

PEMAZYRE® 達伯坦錠

Pemigatinib

13.5 mg/tab

專業人員版 | 戴仕軒藥師撰

方麗華藥師審核

常見適應症 (於 2020 年 4 月 17 日 FDA 允許上市)

- 先前接受過治療 (Previously treated) 、無法切除的局部晚期或轉移性膽管癌。基因檢測：經 FDA 核准的測試檢測出 FGFR2 融合或重組。
 - 劑量：每日一次，口服 13.5 mg。週期：採用 "吃 14 天，停 7 天" 的間歇性給藥方式。療程：每 21 天為一個週期，持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。
- 復發性或難治性 (Relapsed or refractory) 的骨髓/淋巴腫瘤。基因檢測：帶有 FGFR1 重組 (FGFR1 rearrangement)。骨髓/淋巴腫瘤 (Myeloid/Lymphoid Neoplasms, MLNs)
 - 劑量：每日一次，口服 13.5 mg。週期：連續每日服用 (Continuous)，中間不需停藥。療程：持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684.	open-label, phase 2 study. FIGHT-202 N = 146 FGFR2 : fusions/rearrangements): n = 107, (Updated Final Analysis: Ref: ESMO Open. 2024;9(6):103488	Cohort A (FGFR2 fusions): • ORR: 37.0% (Final) • PFS: 6.9 months (Median) • OS: 17.5 months	13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days, followed by 7 days off therapy 21-day cycle:

Pemigatinib for Myeloid/Lymphoid Neoplasms with <i>FGFR1</i> Rearrangement Ref: NEJM Evid. 2025;4(9):EVIDoa2500017	FIGHT-203, a multicenter open-label, single-arm trial phase 2 study 47 pts (MLN with <i>FGFR1</i> rearrangement)	• ORR: CR (75–77%) (CR is the primary endpoint often cited due to the curative intent/bridging nature). • PFS: Median not reached (High durability noted). • OS: Median not reached/High survival rates reported for responders.	1. 13.5 mg once daily continuously (recommended regimen) 2. 13.5 mg orally once daily for 14 consecutive days, followed by 7 days off therapy
---	--	--	--

差異摘要：

1. 適應症：FIGHT-202 著重於實體腫瘤（具有 *FGFR2* 重排的 膽管癌），而 FIGHT-203 則著重於血液惡性腫瘤（具有 *FGFR1* 重排的 骨髓/淋巴系腫瘤）。
2. 給藥方案：兩者雖然都使用 13.5 mg，但給藥週期顯著不同。FIGHT-202 採用間歇性的「服用 2 週、停藥 1 週」以管理毒性（尤其是高磷血症）。FIGHT-203 則改採持續給藥方案，以避免停藥週期間白血病克隆的快速再生。
3. 主要終點：FIGHT-202 以 ORR（腫瘤縮小率）為優先，而 FIGHT-203 則以 CR（完全緩解）及細胞遺傳學反應（清除基因異常）為優先，以把患者橋接至幹細胞移植。
4. MLN 是源自幹細胞的血液癌，可表現為骨髓性、淋巴性或兩者兼具，且由相同的基因異常驅動。MLN 常以特定基因重排為定義，例如：*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*。這些異常導致酪胺酸激酶持續活化，啟用了精準治療（例如 imatinib、pemigatinib、ruxolitinib）。

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptors; ORR: overall response rate; CR: complete response; mDoR: median duration of response

作用機轉

Pemigatinib 是一種成纖維細胞生長因子受體（*FGFR*）激酶抑制劑，可結合並抑制 *FGFR1*、*FGFR2* 及 *FGFR3* 的酵素活性。抑制 *FGFR* 磷酸化會導致 *FGFR* 相關訊號減弱，並在表現 *FGFR* 基因變異的細胞株中降低細胞存活率，進而減少惡性細胞的增生與存活。Pemigatinib 是一種「標靶治療」藥物。在正常細胞表面，有一種叫做 *FGFR* 的接收器。你可以把它們想像成細胞的「天線」或「開關」。這些開關只有在接收到身體發出的特定信號時才會打開。一旦打開，它們就會告訴細胞：「現在需要生長和分裂了（例如修復傷口時）。」當任務完成，開關就會關閉。在癌症中：在罹患特定類型膽管癌或血癌的病患

