



銳癌寧膠囊40毫克

RETSEVMO hard capsules 40mg

衛部藥輸字 第 028331 號

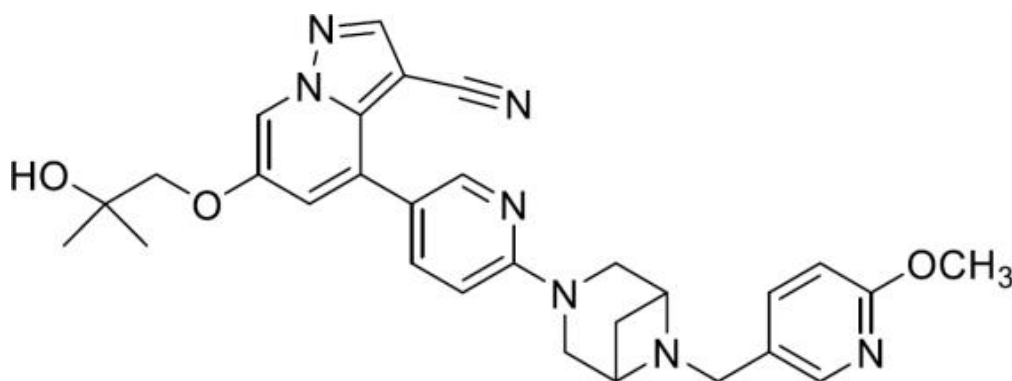
須由醫師處方使用

版本日期 2025-01-23

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Selpercatinib是一種激酶抑制劑。Selpercatinib的分子式為 $C_{29}H_{31}N_7O_3$ ，分子量為525.61 g/mol。化學名為6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile。Selpercatinib的化學結構如下：



Selpercatinib是白色至淡黃色粉末，略具吸濕性。Selpercatinib在水中溶解度和pH值相關，低pH時難溶到中性pH時幾乎不溶。

RETSEVMO (selpercatinib)為40 mg或80 mg硬膠囊，口服使用。

1.2 賦形劑

每顆膠囊含無活性成分microcrystalline cellulose及colloidal silicon dioxide。40 mg膠囊殼含有明膠、titanium dioxide、ferric oxide black及黑色墨水。80 mg膠囊殼含有明膠、titanium dioxide、FD&C藍色色素1號與黑色墨水。黑色墨水含有shellac、potassium hydroxide和ferric oxide black。

1.3 劑型

膠囊劑。

1.4 藥品外觀

膠囊：

- 40 mg：灰色不透明膠囊，膠囊上印有黑色「Lilly」、「3977」及「40 mg」字樣。
- 80 mg：藍色不透明膠囊，膠囊上印有黑色「Lilly」、「2980」及「80 mg」字樣。

2 適應症

2.1 RET基因融合陽性非小細胞肺癌

RETSEVMO適用於治療晚期或轉移性RET基因融合陽性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人。

本適應症係依據整體反應率及反應持續時間獲得加速核准[請見臨床試驗資料(12.1)]。此適應症仍須執行確認性試驗以證實其臨床效益。

2.2 RET基因突變甲狀腺髓質癌

RETSEVMO適用於治療需要接受全身性療法之晚期或轉移性RET基因突變甲狀腺髓質癌(MTC)的成人病人。

本適應症係依據整體反應率及反應持續時間獲得加速核准[請見臨床試驗資料(12.2)]。此適應症仍須執行確認性試驗以證實其臨床效益。

2.3 RET基因融合陽性甲狀腺癌

RETSEVMO適用於治療需要接受全身性療法且以放射性碘治療無效(若適合接受放射性碘)之晚期或轉移性RET基因融合陽性甲狀腺癌的成人病人。

本適應症係依據整體反應率及反應持續時間獲得加速核准[請見臨床試驗資料(12.3)]。此適應症仍須執行確認性試驗以證實其臨床效益。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人選擇

依據腫瘤檢體或血漿檢體是否發現具RET基因融合(NSCLC或甲狀腺癌)或特定RET基因突變(MTC)，選擇適合接受RETSEVMO治療的病人[請見臨床試驗資料(12)]。

3.1.2 重要給藥指引

除了和氫離子幫浦抑制劑(PPI)併用的情況，RETSEVMO可與或不與食物併服[請見用法用量(3.1.4)、藥物動力學特性(11)]。

3.1.3 建議劑量

RETSEVMO的建議劑量依體重為：

- 低於50 kg：120 mg
- 50 kg以上：160 mg

每天口服兩次RETSEVMO(約隔12小時)，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

請吞服整顆膠囊。請勿壓碎或咀嚼膠囊。

除非離下一個排定服藥時間超過6小時，否則請勿補服遺漏的劑量。

若服用RETSEVMO後發生嘔吐，請勿服用額外劑量，並在下一個排定時間服用下一劑藥物。

3.1.4 併用降胃酸藥物時的劑量調整

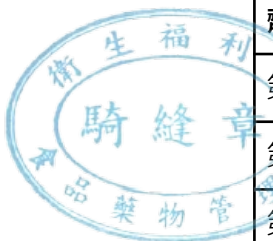
避免併用RETSEVMO及PPI，histamine-2(H2)受體拮抗劑或局部作用制酸劑[請見交互作用(7.1)]。若無法避免併用時：

- 與PPI併用時，RETSEVMO應與食物併服。
- 在H2受體拮抗劑給藥2小時前或10小時後服用RETSEVMO。
- 在局部作用制酸劑給藥2小時前或2小時後服用RETSEVMO。

3.1.5 不良反應的劑量調整

表1提供發生不良反應時的劑量調降建議。

表1: 發生不良反應時，RETSEVMO的劑量調降建議



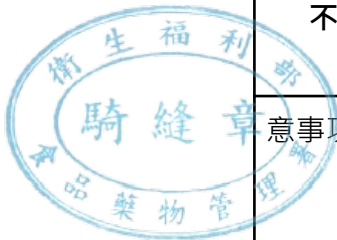
劑量調降	病人體重低於50 kg	病人體重在50 kg以上
第一次	80 mg每天口服兩次	120 mg每天口服兩次
第二次	40 mg每天口服兩次	80 mg每天口服兩次
第三次	40 mg每天口服一次	40 mg每天口服兩次

調降三次劑量後仍無法耐受的病人，請永久停用RETSEVMO。

表2提供發生不良反應時的劑量調整建議。

表2: 發生不良反應時，RETSEVMO的劑量調整建議

不良反應	嚴重度	劑量調整
肝毒性 [請見警語及注意事項(5.1.1)]	第3級或第4級	- 暫時停用RETSEVMO，每週監測一次AST/ALT，直到緩解至第1級或基期(baseline)值。 - 以調降2個層級的劑量恢復治療，每週監測一次AST與ALT。 - 經過至少2週的治療與監測，若無復發，調高1個層級的劑量。之後經過至少4週的治療與監測，若無復發，再調高劑量到發生第3或4級AST或ALT增加前所服用的劑量。 - 劑量調高達到發生第3或4級AST或ALT增加前所服用的劑量後，持續4週，每週監測一次AST與ALT。
間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis) [請見警語及注意事項(5.1.2)]	第2級	- 暫時停用RETSEVMO直到緩解。 - 以調降後的劑量恢復治療。 - 若再次發生間質性肺病/肺發炎，停用RETSEVMO。
	第3級或第4級	若確認發生間質性肺病/肺發炎，停用RETSEVMO。
高血壓 [請見警語及注意事項(5.1.3)]	第3級	接受最佳抗高血壓治療下仍持續的第3級高血壓，應暫時停用RETSEVMO。高血壓獲得控制時，以調降的劑量恢復治療。
	第4級	停用RETSEVMO。
QT間隔延長 [請見警語及注意事項(5.1.4)]	第3級	- 暫停使用RETSEVMO直到恢復到基期值或第0或1級。 - 以調降的劑量恢復治療或永久停用RETSEVMO。
	第4級	停用RETSEVMO
出血事件 [請見警語及注	第3級	- 暫停使用RETSEVMO直到恢復到基期值或第0或1級。 - 發生嚴重或危及生命的出血事件，停用RETSEVMO。



