

常見適應症 (藥物於 2020 年 FDA 允許上市)

- 依據病人有RET 基因融合(gene fusion)/ 特異 RET 基因突變。
- 用於有RET 融合陽性的轉移性非小細胞肺癌。
- 有RET 突變的甲狀腺髓樣癌治療成人和 12 歲以上需要全身治療的兒童病人的晚期或轉移性 RET 突變型甲狀腺髓樣癌 (MTC)。
- 有RET 融合基因為陽性的甲狀腺癌。

US FDA 適應症 (均是加速性通過)	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 (Adult)	Phase 1/2 trial Advanced RET fusion-positive NSCLC who had previously received platinum-based chemotherapy (105 pts) and those who were previously untreated (39 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):813-824	Previously Treated (n=105): ORR (%) : 64% Duration of Response (mons) : 17.5 % with ≥6 months : 81 Treatment-Naiïve (n=39): ORR (%) : 85% Duration of Response (mons) : Not estimable % with ≥6 months : 58	160 mg BID
Advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer	Phase 1/2 trial Advanced or metastatic RET-mutant MTC who had been previously treated	Previously Treated (n=55): ORR (%) : 69% Duration of Response (mons) : Not estimable % with ≥6 months : 76	160 mg BID

(12歲以上)	with cabozantinib or vandetanib (or both) (55 pts) and patients with advanced or metastatic RET-mutant MTC who were nai ^{ve} to cabozantinib and vandetanib (88 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):825-835.	Cabozantinib/ Vandetanib Nai ^{ve} (n=88): ORR (%) : 73% Duration of Response (mons) : 22.0 % with ≥6 months : 61	
Advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer (12歲以上)	Phase 1/2 trial RET fusion-positive thyroid cancer who were radioactive Iodine (RAI)-refractory (if RAI was an appropriate treatment option) and were systemic therapy nai ^{ve} (8 pts) and patients with RET fusion-positive thyroid cancer who were RAI-refractory and had received sorafenib, lenvatinib, or both (19 pts) N Engl J Med . 2020 Aug 27;383(9):825-835.	Previously Treated (n=19): ORR (%) : 79% Duration of Response (mons) : 18.4 % with ≥6 months : 87 Systemic Therapy Nai ^{ve} (n=8): ORR (%) : 100% Duration of Response (mons) : Not estimable % with ≥6 months : 75	160 mg BID

* 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

作用機轉

標靶藥物。高度選擇性 anti-RET 激酶抑制劑(Solomon 2020) · 抑制 wild-type RET, multiple mutated RET isoforms, VEGFR1 and VEGFR3, FGFR1,2,3。能夠抑制具有 RET 基因融合/突變(如 CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, and RET M918T)的癌細胞活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 輕至低致吐風險 (低於30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少(43%；3/4級：2%)、血小板減少(33%；3/4級：3%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(35%)、水腫(33%)、心電圖QT間隔拉長(17%)。常規良血壓。
2. 皮膚系統：皮疹(27%)。
3. 內分泌與代謝系統：血糖升高(44%)、血清白蛋白降低(42%)、血鈣降低(41%)、膽固醇升高(31%)、血鈣降低(27%)、血鎂降低(24%)、血鉀升高(24%)、低血糖(22%)、甲狀腺功能低下(9%)。常規監測電解質。
4. 胃腸道消化系統：口乾(39%)、腹瀉(37%)、便秘(25%)、腹痛(23%)、噁心(23%)、嘔吐(15%)。
5. 血液系統用：出血(15%；3/4級：2%)。
6. 肝臟系統：AST升高(51%)、ALT升高(45%)、鹼性磷酸酶升高(36%)、膽紅素升高(23%)。停藥後，都能恢復。
7. 腎臟系統：腎功能指數上升(37%)。需追蹤腎功能指數。
8. 呼吸系統：咳嗽(18%)、呼吸困難(16%)。
9. 其它：疲倦(35%)、頭痛(23%)。

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

➤ 腎功能不全劑量調整

- eGFR ≥ 15 mL/minute：不需要調整劑量
- 末期腎功能不全(End-stage renal disease)：仿單無建議劑量 (未被研究過)

