

常見適應症 (藥物於 2011 年 8 月 FDA 允許上市)

- 晚期從未治療何杰金氏症(Hodgkin lymphoma) (2018)
- 復發性或難治何杰金氏症性(Hodgkin lymphoma) (2012)
- 何杰金氏症(Hodgkin lymphoma) · 自體造血幹細胞移植 (HSCT) 後的鞏固治療。在 HSCT 後 4 至 6 週內或從 HSCT 恢復後開始治療。
- 復發蕈狀肉芽腫 (有表達 CD-30) (2017)
- 前未經治療週邊 T 細胞淋巴瘤 (腫瘤有 CD30 表達) (2019) 。
- 原發性皮膚退行分化型大細胞淋巴瘤復發 (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphomacALCL) (2017)
- 未治療的全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(Systemic anaplastic large cell lymphoma)
- 復發全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (2012)
- 歷史背景簡介 Brentuximab vedotin : 屬抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC) · 常被稱為標靶化療，這是因為該類藥物除了含有對抗腫瘤細胞的抗體外，藉由一個連接蛋白 (linker) 與化療藥物 (monomethylauristatin E, MMAE) 做連結。標靶化療藥物的好處在於，它對腫瘤細胞有專一性，會藉由抗體與腫瘤細胞做連接，之後進入腫瘤細胞內釋放出化療藥物對腫瘤細胞進行毒殺作用，所以對一般正常細胞的副作用不大。Brentuximab 為一種 anti-CD30 標靶化療，而退行性大細胞淋巴瘤大多會表現 CD30，在一個第二期的臨床試驗針對復發或是治療無效的退行性大細胞淋巴瘤，單獨使用 Brentuximab，整體反應率可高達 86%，完全反應率達 57%，平均反應期間達 12.6 個月，平均無進展存活期可達 13.3 個月，效果相當驚人。不意外的，美國 FDA 於 2011 年核准通過 Brentuximab 使用於經

過第一線藥物失敗的退行性大細胞淋巴瘤及何杰金氏淋巴瘤病人。(Blood

表四：針對復發或是治療無效 T 細胞淋巴瘤的臨床研究報告²⁷

藥物	病人數	整體反應率	完全反應率	無進展存活期 (月)	反應持續時間 (月)	整體存活期 (月)
Romidepsin ²⁸	130	26%	15%	4	17	11.3
Belinostat ²⁹	129	26%	10%	缺	8.3	缺
Pralatrexate ³⁰	111	29%	13%	3.5	10.5	14.5
Bendamustine ³¹	60	50%	28%	3.6	3.5	6.2
Brentuximab vedotin ^{32*}	58	86%	57%	13.3	12.6	缺
Gemcitabine ³¹	20	55%	30%	缺	缺	缺
Alemtuzumab ³³	14	36%	14%	缺	缺	缺

* 該研究僅針對復發的退行性大細胞淋巴瘤，其對 Brentuximab vedotin 的治療成效。

2014; 123: 2636-44)。其臨床效果輾壓過去的藥物。

➤ 復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤、全身性間變性大細胞淋巴瘤。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Hodgkin lymphoma (HL), relapsed or refractory	Non-randomized single-arm phase II clinical trial Brentuximab vedotin in patients with HL who had relapsed after, or were refractory to high-dose ASCT (N=102) Ref: <i>J Clin Oncol.</i> 2012 Jun 20;30(18):2183-9.	Efficacy ORR: 75% CR: 34% PR: 40% mDR: 20.5 months mPFS: 5.6 months mOS: 22.4 months Safety Grade 3/4: 55% Commonly grade 3/4 AE: Neutropenia (20%) Thrombocytopenia (8%) peripheral sensory neuropathy (8%) Anemia (6%)	1.8 mg/kg (最大劑量：180mg)，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。 達到病況穩定 (stable disease) 或改善的病人應接受最少 8 次療程，最多至 16 次療程 (約 1 年) 的治療。

