

LUMAKRAS

洛滿舒膜衣錠

Sotorasib

120 mg/tab

專業人員版 | 郭晉嘉 撰寫
方麗華藥師審閱

常見適應症：2021 年 FDA 首次治療成年非小細胞肺癌，其腫瘤具有 KRAS

G12C 的特定基因突變，並且接受過至少一種全身治療。這是第一個獲得具有 KRAS 突變的腫瘤的標靶治療，KRAS 突變約佔非小細胞肺癌突變的 25%。KRAS G12C 突變約佔非小細胞肺癌突變的 13%。

發展歷史

RAS 癌症基因發現的歷史：

生物中的正常細胞行為受到複雜的信號網絡的嚴格控制，為確保細胞僅在整個身體需要時才增殖，例如在發育或傷口癒合期間。癌症的發生，通常是因為這些訊號調節機制被破壞。

最早在 1964 年，一位名叫 Michael Kirsten 的科學家和他的團隊，從一種能導致小鼠肉瘤(惡性腫瘤"Rat sarcoma virus")的 RNA 病毒中分離出了一個基因並命名 RAS，RAS 蛋白是最早發現的具有調節細胞生長能力的蛋白質之一。1982 年，在人類癌症中首次檢測到突變活化的 RAS 基因，隨後對該癌症基因組的密集測序證實三個 RAS 基因 (HRAS、NRAS 和 KRAS) 構成人類癌症中最常見突變的癌基因家族；RAS 基因突變的頻率和分佈並不均勻。KRAS 是最常突變的型式 (86%)，存在於 22% 的所有腫瘤和 90% 的胰臟腫瘤中。其次是 NRAS (11%)，最後是 HRAS (3%)。

RAS 蛋白在控制調節正常細胞增殖的幾個關鍵訊號路徑的活性方面發揮著重要作用。然而，人類腫瘤經常表達透過點突變活化的 RAS 蛋白——約 20% 的腫瘤的 RAS 基因之一發生了活化突變。在這些腫瘤中，活化的 RAS 蛋白對惡性癌症表現型的有顯著影響的方面包括：腫瘤細胞生長的失調、程序性細胞死亡失效，癌症細胞侵襲性以及誘導新血管形成的能力。

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥

KRAS 的命名由來: 因其來自小鼠肉瘤病毒(Kirsten rat sarcoma virus)。(K 代表 Kirsten,用來區別於從 Harvey 小鼠肉瘤病毒發現的 H-Ras (Harvey rat sarcoma virus)和從神經母細胞瘤發現的 N-Ras(Neuromblastoma)。

KRAS 基因，是最常見的致癌驅動基因之一。基因突變往往會導致 K-Ras 蛋白持續活化，形成持久結合 GTP 的 RAS 蛋白，從而失控地激活下游信號通路(MAPK、PI3K 和 RAL)刺激癌細胞無節制增殖。在美國四種最致命的癌症 (肺癌、結腸癌和胰腺癌) 中，KRAS 基因發生高頻率突變,如非小細胞肺癌 NSCLC (25%)、結直腸癌 (40%)。

KRAS 一直被視為"無法成藥的 (undruggable)的靶點。多年來,科學家一直在努力尋找破解之道，但屢屢碰壁。原因有 K-Ras 蛋白缺乏明確的小分子結合位點與藥物結構很難競爭到結合位點。KRAS G12C switch II pocket，重新啟動了對直接 KRAS 抑制劑的研究，突變半胱氨酸帶的接近性導致了對其共價抑制劑的廣泛研究 (半胱氨酸帶有硫基，可以做共價結合)，最終利用 KRAS(G12C) 中先前未開發的表面凹槽能顯著地增強效力和選擇性、密集的親電子篩選和基於結構的設計，這是由 Amgen 公司與 Carmot Therapeutics 合作開發的 KRAS G12C 選擇性共價抑制劑 sotorasib，這是第一個達到人體臨床測試的 KRAS(G12C) 抑制劑。

