

非小細胞肺癌標靶新藥 Afatinib

劉人璋

一、前言

近年來，非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) 治療從傳統細胞毒殺藥物，逐漸加入細胞標靶藥物，這些新藥與傳統藥物差異在於，直接針對

致癌機轉相關之訊息傳遞蛋白作用，相較傳統非選擇性毒殺，除更為直接之外，理論上，全身性不良反應也比較少。Afatinib (Giotrif[®]) 就是屬於此類藥物之一。

二、作用機轉與適應症

Afatinib屬於細胞激素抑制劑 (kinase inhibitor)，目前被美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用作治療轉移性NSCLC之第一線治療。但這些腫瘤必須經過正式檢測為具有表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 外顯子 (exon) 19去除，或外顯子21替換性突變。

Afatinib與EGFR (ErB1)、HER 2、

HER 4受體為不可逆的結合，造成ErB訊息傳遞鏈的調節下降。這個藥物在離體實驗中，可以對野生型EGFR或帶外顯子19去除、21替換性突變的細胞株，抑制其自體磷酸化 (autophosphorylation) 及細胞複製。在鼠類動物實驗中，afatinib可以抑制過度表現野生型EGFR或HER 2的小鼠腫瘤細胞生長。

三、藥物及藥效動力學

口服投與afatinib後，血漿濃度最高值出現在2到5小時後，最高血漿濃度以及曲線下面積 (area under curve; AUC) 隨著口服劑量增加呈線性增加。離體試驗中，該藥物與血漿蛋白結合率約為95%，屬於高蛋白結合率藥物。高脂肪飲食會顯著降低afatinib口服吸收，最高血漿濃度約下降至一半，AUC約下降39%，因此服用時，應避免此類飲食。

Afatinib本身不經過肝臟酵素代謝，因此比較不會有藥物交互作用的問題。在人體，afatinib絕大多數透過糞便排除 (85%)，只有不到4%自尿液排出。在癌症受試者的研究中，afatinib的排除半衰期約為37小時，在重複投與8天後達到血漿濃度穩定狀態 (steady state)。

四、臨床使用經驗

在一項針對非扁平細胞 (non-squamous cell)、轉移性 (metastatic)、EGFR突變的NSCLC受試者的隨機分派、多中心、開放標記 (open-labeled) 臨床試驗，實驗組每天使用40 mg的afatinib，對照組接受pemetrexed/cisplatin治療，直到疾病惡化或無法耐受。

研究結果顯示，接受pemetrexed/cisplatin (共111人) 治療之受試者其存活時間中位數為3.4個月，相較於接受afatinib (共229人) 治療受試者為11個月。在這項研究，安全性方面，使用afatinib的受試者，29%曾發生嚴重不良反應 (serious adverse reactions; SAEs)。其中，

最常見的SAE是腹瀉 (6.6%)，其次為噁心 (4.8%)。致命性不良反應發生機率不高，疑似肺臟毒性/間質性肺炎為1.3%、敗血症與肺炎為0.43%。接受afatinib治療受試者，有57%因為不良反應而需要降低劑量，最常造成降低劑量的原因為腹瀉 (20%)、皮疹 (19%)及黏膜潰瘍 (10%)。

在另一項收納第III或IV期NSCLC且帶有EGFR基因突變、未接受治療受試者的第三期多中心、隨機分派、開放標記研究中，afatinib與pemetrexed加上cisplatin的標準治療相比，顯著延長疾病未惡化存活時間 (11.1個月比上6.9個月，HR 0.58， $P=0.001$)。

五、藥物交互作用

使用afatinib前一個小時，口服P糖蛋白抑制劑 (P-glycoprotein inhibitor)，例如ritonavir，將顯著增加全身暴露量達48%。但是當時時間間隔拉長到6小時後，全身暴露量並無顯著差異。相對的，如果併用P

糖蛋白促進劑，例如rifampicin，將顯著降低全身暴露量達34%。臨床上，使用afatinib期間應該儘量避免併用影響P糖蛋白藥物。

六、特殊族群

在臨床試驗中，afatinib並沒有使用於嚴重腎功能不全 (Clcr. <30 ml/min) 病人的經驗，但使用於輕中度腎功能不全患者，不需調整劑量。一般建議為慎用於中重度腎功能不全病人，應仔細追蹤其耐受性，如果出現不良反應，應考慮降低劑量。

肝功能不全部分，同樣沒有使用於

嚴重肝功能不全 (Child C) 之臨床經驗，輕中度肝功能不全不需調整建議劑量。

在目前的臨床試驗中，收集3,865位受試者資料，其中超過65歲的有32%，超過75歲的有7%，並未觀察到其反應及安全性與較年輕之受試者有顯著差異，因此並不需要調整劑量。

