

抗体偶联药物门诊化疗超说明书用药分析及循证评价[△]

隋月*, 黎苏, 李雨[#](辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042)

中图分类号 R979.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1232-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.018



摘要 目的:了解某院门诊化疗中抗体偶联药物(ADC)的使用情况,为临床合理用药提供参考依据。方法:选取2023—2024年该院门诊化疗期间使用过戈沙妥珠单抗、维泊妥珠单抗、德曲妥珠单抗、维布妥昔单抗、维迪西妥单抗、恩美曲妥珠单抗的患者,对患者信息、用药情况进行回顾性分析,参考药品说明书、数据库等,对合理用药情况进行统计和评价。结果:共纳入82例患者,其中使用戈沙妥珠单抗的患者有6例,使用维泊妥珠单抗的患者有10例,使用恩美曲妥珠单抗的患者有26例,使用维布妥昔单抗的患者有2例,使用德曲妥珠单抗的患者有24例,使用维迪西妥单抗的患者有14例。上述6种ADC中,恩美曲妥珠单抗、维布妥昔单抗无超说明书用药现象;其余4种ADC存在超说明书用药情况,戈沙妥珠单抗的超说明书用药发生率为16.7%(1/6),维泊妥珠单抗的超说明书用药发生率为10.0%(1/10),德曲妥珠单抗的超说明书用药发生率为8.3%(2/24),维迪西妥单抗的超说明书用药发生率为35.7%(5/14)。其中,德曲妥珠单抗治疗直肠癌、胆管癌的证据级别为高级,推荐使用;其他超说明书用药的证据级别多数为低级,应用时需要特别谨慎,且期待进一步的研究证据。结论:临床存在ADC超说明书用药现象,均有一定的循证证据,但存在某些低级别证据的超说明书用药情况。应加强ADC在门诊化疗中的应用管理,特别是超说明书用药的监管规范,确保患者用药安全。

关键词 抗体偶联药物; 门诊化疗; 超说明书用药; 循证评价

Analysis and Evidence-Based Evaluation of Off-Label Use of Antibody-drug Conjugates in Outpatient Chemotherapy[△]

SUI Yue, LI Su, LI Yu (Dept. of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the use of antibody-drug conjugates (ADC) in outpatient chemotherapy at a certain hospital, and to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** Retrospective analysis was conducted on the medication of outpatients who received chemotherapy with sacituzumab govitecan, polatuzumab vedotin, trastuzumab deruxtecan, brentuximab vedotin, disitamab vedotin, and trastuzumab emtansine in the hospital from 2023 to 2024. Retrospective analysis was conducted on the patients' information and medication. Reference was made to the drug instructions and databases, and the medication rationality was statistically evaluated. **RESULTS:** A total of 82 patients were included, including 6 patients received sacituzumab govitecan, 10 patients received polatuzumab vedotin, 26 patients received trastuzumab emtansine, 2 patients received brentuximab vedotin, 24 patients received trastuzumab deruxtecan, and 14 patients received disitamab vedotin. Among the six ADC, trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin had no off-label use, while the other four ADC had off-label use. The off-label use rates were 16.7% (1/6) for sacituzumab govitecan, 10.0% (1/10) for polatuzumab vedotin, 8.3% (2/24) for trastuzumab deruxtecan, and 35.7% (5/14) for disitamab vedotin. The evidence level for trastuzumab deruxtecan in the treatment of rectal cancer and cholangiocarcinoma was high, and it was recommended for use. The level of evidence for off-label use of other drugs was mostly low and required special caution, and further research evidence was expected. **CONCLUSIONS:** The phenomenon of off-label use of ADC in clinical practice has some evidence, but there are some low-level evidence of off-label use of ADC. It is necessary to strengthen the management of ADC in outpatient chemotherapy, especially the supervision and regulation of off-label drug use, so as to ensure the safety of drug use in patients.

KEYWORDS Antibody-drug conjugates; Outpatient chemotherapy; Off-label drug use; Evidence-based evaluation

[△] 基金项目:辽宁省科技计划联合计划项目(No. 2024-MSLH-273)

* 副主任药师。研究方向:医院药学及静脉用药调配。E-mail:suiyue629@163.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:静脉用药调配及临床药学。E-mail:rain198710@163.com

