

核准日期：2021年6月8日

注射用维迪西妥单抗说明书

本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称： 注射用维迪西妥单抗
商品名称： 爱地希
英文名称： Disitamab Vedotin For Injection
汉语拼音： Zhusheyong Weidixituo Dankang

【成份】
活性成份：维迪西妥单抗是一种抗体药物偶联剂，药物结构包括三部分：（1）抗人表皮生长因子受体2胞外区（HER2 ECD）抗体（2）连接器（MC-Val-Cit-PAB, Linker）（3）细胞毒素单甲基澳瑞他汀 E（Monomethyl Auristatin E, MMAE）。 辅料：盐酸组氨酸、甘露醇、蔗糖、聚山梨酯 80、氢氧化钠。

【性状】
本品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】
本品适用于至少接受过 2 个系统化疗的 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的患者，HER2 过表达定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+ 或 3+。
该适应症是基于一项 HER2 过表达的局部晚期或转移性胃癌患者（包括胃食管结合部腺癌）的 II 期单臂临床试验结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品在该人群的临床获益。

【规格】
每支含有维迪西妥单抗 60 mg。复溶后，每毫升溶液含有 10 mg 维迪西妥单抗。本品为冻干制剂。

【用法用量】
本品应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

【患者选择】
接受本品治疗的患者应确认为 HER2 过表达肿瘤，HER2 过表达定义为免疫组化（IHC）评分为 2+ 或 3+。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测性能和解释的完整说明，请参阅相关 HER2 检测分析说明书。

【推荐剂量】
2.5 mg/kg，每两周一次，静脉滴注（禁止静脉推注或快速静注给药）。

【药物配制】
将本品取出后，需在室温条件下、4 小时内完成复溶、稀释、给药。具体步骤如下：

【复溶】
本品为冻干制剂，将本品每支（60 mg）用 6 mL 灭菌注射用水复溶，复溶溶液浓度为每 mL 含 10 mg 维迪西妥单抗。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，严禁剧烈震荡，静置至泡沫消退。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 10 分钟内完成复溶。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。
因为产品不含防腐剂，所以西林瓶中所有剩余药品都要丢弃。
所需药物剂量 = 体重（kg）× 2.5（mg/kg） ¹
所需药物支数 = 所需药物剂量（mg）÷ 60（mg/支） ²
注 1：2.5 表示受试者接受 2.5 mg/kg 的剂量治疗。如需剂量调整，则根据调整后的实际公斤体重进行剂量计算。
注 2：若计算得到药物支数不为整数，则所需支数为计算结果的整数部分 +1。
例：体重为 70.0 kg，拟接受剂量为 2.5 mg/kg，则所需剂量为 70.0 kg×2.5 mg/kg = 175.0 mg；计算所需支数为 175 mg÷60（mg/支）= 2.9 支，取整数为 2（2.9 的整数部分）+ 1 = 3 支。

【稀释】
将上述步骤得到的复溶溶液，根据体重计算的药量，加入至 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中，进行稀释。
按照体重计算给药量的方式如下：
1）若根据体重计算所需药量为整数倍数，则用注射器抽尽西林瓶中所有的复溶溶液； 例：若体重为 48.0 kg，拟接受剂量为 2.5 mg/kg，所需剂量为 120.0 mg，计算所需数量为 2 支，加入灭菌注射用水溶解后，用注射器抽尽 2 支西林瓶中所有的复溶溶液，加入至 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中进行稀释。
2）若根据体重计算所需药量为非整数倍数，则建议非整数瓶抽取的量在计算时四舍五入精确至 0.1 mL，用注射器抽取所需的量。 例：如果体重为 70.0 kg，拟接受剂量为 2.5 mg/kg，所需剂量为 175.0 mg，计算所需药物支数为 2.9 支，取整数为 3 支，配制成复溶溶液。 非整数瓶所需抽取的复溶溶液体积为（175-60×2）÷10 mg/mL=5.5 mL。因此，用注射器抽尽 2 支西林瓶中所有的复溶溶液，且准确抽取第三支西林瓶中 5.5 mL 的复溶溶液加入至 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中进行稀释。

【给药方案】
给药方式为静脉滴注，禁止静脉推注或快速静注给药。历时 30-90 分钟（通常建议 60 分钟左右）。滴注期间，如发生滴注相关反应或超敏性反应，减慢或中断滴注，和/或给予适当医学治疗。对危及生命的滴注相关反应应立即停止用药。

