

## 迫癌癒50毫克膠囊

**Braftovi 50 mg hard capsules**

衛部藥輸字 第 028351 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-02-01
版次 3
廠商內部文件編號 v\_20230130

**迫癌癒75毫克膠囊**
**Braftovi 75 mg hard capsules**

衛部藥輸字 第 028352 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-02-01
版次 3
廠商內部文件編號 v\_20230130

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>性状</b> |
| 1.1  | 有效成分及含量   |
| Braftovi 50毫克膠囊：每顆膠囊含有50毫克encorafenib。Braftovi 75毫克膠囊：每顆膠囊含有75毫克encorafenib*。  |           |
| 1.2  | 賦形劑       |
| <b>膠囊內容物</b>   |           |
| Copovidone (E1208)、Poloxamer 188、Cellulose microcrystalline (E460J)、Succinic acid (E363)、Crospovidone (E1202)、Silica colloidal anhydrous (E551)、Magnesium stearate (E470b) |           |
| <b>膠囊殼</b>   |           |
| Gelatin (E441)、Titanium dioxide (E171)、Iron oxide red (E172)、Iron oxide yellow (E172)、Iron oxide black (E172)  |           |
| <b>印刷油墨</b>  |           |
| Shellac (E904)、Iron oxide black (E172)、Propylene glycol (E1520)  |           |
| 1.3  | 劑型        |
| 膠囊劑  |           |
| 1.4  | 藥品外觀      |
| Braftovi 50毫克膠囊：橘色不透明上蓋搭配肉色不透明本體，上蓋印有風格化‘A’字樣而本體印有‘LGX 50mg’字樣。膠囊長度約為22公釐。Braftovi 75毫克膠囊：肉色不透明上蓋搭配白色不透明本體，上蓋印有風格化‘A’字樣而本體印有‘LGX 75mg’字樣。膠囊長度約為23公釐*。                      |           |

|  |  |
|--|--|
| <b>2</b>   | <b>適應症</b>   |
| 2.1  | 與binimetinib併用，治療帶有BRAF V600突變且無法切除或有轉移現象的黑色素瘤成人病人*。         |
| 2.2  | 與cetuximab併用，治療帶有BRAF V600E突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌 (CRC) 成人病人*。 |
| <b>3</b>   | <b>用法及用量</b>   |
| 3.1  | 用法用量   |
| 應由有使用抗癌藥物經驗的合格醫師開始進行encorafenib的治療並負責監督。   |  |
| 3.1.1  | 黑色素瘤   |
| 與binimetinib併用時，encorafenib的每日建議劑量是450毫克 (6顆75毫克膠囊) 每日一次*。   |  |
| 3.1.2  | 結腸直腸癌  |
| 與cetuximab併用時，encorafenib的每日建議劑量是300毫克 (4顆75毫克膠囊) 每日一次*。   |  |
| 3.1.3  | 因應不良反應之劑量調整  |
| <b>黑色素瘤</b>  |  |
| 處理不良反應時，可能需要調降劑量、暫停或終止encorafenib的治療 (請見表1、表3及表4)。針對binimetinib的劑量和建議劑量調整方式，相關資訊請見binimetinib仿單。Encorafenib的劑量調降建議請見表1*。 |  |

**表1：與binimetinib併用於治療黑色素素瘤適應症時，encorafenib之建議劑量調整方式**

| 劑量階層    | Encorafenib劑量 (當與binimetinib併用時)                           |
|---------|--|
| 起始劑量    | 450毫克每日一次  |
| 第1次降低劑量 | 300毫克每日一次  |
| 第2次降低劑量 | 200毫克每日一次  |
| 後續調整    | 劑量調降至100毫克每日一次的相關資料有限。如果病人無法耐受100毫克每日一次，應永久停用encorafenib*。 |

不建議在450毫克每日一次的劑量下單獨施用encorafenib。如果暫時停用binimetinib，應在暫停使用binimetinib期間調降encorafenib劑量至300毫克每日一次 (請見binimetinib仿單)，因為encorafenib作為單一藥物在450毫克的劑量下使用的耐受性並非良好。如果binimetinib被永久停用，則可根據臨床體效益調降encorafenib劑量至300毫克繼續使用。如果暫時停用encorafenib (請見表3和表4)，也應暫時停用binimetinib\*。如果encorafenib被永久停用，也應停用binimetinib\*。

如果出現治療相關毒性，則應降低encorafenib和binimetinib的劑量、暫停或停用。如有下列狀況，只需調整binimetinib的劑量 (主要與binimetinib有關的不良反應)：視網膜色素上皮剝離 (RPED)、視網膜靜脈阻塞 (RVO)、間質性肺病/非感染性肺炎、心臟功能障礙、肌酸磷酸激酶 (CK) 上升和橫紋肌溶解，以及靜脈血栓栓塞 (VTE)。如果出現上述其中一種毒性，關於binimetinib的劑量調整指示，請見binimetinib仿單\*。

**結腸直腸癌**

處理不良反應時，可能需要調降劑量、暫停或終止encorafenib的治療 (請見表2、表3及表4)。針對cetuximab的劑量和建議劑量調整方式，相關資訊請見cetuximab仿單。Encorafenib的劑量調降建議請見表2\*。

**表2：與cetuximab併用於CRC適應症時，encorafenib之建議劑量調整方式**

| 劑量階層    | Encorafenib劑量 (當與cetuximab併用時) |
|---------|--------------------------------|
| 起始劑量    | 300毫克每日一次                      |
| 第1次降低劑量 | 225毫克每日一次                      |
| 第2次降低劑量 | 150毫克每日一次                      |

