沛斯博凍晶注射劑 1 毫克
（BESPONSA 1 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion）

衛部菌疫輸字第 001081 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀
1.1 有效成分及含量

每小瓶含有 1 毫克 inotuzumab ozogamicin。

調配後（請參閱第 3.2 節），每 1 毫升溶液含 0.25 毫克 inotuzumab ozogamicin。

Inotuzumab ozogamicin 是一種抗體藥物複合體（antibody-drug conjugate, ADC），由辨識 CD22 之重組人類免疫球蛋白 G4 kappa 單株抗體（以重組 DNA 技術於中國倉鼠卵巢細胞中製成），透過共價方式連接 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide。

1.2 賦形劑

賦形劑的完整清單，請參閱下方：
Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

1.3 劑型

凍晶注射劑。

1.4 藥品外觀

白色至灰白色，凍晶塊或粉末。

2. 適應症

BESPONSA 單獨使用，適用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病（ALL）之成人病患。具費城染色體陽性（Ph+）的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑（TKI）治療無效。

3. 用法及用量
3.1 用法用量

BESPONSA 應由具癌症治療經驗醫師監督下給藥，且給藥環境應具備可立即使用的完整急救設施。

若考量使用 BESPONSA 治療復發型或頑固型 B 細胞 ALL，於開始治療前，應使用經驗證且敏感之測定法確認基準期 CD22 陽性 > 0%（請參閱第 12 節）。

對於周邊血液內具淋巴芽細胞的病人，建議在第一個劑量之前合併給予 hydroxyurea、類固醇及/或 vincristine 進行細胞減量，將周邊芽細胞計數減少至 ≤ 10,000/mm^3。

給藥前，建議給予皮質類固醇、解熱劑及抗組織胺作為前置藥物（Pre-medication）（請參閱第 5.1 節）。

有關高腫瘤負荷（tumour burden）的病人，建議在給藥前給予前置藥物，以降低尿酸濃度和補充水分（請參閱第 5.1 節）。

應在輸注期間和結束後至少 1 小時內應觀察病人是否有輸注相關反應的症狀（請參閱第 5.1 節）。

<u>劑量</u>

以 3 至 4 週為一週期給予 BESPONSA。

對於後續進行造血幹細胞移植（HSCT）的病人，BESPONSA 的建議治療時間為 2 個週期。若這些病人在 2 個週期後未達到完全緩解（CR）或完全緩解伴隨不完全血液學恢復（Cri）且微量殘存疾病（MRD）陰性，可考慮進行第三個週期（請參閱第 5.1 節）。若病人未進行 HSCT，最多可投藥 6 個週期。任何病人未在 3 個週期內達到 CR/Cri，應停止治療。

表 1 為建議之給藥療程。

在第一個週期時，所有病人 BESPONSA 的建議總劑量為每週期 1.8 mg/m^2，於第 1 天（0.8 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）分三次給予。第 1 週期為期 3 週，但若病人達到 CR 或 Cri，且/或為了從毒性中恢復過來，可延長為 4 週。

後續週期中，針對達到 CR/Cri 的病人，BESPONSA 的建議總劑量為每週期 1.5 mg/m^2，於第 1 天（0.5 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）分三次給予，而針對未達到 CR/Cri 的病人，BESPONSA 的建議總劑量則為每週期 1.8 mg/m^2，分別於第 1 天（0.8 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）分三次給予。後續週期為 4 週。

表 1. 依據治療反應的第 1 週期及後續週期的給藥療程

	第 1 天	**第 8 天 [a]**	**第 15 天 [a]**
第 1 週期的給藥療程			
所有病人：			
劑量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
週期長度	21 天 [b]		
依據治療反應的後續週期的給藥療程			
達到 CR[c] 或 Cri[d] 的病人：			
劑量（mg/m^2）	0.5	0.5	0.5
週期長度	28 天 [e]		
未達到 CR[c] 或 Cri[d] 的病人：			
劑量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
週期長度	28 天 [e]		

縮寫：ANC=絕對嗜中性白血球計數；CR=完全緩解；Cri=完全緩解伴隨不完全血液學恢復。

[a] +/-2 天（劑量間隔維持最少 6 天）。

[b] 對於達到 CR/Cri 的病人，及/或為了從毒性恢復過來，最多可將週期長度延長為 28 天（即：自第 21 天起為 7 天之無治療期）。

[c] CR 之定義為骨髓內芽細胞 < 5%、周邊血液內無白血球芽細胞、周邊血球計數完全恢復（血小板≥100 × 10^9/L 且絕對嗜中性白血球計數[ANC] ≥1 × 10^9/L），且任何髓外疾病均獲得緩解。

[d] Cri 之定義為骨髓內芽細胞 < 5%、周邊血液內無白血球芽細胞、周邊血球計數未完全恢復（血小板< 100 × 10^9/L 且 ANC < 1 × 10^9/L），且任何髓外疾病均獲得緩解。

[e] 自第 21 天起進行 7 天無治療間隔。

劑量調整

可根據個人安全性和耐受性調整 BESPONSA 劑量（請參閱第 5.1 節）。處置部分藥物不良反應時，可能需要暫停給藥及/或降低劑量，或永久停用 BESPONSA（請參閱第 5.1 和 8.1 節）。若因 BESPONSA 相關毒性而降低劑量，不應再度增加劑量。

表 2 和表 3 分別為有關血液和非血液毒性的劑量調整準則。無須因為嗜中性白血球減少症或血小板減少症而暫停治療週期內的 BESPONSA 劑量（即：第 8 及/或 15 天），但針對非血液毒性建議在週期內暫停給藥。

表 2. 開始治療週期時（第 1 天），因血液毒性而進行的劑量調整

血液毒性	**毒性和劑量調整**
BESPONSA 治療前的水平：	
ANC ≥ 1 × 10^9/L	若 ANC 降低，則暫停給予下個週期的治療，直到 ANC 恢復至 ≥ 1 × 10^9/L。
血小板計數 ≥ 50 × 10^9/L[a]	若血小板計數降低，則暫停給予下個週期的治療，直到血小板計數恢復至 ≥ 50 × 10^9/L[a]。
ANC < 1 × 10^9/L 及/或血小板計數 < 50 × 10^9/L[a]	若 ANC 及/或血小板計數降低，則暫停給予下個治療週期，直到滿足以下任一情況： - ANC 和血小板計數至少恢復至先前週期的基準水平，或 - ANC 恢復至 ≥ 1 × 10^9/L 且血小板計數恢復至 ≥ 50 × 10^9/L[a]，或 - 疾病穩定或改善（依據最近一次的骨髓評估），且 ANC 與血小板計數降低係因為潛在疾病（非 BESPONSA 相關毒性）。

縮寫：ANC=絕對嗜中性白血球計數。

[a] 作為給藥依據的血小板計數應與輸血無關。

表 3. 治療期間，因非血液毒性而進行的劑量調整

非血液毒性	**劑量調整**
VOD/SOS 或其他嚴重肝臟毒性	永久停止治療（請參閱第 5.1 節）。
總膽紅素 > 1.5 × ULN 且 AST/ALT > 2.5 × ULN	除非因 Gilbert 氏症候群或溶血引起，否則暫停給藥，直到每次給藥前已恢復至總膽紅素 ≤ 1.5 × ULN 且 AST/ALT ≤ 2.5 × ULN。若未恢復至總膽紅素 ≤ 1.5 x ULN 或 AST/ALT ≤ 2.5 × ULN，應永久停止治療（請參閱第 5.1 節）。
輸注相關反應	暫停輸注，並給予適當的醫療處置。依據輸注相關反應的嚴重程度，考量停止輸注或給予類固醇和抗組織

表 3. 治療期間，因非血液毒性而進行的劑量調整

非血液毒性	劑量調整
	胺。發生嚴重或危及生命的輸注反應時，應永久停止治療（請參閱第 5.1 節）。
等級 ≥ 2[a] 非血液毒性（BESPONSA 相關）	暫停治療，直到在每次給藥前恢復至等級 1 或治療前等級。

縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天門冬胺酸轉胺酶；ULN=正常值上限；VOD/SOS=肝靜脈栓塞症/竇狀隙阻塞症候群(venoocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome)。

[a] 依據美國國家癌症研究院常見不良事件術語標準（NCI CTCAE）版本 3.0 之嚴重程度。

表 4 為依據因毒性暫停給藥期間的劑量調整準則。

表 4. 因毒性暫停給藥期間的劑量調整

因毒性暫停給藥的期間	劑量調整
< 7 天（在一個週期內）	暫停下個劑量（劑量間隔維持最少 6 天）。
≥ 7 天	跳過該週期內的下個劑量。
≥ 14 天	達到足夠恢復程度時，在其之後的週期降低總劑量 25%。若需要進一步調整劑量，則在其之後的週期將劑量數減少為每週期 2 劑。若將總劑量降低 25%再減少至每週期 2 劑後仍無法耐受，則永久停止治療。
> 28 天	考慮永久停用 BESPONSA。

<u>用法</u>

以 1 小時的時間，將 BESPONSA 靜脈輸注完畢。

不可採用靜脈推注或快速靜脈推注給予 BESPONSA。

BESPONSA 給藥前必須調配和稀釋。有關給藥前 BESPONSA 調配和稀釋的說明，請參閱第 3.2 節。

3.2 調製方式

<u>調配、稀釋和給藥說明</u>

使用適當的無菌技術進行調配和稀釋程序。Inotuzumab ozogamicin（在 20°C 下濃度為 1.02 g/mL）對光敏感，調配、稀釋和給藥時應避免紫外線照射。

自調配至給藥結束間的時間最長應 ≤ 8 小時，調配至稀釋前之時間應 ≤ 4 小時。

調配

- 計算所需的 BESPONSA 劑量（mg）和小瓶的數目。
- 每個 1 mg 小瓶以注射用水 4 mL 調配，以取得供單次使用的 BESPONSA 0.25 mg/mL 溶液。
- 輕輕轉動小瓶幫助溶解。請勿用力搖晃。
- 檢查調配溶液是否有顆粒物質和變色。調配溶液必須為澄清至稍微混濁、無色且不含可見的異物。若觀察到顆粒物質或變色，請勿使用。
- BESPONSA 不含抑菌防腐劑。調配後溶液必須立即使用。若無法立即使用調配後

溶液，可冷藏（2-8°C）最長 4 小時。避光保存且不可冷凍。

稀釋

- 依據病人體表面積，計算出達到適當劑量所需的調配溶液容量。以針筒從小瓶中抽出此容量。避光。將小瓶內剩餘的任何未使用調配溶液丟棄。
- 將調配溶液放入氯化鈉 9 mg/mL（0.9%）注射液的輸注容器，使總容量為 50 mL。最終濃度應介於 0.01 和 0.1 mg/mL 之間。避光。建議使用聚氯乙烯（PVC）（含 di（2-ethylhexyl）phthalate [DEHP]或不含 DEHP）， polyolefin（polypropylene 及/或 polyethylene）、或 ethylene vinyl acetate（EVA）材質的輸注容器。
- 輕輕倒轉輸注容器，以混合稀釋溶液。請勿用力搖晃。
- 稀釋後溶液應立即使用，或儲存在室溫（20°C-25°C）或冷藏庫（2°C-8°C）最長 3 小時後給藥。自調配至給藥結束的時間最長應 ≤8 小時，而調配和稀釋之間應 ≤4 小時。避光保存且不可冷凍。

給藥

- 若將稀釋溶液儲存於冷藏庫（2°C-8°C），必須在給藥前以約 1 小時的時間使其恢復至室溫（20°C-25°C）。
- 無須過濾稀釋溶液。然而，若過濾稀釋溶液，建議使用 polyethersulfone（PES）、polyvinylidene fluoride（PVDF）、或 hydrophilic polysulfone（HPS）製成的濾膜。請勿使用尼龍或混合纖維素酯（MCE）材質的濾膜。
- 輸注中請使用抗紫外線遮光罩（即琥珀色、深棕色或綠色袋子或鋁箔）使靜脈內袋避光。輸注管路無須避光。
- 在室溫下（20°C-25°C），以 50 mL/h 的速率輸注稀釋溶液 1 小時。避光。建議使用 PVC（含 DEHP 或不含 DEHP）、polyolefin（polypropylene 及/或聚 polyethylene）、或 polybutadiene 材質的輸注管路。

請勿將 BESPONSA 與其他藥品混合或在同一次輸注中給藥。

表 5 為 BESPONSA 調配、稀釋和給藥的儲存時間與條件。

表 5.BESPONSA 調配和稀釋溶液的儲存時間和條件

← 自調配至給藥結束的時間最長 ≤ 8 小時 [a] →		
調配後溶液	**稀釋溶液**	
	開始稀釋後	**給藥**
立即使用調配後溶液，或冷藏（2-8°C）最長 4 小時後使用。避光。請勿冷凍。	應立即使用稀釋後溶液，或儲存於室溫（20°C-25°C）或冷藏庫內（2°C-8°C）最長 3 小時給藥。自調配至給藥結束的時間最長應 ≤8 小時，而調配和稀釋之間應 ≤4 小時。避光。請勿冷凍。	若將稀釋溶液儲存於冷藏庫（2°C-8°C），必須在給藥前以約 1 小時的時間使其恢復至室溫（20°C-25°C）。在室溫下（20°C -25°C），以 50 mL/h 的速率輸注稀釋溶液 1 小時。避光。

[a] 調配至稀釋前之時間最長 ≤ 4 小時。

不相容性

在無相容性試驗的情況下，本藥品絕對不得與其他藥品混合，但不包括第本節所述

者。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

無須依據年齡調整起始劑量（請參閱第 11 節）。

肝功能不全

肝功能不全（定義為總膽紅素 ≤ 1.5 ×正常值上限（ULN）且天門冬胺酸轉胺酶（AST）/丙胺酸轉胺酶（ALT）≤ 2.5 × ULN）病人無須調整起始劑量（請參閱第 11 節）。目前有關給藥前總膽紅素 > 1.5 × ULN 且 AST/ALT > 2.5 × ULN 的病人安全性資料有限。除非因 Gilbert 氏症候群或溶血引起，否則暫停給藥，直到每次給藥前恢復總膽紅素至 ≤ 1.5 × ULN 且 AST/ALT ≤ 2.5 × ULN。若未恢復至總膽紅素 ≤ 1.5 × ULN 或 AST/ALT ≤ 2.5 × ULN，應永久停止治療（請參閱表 3 和第 5.1 節）。

腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全（肌酸酐廓清率[CLcr]分別為 60-89 mL/min、30-59 mL/min、或 15-29 mL/min）病人無須調整起始劑量（請參閱第 11 節）。尚未研究 BESPONSA 使用於末期腎病病人的安全性和療效。

兒童族群

尚未建立 BESPONSA 對於 0 至 18 歲以下兒童病人的安全性和療效。目前無資料。

4. 禁忌

- 對活性成分或任何列於第 1.2 節之賦形劑過敏。
- 曾經證實患有嚴重或持續性肝靜脈栓塞症/竇狀隙阻塞症候群（VOD/SOS）的病人。
- 持續患有嚴重肝病（如：肝硬化、結節性再生性增生、活動性肝炎）的病人。

5. 警語及注意事項

5.1警語/注意事項

<u>肝毒性，包括 VOD/SOS</u>

肝毒性，包括嚴重、危及生命且有時致命的 VOD/SOS，曾發生於接受 BESPONSA 的復發型或頑固型 ALL 病人（請參閱第 8.1 節）。BESPONSA 會使此病人族群的 VOD/SOS 風險顯著增加至高於標準化療療程。此項風險在 BESPONSA 治療後接受 HSCT 的病人中最顯著。

