

VECTIBIX 維必施注射劑

Panitumumab

100 mg/ 5 mL/ vial

專業人員版 | 傅彥崑 藥師 撰寫

藥物簡介：[1][2][3]

- Panitumumab 為全人源 Anti-EGFR 單株抗體，其 pivotal trial-PRIME study 首次證實 Anti-EGFR 單株抗體在 RAS mutant 的 CRC 病人上沒有效果。故使用前必須測定 RAS mutation。
- 在 metastatic CRC 的治療地位上與 cetuximab 相當，均可用於第一線合併化療使用，或於後線合併化療。給藥頻率上由於 panitumumab 可以每兩週給一次，但 cetuximab 須每週給一次。
- 根據 ASPECT trial head to head trial 的結果，Panitumumab 與 cetuximab 後線的治療效果相當，而副作用方面 panitumumab 組別的病人有較高的低血鎂風險；而 cetuximab 有較高的輸注反應風險。

常見適應症 (藥物於 2009 年 FDA 允許上市)

- 用於治療RAS基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病患，與FOLFOX或FOLFIRI併用做為第一線療法。
- 在接受含有fluoropyrimidine、oxaliplatin與irinotecan之化學療法治療失敗後，做為單一療法使用。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
In combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer, wild-type RAS.	RCT, phase III trial. (PRIME study) 1183 untreated pts with mCRC, ECOG 0~2. 93% pts with RAS (60% wild type, 40% mutant) Panitumumab+ FOLFOX4 vs FOLFOX4	In the wild-type RAS : mPFS : 9.6 vs 8.0 months (P = .02)* mOS : 23.9 vs 19.7 (P = .072)* In the mutant KRAS : mOS: 15.5 months vs 19.3 months, HR, 1.24; (P = .068). Grade 3/4 skin toxicity: 37% vs 2%; Grade 3/4 diarrhea: 18% vs 9%; Grade 3/4 hypomagnesemia: 7% vs 1%	1. Panitumumab 6.0 mg/kg Q2W + FOLFOX4 Q2W 2. Placebo + FOLFOX4 Q2W
Metastatic colorectal cancer, in progression after prior treatment with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan-containing chemotherapy.	RCT, phase III trial, open-label (ASPECCT trial) 999 pts ECOG \geq 2 with chemotherapy-refractory mCRC. Inclusion criteria:	mOS: 10.4 vs 10.0 months, HR: 0.97 PFS: 4.4 vs 4.1 months. ORR: 19.8% vs 22% Grade 3/4 skin toxicity: 13% vs 10% grade 3/4 diarrhea: 2% vs 2% Grade 3 infusion reaction: 0.5% vs 2% Hypomagnesemia: 7% vs 3%	3. Panitumumab 6 mg/kg Q2W 4. Cetuximab 400 mg/m ² ; then 250 mg/m ² QW

* ADR : adverse drug reaction; CR: complete response; DC : Disease control; ECOG: eastern cooperative oncology group; HR: hazard ratio; FDA: food and drug administration; mOS: median overall survival; mPFS: median progression free survival; mOS : median Survival; RCT : randomized controlled trial; ORR: objective response rate

作用機轉

- 標靶藥物。腫瘤細胞表面常有表皮生長因子受體的過度表現，這就像一種特別的印記(抗原)。Panitumumab 單株抗體會自動找尋標定的印記(抗原)，然後選擇性結合到表皮生長因子受體上，進而抑制表皮生長因子所調控的細胞生長，及誘導細胞凋亡。在大腸直腸癌，若腫瘤細胞的表皮生長因子受體在訊息傳遞過程中有KRAS 基因的突變，通常不建議使用Panitumumab，因為療效不佳。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險(10%-30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：低

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：肺栓塞(1%)。
2. 中樞神經系統：疲勞(26%)。
3. 胃腸道消化系統：噁心(23%；3/4級：<1%)、腹瀉(21%；3/4級：2%)、嘔吐(19%；3/4級：3%)、粘膜腫脹(發炎：7%)、口腔炎(7%)、口乾(5%)藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
4. 肝臟系統：通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。
5. 內分泌與代謝系統：脫水(3%)、低鎂血症(3/4級：7%)
6. 視覺系統：眼毒性(16%)、睫毛異常生長(6%)、結膜炎(5%)
7. 呼吸系統：咳嗽(15%)、呼吸困難(18%)、鼻出血(4%)，間質性肺病(1%)若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
8. 皮膚系統：尋常痤瘡(14%)、痤瘡樣皮疹(57%)、皮膚紅斑(66%)、剝脫性皮炎(18%)、甲溝炎(25%)、瘙癢(58%)、皮膚裂開(20%)、皮疹(22%)，皮膚毒性(90%；嚴重的皮膚反應：15%)。皮膚潰瘍(6%)、脫屑(9%)、指甲疾病(10%)、丘疹(2%)、膿皰疹(4%)、乾皮病(10%)。

