

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

- 轉移性乳癌：單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病人。病人應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
As a single agent to treat HER2 (+), metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination.*	Phase III, international, open-label, RCT T-DM1 (n=495) vs. lapatinib plus capecitabine (n=496) Ref: <i>N Engl J Med</i> 2012; 367:1783-1791	<u>Efficacy</u> ORR: 43.6% CR: 1% PR: 42.6% mDR: 12.6 months mPFS: 9.6 months mOS: 30.9 months <u>Safety</u> ADR of any grade: 95.9% Grade 3/4: 40.8% Commonly grade 3/4 AE: Thrombocytopenia (12.9%) Elevated AST (4.3%) and ALT (2.9%) Anemia (2.7%)	3.6 mg/kg，每 3 週 (為期 21 天的周期) 靜脈輸注一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。 最大劑量: 3.6 mg/kg。 <u>首次輸注</u> ：輸注 90 分鐘。 <u>後續輸注</u> ：若之前輸注耐受情況都很好，可輸注 30 分鐘。※

* Patients should have either received prior therapy for metastatic disease, or

developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy.

※ 使用 NS 輸注時必須使用

0.2 - 0.22 μm inline nonprotein adsorptive polyethersulfone filter

Abbreviations: ORR, objective response rate; CR, complete response; PR, partial response; mDR, median duration of response; mPFS, median progression free survival; mOS, median overall survival.

作用機轉

標靶藥物。腫瘤細胞表面常有表皮生長因子第二型受體 (HER2) 的過度表現，而 Trastuzumab emtansine (T-DM1) 是鎖定 HER2 的抗體藥物複合體。Trastuzumab 這種單株抗體會選擇性結合到 HER2 上，並釋放含有 DM1 的細胞毒性代謝物。DM1 與腫瘤細胞的微管蛋白結合，進而導致腫瘤細胞周期阻滯與凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 低度致吐性 (有 10-30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：血小板減少症 (29-31% ; 3/4 級 : 6-15% ; 亞洲人 3/4 級 : 19-45%) 到第 8 天達最低點、貧血 (10-14% ; 3/4 級 : 1-4%)、嗜中性白血球減少症 (7-8% ; 3/4 級 : 2%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：末梢水腫 (4-7%)、高血壓 (5-6%)、左心室搏出分率降低 (2-3%)
2. 皮膚系統：皮疹 (1-12%)、搔癢 (6-7%)
3. 代謝及內分泌系統：低血鉀 (7-10%)
4. 胃腸系統：噁心 (40-42%)、便秘 (17-27%)、腹瀉 (12-24%)、嘔吐 (15-19%)、腹痛 (11-19%)、口乾 (14-17%)、口腔黏膜破損 (14-15% ; 3/4 級 : <1%)、消化不良 (4-9%)、味覺改變 (8%)
5. 肝臟系統：肝指數上升 (AST : 17-98% ; ALT : 55-82% ; serum total bilirubin : 7-17% ; ALP : 5-8%)

6. 免疫系統：過敏反應 (2-3%)
7. 肌肉骨骼方面副作用：肌肉骨骼疼痛 (30-36%)、關節痛 (19-26%)、無力 ($\leq 18\%$)。Acetaminophen 可以緩解肌肉或骨頭不適。
8. 神經系統：疲倦 (36-50%)、頭痛 (28%)、末梢神經病變 (21-28%；3/4級：2%)、失眠 (12-14%)、頭暈 (10%)、冷顫 (8%)
9. 眼睛系統：流淚增加 (3-6%)、視力模糊 (4-5%)、乾眼症 (4-5%)、結膜炎 (4%)
10. 生殖泌尿系統：泌尿道感染 (9-10%)
11. 呼吸系統：鼻出血 (22-23%)、咳嗽 (14-18%)、呼吸困難 (8-12%)、間質性肺炎 ($\leq 1\%$)
12. 其它系統：發燒 (10-19%)、輸液相關反應 (1-2%) (例如：低血壓、過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫)。只要放慢輸注速度，或加上抗過敏藥物，就可緩解以上的副作用。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 延後或遺漏某次排定的劑量：請盡快給藥 (以最近一次耐受的劑量和輸注速度)，不要等到下一次排定的時間才打。應調整施打的時間表以保持劑量之間的 3 週間隔。
- 腎功能不全調整：成人
 - 肌酸酐清除率 (CrCl) ≥ 30 mL/minute：不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率 (CrCl) < 30 mL/minute、末期腎臟病：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用 (use with caution)
- 治療開始前的肝功能不全調整：成人
 - 輕至中度 (Child-Pugh class A or B)：不需要調整劑量；請小心使用
 - 重度 (Child-Pugh class C)：無提供劑量調整 (尚未有研究)

