

POLIVY 保癌寧

Polatuzumab Vedotin

140 mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2019 年 FDA 允許上市)

- Polatuzumab vedotin 與 bendamustine 和 MabThera(rituximab)併用，適用於治療成人復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)病人。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Combination with bendamustine and a rituximab product for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, after at least two prior therapies.	Randomized control trial, international, multicenter, open-label, phase 1b/II Polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (Pola-BR) vs bendamustine/rituximab (BR) J Clin Oncol . 2020 Jan 10;38(2):155-165.	Pola-BR (N=40) vs BR(N=40) CR : 40% vs 17.5%, p=0.026 mPFS(Months): 7.5 vs 2.0, HR 0.34, p<0.001 OS(month) : 12.4 vs 4.7, HR 0.42, p=0.002 Common grade 3/4 AE: Neutropenia (46.2% vs 33.3%) , anemia (28.2% vs 17.9%) , thrombocytopenia (41% vs 23.1%)	Polatuzumab vedotin 與 bendamustine 和 MabThera (rituximab) 併用，Polatuzumab vedotin 的建議劑量為 1.8 mg/kg 靜脈輸注 90 分鐘，每 21 天輸注一次，共 6 週期。在每個週期的第 1 天施打 Polatuzumab vedotin、bendamustine 和 MabThera (rituximab) 時，可依任意順序給藥。

* CR : complete response; mPFS: medium progression free survival; OS: overall survival

作用機轉

Polatuzumab vedotin 是 CD79b 為標靶的抗體-藥物複合體，具有抗 B 細胞分裂的活性。由三個部分組成：1) CD79b 專一性 IgG1 單株抗體，其與 CD79b 結合，CD79b 是 B 細胞特異性表面蛋白，為 B 細胞受體的組成之一，亦常表現在成熟的 B 細胞淋巴瘤。2) 小分子 monomethylauristatin E (MMAE) 是抗有絲分裂，且具有干擾微管的特性。3) 可被蛋白分解酶分解的连接子，以共價方式將 MMAE 與抗體連接起來。Polatuzumab vedotin 透過與 CD79b 結合的方式進行內化，之後溶酶體蛋白酶會切斷连接子讓 MMAE 進行胞內傳送。MMAE 會與微小管結合，透過停止細胞分裂週期於 G2/M 期，和誘導凋亡的方式殺死分裂中的細胞。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕致吐風險（低於 10% 的病人會發生嘔吐）。
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球低下（49%，>3 級：42%，第4級：13%至 24%）、血小板低下（49%，3 級：40%，4 級：11%至 16%）、貧血（47%，>3 級：24%）、淋巴球減少（13%，>第3級：13%，第4級：9%）、嗜中性球減少症發燒（11%，>3 級：11%，第4級：4%）、全血球減少（7%）。

注意事項及常見副作用

1. 神經系統：周邊神經病變（40%，第3級：2%）、頭暈（13%）、進行性多發性腦白質病變（Progressive multifocal leukoencephalopathy, <1%）。
2. 胃腸道消化系統：腹瀉（38%）、食慾減少（27%）、輕至低度致吐（18%）、增加血清脂解酶（lipase）濃度、增加血清澱粉酶（amylase）。
3. 內分泌與代謝系統：減少血清鈣濃度（44%）、低血鉀（16%）、體重減輕（16%）、低白蛋白血症（13%）、低血鈣（11%）、低血磷（9%）。
4. 肝臟系統：血清天門冬氨酸轉氨酶（AST）升高（36%）、丙氨酸轉氨酶（ALT）升高（38%）、肝毒性（2%）。
5. 神經肌肉系統：關節痛（7%）
6. 腎臟系統：增加血清肌酸酐（87%）。
7. 免疫系統：抗體生成（3%至 6%）
8. 呼吸系統：肺炎（Pneumonia, 16至 22%）、上呼吸道感染（13%）、肺部發炎

(Pneumonitis, 4%) 。

9. 其他：發燒(9%至33%)、輸注反應 (18%)、敗血症 (7%) 。

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

➤ 在整個 polatuzumab vedotin 治療過程中，給予 Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP)和肺炎病毒預防。如果尚未預防用藥，在 polatuzumab vedotin 輸注前 30 至 60 分鐘給予抗組胺藥和解熱藥。考慮預防性給予白血球生長因子注射，並根據臨床需要進行腫瘤溶解症候群預防。