【剂量调整】
【血液学异常】
【血液学异常】
【常见不良事件术语评价标准（CTCAE）分级】
1 级 - 2 级
3 级
第一次出现
第二次出现
第三次出现
第四次出现
4 级
第一次出现
第二次出现

如果患者发生与药物相关的 ≥3 级血液学异常（如：≥3 级白细胞计数下降，≥3 级中性粒细胞计数下降等），建议每周 2 次进行血液学检查。如果患者在暂停用药 28 天后仍未恢复至 CTCAE≤1 级或开始治疗前的水平，则建议停止治疗。

【转氨酶升高】
【转氨酶升高】
【CTCAE 分级】
1 级 - 2 级
3 级
第一次出现
第二次出现
第三次出现
4 级
第一次出现

【转氨酶升高】
【CTCAE 分级】
1 级 - 2 级
3 级
第一次出现
第二次出现
第三次出现
4 级
第一次出现

如果患者发生了药物相关的 ≥3 级转氨酶升高，建议每周 2 次进行血生化检查。如果患者在暂停用药 28 天后仍未恢复至 CTCAE 0-2 级或开始治疗前的水平，则建议停止治疗。

【感觉异常】
【感觉异常】
【CTCAE 分级】
1 级
2 级
3 级
第一次出现
第二次出现

如果患者发生了药物相关的感觉异常（如：麻木等），且在暂停用药 28 天后仍未恢复至可继续给药的水平，建议停止治疗。

【感觉异常】
【感觉异常】
【CTCAE 分级】
1 级
2 级
3 级
第一次出现
第二次出现

【感觉异常】
【感觉异常】
【CTCAE 分级】
1 级
2 级
3 级
第一次出现
第二次出现

如果患者发生了药物相关的感觉异常（如：麻木等），且在暂停用药 28 天后仍未恢复至可继续给药的水平，建议停止治疗。

【其他不良反应】
患者如果发生了其他与药物相关不良事件且具有显著临床意义，且在下一次给药前尚未恢复至 CTCAE≤1 级，可暂停用药或减少剂量。如果在 28 天（按预定用药日期计算）内没有恢复至可继续给药的水平，则患者需要停止治疗。“显著临床意义”和“相关”依据医生的判定，例如：脱发可能判定为与药物相关，但有可能不评价为显著临床意义。

【特殊人群剂量说明】
肝功能不全患者： 轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。目前尚未考察中、重度肝功能损害对本品药代动力学的影晌。
肾功能不全患者： 轻、中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。目前尚未评估重度肾损害患者的药代动力学，尚无重度肾功能损害患者的研究数据。

【不良反应】
【临床试验经验】
由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的发生率。

【安全性特征总结】
已经在 350 例恶性肿瘤受试者中对注射用维迪西妥单抗的安全性进行了评估，在胃癌关键性临床试验 C008（N=127）、以胃癌患者为主的实体瘤 I 期临床试验 C002（N=57）、以及其他瘤种的 3 个临床试验中接受注射用维迪西妥单抗的受试者：C001 的 24 例（均为乳腺癌患者），C005 的 43 例（均为尿路上皮癌患者），C006 的 99 例（均为乳腺癌患者）。本品中位给药时间为 18.00 周（范围：2.00-99.86 周），28.3% 的受试者接受本品治疗 ≥6 个月，9.1% 的受试者接受本品治疗 ≥12 个月。
常见的实验室检查类不良反应包括血液学异常（白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低）、转氨酶（天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶）升高。常见的临床症状、体征类不良反应包括脱发、乏力、感觉减退等。下表按 CTCAE 分级汇总了这 5 个临床试验中 350 例受试者中常见（≥5%）的不良反应。

【表 -1. 按 CTCAE 分级的常见（≥5%）不良反应】
【注射用维迪西妥单抗（N = 350）】
【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】
【淋巴细胞计数降低】
【皮肤及皮下组织类疾病】
【脱发】
【瘙痒症】
【皮疹】
【胃肠系统疾病】
【恶心】
【呕吐】
【便秘】
【腹泻】
【腹痛】
【腹胀】
【各类神经系统疾病】
【感觉减退】
【神经毒性】
【头晕】
【周围神经病】
【全身性疾病及给药部位各种反应】
【乏力】
【发热】
【疼痛】
【代谢及营养类疾病】
【食欲减退】
【高甘油三酯血症】
【低钾血症】
【各种肌肉骨骼及结缔组织疾病】
【关节痛】
【肢体疼痛】
【肌痛】
【血液及淋巴系统疾病】
【贫血】
【肝胆系统疾病】
【肝功能异常】

