛋白（升高，未升高），B 症状（缺失，存在），巨块病变（缺失，存在），结内部位的个数（ $< 5$  vs  $\geq 5$ ），血红蛋白（ $\leq 12$  g/dL vs  $>12$  g/dL），IPI（ $\leq 1$  vs  $> 1$ ），以及国际预后指数（FLIPI index 0-2 vs 3-5）]。

另外三项美罗华联合 CVP 以外化疗方案（CHOP、MCP、CHVP/ $\alpha$ -干扰素）随机试验的结果，也显示了缓解率、时变参数以及总生存期的显著改善。所有四项研究的主要结果总结于下表（表 4）：

**表 4. 四项评估美罗华联合不同化疗方案对滤泡性淋巴瘤获益的 III 期随机研究的关键结果总结**

研究	治疗, n	中位随访期, 月	客观缓解率, %	完全缓解, %	中位 TTF/PFS/EFS, 月	总生存期, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	中位 TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53 月 71.1 80.9 P=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	中位 TTF: 2.6 年 未达到 P<0.001	18 月 90 95 P=0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	中位 PFS: 28.8 未达到 P<0.0001	48 月 74 87 P=0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-MCP, 105	42	85 94	49 76	中位 EFS: 36 未达到 P<0.0001	42 月 84 91 P=0.029

TTP-至疾病进展时间，PFS-无进展生存期，TTF-至治疗失败时间，OS rate-分析时间总生存率。

**美罗华用于维持治疗**  
**初治滤泡性淋巴瘤**

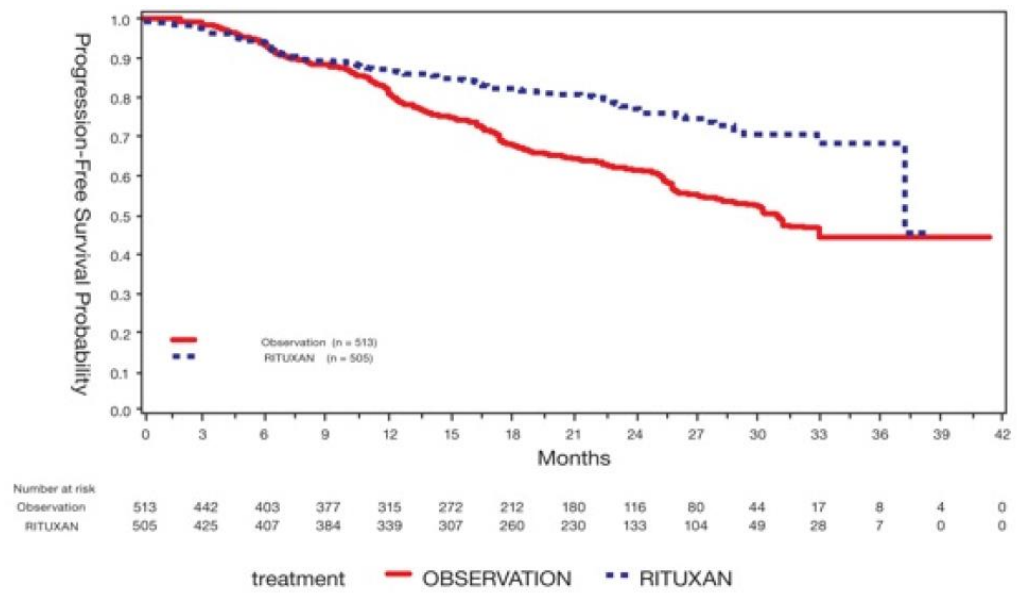
一项开放标签、多中心、随机化（1:1）研究纳入 1018 位初治的滤泡性淋巴瘤患者，这些患者均接受美罗华联合化疗后达到 CR 或者 PR。患者随机分至美罗华单药维持治疗组（375

mg/m<sup>2</sup>，每 8 周一次，最多 12 次）或者观察组。完成化疗后 8 周开始美罗华维持治疗。研究的主要终点指标是无进展生存（PFS），PFS 的定义是从随机分入维持/观察阶段至进展、复发或者死亡的时间，由独立评审委员会（IRC）确定。

