

核准日期：2021年03月02日
修改日期：2022年06月28日；2022年08月17日；2023年05月18日

甲磺酸伏美替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸伏美替尼片

商品名称：艾弗沙®

英文名称：Furmonertinib Mesilate Tablets

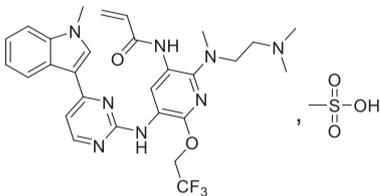
汉语拼音：Jiahuangsuan Fumeitini Pian

【成份】

本品活性成份为甲磺酸伏美替尼。

化学名称：N-[2-[[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基]胺基]吡啶-3-基]丙酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式：C₂₈H₃₁F₃N₈O₂·CH₄O₃S

分子量：664.70

【性状】

本品为黄色片。

【适应症】

本品适用于：

具有表皮生长因子受体(EGFR)外显子19缺失或外显子21(L858R)置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的一线治疗。

既往经EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗。

【规格】

40mg(按C₂₈H₃₁F₃N₈O₂计)

【用法用量】

本品应在具有丰富经验的肿瘤专科医生指导下使用。

在使用本品治疗前，应采用经批准的检测方法确认存在EGFR外显子19缺失突变(19DEL)或外显子21置换突变(21L858R)，或EGFR T790M突变。(详见【注意事项】)。

剂量及给药方法

本品推荐剂量为80mg，每天一次口服使用，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。本品应空腹服用。每天在大致相同的时间服用本品，整片和水吞服，不要压碎或咀嚼。如果患者漏服本品一次，且距离下次服药时间超过12小时，应补服本品。

剂量调整

使用本品过程中如出现不良事件，可根据具体情况暂时中断给药、降低剂量或者停止本品治疗。如果需要减量，则剂量可减至40mg，每天一次。

表1为本品的一般剂量调整建议。

表1 甲磺酸伏美替尼片的剂量调整原则

	不良事件 ^a	剂量调整
肺	间质性肺炎/非感染性肺炎	永久停用本品。
心脏	至少两次独立的心电图检测发现校正的QTc(QTc)间期大于500ms	暂停使用本品最多3周 ^b ；如果3周内QTc间期小于481ms或恢复到基线水平(如果基线值大于或等于481ms)，采用40mg剂量重新开始给药。
	QTc间期延长，且出现严重心律失常的症状或体征	永久停用本品。
	症状性充血性心力衰竭	永久停用本品。
其他	3级或以上不良反应	暂停使用本品最多3周 ^b 。
	如果暂停本品用药达3周后，3级或以上的不良反应已改善至0-2级	首次出现按原剂量(80mg)重新开始用药；用药后再次出现≥3级反应，则暂停至恢复后，减量至40mg用药，减量后再次出现≥3级反应，永久停用本品。
	如果暂停本品用药达3周后，3级或以上的不良反应未下降至0-2级	永久停用本品。

^a注：根据美国《国家癌症研究院(NCI)不良事件通用术语标准》(CTCAE)第4.03版对临床不良事件的强度进行了分级。

^b如暂停使用本品超过3周，未达到恢复用药标准，则应该永久停止本品治疗。

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别和吸烟状态对剂量进行调整。

肝功能损害

轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。尚未在中重度肝功能损害患者中开展临床试验，中重度肝功能损害患者应慎用本品。

肾功能损害

轻中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。尚未在重度肾功能损害患者中开展临床试验，重度肾功能损害患者应慎用本品。

【不良反应】

本说明书描述了甲磺酸伏美替尼(以下简称“伏美替尼”)开展的四项多中心临床试验中观察到的判断为伏美替尼引起的不良反应及其近似的发生率。每个临床试验是在各自限定的条件下开展的，在一个临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，也可能无法反映该产品在临床实践中的实际发生率。

合计有528例EGFR敏感突变阳性或EGFR T790M突变阳性的晚期NSCLC患者在四项多中心临床试验中接受伏美替尼治疗(I期剂量递增研究14例，I/II期剂量扩展研究116例，IIb期80mg剂量单臂研究220例，III期80mg剂量随机对照研究178例)；其中446例患者暴露于80mg(每天一次)剂量水平(I期剂量递增研究3例，I/II期剂量扩展研究45例，IIb期80mg剂量单臂研究220例，III期80mg剂量随机对照研究178例)。

