

TRODELVY®
拓達維注射劑

Sacituzumab govitecan

180 mg /vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2020 年 4 月 FDA 允許上市)

➤ 不可切除局部晚期或轉移性之三陰性乳癌。

| US FDA 適應症 | 試驗設計/適用病人 | 試驗結果 | 用法劑量 |
|---|--|---|--|
| Unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Multicenter, open-label, phase III RCT ■ Patients with relapsed or refractory mTNBC. ■ Sacituzumab govitecan (n=261) vs. single-agent chemotherapy (n=262) <p>Ref: <i>N Engl J Med</i> 2021; 384:1529-1541</p> | <p>Efficacy (Without brain metastases)</p> <p>ORR: 34.9 % vs. 4.7% CR: 4.3% vs. 0.9% PR: 30.6% vs. 3.9% mDR: 6.3 vs. 3.6 months mPFS: 5.6 vs. 1.7 months (HR 0.41; [95%CI] 0.32-0.52; P<0.001) mOS: 12.1 vs. 6.7 months (HR 0.48; [95%CI] 0.38-0.59; P=0.001)</p> <p>Safety</p> <p>ADR of any grade: 98% vs. 86% Grade 3/4: 64% vs. 47% Commonly grade 3/4 AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neutropenia (51% vs. 33%) ➤ Leukopenia (10% vs.5%) ➤ Diarrhea (10% vs. <1%) ➤ Anemia (8% vs. 5%) ➤ Febrile neutropenia (6% vs. 2%) | <p>以 21 天為一個治療週期，在第 1、8 天給予 IV infusion 10 mg/kg (最大劑量：10 mg/kg/dose) 直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。</p> <p>首次輸注：>3 小時。後續輸注：1-2 小時</p> |

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

作用機轉

抗體藥物複合體。Trop-2 是一種大量表現在多種上皮癌細胞表面的腫瘤相關抗原，此藥物會辨識癌細胞表面的 Trop-2 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 Sacituzumab govitecan-hziy 其攜帶的細胞毒性代謝物 SN-38 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：中度致吐性 (有 33-49% 的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球低下(64%；3/4級：43-52%)、貧血 (40-52%；3/4級：9-12%)、血小板減少症 (14%；3/4級：3%)、白血球數量減少 (17-91%；3/4級：11-41%)、淋巴細胞減少症 (10-71%；3/4級：2-35%)、凝血酶原時間延長 (33-60%；3/4級：6-12%)、嗜中性球低下合併發燒 (6-10%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：水腫 (17-19%)、靜脈血栓栓塞 (9%)
2. 皮膚系統：落髮 (38-49%)、皮疹 (12-32%)、皮膚搔癢 (10-17%)、乾皮症 (15%)
3. 代謝及內分泌系統：血清白蛋白降低 (39-51%)、血鈣降低 (46-49%)、血糖降低 (19%)、血鈉降低 (25-43%)、脫水 (13%；嚴重脫水：2%)、高血糖 (24%)、高血鎂 (24%)、低血鉀 (16-19%)、低血鎂 (12-21%)、低血磷 (16%)、乳酸脫氫酶升高 (28%)、體重減輕 (17%)。監測血液中電解質，適時補充。
4. 胃腸系統：噁心 (57-69%；嚴重噁心：5%)、腹瀉 (59-72%；3/4級：4%)、嘔吐 (33-49%；嚴重嘔吐：3%)、食慾下降 (28-41%)、腹痛 (26-31%)、便秘 (34-37%)、味覺改變 (11%)、口腔炎 (14-17%；3/4級：1-2%)、腸阻塞 (3%)、中性球缺乏性大腸炎 (<1%)。藥物皆可改善以上症狀。
5. 肝臟系統：肝指數上升 (AST：26-45%；ALT：11-35%；ALP：36-57%)，通常停藥後可恢復。