参加随机化的患者中，40% 患者的年龄≥60 岁，70% 患者为 IV 期（Ann Arbor 分期）疾病，96% 的 ECOG 体能状态评分（PS）为 0-1，42% 的 FLIPI 评分为 3-5。在随机分至维持治疗组之前，接受 R-CHOP、R-CVP、R-FCM 治疗的患者分别为 75%，22%，3%；71% 的患者达 CR 或者 CRu，28% 的患者达 PR。

随机分至美罗华单药维持治疗组的患者，PFS 更长（HR:0.54，95% CI:0.42，0.70）。基于研究者评估得出的 PFS 结果与独立评审得到的结果接近。

图 1 由 IRC 评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线图



复发/耐药的滤泡性淋巴瘤

在一项前瞻性、开放、国际多中心 III 期试验中，465 例复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者在第一阶段被随机分配到 6 周期 CHOP 诱导治疗组（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松；N=231）或美罗华加 CHOP 组（R-CHOP，N=234）中。两治疗组患者特性和疾病状况进行充分平衡。共有 334 例诱导治疗后达到完全或部分缓解的患者在第二阶段被随机分配到美罗华维持治疗组（N=167）或对照组（N=167）中。美罗华维持疗法包括每 3 个月单独滴注美罗华 375mg/m<sup>2</sup> BSA 至疾病进展或最多治疗 2 年。

对所有随机分配到两试验组的患者进行最终疗效分析。对诱导期被随机分配的患者，平均随访 31 个月显示 R-CHOP 组较之 CHOP 化疗组明显改善了复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者的状况（表 5）。

**表 5. 诱导期：CHOP 化疗对 R-CHOP 的疗效结果总结（随访时间中值：31 个月）**

	CHOP	R-CHOP	p	风险下降 <sup>1)</sup>
<b>主要疗效终点</b>				
总缓解率 <sup>2)</sup>	74%	87%	0.0003	未获得
完全缓解 <sup>2)</sup>	16%	29%	0.0005	未获得
部分缓解 <sup>2)</sup>	58%	58%	0.9449	未获得
<b>次要疗效终点</b>				
总生存时间（中位值）	未达到	未达到	0.0508	32%
无进展生存时间（中位值）	19.4 个月	33.2 个月	0.0001	38%

<sup>1)</sup> 使用危害比计算估测值

<sup>2)</sup> 由研究者评价最终肿瘤缓解。对缓解的主要统计检验：评价完全缓解/部分缓解/无缓解趋势（ $p<0.0001$ ）。

本试验维持治疗期随机分配的患者随机后的中位随访时间为 28 个月。美罗华维持治疗组与观察组相比可使主要终点——无进展生存时间（PFS：从维持期随机开始至复发、疾病进展或患者死亡的时间）获得临床相关的和具有统计学意义的显著改善（ $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。美罗华组的 PFS 中位值为 42.2 个月，对照组为 14.3 个月。Cox 回归分析证明美罗华维持治疗组与对照组相比，可使疾病进展风险或患者死亡下降 61%（CI<sub>95%</sub>：45%-72%）。在第 12 个月美罗华维持治疗组 Kaplan- Meier 估测的 PFS 率为 78%，相比之，对照组为 57%。对总生存时间的分析表明美罗华维持治疗组明显优于对照组（ $p=0.0039$ ，log-rank 检验）。美罗华维持治疗组的死亡风险下降了 56%（CI<sub>95%</sub>：22%-75%）。