不良反應	嚴重度	劑量調整
注意事項(5.1.5)]	或第4級	
過敏反應 [請見警語及注意事項(5.1.6)]	所有等級	- 暫停使用RETSEVMO直到事件緩解。開始皮質類固醇治療。 - 以調降3個層級的劑量恢復治療，同時繼續皮質類固醇治療。 - 每週調高1個層級的劑量，直到達到發生過敏反應前所服用的劑量，接著逐漸減少皮質類固醇劑量。
甲狀腺機能低下 [請見警語及注意事項(5.1.7)]	第3級或第4級	- 暫停使用RETSEVMO直到恢復到第1級或基期值。 - 依嚴重度適時停用RETSEVMO。
其他不良反應 [請見副作用/不良反應(8.2)]	第3級或第4級	- 暫停使用RETSEVMO直到恢復到基期值或第0或1級。 - 以調降的劑量恢復治療。

3.1.6 併用強效或中效CYP3A抑制劑的劑量調整

避免併用RETSEVMO與強效或中效CYP3A抑制劑。如果無法避免併用強效或中效CYP3A抑制劑，依表3的建議調降RETSEVMO劑量。在停用抑制劑3至5個排除半衰期後，以開始CYP3A抑制劑之前的RETSEVMO使用劑量恢復治療[請見交互作用(7.1)]。

表3: 併用強效或中效CYP3A抑制劑時RETSEVMO的建議劑量

	中效CYP3A抑制劑	強效CYP3A抑制劑
120 mg每天口服兩次	80 mg每天口服兩次	40 mg每天口服兩次
160 mg每天口服兩次	120 mg每天口服兩次	80 mg每天口服兩次

3.3 特殊族群用法用量

重度肝功能不全的劑量調整

重度肝功能不全的病人，依表4的建議調降RETSEVMO的劑量[請見特殊族群注意事項(6.6)]。

表4: 重度肝功能不全RETSEVMO的建議劑量

目前的RETSEVMO劑量	建議的RETSEVMO劑量
120 mg每天口服兩次	80 mg每天口服兩次
160 mg每天口服兩次	80 mg每天口服兩次

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 肝毒性

接受RETSEVMO治療的病人有3%發生嚴重肝臟不良反應。59%的病人發生AST增加，包括11%為第3或4級的事件，55%的病人發生ALT增加，包括12%為第3或4級的事件[請見副作用/不良反應(8.2)]。AST首次增加的時間中位數為6週(範圍：1天至3.4年)，ALT首次增加的時間中位數為5.8週(範圍：1天至2.5年)。

臨床試驗接受RETSEVMO治療的東亞族群病人有69%的病人發生AST增加，包括11%為第3或4級的事件，60%的病人發生ALT增加，包括13%為第3或4級的事件。

RETSEVMO治療開始前、治療最初3個月每2週監測一次、之後每個月一次、及當臨床需要時都應監測ALT及AST。根據嚴重度，暫停使用、降低劑量或永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.2 間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis)

接受RETSEVMO治療的病人可能發生嚴重、危及生命和致命的間質性肺病/肺發炎。接受RETSEVMO治療的病人有1.8%發生間質性肺病/肺發炎，包括0.3%為第3或4級的事件，0.3%發生致命的反應。

監測與間質性肺病/肺發炎相關的肺部症狀。暫時停用RETSEVMO並立即調查出現急性呼吸道症狀或呼吸道症狀惡化的病人是否有間質性肺病，這些症狀(例如，呼吸困難、咳嗽和發燒)可能表示患有間質性肺病。根據確認之間質性肺病的嚴重程度，暫停使用、調降劑量或永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.3 高血壓

41%的病人曾發生高血壓，包括20%為第3級高血壓及1位 (0.1%)第4級的病人[請見副作用/不良反應(8.2)]。整體而言，有6.3%的病人因高血壓中斷用藥、1.3%的病人因高血壓降低劑量。治療中產生的高血壓最常以抗高血壓藥物治療。

高血壓未受控制的病人請勿開始RETSEVMO治療。開始RETSEVMO治療前請將血壓調整到適當狀況。治療1週後、之後至少每個月一次、及當臨床需要時監測血壓。視情況開始或調整抗高血壓治療。依據嚴重度，暫停使用、降低劑量或永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.4 QT間隔延長

RETSEVMO會產生與濃度相關的QT間隔延長[請見藥理特性(10.2)]。在7%的病人中測量到QTcF間隔增加至> 500 ms，並在20%的病人中測量到QTcF間隔較基期增加至少60 ms [請見副作用/不良反應(8.2)]。RETSEVMO不曾在具有臨床意義的活動性心血管疾病或近期發生心肌梗塞的病人中進行試驗。

臨床試驗接受RETSEVMO治療的東亞族群病人有20%發生QT間隔延長的不良事件，包括7%為第3級以上不良事件。

於開始治療及治療期間定期評估QT間隔、電解質與TSH，並依據風險因子(包括腹瀉)調整監測頻率。有發生QTc延長顯著風險的病人應加強監測，包括已知患有長QT症候群、具臨床意義的心搏過緩及嚴重或未獲控制之心臟衰竭的病人。開始RETSEVMO治療前及治療期間矯治

低鉀血症、低鎂血症與低鈣血症。

當RETSEVMO併用強效或中效CYP3A抑制劑或已知會延長QTc間隔的藥物時，需更頻繁的監測QT間隔。依據嚴重度，暫停使用、降低劑量或永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.5 出血事件

接受RETSEVMO可能發生嚴重(包括致命性)的出血事件。接受RETSEVMO治療的病人中，有3.1%發生 $\geq$ 第3級的出血事件，包括4位(0.5%)病人發生致命性出血事件，其中包括腦出血(n=2)、氣管切開部位出血(n=1)與咳血(n=1)。

發生嚴重或危及生命出血的病人應永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.6 過敏

接受RETSEVMO治療的病人中，有6%發生過敏，包括1.9%為第3級過敏。發作時間中位數為1.9週(範圍：5天至2年)。過敏的徵候和症狀包括發燒、皮疹與關節痛或肌痛合併血小板減少或轉胺酶增加。

臨床試驗接受RETSEVMO治療的東亞族群病人有10%發生過敏，包括4.2%為第3級過敏。若發生過敏，請暫停使用RETSEVMO並開始以皮質類固醇治療，劑量為prednisone 1 mg/kg(或等效劑量)。事件緩解後，以降低的劑量恢復RETSEVMO治療，如果可耐受則每週以1個劑量層級的方式調高RETSEVMO劑量，直到達到發生過敏前所服用的劑量[請見用法用量(3.1.5)]。繼續類固醇治療直到病人達到RETSEVMO目標劑量，接著逐漸減低類固醇劑量。過敏復發則永久停用RETSEVMO。