參考資料：The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRASG12C inhibitors

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
advanced NSCLC previously treated with standard therapies with <i>KRAS</i> p.G12C-mutated.	phase 2 trial, 124 pts - 81.0% pts had previously received both platinum-based chemotherapy and inhibitors of programmed death 1 (PD-1) or programmed death ligand 1 (PD-L1). NEJM 2021;384:2371-2381	ORR:37.1% CR : 3.2% mDR : 11.1 months mPFS : 6.8 months mOS : 12.5 months ADR : 69.8% (diarrhea (31.7%, nausea 19.0%), GPT (15.1%), GOT (15.1%), and fatigue (11.1%). grade 3 : 19.8% grade 4: 0.8%	口服 sotorasib 每日 960 mg。持續直到疾病惡化或副作用無法耐受。

* 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, mPFS : The medium progression-free survival , mOS : The medium overall survival, AE : adverse effect

作用機轉

Sotorasib 是一種 KRASG12C 的抑制劑，KRASG12C 是一種腫瘤特有、突變致癌形式的 RAS GTP 酶 (KRAS)。Sotorasib 會與 KRASG12C 獨特的半胱胺酸形成不可逆的共價鍵，讓蛋白酶保持在非活性狀態，可在不影響野生型 KRAS 的情況下防止下游訊息傳遞。Sotorasib 僅會在 KRASG12C 腫瘤細胞株中阻斷 KRAS 訊息傳遞、抑制細胞生長，並促進細胞凋亡。Sotorasib 在體外及在體內抑制 KRASG12C，極少偵測到有脫靶效應。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐(10-30%的病人會發生嘔吐)。

注意事項及常見副作用

1. 胃腸道系統：腹瀉 (42%)、噁心 (26%)
2. 肝臟功能改變：ALT/GPT 水平升高 (38%)、AST/GOT (天門冬氨酸轉氨酶, Aspartate aminotransferase) 升高 (39%)。
3. 肌肉骨骼系統：肌肉骨骼疼痛 (35%)。可用普拿疼舒緩。
4. 呼吸道系統：咳嗽 (20%)
5. 其他：疲勞 (26%)
6. 呼吸道系統：間質性肺病，肺炎

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。

跟據不良反應調整劑量

依藥物副作用下，劑量調整

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

副作用發生	
開始劑量	960 mg/天
第一階調降劑量	開始 480 mg/天
第二階調降劑量	開始 240 mg/天
第三階調降劑量	停用

➤ 腎功能不全劑量調整：

eGFR ≥30mL/minute/1.73m ²	製造商標籤中未提供劑量調整；然而，在輕度和中度腎功能不全患者中，未觀察到 sotorasib 藥物動力學有臨床意義的差異。
重度腎功能不全病人 eGFR 15 to < 30mL/min/1.73 m ²	製造商標籤中沒有提供劑量調整
末期腎病，包括透析 eGFR < 15mL/min/1.73 m ²	製造商標籤中沒有提供劑量調整

➤ 肝功能不全劑量調整：治療開始前肝功能損害：

輕度至中度損傷 (Child-Turcotte-Pugh A、B)	無需調整劑量。
嚴重損傷 (Child-Turcotte-Pugh C 級)	製造商標籤中未提供劑量調整。給藥人員須更頻繁地監測不良反應，包括肝毒性。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應	嚴重度	劑量調整
肝毒性	肝毒性：Sotorasib 可能引起肝毒性，可能導致藥物性肝損傷和肝炎。在一項臨床試驗中，觀察到	■ 暫停使用 Sotorasib 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

	ALT 和/或 AST 升高，包括 3 級和 4 級事件。首次出現 ALT 和/或 AST 升高的中位數時間為 9 週（範圍：0.3 至 42 週）。有些患者接受皮質類固醇治療以控制肝毒性。	<ul style="list-style-type: none"> ■ - 以低一階的劑量繼續使用 Sotorasib。
	AST 或 ALT > 3 × 上限正常值 (ULN) 且在沒有其他原因的情況下總膽紅素 > 2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 Sotorasib。
間質性肺部疾並 Interstitial lung disease (ILD)/非 感染性肺炎	發生間質性肺病(ILD)/肺炎，並可能致命。在臨床試驗中，ILD/肺炎很少發生；所有病例發病時均為 3 級或 4 級，並確實發生了死亡事件。ILD/肺炎首次發病的中位數時間為 2 週（範圍：2 至 18 週）。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若懷疑發生 ILD/非感染性肺炎，請暫停使用 Sotorasib。 ■ - 若確認發生 ILD/非感染性肺炎，請永久停用 Sotorasib。
噁心或嘔吐	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停使用 Sotorasib 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 ■ - 以低一階的劑量繼續使用 Sotorasib。
腹瀉	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停使用 Sotorasib 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 ■ - 以低一階的劑量繼續使用 Sotorasib。
其他不良反應	第 3 到第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停使用 Sotorasib 直到復原至 ≤ 第 1 級或基準點。 ■ - 以低一階的劑量繼續使用 Sotorasib。

