

ZELBORAF

日沛樂膜衣錠

Vemurafenib

240mg/tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2011 年 FDA 允許上市) :
治療開始前需確定腫瘤有 BRAF V600 突變

- 不可切除或轉移性黑色素瘤，
- Erdheim-Chester (脂質肉芽腫病，是一種罕見的非蘭格罕細胞組織球增多症)。· 伴有 BRAF V600 突變
- 復發性或難治性毛細胞白血病，
- 蘭格罕細胞組織球增生症(Langerhans Cell Histiocytosis, LCH) · BRAF V600 突變
- 具有 BRAF V600 突變的復發/難治性非小細胞肺癌
- 不可切除或轉移性乳頭狀甲狀腺癌。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
未曾治療且無法手術或轉移帶 BRAF V600E 變異的黑色素瘤	RCT Pt: n= 675 vemurafenib 960 mg po bid (n=337) vs dacarbazine, 1,000 mg/m ² iv q 3 wks (n= 338)	PFS : vemurafenib (HR, 0.26; P < 0.0001). OR : 48.4% (vemurafenib) vs 5.5% (dacarbazine) ADR : (≥30%) arthralgia, rash, alopecia, fatigue, photosensitivity	vemurafenib 960 mg po bid vs dacarbazine, 1,000 mg/m ² iv q 3 wks

	Clin Cancer Res; 20(19); 4994–5000	reaction, and nausea. Cutaneous squamous cell carcinomas or keratoacanthomas were detected in approximately 24% of patients treated with vemurafenib. Others : hypersensitivity, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, uveitis, QT prolongation, and liver enzyme laboratory abnormalities	
--	---------------------------------------	---	--

RCT : randomized clinical trial * 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, RFS : relapse-free survival
HR : hazard ratio

作用機轉

Vemurafenib 是一種低分子量口服 BRAF 激酶抑制劑 (強效) ，通過抑制某些待有 BRAF 突變 (包括具有 V600E 突變的 BRAF) 的激酶活性來抑制黑色素瘤的生長，從而阻止具有突變的黑色素瘤細胞的增生。它對野生型 BRAF 細胞沒有效。BRAF V600E 激活突變佔約 50% 的黑色素瘤；V600E 突變涉及第 600 位氨基酸被谷氨酸(glutamic acid)取代為纈氨酸(valine)。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險 (低於 30% 的病人會發生嘔吐)

- 抑制血球生長程度：低

注意事項及常見副作用

- 心臟血管系統：心電圖 QT 間期延長 (≤55%)、高血壓 (≤36%)、末梢水腫 (17%至 23%)、心房顫動、低血壓、血管炎。
- 血液和腫瘤系統：皮膚乳頭狀瘤 (21%至≤55%)、角化棘皮瘤 (≤41%)、皮膚鱗狀細胞癌 (≤41%；3 級：22%至≤36%) 1%至 10%：基底細胞癌、惡性黑色素瘤 (新原發性)、鱗狀細胞癌 (口咽癌)。藥物有機會引起另外癌症，需小心監控皮膚變化。
- 中樞神經系統：疲勞 (38%至≤55%)、周邊感覺神經病變 (≤36%)、頭痛 (23%至 27%)。1%至 10%：顱神經麻痺 (面部)、頭暈、周圍神經病變。可用普拿疼緩解。
- 胃腸道消化系統：腹瀉 (28%至≤50%)、噁心 (≤32%至 37%)、嘔吐 (18%至 26%)、食慾下降 (18%至 21%)、便秘 (12%至 16%)、味覺障礙 (11%至 14%)，藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
- 肝臟系統：γ-谷氨酰轉移酶(r-GT)增加 (5%至 15%)、血清 ALT 升高 (≥3 級：3%至≤9%)，血清鹼性磷酸酶升高 (≥3 級：3%至≤5%)，血清膽紅素升高 (≥3 級：2%) 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。停藥皆可恢復。
- 骨骼肌肉系統：關節痛 (53%至≤82%)、肌痛 (13%至 24%)、四肢疼痛 (9%至 18%)、背痛 (8%至 11%)、肌肉骨骼疼痛 (8%至 11%)、無力 (2%至 11%)。普拿疼可用於緩解。
- 腎臟系統：血清肌酐升高 (高達 3 倍正常值上限：26%至 86%；大於 3 倍正常值上限：1%至 9%)。
- 視覺系統：視力模糊、虹膜炎、畏光、葡萄膜炎。
- 呼吸系統：咳嗽 8%至 ≤36%，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。
- 皮膚系統：斑丘疹 (9%至≤59%)、掉髮 (36%至≤55%)、皮疹 (37%至 52%)、過度角質化 (24%至≤50%；脂溢性：10%至≤41%；毛髮：≤32%；光化性：8%至≤32%)、皮膚光敏性 (33%至 49%)、乾皮病 (16%)