6. 泌尿生殖系統：血尿 (16%)、泌尿道感染 (13-21%)。
7. 免疫系統：產生抗體 (2%)，表示藥物可能會失效。
8. 神經系統：疲倦 (57-68%)、頭痛 (18-23%)、頭暈 (10-22%)、失眠 (11-13%)、神經病變 (24%；末梢神經病變：12%)
9. 肌肉骨骼系統：關節痛 (12-17%)、背痛 (16-23%)、四肢痛 (11%)。服用普拿疼以獲得改善。
10. 腎臟系統：急性腎損傷 (24%)、血清肌酸酐升高 (32%)。監測腎功能，停藥可獲得改善。
11. 呼吸系統：咳嗽 (17%)、呼吸困難 (16-21%)、呼吸道感染 (26%)、上呼吸道感染 (12%)、肺炎 (2-4%)、肋膜積水 (2%)。
12. 其它系統：過敏反應 (37%；嚴重全身性過敏反應：<1%)、感染 (50%；嚴重感染：18%)、菌血症 ($\leq 9\%$)、敗血症 ($\leq 9\%$)、發燒 (14-19%)。

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

- 在每個治療週期開始時，根據病人的體重計算所需劑量 (如果病人的體重比之前的劑量變化 >10%，則需更頻繁)
- 劑量調整注意：一旦藥物減量後，不建議再增加劑量。
- 腎功能不全調整：成人
 - 肌酸酐清除率(CrCl) >30 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) ≤ 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
- 肝功能不全調整：成人
 - 輕度肝功能不良 (總膽紅素 < 1.5 倍正常值上限且 AST /ALT < 3 倍正常值上限)：不需要調整初始劑量。

- 中至重度肝功能不良 (總膽紅素 >1.5 倍正常值上限，或 AST 及 ALT >3 倍正常值上限，或 AST 及 ALT >5 倍正常值上限且肝轉移)：無提供劑量調整 (尚未有研究)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)

- 可能發生嚴重、危及生命或致命的嗜中性白血球低下，因此需要調整劑量。在臨床試驗中，接受治療的病人中有 61% 發生嗜中性白血球低下。近一半病人出現 Grade 3-4 嗜中性白血球低下。7% 被報導曾有嗜中性球低下合併發燒。對於 ANC <1,500/mm³，在任何週期的第 1 天停用 sacituzumab govitecan 劑量；對於 ANC <1,000/mm³，在任何週期的第 8 天停用劑量。根據血液學毒性的嚴重程度和類型，可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。在每次給藥之前，均須常規監測病人的血液檢查。
- 由於 SN-38 是透過 UGT1A1 代謝，而 UGT1A1 基因的遺傳變異 (例如 UGT1A1*28 等位基因) 導致 UGT1A1 酶活性降低。UGT1A1*28 等位基因同質接合子的病人罹患嗜中性白血球低下的風險增加，應密切監測 UGT1A1 活性低下的病人的嚴重嗜中性白血球低下。對於具 UGT1A1* 28 等位基因的病人，合適的劑量目前不清楚，應根據病人對治療的耐受性來考慮。建議可做 UGT1A1*28 allele test 確認。

| 副作用 | 處理 |
|---|---|
| ANC <1,500/mm ³ | 在任何治療週期的第 1 天停用 sacituzumab govitecan 劑量。 |
| ANC <1,000/mm ³ | 在任何治療週期的第 8 天停用 sacituzumab govitecan 劑量。 |
| 嚴重的嗜中性球低下 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 4 嗜中性白血球低下 (ANC <500/mm³) 持續 ≥7 天 或 | 第一次發生： 將劑量減少 25% 並給予 G-CSF。 |

| | |
|---|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Grade 3 嗜中性球低下合併發燒 ■ (ANC <1,000/mm³ 且發燒 ≥38.5°C) 或 ■ 在預定給藥的當天，出現 Grade 3-4 嗜中性白血球低下，給藥劑量延後 2 或 3 週以恢復至 ≤ Grade 1 | 第二次發生： 將劑量減少 50%。 |
| | 第三次發生： 停藥。 |
| 在預定給藥的當天，出現 Grade 3-4 嗜中性白血球低下，給藥劑量延後超過 3 週才恢復至 Grade 1 | 停藥。 |
| 嗜中性球低下合併發燒 | 立即給予抗感染治療。 |