在446例暴露于80mg剂量水平的患者中，11.7%(52例)的患者因不良反应导致暂停治疗。导致暂停治疗的发生率≥1%的不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高(1.8%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(1.8%)、心电图QT间期延长(1.6%)、中性粒细胞计数降低(1.1%)、2.5%(11例)的患者因不良反应而减量，导致减量的发生率≥1%的不良反应为心电图QT间期延长(1.1%)。2.5%因(11例)不良反应而永久停药，导致永久停药的不良反应的发生率均小于1%。

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，发生率≥5%的不良反应包括(按发生率从高到低排列)：丙氨酸氨基转移酶升高22.0%、天门冬氨酸氨基转移酶升高21.1%、腹泻15.2%、皮疹类事件14.8%、白细胞计数降低14.6%、心电图QT间期延长12.8%、蛋白尿9.4%、肌酐升高9.2%、中性粒细胞计数降低9.2%、贫血9.0%、高尿酸血症7.8%、血小板计数降低7.4%、口腔溃疡6.3%、γ-谷氨酰转氨酶升高5.4%、肌酐磷酸激酶升高5.2%。严重不良反应的发生率为5.4%(24例)，发生率≥1%的严重不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高(1.6%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(1.3%)。

80mg剂量下，发生率≥5%的所有级别不良反应或发生率≥1%的3-5级不良反应详见表2。

表2 伏美替尼常见不良反应

不良反应	伏美替尼80mg(N=446)	
	所有级别 (%)	3-5级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹类事件 ^a	14.8	0
胃肠系统疾病		
腹泻	15.2	1.1
口腔溃疡	6.3	0
心血管系统疾病		
心电图 QTc 间期延长	12.8	1.3
肾脏及泌尿系统疾病		
蛋白尿	9.4	0
肌酐升高	9.2	0

代谢及营养类疾病		
高尿酸血症	7.8	0.7
血液及淋巴系统疾病		
贫血	9.0	0.2
其它实验室检查		
天门冬氨酸氨基转移酶升高	21.1	1.3
丙氨酸氨基转移酶升高	22.0	1.3
白细胞计数降低	14.6	0
中性粒细胞计数降低	9.2	1.1
血小板计数降低	7.4	0.9
γ-谷氨酰转氨酶升高	5.4	1.1
肌酐磷酸激酶升高	5.2	0.2

注：以下术语代表描述某种临床病症的一组相关事件，而不仅限于单一事件：
a. 皮疹类事件：包括皮疹、皮炎、痤疮样皮炎、掌跖红肿综合征、过敏性皮炎、大疱性皮炎、口周皮炎、瘙痒性皮炎、脓疱疹、丘疹、斑丘疹、药疹、荨麻疹、皮肤溃疡。

重要不良反应

丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高和/或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，有98例患者(22.0%)发生丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高，其中3级5例(1.1%)，4级1例(0.2%)，无5级事件；94例患者(21.1%)发生天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高，其中3级6例(1.3%)，无4-5级事件。其中导致剂量暂停的ALT升高有8例(1.8%)，AST升高有8例(1.8%)；导致剂量减少的ALT升高有3例(0.7%)，AST升高有3例(0.7%)；导致永久停药的ALT升高有1例(0.2%)，AST升高有1例(0.2%)。

QT间期延长

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，57例(12.8%)患者发生心电图QT间期延长，其中6例(1.3%)为3级，其余均为1-2级。其中导致剂量暂停有7例(1.6%)，导致剂量减少有5例(1.1%)；导致永久停药有1例(0.2%)。

心肌收缩力改变

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，有5例(1.1%)患者发生心肌收缩力改变：射血分数降低2例(0.4%，均为2级)，心功能失调1例(0.2%，1级)，心力衰竭1例(0.2%，3级)，心室运动功能减退1例(0.2%，1级)。心力衰竭患者在终止用药和对症治疗后恢复。

间质性肺炎(ILD)

