

RETEVMO 銳癌寧膠囊

Selpercatinib

40, 80 mg/cap

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2020 年 FDA 允許上市)

- 依據病人有RET 基因融合(gene fusion)/ 特異 RET 基因突變。
- 用於有RET 融合陽性的轉移性非小細胞肺癌。
- 有RET 突變的甲狀腺髓樣癌治療成人和 12 歲以上需要全身治療的兒童病人的晚期或轉移性 RET 突變型甲狀腺髓樣癌 (MTC)。
- 有RET 融合基因為陽性的甲狀腺癌。

US FDA 適應症 (均是加速性通過)	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法 劑量
Metastatic RET fusion-positive non-small cell lung cancer (Adult)	Phase 1/2 trial Advanced RET fusion-positive NSCLC who had previously received platinum-based chemotherapy (105 pts) and those who were previously untreated (39 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):813-824	Previously Treated (n=105): ORR (%) : 64% Duration of Response (mons) : 17.5 % with ≥6 months : 81 Treatment-Naïve (n=39): ORR (%) : 85% Duration of Response (mons) : Not estimable % with ≥6 months : 58	160 mg BID
Advanced or metastatic RET-mutant	Phase 1/2 trial Advanced or metastatic	Previously Treated (n=55): ORR (%) : 69% Duration of Response	160 mg BID

medullary thyroid cancer (12歲以上)	RET-mutant MTC who had been previously treated with cabozantinib or vandetanib (or both) (55 pts) and patients with advanced or metastatic RET-mutant MTC who were naïve to cabozantinib and vandetanib (88 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):825-835.	(mons) : Not estimable % with ≥6 months : 76 Cabozantinib/ Vandetanib Naïve (n=88): ORR (%) : 73% Duration of Response (mons) : 22.0 % with ≥6 months : 61	
Advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer (12歲以上)	Phase 1/2 trial RET fusion-positive thyroid cancer who were radioactive Iodine (RAI)-refractory (if RAI was an appropriate treatment option) and were systemic therapy naïve (8 pts) and patients with RET fusion-positive thyroid cancer who were RAI-refractory and had received sorafenib, lenvatinib, or both (19 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):825-835.	Previously Treated (n=19): ORR (%) : 79% Duration of Response (mons) : 18.4 % with ≥6 months : 87 Systemic Therapy Naïve (n=8): ORR (%) : 100% Duration of Response (mons) : Not estimable % with ≥6 months : 75	160 mg BID

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median

Survival

作用機轉

標靶藥物。高度選擇性 anti-RET 激酶抑制劑(Solomon 2020)，抑制 wild-type RET, multiple mutated RET isoforms, VEGFR1 and VEGFR3, FGFR1,2,3。能夠抑制具有 RET 基因融合/突變(如 CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, and RET M918T)的癌細胞活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 輕至低致吐風險 (低於30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少(43%；3/4級：2%)、血小板減少(33%；3/4級：3%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(35%)、水腫(33%)、心電圖QT間隔拉長(17%)。常規良血壓。
2. 皮膚系統：皮疹(27%)。
3. 內分泌與代謝系統：血糖升高(44%)、血清白蛋白降低(42%)、血鈣降低(41%)、膽固醇升高(31%)、血鈣降低(27%)、血鎂降低(24%)、血鉀升高(24%)、低血糖(22%)、甲狀腺功能低下(9%)。常規監測電解質。
4. 胃腸道消化系統：口乾(39%)、腹瀉(37%)、便秘(25%)、腹痛(23%)、噁心(23%)、嘔吐(15%)。
5. 血液系統用：出血(15%；3/4級：2%)。
6. 肝臟系統：AST升高(51%)、ALT升高(45%)、鹼性磷酸酶升高(36%)、膽紅素升高(23%)。停藥後，都能恢復。
7. 腎臟系統：腎功能指數上升(37%)。需追蹤腎功能指數。
8. 呼吸系統：咳嗽(18%)、呼吸困難(16%)。
9. 其它：疲倦(35%)、頭痛(23%)。

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

➤ 腎功能不全劑量調整

- eGFR ≥ 15 mL/minute：不需要調整劑量
- 末期腎功能不全(End-stage renal disease)：仿單無建議劑量(未被研究過)

