新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

113年4月 第188期

探討KRAS^{G12C}突變之非小細胞肺癌病人的標靶治療

何臻耀 吳奕璋

一、前言

台灣國健署於2023年11月公布最新110年度10大癌症統計，肺癌擠下蟬聯15年發生率第一名的大腸癌，登上新癌症之王，同時，罹癌時鐘持平去年，約4分19秒就有一人確診癌症[1]。而肺癌主要分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)與非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，前者約佔肺癌5%之盛行率，與抽菸高度相關，反之大部分的病人罹患非小細胞肺癌，其中60%為腺癌 (adenocarcinoma)，35%為鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)，最後是大細胞癌 (large cell carcinoma)。近年來，由於醫療科技的進步，肺腺癌的基因解碼、檢測與藥物治療大幅改善了病人的存活，研究發現，這些病人中約有5成的人數具有已知的癌症驅動基因突變 (harboring oncogenic driver mutations)，像是EGFR、ALK、KRAS、BRAF或ERBB2等[2]，而在不抽菸的亞洲人中，比例更高，不抽菸亞洲女性EGFR的突變機率高達40%。因此，針對基因突變的靶向藥物成為了治療肺癌最火熱的趨勢，例如，在治療EGFR突變的病人中，口服標靶藥物已邁向第三代，有AstraZeneca藥廠的osimertinib或者尚未在台灣核准Johnson & Johnson的lazertinib等，單一療法即可將病人的無惡化存活期 (Progression free survival, PFS)維持將近20個月[3,4]。但是，僅次於EGFR，第二常見的為KRAS突變，約佔所有突變中的25%，過去

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

探討KRAS^{G12C}突變之非小細胞肺癌病人的標靶治療.....何臻耀 藥師 P1
新藥介紹：Vabysmo (Faricimab inj 6mg/0.05ml).....蔡念慈 藥師 P8
新光吳火獅紀念醫院113年2月、113年3月藥品異動總覽.....編輯室 P15
藥物不良反應相關公告...編輯室 P18

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

過去卻沒有小分子藥物能夠有效地抑制KRAS點位，在這相對多數的病人中，第一線的治療主要選擇是傳統化學治療(chemotherapy) 或免疫療法 (immunotherapy)，反而沒有標靶藥的選擇，直到2021年5月，美國FDA核准了第一個針對KRASG12C靶點抑制的藥物sotorasib (Lumakras®)[5]。