下列子群組，HSCT 後通報的 VOD/SOS 發生率 ≥ 50%：
- 使用含 2 種烷基化藥物(alkylating agents)的 HSCT 調理療程(conditioning regimen)
  之病人。

- 65 歲（含）以上病人；和
- HSCT 前病人血清膽紅素 ≥ ULN。

應避免使用含 2 種烷基化藥物的 HSCT 調理療程。若病人可能無法避免於日後使用含 2 種烷基化藥物的 HSCT 調理療程，給予 BESPONSA 前應謹慎衡量其利益/風險。

對於 HSCT 前血清膽紅素 ≥ ULN 的病人，應僅在謹慎考量利益/風險後，方可於 HSCT 後給予 BESPONSA 治療。若這些病人進行 HSCT，應密切監測 VOD/SOS 的徵象和症狀（請參閱第 3.3 節）。

其他 HSCT 之後伴隨 VOD/SOS 風險增加的病人因子，包括:曾接受 HSCT、年齡 ≥ 55 歲、治療前具有肝病及/或肝炎病史、使用較後線的搶救性治療，以及 BESPONSA 治療療程次數較多。

將 BESPONSA 使用於曾接受 HSCT 的病人之前，應謹慎考量。在臨床試驗中，接受 BESPONSA 治療之復發型或頑固型 ALL 病人均未在過去 4 個月內進行過 HSCT。

曾有肝病病史的病人在 BESPONSA 治療前應謹慎評估（如：超音波掃描、病毒性肝炎檢測），以排除目前患有嚴重肝病的情況（請參閱第 4 節）。

由於 VOD/SOS 的風險，對於後續將進行 HSCT 的病人，建議 inotuzumab ozogamicin 治療療程為 2 個週期；對於 2 個週期後未達到 CR 或 CRi 和 MRD 陰性的病人，可以考慮接受第三個週期（請參閱第 3.1 節）。

所有病人應密切監測 VOD/SOS 的徵象和症狀，特別是在 HSCT 之後。徵象可能包括總膽紅素升高、肝腫大（可能引起疼痛）、體重快速增加、和腹水。僅監測總膽紅素可能無法找出所有具 VOD/SOS 風險的病人。應在給予每劑 BESPONSA 之前和之後為所有病人監測肝功能檢測數值，包括 ALT、AST、總膽紅素和鹼性磷酸酶。肝功能檢測數值異常的病人，應增加肝功能檢測和肝毒性臨床徵象和症狀的監測頻率。後續進行 HSCT 的病人，應依據標準醫療處置在 HSCT 後第一個月內密切監測肝功能檢測數值，隨後可降低頻率。肝功能檢測數值升高時，可能需要暫停給藥、降低劑量、或永久停用 BESPONSA（請參閱第 3.1 節）。

若發生 VOD/SOS，應永久停止治療（請參閱第 3.1 節）。若發生嚴重 VOD/SOS，應予以標準醫療處置。

<u>骨髓抑制/血球減少</u>

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾通報發生嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症合併發燒、淋巴球減少症和全血球減少症，且部分事件危及生命（請參閱第 8.1 節）。

部分接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾通報發生與血小板減少症和嗜中性白血球減少症相關的併發症（分別包括感染和出血/出血性事件）（請參閱第 8.1 節）。

接受 HSCT 治療期間和之後（請參閱第 12 節），應在給予每劑 BESPONSA 之前監測全血計數，且在治療期間監測感染、出血/出血性事件和其他骨髓抑制作用的徵

象和症狀。在適當的情況下，應在治療期間和之後給予預防性抗感染藥物，且進行監測檢測。

處置嚴重感染、出血/出血性事件和其他骨髓抑制作用（包括嚴重嗜中性白血球減少症或血小板減少症）時，可能需要暫停給藥、降低劑量、或永久停止 BESPONSA 治療（請參閱第 3.1 節）。

輸注相關反應

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾通報發生輸注相關反應（請參閱第 8.1 節）。

給藥前，建議給予皮質類固醇、解熱劑及抗組織胺作為前置藥物（請參閱第 3.1 節）。

應在輸注期間和輸注完畢後至少 1 小時監測病人是否可能發生輸注相關反應，包括低血壓、熱潮紅或呼吸問題等症狀。若發生輸注相關反應，應暫停輸注，並開始適當的醫療處置。依據輸注相關反應的嚴重程度，考量停止輸注或給予類固醇和抗組織胺（請參閱第 3.1 節）。發生嚴重或危及生命的輸注反應時，應永久停止 BESPONSA 治療（請參閱第 3.1 節）。

腫瘤溶解症候群（TLS）

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾通報發生可能危及生命或致命的腫瘤溶解症候群（請參閱第 8.1 節）。

對於高腫瘤負荷的病人，建議在給藥前給予前置藥物，以降低尿酸濃度和補充水分（請參閱第 3.1 節）。

應監測病人 TLS 的徵象和症狀，並予以標準醫療處置。

QT 間隔延長

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾觀察到 QT 間隔延長（請參閱第 8.1 和 11 節）。

BESPONSA 應謹慎使用於曾經患有或易於發生 QT 間隔延長的病人、正在使用已知會延長 QT 間隔的藥物者（請參閱第 7 節），以及電解質不平衡的病人。應在開始治療前取得心電圖（ECG）和電解質資料，並在治療期間定期監測（請參閱第 8.1 和 11 節）。

澱粉酶和脂肪酶升高

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾通報發生澱粉酶和脂肪酶升高（請參閱第 8.1 節）。

應監測病人澱粉酶和脂肪酶的升高。應予以標準醫療處置評估和治療可能的肝膽疾病。

疫苗

尚未對 BESPONSA 療法期間或之後接種活病毒疫苗的安全性進行研究。開始 BESPONSA 治療之前至少 2 週內、治療期間、和直到最後一個治療週期之後 B 淋巴球恢復期間，不建議接受活病毒疫苗。

賦形劑

鈉含量

本藥品每 1 毫克 inotuzumab ozogamicin 含不到 1 毫莫耳鈉（23 毫克）。也就是說，本質上屬「無鈉」。

本藥品可能會進一步以含鈉溶液調配給藥（請參閱第 3.1 節和第 3.2 節），亦應納入將使用於病人身上的所有來源之鈉總量的相關考量。

5.3 操作機械能力

BESPONSA 對於駕駛及操作機械能力會造成中等程度影響。病人在 BESPONSA 治療期間可能發生疲倦（請參閱第 8.1 節）。因此，建議在駕駛或操作機械時應格外謹慎。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無懷孕女性使用 inotuzumab ozogamicin 的資料。依據非臨床安全性資料，孕婦使用 inotuzumab ozogamicin 會造成胚胎胎兒損傷。動物研究已顯示此藥有生殖毒性（請參閱第 10.3 節）。

懷孕期間不得使用 BESPONSA，除非對於母親的可能效益高於對於胎兒的可能風險。應向孕婦、接受 inotuzumab ozogamicin 治療期間懷孕的女性、或作為孕婦伴侶的男性治療病人告知對於胎兒的可能危害。

風險摘要

根據其作用機轉和動物試驗的發現，當對懷孕女性施用 BESPONSA 時，可導致胚胎-胎兒受到傷害。目前尚無 BESPONSA 使用於懷孕女性的資料，無法得知藥物相關風險。在大鼠胚胎-胎兒發育試驗中，依據 AUC 計算當母體全身性暴露量≥病人最大建議劑量暴露量的 0.4 倍時，inotuzumab ozogamicin 會引起胚胎-胎兒毒性*[請參閱資料]*。請提醒病人此藥物對胎兒的潛在風險。

