

PADCEV®

Enfortumab vedotin-ejfv

20 mg, 30 mg / vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (於 2019 年 12 月 FDA 允許上市)

➤ 局部晚期或轉移性泌尿上皮癌。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Urothelial cancer, locally advanced or metastatic: IV	global, open-label, phase 3 trial Enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had previously received platinum-containing chemotherapy and had had disease progression during or after treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor. enfortumab vedotin (n=301) vs. chemotherapy (n=307) Ref: <i>NEJM</i> 2021; 384:1125-1135	Efficacy ORR: 40.6% vs. 17.9% CR: 4.9% vs. 2.7% PR: 35.7% vs. 55.8% mDR: 7.39 vs. 8.11 months mPFS: 5.55 vs. 3.71 months (P<0.001) mOS: 12.88 vs. 8.97 months (HR 0.7; [95%CI] 0.56-0.89; P=0.001) Safety ADR of any grade: 93.9% vs. 91.8% Grade 3/4: 51.4% vs. 49.8% Commonly grade 3/4 AE: Maculopapular rash (7.4% vs.0%) Fatigue (6.4% vs.4.5%) Decreased neutrophil count (6.1% vs.13.4%)	1.25 mg/kg (最大劑量: 125mg)應在 28 天週期內的第 1、8 和 15 天，分別靜脈輸注 30 分鐘以上，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

Abbreviations: ORR, objective response rate; CR, complete response; PR, partial response; mDR, median duration of response; mPFS, median progression free survival; mOS, median overall survival.

作用機轉

抗體藥物複合體。Nectin-4 是一種大量表現在泌尿上皮癌細胞表面的腫瘤相關抗原，此藥物會辨識癌細胞表面的 Nectin-4 抗原並與之結合，結合在癌細胞表面的藥品接著會被癌細胞吞入細胞內，被吞入的 Enfortumab vedotin-ejfv 其攜帶的抗癌藥 Monomethyl auristatin E (MMAE)會從單株抗體上釋放出來，MMAE 會干擾癌細胞細胞骨架 (抑制有絲分裂) 的運作，導致癌細胞的死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐性 (有 13-18% 的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球低下 (14-27% ; 3/4級：5-12%)、貧血 (20-38% ; 3/4級：6-11%)、出血 (17% ; 3/4級：3%)、淋巴細胞減少症 (32-43% ; 3/4級：10-15%)、嗜中性球低下合併發燒 (4%)。

注意事項及常見副作用

1. 皮膚系統：落髮 (47-53%)、斑丘疹 (23%)、搔癢 (26-35%)、皮疹 (52-66%)、乾皮 (17-26%)、蜂窩性組織炎 (5%)、史蒂芬強生症候群 (<1%)、毒性表皮溶解症 (<1%)
2. 代謝及內分泌系統：血磷降低 (25-39%)、血鉀降低 (16-19%)、高血糖 (10-16%)、體重減輕 (16-35%)、血鈉降低 (7-8%)、血鉀升高 (8%)、尿酸升高 (7-9%)、糖尿病酮酸中毒 (<1%)
3. 胃腸系統：噁心 (30-45%)、腹瀉 (35-42% ; 嚴重腹瀉：4-5%)、嘔吐 (13-18%)、食慾下降 (40-52%)、腹痛 (20%)、便秘 (28%)、味覺改變 (26-42%)、血清脂肪酶升高 (11-18%)
4. 肝臟系統：AST升高 (12%)、ALT升高 (9-10%)。停藥後可恢復。
5. 泌尿生殖系統：泌尿道感染 (17%)
6. 免疫系統：產生抗體 (3%)，表示藥物會無效。

7. 肌肉骨骼系統：肌肉骨骼疼痛 (25%)、虛弱 (7%)。Acetaminophen 可以緩解肌肉或骨頭不適。
8. 中樞神經系統：末梢神經病變 (50-58%；3/4級：4-8%；包含步態困難及感覺遲鈍)、末梢感覺神經病變 (39%)、疲倦 (48-56%)、末梢運動神經病變 (6%)。如有以上症狀，請告知醫師。
9. 眼部系統：視力模糊 (13%)、乾眼症 (24-40%)、眼部毒性 (40%)
10. 腎臟系統：肌酸酐(Creatinine)升高 (18-23%)、急性腎損傷 (3-7%)
11. 呼吸系統：呼吸困難 (3%)、肺炎 (5%)
12. 其它系統：發燒 (22%)、帶狀皰疹感染 (3%)、敗血症 (3-5%)

