

TECENTRIQ®

癌自禦

Atezolizumab

1200mg/20ml/via

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

適應症	試驗結果	時機	用法	劑量
Non-small cell lung cancer, metastatic (局部晚期或轉移性非小細胞肺癌) 2017 FDA	Atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel (ACP), bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel (BCP) Median overall survival : ABCP group vs BCP group (19.2 months vs. 14.7 months ; P=0.02) NEJM 2018; 378:2288-2301	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。	Add on	1,200 mg once every 3 weeks
Urothelial carcinoma, locally advanced or metastatic(局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌) 2017 FDA	Duration of response (DoR): 2.1+ to 13.8+ months. ORR : 14.8% . The most common ADR (≥20%) : fatigue, decreased appetite, nausea, urinary tract infection, pyrexia, and constipation. Infection and immune-related ADR : pneumonitis, hepatitis,	following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.	single-arm trial in 310 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	1,200 mg once every 3 weeks

	colitis, endocrine disorders, and rashes. The oncologist.2017-0087. Epub 2017 Apr 19.			
(轉移性三陰性乳癌) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer : NEJM 2018; 379:2108-2121	Atezolizumab plus nab-paclitaxel vs placebo plus nab-paclitaxel PD-L1–positive tumors : the median overall survival was 25.0 months vs 15.5 months, ADR : discontinuation any agent 15.9% vs 8.2%	untreated metastatic triple-negative breast cancer	Add on	

作用機轉

Anti-PD-L1 monoclonal antibody Atezolizumab 是免疫檢查點抑制劑，屬於人類 IgG1 單株抗體。此種藥品會與腫瘤上的 PD-L1 蛋白結合，使 PD-1 和 B7-1 不能與腫瘤上 PD-L1 結合。PD-L1 是一種腫瘤細胞上的免疫檢查蛋白；此蛋白可調降 T 細胞攻擊腫瘤的能力。如果抑制這些 PD-L1 的蛋白就可以保留 T 淋巴球攻擊腫瘤的功能。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐性 (10%-30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (非小細胞癌：67%;非小細胞癌和上泌尿道上皮癌，3/4 級：3%至 8%)，淋巴細胞減少症 (非小細胞癌：49%; NSCLC 和上泌尿道上皮癌，3/4 級：9%至 14%)

注意事項及常見副作用

- 心血管系統：周邊水腫 (18%)
- 中樞神經系統：疲勞 (52%)(Grade 3-4:≥ 2%)，失眠(NSCLC:14%)
- 皮膚：瘙癢 (尿道上皮癌：13%至 18%)，皮疹 (12%至 17%)
- 內分泌和新陳代謝：低白蛋白血症 (非小細胞癌：48%;尿道上皮癌，3/4 級：1%)，低血鎂症 (非小細胞癌：26%)，低鈉血症 (非小細胞癌：42%;尿道上皮癌 :3/4 級：10%至 15%)，低磷血症 (非小細胞肺癌：27%;尿道上皮癌，3/4 級：4%) 內分泌和代謝：高血糖 (尿道上皮癌；3/4 級：5%至 10%)，高鉀血症 (尿道上皮癌，3/4 級：3%)，高血鎂症 (尿道上皮癌，3/4 級：3%)，甲狀腺功能亢進 (2%；可能是免疫引起)，甲狀腺功能低下 (5%；可能是免疫引起)
- 腸胃道系統：腹痛 (尿道上皮癌：15%至 17%)，結腸炎 (≤24%；包括免疫引起)，便秘 (15%至 21%)，食慾下降 (23%至 26%)，腹瀉 (≤24%)，噁心 (18%至 25%)，嘔吐 (尿道上皮癌：16%至 17%)
- 泌尿系統：血尿 (尿道上皮癌：14%)，尿路感染 (尿道上皮癌：17%至 22%)
- 肝臟：血清丙氨酸轉氨酶升高 AST (非小細胞肺癌：27%;尿道上皮癌，3/4 級：2%至 4%)，血清鹼性磷酸酶升高 (ALK) (非小細胞癌：39%;尿道上皮癌，3/4 級：4%至 7%)，血清天冬氨酸轉氨酶(AST)升高 (非小細胞肺癌：31%；尿道上皮癌，3/4 級：2%至 4%) 肝炎 9%；包括免疫引起)，高膽紅素血症 (尿路上皮癌，3/4 級：3%)
- 免疫系統：(非小細胞肺癌：30%;尿道上皮癌：42% 產生藥物抗體；臨床上對於藥物動力學、安全性或藥效沒有顯著影響)
- 感染風險：感染 (42%) 神經肌肉和骨骼系統：關節痛 (12%至 14%)，疲倦 (≤52%)，背痛 (≤18%)，肌痛 (非小細胞癌：≤20%)，頸部疼痛 (尿道上皮癌：≤18%)
- 腎臟：血清肌酐酸升高 (非小細胞癌：23%；尿道上皮癌，3/4 級：3%至 5%)
- 呼吸系統：肺炎 (非小細胞 3/4 級：4%；也發生於尿道上皮癌)，肺炎 (3%；包括免疫引起)