➤ 肝功能不全

- 輕度 (total bilirubin $\leq$ ULN with AST $>$ ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN with any AST)、中度 (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN and any AST)：不需要調整劑量，監測藥品副作用。
- 重度 (total bilirubin > 3 to 10 times ULN and any AST)：從 120/160 mg BID 調整劑量至 80 mg BID，監測藥品副作用。

➤ 依體重在副作用下，Selpercatinib 劑量調整建議

Dose reduction	Patients < 50 kg	Patients ≥ 50 kg
開始劑量	120 mg bid	160 mg bid
第一階調降劑量	80 mg bid	120 mg bid
第二階調降劑量	40 mg bid	80 mg bid
第三階調降劑量	40 mg bid	40 mg bid
如果不能耐受 3 次劑量降階，則永久停用 selperatinib		

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 出血：曾有嚴重、致命(如顱內出血,氣管內管處出血,咳血)案例

副作用	處理
傷口癒合併發症	預定手術前，停用治療 7 天以上；重大手術後，要先停藥 2 週以上，直至傷口充分癒合再行給藥。傷口癒合併發症緩解後，再次使用 selpercatinib 的安全性尚未被建立。
3 或 4 級	停用 selperatinib 直至恢復至基準值 0 或 1 級。對於嚴重或危及生命的出血事件，永久停用 selperatinib。

- 免疫過敏反應 (曾有3級報告)：平均發生時間為1.7週，症狀包括發燒、皮疹、關節疼痛、肌肉疼痛，伴隨著血小板低下或轉氨酶上升(transaminitis)

副作用	處理
所有級別	如果發生超敏反應，停用 selpercatinib 並開始使用皮質類固醇（劑量為 1 mg/kg methylprednisolone [或等效劑量]）。 免疫過敏結束後以減少的1個劑量級數，重新給藥 selpercatinib，然後在可耐受情況下每週增加 1 個劑量級數，重新達到原先 selpercatinib建議劑量。可以繼續使用皮質類固醇直至達到目標 selpercatinib 劑量，然後逐漸減量皮質類固醇。
對於復發性超敏反應。	永久停用 selpercatinib。

- 高血壓：大約三分之一的患者發生高血壓，包括 3 級高血壓，很少有 4 級高血壓。儘管治療中出現的高血壓最常通過抗高血壓治療來控制，但一些患者需要中斷治療或減少劑量來控制高血壓。

副作用	處理
在開始治療前優化血壓	不要在未控制的高血壓患者中啟動 selpercatinib。 根據嚴重程度，高血壓可能需要開始或調整抗高血壓治療（視情況而定）、或中斷selpercatinib治療、減少劑量和/或永久停藥。
3級：成人 (SBP $\geq$ 160 mm Hg or DBP $\geq$ 100 mm Hg);需藥物治療 ;需超過一種以上藥物治療	開始或優化高血壓治療。對於 3 級高血壓，儘管進行了最佳抗高血壓治療，但血壓仍持續居高不下，暫停selpercatinib。當高血壓得到適合控制時，降低劑量，重新開始 selpercatinib 治療。
4級：危及生命 (eg, 高血壓危像、惡性高血壓、短暫或永久的腦神經損傷)，需要緊急處理。	永久停藥

- QT間隔拉長 (曾有報告為QTcF interval增加至> 500 msec及QTcF interval增加60 msec以上) 開始治療前及治療中，須治療低血鉀、低血鎂、低血鈣。

副作用	處理
3級: QT _c > 501 msec 或 從原本增加60 msec	停用 selpercatinib 直至恢復至基準值 0 或 1 級，然後降低一個級數劑量selpercatinib開始。
4級: Torsades de pointes(危及生命症狀 (polymorphic ventricular tachycardia;)	永久停藥

- 肝毒性(曾有嚴重肝毒性案例)，約有一半的人有AST、ALT上升(包括3/4級)：平均發生時間為4.1週。據嚴重程度，依照建議暫停治療、調整劑量、停止治療。

副作用	處理
3/4級	■ 暫停治療，每週監測AST、ALT至回復至1級/基礎值後，接著以「降兩階劑量」治療，並持續每週監測AST、ALT。待至少兩週未復發，上升「一階劑量」 ■ 再待至少4週未復發，上升劑量至發生此次副作用之前的劑量，並持續每週監測AST、ALT至少四週