至 $\leq 45\%$)、掌蹠紅腫症 ($\leq 41\%$)、瘙癢 (23%至 $\leq 36\%$)、痣($\leq 23\%$)、曬傷 (10%至 $\leq 23\%$)、丘疹(5%至 $\leq 23\%$)、紅斑(8%至 14%)、1% 至 10%：結節性紅斑、毛囊炎、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壞死溶解症。

- 其他方面：纖維化 (掌腱膜攣縮) ($< 20\%$)、發燒 (17% 至 19%) 如發燒 38.5°C 至 40°C ，先暫時停藥。

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

- 腎功能不全調整調整：
 - $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ：無需調整劑量。
 - $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ：尚未確定適當的劑量。
- 肝功能不全劑量調整：
 - 輕度至中度損傷 (總膽紅素為正常值上限的 1 至 3 倍)：無需調整劑量。
 - 嚴重損傷 (總膽紅素 > 3 倍 ULN)：不需要調整劑量 (根據臨床指示每週監測 LFT 兩次)。
- 依據副作用調整：注意：請勿將劑量減少至每日兩次低於 480 毫克。
 - 1 級或 2 級 (可耐受) 毒性：不建議調整劑量。
 - 2 級 (無法耐受) 或 3 級毒性：首次發生事件：中斷治療直至毒性恢復至 0 級或 1 級，然後恢復每日兩次 720 mg。
 - ◆ 第二次發生不良反應：中斷治療直至毒性恢復至 0 級或 1 級，然後恢復至 480 mg，每日兩次。
 - ◆ 第三次不良反應：永久停止。
 - 發生 4 級毒性：
 - ◆ 首次發生：中斷治療，直至毒性恢復至 0 級或 1 級，然後恢復 480

mg，每天兩次，或永久停藥。

◆ 第二次發生：永久停止

副作用發生	
開始劑量	每天兩次 960 毫克
第一階調降劑量	每天兩次 720 毫克
第二階調降劑量	480 毫克，每天兩次
如果不能耐受每天兩次 480 毫克)：永久停藥	

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟毒性：QT 間期延長：已觀察到 QT 間期延長（劑量依賴性）；可能導致心室心律失常（包括尖端扭轉型室性心動過速, torsades de pointes）的風險增加。

副作用	處理
QTc > 500 毫秒 (≥3 級)：暫時停止治療，矯正電解質並控制 QT 延長的危險因素；一旦 QTc ≤ 500 毫秒 (≤ 2 級)	，可重新開始減少劑量。
QTc 持續高於 > 500 毫秒且比基準值多增加 > 60 毫秒	永久停止。

- 皮膚毒性：已有皮膚鱗狀細胞癌(cuSCC)、角化棘皮瘤和黑色素瘤的報導（與對照組相比，接受 vemurafenib 的病人發生率較高）。皮膚鱗狀細胞癌通常發生在治療的早期（中位發病時間：黑色素瘤患者為 7 至 8 週，Erdheim Chester 病人約 12 週），並通過切除進行治療（同時繼續 vemurafenib 治療）。大約三分之一的黑色素瘤患者經歷過 1 次以上的 cuSCC 發生，兩次發生之間的中位時間為 6 週。cuSCC 的潛在危險因素包括年齡 ≥ 65 歲、皮膚癌病史或長期日曬。在接受 vemurafenib 治療黑色素瘤的病人，已有報導出現新的原發性惡性黑色素瘤（罕見）。還觀察到頭頸部非皮膚鱗狀細胞癌（非 cuSCC）；密切監測體徵/症狀。vemurafenib 可能會促進與 RAS 激活相關的惡性腫瘤；監測其他惡性腫瘤的體徵