➤ 胃腸道毒性 (GI toxicity)

- 所有接受治療的病人中有 65% 發生腹瀉。12% 的病人出現 Grade 3-4 腹瀉。一名病人在腹瀉後出現腸穿孔。0.5% 的病人發生中性粒細胞減少性結腸炎。
- 所有接受治療的病人中有 66% 出現噁心。4% 的病人出現 Grade 3 噁心。
- 所有接受治療的病人中有 39% 發生嘔吐。這些病人中有 3% 發生了 Grade 3-4 級嘔吐。

| 副作用 | 處理 |
|---|---|
| Grade 3-4 腹瀉： | 在預定治療給藥時： 暫停給藥，直至恢復 ≤ Grade 1。在腹瀉開始時評估感染原因，如果感染結果為陰性，立即給予 loperamide 4 mg，隨後在每次腹瀉發作時使用 2 mg，最大劑量為 16 mg/天 (腹瀉緩解 12 小時後停用 loperamide)。也可根據臨床徵狀，額外給於輸液、電解質補充。如果發生過度膽鹼反應，可考慮在隨後的輸注中，適當給於預防性的抗膽鹼藥物 (如 atropine)。 |
| Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) | 預防噁心嘔吐： Dexamethasone+5HT-3 receptor antagonist or NK1 receptor antagonist |
| Grade 3 噁心 或 Grade 3-4 嘔吐： | 在預定治療給藥時：暫停給藥；恢復 ≤ Grade 1 時，時，繼續採取額外的支持措施。 |

| | |
|--|------------------|
| 由 sacituzumab govitecan 引起任何 Grade 3-4 的噁心、嘔吐或腹瀉，且止吐藥和/或止瀉治療無法控制 | 第一次發生：將劑量減少 25%。 |
| | 第二次發生：將劑量減少 50%。 |
| | 第三次發生：停藥。 |

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

- 曾發生嚴重的過敏反應，包括危及生命的過敏反應。嚴重的徵狀包括心臟停止、低血壓、喘息、血管性水腫、腫脹、肺炎和皮膚反應。37% 的病人在給藥後 24 小時內發生過敏反應。2% 的病人出現 3-4 級過敏反應。導致 sacituzumab govitecan 永久停藥的過敏反應發生率為 0.3%。過敏性休克的發生率為 0.3%。建議輸注前給予預防用藥。在每次輸注期間和每次輸注完成後至少 30 分鐘內密切觀察病人的過敏反應和輸注相關反應。治療此類反應的藥物以及應急設備應該立即可以使用的狀態。

| 副作用 | 處理 |
|--|--|
| Prevention of infusion reactions | 預防 infusion reaction : Anripyretics, H1 and H2 blockers, Corticosteroids |
| 輸液相關症狀：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。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 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 |

➤ 其他非血液毒性 (Other nonhematologic toxicity)

| 副作用 | 處理 |
|---|------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 任何持續時間的 Grade 4 非血液學毒性 或 ■ 其他持續 > 48 小時的 Grade 3-4 非血液學毒性(儘管已經獲得最適當的管理) 或 | 第一次發生：將劑量減少 25%。 |
| | 第二次發生：將劑量減少 50%。 |

| | |
|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 在預定的 sacituzumab govitecan 給藥當天，出現 Grade 3-4 非血液學毒性，給藥劑量延後 2 或 3 週以恢復至 ≤ Grade 1 | 第三次發生：停藥。 |
| Grade 3-4 非血液學毒性，3 週內未恢復至 ≤ Grade 1 | 停藥。 |

藥物交互作用

- 禁止與含 Irinotecan 或其活性代謝物 SN-38 之藥物併用
- 併用 UGT1A1 Enzyme Inducers：SN-38 暴露量下降，降低療效
- 併用 UGT1A1 Enzyme Inhibitors：導致 SN-38 暴露量上升，增加不良反應發生機率
- 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

