

新藥介紹：Atezolizumab (Tecentriq®)

許順裕 程思偉

一. 前言

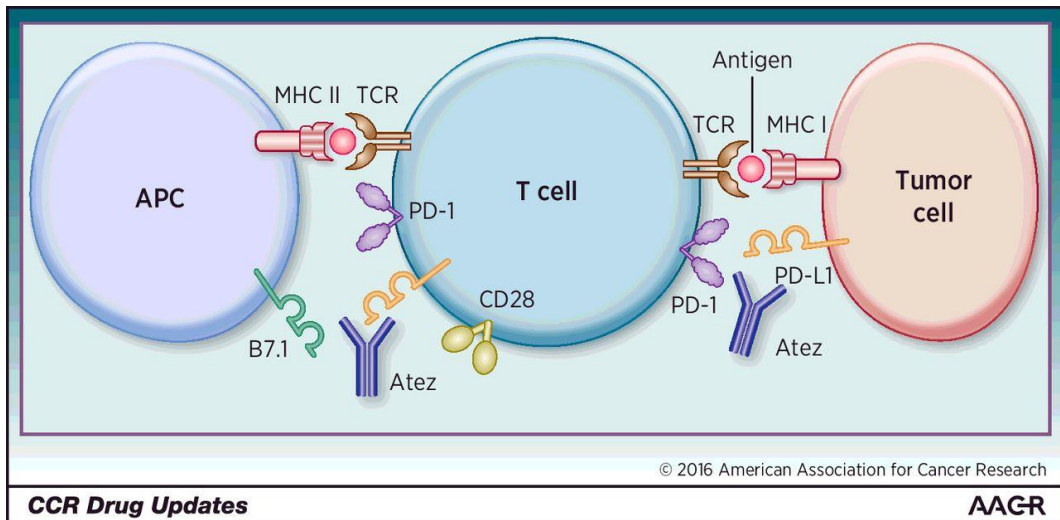
近年來，免疫療法已成為癌症治療最熱門的研究。癌細胞會躲避免疫系統的偵查是許多癌症的特性之一，因此相關的治療藥物被研發出來針對這個現象。2016年美國的臨床腫瘤醫學會(American society of clinical oncology, ASCO)所發佈的報告中，癌症免疫療法也獲評為癌症研究中的首要進展。

癌自禦® Tecentriq®(Atezolizumab)，也在同年，美國FDA核准用來治療對鉑金製劑已產生耐受性的非小細胞肺癌(NSCLC)和泌尿上皮癌(urothelial cancer)，截至2017年4月，有將近117件臨床試驗在進行^[1]，可見對這類藥物的抗癌潛力寄予厚望，本期即主要針對Tecentriq®做介紹。

二. 作用機轉

PD-1，又稱作免疫檢查點，存在免疫細胞的表面上，像是一個剎車，用來辨識自己身體的細胞，防止免疫過度活化造成的傷害。很多癌細胞表面存在PD-L1，可與免疫細胞上的PD-1結合，而抑制自體的抗腫瘤反應，這些活性反應包括：T細胞

的活性活化、T細胞增生與細胞激素製造。Atezolizumab，是一種單株抗體，會與腫瘤細胞上的PD-L1結合而阻斷腫瘤細胞和PD-1的交互作用，此即釋放了PD-L1/PD-1為媒介的抑制反應，活化T細胞抗腫瘤反應來清除癌細胞(如圖一)^[2,3]。



圖一: Atezolizumab藉由結合PD-L1，阻斷癌細胞對T細胞的抑制作用，使得抗原呈現細胞(APC)能夠成功啟動T細胞，活化抗腫瘤反應

三. 適應症

1. 適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有確認性試驗結果以確認療效。
2. 適用於治療接受含鉑化學治療後，

疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，則須先經EGFR或ALK抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用Tecentriq^[2]。

四. 臨床研究進展

1. 轉移性非小細胞肺癌:

早期 2016 年的研究主要比較 Atezolizumab 和傳統抗癌藥的療效，在一份收錄 277 名 NSCLC 病患研究中，患者隨機接受了 Atezolizumab 或是 Docetaxel 的治療，並以整體存活率 (overall survival, OS) 為 primary endpoint。期間，Atezolizumab 的 OS 為 12.6 個月，對比 Docetaxel 的 9.7 個月，(hazard ratio [HR] 0.73 [95% CI 0.53-0.99]; p=0.04) 已呈顯著差異^[4]。

最近的研究著重於 Atezolizumab 在非小細胞肺癌上與其他抗癌藥的協同作用。在一份 2018 年 6 月刊出的 open-label、phase 3 的研究報告上，收錄了 692 位非小細胞肺癌患者，隨機分配為接受 atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (ABCP, 簡稱 A 組) 和 bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (BCP, 簡稱 B 組) 兩類，治療追蹤了 12 個月後，在無惡化存活期 (Progression-free survival) 的比較上，A 組比 B 組長了足足 2 倍 (ABCP VS. BCP, 36.5% vs. 18.0%)，客觀反應率 (objective

response rate, ORR) 上，則是 A:63.5% vs. B:48.0%，足見加入 Atezolizumab 的組合遠優於傳統配方^[5]。

2. 泌尿上皮癌:

在一項收納有 801 位病人的試驗中，患者分別施打了 Atezolizumab 和鉑化學治療劑，根據腫瘤浸潤的免疫細胞 infiltrating immune cells (ICs) in the tumour microenvironment 的 PD-L1 表達水平，病人可以再細分為三類: IC0 (<1%), IC1 (≥1% but <5%), and IC2/3 (≥5%)，經過 12 個月的追蹤，根據固體腫瘤反應評估標準 (RECIST)，即腫瘤縮小的程度，與使用鉑化學治療劑縮小的腫瘤大小 10% 相比，施打 Atezolizumab 的患者腫瘤縮小的效果顯著，分別為 IC2/3: 27% [95% CI 19-37], p<0.0001; IC1/2/3: 18% [95% CI 13-24], p<0.0001。再經過 3 個月的追蹤，腫瘤縮小的程度為: IC2/3 group: 26% [95% CI 18-36], IC1/2/3 group: 18% [95% CI 13-24]，所有施打 Atezolizumab 的患者: 15% [95% CI 11-19]，存活中位數 (Median Follow up) 為 11.7 個月。可以說

Atezolizumab 成為轉移性泌尿道上皮癌第一線用藥實至名歸。另外在第三、第四級治療相關的不良反應上，疲勞是最主要的副作用16%(50/310人)；第三、第四級與

免疫相關的不良反應上，約有5%(15/310人)有肺炎、AST、ALT增加、潮紅和呼吸困難的症狀，這份報告上，並無病人因藥物致死的情形發生^[6]。

五. 用法用量

Tecentriq 的建議劑量為每3週一次，每次1200毫克以60分鐘靜脈輸注，治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

若可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。不得以靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)方式給予Tecentriq^[2]。

六. 製備與給藥

1. 製備:

僅可使用0.9%氯化鈉注射液稀釋:自瓶中抽取出20mL的Tecentriq，請勿搖晃瓶子^[2]，注入0.9%氯化鈉注射液250mL中，聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)或聚烯烴(PO)輸液袋皆可。輕輕反轉以混合稀釋溶液，不可搖晃。本品不含防腐劑，製備完成後，應立即使用；若稀釋後的 Tecentriq 輸注溶液不立即使用，可以下列任一方式儲存：1.放置於室溫下，從製備時起不超過6小時；這包括室溫下輸注液裝於輸注袋中，以及輸注給藥的時間。2.冷藏於2-8度C不

超過24小時，不可冷凍、搖晃^[2]。在溶液與容器允許的狀況下，應該在給藥前目視檢查藥品是否有顆粒物質與變色情形。Tecentriq為無色至淡黃色溶液。

2. 給藥:

第一次輸注以60分鐘透過靜脈管線輸注給予，可裝或不裝無菌、非致熱原性(non-pyrogenic)、低蛋白結合性的管線內置型過濾器(孔徑尺寸為0.2至0.22微米)。若患者可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。請勿經由相同的靜脈管線同時給予其他藥物^[2]。

七. 副作用

根據Micromedex，使用Atezolizumab常見與嚴重副作用整理如下表^[7]:

常見副作用	嚴重副作用
消化道: 便秘(15%-21%)、食慾降低(23%-35%)、腹瀉(18%-24%)、噁心(22%-25%) 呼吸道: 咳嗽(14%-30%)、呼吸困難(12%-32%) 其他: 疲累(52%)	心血管: 心肌炎(達1%) 內分泌: 腎上腺不足(0.4%)、糖尿病(0.2%-0.3%)、甲狀腺亢進(1.6%)、腦下垂體功能低下(0.2%)、甲狀腺低下(4.6%) 消化道: 腹部疼痛(15%-17%)、結腸炎、胰臟炎 肝: 肝炎(9%) 肌肉骨骼: 肌無力症 神經: 無菌性腦膜炎、腦炎、急性多發性神經炎 腎: 血尿(14%)、泌尿道感染(17%-22%) 呼吸道: 間質性肺炎、肺炎 其他: 發燒(14%-21%)、感染(37.7%-43%)、輸液反應(1.6%-1.7%)

八. 結語

PD-1或是PD-L1目前的臨床試驗已經如火如荼地在進行，藉由免疫的活化啟動，來間接消滅癌細胞，已是目前治療腫瘤的重要里程碑之一。但三周一次的注射

，每次14-18萬不等，估計一年花費兩三百萬，如何利用藥物經濟學，結合癌症治療準則，尋求病情和社經地位因素的最佳解，是值得在臨床上討論了解的！

九. 參考資料

1. Krishnamurthy, Jimeno. A novel PD-L1 inhibitor in cancer therapy with a focus in bladder and non-small cell lung cancers. *Drugs Today (Barc)*.-Atezolizumab 2017 Apr;53(4):217-237.
2. Tecentriq®英文仿單.
3. Brant A. Inman, Thomas A. Longo, Sundhar Ramalingam and Michael R. Harrison : A PD-L1–Blocking Antibody for Bladder Cancer CCR Drug Updates-Atezolizumab April 2017.
4. Louis Fehrenbacher, et al. (2016) Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
5. Socinski MA. et al. (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301.
6. Jonathan E Rosenberg. et al. (2016) Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy:a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1909-20.
7. Micromedex- Atezolizumab.