目前,随着日益增长的恶性肿瘤患病率以及治疗需求,门诊化疗模式已成为满足肿瘤患者化疗需求、优化医疗资源的一种重要诊疗模式^[1]。病情平稳的肿瘤患者无需办理住院,在门诊就可完成治疗需求,这样既简化了工作流程,减少了医护工作量,解决了床位周转率低等问题,也符合医保门诊统筹的新政策。但多数肿瘤患者病情复杂多变,治疗过程中出现的用药风险相对较高,门诊化疗模式对医院工作质量和合理用药水平提出了更高要求^[2]。抗体偶联药物(antibody-drug conjugates,ADC)是一种由特异性靶向肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体通过连接器链接小分子细胞毒性载荷而组成的新型抗肿瘤药物。ADC进入体内后,先与肿瘤细胞表面的目标抗原受体结合,进而形成ADC-抗原复合物,并通过受体介导的胞吞作用进入细胞内,通过溶酶体降解,在胞内释放小分子毒素,从而发挥细胞毒性,通过与DNA小沟或微管蛋白结合,抑制肿瘤细胞DNA复制或阻滞细胞周期,而后诱导肿瘤细胞死亡,其兼具了传统小分子化疗的强大杀伤效应与抗体药物的肿瘤靶向性^[3]。合理使用ADC并对其进行用药评价和质量监控,对门

诊化疗患者的用药安全非常重要。本研究结合我院实际情况,对现有的6种ADC(戈沙妥珠单抗、维泊妥珠单抗、德曲妥珠单抗、维布妥昔单抗、维迪西妥单抗、恩美曲妥珠单抗)在门诊的使用情况进行分析,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统,统计2023—2024年我院含有戈沙妥珠单抗、维泊妥珠单抗、德曲妥珠单抗、维布妥昔单抗、维迪西妥单抗、恩美曲妥珠单抗的门诊患者处方,排除标准诊断不明确病例。

1.2 方法

1.2.1 数据统计:利用Excel软件逐项登记不同药物处方中的疾病诊断、用法用量、年龄、给药频率等信息,由2名药师分别进行信息录入与核对。统计6种ADC的使用情况,依据药品说明书标注的适应证范围(见表1),逐项比对收集到的ADC处方信息,并登记ADC超说明书用药情况。我院上述6种药品均仅由单一生产厂家供应。

表1 6种ADC的药品说明书基本情况

药品名称	适应证	用法用量
戈沙妥珠单抗 ^[4]	单药适用于既往至少接受过2种系统治疗(其中至少1种治疗针对转移性疾病)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者的治疗	推荐剂量为10 mg/kg,每21 d为1个治疗周期,在第1日和第8日静脉输注
维泊妥珠单抗 ^[5]	①联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松适用于治疗既往未经治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤成人患者;②联合苯达莫汀和利妥昔单抗适用于不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤成人患者	推荐剂量为1.8 mg/kg,静脉输注给药,每3周给药1次
恩美曲妥珠单抗 ^[6]	①单药适用于接受紫杉类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的人表皮生长因子受体2(HER2)阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗;②单药适用于接受了紫杉烷类和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性、不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者	推荐剂量为3.6 mg/kg,静脉输注给药,每3周给药1次
维布妥昔单抗 ^[7]	①适用于治疗以下CD30阳性淋巴瘤成人患者:复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤;复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤。②既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或蕈样真菌病	推荐剂量为1.8 mg/kg,30 min以上静脉输注给药,每3周给药1次
德曲妥珠单抗 ^[8]	①单药适用于治疗既往接受过1种或1种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者;②用于治疗既往接受过2种或2种以上治疗方案的局部晚期或转移性HER2阳性成人胃或胃食管结合部腺癌患者;③用于治疗存在HER2激活突变且既往接受过至少1种系统治疗的不可切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者	推荐剂量为5.4 mg/kg,静脉输注给药,每3周给药1次
维迪西妥单抗 ^[9]	①用于治疗既往接受过含铂化疗且HER2过表达[免疫组化(IHC)2+或3+]的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者;②适用于至少接受过2个系统化疗的HER2过表达(IHC 2+或3+)局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)的患者	胃癌和尿路上皮癌患者给药剂量分别为2.5和2.0 mg/kg,每2周给药1次,静脉滴注,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性

1.2.2 超说明书用药合理性的判断标准:查阅国家药监局、美国食品药品监督管理局(FDA)发布的药品说明书,检索相关数据库如Micromedex、PubMed、中国知网等,收集相关文献,对判定为超适应证使用ADC的处方进行循证医学证据收集。根据Thomson分级系统标准判断证据类别和推荐等级,根据美国

国家综合癌症网络(NCCN)指南和中国临床肿瘤学会(CSCO)指南建立新型抗肿瘤药物超说明书用药评价标准,并结合《超说明书用药循证评价规范》(2021年)等,根据需求制定ADC超说明书用药评价标准(见表2),对超说明书使用ADC的处方合理性进行分析。

