

## 雅詩力<sup>®</sup> 凍晶注射劑 50 毫克

### ADCETRIS<sup>®</sup> 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

衛部菌瘦輸字第 000964 號  
本藥限由醫師使用

#### 1. 藥品名稱

雅詩力（ADCETRIS<sup>®</sup>）凍晶注射劑 50 毫克

#### 2. 成分特性及含量

每藥瓶（vial）內含 50 毫克 brentuximab vedotin。配製後（請見 6.6 節）每毫升含 5 毫克 brentuximab vedotin。ADCETRIS 為抗體－藥物複合體（antibody-drug conjugate; ADC），由 CD30 導向性單株抗體組成（重組嵌合免疫球蛋白 G1 [IgG1]，在中國倉鼠的卵巢細胞中，利用重組 DNA 技術製成），可與微小管抑制劑 monomethyl auristatin E (MMAE) 產生共價鍵結。

**作用已知的賦形劑**

每藥瓶含鈉鈞 13.2 毫克。

完整的賦形劑列表，請見 6.1 節。

#### 3. 劑型

用於輸注液的濃縮乾粉。

白色至灰白色餅狀物或乾粉。

#### 4. 臨床詳細資料

##### 4.1 適應症

**何杰金氏淋巴瘤**

- 與 doxorubicin、vinblastine 和 dacarbazine 併用適用於先前未曾接受治療的 CD30+第 III 期或第 IV 期何杰金氏淋巴瘤(HL) 成人病人。
- 適用於治療經自體幹細胞移植 (ASCT)後，高復發或惡化風險的 CD30+ 何杰金氏淋巴瘤 (HL)成人病人。
- 適用於治療復發或頑固型 CD30+ 何杰金氏淋巴瘤 (HL)成人病人：
  - 已接受自體幹細胞移植 (ASCT)，或
  - 無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。

**周邊 T 細胞淋巴瘤**

- 與 cyclophosphamide、doxorubicin 和 prednisone 併用適用於先前未曾接受治療之下列成人病人：
  - 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL)，或
  - 其他 CD30+周邊 T 細胞淋巴瘤 (PTCL)：包含血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)及非特定周邊 T 細胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL-NOS)。
- 適用於治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (sALCL)成人病人。

**皮膚 T 細胞淋巴瘤**

- 適用於先前至少已接受一種全身性治療的 CD30+皮膚 T 細胞淋巴瘤 (CTCL)成人病人。

#### 4.2 劑量與給藥方式

Brentuximab vedotin 應由抗癌藥物使用經驗豐富的醫師監督給藥。

##### 劑量

先前未曾接受治療的 HL

併用化療（doxorubicin [A]、vinblastine [V]、dacarbazine [D] [AVD]）的建議劑量為 1.2 mg/kg，在 28 天療程的第 1 天和第 15 天靜脈輸注 30 分鐘，持續 6 個療程（請見 5.1 節）。建議所有先前未曾接受治療且將接受合併療法的 HL 病人，自使用第一劑起以生長因子（G-CSF）做為初級預防治療（請見 4.4 節）。參見仿單中 ADCETRIS 併用化療藥物用於先前未曾接受治療的 HL 病人資訊。

**高復發或惡化風險的 HL**

建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。

進行 ASCT 後，高復發或惡化風險的 HL 病人，ADCETRIS 治療應於臨床判斷在 ASCT 復原之後開始，此類病人應接受療程至 16 次(請見 5.1 節)。

**復發或頑固型 HL**

建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。

應持續治療，直到疾病惡化(disease progression)或出現無法接受的毒性為止（請見 4.4 節）。

達到病況穩定（stable disease, SD）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（請見 5.1 節）。

**先前未曾接受治療的 PTCL**

併用化療（cyclophosphamide [C]、doxorubicin [H]、prednisone [P] [CHP])的建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次，共 6 至 8 次療程（請見 5.1 節）。建議所有先前未曾接受治療且將接受合併療法的 PTCL 病人，自使用第一劑起以生長因子(G-CSF)做為初級預防治療（請見 4.4 節）。參見仿單中 ADCETRIS 併用化療藥物用於先前未曾接受治療的 PTCL 病人資訊。

**復發或頑固型 sALCL**

建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。

應持續治療，直到疾病惡化(disease progression)或出現無法接受的毒性為止（請見 4.4 節）。

達到病況穩定（stable disease, SD）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（請見 5.1 節）。

**CTCL**

建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。

CTCL 病人應接受最多至 16 次療程（請見 5.1 節）。

**一般說明**

若病人體重超過 100 kg，應以 100 kg 算所需劑量（請見 6.6 節）。

每次給藥之前，應監測病人的血液常規檢查（complete blood counts）（請見 4.4 節）。

輸注過程中及輸注之後，應監測病人的狀況（請見 4.4 節）。

##### 調整劑量

**嗜中性白血球減少症**

治療期間如果發生嗜中性白血球減少，應延後給藥時間。「表 1」及「表 2」分別說明單一療法與合併療法的適當給藥建議（另請見 4.4 節）。

表 1：使用單一療法出現嗜中性白血球減少症的給藥建議

<b>嗜中性白血球減少嚴重度等級 (病徵及症狀</b> [描述不良事件常用術語標準 <sup>a</sup> ])	<b>給藥時間表之調整</b>
第 1 級 (<LLN - 1500/mm <sup>3</sup> <LLN - 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L) 或	維持相同的劑量與給藥時間表
第 2 級 (<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> <1.5 - 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	
第 3 級 (<1,000 - 500/mm <sup>3</sup> <1.0 - 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L) 或	暫時停藥，直到毒性恢復至第 2 級以下或基期狀態，再依相同劑量與給藥時程，繼續治療 <sup>b</sup> 。病人若出現第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少，應考慮在後續療程中加入白血球生長激素 [G-CSF] 或顆粒性單核球生長激素 [GM-CSF]。
第 4 級 (<500/mm <sup>3</sup> <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)	

- 根據美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 3.0 版分級；請見嗜中性白血球/顆粒性白血球；LLN = 正常值下限
- 病人若出現第 3 級或第 4 級淋巴球不足（lymphopenia），可繼續治療，不需中斷。

表 2：使用合併療法出現嗜中性白血球減少症的給藥建議

<b>嗜中性白血球減少嚴重度等級 (病徵及症狀</b> [描述不良事件常用術語標準 <sup>a</sup> ])	<b>給藥時間表之調整</b>
第 1 級 (<LLN - 1500/mm <sup>3</sup> <LLN - 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L) 或	建議所有接受合併療法治療的病人，自使用第一劑起以 G-CSF 做為初級預防治療。維持相同的劑量與給藥時間表。
第 2 級 (<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> <1.5 - 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	
第 3 級 (<1,000 - 500/mm <sup>3</sup> <1.0 - 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L) 或	
第 4 級 (<500/mm <sup>3</sup> <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)	

- 根據美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 4.03 版分級；請見嗜中性白血球/顆粒性白血球；LLN = 正常值下限。

*周邊神經病變*

治療期間若出現周邊感覺或運動神經病變，或周邊神經病變症狀惡化，請參考「表 3」及「表 4」分別說明單一療法與合併療法的適當給藥建議（請見 4.4 節）。

表 3：使用單一療法出現周邊感覺或運動神經病變，或原有症狀惡化的給藥建議

<b>周邊感覺或運動神經病變嚴重度 (病徵及症狀</b> [描述不良事件常用術語標準 <sup>a</sup> ])	<b>劑量與給藥時間表之調整</b>
第 1 級 (感覺異常 / 反射消失，功能未喪失)	維持相同的劑量與給藥時間表
第 2 級 (功能受干擾，但日常活動未受影響) 或者	暫時停藥，直至毒性恢復至≤第 1 級或基期狀態，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。
第 3 級 (日常活動受干擾)	暫時停藥，直至毒性恢復至≤第 1 級或基期狀態，再降低劑量為每 3 週一次輸注 1.2 mg/kg，上限為 120mg，繼續治療。
第 4 級 (導致失能的感覺神經病變，或危及生命或導致癱瘓的運動神經病變)	中斷治療

- 根據美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 3.0 版分級；請見神經病變：運動；神經病變：感覺；以及神經病變疼痛。