<p>Systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL), relapsed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Non-randomized single-arm phase II clinical trial • Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic ALCL (N=58) <p>Ref: <i>J Clin Oncol.</i> 2012 Jun 20;30(18):2190-6.</p> <p><i>Blood.</i> 2017 Dec 21;130(25):2709-2717.</p>	<p><u>Efficacy</u></p> <p>ORR: 86%</p> <p>CR: 57%</p> <p>PR: 29%</p> <p>mDR: 13.2 months</p> <p>mPFS: 13.3 months</p> <p>5-year OS: 60%</p> <p><u>Safety</u></p> <p>Grade 3/4: 60%</p> <p>Commonly grade 3/4 AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neutropenia (21%) ➤ Thrombocytopenia (14%) ➤ peripheral sensory neuropathy (12%) ➤ Anemia (7%) 	
---	---	--	--

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; 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

抗體藥物複合體是一種標靶化療。此藥物會辨識癌細胞表面的 CD30 抗原並與之結合，結合在癌細胞表面的藥品接著會被癌細胞吞入細胞內，被吞入的 Brentuximab vedotin 其攜帶的抗癌藥 monomethyl auristatin E (MMAE) 會從單株抗體上釋放出來，MMAE 會干擾癌細胞細胞骨架 (抑制有絲分裂) 的運作，導致癌細胞的死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐性 (有 16-17% 的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球低下 (21-78% ; 3級 : 3-30% ; 4級 : 2-9%)、貧血 (27-62% ; 3級 : 4%)、血小板減少症 (15-41% ; 3級 : 2% ; 4級 : 2-4%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：周邊水腫 (11%)
2. 皮膚系統：搔癢 (11-17% ; 輸液相關 : 2-5%)、落髮 (15%)、斑丘疹 (11%)、蜂窩性組織炎 (3%)、史蒂芬強生症候群 (<1%)、群毒性表皮溶解症 (<1%)
3. 代謝及內分泌系統：體重降低 (19%)、高血糖 (8%)、腫瘤溶解症候群 (<1%)
4. 胃腸系統：噁心 (22-36%)、腹瀉 (20-29%)、嘔吐 (16-17%)、食慾下降 (12-15%)、腹痛 (14%)、便秘 (13%)、急性胰臟炎 (<1%)、胃腸道併發症 (<1%)
5. 肝臟系統：肝毒性 (2%)
6. 免疫系統：過敏反應 (7-30% , 輸注時易發生)
7. 肌肉骨骼系統：關節痛 (12-18%)、肌肉疼痛 (11-12%)、虛弱 (11%)、肌肉痙攣 (11%)。Acetaminophen 可以緩解肌肉或骨頭不適。
8. 中樞神經系統：神經病變 (62%)、末梢感覺神經病變 (45-56% ; 3級 : 5-10%)、疲倦 (24-29%)、末梢運動神經病變 (23% ; 3級 : 6%)、頭痛 (11%)、冷顫 (10%)
9. 呼吸系統：上呼吸道感染 (26%)、咳嗽 (21%)、呼吸困難 (11-13%)、肺毒性 (5%)、肺炎 (4%)
10. 其它系統：發燒 (17-19%)、輸注相關反應 (9-13%) (例如：頭痛、皮疹、背痛、嘔吐、發冷、噁心、呼吸困難、搔癢與咳嗽；過敏性反應的症狀可能包括：蕁麻疹、血管水腫、低血壓及支氣管痙攣。)嚴重感染與伺機性感染 (10-15%) (例如：口腔念珠菌症、帶狀皰疹、單純皰疹；<1%：菌血症、敗血症/敗血性休克及、巨細胞病毒感染或再活化、肺囊蟲肺炎、進行性多處腦白質病。)

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

- 若病人體重超過 100 kg，應以 100 kg 算所需劑量 (最大劑量：180 mg)

- 腎功能不全調整者劑量調整：
 - 肌酸酐清除率(CrCl) \geq 30 mL/minute：起始不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) $<$ 30 mL/minute：避免使用