在美國一般族群中，臨床上確認懷孕的重大先天缺陷與流產預估背景風險分別為 2-4% 與 15-20%。

資料

動物資料

在大鼠胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物在器官形成期間，每天接受最多 inotuzumab ozogamicin 0.36 mg/m^2 的靜脈注射劑量。在 ≥ 0.11 mg/m^2（依據 AUC

計算約 2 倍病人最大建議劑量暴露量）時，觀察到胚胎-胎兒毒性，包括胚胎退化增加和胎兒生長遲緩，顯示為活胎體重減輕和骨骼成骨作用遲緩。在 0.04 mg/m^2（依據 AUC 計算約 0.4 倍病人最大建議劑量暴露量）時，也出現胎兒生長遲緩。

在兔子的胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物在器官形成期間，每天接受最多 0.15 mg/m^2 的靜脈注射劑量（依據 AUC 計算約 3 倍病人最大建議劑量暴露量）。在 0.15 mg/m^2 的劑量時，觀察到輕微的母體毒性，但對胚胎-胎兒發育沒有任何影響。

6.2 哺乳

沒有資料顯示人體母乳中是否出現 inotuzumab ozogamicin 或其代謝物、是否影響哺乳中幼兒或是否影響母乳生產。由於可能對於哺乳中幼兒引起不良反應，女性在 BESPONSA 治療期間和最後一劑後至少 2 個月內不得哺乳（請參閱第 10.3 節）。

6.3 有生育能力的女性與男性

<u>避孕</u>

具生育能力的女性應在 BESPONSA 治療期間避孕。

接受 BESPONSA 治療期間和最後一劑用藥後的至少 8 個月內，女性應使用有效的避孕措施。有具生育能力女性伴侶的男性在接受 BESPONSA 治療期間和最後一劑用藥後的至少 5 個月內，要使用有效的避孕措施。

依據非臨床發現，inotuzumab ozogamicin 治療可能降低男性和女性生育力（請參閱第 10.3 節）。目前並無關於病人生育力的資訊。男性和女性在治療前均必須尋求有關保留生育能力的諮詢。

7. 交互作用

尚未進行交互作用的試驗（請參閱第 11 節）。

依據體外研究資料，inotuzumab ozogamicin 併用細胞色素 P450（CYP）或尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶（UGT）等藥物代謝酵素的抑制劑或誘導劑時，不太可能會改變對於 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 的暴露量。此外，inotuzumab ozogamicin 和 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 不太可能會改變 CYP 酵素受質的暴露量，且 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 也不太可能會改變 UGT 酵素受質或主要藥物運輸蛋白受質的暴露量。

接受 inotuzumab ozogamicin 的病人曾觀察到 QT 間隔延長（請參閱第 5.1 節）。因此，應謹慎考慮將 inotuzumab ozogamicin 併用已知會延長 QT 間隔或會誘發多型性心室心搏過速（Torsades de Pointes）的藥物。併用此類藥物時應監測 QT 間隔（請參閱第 5.1、8.1、和 11 節）。

8. 副作用/不良作用

8.1臨床重要副作用/不良反應

<u>安全性概況摘要</u>

最常見（≥20%）的不良反應為血小板減少症（51%）、嗜中性白血球減少症（49%）、感染（48%）、貧血（36%）、白血球減少（35%）、疲倦（35%）、出血（33%）、發熱（32%）、噁心（31%）、頭痛（28%）、嗜中性白血球減少症合併發燒（26%）、轉胺酶升高（26%）、腹痛（23%）、丙麩胺醯轉移酶升高（21%）和高膽紅素血症（21%）。

曾接受 BESPONSA 治療的病人中最常見（≥2%）的嚴重不良反應為感染（23%）、嗜中性白血球減少症合併發燒（11%）、出血（5%）、腹痛（3%）、發熱（3%）、VOD/SOS（2%）和疲倦（2%）。

<u>不良反應列表</u>

表 6 為接受 BESPONSA 治療之復發型或頑固型 ALL 病人所通報發生的不良反應。

依據系統器官類別（SOC）和頻率類別列出不良反應，並使用下列方式定義：非常常見（≥ 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）、非常罕見（< 1/10,000）、未知（無法以現有資料估計）。在每一個發生率組別中，各項不良反應皆按照嚴重度由高排到低列出。

表 6. 接受 BESPONSA 治療之復發型或頑固型 B 細胞前驅因子 ALL 病人所通報發生的不良反應

MedDRA 系統器官類別	**非常常見**	**常見**
感染及寄生蟲感染症	感染（48%）[a]（包括敗血症和菌血症[17%]、黴菌感染[9%]、下呼吸道感染[12%]、上呼吸道感染[12%]、細菌感染[1%]、病毒感染[7%]、胃腸道感染[4%]、皮膚感染[4%]）	
血液及淋巴系統疾病	嗜中性白血球減少症合併發燒（26%） 嗜中性白血球減少症（49%） 血小板減少症（51%） 白血球減少（35%） 淋巴球減少（18%） 貧血（36%）	全血球減少症[b]（2%）
免疫系統疾病		過敏（1%）
代謝與營養疾病	食慾減退（12%）	腫瘤溶解症候群（2%） 高尿酸血症（4%）
神經系統疾病	頭痛（28%）	
血管疾病	出血[c]（33%）（包括中樞神經系統出血[1%]、上胃腸道出血[6%]、下胃腸道出血[4%]、流鼻血[15%]）	
胃腸道疾病	腹痛（23%） 嘔吐（15%） 腹瀉（17%） 噁心（31%）	腹水（4%） 腹脹（6%）

	口內炎（13%） 便祕（17%）	
肝膽疾病	高膽紅素血症（21%） 轉胺酶升高（26%） GGT 升高（21%）	VOD/SOS（3%[HSCT 前][d]）
全身性異常與給藥部位情況	發熱（32%） 疲倦（35%） 發冷（11%）	
檢查	鹼性磷酸酶升高（13%）	ECG QT 延長（1%） 澱粉酶升高（5%） 脂肪酶升高（9%）
損傷、中毒、和治療程序併發症	輸注相關反應（10%）	

不良反應包括發生於自第 1 週期第 1 天以後、至最後一劑 BESPONSA 後 42 天內、但在開始新癌症療程（包括 HSCT）前的所有事件。
編碼用辭(preferred term)係依據 ICH 國際醫學用語辭典（MedDRA）版本 19.1。
縮寫：ALL=急性淋巴芽細胞白血病；VOD/SOS = 肝靜脈栓塞症/竇狀隙阻塞症候群；ECG=心電圖；GGT=丙-麩胺醯轉移酶；HSCT=造血幹細胞移植。

[a] 感染也包括其他感染類型（11%）。附註：病人可能發生 1 種類型以上的感染。

[b] 全血球減少症包括下列通報編碼用辭：骨髓衰竭、骨髓再生不良伴隨發燒和全血球減少症。

[C] 出血也包括其他出血類型（17%）。附註：病人可能發生 1 種類型以上的出血。

[d] VOD/SOS 包括於第 56 天發生 VOD 且未接受介入性 HSCT 的另 1 位病人。也有 18 位病人在後續 HSCT 後通報發生 VOD/SOS。

<u>部分不良反應之說明</u>

肝毒性，包括 VOD/SOS

在樞紐臨床試驗（N=164）中，有 23 位（14%）病人通報發生 VOD/SOS，包括 5 位（3%）病人發生於試驗治療期間或追蹤期間且未接受介入性 HSCT。在後續進行 HSCT 的 79 位病人中（其中 8 位在 BESPONSA 治療後、進行 HSCT 前接受額外的搶救性治療），有 18 位（23%）病人通報發生 VOD/SOS。發生於 HSCT 後的 18 例 VOD/SOS 事件中，有 5 例導致死亡（請參閱第 12 節）。

VOD/SOS 通報曾發生於最後一劑的 inotuzumab ozogamicin 後最長 56 天且未進行介入性 HSCT。從進行 HSCT 至發生 VOD/SOS 的時間中位數為 15 天（範圍：3-57 天）。在 inotuzumab ozogamicin 治療期間發生 VOD/SOS 但未進行介入性 HSCT 的 5 位病人中，2 位病人也曾在 BESPONSA 治療前接受 HSCT。