表 4：使用合併療法出現周邊感覺或運動神經病變，或原有症狀惡化的給藥建議

<b>周邊感覺或運動神經病變嚴重度 (病徵及症狀</b> [描述不良事件常用術語標準 <sup>a</sup> ])	<b>與 AVD 的合併療法 劑量與給藥時間表之調整</b>	<b>與 CHP 的合併療法 劑量與給藥時間表之調整</b>
第 1 級 (感覺異常 / 反射消失，功能未喪失)	維持相同的劑量與給藥時間表	維持相同的劑量與給藥時間表
第 2 級 (功能受干擾，但日常活動未受影響)	降低劑量至每 2 週一次輸注 0.9 mg/kg，上限為 90 mg。	感覺神經病變：維持相同的劑量與給藥時間表。運動神經病變：降低劑量至每 3 週一次輸注 1.2 mg/kg，上限為 120mg。
第 3 級 (日常活動受干擾)	暫時停止 ADCETRIS 治療，直至毒性恢復至 ≤第 2 級，再重新開始治療並降低劑量為每 2 週一次輸注 0.9 mg/kg，上限為 90mg。	感覺神經病變：降低劑量至每 3 週一次輸注 1.2 mg/kg，上限為 120mg。運動神經病變：中斷治療。
第 4 級 (導致失能的感覺神經病變，或危及生命或導致癱瘓的運動神經病變)	中斷治療	中斷治療

- 根據美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 4.03 版分級；請見神經病變：運動；神經病變：感覺；以及神經病變疼痛。

**特殊病人族群**

**腎功能與肝功能不全**

合併療法

應密切監測腎功能不全病人的不良事件情形。臨床試驗經驗上並無使用 ADCETRIS 併用化療於腎功能不全病人（肌酸酐≥ 2.0 mg/dL 和/或肌酸酐清除或計算過的肌酸酐清除為≤40 mL/min）。應避免嚴重腎功能不全的病人使用 ADCETRIS 併用化療。

應密切監測肝功能不全病人的不良事件情形。輕微肝功能不全的病人建議起始劑量為 0.9 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。臨床試驗經驗上並無使用 ADCETRIS 併用化療於肝功能不全病人[總膽紅素> 1.5 倍正常值上限 (ULN)](除非因為吉伯特氏症候群)；或天門冬氨酸轉氨酶(AST)或丙氨酸轉氨酶(ALT)>3 倍 ULN；或若該數值升高可合理歸因於肝中出現 HL，則 >5 倍 ULN)。應避免中度和嚴重肝功能不全的病人使用 ADCETRIS 併用化療。

單一療法

對於嚴重腎功能不全病人建議的起始劑量為 1.2 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。應密切監測腎功能不全病人的不良反應情形（請見 5.2 節）。

對於肝功能不全病人建議的起始劑量為 1.2 mg/kg，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。應密切監測肝功能不全病人的不良反應情形（請見 5.2 節）。

老年病人

65 歲以上的病人，建議的用法用量與成人相同，現有的資料請見 4.8、5.1、5.2 節的說明。

**兒童族群**

ADCETRIS 用於 18 歲以下兒童病人的安全性與療效尚未確立。

曾在非臨床試驗（non-clinical studies）中，曾發現胸腺削減的現象（請見 5.3 節）。

**給藥方式**

ADCETRIS 的建議劑量之輸注時間應為 30 分鐘以上。

給藥前之配製及稀釋，請見 6.6 節的說明。

ADCETRIS 不得以靜脈注射或快速靜脈輸注（intravenous push or bolus）的方式給藥。ADCETRIS 應以專用的靜脈注射管路給藥，亦不得與其他藥品混合使用（請見 6.2 節）。

#### 4.3 禁忌症

對活性成分或 6.1 節所列賦形劑過敏之病人。

當併用 bleomycin 與 ADCETRIS 會引致肺毒性(請見 4.5 節)。

#### 4.4 特殊警語及使用注意事項

**進行性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）**

使用 ADCETRIS 治療，可能引發病人體內的 John Cunningham 病毒 (JCV) 再活化，導致進行性多病灶腦白質病 (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。PML 為罕見的中樞神經系統髓鞘脫失疾病，導因於潛伏體內的 JCV 再活化，通常會致命。應密切觀察病人是否出現 PML 的相關神經、認知或行為病徵 / 症狀，或原有症狀惡化。病人若疑似出現 PML，應暫時停用 ADCETRIS。建議進行的 PML 評估包括：神經醫學照會、腦部釹顯影劑促進核磁共振造影（gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the brain），以及腦脊髓液 JCV DNA 分析（使用聚合酶鏈鎖反應 [PCR]），或腦部組織切片發現 JCV。JCV PCR 呈陰性反應，並無法排除 PML 的可能性。若未能確立其他診斷，則必須進行額外的追蹤評估。確診罹患 PML 的病人，必須永久停用 ADCETRIS。

醫師應特別注意病人本身可能忽略的 PML 可能症狀(例如認知、神經或精神疾病的症狀)。

**胰臟炎（Pancreatitis）**

使用 ADCETRIS 治療的病人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。病人評估可包括理學檢查、血清澱粉酶及血清脂肪分解酶的檢驗室數據評估以及腹部影像醫學，例如超音波及其他適當的診斷方法。任何懷疑是急性胰臟炎的病例都應暫停 ADCETRIS 用藥。若確診為急性胰臟炎，則應停止使用 ADCETRIS。

**肺毒性（Pulmonary Toxicity）**

接受 ADCETRIS 治療的病人曾通報過非感染性肺毒性（包括肺炎（pneumonitis）、間質性肺疾病、急性呼吸窘迫症候群（acute respiratory distress syndrome）以及某些死亡案例）的病例。雖然與 ADCETRIS 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 ADCETRIS 暫停給藥。**嚴重感染與伺機性感染（Serious infections and opportunistic infections）**曾有病人接受 ADCETRIS 治療後發生嚴重感染，例如肺炎、葡萄球菌菌血症、敗血症／敗血性休克（包括死亡個案）及帶狀皰疹，巨細胞病毒 cytomegalovirus (CMV)（再活化）以及伺機性感染如肺囊蟲肺炎、口腔念珠菌症。治療期間應謹慎監測病人是否出現疑似嚴重及伺機性感染的跡象。

**輸注相關反應**

曾有病人出現立即性與延遲性輸注相關反應 (infusion-related reactions; IRR) 以及過敏性反應。

應謹慎監控病人在輸注過程中與輸注之後的狀況，若出現過敏性反應，應立即永久停用 ADCETRIS，並採取適當的治療處置。

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、抗組織胺及皮質類固醇。

對 brentuximab vedotin 產生抗體的病人，發生輸注相關反應的頻率較高，也較嚴重（請見 4.8 節）。

**腫瘤溶解症候群（Tumour lysis syndrome）**

曾有病人通報使用 ADCETRIS 後，發生腫瘤溶解症候群 (TLS)。腫瘤增生迅速及高腫瘤負擔的病人，可能出現腫瘤溶解症候群。應依據最佳醫療處置，密切監測並處理這類病人。TLS 的處置包括：積極補充大量水分、監測腎功能、矯正電解質異常、降尿酸治療，以及支持性照護。

**周邊神經病變（Peripheral neuropathy）**

ADCETRIS 可能會造成周邊神經病變，感覺神經與運動神經病變都可能發生。由 ADCETRIS 引起的周邊神經病變主要是本品的藥物累積暴露的效應，大多數的情況是可復原的。在臨床試驗中，大多數病人的症狀會緩解或改善(請見 4.8 節)。應監測病人是否有神經病變症狀，如感覺遲鈍(hypoesthesia)、感覺過敏(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)。新發生或惡化的周邊神經病變病人可能需要延遲給藥、降低 ADCETRIS 劑量或停藥（請見 4.2 節）。

**血液學毒性**

接受 ADCETRIS 治療的病人，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。若出現第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少，請參考 4.2 節的說明。

**嗜中性白血球減少伴隨發燒（Febrile neutropenia）**

ADCETRIS 治療曾有嗜中性白血球減少症合併發燒(無臨床或微生物紀錄感染之未知病因發燒，伴隨絕對嗜中性白血球計數< 1.0 x 10<sup>9</sup>/L、發燒 ≥ 38.5 °C; ref CTCAE v3)的案例通報。應於每次給予治療前，監測全血細胞計數。若發現嗜中性白血球減少症合併發燒，應密切監控病人發燒症狀，並依照最佳醫療實務方式處理。

