



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年12月
第 32 卷 第 12 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Capmatinib 用於MET exon 14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌

樊心蓉

肺癌為癌症死亡率之首，依細胞型態分類約85%以上為非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)；依據TNM (tumor, lymph node, metastasis)可將其分為四期，肺癌初期 (stage I-II) 治療以手術為主，無法手術者可考慮放射線治療。當腫瘤侵犯或轉移至遠端的淋巴結 (stage III) 或甚至轉移至其他器官時 (stage IV) 則屬晚期非小細胞肺癌 (advanced NSCLC)，常見的治療方式為化學治療、標靶治療和免疫療法。傳統化學治療因副作用較大，隨著肺癌治療的進展，針對癌細胞特定基因突變，如EGFR (epidermal growth factor receptor) 突變或ALK (anaplastic lymphoma kinase) 變異等研發出標靶藥物治療，大幅提升病人的預後。

間質表皮轉化因子受體 (mesenchymal epithelial transition factor receptor, MET) 作為一種穿膜 (transmembrane) 酪氨酸酶受體 (tyrosine kinase receptor)，與其配體肝細胞生長因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 結合後，引起細胞內多種酪氨酸殘基的磷酸化，進而激活一系列下游信號通路，導致細胞增殖、生長、轉移及血管生成等效應。與其他酪氨酸激酶受體一樣，MET由E3泛素連接酶 (E3 ubiquitin ligase)-CBL (c-casitas B-lineage lymphoma) 降解。MET 外顯子14 (METex14) 編碼的近膜結構區域包含CBL酪氨酸結合位 (Y1003)，其突變引起外顯子跳讀 (exon

skipping) 導致結合位結構缺失，進而使MET泛蛋白化 (ubiquitination) 和降解率減低，增加MET的穩定性，引起下游信號的持續活化，最終成為致癌因子。METex14突變之比例在NSCLC病人約為3-4%，此類病人通常沒有其他癌細胞特定基因 (如EGFR、ALK、ROS1、BRAF等) 突變，且預後較差。研究顯示METex14突變較常好發於女性、老年人和無抽菸史病人，然而有抽菸史病人的METex14突變比例顯著高於EGFR突變，顯示METex14確為一個重要的癌變基因。Capmatinib屬於MET酪氨酸酶抑制劑，可抑制由METex14跳讀式突變驅動的癌細胞生長，並在源自人類肺部腫瘤 (帶有METex14跳讀式突變或MET放大) 的小鼠異種移植腫瘤模式中表現出抗腫瘤活性，抑制MET及其下游訊號傳遞蛋白磷酸化，進而影響MET依賴性癌細胞的增生和存活。2020年5月6日獲美國FDA加速核准，成為用於治療帶有METex14跳讀式突變的轉移性NSCLC成年病人之第一個藥品。

FDA加速核准本藥之關鍵因素是根據第二期GEOMETRY mono-1的多中心、非隨機、開放性、多群體 (multi-cohorts) 臨床試驗，收錄條件為罹患晚期NSCLC (stage IIIb或 IV) 帶有METex14跳讀式突變或MET放大但EGFR和ALK陰性之18歲以上成年人，且至少有一個實體腫瘤反應評估標準版本1.1所定義的可測量病灶；

排除中樞神經系統轉移、臨床顯著無法控制心臟疾病，或曾接受任何MET 或HGF抑制劑治療者。該試驗共364名病人，其中97名NSCLC帶有METex14跳讀式突變的病人隨機分派給予口服一天兩次的capmatinib 400 mg錠劑治療。

結果顯示，先前曾接受過治療組中，capmatinib總反應率為41% (95% CI 29-53)、中位反應持續時間 (duration of response) 為9.7個月 (95% CI 5.6-13.0)；先前未接受過治療組中，capmatinib總反應率為68% (95% CI 48-84)、中位反應持續時間為12.6個月 (95% CI:5.6-無法估計)。大多數病人對於capmatinib治療有快速的反應 (曾接受過治療組佔82%、未曾接受治療組佔68%)。中位無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 在曾接受過治療組為5.4個月 (95% CI 4.2-7.0)，而先前未曾接受過治療組為12.4個月 (95% CI 8.2無法估計)。持續治療到數據分析階段時，停止治療人數在曾接受過治療組為63人 (91%)，在未曾接受過治療組為23人 (82%)，停藥的主要原因為疾病惡化 (58%於曾接受過治療組；46%於未曾接受過治療組)。安全性方面，與治療相關最常見的不良事件為周邊水腫、噁心、嘔吐和血中肌酸酐濃度升高，嚴重不良事件佔 13%。治療引起不良事件導致停藥的有39人 (11%)，其中周邊水腫 6人 (2%)，嚴重程度達藥物導致不良反應的3或4級共2人 (1%)。有83名病人 (23%) 因為產生至少一項不良事件導致須降低劑量治療。治療期間非癌症惡化導致死亡的有13人 (4%)。根據研究者回顧病歷評估，應僅有一例肺炎死亡可能和capmatinib 治療有關。

