

新光藥訊

新藥介紹：

105年2月第139期

Pembrolizumab (Keytruda®)

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

一、前言

陳姿燕 吳奕璋

近幾年癌症免疫療法為癌症的治療帶來了新的突破，相較於以往的手術、放射治療、傳統化療或是標靶治療，免疫療法可能帶來更好的治療效果。此類免疫療法的藥物統稱為 Immune checkpoint inhibitors，是透過活化T細胞的方式來加強免疫反應以達成殺死腫瘤細胞的效果，但因為是較新的藥，臨床使用的經驗與研究資料有限，所以目前只核准於少數的癌症像是轉移性的黑色素瘤或是非小細胞肺癌。而這類的藥物統稱為 Immune checkpoint inhibitors，目前有 CTLA-4 抑制劑 Ipilimumab (Yervoy®) 以及 Anti-PD-1 的 Pembrolizumab (Keytruda®) 和 Nivolumab (Opdivo®)，此篇則是針對 Pembrolizumab (Keytruda®) 做介紹。

本期要目

新藥介紹：Pembrolizumab (Keytruda®)

.....陳姿燕藥師 P1

Everolimus (Afinitor) 用於晚期腎細胞癌之療效探討

.....郭文瑩藥師 P8

SGLT2 抑制劑 Empagliflozin 之介紹及心血管風險的影響

.....江文心藥師 P13

新光吳火獅紀念醫院104年12月、105年1月藥品異動總覽

.....編輯室 P19

藥物不良反應相關公告.....編輯室 P20

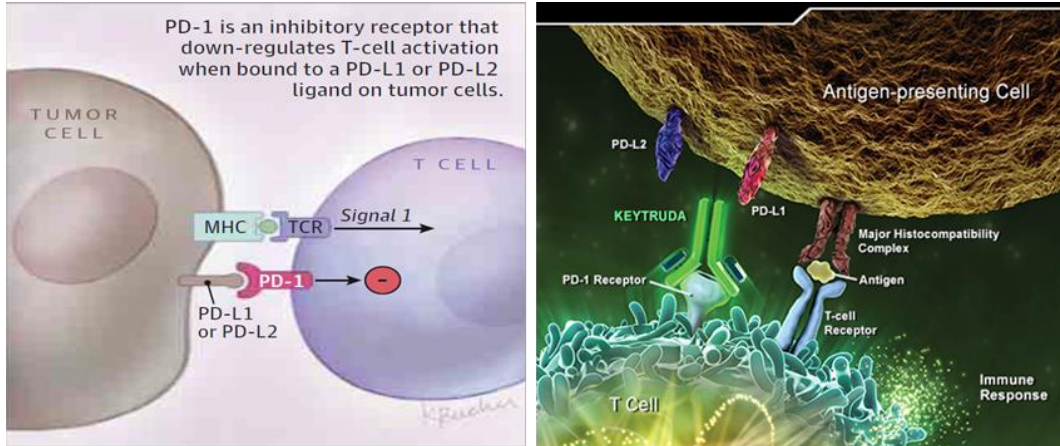
二、適應症與作用機轉

2014年9月，美國食品管理局(FDA)核准了第一個 Anti-PD-1 的單株抗體—Pembrolizumab (Keytruda®)，用來治療以下兩種癌症：(1)用於無法切除或是轉移性的黑色素瘤患者。(2)用於病程持續進展或已使用過含鉑製劑化學療法的轉移性非小細胞肺癌且腫瘤細胞表面經測試後有 PD-L1 表現的患者；也用於已針對 EGFR 或 ALK 基因為突變型治療但病程仍持續進展的轉移性非小細胞肺癌患者^[1]。而轉移性非小細胞肺癌則是在 2015.10 才核准使用。

Pembrolizumab 為 PD-1 (Programmed cell death-1) 抑制劑，是一種透過免疫細胞來對抗癌細胞的新機轉藥物；在人體的免疫機制中，T 細胞表面存在有某些接受器(例如：PD-1、CTLA-4等)會和抗原呈現細胞釋出的配體