【系统器官分类】
【首选术语】
【各类检查】
【白细胞计数降低】
【中性粒细胞计数降低】
【天门冬氨酸氨基转移酶升高】
【丙氨酸氨基转移酶升高】
【体重降低】
【血小板计数降低】
【γ - 谷氨酰转移酶升高】
【血红蛋白降低】
【结合胆红素升高】
【胆红素升高】
【碱性磷酸酶升高】
【尿蛋白检出】
【血乳酸脱氢酶升高】

【注意事项】
血液毒性 <div>接受本品治疗的患者，常出现以粒细胞减少为特征的血液学异常。350 例患者中的血液学不良反应包括：55.4% 的患者出现过白细胞计数降低（其中 10.9% 为≥3 级），50.6% 的患者出现过中性粒细胞计数降低（其中 16.9% 为≥3 级），16.0% 的患者出现过血小板降低（其中 1.1% 为≥3 级），12.0% 的患者出现过血红蛋白降低（其中 1.1% 为≥3 级）。在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者血常规。出现血液学异常时，应当根据血液学异常的程度进行剂量调整、给予对症治疗。剂量调整方法参考【用法用量】章节。</div>
转氨酶升高 <div>接受本品治疗的患者，常出现转氨酶升高。350 例患者中，49.7% 的患者出现过与药物相关的天门冬氨酸氨基转移酶升高（其中 2.6% 为≥3 级），42.9% 的患者出现过与药物相关的丙氨酸氨基转移酶升高（其中 1.7% 为≥3 级）。在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者的肝功能指标。出现转氨酶升高时，应当根据其程度进行剂量调整、给予对症治疗。剂量调整方法参考【用法用量】章节。</div>
感觉异常 <div>与本品相关的感觉异常主要表现为感觉减退（麻木），部位多见于手、足。350 例患者中，40.9% 的患者出现过与药物相关的感觉减退，8.9% 为≥3 级。治疗期间应当监测患者是否有新发或加重的感觉异常症状和体征，并根据神经毒性的程度进行剂量调整、给予对症治疗。剂量调整方法参考【用法用量】章节。必要时应当请神经专科医生进行鉴别诊断和治疗。</div>
生殖毒性 <div>基于动物试验结果，本品可能对男性生殖系统、胚胎-胎儿发育具有潜在毒性。女性患者在开始接受本品治疗前，应当进行妊娠检查。建议有生育可能的女性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少 180 天内，使用适当的方法避孕。建议配偶有生育可能的男性患者在治疗过程中以及治疗结束后的至少 180 天内，使用适当的方法避孕。</div>
【孕妇及哺乳期妇女用药】 <div>尚未确立本品在妊娠妇女中的安全性和有效性。应建议育龄期妇女或男性患者的配偶，在接受本品治疗期间应当避免怀孕。如果在怀孕期间使用这种药物，或者使用这种药物期间怀孕，那么医生应告知患者这对胎儿的潜在危害。在治疗过程中以及治疗结束后的至少 180 天内，应该使用适当的方法避孕。尚未明确本品及其代谢产物是否经人乳排出。</div>

【儿童用药】 <div>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。</div>
【老年用药】 <div>在 350 例接受本品治疗的患者中，有 77 人（22%）≥65 岁。这些患者的有效性和安全性与整体人群相比未见明显差异。</div>

