410mm

330mm

注射用维迪西妥单抗

核准日期：2021年6月8日
修改日期：2021年12月31日
修改日期：2023年8月21日
修改日期：2023年8月28日
修改日期：2024年7月3日
修改日期：2025年4月30日

注射用维迪西妥单抗说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【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）连接子(MC-Val-Cit-PAB, Linker)；（3）细胞毒素单甲基澳瑞他汀E (Monomethyl Auristatin E，MMAE)。
基于BSA检测每支产品含维迪西妥单抗60mg，基于氨基酸理论计算每支产品含维迪西妥单抗45mg，维迪西妥单抗含量数值不同源于不同的检测方法，每支产品中维迪西妥单抗实际摩尔质量均完全相同。本说明书中采用基于BSA检测获得的产品规格60mg/支，用法用量等药品使用和不良反应评价均基于60mg/支的规格。
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+。*
本品适用于既往接受过含铂化疗且HER2过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者，HER2过表达定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+。*
*上述适应症是基于单臂临床试验的客观缓解率结果给予的附条件批准。上述适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否证实本品在上述人群的临床获益。
本品适用于既往接受过曲妥珠单抗（或其生物类似药）和紫杉类药物治疗的HER2阳性且存在肝转移的晚期乳腺癌患者。

【规格】
60 mg/支。

【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。

推荐剂量
胃癌患者：2.5 mg/kg，每两周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
尿路上皮癌患者：2.0 mg/kg，每两周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
乳腺癌患者：2.0 mg/kg，每两周一次，静脉滴注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

使用，处理和处置
本品为静脉输注给药，采用无菌技术进行复溶和稀释。禁止静脉推注或快速静注给药。输注时间宜在30-90分钟（通常建议60分钟左右）。滴注期间，如发生输液反应或超敏性反应，减慢或中断滴注，和/或给予适当医学治疗。对危及生命的输液反应立即停止用药（参见【注意事项】）。

复溶
- 使用无菌注射器，将6 ml灭菌注射用水缓慢注入60 mg的本品西林瓶中，复溶后浓度为10 mg/ml。
- 轻轻旋转西林瓶直至完全溶解。切勿用力甩动。
- 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。
- 如果未立即使用，则将复溶后溶液置于2°C~-8°C冰箱中贮藏。24小时后丢弃未使用的本品溶液。
- 复溶溶液使用前应进行外观检查，确保无微粒物质或变色。通常情况下，复溶溶液无可见微粒，复溶溶液的颜色应为无色至淡黄色澄明液体。如果复溶溶液含有可见微粒、浑浊或变色，应弃用。

稀释：
基于剂量调整减量计划（表1）及剂量调整处理建议（表2）计算的维迪西妥单抗剂量，测定所需溶液体积：

$$体积（ml）=\frac{体重（kg）\times 剂量（mg/kg）}{10mg/ml（复溶溶液浓度）}$$

- 操作时，用无菌注射器抽取计算的复溶溶液体积，稀释至250 ml含有0.9% 氯化钠或5%葡萄糖的输液袋中。输液器应使用0.2 μm或0.22 μm过滤器。

一旦做好输注准备，则应立即给药。如果不立即使用，则输注液可在室温条件下贮藏不超过6小时（包含输注时间），或在冷藏（2°C~8°C）条件下贮藏不超过24小时。如输注液在冷藏条件下贮存，使用前应恢复至室温。
因本品不含防腐剂，仅供一次性使用。单次使用后剩余的药物必须丢弃。

剂量调整
在使用维迪西妥单抗的过程中，因不良反应很可能需要进行药物剂量的调整，包括暂停用药、减量及停止用药等。下方为推荐的剂量调整减量计划（表1）及剂量调整处理建议（表2），临床以医生处方为准。

表1 剂量调整减量计划

减量计划	胃癌	尿路上皮癌及乳腺癌
推荐剂量	2.5 mg/kg	2.0 mg/kg
首次减量	2.0 mg/kg	1.5 mg/kg
二次减量	1.5 mg/kg	1.0 mg/kg
后续处理	停止治疗 / 酌情处理	停止治疗 / 酌情处理