➤ 腎功能調整

- 肌酸酐清除率(CrCl) ≥ 30 mL/minute：不需要調整劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl) < 30 mL/minute、末期腎臟病：仿單無建議劑量，請小心使用(use with caution)

➤ 肝功能不全

- 輕度 (AST or ALT > 1 至 2.5 倍正常值上限或 total bilirubin > 1 至 1.5 倍正常值上限)：不需要調整劑量。
- 中度到嚴重 (AST or ALT > 2.5 倍正常值上限或 total bilirubin > 1.5 倍正常值上限)：避免使用，monomethylauristatin E 於中度到嚴重肝功能不全者可能增加體內暴露量，有可能導致不良反應風險增加。

➤ 依據副作用調整：若病人出現輸注相關反應，則應減緩或中斷 Polatuzumab vedotin 的輸注速率。若病人出現危及生命的反應，應立即終止並永久停用 Polatuzumab vedotin。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓抑制

- 接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人最早於第一個治療週期就曾被通報嚴重且重度的嗜中性白血球減少症與發熱性嗜中性白血球減少症。
- 應考慮給予預防性的 G-CSF。Polatuzumab vedotin 也可能引起第 3 或第 4 級的血小板減少症或貧血。

Polatuzumab vedotin 治療可能會引起嚴重或重度的骨髓抑制，包括嗜中性白血球減少症、血小板減少症和貧血。

- 在接受 Polatuzumab vedotin 搭配 bendamustine 和 MabThera (rituximab) 治療的病人中(n=45)，有 42% 接受 G-CSF 作為預防用藥。血球降低是停止治療的最常見原因(佔所有停止治療病人的 18%)。
- 每劑 Polatuzumab vedotin 給藥前都應監測全血球計數。當病人出現第 3 或第 4 級嗜中性白血球減少症與血小板減少症時，應考慮更頻繁的實驗室監測和/或延後給予或停用 Polatuzumab vedotin。

任一週期第 1 天 副作用	處理 *a
3 至 4 級嗜中性 白血球減少症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫緩所有治療直到絕對嗜中性白血球計數(ANC)恢復至 >1,000/μL。 若 ANC 在第 7 天或 7 天內恢復至 >1,000/μL，則恢復所有治療且不需要額外調降劑量。 ■ 若 ANC 在第 7 天後才恢復至 >1,000/μL： 繼續所有治療，且 bendamustine 劑量從 90 mg/m² 調降至 70 mg/m² 或從 70 mg/m² 調降至 50 mg/m² ■ 若 bendamustine 劑量已調降至 50 mg/m²，則停止所有治療
3 至 4 級血小板 減少症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫緩所有治療直到血小板恢復至 >75,000/μL 為止。 ■ 若血小板在第 7 天前或第 7 天恢復至 >75,000/μL，則在劑量不作任何額外調降的情況下恢復所有治療。 若血小板在第 7 天後恢復至 >75,000/μL：繼續所有治療，且 bendamustine 劑量從 90 mg/m² 調降至 70 mg/m² 或從 70

	<p>mg/m² 調降至 50 mg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 若 bendamustine 劑量已調降至 50 mg/m²，則停止所有治療
--	---

a 若主要的原因來自於淋巴瘤，則 bendamustine 的劑量不一定需要調降。

➤ 周邊神經病變

- 接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人最早於第一個治療週期就曾被通報周邊神經病變，而且風險隨接受後續劑量而增加。先前已有周邊神經病變的病人可能發生症狀惡化。
- GO29365 臨床試驗中，接受 Polatuzumab vedotin 治療的 173 例中有 40% 的病人通報了新出現的或惡化的周邊神經病變，發生時間的中位數為開始治療後 2.1 個月。第 1 級周邊神經病變的病人約佔 26%，第 2 級佔 12%，第 3 級佔 2.3%。有 2.9% 的病人因周邊神經病變之故，Polatuzumab vedotin 劑量調降，1.2% 的病人延遲給藥，2.9% 的病人永久停藥。在中位數為 1 個月後，有 65% 的病人通報周邊神經病變有改善或緩解，而 48% 的病人通報症狀完全緩解。
- 因接受 Polatuzumab vedotin 治療而通報的周邊神經病變以周邊感覺神經病變為主；不過周邊運動與感覺動作神經病變也有被通報過。應監測病人的周邊神經病變症狀，例如感覺減退、感覺過度、感覺異常、感覺遲鈍、神經病變痛、灼熱感、虛弱或步態紊亂。出現新發生或惡化之周邊神經病變的病人可能需要延遲、劑量調降或停用 Polatuzumab vedotin。