9. 其他：發燒（17%）、輸液相關反應（3%至4%；嚴重輸液反應：≤1%）

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 常用劑量：IV 輸注 6 mg/kg every 14 days
- 腎功能不全者劑量調整：不需劑量調整
- 肝功能不全劑量調整：不需劑量調整
- 副作用劑量調整(依照治療當日情況調整)

副作用	程度	處理方式
輸注反應	1-2 級	■ 降低 50% 輸注速率
	3-4 級	■ 停止輸注
皮膚毒性	第一次出現，3 級	■ 暫停 panitumumab 1~2 個 doses。 ■ 如果有改善至 grade 0~2，則使用正常劑量。 若無改善，則永久停藥
	第二次出現，3 級	■ 暫停 panitumumab 1~2 個 doses。 ■ 如果有改善至 grade 0~2，則使用 80% 劑量。 若無改善，則永久停藥
	第三次出現，3 級	■ 暫停 panitumumab 1~2 個 doses。 ■ 如果有改善至 grade 0~2，則使用 60% 劑量。 若無改善，則永久停藥
	第四次出現，3 級	■ 永久停藥
	4 級一旦發生	■ 永久停藥
低血鈣、低血鎂或低血鉀		■ 密集監測並持續靜脈補充離子。
間質性肺炎或肺纖維化，合併急遽惡化的症狀		■ 永久停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 輸注反應 (infusion reaction)：症狀包括快速發作的呼吸道阻塞 (支氣管痙攣、喘鳴、聲音嘶啞)、低血壓、意識喪失、休克、心肌梗塞和/或心臟驟停。曾發生過敏反應的病人，風險可能會增加。就算使用了預防性抗組織胺藥，大約 90% 的輸液反應仍可能在第一次輸液後數小時內發生。
- 皮膚毒性：Panitumumab 可能引起皮膚毒性，症狀包括痤瘡樣皮疹、皮膚乾燥和裂隙、甲溝炎、感染性後遺症 (例如，金黃色葡萄球菌敗血症、膿腫形成、蜂窩組織炎、臉緣炎、結膜炎、角膜炎/潰瘍性角膜炎和視力下降) 和多毛症。
- 電解質異常：panitumumab 可能造成嚴重的低血鎂、低血鈣或低血鉀，且在治療結束後持續長達 8 週。低血鎂的原因與 panitumumab 抑制腎小管中 EGFR-TRPM signaling 有關，會使鎂離子的再吸收減少。
- 眼部毒性：panitumumab 可能造成罕見的角膜炎、潰瘍性角膜炎和角膜穿孔。

藥物交互作用

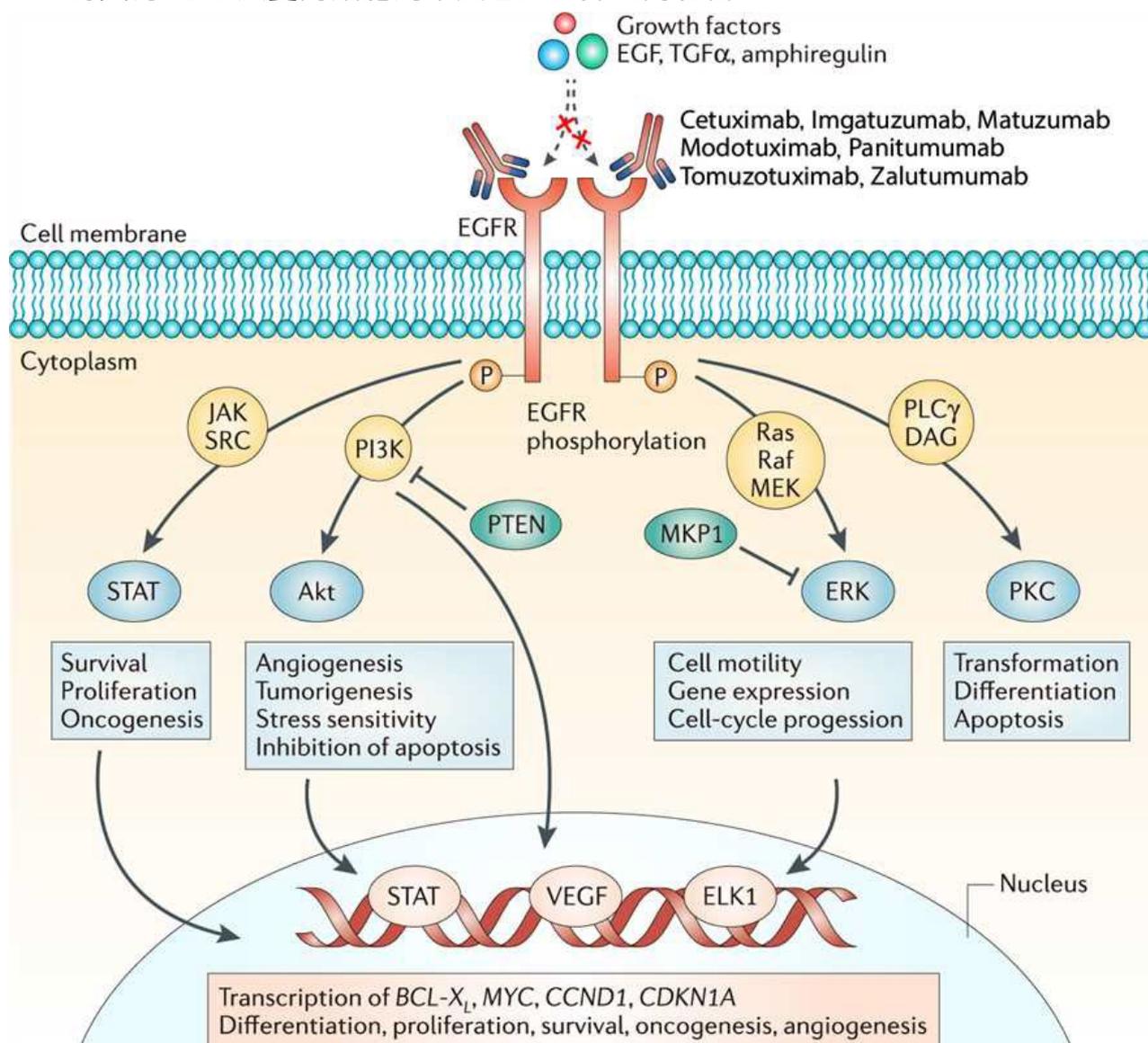
- 與致光敏感性藥品 (如：aminolevulinic acid、methoxsalen、porfimer、verteporfin) 並用，可能會增加皮膚對光之敏感性。

