

# GAVRETO®

## 普吉華 膠囊

# Pralsetinib

## 100 mg/cap

專業人員版 | 傅彥崑藥師撰寫

Selective RET inhibitor

### 藥物發展歷史

- Pralsetinib (原名 BLU-667) 是一種口服 **選擇性 RET 酪氨酸激酶抑制劑 (RET inhibitor)**，主要用於治療帶有 RET 基因融合 (fusion) 或 RET 突變的腫瘤，例如非小細胞肺癌 (NSCLC)、甲狀腺癌等。它在體外生化試驗中對 RET 的抑制活性強，且對許多非 RET 的激酶有相對低的親和性，因此具選擇性。
- **關鍵臨床試驗：ARROW 試驗**：該試驗為多中心、開放標籤、多隊列設計，收納多個腫瘤類型中具有 RET 基因融合或突變的病人。在 ARROW 試驗中，研究者確定了推薦劑量 (Phase 2 劑量) 為口服 400 mg 每日一次 (QD) 劑量。試驗中，對帶 RET 融合型非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人，先前接受化療者與未受治療者均有可觀反應率 (ORR)。例如在既往化療病人中，ORR 約 57% (95% CI: 46-68%)；第一次治療病人中 ORR 約 70%。許多反應維持至少 6 個月以上。在整體腫瘤不分組別 (pan-cancer) 中，Pralsetinib 也展現了一定程度的組織非特異性 (tissue-agnostic) 療效，對若干帶 RET 融合的固態瘤均有反應。

### 常見適應症<sup>1,2</sup> (FDA 於 2020 年 9 月加速審核上市，並於 2023 年 8 月正式核准上市)

- 局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 成人病人。
- 需接受全身性治療且經放射性碘治療無效 (如適用放射性碘治療) 的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人。

| US FDA 適應症                                                        | 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 (NSCLC) | Open-label, single-arm phase I/II study.<br>P: 136 pts with previous platinum-based chemotherapy and 75 treatment-naïve pts.<br>37% had either a history | (Median f/u: 12.3 months)<br>(previous treated pts; previous treated pts)<br>ORR for: 59%; 72%.<br>mDOR for: 22.3 months; NR.<br>mPFS: 13.0 months; 16.5 months. | pralsetinib 400 mg PO QD |

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| (Update data from ARROW trial)<br>Ref: Ann Oncol. 2022 Nov;33(11):1168-1178.                                                                                                 | of or current CNS metastasis.                                                                                                                                                                                                                                   | Intracranial response rate for pts with intracranial metastasis: 70%<br>Discontinuation due to TRAE: 7%                                                                                                                                                         |                          |
| RET Fusion-Positive Thyroid Cancer, with radioactive iodine-refractory, requiring systemic therapy.<br>(Update data from ARROW trial)<br>Ref: Thyroid. 2024 Jan;34(1):26-40. | Open-label, single-arm phase I/II study.<br>P: 61 pts with RET-mutant MTC and prior C/V <sup>a</sup> , 62 treatment-naïve pts with RET-mutant MTC <sup>a</sup> , and 22 pts with RET fusion-positive thyroid cancer with prior systemic therapy, including RAI. | (Median f/u: 22~31 months)<br>(MTC and prior C/V; treatment-naïve MTC; thyroid cancer with prior systemic therapy)<br>ORR: 55.7%; 77.4%; 90.9%<br>mDOR: 25.8 months; NR; 23.6 months<br>mPFS: 25.8 months; NR; 25.4 months<br>Discontinuation due to TRAE: 5.7% | pralsetinib 400 mg PO QD |

試驗評論：

- 根據 ARROW 試驗的更新數據顯示，pralsetinib 對於 RET 融合陽性的非小細胞肺癌病人有良好的反應率及維持療效。該效果是以往的化學療法或是多重激酶抑制劑無法達到的。另外，對於腦轉移的病人有同樣良好的效果。因此 pralsetinib 於 2020 年獲得 FDA 核准 RET fusion 陽性的非小細胞肺癌之適應症，無論病人是否腦轉移，或是否經過化學治療皆能使用。然長期療效與安全性資料尚待期待三期試驗 AcceleRET Lung 之結果。
- 根據 ARROW 試驗的更新數據顯示，pralsetinib 對於 RET 突變的甲狀腺癌病人有良好的反應率及長達 2 年以上之維持療效。雖目前尚缺乏頭對頭 (head-to-head) 試驗，然 pralsetinib 與 selpercatinib 之一二期臨床試驗所顯示之 ORR 為相當，並列為此類病人之治療選擇之一。