- 毒性調整：成人。(劑量調整注意：一旦藥物減量後，不建議再增加劑量。)
- 依據副作用劑量調整：

劑量減量時程	劑量
起始劑量	3.6 mg/kg
第一次調降劑量	3 mg/kg
第二次調降劑量	2.4 mg/kg
如需要進一步調降劑量	停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性: 可能發生血小板減少症 (在臨床試驗中，絕大多數都是 grade 1 or 2 的事件 [$<$ 正常值下限但是 $\geq 50,000/\text{mm}^3$] 並在第 8 天達到最低點；通常在下一次的劑量時恢復至 $\leq$ grade 1)，包括 $\geq$ grade 3 的血小板減少症。亞洲病人使用 T-DM1 的血小板減少症發生率較高(亞洲病人中 $\geq$ grade 3 的發生率為 45.1%)。請在病人接受 T-DM1 治療前與每次給藥前，監測血小板數量。如果因血小板減少症和/或同時使用抗凝劑而有出血風險，請密切監測。

副作用	處理
Grade 3 血小板減少症 (platelets $25,000/\text{mm}^3$ to $<50,000/\text{mm}^3$):	停藥，直到血小板恢復 $\leq$ grade 1 (platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$), 再使用相同劑量。
Grade 4: 血小板低下 (platelets $<25,000/\text{mm}^3$):	停藥直到血小板恢復 $\leq$ grade 1 (platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$), 再重新治療並調降一級劑量。

- 心臟毒性(Cardiotoxicity)：接受 T-DM1 治療的病人出現左心室功能不全的風險比較高。在開始T-DM1 治療前以及接受T-DM1治療期間，請定期評估所有病人的左心室功能 (例如：每 3 個月)。若左心室功能出現具有臨床意義的降低，請暫停治療。

副作用	處理
LVEF >45%：	繼續治療。
LVEF 40% to ≤45% 且治療期間降低 LVEF的幅度 <10% (從基準點起算)：	持續治療並且三週內重覆LVEF的評估。
LVEF 40% to ≤45% 且治療期間降低 LVEF的幅度 ≥10% (從基準點起算)：	停藥並且三週內重覆 LVEF評估; 如果 LVEF從基準點起算無法恢復至小於 10%內，就停止治療。
LVEF <40%：	停藥並且三週內重覆LVEF評估; 如果重估後LVEF 確認 <40%，停藥。
有症狀的心臟衰竭：	停藥。

- 肝臟毒性：據通報，接受T-DM1治療的病人曾發生嚴重的肝臟毒性，包括肝臟衰竭與死亡。

在開始接受 T-DM1 治療以及施打每一劑之前，請監測肝功能。若AST/ALT或總膽紅素濃度升高，請適當減少劑量或停藥。肝毒性通常為無症狀表現和肝功能指數暫時性升高，但嚴重的藥物性肝損傷和相關肝性腦病變的死亡病例也發生過；可能會被併發症或伴隨的肝毒性藥物混淆。已知有HBV, HCV感染病人請小心使用，評估病人狀況並適當管理。已經觀察到結節狀再生性增生(NRH) 病例，這是一種罕見的肝臟疾病，可能導致非肝硬化門脈高壓，如果病理切片證實為NRH，則永久停藥。