七、臨床用途與建議劑量

美國食品藥物管理局核准afatinib用於轉移性NSCLC，且必須為外顯子19去除、21替換性突變之腫瘤病人。建議劑量為每天口服40 mg，直到疾病惡化或發生無法耐受之不良反應。Afatinib應該於餐前一小時或餐後兩小時吞服，避免食物對藥物吸收的影響。如果忘記服藥，而發現時距離下次服藥時間不到12小時，切勿重複投與。當發生下列不良反應時，應該暫停使用afatinib：

- (1) 經醫師認定之嚴重不良反應 (NCI CTCAE第三級以上)
- (2) 嚴重腹瀉，或已經使用止瀉藥物仍腹瀉超過兩天
- (3) 一週以上或無法耐受之皮膚不良反應
- (4) 嚴重腎功能障礙

當上述不良反應完全緩解、或嚴重度降低至NCI CTCAE第一級、或回到治療前狀態時，可以考慮重新開始使用。

下列狀況應永久停藥：

- (1) 危及生命的皮膚不良反應，例如全身性、大面積水泡、脫屑等
- (2) 確診罹患間質性肺病
- (3) 嚴重的藥品肝臟毒性
- (4) 持續性潰瘍性角膜炎
- (5) 有症狀的左心室功能不全
- (6) 降低劑量至每天20 mg仍發生嚴重或無法耐受之不良反應

與P醣蛋白抑制劑併用時，如果無法耐受，應降低afatinib劑量至每天10 mg。當停用P醣蛋白抑制劑時，應該考慮調整劑量至併用前水準。

八、不良反應

臨床研究中，較為嚴重的不良反應包括腹瀉、嚴重皮膚反應、間質性肺病等。研究中，使用afatinib的受試者幾乎都有腹瀉的現象，但嚴重(第三級以上)腹瀉發生率約15%，且多發生於開始服藥的頭六週。可以讓病人於腹瀉時服用止瀉藥物(例如loperamide)減輕該不良反應嚴重度。危及生命的皮膚不良反應，例如全身性水泡、脫屑，僅發生於0.15%的受試者，雖然罕見，但非常嚴重；目前並沒有預測或預防皮膚反應的方法，只能夠

靠嚴密觀察、即時就醫避免永久性傷害。間質性肺病，或類間質性肺病症狀，例如肺部浸潤、肺部發炎、急性呼吸窘迫症，在臨床試驗中的發生機率約為1.5%，且在亞裔族群風險較高。服藥期間，如有呼吸系統症狀，都應立即進行適當檢查。臨床試驗中，接受afatinib治療受試者約有10.1%發生肝臟功能檢查異常，但其中僅有不到1%是致命的，建議接受此藥治療病人應該追蹤肝臟功能，如治療期間肝臟功能惡化，必須考慮停藥。少數情

情況下(臨床試驗中百分比不到1%)，使用afatinib病人會發眼角膜炎，會有眼睛發紅、光敏感、刺痛/灼熱、視覺模糊等

症狀，非常少數病人會演變成潰瘍性角膜炎，一旦惡化成潰瘍性角膜炎，可能需要暫時或永久停藥。

九、衛教重點

應告知病人此藥必須按照醫師指示服用，切勿自行變更劑量、使用方法。應該於餐前一小時或餐後兩小時服用此藥，避免食物併服影響藥效。忘記服藥時，如果距離下次服藥時間已不到12小時，請勿補服。服用此藥期間應該避免陽光曝曬，這個藥品可能增加皮膚對光敏感性，也可

能引發皮膚紅疹或瘙癢，過度曝曬可能引發嚴重曬傷，應該塗抹防曬用品或以其他防曬措施避免陽光對皮膚的傷害。室溫保存此藥品即可，避免高溫、高熱、高濕度環境，儘量以原瓶或原藥袋儲存此藥品才能保障您的用藥安全。

十、結語

新型口服小分子標靶藥物具有與傳統細胞毒殺藥物更好之療效，且沒有傳統細胞毒殺藥物之骨髓抑制風險，已被核准作為轉移性NSCLC之第一線用藥，唯費

用非常昂貴，需使用於特定基因突變病人，且並非沒有不良反應等，將是重要之臨床使用考量。

十一、參考資料

1. Package insert of afatinib. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fd638e5e-8032-e7ca-0179-95e96ab5d387> Accessibility verified July 3, 2014.
2. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, et al: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22.
3. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs.* 2013;73:1503-15.