如果encorafenib被永久停用，也應停用cetuximab\*。如果cetuximab被永久停用，也應停用encorafenib\*。

**黑色素瘤和結腸直腸癌**

發生不良反應時的劑量調整方式，請見下方表3和表4\*。

如有新發生的原發性皮膚惡性腫瘤：不需調降encorafenib的劑量。

如有新發生的原發性RAS突變陽性之非皮膚惡性腫瘤：應考慮永久停用encorafenib\*。

**表3：發生部分不良反應時，encorafenib併用binimetinib或併用cetuximab之建議劑量調整方式**

| 不良反應嚴重度*                 | Encorafenib  |
|--------------------------|--|
| <b>皮膚反應</b>              |  |
| •第2級                     | 應持續使用encorafenib*。如果治療2週內皮炎惡化或未改善，encorafenib應暫停直到達到第0或第1級為止，接著以相同劑量重新使用*。   |
| •第3級                     | encorafenib應暫停直到改善至第0或第1級為止，接著以相同劑量重新使用 (若為首次發生) 或以較低劑量重新使用 (若復發為第3級)*。  |
| •第4級                     | 應永久停用encorafenib*。   |
| <b>手足皸癬 (PPES)</b>       |  |
| •第2級                     | 應持續使用encorafenib，且應實施局部外用藥物療法或支持性措施。*。如果雖已實施支持性療法但2週內仍未改善，encorafenib應暫停直到改善至第0或第1級為止，且應以相同劑量階層或較低劑量重新使用*。   |
| •第3級                     | 應暫停使用encorafenib，應實施局部外用藥物療法或支持性措施，且應每週重新評估病人*。改善至第0或第1級時，應以相同劑量等級或較低劑量階層重新使用encorafenib*。   |
| <b>葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫狀體炎</b> |  |
| •第1-3級                   | 如果第1或第2級葡萄膜炎未對特定 (例如局部外用藥物) 眼睛療法無反應，或為第3級葡萄膜炎，則應暫停encorafenib且在2週內重覆進行眼科監測。*。如果葡萄膜炎為第1級且改善至第0級，則應以相同劑量重新使用*。如果葡萄膜炎為第2或3級且改善至第0或1級，則應以較低劑量重新使用*。如果未在6週內獲得改善，應重複進行眼科監測並永久停用encorafenib*。 |
| •第4級                     | 應永久停用encorafenib，並應於眼科監測以持續追蹤*。  |

**QTc間期延長**

• QTc間期 >500毫秒且自治療前數值改變 ≥60 毫秒
應暫時停用encorafenib (請見第5.1節)。當QTcF ≤500毫秒時，encorafenib應以較低劑量重新使用\*。如果有復發超過一次，應停用encorafenib\*。

• QTcF間期 >500毫秒且自治療前數值增加 ≥60 毫秒
應永久停用encorafenib (請見第5.1節)。

**肝功能檢測值異常**

• 第2次 (次門冬胺酸轉胺酶 [AST] 或丙胺酸轉胺酶 [ALT]) >3倍自5倍正常值上限 (ULN)
應維持使用encorafenib\*。如果未在第4週改善，應暫停encorafenib直到改善至第0或1級或治療前/基期水準為止，接著以相同劑量重新使用\*。

• 首次發生第3級 (AST或ALT >5倍ULN且血中膽紅素≥2倍ULN)
應暫時停用encorafenib最多4週\*。\*。如果改善至第0或第1級或基期水準，則應以較低劑量重新使用\*。\*。如果未改善，應永久停用encorafenib\*。

• 首次發生第4級 (AST或ALT >20倍ULN)
應暫時停用encorafenib最多4週\*。\*。如果改善至第0或第1級或基期水準，則應以較低劑量階層重新使用\*。\*。如果未改善，應永久停用encorafenib\*。或者，應永久停用encorafenib\*。

• 復發性第3級 (AST或ALT >5倍正常值上限 [ULN]且血中膽紅素>2倍正常值上限[ULN])
應考慮永久停用encorafenib\*。

• 復發性第4級 (AST或ALT>20倍正常值上限 [ULN])
應考慮永久停用encorafenib\*。

\* 美國國家癌症研究院不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 第4.03版

**表4：發生其他不良反應時，encorafenib併用binimetinib或併用cetuximab之建議劑量調整方式**

| 不良反應嚴重度           | Encorafenib   |
|-------------------|---|
| •復發性或無法耐受的第2級不良反應 | 應暫時停用encorafenib最多4週*。*。如果改善至第0或第1級或基期水準，應以較低劑量重新使用*。*。如果未改善，應永久停用encorafenib*。                         |
| •第一次即發生第3級不良反應    | 應暫停使用encorafenib最多4週*。*。如果改善至第0或第1級或基期水準，則應以較低劑量階層重新使用*。*。如果未改善，應永久停用encorafenib*。或者，應永久停用encorafenib*。 |
| •第一次即發生任何之第4級不良反應 | 應暫停使用encorafenib最多4週*。*。如果改善至第0或第1級或基期水準，則應以較低劑量階層重新使用*。*。如果未改善，應永久停用encorafenib*。或者，應永久停用encorafenib*。 |
| •復發性第3級不良反應       | 應考慮永久停用encorafenib*。  |
| •復發性第4級不良反應       | 應永久停用encorafenib*。  |

**治療持續時間**

治療應持續進行，直到病人不再獲益或發生無法接受的毒性為止。

3.1.1 因藥物交互作用之劑量調整

與強效或中效CYP3A4抑制劑併用時之劑量調整建議

避免將Braftovi與強效或中效CYP3A4抑制劑合併使用。若無法避免併用，請依據下表 (表5) 調降Braftovi的劑量。在抑制劑停用3至5個半衰期後，應將Braftovi的劑量回復到開始使用CYP3A4抑制劑前的劑量。

**表5：與強效或中效CYP3A4抑制劑併用時，encorafenib之建議劑量調整方式**

| 當前每日劑量* | 與中效CYP3A4抑制劑併用之劑量 | 與強效CYP3A4抑制劑併用之劑量 |
|---------|-------------------|-------------------|
| 450毫克   | 225毫克 (3顆75毫克膠囊)  | 150毫克 (2顆75毫克膠囊)  |
| 300毫克   | 150毫克 (2顆75毫克膠囊)  | 75毫克              |
| 225毫克   | 75毫克              | 75毫克              |
| 150毫克   | 75毫克              | 75毫克              |

\* 當前每日劑量指基於Braftovi的適應症或表1 (黑色素瘤) 及表2 (CRC) 於發生不良反應時之建議劑量調整方式\*。

\* 當強效或CYP3A4抑制劑併用時，每日一次使用Braftovi 75 毫克與中效Encorafenib膠囊量階層高於沒有與CYP3A4抑制劑併用的每日一次150 毫克，並且沒有與CYP3A4抑制劑併用的每日一次225 毫克劑量具有相似的安全性數據。而以150 毫克劑量水平使用Braftovi且併用強效CYP3A4抑制劑時，請密切監測病人以不良反應臨床用藥\*。

3.1.5 給藥

Braftovi為口服使用\*。膠囊應配水整顆吞服，可搭配食物或不搭配食物服用。Encorafenib應避免與葡萄柚汁同時服用。

**過敏劑量**

如果服用一劑encorafenib，只有在距離下次預定服藥時間超過12小時的情況下，方可補服劑量的劑量。

**嘔吐**

如果在施用encorafenib後嘔吐，病人不應重複服藥，而應在下次預定服藥的時間再服藥。

3.2 調製方式

無

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 老年病人

針對65歲以上的病人，不需調整劑量\*。

3.3.2 肝功能不全

在輕度至中度肝功能不全病人可能有較高的encorafenib暴露量\*。

在輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh A級) 中，施用encorafenib 300毫克每日一次的劑量下建議持續進行。針對中度 (Child-Pugh B級) 或重度 (Child-Pugh C級) 肝功能不全病人，無法做出任何用藥建議\*。