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，有2例(0.4%)出现间质性肺炎，其中1例为3级，1例为1级。

眼部疾病

在446例接受伏美替尼80mg剂量水平治疗的患者中，12例(2.7%)发生眼器官疾病，表现为视力减退4例、干眼症2例、视物模糊2例、老花眼、流泪增加、眼睛痒痒症和眼痛各1例，均为1-2级。1例患者因2级视力减退暂停本品治疗，1例患者因1级视力减退永久停药，其余均未改变研究药物治疗。

【禁忌】

本品禁用于对活性成份或任何一种辅料过敏者。

【注意事项】

EGFR突变状态的评价

考虑使用本品前，应明确EGFR外显子19缺失突变(19DEL)或外显子21置换突变(21L858R)，或EGFR T790M突变状态。应采用经批准的检测方法，对来自肿瘤组织样本的DNA或血浆中循环肿瘤DNA(ctDNA)进行检测。

通过肿瘤组织或血浆ctDNA检测后，如果EGFR外显子19缺失突变(19DEL)或外显子21置换突变(21L858R)，或EGFR T790M突变状态为阳性，提示可使用本品治疗。然而，如果使用的是血浆ctDNA检测，且结果为阴性，由于血浆检测结果可能会出现假阴性，建议在可能的情况下进行肿瘤组织检测。

丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高和/或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高

使用本品时应注意肝功能检测。建议每月检测肝功能。如发现患者ALT和/或AST升高，需排除其它药物相关性肝损伤，1-2级肝酶升高可在监测肝功能情况下继续治疗，当存在≥3级ALT/AST升高时，均应暂停本品用药最多至3周，当ALT/AST升高改善至0-2级时，以80mg剂量恢复用药，如再次出现，则减量至40mg；治疗过程中出现任何级别的肝酶合并胆红素升高时，也应参照上述原则进行调整剂量。

QT间期延长

本品临床试验中，排除了QTc大于470ms和各种有临床意义的心律、传导、静息ECG形态异常的患者。如患者存在可能增加QTc延长风险或心律失常事件风险的因素，例如心力衰竭、低钾血症、先天性长QT综合征，应避免使用本品。至少两次独立心电图检测提示QTc≥500ms的患者应暂时停用本品，直至QTc<481ms或恢复至基线水平(如基线QTc≥481ms)。QTc延长，且出现严重心律失常症状或体征的患者需永久停用本品(见【用法用量】)。

心肌收缩力改变

本品临床试验中，排除了左心室射血分数(LVEF)<50%的患者。对于有已知心血管风险及存在可能影响LVEF情况的患者，或本品治疗期间出现心脏相关症状和体征的患者，应考虑心脏功能监测(如LVEF测定等)。如出现症状性充血性心力衰竭，则永久停药。

间质性肺炎(ILD)

在本品临床试验中，排除了ILD。药物性ILD，需要类固醇治疗的放射性肺炎的患者。在本品临床试验中观测到2例间质性肺炎的不良反应(见【不良反应】)。

如果用药过程中，患者出现急性发作和/或不明原因新的或加重的肺部症状(例如，呼吸困难、咳嗽、发热)或影像学异常(例如，磨玻璃样改变)怀疑ILD，应暂停本品用药并明确是否为ILD。如果确诊为ILD，则应永久停用本品，并采取必要的治疗措施。

对驾驶和操作机器能力的影响

在本品临床试验中，未观测到对驾驶和操作机器能力相关的影响。观测到部分患者出现眼部不良反应(如视力下降，视物模糊等)，这可能会影响患者驾驶或操作机械的能力(见【不良反应】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期男/女性服用本品期间应避免生育。在完成本品治疗后至少6个月内仍应使用有效的避孕措施。合并服用本品，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

尚无妊娠女性使用本品的数据，对胎儿可能的安全性风险未知。动物研究提示本品具有生殖毒性。根据作用机制及临床前数据，妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害，不建议使用。

哺乳

尚未研究本品或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。动物研究显示，伏美替尼及其代谢产物在母鼠体内可以进入乳汁并通过乳汁排泄。建议本品治疗期间及末次给药后至少3个月内停止哺乳。