於併用 AVD 或 CHP 的治療中，高齡為發生嗜中性白血球減少症合併發燒的危險因子。投予 ADCETRIS 併用 AVD 或 CHP 時，建議病人(不論年紀)從第一劑開始應以 G-CSF 做為初級預防治療。

**Stevens-Johnson 症候群和毒性表皮溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis）**

曾有病人接受 ADCETRIS 治療後，發生 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN)。目前已有死亡案例通報。若病人出現 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 或毒性表皮溶解症 (TEN)，應中止 ADCETRIS 治療，並採取適當的治療處置。

**胃腸道併發症**

接受 ADCETRIS 治療的病人曾通報過胃腸道（GI）併發症包含腸阻塞（intestinal obstruction）、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。

**肝毒性**

曾有病人接受 ADCETRIS 治療後有丙氨酸轉氨酶（ALT）和天門冬氨酸轉氨酶（AST）升高的肝毒性案例通報。嚴重肝毒性案例包括死亡事件。原本即存在的肝臟疾病、共病以及併用藥物或許也會增加風險。接受 ADCETRIS 治療的病人應在開始治療前檢驗肝功能，同時例行性地監測肝功能。有肝毒性情形的病人或許需要延遲用藥、更改劑量或停止 ADCETRIS 用藥。

**高血糖**

在臨床試驗期間，曾有身體質量指數（BMI）偏高的病人（不論有無糖尿病病史）發生高血糖。無論如何，發生高血糖的病人皆應密切監測血清葡萄糖濃度，必要時應給予糖尿病藥物。

**腎功能與肝功能不全**

對於腎功能與肝功能不全的病人，治療經驗有限。現有的資料顯示，重度腎功能不全、肝功能不全以及血清白蛋白濃度

偏低，可能影響 MMAE 廓清率（請見 5.2 節）。

**CD30+皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)**

除蕈狀肉芽腫(MF)與原發性皮膚進行分化型大細胞淋巴瘤(pALCL)之外，藥物對CD30＋CTCL的其他亞型的療效，由於缺乏高強度證據，目前尚不明確。在兩項單一組別的ADCETRIS第II 期試驗中，曾於 Sézary 症候群(SS)、淋巴瘤樣丘疹病(LyP) 與混合型組織學的CTCL亞型觀察其疾病活動度。這些數據顯示此藥物的療效和安全性可外推至其他 CD30+ CTCL亞型。然而，應仔細考量每位病人的潛在效益-風險後，謹慎使用ADCETRIS於其他CD30+ CTCL病人（請見 5.1 節）。

**賦形劑的鈉含量**

本藥品每瓶含有 13.2 mg 的鈉，相當於 WHO 建議成人每日最多攝取 2 g 鈉建議量的 0.7%。

**4.5 與其他藥品的交互作用，及其他形式交互作用**

與透過 CYP3A4 路徑代謝之藥品 (CYP3A4 抑制劑 / 誘導劑) 的交互作用

同時併用 brentuximab vedotin 與 ketoconazole（一種強效 CYP3A4 及 P 糖蛋白抑制劑[P-gp inhibitor]），會使微小管抑制劑 MMAE 的暴露量增加約 73%，但不會改變 brentuximab vedotin 的血漿暴露量。因此，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。若出現嗜中性白血球減少症，請參考表 1 與表 2：嗜中性白血球減少症的用藥建議（請見 4.2 節）。

同時併用 brentuximab vedotin 及 rifampicin（一種強效 CYP3A4 誘導劑），不會改變 brentuximab vedotin 的血漿暴露量。雖然藥物動力學的資料有限，但併用 rifampicin 會出現可驗出之 MMAE 代謝物血漿濃度減少的情形。

同時併用 midazolam（一種 CYP3A4 受質）與 brentuximab vedotin，不會改變 midazolam 的代謝；因此 brentuximab vedotin 應不至於改變經由 CYP3A4 酵素代謝之藥物的暴露量。

**Doxorubicin、vinblastine 及 dacarbazine (AVD)**

併用 brentuximab vedotin 與 AVD 治療後，抗腫瘤藥物複合體(ADC)和 MMAE 的血清和血漿藥物動力學特性分別與其單一治療相似。

併用 brentuximab vedotin 並不影響 AVD 血漿暴露量。

**Cyclophosphamide、Doxorubicin 及 Prednisone (CHP)**

併用 brentuximab vedotin 與 CHP 治療後，ADC 和 MMAE 的血清和血漿藥物動力學特性分別與其單一治療相似。

併用 brentuximab vedotin 預期不影響 CHP 血漿暴露量。

**Bleomycin**

並無實際執行 brentuximab vedotin 與 bleomycin(B)的藥物交互作用。在一項第一期的劑量探索與安全性的試驗(SGN35-009)，有報導併用 brentuximab vedotin 與 ABVD 的 25 個病人中有發生 11 個無法接受的肺毒性案例(44%)，其中包含 2 個死亡個案。因 brentuximab vedotin 與 AVD 併用並無發生肺毒性或死亡案例，因此，併用 ADCETRIS 與 bleomycin 為使用禁忌(請見 4.3 節)。

**4.6 生育能力、懷孕及哺乳**

**具有生育能力的女性**

接受 ADCETRIS 治療期間至治療結束後 6 個月，具生育能力的女性應採取兩種有效的避孕措施。

**懷孕**

目前尚無懷孕婦女使用 ADCETRIS 的資料。動物試驗顯示有生殖毒性（請見 5.3 節）。

懷孕期間不應使用 ADCETRIS，除非對母親的效益高於對胎兒的風險。若孕婦必須接受治療，應明確告知本藥品對胎兒的潛在風險。

男性伴侶接受 ADCETRIS 治療時，對女性的相關建議請見下文生育能力一節。

**哺乳**

關於 brentuximab vedotin 或其代謝物是否會排入人類乳汁，目前尚無資料。

無法排除對新生兒 / 嬰兒的風險。

應衡量哺乳對嬰兒的潛在風險，以及治療對母親的效益，決定是否停止哺乳或暫停 / 中止治療。

**生育能力**

非臨床試驗發現，brentuximab vedotin 治療會產生辜丸毒性，並改變男性的生育能力。試驗顯示 MMAE 會影響細胞分裂（請見 5.3 節）。因此應建議接受本藥物治療的男性病人，在治療前先冷凍儲存其精子。應告知接受本藥物治療的男性病人，在治療期間至最後一劑藥物後 6 個月內，不可使女性伴侶懷孕。

**4.7 對駕駛及機械操作能力的影響**

ADCETRIS 對駕駛及機械操作能力具有中度影響(例如頭暈)，請見 4.8 節。

**4.8 不良反應**

**安全性摘要 (Summary of the safety profile)**

ADCETRIS 的安全性乃是基於現有的臨床試驗資料、病人專案計畫（Named Patient Program; NPP）以及到目前為止的上市後使用經驗。下列敘述及「表 5」說明了不良反應的發生率，此乃基於數個臨床試驗中的資料。

*單一療法*

在 ADCETRIS 用於 HL、sALCL 以及 CTCL 之試驗的單一療法綜合數據組中(SG035-0003、SG035-0004、SGN35-005、SGN35-006、C25001 與 C25007，請見 5.1 節)，最常見不良反應 (≥ 10%) 為感染、周邊感覺神經病變、噁心、疲勞、腹瀉、發燒、上呼吸道感染、嗜中性白血球減少、皮膚炎、咳嗽、嘔吐、關節痛、周邊運動神經病變、輸注相關反應、皮膚搔癢、便秘、呼吸困難、體重下降、肌肉痛與腹痛。

嚴重藥物不良反應發生於 12% 的病人，特殊嚴重藥物不良反應發生頻率 ≤1%。有 24% 的病人接受 ADCETRIS 治療後，因不良事件而導致停藥。

接受 ADCETRIS 再治療病人的安全性數據 (SGN35-006，請見 5.1 節) 與樞紐性第 2 期試驗的綜合數據觀察結果大致相同，除了周邊運動神經病變的發生率較高(28% vs. 樞紐性第 2 期試驗 9%)，且主要為第 2 級。肌肉痛、第 3 級貧血以及背痛 的發生率亦比樞紐性第 2 期試驗高。

在對未接受自體幹細胞移植的復發或頑固型 HL 病人（請見 5.1 節）單一治療臨床四期試驗(n=60 位病人)、第一期劑量增加及臨床藥理學臨床試驗族群(n=15 位病人)與病人專案計畫 (NPP, n=26 位病人)中所通報的安全性資料顯示，每 3 週接受建議劑量 (1.8 mg/kg) 治療後，其安全性與樞紐臨床試驗一致。