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

- 對於體重 ≥ 100 kg 的病人，最大劑量為 125 mg
- 腎功能不全者劑量調整：不需要調整劑量
- 肝功能不全者量調整：
 - 輕度肝功能不良 (總膽紅素為 1~1.5 倍正常值上限且不論 AST 值，或總膽紅素 $\leq$ 正常值上限且 AST $>$ ULN)：不需要調整劑量
 - 中至重度肝功能不良 (總膽紅素 $>$ 1.5 倍正常值上限且不論 AST 值)：避免使用 (尚未有研究)
- 毒性調整：

依據副作用調整	
劑量減量時程	劑量
起始劑量	1.25 mg/kg，最高 125 mg
第一次調降劑量	1 mg/kg，最高 100 mg
第二次調降劑量	0.75 mg/kg，最高 75 mg
第三次調降劑量	0.5 mg/kg，最高 50 mg

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：包括降低血紅素，淋巴細胞減少，嗜中性白血球低下可能常發生。根據血液學毒性的嚴重程度和類型，可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。在每次給藥之前，均須監測病人的血液常規檢查數據。

副作用	處理
■ Grade 3 或 Grade 2 血小板減少症 ■ (Grade 3: platelets $25,000/\text{mm}^3$ to $<50,000/\text{mm}^3$; ■ Grade 2: platelets $50,000/\text{mm}^3$ to $75,000/\text{mm}^3$) :	停藥，直到血小板恢復 $\leq$ grade 1 (platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$), 再使用相同劑量。
Grade 4 : 血小板減少症 (platelets $<25,000/\text{mm}^3$) :	停藥直到血小板恢復 $\leq$ grade 1 (platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$), 再重新治療並調降一級劑量，或考慮永久停止治療。

- 高血糖症 (Hyperglycemia)：部分接受 Enfortumab vedotin 治療的病人出現了高血糖症，包括糖尿病酮酸中毒 (DKA) 和死亡的病例（無論先前是否患有糖尿病）。在身體質量指數 (BMI) 和基礎值 HbA1c 相對較高的病人中，3-4 級高血糖症的出現人數持續增加。在臨床試驗中，8% 的病人出現了 3-4 級高血糖症，但基礎值 HbA1c $\geq 8\%$ 的病人被排除在試驗外，應密切監測患有糖尿病或高血糖症，或有此風險的病人的血糖數值。

副作用	處理
血糖 $>250 \text{ mg/dL}$	暫停用藥，直至高血糖狀況改善至 $\leq 250 \text{ mg/dL}$ ，再使用相同劑量。可能會需要使用胰島素。

- 末梢神經病變 (Peripheral neuropathy)：在臨床試驗中，近一半接受 enfortumab vedotin 治療的病人發生末梢神經病變，主要是末梢感覺神經病變、末梢運動神經病變和虛弱。末梢神經病變通常是等級較低和可控制的，儘管在一小部分病人 (2%) 中報導了 Grade 3 的毒性。根據嚴重程度，可能需要

中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。試驗中，近五分之一的末梢神經病變病人完全改善，大約四分之一的病人部分改善。

副作用	處理
Grade 2：工具性日常生活活動能力受到限制。(例如:煮飯、洗衣服、打掃)	暫停用藥，直到降至 $\leq$ Grade1，再恢復使用相同劑量 (如果是首次出現的話)。如果不是首次出現，請暫停用藥，直到降至 $\leq$ Grade1，再重新治療並調降一級劑量。
Grade $\geq$ 3：無法從事工具性日常生活活動。	永久停藥。