【儿童用药】

尚未确立本品在18周岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。

【老年用药】

本品临床试验中，80mg剂量水平的446例患者中，150例(33.6%)≥65岁。基于年龄(<65岁 vs ≥65岁)，在初治的EGFR敏感突变阳性或经治的EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中未观察到有效性存在差异。以上患者的不良反应发生率为84.0%(所有年龄患者的发生率为83.0%)，其中3级及以上不良反应的发生率为16.0%(所有年龄患者的发生率为11.7%)；导致暂停用药不良反应发生率为15.3%(所有年龄患者的发生率为11.7%)，导致减量不良反应发生率为2.7%(所有年龄患者的发生率为2.5%)，导致永久停药的发生率为4.0%(所有年龄患者的发生率为2.5%)。目前的临床试验数据表明，老年患者的安全性特征与总体人群无明显差异，在医生指导下使用时无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

CYP3A强抑制剂

与单独给药相比，本品与CYP3A强抑制剂合用，可导致伏美替尼暴露量升高，AST5902暴露量减少(见【药代动力学】)。本品应避免与CYP3A强抑制剂合用。

CYP3A强诱导剂

与单独给药相比，本品与CYP3A强诱导剂合用，可导致伏美替尼暴露量降低，AST5902的C_{max}增加(见【药代动力学】)。本品应避免与CYP3A强诱导剂合用。

体外研究提示，伏美替尼主要通过CYP3A4酶代谢。本品联用其他CYP3A4抑制剂或诱导剂时应谨慎。

体外研究提示，伏美替尼是乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物。伏美替尼对P-糖蛋白(P-gp)和BCRP的活性具有一定抑制作用。合并服用本品可能会发生因为抑制肠道的P-gp和BCRP而导致P-gp和BCRP底物暴露量的增加。

除CYP3A4外，未对受孕X受体(PXR)调控的其他酶的相互作用进行过研究。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

【药物过量】

I期和II期临床试验期间，有部分患者每日服用伏美替尼的剂量达到160mg(53例)和240mg(18例)，均未观察到剂量限制性毒性。

160-240mg剂量组对比80mg剂量组，不良反应发生率增加的主要有(差值≥5%)：丙氨酸氨基转移酶升高(80mg 22.0%，160-240mg 35.2%)、白细胞计数降低(80mg 14.6%，160-240mg 29.6%)、中性粒细胞计数降低(80mg 9.2%，160-240mg 18.3%)、皮疹类事件(80mg 14.8%，160-240mg 28.2%)、肌酐升高(80mg 9.2%，160-240mg 19.7%)、蛋白尿(80mg 9.4%，160-240mg 15.5%)、贫血(80mg 9.0%，160-240mg 25.4%)、食欲减退(80mg 4.0%，160-240mg 9.9%)。

160-240mg剂量组对比80mg剂量组，≥3级的不良反应发生率增加的主要有(差值≥2%)：贫血(80mg 0.2%，160-240mg 4.2%)。

在160-240mg剂量组中，特别关注的不良反应包括：QT间期延长(5.6%，均为1-2级)、心肌收缩力改变(0%)、间质性肺病(0%)。

对于本品过量的患者，尚没有针对性的治疗措施。若发生药物过量，立即对患者进行密切监测，并根据临床需要采取合理的对症治疗。

【临床试验】

伏美替尼治疗EGFR T790M突变晚期NSCLC患者的IIb期研究：

该研究共纳入220例不可手术切除的局部晚期或转移性、经第一/第二代EGFR TKI治疗后进展并伴有EGFR T790M突变阳性、或原发性EGFR T790M突变阳性的NSCLC患者，接受伏美替尼80mg每日一次治疗，直至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。研究主要终点为经独立评审委员会(IRC)评估的客观缓解率(ORR)，次要终点包括研究者评估的ORR、疾病控制率(DCR)、缓解持续时间(DoR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、安全性等。该研究的中位PFS随访时间为9.6个月。