- 肝功能不全者劑量調整：
 - 治療開始時的肝功能不全
 - ✓ 常用劑量：1.8 mg/kg 每 3 週一次
 - ✓ 輕度 (Child-Pugh class A)：起始劑量: 1.2 mg/kg (最大劑量：120 mg)，每 3 週一次
 - ✓ 中至重度 (Child-Pugh class B or C)：避免使用
 - 治療期間的肝功能不全
 - ✓ 可能需要 brentuximab vedotin 治療延後、劑量調整或停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：可能出現第 3 級或第 4 級貧血、血小板減少，以及持續 (≥1 週) 的第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少。在每次給藥之前，均須監測病人的血液常規檢查數據。

副作用	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 3 嗜中性白血球低下 (Neutrophils : 500 to <1,000/mm³) ■ Grade 4 嗜中性白血球低下 (Neutrophils : <500/mm³) 	暫時停藥，直到毒性恢復至第 2 級以下或基礎值，後續療程中加入 G-CSF 預防。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 復發型 Grade 4 嗜中性白血球低下 (即使用了 G-CSF 預防仍發生) 	考慮將劑量減至 1.2 mg/kg 每三週一次(最大劑量：120 mg) 或停止治療。

- 末梢神經病變 (Peripheral neuropathy)：由 Brentuximab vedotin 引起的末梢神經病變主要是藥物累積暴露的效應，通常是感覺神經病變，但也觀察到運動神經病變，大多數的情況是可復原的。在臨床試驗中，超過一半的神經病變完全緩解；近四分之一有部分改善。應監測病人是否有神經病變症狀，如感覺遲鈍 (hypoesthesia)、感覺過度敏感 (hyperesthesia)、感覺異常 (paraesthesia)、不適 (discomfort)、灼熱感 (burning sensation)、神經病變疼痛 (neuropathic pain) 或虛弱 (weakness)。新發生或惡化的末梢神經病變病人可能需要延遲給藥、降低劑量或停藥。

副作用	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 2 or 3 : ■ Grade 2：工具性日常生活活動能力受到限制。(例如:煮飯、洗衣服、打掃) ■ Grade ≥ 3：無法從事工具性日常生活活動。 	暫時停藥，直至毒性恢復至≤第 1 級或基礎值，再降低劑量至每 3 週一次輸注 1.2 mg/kg，上限為 120mg，繼續治療。
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 4：危及生命;需要緊急處理 	停藥。

- 輸注有關反應 (Infusion-related reaction)：輸注相關反應如頭痛、皮疹、背痛、嘔吐、發冷、噁心、呼吸困難、搔癢與咳嗽發生在 13% 的病人。曾通報有過敏性反應。過敏性反應的症狀，可能包括，但不限於蕁麻疹、血管水腫、低血壓及支氣管痙攣。若出現輸注相關反應，應中止輸注並採取適當的治療處置。症狀緩解後，可以較緩慢的速度重新開始輸注。曾發生輸注相關反應的病人，在後續輸注之前，應預先投予適當藥物。預先投藥可以包括 paracetamol、vena 及 steroid。

副作用	處理
頭痛、皮疹、背痛、嘔吐、發冷、噁心、呼吸困難、搔癢與咳嗽。	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 paracetamol、vena 及 steroid 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

- 肺毒性 (Pulmonary toxicity)：曾通報過非感染性肺毒性 (包括肺炎、間質性肺疾病、急性呼吸窘迫症候群以及某些死亡案例) 的病例。雖然與 Brentuximab vedotin 的因果關係尚未確立，但肺毒性的風險並無法排除。在發生肺部症狀或肺部症狀惡化 (例如：咳嗽、呼吸困難) 的事件中，應迅速地進行診斷評估並適當地治療病人。評估期間以及直到症狀改善的期間，需考慮暫停給藥。

