

常見適應症 (於 2017 年 8 月 FDA 允許上市)

復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴白血病 (ALL) 之成人病人。

| US FDA 適應症 | 試驗設計/適用病人 | 試驗結果 | 用法劑量 |
|---|--|--|--|
| Relapsed or refractory (≥5% bone marrow blasts on local morphologic analysis), CD22-positive, ALL | Open label, phase 3 RCT Inotuzumab Ozogamicin (IO, n=109) vs Standard therapy (Fludarabine, cytarabine, mitoxantrone etc, n=109) <i>N Engl J Med 2016; 375:740-753</i> | CR or CRi: 80.7% (Inotuzumab Ozogamicin) vs. 29.4% (Standard therapy), p<0.001 DOR: 4.6 vs 3.1%, p=0.03 PFS: 5.0 vs. 1.8 months, p=<0.001 mOS: 7.7 vs. 6.7 months, p=0.04 Grade 3/4 AEs: 64% vs. 52% Febrile neutropenia, VOD | 0.8 mg on day 1 and 0.5 mg on days 8 and 15. Cycle 1 lasted for 21 days and the subsequent cycles each lasted for 28 days |

CR or CRi: Complete remission or complete remission with incomplete hematologic ; DOR: Duration of response; PFS: Progression Free Survival; mOS: medium overall

作用機轉

此藥物為抗體藥物複合體。用於治療 B 細胞急性淋巴白血病 (B-ALL)。此類血癌細胞上，60-90% 均帶有 CD22 抗原，此藥物會鎖定癌細胞表面的 CD22 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 Inotuzumab 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 15% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：血小板減少(51%；3 級：14%；4 級：28%)、嗜中性球減少(49%；3 級：20-49%；4 級：27%)、貧血(36%；3 級以上：24%)、白血球減少(35%；3 級以上：33%)、出血 (3 級以上：5-33%)、嗜中性球低下合併發燒 (26%；3 級以上：26%)、淋巴球低下 (18%；3 級以上：16%)

注意事項及常見副作用

1. 中樞神經系統：疲倦 (35%)、頭痛 (28%)、顫抖(11%)
2. 代謝及內分泌系統：高尿酸血症 (4-16%)
3. 胃腸系統：澱粉酶上升 (5-15%)、脂肪酶上升 (9-32%)、噁心 (31%)、嘔吐 (15%)、腹瀉 (17%)、便秘 (16%)、口腔炎 (13%)、食慾下降 (12%)
4. 肝臟系統：肝毒性 (14%)、肝指數上升 (AST：71%；ALT：49%)、丙麩胺醯氨轉酸酶(γ -GT)上升 (21-67%)、高膽紅素血症 (21%)、肝臟靜脈阻塞症候群 (<23%)、鹼性磷酸酶(ALP)上升 (13-57%)
5. 呼吸系統：流鼻血 (15%)
6. 其它系統：發燒 (32%)、感染 (48%)

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) 15-89 mL/minute：無提供劑量調整，但此族群之藥物動力學與一般人接近。
 - ✓ 末期腎臟病與洗腎族群：無提供劑量調整 (尚未有研究)。

- 肝功能不全調整：成人
 - 治療前的肝功能不全：
 - ✓ 輕度肝功能不全 (Total bilirubin \leq 1.5 times ULN and AST/ALT \leq 2.5 times ULN):
不需劑量調整
 - ✓ 中重度肝功能不全 (Total bilirubin $>$ 1.5 times ULN and/or AST/ALT $>$ 2.5 times ULN)：
無提供劑量調整
 - 治療期間的肝毒性：
 - ✓ 竇狀隙阻塞症候群 (Sinusoidal obstruction syndrome) 或稱為肝臟靜脈阻塞症候群 (veno-occlusive disease) 或其他嚴重肝臟毒性: 永久停用
 - ✓ 總膽紅素 $>$ 1.5 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 \leq 1.5 倍正常值上限，或 AST 和/或 ALT \leq 2.5 倍正常值上限，再恢復給藥。若無恢復，須永久停藥

- 根據副作用調整:若發生嗜中性球低下或血小板低下，不須在治療週期中調整劑量；若是非血液學之副作用，則考慮在治療週期中調整劑量。若劑量因副作用調整，不應再重新升高劑量。

| 血液學副作用 | | |
|---------------------|---|--|
| 嗜中性球 低下 | 若未治療前 ANC \geq 1,000/mm ³ | 延緩下一治療週期直到 ANC \geq 1,000/mm ³ ， 若嗜中性球低下 $>$ 28 天，停用 inotuzumab ozogamicin。 |
| | 若未治療前 ANC $<$ 1,000/mm ³ | 延緩下一治療週期直到 1.ANC 回到前一週期的基準值 或 2.ANC \geq 1,000/mm ³ 或 3.根據近期骨髓檢察，認為嗜中性球低下與疾 病而非藥物相關 |
| 血小板低 下 | 若未治療前血小板 \geq 50,000/mm ³ | 延緩下一治療週期直到 ANC \geq 50,000/mm ³ ， 若血小板低下 $>$ 28 天，停用 inotuzumab ozogamicin。 |
| | 若未治療前血小板 $<$ 50,000/mm ³ | 延緩下一治療週期直到 1.血小板回到前一週期的基準值 或 2.血小板 \geq 50,000/mm ³ 或 3.根據近期骨髓檢察，認為血小板 低下與疾病而非藥物相關 |
| 非血液學副作用 | | |
| 二級以上 非血液學 副作用 | 暫停治療時間 $<$ 7 天 | 劑量不做調整，維持最少兩劑量之間相隔 6 天 |
| | 暫停治療時間 \geq 7 天 | 在同一治療週期內略過下一次劑量 |
| | 暫停治療時間 \geq 14 天 | 在下一週期降低 25%劑量，若仍發生副作 用，則調整成每一週期最多打兩個劑量。若 仍無法耐受，則須永久停藥 |

| | | |
|------|-------------|------------|
| | 暫停治療時間>28 天 | 永久停藥 |
| 輸注反應 | 輕中度輸注反應 | 給與類固醇或抗組織胺 |
| | 嚴重危及生命 | 永久停藥 |