表2 剂量调整处理建议

不良反应	严重程度 *	出现次数	剂量调整	处理建议
血液学异常	3 级	第一次	无	• 暂停用药，对症治疗，直至恢复至 0-1 级或治疗前水平； • 建议每周 2 次进行血液学检查。
		第二次	首次减量	
		第三次	二次减量	
		第四次	酌情处理	• 停止治疗，若医生认为继续治疗对患者更有利，则暂停用药，对症治疗，直至缓解到 0-1 级或治疗前水平后继续治疗； • 建议每周 2 次进行血液学检查。
	4 级	第一次	首次减量	• 暂停用药，对症治疗，直至恢复至 0-1 级或治疗前水平； • 建议每周 2 次进行血液学检查。
		第二次	酌情处理	• 停止治疗，若医生认为继续治疗对患者更有利，则暂停用药，对症治疗，直至缓解到 0-1 级或治疗前水平后继续治疗； • 建议每周 2 次进行血液学检查。
转氨酶升高	3 级	第一次	首次减量	• 暂停用药，对症治疗，直至恢复至 0-2 级或治疗前水平； • 建议每周 2 次进行血生化检查。
		第二次	二次减量	
		第三次	酌情处理	• 停止治疗，若医生认为继续治疗对患者更有利，则暂停用药，对症治疗，直至缓解到 0-1 级或治疗前水平后继续治疗； • 建议每周 2 次进行血生化检查。
	4 级	第一次	停止治疗	—
感觉异常	2 级	—	首次减量	• 暂停用药，对症治疗，直至恢复至 0-1 级或治疗前水平后继续治疗。
	3 级	第一次	二次减量	
		第二次	酌情处理	• 停止治疗，若医生认为继续治疗对患者更有利，则暂停用药，对症治疗，直至缓解到 0-1 级或治疗前水平后继续治疗。

*严重程度分级标准参照常见不良事件术语评价标准（CTCAE）分级。
如果患者在暂停用药后，发生的不良反应28天后仍未恢复至可继续治疗的水平（血液学异常：0-1级；转氨酶升高：0-2级；感觉异常：NA）或开始治疗前水平，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，由医生判定后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。

特殊人群剂量说明
肝功能不全患者：轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整。目前尚未考察中、重度肝功能不全对本品药代动力学的影响。
肾功能不全患者：轻、中度肾功能不全患者无需进行剂量调整。目前尚未评估重度肾功能不全患者的药代动力学，尚无重度肾功能不全患者的研究数据。
老年人：≥65岁老年患者剂量无需调整。参见【老年用药】。
儿童：尚无本品用于18岁以下儿童和青少年的临床研究资料。

【不良反应】
临床试验经验
本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由注射用维迪西妥单抗引起的不良反应近似的发生率。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实际发生率。

安全性特征总结
在临床研究中，对至少接受一次注射用维迪西妥单抗（2.0mg/kg和2.5mg/kg）治疗的544例恶性肿瘤患者安全性进行汇总分析，数据来自试验C001(N=15)、C002(N=46)、C003(N=97)、C005(N=43)、C006(N=152)、C008(N=127)、C009(N=64) 。涵盖肿瘤类型包括胃癌（N=164）、乳腺癌（N=264）、尿路上皮癌（N=111）以及其他实体瘤（N=5）。该汇总人群中位治疗时间为18.86周 (范围10.29-31.50周)。32.4%的患者接受本品治疗≥6个月，10.8%的患者接受本品治疗≥12个月。
接受本品治疗的544例患者最常见的不良反应（发生率≥30%）为转氨酶升高（60.5%）、白细胞计数降低（52.6%）、中性粒细胞计数降低（49.3%）、感觉减退（47.1%）、虚弱（43.8%）、脱发（43.2%）、恶心（35.3%）。最常见的3级及以上不良反应（发生率≥5%）为中性粒细胞计数降低（16.5%）、白细胞计数降低（9.2%）、感觉减退（8.3%）、γ-谷氨酰转移酶升高（6.8%）和虚弱（5.1%）。11.4%的患者在注射用维迪西妥单抗单药治疗后报告了严重不良反应，最常见的严重不良反应（≥1%）为中性粒细胞计数降低（1.7%）、肝功能异常（1.5%）、虚弱（1.3%）、肠梗阻（1.1%）、感觉减退（1.3%）。导致停药的最常见不良反应为感觉减退（6.1%）和周围神经病（2.2%）；导致剂量减少的最常见不良反应为感觉减退（7.2%）和中性粒细胞计数降低（4.0%）；导致暂停用药的最常见不良反应为中性粒细胞计数降低（10.3%）和感觉减退（6.6%）。