- a. FDA 已於 2023 年 7 月移除 RET-mutant MTC 適應症，原因是廠商預估其第三期試驗 AcceleRET-MTC trial 有實行上的困難。
- C/V: carbozantinib and/or vandetanib; I: intervention; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression free survival; MTC: medullary thyroid cancer; P: population; pts: patients; ORR: overall response rate; RAI: radioactive iodine. RET: rearranged during transfection; TRAE: treatment-related adverse events.

### 致吐性及骨髓方面副作用<sup>3</sup>

- 致吐性：微 (<10% 的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：淋巴細胞減少 (67~79% ; 3/4 級：11~27%) ; 貧血 (63~78% ; 3/4 級：13~18%) ; 嗜中性球減少 (59~70% ; 3/4 級：16~21%) ; 血小板計數減少 (31~33% ; 3/4 級：2.9~5%)

### 注意事項及常見副作用<sup>3</sup>

- 常見副作用 (≥25%) 包括：骨骼肌肉痠痛、便秘、高血壓、腹瀉、疲累感、水腫、發燒、咳嗽。
- 其他各系統副作用如下：

1. 全身性副作用：水腫 (29~44%)、疲累 (38~42% ; 3/4 級：2.5~6%)、發燒 (22~29% ; 3/4 級：0.7~2.2%)
2. 腸胃道方面副作用：便秘 (41~45% ; 3/4 級：0.7%)、腹瀉 (30~34% ; 3/4 級：2.5~5%)、噁心(17%~19%)、口乾 (17%)、口腔黏膜炎 (17% ; 3/4 級：0.7%)
3. 肌肉骨骼副作用：骨骼肌肉痠痛 (42~44% ; 3/4 級：0.7~2.5%)、血液中 CPK 上升 (19% ; 3/4 級：9%)
4. 心血管方面副作用：高血壓 (38~40% ; 3/4 級：18~21%)
5. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (27~36% ; 3/4 級：0.4~1.4%)、呼吸困難 (21~22% ; 3/4 級：2.1~2.2%)
6. 感染方面副作用：肺炎 (24% ; 3/4 級：13%)、泌尿道感染 (16% ; 3/4 級：3.6%)
7. 代謝性副作用：食慾降低 (15~18% ; 3/4 級：1.1%)
8. 神經系統副作用：味覺改變 (17%)、頭痛 (15~24% ; 3/4 級：1.1%)、周邊神經病變 (20%)、頭暈 (19% ; 3/4 級：0.7%)、吞嚥困難 (17%)
9. 皮膚方面副作用：皮疹 (17~24%)
10. 實驗室數值異常：AST 上升 (69~80% ; 3/4 級：3.2~4.3%)、ALT 上升(43~58% ; 3/4 級：3.6~3.9%)、白蛋白下降 (41%~52%)、血鈣降低 (50~70% ; 3/4 級：1.8~9%)、血磷降低 (28~50% ; 3/4 級：8~17%)、肌酸酐上升 (41~45% ; 3/4 級：0~1.4%)、ALP 上升 (22~43% ; 3/4 級：1.4~4.5%)、血鈉降低 (28~42% ; 3/4 級：2.2~10%)、血鉀降低 (27% ; 3/4 級：4.6%)、血鉀上升 (26~27% ; 3/4 級：1.4~1.8%)、血鎂降低 (25~27%)、膽紅素上升 (20~24% ; 3/4 級：1.4~1.8%)

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。

### 給藥方式<sup>3</sup>

- 每日一次，每次空腹服用 4 顆。
- 若忘記服藥，可於當日想起來時補服一次劑量。

### 劑量調整<sup>3</sup>

- 腎功能不全調整：
  - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須因腎功能不全而調整劑量。
  - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)的資料尚未被研究
- 肝功能不全調整：
  - 對於輕度、中度 (T-bil 為 1.5 至 3 倍的正常上限值) 與重度肝功能 (T-bil 大於 3 倍的正常上限值) 不全病人：無須因肝功能不全而調整劑量。
- 對不良反應的調整與處理：

| 第幾階劑量下調 | 建議劑量           |
|---------|----------------|
| 第一階     | 300 mg PO QDAC |
| 第二階     | 200 mg PO QDAC |
| 第三階     | 100 mg PO QDAC |

