

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- Brigatinib (Alunbrig®) 是第二代的 ALK 抑制劑，台灣 FDA 也於 108 年 8 月核准 brigatinib，核准的適應症與美國 FDA 相同
- 適用於在 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人 (台灣健保)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Alk(+) Non-Small-Cell Lung Cancer	Phase II Trial. brigatinib 90 qd (arm A) or 180 mg qd y with a 7-day lead-in at 90 mg (arm B). Pts : 222 (arm A: n = 112 arm B: n = 110), 154 (69%) had baseline brain metastases and 164 of 222 (74%) had received prior chemotherapy. J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498.	ORR : 45% vs 54% (arm B) median PFS : 9.2 months vs 12.9 months (arm B) ORR in patients with measurable brain metastases at baseline : 42% (11 of 26 patients) vs 67% (12 of 18 patients) in arm B. ADE : nausea (40%), diarrhea (38%), headache (27%), and cough (34%), and were mainly grades 1 to 2. A subset of pulmonary adverse events with early onset (median onset: day 2) occurred in 14 of 219 treated patients (all grades, 6%; grade ≥ 3, 3%). none occurred after escalation to 180 mg in arm B. Seven of 14 patients were successfully retreated with brigatinib.	180 mg qd y with a 7-day lead-in at 90 mg (arm B).

Brigatinib vs Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALTA-L1 study) (直接當晚期肺癌非小細胞癌第一線)	open-label, phase 3 trial, brigatinib 180 mg/qd (with a 7-day lead-in period at 90 mg) vs crizotinib 250mg bid N Engl J Med 2018; 379:2027-2039	Pts 275: 137 (brigatinib) vs 138 (crizotinib) PFS : 67% vs 43% ORR: 71% vs 60% (crizotinib); the confirmed rate of intracranial response : 78% vs 29% .	180 mg once daily (with a 7-day lead-in period at 90 mg)
---	---	--	--

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; ADE : adverse events

作用機轉

Brigatinib 是一種廣譜多激酶抑制劑，對間變性淋巴瘤激酶 (ALK)、ROS1、insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) 和 FLT-3 以及 EGFR 缺失和點突變都具有治療效果。Brigatinib 可抑制 ALK 自我磷酸化和 ALK 傳導的下游信號蛋白 STAT3、AKT、ERK1/2 和 S6 的磷酸化。在體外，brigatinib 還可抑制 EML4-ALK 和 NPM-ALK 融合蛋白的細胞系的增殖。Brigatinib 對 ALK 抑制劑發生抗藥相關的突變表達 EML4-ALK 和 17 種突變形式。還有 EGFR-Del (E746-A750)、ROS1-L2026M、FLT3-F691L 和 FLT3-D835Y 都具有活性。臨床上，Brigatinib 對非小細胞肺癌的 EML4-ALK 突變在對 crizotinib (包括 G1202R 和 L1196M) 具抗腫瘤活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險 (10%-30 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：低度，白血球減少(12%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統:心跳過緩 (8%-12%)、水腫 (18% , 包括血管性水腫)、高血壓 (21%至 32%)、肺栓塞 (2%)。建議在家中量血壓時也要注意心跳數值 , 若有心跳低於 60 次/分鐘請告知醫師。若有四肢紅腫 , 請速就醫。
2. 胃腸道消化系統:胃腸道 : 腹痛 (10%-24%)、便秘 (15%-18%)、食慾下降 (9%-15%)、腹瀉 (38%-53%)、血清脂肪酶升高 (45%-59%)、噁心 (30%-40%)、口腔炎 (13% ; 3/4 級 : <1%)、嘔吐 (21%-23%)、消化不良 (8%)。藥物的調整 , 都可達有效的症狀控制。
3. 內分泌與代謝系統:白蛋白降低 (15%)、血鈣降低 (15%)、血清磷酸鹽降低 (23%至 41%)、血清鎂降低 (21%)、高血糖症 (49%-56%)、低血鉀 (19%)、低血鈉症 (20%)、澱粉酶增加 (39%-52%)、血鈣升高 (22%)、血清膽固醇增加 (13%)、血清鉀增加 (24%)。
4. 呼吸道系統 : 咳嗽 (34%-35%)、呼吸困難 (21%-25%;嚴重呼吸困難 : 2%)、肺炎 (10%-15%)、上呼吸道感染 (12%) 低氧 (3%)、間質性肺部疾病 (≤9%)、鼻咽炎 (8%)、肺炎 (≤9%)。若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常 , 請立即告知醫師。
5. 肝臟系統:血清丙氨酸轉氨酶(GOT)增加 (40%至 52%)、血清鹼性磷酸酶 (ALP)增加 (29%至 36%)、血清天冬氨酸轉氨酶(GPT)增加 (65%至 72%)。通常發生在開始用藥的兩個月內 , 當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況) , 也請告知醫師。
6. 神經系統:頭暈 (15%)、疲勞 (32%-36%)、頭痛 (22%-27%)、失眠 (7%)、周圍神經病變 (包括感覺過度敏感、麻木、神經痛、感覺異常、多發性神經病 : 11%至 13% , 3/4 級 : 2%)、疼痛 (3%)
7. 腎臟系統:血清肌酐升高 (25%)