二、KRAS^{G12C}靶點的發展

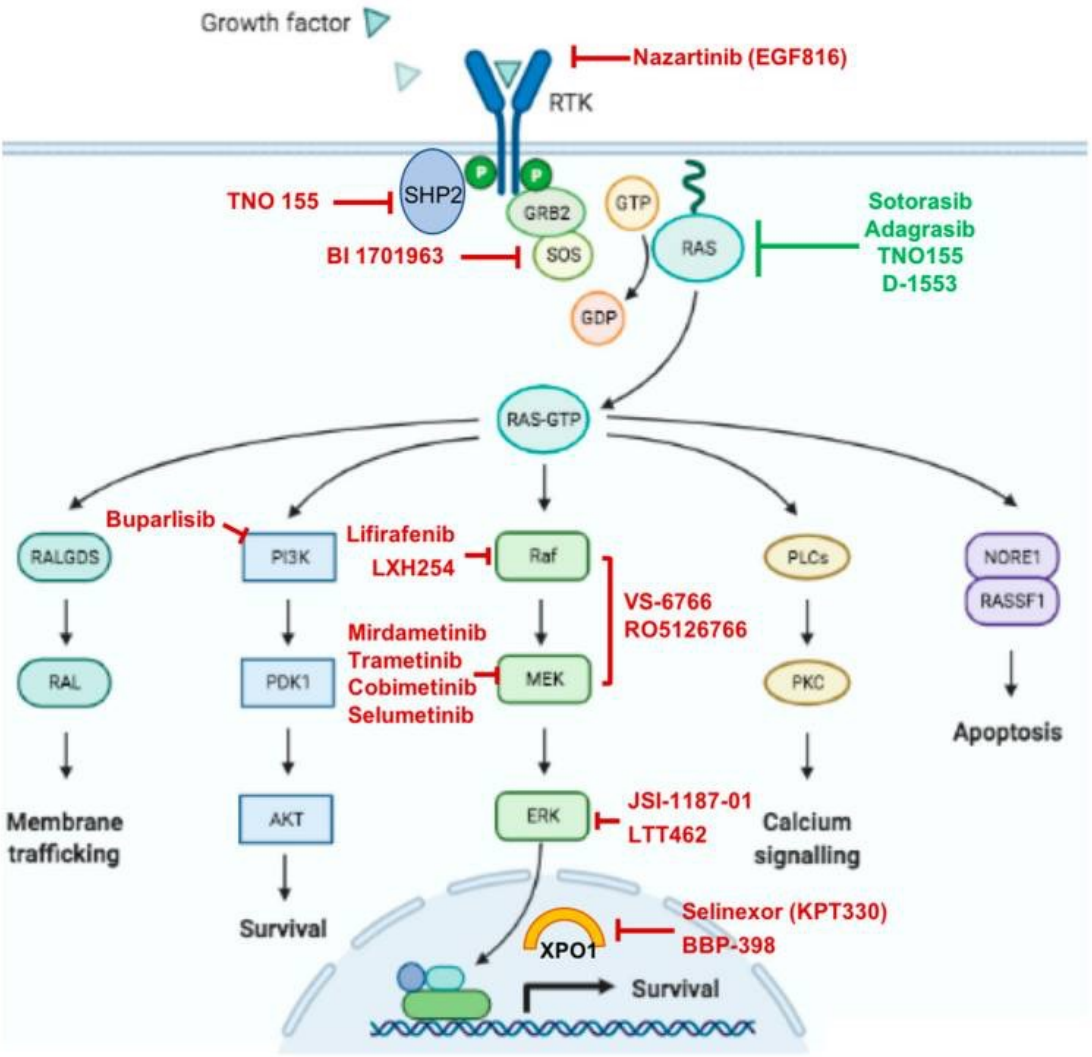
KRAS是一種鳥糞嘌呤核苷三磷酸酶(small guanosine triphosphate, GTPase)，位於細胞膜表面與生長因子受體 (growth factor receptor) 相連，可調控細胞內的訊息傳遞與RNA轉錄，因此KRAS一旦與GTP結合後，即啟動超過80種下游傳遞路徑、活化數種蛋白質轉錄程序，對於腫瘤而言，突變的蛋白質KRAS可以增加發炎反應、破壞人體免疫、增加生長因子的訊號傳遞，甚至也能與抑癌基因產生交互作用，使得腫瘤細胞得以安然生長[5]。

以往認為KRAS蛋白無法透過藥物來抑制，由於蛋白結構很緊密，沒有適當的位置可以直接接上，科學家們嘗試透過抑制KRAS下游的傳遞路徑，然而，事實發現細胞仍會行經其他機轉而逃脫藥物控制，最後徒勞無功。近年來隨著研究的推進，發現未活化GDP結合期，並在具有cysteine 12突變的KRAS蛋白中，提供了空間可以給予小分子藥物進行結合，sotorasib、adagrasib因此成為了KRAS突變藥物的新星。第一期試驗中[6, 7]，兩種藥物接收納先前接受過標準治療的實體腫瘤 (solid tumor) 個案，各包含56與79位NSCLC病人，客觀反應率與疾病控制率皆達標，並使病人有中位數超過6個月的無惡化存活期，在安全性方面，sotorasib之研究指出僅有1.6%的人使用後產生嚴重不良反應，任何程度之不良反應佔整體的46%，adagrasib則是發現最常見的不良反應為消化系統的不適，像是噁心嘔吐、腹瀉等。在療效與安全性達標後，2020年sotorasib率先於美國FDA與歐洲EMA提出申請，成為第一個核准用於KRAS突變的非小細胞肺癌第二線治療之藥物[5]。

三、臨床試驗的實證療效 (療效評估詳如表一)