體內，由於基因發生了錯誤（突變），導致這些 FGFR 開關壞掉了。它們卡在了「開啟」的位置，再也關不上。Pemigatinib 強行堵住了那個開關，阻斷了信號的傳遞。癌細胞不再收到繁殖的指令。這會讓腫瘤停止生長、縮小，甚至導致癌細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：微致吐風險 (< 10%)
- 抑制血球生長程度 (cholangiocarcinoma)：血小板低下 (28%；3~4 級：3.4%)、白血球減少 (18%；3~4 級：1.4%)、貧血 (43%；3~4 級：6%)
- 抑制血球生長程度 (myeloid/lymphoid neoplasms)：血小板低下 (29%；3~4 級：15%)、白血球減少 (65%；3~4 級：15%)、貧血 (53%；3~4 級：9%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用：常見副作用為高血磷症、落髮、指甲毒性、噁心、口腔炎、腹瀉、乾眼、疲憊、味覺障礙。
- 其他各系統副作用如下 (Pemigatinib 副作用綜合對照表)

系統	不良反應	膽管癌 (間歇給藥)		骨髓/淋巴系腫瘤 (MLN) (持續給藥)	
		所有級別	3 級至 4 級	所有級別	3 級 4 級
心血管系統	水腫 (周邊 / 全身)	21%	0.7%	29%	0%
	高血壓	--	--	--	--
皮膚科	指 (趾) 甲毒性 (甲床剝離等)	43%	2.1%	62%	21%
	禿髮症 (脫髮)	49%	0%	59%	0%
	掌跖紅皮症 (手足症候群)	15%	4.1%	21%	9%
	皮膚乾燥	20%	0.7%	32%	0%
	皮疹	--	--	--	6%

內分泌 與代謝	高磷血症 (磷高)	60%	0%	74%	2.9%
	低磷血症 (磷低)	23%	12%	--	--
	脫水	15%	3.4%	--	--
	食慾降低	33%	1.4%	29%	6%
	體重減輕	16%	2.1%	--	--
腸胃	口腔炎 (口腔潰瘍)	35%	5%	53%	15%
使用軟毛牙刷。用鹽水加小蘇打漱口 (避免含酒精的漱口水)。吃軟而清淡的食物 (避免辛辣或酸性食物)。					
	腹瀉	47%	2.7%	50%	2.9%
多喝水或含電解質的飲料。食用低纖維食物 (香蕉、白飯、吐司)。請諮詢您的醫生是否可使用止瀉藥 (如 Imodium)。					
	噁心	40%	2.1%	32%	0%
	便秘	35%	0.7%	32%	2.9%
	腹痛	32%	4.8%	35%	2.9%
	口乾	34%	0%	26%	0%
含無糖糖果或含冰。經常小口喝水。					
泌尿生 殖系統	泌尿道感染	16%	2.7%	--	--
	肌酸酐升高	常見*	--	常見*	--
血液學 與腫瘤 學	貧血	28%	3-5%	35%	18%
	血小板減少	--	--	12%	--
	嗜中性白血球減少	--	--	3%	--
肝臟	丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高	24%	10%	--	--
	血清天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高	24%	5%	--	--
	膽管炎 (膽道發炎)	--	嚴重不良事件	--	--

神經系統	味覺障礙 (味覺改變)	40%	0%	15%	0%
	頭暈	--	--	21%	0%
	頭痛	16%	0%	--	--
神經肌肉與骨骼	關節痛 (Joint Pain)	25%	6%	21%	0%
	背痛	20%	2.7%	24%	9%
	肢端疼痛	19%	2.1%	26%	12%
眼科	乾眼症	35%	0.7%	50%	6%
	視力模糊	--	--	24%	2.9%
	漿液性視網膜剝離 (中心性漿液性視網膜脫離 / CSR/RPED)	4%	0%	6%	0%
	倒睫 (睫毛向內生長)	--	--	18%	2.9%