8. 視覺系統:視力障礙 (7%至 10% ; 包括視力模糊 , 白內障 , 複視 , 青光眼 , 黃斑水腫 , 視乳頭水腫 , 視力下降 , 玻璃體脫離)
9. 皮膚系統:皮膚病 : 瘙癢 (20%) , 皮疹 (24%至 40%;包括肢端紅腫症) 皮膚乾燥症 (5%)
10. 肌肉和骨骼系統 : 關節痛 (14%) 、 背痛 (15%至 21%) 、 肌酸磷酸激酶升高 (48%至 81%) 、 肢體疼痛 (4%至 5%) 、 肌肉痙攣 (17%) 、 肌痛 (15%至 28% , 包括肌肉抽搐 , 肌肉骨骼疼痛) 、 乏力 (嚴重程度 : 2%) 、 肌肉僵硬 (1%)
11. 泌尿生殖系統 : 泌尿道感染 (6%)
12. 其他方面副作用 : 發燒 (6%至 15%) , 高燒 (3%)

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

- 腎功能調整: Cockcroft-Gault 公式用於估計 CrCl 以調整劑量。
 - CrCl 30 - 89 mL/minute: 無需調整劑量。
 - CrCl 15 - 29 mL/分鐘 : 將劑量減少 50% (例如 , 從 180 mg 每天一次減少到 90 mg 每天一次 , 從 90 mg 每天一次減少到 60 mg 每天一次) 。
 - CrCl 15-89 mL/minute : 不需要調整劑量
- 肝功能不全
 - 輕度至中度損傷 (Child-Pugh A 級或 B 級) : 無需調整劑量。
 - 嚴重損傷 (Child-Pugh C 級) : 將劑量減少約 40% (例如 , 從 180 毫克每天一次減少到 120 毫克每天一次 , 從 120 毫克每天一次減少到 90 毫克每天一次 , 從 90 毫克每天一次減少到 60 毫克一次/天。

- 依據副作用調整：

副作用發生		
開始劑量	180mg/天	90mg/天
第一階調降劑量	開始 120 mg/天	60 開始 mg/天
第二階調降劑量	開始 90mg/天	停藥
第三階調降劑量	60mg ·	如果還無法忍受，則停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟影響：接受 brigatinib 治療的病人普遍報告有高血壓（包括 3 級高血壓）。在開始進行 brigatinib 治療之前，應控制血壓。2 週後至少要每月監測一次血壓。高血壓發生時可能需要中斷 brigatinib 的治療、降低劑量、和/或永久停藥；可能還需要降血壓治療。brigatinib 療法也可導致心跳過緩。監測心率（如果同時服用其他易引起心跳過慢的藥物，則要更頻繁監測）。出現心跳過緩症狀時可能需要中斷治療或降低劑量。若發生危及生命的心跳過慢，也非其他並用藥物引起，則永久終止 brigatinib。使用 brigatinib 時，也合併使用易引起心跳過慢的降壓藥物時要小心。

心律過緩：心率 < 60bpm	處理
有症狀的心律過緩	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 brigatinib 直至恢復到無症狀的心律過緩或休息心率 ≥ 60 bpm。如果確定是有伴隨藥物（或調整劑量）所引起的心律過緩，在恢復到無症狀心律過緩或休息心率 ≥ 60 bpm 時，恢復使用相同劑量的 brigatinib。 ■ 如果未發現有其他伴隨用藥（或不能停藥或調整劑量）有關，在恢復到無症狀心律過緩或休息心率 ≥ 60 bpm 時，往下調降一個級數的劑量開始 brigatinib。

<p>危及生命的心律過緩（需要緊急醫療降入）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果沒有發現與伴隨藥物有關，則永久停用 brigatinib。 ■ 如果存在且停止（或調整劑量）伴隨藥物，當恢復到無症狀心律過緩或休息心率≥ 60 bpm 時，降一個級數的劑量重新 brigatinib（經常監測心律）。 ■ 如果危及生命的心律過緩復發，請永久停用 brigatinib。
----------------------------	--

