

# 新藥介紹：Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

國泰綜合醫院藥劑科 許哲甄/夏安琪 藥師

## 一、前言

乳癌為台灣婦女癌症發生率第一位及死亡率第二位的癌症。根據衛生福利部國民健康署的 110 年癌症登記報告資料顯示，乳癌(不含原位癌)的發生率為 82.5%，死亡率為 13.8% (每十萬人口)<sup>1</sup>。其中，雌激素受體 (Estrogen Receptor, ER)、黃體素受體 (Progesterone Receptor, PR) 及第二型人類表皮生長因子受體 (Human epidermal growth factor receptor 2 protein, HER2) 缺乏過度表現的三陰性乳癌 (Triple negative breast cancer, TNBC)，雖僅佔所有乳癌的 15-20%，卻是一種侵襲性強、復發率高、較難以診斷、目前公認比較難以治療的特殊類型乳癌<sup>2</sup>。

TNBC 無法使用賀爾蒙或是抗 HER2 標靶藥物，因此，紫杉醇、小紅莓、或鉑類等化療藥品為其主要的治療藥品。儘管部分具有 BRCA1/2 (Breast cancer gene 1/2) 或 PD-L1 (Programmed death ligand 1) 突變或高表達的病人可使用 PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 抑制劑或免疫檢查點抑制劑，但對於轉移性 TNBC 病人，藥物的選擇仍相當有限<sup>3</sup>。

在三陰性乳癌的癌細胞表面發現有滋養層細胞表面抗原 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 過度表現的現象，而 sacituzumab govitecan 是一種 Trop-2 導向的抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate, ADC)，由識別 Trop-2 的人源化抗體 sacituzumab 和 topoisomerase I 抑制劑 SN-38，以 CL2A 進行連結。Trop-2 是一種在 90% 以上的乳癌細胞表現，但不太會在正常細胞出

現的一種腫瘤特異性分子。藉由抗體將化療藥物帶到具 Trop-2 表現的癌細胞並與之結合，來達到毒殺癌細胞但不傷及正常細胞的效果<sup>2</sup>。

本文將介紹的新進藥物：sacituzumab govitecan (Trodelvy®)，被列為轉移性三陰性乳癌的第二線選擇。

## 二、成份

本藥品為供靜脈注射用的凍晶乾燥粉末，外觀呈灰白色至淡黃色凍晶乾燥粉末，內含 sacituzumab govitecan 成份 180 mg。商品名為 Trodelvy®，中文藥名為拓達維注射劑<sup>4</sup>。

## 三、治療用途

Sacituzumab govitecan 的適應症如下：1. 適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人。2. 適用於治療患有無法切除的局部晚期或轉移性的荷爾蒙受體(HR)陽性、人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陰性(IHC 0、IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)乳癌，過去曾接受至少 2 次轉移性乳癌全身性治療的成年病人。(說明：荷爾蒙受體陽性(HR+)的乳癌病人應曾接受過內分泌治療，除非病人不適合接受內分泌治療)<sup>4</sup>。

健保部分需符合下列條件為：1. 適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人，且

符合下列各項條件：(1)病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1)。(2)須使用過 taxane 類藥物至少 1 個療程。2.須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告。3.再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。1.病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1) 5。

#### 四、作用機轉

Sacituzumab govitecan 與表現 Trop-2 的癌細胞結合，經過胞吞作用後，透過連結子降解釋出 irinotecan 的活性化合物：SN-38。SN-38 會防止 topoisomerase I 誘導的單鏈斷裂的重新接回。由此產生的 DNA 損傷導致細胞凋亡和細胞死亡。在三陰性乳癌的小鼠異種移植模型中，可觀察到 sacituzumab govitecan 減低腫瘤的生長<sup>2,4</sup>。

#### 五、藥物動力學

根據群體藥物動力學分析，sacituzumab govitecan 的穩定狀態分佈體積為 3.6 L。

在轉移性三陰性乳癌病人中，sacituzumab govitecan 和游離 SN-38 的中位排除半衰期(t<sub>1/2</sub>)分別為 23.4 和 17.6 小時。根據群體藥物動力學分析，sacituzumab govitecan 的估計平均(%CV)清除率為 0.13 L/h (12%)。

尚未進行 sacituzumab govitecan 的代謝研究。SN-38 經由 UGT1A1 代謝，故在病人血清中可檢測到 SN-38 的葡萄糖醛酸代謝物 (SN-38G)。

未發現年齡、輕度腎功能或肝功能不全對 sacituzumab govitecan 的藥物動力學產生影響。目前並無 sacituzumab govitecan 在中重度腎或肝功能不全病人中的藥物動力學資料<sup>4</sup>。

#### 六、劑量及用法

Sacituzumab govitecan 的建議劑量為 10 mg/kg，在每 21 天治療週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注投予一次。持續治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。投予劑量不得超過 10 mg/kg。