- 其他不良反應

副作用	處理
3, 4級	停藥直到基準值恢復到 0 或 1 級，然後重新selpercatinib 給藥。

- 腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome) (在治療medullary thyroid carcinoma有罕見報告)：風險因子包括快速生長腫瘤、高腫瘤負荷、腎功能不全、脫水病人。

藥物交互作用

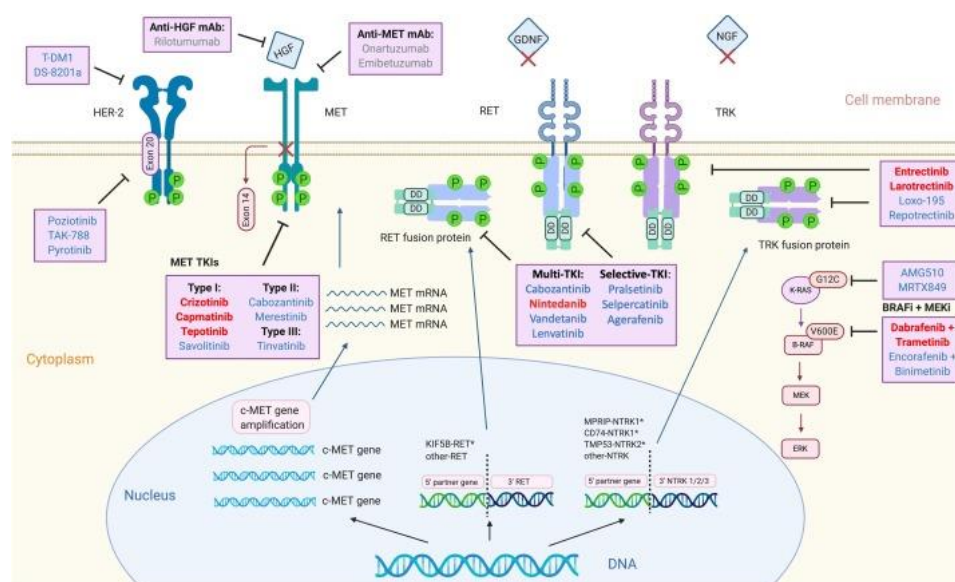
- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major); Inhibits CYP2C8 (moderate), CYP3A4 (weak)
- 可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 評估腫瘤檢體或血漿中RET gene fusion status (non-small cell lung cancer or thyroid cancer) 或specific RET gene mutation (medullary thyroid cancer)。
- 肝功能(AST/ALT，基礎值、前三個月每兩週一次，接著每月一次或依臨床需求檢測)、QT interval (若病人併用強/中CYP3A inhibitors or medications known to prolong QTc interval，須更頻繁檢測)、電解質、TSH (基礎值、治療期間定期檢測)、根據風險因子(包括腹瀉) 調整檢測頻率、懷孕狀態、血壓 (基礎值、一週後、接著每月一次或依臨床需求檢測)、監測下列疾病症狀[過敏、出血、傷口癒合併發症腫瘤溶解症候群]、服藥遵從性。
- B型肝炎檢測：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

Selpercatinib is a highly selective anti-RET (REarranged during Transfection) kinase inhibitor (Solomon 2020). Selpercatinib inhibits wild-type RET, multiple mutated RET isoforms, vascular endothelial growth factor receptors 1 and 3 (VEGFR1 and VEGFR3), and fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1, 2, and 3. Certain point mutations in RET or chromosomal rearrangements involving in-frame fusions of RET can result in constitutively activated chimeric RET fusion proteins, which may act as oncogenic drivers, promoting tumor cell line proliferation. Selpercatinib has demonstrated anti-tumor activity in cells harboring constitutive activation of RET proteins resulting from gene fusions and mutations (including CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, and RET M918T).



藥師小叮嚀

1. 一天兩次，固定時間服用（飯前飯後皆可）；若錯過服藥時間，除非距離下次服藥時間6個小時以上，否則不得補服。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。(尤其是胃藥)
3. 請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要調整藥物劑量或停藥。
4. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
5. 腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，男性、女性病人於服藥期間至停藥後1週內應採有效避孕措施及避免哺乳。
7. 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。
8. 臨床監測項目：肝腎功能、電解質、出血症狀、傷口癒合併發症、血壓。