- 皮膚毒性 (Dermatologic toxicity)：皮膚反應和皮疹在治療中很常見，尤其是斑丘疹和瘙癢。其他反應包括脫皮、皮膚光敏性和水泡疹。臨床試驗中，多達 10% 的接受治療的患者發生嚴重的皮膚反應(Grade 3&4)，包括對稱性藥物相關的摩擦性皮膚炎和彎曲處皮疹、疱疹皮膚炎、脫皮性皮膚炎和手足症候群。Steven-Johnson Syndrome (SJS) 和毒性表皮溶解症的致命病例已被報導。出現皮膚毒性通常需要中斷治療、減少劑量和/或停藥。試驗中，在出現皮疹的患者中，近三分之二完全改善，約五分之一部分改善。

副作用	處理
根據臨床徵狀考慮外用皮質類固醇和抗組胺藥。	
■ 疑似 Steven-Johnson Syndrome (SJS) 或 ■ 毒性表皮溶解症 (TEN)	立即停藥；諮詢專科醫生以確認診斷。如果不是 SJS/TEN，請參考 3 級皮膚反應。
■ Grade 3： ■ 斑丘疹面積佔體表 $>30\%$ 自我照顧受限	暫停用藥，直到降至 $\leq$ Grade1，再恢復使用相同劑量或考慮調降一級劑量。
■ 確診 Steven-Johnson Syndrome (SJS) 或 ■ 毒性表皮溶解症 (TEN); ■ Grade 4 或 復發型 Grade 3:	永久停藥。

- 肺毒性 (Pulmonary toxicity)：曾通報過肺炎 (包括 Grade 3 及 Grade 4 案例) 的病例。在發生肺部症狀或肺部症狀惡化 (例如：咳嗽、呼吸困難) 的事件中，應迅速地進行診斷評估並適當地治療病人。評估期間以及直到症狀改善的期間，需考慮暫停給藥。

副作用	處理
Grade 2：有症狀 工具操作能力受限。	對於持續性或復發性 Grade 2 肺炎，暫停用藥直到 $\leq$ Grade 1；再考慮調降一級劑量。
Grade ≥ 3 ：有症狀; 需用氧氣，自我照顧受限。	永久停藥。

- 眼部毒性 (Ocular toxicity)：在臨床試驗中，近一半接受 enfortumab vedotin 治療的病人發生眼部疾病 (包括角膜炎、眼瞼炎、視力模糊、角膜輪部幹細胞缺損及乾眼症相關症狀)。應監測患者的眼部病變症狀。

副作用	處理
任何眼部病變症狀	如果眼部症狀出現或未消退，請考慮使用人工淚液進行乾眼預防和眼科評估。如果有臨床徵狀，可以考慮（在眼科檢查後）眼用局部類固醇。對於有症狀的眼部疾病，考慮暫停用藥或減少劑量。

- 輸注部位外滲 (Extravasation)：觀察到一小部分患者 (1.3%) 在接受 enfortumab vedotin 治療後出現續發於藥物外滲的皮膚與軟組織反應，包含 Grade 3 or 4 反應。外滲反應可能會延遲發生。紅斑、腫脹、體溫升高和疼痛的惡化出現在藥物外滲後的 2-7 天內，並在 1 至 4 週內得到緩解。1% 的病人出現續發性蜂窩組織炎、大皰瘡和皮屑剝落。在開始 enfortumab vedotin 之前請確保靜脈管路順暢；在用藥期間要監測可能的滲漏現象。

副作用	處理
外滲現象發生	應停止輸液並監測不良反應。

➤ 其他非血液毒性 (Other nonhematologic toxicity)

副作用	處理
Grade 3：需要醫療介處置。	暫停用藥，直到降至 $\leq$ Grade1，再恢復使用相同劑量或考慮調降一級劑量。
Grade 4：危及生命。	永久停藥。

藥物交互作用

- CYP3A4 Inducers (Strong): May decrease the serum concentration of Enfortumab Vedotin. Specifically, concentrations of the active monomethyl auristatin E (MMAE) component may be decreased. 如果合併使用，監測毒性。
- Inhibitors of CYP3A4 (Strong) and P-glycoprotein: May increase the serum concentration of Enfortumab Vedotin. Specifically, concentrations of the active monomethyl auristatin E (MMAE) component may be increased. 如果合併使用，監測毒性。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