僅可採用靜脈輸注方式給藥，不可採用靜脈推注(push)或大劑量推注(bolus)的方式給藥，且輸液袋應避光。

首次輸注：輸注進行時間須大於 3 小時。在輸注期間和給予起始劑量後至少 30 分鐘內觀察病人是否出現輸注相關反應的徵兆或症狀。

後續輸注：如果對先前的輸注具有耐受性，則輸注時間可縮短為 1-2 小時以上。輸注期間和輸注後至少 30 分鐘仍需觀察病人狀態。

Sacituzumab govitecan 勿與 irinotecan 或其活性代謝物 SN-38 類的藥物併用<sup>4</sup>。

#### 七、懷孕與授乳

根據作用機轉，sacituzumab govitecan 於懷孕女性可能導致畸胎或胎兒死亡。接受母乳哺餵的嬰兒可能會因本品發生嚴重不良反應，不可在療程期間及療程結束後 1 個月內進行授乳。

由於可能的基因毒性，女性病人療程期間及療程結束後 6 個月內、男性病人在療程期間及療程結束後 3 個月須採取有效的避孕措施<sup>4</sup>。

#### 八、臨床治療地位

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)建議，

轉移性三陰性乳癌的藥物治療，首先需判斷病人生物標記的表現情形，包括 PD-L1 表現 (綜合陽性分數 Combined Positive Score, CPS) 以及 BRCA1/2 是否突變。

當 PD-L1 CPS  $\geq 10$ ，不論 BRCA1/2 突變與否，首選建議將 pembrolizumab 合併於包括 albumin-bound paclitaxel、paclitaxel 或 gemcitabine 和 carboplatin 的化療使用；若 PD-L1 CPS  $< 10$ ，BRCA1/2 有突變，則建議改以 PARP 抑制劑 (olaparib 或 talazoparib) 或鉑金類藥物 (carboplatin 或 cisplatin)<sup>3</sup>。

當 PD-L1 低表現或 BRCA1/2 無突變而無法使用上述藥物治療，並且是無法切除或是至少接受過兩線化療的轉移性 TNBC 成年病人，sacituzumab govitecan 則可列為優先選擇<sup>3</sup>。

## 九、臨床研究

Sacituzumab govitecan 在 2020 年先以第 I/II 期單臂臨床試驗加速核准的方式取得 FDA 適應症，之後進行 ASCENT 第 III 期隨機分派臨床確認性試驗，該試驗納入至少曾接受過 2 種標準化學治療後復發或屬難治性，且無法手術切除的局部晚期或轉移性三陰性乳癌 529 人 (含腦轉移 61 人)。病人接受 1:1 的隨機分派至接受 sacituzumab govitecan 或醫師選擇的單一化療 (簡稱化療組)。主要療效指標為針對基期無腦轉移病人的無惡化存活期。

納入分析的 468 人中，年齡中位數為 54 歲，全部接受過 taxane 治療。追蹤中位數 17.7 個月中，客觀緩解率在 sacituzumab govitecan 組及化療組分別為 35% 及 5%，無惡化存活期 (PFS) 分別為 5.6 個月及 1.7 個月，整體存活 (OS) 分別為 12.1 個月及 6.7 個月，風險指數比 (hazard ratio, HR) 為 0.48，代表後線使用 sacituzumab govitecan 治療相較於使用化學治

療可以降低 52% 的死亡風險<sup>2</sup>。

## 十、藥物安全性

最常見 ( $\geq 25\%$ ) 的不良反應 (包括實驗室檢測值異常) 為白血球計數下降 (84%)、嗜中性白血球計數下降 (75%)、血紅素下降 (69%)、腹瀉 (64%)、噁心 (64%)、淋巴球計數下降 (63%)、疲勞 (51%)、掉髮 (45%)、便秘 (37%)、血糖上升 (37%)、白蛋白下降 (35%)、嘔吐 (35%)、食慾減退 (30%)、肌酸酐廓清率下降 (28%)、鹼性磷酸酶上升 (28%)、鎂下降 (27%)、鉀下降 (26%) 和鈉下降 (26%)。

在任何週期的第 1 天絕對嗜中性白血球計數低於  $1500/\text{mm}^3$ ，或在任何週期的第 8 天嗜中性白血球計數低於  $1000/\text{mm}^3$  的情況下，暫停使用 sacituzumab govitecan。發生嗜中性白血球減少症合併發燒時應暫停使用 sacituzumab govitecan。

## 十一、院內同類藥比較

Sacituzumab govitecan 為新成份新藥，於本院並無同類藥品可供比較。

## 十二、結語

TNBC 病人的預後不良且有效的後線治療選擇有限，具有未滿足的醫療需求。sacituzumab govitecan 在臨床研究上可看到優於傳統化療的表現，可有效控制疾病、延長存活期、維持健康相關生活品質，且可減少疾病症狀。儘管 sacituzumab govitecan 的副作用比化療更常見，但是可以控制的，未來有望為能嘉惠更多乳癌後期病人。

## 十三、參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署 110 年癌症登記

- 報告(Revised 2023/12) . Available from [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_23506.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf).
2. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41. doi: 10.1056/NEJMoa2028485
  3. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast cancer, version 4.2023-featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(6):594–608. doi: 10.6004/jnccn.2023.0031
  4. 廠商資料：拓達維<sup>®</sup>注射劑. Gilead Sciences, 愛爾蘭, 2023/09/20.
  5. 公告暫予支付含 sacituzumab govitecan 成分藥品 Trodelvy for Injection 180mg 暨其藥品給付規定。衛生福利部中央健康保險署。民 113 年 1 月 15 日，取自：<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-14270-f7b10-3258-1.html>.