*合併療法*

與 ADCETRIS 併用的化療藥物(doxorubicin、vinblastine、dacarbazine) [AVD] 或 cyclophosphamide、doxorubicin、prednisone [CHP])，其安全性資訊請參見各藥物的仿單。

在 662 名先前未曾接受過治療的第三期或第四期 HL 病人(C25003)以及 223 名 PTCL 病人 (SNG35-014)使用 ADCETRIS 合併療法的試驗中，最常見的不良反應(≥10%)包括：感染、嗜中性白血球減少、周邊感覺神經病變、噁心、便秘、嘔吐、腹瀉、倦怠、發燒、掉髮、貧血、體重減輕、口腔炎、嗜中性白血球減少伴隨發燒、腹痛、食慾降低、失眠、骨節疼痛、皮膚炎、咳嗽、呼吸困難、關節痛、肌肉痛、背痛、周邊運動神經病變、上呼吸道感染及頭暈。接受 ADCETRIS 合併療法的病人中，有 34% 出現嚴重不良反應。發生率 ≥3% 的嚴重不良反應包括：嗜中性白血球低下發燒 (15%)、發燒 (5%)、嗜中性白血球減少 (3%)。

共有 10%的病人因為不良事件而停藥。其中導致停藥的不良事件(≥2%)，包括周邊感覺神經病變及周邊神經病變。

**不良反應列表**

依 MedDRA 系統器官類別及慣用術語（請見「表 5」），彙整 ADCETRIS 的不良反應。 各系統器官類別的不良反應，依下列發生率分類：極常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 至 <1/10)；少見 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)；發生率未知（從現有資料無法評估）。

系統器官類別	不良反應 (單一療法)	不良反應 (合併療法)
<b>感染症及寄生蟲病</b>		
極常見：	感染 <sup>a</sup> 、上呼吸道感染	感染 <sup>a</sup> ，上呼吸道感染
常見：	口腔念珠菌症、帶狀皰疹、肺炎、單純皰疹	肺炎、口腔念珠菌症、敗血症/敗血性休克、帶狀皰疹
少見：	肺炎囊肺炎、葡萄球菌血症、巨細胞病毒感染或再活化（ cytomegalovirus infection or reactivation）、敗血症 / 敗血性休克	單純皰疹、肺炎囊肺炎
發生率未知：	進行性多處腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy）	
<b>血液及淋巴系統異常</b>		
極常見：	嗜中性白血球減少	嗜中性白血球減少 <sup>a</sup> 、貧血、嗜中性白血球減少伴隨發燒
常見：	貧血、血小板減少	血小板減少
少見：	嗜中性白血球減少伴隨發燒	
<b>免疫系統異常</b>		
少見：	過敏性反應	過敏性輸注反應
<b>代謝及營養異常</b>		
極常見：		食慾降低
常見：	高血糖	高血糖
少見：	腫瘤溶解症候群（Tumour lysis syndrome）	腫瘤溶解症候群
<b>神經系統異常</b>		
極常見：	周邊感覺神經病變、周邊運動神經病變	周邊感覺神經病變 <sup>a</sup> 、周邊運動神經病變 <sup>a</sup> 、暈眩
常見：	暈眩	
少見：	脫髓鞘性多發性神經病變	
<b>呼吸道、胸腔及縱膈異常</b>		
極常見：	咳嗽、呼吸困難	咳嗽、呼吸困難
<b>胃腸異常</b>		
極常見：	腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、腹痛	噁心、便秘、嘔吐、腹瀉、腹痛、口腔炎
少見：	急性胰臟炎	急性胰臟炎
<b>肝膽管異常</b>		
常見：	丙氨酸轉氨酶 / 天門冬氨酸轉氨酶（ALT / AST）升高	丙氨酸轉氨酶(ALT)升高、天門冬氨酸轉氨酶（AST）升高
<b>皮膚及皮下組織異常</b>		
極常見：	皮膚 <sup>a</sup> 、搔癢	禿髮、皮膚 <sup>a</sup>
常見：	禿髮	搔癢
少見：	史蒂芬強森症候群 / 毒性表皮溶解症（TEN）	史蒂芬強森症候群 <sup>b</sup>
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>		
極常見：	肌肉疼痛、關節痛	骨節疼痛、關節痛、背痛、肌肉疼痛
常見：	背痛	
<b>一般疾病及給藥部位狀況</b>		
極常見：	疲倦、發燒、輸注相關反應 <sup>a</sup>	倦怠、發燒
常見：	發冷	輸注相關反應 <sup>a</sup> 、發冷
發生率未知：	輸注部位外滲 <sup>c</sup>	
<b>身體調查</b>		
極常見：	體重降低	體重降低
<b>精神疾病</b>		
極常見：		失眠

<sup>a</sup> 包含多個常用術語

<sup>b</sup> 在合併療法中，並未發生毒性表皮溶解症。

<sup>c</sup> 與外滲有關的反應包括輸注部位皮膚發紅、疼痛、腫脹、起泡或脫落。

**特定不良反應之說明**

**嗜中性白血球減少及嗜中性白血球減少伴隨發燒**

*單一療法*

在臨床試驗中，有 14%病人因嗜中性白血球減少而導致劑量延遲。13%病人通報第 3 級嗜中性白血球減少，5%病人通報第 4 級嗜中性白血球減少。並無病人因嗜中性白血球減少而須降低劑量或停藥。

接受本治療的病人，可能出現嚴重且持續 (≥1 週) 的嗜中性白血球減少症，提高嚴重感染的風險。有<1% 病人通報嗜中性白血球減少伴隨發燒（請見 4.2 節）。

在臨床二期試驗受試者中(SG035-0003 及 SG035-0004)，第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少症的持續時間中位數不長 (1 週)；但有 2% 的病人，其第 4 級嗜中性白血球減少持續 ≥7 天。在第 2 期樞紐性臨床試驗族群中，第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少 的病人，有不到一半的人發生暫時性感染，大多屬於第 1 級或第 2 級感染症。

*合併療法*

在 ADCETRIS 合併療法的臨床試驗中，有 19%病人因嗜中性白血球減少症造成劑量延遲。發生第 3 級嗜中性白血球減少症有 17%病人，第 4 級嗜中性白血球減少症則有 41%病人。2%病人因嗜中性白血球減少症需要降低劑量，小於 1%病人需中止一或多個試驗藥物。

未接受 G-CSF 初級預防治療的病人發生嗜中性白血球減少伴隨發燒的比例有 20%（請見 4.2 節）。接受 G-CSF 初級預防治療的病人發生嗜中性白血球減少伴隨發燒的比例則為 13%。

**嚴重感染與伺機性感染**

*單一療法*

在臨床試驗中，有 10%病人發生嚴重感染與伺機性感染，<1% 病人發生敗血症或敗血性休克。最常通報的伺機性感染為帶狀皰疹與單純皰疹。

*合併療法*

在 ADCETRIS 合併療法的臨床試驗中，嚴重感染及伺機性感染有 15%病人發生；敗血症、嗜中性白血球低下休克、敗血性休克或菌血症發生於 4%的病人。最常通報的伺機性感染為皰疹病毒感染。

**周邊神經病變**

*單一療法*

在臨床試驗中，59%的病人出現治療引起的神經病變，14%的病人發生周邊運動神經病變。15%病人因發生周邊神經病變而停藥、15%病人導致降低劑量以及 17 %病人因而造成劑量延遲。針對發生周邊神經病變的病人，周邊神經病變的發生時間中位數為 12 週。病人因周邊神經病變而停藥的期間中位數為 12 次療程。

在樞紐性第 2 期試驗 (SG035-0003 與 SG035-0004) 與隨機分配第 3 期單一療法試驗 (SGN35-005 與 C25001) 發生周邊神經病變的病人中，從停止治療到最後一次評估的追蹤時間中位數介於 48.9 至 98 週。在最後一次評估，大部分病人(82 - 85%)的周邊神經病變症狀均已緩解或改善。自事件發生至所有事件緩解或改善的中位數時間介於 16 至 23.4 週。

在復發或頑固型 HL 或 sALCL 且接受 ADCETRIS 再治療的病人(SGN35-006)，大部分病人(80%)的周邊神經病變症狀在最後一次評估時也獲得改善或緩解。

