



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：馬旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年03月
第 31 卷 第 3 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

Pembrolizumab可用於三陰性乳癌？

林韋綺

問：請問pembrolizumab是否可應用於第三期三陰性乳癌？如何使用？

答：正常的免疫T細胞表面上存在一些受體，如程序性死亡配體-1 (programmed cell death-1, PD-1)、CTLA-4等，這些受體會與抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 結合來抑制免疫反應的發生，正常體內免疫系統會保持一定的平衡以避免正常細胞被T細胞攻擊；然而有些腫瘤細胞上帶有配體PD-L1或PD-L2，配體與受體結合後將抑制T細胞的活性，使腫瘤細胞得以躲過免疫細胞的攻擊而大量增生。Pembrolizumab (Keytruda[®]) 是一種免疫細胞中的免疫檢查點 (immune checkpoint) PD-1之單株抗體，對PD-1具有高度專一性，當pembrolizumab阻斷免疫T細胞上的PD-1受體，使腫瘤細胞上的PD-L1及PD-L2無法與PD-1受體結合，則T細胞活性不會被腫瘤細胞抑制，T細胞可被激活進而強化免疫反應來達到殺死腫瘤細胞的效果。

2020年2月Schmid等人發表一項隨機分配、雙盲且多國多中心之第三期臨床試驗 (KEYNOTE-522)，共收錄1174位新診斷為第二期和第三期 (包含T1cN1-2及T2-4N0-2) 的三陰性乳癌病人，以2:1比例分配至pembrolizumab組 (784人) 及安慰劑組 (390人)。在第一階段的前導性治療 (neoadjuvant

therapy) 期間，病人接受每三週一次pembrolizumab 200 mg或安慰劑，合併化學治療包括每週一次paclitaxel 80 mg/m²及每三週一次carboplatin 5 mg/ml·min (或每週一次carboplatin 1.5 mg/ml·min)，共十二週，完成第一階段前導性治療後可施行手術或繼續第二階段的前導性治療；第二階段的前導性治療時每三週一次pembrolizumab 200 mg或安慰劑，合併化療包括每三週一次doxorubicin 60 mg/m² (或epirubicin 90 mg/m²) 及cyclophosphamide 600 mg/m²，共十二週；手術後的全身輔助性治療 (adjuvant therapy) 時，則每三週一次pembrolizumab 200 mg或安慰劑，共九個循環。

試驗結果顯示pembrolizumab組達到病理完全緩解率 (pathologic complete response, pCR) 較安慰劑組高 (64.8% vs. 51.2%, 95%CI 5.4-21.8, $p<0.001$)；其中PD-L1陽性的族群使用pembrolizumab合併化療的病理完全緩解率也比單用化療佳 (68.9% vs. 54.9%, 95%CI 5.3-23.1, $p<0.001$)，PD-L1陰性族群則因收錄人數較少無法得到有效之結果 (45.3% vs. 30.3%, 95%CI -3.3-36.8)；無事件存活期 (event-free survival, EFS) pembrolizumab組也較安慰劑組維持的久 (HR 0.63, 95%CI 0.43-0.93)。統計上於前導性治療期間有較多的不良事件發生，其中與治療相關且大於三級的不良反應事件pembrolizumab組76.8%、安慰劑組72.2%，最常見為嗜中性白血球低下 (pembro-

lizumab組34.6%，安慰劑組33.2%) 和貧血 (pembrolizumab組18.2%，安慰劑組14.9%)；嚴重不良反應事件發生率 pembrolizumab組為32.5%，安慰劑組為19.5%，雖嚴重不良反應事件於使用 pembrolizumab組的發生率較高，但此試驗中並無因此導致前導性治療中斷的案例，另外治療期間發生治療相關不良反應而死亡的案例 pembrolizumab組3人 (0.4%)、安慰劑組1人 (0.3%)。綜合上述結果，使用pembrolizumab合併化療應用於第二和第三期之三陰性乳癌患者的前導性治療時，其病理完全緩解率顯著高於單用化療族群，且兩組中最常見的不良反應與化療常見不良反應相似，顯示加上pembrolizumab有效提高病理完全緩解率且不會顯著增加化療相關的副作用 (如骨髓抑制、噁心、嘔吐或周邊神經病變等) 之發生率。