肌酸酐上升：血清肌酸酐於第一療程內即出現上升 (平均增加 0.2 mg/dL)，此為抑制腎臟運輸蛋白 (OCT2/MATE1) 所致，並不一定代表腎臟受損。

系統性差異的臨床摘要

- **皮膚科影響：**在 MLN 中，持續給藥導致嚴重指甲毒性 (21% 3–4 級) 和口腔炎的發生率顯著高於 CCA 的間歇給藥。
- **血液學影響：**MLN 患者出現較嚴重的貧血 (18% 3–4 級)，可能是由於疾病對骨髓的直接影響結合藥物毒性所致。
- **代謝影響：**高磷血症是兩者共有的代表性類別作用，但嚴重的低磷血症 (磷濃度偏低) 在 CCA 中特別明顯 (12% 3–4 級)，常常是由於積極使用磷結合劑或營養不良所致。
- **眼科影響：**眼睛毒性 (乾眼、視網膜剝離) 是一項持續風險，需對所有患者定期進行眼科檢查。

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所有可能副作用。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)。

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

➤ 腎功能調整：

嚴重腎功能不全者 (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) 每日服用 9 毫克連續服用或間歇服用 (依據適應症) 。

➤ 肝功能不全調整：

■ 輕度 (總膽紅素 >1 至 1.5 倍上限值或 AST > 上限值) 或中度 (總膽紅素 >1.5 至 3 倍上限值，且 AST 可為任何值) 受損：無需調整劑量。

■ 嚴重肝功能不全者 (total bilirubin > 3 × ULN with any AST) 每日服用 9 毫克連續服用或間歇服用 (依據適應症) 。

➤ 針對副作用的劑量調整：

劑量下調階段	膽管癌建議劑量 (每 21 天為一週期，連服 14 天停 7 天)	骨髓/淋巴增生性腫瘤建議劑量 (每日連續服用)
第一次下調	每日一次 9 mg (服 14 停 7)	每日一次 9 mg (連續)
第二次下調	每日一次 4.5 mg (服 14 停 7)	每日一次 4.5 mg (連續)
第三次下調	永久停藥	每日一次 4.5 mg (服 14 停 7)
後續階段	—	若無法忍受 4.5 mg (服 14 停 7) 則永久停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應	嚴重程度	劑量調整建議
視網膜色素上	無症狀且檢查穩定	維持原劑量繼續用藥。

皮剝離 (RPED)	有症狀或檢查惡化	暫停用藥。若後續檢查症狀緩解或 RPED 改善，可考慮降低一個劑量等級後恢復用藥。
	症狀持續或未改善	根據臨床狀況，考慮永久停藥。
高血磷	血磷 > 7 mg/dL 至 ≤ 10 mg/dL	開始降磷治療。每週監測血磷，調整降磷藥物直至血磷 < 7 mg/dL。若降磷治療 2 週後血磷仍未 < 7 mg/dL，則暫停 PEMAZYRE。若血磷降至 < 7 mg/dL，可以原劑量恢復。若再次發生 > 7 mg/dL，則降低一個劑量等級恢復。
	血磷 > 10 mg/dL	開始降磷治療並每週監測。若血磷持續 > 10 mg/dL 超過 1 週，則暫停用藥。待血磷 < 7 mg/dL 後，降低一個劑量等級恢復用藥。若二次發生 > 10 mg/dL，則永久停藥。
其他不良反應	第 3 級 (Grade 3)	暫停用藥直至恢復至第 1 級或回到基準點。若在 2 週內恢復，可降低一個劑量等級恢復用藥。若超過 2 週未恢復，則永久停藥。若第 3 級反應反覆發生，則永久停藥。
	第 4 級 (Grade 4)	永久停藥。