- 若病人無法耐受最低劑量 (100 mg/day)，則必須永久停藥

| 副作用   | 嚴重程度    | 處理方式與劑量調整                                                                                                     |
|-------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 間質性肺炎 | 第 1~2 級 | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 暫停用藥直到緩解。</li><li>➤ 恢復用藥時劑量需下調一階。</li><li>➤ 若間質性肺炎復發，則永久停藥。</li></ul> |
|       | 第 3~4 級 | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 永久停藥。</li></ul>                                                       |
| 高血壓   | 第 3 級   | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 若於使用降血壓藥物下仍發生，則暫停用藥</li><li>➤ 恢復用藥時劑量需下調一階。</li></ul>                 |
|       | 第 4 級   | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 永久停藥。</li></ul>                                                       |
| 肝毒性   | 第 3~4 級 | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 暫停用藥直到緩解至第一級或 0 級。</li><li>➤ 恢復用藥時劑量需下調一階。</li></ul>                  |

|        |         |                                                                    |
|--------|---------|--------------------------------------------------------------------|
|        |         | ➤ 若三級以上 (含) 肝毒性復發，則永久停藥。                                           |
| 出血     | 第 3~4 級 | ➤ 暫停用藥直到緩解至第一級或 0 級。<br>➤ 恢復用藥時劑量需下調一階。<br>➤ 若三級以上 (含) 出血復發，則永久停藥。 |
| 其他不良反應 | 第 3~4 級 | ➤ 暫停用藥直到緩解至第二級或以下。<br>➤ 恢復用藥時劑量需下調一階。<br>➤ 若四級以上 (含) 副作用復發，則永久停藥。  |

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

### 警告/注意事項與不良反應<sup>3</sup>

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

| 副作用   | 臨床表現/徵象                   | 臨床表現發生比率、型態與建議監測                                                                                                                                |
|-------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 間質性肺炎 | 急性呼吸道症狀出現或惡化，包含呼吸困難、咳嗽、發燒 | ➤ 發生率：12%；第三至四級：3.3%，致死性肺炎：0.2%。<br>➤ 建議監測呼吸道症狀變化。一旦懷疑須立刻暫停用藥，若為 3 級以上 (含) 則永久停藥。<br>➤ 按照間質性肺炎指引給予類固醇療法。                                        |
| 高血壓   | 血壓上升                      | ➤ 發生率：35%；第三至四級：18%。<br>➤ 約 8% 病人須因高血壓暫停用藥；4.8% 病人須降低劑量。<br>➤ 高血壓控制不良病人：不建議使用本藥。<br>➤ 初次使用本藥需每週監測一次血壓，若監測狀況穩定則每月監測一次。<br>➤ 一但發生高血壓，需給予適當的降血壓藥物。 |
| 肝毒性   | 以 AST、ALT 上升為主            | ➤ AST 上升比率：49%；第三至四級：7%；產生副作用時間之中位數：15 天。<br>➤ ALT 上升比率：37%；第三至四級：4.8%；產生副作用時間之中位數：24 天。<br>➤ 前三個月需每兩週監測一次 AST 與 ALT，之後每個月監測一次。                 |
| 出血    | 出血                        | ➤ 發生率：三級以上出血風險為 4.1%。<br>➤ 若發生嚴重或致命性出血，需永久停藥。                                                                                                   |

|         |                          |                                                                                            |
|---------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 腫瘤溶解症後群 | 高血鉀、高尿酸血症、高血磷、急性腎損傷、心律不整 | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 甲狀腺癌：針對生長快速、腫瘤容積大、腎功能不全或脫水病人需密集監測。</li> </ul>     |
| 干擾傷口修復  | 傷口恢復不全                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 預期進行手術前五天需停藥。</li> <li>➤ 重大手術後至少需停藥兩週。</li> </ul> |

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間至停藥後兩週前均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間至停藥後一週前均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間至停藥後一週前須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

