

常見適應症 (於 2017 年 9 月 FDA 允許上市)

- 新診斷 CD33 陽性之急性骨髓性白血病。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Newly-diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia (AML)	- Multicenter, open-label, phase III RCT - Pts with newly-diagnosed, de novo AML aged 50 to 70 years. - daunorubicin + cytarabine+ gemtuzumab ozogamicin (n=135) vs. daunorubicin + cytarabine (n=136) <i>Ref: Haematologica . 2019 Jan;104(1):113-119.</i>	ORR: 85.5% vs. 73.6% CR: 70.4% vs. 69.9% CRp: 11.1% vs. 3.7% EFS: 17.3 vs. 9.5 months (p=0.0002) mOS: 27.5 vs. 21.8 months (HR 0.81; [95%CI] 0.60-1.09; P=0.16) Safety ADR of any grade: 67.2% vs. 55.5% Commonly grade 3/4 AE: ➤ Infection (77.9% vs. 77.4%) ➤ Hemorrhage (22.9% vs. 9.5%) ➤ VOD (4.6% vs.1.5%)	■ 合併化療治療: (單次療程包含 1 induction cycle + 2 consolidation cycles) ■ Induction: 3 mg/m² (maximum: 4.5 mg/dose) on days 1, 4, and 7 (合併使用 daunorubicin+ cytarabine),不要在第二個 induction cycle 使用 gemtuzumab ozogamicin ■ Consolidation (2 cycles) 3 mg/m² (maximum: 4.5 mg/dose) on day 1 (合併使用 daunorubicin+ cytarabine)

Abbreviations: EFS, event-free survival; RFS, recurrence free survival; CR, complete remission; CRp, CR with incomplete platelet recovery; OS, overall survival; VOD; veno-occlusive disease. RCT : randomized controlled trial
ORR: overall response rate.

作用機轉

抗體藥物複合體。Acute myeloid leukemia (AML) 的血癌細胞上，80% 均帶有 CD33 抗原，此藥物會鎖定癌細胞表面的 CD33 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 gemtuzumab ozogamicin 其攜帶的 calicheamicin 的細胞毒性衍生物會從單株抗體上釋放出來，破壞 DNA 和導致腫瘤細胞的凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐性 (有 21% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：血小板減少(combination therapy 100% ; 3/4級：100%)、嗜中性球減少 (combination therapy 97.7% ; 3/4級：96.1%)、白血球減少 (combination therapy 100% ; 3/4級：100%)、出血 (23-25% ; 3/4級：7-13%)、嗜中性球低下合併發燒 (18% ; 3/4級：18%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：心臟毒性 (28%)、心搏過速 (3 級：2%)
2. 皮膚系統：皮疹 (16%)
3. 代謝及內分泌系統：內分泌疾病 (代謝性：16%)、高血酸症 (combination therapy 32.5% ; 3/4 級：2.6%)
4. 胃腸系統：噁心及嘔吐 (21%)、腹瀉 (3 級：2%)、便秘 (21%)、口腔炎 (21% ; 3 級：4%)
5. 肝臟系統：肝毒性 (51%)、肝指數上升(AST：40% ; ALT：16%)、高膽紅素血症 (7%)、肝臟靜脈阻塞症候群 (combination therapy 4.6% ; 3/4 級：2.3%)

6. 神經系統：疲倦 (46%)、頭痛 (19%)、疼痛 (3 級：4%)
7. 腎臟系統：腎毒性 (6%)
8. 呼吸系統：肺炎 (3 級：7%)、肺水腫 (3 級：2%)
9. 其它系統：發燒 (79%)、感染 (combination therapy 77.9% ; 3/4級：76.3%)、敗血症 (3級：32%)

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

➤ 腎功能不全調整：成人

- 肌酸酐清除率(CrCl) 30-89 mL/minute：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用
- 肌酸酐清除率(CrCl) 15-29 mL/minute、末期腎臟病：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用

➤ 肝功能不全調整：成人

治療前的肝功能不全：

- 輕度肝功能不良 (總膽紅素 < 1.5 倍正常值上限)：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用。
- 中 (總膽紅素 > 1.5 至 3 倍正常值上限) 至重度 (總膽紅素 > 3 倍正常值上限) 肝功能不良：無提供劑量調整 (尚未有研究)，請小心使用
- 治療期間的肝毒性：
總膽紅素 > 2 倍正常值上限，或 AST 和/或 ALT > 2.5 倍正常值上限：延後給藥，直到總膽紅素 ≤ 2 倍正常值上限，或 AST 和/或 ALT ≤ 2.5 倍正常值上限，再恢復給藥。如果連續輸注之間延遲超過 2 天，請考慮省略預定劑量

