





缺漏	0	2
<b>疾病特徵</b>		
HL 診斷後至第一劑的時間中位數 (全距)	0.92 個月 (0.1-21.4)	0.89 個月 (0.0-81.4)
首次確診 HL 時的分期 <sup>a</sup> ，人數 (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	
未提供	1(<1)	1(<1)
缺漏	0	2(<1)
診斷時的淋巴結外侵犯，人數 (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP <sup>b</sup> 風險因子，人數 (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
診斷時或納入試驗時的骨髓侵犯，人數 (%)	147 (22)	151 (23)
B 症候群 <sup>a</sup> 人數 (%)	400 (60)	381 (57)

<sup>a</sup> 依據 Ann Arbor 分期

<sup>b</sup> IPFP = International Prognostic Factor Project

C25003 試驗的主要評估指標是依獨立審查機構(IRF)判定的修正無惡化存活期 (mPFS)，定義為隨機分配開始直到惡化、死亡的時間，或是完成前線治療後依 IRF 判定正子掃描出現非完全反應證據並接受下一線抗癌治療的時間。發生修正事件的時間點是指完成前線治療後第一次 PET 掃描顯示非完全反應的日期，非完全反應定義為 Deauville 分數 ≥3。依 IRF 判定的修正無惡化存活期中位數，兩個治療組皆無法估算。基於分層對數秩檢定，結果顯示 ADCETRIS + AVD 治療組的修正 PFS 達到統計顯著改善。分層危險比為 0.770 (95% CI, 0.603; 0.983 p=0.035)，表示 ADCETRIS + AVD 相較於 ABVD， mPFS 事件的風險降低 23%。表 7 為 mPFS 及整體存活期 (OS) 的療效結果。

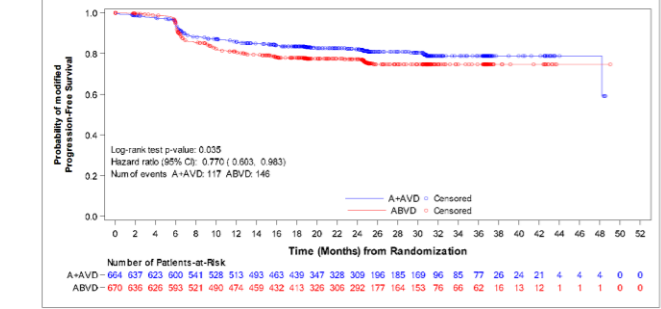
表 7：先前未曾接受過治療的 III 期或第 IV 期 HL 病人在 28 天療程的第 1 天及第 15 天接受 1.2 mg/kg ADCETRIS + AVD 的療效結果

	ADCETRIS + AVD N=664	ABVD N=670	分層危險比
<b>事件數目 (%)</b>	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0.60, 0.98]) p 值 = 0.035
修正無惡化存活率 mPFS <sup>a</sup> 兩年估計值(%)	82.1 (95% CI [78.8, 85.0])	77.2 (95% CI [73.7, 80.4])	
<b>整體存活期(OS)<sup>a</sup></b>			
<b>死亡人數(%)</b>	28(4)	39(6)	0.73 (95% CI [0.45, 1.18]) p 值 =0.199
<b>導致修正無惡化存活期事件(modified PFS event)的原因</b>			
疾病惡化	90 (14)	102 (15)	-
任何原因死亡	18 (3)	22 (3)	-
病人因前線治療後未完全緩解(CR)而接受額外抗癌治療	9 (1)	22 (3)	-

<sup>a</sup> 分析時，兩組的 mPFS 追蹤時間中位數為 24.6 個月

<sup>b</sup> 期中 OS 分析的資料

圖 1：依 IRF 判定之修正無惡化存活期 (ADCETRIS + AVD 相對於 ABVD)



**試驗 SGN35-005**

一項隨機、雙盲、以安慰劑做對照組的多中心試驗，招募 329 位進行 ASCT 後，高復發或惡化風險的 HL 病人，評估 ADCETRIS 的療效及安全性。此研究排除已知有大腦/腦膜疾病，包含有進行性多處腦白質病病史的病人。病人特徵請見表 8。在 329 位病人中，165 位病人被隨機分配至治療組，164 位病人隨機分配至安慰劑組。在此研究中，病人須從 ASCT 復原後(進行 ASCT 後 30-45 天)才開始接受首次劑量。病人接受劑量為 1.8 mg/kg 的 ADCETRIS 或相對安慰劑，每 3 週進行 30 分鐘以上靜脈輸液，接受療程至 16 次。