不良反应汇总表
表3列出了注射用维迪西妥单抗在临床试验中观察到的不良反应。下文按MedDRA系统器官分类（SOC）和发生频率分别列举。发生频率定义如下：十分常见（≥10%），常见（≥1% - <10%），偶见（≥0.1% - <1%），罕见（≥0.01% - <0.1%），十分罕见（<0.01%）。在每个频率组中，不良反应按首选术语发生率从高到低排列。

表3 接受注射用维迪西妥单抗治疗患者报告的不良反应列表

	单药治疗（N=544）
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	白细胞计数降低，中性粒细胞计数降低[a]，贫血[b]，血小板计数降低
常见	淋巴细胞计数降低
偶见	骨髓抑制，发热性中性粒细胞减少症
各类神经系统疾病	
十分常见	感觉减退
常见	周围神经病[c]，神经毒性，头晕，头痛
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发，瘙痒，皮疹[d]
常见	色素沉着障碍
偶见	皮肤疼痛，皮肤干燥
胃肠系统疾病	
十分常见	恶心，呕吐[e]，便秘，腹痛[f]
常见	腹泻，腹胀[g]，腹部不适，消化不良，胃食管反流病，肠梗阻，胃肠疾病，口干
偶见	口腔溃疡
代谢及营养类疾病	
十分常见	食欲减退[h]，高脂血症[i]，高血糖症[j]
常见	低蛋白血症[k]，高尿酸血症[l]，低钾血症，低钠血症，低氯血症[m]，低钙血症，低镁血症[n]，低磷血症
偶见	高钙血症
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	虚弱，发热[o]
常见	疼痛，外周水肿，胸部不适，流感样疾病，外周肿胀，肿胀
偶见	输液部位渗出
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
十分常见	肢体疼痛
常见	关节痛，骨骼肌肉疼痛[p]，背痛，肌无力
肾脏及泌尿系统疾病	
十分常见	蛋白尿[q]
心脏器官疾病	
常见	心律失常[r]，心悸
精神病类	
常见	失眠
肝胆系统疾病	
常见	肝功能异常，肝脂肪变性
血管与淋巴管类疾病	
常见	高血压
各类损伤、中毒及操作并发症	
常见	输液相关反应
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
常见	咳嗽
偶见	呃逆
免疫系统疾病	
常见	超敏反应[s]
眼器官疾病	
常见	视物模糊
偶见	流泪增加
感染及侵染类疾病	
偶见	结膜炎
耳及迷路类疾病	
偶见	耳鸣
各类检查*	
十分常见	转氨酶升高[t]，体重降低，γ-谷氨酰转移酶升高，血胆红素升高[u]，血乳酸脱氢酶升高，血碱性磷酸酶升高
常见	α-羟丁酸脱氢酶升高，血肌酸磷酸激酶升高，脂蛋白异常[v]，血肌酐升高，胆汁酸增多，心率升高

以下术语代表描述某种疾病或症状体征的一组相关事件，而不是单一事件：
a. 中性粒细胞计数降低(中性粒细胞计数降低, 中性粒细胞百分比降低)
b. 贫血(贫血, 血红蛋白降低, 红细胞计数下降)
c. 周围神经病(周围神经病, 外周感觉神经病, 外周运动神经病, 末梢神经病损, 外周神经损伤)
d. 皮疹(皮疹, 药疹, 瘙痒性皮疹, 过敏性皮炎)
e. 呕吐(呕吐, 干呕)
f. 腹痛(腹痛, 上腹痛)
g. 腹胀(腹胀, 肠胃气胀)
h. 食欲减退(食欲减退, 摄食量减少)
i. 高脂血症(高脂血症, 高甘油三酯血症, 血甘油三酯升高, 高胆固醇血症, 血胆固醇升高)
j. 高血糖症(高血糖症, 血葡萄糖升高, 糖化血清蛋白增高)
k. 低蛋白血症(低蛋白血症, 低白蛋白血症, 血白蛋白降低)
l. 高尿酸血症(高尿酸血症, 血尿酸升高)
m. 低氯血症(低氯血症, 血氯化物降低)
n. 低镁血症(低镁血症, 血镁降低)
o. 发热(发热, 寒战)
p. 骨骼肌肉疼痛(骨骼肌肉疼痛, 肌痛, 胸部肌肉骨骼疼痛)
q. 蛋白尿(蛋白尿, 尿蛋白检出)
r. 心律失常(心动过速, 室性心律失常, 窦性心动过速, 室性期外收缩)
s. 超敏反应(超敏反应, 药物性超敏反应)
t. 转氨酶升高(转氨酶升高, 天门冬氨酸氨基转移酶升高, 丙氨酸氨基转移酶升高)
u. 血胆红素升高(血胆红素升高, 结合胆红素升高, 血非结合胆红素升高)
v. 脂蛋白异常(高密度脂蛋白降低, 低密度脂蛋白升高, 载脂蛋白 B 升高)
*. 各类检查SOC中以下血液学检查值异常反映在血液及淋巴系统疾病SOC项下：白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低。