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)

- 對於新診斷 AML 未經治療的臨床研究中，131 位病人使用 gemtuzumab ozogamicin 合併化療，幾乎所有人都有出現 grade ≥ 3 的事件，包括嗜中性白血球減少 (96.1%)、血小板減少 (100%)、白血球減少 (100%)，並且有長期血小板減少症 (給藥後 >42 天) 的報導。此外，也報告了貧血、嗜中性白血球低下症伴隨發燒、淋巴細胞減少和全血球減少症。
- 嗜中性白血球減少和血小板減少症相關的併發症可能個別包括感染和出血反應，近八成病人經歷嚴重 (≥ 3 級) 感染，1 位病人因感染性休克導致的治療相關死亡；超過 90% 的病人出現血小板減少症，20.6% 病人報告 grade ≥ 3 的出血反應 (致命的出血包括腦、顱內和硬膜下血腫)。嚴重感染、出血或其他骨髓抑制影響的管理，可能需要延後劑量或永久停止使用 gemtuzumab ozogamicin。在每次給藥前、治療中及治療後須監測血球數量，直到血球數量恢復。並根據臨床指示提供支持性治療。

副作用	處理
當 gemtuzumab ozogamicin 合併化療時產生的血液毒性：持續性血小板減少症：在 consolidation cycle 預定開始的日期算起的 14 天內(前一周期血球數恢復後 14 天)，如果血小板未恢復至 $\geq 100,000/\text{mm}^3$	■ 暫停使用 gemtuzumab ozogamicin。(Consolidation cycles 期間不要使用 gemtuzumab ozogamicin)
持續性嗜中性白血球減少症：在 consolidation cycle 預定開始的日期算起的 14 天內(前一周期血球數恢復後 14 天)，如果 ANC 未恢復至 $>500/\text{mm}^3$	■ 暫停使用 gemtuzumab ozogamicin。(Consolidation cycles 期間不要使用 gemtuzumab ozogamicin)
Severe bleeding or hemorrhage	■ 可能需要延後治療或永久停藥。

➤ 肝毒性 (Hepatotoxicity)：肝臟靜脈阻塞症候群 (veno-occlusive

disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS) · 是因為肝臟小靜脈血管內皮細胞被高劑量化學藥物或放射線治療傷害，產生的非血栓性肝臟靜脈栓塞。

- 在用 gemtuzumab ozogamicin 治療的病人中已經報告了肝毒性，包括危及生命的及致命的肝衰竭和 VOD/SOS。一項成人研究中，VOD 發生的中位時間為 9 天 (範圍：2 至 298 天)；有些事件發生在給予任何劑量的 28 天內，1 例發生在最後一次劑量後超過 28 天。接受較高劑量 gemtuzumab ozogamicin (作為單一療法) 的成年病人、肝功能基礎值為中至重度受損的病人、造血幹細胞移植 (HSCT) 後接受 gemtuzumab ozogamicin 的病人以及 gemtuzumab ozogamicin 治療後接受 HSCT 的病人，以上族群發生 VOD 的風險可能增加。相對於較高的 gemtuzumab ozogamicin 單一治療劑量，在 VOD 發生率和 HSCT 的時間之間沒有發現明確的因果關係，但 ALFA-0701 研究建議在給最後一次 gemtuzumab ozogamicin 和移植之間間隔 2 個月。
- 在兒科病人中，使用較高劑量的 gemtuzumab ozogamicin 觀察到 VOD，在接受移植的病人中，在大多數情況下，VOD 出現在移植後 30 天內，與成人病人的觀察結果相似；在最後一次 gemtuzumab ozogamicin 給藥和移植之間的間隔 > 3 個月，觀察到 VOD 風險降低。
- VOD/SOS 的臨床表現可能包括肝功能指數上升 (ALT、AST、總膽紅素和 ALP)、肝腫大 (可能會疼痛)、體重快速增加和腹水。僅監測總膽紅素可能無法識別所有有 VOD/SOS 風險的病人。只監測總膽紅素可能無法辨別所有有 VOD/SOS 風險的病人。對於檢查出肝功能異常的病人，建議更頻繁的監測肝功能及臨床症狀。對於進行移植的病人，建議在 HSCT 後視情況密切監測肝功能。