任一週期第 1 天副作用	處理
第 2 至 3 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停 Polatuzumab vedotin 給藥直到情況改善至 ≤ 第 1 級。 ■ 若 14 天內(含)緩解至 ≤ 第 1 級，重新給予 Polatuzumab vedotin 並將劑量永久調降至 1.4 mg/kg。 ■ 若劑量已調降至 1.4 mg/kg，停用 Polatuzumab vedotin。 ■ 若 14 天內(含)並未緩解至 ≤ 第 1 級，停用 Polatuzumab vedotin。
第 4 級	停用 Polatuzumab vedotin。

➤ 注射相關的反應

- 病人接受 Polatuzumab vedotin、 bendamustine 和 MabThera (rituximab)治療時，可能引起輸注相關反應，包括嚴重案例。曾有過投予 Polatuzumab vedotin 24 小時後才發生的遲發性輸注相關反應。
- GO29365 臨床試驗中有前置用藥的情況下，7% (12/173)的病人通報 Polatuzumab vedotin 給藥後發生輸注相關反應。其中 1 級反應佔 67%、第 2 級佔 25%和第 3 級佔 8%。症狀包括發燒、寒顫、潮紅、呼吸困難、低血壓和蕁麻疹。
- 在施打 Polatuzumab vedotin 前請先給予抗組織胺和解熱劑，並在輸注期間密切監測病人。如果發生輸注相關反應，請中斷輸注並給予適當醫療處置。

副作用	處理
第 1 至 3 級輸注相關的反應	<p>中斷 Polatuzumab vedotin 輸注並給予支持性治療。</p> <p>對於首次出現第 3 級喘鳴、支氣管痙攣或全身性蕁麻疹的病人，永久停止使用 Polatuzumab vedotin。</p> <p>對於再次出現第 2 級喘鳴或蕁麻疹，或復發任何第 3 級症狀的病人，永久停止使用 Polatuzumab vedotin。</p> <p>上述情況外，若症狀完全緩解，可採用中斷治療前 50% 的輸注速率重新開始輸注。在沒有輸注相關症狀的情況下，可採用每 30 分鐘提高 50 mg/小時的速率進行輸注。</p> <p>在下一個治療週期時，以 90 分鐘輸注 Polatuzumab vedotin。若沒有出現輸注相關反應，後續輸注可用 30 分鐘的時間進行。所有治療週期都應給予前置用藥。</p>
第 4 級輸注相關的反應	<p>立即停止輸注 Polatuzumab vedotin。給予支持性治療。永久停用 Polatuzumab vedotin。</p>

➤ 感染

- 接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人曾被通報嚴重、危及生命或致命性的感染，包括伺機性感染在內，例如肺炎(pneumonia)(包含肺囊蟲肺炎和其他真菌感染肺炎)、菌血症、敗血症、皰疹感染和巨細胞病毒感染。
- 在病人治療期間應密切監測是否出現細菌、真菌或病毒感染的跡象。應考慮預防性抗感染療程。
- 接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人中，有 32% (55/173)發生第 3 級或以上的感染。在接受最後一次(Polatuzumab vedotin)治療的 90 天內，有 2.9%的病人被通報感染相關的死亡。治療期間應密切監測病人的感染徵象。應預防用藥避免肺囊蟲肺炎和皰疹病毒感染。

副作用	處理
嚴重感染	停用 Polatuzumab vedotin 和所有併用的化療藥物。

➤ 肝毒性

- 在接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人曾出現與肝細胞損傷相符的肝毒性嚴重個案，包括轉胺酶和/或膽紅素升高。
- GO29365 試驗中接受 Polatuzumab vedotin 治療的病人(n=173)中，分別有 1.9%和 1.9%的病人分別出現第 3 級和第 4 級轉胺酶升高現象。實驗室數值顯示，疑似 2.3% 的病人發生藥物性肝損傷(ALT 或 AST 大於正常值上限(ULN)的 3 倍，並伴有總膽紅素大於 ULN 的 2 倍)。
- 原本就存在的肝病、基期肝臟酵素偏高以及併用藥物都可能使風險升高。應監測肝臟酵素與膽紅素的濃度。

- 進行性多發性腦白質病變(PML)
 - Polatuzumab vedotin 治療時曾被通報 PML (0.6% , 1/173)。
 - 應密切監測病人是否有新發生或惡化的神經性、認知性或行為變化並疑似 PML。若疑似出現 PML，Polatuzumab vedotin 和所有併用的化療藥物應暫停使用，一旦確診則應永久停用。