5.1.7 腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)

接受RETSEVMO的甲狀腺髓質癌病人有0.6%發生腫瘤溶解症候群[請見副作用/不良反應(8.2)]。有快速生長腫瘤、高腫瘤負擔、腎功能不全或脫水的病人會增加發生腫瘤溶解症候群的風險。密切監測有風險的病人並考慮採取適當的預防措施，包括補充水分並按臨床需要進行治療。

5.1.8 傷口癒合不全的風險

病人接受抑制血管內皮生長因子(VEGF)訊息傳導路徑的藥物，可能會發生傷口癒合不全。因此，RETSEVMO可能對傷口癒合產生不良影響。

請於排定的手術至少7天前暫停使用RETSEVMO。接受重大手術後至少2週且傷口已適當癒合前請勿給藥。傷口癒合併發症緩解後恢復RETSEVMO治療的安全性尚未確立。

5.1.9 甲狀腺機能低下

RETSEVMO可能產生甲狀腺機能低下。接受RETSEVMO治療的病人中，有13%發生甲狀腺機能低下；所有反應均為第1級或第2級。甲狀腺癌病人中有13%(50/373)，其他實體腫瘤的病人(包括NSCLC)中有13%(53/423)發生甲狀腺機能低下[請見副作用/不良反應(8.2)]。於開始RETSEVMO治療及治療期間定期監測甲狀腺功能。依臨床需要接受甲狀腺賀爾蒙替代療法治療。暫停使用RETSEVMO直至臨床穩定或依據嚴重度永久停用RETSEVMO [請見用法用量(3.1.5)]。

5.1.10 胚胎-胎兒毒性

根據動物生殖試驗的資料及藥物作用機轉，給予懷孕婦女RETSEVMO可能造成胎兒傷害。器官形成期間給予懷孕大鼠母體selpercatinib曝露量大約等於人體建議劑量160 mg每天兩

次之人體暴露量時，曾導致胚胎死亡與畸形。

告知懷孕婦女和具有生育能力女性此藥物可能對胎兒造成的潛在危害。告知具有生育能力的女性，在接受RETSEVMO治療期間至接受最後一劑RETSEVMO治療後1週應採取有效的避孕措施。告知具有生育能力女性伴侶之男性，在接受RETSEVMO治療期間至接受最後一劑RETSEVMO治療後1週，應採取有效的避孕措施[請見特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的發現及藥物作用機轉[請見藥理特性(10.1)]，給予懷孕女性RETSEVMO可能會傷害胎兒。目前並無懷孕女性使用RETSEVMO的資料可用於說明藥物相關的風險。器官形成期間給予懷孕大鼠母體selpercatinib暴露量約等於臨床劑量(160 mg每天兩次)之人體暴露量時，曾導致胚胎死亡與畸形。應告知懷孕婦女此藥物可能對胎兒造成的潛在危害。

在美國一般族群的臨床確認懷孕中，估計發生重大先天缺陷及流產的背景風險分別為2% - 4%及15% - 20%。

資料

動物資料

懷孕大鼠於器官形成期間口服給予劑量 ≥ 100 mg/kg [依據曲線下面積(AUC)大約為臨床劑量每天兩次160 mg下人體暴露量的3.6倍]的selpercatinib導致100%的著床後流產。在50 mg/kg的劑量下[約等於臨床劑量(160 mg每天兩次)所產生之人體暴露量(AUC)]，8隻雌鼠中有6隻發生100%早期再吸收，其餘2隻雌鼠發生高度早期再吸收，2胎只產下3個存活鼠胎。所有存活鼠胎均有體重不足及畸形的情況(2隻短尾及1隻鼻子小並有頸部和胸部的局部水腫)。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有selpercatinib或其代謝物是否進入人類乳汁，對於授乳嬰兒或乳汁分泌影響的資料。由於RETSEVMO可能使授乳嬰兒發生嚴重不良反應，應告知女性病人於RETSEVMO治療期間及最後一劑治療後1週不可授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

根據動物資料，RETSEVMO在低於或等於160 mg每天兩次臨床劑量的人體暴露量時，可能導致胚胎死亡與畸形[請見特殊族群注意事項(6.1)]。

懷孕檢測

開始RETSEVMO治療前，先確認具有生育能力之女性的懷孕狀態[請見特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

女性

告知具有生育能力的女性病人，在RETSEVMO治療期間及接受最後一劑治療後1週應採取有效的避孕措施。

男性

告知具有生育能力之女性伴侶的男性病人，在RETSEVMO治療期間及接受最後一劑治療後1週應採取有效的避孕措施。

不孕

RETSEVMO可能損害有生育能力的女性與男性的生育力[請見特殊族群注意事項(6.4)，藥理特性(10.3)]。

6.4 小兒

LIBRETTO-001收納了3位年齡分別為15、16、17歲的甲狀腺髓質癌(MTC)青少年病人接受RETSEVMO治療。

RETSEVMO用於兒童或青少年病人的藥物動力學與臨床資料有限，且對於兒童生長的風險未知[請見動物毒性資料]，尚無法評估RETSEVMO用於兒童或青少年病人的風險與利益[請見適應症(2)]。

幼齡動物毒性資料

在一項幼齡大鼠毒性試驗，於動物出生後第21天到第70天(約相當於人類兒童到青春晚期)每天給予selpercatinib。在約等於或大於成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量下，selpercatinib會增加多處骨骼的骨骺厚度，延伸到骨幹骺端並且與小樑骨減少有關，且不可逆。生長板的變化與骨骼建構受損有關，導致股骨長度縮短和骨礦物質密度降低。Selpercatinib在 ≥ 30 mg/kg的劑量下[約等於或大於成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量]會引起男性骨髓可逆性細胞減少，在 ≥ 50 mg/kg的劑量下[約3倍成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量]會引起牙本質組成可逆性的改變。在 ≥ 30 mg/kg的劑量下[約等於或大於成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量]也觀察到不可逆，劑量相關的睪丸生殖上皮變性，伴隨塞特利氏細胞(Sertoli cell)空泡形成和相應的附睪精子消耗，在50 mg/kg的劑量下[約3倍成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量]會影響雄性繁殖性能。雌鼠在125 mg/kg的劑量下[約4倍成人臨床劑量(每天兩次160 mg)所產生之人體曝露量]出現陰道開放性達成延遲，此為性成熟的標誌；這種影響與較低的平均體重有關。在一項給予selpercatinib長達13週的重複劑量試驗中，觀察到成年大鼠和迷你豬有相似的生長板不規則增厚，牙齒發育不良和咬合異常導致成年大鼠牙齒脫落。

監測生長板開放青少年病人的生長板。依據生長板異常的嚴重度和個體風險效益評估，中斷或停止治療。

6.5 老年人

在796位接受RETSEVMO治療的病人中，34% (268位病人)的年齡 ≥ 65 歲，9% (74位病人)的年齡 ≥ 75 歲。在年齡 ≥ 65 歲的病人與較年輕的病人中，並未觀察到RETSEVMO的安全性或療效有整體性的差異。