(Ligand)結合來抑制免疫反應發生，以防止體內的正常細胞被T細胞攻擊；然而有些癌細胞也利用這個機制來躲過免疫系統的攻擊。而Keytruda則是一種阻斷PD-1與

能防止PD-1受體與配體PD-L1、PD-L2作用而達到抑制PD-1的效果，如此就能激發免疫系統清除癌細胞^[2]。圖一為機轉的示意圖：



圖一、(左)T cell上PD-1接受器和腫瘤細胞上釋出的ligand(PD-L1、PD-L2)之間作用的表現圖^[3]；(右)為Pembrolizumab阻斷PD-1接受器的機轉圖^[4]

三、臨床研究進展

在治療轉移性黑色素瘤的進展上，2014~2015年陸續有相關研究發表，證實Pembrolizumab對轉移性黑色素瘤的療效。在一項收納有411位轉移性黑色素瘤的大型phase I試驗中，經治療追蹤18個月後，結果顯示黑色素瘤對Pembrolizumab的Overall response rate (ORR)有34%，progression-free survival (PFS)的中位數期為5.5個月，以及overall survival (OS) rate在第一年與第18個月分別為69%和62%，可見Pembrolizumab對轉移性黑色素瘤達到療效^[5]；此外，在一項隨機分派的phase II試驗中，受試者以1：1：1分別給予Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W、Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W以及化學療法來治療對Ipilimumab無效的轉移性黑色

素瘤病患，結果顯示使用不論是使用2 mg/kg或是10 mg/kg的Pembrolizumab，相較於化學療法都有改善 progression-free survival的效果，HR分別為0.57和0.5，統計上皆達到顯著差異(p<0.0001)；達到六個月progression-free survival的比例上，在2 mg/kg Pembrolizumab組、10 mg/kg Pembrolizumab組以及化學療法組分別為34%、38%與16%，並確定和化學療法相比有達到較好的療效^[6]。

而在2015.04發表一篇最新比較Pembrolizumab與Ipilimumab用於轉移性黑色素瘤的研究並刊登在NEJM上，是一項隨機分派的phase 3試驗，收納834位病患以1：1：1的方式分別給予Pembrolizumab 10mg/kg Q2W、

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W和Ipilimumab 3mg/kg Q3W，三組皆使用到疾病惡化或是無法耐受藥品造成的毒性為止。以下為療效性和安全性評估的結果^[7]：

1. 療效性評估

利用 Kaplan–Meier 法估計 6-month progression-free-survival(PFS) rates 在 Pembrolizumab Q2W、Pembrolizumab Q3W與Ipilimumab組分別為47.3%、46.4%和26.5%(相較於Ipilimumab，兩組使用Pembrolizumab對於疾病惡化的hazard ratio皆為0.58, $p < 0.001$)；而估計的12-month survival rates在三組分別為74.1%、68.4%和58.2%(相較於Ipilimumab，Pembrolizumab Q2W使用對於發生死亡事件的hazard ratio為0.63, $P = 0.0005$ ；而Pembrolizumab Q3W使用對於發生死亡事件的hazard ratio為0.69, $P = 0.0036$)；在腫瘤對藥物反應的部分(response rate)，使用Pembrolizumab Q2W(33.7%)和Q3W(32.9%)與Ipilimumab(11.9%)相比，有獲得改善的效果，且統計學上達到顯著的差異(P 皆 < 0.001)。在療效性的部分，使用Pembrolizumab Q2W與Q3W兩組結果相似。

2. 安全性評估

藥物治療引起的第三級到第五級副作用在Pembrolizumab Q2W、Pembrolizumab Q3W和Ipilimumab組分別為13.3%、10.1%和19.9%，顯示相較於Ipilimumab，使用