/症狀。已有 ECD 患者發生骨髓惡性腫瘤的報導，包括接受 vemurafenib 治療的病人。

副作用	處理
新的原發性皮膚惡性腫瘤	不建議調整劑量。

- 纖維增生性疾病：已有使用 vemurafenib 導致掌腱膜攣縮(Dupuytren contracture)和足底筋膜纖維瘤(plantar fascial fibromatoses)的病例報告。大多數病例都是輕度至中度，儘管也觀察到致殘性掌腱膜攣縮病例。從治療開始起，中位發病時間為 224 天；大多數病人在中斷或停用 vemurafenib 症狀得到緩解或改善。

副作用	處理
掌腱膜攣縮和足底筋膜纖維瘤	可能需要中斷治療、減少劑量或停止治療。

- 皮膚毒性：已觀察到皮膚反應，包括 Stevens-Johnson syndrome 和中毒性表皮壞死溶解症的病例報告。

副作用	處理
嚴重皮膚毒性	永久停用 vemurafenib。

- 葡萄膜炎（包括虹膜炎）、視力模糊和畏光。

副作用	處理
-----	----

葡萄膜炎（包括虹膜炎）、視力模糊和畏光。	可用皮質類固醇和散瞳滴眼液治療。
----------------------	------------------

- 放療過敏/放射回憶：在用 vemurafenib 治療之前、期間或之後接受放射治療的病人中已有放療過敏化和放療回憶（某些病例可能很嚴重或涉及皮膚和內臟器官）的報告。據報導，內臟器官受傷發生死亡病例。

副作用	處理
放療回憶是在放射治療期間或放療後不久後，再使用某些化療藥物時發生的嚴重皮膚反應。皮疹看起來像嚴重的曬傷。	治療通常包括使用皮質類固醇來減輕炎症，很少情況下會發生延遲化療直至皮膚癒合。

- 光敏性：據報導光敏性範圍從輕度到重度。建議病人避免陽光照射，在戶外時穿防護服並使用有效的 UVA/UVB 防曬霜和潤唇膏（SPF ≥30）。

副作用	處理
對於無法忍受的 ≥ 2 級光敏感性	建議調整劑量。

- 腎毒性：已有報導顯示急性腎損傷，包括間質性腎炎、急性腎小管壞死和血清肌酐升高（1 至 4 級）。

副作用	處理
急性腎損傷	停藥。

- 胰腺炎：已有胰腺炎報導（罕見）。發生開始給藥後 2 週內發病，以減少的劑量再次服用後病情加重。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based

on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP1A2 (moderate), CYP2D6 (weak), P-glycoprotein/ABCB1; Induces CYP3A4 (weak)

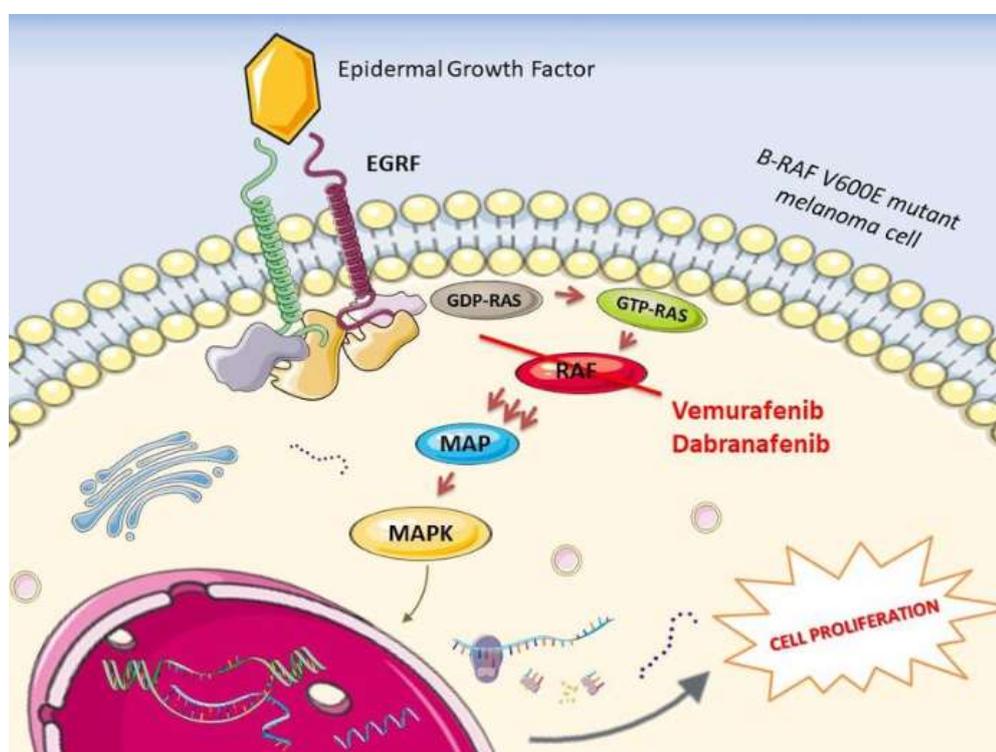
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