副作用	處理
Grade 2 ALT、AST 升高 (>2.5 to ≤5 times ULN)	續用相同劑量。
Grade 3 ALT、AST 升高(>5 to ≤20 times ULN)：	停藥，直到 ALT、AST恢復到 ≤ grade 2，然後調降一級劑量。
Grade 4 ALT、AST 升高 (>20 times ULN)：	永遠停藥。
Grade 2 hyperbilirubinemia (>1.5 to ≤3 times ULN)：	停藥，直到bilirubin 恢復到 ≤ grade 1 (≤1.5 times ULN)，然後是用相同劑量。
Grade 3 hyperbilirubinemia (>3 to ≤10 times ULN)	停藥，直到 bilirubin 恢復到 ≤ grade 1，然後調降一級劑量。
Grade 4 hyperbilirubinemia (>10 times ULN)：	永遠停藥。
(Drug-induced liver injury) 同時有 ALT, AST >3 times ULN 和 total bilirubin >2 times ULN	永遠停藥。
結節狀再生性增生 (Nodular regenerative hyperplasia)	永遠停藥。

- 輸注有關反應：在臨床試驗中已報告輸液反應（潮紅、畏寒、發熱、支氣管痙攣、呼吸困難、喘息、低血壓和/或心跳過快）。輸注終止後，這些反應一般在數小時至一天內消退。治療反應的藥物應可立即使用。密切監測輸液反應，尤其是在初次輸注期間（在輸注期間和首次劑量輸注後 90 分鐘，隨後劑量的輸注後 30 分鐘內進行監測）。如果發生反應，降低輸液速度；對於嚴重的輸液反應，中斷輸液；因危及生命的反應而永久停藥。觀察到嚴重的過敏/過敏反應（罕見）。

副作用	處理
潮紅、畏寒、發熱、呼吸困難、喘息、支氣管痙攣、低血壓或心跳過快。	在大多數情況下，這些症狀並不嚴重，減慢輸注速率或中斷輸注，都可緩解。給予steroid, vena, epinephrine 緩解症狀。
嚴重超敏反應，包括過敏性休克或呼吸困難。	應立即終止並永久停藥並給予IM的epinephrine (0.3-0.5mg), steroid, vena

- 末梢神經病變: 已報告末梢感覺神經病變，通常為 grade 1，但也提及 ≥ grade 3 的末梢神經病變。應持續執行臨床監測，觀察病人是否出現神經毒性的徵象與症狀。可能需要中斷治療和/或減少劑量。

副作用	處理
grade 3 or 4	短暫停藥直到 ≤ grade 2。

- 肺毒性 (Pulmonary toxicity)：已報告包括肺炎在內的間質性肺炎 (ILD)；一些病例導致急性呼吸窘迫綜合徵和/或死亡。發生grade 3肺炎。如果診斷為ILD或肺炎，則永久停藥。肺炎的體徵和症狀包括呼吸困難、咳嗽、疲勞和肺部浸潤。

副作用	處理
間質肺毒性或肺炎或肺炎	永遠停藥。

- 外滲反應：曾在臨床試驗中觀察到繼發於外滲的反應。常在輸注後 24 小時內觀察到此類反應，通常屬輕度，症狀包括紅斑、壓痛、皮膚不適、疼痛或輸注部位腫脹

副作用	處理
外滲	考慮非手術治療，例如：冷敷、疼痛控制及抬高患肢。在施打藥物期間應該密切監測輸注部位可能出現的皮下浸潤。

- 在臨床試驗中已觀察到出血事件：包括中樞神經系統、呼吸系統和胃腸道出血；以上過於嚴重的話可能致命。與抗血小板劑或抗凝劑一起給藥時要小心；需要時考慮額外的監測。

藥物交互作用

- CYP3A4 抑制劑 (strong)：可能會增加 Ado-Trastuzumab Emtansine 活性代謝物 (DM-1) 的血清濃度。管理：盡可能避免同時使用 ado-trastuzumab emtansine 和強 CYP3A4 抑制劑。如果合併使用，監測毒性。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- HER2基因表現狀態 (為臨床決定是否使用T-DM1治療)
- 血小板數量 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝功能 (在開始治療前和每次給藥前)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 評估左心室功能 (治療前和治療期間至少每 3 個月評估一次；LVEF 降低需更頻繁的監控)