表2 ADC超说明书用药评价标准

有效性等级	评价标准	证据级别	评价结果
Class I(治疗有效)	①美国FDA批准药品说明书的适应证;②Micromedex数据库Thomson分级系统推荐等级为I级;③NCCN指南推荐等级为I级及CSCO指南1A、1B类证据	高级	推荐使用
Class IIa(证据支持有效)	①Micromedex数据库Thomson分级系统推荐等级为IIa级。②NCCN指南推荐等级为2A、2B级及CSCO指南2A、2B类证据;国内外权威医药学者作载的超说明书用药。③随机对照试验(RCT)的Meta分析;设计良好的RCT	中级	大多数情况推荐使用
Class IIb(有效性具有争议)	①Micromedex数据库Thomson分级系统推荐等级为IIb级;②NCCN指南推荐等级为3级及CSCO指南3类证据;③非随机研究,队列研究单臂试验;④专家意见或共识、个案报道或系列案例	低级	某些情况下推荐使用
Class III(治疗无效)	无相关文献报道	无证据	不建议使用

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入患者82例患者,306次用药情况;患者年龄为16~83岁;女性患者占84.1%(69例),男性患者占15.9%(13例)。其中,使用戈沙妥珠单抗的患者有6例,使用维泊妥珠单抗的患者有10例,使用恩美曲妥珠单抗的患者有26例,使用维布妥昔

单抗的患者有2例,使用德曲妥珠单抗的患者有24例,使用维迪西妥单抗的患者有14例。使用ADC患者的临床诊断见表3。

2.2 6种ADC超说明书用药分析

经过与表1中6种ADC药品说明书标注的适应证及用法用量进行比较统计,所有药品均未发现剂量和疗程超说明书用药类型。6种ADC中,并未发现维布妥昔单抗、恩美曲妥珠

表 3 使用 ADC 患者的临床诊断

药品名称	临床诊断	病例数
戈沙妥珠单抗	乳腺癌	5
	胃窦恶性肿瘤	1
维泊妥珠单抗	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (非霍奇金淋巴瘤)	9
	滤泡性淋巴瘤	1
恩美曲妥珠单抗	乳腺癌	26
维布妥昔单抗	(经典型)霍奇金淋巴瘤	2
德曲妥珠单抗	乳腺癌	19
	肺癌	3
	直肠癌	1
	胆管癌	1
维迪西妥单抗	乳腺癌	2
	输尿管、膀胱、肾盂恶性肿瘤	8
	胃癌	1
	卵巢癌	2
	子宫内膜癌	1

表 4 ADC 超说明书用药的主要证据类型及证据等级

药品名称	临床诊断	证据来源	证据等级	评价结果
戈沙妥珠单抗	胃窦癌	非随机、开放标签 I / II 期临床试验 (NCT01631552)	低级	某些情况下推荐使用
维泊妥珠单抗	滤泡性淋巴瘤	①多中心、单臂 I b / II 期 G029365 研究 (NCT02600897); ② I b / II 期试验 (NCT02600897)	低级	某些情况下推荐使用
德曲妥珠单抗	直肠癌	①美国 FDA 批准; ②Micromedex 分级: 有效性为 II a 级, 证据等级为 II b 级, 推荐等级为 B 级; ③多中心、随机、两阶段、双臂、II 期 DESTINY-CRC02 研究 (NCT04744831)	高级	推荐使用
	胆管癌	①美国 FDA 批准; ②Micromedex 分级: 有效性为 II a 级, 证据等级为 II b 级, 推荐等级为 B 级; ③开放标签、单臂、多中心 II 期研究 (JRCT2091220423, JMA-ILA00423); ④DESTINY-PanTumor02 II 期试验 (NCT04482309)	高级	推荐使用
维迪西妥单抗	乳腺癌	①开放标签、平行对照、多中心 III 期临床研究 (RC48-C006, NCT03500380); ② I / I b 期临床研究 (C001 CANCER, C003 CANCER)	中级	大多数情况推荐使用
	子宫内膜癌、卵巢癌	①《妇科恶性肿瘤抗体偶联药物临床应用指南 (2024 年版)》2B 级推荐; ② II 期 PRaG3.0 临床研究 (NCT05115500)	低级	某些情况下推荐使用

3 讨论

3.1 超说明书用药分析

3.1.1 戈沙妥珠单抗: 戈沙妥珠单抗由靶向滋养层细胞表面抗原-2 (Trop-2) 的人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗体与伊立替康的代谢活性产物 SN-38 经连接子链接而成, 其中伊立替康为拓扑异构酶 I 抑制剂。Trop-2 在多种恶性肿瘤中过度表达, Trop-2 表达会促进肿瘤发展和转移, 并降低患者生存率, 胃癌中显示出较高的 Trop-2 阳性率^[10]。戈沙妥珠单抗在胃癌动物模型中显示出显著的抗肿瘤效果, 目前的 I / II 期临床试验 (NCT01631552) 证实了戈沙妥珠单抗在表达 Trop-2 的恶性肿瘤 (包括胃癌和胰腺癌) 患者中的抗癌活性^[11]。当前, 一项单臂、非随机、开放标签、多中心的戈沙妥珠单抗治疗晚期食管胃腺癌的 Ib/II 期试验 (SAGA) 正在进行, 旨在评估戈沙妥珠单抗在晚期食管胃腺癌患者中的安全性和疗效^[12]。期待该研究结果能够给患者提供更多治疗选择。戈沙妥珠单抗当前的临床试验结果无法提供足够的有效证据, 仍需进一步研究验证。