3.3.3 腎功能不全

根據群體藥物動力學 (PK) 分析，針對輕度或中度腎功能不全病人不需調整劑量。目前並無encorafenib用於重度腎功能不全病人的臨床資料，故在重度腎功能不全病人中的劑量建議尚未被建立\*。

3.3.4 兒童族群

Encorafenib用於兒童和青少年的安全性和療效尚未確立，目前並無任何相關臨床資料\*。

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>4</b>  | <b>禁忌</b>  |  |
| 對主成分或對第1.2節所列之一項賦形劑過敏。  |  |  |
| <b>5</b>  | <b>警語及注意事項</b>   |  |
| 5.1   | <b>警語/注意事項</b>   |  |
| Encorafenib應與binimetinib併用 (針對BRAF V600突變且無法切除或有轉移現象之黑色素瘤病人)，或與cetuximab併用 (針對BRAF V600E突變之轉移性結腸直腸癌病人)。針對binimetinib或cetuximab治療的相關警語及注意事項，如需額外資訊，請見binimetinib或cetuximab之仿單*。  |  |  |
| 5.1.1   | <b>BRAF突變檢測</b>  |  |
| 在服用encorafenib之前，病人必須確患有BRAF V600突變的無法切除或轉移性黑色素素瘤，或帶有BRAF V600 E突變的轉移性結腸直腸癌病。並且經過已確效的检测加以證實。Encorafenib的療效和安全性，只在表現BRAF V600E和V600K突變的黑色素素瘤腫瘤病人，或表現BRAF V600E突變的結腸直腸癌腫瘤病人中確立*。Encorafenib不可用於野生型BRAF惡性黑色素瘤或野生型BRAF結腸直腸癌病人*。 |  |  |
| 5.1.2   | 在先前服用BRAF抑制劑期間發生疾病惡化的病人中，以encorafenib併用binimetinib在先為了治療帶有BRAF V600突變之無法切除或轉移性黑色素素瘤而接受BRAF抑制劑期間發生疾病惡化的病人中，以encorafenib併用binimetinib的資料相當有限。這些資料顯示，此併用療法的療效在這類病人中會比較低*。 |  |
| 5.1.3   | 在腦部轉移病人中，以encorafenib併用binimetinib在BRAF V600突變型黑色素瘤已經轉移到腦部的病人中，使用encorafenib和binimetinib合併療法的療效資料非常有限 (請見第10.1節)。  |  |
| 5.1.4   | 左心室功能不全 (LVD)  |  |
| 過去曾在encorafenib併用binimetinib時通報發生LVD (定義為有症狀或無症狀的射出分率下降)。建議在施用encorafenib和binimetinib之前，使用一個月後，接著在治療期間約每3個月一次或於臨床上必要時採用更高頻率，透過心臟超音波或多門用心室功能攝影 (MUGA) 掃描評估左心室射出發率 (LVEF)。如果在治療期間發生LVD，請見binimetinib仿單。                       |  |  |
| Encorafenib併用binimetinib安全性，尚未在基期LVEF低於50%或低於機構正常值下限 (LLN) 的病人中確立。因此在這類病人中binimetinib應謹慎使用，而且若發生任何有症狀的左心室功能不全、第3-4級LVEF下降或LVEF自基期以來絕對下降量 ≥10%，則應停用binimetinib和encorafenib，且應每2週評估LVEF一次直到恢復為止*。                             |  |  |

5.1.5 出血

使用encorafenib時可能發生出血，包括重大出血事件 (請見第8節)。出血風險可能在同時使用抗凝血和抗血小板療法時上升。若發生≥第3級的出血事件，在臨床上必要時應以暫時停藥或停止治療的方式處理 (請見3.1節表4)。

5.1.6 眼毒性

施用encorafenib時可發生葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫狀體炎等眼病毒性。在以encorafenib併用binimetinib治療的病人中，也曾通報發生RPED (請見第8節)。每次回診時，應評估病人有無視覺障礙首次出現或惡化的症狀。\*。如果發現視覺障礙首次出現或惡化的症狀 (包括中央視力減退、視力模糊或喪失視力)，建議立即進行眼科檢查。

如果在治療期間發生葡萄膜炎 (包括虹膜睫狀體炎和虹膜炎)，請見第3.1節。\*。如果在治療期間病人發生RPED或RVO，請見binimetinib仿單中之指示\*。

5.1.7 QT間期延長

在接受BRAF抑制劑治療的病人中，曾觀察到QT間期延長。目前還未進行完整QT研究以評估encorafenib對QT間期延長的可能性。

整體而言，研究結果顯示單獨使用encorafenib有可能引起心速率小幅上升。在以建議劑量使用encorafenib和binimetinib的組合併用試驗以及一項單獨使用encorafenib的研究中，結果顯示encorafenib有可能導致QTc間期小幅延長。

目前沒有足夠資料，可排除具有臨床意義的暴露量依賴性QT間期延長現象。\*。由於有QT間期延長的潛在風險，因此在施用治療之前和治療期間，應施行血清電解質異常 (包括低鉀) 並控制QT間期延長的高風險因子 (例如靜態心臟衰竭、緩慢性停搏不齊)。建議在施用encorafenib之前，放用一個月後，接著在治療期間約3個月一次或於臨床上有必要時採用更高頻率，應評估心電圖 (ECG)\*。若發生QTc間期延長，可透過調降劑量、暫停或終止使用並請治電解質異常和抑制風險因子的方式加以處理 (請見第3.1節)。

5.1.8 新發生的原發性惡性腫瘤

在接受BRAF抑制劑的病人中曾觀察到新發生的原發性惡性腫瘤 (皮膚與非皮膚相關)，而且施用encorafenib時可能出現這些惡性腫瘤 (請見第8節)。

**皮膚惡性腫瘤**

在接受BRAF抑制劑 (包括encorafenib) 治療的病人中，曾觀察到表皮鱗狀細胞癌 (cuSCC)，包括角化棘皮瘤/keratoacanthoma) 等皮膚惡性腫瘤。在接受BRAF抑制劑 (包括encorafenib) 治療的病人中，曾觀察到新發生的原發性黑色素瘤 (請見第8節)。

在開始施用encorafenib之前，治療期間每2個月一次，以及在停止治療後最多6個月內，應進行皮膚病評估。可疑的皮膚病灶，應以病理切片和皮膚病理學評估加以處理。應指示病人一旦出現新的皮膚病灶應立即告知其醫師。應持續使用encorafenib而不需作任何劑量調整\*。