Pembrolizumab引起嚴重副作用比例較低，另外常見的副作用(發生率 $\geq 10\%$)在三組中皆有疲憊、腹瀉、紅疹、搔癢，且發生率又以兩周給藥一次的組別較高，而其中腹瀉和搔癢的副作用則以使用Ipilimumab的組別為最高；本試驗中三個組別出現的副作用與發生率列於表一。由此篇研究可知，對於治療轉移性黑色素瘤無論在療效性或是安全性上，Pembrolizumab都比Ipilimumab有較好的結果。而在最新2016年第一版的NCCN指引中針對轉移性或無法切除的黑色瘤的部分，Pembrolizumab也成為免疫療法中的第一線選擇之一^[8]。

另外後續的研究中也已證實Pembrolizumab對轉移性非小細胞肺癌的療效，在一項多中心、開放性多世代的預測活性試驗中，收納280位曾經使用過含鉑化學製劑治療但無效的病人，給予Pembrolizumab後結果顯示，對治療有反應的有61位病人，其Overall Response Rate達41%，而41%皆為Partial Response；而透過回溯性的方式，61位對藥物有反應的病患其PD-L1的表現程度皆高達50%以上^[1]。而在最新2016年第一版的NCCN指引中，也將Pembrolizumab放在使用化學療法後但病程仍持續進展而performance status為0-2且有PD-L1表現的後續治療藥物選擇上^[9]。

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N=278)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N=277)		Ipilimumab (N=256)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
<i>number of patients (percent)</i>						
Related to treatment*						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	202 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	51 (19.9)
Occurring in ≥10% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	39 (15.2)	3 (1.2)
Diarrhea	47 (16.9)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	58 (22.7)	8 (3.1)
Rash	41 (14.7)	0	37 (13.4)	0	37 (14.5)	2 (0.8)
Pruritus	40 (14.4)	0	39 (14.1)	0	65 (25.4)	1 (0.4)
Asthenia	32 (11.5)	1 (0.4)	31 (11.2)	0	16 (6.3)	2 (0.8)
Nausea	28 (10.1)	0	31 (11.2)	1 (0.4)	22 (8.6)	1 (0.4)
Arthralgia	26 (9.4)	0	32 (11.6)	1 (0.4)	13 (5.1)	2 (0.8)
Vitiligo	25 (9.0)	0	31 (11.2)	0	4 (1.6)	0
Adverse event of special interest†						
Hypothyroidism	28 (10.1)	1 (0.4)	24 (8.7)	0	5 (2.0)	0
Hyperthyroidism	18 (6.5)	0	9 (3.2)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Colitis	5 (1.8)	4 (1.4)	10 (3.6)	7 (2.5)	21 (8.2)	18 (7.0)
Hepatitis	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
Hypophysitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.3)	4 (1.6)
Pneumonitis	1 (0.4)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Uveitis	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
Myositis	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Nephritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

* The relationship between an adverse event and a study drug was attributed by the investigator. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks, except for hypothyroidism, hyperthyroidism, and colitis, which are reported as adverse events of special interest.

† The listed adverse events of special interest include related terms and are provided regardless of attribution to a study drug. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks.

 表一、三個治療組別的副作用與其發生率^[7]

四、用法用量

Pembrolizumab用於轉移性或無法經手術切除的黑色素瘤以及轉移性非小細胞肺癌的劑量皆以體重計算給藥，成人和老人的建議劑量為每次2 mg/kg並且每三周給予一次直到疾病出現惡化或是無法耐受其毒性才停止治療；在小兒劑量的部分因為安全性與療效性尚未建立故沒有劑量的

建議；肝腎功能不全的病人在給藥前則不需調整劑量。

此藥須靜脈輸注超過30分鐘，給藥時須透過0.2µm到5µm的無菌、無熱源且低蛋白結合的過濾器進行輸注，此外，Pembrolizumab不能和其他藥物在同一條管路上同時給予。

