

非小細胞肺癌新藥 Tagrisso® (Osimertinib)

何金蓮 吳奕璋

一、前言與背景介紹

肺癌 (lung cancer) 主要可分為兩種，兩者的治療方式不同。小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，而兩者治療方式不同。

肺癌約有85%至90%是屬於非小細胞肺癌。非小細胞肺癌又細分成三種亞型 (subtype)。這些亞型的癌細胞在大小、形狀或化學構造方面都不同。

- 鱗狀上皮細胞癌 [Squamous cell (epidermoid) carcinoma]：肺癌約有25%至30%屬於這種類型。這種肺癌與吸煙有關，通常在肺部中央接近支氣管處發現。
- 腺癌 (Adenocarcinoma)：這種類型約佔肺癌的40%，通常在肺的外層部分發現。
- 大細胞 (未分化) 癌 [Large cell (undifferentiated) carcinoma]：肺癌約有10%至15%屬於這種類型。這可能發生在肺部的任何部位。這種癌症通常發展和擴散快速，因此較難治療^{[1][2]}。

肺癌治療除了手術切除、放射治療，

也會使用化療藥物治療，研究發現，在肺癌細胞有多數的轉移性表皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 的基因突變，使得癌細胞不停的分化、生長及轉移。而標靶治療藥物主要是抑制EGFR的活化，阻止癌細胞生長^{[1][2]}。

EGFR的基因突變(主要是位於exon 19和exon 21的突變佔九成)，目前針對EGFR基因突變抑制的標靶藥物有第一代 (reversible) 的Iressa® (Gefitinib)、Tarceva® (Erlotinib)，及第二代不可逆性 (irreversible) 的拮抗劑Giotrif® (Afatinib)。某些肺癌細胞有太多EGFR的蛋白，導致它們生長得很快。EGFR阻斷藥物，阻斷這些蛋白的信號以減緩癌細胞生長。但這些藥物往往使用一段時間會失效，因為EGFR基因產生突變，如T790M突變。美國FDA與歐洲EMA分別在在2015與2016年批准Tagrisso® (osimertinib) 用來治療非小細胞肺癌，專用於其他EGFR阻斷藥物治療失敗產生T790M突變的癌症患者^{[1][2][3]}。

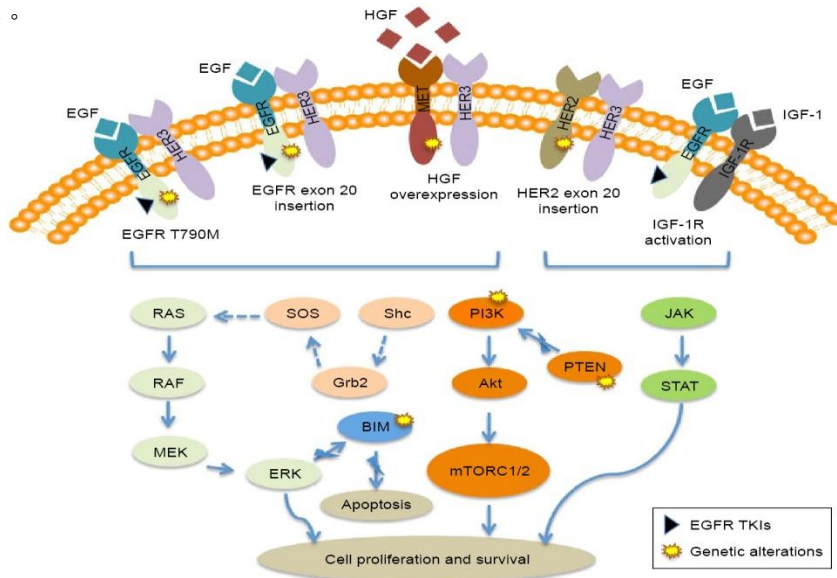
二、藥物介紹

一. 適應症^[4]

Tagrisso® (osimertinib) 是一種用於治療非小細胞肺癌患者的標靶治療藥物，轉移性表皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 陽性T790M突變非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC)，經由FDA核准，應用在EGFR TKI (EGFR tyrosine kinase inhibitors) 治療。

二. 作用機轉^[4]

該指示根據腫瘤反應率 (tumor response rate) 和反應持續時間 (duration) 在加速批准 (accelerated approval) 下獲得批准。這種適應症的持續批准可能取決於在癌症治療之確認性試驗 (confirmatory study) 中臨床上合理性與有效性。