高血壓	處理
<p>3 級（收縮壓 [SBP] ≥ 160 mmHg 或舒張壓 [DBP] ≥ 100 mmHg，需醫療介入，需要 > 1 種抗高血壓藥物，或比以前更加強的治療）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 brigatinib 直至高血壓恢復至≤ 1 級（SBP < 140 mm Hg 和 DBP < 90 mm Hg），然後以相同劑量恢復。如果 3 級高血壓再度復發，中斷 brigatinib 直至恢復至≤ 1 級並降低至下一級劑量或永久停用 brigatinib。
<p>4 級（危及生命，需要緊急醫療介入）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 brigatinib 直至恢復至≤ 1 級，然後往下降一個級數劑量重新給藥或永久停藥。如果 4 級高血壓復發，永久停用 brigatinib。

- CPK 升高：據報導，約有 80% 的接受 brigatinib 的病人會發生 CPK 升高（包括 3 或 4 級升高）。180 毫克/天的劑量（相比於 90 毫克/天）出現更高的發生率。需監測治療期間的 CPK 濃度 8；若有無法解釋的肌肉疼痛，壓痛或無

力，也建議病人即時反應。若 CPK 升高，可能需要中斷治療和/或降低劑量。

肌痛	處理
3 或 4 級 (CPK > 5 倍 ULN 且 ≥ 2 級肌肉疼痛或無力)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 Brigatinib ;直到恢復至基礎值或 ≤2.5 倍 ULN,以同樣劑量重新開始治療。 ■ 如果 3 級或 4 級 CPK 升高復發，停 Brigatinib 直至恢復至 ≤ 1 級 (≤ 2.5 倍 ULN) 或基礎值，然後降一級數劑量重新給藥。

- 胃腸道毒性：已有胰腺酶升高（脂肪酶和澱粉酶）的相關報導，包括 3 級或 4 級。180 毫克/天的劑量（相比於 90 毫克/天）有更高的發病率。需在治療過程中監測澱粉酶/脂肪酶；甚至可能需要中斷治療和/或降低劑量。還觀察到曾出現噁心，嘔吐，腹瀉，便秘和腹痛。

脂肪酶/澱粉酶升高	處理
3 級 (> 2 倍 ULN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 brigatinib 直至恢復至 ≤ 1 級 (≤ 1.5 倍 ULN) 或基礎值，然後以相同劑量重新開始。如果 3 級脂肪酶/澱粉酶升高再度復發，停止 brigatinib 治療直至恢復至 ≤ 1 級 (≤ 1.5 倍 ULN) 或基礎值，然後降一級劑量再重新開始。
4 級 (> 5 倍 ULN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停 brigatinib 直至恢復至 ≤ 1 級 (≤ 1.5 倍 ULN) 或基礎值，然後降一級劑量再重新開始。

- 高血糖症：超過一半以上接受 brigatinib 的病人，出現新的或惡化的高血糖症，包括 3 級毒性。一些患有糖尿病或糖耐量不全的病人(在基礎值)，在接受 brigatinib 時需要胰島素治療。基礎值和治療期間，需定期監測空腹血糖。啟動或改善降血糖治療；如果不能做好血糖控制，則可能須中斷 brigatinib，直至達到代謝控制穩定。可能需要減少劑量或永久停藥。

高血糖	處理
3 級或 4 級 (葡萄糖 ≥ 250 mg/dL 或 13.9 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 如果最佳藥物管理無法達到良好高血糖控制，則停 brigatinib 治療。一旦血糖得到良好控制，降一個級數劑量重新開始或永久停用 brigatinib。

- 眼毒性：已出現視覺障礙的相關報導，例如視力模糊，複視，畏光，視力減退和視力下降。也發生過 3 級黃斑水腫和白內障（罕見）。告知病人，若出現視覺症狀時需要即時反應。患有新的、或惡化的 ≥ 2 級視覺症狀的病人，需中斷 brigatinib 治療並獲得眼科評估。發生視覺障礙時，可能需要減少劑量或永久停藥。

視力障礙	處理
2 級或 3 級視力障礙	停 brigatinib 治療直至恢復至 1 級或基礎值，然後降階一級劑量，重新開始。
4 級視覺障礙	永久停用 brigatinib。

- 肺毒性：已出現嚴重的、和致命的與間質性肺病 (ILD) /肺炎相一致的肺毒性病例。ILD /肺炎通常發生在 brigatinib 開始 8 到 9 天內 (在一項臨床試驗中，中位發作統計為 2 天)，並且在兩種劑量水平下均發生。尤其是在治療的第一周，需要監測新的、或惡化的肺部症狀 (例如呼吸困難，咳嗽)。任何出現新的或惡化的呼吸道症狀的病人，都要中斷 brigatinib 治療；及時評估ILD /肺炎或其他潛在的毒性原因 (例如，肺栓塞，腫瘤進展或傳染病因)。發生肺毒性時，可能需要中斷治療，降低劑量和/或永久停藥