【药物相互作用】 <div>尚未在患者中正式开展本品的药物与药物之间的相互作用研究。为了表征游离 MMAE 的潜在的药物-药物间相互作用，下文将介绍另一种用同一种细胞毒素单甲基溴瑞他汀 E（MMAE）偶联而成的 ADC 药物的药物-药物相互作用研究结果。其他药物对注射用维迪西妥单抗的影响：<div>CYP3A4 强效抑制剂：其他偶联 MMAE 的 ADC 药物与酮康唑（一种 CYP3A4 的强效抑制剂）合并使用时将使游离 MMAE 的暴露量增加，表现为 C_{max} 增加 25%，AUC 增加 34%；对 ADC 的暴露量无影响。推测本品与 CYP3A4 强效抑制剂合用时，对游离 MMAE 及结合抗体暴露量的影响与该 ADC 药物相同。</div><div>CYP3A4 强效诱导剂：其他偶联 MMAE 的 ADC 药物与利福平（一种 CYP3A4 的强效诱导剂）合并使用时将使游离 MMAE 的暴露量降低，表现为 C_{max} 降低 44%，AUC 降低 46%；对 ADC 的暴露量无影响。推测本品与 CYP3A4 强效诱导剂合用时，对游离 MMAE 及结合抗体暴露量的影响与该 ADC 药物相同。</div>注射用维迪西妥单抗对其他药物的影响：<div>CYP3A4 的底物：其他偶联 MMAE 的 ADC 药物与咪达唑仑（一种 CYP3A4 的敏感底物）合并使用时并不会影响咪达唑仑暴露量。推测本品也不会影响经 CYP3A4 酶代谢的药物的暴露量。</div></div>

【药物过量】 <div>临床试验中尚未报告过药物过量病例。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。</div>

【临床试验】 <div>胃癌（包括食管结合部腺癌）：研究 C008<div>C008 研究为一项在至少接受过 2 个系统化疗的 HER2 过表达（定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+ 或 3+）局部晚期或转移性胃癌（包括食管结合部腺癌）患者中开展的开放性、多中心、单臂 II 期临床试验。研究主要终点为独立疗效评价委员会（IRC）根据 RECIST 1.1 标准评估的客观缓解率（ORR），次要研究终点为研究者评价的 ORR、无进展生存期（Progression Free Survival, PFS）、总生存期（Overall Survival, OS）、缓解持续时间（DOR）、肿瘤进展时间（Time to Progression, TTP）、疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）。安全性指标为不良事件等。共计 127 例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗 2.5 mg/kg，静脉滴注，每 2 周一次治疗，直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡或患者撤回知情同意书。入组患者中男女比例为 93：34，中位年龄 58 岁（范围：24-70 岁），中位病程时间为 17.1 个月（范围：3.8-94.5 个月），超过一半患者（71 例，55.9%）伴有肝转移，有 57 例（44.9%）患者伴肺转移，接近一半的患者（60 例，47.2%）既往接受过 3 线及以上治疗，ECOG 评分大部分为 1 分（98 例，77.2%），HER2 免疫组化检查（IHC）结果为 2+ 和 3+ 的患者数相当，分别为 61 例（48.0%）和 64 例（50.4%）。IRC 评价的 ORR 为 24.4%（95% 置信区间：17.2%，32.8%），中位缓解持续时间（DOR）为 4.7 个月（95% 置信区间：3.4, 6.9），疾病控制率（DCR）为 41.7%（95% 置信区间：33.0%，50.8%），研究者评价的 ORR 为 23.6%（95% 置信区间：16.5%，32.0%）。总体人群中位 PFS 为 4.1 个月（95% 置信区间：3.5, 4.8），中位 OS 为 7.9 个月（95% 置信区间：6.7, 9.6）。</div></div>

表 -2. 经 IRC 评价的疗效结果（FAS 集）	
	注射用维迪西妥单抗 (N = 127)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	31 (24.4) (17.2, 32.8)
最佳疗效评价 (BOR) n (%):	
完全缓解 (CR)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	31 (24.4)
疾病稳定 (SD)	22 (17.3)
疾病进展 (PD)	38 (29.9)
无法评估 (NE)	36 (28.3)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	53 (41.7) (33.0, 50.8)
中位缓解持续时间（月）(95% CI)	4.7 (3.4, 6.9)
无进展生存期（PFS）	
事件数，n (%)	109 (85.8)
中位数（月）(95% CI)	4.1 (3.5, 4.8)
6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI)	25.8 (18.0, 34.2)
总生存期（OS）	
事件数，n (%)	99 (78.0)
中位总生存时间（月）(95% CI)	7.9 (6.7, 9.6)
6 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	63.9 (54.8, 71.6)
12 个月的 OS 率 (%) (95% CI)	32.8 (24.6, 41.3)