五、溶液製備與儲存

Keytruda有兩種劑型，分別是規格為50mg/vial的凍晶乾粉劑與100 mg/4 mL的澄清溶液。凍晶乾粉劑必須先用2.3mL的無菌注射用水沿著vial壁注入後溶解乾粉使其濃度為25 mg/mL，接著緩慢旋轉vial待其泡沫消失變澄清液體後即可取所需的藥量稀釋使用；而稀釋溶液可選擇D5W或NS。在儲存的部分，藥品還未進行調製與稀釋時須避光冷藏，而調製後的藥品可選

擇儲存在室溫下不超過6小時(包含輸注時間)或冷藏儲存不超過24小時。

六、懷孕與哺乳

美國FDA並未定義此藥物的懷孕分級，但仿單則提到婦女在治療期間或是停藥後至少四個月的期間都需要進行有效的避孕措施；而哺乳的部分，不確定此藥是否會分泌到乳汁影響嬰兒，所以建議治療期間及治療結束後的四個月內須停止哺乳。

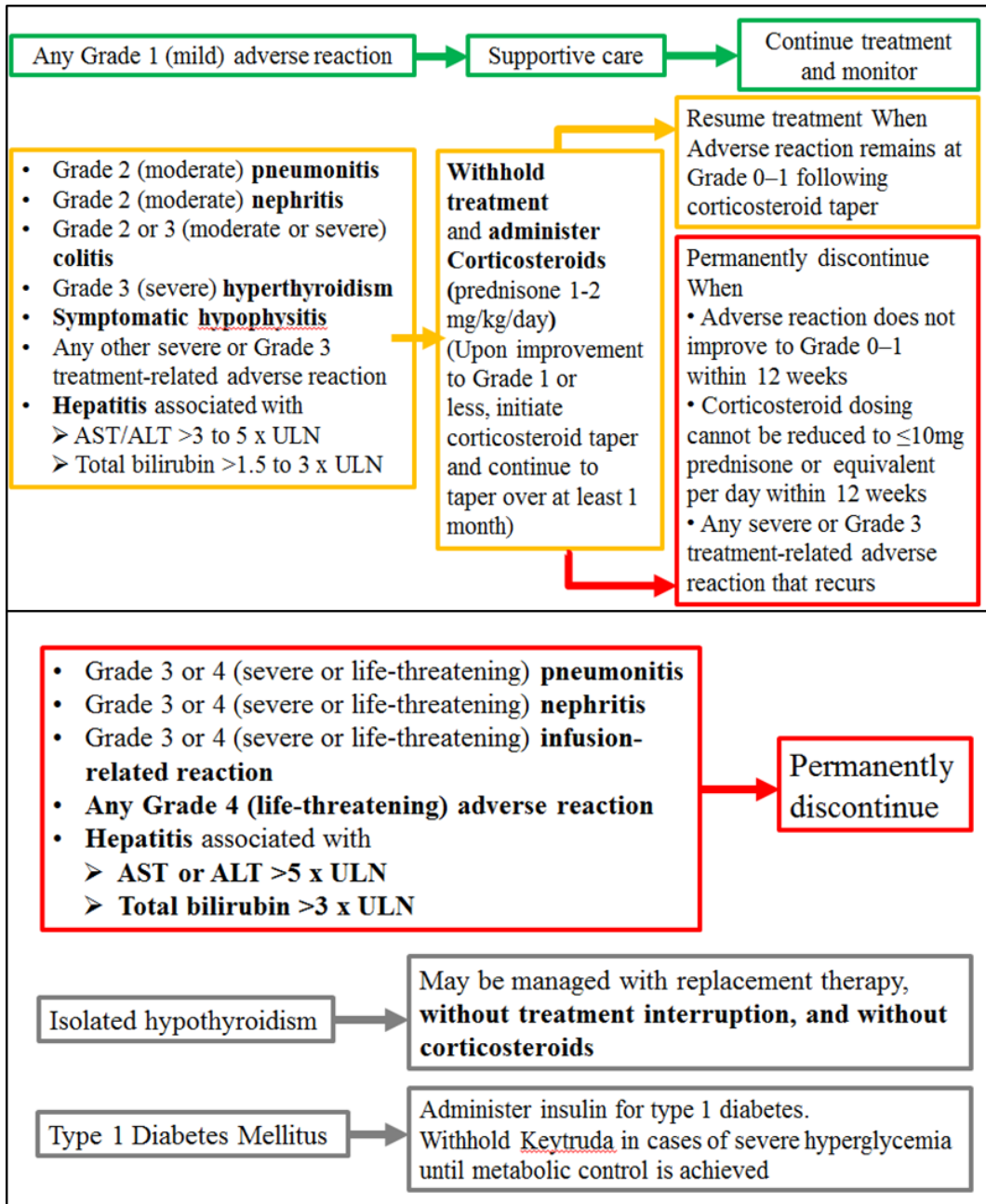
七、副作用與注意事項

根據Micromedex資料庫，使用Pembrolizumab的常見與嚴重副作用及其發生率整理如表二^[10]：

常見副作用(發生率>10%)	嚴重副作用
搔癢(12%-30%)、紅疹(18%-29%)、 高血糖(40-48%)、高膽固醇血症(20%)、 高三酸甘油脂血症(23-25%)、 低血鈉(35-38%)、 低白蛋白血症(32-34%)、 食慾減低(25-26%)、便秘(15-21%)、 腹瀉(15-20%)、噁心(18%-30%)、 AKP上升(26%)、AST上升(20-24%)、 疲累(44-47%)、關節痛(15-20%)、 咳嗽(29-30%)、呼吸困難(18-23%)	肺炎(2.9-3.5%)、敗血症(達10%)、 貧血(Grade 3 or 4為2-8%)、 血管炎(<1%)、皮膚紅斑(<1%)、 淋巴垂體炎(0.2-0.5%)、 輸注相關反應(<1%)、肝炎(0.5%)、 胰臟炎(<1%)、橫紋肌溶解(<1%)、 視神經炎(<1%)、葡萄膜炎(<1%)、 腎炎(0.7%)、腎衰竭、溶血性貧血(<1%)

表二、Pembrolizumab的常見與嚴重副作用

Pembrolizumab是透過免疫反應來對抗腫瘤細胞因此本藥也有可能會攻擊身體的其他器官，所以使用上需特別注意可能出現的免疫相關副作用，包括有肺炎、腎炎、腸炎、肝炎與甲狀腺過高等，並根據嚴重程度決定是否給予類固醇治療或永久停藥，各項Pembrolizumab引起的毒性處理原則如圖二：



圖二、Pembrolizumab引起的毒性之處理原則^[9]