220例患者的基线人口学和疾病特征为：中位年龄61岁(范围29-80岁)；男性45.0%、女性55.0%；东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分0分18.6%、1分77.3%、2分4.1%；27.3%具有吸烟史、72.7%无吸烟史；96.4%为IV期，3.6%为IIIb期；所有患者均具有EGFR T790M突变，其中97.3%先前接受过第一/第二代EGFR TKI治疗，2.7%为原发性T790M突变。此外，60.5%的患者具有EGFR 19外显子缺失突变、36.8%具有EGFR L858R突变、1.4%具有19外显子缺失+L858R突变、1.4%具有其他突变(G719X或S768I)；47.7%的患者具有中枢神经系统(CNS)转移。

总体有效性结果

伏美替尼IIb期研究主要终点ORR为74.1%(95%CI: 67.8, 79.7)，次要终点DCR、PFS、DoR、OS结果详见表3。

表3 IIb研究总体有效性结果(n=220)

疗效指标	总体有效性(95%CI)
ORR (%) ^a	74.1(67.8, 79.7)
DCR (%) ^b	93.6(89.6, 96.5)
中位PFS (月) ^c	9.6(8.2, 9.7)
中位DoR (月) ^d	9.6(8.3, 11.9)
中位OS (月) ^e	23.9(22.0, 27.8)

- a. 基于IRC根据RECIST v1.1评估的结果，其中疾病缓解都是经过确认的缓解(PR)；
b. 疾病控制率(DCR)为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比，疾病稳定(SD)为达到疾病稳定标准，且距离首次给药时间间隔至少39天；
c. 首次给药到客观疾病进展或未进展情况下的死亡时间，此次呈现的数据成熟度为85.9%；
d. 首次记录经确认的缓解到客观疾病进展或未进展情况下死亡的时间；
e. 首次给药到任何原因导致的死亡的时间，数据成熟度为53.2%。

CNS转移人群的有效性结果

伏美替尼IIb期研究允许纳入无症状、病情稳定、研究治疗开始前不需要类固醇药物治疗满4周CNS转移患者。基于RECIST v1.1标准，29例患者(13.2%)经IRC评估有可测量CNS病灶，其CNS ORR为65.5%(95% CI: 45.7%, 82.1%)，CNS DCR为100%(95% CI: NA, NA)，CNS mPFS为8.4月(95% CI: 6.9, 13.8)，CNS mDOR 9.7月(95% CI: 5.6, 20.8)。

伏美替尼对比吉非替尼一线治疗EGFR敏感突变晚期NSCLC的III期研究(FURLONG)：

FURLONG研究为一项随机、阳性对照、双盲的III期临床研究，纳入358例未经系统性抗NSCLC治疗的EGFR敏感突变阳性局部晚期或转移性NSCLC患者，按1:1随机接受伏美替尼80mg每日一次治疗或吉非替尼250mg每日一次治疗，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性，或患者因为其他原因退出研究，主要终点为经独立评审委员会(IRC)评估的无进展生存期(PFS)，次要终点包括研究者评估的PFS、总生存期(OS)、客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DOR)、疾病控制率(DCR)、至疾病进展时间(TTP)、疾病症状和生活质量的改善指标(EORTC-QLQ-C30和EORTC-QLQ-LC13量表)和安全性等。

伏美替尼组所有患者随机后均服用了研究药物，吉非替尼组1例患者随机后未服用研究药物，最终伏美替尼组178例患者、吉非替尼组179例患者纳入全分析集(FAS)进行分析。患者的基线人口学和疾病特征如下：

表4基线人口学和疾病特征总结

	伏美替尼组 (n=178)	吉非替尼组 (n=179)
年龄		
中位数(范围)	59(31-81)	60(32-83)
≥65岁(%)	34	36
女性(%)	65	62
ECOG PS评分(%)		
0	22	16
1	78	84
2	1	0
EGFR突变亚型(%)		
19外显子缺失突变	51	51
L858R置换突变	49	49
具有吸烟史(%)	23	25
疾病分期(%)		
III期	6	4
IV期	94	96
具有CNS转移 ^a (%)	37	35

ECOG=美国东部肿瘤协作组，PS=体能状态，EGFR=表皮生长因子受体，CNS=中枢神经系统；
a. IRC评估的基线中枢神经系统具有可测量和/或不可测量病灶的受试者。