在 BESPONSA 治療後進行 HSCT 的病人中，VOD/SOS 通報發生於 BESPONSA 治療之前和之後均接受 HSCT 的病人中為 5/11（46%），僅在 BESPONSA 治療後接受 HSCT 的病人則為 13/68（19%）。

有關其他風險因子，VOD/SOS 通報發生於 6/11（55%）接受含 2 種烷基化藥物 HSCT 調理療程的病人和 9/53（17%）接受含 1 種烷基化藥物 HSCT 調理療程的病人，7/17（41%）的 55 歲（含）以上病人和 11/62（18%）的小於 55 歲病人，以及 7/12（58%）的病人（其 HSCT 前血清膽紅素≥ULN）和 11/67（16%）的病人（其 HSCT 前血清膽紅素< ULN）。

在樞紐試驗中（N=164），分別有 35（21%）和 43（26%）位病人通報發生高膽紅素血症和轉胺酶升高。分別有 9（6%）和 11（7%）位病人通報發生等級≥3 的高膽紅素血症和轉胺酶升高。高膽紅素血症和轉胺酶升高的發生時間中位數分別為 73 天和 29 天。

有關肝毒性的臨床處置，包括 VOD/SOS，請參閱第 5.1 節。

骨髓抑制/血球減少

在樞紐試驗中（N=164），分別有 83（51%）和 81（49%）位病人曾通報血小板減少症和嗜中性白血球減少症。分別有 23（14%）和 33（20%）位病人曾通報等級 3 的血小板減少症和嗜中性白血球減少症。分別有 46（28%）和 45（27%）位病人曾通報等級 4 的血小板減少症和嗜中性白血球減少症。43 位（26%）病人發生可能危及生命的嗜中性白血球減少症合併發燒。

有關骨髓抑制/血球減少的臨床處置，請參閱第 5.1 節。

感染

在樞紐試驗中（N=164），79 位（48%）病人通報發生感染，包括嚴重感染在內，且其中有部分危及生命或導致死亡。特定感染發生率為：敗血症和菌血症（17%）、下呼吸道感染（12%）、上呼吸道感染（12%）、黴菌感染（9%）、病毒感染（7%）、胃腸道感染（4%）、皮膚感染（4%）和細菌感染（1%）。8 位（5%）病人通報發生導致死亡的感染，包括肺炎、嗜中性白血球減少性敗血症、敗血症、敗血性休克以及假單胞菌敗血症(pseudomonal sepsis)。

有關感染的臨床處置，請參閱第 5.1 節。

出血/出血性事件

在樞紐臨床試驗中（N=164），54 位（33%）病人通報發生出血/出血性事件，大部分屬於輕微程度。特定出血/出血性事件的發生率為：流鼻血（15%）、上胃腸道出血（6%）、下胃腸道出血（4%）、和中樞神經系統（CNS）出血（1%）。8/164（5%）的病人曾通報發生等級 3/4 的出血/出血性事件。曾通報發生一例等級 5 的出血/出血性事件（腹腔內出血）。

有關出血/出血性事件的臨床處置，請參閱第 5.1 節。

輸注相關反應

在樞紐試驗中（N=164），17 位（10%）病人曾通報發生輸注相關反應。所有事件嚴重程度均為等級≤2。輸注相關反應一般發生於第 1 週期和 inotuzumab ozogamicin 輸注完畢後不久，且自行緩解或在給予醫療處置後緩解。

有關輸注相關反應的臨床處置，請參閱第 5.1 節。

腫瘤溶解症候群（TLS）

在樞紐試驗中（N=164），4/164（2%）位病人曾通報發生可能危及生命或致命的腫瘤溶解症候群（TLS）。3 位（2%）位病人曾通報發生等級 3/4 的 TLS。TLS 發

生於 inotuzumab ozogamicin 輸注完畢後不久，且在給予醫療處置後緩解。

有關 TLS 的臨床處置，請參閱第 5.1 節。

QT 間隔延長

在樞紐試驗中（N=164），使用 Fridericia 公式且依據心跳速率修正之 QT 間隔（QTcF）自基準期以來最多延長≥30 msec 以及 ≥60 msec 的病人分別有 30/162（19%）和 4/162（3%）。觀察到 QTcF 間隔延長>450 msec 的病人有 26/162（16%）。無病人發生 QTcF 間隔延長 > 500 msec。2/164（1%）的病人曾通報發生等級 2 的 QT 間隔延長。未通報發生等級 ≥ 3 的 QT 間隔延長或多型性心室心搏過速（Torsades de Pointes）。

有關定期監測ECG和電解質濃度，請參閱第5.1節。

澱粉酶和脂肪酶升高

在樞紐試驗中（N=164），有 8（5%）和 15（9%）位病人分別通報發生澱粉酶和脂肪酶升高。3（2%）和 7（4%）位病人分別通報發生等級 ≥ 3 的澱粉酶和脂肪酶升高。

有關定期監測澱粉酶和脂肪酶升高，請參閱第 5.1 節。

免疫原性

在對復發型或頑固型 ALL 成人病人進行的 inotuzumab ozogamicin 臨床試驗中，7/236（3%）的病人的抗 inotuzumab ozogamicin 抗體 (ADA) 檢測結果為陽性。未有病人的中和 ADA 檢測結果為陽性。依據群體藥動學分析，在 ADA 檢測結果為陽性的病人中，未偵測到對於 BESPONSA 廓清率的影響。由於 ADA 陽性的病人人數過少，無法評估 ADA 對於療效和安全性的影響。

疑似不良反應的通報

疑似不良反應的通報在藥品核准上市後是重要的。可持續監測藥品的效益/風險比例。健康照護人員應該透過全國藥物不良反應通報系統針對任何疑似不良反應進行通報。

9. 過量

在對復發型或頑固型 ALL 病人進行的臨床試驗中，每個週期 inotuzumab ozogamicin 之最大單次和多次劑量分別為 0.8 mg/m^2，以及 1.8 mg/m^2，分 3 個劑量在第 1（0.8 mg/m^2）、8（0.5 mg/m^2）、和 15（0.5 mg/m^2）天給藥（請參閱第 3.1 節）。藥物過量可能會引起不良反應，且與建議治療劑量下所觀察到的反應類似（請參閱第 8.1 節）。

若發生藥物過量，應暫停輸注，且監測病人肝臟和血液毒性（請參閱第 3.1 節）。在所有毒性均已緩解後，應考慮以正確治療劑量再度給予 BESPONSA。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Inotuzumab ozogamicin 是一種由辨識 CD22 之單株抗體共價連結至 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 的 ADC。Inotuzumab 是一種重組人類免疫球蛋白 G 4（IgG4）抗體，可特異性地識別人體 CD22。小分子 N-acetyl-gamma-calicheamicin，是一種細胞毒性產品。

N-acetyl-gamma-calicheamicin 可透過酸裂性連結子並以共價方式連結至抗體。非臨床資料顯示，BESPONSA 的抗癌活性是由 ADC 結合至表現 CD22 的腫瘤細胞造成，隨後 ADC-CD22 複合物產生內化作用，並藉由連結子的水解裂解在細胞內釋放 N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide。N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 的活化會誘導雙股 DNA 斷裂，進而誘導細胞週期停止和細胞凋亡。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：抗癌劑和免疫調節劑、單株抗體和抗體藥物複合體、CD22（Clusters of Differentiation 22）抑制劑、ATC 代碼：L01 FB01。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性及生育力損傷