Capmatinib建議劑量為每次口服400 mg、每日兩次，於進食後或空腹使用。如果忘記服用或因嘔吐嘔出，不須補劑量，而應按時間服用下一劑。常見的副作用為周邊水腫、噁心、

疲勞、呼吸困難、嘔吐、食慾下降、腹瀉、咳嗽等。若出現嚴重不良反應，如間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 或肺炎 (pneumonitis)、ALT/AST增加超過3倍ULN (upper limits of normal)，且總膽紅素增加超過2倍ULN、第4級ALT/AST增加、總膽紅素增加或是其他4級不良反應則建議永久停用capmatinib。其他程度的不良反應則考慮調降劑量為每次200-300 mg，每日口服兩次。無法耐受200 mg每日兩次的病人，則應永久停用。建議於開始治療前、初始用藥3個月內每2週監測肝功能 (包括ALT、AST和總膽紅素)，接著每個月監測一次或視臨床需要而定，而對於ALT/AST或膽紅素升高的病人則應更頻繁進行檢測。由於本藥治療期間有發生光敏感反應的潛在風險，建議病人勿直接暴露於紫外線照射，並採取預防措施。此外，依據動物試驗結果及其作用機轉，capmatinib使用治療劑量於懷孕女性時可能會導致畸胎，應提醒婦女在治療期間與接受最後一個藥物劑量後1週內使用有效的避孕方式。

NSCLC是最常見的肺癌類型，METex14跳讀式突變雖然罕見，卻是預後不良的指標，capmatinib為美國FDA第一個核准用於治療METex14跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌的第一線治療。針對MET突變的肺癌標靶藥品，另有一口服MET抑制劑tepotinib也已通過日本厚生勞動省核准使用，提供此類病人更多治療選擇。目前capmatinib未納入健保給付，病人須考量自身經濟狀況是否自費使用，預估藥費6524元/天 (400 mg 每日兩次)。

參考資料：

1. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:944-57.



藥品評估

Drug Evaluation

免疫抑制藥品可能引起B型肝炎再活化

胡晉嘉

B型肝炎是肝臟受到B型肝炎病毒感染造成的疾病，過去台灣每5到6人就有1人是B型肝炎帶原者，近來由於疫苗與公衛政策的推廣，全台B型肝炎帶原者已逐步減少至200萬以下。多數成人感染初期並沒有症狀，僅少部分病人會出現食慾不振、肌肉痛、頭痛、全身無力、疲倦、噁心、嘔吐、黃疸、茶色尿等症狀，極少數的人會引發猛爆性肝炎。有些病人可以自己產生抗體，而無法產生抗體的人就會轉為慢性帶原者，據統計成人發展成慢性帶原者的比例約5%；慢性帶原者需要定期追蹤，服用抗病毒藥品抑制病毒複製，避免讓肝臟長時間發炎而演變成肝硬化或肝癌。B型肝炎之所以難治癒，是由於病毒會將DNA藏在肝細胞的細胞核內，等到特殊時機例如長期熬夜等免疫力較為低下時便再度活化，大量複製出新的B型肝炎病毒，引發免疫反應造成慢性肝炎。

除了病人的自身免疫力降低，若使用影響人體免疫力的藥品如類固醇 (steroids)、化療藥品、治療血液腫瘤或自體免疫疾病的生物製劑 (etanercept、adalimumab、golimumab、certolizumab、tocilizumab、abatacept、rituximab) 或小分子藥品 (tofacitinib和baricitinib)，對於B型肝炎病人均具潛在的復發風險，臨床上須特別注意。B型肝炎再活化的定義為B型肝炎帶原者的病毒DNA量突然上升為用藥前的10倍以上且肝指數 (alanine transaminase, ALT) 突然上升到正常值上限的2到3倍以上；而對於康復型B型肝炎病人來說，只要病毒血清學檢驗顯示B型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 再度轉成陽性，即定義為B型肝炎再活化。本院於2020年6月發表一份長期追蹤1,494位康復型B型肝炎之類風濕性關節炎病人的研究成果，共有17位病人的HBsAg再度轉成陽性，也有人發生嚴重肝炎，而從使用免疫抑制藥品到發生B型肝炎再活化的時間分佈為2到

20年，研究結果顯示類風濕性關節炎病人B型肝炎復發的比例約為千分之一；若進一步分析藥品的種類，生物製劑都有B型肝炎復發風險，其中rituximab的風險相對較高。

