

修改日期:

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

(1) 50mg, 以  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$  计

(2) 75mg, 以  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$  计

## 【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤治疗经验的医疗机构中使用。

### **BRAF V600 检测**

本品联合曲美替尼治疗前, 须通过国家药监局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测, 确认为 BRAF V600 突变阳性的患者方可接受本品治疗。本品联合曲美替尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

### **剂量与给药方法**

本品的推荐剂量为 150 mg 每日两次 (相当于 300 mg 每日总剂量)。本品需联合曲美替尼治疗, 直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应。

本品应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用, 给药间隔约 12 小时。应在每天相同时间服用本品。

如果错过一剂本品, 且距下一次服药时间不足 6 小时, 则不应补服。

当本品联合应用曲美替尼时, 应在每天相同时间服用曲美替尼每日一次, 与在早晨或晚上给药的本品一起服用。请勿打开、压碎或打破本品。

### **剂量调整**

本品两种规格, 50 mg 和 75 mg, 可用于有效地管理剂量调整需求。

可能需要中断治疗、减少剂量或停止治疗以管理不良反应 (参见表 1 和表 2)。

对于皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC) 或新的原发性黑色素瘤不良反应, 不建议进行剂量调整或暂停。

在给予本品联合应用曲美替尼治疗时, 如果出现治疗相关的毒性, 则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与甲磺酸达拉非尼相关的不良反应 (葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤), 以及主要与曲美替尼相关的不良反应 (视网膜静脉阻塞 (RVO)、视网膜色素上皮脱离 (RPED)、间质性肺病 (ILD)/肺炎和单纯性静脉血栓栓塞), 仅需对其中一种治疗进行剂量调整。

**i. 表 1 针对不良反应推荐的甲磺酸达拉非尼剂量减少方法**

措施	推荐剂量
第一次剂量减少	口服 100 mg, 每日两次
第二次剂量减少	口服 75 mg, 每日两次
第三次剂量减少	口服 50 mg, 每日两次
后续剂量调整	如果口服本品 50 mg 每日两次仍不能耐受, 则永久停药

针对本品相关不良反应进行剂量调整的方法列于表 2。

ii. 表错误!文档中没有指定样式的文字。 针对不良反应推荐的甲磺酸达拉非尼剂量调整方法

不良反应的严重程度 <sup>a</sup>	甲磺酸达拉非尼剂量调整 <sup>b</sup>
<b>新的原发性恶性肿瘤</b>	
非皮肤 RAS 突变阳性恶性肿瘤	永久停用本品。
<b>心肌病</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>症状性充血性心力衰竭</li> <li>LVEF 较基线绝对降低&gt;20%，低于 LLN</li> </ul>	暂停本品，直至 LVEF 至少改善至机构 LLN 且较基线绝对降低≤10%，则以相同剂量恢复应用。
<b>葡萄膜炎</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫状体炎</li> </ul>	针对使用眼部治疗无缓解的轻度或中度葡萄膜炎，或重度葡萄膜炎，暂停本品 6 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至 0-1 级，则以相同或较低剂量水平恢复应用。</li> <li>如未改善，则永久停药。</li> </ul>
<b>发热反应</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>发热至 38.5°C - 40°C</li> </ul>	暂停本品，直至退热。然后以相同或较低剂量水平恢复应用。
<ul style="list-style-type: none"> <li>发热高于 40°C</li> <li>发热伴有发冷、低血压、脱水或肾功能衰竭</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品，直至退热。然后以较低剂量水平恢复应用。</li> </ul> 或 <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用本品。</li> </ul>
<b>皮肤毒性</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>不能耐受的 2 级</li> <li>3 或 4 级</li> </ul>	暂停本品 3 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如有改善，则以较低剂量水平恢复应用。</li> <li>如未改善，则永久停药。</li> </ul>
<b>其他不良反应，包括出血</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>不能耐受的 2 级</li> <li>任何 3 级</li> </ul>	暂停本品。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至 0-1 级，则以较低剂量水平恢复应用。</li> <li>如未改善，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>首次出现的任何 4 级</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品，直至不良反应改善至 0-1 级。然后以较低剂量水平恢复应用。</li> </ul> 或 <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>经常出现的 4 级</li> </ul>	永久停用本品。

<sup>a</sup> 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）4.0 版。

<sup>b</sup> 有关推荐的甲磺酸达拉非尼剂量减少方法，参见表 1。

## 特殊人群

### 肝损伤

轻度肝功能损伤患者无需进行剂量调整。尚未获得中至重度肝功能损伤患者的临床数据，无法确定剂量调整的潜在需求。肝脏代谢和胆汁分泌是甲磺酸达拉非尼及其代谢产物的主要消

除途径，中至重度肝功能损伤患者的暴露量可能增加。对于中度或重度肝功能损伤患者，应慎用本品。

### **肾损伤**

轻度或中度肾功能损伤患者无需进行剂量调整。尚未获得重度肾功能损伤患者的临床数据，无法确定剂量调整的潜在需求。对于重度肾功能损伤患者，应慎用本品。

### **儿童**

尚未确定本品在儿童和青少年（<18 岁）中的安全性和有效性。无可用临床数据。

### **老年人**

65 岁以上患者无需调整初始剂量。

### **【不良反应】**

由于临床试验在多种不同的条件下展开，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且也不能反映临床实践中观察到的发生率。

## **BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤**

### **甲磺酸达拉非尼单药治疗**

在一项多中心、国际性、开放性、随机（3：1）、对照试验（BREAK-3）中评价了本品的安全性，250 名 BRAF V600E 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者随机接受以下两种治疗：本品 150 mg，口服给药，每日两次（n=187）或达卡巴嗪 1,000 mg/m<sup>2</sup>，静脉注射，每 3 周一次（n=63）。该试验排除了左心室射血分数异常或心脏瓣膜形态异常（≥2 级）、根据心电图校正的 QT 间期≥480 ms 或已知有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏病史的患者。本品治疗组患者的中位治疗持续时间为 4.9 个月，达卡巴嗪治疗组患者的中位治疗持续时间为 2.8 个月。暴露于本品的人群中，60%为男性，99%为白种人，中位年龄为 53 岁。

应用本品治疗的患者中最常见的不良反应（≥20%）按发生率降序排列为：皮肤角化症、头痛、发热、关节痛、乳头状瘤、脱发和掌跖红肿综合征（PPES）。

在 BREAK-3 研究中，导致永久停用研究药物的不良事件的发生率：甲磺酸达拉非尼治疗组为 3%，达卡巴嗪治疗组为 3%。导致本品剂量减少的最常见（≥2%）不良反应为发热（9%）、PPES（3%）、寒战（3%）、疲乏（2%）和头痛（2%）。表 3 和表 4 分别显示了 BREAK-3 研究中本品单药治疗的不良反应和实验室检查异常。

iii. 表 3 BREAK-3 研究中应用甲磺酸达拉非尼治疗的患者中发生率  
≥10%（所有等级）或≥2%（3 级或 4 级）的选定不良反应<sup>a</sup>

不良反应	甲磺酸达拉非尼 N=187		达卡巴嗪 N=59	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 <sup>b</sup> (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>皮肤和皮下组织</b>				
皮肤角化症	37	1	0	0
脱发	22	NA <sup>f</sup>	2	NA <sup>f</sup>
掌跖红肿综合征	20	2	2	0
皮疹	17	0	0	0
<b>神经系统</b>				
头痛	32	0	8	0
<b>一般疾病</b>				
发热	28	3	10	0
<b>肌肉骨骼</b>				
关节痛	27	1	2	0
背痛	12	3	7	0
肌痛	11	0	0	0
<b>肿瘤</b>				
乳头状瘤 <sup>c</sup>	27	0	2	0
cuSCC <sup>d,e</sup>	7	4	0	0
<b>呼吸</b>				
咳嗽	12	0	5	0
<b>胃肠道</b>				
便秘	11	2	14	0
<b>感染</b>				
鼻咽炎	10	0	3	0

a. 不良反应，按 MedDRA 进行报告，并按 NCI CTCAE 4.0 版进行分析，用于毒性评估。

b. 4 级不良反应限于皮肤角化症（n=1）和便秘（n=1）。

c. 包括皮肤乳头状瘤和乳头状瘤。

d. cuSCC=皮肤鳞状细胞癌，包括皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤。

e. cuSCC 病例需要按照方案报告为 3 级。

f. NA=不适用。

iv. 表 4 BREAK-3 研究中应用甲磺酸达拉非尼治疗的患者中发生率较高且较基线加重的实验室检查异常[组间差异≥5%（所有等级）或  
≥2%（3 级或 4 级）]<sup>a</sup>