- 監測輸注反應 (尤其輸注期間和初次輸注後 90 分鐘以及後續輸注後 30 分鐘)
- 監測出血症狀
- 神經病變的症狀

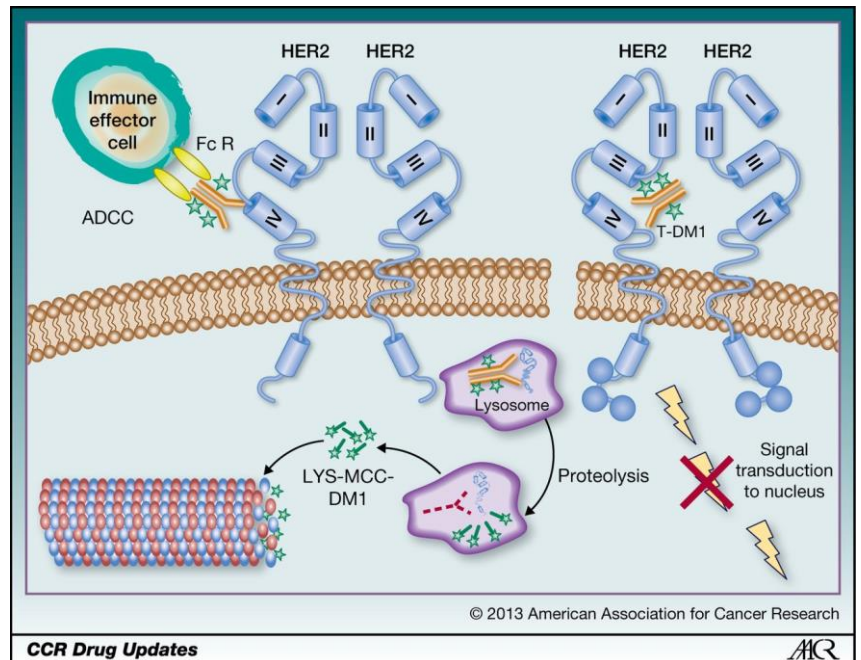
機轉

Mechanism of action of T-DM1.

Trastuzumab emtansine (T-DM1) is a novel antibody–drug conjugate (ADC) developed to treat HER2+ cancers. T-DM1 consists of the cytotoxic agent DM1 (derivative of maytansine) linked to trastuzumab. DM1 is a microtubule polymerization inhibitor that was selected for use in

T-DM1 because of its high potency. T-DM1 binds to the extracellular domain of HER2, followed by internalization of the HER2/T-DM1 complex into lysosomes. The complex is then proteolytically degraded, releasing lysine-MCC-DM1 into the cytoplasm, where it inhibits microtubule polymerization. Because this metabolite is a charged molecule, it is relatively membrane impermeable, reducing the possibility that the DM1 could enter a neighboring cell, thus further limiting the potential for nonspecific toxicity. T-DM1 also retains effector functions of trastuzumab, including Fcγ receptor–mediated activation of ADCC and inhibition of HER2 mediated signal transduction, which may contribute to the efficacy of T-DM1.

Ref: *Clin Cancer Res.* 2014 Jan 1;20(1):15-20.



藥師小叮嚀

1. 請注意藥物輸注過敏反應。在輸注時，如果有潮紅、畏寒、發熱、支氣管痙攣、呼吸困難、喘息、低血壓和/或心跳過快)，請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 請定期做心臟檢查。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 7 個月後才可進行哺乳。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：7 個月內; 男性：4 個月內)，應採有效避孕措施。
7. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
8. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
9. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：全血球計數、肝功能、心臟功能、注意輸注反應、周邊神經病變。