圖一^[5]、Tagrisso的作用機轉

Tagrisso® (Osimertinib) 是表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制劑，其以比野生型 (wild-type) 低約9倍的濃度不可逆地結合EGFR的某些突變形式 (T790M, L858R 和 exon 19 deletion)。在培養的細胞和動物腫瘤植入模型中，Osimertinib對具有EGFR突變 (T790M / L858R, L858R, T790M / exon 19 deletion 和 exon 19 deletion) 的NSCLC細胞系表現出抗腫瘤活性，在較小程度上表現出野生型 (wild-type) EGFR。

在口服給予Osimertinib後，在血漿中有兩種藥理活性代謝物 (AZ7550和AZ5104，大約10%) 具有與Osimertinib相似的抑制曲線。AZ7550顯示與Osimertinib相似的效力，而AZ5104顯示對exon 19 deletion和T790M mutants (約8倍) 和wild-type (約15倍) EGFR有更大效力。在體外，Osimertinib在臨床相關濃度下抑制HER2,HER3,HER4,ACK1和BLK的活性。

三. 用法用量與劑量調整^[4]

- 在開始用 Tagrisso[®] 之前，確認腫瘤中有 T790M 突變的存在。
- 80mg，每天一次，可空腹服用或與食物併用。

四. 警語與注意事項

Tagrisso[®] 禁用於：

- 間質性肺炎（Interstitial Lung Disease, ILD）/肺炎（Pneumonitis）：發生於3.3%的患者。被診斷為間質性肺炎（Interstitial Lung Disease, ILD）或肺炎（Pneumonitis）的患者停用 Tagrisso[®]。Tagrisso[®] 可能使ILD（例如呼吸困難，咳嗽和發燒）的呼吸道症狀惡化。如果確認是ILD的患者，永久停止 Tagrisso[®]。
- QTc 間期 延長（QTc Interval Prolongation）：監測有QTc延長病史的患者的心電圖（electrocardiogram）和電解質（electrolyte），或正在服用會讓QTc間期延長的藥物的患者。停止使用再以低劑量重新開始使用或永久停止使用 Tagrisso[®]。排除QTc大於等於470msec的患者。在患有先天性QTc延長症狀（congenital long QTc syndrome），充血性心衰竭（congestive heart），電解質異常（electrolyte abnormalities）或服用延長QTc間期藥物的患者中使用ECGs和電解質（electrolyte）進行週期性監測。在發生QTc間期延長伴有威脅生命的心律不整症狀的患者永久停用。
- 心肌疾病（Cardiomyopathy）：發生於1.4%的患者。接受治療前，評估左心室射血分率（left ventricular ejection fraction, LVEF），然後每3個月做一次監測。左心室射血分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）下降> 10%和下降至<50%評估的2.4%（9/375）的患者中，左心室射血分數（LVEF）下降> 10%和下降至<50%。在開始使用Tagrisso[®]之前，通過心臟超音波（echocardiography）或核醫心室功能檢查Multigated Blood Pool Analysis (MUGA) 評估LVEF，然後在治療時3個月進行一次例行性檢查。如果LVEF從治療前的數值減少了10%並且小於50%，則暫停使用 Tagrisso[®] 治療。對於症狀性充血性心衰竭（symptomatic congestive heart failure）或在4週內不能解決的持續性但無症狀的LV功能障礙（persistent, asymptomatic LV dysfunction），永久停用 Tagrisso[®]。
- 胚胎 - 胎兒毒性（Embryo-Fetal Toxicity）：Tagrisso[®] 可能導致胎兒傷害。建議女性在服用 Tagrisso[®] 治療期間與服用最後一次劑量後6週內進行有效避孕。建議男性在服用最後一劑 Tagrisso[®] 後4個月內進行有效避孕。

五. 副作用^[4]

- 間質性肺炎 (Interstitial Lung Disease, ILD) / 肺炎 (Pneumonitis)。
- QTc 間期 延長 (QTc Interval Prolongation)。

六. 特殊族群使用^[4]

1. 懷孕 (Pregnancy)

來自動物研究的數據及其作用機制，當孕婦使用時，Tagrisso® 可能引起胎兒損傷。沒有關於Tagrisso® 在孕婦族群使用的數據可供參考。給予懷孕大鼠的Tagrisso® 與胚胎死亡 (embryolethality) 相關。懷孕婦女服用可能對胎兒有潛在風險，因此不建議使用。

2. 哺乳 (Lactation)