实验室检查异常	甲磺酸达拉非尼 N=187		达卡巴嗪 N=59	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
高血糖症	50	6	43	0
低磷酸血症	37	6 <sup>b</sup>	14	2
碱性磷酸酶升高	19	0	14	2
低钠血症	8	2	3	0

a. 不良反应，按 MedDRA 进行报告，按 NCI CTCAE 4.0 版进行分级，用于毒性评估。

b. 4 级实验室检查异常限于低磷酸血症 (n=1)。

在<10%应用本品治疗的患者 (N=586) 中观察到的其他临床重要不良反应包括：

胃肠道：胰腺炎

免疫系统：超敏反应表现为大疱性皮疹

肾脏和泌尿系统：间质性肾炎

### 甲磺酸达拉非尼联合应用曲美替尼治疗

在 559 名未接受既往治疗的、BRAF V600E 或 V600K 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者中评价了本品联合应用曲美替尼治疗的安全性，这些患者来自两项应用本品治疗的试验，包括 COMBI-d 研究 (n=209，一项多中心、双盲、随机 (1:1)、阳性对照试验) 以及 COMBI-v 研究 (n=350，一项多中心、开放性、随机 (1:1)、阳性对照试验)。在 COMBI-d 和 COMBI-v 研究中患者口服本品 150 mg 每日两次、口服曲美替尼 2 mg 每日一次，直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性。两项试验排除以下患者：左心室射血分数异常、6 个月内有急性冠脉综合征病史、有 II 级或以上充血性心力衰竭 (纽约心脏协会) 病史、有 RVO 或 RPED 病史、QTcB 间期 $\geq$ 480 ms、难治性高血压、未能控制的心律失常、活动性脑转移或已知 G6PD 缺乏症病史。

559 名患者中有 199 名 (36%) 应用本品治疗超过 6 个月至 12 个月，185 名 (33%) 应用本品治疗 $\geq$ 1 年。中位年龄为 55 岁 (范围：18-91)，57% 为男性，98% 为白种人，72% 基线 ECOG 体能状态评分为 0，28% 基线 ECOG 体能状态评分为 1，64% 有 M1c 期疾病，35% 有基线时乳酸脱氢酶 (LDH) 升高，0.5% 有脑转移史。

在 COMBI-d 和 COMBI-v 研究中接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，与本品相关的最常见不良反应 ( $\geq$ 20%) 为：发热、皮疹、寒战、头痛、关节痛和咳嗽。

入选 COMBI-d 研究患者的人口统计学和基线肿瘤特征见【临床试验】。给予本品联合应用曲美替尼治疗患者中，本品的中位暴露时间为 11 个月 (范围：3 天至 30 个月)。209 名给予本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，26% 的患者本品治疗时间超过 6 个月至 12 个月，46% 的患者本品治疗时间超过 1 年。

在 COMBI-d 研究中，本品联合应用曲美替尼治疗的患者中：11% 的患者发生了导致本品停药的不良反应，最常见的为发热 (1.9%)；26% 的患者发生了导致本品剂量减少的不良反应，最常见的为发热 (14%)、中性粒细胞减少症 (1.9%)、皮疹 (1.9%) 和寒战 (1.9%)；56% 的患者发生了导致本品剂量中断的不良反应，最常见的为发热 (35%)、寒战 (11%)、呕吐 (7%)、恶心 (5%) 和射血分数降低 (5%)。

在 COMBI-d 研究中观察到的不良反应和实验室检查异常分别列于表 5 和表 6。

### v.

vi. 表 5 COMBI-d 研究中甲磺酸达拉非尼联合应用曲美替尼治疗的患者中发生率 $\geq$ 10% (所有等级) 的选定不良反应 a

不良反应	合并的甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼 N=559	COMBI-d 研究	
		甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼 N=209	甲磺酸达拉非尼 N=211

	所有等级 (%)	3 级和 4 级 <sup>b</sup> (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>一般疾病</b>						
发热	54	5	57	7	33	1.9
寒战	31	0.5	31	0	17	0.5
<b>皮肤</b>						
皮疹 <sup>c</sup>	32	1.1	42	0	27	1.4
皮肤干燥	10	0	12	0	16	0
<b>神经系统</b>						
头痛	30	0.9	33	0.5	30	1.4
头晕	11	0.2	14	0	7	0
<b>肌肉骨骼</b>						
关节痛	25	0.9	26	0.9	31	0
肌痛	15	0.2	13	0.5	13	0
<b>呼吸</b>						
咳嗽	20	0	21	0	21	0
<b>胃肠道</b>						
便秘	13	0.2	13	0.5	10	0
<b>感染</b>						
鼻咽炎	12	0	12	0	10	0

a. NCI CTCAE 4.0 版。

b. 4 级不良反应仅限于头痛 (n=1)。

c. 包括全身性皮疹、瘙痒性皮疹、红斑性皮疹、丘疹样皮疹、水疱疹、斑状皮疹、斑丘疹和毛囊炎皮疹。

COMBI-d 和 COMBI-v 研究 (N=559) 中, 在<10%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中观察到的其他临床重要不良反应包括:

*胃肠道:* 结肠炎、胃肠道穿孔、胰腺炎

*皮下组织:* 脂膜炎

**vii.** 表错误!文档中没有指定样式的文字。 **COMBI-d 研究中接受甲磺酸达拉非尼联合应用曲美替尼治疗的患者中发生率≥10% (所有等级) 较基线加重的选定实验室检查异常**

实验室检查异常	合并的甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼 N=559 <sup>a</sup>		COMBI-d 研究			
			甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼 N=209 <sup>b</sup>		甲磺酸达拉非尼 N=211 <sup>b</sup>	
	所有等级	3 级和 4 级 <sup>c</sup>	所有等级	3 级和 4 级 <sup>c</sup>	所有等级	3 级和 4 级 <sup>c</sup>



	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>生化检查</b>						
高血糖症	60	4.7	65	6	57	4.3
低磷酸血症	38	6	38	3.8	35	7
低钠血症	25	8	24	6	14	2.9
<b>肝</b>						
血碱性磷酸酶升高	49	2.7	50	1.0	25	0.5

- a. 对于这些实验室检查，分母为 556。
- b. 对于这些实验室检查，联合治疗组分母为 208，甲磺酸达拉非尼组分母为 208-209。
- c. 在合并的联合治疗组中，4 级不良反应仅限于高血糖症（n=4）、低钠血症和低磷酸血症（每项 n=1）；在 COMBI-d 研究的联合治疗组中，仅限于高血糖症（n=1）；在甲磺酸达拉非尼组中，仅限于低磷酸血症（n=1）。

### **BRAF V600 突变阳性黑色素瘤的术后辅助治疗**

在 COMBI-AD 研究中，纳入 435 名至少接受一剂研究药物治疗的、BRAF V600 突变阳性的、完全切除的 III 期黑色素瘤患者，评价了给予本品联合应用曲美替尼治疗时本品的安全性。患者口服本品 150 mg 每日两次、口服曲美替尼 2 mg 每日一次，持续 12 个月。本试验排除了以下患者：左心室射血分数异常；6 个月内有急性冠状动脉综合征、冠状动脉成形术或支架放置术病史；II 级或以上充血性心力衰竭（纽约心脏病协会）；QTc 间期 $\geq 480$  ms；难治性高血压；未能控制的心律失常；或有视网膜静脉阻塞病史。给予本品联合应用曲美替尼治疗患者的中位年龄为 50 岁（范围：18 至 89），56% 为男性，99% 为白种人，92% 基线 ECOG 体能状态评分为 0，8% 基线 ECOG 体能状态评分为 1。给予本品联合应用曲美替尼治疗患者，本品中位暴露时间为 11 个月（范围：0-12）。435 名给予本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，71% 的患者本品治疗时间 $>6$  个月。

给予本品联合应用曲美替尼治疗患者最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为发热、疲乏、恶心、头痛、皮疹、寒战、腹泻、呕吐、关节痛和肌痛。

分别有 25%、35% 和 66% 的患者发生了导致本品停药、剂量减少或剂量中断的不良反应；最常见的不良反应为发热和寒战。

表 7 总结了接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中发生率至少为 20% 的不良反应。

viii. 表 7 COMBI-AD 研究患者中发生率≥20%的不良反应<sup>a</sup>

不良反应	甲磺酸达拉非尼+曲美替尼 N=435		安慰剂 N=432	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>一般疾病</b>				
发热 <sup>b</sup>	63	5	11	<1
疲乏 <sup>c</sup>	59	5	37	<1
寒战	37	1	4	0
<b>胃肠道</b>				
恶心	40	<1	20	0
腹泻	33	<1	15	<1
呕吐	28	<1	10	0
<b>神经系统</b>				
头痛 <sup>d</sup>	39	1	24	0
<b>皮肤</b>				
皮疹 <sup>e</sup>	37	<1	16	<1
<b>肌肉骨骼</b>				
关节痛	28	<1	14	0
肌痛 <sup>f</sup>	20	<1	14	0

<sup>a</sup> NCI CTCAE 4.0 版

<sup>b</sup> 包括发热和高热

<sup>c</sup> 包括疲乏、乏力和不适

<sup>d</sup> 包括头痛和紧张性头痛

<sup>e</sup> 包括皮疹、斑丘疹、斑状皮疹、全身性皮疹、红斑疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹、结节性皮疹、水疱疹和脓疱疹

<sup>f</sup> 包括肌痛、骨骼肌肉疼痛和胸部肌肉骨骼疼痛

在 COMBI-AD 研究中，在<20%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中观察到的其他临床重要不良反应包括：视物模糊（6%）、射血分数降低（5%）和横纹肌溶解（<1%）。

表 8 总结了实验室检查异常。

ix. 表 8 COMBI-AD 研究患者中发生率≥20%较基线加重的实验室检查异常

实验室检查异常	甲磺酸达拉非尼+曲美替尼 <sup>a</sup> N=435		安慰剂 <sup>a</sup> N=432	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>生化检查</b>				
高血糖症	63	3	47	2
低磷酸血症	42	7	10	<1
低蛋白血症	25	<1	<1	0
<b>肝</b>				
AST 升高	57	6	11	<1
ALT 升高	48	5	18	<1
血碱性磷酸酶升高	38	1	6	<1
<b>血液学</b>				
中性粒细胞减少症	47	6	12	<1
淋巴细胞减少症	26	5	6	<1
贫血	25	<1	6	<1