*合併療法*

在 ADCETRIS 與 AVD 合併療法的臨床試驗中，67%的病人出現治療引起的神經病變，11%的病人出現周邊運動神經病變。因周邊神經病變導致治療中止的比例為 7%，劑量減少者有 21%，劑量延遲者有 1%。病人開始發生周邊神經病變的中位

數時間為 8 週。由於周邊神經病變而中止一或多個試驗藥物的病人，在中止前接受中位數 8 個劑量的 ADCETRIS + AVD (A+AVD)。

發生周邊神經病變的病人中，從中止治療到最後一次評估的中位數追蹤時間為 91 週。在最後一次評估，大部分病人(76%)的周邊神經病變症狀已緩解或改善。周邊神經病變症狀開始到緩解或改善的中位數時間為 10 週(範圍從 0 到 139 週)。在 ADCETRIS 與 CHP 合併療法的臨床試驗中，52% 的病人出現治療引起的神經病變，9%的病人出現周邊運動神經病變。因周邊神經病變導致停藥的比例為 1%，劑量減少者有 7%，劑量延遲者<1%。病人開始發生周邊神經病變的中位數時間為 9.1 週。由於周邊神經病變而中止一或多個試驗藥物的病人，在中止前接受的 ADCETRIS + CHP (A+ CHP)的劑量中位數為 5 劑。

發生周邊神經病變的病人中，從中止治療到最後一次評估的追蹤時間中位數約為 133 週。在最後一次評估，大部分病人 (62%)的周邊神經病變症狀已緩解或改善。周邊神經病變症狀開始到緩解或改善的中位數時間為 17 週 (範圍從 0 到 195 週)。

**輸注相關反應**

*單一療法*

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(請見 4.4 節)。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。

*合併療法*

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、咳嗽、輸注部位疼痛及發熱發生在 9%的病人。曾通報有過敏性反應（請見 4.4 節）。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。

**免疫原性 (Immunogenicity)**

在臨床試驗中，利用敏感性電化學冷光免疫分析法，病人定期接受 brentuximab vedotin 抗體檢測。相較於短暫檢測出陽性或是陰性的病人，有 brentuximab vedotin 抗體的病人有較高的輸注相關反應發生率。

出現 brentuximab vedotin 抗體與其臨床意義的血清 brentuximab vedotin 濃度降低無關，亦不會降低 brentuximab vedotin 療效。雖然出現 brentuximab vedotin 抗體未必能預測 IRR 發生率，但是相對於暫時性陽性抗藥抗體(ADA)及無陽性 ADA 的病人，具有持續性陽性 ADA 病人的 IRR 發生率較高。**兒童族群**

18 歲以下兒童使用 ADCETRIS 的療效與安全性尚未建立。

**老年人**

*單一療法*

老年病人安全性特性與成人病人一致，但是，老年病人可能較容易發生諸如肺炎、嗜中性白血球減少及嗜中性白血球減少伴隨發燒的事件。

*合併療法*

老年病人(大於等於 60 歲;n=186[21%])，兩個治療組別的不良事件發生率相當。老年人与整體受試族群相比有較多的嚴重不良事件及劑量調控（包括劑量延遲、降低劑量及中止治療）。在兩治療組中，高齡都是嗜中性白血球減少伴隨發燒的危險因子。接受 G-CSF 初級預防治療的老年病人比未接受 G-CSF 初級預防治療者發生嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少伴隨發燒的機率較低。

**疑似不良反應之通報 (Reporting of suspected adverse reactions)**

醫藥品取得上市許可後的疑似不良反應之通報是很重要的，這可以對該醫藥品之風險平衡管理提供持續性的監測。醫療專業人員會被要求透過「全國藥物不良反應通報系統」通報疑似不良反應。

**4.9 用藥過量**

ADCETRIS 用藥過量目前沒有解毒劑。病人若用藥過量，應密切監控其不良反應，尤其是嗜中性白血球減少症，並應給予支持性治療（請見 4.4 節）。

## 5. 藥理學特性

### 5.1 藥效學特性

藥物分類：抗腫瘤劑；其他抗腫瘤劑；單株抗體，解剖學治療學化學分類系統代碼(ATC code)：L01XC12

**作用機轉**

Brentuximab vedotin 為抗體－藥物複合體(ADC)，可遞送抗腫瘤劑，選擇性促使 CD30 表現型腫瘤細胞產生細胞凋亡現象。非臨床資料顯示，brentuximab vedotin 的生物活性來自多個步驟的過程。ADC 與細胞表面的 CD30 結合，引起 ADC-CD30 複合體內化，然後運送至溶酶體 (lysosomal) 隔室。在細胞內，透過蛋白酶切割，釋出單一明確的活性物質 MMAE。MMAE 與微管蛋白 (tubulin) 結合，破壞細胞內的微管網絡，引發細胞周期停滯，造成 CD-30 表現型腫瘤細胞凋亡。

典型 HL 及 sALCL 以及 CTCL 亞型(包括 MF 與 pALCL)表現 CD30，為位於急性細胞表面的抗原，此表現與疾病期數、治療用藥或是否移植無關。上述特性促使 CD30 成為治療介入的目標。brentuximab vedotin 以 CD30 為標靶的作用機轉，能克服化療抗藥性的問題，因為不論先前是否移植，凡是對多重藥物化療效果不彰的病人，皆會一致性地表現 CD30。brentuximab vedotin 以 CD30 為標靶的作用機轉，從典型 HL 及 sALCL 以及 CD+30 CTCL 疾病與治療範圍以及兩項多重治療後 CD30 陽性惡性腫瘤的臨床證據中 CD30 持續性的表現，均顯示從生物學的角度，復發及頑固型典型 HL 和 sALCL 病人 (不論是否曾接受 ASCT)以及 CD+30 CTCL(至少已接受一種全身性治療)皆適合接受本治療。

無法排除其他抗體相關功能對作用機轉的貢獻。

**藥效學作用**

*心臟電生理學*

在第 1 期、單一治療組、開放性、多中心執行的心臟安全性臨床試驗中，52 位病人每 3 週一次接受 1.8 mg/kg brentuximab vedotin 治療，其中有 46 位 CD30 表現型血液惡性腫瘤病人可供評估。主要目標為評估 brentuximab vedotin 對心室再極化的影響，預定的主要分析為第 1 個療程多個時間點上相較於基期的 QTc 變化。

在第 1 個療程及第 3 個療程之基期後的時間點上，對 QTc 平均影響的 90% 信賴區間上限為 <10 msec。上述資料顯示，CD30 表現型惡性腫瘤病人，每 3 週接受 1.8 mg/kg 劑量的 brentuximab vedotin，並未造成 QT 具臨床意義的延長。

**臨床療效**

**何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma)**

**C25003 試驗**

一項隨機分配、開放、雙組、多中心試驗，評估 ADCETRIS 併用化療(doxorubicin [A]、vinblastine [V]、dacarbazine [D] [AVD]) 對於 1334 名先前未曾接受過治療的第三期或第四期 HL 病人的療效及安全性。所有病人經組織學檢查確認為 CD30 表現型，62% 的病人有淋巴結外部位的侵犯。在 1334 名病人中，664 人隨機分配到 ADCETRIS + AVD 組，670 人分配到 ABVD 組 (doxorubicin [A]、bleomycin [B]、vinblastine [V]、dacarbazine [D])，並依 International Prognostic Factor Project (IPFP) 的風險因子和侵犯區域的數目進行分層。病人接受 ADCETRIS 1.2 mg/kg 治療，在每個 28 天療程的第 1 天和第 15 天以靜脈輸注 30 分鐘，合併使用 doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup>、vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> 和 dacarbazine 375 mg/m<sup>2</sup>。療程中位數為 6 個療程 (範圍 1 至 6 個療程)。表 6 為基期時的病人特性和疾病特徵摘要。

病人特徵	ADCETRIS + AVD N=664	ABVD N=670
年齡中位數 (全距)	35 歲 (18-82)	37 歲 (18-83)
65 歲以上病人人數 (%)	60 (9)	62 (9)
性別，人數 (%)	378 男性 (57)	398 男性 (59)
	286 女性 (43)	272 女性 (41)
ECOG 狀態，人數 (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)