6.6 肝功能不全

給予重度[總膽紅素高於3至10倍正常值上限(ULN)加上任意數值的AST]肝功能不全的病人RETSEVMO，應降低劑量[請見用法用量(3.3)]。輕度(總膽紅素低於或等於ULN加上AST高於ULN，或總膽紅素高於1至1.5倍ULN加上任意數值之AST)或中度(總膽紅素高於1.5至3倍ULN以及任意數值之AST)肝功能不全的病人，建議不用調整劑量。應監測肝功能不全病人的RETSEVMO相關不良反應[請見藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度至重度[估算腎絲球濾過率(eGFR) ≥ 15 至89 mL/min，以Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)公式估算]腎功能不全病人，建議不用調整劑量。目前尚未確立末期腎病(ESRD)病人的建議劑量[請見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

7.1 其他藥物對RETSEVMO的影響

降胃酸藥物

RETSEVMO併用降胃酸藥物會降低selpercatinib血漿濃度[請見藥物動力學特性(11)]，可能使

RETSEVMO的抗腫瘤活性下降。

避免併用RETSEVMO及PPI、H2受體拮抗劑或局部作用制酸劑。若無法避免同時給藥，請與食物併服RETSEVMO(適用於併用PPI的狀況)或調整其給藥時間(適用於併用H2受體拮抗劑或局部作用制酸劑的狀況) [請見用法用量(3.1.4)]。

強效與中效CYP3A抑制劑

RETSEVMO併用強效或中效CYP3A抑制劑會升高selpercatinib血漿濃度[請見藥物動力學特性(11)]，可能增加RETSEVMO不良反應的風險，包括QTc間隔延長。

避免併用RETSEVMO及強效或中效CYP3A抑制劑。若無法避免併用強效或中效CYP3A抑制劑，應降低RETSEVMO劑量並更頻繁的以心電圖(ECGs)監測QT間隔[請見用法用量(3.1.6)、警語及注意事項(5.1.4)]。

強效與中效CYP3A誘導劑

RETSEVMO併用強效或中效CYP3A誘導劑會降低selpercatinib血漿濃度[請見藥物動力學特性(11)]，可能使RETSEVMO的抗腫瘤活性下降。

避免併用RETSEVMO及強效或中效CYP3A誘導劑。

7.2 RETSEVMO對其他藥物的影響

CYP2C8及CYP3A受質

RETSEVMO為中效CYP2C8抑制劑及弱效CYP3A抑制劑。RETSEVMO併用CYP2C8及CYP3A受質會使其血漿濃度升高[請見藥物動力學特性(11)]，可能增加與這些受質相關之不良反應的風險。避免併用RETSEVMO及CYP2C8或CYP3A受質，因些微的濃度變化即可能導致不良反應增加。若無法避免同時給藥，應遵循CYP2C8及CYP3A受質藥物之核准仿單提供的建議。

P-gp受質

RETSEVMO是P-gp抑制劑。RETSEVMO併用P-gp受質會使其血漿濃度升高[請見藥物動力學特性(11)]，可能增加與這些受質相關之不良反應的風險。避免併用RETSEVMO及P-gp受質，因些微的濃度變化即可能導致不良反應增加。若無法避免同時給藥，應遵循P-gp受質藥物之核准仿單提供的建議。

7.3 延長QT間隔之藥物

RETSEVMO與QTc間隔延長相關[請見警語及注意事項(5.1.4)、藥理特性(10.2)]。在病人需要併用已知會延長QT間隔的藥物治療時，應更頻繁的以ECGs監測QT間隔。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重要的不良反應於仿單其他段落有說明：

- 肝毒性[請見警語及注意事項(5.1.1)]
- 間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis) [請見警語及注意事項(5.1.2)]
- 高血壓[請見警語及注意事項(5.1.3)]
- QT間隔延長[請見警語及注意事項(5.1.4)]
- 出血事件[請見警語及注意事項(5.1.5)]
- 過敏[請見警語及注意事項(5.1.6)]
- 腫瘤溶解症候群[請見警語及注意事項(5.1.7)]
- 傷口癒合不全的風險[請見警語及注意事項(5.1.8)]
- 甲狀腺機能低下[請見警語及注意事項(5.1.9)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦可能無法反映出實際用藥時的情況。

RET基因融合或基因突變陽性實體腫瘤

LIBRETTO-001

警語及注意事項中及下方描述的整合安全性族群反映了LIBRETTO-001中796位晚期實體腫瘤病人單獨使用RETSEVMO 160 mg每天口服兩次的結果[請見臨床試驗資料(12)]。接受RETSEVMO治療的796位病人中，84%的曝露期達6個月或更長，有73%的曝露期超過一年。這些病人中，96%接受至少一劑建議劑量的RETSEVMO(160 mg每天口服兩次)。

病人年齡中位數為59歲(範圍：15至92歲)；0.3%為年齡12至16歲的兒童病人；51%為男性；有69%為白人、23%為亞洲人、3%為黑人或非裔美國人；及5%為西班牙裔/拉丁裔。最常見的腫瘤為非小細胞肺癌(45%)、甲狀腺髓質癌(40%)與其他甲狀腺癌(7%)。

接受RETSEVMO治療的病人有44%發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應($\geq 2\%$ 的病人發生)為肺炎、胸膜積水、腹痛、出血、過敏、呼吸困難及低血鈉。有3%的病人發生致命性不良反應，致命性不良反應包括敗血症($n = 6$)、呼吸衰竭($n = 5$)、出血($n = 4$)、肺炎($n = 3$)、肺發炎($n = 2$)、心臟驟停($n = 2$)、猝死($n = 1$)及心臟衰竭($n = 1$)。

接受RETSEVMO治療的病人中有8%因不良反應而永久停用藥物。導致 $\geq 0.5\%$ 病人永久停用藥物的不良反應包括ALT增加(0.6%)、疲倦(0.6%)、敗血症(0.5%)及AST增加(0.5%)。

接受RETSEVMO治療的病人中有64%因不良反應而中斷用藥。導致 $\geq 5\%$ 的病人必須中斷用藥的不良反應包括ALT增加、AST增加、腹瀉及高血壓。

接受RETSEVMO治療的病人中有41%因不良反應而調降劑量。導致 $\geq 2\%$ 的病人必須調降劑量的不良反應包括ALT增加、AST增加、QT延長、疲倦、腹瀉、藥物過敏及水腫。

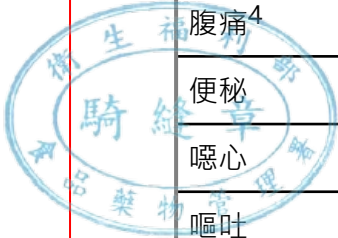
最常見($\geq 25\%$)的不良反應為水腫、腹瀉、疲倦、口乾、高血壓、腹痛、便秘、皮疹、噁心及頭痛。

最常見($\geq 5\%$)的第三或第四級實驗室檢驗值異常為淋巴球減少、丙胺酸轉胺酶(ALT)增加、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加、鈉減少及鈣減少。

LIBRETTO-001的不良反應摘要於表5。

表5: LIBRETTO-001中接受RETSEVMO治療的病人發生的不良反應($\geq 20\%$)

不良反應	RETSEVMO (n = 796)	
	第1 - 4級 [#] (%)	第3 - 4級 (%)
全身性的異常和投藥部位狀況		
水腫 ¹	49	0.8 [*]
疲倦 ²	46	3.1 [*]
關節痛	21	0.3 [*]
胃腸異常		
腹瀉 ³	47	5 [*]
口乾	43	0