<sup>a</sup> 发生率是基于同时有基线实验室检查和至少一次研究中实验室检查的患者人数：甲磺酸达拉非尼+曲美替尼组（范围 429-431），安慰剂组（范围 426-428）

#### 上市后经验以及临床试验合并数据中的药物不良反应（ADR）

以下不良反应来自本品与曲美替尼联用的上市后经验（包括自发性病例报告）。因为上市后不良反应报告所来自的人群大小不确定，因此可能无法准确估计发生频率。在适用的情形下，已从合并的临床试验数据（包含所有适应症）计算得到这些 ADR 的频率。不良反应按照 MedDRA 系统器官分类列出。在每个系统器官分类中，各不良反应都按照严重性降序排列。

x. 表 9 上市后经验和临床试验合并数据（包含所有适应症）中的不良反应

药物不良反应	频率分类
<b>血管疾病</b>	
静脉血栓栓塞 <sup>1</sup>	常见
<sup>1)</sup> VTE 包括肺栓塞、深静脉血栓形成、栓塞和静脉血栓形成。	

#### 【禁忌】

对本品成分或者辅料过敏者禁用。

#### 【注意事项】

**BRAF 抑制剂治疗后出现疾病进展的黑色素瘤患者，给予甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼治疗**

既往接受 BRAF 抑制剂治疗出现疾病进展患者给予本品联合应用曲美替尼治疗的相关数据有限。这些数据表明，这些患者联合用药的疗效较低。因此，既往接受过 BRAF 抑制剂治

疗的人群在给予联合用药之前，应先考虑其他可选治疗方案。尚未确定 BRAF 抑制剂治疗出现疾病进展后的治疗次序。

## **b) 新的原发性恶性肿瘤**

### **皮肤恶性肿瘤**

在不可切除或转移性黑色素瘤患者的 BREAK-3 研究中，7%接受本品治疗的患者出现了皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤（cuSCC）。

在本品单药治疗临床试验中，cuSCC 的发生率为 11%。在发生新的 cuSCC 的患者中，约有 33%的患者在继续服用本品情况下，出现一种或多种 cuSCC。

在不可切除或转移性黑色素瘤患者的 COMBI-d 研究中，接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中基底细胞癌的发生率为 3.3%，而接受本品单药治疗的患者为 6%。在接受本品联合应用曲美替尼治疗而发生基底细胞癌的 7 名患者中，2 名患者出现 1 次以上（范围：1-3）此类事件。在接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，分别有 3%和 0.5%的患者出现 cuSCC 和新的原发性黑色素瘤。

在黑色素瘤辅助治疗的 COMBI-AD 研究中，分别有 1%和<1%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者出现 cuSCC 和新的原发性黑色素瘤。

在开始本品治疗之前先进行皮肤病学评估，在治疗期间每 2 个月进行一次评估，以及停用本品后 6 个月内进行皮肤病学评估。

### **非皮肤恶性肿瘤**

基于其作用机制，甲磺酸达拉非尼可通过突变或其他机制激活 RAS，促进恶性肿瘤的生长和进展。在 COMBI-d、COMBI-AD 中，接受本品和曲美替尼治疗的患者中非皮肤恶性肿瘤的发生率分别为 1.4%、1%。

监测接受本品治疗的患者是否出现非皮肤恶性肿瘤的体征或症状。对 RAS 突变阳性非皮肤恶性肿瘤，永久停用本品。

## **c) BRAF 野生型肿瘤的促肿瘤作用**

体外实验表明，暴露于 BRAF 抑制剂的 BRAF 野生型细胞中，MAP 激酶信号传导特殊激活且细胞增殖增加。开始本品单药治疗或联合应用曲美替尼治疗之前，先确认 BRAF V600 的突变状态。

## **d) 出血**

当本品联合应用曲美替尼时，可发生出血事件，包括主要出血事件（定义为关键部位或器官的症状性出血）。

在 COMBI-d 研究中，接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者出血事件发生率为 19%，而接受本品单药治疗的患者为 15%。接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者消化道出血的发生率为 6%，而接受本品单药治疗的患者为 3%。接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，有 1.4%发生致命性颅内出血事件。在 COMBI-AD 研究中未观察到致命性出血事件。

对于所有 4 级出血事件以及任何无改善的 3 级出血事件，永久停用本品。对于 3 级出血事件，停用本品；如有改善，则降低一个剂量水平重新开始给药。

## **e) 心肌病**

在 COMBI-d 研究中，6%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者和 2.9%接受本品单药治疗的患者出现心肌病[定义为 LVEF 较基线降低 $\geq 10\%$ 且低于机构正常值下限 (LLN)]。接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者发生心肌病，分别导致 4.4%的患者中断本品剂量和 1.0%停用本品。接受本品单药治疗的患者中，发生心肌病分别导致 2.4%的患者给药中断、0.5%的患者剂量减少、1.0%的患者停药。12 名接受本品联合应用曲美替尼治疗患者中有 10 名患者的心肌病缓解，6 名接受本品单药治疗的患者中有 3 名患者的心肌病缓解。

在 COMBI-AD 研究中，3%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者出现心肌病（定义为 LVEF 降低、低于机构 LLN，LVEF 较筛选绝对降低 $>10\%$ ），分别导致 0.2%的患者停止用药、1.6%的患者剂量减少、2.1%的患者剂量中断。14 名接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，有 12 名患者的心肌病缓解。

在开始本品联合应用曲美替尼治疗之前、开始应用本品后 1 个月以及治疗期间每隔 2 至 3 个月，通过超声心动图或多门控采集 (MUGA) 扫描评估 LVEF。较基线降低 $>20\%$ （即低于机构 LLN）的症状性心肌病或无症状性 LV 功能障碍，停用本品。当心脏功能恢复到至少 LVEF 的机构 LLN 且较基线绝对降低 $\leq 10\%$ 时，以相同剂量水平恢复应用本品。

## **f) 葡萄膜炎**

多项临床试验中，1%接受本品治疗的患者发生葡萄膜炎，以及在随机不可切除或转移性黑色素瘤试验中，2%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者发生葡萄膜炎。临床试验中使用的治疗包括类固醇和扩瞳眼药水。

监测患者的葡萄膜炎视觉体征和症状（如视力改变、畏光、眼痛）。如果确诊为虹膜炎，则进行眼部治疗并继续应用本品而不进行剂量调整。如果为重度葡萄膜炎（即，虹膜睫状体炎）或如果眼部治疗对轻度或中度葡萄膜炎无缓解作用，则停用本品并按临床指征进行治疗。如果改善至 0 级或 1 级，则以相同或较低剂量恢复应用本品。对于持续时间 $>6$  周的持续性 2 级或以上的葡萄膜炎，永久停用本品。

## **g) 严重发热反应**

给予本品治疗时，可发生严重发热反应和任何严重程度的发热，并伴有低血压、发冷或寒战、脱水或肾功能衰竭。

与本品单药治疗相比，本品联合应用曲美替尼治疗增加发热的发生率和严重程度。

在 BREAK-3 研究中，接受本品治疗的患者中发热（严重和非严重）发生率为 28%，接受达卡巴嗪治疗的患者中发热发生率为 10%。3.7%接受本品治疗的患者出现严重发热反应和任何严重程度的发热，并伴有低血压、发冷或寒战。

在 COMBI-d 和 COMBI-v 研究中，54%接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者出现发热。接受本品联合应用曲美替尼治疗并发生发热的患者中，约半数发生 3 次或更多次离散发作。

在接受本品联合应用曲美替尼治疗的不可切除或转移性黑色素瘤患者中，有 17%的患者出现严重的发热反应或任何严重程度的发热，并伴有严重的发冷或寒战、低血压、脱水、肾功能衰竭或昏厥。伴有严重寒战/发冷的发热发生率为 0.4%，伴有脱水为 1.8%，伴有肾功能衰竭为 0.5%，伴有晕厥为 0.7%。

对于高于或等于  $38.5^{\circ}\text{C}$  的发热，或伴有低血压、发冷或寒战、脱水或肾功能衰竭的发热，停用本品，并评价感染的体征和症状。在严重发热期间和之后，监测血清肌酐和其他肾功能指标。有关针对不良反应的推荐剂量调整方法，请参阅表 2。如果患者既往发生严重发热反应或

伴有并发症的发热，则在恢复应用本品时给予退热药作为二级预防措施。对于第二次发热或其后的发热，如果体温在开始发热后 3 天内未恢复到基线水平，或对于伴有相关并发症（如脱水、低血压、肾功能衰竭或严重寒战/发冷）的发热，而无活动性感染迹象，则应用皮质类固醇（例如，泼尼松 10 mg/天）持续至少 5 天。

#### ***h) 严重皮肤毒性***

在本品联合应用曲美替尼治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者的临床试验中，有 0.7% 的患者出现严重皮肤毒性。

对于不能耐受的或严重的皮肤毒性，停用本品。对于在 3 周内改善或恢复皮肤毒性的患者，以较低剂量恢复应用本品。如果 3 周内皮肤毒性仍未改善，则永久停用本品。

在本品与曲美替尼联用时已报告过严重皮肤不良反应（SCAR）（包括 Stevens-Johnson 综合征和伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS））病例，这些不良反应可能危及生命或致死。在治疗开始前，应告知患者这些体征和症状，并密切监控患者的皮肤反应。如果发生提示 SCAR 的迹象和症状，应停用本品与曲美替尼。