藥物交互作用

- 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。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。
- CYP3A inducers 會降低血中 pemigatinib 濃度，應避免同時併用強效或中效 inducers。
- CYP3A inhibitors 會增加血中 pemigatinib 濃度，應避免同時併用強效或中效 inhibitors，若不可避免並服，應減低 pemigatinib 劑量。

臨床監測項目

- 評估膽管癌是否存在(FGFR) 2 genetic alteration 的基因變異，或骨髓/淋巴樣腫瘤中是否有 FGFR1 重排
- 依臨床需要檢測血清磷酸鹽水平（若發生高磷血症則每週監測）。
- 對可能會懷孕的患者使用前評估妊娠狀態。
- 眼科檢查（包括光學同調斷層掃描, optical coherence tomography）於基線進行，之後在 pemigatinib 治療的最初 6 個月每 2 個月檢查一次，之後每 3 個月檢查一次，並依臨床需要進行檢查（若出現視網膜色素上皮剝離，則每 3 週追蹤評估一次，直至恢復或停用 pemigatinib）。
- 監測用藥依從性。
- 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）抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 血磷（每週監測）。

機轉

1.在膽管癌的作用機制。

在健康細胞中，成纖維生長因子受體（FGFRs）僅在特定分子（配體）與其結合時才會被活化，向細胞發出生長或修復的訊號。在大約 10–15% 的肝內膽管癌病例中，FGFR2 基因意外與另一基因（例如 BICC1）發生融合。此基因融合產生一種突變的「融合蛋白」，使其永久處於「開啟」狀態。它不需要外部訊號來活化；相反地，它不斷在細胞內發出訊號，推動腫瘤快速生長與存活。Pemigatinib 結合在 FGFR2 受體激酶構域內的腺苷三磷酸（ATP）結合口袋。透過阻塞此口袋，它防止了受體進行必要的磷酸化以傳遞訊號。這有效地關閉了「一直開啟」的訊號，阻止腫瘤細胞分裂並誘導細胞死亡。

2. 在骨髓/淋巴系腫瘤（MLNs）中的作用機制

這是一種罕見的血液系癌症，由涉及第 8 號染色體上 FGFR1 基因的染色體易位（基因物質互換）所致。Pemigatinib 針對 FGFR1 重排（常被稱為 8p11 骨髓增生症候群）。類似於實體腫瘤的機制，此易位會產生融合蛋白（例如 FGFR1-ZMYM2 或 FGFR1-BCR）。該融合蛋白具有恆定的酪氨酸激酶活性，持續指示骨髓產生過多的髓系或淋巴系細胞（常導致嗜酸性球數量過高）。Pemigatinib 抑制 FGFR1 融合蛋白的激酶活性。透過切斷此訊號傳導力量，它終止異常血球的過度產生，並有助於恢復正常的血液計數。