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 截至2020年6月已核准pembrolizumab (Keytruda[®]) 應用於黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、典型何杰金氏淋巴瘤、原發性縱膈腔B細胞淋巴瘤、泌尿道上皮癌、高度微衛星不穩定性 (MSI-H) 之癌症、高腫瘤突變負荷量 (TMB-H) 之癌症、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、Merkel細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌和皮膚鱗狀細胞癌。於2020年11月13日美國FDA依據另一試驗KEYNOTE-355結果，正在加速審核pembro-

lizumab於局部復發且無法切除或轉移性之三陰性乳癌的應用，而KEYNOTE-522試驗中第二、三期三陰性乳癌應用的結果目前也尚未核准，因此用於乳癌之治療仍為仿單標示外使用。

KEYNOTE-522試驗結果顯示，標準前導性化療治療併用pembrolizumab可顯著提升病理完全緩解率，但因追蹤的時間還不夠充足，因此需持續併用本藥之時間長短及安全性等均待更多的臨床試驗以及時間來確認。目前pembrolizumab用於三陰性乳癌仍為仿單標示外使用，建議用藥前使用臨床試驗文獻中所登載之PD-L1 IHC 22C3 pharmDx檢測腫瘤細胞的PD-L1表現程度，若PD-L1的綜合陽性分數 (combined positive score, CPS) 大於1分即為陽性；用法為每三週一個循環每次200 mg，肝腎功能不全時不需調整劑量，發生不良反應時應依照嚴重程度分級暫停或永久停用；輸注前用0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液稀釋為濃度1至10 mg/ml，透過裝有無菌、無熱源、低蛋白結合性且0.2至5 mm之管線內置型或外接型過濾器的輸注管線，經靜脈輸注超過30分鐘，後續應密切監測臨床反應決定是否繼續用藥。

參考資料：

1. P.Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.
2. 藥品仿單

藥品新知

Drug Update

非小細胞肺癌第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑Osimertinib

施立于

根據衛生福利部國民健康署的癌症登記資料顯示，肺癌發生率正逐年攀升，依細胞型態可分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer,

SCLC) 及非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，其中又以NSCLC為大宗。由於NSCLC常伴隨表皮生長因子受體 (epidermal

growth factor receptor, EGFR) 過度表現會造成癌細胞增生抑制凋亡及轉移擴散，自2004年起成功導入EGFR的酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，有效抑制肺癌細胞的增生。目前核准用於治療NSCLC之EGFR-TKI有第一代可逆性的gefitinib、erlotinib與第二代不可逆性的afatinib。第一線使用前述EGFR-TKI後約9-13個月會產生抗藥性，約5成病人EGFR的exon 20之第790位置上的threonine會被methionine取代 (簡稱T790M)，為對抗此突變產生之抗藥性，進而發展出第三代的osimertinib，本院的EGFR-TKI比較如表。Osimeertinib會與EGFR突變位置 (含T790M、L858R、exon 19 deletion) 不可逆性結合，且對於腦部轉移亦具抗癌效力，使得使用EGFR-TKI無效後的NSCLC病人除了接受化療外多了一項新選擇。

2014年Mok等人針對osimertinib進行全球性、隨機開放的第3期臨床試驗，收錄419位接受過第一線EGFR-TKI後病情惡化且具T790M突變的進展性NSCLC病人，包括開始試驗前至少4週未使用類固醇之腦轉移狀態穩定且無臨床症狀者，以2:1比例隨機接受口服一天一次osimertinib 80 mg或每3週施打至多6個療程之pemetrexed (500 mg/m²) 加上carboplatin (AUC=5) 或cisplatin (75 mg/m²) (以下簡稱PC組)，施打4個療程後病情穩定者可單獨施打pemetrexed作為維持治療直到病情惡化。結果顯示osimertinib相較於PC組有較長的無惡化存活期 (progression free survival, PFS)，可顯著下降惡化或死亡風險 (PFS中位數10.1個月 vs. 4.4個月, HR 0.3; $p < 0.001$)，具腦轉移者亦是使用osimertinib的PFS較長 (8.5個月 vs. 4.2個月, HR 0.32, 95% CI 0.21-0.49)；客觀反應率 (objective response rate, ORR) 亦是osimertinib優於PC組 (71% vs. 31%)，且osimertinib之第3級以上不良反應發生率較低 (23% vs. 47%)。另一於2018年由Soria等人進行隨機雙盲的第3期臨床試驗，收錄556位未接受過治療且具EGFR突變 (exon 19 del或L858R) 的進展性NSCLC病人，以1:1比例隨機接受口服一天一次osimertinib 80 mg或標準EGFR-TKI (gefitinib 250 mg qd或erlotinib 150 mg qd) 做為第一線治療直到病情惡化。