1. Sotorasib

CodeBreaK200是一個多國多中心，開放式隨機對照三期試驗[8]，名為：Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial，比較sotorasib與化療藥物docetaxel對於先前治療過的非小細胞肺癌的病人之療效。受試者納入條件為年齡至少18歲，確診為局部晚期與轉移性非小細胞肺癌，基因檢測具有KRAS G12C之突變，且先前必須接受過至少1次的系統性治療，如：化療、免疫療法，後疾病惡化。病人有新發生的腦部病變、腫瘤，基因檢測具有其他的突變 (EGFR、ALK等)，或者已使用過KRAS抑制劑、docetaxel治療過者，皆被排除到試驗外。進入試驗後



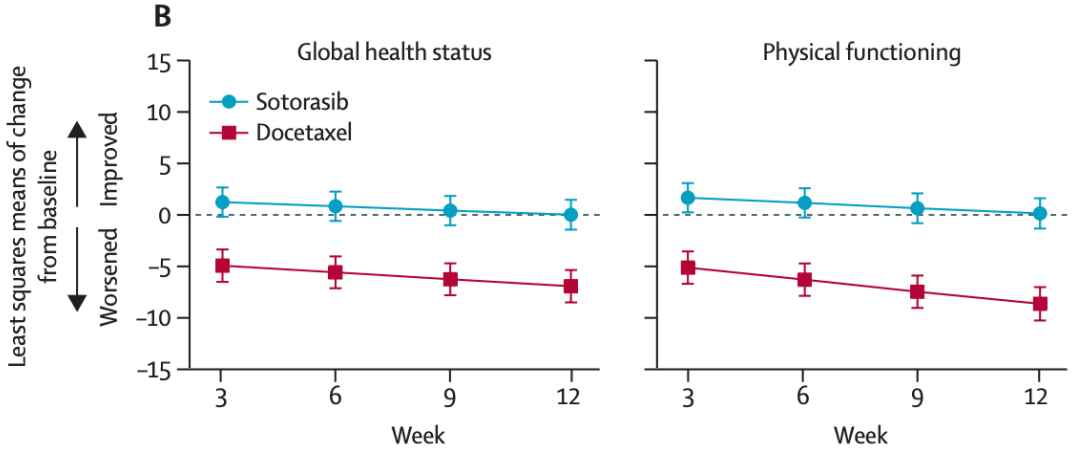
圖一、KRAS蛋白與其下游路徑相關之藥物[5]

1:1隨機分派成兩組，治療組為口服sotorasib 960 mg一天服用一次，對照組為每三週一次靜脈輸注docetaxel 75 mg/m²，持續追蹤病人，直到疾病惡化、無法耐受藥物之毒性或更換其他藥物治療。主要的試驗終點 (primary outcome) 為無惡化存活期，其他次要試驗終點有：總體反應率 (overall response rate)、總體存活 (overall survival, OS) 等。經過招募後，共有345位病人進入隨機分派，種族方面，白人佔83%，亞洲人佔12%，所有病人體能狀況良好 (ECOG=0 or 1)，83%的病人曾經接受過1或2次的系統性治療。整體追蹤中位數為17.7個月，使用sotorasib組的PFS中位數是5.6個月，docetaxel組是4.5個月，透過Cox proportional hazards model分析取得風險比HR (95% CI): 0.66 (0.51-0.86)，具有統計顯著差異。總體反應率方面sotorasib組為28%，docetaxel組為13.2%，有統計顯著差異。總