<u>致癌可能性</u>

尚未進行 inotuzumab ozogamicin 之正式致癌性試驗。在毒性試驗中，大鼠在接受約 0.3 倍根據 AUC 計算之人體臨床暴露量的劑量後，發生橢圓細胞增生、肝細胞病灶改變、和肝細胞腺瘤。在 26 週給藥期結束時，觀察到一隻猴子接受約 3.1 倍依據 AUC 計算之人體臨床暴露量的劑量時發生肝細胞改變的病灶。目前不清楚這些動物發現對於人體的關聯性。

<u>基因毒性</u>

在體內試驗中，inotuzumab ozogamicin 使用於雄性小鼠骨髓導致染色體斷裂。與 calicheamicin 已知誘導 DNA 斷裂的作用一致。N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide（由 inotuzumab ozogamicin 釋放的細胞毒性試劑）在體外細菌回復突變（Ames）檢定法中具有致突變性。

<u>生殖毒性</u>

雌性大鼠在交配前和妊娠第一週接受母體毒性劑量（約 2.3 倍依據 AUC 計算之人體臨床暴露量）的 inotuzumab ozogamicin 後，造成胚胎-胎兒毒性，包括胚胎退化增加和存活胚胎減少。母體毒性劑量（約 2.3 倍依據 AUC 計算之人體臨床暴露量）也造成胎兒生長遲緩，包括胎兒體重減輕和骨骼成骨作用遲緩。大鼠也在約為 0.4 倍依據 AUC 計算之人體臨床暴露量時表現出些微的胎兒生長遲緩（請參閱第 6.1 節）。

依據非臨床發現，目前認為 inotuzumab ozogamicin 可能損害男性和女性的生殖功能和生育力（請參閱第 6.3 節）。在大鼠和猴子重複劑量毒性試驗中，觀察到雌性生殖毒性

包括卵巢、子宮、陰道、和乳腺的萎縮。對於大鼠和猴子的雌性生殖器官，無觀察到不良反應的劑量（NOAEL）分別約為依據 AUC 計算之人體臨床暴露量的 2.2 和 3.1 倍。在大鼠重複劑量毒性試驗中，觀察到雄性生殖毒性包括睪丸變性伴隨精液不足，以及前列腺和儲精囊的萎縮。在給予約高於依據 AUC 計算之人體臨床暴露量 0.3 倍的劑量進行觀察時，未發現作用於雄性生殖器官的 NOAEL。

11 藥物動力學特性

在接受 inotuzumab ozogamicin 治療（建議起始劑量為每週期 1.8 mg/m^2）之復發型或頑固型 ALL 病人（請參閱第 3.1 節）中，於第 4 週期達到穩定態暴露量。Inotuzumab ozogamicin 的平均（SD）最大血清濃度（C_{max}）為 308 ng/mL（362）。每週期於穩定態的平均（SD）模擬濃度時間曲線下總面積（AUC）為 100 mcg•h/mL（32.9）。

分布

體外研究顯示，N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 與人體血漿蛋白的結合率約為 97%。體外研究顯示，N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 為 P-醣蛋白（P-gp）的受質。在人體內，inotuzumab ozogamicin 的總分布體積約為 12 公升（L）。

生物轉化

體外研究顯示，N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 主要透過非酵素還原作用代謝。在人體內，N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide 的血清濃度一般低於定量下限（50 pg/mL），但在某些病人中，偶發性可測量的未共價結合 calicheamicin 濃度高達 276 pg / mL。

排除

已有線性和時間依賴性廓清的雙室模型充分研究 inotuzumab ozogamicin 的藥動學。在 234 位復發型或頑固型 ALL 病人中，inotuzumab ozogamicin 的穩定態廓清率為 0.0333 L/h，第 4 週期結束時的終末排除半衰期（$t_{½}$）為 12.3 天。給予多重劑量後，觀察到 inotuzumab ozogamicin 在第 1 到 4 週期之間累積達到 5.3 倍。

依據一項有關 765 位病人的群體藥動學分析，體表面積會顯著影響 inotuzumab ozogamicin 的體內分佈。Inotuzumab ozogamicin 的劑量係依據體表面積給予（請參閱第 3.1 節）。

特定受試者或病人群體的藥物動力學

年齡、種族和性別

依據一項群體藥動學分析，年齡、種族和性別未顯著影響 inotuzumab ozogamicin 的體內分佈。

肝功能不全

尚未對於肝功能不全病人進行正式的 inotuzumab ozogamicin 藥動學試驗。

根據一項 765 位病人的群體藥動學分析，按照美國國家癌症研究院器官功能不全工作小組（NCI ODWG）的定義，分類為 B1（總膽紅素 ≤ ULN 且 AST > ULN；N=133）或 B2（總膽紅素 > 1.0-1.5 × ULN 且 AST 為任何等級；N=17）之肝功能不全病人的 inotuzumab ozogamicin 廓清率近似於肝功能正常病人（總膽紅素/AST ≤ ULN；N=611）（請參閱第 3.3 節）。在按照 NCI ODWG 定義分類為 C（總膽紅素 > 1.5-3 × ULN 且 AST 為任何等級）的 3 位肝功能不全病人、以及 NCI ODWG 分類 D（總膽紅素 > 3 × ULN 且 AST 為任何等級）的 1 位肝功能不全病人中，未表現出較低的 inotuzumab ozogamicin 廓清率。

<u>腎功能不全</u>

尚未對於腎功能不全病人進行正式的 inotuzumab ozogamicin 藥動學試驗。

依據一項 765 位病人的群體藥動學分析，輕度腎功能不全（CL_{cr} 60-89 mL/min；N=237）、中度腎功能不全（CL_{cr} 30-59 mL/min；N=122）或重度腎功能不全（CL_{cr} 15-29 mL/min；N=4）病人的 inotuzumab ozogamicin 廓清率近似於腎功能正常（CL_{cr} ≥ 90 mL/min；N=402）病人（請參閱第 3.3 節）。尚未研究 Inotuzumab 使用於末期腎病病人的試驗（請參閱第 3.3 節）。

<u>兒童族群</u>

在成人建議劑量下，兒童 ALL 病人（年齡 ≥1 歲和 <18 歲）的暴露量中位數比成人高 25%。暴露量增加的臨床關聯性尚不清楚。

<u>心臟電生理學</u>

群體藥動學／藥效學評估顯示，在 ALL 和非何杰金氏淋巴瘤（NHL）病人中 inotuzumab ozogamicin 血清濃度上升與 QTc 間隔延長存在相關性。在超過有效治療範圍 C_{max} 濃度下的 QTcF 變化的中位數（95% CI 上限）為 3.87 msec（7.54 msec）。

在一復發型或頑固型 ALL 病人的隨機分配臨床試驗中（試驗一），於 inotuzumab ozogamicin 組分別有 30/162（19%）及 4/162（3%）的病人測得 QTcF 間隔自基準期以來最多增加≥30 msec 和 ≥ 60 msec 和於試驗主持人化療選擇組分別有 18/124 （15%）及 3/124（2%）的病人中測得 QTcF 間隔自基準期以來最多增加≥30 msec 和 ≥ 60 msec。於 inotuzumab ozogamicin 組有 26/162 （16%）的病人 QTcF 增加 > 450 msec 以及無病人的 QTcF 增加> 500 msec，試驗主持人化療選擇組則分別有 12/124 （10%）和 1/124 （1%）的病人發生以上狀況（請參閱第 8.1 節）。

12 臨床試驗資料

<u>臨床療效和安全性</u>

曾因 ALL 而接受 1 或 2 種療程的復發型或頑固型 ALL 病人 試驗一

一項開放性、多國多中心、第三期臨床試驗（試驗一）評估 BESPONSA 用於復發型或頑固型 CD22 陽性 ALL 病人的安全性和療效，試驗中將病人隨機分配至接受 BESPONSA（N=164 [164 位接受治療]）或試驗主持人的化療選擇（N=162 [143 位接受治療]），化療藥物為 fludarabine 加上 cytarabine 加上顆粒性白血球聚落刺激因子