#### ***i) 高血糖症***

在 BREAK-3 研究中，接受本品治疗的 12 名有糖尿病病史的患者中，有 5 名需要更强效的降糖治疗。接受本品治疗的患者中 3 级高血糖症（基于实验室数值）的发生率为 6%。

在 COMBI-d 研究中，有 27% 接受本品联合应用曲美替尼治疗的有糖尿病病史的患者和 13% 接受本品单药治疗的有糖尿病病史的患者需要更强效的降糖治疗。接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者中，3 级和 4 级高血糖症（基于实验室数值）的发生率分别为 5% 和 0.5%。对于接受本品单药治疗的患者，4.3% 的患者发生 3 级高血糖症（基于实验室数值），没有患者发生 4 级高血糖症。

既往患糖尿病或高血糖症的患者给予本品治疗时，在治疗初始以及临床适用时进行血糖水平监测。根据临床指示开始或优化抗高血糖药物。

#### ***j) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症***

含有磺酰胺基的甲磺酸达拉非尼在患有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症的患者中有发生溶血性贫血的潜在风险。服用本品治疗时，监测 G6PD 缺乏症患者的溶血性贫血体征。

#### ***k) 与联合治疗相关的风险***

本品适合与曲美替尼联合用药。开始本品联合应用曲美替尼治疗之前，要查阅曲美替尼片的说明书，了解曲美替尼的严重风险。

#### ***l) 胚胎-胎儿毒性***

应告知具有生育能力的女性，已开展的动物研究表明甲磺酸达拉非尼对胎儿发育有害。建议具有生育能力的性活跃的女性在使用本品期间和停止本品治疗后 2 周内，持续采取有效的避孕措施（导致怀孕率低于 1% 的方法）。如果应用本品联合曲美替尼治疗，建议有生育能力的性活跃女性使用有效的避孕方法，直至停止治疗后至少 16 周。甲磺酸达拉非尼可能会降低口服或任何其他全身性激素避孕药的疗效，应使用有效的替代避孕方法。

### **m) 静脉血栓栓塞 (VTE)**

本品与曲美替尼联用时可能发生 VTE，包括深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE)。建议患者发生 VTE 症状时立刻就医。

### **对车辆驾驶和机器操作能力的影响**

本品对车辆驾驶和机器操作能力的影响很小。考虑患者是否能够进行需要判断、运动或认知技能的工作时，应注意患者的临床状态和本品的不良反应特征。应使患者意识到疲劳和眼睛问题可能会影响进行这类工作。

### **心脏电生理学**

在一项 32 名 BRAF V600 突变阳性肿瘤患者的专门多剂量研究中，评估了甲磺酸达拉非尼对 QT 间期延长的潜在影响。本品 300 mg 每日两次（推荐剂量的两倍）给药期间，未检测到平均 QT 间期有较大变化（即 >20ms）。

在临床试验中 0.8% (2/264) 接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者和 1.5% (4/264) 接受本品单药治疗的患者出现 QTc 间期（按心率校正的 QT 间期）延长至  $\geq 500$  ms。3.8% (10/264) 接受本品联合应用曲美替尼治疗的患者和 3% (8/264) 接受本品单药治疗的患者 QTc 间期较基线增加 >60 ms。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### **妊娠**

尚无孕妇使用本品的数据。动物研究显示有生殖毒性和胚胎-胎儿发育毒性，包括致畸作用（参见【药理毒理】）。孕妇不应服用本品，除非对母亲的潜在获益超过对胎儿的潜在风险。如果患者在服用本品时怀孕，应告知患者对胎儿的潜在危害。

### **哺乳**

尚未获得人乳中是否存在甲磺酸达拉非尼、甲磺酸达拉非尼是否影响母乳喂养婴儿或影响泌乳等方面的数据。由于服用本品期间母乳喂养婴儿可能出现严重不良反应，建议女性在服用本品联合曲美替尼治疗期间和最后一次服药后 16 周内（本品和曲美替尼联用时为 16 周；本品单药治疗时为 2 周）不要进行母乳喂养。

### **避孕**

#### **女性**

应告知具有生育能力的女性，已开展的动物研究表明甲磺酸达拉非尼对胎儿发育有害。建议具有生育能力的性活跃的女性在使用本品期间和停止本品治疗后 2 周内，持续采取有效的避孕措施（导致怀孕率低于 1% 的方法）。如果应用本品联合曲美替尼治疗，建议有生育能力的性活跃女性使用有效的避孕方法，直至停止治疗后至少 16 周。

甲磺酸达拉非尼可能会降低口服或任何其他全身性激素避孕药的疗效，应使用有效的替代避孕方法。

#### **男性**

男性患者（包括那些进行了输精管切除术的患者）的性伴侣已怀孕或者可能怀孕的，在应用本品单药治疗期间，以及停止本品治疗后至少 2 周内，应在性生活时使用安全套。如果应用本品联合曲美替尼治疗，男性患者应在性生活时使用避孕套，直至停止治疗后至少 16 周。

## 生育力

### 女性

应告知具有生育能力的女性患者，服用本品可能损害生育能力。当剂量暴露相当于推荐剂量下人体暴露量时，观察到雌性大鼠的生育能力降低。当剂量暴露约为推荐剂量下人体暴露量的 3 倍时，观察到妊娠大鼠的黄体数量减少（参见【药理毒理】）。

### 男性

应告知男性患者存在不可逆的精子发生受损的潜在风险。当剂量暴露达到推荐剂量下人体暴露量的 3 倍时，在应用甲磺酸达拉非尼治疗的动物中观察到对精子发生存在影响（参见【药理毒理】）。

## 【儿童用药】

尚未确定本品在儿科患者（18 岁以下）中的安全性和有效性。不建议此年龄组使用本品。

## 【老年用药】

在本品单药治疗临床试验的 586 名患者中，有 126 名（22%）患者的年龄≥65 岁，以及在 BREAK-3 研究中应用本品治疗的 187 名患者中，有 40 名（21%）患者的年龄≥65 岁。在 BREAK-3 研究中，老年患者与年轻患者相比，未观察到本品的有效性和安全性总体差异。

在 COMBI-d、COMBI-v 和 COMBI-AD 研究中（994 名黑色素瘤患者随机给予本品联合应用曲美替尼治疗），21% 的患者年龄为 65 岁及以上，5% 的患者年龄为 75 岁及以上。在黑色素瘤研究与年轻患者相比，老年患者未观察到本品联合应用曲美替尼治疗的总体有效性存在差异。在转移性黑色素瘤研究中，与年轻患者相比，老年患者外周水肿（26% 相对 12%）和厌食（21% 相对 9%）的发生率均有增加。

## 【药物相互作用】

### 其他药物对甲磺酸达拉非尼的影响

甲磺酸达拉非尼是代谢酶 CYP2C8 和 CYP3A4 的底物，而活性代谢产物羟基达拉非尼和去甲基达拉非尼是 CYP3A4 底物。因此，作为 CYP2C8 或 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂的药物可能分别增加或降低达拉非尼浓度。在可能情况下，服用本品时应考虑替代药物。如果本品联合应用强效抑制剂（如酮康唑、吉非贝齐、奈法唑酮、克拉霉素、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、阿扎那韦），应慎用。避免本品与 CYP2C8 或 CYP3A4 强效诱导剂（如利福平、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或圣约翰草（贯叶连翘））合用。

与单用本品 75 mg 每日两次相比，酮康唑（CYP3A4 抑制剂）400 mg 每日一次合用本品 75 mg 每日两次，导致达拉非尼的 AUC 增加 71%，C<sub>max</sub> 增加 33%。联合给药导致羟基达拉非尼和去甲基达拉非尼 AUC 增加（分别增加 82% 和 68%）。羧基达拉非尼的 AUC 减少 16%。

与单用本品 75 mg 每日两次相比，吉非贝齐（CYP2C8 抑制剂）600 mg 每日两次合用本品 75 mg 每日两次，导致达拉非尼 AUC 增加 47%，但达拉非尼 C<sub>max</sub> 不变。吉非贝齐对本品代谢产物的全身暴露量无临床相关影响（≤13%）。

利福平（CYP3A4/CYP2C8 诱导剂）600 mg 每日一次合用本品 150 mg 每日两次，导致重复给药达拉非尼 C<sub>max</sub> 减少 27%，AUC 减少 34%。羟基达拉非尼的 AUC 无相关变化。羧基达拉非尼的 AUC 增加 73%，去甲基达拉非尼的 AUC 减少 30%。



重复给药本品 150 mg 每日两次和 pH 升高药雷贝拉唑 40 mg 每日一次联合给药，导致达拉非尼 AUC 增加 3%，C<sub>max</sub> 减少 12%。认为达拉非尼 AUC 和 C<sub>max</sub> 的这些变化不具有临床意义。预计改变上消化道（GI）pH 值的药物（如质子泵抑制剂、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂、抗酸剂）不会降低本品的生物利用度。