藥物交互作用

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

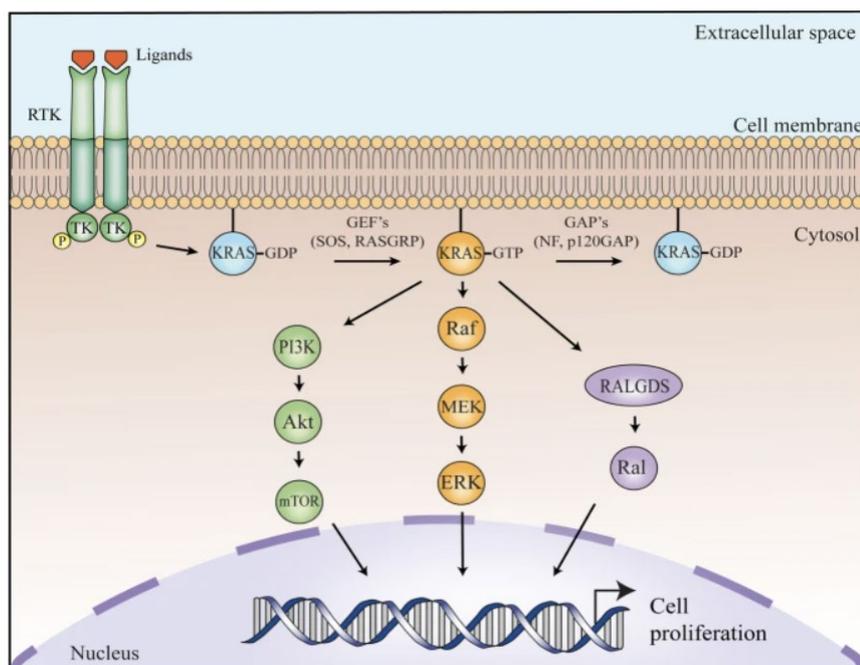
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- Substrate of CYP3A4 (major); Inhibits BCRP/ABCG2; Induces CYP3A4 (moderate)
- 避免與腸胃藥物: 質子泵抑制劑 (PPI) 和 H2 受體拮抗劑同時使用；如果無法避免減酸劑治療，則在服用胃藥之前 4 小時或之後 10 小時服用才洛滿舒膜衣錠 sotorasib。請避免同時給予 Sotorasib 與各類腸胃藥物，包含氫離子幫浦抑制劑 (PPI);如:omeprazole、H2 受體拮抗劑;如:famotidine，以及局部作用制酸劑;如:含鋁、鎂、鈣、鈉等製劑。
- 請避免同時給予 Sotorasib 與 P-gp 受質，如治療心臟病的 digoxin，(會增加 digoxin 濃度，增加嚴重心臟毒性)。

臨床監測項目

- 腫瘤或血漿檢體中是否有KRAS G12C突變。
- 開始服用 Sotorasib前、在治療期間的前3 個月每3 週監測，然後每月一次或依臨床指示: 監測肝功能檢測 (ALT、AST 和總膽紅素)，對於發生轉胺酶及/或膽紅素升高的病人則要進行更頻繁的檢測。
- 開始服用 Sotorasib前: :監測病人是否有預示為 ILD/非感染性肺炎的新肺部症狀或惡化肺部症狀 (例如呼吸困難、咳嗽、發燒)。若病人疑似有 ILD/非感染性肺炎，請立即暫停使用Sotorasib；若找不到 ILD/非感染性肺炎的任何其他潛在原因，請永久停用 Sotorasib
- 在Sotorasib治療期間，每個治療周期的第一和第四次劑量之前) :監測全血球計數(Complete Blood Count)、腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin)。

