



# 藥訊

Ten-ChanMedicalgroup

出版單位：藥劑科

聯絡電話：

4629292-22525

健康、真愛、天成心

期別 No. 11411

## 認識標靶藥品 Pembrolizumab (Keytruda)

饒子奇 藥師

### 一、免疫療法

近年來癌症免疫治療的興起，其實可溯源至一百多年前。於 1890 年左右，歷史上第一次出現了癌症疫苗，也就是 Coley' s toxins，而 Coley 先生的研究與發現一直到 1953 年才第一次發表問世。在 1960 年代，科學家們也觀察到免疫輔助劑 (adjuvant) 例如 Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 可使腫瘤縮小。於 1976 年，一有文獻報告免疫系統的成分可導致黑色素瘤的縮小，而在 1978 年，針對腫瘤的抗體 (tumor specific antibodies) 被製造出來並開始相關研究。

儘管有些許正向的報告，在公元 2000 年以前，癌症免疫治療仍未蔚為風潮。在此期間仍有零星的研究報告發表，以動物實驗與黑色素瘤的為多數，而這些研究也為未來的癌症免疫治療奠定了重要的基石。於 1985 年，第一次有人嘗試將免疫細胞打入癌症病人的體內以期對抗腫瘤。於 1986 年，干擾素- $\gamma$  被核准使用於 Hodgkin' s lymphoma 的治療。在同一時期，免疫學家們對於免疫調控分子亦有重大發現。在 1987 年發現了 Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 的存在；而在 1990 年代，在日本的免疫學家也發現在死亡中的 T 細胞上表現一種分子，稱之 programmed death 1 (PD-1)，並研究出其能阻斷 T 細胞的活化，也從此開始了免疫檢查點 (immune checkpoint) 的許多重要基礎研究，為複雜的免疫調控機轉揭開一道曙光。

在 1991 年，第一個腫瘤特定抗原 (tumor specific antigen) 成功的被複製 (clone) 出來，使得吾人更加了解如何利用免疫方式攻擊癌細胞。於 1996 年干擾素- $\alpha$  亦被核准做為癌症的輔助治療，1998 年，介白質-2 被核准用來治療腎細胞癌以及黑色素瘤，這些初期的臨床免疫治療以及蓬勃發展的免疫學基礎研究，也預告著臨床癌症免疫療法時代的來臨。

。

### 二、藥物介紹

Pembrolizumab 是一種源自人類的單株抗體，可阻斷 PD-1 與其配體 (PD-L1 與 PD-L2) 之間的交互作用。Pembrolizumab 是一種 IgG4 免疫球蛋白，分子量約為 149

kDa。

KEYTRUDA 為無菌、不含防腐劑、白色至灰白色的冷凍乾燥粉劑，盛裝於單次使用型小瓶中。

### 三、藥理作用

PD-1 配體(PD-L1 與 PD-L2)與 T 細胞上的 PD-1 結合會抑制 T 細胞增生作用及細胞激素生成作用。在某些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視作用。Pembrolizumab 是一種單株抗體，會與 PD-1 結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用，解除由 PD-1 路徑所媒介的免疫反應（包括抗腫瘤免疫反應）抑制作用。在同源小鼠腫瘤模型試驗中，阻斷 PD-1 的活性會降低腫瘤生長。

### 四、適應症

#### 1. 黑色素細胞瘤

治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。

作為輔助性療法治療患有第 IIB 或 IIC 期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與 12 歲以上兒童病人。

作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。

#### 2. 非小細胞肺癌

單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS)  $\geq 1\%$ ) 且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。

單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score  $\geq 1\%$ ) 的晚期非小細胞肺癌病人[參見用法及用量(3.1)]，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。

與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

與含 cisplatin 化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人(腫瘤大小 $>4$ 公分，淋巴結分期 $\leq N2$ )的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。

單獨使用，用於已完全切除且術後接受含鉑藥物化學治療之非小細胞肺癌(NSCLC) 且具高復發風險病人的輔助治療(adjuvant therapy)。

#### 3. 惡性胸膜間皮瘤

與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為無法切除之晚期或轉移性惡性胸膜間皮瘤(MPM, malignant pleural mesothelioma) 成人病人的第一線治療藥物。

#### 4. 典型何杰金氏淋巴瘤

治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。

#### **5. 頭頸部鱗狀細胞癌**

與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。

單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]之病人的第一線治療藥物。

單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]的病人。

#### **6. 泌尿道上皮癌**

與 enfortumab vedotin 併用，治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人。

單獨使用，治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

單獨使用，治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

單獨使用，治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。

#### **7. 胃癌**

與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陰性胃腺癌(adenocarcinoma)或胃食道接合部(gastroesophageal junction, GEJ)腺癌成年病人的第一線治療藥物。與 trastuzumab、fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]之局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的第一線治療藥物。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