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。

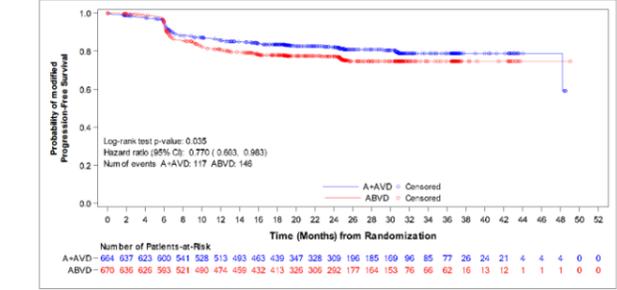
表 7：先前未曾接受過治療的 III 期或第 IV 期 HL 病人在 28 天療程的第 1 天及第 15 天接受 1.2 mg/kg ADCETRIS + AVD 的療效結果

	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
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

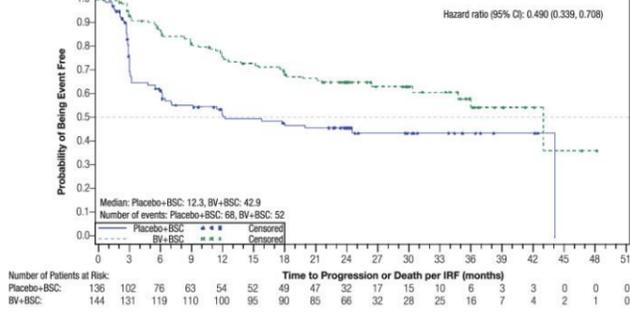
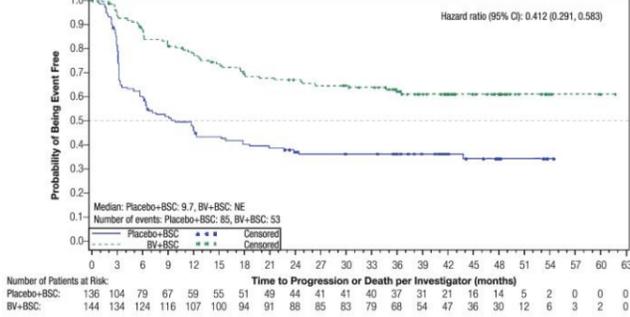


圖 3：具有 2 項以上風險因素病人依臨床試驗醫師判定 PFS 之 Kaplan-Meier 圖



**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

<b>病人特徵</b>	<b>N = 102</b>
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>

客觀反應率 (CR + PR) <sup>a</sup>	6.7 個月	3.6, 14.8
完全緩解 (CR)	27.9 個月	10.8，無法估計 <sup>b</sup>
<b>整體存活期</b>	<b>95% 信賴區間</b>	
中位數	40.5 個月	28.7， 61.9
預估的五年整體存活率 (OS rate)	41%	31%，51%

<sup>a</sup>反應持續時間 (Duration of Response; DOR) 之全距為 1.2+ 個月至 43+ 個月，依據 IRF 達客觀反應(OR)的病人，自使用第 1 劑藥物起追蹤時間中位數為 9.0 個月。

<sup>b</sup>無法估計。

一項探索性同一病人（exploratory intra-patient analysis）分析顯示，在 SG035-0003 臨床試驗中，接受 ADCETRIS 治療的病人中，大約有 64% 的 HL 病人具臨床效益，亦即疾病無惡化存活期 (PFS) 比其先前所接受治療的時間還長。基期有 B 症候群的 35 位病人 (33%) 中，有 27 人 (77%) 所有的 B 症候群皆已復原（自開始使用 ADCETRIS 起至症狀復原的時間中位數為 0.7 個月）。

非幹細胞移植之何杰金氏淋巴瘤(HL)病人數據

**試驗 C25007**

一個臨床四期單一治療組之試驗，納入至少接受一次化療療程且在開始 ADCETRIS 治療前曾接受至少一次化療療程且在接受治療時不被考慮可以接受幹細胞移植或多重藥物化療的復發及頑固型 HL 病人(n=60)。治療週期的中位數為 7（範圍自 1 到 16 週期）。病人每 3 週一次接受劑量為 1.8 mg/kg ADCETRIS 治療。依 IRF 評估的客觀反應率(ORR)為 50%(95%信賴區間，37; 63%)。最佳整體反應為 CR 的有 7 位 (12%)；PR 有 23 位 (38%)。在 30 位病人中，達到反應的時間定義為從使用第一劑到最早的 PR 或 CR 的時間，中位數為 6 週（範圍自 5 到 39 週）。達到最佳整體反應時間定義為從使用第一劑到最佳臨床反應 CR 或 PR，中位數為 11 週（範圍自 5 到 60 週）。28 位 (47%) 病人在接受 ADCETRIS 治療後進行 SCT，治療週期中位數為 7（範圍從 4 到 16 個週期）。32 位 (53%) 未接受後續 SCT 的病人接受 ADCETRIS 治療的治療週期其中位數也為 7（範圍為 1 到 16 個週期）。

在此試驗的 60 位病人，49 位 (82%) 病人先前接受過多於一次的癌症相關治療，11 位（18%）病人先前接受過一次癌症相關治療。依 IRF 評估的客觀反應率(ORR)，先前接受過多於一次的癌症相關治療病人，其 ORR 為 51%（95%信賴區間 [36%, 66%]），先前接受過一次癌症相關治療的病人，ORR 為 45%（95%信賴區間[17%, 77%]）。先前接受過多於一次的癌症相關治療的病人，最佳整體反應為 CR 者有 6 位 (12%)；PR 為 19 位 (39%)。對於先前接受過一次癌症相關治療的病人，最佳整體反應為 CR 者有 1 位（9%），PR 者有 4 位（36%）。49 位先前接受過多於一次的治療病人中，22 位病人 (45%) 接受後續的 SCT；11 位先前接受過 1 次治療的病人中，6 位病人 (55%) 接受後續的 SCT。以下資料也來自第 1 期劑量增加及臨床藥理學試驗 (n=15) 與 NPP (n=26) 所收錄的病人，為未接受 ASCT 之復發或頑固型 HL 病人，每 3 週接受 1.8 mg/kg 劑量 ADCETRIS 治療。

基期病人特性顯示，病人在第 1 次輸注 ADCETRIS 之前所接受的多種化療處方 (中位數為 3 種，全距 1-7 種) 均失敗。59% 的病人在初次診斷時，已屬於疾病晚期階段 (第 III 或 IV 期)。根據這些第 1 期試驗的結果與 NPP 的經驗，先前未曾接受 ASCT 的復發或頑固型 HL 病人，依試驗主持人的評估，確可達到具臨床意義的反應，在接受 ADCETRIS 5 個 (中位數) 療程後，客觀反應率 (objective response rate) 為 54%，完全緩解率（complete remission rate）為 22%。

**試驗 SGN35-006 (再治療試驗)**

在一項第 2 期開放性、多中心執行之臨床試驗曾經評估過先前以 ADCETRIS 治療有反應 (CR 或 PR) 病人之再治療的療效。有 20 位復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤(HL) 的病人接受 1.8 mg/kg 的起始劑量治療，另外有 1 位病人接受 1.2 mg/kg 的起始劑量(最近一次耐受劑量) 以 30 分鐘以上靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次 ADCETRIS 治療。治療週期的中位數為 7(範圍自 2 到 37 個週期)。在這 20 位以 ADCETRIS 再治療的可評估何杰金氏淋巴瘤(HL) 病人中，有 6 位病人 (30%) 達到 CR 且有 6 位病人(30%) 達到 PR，其客觀反應率 (ORR) 為 60%。而達到 OR (CR+PR) 及 CR 病人的反應期間中位數則分別為 9.2 個月及 9.4 個月。

**全身性進行分化型大細胞淋巴瘤** (Systemic anaplastic large cell lymphoma) 及其他有 CD30 表現的周邊 T 細胞淋巴瘤 (PTCL) **試驗 SGN35-014**

在一項隨機、雙盲雙虛擬、活性對照的多中心試驗，評估先前未曾接受治療有 CD30 表現的 PTCL 成人病人其接受 ADCETRIS 併用化學治療的療效，試驗要求納入病人的 CD30 表現量需大於 10% (依據免疫組織化學判定)。試驗排除原發性皮膚 CD30+ T 細胞淋巴瘤增生性疾病及淋巴瘤病人。試驗病人的肝臟轉胺酶必須低於 3 倍正常值上限、總膽紅素須低於 1.5 倍正常值上限、血清尿酸酶須低於 2 倍的正常值上限。在納入的 452 位病人中，226 位隨機分派接受 ADCETRIS + CHP 治療，另 226 位隨機分派接受 CHOP 治療。兩個治療組皆於每 21 天療程的第 1 天以靜脈投藥，共 6 至 8 個療程。Prednisone 則在第 1-5 天以口服給藥，個別治療組的給藥劑量如下，ADCETRIS + CHP 組：ADCETRIS 1.8mg/kg 輸注超過 30 分鐘、cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>、doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> 及口服 prednisone 100 mg；CHOP 組：cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>、doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>、vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup>，及口服 prednisone 100 mg。