特定不良反应描述
以下不良反应的数据基于在临床研究中接受过2种剂量（2.0mg/kg Q2W及2.5mg/kg Q2W）注射用维迪西妥单抗治疗的患者（N=544）。针对这些不良反应的处理指南详见【注意事项】。

血液学异常
在临床研究中，52.6%的患者发生白细胞计数降低，其中8.6%为3级，0.6%为4级；49.3%的患者发生中性粒细胞计数降低，其中12.5%为3级，4.0%为4级；29.2%的患者出现贫血，其中2.9%为3级，0.2%为4级；16.0%的患者发生血小板计数降低，其中0.4%为3级，0.4%为4级。发生血液学异常不良反应患者中62.1%自行或经过治疗后可痊愈或缓解。血液学异常不良反应导致0.7%的患者永久停药，4.2%的患者剂量减少，14.2%的患者暂停用药。在临床研究中，血液学异常不良反应的中位发生时间在首次用药后的28天（范围2-751天），中位持续时间15天（范围1-388天）。

转氨酶升高
在临床研究中，本品治疗期间观察到转氨酶升高（包括天门冬氨酸氨基转移酶升高和丙氨酸氨基转移酶升高），发生率为60.5%，大多数为1-2级，3级发生率为2.2%，4级发生率为0.2%。发生转氨酶升高的患者中49.2%的患者自行或经过治疗后可痊愈或缓解。转氨酶升高不良反应导致2.0%的患者剂量减少，9.7%的患者暂停用药，无永久停药。在临床研究中，转氨酶升高不良反应的中位发生时间在首次用药后的28天（范围4-256天），中位持续时间21天（范围1-1824天）。

胃肠道反应
在临床研究中发生的胃肠道相关不良反应主要为：恶心35.3%（包括3级0.7%）、呕吐19.1%（包括3级0.6%）、便秘14.3%（包括3级0.2%）、腹痛11.2%（包括3级0.4%）。严重程度多数为1-2级，无4级或5级事件。发生胃肠道反应患者中，75.1%的患者自行或经过治疗后可痊愈或缓解。胃肠道反应导致1.3%的患者剂量减少，3.3%的患者暂停用药，无永久停药。在临床研究中，胃肠道反应的中位发生时间在首次用药后的70天（范围1-256天），中位持续时间5天（范围1-736天）。

周围神经病
在临床研究中，本品治疗期间观察到47.1%的患者报告感觉减退，其中8.3%为3级，无4级和5级病例；9.6%的患者报告周围神经病，其中2.0%为3级，无4级和5级病例。发生周围神经病不良反应患者中，11.5%的患者自行或经过治疗后可痊愈或缓解。周围神经病不良反应导致8.6%患者永久停药，9.7%的患者剂量减少，8.8%的患者暂停用药。开始使用本品治疗至周围神经病发生的中位时间为98天（范围：1-1301天），中位持续时间为112天（范围：1-1706天）。

输液相关反应
在临床研究中，本品治疗期间观察到2.0%的患者发生输液相关反应，1.8%的患者发生超敏反应，严重程度均为1-2级。输液相关反应/超敏反应（集合术语，包括潜在症状）中0.4%患者剂量减少，0.4%患者暂停用药，无永久停药。输液相关反应/超敏反应中位持续时间为1天（范围1-167天）。

免疫原性
所有治疗性蛋白药物均有发生免疫原性的可能。抗药物抗体（anti-drug antibody, ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。因此，应慎重比较不同产品的ADA发生率。
基于C001 CANCER 和C002 CANCER 二项临床研究，采用桥接式-电化学发光免疫分析法（Bridging-ECLIA）检测80例晚期实体瘤患者静脉给予注射用维迪西妥单抗（剂量范围0.5 mg/kg-3.0 mg/kg）前、后，血清中ADA的产生情况。本品给药前、后共19例患者呈现ADA阳性，总发生率为23.8%。在80例患者中有69例患者收集到给药后ADA数据，其中有3例患者基线ADA呈阳性，其余均为基线ADA阴性。在基线ADA阳性的患者中，1人给药后ADA为阴性；2人为给药后ADA一过性阳性。在基线ADA阴性的患者中，有11人（15.9%）为给药后ADA一过性阳性，4人（5.8%）为给药后ADA持续阳性。结果显示ADA持续阳性发生率较低，但由于现有数据有限，尚不能判断ADA的产生对本品药代、安全性及有效性的影响。