#### **8. 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤**

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。使用限制:不建議對立即需要細胞減量治療之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤病人使用 KEYTRUDA。

#### **9. 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症**

治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人: 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現

象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准[參見臨床試驗資料(12.8)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。 10. 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。

### **11. 肝細胞癌**

治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。

### **12. 膽管癌(Biliary Tract Carcinoma)**

與 gemcitabine 及 cisplatin 併用，治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌(BTC)的病人。

### **13. 子宮頸癌**

與同步化學放射療法併用，治療高復發風險之局部晚期子宮頸癌病人。與化學療法併用，合併或不合併 bevacizumab，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(CPS $\geq$ 1)的持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人。單獨使用，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(CPS $\geq$ 1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。

### **14. 腎細胞癌**

與 axitinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

與 lenvatinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。

### **15. 子宮內膜癌**

與 carboplatin 及 paclitaxel 併用，隨後作為單一療法，治療原發性晚期或復發性子宮內膜癌病人。與 lenvatinib 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。

說明：對於高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之病人，pembrolizumab 併用 lenvatinib 的療效是否優於 pembrolizumab 單一療法在臨床試驗中未評估。

### **16. 食道癌**

與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。

作為單一療法，治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數[CPS] $\geq$ 10)，且先前曾接受一種(含)以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。

### **17. 三陰性乳癌(Triple-Negative Breast Cancer)**

與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌(TNBC)病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌(TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫

瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)病人。

#### **18. 高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症**

治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden high [TMB-H]) [ $\geq 10$  mutations/megabase (mut/Mb)]、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。

此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

### **五、用法用量**

#### **單一藥物治療：**

##### **無法切除或轉移性黑色素瘤病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 2 毫克/公斤\*或每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*。

##### **黑色素瘤、非小細胞肺癌或腎細胞癌病人的輔助性療法**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*。

##### **過去接受過治療的非小細胞肺癌病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 2 毫克/公斤\*或每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*。

典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤、MSI-H 或 dMMR 癌症、MSI-H 或 dMMR CRC、肝細胞癌、TMB-H 癌症、子宮頸癌、或食道癌的病人或過去未接受過治療的非小細胞肺癌

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*。

##### **卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*。

##### **典型何杰金氏淋巴瘤或原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的兒童病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 2 毫克/公斤(最多 200 毫克)\*。

##### **黑色素瘤 12 歲以上的兒童病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 2 毫克/公斤(最多 200 毫克)\*。

#### **併用治療**

##### **可切除之非小細胞肺癌的成年病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

當與化學治療同一天給藥時，先投予 keytruda 再進行化學治療。

##### **非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、HER2-陰性胃癌、食道癌或膽管癌的病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

當與化學治療同一天給藥時，先投予 keytruda 再進行化學治療

##### **局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

如果是在同一天給藥，於投予 enfortumab vedotin 之後投予 KEYTRUDA

#### **HER2-陽性胃癌的病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

如果是在同一天給藥，於投予 trastuzumab 及化學療法之前先投予 KEYTRUDA

#### **持續性、復發或轉移性子宮頸癌的病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

如果是在同一天給藥，於進行化學療法並合併或不合併使用 bevacizumab 之前先投予 KEYTRUDA

#### **未曾接受任何初始治療之高復發風險、局部晚期子宮頸癌病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*（5 個週期）與同步化學放射療法併用，隨後每六週一次投予 400 毫克（15 個週期），當化療或放射治療延遲時，應維持 Keytruda 投藥時程。

#### **腎細胞癌的病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*，併用一日兩次口服 5 毫克 axitinib 或每三週一次 200 毫克\*，併用每天一次口服 20 毫克 lenvatinib。

#### **子宮內膜癌的病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*，如果是在同一天給藥（治療組合參見臨床試驗資料 12.13 KEYNOTE-868），於給予 carboplatin 及 paclitaxel 之前先投予 KEYTRUDA，或合併每天一次口服 lenvatinib 20 毫克。

#### **高風險早期三陰性乳癌病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克

當與化學治療同一天給藥時，先投予 keytruda 再進行化學治療。

#### **局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌病人**

KEYTRUDA 的建議劑量為每三週一次 200 毫克\*或每六週一次 400 毫克\*

當與化學治療同一天給藥時，先投予 keytruda 再進行化學治療。

\* 靜脈輸注 30 分鐘。

### **五、參考資料**

- 仿單
- 台灣癌症防治網