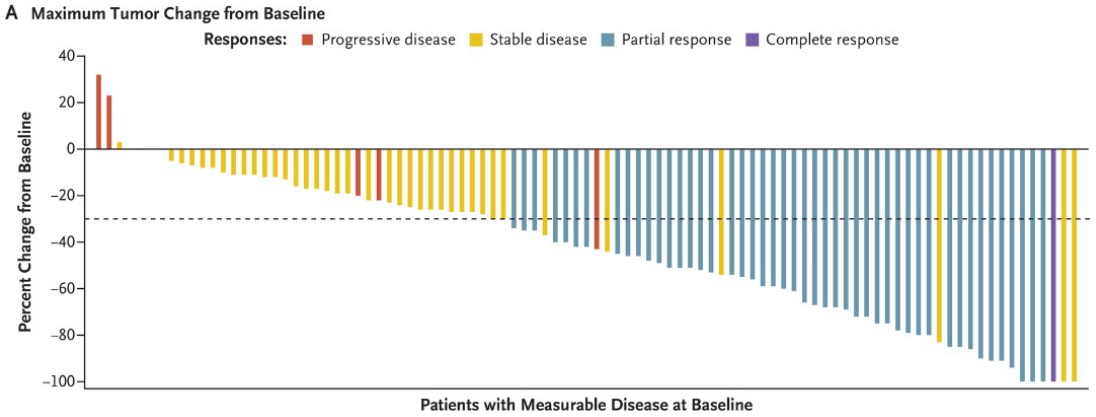
體存活之中位數反而sotorasib組較低，為10.6個月，docetaxel組為11.3個月，兩組並無顯著差異。治療相關之嚴重副作用，sotorasib組最常見的是三級以上之腹瀉 (需入院治療)，佔12%，而docetaxel組則是三級以上之neutropenia (需入院治療)，也佔12%，其餘副作用如疲勞、噁心、掉髮、口腔炎等，在兩組病人中都有出現，不過sotorasib組的發生率皆較低。在病人自述的生活品質結果 (patient-reported outcomes) 中，標靶藥物無論是在Global health status的量表，或者Physical functioning量表的改善，皆優於化學治療組，尤其使用sotorasib的病人，在生活品質的評估中都是正向的改善。

2. Adagrasib

因adagrasib針對肺癌的三期試驗尚未結束，以二期試驗作為現有的實證證據。KRYSTAL-1是一個多中心的1-2期臨床試驗[9]，為單一治療組 (single arm) 之設計，並納入了不同的癌症族群，在肺癌中 (發表新一篇集群分析[9])，納入條件為至少18歲，確診為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，基因檢測為$KRAS^{G12C}$突變，先前須接受過至少一次的系統性治療 (化學治療或免疫療法)，體能狀況需良好 (ECOG為0或1分)。腦部轉移 (控制良好或無神經學症狀者除外)、曾接受過其他KRAS抑制劑者會被排除在試驗之外。由於實驗設計為二期臨床試驗，因此主要試驗終點為客觀反應率 (objective response)，次要試驗終點包含疾病控制率 (disease control rate, DCR)、PFS、OS等。此試驗最中共收納116位非小細胞肺癌，給予口服600mg adagrasib一天一次，追蹤中位數為12.9個月，客觀反應率為42.9% (腫瘤體積至少縮小30%)，若以任何程度的腫瘤縮小來計算，則有79.5%的比率，而PFS中位數為6.5個月，總體存活中位數為12.6個月。對於藥物毒性而言，任何程度或者三級以上 (需入院治療) 之副作用，發生率較高的有腹瀉 (70.7%)、噁心 (69.8%)、疲勞 (59.9%) 與嘔吐 (56.9%) 等，而有82.6%的病人因副作用需減低劑量，15.5%的人停止adagrasib的治療。不過，此試驗僅為單一組之設計，相較於傳統後線化療，病人實際是否獲益，需待三期隨機對照試驗之結果解盲後才能得知 (KRYSTAL-12, NCT04685135)。



圖二、Sotorasib改善病人生活品質之自述評分結果[8]



圖三、Adagrasib在KRASTAL-1試驗針對肺癌病人藥物反應評估[9]

表一、固態腫瘤之治療反應評估 (RECIST version 1.1)[10]	
Complete Response (CR)	Disappearance of all target lesions
Partial Response (PR)	At least a 30% decrease in the sum of the LD of target lesions, taking as reference the baseline sum longest diameters (LD)
Progressive Disease (PD)	At least a 20% increase in the sum of the LD of target lesions, taking as reference the smallest sum LD recorded since the treatment started or the appearance of one or more new lesions
Stable Disease (SD)	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum LD since the treatment started
Overall response rate, ORR (Objective response rate, ORR)	The percentage of patients whose cancer shrinks or disappears after treatment ORR=CR+PR
Disease control rate (DCR)	The percentage of patients with advanced or metastatic cancer who have achieved complete response, partial response and stable disease DCR=CR+PR+SD