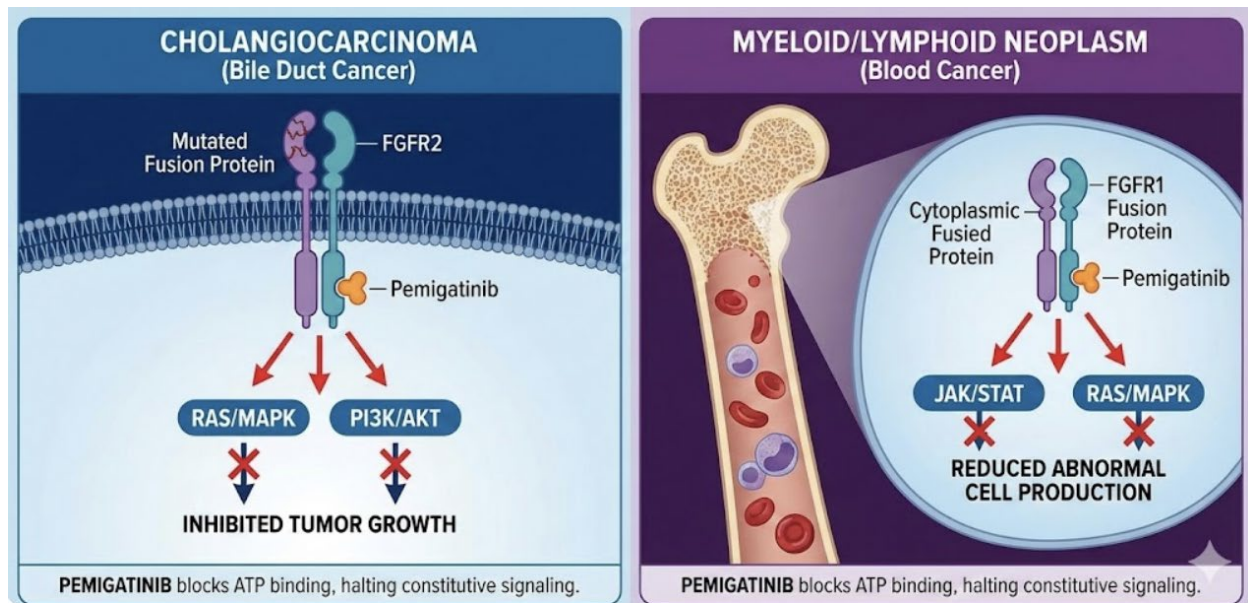
在這兩種疾病中，Pemigatinib 透過阻斷 FGFR1 或 FGFR2，抑制癌細胞倚賴以維持存活的幾個關鍵下游訊號傳導級聯，具體包括：

RAS/MAPK 途徑（控制細胞分裂）

PI3K/AKT 途徑（控制細胞存活與生長）

JAK/STAT 路徑（常見於骨髓/淋巴系腫瘤）

注意：由於 Pemigatinib 也會抑制正常的 FGFR 通路（該通路調節磷酸鹽代謝），一種常見的「作用到位」副作用為高磷血症（血中磷酸鹽濃度升高），這可作為藥物命中其作用目標的生物標誌。



Generate by Gemini

Reference :

1. Cholangiocarcinoma (FIGHT-202 Study)

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1

2. Myeloid/Lymphoid Neoplasms (FIGHT-203 Study)

Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, et al. Pemigatinib for myeloid/lymphoid neoplasms with fibroblast growth factor receptor 1 rearrangement. *Nat Med.* 2024;30(3):739-748. doi:10.1038/s41591-023-02726-3

3. FDA Prescribing Information

Pemazyre (pemigatinib) [package insert]. Wilmington, DE: Incyte Corporation; 2022.

藥師小叮嚀

1. 口服：可與食物同時或空腹服用，盡量每天於相近時間服用。整顆吞服；勿壓碎、咀嚼、分割或溶解錠劑。
2. 避免交互作用：治療期間應避免食用葡萄柚或葡萄柚汁（可能增加藥物血中濃度）。
3. Pemigatinib 會與許多其他藥物發生交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 皮膚護理：每天使用保濕乳如 ceraVe 適樂膚（不含酒精與香精）。若出現「手足症候群」（掌心或腳掌出現發紅或脫皮），請告知你的醫生。
5. 如有以下症狀請聯絡醫療人員。
 - 視力突然改變（視力模糊、出現光閃）。
 - 嚴重腹瀉（一天超過 4-6 次稀便）。
 - 感染徵兆：體溫 $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)、寒顫，或指甲周圍紅腫/化膿。
 - 嚴重肌肉痙攣或口周麻木（電解質失衡的徵兆）。
6. 治療期間不可施打活性疫苗，且施打疫苗前須向您的醫師確認時程與合宜性。
7. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，可能懷孕的患者在接受 pemigatinib 治療期間及最後一劑後一週內，應採用有效避孕措施。其伴侶可能懷孕的患者亦應在治療期間及最後一劑 pemigatinib 後一週內採用有效避孕措施。
8. 用藥期間請避免哺乳。
9. 由於此藥物可能引起高磷血症 (Hyperphosphatemia) 和視網膜色素上皮脫離 (Retinal Pigment Epithelial Detachment)，治療期間醫師通常會定期安排血磷檢測與眼科檢查。