**非皮膚惡性腫瘤**

根據其作用機轉，encorafenib可能促使與透過突變或其他機轉使RAS活化有關的惡性腫瘤生長。接受encorafenib的病人，應在臨床上適當時於使用前、治療期間及治療結束時，接受頸頸部檢查、胸部及腹部電腦斷層 (CT) 掃、肛門和骨盆檢查 (針對女性)，以及全身球計數。在發生RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤的病人中，應考慮永久停用encorafenib\*。對於過去曾患有或同時患有RAS突變相關癌症的病人，在施用encorafenib之前應仔細考量效益與風險\*。

5.1.9 肝功能檢測值異常

過去曾在使用encorafenib時觀察到AST和ALT上升等肝功能檢測值異常 (請見第8節)。\*。在使用encorafenib之前應監測肝功能數值，且在最初6個月治療期間至少每個月監測一次，之後則於臨床上必要時監測。肝功能檢測值異常應以暫時停藥、調降劑量或終止治療的方式處理 (請見第3.1節)。

5.1.10 其他藥品對encorafenib的影響

以encorafenib治療期間，應避免同時使用強效或中效CYP3A4抑制劑。如果無法避免與強效或中效CYP3A4抑制劑同時使用，應降低encorafenib的劑量 (請見第3.1節)。

5.2 藥物交互及依賴性

無

5.3 操作機械能力

Encorafenib對於駕駛或操作機器的能力有輕微的影響。過去在臨床試驗中接受encorafenib治療的部分病人中，曾通報視覺障礙。應建議病人如果發生視覺障礙或任何其他可能影響其駕駛與操作機械能力的不良反應，應避免駕駛或操作機器\*。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何對孕婦使用encorafenib的資料。動物研究曾顯示生殖毒性 (請見第10.3節)。懷孕期間以及未實施避孕且有生育能力的女性中，不應使用encorafenib\*。如果在懷孕期間使用encorafenib或病人有在服用encorafenib期間受孕，應告知病人胎兒可能面臨的危魯\*。

6.2 哺乳

目前並無清楚encorafenib或其代謝物是否於人類乳汁中排出。無法完全排除對新生兒/嬰兒造成的風險。必須考量到母體/對兒童的效益以及治療對母親的效益，做出停止哺餵母乳或停用encorafenib療法的決定\*。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性，必須在停用encorafenib治療期以及最後一劑使用後至少1個月內，實施有效避孕。encorafenib可能降低避孕避孕藥的效果 (請見第7節)。因此，建議正在使用高劑量避孕藥的女性，應在encorafenib治療期間及使用最後一劑後至少1個月內使用額外或替代方法，例如海綿避孕套 (如保險套)。

Encorafenib對於人類生殖力造成的影響，目前並無相關資料。根據動物中的發現，使用encorafenib可能影響有生殖能力的雌性動物的生育力 (請見第10.3節)。由於此發現的臨床意義不明，因此應告知女性病人有精子生成能力受損的潛在風險\*。

6.4 肝功能不全

由於encorafenib主要透過肝臟代謝和排除，因此應至重度肝功能不全病人的encorafenib暴露量可能上升且超出於個體間變異的暴露量範圍 (請見第11節)。

由於相關資料，encorafenib不建議在中度或重度肝功能不全病人中使用\*。

在輕度肝功能不全病人中，encorafenib 300毫克每日一次的劑量下，應謹慎施用 (請見第3.1節)。建議在輕度肝功能不全病人中更密切監測encorafenib相關毒性，包括臨床檢查和肝功能檢測，並於治療期間臨床上以ECG進行評估\*。

6.5 腎功能不全

在重度腎功能不全病人中無任何相關臨床資料 (請見第3.1節和11節)。

於中度腎功能不全病人中的劑量建議尚未被建立\*。單獨使用encorafenib或與binimetinib或cetuximab併用時，經常透過血液膽紅肝上升、腎衰竭 (包括急性腎臟傷害和腎功能不全) 的觀察案例，通常伴隨嘔吐和脫水\*。其他疾病因子包括糖尿病病和高血壓。臨床上必要時應監測血中肌酐，並調整劑量或終止用藥實負肌酐上升 (請見第3.1節表4)。

病人應確保在治療期間攝取足夠水分\*。

7 交互作用

7.1 其他藥品對encorafenib的影響

Encorafenib主要由CYP3A4代謝。

**CYP3A4抑制劑**

在健康受試者中，中效 (diltiazem) 和強效 (posaconazole) CYP3A4抑制劑與單劑encorafenib同時施用，導致中度血中濃度曲線下面積 (AUC) 分別上升2倍和3倍，而encorafenib最高濃度 (Cmax) 亦分別上升44.6%和68.3%\*。

根據預測指出，重複服用後posaconazole的影響，在AUC方面類同 (上升至3倍)，而Cmax方面則稍高數大 (上升至2.7倍)。Ketconazole的模型預測顯示，在分別施用encorafenib 450和300毫克每日一次時，encorafenib的AUC上升至約5倍/tenorafenib Cmax上升至3到4倍\*。因此，encorafenib應避免與強效CYP3A4抑制劑同時施用 (因為encorafenib暴露量上升且毒性可能上升，見第5.2節)。應避免同時使用強效或中效CYP3A4抑制劑。如果無法避免與強效或中效CYP3A4抑制劑同時施用，應降低encorafenib的劑量。強效CYP3A4抑制劑的例子包括但不限於ritonavir、itraconazole、clarithromycin、telithromycin、posaconazole和葡萄柚汁\*。中效CYP3A4抑制劑的例子包括但不限於amidarone、erythromycin、flucanazole、diltiazem、amprenavir和imatinitab\*。

**CYP3A4誘導劑**

尚未在臨床試驗中評估過encorafenib與CYP3A4誘導劑同時施用的藥物交互作用影響。不過，encorafenib暴露量很可能下降且可能導致療效減弱\*。中效或強效CYP3A4誘導劑的例子包括但不限於carbamazepine、rifampicin、phenytoin和聖約翰的輪。應考慮使用有限或較弱乎沒有CYP3A4誘導可能性的替代藥物\*。

7.2 Encorafenib對其他藥品的影響

**CYP受質藥物**

Encorafenib同時是CYP3A4的抑制劑與誘導劑。若與CYP3A4受質藥物 (例如荷爾蒙避孕藥) 併用時，可能導致毒性增加或這些藥物喪失療效。併用CYP3A4受質藥物時應謹慎。

Encorafenib是UGT1A1抑制劑。若與UGT1A1受質藥物 (如raltegravir、atorvastatin、dolutegravir) 同時使用時，可能會增加藥物暴露，因此應謹慎施用\*。

**Encorafenib對binimetinib的影響**

雖然encorafenib是相對強效的UGT1A1可逆性抑制劑，但是當binimetinib與encorafenib同時施用時，臨床上並未觀察到binimetinib暴露量的差異\*。