至新的抗淋巴瘤治疗时间中位值美罗华维持治疗组明显长于对照组（38.8 个月 vs 20.1 个月， $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。需要进行新治疗的风险降低了 50%（CI<sub>95%</sub>：30%-64%）。在接受诱导治疗出现最佳缓解（CR 或 CRu）的患者中，美罗华维持治疗组比对照组明显延长了中位无病生存时间（DFS）（53.7 个月 vs 16.5 个月， $p=0.0003$ ，log-rank 检验）（表 6）。CR 患者的复发风险下降了 67%（CI<sub>95%</sub>：39%-82%）。

**表 6. 维持治疗期：美罗华组 vs 对照组的疗效结果总结（中位随访时间：28 个月）**

疗效终点	至事件时间中位值（月；Kaplan-Meier）			风险下降
	对照组 (N=167)	美罗华组 (N=167)	log-rank p 值	
无疾病进展生存时间	14.3	42.2	<0.0001	61%
总生存时间	未达到	未达到	0.0039	56%

至新淋巴瘤治疗时间	20.1	38.8	<0.0001	50%
无病生存时间 <sup>a</sup>	16.5	53.7	0.0003	67%
<b>亚组分析</b>				
无疾病进展生存时间				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
完全缓解	14.3	52.8	0.0008	64%
部分缓解	14.3	37.8	<0.0001	54%
总生存时间				
CHOP	未达到	未达到	0.0348	55%
R-CHOP	未达到	未达到	0.0482	56%

<sup>a</sup> 仅指完全缓解的患者

无论哪种诱导治疗（CHOP 或 R-CHOP）或对诱导治疗的缓解程度怎样（CR 或 PR），美罗华维持疗法的益处所有分析的亚组中都获得了证实（表 6）。美罗华维持疗法明显延长了对 CHOP（中位 PFS：37.5 个月对 11.6 个月， $p<0.0001$ ）或 R-CHOP（中位 PFS：51.9 个月对 22.1 个月， $p=0.0071$ ）诱导治疗出现缓解患者的中位 PFS。美罗华维持疗法在对试验诱导阶段 CHOP 或 R-CHOP 化疗出现缓解的患者总生存时间方面仍产生益处。

美罗华维持疗法对下列所有试验亚组都有益：性别（男性，女性）、年龄（ $\leq 60$  岁， $>60$  岁）、分期（III 期，IV 期）、世界卫生组织（WHO）体力状况分级（0 vs  $>0$ ）、B 症状（无，有）、骨髓侵犯（无 vs 有）、国际预后指数（IPI：0-2 vs 3-5）、滤泡性淋巴瘤预后指数（FLIPI：0-1 vs 3-5）、结节外位点数（0-1 vs  $>1$ ）、结节位点数（ $<5$  vs  $\geq 5$ ）、以前治疗数（1 vs 2）、对以前治疗出现最佳缓解（CR/PR vs 无变化[NC]/疾病进展[PD]）、血红蛋白（ $<12\text{g/dl}$  vs  $\geq 12\text{g/dl}$ ）、 $\beta_2$ -微球蛋白（ $<3\text{mg/l}$  vs  $\geq 3\text{mg/l}$ ）和 LDH（升高，不升高）。具有高肿瘤负荷的患者亚组除外。

### **初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤**

在一项随机开放试验中，共有 399 例初治的弥漫大 B 细胞性淋巴瘤老年患者（年龄 60 到 80 岁）或接受标准 CHOP 化疗（环磷酰胺  $750\text{mg/m}^2$ ，第一天；阿霉素  $50\text{mg/m}^2$ ，第一天；长春新碱  $1.4\text{mg/m}^2$ ，最大量高达  $2\text{mg}$  第一天以及第 1-5 天强的松  $40\text{mg/m}^2/\text{天}$ ），3 周为一周期，共 8 个周期，或接受美罗华  $375\text{mg/m}^2$  加 CHOP（R-CHOP）。在治疗周期的第一天使用美罗华。

对所有患者（CHOP=197 例，R-CHOP=202 例）进行疗效分析。平均随访时间为 31 个月。两个治疗组在预先治疗人口统计学和疾病状态方面都得到了较好的平衡。最终的分析结果证