总体有效性结果

截至2021年9月15日，FURLONG研究两组的中位随访时间均为20.1个月。与吉非替尼相比，伏美替尼延长了初治EGFR敏感突变晚期NSCLC患者的PFS(20.8对比11.1个月，HR 0.44 [95% CI 0.34-0.58]，p<0.0001)，具有显著的统计学意义和临床意义。FURLONG研究经IRC评估的有效性研究结果总结如表5，OS数据尚未成熟。

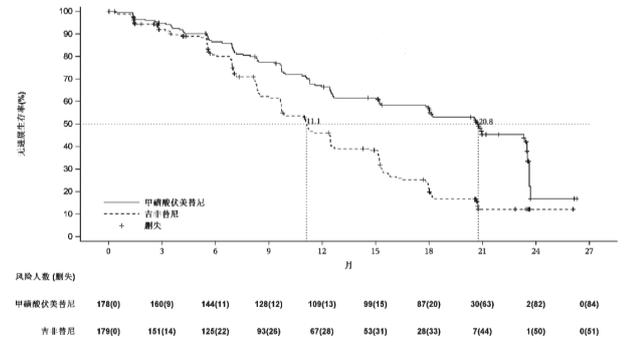
表5 FURLONG研究经IRC评估的有效性数据总结

	伏美替尼组(n=178)	吉非替尼组(n=179)
PFS (主要终点)		
中位值 (月)	20.8	11.1
HR (95%CI), p值	0.44 (0.34, 0.58), p<0.0001	
ORR ^a (%)	85.4	79.9
DOR ^a (月)	21.8	11.0
DCR ^b (%)	95.5	93.3
TTP (月)	20.9	11.2

PFS=无进展生存期，HR=风险比，CI=置信区间，ORR=客观缓解率，DOR=缓解持续时间，DCR=疾病控制率，TTP=至疾病进展时间

HR<1有利于伏美替尼

- a. 经二次确认的患者结果
b. 疾病控制率 (DCR)：为达到完全缓解或部分缓解或疾病稳定（疾病稳定距离随机日期需≥6周，考虑到7天的窗口期持续时间≥35天）的受试者百分比。



注：p值基于分层Log-rank检验，HR基于分层Cox风险比例模型。

图1 Kaplan-Meier分析：基于IRC阅片评估的PFS生存曲线-FAS CNS转移人群的有效性结果

FURLONG研究允许纳入无症状、病情稳定、研究治疗开始前不需要使用类固醇药物治疗满28天及以上的CNS转移患者。伏美替尼组共23例、吉非替尼组共37例患者基线具有经IRC确认的可测量CNS转移病灶。与吉非替尼相比，伏美替尼显著延长了CNS PFS，并提高了CNS ORR。CNS转移人群的总体有效性结果总结如下：

表6 FURLONG研究经IRC评估的CNS有效性数据总结

	伏美替尼组(n=23)	吉非替尼组(n=37)
CNS PFS		
中位值 (月)	20.8	9.7
HR (95%CI), p值	0.38 (0.16, 0.91), p=0.0243	
CNS ORR ^a (%)	91.3	64.9
CNS DOR ^a (月)	NR	16.6
CNS DCR ^b (%)	100.0	83.8

CNS=中枢神经系统，PFS=无进展生存期，HR=风险比，CI=置信区间，ORR=客观缓解率，DOR=缓解持续时间，NR=尚未达到，DCR=疾病控制率

HR<1有利于伏美替尼

- a. 经二次确认的患者结果
b. 为脑部可测量病灶达到完全缓解或部分缓解或疾病稳定(疾病稳定需满足持续≥6周，考虑到7天的窗口期持续时间≥35天)的受试者百分比。

【药理毒理】

药理作用

伏美替尼是表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂，对EGFR耐药或激活突变(T790M、L858R和Del19)具有不可逆抑制作用，IC₅₀约为1nM左右。伏美替尼对上述突变EGFR抑制的IC₅₀较野生型EGFR低，对于携带上述相关突变的肿瘤细胞抑制作用强于野生型肿瘤细胞。伏美替尼在体内的主要活性代谢产物为AST5902，暴露量达原型药物暴露量的50%~100%，其活性和选择性与原型药物基本一致。