3.1.2 维泊妥珠单抗: 滤泡性淋巴瘤是常见的惰性非霍奇金淋巴瘤类型, 占有非霍奇金淋巴瘤的 20%^[13-14]。尽管在治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤方面取得了进展, 但仍有大量患者因疾病进展或治疗相关毒性而死亡, 因此, 需要新的治疗选择。维泊妥珠单抗是由具有高细胞毒性的单甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 偶联到抗 CD79b 抗体的 ADC。一项 I b / II 期 G029365 研究 (NCT02257567) 评估了维泊妥珠单抗、苯达莫司汀、利妥昔单抗联合应用 (Pola-BR) 对比苯达莫司汀、利妥昔单

单抗存在超说明书用药问题。其余 4 种 ADC 存在超说明书用药情况, 戈沙妥珠单抗的超说明书用药发生率为 16.7% (1/6), 维泊妥珠单抗的超说明书用药发生率为 10.0% (1/10), 德曲妥珠单抗的超说明书用药发生率为 8.3% (2/24), 维迪西妥单抗的超说明书用药发生率为 35.7% (5/14)。

2.3 超说明书用药循证评价

对上述超说明书使用 ADC 的处方进行循证医学证据的收集, 戈沙妥珠单抗、维迪西妥单抗、维泊妥珠单抗超说明书用药情况未在 Micromedex 中检索到。综合调查结果显示, 戈沙妥珠单抗治疗胃癌、维泊妥珠单抗治疗滤泡性淋巴瘤、维迪西妥单抗治疗卵巢癌和子宫内膜癌的证据等级低; 维迪西妥单抗治疗乳腺癌的证据等级为中级; 德曲妥珠单抗治疗直肠癌和胆管癌的证据等级为高级, 推荐使用。ADC 超说明书用药的主要证据类型及证据等级见表 4。

抗联合应用 (BR), 以及维泊妥珠单抗、苯达莫司汀、奥妥珠单抗联合应用 (Pola-BG) 单臂队列在复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者中的安全性和有效性, 总体而言, 研究结果未显示将维泊妥珠单抗添加至 BR 或 BG 方案中具有优势^[15]。多中心、单臂的 I b / II 期试验 (NCT02600897) 研究了维泊妥珠单抗-奥妥珠单抗-来那度胺联合疗法 (Pola-G-Len) 是否能增强复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者的抗肿瘤反应, 46 例患者被纳入疗效评估人群, 中位随访 26.7 个月后, 客观缓解率 (ORR) 为 76%, 完全缓解率为 63%; 中位随访 27.0 个月后, 最常见的 3—4 级不良事件为中性粒细胞减少和血小板减少; 在既往接受过多种治疗且难治的滤泡性淋巴瘤患者中, Pola-G-Len 方案显示出了较高的完全缓解率, 可进行进一步验证^[16]。目前, 维泊妥珠单抗多项联合用药方案的临床试验结果在疗效和安全性方面不尽一致。维泊妥珠单抗当前的临床试验结果无法提供足够的有效证据, 仍需进一步研究验证。

3.1.3 德曲妥珠单抗: 德曲妥珠单抗被美国 FDA 批准用于不可切除或转移性 HER2 阳性 (IHC 3+) 实体瘤患者, 既往接受过系统治疗且无其他令人满意的替代治疗方案; Micromedex 分级证据: 有效性为 II a 级。德曲妥珠单抗由靶向 Her2 的人源化抗体通过可裂解四肽连接子与 DXd 共价连接而成, DXd 为依喜替康衍生物、拓扑异构酶 I 抑制剂, 德曲妥珠单抗通过抑制 Her2 二聚体形成, 经内吞释放 DXd, DXd 抑制拓扑异构酶 I 活性, 导致 DNA 复制受阻; 当 DXd 与 Her2 阳性癌细胞结合时, 激活自然杀伤细胞等免疫细胞, 杀死癌细胞^[17-18]。