腹痛 ⁴	34	2.5 [*]
便秘	33	0.8 [*]
噁心	31	1.1 [*]
嘔吐	22	1.8 [*]
血管異常		
高血壓	41	20
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ⁵	33	0.6 [*]
神經系統異常		
頭痛 ⁶	28	1.4 [*]
呼吸系統，胸腔與縱隔異常		
咳嗽 ⁷	24	0
呼吸困難 ⁸	22	3.1
血液與淋巴系統異常		
出血 ⁹	22	2.6
檢查		
QT間隔延長	21	4.8 [*]

¹水腫包括周邊水腫、臉部水腫、眼眶水腫、眼睛水腫、眼瞼水腫、眼窩水腫、局部水腫、淋巴水腫、陰囊水腫、周邊腫脹、陰囊腫脹、腫脹、臉部腫脹、眼睛腫脹、全身性水腫及生殖器水腫。

²疲倦包括衰弱及乏力。

³腹瀉包括排便緊迫、頻繁排便、胃腸過度運動及肛門失禁。

⁴腹痛包括上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部壓痛、上腹部不舒服及胃腸痛。

⁵皮疹包括紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、搔癢性皮疹、蝴蝶斑、剝落性丘疹、瀰泡性丘疹、全身性丘疹及水疱性丘疹。

⁶頭痛包括竇性頭痛及緊張性頭痛。

⁷咳嗽包括痰性咳嗽及上呼吸道咳嗽症狀。

⁸呼吸困難包括運動性呼吸困難及休息時呼吸困難。

⁹出血包括鼻出血、血尿、咳血、挫傷、直腸出血、陰道出血、瘀斑、便血、瘀點、創傷性血腫、肛門出血、血泡、尿中有血、腦出血、胃出血、顱內出血、皮下出血、自發性血腫、腹腔壁血腫、出血水疱性咽峽炎、結膜出血、廣泛性血管內凝固、憩室腸道出血、眼睛出血、胃腸道出血、牙齦出血、嘔血、出血性中風、痔出血、肝臟出血、肝臟血腫、腹腔內出血、喉頭出血、下胃腸道出血、黑便、口腔出血、糞潛血陽性、術後出血、停經後出血、骨盆血腫、眼眶周圍血腫、眼眶周圍出血、咽部出血、肺挫傷、紫斑、視網膜出血、腹膜後血腫、鞏膜出血、皮膚出血、蛛網膜下腔出血、硬膜下出血、上胃腸道出血、子宮出血及血管穿刺部位血腫。

* 僅包括第3級不良反應。

依National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 4.03將不良反應分級

≤15%接受RETSEVMO治療病人的臨床相關不良反應包括甲狀腺機能低下(13%);肺炎(pneumonia)(11%)·過敏(6%);間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis)·乳糜胸·乳糜腹水或腫瘤溶解症候群(皆<2%)。

LIBRETTO-001的實驗室檢驗值異常摘要於表6。

表6: LIBRETTO-001中接受RETSEVMO治療的病人較基期惡化的特定實驗室檢驗值異常(≥20%)

實驗室檢驗值異常	RETSEVMO ¹	
	第1 - 4級 [#] (%)	第3 - 4級 (%)
生化學		
AST增加	59	11
鈣減少	59	5.7
ALT增加	56	12
白蛋白減少	56	2.3
血糖增加	53	2.8
肌酸酐增加	47	2.4
鈉減少	42	11
鹼性磷酸酶升高	40	3.4
總膽固醇增加	35	1.7
鉀增加	34	2.7
血糖減少	34	1.0
鎂減少	33	0.6
膽紅素增加	30	2.8
血液學		
淋巴球減少	52	20
血小板減少	37	3.2
血紅素減少	28	3.5
嗜中性白血球減少	25	3.2

¹ 各項實驗室參數的分母，是以有基期和治療後實驗室數值的病人人數為準，範圍為765至791位病人。

依National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 4.03將不良反應分級

肌酸酐增加

在每天口服兩次RETSEVMO 160 mg的健康受試者中，血清肌酸酐於10天後增加18%。若觀察到血清肌酸酐持續升高，可考慮使用其他腎臟功能的標記[請見藥物動力學特性(11)]。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Selpercatinib是一種激酶抑制劑。Selpercatinib會抑制野生型RET與多種突變RET亞型，及抑制VEGFR1與VEGFR3，半抑制濃度(IC₅₀)值介於0.92 nM與67.8 nM間。在其他酵素分析中，selpercatinib在臨床上仍可達到的較高濃度下會抑制FGFR 1、2和3。在細胞分析中，selpercatinib抑制RET的濃度大約比抑制FGFR 1和2的濃度低60倍，且大約比抑制VEGFR 3的濃度低8倍。

RET的某些點突變或涉及RET與各種夥伴基因的框架中融合染色體重組可能導致持續活化嵌合RET融合蛋白，該蛋白可成為致癌驅動因子進而促進腫瘤細胞株的細胞增生。在體外和體內腫瘤模型中，selpercatinib在有基因融合與突變引起的RET蛋白持續活化細胞中表現出抗腫瘤活性，包括CCDC6-RET、KIF5B-RET、RET V804M與RET M918T。此外，selpercatinib顯示對於顱內植入病人衍生之RET融合陽性腫瘤的小鼠具有抗腫瘤活性。

10.2 藥效藥理特性

曝露量 - 反應的相關性

Selpercatinib曝露量 - 反應的相關性與藥物效力學反應的時程尚未完全確定。

心臟電生理學

在一項針對健康受試者的完整QT試驗中，評估RETSEVMO對於QTc間隔的影響。每天給予病人兩次160 mg，在平均穩定狀態最大濃度(C_{max})時，QTc最大平均增加量預計為10.6 毫秒(90%信賴區間上限：12.1 毫秒)。QTc的延長和濃度相關。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性、生殖損傷

尚未執行selpercatinib的致癌性試驗。Selpercatinib在體外細菌逆向突變(Ames)分析中(不論有無代謝活化)不具致突變性，或於人類周邊淋巴球進行的體外微核分析中(不論有無代謝活化)不會使染色體斷裂。Selpercatinib在大鼠體內微核試驗中為陽性，C_{max}濃度為> 7倍人體劑量160 mg每天兩次。

在一般毒理學試驗中，雄性大鼠與迷你豬出現睪丸變性，這與管腔細胞碎片和/或附睪管腔精子減少有關，其selpercatinib曝露量大約為人體建議劑量下之臨床AUC曝露量的0.4倍(大鼠)及0.1倍(迷你豬)。在針對雄性大鼠的生殖力試驗中，和未給藥雌鼠同住前給予selpercatinib劑量高達30 mg/kg/天[約為臨床劑量(160 mg每天兩次)之AUC曝露量的兩倍]28天，不影響交配或對生殖力造成明確的影響。然而，在≥3 mg/kg的劑量下[約為臨床劑量(160 mg每天兩次)之AUC曝露量的0.2倍]，雄性出現劑量相關的睪丸生殖細胞折



耗與精細胞滯留情形，且劑量為30 mg/kg時伴隨精子形態改變。

在針對雌性大鼠的生殖力試驗中，於交配前至妊娠第7天給予selpercatinib 15天，劑量在75 mg/kg時[約為臨床劑量(160 mg每天兩次)產生之人體AUC曝露量]，其動情週期數減少。雖然selpercatinib在任何劑量下對於交配表現或懷孕能力均無明確影響，但有一半的雌鼠在劑量75 mg/kg下有100%未存活的胚胎。在相同劑量下有部分存活胚胎的雌鼠出現著床後流產增加的情況。在迷你豬的一項三週一般毒理學試驗中