八、結論

目前Pembrolizumab以及Nivolumab還未在台灣上市所以須透過專案申請才能取得，只有Ipilimumab取得台灣的藥證，但Ipilimumab並未核准於非小細胞肺癌的治療；此外，因為此類藥物都是單株抗體故價格昂貴，像是施打一次Pembrolizumab的藥費就要花上約三十多萬的台幣，所以如何根據病人的狀況以及目前最新的癌症治療指引來對病人做最符合經濟效益的治療是未來臨床上很重要的課題。

九、參考資料

1. KEYTRUDA英文仿單
2. Lexicomp (Pembrolizumab: Drug information)
3. Julie A. Jacob, MA. Cancer Immunotherapy Researchers Focus on Refining Checkpoint Blockade Therapies. JAMA. 2015;314(20):2117-2119.
4. AACR: Study Shows PD-L1 Expression Can ID Best Responders to Merck's anti-PD-1 Immunotherapy in NSCLC, <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/aacr-study-shows-pd-1-expression-can-id-best-responders-mercks-anti-pd-1>
5. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 908–18
6. Paolo A. Ascierto, Francesco M. Marincola. 2015: The Year of Anti-PD-1/PD-L1s Against Melanoma and Beyond. EBioMedicine 2 (2015) 92–93
7. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2521-2532
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version I. 2016
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version I. 2016
10. Micromedex: Pembrolizumab