德曲妥珠单抗在晚期结直肠癌中的应用取得了显著成效。DESTINY-CRC01 研究 (NCT03384940) 是一项多中心、开放标签的 II 期试验,其结果显示,对于标准治疗失败的 HER-2 过表达/扩增结直肠癌患者,德曲妥珠单抗的中位无进展生存期、总生存期和缓解持续时间分别为 6.9、15.5 和 7.0 个月,ORR 高达 45.3%^[19]。上述数据凸显了德曲妥珠单抗在 HER-2 阳性晚期结直肠癌治疗中的潜力。DESTINY-CRC02 研究 (NCT04744831) 是一项多中心、随机、两阶段、双臂、II 期临床研究,针对既往接受过标准化疗的 HER2 阳性、RAS 野生型或突变型的转移性结直肠癌患者,5.4 mg/kg 的德曲妥珠单抗是更佳的单药治疗剂量,ORR 为 37.8%,兼具有很强的抗肿瘤活性和良好的安全性^[20]。多项证据表明德曲妥珠单抗治疗直肠癌有效,推荐使用。

据报道,胆道恶性肿瘤中,HER2 阳性的比例为 5%~20%^[21-24]。一项开放标签、单臂、多中心的 II 期研究 (jRCT2091220423, JMA-11A00423) 表明,德曲妥珠单抗治疗不可切除或复发性胆道恶性肿瘤,22 例 HER2 阳性患者的 ORR 为 36.4%,8 例 HER2 低表达患者的 ORR 为 12.5%,最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为贫血 (53.1%) 和中性粒细胞减少 (31.3%);8 例患者 (占 25.0%) 出现间质性肺炎,其中包括 2 例 5 级事件;德曲妥珠单抗在 HER2 阳性胆管癌患者中显示出良好的活性,并在 HER2 低表达胆管癌患者中显示出疗效信号,总体安全性可控^[25]。一项多中心 II 期试验 (HERALD/EPOC1806) 结果显示,德曲妥珠单抗在 HER2 扩增的晚期实体瘤患者中具有较高的 ORR^[26]。DESTINY-PanTumor02 II 期试验 (NCT04482309) 结果表明,对于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、胆道癌、胰腺癌和其他类型既往接受过治疗的 HER2 表达肿瘤患者,使用德曲妥珠单抗能带来持久的临床获益、显著的生存效果,且安全性与已知情况 (包括间质性肺炎) 一致,其中 IHC 3+ 肿瘤患者的获益最大^[27]。多项证据表明德曲妥珠单抗治疗胆道癌有效,所以推荐使用。

3.1.4 维迪西妥单抗:维迪西妥单抗是我国自主开发的首个获批的 ADC 药物,由重组的人源化 HER2 IgG1 抗体通过连接子与 MMAE 偶联而成,其中 MMAE 为微管抑制剂。维迪西妥单抗具有高毒性和旁观者效应,能有效杀死癌细胞。HER2 是乳腺癌的重要治疗靶点,HER2 过表达见于 15%~20% 的乳腺癌,通常与侵袭性强、易复发转移及预后较差相关^[28]。抗 HER2 治疗的出现极大程度地改善了该类乳腺癌患者的预后。目前,维迪西妥单抗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 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者的新适应证上市申请获得国家药监局药品审评中心受理,并被纳入优先审评审批程序。本次新药上市申请是基于在我国开展的开放、平行对照、多中心的 III 期临床研究 (RC48-C006, NCT03500380),其在圣安东尼奥乳腺癌研讨会议上公布的结果表明,与对照组比较,维迪西妥单抗组显著改善了无进展生存期 (中位值:9.9 个月 *vs.* 4.90 个月),独立评审委员会评估的维迪西妥单抗和对照组的 ORR 分别为 58.5% 和 54.9%,中位缓解持续时间分别为 11.20 和 6.97 个月。在乳腺癌领域,除了 HER2 阳性人群外,维迪西妥

单抗针对 HER2 低表达乳腺癌人群的临床研究正处于 III 期临床研究中 (NCT04400695)。一项维迪西妥单抗治疗 HER2 阳性和 HER2 低表达晚期乳腺癌的 I / I b 期临床研究 (C001 CANCER, C003 CANCER) 结果表明,HER2 过表达和 HER2 低表达的晚期乳腺癌患者的 ORR 分别为 42.9% 和 33.3%,中位无进展生存期分别为 5.7 和 5.1 个月;常见的 ($\geq 5\%$) 3 级或更高级别的治疗相关不良事件包括中性粒细胞计数降低 (17.6%)、 γ -谷氨酰转移酶升高 (13.2%)、乏力 (11.0%)、白细胞计数降低 (9.6%)、周围神经病变如感觉减退 (5.9%) 和神经毒性 (0.7%) 以及疼痛 (5.9%)^[29]。一项基于真实世界数据的回顾性研究表明,维迪西妥单抗在 HER2 阳性转移性乳腺癌中显示出良好的疗效和可控的毒性,81 例转移性 HER2 阳性乳腺癌患者的无进展生存期为 5.9 个月,ORR 为 29.6%,其中 1 例患者达到完全缓解;适用于既往接受过曲妥珠单抗治疗和经过多线治疗的患者,无论患者是否存在曲妥珠单抗耐药或难治性,维迪西妥单抗均表现出强大的活性^[30]。目前,维迪西妥单抗治疗乳腺癌的临床试验和真实世界提供的证据支持有效,证据等级为中级,所以大多数情况推荐使用。