实 R-CHOP 组主要疗效终点的无事件生存期出现了有统计学显著意义的明显增加（ $p=0.0001$ ）。所谓“事件”指的是死亡、复发或淋巴瘤进展或使用新的抗淋巴瘤治疗。R-CHOP 组中位无事件生存期的 K-M 估计值为 35 个月，CHOP 组 13 个月。这等价于风险降低了 41%。24 个月时，R-CHOP 总体生存率的估计值为 68.2%，CHOP 组为 57.4%（ $p=0.0071$ ）。60 个月的后续分析证实 R-CHOP 比 CHOP 有益：R-CHOP 总生存率 62.4%，CHOP 为 50.8%（ $p=0.0071$ ），等价于风险降低了 32%。

对所有次要终点（反应率、PFS、DFS、反应时间）的分析证实 R-CHOP 较 CHOP 有益。8 周期治疗后 R-CHOP 组 CR 为 76.2%，CHOP 组为 62.4%（ $p=0.0028$ ），疾病进展风险降低 46%，复发风险降低 51%。

在所有的患者亚组（性别、年龄、IPI、Ann Arbor 分期、ECOG、 $\beta_2$ 微球蛋白、LDH、白蛋白、B 症状、高肿瘤负荷、节外病灶数量、骨髓累计），无事件生存和总的生存风险率（R-CHOP vs CHOP）低于 0.83 和 0.95。根据年龄调整的国际预后指数[IPI]，R-CHOP 治疗对低风险和高风险患者均有益。

**先前未经治疗和复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病**

有两项随机（1:1）、多中心、开放标签研究评估了美罗华的安全性和疗效，这两项研究在以前未治的 CLL [研究 1（ $n=817$ ）] 或者以前治疗过的 CLL [研究 2（ $n=552$ ）] 患者中比较了单独使用 FC 或者 FC 联合美罗华最多 6 个周期的数据。患者接受每个周期的第 1、2 和 3 天氟达拉滨 25  $\text{mg}/\text{m}^2$ /天和环磷酰胺 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ /天，联合或者不联合美罗华。在这两项研究中，71%的 CLL 患者接受 6 个周期、90%接受至少 3 个周期的包含美罗华的治疗方案。

在研究 1 中，30%的患者是 65 岁及以上，31%是 Binet C 期，45%出现 B 症状，99%以上 ECOG 体能状态评分（PS）为 0-1，74%是男性，100%是白人。在研究 2 中，44%的患者是 65 岁及以上，28%出现 B 症状，82%曾经接受烷化剂、18%曾经接受氟达拉滨，100%的 ECOG PS 0-1，67%是男性并且 98%是白人。

这两项研究的主要研究终点是无进展生存（PFS），无进展生存的定义是从随机化至病情进展、复发或者死亡的时间，由研究者（研究 1）或者独立审核委员会（研究 2）判断。研究 2 中研究者评估的结果得到独立审核委员会评估结果的支持。疗效结果见表 7。

**表 7. 研究 1 和 2 中的疗效结果**

研究 1 (既往未治疗过的*)		研究 2 (既往治疗过的*)	
R-FC	FC	R-FC	FC

	N = 408	N = 409	N = 276	N = 276
中位 PFS (月)	39.8	31.5	26.7	21.7
危险比 (95% CI)	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
P 值 (对数秩检验)	< 0.01		0.02	
缓解率 (95% CI)	86% (82, 89)	73% (68, 77)	54% (48, 60)	45% (37, 51)

\*按照 1996 年美国国家癌症研究所工作组指南中的定义。

在这两项研究中，243/676（36%）位美罗华治疗的患者是 65 岁及以上，100（15%）位美罗华治疗的患者是 70 岁及以上。老年患者亚组的探索性分析结果见表 8。