警告/注意事項與不良反應有關的處理

| 副作用 | 處理 |
|------|---|
| 骨髓抑制 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 嗜中性球低下合併發燒可能發生在 1/4 的病人身上 ■ 達到 CR 或 CRi 之病人平均血小板恢復時間>45 天 ■ 血液毒性劑量調整請參考上方 |
| 出血 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 嚴重出血反應包含腹內出血可能發生 ■ 常見出血為流鼻血 |
| 肝臟毒性 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 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。 ■ 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。 ■ 在做過造血幹細胞移植 (HSCT)病人使用 inotuzumab ozogamicin 發生 VOD/SOS 風險較高，對於進行移植的病人，建議在 HSCT 後視情況密切監測肝功能。 ■ HSCT 使用兩種以上 alkylating agents 也會增加 VOS/SOS 風險 ■ 其它風險包括原先有肝臟疾病、年長者、做過多線治療、inotuzumab ozogamicin 療程數量 |

| | |
|-----------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ■ 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 ■ 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。 |
| 過敏及輸注有關反應 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 曾有過敏或輸注反應相關報告 ■ 輸注反應症狀包含發燒、寒顫等。可考慮給予預防用藥包含類固醇、退燒藥及抗組織胺藥品。 |
| 感染 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 此藥物造成血球低下及免疫力低下可能發生感染，須注意感染症狀發生，可能須調整或停用 inotuzumab ozogamicin |
| QT 延長 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 少數病人有觀察到 QT 延長≥60 msec，但並沒有第三級以上 QT 延長或造成 torsades de pointes 的報告 ■ 建議開始治療前以及若有跟可能延長 QT 之藥物並用時定期監測心電圖 |

藥物交互作用

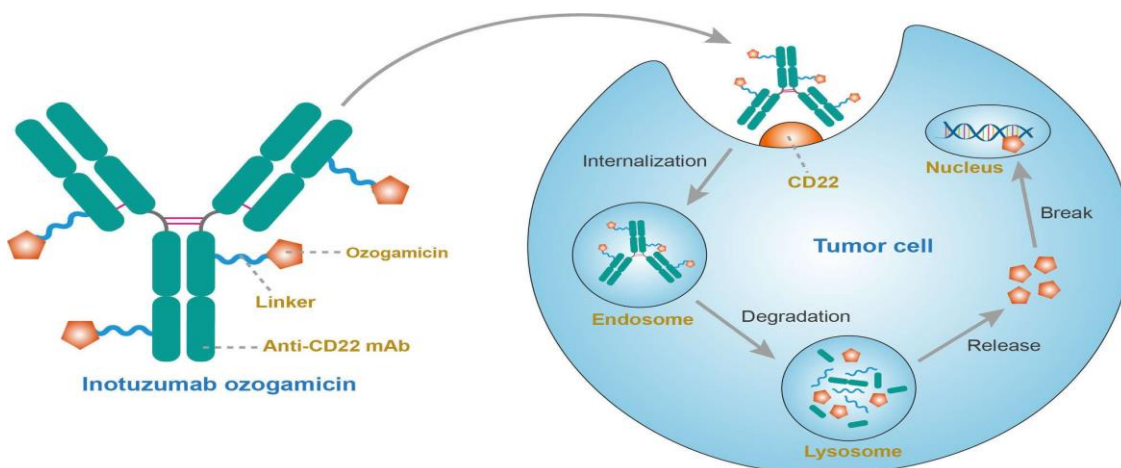
可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全套血液檢查 (每次給藥前)
- 肝功能監測(ALT，AST，總膽紅素，ALP；每次給藥前，有臨床症狀或尤其做完 HSCT 須更頻繁監測)
- 電解質(治療開始前以及有併用可能延長 QT 之藥品時，並且定期監測)
- 在治療開始之前須驗證妊娠狀態(若患者為有生殖能力的女性)
- 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)

機轉



Inotuzumab ozogamicin is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) that has 3 components: the antibody inotuzumab(IgG4), N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide (a cytotoxic agent), and an acid-cleavable linker. Anti-CD22 monoclonal antibody (mAb) without conjugated cytotoxic drug has shown to have no antitumor activity in preclinical models; Inotuzumab ozogamicin binds to CD22-expressing tumor cells, is internalized, and releases (via the linker) N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide, thereby activating it to induce double-strand DNA breaks in the tumor cells. The result is cell cycle arrest and cell death

<https://www.creativebiolabs.net/inotuzumab-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 2 個月後後才可進行哺乳。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育,病人需在治療前檢測妊娠狀態,並治療期間至停藥後(女性:8 個月內;男性:5 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
7. 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。
8. 腹部腫脹或體重快速增加
9. 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。
10. 異常出血、瘀青。流鼻血是此藥最常見副作用,若可止住不用太擔心,若出血無法止住或出寫黑便、血便、血尿,請立即就醫。
11. 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
12. 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。
13. 臨床監測項目:全血球計數、肝功能、電解質、過敏及輸注反應、VOD 的臨床症狀(體重快速增加、肝腫大、腹水)