《妇科恶性肿瘤抗体偶联药物临床应用指南 (2024 年版)》中推荐维迪西妥单抗用于 HER2 表达 (IHC 1+, 2+, 3+) 复发转移性子宫颈癌,复发卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌,以及复发转移性子宫颈癌等患者的治疗 (2B 级推荐)^[31]。2023 年,美国临床肿瘤学会报告的 PRaG3.0 II 期临床试验 (NCT05115500) 结果表明,维迪西妥单抗与放疗、程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合应用时,在子宫颈癌、卵巢上皮性癌等多种的妇科肿瘤中的 ORR 达 66.7%,且 HER2 IHC 1+ 患者与 IHC 2+~3+ 患者反应相似,ORR 分别为 43.8% 与 30.0%,安全性良好^[32]。Wang 等^[33] 的研究 (2023P-ZD12) 结果表明,维迪西妥单抗对于表达 HER2 的晚期或复发性妇科肿瘤具有良好的疗效和可控的安全性,卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌患者的 ORR 分别为 42.9%、83.3% 和 50%;卵巢癌患者的中位无进展生存期为 4.17 个月,宫颈癌患者为 9.73 个月,子宫内膜癌患者为 6.27 个月;最常见的不良事件为白细胞计数降低和中性粒细胞计数降低,4 级或更高级别的不良事件发生率较低。DV-005 研究 (NCT06003231) 是一项针对既往接受过治疗的晚期实体瘤患者 (经当地 IHC 检测确定 HER2 表达 $\geq 1+$) 的 II 期、多队列、多中心、开放标签篮式试验,旨在评估维迪西妥单抗单药治疗的效果,该研究中队列 3 和队列 4 分别正在招募卵巢癌和子宫内膜癌患者^[34]。没有足够充分的证据支持维迪西妥单抗治疗子宫内膜癌和卵巢癌,并且仍需进一步的临床试验进行疗效及安全性验证。

3.2 超说明书用药管理

我院超说明书用药审批流程为临床提交超说明书用药申请并附相关证据,药学部由专职药师对证据进行审核及检索并进行合理性用药评价,经药事管理与药物治疗学委员会审核通过后,可纳入院内超说明书用药目录,同时在患者知情同意下使用。

3.3 针对超说明书用药的干预措施

本研究全面地检索 ADC 的药品说明书、相关数据库等,收集相关证据,对 ADC 超说明书用药处方进行循证证据评价,研究中涉及的 ADC 使用均有循证证据支持,但有些证据级别不高,仅在某些条件下推荐使用,包括戈沙妥单抗治疗胃癌、维泊妥单抗治疗滤泡性淋巴瘤、维迪西妥单抗治疗卵巢癌和子宫内膜癌。因此,为了更好地保证患者用药安全,针对超说明书用药管理,医院可以采取一定措施进行干预:(1)定期对医护进行新型抗肿瘤药物使用培训,并对使用较多的科室进行专项培训;(2)加强 ADC 规范应用的监管,除了信息化、智能化手段外,也要求药学部在进行医嘱审核时更加细致,避免非必需的 ADC 超说明书用药;(3)落实多学科会诊制度,必要时与科室、个人奖惩相关,减少经验性使用 ADC 造成的超说明书用药。ADC 超说明书用药需要结合患者的临床、病理分期及既往治疗方案,权衡利弊后根据患者身体实际情况使用,因此,提高专业素养、加强监管是减少不合理用药的有效手段。

总之,ADC 在恶性肿瘤的治疗中展现出巨大潜力,随着其在门诊化疗中的使用增加,本研究针对门诊存在的超说明书用药情况采用循证医学方法进行证据分级和拓展性给予推荐评价,为同类药物的循证评价提供了参考,并进一步为临床合理用药提供了数据支撑。但仍存在一定的不足:本研究主要针对日益增长的门诊处方,未对住院患者使用 ADC 情况进行分析;因门诊化疗涉及的不良反应数据较少,并未进行细致研究。大多数超说明书用药肿瘤患者病情复杂,可选治疗方案不足且难以满足用药需求,并且药品说明书审批流程与更新程序复杂繁琐,多滞后于临床实践,因此更易导致门诊新型抗肿瘤药物超说明书用药现象增加。后续将进一步进行专门研究,为加强新型抗肿瘤药物超说明书用药的管理提供实践支持。

参考文献

[1] 马飞. 认识中国肿瘤日间诊疗现状[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(5): 1.