- 其他：發燒 (21%)、與輸液有關的反應 (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

- 給藥方式：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。
- 肝功能和腎功能不全者：不需要調整劑量
- 毒性及藥物調整：當副作用產生的時候並不建議調降劑量，應該停止治療。當副作用毒性回到 grade 0 或 1 時，可考慮回復治療。

➤ 副作用劑量調整

不良反應	嚴重度	治療調整
肺炎	Grade 2	暫停 Atezolizumab 在 12 周內，不良反應可以回復到 Grade 0 或 1 的程度即可恢復 Atezolizumab 治療，同時 prednisolone ≤ 10 mg/day (或等同的類固醇)
	Grade 3 or 4	永久停止 Atezolizumab
肝炎	Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN] 或 blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN)	暫停 Atezolizumab 在 12 周內，不良反應可以回復到 Grade 0 或 1 的程度即可恢復 Atezolizumab 治療，而且 ≤ 10 mg/day prednisolone 或相等量的類固醇
	Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN 或 blood bilirubin > 3 x ULN)	永久停止 Atezolizumab
結腸炎	Grade 2 or 3 腹瀉 (一天大於四次腹瀉) 或 結腸炎症狀	暫停 Atezolizumab 在 12 周內，不良反應可以回復到 Grade 0 或 1 的程度即可恢復 Atezolizumab 治療，而且 ≤ 10 mg/day prednisolone 或相等量的類固醇
	Grade 4 腹瀉或結腸炎 (危及生命；需要緊急治療)	永久停止 Atezolizumab
甲狀腺機能低下或亢進	有症狀的	暫停 Atezolizumab
		甲狀腺機能低下
		給予甲狀腺補充療法後，當甲狀腺機能低下的症狀控制且 TSH 也有下降，可考慮恢復藥物治療

		甲狀腺機能亢進
		給予抗甲狀腺藥物後，甲狀腺機能有改善時可以考慮恢復藥物治療
腎上腺功能不足	有臨床症狀的	暫停 Atezolizumab
		在 12 周內，符合以下三點可考慮恢復 Atezolizumab 治療
		1. 不良反應恢復到 Grade 0 或 1
		2. Prednisone \leq 10 mg/day 或等量類固醇
		3. 病人對替代療法的反應到了穩定狀態
腦下垂體炎	Grade 2 或 3	暫停 Atezolizumab
		在 12 周內，符合以下三點可考慮恢復 Atezolizumab 治療
		1. 不良反應恢復到 Grade 0 或 1
	2. Prednisone \leq 10 mg/day 或等量類固醇	
	Grade 4	永久停止 Atezolizumab
Type 1 糖尿病	已發生 1 型糖尿病（可能與糖尿病性酮症酸中毒有關），包括 3 級事件。可能需要胰島素治療。根據嚴重程度，停藥或永久終止停用 Atezolizumab。長期胰島素治療可能是必要的。	暫停 Atezolizumab
		當血糖控制穩當時可考慮恢復 Atezolizumab
注射相關反應	Grade 1 或 2	降低輸注速率或終止輸注。
		當症狀緩解時可以恢復 Atezolizumab 治療