沒有關於Tagrisso® 存在於人類乳汁中的數據，沒有Tagrisso® 對母乳餵養嬰兒的影響或對乳汁生產的影響。在妊娠期和早期哺乳期大鼠施用Tagrisso®，包括降低生長速率和新生兒死亡。由於在來自Tagrisso® 母乳餵養嬰兒中潛在的嚴重不良反應，建議哺乳期婦女在用Tagrisso® 治療期間和使用最後一劑後2週內不要哺乳。

3. 兒童使用 (Pediatric Use)

Tagrisso® 在兒童患者中的安全性和有效性尚未確定。

4. 老人族群使用 (Geriatric Use)

Tagrisso® 臨床試驗的411例患者中有187例 (45%) 為65歲及以上，54例 (13%) 為75歲及以上。年齡上沒有觀察到有效性的總體差異。探索性分析 (Exploratory

analysis) 發現65歲或65歲以上的患者與65歲以下的患者相比，3級和4級不良反應發生率較高 (32% versus 25%)，劑量調整也須更頻繁 (23% versus 17%)。

5. 肝功能不全 (Hepatic Impairment)

沒有進行臨床研究來評估肝功能不全患者對Tagrisso® 的藥物動力學的影響。基於群體藥代動力學 [population pharmacokinetic (PK) analysis] 分析，肝功能不全患者的劑量調整 [total bilirubin < 正常上限 (ULN) 和AST的1至1.5倍ULN或total bilirubin介於1.0至1.5倍ULN和AST] 不需調整劑量。對於具有中度或重度肝損傷的患者，沒有Tagrisso® 的建議劑量。

6. 腎功能不全 (Renal Impairment)

沒有進行臨床研究來評估腎功能不全患者對Tagrisso® 的藥物動力學的影響。基於群體藥物動力學 [population pharmacokinetic (PK) analysis] 分析，在輕度腎功能不全 [creatinine clearance (CLcr) 60-89mL / min] 或中度腎功能不全 (CLcr 30-59mL / min) 的患者中不需要調整劑量。對於嚴重腎功能不全 (CLcr < 30 mL / min) 或末期腎功能不全患者，沒有建議劑量。

七. 藥物交互作用^[4]

尚未使用Tagrisso® 進行與抑製劑，誘導劑或CYP酶和轉運蛋白底物的藥物相互作用研究。

- Strong CYP3A Inhibitors
避免與強CYP3抑制劑（如macrolide antibiotics (e.g. telithromycin)，抗真菌劑（例如itraconazole），抗病毒劑（例如ritonavir），nefazodone，併用強CYP3A抑制劑（Strong CYP3A Inhibitors），可能會增加Tagrisso[®]藥物血中濃度。如果在沒有其他選擇下併用，則需更密切地監測患者對Tagrisso[®]的不良反應。
- Strong CYP3A Inducers
避免伴隨強CYP3A誘導劑（如phenytoin,

rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort）伴隨施用Tagrisso[®]，因為強CYP3A誘導劑可降低Tagrisso[®]藥物血中濃度。

- 併用其他藥物
避免同時給予作為CYP3A，breast cancer resistance protein (BCRP) 或治療指數狹窄的CYP1A2對於這些接受器敏感藥物（不只限於fentanyl, cyclosporine, quinidine, ergot alkaloids, phenytoin, carbamazepine），Tagrisso[®]會增加或降低這些藥物的血中濃度。

三、結論

Tagrisso[®] (osimertinib) 透過FDA與EMA (The European Medicines Agency, 歐洲藥物管理局) 一些加快藥品審查的管道，旨在加速治療嚴重疾病藥物供應，同時它也獲得孤兒藥的資助。因使用的病人數及時間相對有限，在有效時間長度及不常見或延遲性副作用等資訊尚屬不足，需更多上市後研究以補足相關資料。該藥在台灣尚未獲得之藥品許可證，需要專案進

口得到台灣食品藥物管理署 (TFDA) 許可才得使用。

Tagrisso[®] (osimertinib) 用來治療非小細胞肺癌，專用於其他EGFR阻斷藥物治療失敗產生T790M突變的癌症患者。期許未來能有更多上市後臨床報告，有更多進一步的資料，幫助我們更了解藥物使用，對於肺癌病人在藥物選擇上有多一種選擇。

四、參考文獻

1. 美國癌症協會 (American Cancer Society) <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>
2. UPTODATE
3. FDA News Release, FDA approves new drug to treat heart failure. July 7, 2015.
4. Tagrisso[®] 中/英文仿單
5. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., ... & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.