



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：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

114年1月
第35卷第1期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Selpercatinib RET酪氨酸激酶抑制劑

施立于

RET (rearranged during transfection) 基因突變是一種罕見的致癌基因變異，常見於甲狀腺癌和非小細胞肺癌。甲狀腺癌中，RET基因突變的發生率約為5-10%，非小細胞肺癌約為1-2%，其他實體腫瘤則低於1%。具RET基因突變之進展性實體腫瘤通常預後較差，若診斷時已處於晚期者，5年整體存活率為3%-40%。RET與其配體結合會導致磷酸化，進而激活一系列下游信息傳遞，包括Ras-MAPK、PI3K-Akt等，導致細胞生長、分化及存活等反應。當RET具有基因變異，會使下游信號持續活化，導致癌細胞不斷增生。Selpercatinib是口服RET酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，可阻斷由RET基因融合與突變引起的訊號傳遞路徑，進而抑制腫瘤生長，且selpercatinib具有腦部穿透力，臨床試驗前模型已顯示在腦部的抗癌活性，為病人提供了一種新的標靶治療選擇。

LIBRETTO-001是一項多中心、開放性、單一組別、多世代研究 (multi-cohort) 的第一/二期臨床試驗，主要納入具有RET基因變異的癌症病人。在RET融合陽性非小細胞肺癌的世代研究中，對於先前接受過含鉑化療的247名病人，客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為61% (95% CI 55-67%)，無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 中位數為24.9個月；69名

從未接受過全身性治療者ORR為84% (95% CI 73-92%)，PFS中位數為22.0個月，兩組最常見的RET融合基因組合皆為KIF5B-RET (56%及67%)，其次為CCDC6-RET (23%及21%)；其中具穩定腦轉移的106名病人，顱內ORR為85% (95% CI 65-96%)，顯示selpercatinib臨床上對腦轉移病人有良好的療效。

具RET融合陽性除甲狀腺癌與肺癌之外的實體腫瘤世代研究中，納入先前接受過至少一種標準治療或從未治療過的病人，若病人腫瘤太小無法進行切片者，可透過游離DNA (circulating cell free DNA, cfDNA) 確認是否具有RET基因變異。納入的病人中，分別診斷為14種癌症類型，58%為抗藥性消化道系癌症 (如胰臟癌、結腸癌等)，近8成病人接受過化學治療。最終進行療效分析者共41名，ORR為43.9%，反應持續時間中位數為24.5個月，PFS中位數為13.2個月；其中，結腸癌的ORR最低 (20%)，其他癌症類型之ORR介於33-100%。結腸癌病人使用selpercatinib的反應率較低可能與結腸癌的遺傳多樣性有關。先前一項小型研究發現RET融合陽性結直腸癌與高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 狀態顯著相關 (RET融合陽性48% vs. RET融合陰性7%, $p < 0.001$)，且獨立影響存活預後 (整體存活期中位數14.0個月 vs.

38.0個月, HR 4.59, $p < 0.001$)。

RET融合陽性甲狀腺癌世代研究中, 納入19名放射性碘抗藥且接受過其他全身治療的病人及8名放射性碘抗藥且未接受任何其他後續治療的病人。先前接受過治療者ORR為79% (95% CI 54-94%), 1年無惡化存活率為64%; 未接受其他後續治療者, ORR則為100% (95% CI 63-100%), 且75%病人反應持續時間超過6個月。

進展性或轉移性RET突變甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer, MTC) 的世代研究顯示, 對於先前接受過cabozantinib和/或vandetanib治療的55名病人, ORR為69% (95% CI 55-81%), 1年無惡化存活率為82%; 88名先前未接受過MTC治療的病人, ORR則為73% (95% CI 62-82%), 1年的無惡化存活率為92%。2023年於NEJM發表了第三期臨床試驗的研究結果, 比較第一線使用selpercatinib和控制組 (cabozantinib或vandetanib) 的療效與安全性。試驗結果selpercatinib相較於控制組可以顯著改善病人的惡化風險 (HR 0.28, $p < 0.001$) 及死亡風險 (HR 0.37, 95% CI 0.15-0.95), 且有較佳的1年無惡化存活率 (86.8% vs. 65.7%) 及ORR (69.4% vs. 38.8%); 安全性部分, selpercatinib相較於控制組, 有較低比例病人發生與治療相關的任何等級不良反應 (89.6% vs. 97.9%) 及三級以上不良反應 (37.3 vs. 68.0%), 其中僅有任何等級的口乾 (31.6% vs. 10.3%) 及三級以上的ALT上升 (10.4 vs. 2.1%) 事件發生率高於控制組。