副作用	處理
肺炎、間質性肺疾病、急性呼吸窘迫症候群	暫停給藥直到症狀改善

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：
 - 曾觀察到有急性胰臟炎發生，曾有死亡個案通報。應密切監測病人是否發生腹痛或腹痛惡化的情形，因為這暗示可能會有急性胰臟炎。任何懷疑是急性胰臟炎的病例都應暫停用藥。若確診則應停止使用。
 - 曾通報過胃腸道併發症包含腸阻塞 (intestinal obstruction)、無動性腸阻塞 (ileus)、小腸結腸炎、嗜中性白血球過少性結腸炎 (neutropenic colitis)、糜爛、潰瘍、穿孔及出血，甚至死亡案例。在新發生或惡化的胃腸道症狀時，需

進行快速診斷評估及適當地治療。

副作用	處理
急性胰臟炎	停藥

- 皮膚毒性 (Dermatologic toxicity)：在臨床試驗中已觀察到 Stevens-Johnson 症候群和毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis)，曾有病人接受 Brentuximab vedotin 治療後，發生 Stevens-Johnson 症候群和毒性表皮溶解症。目前已有死亡案例通報。

副作用	處理
Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 或 毒性表皮溶解症 (TEN)	停藥並採取適當的治療處置。

- 進行性多病灶腦白質病 (Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)：為罕見的中樞神經系統疾病，通常會致命。可能引發病人體內的 John Cunningham 病毒 (JCV) 再活化，導致 PML 及死亡。曾有先前接受多種化療處方的病人，接受本藥物治療後，通報發生 PML。

副作用	處理
進行性多病灶腦白質病	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疑似出現 PML：暫停治療。並建議進行的 PML 評估 ■ 確診 PML：永久停藥

- 肝毒性：已發生嚴重的肝毒性，包括死亡；肝細胞損傷有轉氨酶和/或膽紅素升高。有些發生在初始劑量後或再次給藥後。先前存在的肝疾病、原本肝指數基礎高和同時併用藥物都可能會增加肝毒性的風險。
- 高血糖症：有報告發生高血糖症，包括新發生高血糖症、原有糖尿病惡化和酮症酸中毒（包括死亡），包括 3 級和 4 級事件。高血糖發生的中位時間為 1 個月（範圍：長達 10 個月）。體重增加或糖尿病病人更常發生血糖升高。

藥物交互作用

- 併用 Brentuximab vedotin 與 bleomycin 為使用禁忌，因會引致肺毒性。
- 同時併用 brentuximab vedotin 及強效 CYP3A4/P-gp 抑制劑，可能提高嗜中性白血球減少症的發生率。管理：盡可能避免同時使用。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

- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝腎功能
- 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。
- 密切監測病人有無新發或惡化的神經系統、認知或行為徵象或症狀 (暗示進行性多灶性腦白質病的徵象或症狀)
- 密切監測病人有無新發或惡化的腹痛
- 監測輸注反應
- 監測皮膚毒性
- 神經病變的症狀
- 監測病人是否出現疑似嚴重及伺機性感染