➤ 肝功能不全

- 輕度 (total bilirubin $\leq$ ULN with AST $>$ ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN with any AST)、中度 (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN and any AST)：不需要調整劑量，監測藥品副作用。
- 重度 (total bilirubin > 3 to 10 times ULN and any AST)：從120/160 mg BID調整劑量至80 mg BID，監測藥品副作用。

➤ 依體重在副作用下，Selpercatinib劑量調整建議

Dose reduction	Patients < 50 kg	Patients ≥ 50 kg
開始劑量	120 mg bid	160 mg bid
第一階調降劑量	80 mg bid	120 mg bid
第二階調降劑量	40 mg bid	80 mg bid
第三階調降劑量	40 mg bid	40 mg bid
如果不能耐受3次劑量降階，則永久停用 selpercatinib		

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 出血：曾有嚴重、致命(如顱內出血,氣管內管處出血,咳血)案例

副作用	處理
傷口癒合併發症	預定手術前，停用治療7天以上；重大手術後，要先停藥2週以上，直至傷口充分癒合再行給藥。傷口癒合併發症緩解後，再次使用selpercatinib的安全性尚未被建立。

3 或 4 級	停用 selperatinib 直至恢復至基準值 0 或 1 級。對於嚴重或危及生命的出血事件，永久停用 selperatinib。
---------	--

- 免疫過敏反應 (曾有3級報告)：平均發生時間為1.7週，症狀包括發燒、皮疹、關節疼痛、肌肉疼痛，伴隨著血小板低下或轉氨酶上升(transaminitis)

副作用	處理
所有級別	如果發生超敏反應，停用 selpercatinib 並開始使用皮質類固醇（劑量為 1 mg/kg methylprednisolone [或等效劑量]）。 免疫過敏結束後以減少的1個劑量級數，重新給藥 selpercatinib，然後在可耐受情況下每週增加 1 個劑量級數，重新達到原先 selpercatinib建議劑量。可以繼續使用皮質類固醇直至達到目標 selpercatinib 劑量，然後逐漸減量皮質類固醇。
對於復發性超敏反應。	永久停用 selperatinib。

- 高血壓：大約三分之一的患者發生高血壓，包括 3 級高血壓，很少有 4 級高血壓。儘管治療中出現的高血壓最常通過抗高血壓治療來控制，但一些患者需要中斷治療或減少劑量來控制高血壓。

副作用	處理
在開始治療前優化血壓	不要在未控制的高血壓患者中啟動 selperatinib。 根據嚴重程度，高血壓可能需要開始或調整抗高血壓治療（視情況而定）、或中斷selperatinib治療、減少劑量和/或永久停藥。
3級：成人 (SBP ≥160 mm Hg or DBP ≥100 mm Hg);需藥物治療 ;需超過一種以上藥物治療	開始或優化高血壓治療。對於 3 級高血壓，儘管進行了最佳抗高血壓治療，但血壓仍持續居高不，暫停slpercatinib。當高血壓得到適合控制時，降低劑量，重新開始 selperatinib 治療。

4級：危及生命 (eg, 高血壓危像、惡性高血壓、短暫或永久的腦神經損傷)，需要緊急處理。	永久停藥
---	------

- QT間隔拉長 (曾有報告為QTcF interval增加至>500 msec及QTcF interval增加60 msec以上) 開始治療前及治療中，須治療低血鉀、低血鎂、低血鈣。

副作用	處理
3級: QT _c >501 msec 或 從原本增加60 msec	停用 selpercatinib 直至恢復至基準值 0 或 1 級，然後降低一個級數劑量selpercatinib開始。
4級: Torsades de pointes(危及生命症狀 (polymorphic ventricular tachycardia;)	永久停藥

- 肝毒性(曾有嚴重肝毒性案例)，約有一半的人有AST、ALT上升(包括3/4級)：平均發生時間為4.1週。據嚴重程度，依照建議暫停治療、調整劑量、停止治療。

副作用	處理
3/4級	■ 暫停治療，每週監測AST、ALT至回復至1級/基礎值後，接著以「降兩階劑量」治療，並持續每週監測AST、ALT。待至少兩週未復發，上升「一階劑量」 ■ 再待至少4週未復發，上升劑量至發生此次副作用之前的劑量，並持續每週監測AST、ALT至少四週

