

新光藥訊

新藥介紹 Brentuximab vedotin (Adcetris®)

107年6月第153期

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

一. 前言 李孟珊 程思偉

隨著生醫與藥物發展，傳統化療藥已漸漸透過單株抗體原理、藥物劑型設計（如：微脂體）等來減低全身毒性並保有其毒殺癌細胞的功能。本次要介紹的藥物Brentuximab，商品名：雅詩力凍晶注射劑(Adcetris®)，藥物設計分成三部分[圖一]：第一是藥物載體，為CD30的IgG₁抗體，代號 cAC10；第二是微管破壞藥物 Monomethylauristatin E (MMAE)，即抗癌藥效之主成份（圖中紅點）；第三部份是由 Seattle Genetics 專利技術開發的蛋白酶可切割連接體，藉此連接體將前兩部份接起來，三部份的組合優點能使藥物於血流中保持原藥設計，直到被

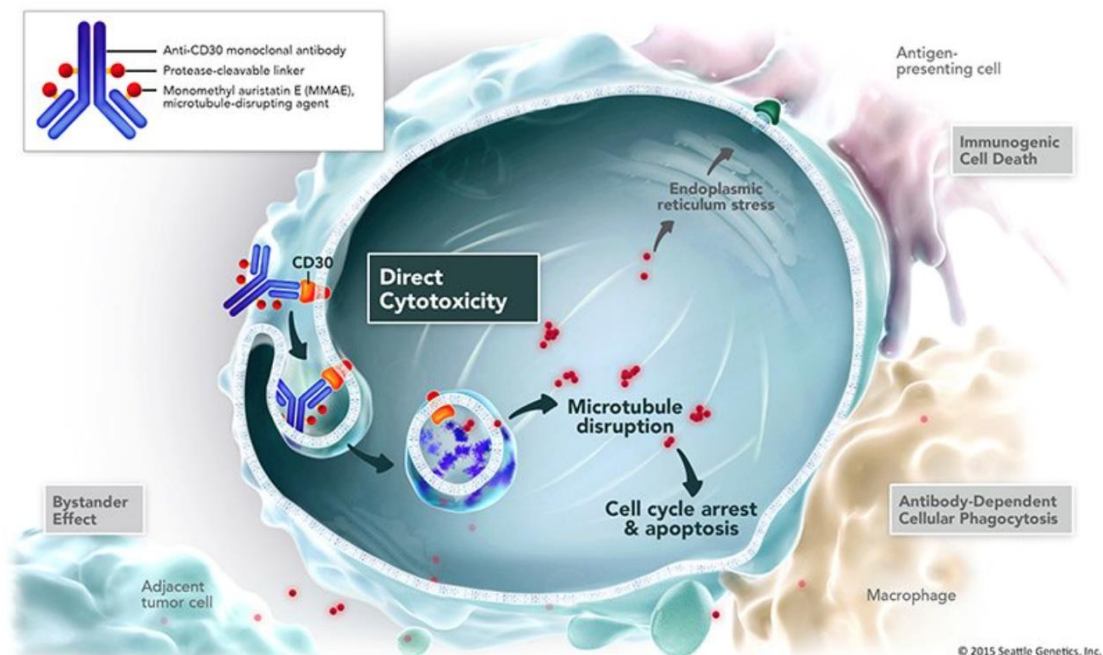
CD30表現的腫瘤細胞吞噬進入細胞，經由切割酶釋放出MMAE後，進而干擾微小管架構、讓癌細胞停止於G₂/M的週期，最終使細胞凋亡。這類藥物統稱 anti maly drug conjugated 或 Antibody Drug Conjugate (ADC)。這種能直接作用於特定標誌的細胞，將連接很小但毒性高的化療藥物帶入，就像是把電影ID4裡飛行員將炸彈丟到外星人的母艦一樣！另一個著名的乳癌藥TDM-1也屬同等的原理的藥物，只是抗體不一樣，認的細胞就不一樣，兩種藥物抗體攜帶的小炸彈也不一樣，這些藥物體現了標靶治療時代希望可以用導彈型方式處理癌細胞的夢想，臨床上也證明是有效的。

二. 臨床試驗

AETHERA收納了102位大於十二歲有做過自體移植的何杰金氏淋巴瘤病人，且CD30表現，分析用藥者之五年存活率。使用劑量：1.8 mg/kg，每3週施打一次，施打8至16個週期，