【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】
血液学异常
接受本品治疗的患者有血液学异常的病例报道，主要表现为白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低或贫血，可导致3级或4级血液学异常不良反应（详见【不良反应】）。接受本品治疗过程中少数患者可能会因血液学异常继发感染。
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。如果发生3级或4级血液学异常，可考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。并在治疗期间监测感染体征和症状，若发生严重的感染，应及时中断本品治疗并对症治疗。

转氨酶升高
接受本品治疗患者中可能发生转氨酶升高（包括天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高），有3级或4级的转氨酶升高的病例报道（详见【不良反应】）。
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，应当根据其严重程度进行剂量调整，并给予对症治疗。具体剂量调整方法参考【用法用量】章节。

周围神经病
接受本品治疗的患者有周围神经病的病例报道，主要为外周感觉神经病，临床常表现为感觉减退（麻木），部位多见于手、足（详见【不良反应】）。
治疗期间应当监测患者是否有新发或加重的周围神经病症状和体征。若发生2级或者3级新发或加重的周围神经病，考虑暂停给药、降低剂量或终止本品治疗，并给予对症治疗。具体剂量调整方案参考【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。

输液相关反应
尚未在因输液相关反应或超敏反应而终止本品治疗的患者中进行研究；因此，不建议此类患者接受本品治疗。
输液相关反应、超敏反应可表现为以下一种或多种症状：潮红、寒战、发热、呼吸困难、低血压、哮鸣、支气管痉挛、心动过速等。
接受本品治疗的患者中可能会发生输液相关反应。在给药前，应询问患者相关病史、既往过敏性疾病、特异性过敏体质及合并治疗，来评估患者发生输液相关反应及超敏反应的风险。用药期间应密切监测患者，尤其是输液期间和输液后1小时。使用本品时，需确保已配备治疗此类反应的药物和抢救设备，保证患者能够得到及时和适当治疗。
如果发生输液相关反应，应立即中断输液，并采取适当的治疗。如果发生3级及以上输液相关反应、特别是危及生命的输液相关反应，则应永久终止本品治疗。
如果发生速发过敏反应，则应立即并永久终止使用本品，并进行适当的治疗。

生殖毒性
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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
避孕措施
建议有生育能力的女性或男性患者的配偶在本品开始治疗前进行妊娠试验（可选）。在使用本品治疗期间以及末次给药后至少180天内，有生育能力的女性或男性患者的配偶应采取有效的避孕措施；有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后至少180天内采取有效避孕措施。

孕妇
尚无妊娠女性使用本品的临床数据。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。
根据药效学作用机制，本品小分子部分为微管抑制剂MMAE，可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

生育力
尚无本品对人类生育力影响的相关临床数据。
本品未进行非临床生育力研究，本品小分子部分为微管抑制剂MMAE，可能具有致畸性和潜在胚胎毒性。参见【药理毒理】。

哺乳期妇女
尚未明确本品及其代谢产物是否经人乳汁分泌。无法排除对母乳喂养的婴儿造成影响。建议在使用本品的过程中停止母乳喂养或应在充分评估药物对哺乳期妇女的重要性后，决定是否停止哺乳或停止用药。

【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544例接受本品治疗的患者中，107人（19.7%）≥65岁。群体药代动力学分析表明年龄对维迪西妥单抗的药代动力学无影响（参见【临床药理学】）

【药物相互作用】
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MMAE的潜在的药物-药物间相

410mm
330mm

互作用，下文将介绍另一种用同一种细胞毒素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：

细胞色素P450 3A4酶强效抑制剂：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MMAE及结合抗体暴露量的影响与该 ADC 药物相同。