### **甲磺酸达拉非尼对其他药物的影响**

甲磺酸达拉非尼是一种酶诱导剂，可增加药物代谢酶（包括 CYP3A4、CYP2C<sub>8</sub> 和 CYP2B6）的合成，并可能增加转运蛋白的合成。这导致经这些酶代谢的药物的血浆水平降低，并且可能影响某些需转运的药物。血浆浓度降低可导致这些药物的临床效应丧失或减弱。还存在这些药物活性代谢产物形成增加的风险。可能被诱导的酶包括肝和肠中 CYP3A、CYP2B6、CYP2C<sub>8</sub>、CYP2C<sub>9</sub>、CYP2C<sub>19</sub> 和 UGTs（葡萄糖醛酸结合酶）。可能还诱导转运蛋白 Pgp 以及其他转运蛋白，如 MRP-2。根据瑞舒伐他汀临床研究的观察结果，不太可能诱导 OATP1B1/1B3 和 BCRP。

在体外，甲磺酸达拉非尼对 CYP2B6 和 CYP3A4 产生剂量依赖性增加。在临床药物相互作用研究中，与重复给药本品合用时，口服咪达唑仑（CYP3A4 底物）的 C<sub>max</sub> 和 AUC 分别减少了 47% 和 65%。

与单用华法林相比，本品 150 mg 每日两次合用华法林，导致 S-华法林和 R-华法林的 AUC 分别减少 37% 和 33%。S-华法林和 R-华法林的 C<sub>max</sub> 分别增加 18% 和 19%。

预计与许多通过代谢或主动运输消除的药物存在相互作用。如果其治疗影响对患者非常重要，且基于疗效或血浆浓度的监测不易进行剂量调整，则应避免使用或慎用这些药物。在伴随应用酶诱导剂治疗的患者中，怀疑使用扑热息痛后产生肝损伤的风险更高。

虽然相互作用程度有所不同，但受影响的药品数量预计较多。可能受影响的药物类别包括但不限于：

- 镇痛药（如芬太尼、美沙酮）
- 抗生素（如克拉霉素、强力霉素）
- 抗癌剂（如卡巴他赛）
- 抗凝血剂（如醋硝香豆素、华法林）
- 抗癫痫药（例如卡马西平、苯妥英、扑米酮、丙戊酸）
- 抗精神病药（如氟哌啶醇）
- 钙通道阻滞剂（如地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、硝苯地平、维拉帕米）
- 强心苷类（如地高辛）
- 皮质类固醇（如地塞米松、甲基泼尼松龙）
- HIV 抗病毒药物（如安普那韦、阿扎那韦、达芦那韦、地拉韦啉、依法韦仑、福沙那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、沙奎那韦、替拉那韦）
- 激素避孕药
- 催眠药（例如地西洋、咪达唑仑、唑吡坦）
- 免疫抑制剂（如环孢菌素、他克莫司、西罗莫司）
- 由 CYP3A4 代谢的他汀类药物（如阿托伐他汀、辛伐他汀）

本品重复给药 3 天后可能发生诱导作用。停用本品时，诱导作用逐渐减弱，CYP3A4、CYP2B6、CYP2C<sub>8</sub>、CYP2C<sub>9</sub> 和 CYP2C<sub>19</sub>、UDP 葡萄糖醛酸转移酶（UGT）和转运蛋白的敏感底物（如 Pgp 或 MRP-2）的浓度可能增加，因此应对患者进行毒性监测，且可能需要对这些药物的剂量进行调整。

在体外，甲磺酸达拉非尼是一种基于机制的 CYP3A4 抑制剂。因此，在治疗的最初几天可以观察到 CYP3A4 的短暂性抑制。

### **甲磺酸达拉非尼对物质运输系统的影响**

甲磺酸达拉非尼是人有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3 和 BCRP 的体外抑制剂。16 名患者中单剂量瑞舒伐他汀 (OATP1B1、OATP1B3 和 BCRP 底物) 合用重复剂量本品 150 mg 每日两次后，瑞舒伐他汀  $C_{max}$  增加 2.6 倍，而 AUC 变化极小 (增加 7%)。瑞舒伐他汀  $C_{max}$  的增加不太可能具有临床相关性。

### **与曲美替尼联合用药**

曲美替尼 2 mg 每日一次和本品 150 mg 每日两次重复联合给药，未导致曲美替尼或达拉非尼  $C_{max}$  和 AUC 发生具临床意义的改变，达拉非尼  $C_{max}$  和 AUC 分别增加 16% 和 23%。曲美替尼与本品 (一种 CYP3A4 诱导剂) 联合用药时，使用群体药代动力学分析，估计曲美替尼的生物利用度小幅降低，相应 AUC 减少 12%。

当本品联合应用曲美替尼治疗时，请参阅本品和曲美替尼说明书中的药物相互作用指南。

### **食物对甲磺酸达拉非尼的影响**

本品单药治疗或联合应用曲美替尼治疗时，由于食物对甲磺酸达拉非尼吸收产生影响，患者应在至少餐前一小时或餐后两小时进行给药。

## **【药物过量】**

目前关于本品用药过量的经验十分有限。临床试验期间给予本品的最大剂量为 600 mg (300 mg，每日两次)。没有针对本品用药过量的特定解毒剂。如果患者发生不良反应，应接受适当的对症治疗。如果怀疑患者用药过量，应中断本品并提供支持性护理。由于甲磺酸达拉非尼与血浆蛋白高度结合，在本品用药过量需要进行处理时，血液透析可能无效。

## **【临床试验】**

### **BRAF V600 突变阳性不可切除性或转移性黑色素瘤**

#### **COMBI-d 研究和 COMBI-v 研究**

在两项国际性、随机阳性对照试验 (双盲试验 (COMBI-d 研究; NCT01584648) 和开放性试验 (COMBI-v 研究; NCT01597908)) 中评价了本品联合应用曲美替尼的安全性和疗效。

#### **COMBI-d 研究**

COMBI-d 研究中比较了本品联合曲美替尼治疗相对于本品联合安慰剂治疗 (作为 BRAF V600E 突变阳性或 V600K 突变阳性不能切除 (IIIc 期) 或转移性 (IV 期) 皮肤黑色素瘤患者的一线治疗)。患者随机 (1:1) 应用曲美替尼 2 mg 每日一次联合本品 150 mg 每日两次，或本品 150 mg 每日两次联合匹配的安慰剂治疗。通过 LDH 水平 (大于正常上限 (ULN) 与  $\leq$  ULN) 和 BRAF 突变亚型 (V600E 与 V600K) 进行随机化分层。主要疗效结果是研究者评估的无进展生存期 (PFS) (依据 RECIST v1.1)，此外还有总生存期 (OS) 和确认的总缓解率 (ORR) 作为附加疗效指标。

在 COMBI-d 研究中，423 名患者随机分配到曲美替尼联合应用本品治疗组 (n=211) 或本品联合安慰剂治疗组 (n=212)。中位年龄为 56 岁 (范围: 22 至 89 岁)，53% 为男性，白种人比例 > 99%，72% 的 ECOG 体能状态评分为 0，4% 处于 IIIc 期，66% 处于 M1c 期，65% 有正常 LDH，2 名患者有脑转移史。所有患者均患 BRAF V600E 突变阳性或 V600K 突变阳性的肿

瘤（采用 THxID BRAF 检测试剂盒进行中心检测确定）；85%患 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤，15%患 BRAF V600K 突变阳性黑色素瘤。

COMBI-d 研究证实 PFS 和 OS 改善具有统计学显著性意义。表 10 和图 1 总结了疗效结果。

**表 10 COMBI-d 研究的疗效结果**

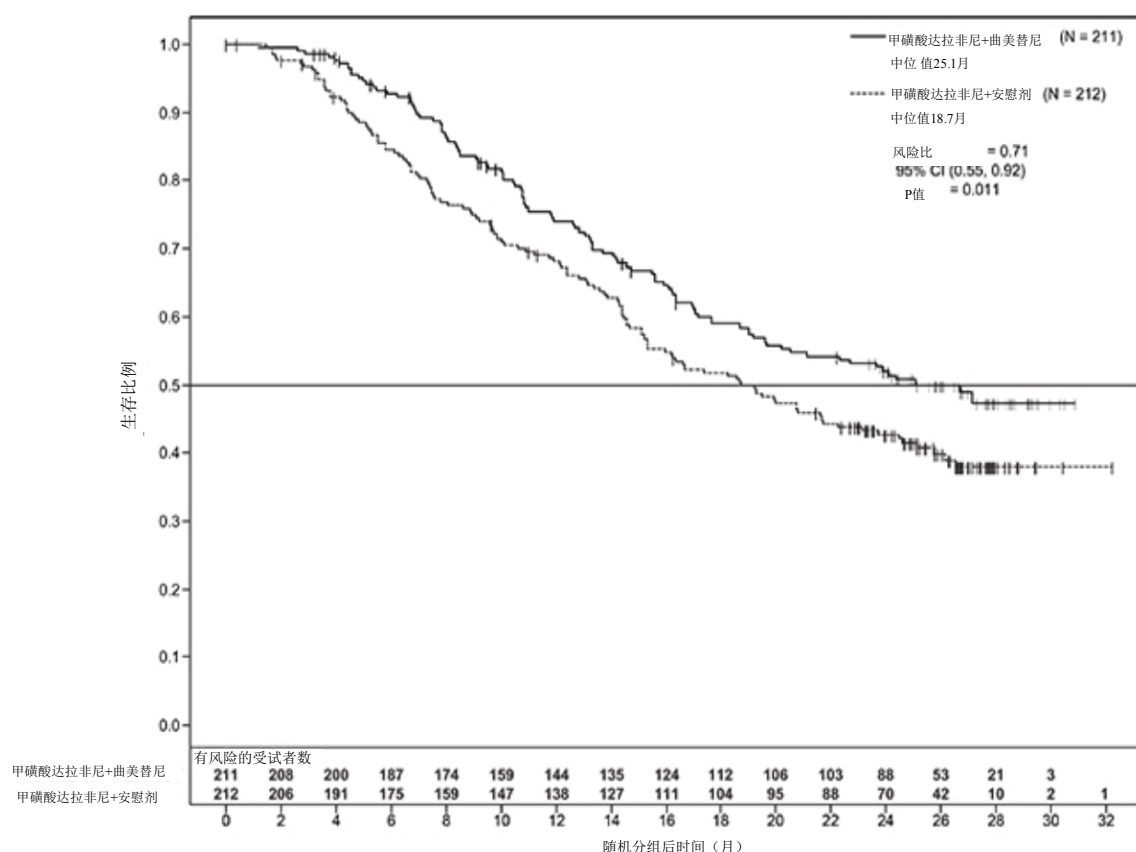
终点 <sup>†</sup>	曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 N=211	安慰剂+甲磺酸达拉非尼 N=212
无进展生存期 <sup>a</sup>		
事件数 (%)	102 (48%)	109 (51%)
中位数, 月数 (95%CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)
HR (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)	
<i>P</i> 值 <sup>b</sup>	0.035	
总体生存期		
死亡患者数 (%)	99 (47%)	123 (58%)
中位数, 月数 (95%CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.1)
HR (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
<i>P</i> 值 <sup>b</sup>	0.01	
总体缓解率 <sup>a</sup>		
ORR (95% CI)	66% (60%, 73%)	51% (44%, 58%)
<i>P</i> 值	< 0.001	
完全缓解	10%	8%
部分缓解	56%	42%
DoR 中位数 (月) (95%CI)	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)