受試者平均年齡是 58 歲(範圍：18 到 85 歲)，63%為男性，62%為白種人，22%為亞洲人，78%病人的 ECOG 體能狀態為 1-0 分。452 位病人中，納入的疾病亞型包括：70%為全身性進行分化型大細胞淋巴瘤(sALCL)病人[間變性淋巴瘤激酶(ALK)陰性佔 48%；ALK 陽性佔 22%]、16%為非特定周邊 T 細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、12%為血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤(AITL)、2%為成人 T 細胞白血病/淋巴瘤及小於 1%為腸病型 T 細胞淋巴瘤。大部分病人的疾病期別為第三期或第四期(佔 81%)，基期的國際預後指數為 2 或 3 分(佔 63%)。

隨機分派治療中，ADCETRIS + CHP 組有 70% 病人接受 6 個治療療程，18% 接受 8 個治療療程，CHOP 組則有 62%病人接受 6 個治療療程，19% 接受 8 個治療療程。療效為依 IRF 判定的無惡化存活期(PFS)，定義為自隨機分派至疾病惡化、因任何原因死亡、或接受後續癌症化療以治療殘留或惡化疾病的時間，其他療效指標包含 sALCL 病人的 PFS、整體存活期、完全反應率及整體反應率。療效結果整理在表 13，無惡化存活期及整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線圖則分別呈現於圖 4 與圖 5。

表 13：先前未曾接受過治療之具 CD30 表現 PTCL 病人的療效結果

<b>依IRF判定的結果<sup>a</sup></b>	<b>ADCETRIS + CHP 組</b> <b>n=226</b>	<b>CHOP組</b> <b>n=226</b>
<b>PFS</b>		
發生事件的病人數，n (%)	95 (42)	124 (55)
PFS 中位數，月 (95% CI)	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 47.6)
風險比(95% CI) <sup>b</sup>		0.71 (0.54, 0.93)
p-值 <sup>c</sup>		0.011
發生PFS事件的原因，n (%)		
疾病惡化	71 (31)	86 (38)
死亡	13 (6)	17 (8)
接受後續癌症化療以治療殘留或惡化的疾病	11 (5)	21 (9)
<b>sALCL病人的PFS</b>		
人數N	163	151
發生PFS事件的病人數，n (%)	56 (34)	73 (48)
PFS 中位數，月 (95% CI)	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
風險比(95% CI) <sup>b</sup>		0.59 (0.42, 0.84)
p-值 <sup>c</sup>		0.003
<b>OS<sup>d</sup></b>		
死亡人數 (%)	51 (23)	73 (32)
OS 中位數，月 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
風險比(95% CI) <sup>b</sup>		0.66 (0.46, 0.95)
p-值 <sup>c</sup>		0.024
<b>CR率<sup>e</sup></b>		
% (95% CI)	68 (61, 74)	56 (49, 62)
p-值 <sup>f</sup>		0.007

<b>ORR<sup>g</sup></b>		
% (95% CI)	83 (78, 88)	72 (66, 78)
p-值 <sup>f</sup>	0.003	

NE = 無法預估

<sup>a</sup> 依照以下順序在雙邊 α 值 0.05 下進行療效指標的檢定：ITT 群體的 PFS、sALCL 次群體的 PFS、ITT 群體的完全緩解率、整體存活期以及客觀反應率。

<sup>b</sup> 風險比 (A+CHP/CHOP)與95%信賴區間為依據分層之Cox 比例風險回歸模式，分層因子包含：ALK-陽性、sALCL、以及基期時的國際預後指數(IPI)。

<sup>c</sup> p-值計算方法為分層 log-rank 檢定法。

<sup>d</sup> OS 中位數追蹤結果，ADCETRIS+CHP 組為 41.9 個月；CHOP 組為 42.2 個月。

<sup>e</sup> 依據 2007 年國際工作小組標準在治療結束時定義的最佳反應。

<sup>f</sup> p-值計算方法為分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定法。

圖 4：依 IRF 判定的無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線圖

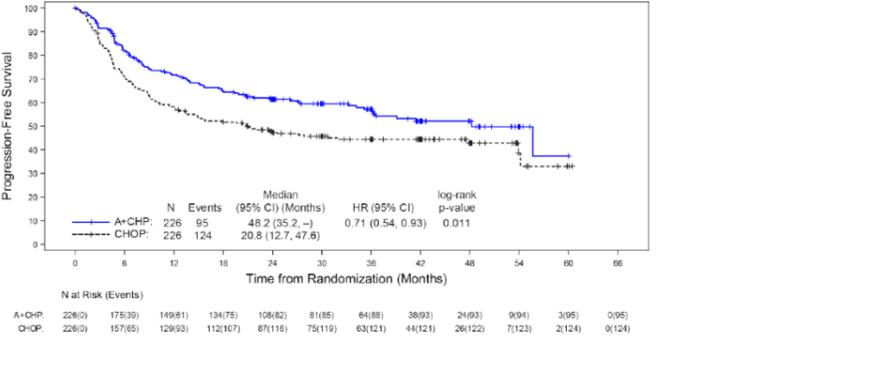
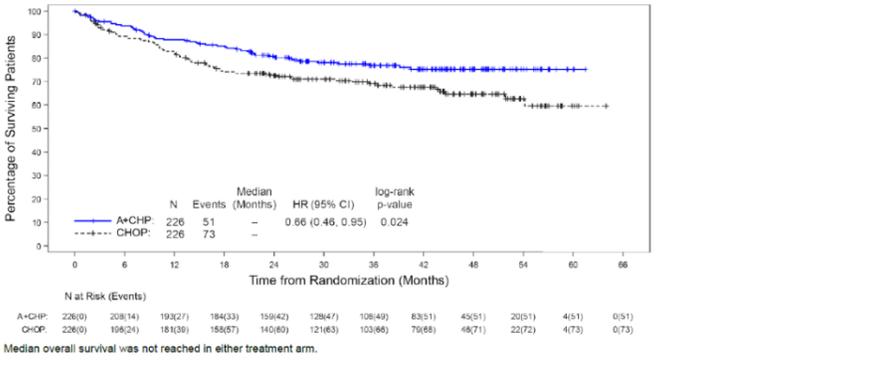


圖 5：整體存活期



**試驗 SG035-0004**

一項開放性、單一治療組、多中心執行的臨床試驗，曾針對 58 位復發或頑固型 sALCL 病人評估 ADCETRIS 單一療法之療效及安全性。下表 (表 14) 為基期時的病人和疾病特徵摘要。

表 14：復發或頑固型 sALCL 的二期臨床試驗，試驗基期時的病人和疾病特徵摘要

<b>病人特徵</b>	<b>N = 58</b>
年齡中位數，歲 (全距)	52 歲 (14-76)
性別	33 位男性 (57%)/ 25 位女性 (43%)
美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 狀態 <sup>a</sup>	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
2	15 (26%)
曾接受過 ASCT	2 (1-6)
曾接受過化療處置 (全距)	2 (1-6)
經組織學確認為 CD30 表現型疾病	57 (98%)
間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 陰性疾病	42 (72%)
<b>疾病特徵</b>	
對第一線治療反應不佳 <sup>b</sup>	36 (62%)
對最近的治療反應不佳	29 (50%)
接受最近治療後復發	29 (50%)
基期 B 症狀	17 (29%)
初次診斷為第 III 期	8 (14%)
初次診斷為第 IV 期	21 (36%)