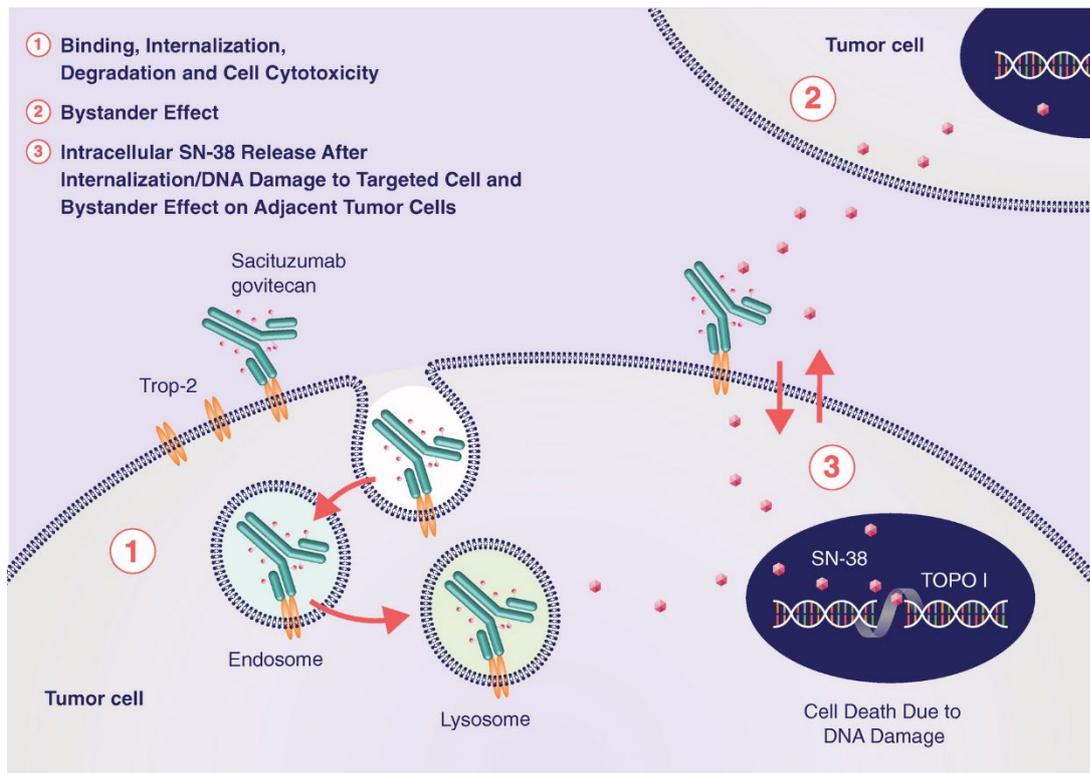
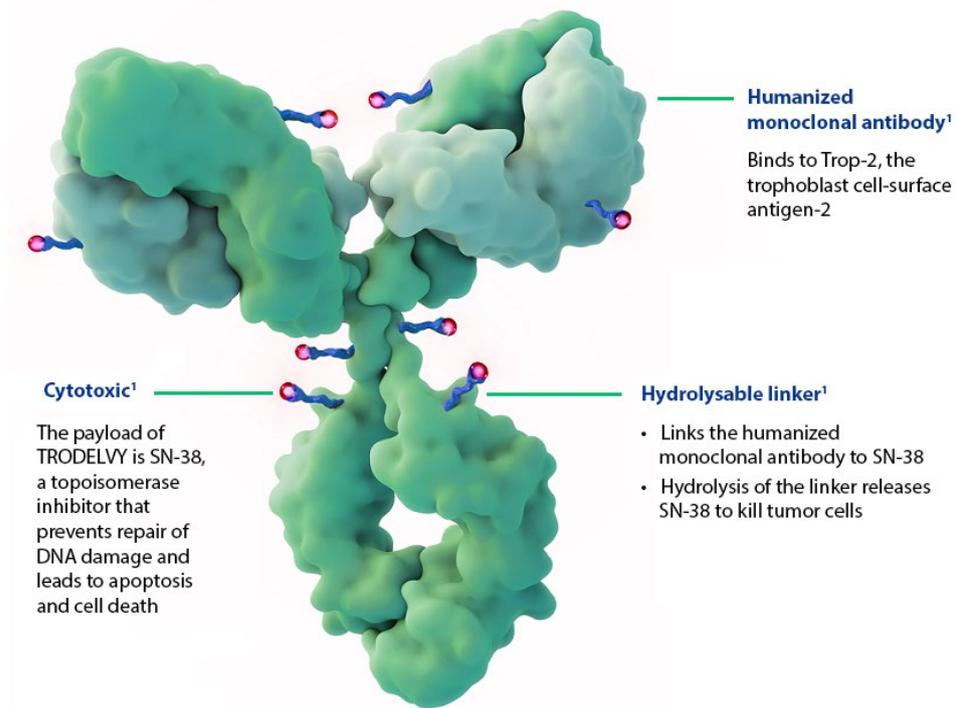
- 全套血液檢查 (在開始治療前和每個週期的第 1 天和第 8 天給藥前，尤其是在已知具有 UGT1A1*28 gene 的病人)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 監測嗜中性球低下合併發燒、過敏反應和輸注相關反應 (輸注期間和輸注後至少觀察 30 分鐘)
- 監測腹瀉、噁心和嘔吐，以及其他止吐藥和/或支持方法 (例如，輸液、電解質) 的臨床徵狀