[2] 马戈, 朱华洁, 夏琦琦. 平台式日间化学治疗中心建设经验分享[J]. 华西医学, 2023, 38(2): 295-299.

[3] JOUBERT N, BECK A, DUMONTET C, et al. Antibody-drug conjugates: the last decade[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(9): 245.

[4] 国家药监局药品审评中心. 注射用戈沙妥单抗[EB/OL]. (2025-04-28) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGFjNzg5OTQ5NjMxM2YzZDAxOTYzMmUxNjI2ZDlwZGEmaXRlbUlkPThhODg5OGMxODQ3OWViOTMwMTg0NzllZDYzZWlWMDRI>.

[5] 国家药监局药品审评中心. 注射用维泊妥单抗[EB/OL]. (2024-02-23) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGFjNzg5OTQ4ZGJiODNkZjAxOGRjYTgzNTBMTiZyMmaXRlbUlkPThhODg5OGMxODQ3OWViOTMwMTg0NzllZDYzZWlWMDRI>.

[6] 国家药监局药品审评中心. 注射用恩美曲妥单抗[EB/OL]. (2022-09-04) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MzU0NiZpdGVhSWQ9OGF4ODk4YzE4NDc5ZWl5MzAxODQ3OWVhbnNlYjAwNGU=>.

[7] 国家药监局药品审评中心. 注射用维布妥昔单抗[EB/OL].

(2024-09-06) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGFjNzg5OTQ5MTkwYTViYjAxOTE5MTY5OGNhNjM0MDYmaXRlbUlkPThhODg5OGMxODQ3OWViOTMwMTg0NzllZDYzZWlWMDRI>.

[8] 国家药监局药品审评中心. 注射用德曲妥单抗[EB/OL]. (2024-12-24) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGFjNzg5NTI5MzBhMzdhNDAxOTMwMzIxNWUxNDQ4NWEmmaXRlbUlkPThhODg5OGMxODQ3OWViOTMwMTg0NzllZDYzZWlWMDRI>.

[9] 国家药监局药品审评中心. 注射用维迪西妥单抗[EB/OL]. (2024-11-26) [2025-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGFjNzg5OTQ5MzA4ZTg0NjAxOTMwOWM1MGJiNzdiNmUmaXRlbUlkPThhODg5OGMxODQ3OWViOTMwMTg0NzllY2E5M2MwMDI3>.

[10] ZHAO W, ZHU H J, ZHANG S, et al. Trop2 is overexpressed in gastric cancer and predicts poor prognosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 6136-6145.

[11] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(5): 919-931.

[12] KOBITZSCH B, STOCKER G, HACKER U T, et al. SAGA—a phase I b/II single-arm, multicenter study of sacituzumab govitecan for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma[J]. ESMO Gastrointest Oncol, 2024, 4: 100051.

[13] MONGA N, NASTOUPIL L, GARSIDE J, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma [J]. Ann Hematol, 2019, 98(1): 175-183.

[14] SKRABEK P, ASSOULINE S, CHRISTOFIDES A, et al. Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma[J]. Curr Oncol, 2019, 26(4): 253-265.

[15] FLOWERS C R, MATASAR M J, HERRERA A F, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory follicular lymphoma: a phase I b/II study[J]. Haematologica, 2024, 109(4): 1194-1205.

[16] DIEFENBACH C, KAHL B S, MCMILLAN A, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study [J]. Lancet Haematol, 2021, 8(12): e891-e901.

[17] MODI S, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621.

[18] NAKADA T, SUGIHARA K, JIKOH T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019, 67(3): 173-185.

[19] YOSHINO T, DI BARTOLOMEO M, RAGHAV K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3332.

[20] RAGHAV K, SIENA S, TAKASHIMA A, et al. Trastuzumab

deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(9): 1147-1162.

[21] OHBA A, MORIZANE C, UENO M, et al. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(19): 2351-2360.

[22] GALDY S, LAMARCA A, MCNAMARA M G, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(1): 141-157.

[23] PUHALLA H, WRBA F, KANDIOLER D, et al. Expression of p21 (Waf1/Cip1), p57(Kip2) and HER2/neu in patients with gallbladder cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(3b): 1679-1684.

[24] ROA I, DE TORO G, SCHALPER K, et al. Overexpression of the HER2/neu gene: a new therapeutic possibility for patients with advanced gallbladder cancer[J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2014, 7(2): 42-48.

[25] OHBA A, MORIZANE C, KAWAMOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing biliary tract cancer (HERB; NCH1805): a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(27): 3207-3217.