**表 8. 在研究 1 和 2 按年龄定义的亚组中的疗效结果**

研究 1			研究 2	
年龄亚组	患者例数	PFS 的危险比 (95% CI)	患者例数	PFS 的危险比 (95% CI)
年龄 < 65 岁	572	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61 (0.45, 0.84)
年龄 ≥ 65 岁	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
年龄 < 70 岁	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
年龄 ≥ 70 岁	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

## 国内临床研究

### 初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

国内一项多中心、随机、开放、对照临床研究在 63 例（40-75 岁）CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行，包括试验组 32 例，对照组 31 例。试验组接受美罗华+标准 CHOP 化疗方案，对照组接受标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为 375mg/m<sup>2</sup> BSA，静脉滴注。结果显示：试验组 CR29.0%，PR54.9%，总有效率 83.9%。对照组 CR31.3%，PR31.3%，总有效率 62.5%。

## 【药理毒理】

### 药理作用

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合。CD20 抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞表面，利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后，启动免疫反应介导 B 细胞溶解。B 细胞溶解的机制可能包括：补体依赖的细胞毒作用（CDC），抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）。

B 细胞被认为在类风湿性关节炎（RA）及其相关慢性滑膜炎的发病机制中起作用。在此理论下，B 细胞可能在自身免疫/炎症过程的多个位点起作用，包括通过产生类风湿因子（RF）和其他自身抗体、抗原呈递、T 细胞活化和/或产生促炎细胞因子。

## 毒理研究

**遗传毒性：**尚未进行相关研究。

**生殖毒性：**妊娠食蟹猴器官形成期（交配后20天至50天）静脉给药，交配后第20、21、22天连续给予利妥昔单抗15、37.5或75mg/kg/天，第29、36、43、50天每周1次给予利妥昔单抗20、50或100mg/kg/周。100mg/kg/周剂量下的暴露量相当于人体2g剂量下暴露量的80%（以AUC计）。利妥昔单抗可以通过猴胎盘。暴露于药物的子代未见致畸作用，但可见淋巴组织B细胞减少。

完成了一项食蟹猴围产期生殖毒性试验，以评估利妥昔单抗对宫内暴露的幼仔发育的影响，包括B细胞及免疫功能恢复。动物连续3天、每天1次给予利妥昔单抗0、15、75mg/kg，随后每周1次给予利妥昔单抗0、20、100mg/kg。妊娠雌性亚组的给药时间分别为从交配后第20天至产后第78天，从交配后第76天至第134天，以及从交配后第132天至产后第28天。无论给药时间如何设置，给予利妥昔单抗的妊娠动物子代中均可见B细胞减少和免疫抑制。产后6个月内B细胞计数和免疫功能恢复正常。

**致癌性：**尚未进行相关研究。

## 【药代动力学】

### 非霍奇金淋巴瘤

298例接受单剂或多剂美罗华、单药或与CHOP联合治疗的NHL患者的群体药代动力学分析结果显示，非特异性清除率（ $CL_1$ ）、可能受B细胞或肿瘤负荷影响的特异性清除率（ $CL_2$ ）以及中央室分布容积（ $V_1$ ）的典型人群估计值分别为0.14 L/day、0.59 L/day和2.7 L。美罗华的中位终末消除半衰期估计值为22天（范围：6.1天至52天）。161例接受375 mg/m<sup>2</sup>静脉输注4周的患者数据显示，患者基线CD19阳性细胞计数和可测量肿瘤病灶大小会一定程度影响美罗华的 $CL_2$ 变化。CD-19阳性细胞计数高或肿瘤病灶多的患者 $CL_2$ 较高。但是，在对CD-19阳性细胞计数和肿瘤病灶大小进行校正后， $CL_2$ 的个体差异仍然较大。 $V_1$ 值随BSA和CHOP治疗方案发生变化。受BSA范围（1.53至2.32 m<sup>2</sup>）以及伴随的CHOP治疗方案影响的 $V_1$ 变异（27.1%和19.0%）相对较小。年龄、性别、种族和WHO体能状况对美罗华的药代动力学参数没有影响。该分析结果显示按照任一检验协变量调整美罗华剂量并未明显减低其药代动力学变异性。