本期要目

- 新藥介紹 Brentuximab vedotin (Adcetris®) 李孟珊 藥師 P1
- 淺談心臟衰竭之藥物治療 王俞茹 藥師 P6
- 治療原發性早產兒呼吸暫停新藥-Peyona® (Caffeine citrate)..... 林昭怡 藥師 P12
- 新光吳火獅紀念醫院107年4月、5月藥品異動總覽..... 編輯室 P17
- 藥物不良反應相關公告... 編輯室 P19



圖一：左上角為藥物設計結構，右下為藥物機轉說明。圖片來源：武田藥廠

視需要重新定義期別，每十二週追蹤一次，主要終點為看客觀反應率（Objective Response Rate），整體達到72%，雖只有七成，但臨床上做完移植的病人能有這樣的成績是很不錯的（許多病人治療成效不佳，往往是一邊治療一邊長淋巴瘤），其中，34位（33%）的病人達到完全緩解 Complete response（CR）；Median overall survival可達三年（約40個月），其中 Stable Disease（SD）之五年存活率較 Partial Response（PR）差一點，可以推論 Complete Response 應仍有最好的 Progression Free Survival與Overall Survival。從2016年Blood發表的最新資料，平均在第七個週期能夠完全緩解（CR）的病人也大部分都完全緩解了，但當然也有幾個

病人達到16個週期才完全緩解

另一個Phase 2的研究針對其第二個適應症「全身性退行分化型大細胞淋巴瘤（Systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL）」，一樣是收relapse復發型跟Refractory頑固型，期間為2009至2011年，共收納了58位病人，平均年齡52歲，使用劑量：1.8 mg/kg，每3週施打一次，施打8至16個週期。試驗終點為第一年同樣看客觀反應率與整體存活率。其中，ALK陰性的病人為72%，其他大部分都是之前已經頑固型的病人，做過移植的病人只佔26%。完全緩解共38位（近六成），2011年統計之客觀反應率達86%，其中57%是完全緩解，預期的二年存活率可達六成。

若單就反應率，sALCL與HL CD30+相比的反應似乎更好，Median duration response可達到一年以上（因sALCL的Median overall survival研究做到一半仍無法估計），Progression free survival可以撐到一年以上，除了PR和CR跟SD，其實腫瘤整體也都在縮小。不論任何族群、ECOG、年紀、性別、其他相關subgroup或是否有先做過移植的病人，使用此藥都會有效果，OS約有60%（medium還不能算因為還沒到試驗還沒到一半時間），PFS從13變成20個月，將近兩年，解釋上可以看成因為CR的比率高所以OS也會比較高。至於後續是否有做consolidation的transplant，因為樣本數過小（CR組的38人要再分兩組會只剩不到20人），統計上無法得到明顯的差異。後續5年成功追蹤者有16人（約42%），除做移植的組別外，病人沒有使用其他抗癌藥物治療，也算是具有持續性的成果。

另一個在phase 3的randomize trial SGN35005，是針對自體移植後評估為高風險的病人，加上brentuximab作為鞏固（consolidation），高風險定義是指使用一線藥物後refractory，或一年內復發，一年以上沒復發但是疾病惡化程度較嚴重（預後不好）的病人（如：有extranodule involvement，即癌細胞吃到器管或骨髓），做完salvage（因為畢竟還有lymphoma）並重新定義期別後，salvage化療有反應（PD除外）會再做移植，將這些移植完的病人隨機分派為兩組，實驗組打單打

brentuximab，對照組為placebo，移植一個月到一個半月後開始使用藥物。雖然收錄的條件較繁鎖，但其實也收了300多個病人，平均30多歲，2015年統計之PFS Hazard Ratio 0.52（也就是減少48%的復發率），若打到5-8次以上，則有61%的病人有三年PFS，若只打1-4cycle（約18人）的三年PFS也有58%，在OS則是達到顯著差異。試驗後續統計約有一成的病人再接受Brentuximab（對照組中有84%選擇施打單方Brentuximab），實驗組亦仍有80%的反應率，而對照組有60%。2015 EBMT subgroup分析，各組都表示再做brentuximab將有助於PFS，但仍需要找出移植後特別需要施打此藥的族群，於是2016年便重新分析了一些risk factor審視，建議大於2項以上risk factor的病人使用（因>2時PFS比OS更看得出差異），此項研究亦顯示主要的副作用為神經毒性，其中grade 3有2位但仍持續治療。