<sup>a</sup> 有 1 位病人於基期時 ECOG 狀態 2 分，依試驗計畫書規定而排除，並記錄為不符合納入條件。

<sup>b</sup> 原發性頑固型 sALCL 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。

初次診斷為 sALCL 至接受第 1 劑 ADCETRIS 治療的時間中位數為 16.8 個月。

有 10 位病人(17%)接受 16 個療程的 ADCETRIS 治療，療程中位數為 7 (全距為 1- 16 個療程)。

由獨立審查機構 (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 及第 7 療程進行 PET。

依 IRF 評估的 ORR 為 86%的病人(58 位 ITT 族群中有 50 人產生反應)，CR 為 59%的病人(58 位 ITT 族群中有 34 人完全緩解)，有 97% 的病人腫瘤减小(任何程度)。估計五年整體存活率為 60%(95% 信賴區間 [47%,73%])。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 71.4 個月。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，9 位產生反應的病人接受異體幹細胞移植 (SCT)，另有 9 位產生反應的病人接受自體幹細胞移植。進一步的療效結果請見「表 15 及圖 6」。

表 15：復發或頑固型 sALCL 病人每 3 週一次接受 1.8 mg/kg 劑量 ADCETRIS 之療效結果

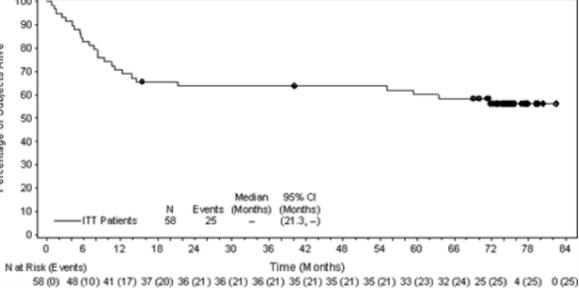
<b>最佳臨床反應 (N=58)</b>	<b>IRF N (%)</b>	<b>95% 信賴區間</b>
客觀反應率 (CR + PR)	50 (86)	74.6, 93.9
完全緩解 (CR)	34 (59)	44.9, 71.4
部分緩解 (PR)	16 (28)	無
疾病控制率 (CR + PR + SD)	52 (90)	78.8, 96.1
<b>療效反應持續時間</b>	<b>依據 IRF 之中位數</b>	<b>95% 信賴區間</b>

客觀反應 (CR + PR) <sup>a</sup>	13.2	5.7， 26.3
完全緩解 (CR)	26.3	13.2，無法估計 <sup>b</sup>
<b>無惡化存活期</b>	<b>依據 IRF 之中位數</b>	<b>95% 信賴區間</b>
中位數	14.6	6.9, 20.6
<b>整體存活期</b>	<b>中位數</b>	<b>95% 信賴區間</b>
中位數	尚未達到	21.3，無法估計 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 反應持續時間 (DOR) 之全距為 0.1 個月至 39.1+ 個月，依據 IRF 達客觀反應 (OR) 的病人，自使用第 1 劑藥物起追蹤時間中位數為 15.5 個月。

<sup>b</sup> 無法估計。

圖 6: 整體存活期之 Kaplan-Meier 圖



一項探索性同一病人分析顯示，在 SG035-0004 臨床試驗中，接受 ADCETRIS 治療的病人中，大約有 69% 的 sALCL 病人具臨床效益，亦即疾病無惡化存活期 (PFS) 比其先前所接受治療的時間還長。基期有 B 症狀的 17 位病人 (29%) 中，有 14 人 (82%) 所有的 B 症狀皆已復原（自開始使用 ADCETRIS 起至症狀復原的時間中位數為 0.7 個月）。

**試驗 SGN35-006 (再治療試驗)**

在一項第 2 期開放性、多中心執行之臨床試驗曾經評估過先前以 ADCETRIS 治療有反應 (CR 或 PR) 病人之再治療的療效。有 7 位復發型全身性進行分化型大細胞淋巴瘤(sALCL) 病人接受 1.8 mg/kg 的起始劑量治療，另外有 1 位病人接受 1.2 mg/kg 的起始劑量(最近一次耐受劑量)以 30 分鐘以上靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次 ADCETRIS 治療。治療週期的中位數為 8.5(範圍自 2 到 30 個週期)。在這 8 位以 ADCETRIS 再治療的全身性進行分化型大細胞淋巴瘤(sALCL) 病人中，有 3 位病人再次治療了兩次使得有再治療經驗的總數達到 11 次。以 brentuximab vedotin 再治療後，有 6 位病人 (55%) 達到 CR 且有 4 位病人(36%) 達到 PR，其客觀反應率 (ORR) 為 91%。而達到 OR (CR+PR) 及 CR 病人的反應期間中位數則分別為 8.8 個月及 12.3 個月。

**皮膚 T 細胞淋巴瘤** (Cutaneous T-cell lymphoma)

**試驗 C25001**

在一項樞紐性第 3 期、開放性、隨機分配、多中心試驗，評估 128 位經組織學確認之 CD30+ CTCL 病人接受 ADCETRIS 做為單一藥物的療效與安全性。CD30 陽性之判定為 ≥10% 標靶淋巴瘤樣細胞表現細胞膜、細胞質以及/或 Golgi 染色型態，此評估的依據為免疫組織化學檢定法(Ventana anti-CD30 [Ber-H2])。蕁狀肉芽腫(MF)與原發性皮膚進行分化型大細胞淋巴瘤 (pcALCL) 的病人均為符合試驗資格。病人依疾病類型分層並以 1：1 機率隨機分配接受 ADCETRIS 或醫師選擇的 methotrexate 或 bexarotene。pcALCL 病人須曾接受放射線療法或至少 1 種全身性療法，MF 病人先前須曾接受至少 1 種全身性療法。合併診斷出全身性 ALCL、Sezary 症候群以及其他非何杰金氏淋巴瘤（除淋巴瘤樣丘疹病[LyP]之外) 的病人均被排除。病人接受 1.8 mg/kg 的 ADCETRIS 治療，以 30 分鐘靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次，最多 16 次療程，而接受醫師選用藥物組則最多給予藥物至 48 週。ADCETRIS 組的治療療程中位數為大約 12 次。在醫師選用藥物組，接受 bexarotene 治療病人的治療時間中位數(療程數)約為 16 週 (5.5 次療程)，另，接受 methotrexate 治療病人為 11 週 (3 次療程)。表 16 為基期時病人和疾病特徵摘要。

表 16：CTCL 的三期臨床試驗，試驗基期時的病人和疾病特徵摘要(ITT 族群)

<b>病人特徵</b>	<b>ADCETRIS</b> <b>n = 64</b>	<b>醫師選用</b> <b>(Methotrexate 或 Bexarotene)</b> <b>n = 64</b>
年齡中位數 (範圍)	62歲(22-83)	58.5歲 (22-83)
病人 ≥ 65 歲 n (%)	28 (44%)	24 (38%)
性別 n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
ECOG 日常體能狀態評分 n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
<b>疾病特徵</b>		
過去治療類型中位數 (範圍)	4 (0-13)	3.5 (1-15)
皮膚直接治療中位數 (範圍)	1 (0-6)	1 (0-9)
全身性療法中位數 (範圍)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
初期 (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
晚期 (IIB-IVB <sup>a</sup> )	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
僅限皮膚	9 (56)	11 (73)
皮膚外疾病	7 (44)	4 (27)

<sup>a</sup> 各組均有 1 位病人分期資料不完整，未列於表內。

ITT 族群中，最常見的先前曾接受過的皮膚直接治療為放射療法 (64%)、光療法 (48%) 與外用類固醇 (17%)；最常見的先前曾接受過的全身性療法為化學治療 (71%)、免疫療法 (43%) 與 bexarotene (38%)。主要指標為維持至少 4 個月的客觀反應率(ORR4) (自第一次出現反應至最後一次反應時間 ≥ 4 個月)，為依據依獨立審查的整體反應分數(GRS)結果進行判斷，包含皮膚評估(使用調整嚴重度加權評估工具 [mSWAT]並經由試驗主持人進行評估)、淋巴結與內臟放射影像學評估以及偵測循環 Sézary 細胞(Olsen 2011)。表 17 為包括 ORR4 與其他關鍵次要指標結果。

表 17：CTCL 病人每 3 週一次接受 1.8 mg/kg 劑量 ADCETRIS 治療之療效結果 (ITT 族群)

	<b>ADCETRIS</b> <b>(n = 64)</b>	<b>醫師選用</b> <b>(Methotrexate 或 Bexarotene)</b> <b>n = 64</b>
<b>依IRF判定至少維持4個月的客觀反應率(ORR4)</b>		
n (%)	36 (56.3)	8 (12.5)
百分比差異(95% CI)		43.8 (29.1, 58.4)
p-值		<0.001