<sup>†</sup> CI=置信区间；HR=风险比；NR=未达到。

<sup>a</sup> PFS 和 ORR 均经由研究者评估。

<sup>b</sup> 基于分层对数秩检验。

1. 图 1 COMBI-d 研究中总体生存期的 Kaplan Meier 曲线



### COMBI-v 研究

COMBI-v 研究比较了本品联合应用曲美替尼与维莫非尼（作为不可切除（IIIC 期）或转移性（IV 期）BRAF V600E 或 V600K 突变阳性皮肤黑色素瘤患者的一线治疗）。患者随机（1:1）接受了本品（150 mg 每日两次）联合应用曲美替尼（2 mg 每日一次）治疗或维莫非尼（960 mg 每日两次）治疗。根据乳酸脱氢酶（LDH）水平（>正常值上限（ULN）与≤ULN）和 BRAF 突变亚型（V600E 与 V600K）进行随机化分层。主要疗效指标为总生存期。经研究者评估的 PFS 和 ORR（根据 RECIST 1.1 版）作为附加疗效指标。

在 COMBI-v 研究中，704 名患者随机分配到本品联合应用曲美替尼治疗组（n=352）或维莫非尼单药治疗组（n=352）。中位年龄为 55 岁（范围：18 至 91 岁），96% 为白种人，55% 为男性，6% 的患者处于 IIIC 期，61% 处于 M1c 期，67% 有正常 LDH，70% 的患者 ECOG 体能状态评分为 0，89% 患有 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤，1 名患者有脑转移史。

COMBI-v 研究证实了 OS 和 PFS 改善具有统计学显著性意义。表 11 以及图 2 总结了疗效结果。

ii. 表 11 COMBI-v 研究的疗效结果<sup>a</sup>

终点 <sup>†</sup>	甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼 N=352	维莫非尼 N=352
总生存期		
死亡人数（%）	100（28%）	122（35%）

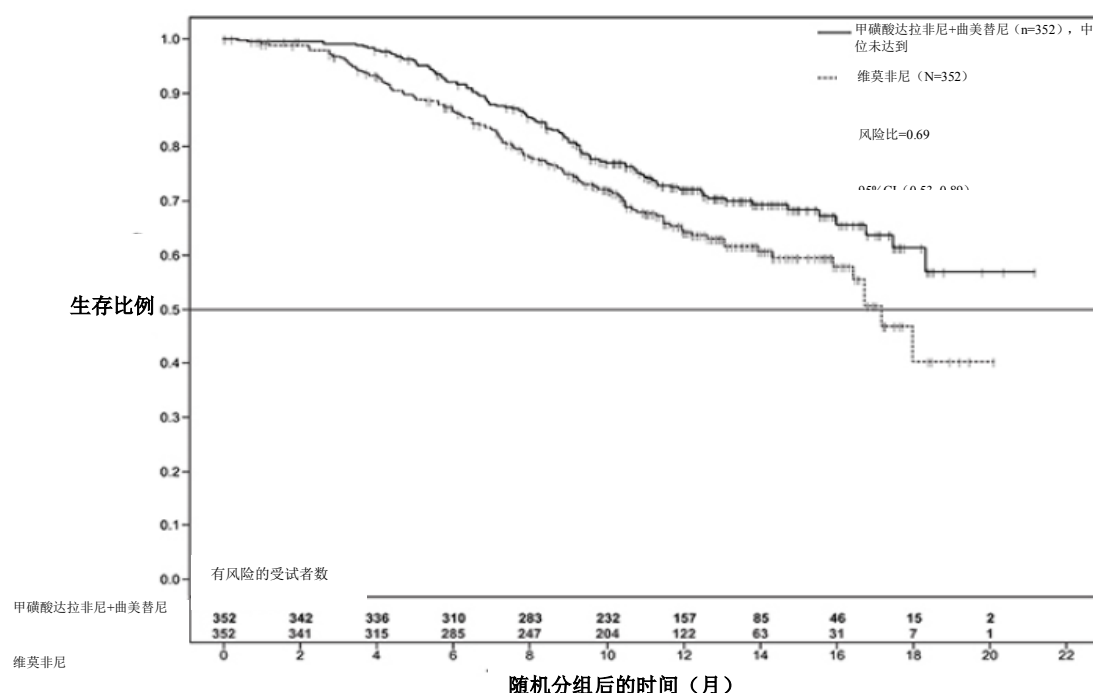
中位数, 月 (95% CI)	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)
HR (95% CI)	0.69 (0.53, 0.89)	
<i>P</i> 值 (对数秩检验)	0.005 <sup>a</sup>	
无进展生存期 <sup>b</sup>		
事件数 (%)	166 (47%)	217 (62%)
中位数, 月 (95% CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
HR (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
<i>P</i> 值 (对数秩检验)	< 0.001	
总缓解率 <sup>b</sup>		
ORR (95% CI)	64% (59%, 69%)	51% (46%, 56%)
<i>P</i> 值	< 0.001	
完全缓解	13%	8%
部分缓解	51%	43%
中位 DoR, 月 (95% CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

<sup>†</sup> CI=置信区间; HR=风险比; NR=未达到。

<sup>a</sup> 基于 77%的信息, P-值与中期分析的分配  $\alpha$  值 0.021 进行比较。

<sup>b</sup> PFS 和 ORR 均由研究者评估。

1. 图 2 在 COMBI-v 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



## COMBI-MB 研究

在一项非随机化、开放性、多中心、多队列试验（COMBI-MB 研究；NCT02039947）中评估了曲美替尼与本品联合应用治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性转移至脑的黑色素瘤的活性。符合条件的患者必须具有至少一个可测量的颅内病变，并且没有软脑膜疾病、直径大于 4 cm 的实质性脑转移、眼部黑色素瘤或原发性黏膜黑色素瘤。患者应用曲美替尼 2 mg 和本品 150 mg 每日口服两次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。主要疗效结果测量指标为颅内缓解率，定义为经独立审查评估确认颅内缓解患者的百分比（按照 RECIST v1.1），对 RECIST 标准进行修订以允许有最多 5 处直径至少 5 mm 的颅内靶病灶。

COMBI-MB 研究总共入组了 121 名 BRAF V600E（85%）或 V600K（15%）突变阳性患者。中位年龄为 54 岁（范围：23 至 84 岁），58% 为男性，100% 为白人，8% 来自美国，65% 的基线 LDH 值正常，且 97% 的 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。87% 患者的颅内转移是无症状性的和 13% 患者是症状性的，22% 既往接受过脑转移的局部治疗，和 87% 还有颅外转移。

颅内缓解率为 50%（95% CI: 40, 60），完全缓解率为 4.1%，部分缓解率为 46%。颅内缓解持续时间中位数为 6.4 个月（范围：1 至 31 个月）。颅内缓解患者中，9% 患有稳定的或进展性疾病作为最佳总体缓解率。

## DRB436B2205 研究

DRB436B2205 是一项开放性、多中心、IIA 期研究，目的是从东亚 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤受试者中评价本品和曲美替尼联合治疗的有效性及安全性。主要疗效终点为研究者使用 RECIST 1.1 标准评价的 ORR。此外还评价本品和曲美替尼的其他疗效指标（包括 DOR、PFS 和 OS）。研究人群包括发生 BRAF V600 突变阳性、不可切除或转移性肢端雀斑样黑色素瘤和其他皮肤黑色素瘤的东亚受试者（包括中国大陆受试者）。关键入组标准包括：组织学确诊为 IIIC（不可切除）或 IV（转移性）期的肢端雀斑样或皮肤黑色素瘤，

BRAF V600 突变阳性；具有可测量疾病。关键排除标准包括：原发性粘膜或眼部黑色素瘤；既往使用过 BRAF 抑制剂治疗或 MEK 抑制剂；软脑膜或脑转移瘤或引起脊髓受压的转移瘤；过去或目前有视网膜静脉阻塞；具有间质性肺病或肺炎病史。