合格病人須至少具備下列一種風險因子：

- 對前線治療無效(refractory)之 HL
- 前線治療結束後 12 個月內發生復發或惡化之 HL
- 進行 ASCT 前的復發出現淋巴結外的侵犯，包括結節性腫塊侵犯到鄰近重要器官

表 8：在進行 ASCT 後的 HL 的三期臨床試驗，試驗基期時的病人和疾病特徵摘要

病人特徵	ADCETRIS 組 病人人數 = 165	安慰劑組 病人人數 = 164
年齡中位數，歲數(範圍)	33 歲(18-71 歲)	32 歲(18-76 歲)
性別	76 位男性(46%)/ 89 位女性(54%)	97 位男性 (59%)/ 67 位女性 (41%)
ECOG 日常體能狀態評分		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1(1%)	0
<b>疾病特徵</b>		

曾接受化療療程中位數(範圍)	2 (2-8)	2 (2-7)
從 HL 確診至接受首次劑量的時間中位數(範圍)	18.7 個月(6.1-204.0)	18.8 個月(7.4-180.8)
<b>首次確診 HL 時的疾病分期</b>		
第 I 期	1 (1%)	5 (3%)
第 II 期	73 (44%)	61 (37%)
第 III 期	48 (29%)	45 (27%)
第 IV 期	43 (26%)	51 (31%)
未知	0	2 (1%)
<b>ASCT 前的正子造影狀態</b>		
FDG-陽性	64 (39%)	51 (31%)
FDG-陰性	56 (34%)	57 (35%)
未進行正子造影	45 (27%)	56 (34%)
進行 ASCT 前的復發出現淋巴結外的侵犯	54 (33%)	53 (32%)
B 症狀 <sup>a</sup>	47 (28%)	40 (24%)
<b>進行 ASCT 前對救援治療的最佳反應<sup>b</sup></b>		
完全反應	61 (37%)	62 (38%)
部分反應	57 (35%)	56 (34%)
穩定疾病	47 (28%)	46 (28%)
<b>前線標準化療結束後之 HL 狀態<sup>b</sup></b>		
難治型	99 (60%)	97 (59%)
12 個月內復發	53 (32%)	54 (33%)
12 個月後復發	13 (8%)	13 (8%)

<sup>a</sup> 針對難治型疾病，或是前線治療結束後惡化或復發情形。

<sup>b</sup> 隨機化之分層因素。

療效結果顯示於表 9。療效達到無惡化存活期(PFS)的主要指標，並顯示治療組與安慰劑組的 PFS 中位數相差 18.8 個月，治療組無惡化存活期(PFS)較優於安慰劑組的結果。

表 9：進行 ASCT 後，高復發或惡化風險的 HL 病人每 3 周以劑量 1.8 mg/kg 的 ADCETRIS 治療之療效結果

	ADCETRIS 組 病人人數 = 165	安慰劑組 病人人數 = 164	分層相對風險 (Stratified Hazard ratio)
<b>無惡化存活期(PFS)<sup>a</sup></b>	依獨立審查機構判定之中位數		
	42.9 個月 (95% 信賴區間 [30.4, 42.9])	24.1 個月 (95%信賴區間 [11.5, -])	0.57 (95%信賴區間[0.40, 0.81]) 分層對數等級檢定 (Stratified log-rank test) P=0.001
	依臨床試驗醫師判定之中位數		
	未達到 (95% 信賴區間 [26.4, -])	15.8 個月 (95% 信賴區間 [8.5, -])	0.5 (95% 信賴區間 [0.36, 0.70]) <sup>b</sup>
<b>整體存活期 (OS)</b>	死亡人數 (%)		
	28 (17)	25 (15)	1.15 (95% 信賴區間 [0.67, 1.97])