· selpercatinib劑量為15 mg/kg時[約為臨床劑量(160 mg每天兩次)之人體AUC曝露量的0.3倍]發現黃體減少或消失。迷你豬在selpercatinib劑量 ≥ 2 mg/kg時[約為臨床劑量(160 mg每天兩次)之人體AUC曝露量的0.07倍]出現黃體囊腫。

11 藥物動力學特性

除非特別說明，以下selpercatinib的藥物動力學資訊為以每天給予兩次160 mg的劑量，在局部晚期或轉移性實體腫瘤的病人中進行評估。在每天一次20 mg至每天兩次240 mg的劑量範圍內[0.06至1.5倍的最大建議每日總劑量]，穩定狀態下之selpercatinib AUC與 C_{max} 的增幅略高於與劑量成比例的情況。

約7天可達到穩定狀態，且每天給予兩次160 mg後之累積比(中位數)為3.4倍。達穩定狀態時

· selpercatinib [平均值(變異係數;CV%)] 的 C_{max} 為2,980 (53%) ng/mL， AUC_{0-24h} 則為51,600 (58%) ng·h/mL。

吸收

Selpercatinib的 t_{max} 中位數為2小時。健康受試者中，RETSEVMO膠囊的平均絕對生體可用率為73% (60%至82%)。

食物的影響

給予健康受試者高脂餐點(約900卡路里、58克碳水化合物、56克脂肪及43克蛋白質)後，未觀察到selpercatinib的AUC或 C_{max} 出現具臨床意義的差異。

分佈

Selpercatinib的擬似分佈體積(V_{ss}/F)為191 L。

Selpercatinib的體外蛋白質結合率為96%且與濃度無關。血液/血漿的濃度比值為0.7。

排除

病人的selpercatinib擬似清除率(CL/F)為6 L/h，而健康受試者口服RETSEVMO後的半衰期為32小時。

代謝

Selpercatinib主要透過CYP3A4代謝。健康受試者口服單一劑量放射標記的selpercatinib 160 mg，原型態的selpercatinib佔血漿中放射活性藥物成分的86%。

排泄

健康受試者口服單一劑量放射標記的selpercatinib 160 mg，給予劑量的69%(14%為原型態)自糞便回收，24%(12%為原型態)自尿液回收。

特殊族群

Selpercatinib的擬似分佈體積與清除率隨體重增加(27 kg至179 kg)而增加。

Selpercatinib的藥物動力學不因年齡(15歲至92歲)、性別，或輕度、中度或重度腎功能不全($eGFR \geq 15$ to 89 mL/min)而有臨床顯著差異。末期腎病(ESRD)對selpercatinib藥物動力學的影響，尚無研究。

肝功能不全的病人

相對於肝功能正常的受試者，輕度(總膽紅素低於或等於ULN及AST高於ULN，或總膽紅素高於1至1.5倍ULN及任意數值之AST)、中度(總膽紅素高於1.5至3倍ULN及任意數值之AST)及重度(總膽紅素

高於3至10倍ULN及任意數值之AST)肝功能不全受試者的selpercatinib AUC_{0-INF}分別增加為1.07倍、1.32倍及1.77倍。

藥物交互作用試驗

臨床試驗與模型輔助方法

氫離子幫浦抑制劑(PPI)：於空腹狀態下服用RETSEVMO且同時併用多次每日用量之omeprazole (PPI)後，會造成selpercatinib AUC_{0-INF}與C_{max}降低。但是當RETSEVMO與食物併服時，同時併用多次每日用量之omeprazole，並不會使selpercatinib的AUC_{0-INF}與C_{max}發生顯著變化(表7)。

表7: 併用PPI後，selpercatinib曝露量的變化

	Selpercatinib AUC _{0-INF}	Selpercatinib C _{max}
空腹使用RETSEVMO	參考值	參考值
空腹使用RETSEVMO + PPI	↓ 69%	↓ 88%
RETSEVMO隨高脂餐點服用 ¹ + PPI	↑ 2%	↓ 49%
RETSEVMO隨低脂餐點服用 ² + PPI	不改變	↓ 22%

¹ 高脂餐點：蛋白質、碳水化合物與脂肪提供的卡路里大約分別為150、250及500 – 600；總卡路里約800至1,000。

² 低脂餐點：約390卡路里及10 g脂肪。

H₂受體拮抗劑：給予RETSEVMO (空腹狀態) 10小時前及2小時後，併用多次每日劑量之ranitidine (H₂受體拮抗劑)，未觀察到selpercatinib的藥物動力學發生臨床上顯著的差異。

強效CYP3A抑制劑：併用多劑量的itraconazole (強效CYP3A抑制劑)，會使selpercatinib AUC_{0-INF}增加為2.33倍，C_{max}增加為1.3倍。

中效CYP3A抑制劑：併用多劑量的diltiazem、fluconazole或verapamil (中效CYP3A抑制劑)，預期會造成selpercatinib的AUC增加為1.6到1.99倍，C_{max}增加為1.46到1.76倍。

強效CYP3A誘導劑：併用多劑量的rifampin (強效CYP3A誘導劑)，會使selpercatinib AUC_{0-INF}降低87%，C_{max}降低70%。

中效CYP3A誘導劑：併用多劑量的bosentan或efavirenz (中效CYP3A誘導劑)，預期會使selpercatinib的AUC降低40 - 70%，C_{max}降低34 - 57%。

弱效CYP3A誘導劑：併用多劑量的modafinil (弱效CYP3A誘導劑)，預期會使selpercatinib的AUC降低33%，C_{max}降低26%。

CYP2C8受質：當RETSEVMO併用repaglinide (敏感性CYP2C8受質)時，selpercatinib會造成repaglinide的AUC_{0-INF}增加為2.88倍，C_{max}增加為1.91倍。

CYP3A受質：當RETSEVMO併用midazolam (敏感性CYP3A受質)時，selpercatinib會造成midazolam AUC_{0-INF}增加為1.54倍，C_{max}增加為1.39倍。

P-醣蛋白(P-gp)受質：RETSEVMO併用dabigatran (P-gp受質)時，dabigatran的AUC_{0-INF}會增加為1.38倍，C_{max}增加為1.43倍。

P-gp抑制劑：當併用單劑的rifampin (P-gp抑制劑)時，並未觀察到selpercatinib的藥物動力學發生臨床上顯著的差異。

MATE1受質：metformin (MATE1受質)與selpercatinib併用時，未觀察到血糖值有臨床顯著差異。

體外試驗

CYP酵素：在臨床相關濃度下，selpercatinib不會抑制或誘導CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6。

運輸蛋白系統：在臨床相關濃度下，selpercatinib會抑制MATE1與BCRP，但不會抑制OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP與MATE2-K。Selpercatinib經由抑制MATE1而減少腎小管分泌肌酸酐，使血清肌酸酐增加[請見副作用/不良反應(8.2)]。Selpercatinib為P-gp與BCRP的受質，但非OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1或MATE2-K的受質。