Selpercatinib的建議劑量是根據體重而定, 小於50公斤的病人為120毫克, 50公斤以上則為160毫克, 每天口服兩次 (約隔12小時), 重度肝功能不全者 (總膽紅素大於正常值上限3-10倍) 應調降劑量為80毫克, 腎功能不全者無須調整劑量。併用降胃酸藥物會降低selpercatinib血漿濃度, 併用氫離子幫浦抑制劑者, selpercatinib應隨餐服用; 併用H2受體拮抗劑者, 應在給藥2小時前或10小時後使用selpercatinib; 併用制酸劑者, 應與selpercatinib間隔2小時。此藥主經CYP3A4代謝, 應避免併用強效或中效CYP3A抑

制劑及誘導劑, 若無法避免, 併用強效CYP3A4抑制劑時應降低selpercatinib 80毫克、併用中效CYP3A4抑制劑時則須降低40毫克, 停用抑制劑3至5個排除半衰期後, 應恢復原使用劑量。Selpercatinib會抑制血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 訊息傳導路徑, 導致傷口癒合不全, 因此須於手術至少7天前暫停使用, 接受重大手術後至少2週且傷口已適當癒合後才能繼續使用。常見副作用為血鈣降低 (59%)、肝指數上升 (30-59%)、血糖增加 (53%)、淋巴球減少 (52%)、水腫 (49%)、血清肌酸酐 (creatinine) 上升 (47%)、腹瀉 (47%)、高血壓 (41%)、血鉀上升 (34%)、QT間隔延長 (21%)等, 也可能造成肺毒性、腫瘤溶解症候群、甲狀腺功能降低, 可依不良反應等級降低使用劑量。

Selpercatinib自2020年5月獲得美國藥品許可證, 是第一個取得癌症適應症的RET酪氨酸激酶抑制劑, 且對於腦轉移具抗癌活性。若病人具RET基因融合且為需要全身性治療的放射性碘難治型晚期/轉移性甲狀腺癌、具RET基因突變需要全身性治療的晚期/轉移性甲狀腺髓質癌或具RET基因融合的進展性非小細胞肺癌, 皆應優先使用selpercatinib; 若為RET基因融合陽性的局部晚期/轉移性固體腫瘤, 且使用過全身性治療失敗或沒有其他更好治療選擇, 亦可考慮使用。臺灣亦於2022年取得藥品許可證用於RET基因融合陽性非小細胞肺癌及甲狀腺癌、RET基因突變陽性甲狀腺髓質癌, 但尚未核准用於RET基因融合陽性的固體腫瘤, 且本藥未納入健保給付, 須自費使用, 80毫克每錠自費價為3500元。

參考文獻：

1. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1851-61.
2. Duke ES, Bradford D, Marcovitz M, et al. FDA approval summary: Selpercatinib for the treatment of advanced RET fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res* 2023;29:3573-8.

藥品新知

Drug Update

Semaglutide

口服GLP-1受體促效劑

林益生

糖尿病在111年國人死因為第6名，第二型糖尿病若能有效控制血糖和其他心血管疾病危險因子(如：高血壓、高血脂、肥胖等)，可降低心血管事件發生率。類升糖素胜肽-1受體促效劑(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA)不僅可用於控制血糖，部分藥品亦已核准用於減重。然而，大多數的GLP-1 RA都是針劑，病人長期使用可能產生抗拒與不便，Rybelsus®(semaglutide)為第一個口服劑型之GLP-1 RA藥品，可提高病人服藥順從性，與本院其他針劑GLP-1 RA藥品比較如表所示。

Rybelsus®(semaglutide)之分子結構類似於人體內生性的GLP-1，藉由選擇性結合GLP-1受體使其活化，當血糖濃度高時，會刺激胰島素分泌、抑制升糖素分泌與減緩胃排空速率；血糖濃度低時，會降低胰島素分泌，但不影響升糖素分泌。起始劑量為每日3 mg，先服用低劑量以讓腸胃道適應減緩副作用，一個月後應調高劑量至每日7 mg以達血糖控制效果，若再經治療一個月後，血糖仍控制不佳，則可增至每日14 mg。此藥應整顆吞服，不應剝開、壓碎或咀嚼且需空腹服用，服用後應至少30分鐘再進食、喝水或服用其他藥物，以避免影響藥品吸收，Rybelsus®(semaglutide)對於肝、腎功能不全的病人無需調整劑量。另因動物試驗已證實具生殖毒性，故應於計畫懷孕前至少兩個月停用。而哺乳期間用藥安全性亦不明確，故不建議使用。本藥常見副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、脂酶或澱粉酶上升等，若本身或家族有髓質甲狀腺癌(medullary thyroid cancer)病

史或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群(multiple endocrine neoplasia type 2)的病人應禁止使用。另外，服用此類藥物期間若有胰臟炎等相關症狀則應停用，並儘速就醫檢查。