- 腫瘤溶解症候群
 - 腫瘤負荷偏高且腫瘤快速增殖的病人可能會增加發生腫瘤溶解症候群的風險。Polatuzumab vedotin 治療前即應依照當時適當措施。Polatuzumab vedotin 治療期間應密切監測病人的腫瘤溶解症候群。

- NCI CTCAE v5.0 :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hb < LLN-10 g/dL	Hb 8-10 g/dl	Hb <8 g/dl	危及生命；需要緊急處理	死亡
嗜中性白血球減少	Neu. <LLN-1500/ μ L	Neu. 1000-1500/ μ L	Neu. 500-1000/ μ L	Neu. < 500/ μ L	-
嗜中性白血球減少伴隨發燒	-	-	ANC <1000/mm ³ 且單次體溫 >38.3 度 C 或體溫 >=38 度 C 持續一小時以上	危及生命；需要緊急處理	死亡
血小板減少	<LLN-75,000/mm ³ ;	<75,000-50,000/mm ³	<50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-
Pneumonia 肺炎	-	中度症狀；需要口服藥物 (抗生素、抗黴菌或抗病毒藥物) 治療	需要靜脈注射 抗生素、抗黴菌、抗病毒藥物 IV ；需要侵入性治療	危及生命；需要緊急處理	死亡
Pneumonitis	無症狀；臨床或	中度症狀；受	嚴重症狀；自	危及生命的呼	死亡

肺發炎	診斷觀察	限於器具性日常生活活動能力	我照護能力受到限制；需要氧氣治療	吸系統損害；需要緊急處理（如氣切或插管）	
輸注相關反應	輕度間歇反應；不須中斷輸注；不需處理。	需中斷治療或輸注，但對症狀治療(抗組織胺、NSAID、麻醉劑、靜脈輸液)反應迅速；需≤24小時內預防性給藥。	症狀延長（對於症狀藥物反應不迅速且/或於短暫中斷輸液後）；初步改善後症狀復發；因臨床後遺症需要住院。	危及生命；需要緊急處理	死亡
腹瀉	比自己每日基本次數增加>4次排便/天。大腸造口量比基本量稍微增加	比自己每日基本次數增加4-6次排便/天。大腸造口量比基本量中度增加；工具操作能力受限	比自己每日基本次數增加>=7次排便/天；需住院；大腸造口量比基本量嚴重增加；自我照護能力受到限制	危及生命；需要緊急處理	死亡
嘔吐	24小時內，嘔吐1-2次（不需處理）	24小時內，嘔吐3至5次（需點滴醫療介入）	24小時內，嘔吐>=6次，需靜脈輸液、鼻胃管、TPN、住院	危及生命	死亡
轉胺酶增加 Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase increased	如基礎值正常： >ULN - 3.0 x ULN 如基礎值異常： 1.5 - 3.0 x 基礎值	如基礎值正常： >3.0 - 5.0 x ULN 如基礎值異常： >3.0 - 5.0 x 基礎值	如基礎值正常： >5.0 - 20.0 x ULN 如基礎值異常： >5.0 - 20.0 x 基礎值	如基礎值正常： >20.0 x ULN 如基礎值異常： >20.0 x 基礎值	-
Creatinine 增加	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x 基礎值；>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 x 基礎值；>3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	-

低血鈣	校正血清鈣 <LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; <LLN- 1.0 mmol/L	校正血清鈣 <8.0-7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; 游離鈣 <1.0 - 0.9 mmol/L; 有症狀產生	校正血清鈣 <7.0-6.0 mg/dL; <1.75 -1.5mmol/L; 游離鈣 <0.9 - 0.8 mmol/L; 需要住院	校正血清鈣 <6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; 游離鈣 <0.8 mmol/L; 危及生命	死亡
周邊運動神經病變	無症狀；臨床或 診斷觀察	中度症狀；受 限於器具性日 常生活活動能 力	嚴重症狀；自 我照護能力受 到限制	危及生命；需 要緊急處理	
周邊感覺神經病變	無症狀	中度症狀；受 限於器具性日 常生活活動能 力	嚴重症狀；自 我照護能力受 到限制	危及生命；需 要緊急處理	-
Urticaria	<10% BSA；僅 須局部外用藥	10-30%BSA； 需口服用藥	> 30% BSA； 需 IV 藥物處置	-	-

ULN : upper limit of normal, LLN : lower limit of normal

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential
- 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