（FLAG）（N=102 [93 位接受治療]）、mitoxantrone/cytarabine（MXN/Ara-C）（N=38 [33 位接受治療]）、或高劑量 cytarabine（HIDAC）（N=22 [17 位接受治療]）。

符合資格病人為≥18 歲，具費城染色體陰性（Ph^-）或費城染色體陽性（Ph^+）的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL。

使用流式細胞法檢測骨髓抽吸檢體以評估 CD22 表現。若病人的骨髓抽吸檢體不足，則檢測周邊血液檢體。或者，若病人骨髓抽吸檢體不足且循環芽細胞缺少，可使用免疫組織化學評估 CD22 表現。

在臨床試驗中，一些當地檢測的敏感性低於中央實驗室檢測。因此，應僅使用經驗證且顯示具高敏感度的檢測方法。

所有病人均必須具有≥5%的骨髓芽細胞，且曾因 ALL 而接受 1 或 2 種誘導化療療程。若病人為 Ph^+ B 細胞前驅因子之 ALL，必須至少對 1 種第二代或第三代酪胺酸激酶抑制劑（TKI）和標準化療治療無效。表 1（請參閱第 3.1 節）為治療病人的給藥療程。

共同主要指標為依據盲性獨立指標裁定委員會（EAC）評估之 CR/CRi，以及整體存活期（OS）。次要指標包括 MRD 陰性、緩解持續時間（DoR）、HSCT 率和無惡化存活期（PFS）。

CR/CRi 和 MRD 陰性的主要分析是在初期 218 位隨機分配病人中進行的，而 OS、PFS、DoR 和 HSCT 率的分析則是在所有 326 位隨機分配病人中進行。

在全部 326 位隨機分配病人（ITT 族群）中，215 位（66%）病人曾因 ALL 而接受 1 個治療療程，108 位（33%）病人曾接受 2 個治療療程。年齡中位數為 47 歲（範圍：18-79 歲），206 位（63%）病人的第一次緩解持續時間 < 12 個月，55 位（17%）病人在接受 BESPONSA 或試驗主持人化療選擇前曾進行 HSCT。2 個治療組在基準人口統計資料和疾病特性方面大致平衡。共有 276 位（85%）病人有 Ph^- ALL。在 49 位（15%）Ph^+ ALL 病人中，4 位病人未曾接受 TKI，28 位病人曾接受 1 種 TKI，17 位病人曾接受 2 種 TKI。Dasatinib 是最常使用的 TKI（42 位病人），其次為 imatinib（24 位病人）。

初期 218 位隨機分配病人的基準特性相似。

在 326 位病人中（ITT 族群），253 位病人有可供當地和中央實驗室兩者進行 CD22 檢測的可評估檢體。中央實驗室和當地實驗室檢測結果顯示，分別有 231/253（91.3%）的病人和 130/253（51.4%）的病人在基準期具≥70%的 CD22 陽性白血球芽細胞。

表 7 為本試驗之療效結果。

表 7. 試驗一：曾因 ALL 而接受 1 或 2 種治療療程的≥18 歲復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 病人的療效結果

	BESPONSA（N=109）	**HIDAC、FLAG 或 MXN/Ara-C（N=109）**
CR^a/CRi^b；n（%）[95% CI]	88（80.7%）[72.1%-87.7%]	32（29.4%）[21.0%-38.8%]
	雙邊 p 值< 0.0001	

表 7. 試驗一：曾因 ALL 而接受 1 或 2 種治療療程的 ≥ 18 歲復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 病人的療效結果

CR[a]； n（%）[95% CI]	39（35.8%） [26.8%-45.5%]	19（17.4%） [10.8%-25.9%]
	雙邊 p 值=0.0022	
CRi[b]；n（%）[95% CI]	49（45.0%） [35.4%-54.8%]	13（11.9%） [6.5%-19.5%]
	雙邊 p 值< 0.0001	
達到 CR/CRi 病人的 MRD 陰性[c]；比率[d]（%）[95% CI]	69/88（78.4%） [68.4%-86.5%]	9/32（28.1%） [13.7%-46.7%]
	雙邊 p 值< 0.0001	
	BESPONSA（N=164）	**HIDAC、FLAG 或 MXN/Ara-C（N=162）**
OS 中位數；月[95% CI]	7.7 [6.0 至 9.2]	6.2 [4.7 至 8.3]
	風險比[95% CI] = 0.751 [0.588-0.959] 雙邊p值=0.0210	
PFS 中位數[e, f]；月[95% CI]	5.0 [3.9 至 5.8]	1.7 [1.4 至 2.1]
	風險比 [95% CI] = 0.450 [0.348-0.581] 雙邊 p 值 < 0.0001	
DoR 中位數[g]；月[95% CI]	3.7 [2.8至4.6]	0.0 [-,-]
	風險比[95% CI]=0.471 [0.366-0.606] 雙邊p值 < 0.0001	

縮寫：ALL=急性淋巴芽細胞白血病；ANC=絕對嗜中性白血球計數；Ara-C=cytarabine；CI=信賴區間；CR=完全緩解；CRi=完全緩解伴隨不完全血液學恢復；DoR=緩解持續時間；EAC=指標裁定委員會；FLAG=fludarabine + cytarabine + 顆粒性白血球聚落刺激因子；HIDAC=高劑量 cytarabine；HSCT=造血幹細胞移植；ITT=意向治療；MRD=微量殘存疾病；MXN=mitoxantrone；N/n=病人人數；OS=整體存活期；PFS=無惡化存活期。

[a] 依據 EAC 評估之 CR 的定義為骨髓內芽細胞 < 5%，同時無周邊血白血球芽細胞，周邊血球計數完全恢復（血小板 ≥100 × 10^9/L 且 ANC ≥ 1 × 10^9/L），且任何髓外疾病均已恢復。

[b] 依據 EAC 評估之 CRi 的定義為骨髓內芽細胞 < 5%，同時無周邊血白血球芽細胞，周邊血球計數部分恢復（血小板 < 100 × 10^9/L 且/或 ANC < 1 × 10^9/L），且任何髓外疾病均已恢復。

[c] MRD 陰性之定義為依據流式細胞法顯示白血球芽細胞占骨髓有核細胞的 < 1 × 10^{-4}（< 0.01%）。

[d] 比率之定義為達到 MRD 陰性的病人人數除以由 EAC 評估為達到 CR/CRi 的病人總人數。

[e] PFS 之定義為自隨機分配日期起、至下列事件最早日期的期間：死亡、疾病惡化（包括客觀惡化、自 CR/CRi 復發、因健康狀態整體惡化而終止治療）、和開始接受新的誘導治療或治療後 HSCT 且未達到 CR/CRi。

[f] 若在 PFS 的標準定義中，即定義為自隨機分配日期起、至下列事件最早日期的期間：死亡、疾病惡化（包括客觀惡化和自 CR/CRi 復發），HR 為 0.568（雙邊 p 值 =0.0002），且 BESPONSA 和試驗主持人化療選擇組的 PFS 中位數分別為 5.6 個月和 3.7 個月。

[g] 緩解持續時間的定義為自第一次出現依據試驗主持人評估之 CR[a] 或 CRi[b] 反應起、至發生 PFS 事件之日期（或者若無 PFS 事件記錄時，則至設限日期）為止的期間。依據 ITT 族群進行分析，將未緩解病人的期間設為零且視為一個事件。

在初期的 218 位隨機分配病人中，依據 EAC 評估，BESPONSA 組中有 64/88（73%）和 21/88（24%）具反應的病人分別在第 1 和 2 週期達到 CR/CRi。BESPONSA 組在第