### 藥物交互作用<sup>3</sup>

➤ 本藥主要經肝臟細胞中的 CYP3A4 代謝，更少部分由 CYP2D6 代謝；同時也是 P-gp 與 BCRP 通道的受質。

➤ 盡可能避免與 P-gp 抑制劑或強效 CYP3A4 抑制劑並用。

➤ 與 P-gp 抑制劑或/且 CYP3A4 抑制劑並用時需進行劑量調整：

| 並用藥品                       | Pralsetinib<br>AUC 上升幅度 | Pralsetinib<br>原劑量 | Pralsetinib<br>建議調整之劑量 |
|----------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| P-gp 抑制劑和<br>強效 CYP3A4 抑制劑 | 3.5 倍                   | 400 毫克             | 200 毫克                 |
|                            |                         | 300 毫克             | 200 毫克                 |
|                            |                         | 200 毫克             | 100 毫克                 |
| 強效 CYP3A4 抑制劑              | 2.2 倍                   | 400 毫克             | 300 毫克                 |
|                            |                         | 300 毫克             | 200 毫克                 |
|                            |                         | 200 毫克             | 100 毫克                 |
| P-gp 抑制劑和<br>中效 CYP3A4 抑制劑 | 2.1 倍                   | 400 毫克             | 300 毫克                 |
|                            |                         | 300 毫克             | 200 毫克                 |
|                            |                         | 200 毫克             | 100 毫克                 |
| 中效 CYP3A4 抑制劑              | 1.7 倍                   | 400 毫克             | 300 毫克                 |
|                            |                         | 300 毫克             | 200 毫克                 |
|                            |                         | 200 毫克             | 100 毫克                 |

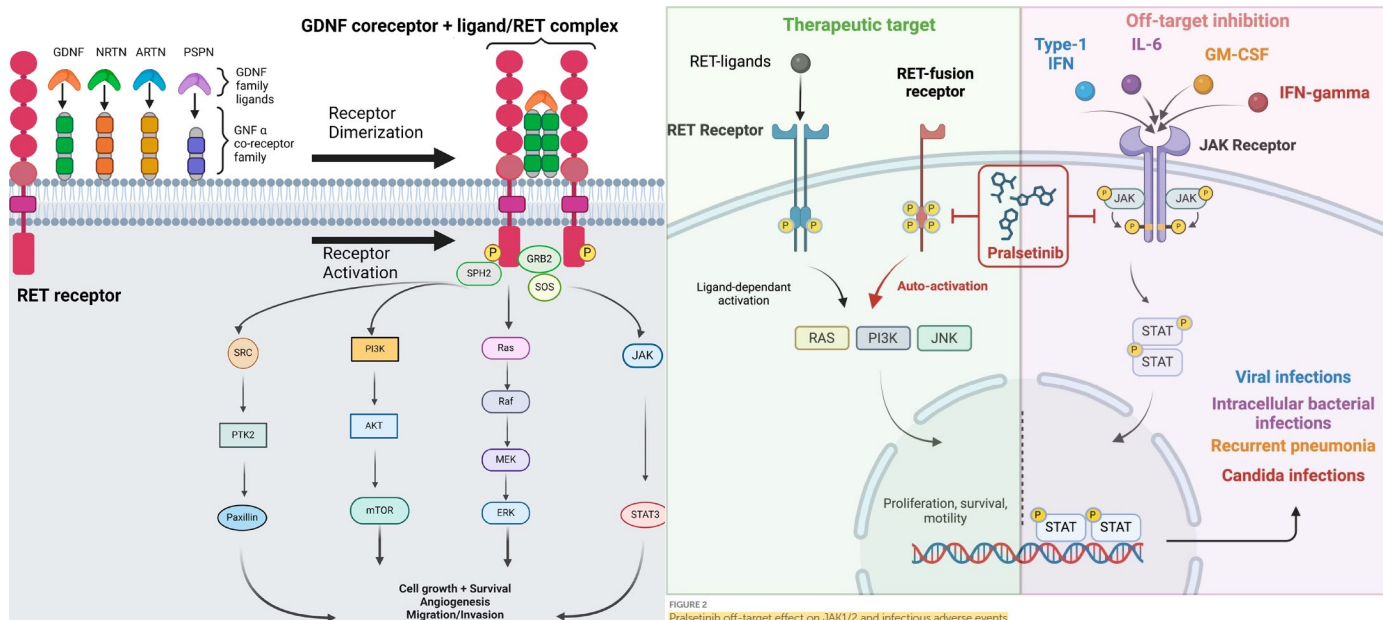
- 盡可能避免與強效或中效 CYP3A4 誘導劑並用。
- 若不得已需與強效或中效 CYP3A4 誘導劑並用，需進行劑量調整：