**糖蛋白受質藥物**

在體內，encorafenib為轉運蛋白OATP1B1、OATP1B3及/或BCRP之抑制劑\*。當encorafenib與OATP1B1、OATP1B3或BCRP受質藥物 (例如：rosuvastatin、atorvastatin、methotrexate) 併用時可導致其在體內的濃度增加 (請見第11節)。

在活體外，encorafenib有可能抑制多種轉運蛋白，屬於轉運藥物蛋白OAT1、OAT3、OCT2受質 (例如furosemide、penicillin) 或屬於肝臟轉運蛋白EBCOT1受質 (例如bosentan) 或P-gp受質 (例如posaconazole) 的藥物可能會有較高暴露量\*。

因此同時施用這些轉運蛋白受質藥物時應謹慎\*。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 安全性概況摘要

在綜合encorafenib300族群中，腦面腫瘤可見於7.4% (16/217) 的病人。多數事件都是輕度至中度。 2.3% (5/217) 的病人為第1級； 3.7% (8/217) 的病人為第2級；而1.4% (3/217) 的病人為第3級。首次腫面腫瘤事件出現前所見時間中位數為0.3個月（範圍為0.1到12.1個月）。腦面腫瘤大致上可逆，而且在0.9% (2/217) 的病人中導致治療終止。暫時停藥或調整劑量有3.7% (8/217) 的病人通報，而症狀治療（包括皮質類固醇）的使用有5.1% (11/217) 的病人通報。

CKL上升與橫紋肌溶解

過去在黑色素瘤病人中已對encorafenib併用binimetinib時，曾發生CKL上升與橫紋肌溶解（請見binimetinib仿單）。

腎功能不全

黑色素瘤

在綜合Combo 450族群中，在接受Combo 450毫克治療的病人中有6.2% (17/274) 觀察到輕度、多數為第1級且無症狀的血液中肌酸酐上升。第3或4級上升的發生率為0.7% (2/274)。腎衰竭事件（包括急性腎損傷和腎功能不全）有3.3% (9/274) 接受encorafenib和binimetinib治療的病人通報，其中第3或4級事件發生於2.2% (6/274) 的病人。腎衰竭大致上可透過暫時停藥、補充水分和其他一般性支持措施加以逆轉。

結腸直腸癌
血中肌酸酐上升有2.8% (6/216) 接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人通報。除了一起4級事件外，全部都是輕度事件。腎衰竭事件為第3或4級，而且在1.9% (4/216) 的病人中通報為急性腎損傷，在0.5% (1/216) 的病人中通報為腎衰竭。

肝功能能檢測值異常

黑色素瘤

肝功能檢測值異常在綜合Combo 450族群中的發生率列於下方：
• 轉胺酶上升：整體為15.7% (43/274)。第3-4級： 5.5% (15/274)
• GGt上升：整體為14.6% (40/274)。第3-4級： 8.4% (23/274)
在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，肝功能能檢測值異常的發生率為：
• 轉胺酶上升：整體為13.2% (34/257)。第3-4級： 5.4% (14/257)
• GGt上升：整體為14.0% (36/257)。第3-4級： 4.7% (12/257)

結腸直腸癌

在接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人中，轉胺酶上升的發生率為8.8% (19/216) 的病人，其中第3級事件發生於1.4% (3/216) 的病人。

胃腸異常

黑色素瘤

在綜合Combo 450族群中，腹瀉可見於38% (104/274) 的病人，而在3.3% (9/274) 的病人中為第3-4級。腹瀉在0.4%的病人中導致治療終止，在4.4%的病人中導致暫時停藥或調整劑量。便秘發生於24.1% (66/274) 的病人且為第1或2級。腹痛有27.4% (75/274) 的病人通報，而且在2.6% (7/274) 的病人中為第3級。噁心發生於41.6% (114/274) 的病人且2.6% (7/274) 的病人中觀察到第3或4級。嘔吐發生於28.1% (77/274) 的病人且有2.2% (6/274) 的病人通報第3或4級。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，噁心可見於27.2% (70/257) 的病人且在1.6% (4/257) 的病人中為第3級。噁心發生於15.2% (39/257) 的病人且有0.4% (1/257) 的病人通報第3級。腹瀉發生於28.4% (73/257) 的病人且有1.6% (4/257) 的病人通報第3級。

結腸直腸癌

在接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人中，腹瀉可見於38.4% (83/216) 的病人且在2.8% (6/216) 的病人中為第3級。腹瀉在0.5% (1/216) 的病人中導致治療終止，在3.7% (8/216) 的病人中導致暫時停藥或調整劑量。

腹痛有36.6% (79/216) 的病人通報，且在5.1% (11/216) 的病人中為第3級。噁心發生於28.0% (62/216) 的病人，且在0.5% (1/216) 的病人中觀察到第3級事件。嘔吐發生於27.3% (59/216) 的病人且有1.4% (3/216) 的病人通報第3級。便秘發生於18.1% (39/216) 的病人且為第1或2級。胃腸異常一般是以標準療法處理。

貧血

黑色素瘤

在綜合Combo 450族群中，貧血有19.7% (54/274) 的病人通報；4.7% (13/274) 的病人發生第3或4級事件。沒有病人因貧血而終止治療，而有1.5% (4/274) 需要暫時停藥或調整劑量。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，貧血可見於9.7% (25/257) 的病人，而第3-4級事件有2.7% (7/257) 的病人通報。

頭痛

黑色素瘤

在綜合Combo 450族群中，頭痛發生在21.5% (59/274) 的病人，包括發生於1.5% (4/274) 病人的第3級事件。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，頭痛有12.1% (31/257) 的病人通報，而且在0.4% (1/257) 的病人中為第3級。

結腸直腸癌

在接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人中，頭痛發生於20.4% (44/216) 的病人，且為第1或2級。

疲勞

黑色素瘤

在綜合Combo 450族群中，疲勞發生於43.8% (120/274) 的病人，包括發生於2.9% (8/274) 病人的第3級事件。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，疲勞可見於33.5% (86/257) 的病人，而且有1.6% (4/257) 發生第3-4級事件。

結腸直腸癌

在接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人中，疲勞有56.9% (123/216) 的病人通報，包括發生於7.9% (17/216) 病人的第3級事件。

特殊族群

老年人

黑色素瘤

在接受Combo 450治療的病人中（n = 274），194名病人（70.8%）為 <65歲、65名病人（23.7%）為65-74歲，而有15名病人（5.5%）為 >75歲。在老年病人（≥65歲）與較年輕的病人之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。發生不良事件（AE）和嚴重不良事件（SAE）的病人比例，在 <65歲與 ≥65歲的病人之間相近。在 ≥65歲病人中發生率高於 <65歲病人的最常見不良反應包括疲勞、瘙癢、GGT和血中酸性磷酸酶上升。