- 其他不良反應

副作用	處理
3, 4級	停藥直到基準值恢復到 0 或 1 級，然後重新selpercatinib 給藥。

- 腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome) (在治療medullary thyroid carcinoma有罕見報告)：風險因子包括快速生長腫瘤、高腫瘤負荷、腎功能不全、脫水病人。

藥物交互作用

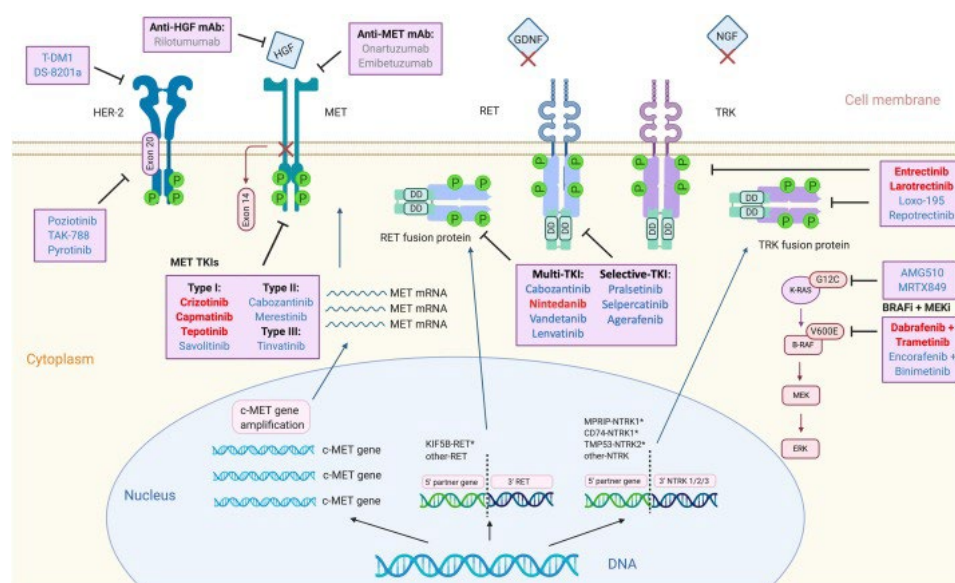
- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major); Inhibits CYP2C8 (moderate), CYP3A4 (weak)
- 可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 評估腫瘤檢體或血漿中RET gene fusion status (non-small cell lung cancer or thyroid cancer) 或specific RET gene mutation (medullary thyroid cancer)。
- 肝功能(AST/ALT，基礎值、前三個月每兩週一次，接著每月一次或依臨床需求檢測)、QT interval (若病人併用強/中CYP3A inhibitors or medications known to prolong QTc interval，須更頻繁檢測)、電解質、TSH (基礎值、治療期間定期檢測)、根據風險因子(包括腹瀉) 調整檢測頻率、懷孕狀態、血壓 (基礎值、一週後、接著每月一次或依臨床需求檢測)、監測下列疾病症狀 [過敏、出血、傷口癒合併發症腫瘤溶解症候群]、服藥遵從性。
- B型肝炎檢測：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

Selpercatinib 是一種高度選擇性的 anti-RET (REarranged during Transfection) 酪氨酸激酶抑制劑。Selpercatinib 可抑制野生型 RET、多種突變型 RET 異構體、血管內皮生長因子受體 1 與 3 (VEGFR1 與 VEGFR3)，以及成纖維細胞生長因子受體 (FGFR) 1、2、3。某些 RET 的點突變或涉及框內重排 (in-frame fusions) 的染色體重組，可能產生構成性活化的嵌合 RET 融合蛋白，這些蛋白可作為致癌驅動因子，促進腫瘤細胞株增生。Selpercatinib 已在帶有因基因融合與突變 (包含 CCDC6-RET、KIF5B-RET、RET V804M、RET M918T) 導致 RET 蛋白構成性活化的細胞中，展現抗腫瘤活性。



藥師小叮嚀

1. 一天兩次，固定時間服用（飯前飯後皆可）；若錯過服藥時間，除非距離下次服藥時間6個小時以上，否則不得補服。
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。(尤其是胃藥)
3. 請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要調整藥物劑量或停藥。
4. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
5. 腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，男性、女性病人於服藥期間至停藥後1週內應採有效避孕措施及避免哺乳。
7. 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。
8. 臨床監測項目：肝腎功能、電解質、出血症狀、傷口癒合併發症、血壓。