毒理研究

遗传毒性：

伏美替尼及其代谢产物AST5902的Ames试验和小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。伏美替尼中国仓鼠肺成纤维(CHL)细胞染色体畸变试验结果为可疑阳性，AST5902 CHL细胞染色体畸变试验结果为阴性。

生殖毒性：

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌雄大鼠经口给予甲磺酸伏美替尼5、15和30mg/kg。给药剂量为30mg/kg[以药物暴露量(AUC)计，约为人推荐剂量80mg/天的2.89倍]；以体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的3.67倍)时，雌鼠可见平均妊娠黄体数减少，雄鼠生育力未见不良影响。给药剂量≥15 mg/kg(以AUC计，约为人推荐剂量80mg/天的1.54倍；以体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的1.83倍)时，可见活胎减少。给药剂量为5mg/kg(以AUC计，约为人推荐剂量80mg/天的0.48倍；以体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的0.61倍)时，早期胚胎发育未见不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予甲磺酸伏美替尼5、15、45mg/kg。给药剂量为45mg/kg(以体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的5.5倍)时，可见母体毒性，体重增长缓慢，耗食量下降，净体重下降；可见活胎数减少，早期吸收胎增加，着床后丢失增加，有吸收胎或全吸收的窝数增加；可见胎盘和胎仔重量减轻，胎仔顶臀长变短。给药剂量≤15mg/kg(以体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的1.83倍)时，未见母体毒性，胚胎-胎仔发育未见不良影响。

围产期发育毒性试验中，大鼠在妊娠第6天至分娩第21天经口给予甲磺酸伏美替尼3、7.5和15mg/kg。给药剂量≥7.5mg/kg(按体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的0.9倍)时，F0代雌鼠可见死亡、分娩异常(难产、死产)、哺乳异常(不带仔)以及妊娠期和哺乳期体重增长和食量减少；F1代动物可见离乳前的体重、离乳后至交配前的体重增长和食量减少，完成性别分化当天的体重减少，F1代仔鼠的出生成活率降低，可见部分身体/反射发育指标的达标日龄轻微延长。给药剂量为3mg/kg(按体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的0.36倍)时，F0代雌鼠的分娩和哺乳，F1代的生长发育均未见不良影响。给药剂量为15mg/kg(按体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的1.83倍)时，F1代的神经行为发育和生殖能力未见不良影响。给药剂量≥3mg/kg(按体表面积计，约为人推荐剂量80mg/天的0.36倍)时，F1代的外观畸形率、性别比均未见统计学意义改变；F2代出生存活率、出生当天体重、性别比均未见统计学意义改变，F2代出生当天均未见外观畸形。母乳乳汁中可检测到一定水平伏美替尼及其代谢产物AST5902。

致癌性：

尚未进行伏美替尼的致癌性研究。

【药代动力学】

NSCLC患者单次口服给药，在20~240mg剂量范围内，伏美替尼的C_{max}和AUC_{0-∞}基本随给药剂量呈相应比例增加。多次口服给药，每天1次，在20~80mg剂量范围内，伏美替尼的C_{max}和AUC_{0-∞}基本随给药剂量呈相应比例增加，80~240 mg剂量范围内，伏美替尼C_{max}和AUC_{0-∞}的增加比例小于给药剂量的增加比例。80mg剂量每天给药1次，连续口服8天，伏美替尼的血药浓度基本达稳态，稳态时AUC_{0-∞}均值为1030h[•]ng/ml，AUC的蓄积比为2.5倍。代谢产物AST5902的血药浓度在连续给药的第15天基本达稳态，稳态时AUC_{0-∞}均值为762 h[•]ng/ml。

吸收

健康受试者单次口服给药后，伏美替尼的中位达峰时间为3-6h，AST5902的中位达峰时间为8-10h。NSCLC患者单次口服给药后，伏美替尼的中位达峰时间为4h；AST5902的中位达峰时间为7-10h。

在健康受试者中以80mg剂量进行的食物效应研究显示，与空腹给药相比，高脂高热饮食(800~1000卡路里热量，脂肪提供500~600卡路里热量)后服药，伏美替尼的C_{max}升高约53%，AUC增加约32%，达峰时间无明显改变。AST5902的C_{max}降低约20%，AUC降低约8%，达峰时间提前约2小时。