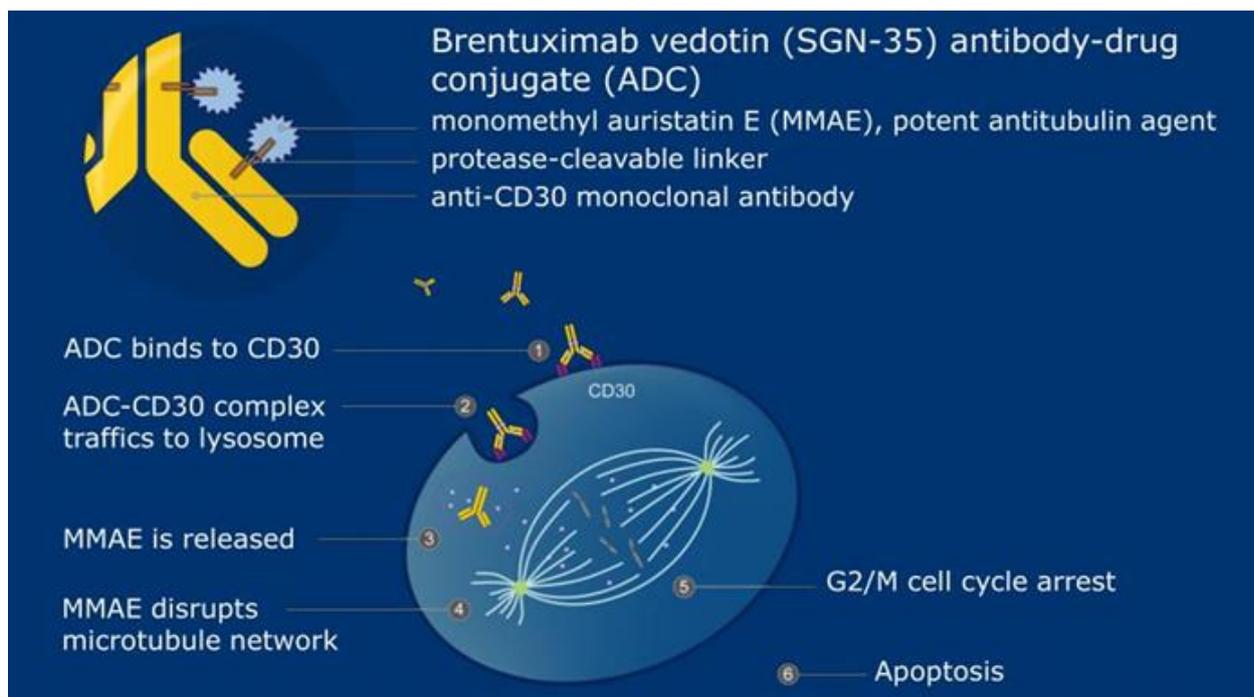
機轉

- **Mechanism of action of T-DM1.**

Brentuximab vedotin, a new CD30-directed ADC, for the treatment of patients with HL after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least 2 prior multiagent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates. Brentuximab vedotin is also indicated for the treatment of patients with sALCL after failure of at least 1 prior multiagent chemotherapy

regimen. Brentuximab vedotin is composed of cAC10, an anti-CD30 monoclonal antibody, attached by an enzyme-cleavable linker to monomethyl auristan E (MMAE), a strong cytotoxic agent. When brentuximab vedotin selectively binds to the CD30 antigen on the cell surface, it causes the ADC-CD30 complex to be internalized into the cell. Once inside the cell, the complex migrates to the lysosomal compartment, where proteolytic enzymes cleave the linker and activate the cytotoxic antitubulin agent MMAE. Subsequent binding of MMAE to tubulin disrupts the microtubule network within the cell, induces cell cycle arrest and results in death of the CD30-expressing tumor cell.

Ref: Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116. Abstract 283.



藥師小叮嚀

1. 輸注期間如有不舒服，請馬上告知護理人員。
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. 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:6個月內;男性:6個月內)，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
6. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - (2) 出現與胰臟炎有關的症狀，嚴重腹痛或嘔吐、嚴重背痛
 - (3) 出現血糖上升的相關症狀，如：易渴、易餓、尿多、昏昏欲睡的感覺、呼吸有水果味(請監測血糖)
 - (4) 深色尿液或淡白色糞便、食慾消失、黃色皮膚或眼睛。
 - (5) 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛
 - (6) 周邊神經感覺異常：麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感。
 - (7) 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力、情緒狀態或行為改變
 - (8) 眼睛發紅或發炎；或口腔、喉嚨、鼻子或眼睛出現潰瘍
8. 有持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
9. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
 - (2) 頭痛、骨頭痛、關節痛、背痛、肌肉痛
 - (3) 體重減輕
10. 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。
11. 臨床監測項目：全血球計數、肝功能、注意輸注反應、末梢神經病變、血糖值