- 於治療全程監控全血球計數。
- 監控肝功能。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 第一次輸注後監測輸注相關反應症狀/徵候至少 90 分鐘，下一劑輸注後監測至少 30 分鐘。
- 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。
- 監控神經病變徵候 (感覺減退、感覺敏感、感覺異常、感覺遲鈍、灼熱感或神經性疼痛或虛弱或步態障礙)。
- 監控進行性多發性腦白質病變症狀/徵候。
- 監控腫瘤溶解症候群症狀/徵候。
- 監控感染症狀/徵候。

機轉

Polatuzumab vedotin is an anti-CD79b monoclonal antibody conjugated to a microtubule inhibitor monomethyl auristatin E (MMAE) via a protease-cleavable linker. CD79b, as a component of B cell receptor (BCR) complex, plays an important role in downstream BCR signaling and is expressed on majority of B cell lymphomas including 95% of DLBCL making it a viable therapeutic target for B cell NHL.

Once the ADC binds to CD79b on the surface of a tumor cell and is internalized, the Val-Cit linker is cleaved by lysosomal proteases, delivering the active agent MMAE to the cytosol. MMAE then binds to microtubules, inhibiting cell division and inducing apoptosis of the tumor cell. Extracellular MMAE release can occur leading to systemic adverse events.

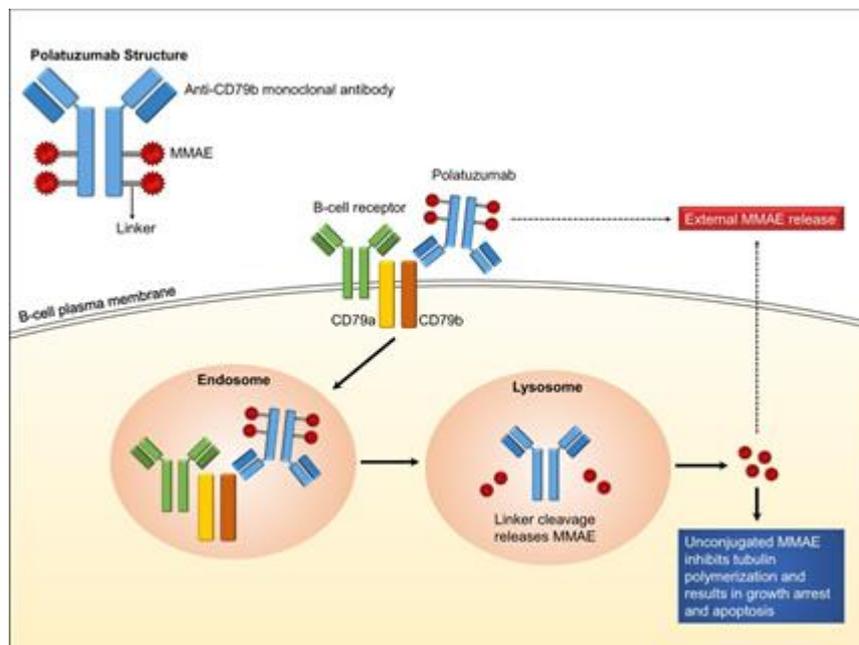
Polatuzumab vedotin, therefore, combines multiple mechanisms of tumor killing in one agent including antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC), antibody-mediated cellular phagocytosis (ADCP) and the MMAE-mediated cell death.

Ref.

J Clin Oncol . 2020 Jan 10;38(2):155-165.

Curr Hematol Malig Rep . 2020 Apr;15(2):125-129.

Onco Targets Ther . 2020 Jun 8;13:5123-5133.



藥師小叮嚀

1. Polatumab vedotin 不得使用於已知對 polatumab vedotin 或任何賦型劑過敏之病人。
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. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
4. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 3 個月後才可進行哺乳。
5. 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（男性 5 個月；女性 3 個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 使用此藥可能會出血、瘀青或更容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手。
7. 若發現有一下的症狀出現，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) 深色尿液或淡白色糞便、噁心、嘔吐、食慾消失、胃痛、黃色皮膚或眼睛。
 - (3) 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - (4) 周邊神經感覺異常：麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感。
 - (5) 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力
8. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 食慾減少
 - (2) 腹瀉
 - (3) 疼痛、癢、灼熱、腫或小腫塊於注射位置
 - (4) 疲勞
9. 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。
10. 臨床監測項目:全血球計數於治療全程、肝功能、輸注反應、周邊神經病變。