[26] YAGISAWA M, TANIGUCHI H, SATOH T, et al. Trastuzumab deruxtecan in advanced solid tumors with human epidermal growth factor receptor 2 amplification identified by plasma cell-free DNA testing: a multicenter, single-arm, phase II basket trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(32): 3817-3825.

[27] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58.

[28] GUARNERI V, BARBIERI E, DIECI M V, et al. Anti-HER2 neoadjuvant and adjuvant therapies in HER2 positive breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36 Suppl 3: S62-S66.

[29] WANG J Y, LIU Y J, ZHANG Q Y, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I / I b study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(7): 833-851.

[30] LI C, SUN L H, LIU Z Y, et al. Efficacy and safety of disitamab vedotin after trastuzumab for HER2 positive breast cancer: a real-world data of retrospective study[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(2): 869-879.

[31] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 周晖, 张丙忠, 等. 妇科恶性肿瘤抗体偶联药物临床应用指南(2024年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(5): 516-525.

[32] XU M, KONG Y, XING P, et al. A multicenter, single-arm, phase II trial of RC48-ADC combined with radiotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitor sequential GM-CSF and IL-2 (PRaG3.0 regimen) for the treatment of HER2-expressing advanced solid tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114(3): e428.

[33] WANG D, LI H, XING Y, et al. 378MO efficacy and safety of disitamab vedotin in treatment of HER2 expressed advanced or recurrent gynecological cancers [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35, Supplement 4: S1546.

[34] LIU J, GABRAIL N, LI X M, et al. Phase II basket study of disitamab vedotin among patients with previously-treated, locally advanced unresectable or metastatic solid tumors that express HER2: ovarian and endometrial cancer cohorts (DV-005; trial in progress)[J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 190(S1): S296.

(收稿日期:2025-03-25 修回日期:2025-05-30)

(上接第 1231 页)

[7] 彭保全, 周学华. 阿立哌唑合并乌灵胶囊治疗慢性精神分裂症 68 例疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(17): 125.

[8] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.

[9] ZIELASEK J, GAEBEL W. Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11 [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2018, 86(3): 178-183.

[10] 唐向东. 精神分裂症患者治疗实践指南[J]. *中原精神医学学刊*, 1998, 4(1): 61-63.

[11] 冯金河, 陈平勋, 李永强. 抗精神病药物合并乌灵胶囊治疗慢性精神分裂症疗效观察[J]. *中外健康文摘*, 2013(4): 96-96, 97.

[12] 徐政权. 乌灵胶囊联合阿立哌唑片治疗精神分裂症临床观察[J]. *新中医*, 2016, 48(5): 126-128.

[13] 石保青. 奎硫平联合乌灵胶囊治疗精神分裂症阴性症状的疗效及对患者 D-二聚体、Hcy 的影响[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(6): 93-96, 100.

[14] 周严灿. 乌灵胶囊联合棕榈酸帕利哌酮注射液对精神分裂症患者睡眠质量和神经营养因子的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(7): 557-559.

[15] 范琳达, 毛叶萌, 顾悦华. 乌灵胶囊联合齐拉西酮治疗精神分裂症的临床研究[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(3): 188-193.

[16] 汪迪, 陈琳, 王瑶, 等. 乌灵胶囊联合奥氮平对精神分裂症患者治疗效果及睡眠质量的影响[J]. *中外女性健康研究*, 2023(13): 42-43, 46.

[17] 王轶虎, 崔力军, 潘鑫, 等. 乌灵胶囊联合奥氮平对精神分裂症患者睡眠质量的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1): 245-247.

[18] 李和军. 乌灵胶囊联合帕利哌酮对精神分裂症患者血清炎症因子和神经功能的影响[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(6): 1086-1090.

[19] 马素亚, 李婷, 魏明清, 等. 乌灵胶囊治疗睡眠障碍有效性及安全性 Meta 分析[J]. *世界中医药*, 2022, 17(5): 715-722.

[20] 金红, 王素珍, 沈莹, 等. 乌灵胶囊联合抗精神病药物治疗精神病后衰弱状态[J]. *临床心身疾病杂志*, 2004, 10(4): 247-248.

[21] 高岫, 柴剑波, 赵永厚. 中医治疗精神分裂症研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(16): 2321-2325.

[22] 陈向丽, 陈晓青. 乌灵胶囊合用银杏叶片治疗慢性精神分裂症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(10): 1500-1501.

[23] 陈向丽, 陈晓青. 乌灵胶囊合用银杏叶片治疗慢性精神分裂症疗效观察[J]. *海峡药学*, 2008, 20(12): 119-120.

[24] 姚欣卉, 赵永厚, 柴剑波, 等. 中药复方及有效成分对精神分裂症的改善机制研究进展[J]. *中国药房*, 2024, 35(9): 1151-1156.

(收稿日期:2024-04-30 修回日期:2024-11-18)