結果顯示osimertinib相較於標準EGFR-TKI有顯著較長的PFS (18.9個月 vs. 10.2個月, HR 0.46; $p < 0.001$)，ORR則相似 (80% vs. 76%)，整體存活期也是osimertinib較佳 (38.6個月 vs. 31.8個月, HR 0.8; $p < 0.046$)。研究結果顯示，osimertinib不論作為第一線或接受過第一線EGFR-TKI後病情惡化的後線治療，皆有良好的療效。

Osimeertinib建議劑量為每日一次80 mg，可空腹或與食物併用，直到疾病惡化或無法耐受副作用為止。因osimertinib不會作用於野生型 (wild type) EGFR，因此皮膚及腸胃副作用發生率較第一、二代EGFR-TKI低，常見不良反應 (所有級別) 為淋巴球減少 (63%)、血小板減少 (54%)、貧血 (44%)、腹瀉 (42%)、皮疹 (41%)、嗜中性白血球減少 (33%) 等，4.4%的病人因不良反應而減少劑量，最常導致劑量減低或治療中斷的不良反應是心電圖QTc延長 (2.2%) 和嗜中性白血球減少 (1.9%)。Osimeertinib主經CYP3A4代謝，建議避免併用強效CYP3A4誘導劑 (如phenytoin、rifampicin、carbamazepine等)，若無法避免，併用期間可將osimertinib劑量增至160 mg，停用強效CYP3A4誘導劑3週後，再重新回復到80 mg；而與強效CYP3A4抑制劑 (如itraconazole) 併用對於osimertinib暴露量則不具臨床意義之影響。

Osimeertinib已於2015年11月在美國核准上市，臺灣亦於2016年底取得藥品許可證，適用於腫瘤具EGFR突變之局部侵犯性或轉移性NSCLC第一線治療或具EGFR T790M突變之局部侵犯性或轉移性NSCLC在EGFR-TKI治療後惡化的病人，治療前須經衛福部核准方式檢測確為EGFR T790M基因突變。目前已納入健保給付，可作為具EGFR突變之NSCLC病人臨床治療選擇之一。

參考資料：

1. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimeertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimeertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.

表、本院用於NSCLC之EGFR-TKI比較

學名	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Osimertinib
英文商品名	Iressa [®]	Tarceva [®]	Giotrif [®]	Tagrisso [®]
中文商品名	艾瑞莎	得舒緩	妥復克	泰格莎
規格含量	250 mg/tab	100, 150 mg/tab	30, 40 mg/tab	80 mg/tab
作用機轉	可逆性抑制EGFR tyrosine kinase	可逆性抑制EGFR tyrosine kinase	不可逆性抑制EGFR tyrosine kinase	不可逆性抑制EGFR tyrosine kinase
健保給付規定	具EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性肺腺癌第一線治療。先前接受過化療後仍局部惡化或轉移之肺腺癌病人之第二線用藥。	具EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性肺腺癌第一線治療。已接受4週期鉑類第一線化療，腫瘤穩定之局部晚期或轉移性肺腺癌維持療法。接受過化療後仍局部惡化或轉移之肺腺癌第二線用藥。先前接受過鉑類及紫杉醇類化療後仍局部惡化或轉移之NSCLC第三線用藥。	具EGFR-TK突變之局部晚期或轉移性肺腺癌第一線治療。接受第一線含鉑類化療仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀NSCLC。	具有EGFR Exon 19 Del突變且無腦轉移之轉移性肺腺癌第一線治療。已使用過EGFR-TKI治療失敗，且具T790M突變之局部侵犯性或轉移性NSCLC第二線治療。
用法用量	250 mg qd	150 mg qd (空腹)，可依副作用調降至100 mg	40 mg qd (空腹)，可調升至50 mg或依副作用調降至30 mg或20 mg	80 mg qd
主要代謝	CYP3A4	CYP3A4 (主要) CYP1A1、CYP1A2 (次要)	蛋白質及親核小分子共價結合	CYP3A4 (主要) 去甲基化 (次要)
肝功能不良	嚴重：建議停藥	T.B>ULN或Child-Pugh A-C：謹慎使用	Child-Pugh C：密切觀察，如有需要可調降劑量	重度：無相關研究
腎功能不良	無須調整	無須調整	ClCr 15-29 ml/min: 30 mg qd	重度：無相關研究
副作用	腹瀉、紅疹、挫瘡皮膚反應、甲溝炎等	紅疹、腹瀉、厭食、疲倦、呼吸困難等	腹瀉、挫瘡皮膚反應、口腔炎、甲溝炎、食慾降低等	淋巴球減少、血小板減少、貧血、腹瀉、皮疹等
健保價(元/顆)	800元	100 mg：630元 150 mg：774元	30 mg：1392元 40 mg：1392元	5649元