所有受试者均接受本品（150mg 每日两次）和曲美替尼（2mg 每日一次）联合用药。在第 8 周、每 8 周一次直至第 56 周、以及此后每 12 周一次进行疗效评估。受试者继续接受研究治疗直至发生疾病进展、死亡、不可接受毒性、撤销同意或研究完成（以先发生的为准）。在中止治疗后受试者将参加生存期和疾病进展随访（如适用）。根据 RECIST 1.1 版确定疾病进展和缓解评估。

共入选 77 名受试者，其中包括 61 名中国大陆受试者。至数据截止日期的中位研究随访时间为 8.3 个月。患者中位年龄为 52 岁（范围：25 至 88 岁），女性占 54.4%，男性占 45.5%。ECOG 体能评分为 0 或 1（0 分：35.1%；1 分：64.9%）。中国大陆患者人口统计学特征与总人群相似：中国患者中位年龄为 48 岁（范围：25 至 76 岁），其中女性占 57.4%，男性占 42.6%。中国患者的 ECOG 体能评分为 0 或 1（0 分：34.4%；1 分：65.6%）。

所有中国患者入选时 BRAF V600 突变状态采用 cobas® 4800 BRAF V600 基因突变检测试剂盒对肿瘤组织样本进行集中测试。所有入组患者至少 1 个组织样本经中心实验室测试确定为 BRAF V600 突变阳性。多数受试者（45；58.4%）具有远端转移（疾病 M1c 期）；较低比例受试者为 M1a 或 M1b 期（各 15 名受试者；19.5%）。25 名受试者（32.5%）观察到血清 LDH 水平升高（定义为 LDH>1×ULN）。

77 例患者中有 42 例患者接受过针对晚期或转移性疾病的抗肿瘤治疗，其中接受过一线治疗的有 9 例（11.7%），二线治疗的有 15 例（19.5%），三线治疗的有 11 例（14.3%），四线或以上治疗的有 7 例（9.1%）。

研究者评价的总人群 ORR 为 61%（95% CI：49.2, 72.0），缓解率结果（包括中国大陆亚组受试者的结果）见表 12。

**表 12 经研究者评估确认的最佳总体缓解（全分析集）**

	中国大陆受试者 N=61	全部受试者 N=77
<b>确认的最佳总体缓解 [n (%)]</b>		
完全缓解 (CR)	3 (4.9)	4 (5.2)
部分缓解 (PR)	32 (52.5)	43 (55.8)
<b>确认的客观缓解率</b>		
ORR (95% CI)	57% (44.1, 70.0)	61% (49.2, 72.0)
<b>缓解持续时间估值 (DoR) (月) *</b>		
中位值 (95% CI)	9.20 (5.45, NR)	11.33 (5.49, NR)

	中国大陆受试者 N=61	全部受试者 N=77
各变量频率分布 95% CI 采用 Clopper 和 Pearson 法计算。 *证实的最佳总体缓解为 CR 或 PR 的受试者才列出缓解持续时间。95% CI 采用 Brookmeyer 和 Crowley 法（1982） 根据 PROC LIFETEST 结果计算		

总人群的中位 OS 未达到。中国大陆受试者的中位 OS 为 16.62 个月（95% CI: 9.89, NR）。

本品在中国受试者中安全性特征和全球研究结果一致。

## BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤的术后辅助治疗

### COMBI-AD 研究

COMBI-AD (NCT 01682083) 是一项国际、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，招募 BRAF V600 突变的 III 期黑色素瘤患者（经 THxID™-BRAF 检测和区域淋巴结病理检查）。患者随机（1：1）应用本品（150 mg 每日两次）和曲美替尼（2 mg 每日一次）联合治疗或两种安慰剂联合治疗，最长期限为 1 年。要求招募患者在随机化前 12 周内完整切除黑色素瘤并进行完全淋巴结清扫术。试验排除了粘膜或眼部黑色素瘤，不可切除的转移灶，远端转移性疾病的患者或既往接受全身抗癌治疗（包括放射治疗）的患者。按照 BRAF 突变状态（V600E 或 V600K）和美国癌症联合委员会（AJCC；第 7 版）分期（IIIa、IIIb 或 IIIc）进行随机化分层。主要疗效指标是无复发生存期（RFS），定义为从随机化到疾病复发（局部、区域或远端转移）、新的原发性黑色素瘤或任何原因死亡的时间，以最先发生者为准，按照研究者评估确定。患者在前两年内每 3 个月进行一次肿瘤复发影像检查，此后每 6 个月一次。

在 COMBI-AD 中，总共 870 名患者进行随机分配：438 名患者分配到本品联合应用曲美替尼治疗组，432 名分配到安慰剂组。中位年龄为 51 岁（范围 18-89），55% 为男性，99% 为白种人，91% 的 ECOG 体能状态评分为 0。疾病特征分别为：AJCC IIIa 期（18%）、IIIb 期（41%）、IIIc 期（40%）、分期未知（1%）；BRAF V600E 突变阳性（91%）、BRAF V600K 突变阳性（9%）；肉眼可见的淋巴结（65%），肿瘤溃疡（41%）。中位随访持续时间为 2.8 年（从随机化到最后一次联系或死亡的时间）。

COMBI-AD 研究表明，与随机分配至安慰剂组的患者相比，给予本品联合应用曲美替尼治疗组患者的 RFS 改善具有统计学显著性意义。疗效结果列于表 13 和图 3 中。

### iii. 表错误!文档中没有指定样式的文字。 COMBI-AD 中黑色素瘤辅助治疗的疗效结果

	甲磺酸达拉非尼+曲美替尼 N=438	安慰剂 N=432
<b>无复发生存期</b>		
事件数 (%)	166 (38)	248 (57)
中位数, 月 (95% CI <sup>a</sup> )	NE <sup>b</sup> (44.5, NE <sup>b</sup> )	16.6 (12.7, 22.1)
HR <sup>†</sup> (95% CI) <sup>c</sup>	0.47 (0.39, 0.58)	
P 值 <sup>d</sup>	< 0.0001	

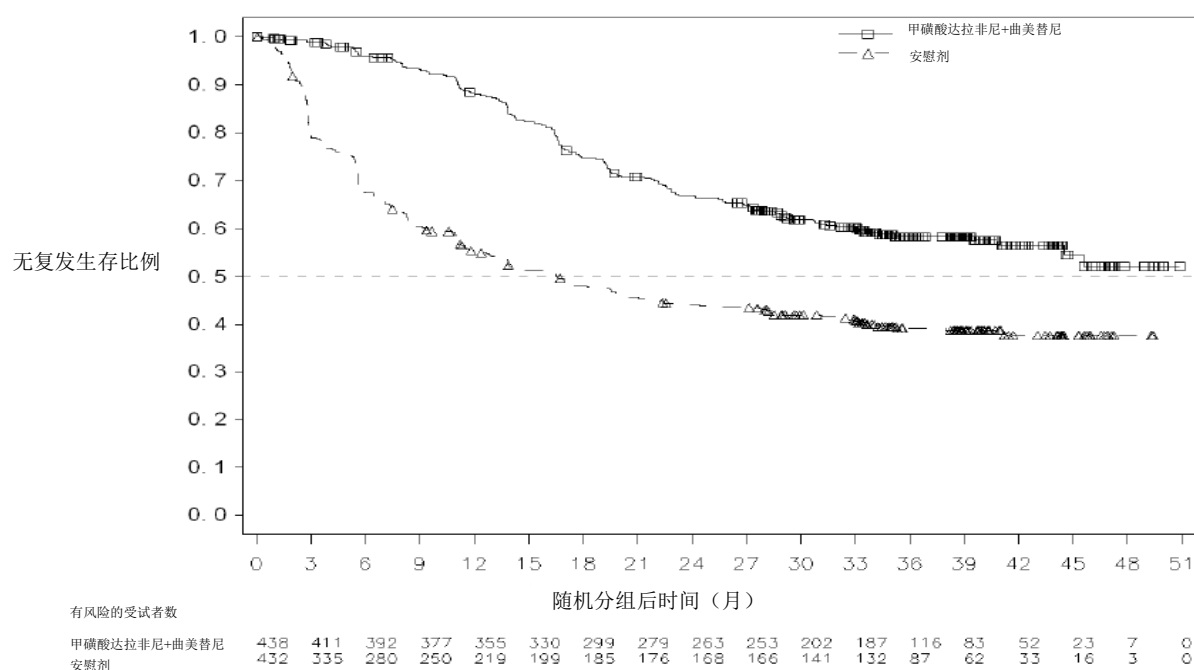
<sup>†</sup> HR=风险比。

<sup>a</sup> CI=置信区间。



- b. NE=不可估计。
- c. **Pike** 估计量，获自分层对数秩检验估计量。
- d. 按疾病分期（IIIA、IIIB 与 IIIC）和 BRAF V600 突变类型（V600E 与 V600K）分层的对数秩检验。