臨床監測項目

- 大腸直腸癌病人腫瘤組織的 EGFR 表達、BRAF V600E 和 KRAS 基因型。
- 監測血清鎂、鈣和鉀（治療期間每週一次、和治療完成後，至少 8 週）。
- 評估妊娠狀態（在可能懷孕的患者開始治療之前）。
- 輸注期間監測生命體徵並在輸注後至少觀察 1 小時（監測超過 1 小時，直至出現反應消失）。
- 監測皮膚毒性（包括感染併發症的發展）和肺毒性的症狀。
- 有 galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) 半乳糖- α -1,3-半乳糖 (α -gal) IgE 抗體的病人發生過敏反應的風險可能會增加；考慮在治療前檢測 α -gal IgE 抗體（儘管仍可能發生嚴重的輸液反應，結果為陰性）。
- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉 [4]

- Panitumumab是一種重組人 IgG2 單株抗體，可特異性結合表皮生長因子受體（EGFR、HER1、c-ErbB-1）並競爭性抑制表皮生長因子（EGF）與其他配體的結合。與 EGFR 結合可阻斷細胞內酪氨酸激酶的磷酸化和活化，從而抑制細胞存活、生長、增殖和轉化。EGFR信號轉導會活化野生型KRAS和NRAS；但對具有 RAS 突變的細胞則不受 EGFR 抑制的影響。



藥師小叮嚀

1. 皮膚症狀：多數病人可能發生，包括皮疹、搔癢、紅斑、痤瘡，平時須注意(1) 防曬方面可塗抹防曬乳及戴帽子以減少陽光曝曬預防惡化。(2) 保濕方面須定期塗抹保濕乳液。
2. 指甲症狀：此藥有可能造成指甲兩側的甲溝發炎，須定期修剪指甲齊平向前，若有側長可利用剝刀將其磨平。
3. 低血鎂、低血鉀、低血鈣的發生時間從治療後數天至數月都有可能，請適時監測。且定期追蹤至治療完成後的8週。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後2個月內應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥2個月後才可進行哺乳。
6. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：
 - 過敏：蕁疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - 液體和電解質問題：如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐
 - 異常出血、瘀青。
 - 嚴重皮膚反應，如紅或腫、起泡或脫皮的皮膚，眼睛發紅或發炎；或口腔、喉嚨、鼻子、眼睛或生殖器出現潰瘍。
7. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。如果有感到自己心跳異常時，請盡速就醫。
8. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
9. 臨床監測項目: 血中鈣離子、鎂離子、鉀離子、皮膚症狀、眼部症狀及腸胃道症狀。

References:

1. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-1034.
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346–1355.
3. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomized, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15 (6):569–579.
4. Creative biolabs. Panitumumab overview. available at <https://www.creativebiolabs.net/panitumumab-overview.htm>.