	Grade 3 或 4	永久停止 Atezolizumab
皮膚紅疹	Grade 3	暫停 Atezolizumab 當紅疹症狀解除，且 ≤ 10 mg/day prednisolone 或相等量的類固醇時，可以考慮恢復 Atezolizumab 治療
	Grade 4	永久停止 Atezolizumab
重症肌無力症, Guillain-Barré syndrome, 腦膜炎	所有等級	永久停止 Atezolizumab
胰臟炎	Grade 3 or 4	暫停 Atezolizumab
	serum amylase levels increased ($> 2 \times$ ULN) serum lipase levels increased ($> 2 \times$ ULN) Grade 2 or 3 pancreatitis	當 12 周內符合下列狀況可考慮恢復 Atezolizumab 治療
		1. amylase 和 lipase 濃度恢復到 grade 0 或 Grade 1
		2. 若有胰臟炎，其症狀解除時
	3. ≤ 10 mg/day prednisolone 或相等量的類固醇	
	Grade 4 或任何等級的復發性胰臟炎	永久停止 Atezolizumab
眼毒性		葡萄膜炎，虹膜炎和其他眼部炎症不良事件已有報導。某些情況可能與視網膜剝離有關。可能會發生不同等級的視力障礙（包括失明）。如果葡萄膜炎與其他免疫導致不良反應同時發生，則考慮 Vogt-Koyanagi-Harada 樣症候群，這可能需要全身性皮類固醇來降低永久性視力喪失的風險。

造血幹細胞移植		在接受抗 PD-L1 / PD-1 單株抗體治療之前或之後接受異基因造血幹細胞移植 (HSCT) 的病人，可能會發生致命和其他嚴重的併發症。移植相關的併發症可能包括超急性移植物抗宿主病 (GVHD)，急性或慢性排斥 (GVHD)，肝靜脈閉塞性疾病 (也稱為竇性阻塞綜合症) 以及需要類固醇的發熱症狀 (無確定傳染病的病因)。儘管在 atezolizumab 和 HSCT 之間進行了介入治療，但仍可能發生這些併發症。及時處理與移植相關的併發症的早期徵兆/症狀。在異體造血幹細胞移植之前或之後，需評估使用抗 PD-L1 / PD-1 單克隆抗體治療的風險/益處。
---------	--	--

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 施打 Atezolizumab 前，為避免潛在影響 Atezolizumab 的療效，應避免系統性的類固醇或是免疫抑制劑。
- 不良反應 (免疫所致)：PD-1 / PD-L1 阻斷劑 (包括 atezolizumab) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。
- 嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Atezolizumab 安全使用是必要的。如果懷疑發

生了免疫導致的反應，請進行適當的檢查以排除其他原因（包括感染）。立即對免疫導致的不良反應進行處置，並酌情諮詢其他專科醫生。根據嚴重程度，停藥或永久終止用藥。通常需要中斷治療，投與全身性類固醇治療（1 至 2 mg prednisolone / kg），直至改善至≤1 級以下。可以開始進行類固醇逐漸減量至少 1 個月。如果類固醇效果不佳，可考慮使用其他類免疫抑制劑。

- 心血管毒性：Atezolizumab 有報導了心肌炎（病例報告）；可能與作用機轉有關引起免疫導致。可能需要中斷治療、停藥、使用全身性類固醇治療和/或其他免疫抑制治療（ASCO [Brahmer 2018]；Perez 2017）。同時也有心包炎和血管炎的報導。

藥物交互作用

- 皮質類固醇（全身性）：可能會降低免疫檢查點抑制劑的治療效果。
- 管理：在開始免疫檢查點抑制劑治療期間，每天 prednisone 相當的劑量為 10 mg 或更多時，應認真考慮皮質類固醇的需求是否要調整。
- 治療免疫相關不良事件，仍建議使用皮質類固醇激素。