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MMAE及结合抗体暴露量的影响与该 ADC 药物相同。

注射用维迪西妥单抗对其他药物的影响：

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。

【药物过量】

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。

【临床试验】

乳腺癌：C006研究

C006研究是一项随机、对照、多中心III期临床研究，评价注射用维迪西妥单抗治疗HER2阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者的有效性和安全性。入组患者经组织学和/或细胞学确诊的浸润性乳腺癌，同时影像学提示存在肝转移证据，经中心实验室确认HER2表达阳性（HER2免疫组织化学检查结果为3+或FISH+），既往接受过曲妥珠单抗或其生物类似物和紫杉类药物治疗。除外脑转移和/或癌性脑膜炎、以及严重的、无法控制的其他伴随疾病的患者。

符合入组标准的患者以1:1比例随机接受注射用维迪西妥单抗或拉帕替尼联合卡培他滨治疗。注射用维迪西妥单抗 2.0 mg/kg，静脉滴注，每2周一次。甲苯磺酸拉帕替尼片：1250 mg，每天口服一次，21天为1周期。卡培他滨片：2000 mg/m2/天，分2次口服，间隔约12小时，连服14天休息7天，21天为1周期。根据晚期疾病既往接受的化疗线数和是否合并肺转移对随机化进行分层。治疗直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡、或撤回知情同意。肿瘤影像学评估依据RECIST v1.1进行，筛选期影像学评估作为基线，随机后每6周（±7天）评估一次。

主要终点为独立疗效评价委员会（IRC）评估的PFS，次要终点包括研究者评估的无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）等。

研究共入组104例患者，注射用维迪西妥单抗组53例，拉帕替尼联合卡培他滨组51例。治疗组之间的人口统计学特征和基线疾病特征相似：患者全部为女性，中位年龄53.0岁（范围：29-68岁），58.7%患者美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分为1分，56.7%患者激素受体状态阳性，38.5%患者合并肺转移，88.5%患者既往接受的化疗线数≤1。

截至2023年12月31日，基于IRC根据RECIST v 1.1评估，与拉帕替尼联合卡培他滨相比，注射用维迪西妥单抗降低了43.9%的疾病进展或死亡风险（HR=0.561,95.48% CI：0.347,0.906），P =0.0143。同时显示注射用维迪西妥单抗相较于拉帕替尼联合卡培他滨的OS获益，HR=0.563（95%CI：0.246, 1.289）。亚组分析及其他疗效终点结果均提示注射用维迪西妥单抗组的疗效优势。

表4：C006研究的主要疗效结果

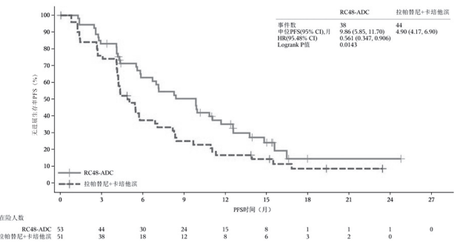
	注射用维迪西妥单抗组 (N=53)	拉帕替尼联合卡培他滨组 (N=51)
IRC评估的无进展生存期（PFS）		
事件数n（%）	38 (71.7)	44 (86.3)
中位数（月）(95%CI)	9.86 (5.85, 11.70)	4.90 (4.17, 6.90)
风险比*（95.48% CI）	0.561 (0.347, 0.906)	
P值#	0.0143	
总生存期（OS）		
事件数n（%）	10 (18.9)	15 (29.4)
中位数，月（95%CI）	NE (21.45，NE)	25.92 (20.67，NE)
风险比*（95%CI）	0.563 (0.246,1.289)	
P值#	0.1686	
IRC评估的缓解持续时间（DOR）		
事件数n（%）	31 (58.5)	28 (54.9)
中位数，月（95%CI）	11.20 (5.78，14.39)	6.97 (4.14，9.69)

NE：未达到。

*：采用分层Cox比例风险模型估算风险比。

#：基于分层对数秩检验。

图1 IRC基于RECIST v 1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）的Kaplan-Meier曲线



尿路上皮癌

C005研究

C005研究是一项在既往接受至少一线系统化疗后出现疾病进展或不能耐受的HER2过表达（定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+）、局部晚期或转移性尿路上皮癌（包括膀胱、输尿管、肾盂及尿道来源）患者中开展的开放性、多中心、单臂II期临床试验。入组患者均为中心实验室确认的HER2过表达的无法手术切除的局部进展或转移性尿路上皮癌，ECOG评分0-2，既往未接受过同类型ADC产品治疗；除外癌性脑膜炎、严重心脏疾病、未稳定的脑转移患者以及有严重的、无法控制的其他伴随疾病的患者。