結腸直腸癌

在接受encorafenib 300毫克併用cetuximab治療的病人中（n=216），134名病人（62%）為 <65歲、62名病人（28.7%）為65-74歲，而20名病人（9.3%）≥75歲。在 ≥65歲病人中發生率高於 <65歲病人的最常見不良反應包括貧血、無力、食慾減退和呼吸困難。

在黑色素瘤和結腸直腸癌族群中，由於 ≥75歲病人在此一年齡層中接受治療的病人人數都非常少，因此無法評估與 <75歲病人之間的不利反應發生率差異。

疑似不良反應的通報

藥品上市後，疑似不良反應的通報有其重要性，如此能對藥品的效益/風險特性持續進行監測。專業醫療人員必須針對任何疑似不良反應進行通報。

9 過量

9.1 症狀

Encorafenib在600到800毫克每日一次的劑量下，曾在14名病人的3名身上觀察到腎功能不全（第3級肌酸酐血症）。所使用過的最高劑量是一次用藥失誤，發生於一名以600毫克每日兩次的劑量用藥一天的病人身上（總劑量為1200毫克）。該名病人通報的不良反應是第1級噁心、嘔吐和視力模糊事件；所有事件在後來都獲得緩解。

9.2 處置

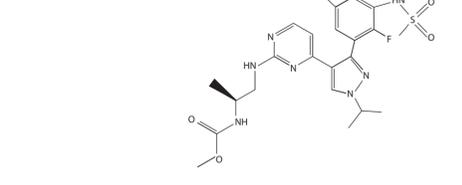
藥物過量並無特定的治療方式。

由於Encorafenib與血清蛋白質有中等程度的結合，因此血液透析很可能在Encorafenib藥物過量的治療中沒有效果。Encorafenib目前沒有已知的解毒劑。若發生藥物過量，應中斷encorafenib治療，而且必須監測腎功能及不良反應，應視需要提供症狀治療與支持性照護。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Encorafenib是一種激酶抑制劑。化學名稱是methyl N-[(2S)-1-[(4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido) phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazolo-4-yl]pyrimidin-2-yl) amino]propan-2-yl]carbamate。分子式為C22H27ClFN7O4S，分子量为540。Encorafenib的化學結構如下：



encorafenib是白色至幾乎白色粉末。於水性煤液下，encorafenib在pH值為1時微溶，在pH值為2時微溶，在pH值為3時及更高時不溶。

Encorafenib是一種強效、高選擇性、ATP競爭性小分子RAF激酶抑制劑。Encorafenib對於BRAF V600E、BRAF和CRRAF酵素的半最大抑制劑濃度（IC50）分別經測定為0.35、0.47和0.30 nM。Encorafenib的解離半衰期為>30小時，並且導致較長時間的pERK抑制作用。在表現出多種突變型BRAF（V600 E、D和K）的腫瘤細胞中，encorafenib可抑制RAF/MEK/ERK路徑。具體而言，encorafenib會抑制體外和體內RAF V600E、D/K突變型黑色素瘤細胞的生長，以及BRAF V600E突變型結腸直腸癌細胞的生長。在表現野生型BRAF的細胞中，encorafenib並不抑制其RAF/MEK/ERK訊號傳遞。

與binimetinib併用

Encorafenib與binimetinib（一種MEK抑制劑，請見binimetinib仿單第5.1節）兩者都會抑制MAPK路徑，進而帶來更強的抗腫瘤活性。

此外，encorafenib與binimetinib的併用在活體中，可預防BRAF V600E突變人類黑色素瘤異體移植瘤中抗藥性的出現。

與cetuximab併用

研究指出，BRAF突變型CRC對RAF抑制劑產生抗藥性的其中一個主要機制，是藉由BRAF繞過訊號轉導來重新活化EGFR。研究顯示將RAF抑制劑（如encorafenib）與作用於EGFR的藥物（如cetuximab）併用，在非臨床模型中可改善抗腫瘤療效。

10.2 藥效藥理特性

藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤劑、蛋白質激酶抑制劑，ATC編碼：L01EC03

10.3 臨床前安全性資料

在4週和13週大劑量毒性研究中，曾觀察到臨床徵象、體重減輕、副睪和攝護腺重量下降，微觀發現睪丸副睪小管退化、胃的上皮細胞增生和皮膚過度角質化。在經過4週的恢復期之後，觀察到這些發現具有部分可逆性。4週研究中無法檢測無可見不良反應劑量（NOAEL）。在13週研究中決定的NOAEL是人類治療暴露量的超過10倍。

在4週和13週復發毒性毒性研究中，曾在稍高於人類治療暴露量的暴露量下，觀察到獨立/零星的嘔吐和腹瀉以及眼部病狀案例。眼部病狀具有部分可逆性，並且包括中央窩中心黃斑點，外觀視細胞與視網膜細胞層以及視網膜色素上皮之間發生的視網膜脫離或剝離。此觀察結果與人類中描述為中央窩狀網膜視網膜病變或中央窩狀視網膜病變的疾病類似。

Encorafenib不具有基因毒性。

並未以encorafenib進行生殖能力研究。在13週的大鼠毒理學研究中，以6毫克/公斤/日劑量下的encorafenib治療（此劑量等級為治療劑量下人體暴露量的超過5倍）曾導致發大和副睪重量下降，合併小囊退化和精血症。在13週研究中，曾在最高劑量等級下（60毫克/公斤/日）觀察到部分可逆性。

大鼠中的胚胎-胎兒發育研究指出，encorafenib誘發胎毒性以及胎體積重較低和骨骼發育延遲。兔隻的胎胎-胎兒發育研究指出，encorafenib誘發胎毒性以及胎免疫體較低和暫時性骨骼發育變化。在一部分胎免中曾觀察到動脈弓擴張。

在一項體外3T3中性紅攪動測試中，encorafenib具有光毒性。在體內小鼠致敏試驗中，encorafenib並非致敏劑。整體來說，這些資料顯示在病人中於治療劑量下，encorafenib有引起光毒性的風險但致敏風險極低。

11 藥物動力學特性

Encorafenib的藥物動力學曾在健康受試者、實體腫瘤（包括帶有BRAF-V600E或K突變的晚期和無法切除或轉移性皮膚黑色素瘤）病人以及帶有BRAF V600E突變的轉移性結腸直腸癌晚期病人中研究。研究顯示，encorafenib的藥物動力學在給予單劑和多劑後均具有劑量線性。在每日一次的用藥後，15天內可達到穩定狀態。累積比約為0.5，可能是由於CYP3A4自體誘導所導致。AUC的劑量間變異（CV%）範圍為12.3%至68.9%之間。