12 臨床試驗資料

12.1 RET基因融合陽性非小細胞肺癌

RETSEVMO的療效在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗(LIBRETTO-001、NCT03157128)的晚期RET基因融合陽性NSCLC病人進行評估。這項試驗納入接受含鉑化學治療後疾病惡化的晚期或轉移性RET基因融合陽性NSCLC病人及先前未曾接受全身性治療的局部晚期(第三期，不適合手術切除或根治性化療)或轉移性RET基因融合陽性NSCLC病人，分配到不同的世代研究。事先於當地實驗室使用次世代定序(NGS)、聚合酶連鎖反應(PCR)、螢光原位雜合技術(FISH)或其他當地檢測方法辨識RET基因變化。成人病人接受RETSEVMO 160 mg每天口服兩次的治療，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止；納入劑量遞增階段的病人被允許將劑量調整為160 mg每天兩次。主要療效指標為整體反應率(ORR)與反應持續時間(DOR)，由盲性獨立審核委員會(BIRC)根據RECIST版本1.1進行評估。

先前曾接受含鉑化學治療的RET基因融合陽性NSCLC

療效在試驗LIBRETTO-001的一個世代研究，247位先前曾接受含鉑化學治療的RET基因融合陽性NSCLC病人進行評估。

病人年齡中位數為61歲(範圍：23-81)；57%為女性；44%為白人，48%為亞洲人，4.9%為黑人或非裔美國人；及2.8%為西班牙裔/拉丁裔。美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為0-1 (97%)或2 (3%)，有97%的病人有轉移性疾病。病人先前接受的全身性療法中位數為2 (範圍1-15)；58%先前曾接受抗PD-1/PD-L1治療。RET基因融合：94%的病人是經由NGS偵測(84.6%腫瘤檢體；9.3%血液或血漿檢體)、4.0%是經由FISH偵測，1.6%是經由PCR偵測，0.4%是經由其他當地檢測方法。

療效結果摘要於表8。

表8: LIBRETTO-001(先前曾接受含鉑化學治療的RET基因融合陽性NSCLC)的療效結果

	RETSEVMO (n = 247)
整體反應率 ¹ (95%信賴區間)	61% (55%、67%)
完全反應	7.3%
部分反應	54%
反應持續時間	
中位數(月)(95%信賴區間)	28.6 (20、NE)
持續時間≥12個月的病人百分比(%) ²	63%

¹ 以BIRC評估確認的整體反應率。

² 根據Kaplan-Meier估算

NE = 無法估算

144位先前曾接受抗PD-1或抗PD-L1治療(與含鉑化學治療接續使用或併用)的病人中，探索性次族群分析的ORR為63% (95%信賴區間：54%, 70%)，DOR中位數為28.6個月 (95%信賴區間：14.8, NE)。

247位先前曾接受全身性治療的RET基因融合陽性NSCLC病人中，16位在基準期時以BIRC評估有可測量到的中樞神經系統(CNS)轉移。1位病人在進入試驗前2個月內接受放射線治療(RT)。16位病人中有14位觀察到顱內病灶有反應；39%的反應者之顱內反應持續時間(DOR)≥12個月。
未曾接受全身性治療的RET基因融合陽性NSCLC

療效在試驗LIBRETTO-001的一個世代研究，69位未曾接受全身性治療的RET基因融合陽性NSCLC病人進行評估。

病人年齡中位數為63歲(範圍23-92)；62%為女性；70%為白人，19%為亞洲人及6%為黑人或非裔美國人。病人ECOG體能狀態為0-1 (94%)或2 (6%)，99%的病人有轉移性疾病。RET基因融合:91%的病人是經由NGS偵測(60.9%腫瘤檢體；30.4%於血液中)，7.2%是經由FISH偵測，1.4%是經由PCR偵測。

療效結果摘要於表9。

表9: LIBRETTO-001 (未曾接受全身性治療的RET基因融合陽性NSCLC)的療效結果

	RETSEVMO (n = 69)
整體反應率¹ (95%信賴區間)	84% (73%、92%)
完全反應	5.8%
部分反應	78%
反應持續時間	
中位數(月)(95%信賴區間)	20.2 (13、NE)
持續時間≥12個月的病人百分比(%) ²	50%

¹ 以BIRC評估確認的整體反應率。

² 根據Kaplan-Meier估算

NE = 無法估算

69位未曾接受全身性治療的RET基因融合陽性病人中，5位在基準期時以BIRC評估有可測量到的CNS轉移。2位病人在進入試驗前2個月內接受腦部放射線治療(RT)。5位病人中有4位觀察到顱內病灶有反應；38%的反應者之顱內反應持續時間(DOR)≥12個月。

12.2 RET基因突變甲狀腺髓質癌

LIBRETTO-001

RETSEVMO的療效在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗(LIBRETTO-001，NCT03157128)的RET基因突變MTC病人進行評估。這項試驗納入先前曾接受cabozantinib或vandetanib (或兩者)治療的晚期或轉移性RET基因突變MTC病人及未曾接受cabozantinib與vandetanib治療的晚期或轉移性RET基因突變MTC病人。

先前曾接受Cabozantinib或Vandetanib治療的RET基因突變MTC

試驗LIBRETTO-001納入55位先前曾接受cabozantinib或vandetanib治療的RET基因突變晚期MTC病人進行療效評估。

病人年齡中位數為57歲(範圍：17-84)；66%為男性；89%為白人，1.8%為黑人或非裔美國人

；及7%為西班牙裔/拉丁裔。ECOG體能狀態為0-1 (95%)或2 (5%)，98%的病人有轉移性疾病。病人先前接受的全身性治療中位數為2 (範圍1 - 8)。RET基因突變狀態: 82%的病人是經由NGS偵測(78%腫瘤檢體；4%血液或血漿)，16%是經由PCR偵測，2%是經由不明方法偵測。計畫書排除具有同義(synonymous)、移碼(frameshift)或無義意(nonsense)RET基因突變病人；納入病人確認的特定突變如表10。

表10: LIBRETTO-001中用來確認及納入RET基因突變MTC病人的突變

RET突變類型 ¹	之前接受治療 (n = 55)	未曾接受Cabozantinib/Vandetanib治療 (n = 88)	總計 (n = 143)
M918T	33	49	82
細胞外半胱氨酸突變 ²	7	20	27
V804M或V804L	5 ⁴	6	11
其他 ³	10	13	23

¹ 體細胞或生殖細胞突變；蛋白質改變

² 細胞外半胱氨酸突變涉及半胱氨酸殘基609, 611, 618, 620, 630及634

³ 其他包括：K666N (1), D631_L633delinsV (2), D631_L633delinsE (5), D378_G385delinsE (1), D898_E901del (2), A883F (4), E632_L633del (4), L790F (2), T636_V637insCRT (1), D898_E901del + D903_S904delinsEP (1)

⁴ 一位病人亦出現M918T突變

療效結果摘要於表11。

表11: LIBRETTO-001 (先前曾接受Cabozantinib或Vandetanib治療的RET基因突變MTC)的療效結果

	RETSEVMO (n = 55)
整體反應率 ¹ (95%信賴區間)	69% (55%、81%)
完全反應	9%
部分反應	60%
反應持續時間	
中位數(月)(95%信賴區間)	NE (19.1、NE)
≥6個月的百分比 ²	76