分布

健康受试者单次口服给药后，伏美替尼的平均表观分布容积(Vz/F)为4960 L。

消除

健康受试者单次口服给药后，伏美替尼的血浆消除半衰期约为35h，口服清除率(CL/F)约为100L/h，AST5902的血浆消除半衰期约为58h。NSCLC患者单次口服给药，伏美替尼的血浆消除半衰期约为56h，AST5902的血浆消除半衰期约为82h。

代谢

体外研究提示，伏美替尼主要通过CYP3A4酶代谢，N-去甲基代谢产物AST5902为活性代谢产物。健康受试者和NSCLC患者口服给药后，血浆中检测到AST5902。NSCLC患者口服给药80mg，每天1次，稳态时AST5902的AUC_{0-∞}为原形药物的78.9%。

排泄

伏美替尼主要经粪便排泄。单次口服给药80mg后，35天内，从粪中收集的剂量占给药剂量的71.2%(1.38%为原形药物)，从尿中收集的剂量占给药剂量的6.63%(1.99%为原形药物)。

特殊人群药代动力学

本品尚无肝功能损害患者、肾功能损害患者、儿科人群的药代动力学试验数据。老年人的药代动力学试验数据有限。

药代动力学相互作用

人体研究

CYP3A4强抑制剂：伏美替尼与CYP3A4强抑制剂伊曲康唑联合用药时，血浆中伏美替尼的AUC_{0-∞}升高141%，C_{max}升高23%；AST5902的AUC_{0-∞}降低82%，C_{max}降低91%。

CYP3A4强诱导剂：伏美替尼与CYP3A4强诱导剂利福平联合用药时，血浆中伏美替尼的AUC_{0-∞}降低86%，C_{max}降低60%；AST5902的AUC_{0-∞}降低17%，C_{max}升高109%。

体外研究

CYP450代谢途径：伏美替尼以及AST5902对CYP1A2、CYP2B6酶不存在诱导作用。伏美替尼对CYP3A4酶存在诱导作用，AST5902对CYP3A4酶不存在具有临床意义的诱导作用。

转运体：伏美替尼及AST5902不是OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1和MATE2-K转运体的底物，伏美替尼及AST5902对这些转运体不具有临床意义的抑制作用。伏美替尼不是P-gp的底物，是BCRP的底物。对P-gp和BCRP的活性具有一定抑制作用，推测其临床使用剂量(80mg)可能会发生因为抑制肠道的P-gp和BCRP而导致P-gp和BCRP底物暴露量的增加。AST5902对摄取转运体无临床意义的影响。

肝功能损害

伏美替尼主要通过肝脏代谢消除。肝功能损害患者服用本品后暴露量可能会增加。未对肝功能损害受试者进行过独立的药代动力学研究。在已开展的临床试验中，排除了血清总胆红素(TBLI)>1.5倍正常值上限，天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)>2.5倍正常值上限患者(肝转移者，相应限度放宽到总胆红素3倍正常值上限，天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶5倍正常值上限)。尚无中重度肝功能损害患者服用本品的研究数据。

肾功能损害

未对肾功能损害受试者进行过独立的药代动力学研究。在已开展的临床试验中，排除了血清肌酐(SCr)>1.5倍正常值上限，或经Cockcroft and Gault公式计算肌酐清除率<50ml/min。尚无重度肾功能损害患者服用本品的研究数据。

【贮藏】

避光、密封，25°C以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔密封包装。每板14片，2板/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

YBH02052021

【批准文号】

国药准字H20210008

【上市许可持有人】

名称：上海艾力斯医药科技股份有限公司
注册地址：上海市浦东新区周浦镇凌霄花路268号
邮政编码：201318
联系方式：021-80423288
产品咨询电话 4001116681
传真：021-80423291
网址：http://www.allist.com.cn

【生产企业】

企业名称：江苏艾力斯生物医药有限公司
生产地址：启东经济开发区华石路666号
邮政编码：226200
联系方式：0513-80926155
传真：0513-80926066
网址：http://www.allist.com.cn