共计43例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗2.0 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。入组人群中76.7 %患者为男性，中位年龄64.0岁（范围：45-75岁），51.2%患者有肺转移，46.5%患者有肝转移，30.2%患者肝肺同时转移；95.3%患者既往接受过含铂治疗，包括顺铂、卡铂等，32.6%患者既往接受过2线及以上治疗，18.6%患者既往接受过PD-1/PD-L1治疗；美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分大部分为1分（28例，65.1%），HER2免疫组化检查（IHC，中心实验室检测结果）结果为2+和3+的患者分别为26例（60.5%）和17例（39.5%）。

表5 经IRC评价的疗效结果（RECIST1.1）（ITT集）

	注射用维迪西妥单抗(N=43)
客观缓解率（ORR）n (%) (95% CI)	22 (51.2) (35.5, 66.7)
最佳疗效评价（BOR）n (%)：	
完全缓解 (CR)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	22 (51.2)
疾病稳定 (SD)	17 (39.5)
疾病进展 (PD)	3 (7.0)
无法评估 (NE)	1 (2.3)
疾病控制率（DCR）n (%) (95% CI)	39 (90.7) (77.9, 97.4)
中位缓解持续时间（月）(95% CI)	7.0 (4.7, 12.4)
无进展生存期（PFS）	
事件数，n (%)	33 (76.7)
中位数（月）(95% CI)	6.9 (5.4, 9.0)
6个月的PFS率(%) (95% CI)	56.7 (40.4, 70.2)
总生存期（OS）	
事件数，n (%)	25 (58.1)
中位总生存时间（月）(95% CI)	13.9 (9.1, NE)
6个月的OS率(%) (95% CI)	83.7 (68.9, 91.9)
12个月的OS率(%) (95% CI)	55.8 (39.8, 69.1)

IRC：独立疗效评价委员会。

亚组人群分析（IRC评估）

按照基线时HER2表达水平分析：

中心实验室采用免疫组化检查（IHC）对入组受试者基线时的肿瘤组织标本进行HER2表达的分析，结果为2+和3+的患者分别为26例（60.5%）和17例（39.5%）。HER2 IHC 2+ IRC评价的ORR为46.2%（95% 置信区间：26.6%，66.6%）, HER2 IHC 3+ IRC评价的ORR为58.8%（95% 置信区间：32.9%，81.6%）。

C009研究

C009研究是一项在既往至少接受过铂类、吉西他滨及紫杉类药物治疗失败且HER2过表达（定义为HER2免疫组织化学检查结果为2+或3+），局部晚期或转移性尿路上皮癌（包括膀胱、输尿管、肾盂及尿道来源）患者中开展的开放性、多中心、单臂II期临床试验。入组患者均为中心实验室确认的HER2过表达的无法手术切除的局部进展或转移性尿路上皮癌，ECOG评分0-1，既往未接受过同类型ADC产品治疗；除外癌性脑膜炎、未稳定的脑转移患者、严重心脏疾病、以及有严重的、无法控制的其他伴随疾病的患者。

共计64例患者入组并接受注射用维迪西妥单抗2.0 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。入组人群中73.4%患者为男性，中位年龄62.5岁（范围：40-79岁），48.4%患者有肺转移，43.8%患者有肝转移，20.3%患者肝肺同时转移；100%患者既往接受过含铂治疗，包括顺铂、卡铂等，85.9%患者既往接受过2线及以上治疗，29.7%患者既往接受过PD-1/PD-L1治疗；ECOG评分大部分为1分（38例，59.4%），HER2免疫组化检查（IHC，中心实验室检测结果）结果为2+和3+的患者分别为41例（64.1%）和23例（35.9%）。

表6 经IRC评价的疗效结果（RECIST1.1）（FAS集）

	注射用维迪西妥单抗(N=64)
客观缓解率（ORR）n (%) (95% CI)	32 (50.0) (37.2, 62.8)
最佳疗效评价（BOR）n (%)：	
完全缓解 (CR)	1(1.6)
部分缓解 (PR)	31 (48.4)
疾病稳定 (SD)≥6周	17 (26.6)
疾病进展 (PD)	13 (20.3)
无法评估 (NE)	2 (3.1)
疾病控制率（DCR）n (%) (95% CI)	49 (76.6) (64.3, 86.2)
中位缓解持续时间（DOR）（月）(95% CI)	8.3 (4.3, 12.0)
无进展生存期（PFS）	
事件数，n (%)	53 (82.8)
中位数（月）(95% CI)	5.3 (4.0, 7.1)
6个月的PFS率(%) (95% CI)	44.0 (31.4, 55.8)
总生存期（OS）	
事件数，n (%)	39 (60.9)
中位总生存时间（月）(95% CI)	14.2 (8.7, 19.2)
6个月的OS率(%) (95% CI)	84.1 (72.5, 91.1)
12个月的OS率(%) (95% CI)	53.2 (40.0, 64.7)
18个月的OS率(%) (95% CI)	38.4(25.5,51.2)