臨床監測項目

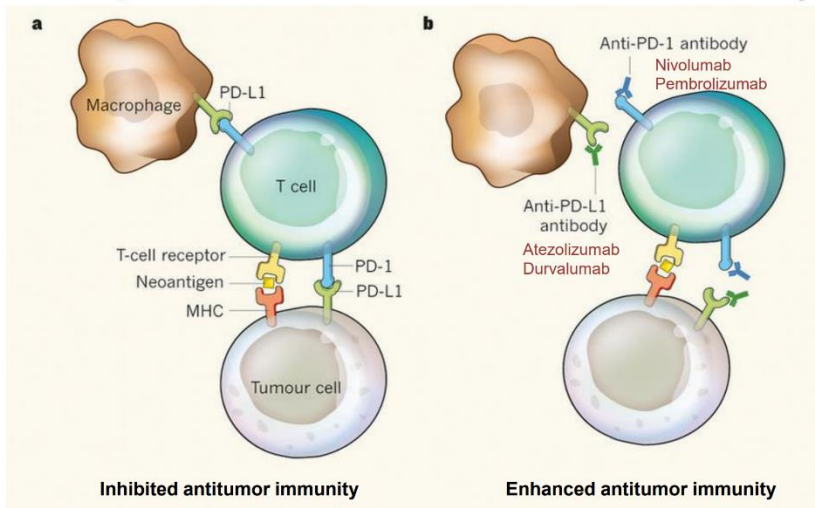
- 對於局部晚期或轉移性尿道上皮癌或局部晚期或轉移性三陰性乳腺癌，會根據腫瘤浸潤免疫細胞上編程的死亡配體 1（PD-L1）表達來選擇適合 atezolizumab 治療的病人。對於轉移性 NSCLC 的一線治療（作為單一藥物），請根據腫瘤細胞或腫瘤浸潤性免疫細胞上 PD-L1 的表達來選擇適合 atezolizumab 治療的病人。對於無法切除或轉移的黑色素瘤，應根據有 BRAF V600 突變來選擇接受 atezolizumab 治療的病人。
- 監測 LFT（AST，ALT 和膽紅素；給藥前基準和定期治療期間），血清肌酐（給藥前基準線時和治療期間定期）、甲狀腺功能（在治療前和治療期間）、監測血糖（血糖過高）。評估妊娠狀況（在有生殖潛力的女性中開始治療之

前)。密切監視免疫介導的不良反應的體徵/症狀，包括結腸炎、腹瀉、內分泌病（腎上腺功能不全、糖尿病、垂體炎、甲狀腺疾病）、肝炎、心血管毒性（心肌炎、心包炎、心律不整、心功能不全，心臟衰竭和血管炎）、肌炎、肺炎，皮膚毒性和眼毒性。監測輸注相關反應的症狀。如果接受/接受造血幹細胞移植，則應密切監測移植相關的排斥的早期症狀。

- 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

Checkpoint Blockade Activates Antitumor Immunity



MHC, major histocompatibility complex

Wolchock JD, et al. *Nature*. 2014;515(7528):496-498. Chen DS, Mellman I. *Nature*. 2017;18;541(7637):321-330

Table 1. FDA-Approved ICIs

ICI	Target	FDA Approval Year	Types of Cancers With FDA Approval for Treatment
Ipilimumab	CTLA-4	2011	Melanoma, renal cell carcinoma, colorectal cancer
Nivolumab	PD-1	2014	Melanoma, non-small-cell lung cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin lymphoma, head and neck squamous cell cancer, urothelial carcinoma, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma
Pembrolizumab	PD-1	2014	Melanoma, non-small-cell lung cancer, small-cell lung cancer, head and neck squamous cell cancer, Hodgkin lymphoma, large B-cell lymphoma, urothelial carcinoma, colorectal cancer, gastric cancer, esophageal cancer, cervical cancer, hepatocellular carcinoma, Merkel cell carcinoma, renal cell carcinoma
Cemiplimab	PD-1	2018	Cutaneous squamous cell carcinoma
Avelumab	PD-L1	2017	Merkel cell carcinoma
Atezolizumab	PD-L1	2016	Urothelial carcinoma, non-small-cell lung cancer
Durvalumab	PD-L1	2017	Urothelial carcinoma

CTLA-4 indicates cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; FDA, US Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD-1, programmed cell death receptor 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

藥師小叮嚀

1. PD-1 / PD-L1 阻斷劑 (包括 atezolizumab) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Atezolizumab 安全使用是必要的。在接受 Atezolizumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。
2. 有自體免疫疾病(一種自己的免疫系統會攻擊自己的細胞)
3. 曾發生過癌症且有腦轉移、曾有過肺部發炎、有慢性肝炎，如：A 型肝炎或 B 型肝炎
4. 有免疫不全症候群 (AIDS)
5. 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
6. 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
7. 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物專業版內的臨床監測與專業處理內免疫檢查點抑制劑自我評估)
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 6 個月期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
10. 臨床監測: 肝功能、甲狀腺。