這個藥物在HL Frontline使用的成效又如何呢？ECHELON1即是讓此藥與一線治療ABVD相比（打6個週期，12次），且只看stage 3、4的HL。Bleomycin因肺毒性較高，換成Brentuximab 1.2 mg/m² on D1, D15來比較，並由PET看primary endpoint的modified PFS，第二個治療週期開始評估，若PET第5級（SUV值無變化），反應不好就會捨棄此study。兩組各600多個病人，平均35歲，60%的病人B為stage 4，PFS HR 0.77, p值0.35，2年modified PFS為實驗組82%，對照組77%，

只差5%；針對Subgroup看，只有年紀大的組有跨到中線，即表示不一定用傳統的ABVD或實驗藥會較好，其餘第四期病人都偏向使用brentuximab。後續約有20%病人再做治療，30%選擇systemic的治療（包括RT或傳統化療藥物）。對於front line治療藥物選擇來說，當然是希望藥物安全性高，讓病人能安全下莊，實驗亦顯示，有做白血球GCSF prophylaxis較好，grade 3以上的副作用也會較少。尤其若因

refractory一直長期使用，神經毒性容易會到grade 3，約有六成與傳統ABVD比，實驗組有較多神經毒性，2-7%需停藥，1%因白血球低下死亡，對照傳統的ABVD肺毒性較高，Grade 3以上因肺部毒性約3%，其中2%死亡，實驗組與對照組相比之副作用致死率分別為3%與4%，因每組有600人，最後死亡約二、三十個病人，實驗結論偏向將bleomycin換成brentuximab，肺毒性低且整體死亡率低。

三. 適應症與用法用量

Brentuximab目前健保給付之適應症為兩個，第一個是「有CD30表現之復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin Lymphoma; HL）的成人患者，且已接受自體幹細胞移植（ASCT），或無法做幹細胞移植或化療，至少接受兩種以上治療仍無效或復發」。第二個適應症為「復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤（Systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL）」。兩種適應症之患者，至多可以

申請到十六次的療程，須分四次申請。

藥物應靜脈注射。常用劑量為1.8 mg/kg，每3週施打一次。若體重超過100 kg，以100 kg計算。腎功能不全（Clcr<30 ml/min）建議1.2 mg/kg為起始劑量；肝功能不全（Child-Pugh A, B, C）之起始劑量為1.2 mg/kg。最終稀釋濃度為0.4-1.8 mg/ml，不可與其他藥物混合。注射時間30分鐘。

四. 副作用

藥物主要的毒性為嗜中性白血球低下（55%）跟感覺神經病變（52-53%）。AETHERA的102位病人當中，約50%的病人都有出現感覺神經病變，這56位病人當中，近七成的病人在停藥之後感覺神經病變會緩解，神經毒性約在第7個週期發生，

持續數週至數月。其餘還有皮疹（27-31%）、噁心（38-42%）、嘔吐（17-22%）、腹瀉（29-36%）、疲倦（41-49%）等常見化療副作用，另有多病灶腦白質病的病例PML。致吐等級低。

五. 藥物代謝與交互作用

Brentuximab 主要經由 CYP3A4/5 代謝，約 72% 以藥物原型於糞便排除，少部份經由尿液排除，半衰期 4-6 天。與 Bleomycin

併用會增加肺毒性，應避免與 CYP3A4 之抑制劑與誘導劑併用，若臨床考量仍須併用則應監測藥物毒性並評估療效。

六. 總結

Brentuximab 自 2014 年 9 月即取得署核適應症，但本院考量臨床用藥需求增加，且藥品安全性明確，將在今年引進該藥。署核的兩個適應症中，何杰金氏淋巴瘤的癌細胞免疫組織染色多呈現陽性的 CD15 以及 CD30，使用藥物之前需做足檢測確定是否符合健保條文規範；復發或頑固型全身

性退行分化型大細胞淋巴瘤屬於非何杰金氏淋巴瘤分類下的 T 細胞淋巴瘤。經臨床確診且評估適用此藥之後，應注意相關白血球低下與神經毒性，提供病患衛教資訊，視病情施打白血球生長激素，並評估藥物交互作用。

七. 參考資料

1. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62.
2. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017 Sep 14;130(11):1375-1377
3. Seattle Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):435-445. doi: 10.1007/s40265-017-0705-5.
4. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma *J Haematol*. 2016 Dec;175(5):860-867
5. Seattle Genetics <http://www.seattlegenetics.com/products/adcetris-us>
6. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma *N Engl J Med* 2018; 378:331-344
7. European Public Assessment Report (EPAR) for Adcetris by European Medicines Agency