間質性肺病 (ILD) /肺炎	處理
1 級: 無症狀，影像有發現。	如果在治療的第一週 7 天內出現新的肺部症狀，則停 brigatinib 直至恢復至基礎值，然後以相同劑量重新治療；如果懷疑ILD/肺炎，不要增加劑量至 180 mg 每天一次。如果在治療的第一週 7 天內出現新的肺部症狀，停 brigatinib 至到恢復至基礎值，然後以相同劑量重新治療。如果ILD/肺炎復發，永遠停用 brigatinib。
2 級: 有症狀	如果在治療的第一週 7 天內出現新的肺部症狀，停 brigatinib 直至恢復至基礎值，然後降一級劑量重新開始；如果懷疑ILD/肺炎，不要增加劑量到 180 mg 每天一次。如果在治療的第一週 7 天內出現新的肺部症狀，停 brigatinib 至到恢復至基礎值。如果懷疑ILD/肺炎，則降一級劑量重新開始；或再以相同劑量重新開始。如果ILD/肺炎復發，永久停用 brigatinib。
3 級或 4 級ILD/肺炎: 有症狀; 需用氧氣或呼吸器，自我照顧受限。	永久停用 brigatinib。

➤ 其他毒性

副作用等級	處理
3 級	停 brigatinib 直至恢復至基礎值，然後以相同劑量重新開始。如果 3 級副作用復發，停 brigatinib 直至恢復至基礎值，然後降一級劑量重新開始。
4 級	停 brigatinib 直至恢復至基礎值，然後降一級劑量重新開始。如果 4 級副作用復發，永久停用 brigatinib。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP2C8 (minor), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (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。

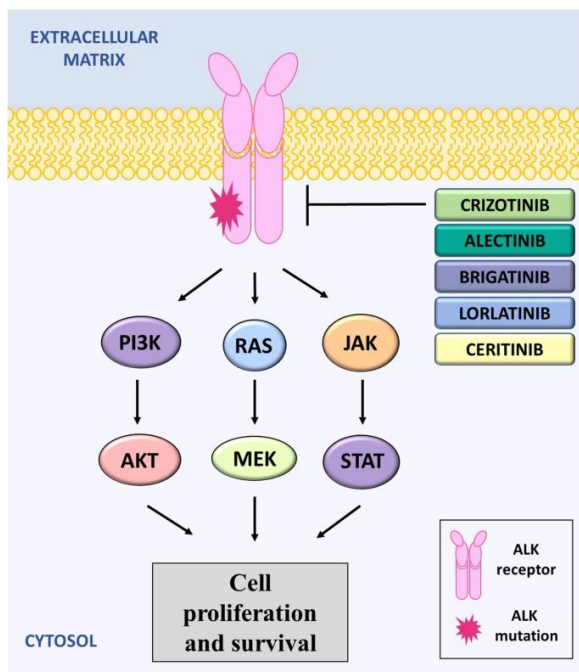
臨床監測項目

1. 監控醫囑遵從性。
2. 定期監測 CPK 和澱粉酶/脂肪酶濃度
3. 血糖基礎值和定期空腹血糖。
4. 監測心率和血壓（2 週後，此後至少每月一次）。
5. 評估具有生殖潛力的女性的妊娠狀態。
6. 監測間質性肺病 (ILD)/肺炎（新的或惡化的肺部症狀）的症狀
7. CPK 升高的肌肉症狀
8. 視力障礙（對新的或惡化的 ≥ 2 級視覺症狀的病人進行眼科評估）。

9. 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

Mechanism of action of ALK inhibitors. ALK activates various signaling pathways involved in cell proliferation and survival, including the PI3K pathway, the RAS/MEK pathway and the JAK/STAT pathway. ALK inhibitors have similar mechanisms of action by binding to the ATP-binding site and blocking activation of ALK. Crizotinib was the first ALK inhibitor approved by the FDA but, unfortunately, resistance to Crizotinib commonly occurs due to mutations the ALK gene. Therefore, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib and Lorlatinib were developed, and can be used for patients who are not responding to Crizotinib.



Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. J Exp Clin Cancer Res 38, 156 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1094-2>

藥師小叮嚀

1. 一天一次，固定時間服用（飯前飯後皆可）；若錯過服藥時間，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 食物交互作用：葡萄柚汁可能會增加血清 brigatinib 濃度；避免葡萄柚和葡萄柚汁。
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. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 週後才可進行哺乳。
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 3 個月；女性 4 個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 如果有感到自己心跳異常時，請盡速就醫。請紀錄每日的血壓與心跳。血壓過高需要接受降血壓藥物治療。
7. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
8. 如有視力障礙、肌肉疼痛。回診時請告知醫師。
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：定期監測 CPK 和澱粉酶/脂肪酶濃度、血糖、監測心率和血壓。