203例首次接受美罗华治疗的NHL患者，接受美罗华375 mg/m<sup>2</sup>每周静脉输注给药，连续4周。第4次输注后的平均 $C_{max}$ 为486 μg/mL（范围77.5至996.6 μg/mL）。美罗华的峰谷

血清水平与血液 CD-19 阳性 B 细胞计数和肿瘤负荷基线值负相关。和无缓解者相比，缓解患者的中位稳定状态血清水平相对较高。国际的工作分类法（IWF）的 B、C 和 D 亚型患者的血清水平高于 A 亚型者。

在完成末次治疗后 3-6 个月时，仍可在患者血清中检测到美罗华。

37 例 NHL 患者接受美罗华 375 mg/m<sup>2</sup> 每周静脉输注，共 8 周。平均 C<sub>max</sub> 值随着美罗华连续输注而增加，平均 C<sub>max</sub> 值从首次输注美罗华后的平均 243 μg/mL（范围：16–582 μg/mL）上升到第八周的 550 μg/mL（范围：171–1177 μg/mL）。

6 次 375 mg/m<sup>2</sup> 美罗华联合 6 个疗程 CHOP 方案化疗，美罗华药代动力学特征与美罗华单药相似。

### **慢性淋巴细胞白血病**

经静脉输注给予美罗华，第 1 疗程剂量为 375mg/m<sup>2</sup>，后续每个疗程剂量增加至 500mg/m<sup>2</sup>，同时与氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗 CLL 患者，共给予 6 个疗程。以 500mg/m<sup>2</sup> 剂量第 5 次输注后，C<sub>max</sub> 平均值（n=15）为 408 μg/mL（范围：97-764 μg/mL）。

### **【贮藏】**

瓶装制剂保存在 2-8℃。未稀释的瓶装制剂应避光保存。配制好的本品注射液在室温下保持稳定 12 小时。如配制好的溶液不能立即应用，在未受室温影响的条件下，在冰箱中（2-8℃）可保存 24 小时。由于本品不含有抗微生物防腐剂，因此配制溶液保持无菌非常重要。超过药品包装盒上的有效期后不得再继续使用。

### **【包装】**

玻璃瓶装

100 毫克/10 毫升：1 瓶/盒，2 瓶/盒

500 毫克/50 毫升：1 瓶/盒

### **【有效期】**

36 个月

### **【执行标准】**

JS20220024

### **【批准文号】**

100 毫克/10 毫升：国药准字 SJ20170002；国药准字 SJ20160029

500 毫克/50 毫升： 国药准字 SJ20160030；国药准字 SJ20160031

### **【上市许可持有人】**

公 司 名 称: Roche Pharma (Schweiz) AG  
地 址: Gartenstrasse 9 4052 Basel Switzerland

**【生产企业】**

生 产 厂: Roche Diagnostics GmbH  
地 址: Sandhoferstrasse 116 68305 Mannheim Germany

**【包装厂】**

包 装 厂: F.Hoffmann-La Roche Ltd  
地 址: Wurmisweg 4303 Kaiseraugst Switzerland  
分 装 企 业: 上海罗氏制药有限公司  
地 址: 上海市浦东新区龙东大道 1100 号

**【境内联系机构】**

国内联系方式: 上海罗氏制药有限公司  
地 址: 上海市浦东新区龙东大道 1100 号  
电 话 号 码: 021-28922888 (总机)  
免费咨询电话: 800- 820- 8780 (固话) 或 400-820-8780 (手机) (人工接听时间: 工作日  
周一至周五 9: 00-17: 00)

美罗华®与 MabThera® 为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

由于说明书更新较快, 如需参阅最新批准的中文说明书, 请访问罗氏中国网站:  
<http://www.roche.com.cn>