亚组人群分析（IRC 评估）	
按照基线时 HER2 表达水平分析： <div>采用免疫组化法对入组受试者的基线时的肿瘤组织标本进行 HER2 表达的分析，其中 61 例受试者为 IHC2+，ORR 为 23.0%（95% 置信区间：13.2%，35.5%）；64 例受试者为 IHC3+，ORR 为 26.6%（95% 置信区间：16.3%，39.1%）；2 例受试者的肿瘤组织中 HER2 的 IHC 检测结果未知（但 FISH 结果为阳性），相应的疗效结果未进行合并分析。按照既往是否接受过赫赛汀[®]（曲妥珠单抗）治疗分析：<div>74 例受试者既往接受过赫赛汀[®] 的治疗，ORR 为 27.0%（95% 置信区间：17.4%，38.6%）；53 例受试者既往没有接受过赫赛汀[®] 治疗，ORR 为 20.8%（95% 置信区间：10.8%，34.1%）。</div></div>	

表 -3. 经 IRC 评价的关键亚组人群疗效结果（FAS 集）				
	HER2 表达水平 *	既往是否接受过赫赛汀[®] 治疗		
	IHC2+ (n=61)	IHC3+ (n=64)	是 (n=74)	否 (n=53)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95% CI)	14 (23.0) (13.2, 35.5)	17 (26.6) (16.3, 39.1)	20 (27.0%) (17.4, 38.6)	11 (20.8%) (10.8, 34.1)
最佳疗效评价 (BOR) n (%):				
完全缓解 (CR)	0	0	0	0
部分缓解 (PR)	14 (23.0)	17 (26.6)	20 (27.0%)	11 (20.8%)
疾病稳定 (SD)	11 (18.0)	11 (17.2)	13 (17.6%)	9 (17.0%)
疾病进展 (PD)	17 (27.9)	19 (29.7)	26 (35.1%)	12 (22.6%)
无法评估 (NE)	19 (31.1)	17 (26.6)	15 (20.3%)	21 (39.6%)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95% CI)	25 (41.0) (28.6, 54.3)	28 (43.8) (31.4, 56.7)	33 (44.6%) (33.0, 56.6)	20 (37.7%) (24.8, 52.1)
中位缓解持续时间（月）(95% CI)	4.7 (2.4, 6.9)	4.2 (2.8, 14.6)	5.6 (2.9, 8.3)	4.1 (2.4, 5.2)
无进展生存期（PFS）				
事件数，n (%)	53 (86.9%)	54 (84.4%)	62 (83.8%)	47 (88.7%)
中位数（月）(95% CI)	4.0 (2.7, 4.9)	4.1 (2.8, 5.4)	4.1 (2.8, 5.4)	4.0 (2.7, 4.8)
6 个月的 PFS 率 (95% CI)	0.228 (0.125, 0.350)	0.294 (0.182, 0.415)	0.296 (0.190, 0.410)	0.204 (0.102, 0.331)
总生存期（OS）				
事件数，n (%)	49 (80.3%)	48 (75.0%)	56 (75.7%)	43 (81.1%)
中位总生存时间（月）(95% CI)	7.1 (5.3, 9.5)	9.0 (7.2, 11.3)	7.9 (7.1, 9.5)	7.5 (4.8, 12.1)
6 个月的 OS 率 (95% CI)	0.578 (0.443, 0.692)	0.699 (0.570, 0.797)	0.709 (0.590, 0.800)	0.540 (0.396, 0.664)
12 个月的 OS 率 (95% CI)	0.312 (0.198, 0.434)	0.354 (0.236, 0.473)	0.289 (0.187, 0.399)	0.381 (0.250, 0.511)

* 因有 2 例受试者的 HER2 的 IHC 检测结果未知（但 FISH 结果为阳性），相应的疗效结果未合并到上述表格中进行分析。

【药理毒理】
药理作用 <div>维迪西妥单抗是一种新型的靶向 HER2 的抗体偶联药物（ADC），由重组的人源化 HER2 IgG1 单克隆抗体通过连接器与微管抑制剂单甲基溴瑞他汀 E（MMAE）偶联而成。维迪西妥单抗的抗体部分结合至细胞表面 HER2 的胞外结构域后，ADC 复合物经细胞内吞并转运到溶酶体，连接器经酶切后释放出微管抑制剂 MMAE，破坏细胞内微管网络，导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡。此外，体外研究显示，维迪西妥单抗可抑制 HER2 受体信号，并具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用。</div>
毒理研究
遗传毒性： <div>维迪西妥单抗小分子部分为微管抑制剂 MMAE。MMAE 体外 Ames 试验及 L5178Y 小鼠淋巴瘤突变试验为阴性，大鼠体内骨髓微核试验为阳性。</div>
生殖毒性： <div>尚未开展维迪西妥单抗的生育力研究和胚胎-胎仔发育研究。大鼠 12 周重复给药毒性试验中，每 2 周 1 次静脉注射维迪西妥单抗，给药剂量≥6 mg/kg（以体表面积剂量</div>