IRC：独立疗效评价委员会。

亚组人群分析（IRC评估）

按照基线时HER2表达水平分析：

中心实验室采用免疫组化检查（IHC）对入组受试者基线时的肿瘤组织标本进行HER2表达的分析，结果为2+和3+的患者分别为41例（64.1%）和23例（35.9%）。HER2 IHC 2+ IRC评价的ORR为43.9 %（95% 置信区间：28.5%，60.3%），HER2 IHC 3+ IRC评价的ORR为60.9%（95% 置信区间：38.5%，80.3%）。

胃癌（包括胃食管结合部腺癌）：C008研究

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（包括胃食管结合部腺癌）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（PFS）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）、肿瘤进展时间（TTP）、疾病控制率（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2.5mg/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）。

表7 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：

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：

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%）。

表8 经IRC评价的关键亚组人群疗效结果（FAS集）

	注射用维迪西妥单抗(N=127)			
	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

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子与微管抑制剂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，连接子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。

毒理研究

遗传毒性：

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。

生殖毒性：

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≥6mg/kg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：

尚未进行维迪西妥单抗或MMAE的致癌性研究。

【临床药理】

药代动力学

通过以局部晚期或转移性胃癌为主的实体瘤患者的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（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的结合抗体、总抗体和MMAE。静脉滴注给药后，在0.5-2.5 mg/kg剂量范围内，结合抗体和MMAE的暴露量随剂量增加而增加，暴露量与剂量基本呈线性关系。在另一项乳腺癌患者的临床研究（C003 CANCER研究）显示，HER2阳性乳腺癌患者每两周一次静脉滴注2.0 mg/kg后，结合抗体和MMAE的稳态平均C_{max}分别为35.88 μg/mL和5.1 ng/mL，稳态平均$AUC_{0\infty}$分别为821.28μg •h/mL和472.57ng •h/mL。本品的药代动力学结果汇总如下。

吸收

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时达峰，而血清中MMAE的浓度在滴注结束后约2天达峰。结合抗体、总抗体和MMAE的峰浓度呈剂量依赖性。

分布

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

代谢

在临床研究中，血清中MMAE暴露量一直处于较低水平。MMAE是细胞色素P450 3A4的底物，也可能是细胞色素P450 2D6的底物。体外研究数据表明，MMAE主要经细胞色素P450 3A4/5代谢。

消除

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±0.16ml/h/kg，半衰期分别为33.07±11.66 h和45.69±17.62 h；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抗体的蓄积。同时，多次给药后也未见血清中MMAE的蓄积。

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MMAE的药代动力学特征无影响。体重对结合抗体和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）。

特殊人群

儿童患者

尚未在儿童或青少年中进行本品的药代动力学研究。

老年患者

群体药代动力学分析显示年龄（26-75岁）对本品的药代动力学无影响。

肾功能不全患者

本品未进行专门的肾功能不全患者药代动力学研究。基于包括轻度（肌酐清除率[CLcr]≥60 且<90 mL/min）或中度（CLcr≥30且<60 mL/min）（依据Cockcroft-Gault估算）肾功能不全患者的群体药代动力学分析，与正常肾功能（CLcr≥90mL/min）相比，轻度或中度肾功能不全患者体内的结合抗体或MMAE的暴露量未见明显差异。

肝功能不全患者

本品未进行专门的肝功能不全患者药代动力学研究。基于群体药代动力学分析，与肝功能正常患者相比，轻度肝功能不全（基于NCI肝损分级标准）患者的结合抗体稳态暴露无明显差异，而MMAE的稳态暴露略有升高趋势，但仍在已上市vc-MMAE类ADC的MMAE一般暴露范围内。

遗传药理学

本品未进行遗传药理学研究。

【贮藏】

于2~8°C避光保存和运输。

【包装】

采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶装，1支/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

YBS00632023

【批准文号】

国药准字S20210017

【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。