1. 確認 BRAF V600 突變。
2. 開始的基準值和治療期間每月（或根據臨床情況）監測肝臟轉氨酶、鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)和膽紅素 (bilirubin)。對於嚴重肝功能不全的病人，根據臨床指示每週監測兩次肝功能。在基準值和治療期間定期監測血清肌酐(creatinine)。監測患有 Erdheim-Chester 病和共存骨髓惡性腫瘤的病人的 CBC 基準值
3. 劑量調整後的電解質（鈣、鎂和鉀）。
4. 開始 基準值、開始後 15 天進行心電圖檢查，然後每月檢查一次，持續 3 個月，然後每 3 個月檢查一次（如果有臨床適應症，則更頻繁），並調整劑量。
5. 根據臨床指示，考慮評估不明原因腹痛胰腺炎（例如血清脂肪酶和澱粉酶；腹部 CT）。
6. 在開始前、治療期間每 2 個月以及停藥後 6 個月內進行皮膚病學評估，以評估新的皮膚惡性腫瘤。
7. 監測過敏反應、葡萄膜炎症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）。
8. 惡性腫瘤的體徵/症狀；監測放射過敏和放射回憶反應的跡象。監控醫囑遵從性。
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

Vemurafenib selectively inhibits some mutated forms of the protein kinase B-raf (BRAF). BRAF V600 mutations result in constitutive activation of the BRAF pathway; through BRAF inhibition, vemurafenib inhibits tumor cell growth. The combination of vemurafenib and trametinib allows for greater inhibition of the MAPK pathway, resulting in BRAF V600 melanoma cell death (Flaherty 2012). Vemurafenib plus trametinib has been reported to synergistically inhibit cell growth in lung cancer cell lines which are BRAF V600E-mutant



(Planchard 2016).

藥師小叮嚀

1. 對於患有無法處理的電解質異常、長 QT 症候群或同時服用已知可延長 QT 間期的藥物的病人，請勿開始使用 Vemurafenib。如果 QTc 基準值 > 500 毫秒，請勿給藥。
2. 忘記服藥：離下次用藥時間超過 4 小時，則補吃。如果離下一次服藥在 4 小時內，則等待下次的服藥。
3. 葡萄柚和葡萄柚汁可能抑制 CYP3A4 影響的 Vemurafenib 代謝。監測藥物使用時增加的作用/毒性。
4. 劑量應在早上和晚上口服，間隔約 12 小時。可以隨餐或不隨餐服用。如果服用一劑後出現嘔吐，請勿追加服用；繼續下一次劑量。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 注意與觀察皮膚變化。
7. 眼痛、畏光、視力改變，請盡速就醫。
8. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥兩周後才可進行哺乳。
9. 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（男性兩週；女性兩週）應採有效避孕措施並避免哺乳。
10. 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。
11. 臨床監測項目: 肝腎功能、定期監測心電圖、電解質、皮膚、定期視力檢查。