<sup>a</sup> 進行主要分析時，兩組的追蹤時間中位數皆為 30 個月[範圍，0 至 50]。

<sup>b</sup> 依臨床試驗醫師判定之 PFS 未進行分層對數等級檢定。

依獨立審查機構(IRF)判定 PFS 之預先指定子群組分析是依照病人對 ASCT 前救援治療的最佳反應、前線治療後的 HL 狀態、年齡、性別、基礎體重、基礎 ECOG 表現狀態、ASCT 前的治療次數、地區、進行 ASCT 前的正子造影狀態、前線治療失敗後的 B 症候群狀態以及進行 ASCT 前的結節外疾病狀態等進行。此分析顯示，除了 65 歲以上病人(8 位)，接受 ADCETRIS 病人相較於接受安慰劑的病人呈現出一致的有益趨勢。治療組和安慰劑組的生活品質未出現差異。醫療資源利用(MRU)分析顯示，在復發風險高的 HL 病人中，住院及門診次數及病人與照護者未出席工作日/其他活動的次數，ADCETRIS 組相較於安慰劑組較低。一項於追蹤 3 年後進行的更新分析顯示，依 IRF 判定 PFS 的改善情況仍在持續中 (HR = 0.58 [95% 信賴區間 (0.41, 0.81)])。

**事後風險因素分析**

事後分析是用來評估增高的風險(風險因素數量)對於臨床效益的影響(表 10)。分析所使用的代表性風險因素為：

- 12 個月內復發的 HL 或是判定對一線治療無效(refractory)的 HL
- 經由電腦斷層及/或正子造影掃描判斷為對於最近救援治療的最佳反應為部分緩解(PR)或病情穩定(SD)
- 進行 ASCT 前的復發出現淋巴結外的侵犯
- 進行 ASCT 前的復發具有 B 症候群
- 曾進行兩種以上救援治療

這些事後分析的結果表示，帶有兩種以上風險因素之病人的臨床效益較高，但是任何一項風險因素並無差異。具有一項復發或惡化風險因素的病人則未觀察到對 PFS 或 OS 之效益。

表 10：總結第 3 期 ASCT 後 HL 研究根據風險因素數量之 IRF 判定 PFS 與 OS

	依 IRF 判定之無惡化存活期		風險因素數量 = 1		風險因素數量 ≥ 2		風險因素數量 ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	安慰劑 N = 28	ADCETRIS N = 144	安慰劑 N = 136	ADCETRIS N = 82	安慰劑 N = 84	ADCETRIS N = 82	安慰劑 N = 84
疾病惡化或死亡的病人人數 <sup>a</sup> (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)		
分層相對風險比 (Stratified Hazard ratio)	1.65 (95% 信賴區間 [0.60, 4.55]) <sup>b</sup>		0.49 (95% 信賴區間 [0.34, 0.71])		0.43 (95% 信賴區間 [0.27, 0.68])			
<b>整體存活期</b>								
	風險因素數量 = 1		風險因素數量 ≥ 2		風險因素數量 ≥ 3			
	ADCETRIS	安慰劑	ADCETRIS	安慰劑	ADCETRIS	安慰劑		

	N = 21	N = 28	N = 144	N = 136	N = 82	N = 84
死亡人數 <sup>c</sup> (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
分層相對風險比 (Stratified Hazard ratio)	7.94 (95% 信賴區間 [0.93, 68.06]) <sup>b</sup>		0.94 (95% 信賴區間 [0.53, 1.67])		0.92 (95% 信賴區間 [0.45, 1.88])	

<sup>a</sup> 死亡人數不包含先前曾有惡化情況或超過一次未參加評估回診者。

<sup>b</sup> 顯示非分層分析的結果。

<sup>c</sup> 因任何原因死亡的人數

進行更新分析時(追蹤 3 年)，為具有 2 項以上風險因素的病人，依 IRF 判定之 PFS 風險率為 0.49 (95% 信賴區間 [0.34, 0.71])，依臨床試驗醫師判定 PFS 之風險率為 0.41 (95% 信賴區間 [0.29, 0.58]) (請見圖 2 和圖 3)。