機轉

Sacituzumab govitecan (SG) 是一種 抗體藥物複合體 (Antibody Drug Conjugate，簡稱 ADC)，它利用人源化 RS7 抗 Trop-2 單株抗體和專有的可水解連接子 (linker) 選擇性地將 irinotecan 的活性代謝物 SN-38 遞送至有表達 Trop-2 的

腫瘤細胞。與其他 ADC 相比，SG 的藥物抗體比高於大多數藥物。該 ADC 允許每個單株抗體可以偶聯 特異化 7.6 個 SN-38 分子，而不會改變藥代動力學或降低偶聯抗體的治療指數。這種輸送優勢確保了 SN-38 的高濃度。一旦投與 SG，抗 Trop-2 單株抗體就會與腫瘤細胞表面有表達 Trop-2 結合。結合 Trop-2 的 hRS7 複合物隨後被內化並在細胞內運輸至溶酶體(lysosomes)。透過溶酶體內水解連接子，從 SG 中通過抗體分解代謝，釋放 SN-38。SN-38 是一種中等毒性的化學治療劑，在低奈米莫耳濃度範圍內具有活性，然後標靶向 Topo I，導致 DNA 損傷和細胞凋亡。鑑於其膜滲透性，游離 SN-38 可能會離開細胞並在鄰近的腫瘤細胞中引發抗腫瘤作用。在腫瘤微環境預內化(pre-internalization)中，SG 還將通過連接子的水解釋放出 SN-38，從而使 SN-38 集中到鄰近的腫瘤細胞，從而產生旁觀者效應。在細胞外釋放的 SN-38 也可能作用於 ADC 結合的特定腫瘤細胞。

Ref: *Future Oncol.* 2020 Apr;16(12):705-715.



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. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
5. 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。
6. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 個月後後才可進行哺乳。
7. 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。
8. 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) 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。
 - (3) 液體和電解質不平衡問題：如意識變化、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
 - (4) 脫水：皮膚、嘴巴或眼睛乾燥、口渴、快速的心跳、頭暈、呼吸急促或意識混亂。
 - (5) 異常出血、瘀青
 - (6) 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
 - (7) 腎臟：例如無法排尿、排尿量發生變化、尿中帶血或體重短時間內大幅增加
9. 如果有胸痛、感到壓力；咳血；呼吸急促；腿部或手臂腫脹、發熱、麻木、變色或疼痛；或說話或吞嚥困難，請立即致電您的醫生。
10. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐、口腔刺激或口腔潰瘍、味覺改變、頭痛、頭暈、疲勞。
11. 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。
12. 臨床監測項目：全血球計數、血中電解質、胃腸道毒性、過敏反應、輸注反應。