副作用	處理
-----	----

預防 VOD/SOS	■ 對於接受移植的成人，建議使用 ursodeoxycholic acid (UDCA)進行預防，前一天開始給藥, total daily dose 12 mg/kg or 600 mg orally, divided in two doses (能降低 VOD/SOS 發生率與相關死亡率)
VOD/SOS	■ 暫停用藥，並給予支持性療法 (包括利尿劑和維持鈉、水分的平衡) ■ 對於重度 VOD，則建議使用 defibrotide (6.25 mg/kg every 6 hours IV for ≥ 21 days) 直到 SOS 解決或出院，最多 60 天
總膽紅素 > 2 倍正常值上限，或 AST 和/或 ALT > 2.5 倍正常值上限	■ 延後給藥，直到總膽紅素 ≤ 2 倍正常值上限，或 AST 和/或 ALT ≤ 2.5 倍正常值上限，再恢復給藥。如果連續輸注之間延遲超過 2 天，請考慮省略預定劑量。

➤ 過敏及輸注有關反應 (Hypersensitivity & infusion-related reaction)

- 在臨床研究中，報告的輸注相關反應 (包括過敏性休克)，臨床症狀包括發燒畏寒、給藥後 24 小時內出現低血壓、心跳過快、喘息。輸注應在密切的臨床監測下進行，包括脈搏、血壓和體溫。建議在 gemtuzumab ozogamicin 給藥前 1 小時先用 steroid、vena 和 acetaminophen 預防。
- 對於出現嚴重過敏反應，尤其是呼吸困難、支氣管痙攣或臨床上顯著的低血壓，應立即中斷輸注。應監測病人直到症狀完全消失。出現過敏性休克 (呼吸道症狀或臨床上顯著的低血壓)，應考慮永久停藥。

副作用	處理
Prevention of infusion reactions	■ 輸注前一小時： acetaminophen 650 mg orally, vena 50 mg orally or IV, methylprednisolone 1 mg/kg (or equivalent) orally or IV within 30 minutes within 30 minutes prior to infusion

輸液相關症狀：發燒畏寒、低血壓、心跳過快、喘息。	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。
Grade 4 或危及生命的輸液相關反應，或嚴重過敏反應，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

- 腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome, TLS)：在臨床研究中，報告了 TLS。在上市後已有 TLS 併發急性腎功能衰竭的報告。對於白血球增多的 AML 病人，在給予 gemtuzumab ozogamicin 之前，應考慮用 hydroxyurea 或白血球分離術進行以將周圍的 WBC 數量降低至 $< 30,000/\text{mm}^3$ ，以降低誘發 TLS 的風險。應監測患者的 TLS 臨床症狀，並依標準醫療照護進行治療。必須採取適當措施來幫助預防 TLS 相關的高尿酸血症的發展。

副作用	處理
hyperleukocytosis (leukocyte count $\geq 30,000/\text{mm}^3$)	■ 給予 hydroxyurea (total dose of 50 to 100 mg/kg per day orally) 或白血球分離術 ■ 目標：WBC 數量降低至 $< 30,000/\text{mm}^3$
TLS 相關的高尿酸血症	■ Hydration or allopurinol or rasburicase

- QT 間隔延長：在治療開始前和根據臨床需要，對有 QTc 延長病史 (或高風險)、正在服用已知可延長 QT 間期的藥物和電解質紊亂的病人使用 gemtuzumab ozogamicin 時，需監測 ECG 並監測電解質。
- 其他非血液毒性 (Other nonhematologic toxicity)

副作用	處理
其他嚴重或危及生命的毒性	延後 gemtuzumab ozogamicin 治療，直到恢復到不超過輕度的嚴重程度；如果連續輸注之間延後超過 2 天，則省略預定的劑量。