| 並用藥品          | Pralsetinib<br>AUC 下降幅度 | Pralsetinib<br>原劑量 | Pralsetinib<br>建議調整之劑量 |
|---------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| 強效 CYP3A4 誘導劑 | -68%                    | 400 毫克             | 800 毫克                 |
|               |                         | 300 毫克             | 600 毫克                 |
|               |                         | 200 毫克             | 400 毫克                 |
| 中效 CYP3A4 誘導劑 | -45%                    | 400 毫克             | 600 毫克                 |
|               |                         | 300 毫克             | 500 毫克                 |
|               |                         | 200 毫克             | 300 毫克                 |

### 臨床監測項目<sup>3</sup>

- 血壓：每週監測一次，若達穩定控制則每月監測一次。
- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝指數：剛開始三個月每兩週監測 AST、ALT，之後每月監測一次。
- 腫瘤溶解症後群之指標 (包括血鉀、血磷、血尿酸)：針對生長快速、腫瘤容積大、腎功能不全或脫水之甲狀腺癌病人，治療初期須密集監測。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

### 機轉<sup>4, 5</sup>



- RET (rearranged during transfection) signaling。

- RET 為細胞膜上的 tyrosine kinase，以細胞外的鈣離子為受質。RET 活化需要符合兩種條件。第一是需與鈣離子接合，第二是其 coreceptor-GDNF receptor alpha 需與 GDNF ligands 結合。當這兩種受體都活化後，將導致 RET 構型改變，促使兩個 RET 進行 dimerization 與 autophosphorylation，最終活化多種訊息傳遞路徑，包括 PI3K/AKT、JAK2/STAT3、RAS/RAF/MEK/ERK 與 PLC gamma，最終導致細胞增生的訊號。
- 當 RET 突變時，會造成 RET 下游相關的訊息傳遞呈現常態性的活化，導致細胞持續複製與增生。

#### ➤ Selective RET Inhibition :

- 以往的多重激酶抑制劑 (MKIs) 只能達到約兩成至四成的治療反應率，還因為過多的 off-target 效果而引發諸多副作用。為改善此問題，研究人員遂發展出對 RET kinase domain 具高選擇性的抑制劑。
- 第一代選擇性 RET 抑制劑包含 selpercatinib 與 pralsetinib，兩者皆可競爭性地抑制位於 RET 膜內側的 ATP 結合位 (ATP-binding pocket)。兩種藥物對正常野生型及突變型 RET 皆具高度選擇性；相較之下，對其他受體酪胺酸激酶 (RTKs)，如 VEGFR2、FGFR2 與 JAK2 的 IC<sub>50</sub> 約為抑制 RET 的 10 至 40 倍。因此，其 off-target 作用雖明顯低於多重激酶抑制劑，但仍存在部分影響。

#### 藥師小叮嚀

1. 本藥需空腹服用，需於空腹為餐前一小時或餐後兩小時服用。
2. 此藥有可能干擾傷口的癒合。如近期有手術安排，請告知您的腫瘤科主治醫師。
3. 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. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

呼吸道症狀惡化，包括呼吸困難、咳嗽、發燒  
感染症狀包括發燒

高血壓症狀包括：頭痛、頭暈等  
任何種類的出血

1. 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，女性病人停藥後的兩週內都須執行避孕措施；男性病人則為停藥後的一週內。
2. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的一週內都須避免哺乳。
3. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
4. 臨床監測項目：肝指數、血壓、出血點、呼吸道症狀、在治療前確認懷孕狀態（對於可能懷孕的病人）。

## References:

1. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1168-1178.
2. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid*. 2024;34(1):26-40.
3. Gavreto (pralsetinib) Prescribing Information. Blueprint Medicines/Roche; 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/213721s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213721s009lbl.pdf). Accessed [2025 10 04].
4. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, et al. Non-Small-Cell Lung Cancers (NSCLCs) Harboring RET Gene Fusion, from Their Discovery to the Advent of New Selective Potent RET Inhibitors: "Shadows and Fogs". *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2877. Published 2024 Aug 19.
5. Poumeaud F, Jaffrelot M, Gomez-Roca C, et al. A double-edged sword: unusual multiple severe infections with pralsetinib: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1402902. Published 2024 Jul 30.