¹ 以BIRC評估確認的整體反應率。

² 根據觀察到的反應持續時間。

NE = 無法估算

未曾接受Cabozantinib與Vandetanib治療的RET基因突變MTC

試驗LIBRETTO-001納入88位未曾接受cabozantinib與vandetanib治療的RET基因突變MTC病人進行療效評估。

病人年齡中位數為58歲(範圍：15-82)，有兩位病人(2.3%)年齡為12至16歲；66%為男性；86%為白人，4.5%為亞洲人；及2.3%為西班牙裔/拉丁裔。ECOG體能狀態為0-1 (97%)或2

(3.4%)。所有病人(100%)均有轉移性疾病且18%曾接受1或2種全身性療法(包括8%激酶抑制劑、4.5%化學治療、2.3%抗PD1/PD-L1治療與1.1%放射性碘)。RET基因突變狀態: 77.3%的病人是經由NGS偵測(75.0%腫瘤檢體; 2.3%血液檢體)、18.2%是經由PCR偵測、4.5%是經由不明方法偵測。納入病人確認的突變如表10。

療效結果摘要於表12。

表12: LIBRETTO-001 (未曾接受Cabozantinib與Vandetanib治療的RET基因突變MTC)的療效結果

	RETSEVMO (n = 88)
整體反應率 ¹ (95%信賴區間)	73% (62%、82%)
完全反應	11%
部分反應	61%
反應持續時間	
中位數(月)(95%信賴區間)	22.0 (NE、NE)
≥6個月的百分比 ²	61

¹ 以BIRC評估確認的整體反應率。

² 根據觀察到的反應持續時間。

NE = 無法估算

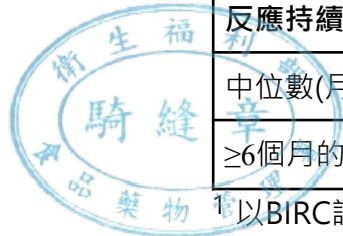
12.3 RET基因融合陽性甲狀腺癌

RETSEVMO的療效在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗(LIBRETTO-001、NCT03157128)的晚期RET基因融合陽性甲狀腺癌病人進行評估。這項試驗納入27位以放射性碘(RAI)治療無效(若適合接受放射性碘)且未曾接受全身性療法的RET基因融合陽性甲狀腺癌病人及RAI治療無效並曾接受sorafenib、lenvatinib或兩者治療之RET基因融合陽性甲狀腺癌病人。病人年齡中位數為54歲(範圍20-88); 52%為男性; 74%為白人, 11%為西班牙裔/拉丁裔, 7.4%為亞洲人及3.7%為黑人。ECOG體能狀態為0-1 (89%)或2 (11%)。所有(100%)病人均有轉移性疾病, 原發腫瘤組織學型態包括乳突型甲狀腺癌(78%)、低分化甲狀腺癌(11%)、未分化甲狀腺癌(7%)與Hurthle細胞甲狀腺癌(4%)。病人曾接受的治療中位數為3 (範圍1-7)。RET基因融合陽性狀態: 93%的病人是經由NGS腫瘤檢體偵測, 7%是經由血液檢體偵測。

療效結果摘要於表13。

表13: LIBRETTO-001 (RET基因融合陽性甲狀腺癌)的療效結果

	RETSEVMO 之前接受治療 (n = 19)	RETSEVMO 未曾接受全身性治療 (n = 8)
整體反應率 ¹ (95%信賴區間)	79% (54%、94%)	100% (63%、100%)
完全反應	5.3%	12.5%
部分反應	74%	88%



反應持續時間		
中位數(月)(95%信賴區間)	18.4 (7.6、NE)	NE (NE、NE)
≥6個月的百分比 ²	87	75

¹ 以BIRC評估確認的整體反應率。

² 根據觀察到的反應持續時間。

NE = 無法估算

13 包裝及儲存

13.1 包裝

40 mg：灰色不透明膠囊，膠囊體上印有黑色「Lilly」、「3977」及「40 mg」字樣。

鋁箔盒裝

80 mg：藍色不透明膠囊，膠囊體上印有黑色「Lilly」、「2980」及「80 mg」字樣。

鋁箔盒裝

13.2 效期

成品之有效期限如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

14 病人使用須知

告知病人應閱讀以下病人資訊。

肝毒性

告知病人可能發生肝毒性，若有肝毒性的徵候或症狀，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.1)]。

間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis)

告知病人可能發生間質性肺病(ILD)/肺發炎(pneumonitis)，若有間質性肺病的徵候或症狀，包括新的呼吸道症狀或呼吸道症狀惡化，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.2)]。

高血壓

告知病人他們必須定期監測血壓，若出現血壓上升的症狀或血壓數值上升，應聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.3)]。

QT延長

告知病人RETSEVMO可能導致QTc間隔延長，若發生任何QTc間隔延長的症狀(如暈厥)，應告知其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.4)]。

出血事件

告知病人RETSEVMO可能增加出血風險，若出現任何出血的徵候或症狀，應聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.5)]。

過敏反應

告知病人應監測過敏反應的徵候和症狀，尤其是在治療的第一個月期間[請見警語及注意事項(5.1.6)]。

腫瘤溶解症候群

告知病人若出現腫瘤溶解症候群的徵候或症狀，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.7)]。

傷口癒合不全的風險

告知病人RETSEVMO可能導致傷口癒合不全。告知病人若預定進行手術需告知其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.8)]。

甲狀腺機能低下

告知病人RETSEVMO可能導致甲狀腺機能低下，若發生甲狀腺機能低下的徵候或症狀，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.9)]。

胚胎-胎兒毒性

告知懷孕婦女及具有生育能力的女性對於胎兒的可能風險。告知具有生育能力的女性若發現或疑似懷孕，應告知其醫療照護人員[請見警語及注意事項(5.1.10)、特殊族群注意事項(6.1)]。

告知具有生育能力的女性在RETSEVMO治療期間及接受最後一劑治療後1週，應採取有效的避孕措施[請見特殊族群注意事項(6.3)]。

告知具有生育能力女性伴侶之男性，在RETSEVMO治療期間及最後一劑治療後1週，應採取有效的避孕措施[請見特殊族群注意事項(6.3)]。

授乳

告知女性於RETSEVMO治療期間及接受最後一劑治療後1週不要授乳[請見特殊族群注意事項(6.2)]。

不孕

告知具有生育能力的男性與女性，RETSEVMO可能損害生育力[請見特殊族群注意事項(6.4)、藥理特性(10.3)]。

藥物交互作用

告知病人與照護者應告知其醫療照護人員所有併用的藥物，包括處方藥、成藥、維生素與草藥製劑。告知病人在服用RETSEVMO時應避免使用聖約翰草、氫離子幫浦抑制劑、H2受體拮抗劑與制酸劑。

若必須使用氫離子幫浦抑制劑，應告知病人隨餐服用RETSEVMO。若必須使用H2受體拮抗劑，應告知病人於使用H2受體拮抗劑2小時前或10小時後服用RETSEVMO。若必須使用局部作用制酸劑，應告知病人於使用局部作用制酸劑2小時前或2小時後服用RETSEVMO [請見交互作用(7.1、7.2)]。

15 其他

Literature revised 20Nov, 2024

製造廠

製造廠：Lilly Del Caribe Inc.
(PR01 site)

廠址：12.6KM, 65th Infantry Road, Carolina 00985, Puerto Rico

分包裝廠：Lilly S.A.

廠址：Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

藥商

台灣禮來股份有限公司

台北市信義區松高路 9、11號14樓