3 週期後未有其他病人達到 CR/CRi。

初期 218 位隨機分配病人的 CR/CRi 和 MRD 陰性結果與於所有 326 位隨機分配病人中觀察到的相似。

在全部 326 位隨機分配病人中，24 個月存活機率於 BESPONSA 組為 22.8％，試驗主持人化療選擇組則為 10.0%。

有 79/164（48.2%）BESPONSA 組的病人和 36/162（22.2%）試驗主持人化療選擇組的病人進行後續 HSCT，這包含 BESPONSA 組和試驗主持人化療選擇組中分別有 70 和 18 位病人直接繼續接受 HSCT。在直接繼續接受 HSCT 的病人中，最後一劑 inotuzumab ozogamicin 和 HSCT 間的時間中位數為 4.8 週（範圍：1-19 週）。在接受 HSCT 的病人中，觀察到 BESPONSA 組相較於試驗主持人化療選擇組的 OS 改善。儘管 BESPONSA 組表現出較高的 HSCT 後早期死亡（在第 100 天）發生率，但證據顯示 BESPONSA 組也表現出晚期存活效益。在接受後續 HSCT 的病人中，BESPONSA 組與試驗主持人化療選擇組 OS 中位數分別為 11.9 個月（95% CI: 9.2, 20.6）和 19.8 個月（95% CI: 14.6, 26.7）。在第 24 個月，BESPONSA 組和試驗主持人化療選擇組的存活機率分別為 38.0%（95% CI: 27.4, 48.5）和 35.5%（95% CI: 20.1, 51.3）。此外，在第 24 個月，BESPONSA 組中相較於未接受後續 HSCT 病人的存活機率為 8.0%（ 95% CI: 3.3, 15.3），接受後續 HSCT 病人的存活機率為 38.0% （95% CI: 27.4, 48.5）。

針對所有分層因子（包括第一次緩解持續時間 ≥ 12 個月、1 項搶救性治療狀態以及隨機分配時年齡 < 55 歲），BESPONSA 組相較於試驗主持人化療選擇組有 OS 改善。對於具有其他預後因子的病人（Ph^-、未曾接受 HSCT、基準期 CD22 陽性白血球芽細胞 ≥ 90%、基準期無周邊芽細胞、以及基準期血紅素 ≥ 10 g/dL，依據探索性分析結果）BES PONSA 組病人也表現出較佳的 OS 趨勢。帶有混合型白血病（MLL）基因重組（包括 t（4; 11））的病人一般在治療前具較低的 CD22 表現，且在 BESPONSA 或試驗主持人化療選擇的治療後表現出較差的 OS 結果。

病人報告結果顯示，BESPONSA 在大部分功能性和症狀分數方面均優於試驗主持人化療選擇。使用歐洲癌症研究和治療組織生活品質核心問卷（EORTC QLQ-C30）評估的病人報告結果，BESPONSA 相較於試驗主持人選擇化療組在角色功能（64.7vs. 53.4；小幅改善）、生理功能（75.0vs. 68.1；小幅改善）、社會功能（68.1vs. 59.8：中等改善）和食慾減退（17.6vs. 26.3；小幅改善）方面的平均基準後分數估計值顯著優於試驗主持人化療選擇組。BESPONSA 相較於試驗主持人選擇化療組仍在整體健康狀態/生活品質（QoL）（62.1 vs. 57.8）、認知功能（85.3vs. 82.5）、呼吸困難（14.7vs. 19.4）、腹瀉（5.9vs. 8.9）、疲倦（35.0vs. 39.4）方面表現出較佳的平均基準後分數估計值趨勢（小幅改善）。使用 EuroQoL 5 面向（EQ-5D）問卷評估的病人報告結果中， BESPONSA 相較於試驗主持人化療選擇組在 EQ-5D 指數（0.80 vs. 0.76，癌症的最小重要差異 = 0.06）方面表現出較佳的平均基準後分數估計值趨勢。

曾因 ALL 而接受 2 種或更多種治療療程的復發型或頑固型 ALL 病人 – 試驗二

曾進行一項單組、開放性、多中心、第一暨第二期試驗（試驗二）評估 BESPONSA 的安全性和療效。符合資格病人為 ≥ 18 歲具復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL。

在 93 位篩選的病人中，72 位病人分配至試驗藥物組接受 BESPONSA。年齡中位數為 45 歲（範圍：20-79 歲）；76.4%的搶救性治療數目為 ≥ 2；31.9%曾接受 HSCT，且

22.2%為 Ph^+。最常見的終止治療原因為：疾病惡化/復發（30 [41.7%]）、阻抗性疾病 (resistant disease)（4 [5.6%]）；HSCT（18 [25.0%]）和不良事件（13 [18.1%]）。

在試驗的第一期部分中，37 位病人接受總劑量為 1.2 mg/m^2（N=3）、1.6 mg/m^2（N=12）或 1.8 mg/m^2（N=22）之 BESPONSA。BESPONSA 的建議劑量為每週期 1.8 mg/m^2，在為期 28 天的週期內分別於第 1 天（0.8 mg/m^2），以及第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）給予，並在達到 CR/CRi 時降低劑量。

在試驗的第二期部分中，病人必須曾因 ALL 而接受至少 2 種治療療程，且 Ph^+ B 細胞 ALL 病人必須曾以至少 1 種 TKI 治療無效。在 9 位 Ph^+ B 細胞 ALL 病人中，1 位病人曾接受 1 種 TKI，1 位病人未曾接受 TKI。

表 8 為本試驗之療效結果。

表 8. 試驗二：曾因 ALL 而接受 2 種或更多種治療療程的 ≥ 18 歲復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 病人的療效結果

	BESPONSA（N=35）
CR[a]/CRi[b]；n（%）[95% CI]	24（68.6%）[50.7%-83.2%]
CR[a]；n（%）[95% CI]	10（28.6%）[14.6%-46.3%]
CRi[b]；n（%）[95% CI]	14（40.0%）[23.9%-57.9%]
DoR 中位數[f]；月[95% CI]	2.2 [1.0 至 3.8]
達到 CR/CRi 病人的 MRD 陰性[c]；比率[d]（%）[95% CI]	18/24（75%）[53.3%-90.2%]
PFS 中位數[e]；月[95% CI]	3.7 [2.6至4.7]
OS 中位數；月[95% CI]	6.4 [4.5 至 7.9]

縮寫：ALL=急性淋巴芽細胞白血病；ANC=絕對嗜中性白血球計數；CI=信賴區間；CR=完全緩解；CRi=完全緩解伴隨不完全血液學恢復；DoR=緩解持續時間；HSCT=造血幹細胞移植；MRD=微量殘餘疾病；N/n=病人人數；OS=整體存活期；PFS=無惡化存活期。
[a, b, c, d, e, f] 關於定義，請參閱表 7（補充說明：試驗二的 CR/CRi 並非依據 EAC）

在試驗的第 2 期部分中，8/35（22.9%）位病人隨後接受 HSCT。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

容器材質與容量

第一型棕色玻璃小瓶，附有氯丁基橡膠瓶塞和密封掀蓋，含 1 mg 粉末，每盒一支。

13.2 效期

請見外盒標示

調配後溶液

BESPONSA 不含抑菌防腐劑。調配後溶液必須立即使用。若無法立即使用調配後溶液，可儲存於冷藏庫中最長 4 小時（2°C-8°C）。避光保存且不可冷凍。

稀釋後溶液

稀釋後溶液必須立即使用，或儲存於室溫（20°C-25°C）或冷藏庫內（2°C-8°C）最長 3 小時給藥。避光保存且不可冷凍。

13.3 儲存條件

請儲存於冷藏庫（2°C-8°C）。
請勿冷凍。
儲存於原始外盒以避光。

欲了解藥物調配後和稀釋後的儲存條件，請參閱第 13.2 節。

15. 其他

棄置及其他處理之特殊注意事項

棄置

BESPONSA 僅供單次使用。

任何未用畢的藥品或廢料，皆應按照當地規定廢棄處理。

版本：SPC20240111-3

製造廠：
Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC.
401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965-1299, USA

包裝廠：
Pharmacia and Upjohn Company LLC
7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

藥商名稱：
美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