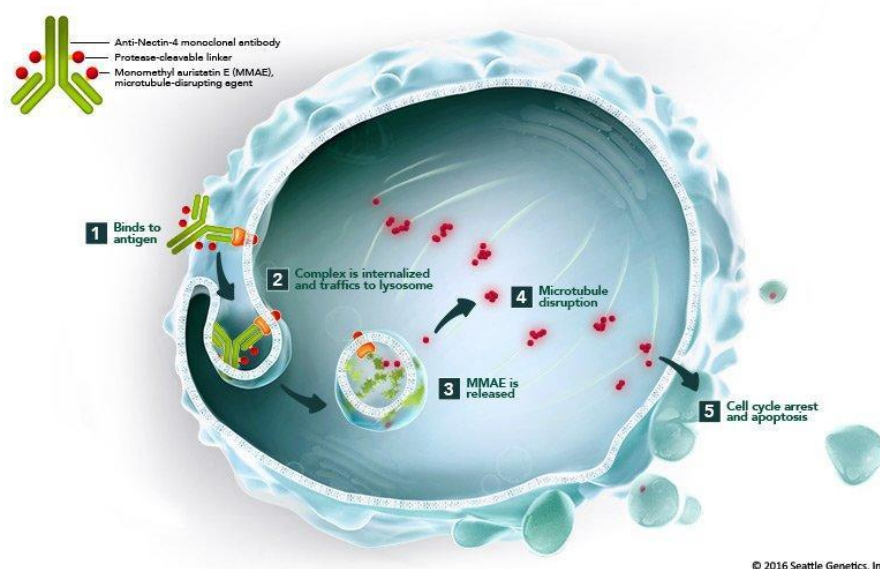
- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監測血糖 (密切監測具糖尿病病史或高血糖症的風險的病人)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 監測肺毒性的徵狀 (例如，缺氧、咳嗽、呼吸困難或間質浸潤)
- 監測輸注反應 (如果發生外滲，監測外滲部位的不良反應)
- 監測有無新發或惡化的神經病變的症狀、眼部疾病和/或皮膚毒性的症狀

機轉

Nectin-4 is a type 1 transmembrane protein and member of a family of related immunoglobulin-like adhesion molecules implicated in cell-cell adhesion. Nectin-facilitated adhesion supports several biologic processes, such as immune modulation, host-pathogen interaction, and immune evasion.¹ Nectin-4 is highly expressed in cancer cells, particularly in urothelial carcinomas, with moderate expression observed in normal human skin.

Enfortumab vedotin is a novel, fully humanized, monoclonal antibody-drug conjugate that delivers a microtubule-disrupting agent, MMAE,

to cells that express Nectin-4. Enfortumab vedotin selectively binds to Nectin-4-expressing cells, initiating internalization of the ADC-Nectin-4 complex and proteolytic cleavage of the conjugated MMAE, disrupting microtubule networks, and resulting in apoptotic death.



Ref: *J Clin Oncol*. 2020 Apr 1;38(10):1041-1049.

藥師小叮嚀

1. 輸注期間如有不舒服，請馬上告知護理人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：2 個月內；男性：4 個月內)，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 3 週後才可進行哺乳。
6. 使用此藥可能會造成血球低下、觀察是否有瘀青、小心感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - (2) 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。
 - (3) 出現與泌尿道感染有關的症狀，如血尿、排尿時灼熱疼痛感、發燒、骨盆疼痛
 - (4) 出現血糖上升的相關症狀，如：易渴、易餓、尿多、昏昏欲睡的感覺、呼吸有水果味，按照醫師指示檢查血糖
 - (5) 周邊神經感覺異常：麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感。
 - (6) 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力、情緒狀態或行為改變
 - (7) 視力改變、眼痛或非常嚴重的眼睛刺激
8. 如有持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
9. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 眼睛乾澀，可以用人工淚液舒緩不適感
 - (2) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
 - (3) 味覺改變
 - (4) 頭痛、骨頭痛、關節痛、背痛、肌肉痛
 - (5) 體重減輕、皮膚乾燥、疲勞
10. 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。
11. 臨床監測項目：全血球計數、血糖、輸注過程、末梢神經病變、眼部疾病和/或皮膚毒性的症狀。