吸收

口服給藥後，encorafenib會快速被吸收，Tmax中位數為1.5到2小時。在健康受試者口服給與單劑100毫克[14C] encorafenib後，至少86%的encorafenib劑量被吸收。投與單劑量100毫克encorafenib時搭配高脂、高熱量餐點後，食物會造成encorafenib的Cmax下降36%，但AUC未受影響。一項在健康受試者中進行的藥物交互作用研究指出，在會改變胃部pH值的藥物（如peprazine）存在時，encorafenib的暴露程度並未改變。

分布

在體內，encorafenib與人類血清蛋白有中等程度（86.1%）的結合。在健康受試者口服給與單劑量100毫克[14C] encorafenib後，血液/血清濃度比為平均值（標準差）為0.58（0.02），而encorafenib的表觀分布體積（Vz/F）的平均值（變異係數%）為226升（32.7%）。

生物轉化

在健康受試者口服給與單劑量100毫克[14C] encorafenib後，總代謝是encorafenib的主要清除路徑（佔回收放射劑量的大約88%）。Encorafenib的主要生物轉化反應是N-脫乙酰化（N dealkylation）。其他主要的代謝路徑涉及羧基化（hydroxylation）、胺甲酰胺基水解（carbamate hydrolysis）、間接葡萄糖糖基化（indirect glucuronidation），以及葡萄糖糖共軛物的生成（glucose conjugate formation）。

排除

在健康受試者口服給與單劑量100毫克[14C] encorafenib後，放射性物質在糞便與尿液中的排除量為相等（平均為47.2%）。在尿液中，1.8%的放射性物質是以encorafenib的形式排出。Encorafenib的表觀清除率（CL/F）平均值（變異係數%）為27.9公升/小時（9.15%）。Encorafenib終端半衰期（T1/2）的中位數（範圍）為6.32小時（3.74到8.09小時）。

藥品交互作用

未發現encorafenib與cetuximab間具有藥物交互作用的證據。

CYP酵素對encorafenib的影響

Encorafenib是由CYP3A4、CYP2C19和CYP2D6所代謝。在體內，CYP3A4被認為是在人類肝臟微粒體內對encorafenib的總氧化清除率做出貢獻的主要酵素（約占~83.3%）。其次為CYP2C19和CYP2D6（分別為~16.0%和~71%）。

Encorafenib對CYP受質的影響
體外數據指出，encorafenib是相對強效的UGT1A1、CYP2B6、CYP2C9和CYP3A4/5的竞争性抑制劑，也是具有時間依賴性的CYP3A4抑制劑。在人類初級肝細胞（human primary hepatocytes）中，encorafenib會誘導CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9和CYP3A4，將450毫克encorafenib與CYP2B6、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6的探針受質共同施用之模擬結果顯示，在第一天和第二天後都未發生具有臨床相關性的交互作用。在同時施用會發生酶诱导效应的CYP3A4和UGT1A1受質的情況下，預期會看到中等程度的交互作用。雖然binimetinib是一種UGT1A1受質，但此藥不發生酶诱导效，因此不預期會與encorafenib產生DDI。此外，當binimetinib與encorafenib同時施用時，臨床未會觀察到暴露量的差異。

轉運蛋白對encorafenib的影響

研究發現encorafenib是P-糖蛋白（P-gp）轉運蛋白的受質。抑制P-gp不太可能導致encorafenib濃度出現有臨床重要性的上升，因為encorafenib具有高的內在滲透係數。在體外環境中曾利用相關的轉運蛋白抑制劑，研究多個吸收轉運蛋白家族（OCT1、OATP1B1、OATP1B3和OATPB1）的輸入。資料顯示肝臟吸收轉運蛋白並未涉入encorafenib進入初代人類肝細胞內部的分布作用。

Encorafenib對轉運蛋白的影響

重複給與encorafenib 450 mg每日一次和binimetinib 45 mg每日兩次與單劑rosuvastatin（OATP1B1、OATP1B3和BCRP受質）可rosuvastatin Cmax增加2.7倍、AUC增加1.6倍、顯示對OATP1B1、OATP1B3及/或BCRP轉運蛋白有輕度抑制作用。在體內，encorafenib抑制了肝臟轉運蛋白OCT1，但在臨床下不太可能是一種有效的抑制劑。根據體外研究，在臨床濃度下，encorafenib有可能抑制腎臟轉運蛋白CO2C2、OAT1、OAT3。此外，encorafenib可能會在預期的臨床濃度下抑制腸道中的P-gp。

特殊族群

年齡

依據一項群體藥物動力學分析發現，年齡對於encorafenib分布體積而言是一項顯著的共變項，但沒有高變異性。有鑑於這些變化的幅度甚小且變異性高，這些變化不太可能具有臨床意義，因此對於老年病人不需要調整劑量。

性別

依據一項群體藥物動力學分析並未發現性別對於清除率或分布體積是一項顯著的模型共變項。因此，不預期encorafenib暴露量會因為性別而有重大變化。

體重

依據一項群體藥物動力學分析發現，對於清除率和分布體積而言，體重是一項顯著的模型共變項。不過，有鑑於體重中清除率變化的幅度甚小且分布體積預測值變異性高，因此體重不太可能對encorafenib的暴露量產生有臨床意義的影響。

種族

在亞洲人與非亞洲人種之間，encorafenib的藥物動力學並未具有臨床相關性的差異。現有的資料尚不足以評估在其他種族中encorafenib暴露量可能有的差異。

肝功能不全

在一項單劑的臨床試驗結果顯示，輕度肝功能不全（Child-Pugh A級）病人的encorafenib總暴露量比肝功能正常的受試者高出25%。這相對於未結合受質encorafenib的暴露量上升55%。Encorafenib的藥物動力學，尚未在中度（Child-Pugh B級）或重度（Child-Pugh C級）肝功能不全病人中進行臨床評估。由於encorafenib主要透過肝臟代謝和排除，因此根據PBPK模型建構，中度至重度肝功能不全病人的暴露量上升幅度可能於輕度肝功能不全病人。尚未能對中度或重度肝功能不全病人做出用藥方面的建議（請見第4.2節和4.4節）。

腎功能不全

Encorafenib經由腎臟排除的比例相當少。尚未進行任何正式臨床試驗以評估腎功能不全對encorafenib藥物動力學造成的影響。

Encorafenib的藥物動力學分析中，相較於腎功能正常（eGFR ≥90毫升/分鐘/1.73平方米）的受試者，在輕度（eGFR 60到90毫升/分鐘/1.73平方米）或中度（eGFR 30到59毫升/分鐘/1.73平方米）腎功能不全病人中並未觀察到encorafenib CL/F有清楚的趨勢。輕度和中度腎功能不全病人的CL/F預期值會小幅下降（≤5%），故不太可能具有臨床相關性。Encorafenib的藥物動力學尚未在重度腎功能不全病人中進行研究。