计，约为临床推荐剂量 2.5 mg/kg 的 0.39 倍）时，可见睾丸及附睾萎缩，6 周恢复期后未见完全恢复。小分子部分为 MMAE 的 ADC 药物的文献资料显示，妊娠大鼠给予 CD30-MMAE 可见胚胎-胎仔毒性，包括早期吸收与着床后丢失增加，和外观畸形（即脐疝和后肢转位异常）。

致癌性： <div>尚未进行维迪西妥单抗或 MMAE 的致癌性研究。</div>

【药代动力学】
通过以局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者为主的 I 期临床研究 C002 CANCER 和一项纳入了 88 例患者的群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PopPK）分析，评估了注射用维迪西妥单抗的药代动力学特征。研究 C002 CANCER 共 57 例患者接受静脉滴注注射用维迪西妥单抗治疗，剂量范围 0.1 mg/kg -3.0 mg/kg。给药后，可在血清中检测到 3 种形式的分析物：至少结合一个 MMAE 的结合型抗体、总抗体和游离 MMAE。本品的药代动力学结果汇总如下。

吸收 <div>注射用维迪西妥单抗静脉滴注给药后，血清中药物浓度迅速升高，结合抗体和总抗体浓度在滴注结束前后达峰，而血清中游离 MMAE 的浓度在滴注结束后约 2 天达峰。结合型抗体、总抗体和游离 MMAE 的峰浓度呈剂量依赖性。</div>
--

分布 <div>稳态时，总抗体平均表现分布容积为 72.09-87.18 mL/kg，结合抗体的表现分布容积为 124.71-340.81 mL/kg。根据群体药代动力学结果估计 MMAE 中央室和外周室表现分布容积（VMc 和 VMp）分别为 29.0 L 和 59.3 L。</div>
--

代谢 <div>在临床研究中，血清中游离 MMAE 暴露量一直处于较低水平。MMAE 是 CYP3A4 的底物，也可能是 CYP2D6 的底物。体外研究数据表明，MMAE 的主要经 CYP3A4/5 代谢。</div>
--

消除 <div>患者接受 2.0 mg/kg（Q2W）和 2.5 mg/kg（Q2W）剂量单次给药后，血清中结合抗体的清除率分别为 2.80±0.65 mL/h/kg 和 2.36±0.16 mL/h/kg，半衰期分别为 33.07±11.66 h 和 45.69±17.62 h；游离 MMAE 的半衰期分别为 66.51±45.12 h 和 63.97±17.59 h。2.0 mg/kg（Q2W）剂量组和 2.5 mg/kg（Q2W）剂量组的受试者多次用药后血清中结合抗体的蓄积比率 Ra_(Cmax) 和 Ra_(AUC) 的中位值均接近 1.0，多次给药后未观察到结合型抗体的蓄积。同时，多次给药后也未见血清中游离 MMAE 的蓄积。</div>

群体药代动力学模型结果显示年龄，肌酐清除率（CrCL）等因素对结合抗体和游离 MMAE 的药代动力学特征无影响。体重对结合抗体和游离 MMAE 的分布和清除的影响具有临床意义，当患者体重为研究人群中位体重时，血清中结合抗体和游离 MMAE 的清除率分别为 0.178 L/h 和 1.01 L/h；估算的消除相半衰期分别约为 1.3 天（31 h）和 2.6 天（62 h）。

【贮藏】 <div>于 2~8℃避光保存和运输。</div>

【包装】 <div>1 支 / 盒 采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶装、溴化丁基胶塞，每支装有 60 mg 维迪西妥单抗。</div>

【有效期】 <div>24 个月</div>

【执行标准】 <div>YBS00502021</div>

【批准文号】 <div>国药准字 S20210017</div>

【上市许可持有人】 <div>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/</div>
--

【生产企业】 <div>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/</div>

索取药品信息以及报告不良事件，请致电免费电话 4001110266。