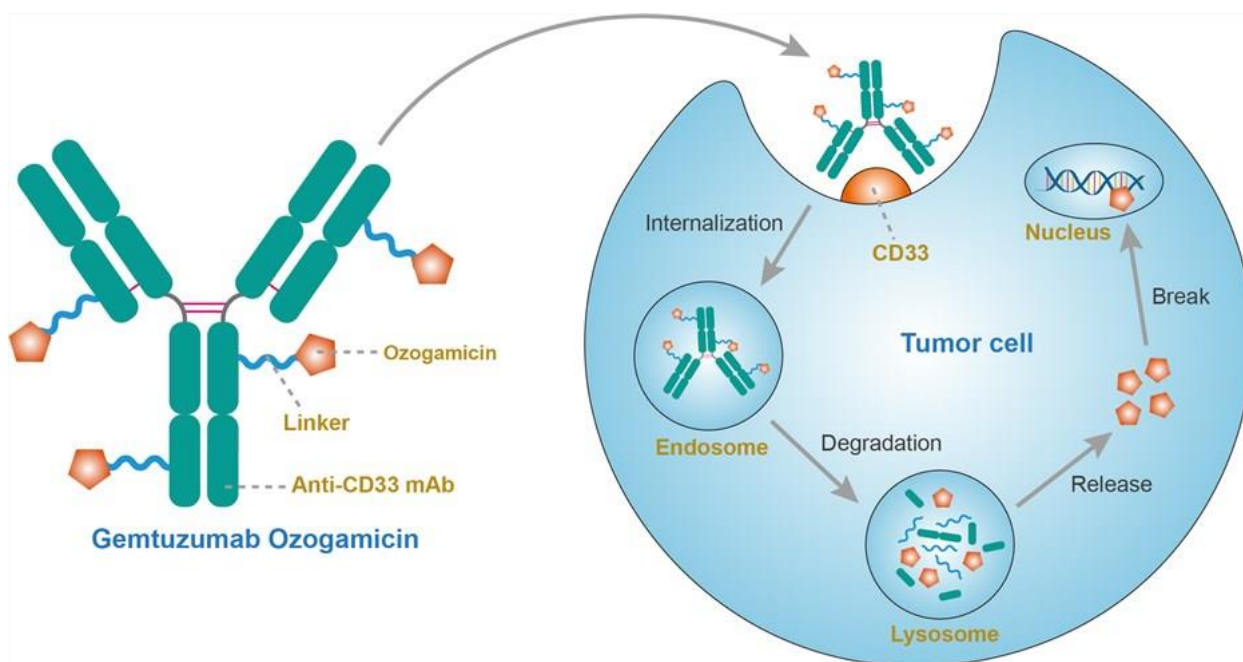
藥物交互作用

- Prolongation of the QT interval has been reported in patients treated with other calicheamicin-containing medications. 管理：Monitor ECG
- 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 (每次給藥前及每周至少 3 次)
- 肝功能監測 (ALT，AST，總膽紅素，ALP)，每次給藥前，有臨床症狀需更頻繁 (尤其 HSCT)
- 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。
- 有 QTc 延長病史 (或高風險)、正在服用已知可延長 QT 間期的藥物，需要時監測 ECG
- 監測輸注相關反應 (在輸注期間和輸注結束後至少 1 小時)
- 監測 VOD 的臨床症狀 (體重快速增加、肝腫大、腹水)
- 出血症狀和 TLS

機轉



The CD33 antigen is a sialic acid-dependent adhesion protein that is specific for myeloid cells. CD33 is expressed in approximately 90% of AML cases, as defined by the presence of the antigen on > 20% of the leukemic blasts but not on normal CD34+ pluripotent hematopoietic stem cells or non-hematopoietic tissues. Gemtuzumab ozogamicin consists of a humanized anti-CD33 antibody, produced from a mammalian myeloma cell line, covalently linked to a semisynthetic derivative of a potent cytotoxic enediyne antibiotic called calicheamicin. Gemtuzumab ozogamicin targets CD33-expressing cells. Binding to the antigen is followed by endocytosis. The covalent link is cleaved inside lysosomes, allowing calicheamicin release. Calicheamicin binds to DNA within the minor groove and causes double-strand breaks and ultimately, cell apoptosis.

<https://www.creativebiolabs.net/gemtuzumab-ozogamicin-overview.htm>

藥師小叮嚀

1. 請注意藥物輸注過敏反應。在輸注時和輸注後 24 小時內,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. 婦女使用此藥時不可以哺乳,須等待至停藥 1 個月後才可進行哺乳。
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: 3 個月內),應採有效避孕措施。
5. 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。遠離感染、感冒或流感的人。
6. 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) 肝臟: 深色尿液、疲倦、胃部不適或胃痛、淺色大便、嘔吐或皮膚或眼睛發黃。此藥有肝臟靜脈阻塞危險,注意皮膚顏色變化、小便是否減少、腹部變大、體重增加水腫。如有此身體變化,務必告知醫護人員。
 - (3) 胃腫脹或體重快速增加
 - (4) 感染: 發燒、發冷、喉嚨痛、耳朵或鼻竇疼痛、咳嗽、痰多或痰顏色改變、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口。
 - (5) 異常出血、瘀青。出血是此藥最常見副作用。請注意是否大便為黑色、或其他不正常出血。
 - (6) 電解質不平衡問題: 如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐
 - (7) 腎臟: 例如無法排尿、排尿量發生變化
7. 若發現有以下症狀出現,請於下次回診時告知醫師: 便秘、胃部不適、嘔吐、口腔刺激或潰瘍、頭痛、疲勞
8. 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。
9. 臨床監測項目: 全血球計數、肝功能、心臟功能、過敏反應、輸注反應