美國消化系醫學會 (American Gastroenterological Association, AGA) 根據導致B型肝炎再活化的風險高低將這些具有免疫抑制作用的藥品區分為三個等級，其中發生率大於10%屬於高度風險，1-10%屬於中度風險，小於1%則屬於低度風險。對於HBsAg陽性的帶原者來說，TNF- α 抑制劑、作用在B細胞或T細胞之anti-CD20、anti-CD38、anti-CD30、anti-CD80、anti-CD86、anti-CD2、anti-CD52、IL-17及IL-23抑制劑、類固醇 (每天大於20 mg且連續使用4週以上) 和小紅莓類化療藥品 (doxorubicin、epirubicin) 均屬於高度風險藥品；而IL-1及IL-6抑制劑、免疫檢查點抑制劑 (anti-PD1、anti-PDL1、anti-CTLA4)、酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors)、janus kinase抑制劑 (ruxolitinib、tofacitinib、baricitinib)、類固醇 (每天10-20 mg且連續使用4週以上) 和小紅莓以外的化療藥品均屬於中度風險藥品；至於表皮生長因子接受器抑制劑 (epidermal growth factor receptor inhibitors)、血管內皮生長因子抑制劑 (vascular endothelial growth factor inhibitors)、纖維母細胞受器抑制劑 (fibroblast growth factor receptor inhibitors)、complement 5抑制劑 (eculizumab、ravulizumab)、類固醇 (每天小於10 mg且未連續使用超過4週) 和化療藥品如methotrexate和azathioprine則屬於低度風險藥品。而對於HBsAg陰性但核心抗體 (anti-HBc) 陽性的初治癒者來說，作用在B細胞的anti-CD20、anti-CD38、anti-CD30仍屬於高風險藥品。

B型肝炎治療藥品從1991年發展至今，種類包括了注射劑型的干擾素 (interferon) 以及口服

劑型的核苷類藥品 (nucleotide analogue)。其中干擾素雖有療程固定 (最多只需治療一年) 及不會產生抗藥性的優點，但由於副作用大、容易影響病人生活品質，且注射劑型較不方便，現今已很少使用；而核苷類藥品均為口服劑型，使用方便，副作用輕微，對於肝功能不良者的安全性較干擾素高，治療效果也較佳，已成為治療主流，然而早期開發的藥品包括 lamivudine (Zeffix[®])、adefovir dipivoxil (Hepsera[®])、telbivudine (Sebivo[®]) 因容易產生抗藥性已較少用。現今臨床上用來治療B型肝炎及預防再活化的首選藥品為 entecavir (Baraclude[®])、tenofovir disoproxil fumarate (Viread[®]) 和 tenofovir alafenamide (Vemlidy[®])，其中 entecavir 和 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 須依腎功能調降劑量，而 tenofovir alafenamide (TAF) 腎毒性較低，只有 CrCl₂<15 的族群不建議使用，此外也不建議用在失償性肝硬化或肝衰竭的病人身上。

臨床上根據病人的B型肝炎病毒血清學數據和藥品的B型肝炎再活化風險高低來決定是否需要預防性給予口服核苷類藥品，對於HBsAg陽性的帶原者來說，有使用到中度風險以上的藥品就必須給予預防性核苷類藥品，而對於HBsAg陰性但anti-HBc陽性的初治癒者來說，若有使

用到高度風險的藥品才要給予預防性核苷類藥品；至於低風險病人只需要每1-3個月監測一次B型肝炎病毒量、B型肝炎表面抗原和肝指數即可，不需給予預防性核苷類藥品。預防性核苷類藥品的使用須在病人開始免疫抑制藥品治療時同步給予，並且要到免疫抑制藥品結束後至少6個月才可停止，但若是使用anti-CD20類的藥品如 rituximab，則須將預防性口服核苷類藥品的使用期間延長到免疫抑制藥品結束後至少12個月，因為使用此類免疫抑制藥品後所需的免疫重建期較長。

隨著近年來生物製劑及小分子抑制藥品的蓬勃發展，現在已有許多新的治療藥品可供病人選用，療效佳且副作用較少，但若用在B型肝炎病人身上則須注意病毒再活化的風險，本院藥學部也已針對此類藥品在處方開立端設立警示系統，提醒醫師監測並視需要給予預防性的核苷類藥品，以維護病人的用藥安全。

參考資料：

1. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9.
2. Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:341-58.

表、本院治療及預防B型肝炎再活化的首選藥品

學名	Entecavir	Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
英文商品名	Baraclude [®]	Viread [®]	Vemlidy [®]
中文商品名	貝樂克	惠立妥	韋立得
規格含量	Tab, 0.5 mg ; 1 mg	Tab, 300 mg	Tab, 25 mg
適應症	有B型肝炎病毒複製跡象之成人及2歲以上兒童之慢性B型肝炎	具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據之慢性B型肝炎的成人與12歲以上兒童	成人慢性B型肝炎
用法用量	PO 0.5 mg QDAC CrCl ₂ 30-49: 50% or QOD CrCl ₂ 10-29: 30% or Q3D CrCl ₂ <10: 10% or QW	PO 300 mg QD CrCl ₂ 30-49: QOD CrCl ₂ 10-29: Q72H or Q96H CrCl ₂ <10 or HD: QW	PO 25 mg QDCC Child-Pugh B-C: 不建議使用 CrCl ₂ <15: 不建議使用
健保價	113元/tab (0.5 mg) 156元/tab (1 mg)	120元/tab	130元/tab