機轉

KRAS 蛋白屬於 RAS 家族，這個家族還包含了 HRAS 和 NRAS。KRAS 會與 GDP 或 GTP 結合，GDP-KRAS 透過 GEF 的幫助，轉變成有活性的 GTP-KRAS，而 GTP-KRAS 透過 GTPase activating protein (GAP) 的幫助，將 GTP 水解成 GDP。在非活化的 GDP-KRAS 上發現能供藥物進入的溝槽，稱作 Switch II pocket。這樣一來，藥物本身不必和 GTP 競爭，也能透過異位調控 (allosteric) 來抑制 KRAS。加上 KRAS G12C 突變剛好處在活性位附近，cysteine 又提供一個良好的 S-H 基，可供共價結合。在天時地利下 KRAS G12C 抑制劑的原型橫空出世。這個抑制劑會進入 Switch II pocket，並和 cysteine 共價結合，使 KRAS 卡在不活化狀態，可特異性且不可逆地抑制 KRAS G12C。Sotorasib 與 Switch II pocket 的口袋共價結合，該口袋僅存在於非活性 GDP 結合結構中，將 KRAS G12C 捕獲在非活性狀態並抑制抑制細胞外信號調節激酶 (ERK) (KRAS 的關鍵下游效應子) 的磷酸化，阻斷 KRAS 致癌信號傳導。抑制 RAF-MEK-ERK (mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway) 途徑、PI3K-AKT-mTOR (磷酸肌醇 3-激酶-AKT - 雷帕黴素的機制靶點) 和 RALGDS-RAL (RAL 鳥嘌呤核苷酸解離刺激劑-



RAL)，參與調控細胞生長、分裂、分化和存活等重要生物學過程。

J Exp Clin Cancer Res 41, 27 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s13046-021-02225-w>

藥師小叮嚀

1. 整片吞服；不要咀嚼、壓碎或分割。
2. 患有吞嚥困難的患者的用藥：將片劑分散在 120 毫升室溫水中，不要壓碎。攪拌或旋轉約 3 分鐘，直到藥劑分散成小塊（藥物不會完全溶解），然後立即飲用或在 2 小時內飲用。混合物的外觀可能從淺黃色到亮黃色不等。吞服混懸液。不要咀嚼藥物的碎片。用額外的 120 毫升水沖洗容器並飲用。如果混合物未立即消耗完畢，則再次攪拌以確保藥物分散。
3. 治療前，請務必告知醫療人員您所使用的所有藥品、健康食品。治療期間請避免服用中草藥。因洛滿舒膜衣錠與許多藥品可能有交互作用。
4. 避免與腸胃藥物: 質子泵抑制劑 (PPI) 和 H2 受體拮抗劑同時使用；如果無法避免減酸劑治療，則在服用胃藥之前 4 小時或之後 10 小時服用才洛滿舒膜衣錠 sotorasib。請避免同時給予 Sotorasib 與各類腸胃藥物，包含氫離子幫浦抑制劑 (PPI);如:omeprazole、H2 受體拮抗劑;如: famotidine，以及局部作用制酸劑;如:含鋁、鎂、鈣、鈉等製劑。
5. 無論是否進食，每天在同一時間服用，若忘記服藥(漏服一劑超過6小時)或服藥後嘔吐，就直接待下次服藥時間再服用下一次的藥量即可。不要同時服用兩劑以補漏服的劑量。
6. 此藥可能會影響於母乳哺餵兒童，病人於用藥治療期間以及最後一劑後的 1 週內都不要進行母乳哺餵。
7. 服藥期間如有以下症狀需立即回診告知醫師:
 - 嚴重腹瀉/嘔吐、黃疸、尿液變深、腹痛
 - 新發或加重的肺部症狀(氣喘、咳嗽、發燒,)
8. 臨床監測: 間質性肺病/肺炎的任何徵兆和症狀（例如呼吸困難、咳嗽、發燒）、肝功能（ALT、AST 和總膽紅素）和肝毒性（尿色深、感覺疲倦、不餓、胃部不適或胃痛、淺色大便、嘔吐、皮膚或眼睛發黃）