圖 2：具有 2 項以上風險因素病人由 IRF 判定 PFS 之 Kaplan-Meier 圖

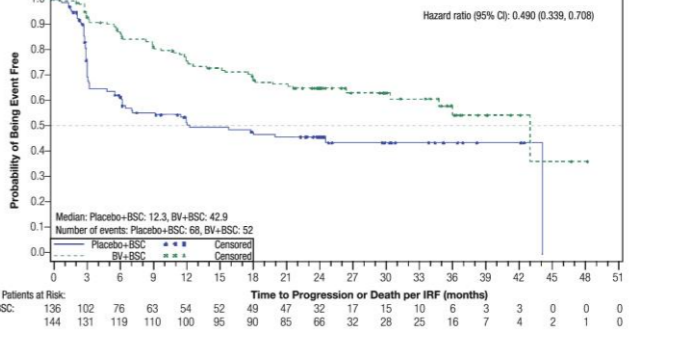
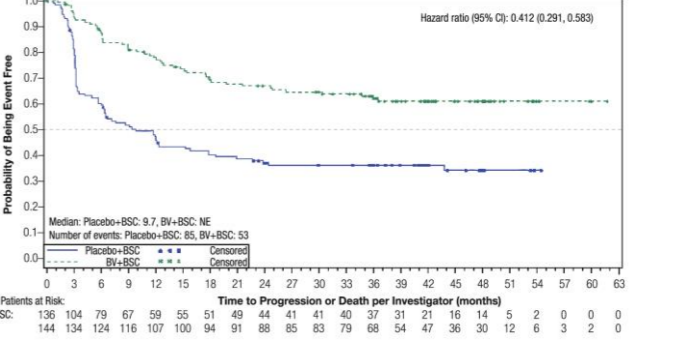


圖 3：具有 2 項以上風險因素病人依臨床試驗醫師判定 PFS 之 Kaplan-Meier 圖



**試驗 SGO35-0003**

一項柙組、開放性、單一治療組、多中心執行之臨床試驗，曾針對 102 位復發或頑固型 HL 病人評估 ADCETRIS 單一療法之療效及安全性。下表「表 11」為基期時的病人和疾病特徵摘要。

表 11：復發或頑固型 HL 的二期臨床試驗，試驗基期時的病人和疾病特徵摘要

病人特徵	N = 102
年齡中位數，歲 (全距)	31 歲 (15-77)
性別	48 位男性 (47%) / 54 位女性 (53%)
美東癌症臨床研究合作組織之評分(ECOG status)	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
曾接受過 ASCT	102 (100%)
曾接受過化療處置	3.5 (1-13)
自 ASCT 起至移植後第 1 次復發的時間	6.7 個月 (0-131)
經組織學確認為 CD30 表現型疾病	102 (100%)
<b>疾病特徵</b>	
對第一線治療反應不佳 <sup>a</sup>	72 (71%)
對最近的治療反應不佳	43 (42%)
基期 B 症狀	35 (33%)
初次診斷為第 III 期	27 (26%)
初次診斷為第 IV 期	20 (20%)

<sup>a</sup> 原發性頑固型 HL 的定義為使用第一線治療未達到完全緩解，或在治療完成後 3 個月內疾病惡化。

有 18 位病人 (18%) 接受 16 個療程的 ADCETRIS 治療，療程中位數為 9 個療程 (全距 1 至 16 個療程)。由獨立審查機構 (Independent Review Facility; IRF) 依修訂版惡性淋巴瘤反應標準 (Cheson, 2007)，評估病人對 ADCETRIS 的治療反應。以胸腔、頸部、腹部及骨盆螺旋電腦斷層掃描(CT)、正子斷層造影(PET)及臨床資料，評估治療反應。於第 2、4、7、10、13、16 療程進行反應評估，於第 4 個及第 7 個療程進行 PET。依 IRF 評估的客觀反應率(ORR)為 75% (102 位接受藥物治療[intent-to-treat; ITT]族群的病人中，有 76 人出現反應)，有 94%的病人腫瘤减小。完全緩解(CR)為 33% (102 位 ITT 族群病人中有 34 人完全緩解)。整體存活期(OS)中位數為 40.5 個月 (自使用第 1 劑藥物起的觀察時間 (至死亡或最後一次聯絡的時間) 中位數為 35.1 個月(範圍自 1.8 至 72.9+ 個月))。預估在第五年的整體存活率為 41% (95%信賴區間 [31%, 51%])。試驗主持人的評估結果，普遍與掃描檢查的獨立審查結果一致。接受治療的病人中，8 位對治療產生反應的病人接受異體幹細胞移植。進一步的療效結果請見「表 12」。

表 12：復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤病人每 3 週一次接受 1.8 mg/kg 劑量 ADCETRIS 之療效結果

最佳臨床反應 (N=102)	IRF N (%)	95% 信賴區間
客觀反應率 (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6
完全緩解 (CR)	34 (33)	24.3, 43.4
部分緩解 (PR)	42 (41)	無
疾病控制率 (CR + PR + SD)	98 (96)	90.3, 98.9
<b>療效反應持續時間</b>	<b>依據 IRF 之中位數</b>	<b>95% 信賴區間</b>