四、探討標靶藥物之臨床應用

首先，風險與利益的衡量中，口服標靶藥物相較於傳統二線化療，由Sotorasib的試驗可以得知，除了延長了PFS、改善生活品質外，藥物毒性較低，顯然利益大於風險，不過，最終的overall survival與傳統化學治療組，無顯著差異，且藥物療效現僅由少數二三期臨床試驗來實證，證據恐不夠完善。偏好與價值觀層面，對於廣大群眾而言，多數應該仍懼怕化學治療，能夠口服控制則會是優先選擇，因此還是偏向選擇標靶藥物。

然而，影響決策最的關鍵點就是花費，目前sotorasib在台灣一顆約為1467元台幣，但一顆含量僅120mg，若要吃到標準劑量960mg，則每日花費11736元，一個月有35萬元的藥費需負擔[11]。除此之外，肺癌的KRAS基因檢測需自費，透過次世代基因定序，花費依照檢測基因數為3.5-20萬元不等[11]，因此使用標靶藥物的門檻其實不低。所以，依照目前的實證研究與藥物經濟來看，證據品質與藥價成為是否使用標靶藥物的決定性因素，另外需要擔心的是，儘管基因檢測能夠事先預測用藥之反應與療效，但是實際上病人的反應還是要使用後才能得到驗證，這些問題還是需要時間來讓藥物在市場上成熟化。

五、參考資料

1. 衛生福利部國民健康署民國110年癌症登記報告，Available at: https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119
2. Greulich H. The genomics of lung adenocarcinoma: opportunities for targeted therapies. Genes Cancer. 2010 Dec;1(12):1200-10. doi: 10.1177/1947601911407324. PMID: 21779443; PMCID: PMC3092285.
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenkov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
4. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JC, Cicin I, Kim DW, Wu YL, Lu S, Lee KH, Pang YK, Zimina A, Fong CH, Poddubskaya E, Sezer A, How SH, Danchaivijitr P, Kim Y, Lim Y, An T, Lee H, Byun HM, Zaric B. Lazertinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301. J Clin Oncol. 2023 Sep 10;41(26):4208-4217. doi: 10.1200/JCO.23.00515. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37379502.
5. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Cortellini A, Grossi F. Targeting KRAS in Solid Tumors: Current Challenges and Future Opportunities of Novel KRAS Inhibitors. Pharmaceutics. 2021 May 4;13(5):653. doi: 10.3390/pharmaceutics13050653. PMID: 34064352; PMCID: PMC8147792.

6. Ou SI, Jänne PA, Leal TA, Rybkin II, Sabari JK, Barve MA, Bazhenova L, Johnson ML, Velastegui KL, Cilliers C, Christensen JG, Yan X, Chao RC, Papadopoulos KP. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1). J Clin Oncol. 2022 Aug 10;40(23):2530-2538. doi: 10.1200/JCO.21.02752. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35167329; PMCID: PMC9362872.
7. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang YJ, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Henary H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1207-1217.
8. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim SW, Linardou H, Novello S, van der Wekken AJ, Chen Y, Peters S, Felip E, Solomon BJ, Ramalingam SS, Dooms C, Lindsay CR, Ferreira CG, Blais N, Obiozor CC, Wang Y, Mehta B, Varrieur T, Ngarmchamnanrith G, Stollenwerk B, Waterhouse D, Paz-Ares L; CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):733-746.
9. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, Johnson ML, Sabari JK, Leventakos K, Yau E, Bazhenova L, Negrao MV, Pennell NA, Zhang J, Anderes K, Der-Torossian H, Kheoh T, Velastegui K, Yan X, Christensen JG, Chao RC, Spira AI. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. N Engl J Med. 2022 Jul 14;387(2):120-131.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.
11. 新光醫院收費標準