一項為期26週的第三期臨床試驗PIONEER 1 study，探討semaglutide在不同劑量下之療效，收錄了703名第二型糖尿病成人進行隨機、雙盲、安慰劑對照的平行試驗(1:1:1:1)，分別接受semaglutide 3 mg、7 mg、14 mg或安慰劑，結果發現semaglutide組相較於安慰劑組之HbA1c分別降低0.6% (3 mg)、0.9% (7 mg)、1.1% (14 mg)，均達統計顯著差異($p < 0.001$)，次要結果發現semaglutide組相較安慰劑分別減輕體重0.1 kg (3 mg)、0.9 kg (7 mg)、2.3 kg (14 mg)，僅14 mg組達統計顯著差異($p < 0.001$)，常見的副作用包括噁心、腹瀉等，因副作用而停藥之比例在semaglutide組比安慰劑組高(2.3-7.4% vs. 2.2%)。

有關semaglutide和其他降血糖藥之療效比較，一項開放性試驗PIONEER 2 study，收錄了821名服用metformin後血糖仍未得到控制的第二型糖尿病病人，結果發現semaglutide 14 mg組相較第二型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制劑empagliflozin 25 mg組，26週時分別降低HbA1c 1.3%和0.9%，達統計顯著差異(-0.4%, [-0.6, -0.3])，次要結果發現52週時semaglutide組與empagliflozin組分別減輕體重4.7 kg與3.8 kg，達統計顯著差異(-0.9%, [-1.6, -0.2])。另一項PIONEER 3 study，收錄了1864名單用metformin或

併用sulfonylurea後血糖仍未得到控制的第二型糖尿病病人，結果發現semaglutide 7 mg與14 mg組，相較於二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4) 抑制劑sitagliptin 100 mg組分別降低HbA1c 0.3%與0.5%，達統計顯著差異 ($p<0.01$)，次要結果發現semaglutide 7 mg與14 mg組相較sitagliptin組分別減輕體重1.6 kg與2.5 kg，亦達統計顯著差異 ($p<0.01$)。另一項PIONEER 4 study，收錄了711名使用metformin且可能併用SGLT-2抑制劑的第二型糖尿病病人，結果發現semaglutide 14 mg組、皮下投與liraglutide 1.8 mg組與安慰劑組在26週時分別降低HbA1c 1.2%、1.1%與0.2%，semaglutide組不劣於liraglutide組 (-0.1%, [-0.3, 0.0])，次要結果發現semaglutide組、liraglutide組、安慰劑組在26週時分別減輕體重4.4 kg、3.1 kg與0.5 kg，semaglutide組顯著優於liraglutide組 (-1.2%, [-1.9, -0.6])。

有關semaglutide之不良反應，一項PIONEER 6 study，收錄了3183名第二型糖尿病病人隨機分配使用semaglutide或安慰劑，研究結果發現，重大不良心血管事件發生率在semaglutide組未劣於安慰劑組 (3.8% vs. 4.8%, HR=0.79

[0.57-1.11])；心血管相關之死亡率，semaglutide組顯著低於安慰劑組 (0.9% vs. 1.9%, HR=0.49 [0.27-0.92])；非致命性心肌梗塞 (2.3% vs. 1.9%, HR=1.18 [0.73-1.90]) 與非致命性中風 (0.8% vs. 1.0%, HR=0.74 [0.35-1.57]) 二組未達顯著差異；另semaglutide組較安慰劑組在胃腸道不良事件導致停藥的情況更為常見 (6.8% vs. 1.6%)。

口服GLP-1 RA藥品Rybelsus® (semaglutide) 的問世，增加病人用藥的選擇，但目前尚未納入健保給付，使用者需要自費。此外，雖有臨床研究顯示口服semaglutide在糖尿病病人或非糖尿病病人有降低體重之潛力，但目前仍未取得減重的適應症，故使用時仍須經醫師評估後審慎使用。

參考文獻：

1. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1724-32.
2. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.

表、本院GLP-1受體促效劑藥品比較

學名	Semaglutide	Liraglutide	Dulaglutide	Insulin glargine + Lixisenatide
商品名	Rybelsus	Victoza	Trulicity	Soliqua
規格含量	14 mg/tab	6 mg/ml, 3 ml/ multi-dose pen	1.5 mg/0.5 ml, 0.5 ml/ single-dose pen	100 u + 50 mcg/ml, 3 ml/pen
給予途徑	口服	皮下注射	皮下注射	皮下注射
用法用量	起始劑量: 每日3 mg; 維持劑量: 每日7 mg; 最大劑量: 每日14 mg。需空腹服用	起始劑量: 每日0.6 mg, 持續一週; 維持劑量: 每日1.2 mg; 若血糖未達標, 可增至每日1.8 mg	起始劑量: 每週0.75 mg; 最大劑量: 每週1.5 mg	起始劑量依先前抗糖尿病治療而定。Lixisenatide起始劑量不超過10 mcg
肝/腎功能調整劑量	無需調整劑量	無需劑量調整, 末期腎病及肝功能不全需謹慎使用	無需調整劑量, 末期腎病及肝功能不全需謹慎使用	嚴重腎功能不全及末期腎病不建議使用
健保價(元) 自費		1302/支	897/支	858/支

* GLP-1: glucagon-like peptide-1