## 1. 图3 COMBI-AD 中黑色素瘤辅助治疗无复发生存期的 Kaplan-Meier 曲线



## 【药理毒理】

### 药理作用

甲磺酸达拉非尼是 BRAF 激酶某些突变型的抑制剂，对 BRAF V600E、BRAF V600K 和 BRAF V600D 酶的 IC<sub>50</sub> 值分别为 0.65、0.5 和 1.84 nM。甲磺酸达拉非尼也抑制 BRAF 激酶野生型及 CRAF 激酶，IC<sub>50</sub> 值分别为 3.2、5.0 nM，在高浓度时可抑制其他激酶，如 SIK1、NEK11、LIMK1。BRAF 基因的一些突变，包括导致 BRAF V600E 的突变，可导致 BRAF 激酶结构性激活，刺激肿瘤细胞生长。甲磺酸达拉非尼体内均可抑制多种 BRAF V600 突变阳性肿瘤细胞的生长。

甲磺酸达拉非尼和曲美替尼靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中两个不同的激酶。与任何一个药物单用比较，甲磺酸达拉非尼和曲美替尼联合使用导致对 BRAF V600 突变阳性肿瘤细胞株生长的体外抑制作用增加，对 BRAF V600 突变阳性的异种移植瘤生长的抑制作用时间延长。

### 毒理研究

**遗传毒性：**甲磺酸达拉非尼 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**在雌性大鼠生育力及胚胎-胎仔发育毒性联合试验中，≥20mg/kg/天（以 AUC 计，相当于人推荐剂量的暴露量）引起生育力降低，300mg/kg/天（以 AUC 计，约为推荐剂量暴露量的 3 倍）引起妊娠大鼠卵巢黄体数量减少。尚未开展甲磺酸达拉非尼对雄性大鼠生育力影响的研究。但在重复给药试验中，甲磺酸达拉非尼在与人推荐剂量的暴露量相当和相当于 3 倍人推荐剂量暴露量的剂量（以 AUC 计）引起大鼠、犬睾丸退化/衰竭。

在器官发生期开展的雌性大鼠生育力及胚胎-胎仔发育毒性联合试验中，甲磺酸达拉非尼 300mg/kg（以 AUC 计，约为推荐剂量暴露量的 3 倍）导致的发育毒性包括胚胎致死，室间

隔缺损，胸腺形状异常， $\geq 20\text{mg/kg/天}$ （以 AUC 计，相当于人推荐剂量的暴露量）导致骨骼发育延迟，胎仔体重降低。

**致癌性：**尚未开展甲磺酸达拉非尼致癌性研究。临床试验中，甲磺酸达拉非尼增加患者皮肤鳞状细胞癌发生的风险。

**幼年动物毒性：**幼年大鼠重复给药毒性试验中，在相当于成人推荐剂量的暴露量 0.2 倍（以 AUC 计）的剂量时，可见肾囊肿和管状沉积物的发生率增加。此外，在相当于成人推荐剂量的暴露量 0.8 倍（以 AUC 计）的剂量时，可见前胃增生，骨长度减少，阴道角张开提前。

**心血管毒性：**犬给予甲磺酸达拉非尼 $\geq 50\text{mg/kg/天}$ （以 AUC 计，约为成人推荐剂量暴露量的 5 倍）达 4 周，可见心血管不良反应，包括冠状动脉变性/坏死和出血，房室瓣肥厚/出血。

## 【药代动力学】

### 吸收

甲磺酸达拉非尼经口服吸收，达到峰血浆浓度的中位时间为给药后 2 小时。口服甲磺酸达拉非尼的平均绝对生物利用度为 95%（90%CI: 81,110%）。12mg 到 300 mg 剂量范围内，单次给药后，甲磺酸达拉非尼暴露量（ $C_{\text{max}}$  和 AUC）呈剂量比例增加，但每日两次重复给药后，增加值小于剂量比例。重复给药观察到暴露量减少，可能是由于其自身代谢的诱导。第 18 天/第 1 天平均蓄积 AUC 比为 0.73。150 mg 每日两次给药后，几何平均  $C_{\text{max}}$ 、AUC（0- $\tau$ ）和给药前浓度（ $C_{\tau}$ ）分别为 1478 ng/ml、4341 ng\*hr/ml 和 26 ng/ml。

与空腹状态相比，伴随食物给予甲磺酸达拉非尼降低了生物利用度（ $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别降低了 51%和 31%）并延迟了甲磺酸达拉非尼胶囊的吸收。

### 分布

甲磺酸达拉非尼与人血浆蛋白结合，结合率为 99.7%。静脉注射给药微剂量后的稳态分布容积为 46 L。

### 生物转化

甲磺酸达拉非尼主要经 CYP2C8 和 CYP3A4 介导代谢，形成羟基达拉非尼，通过 CYP3A4 进一步氧化形成羧基达拉非尼。羧基达拉非尼可通过非酶过程脱羧形成去甲基达拉非尼。羧基达拉非尼排泄到胆汁和尿液中。去甲基达拉非尼也可在肠道内形成并重新吸收。去甲基达拉非尼由 CYP3A4 代谢为氧化代谢产物。羟基达拉非尼的终末半衰期与母体的半衰期相似（10 小时），而羧基和去甲基代谢产物的半衰期较长（21-22 小时）。重复给药后，羟基、羧基和去甲基达拉非尼的平均代谢产物/母体 AUC 比分别为 0.9、11 和 0.7。基于暴露量、相对效力和药代动力学特征，羟基和去甲基达拉非尼均可能促进甲磺酸达拉非尼的临床活性，而羧基达拉非尼的活性可能不显著。

### 药物-药物相互作用可能性的体外评价

甲磺酸达拉非尼是人 P-糖蛋白（Pgp）和人 BCRP 的体外底物。然而，这些转运蛋白对甲磺酸达拉非尼口服生物利用度和消除的影响极小，并且与 Pgp 或 BCRP 抑制剂有临床相关药物-药物相互作用的风险较低。体外研究证实甲磺酸达拉非尼及其 3 种主要代谢产物均不是 Pgp 的抑制剂。

尽管甲磺酸达拉非尼及其代谢产物（羟基达拉非尼、羧基达拉非尼和去甲基达拉非尼）是人有机阴离子转运蛋白（OAT）1 和 OAT3 的体外抑制剂，甲磺酸达拉非尼及其去甲基代谢产

物是有机阳离子转运蛋白 2 (OCT2) 的体外抑制剂,但是基于甲磺酸达拉非尼及其代谢产物的临床暴露量,这些转运蛋白的药物-药物相互作用的风险极小。

## 消除

静脉注射单次给药微剂量后甲磺酸达拉非尼的终末半衰期为 2.6 小时。单次口服给药后甲磺酸达拉非尼的终末半衰期为 8 小时,这是由于口服给药后吸收限制性消除(吸收限制(flip-flop)药代动力学)。IV 血浆清除率为 12 L/hr。

口服给药后,甲磺酸达拉非尼的主要消除途径是由 CYP3A4 和 CYP2C8 介导的代谢。甲磺酸达拉非尼相关物质主要经粪便排泄,粪便中回收率为口服剂量的 71%;只有 23%的剂量以代谢产物形式在尿液中回收。

## 特殊患者人群

### 肝损伤

群体药代动力学分析表明,略微升高的胆红素和/或 AST 水平(基于国家癌症研究所[NCI]分类)对甲磺酸达拉非尼口服清除率没有显著影响。此外,由胆红素和 AST 定义的轻度肝损伤对甲磺酸达拉非尼代谢产物的血浆浓度没有显著影响。尚未获得中度至重度肝损伤患者的相关数据。由于肝代谢和胆汁分泌是甲磺酸达拉非尼及其代谢产物的主要消除途径,中度至重度肝损伤患者应慎用甲磺酸达拉非尼。

### 肾损伤

群体药代动力学分析表明,轻度肾功能损伤不影响甲磺酸达拉非尼的口服清除率。虽然中度肾功能损伤的相关数据有限,但这些数据可能表明没有临床相关的影响。尚未获得重度肾功能损伤受试者的相关数据。

### 老年人

根据群体药代动力学分析,年龄对甲磺酸达拉非尼药代动力学没有显著影响。年龄大于 75 岁是羧基和去甲基达拉非尼血浆浓度的重要预测因子,相对于<75 岁的受试者,≥75 岁受试者的暴露量增加 40%。

### 体重和性别

根据群体药代动力学分析,观察到性别和体重可影响甲磺酸达拉非尼口服清除率;体重也会影响口服分布容积和分布清除率。认为这些药代动力学差异不具有临床相关性。

### 种族

群体药代动力学分析显示,亚洲人和高加索人患者的甲磺酸达拉非尼药代动力学没有显著差异。尚未获得足够的以评价其他人种对甲磺酸达拉非尼药代动力学的潜在影响。

### 儿科人群

尚未在儿科患者中进行任何评估甲磺酸达拉非尼药代动力学的研究。

## **【贮藏】**

遮光,密闭,干燥处 30°C 以下保存。

启封后需带干燥剂贮存在原包装中。

## **【包装】**

包装于配有聚丙烯螺旋瓶盖和硅胶干燥剂的不透明白色高密度聚乙烯（HDPE）瓶中。

28 粒/瓶或 120 粒/瓶。

**【有效期】** 24 个月

**【执行标准】** 进口药品注册标准 JX20190191

**【批准文号】** 进口药品注册证号：H20190066，H20190067

**【生产企业】**

上市许可持有人名称：Novartis Europharm Limited

上市许可持有人地址：Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland

生产企业：Glaxo Operations (UK) Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)

生产地址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

**国内联系方式：**

公司名称：北京诺华制药有限公司

联系地址：北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码：102200

电话号码：

400 818 0600

800 990 0016（仅供座机拨打）

传真号码： 010 6505 7099

网 址： [www.novartis.com.cn](http://www.novartis.com.cn)