12 臨床試驗資料

臨床療效和安全性

BRAF V600E突變型無法切除或轉移性黑色素瘤
Encorafenib併用binimetinib的安全性和療效，曾在一項針對無法切除或轉移性BRAF V600E或K突變型黑色素瘤病人（利用BRAF分析法偵測）分成兩部分進行的第三期、隨機分配（1:1）、活性藥物對照、開放性標示、多中心試驗（CMEK162B2301試驗）中評估。病人經組織學方法確認患有皮膚或末端的原發性黑色素瘤，但葡萄膜或結膜黑色素瘤病人則被排除。試驗允許病人先前曾以無法切除的晚期局部或轉移性病，接受輔助療法以及一級治療法。不允許先前接受其他BRAF/MEK抑制劑的治療。

CMEK162B2301試驗第1部分

在第1部分中，此試驗的病人接受隨機分配至encorafenib 450毫克口服每日一次與binimetinib 45毫克口服每日兩次（Combo 450；n = 192）、encorafenib 300毫克口服每日一次（Enco 300；n = 194）或vemurafenib 960毫克口服每日兩次（以下稱為Vem；n = 191）的治療。治療持續進行，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。隨機分配時，係根據美國癌症聯合委員會（AJCC）期別（IIIB、IIIC、IVM1a或IVM1b，相較於IVM1c）和美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能狀態（O相較於1），以及曾為無法切除或轉移性病接受免疫療法（是相較於否）進行分層。

主要療效結果指標，是Combo 450相較於vemurafenib的無惡化存活期（PFS）（由盲性獨立審查委員會[BlRC]評估）。由試驗主持人評估的PFS（試驗主持人評估）是一項支持性分析。額外一項次要指標包括Combo 450相較於Enco 300的PFS。Combo 450與vemurafenib或Enco 300兩者擇一之間的其他次要療效比較項目包括：由BlRC由試驗主持人評估的整體存活期（OS）、整體反應率（ORR）、反應持續時間（DoR）及疾病控制率（DCR）。

病人的年齡中位數為56歲（範圍介於20-89之間）、58%為男性、90%為白種人，而有72%病人的基期ECOG體能狀態為0。多數病人患有轉移性病（95%）且屬於IVM1c期（64%）；27%病人的基期血清乳酸脫氫酶（LDH）上升，而45%病人在基期時有至少3個器官受到腫瘤侵犯。3.5%患有腦部轉移、27名病人（5%）曾接受檢查點抑制劑（抗PD1/PDL1或ipilimumab）（Combo 450組8名病人[4%]；vemurafenib組7名病人[4%]；Enco 300組12名病人[6%]，包括22名在轉移疾病情境下接受治療的病人（Combo 450組6名病人；vemurafenib組5名病人；Enco 300組11名病人）和5名在輔助情境下接受治療的病人（Combo 450組2名病人；vemurafenib組2名病人；Enco 300組1名病人）。

暴露持續時間中位數在接受Combo 450治療的病人中為11.7個月、接受Enco 300治療的病人中為7.1個月，接受vemurafenib治療的病人中為2.6個月。Combo 450的相對劑量強度（RDI）中位數在encorafenib方面為100%，在binimetinib方面99.6%；RDI中位數在Enco 300方面為96.2%，在vemurafenib方面為94.5%。

CMEK162B2301試驗的第1部分顯示，接受Combo 450治療的病人，其PFS相較於接受vemurafenib治療的病人出現有統計意義的改善。表7和圖1根據盲性獨立放射科委員會對資料進行的中央審查，歸納PFS和其他療效結果。

根據試驗主持人評估所得的療效結果，係與獨立中央評估相符。未分層次組分析顯示點估計值是比較Combo 450表現較佳，包括基期時的LDH、ECOG體能狀態及AJCC期別。

表7： CMEK162B2301試驗第1部分：無惡化存活期和經確認的整體反應結果（獨立中央審查）

|  | Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450) | Encorafenib N=194 (Enco300) | Vemurafenib N=191 (Vem) |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|
| <b>截止日期：2016年5月19日</b>   |   |                             |                         |
| <b>PFS (主要分析)</b>  |   |                             |                         |
| 事件數 (疾病惡化 [PD])  | 98 (51.0)                                     | 96 (49.5)                   | 106 (55.5)              |
| 中位數, 月 (95% CI)  | 14.9 (11.0, 18.5)                             | 9.6 (7.5, 14.8)             | 7.3 (5.6, 8.2)          |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Vem) p值 (分層對數等級) <sup>c</sup>      | 0.54 (0.41, 0.71) <0.001                      |                             |                         |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Vem) 名義p值                          |   | 0.68 (0.52, 0.90) 0.007     |                         |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Enco 300) p值 (分層對數等級) <sup>c</sup> | 0.75 (0.56, 1.00) 0.051                       |                             |                         |
| <b>經確認整體反應</b>   |   |                             |                         |
| 整體反應率 <sup>d</sup> , n (%) (95% CI)  | 121 (63.0) (55.8, 69.9)                       | 98 (50.5) (43.3, 57.8)      | 77 (40.3) (33.3, 47.6)  |
| CR <sup>e</sup> , n (%)  | 15 (7.8)                                      | 10 (5.2)                    | 11 (5.8)                |
| PR <sup>e</sup> , n (%)  | 106 (65.2)                                    | 88 (45.4)                   | 66 (34.6)               |
| SD <sup>e</sup> , n (%)  | 46 (24.0)                                     | 53 (27.3)                   | 73 (38.2)               |
| DCR <sup>e</sup> , n (%) (95% CI)  | 177 (92.2) (87.4, 95.6)                       | 163 (84.0) (78.1, 88.9)     | 156 (81.7) (75.4, 86.9) |
| <b>反應持續時間</b>  |   |                             |                         |
| 中位數, 月 (95% CI)  | 16.6 (12.2, 20.4)                             | 14.9 (11.1, NE)             | 12.3 (6.9, 16.9)        |
| <b>更新後的分析，截止日期：2017年11月7日</b>  |   |                             |                         |
| <b>PFS</b>   |   |                             |                         |
| 事件數 (疾病惡化) (%)   | 113 (58.9)                                    | 112 (57.7)                  | 118 (61.8)              |
| 中位數, 月 (95% CI)  | 14.9 (11.0, 20.2)                             | 9.6 (7.4, 14.8)             | 7.3 (5.6, 7.9)          |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Vem) 名義p值                          | 0.51 (0.39, 0.67) <0.001                      |                             |                         |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Vem) 名義p值                          |   | 0.68 (0.52, 0.88) 0.0038    |                         |
| HR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup> (相較於Enco 300) 名義p值                     | 0   |                             |                         |



Tél. : 01 55 76 99 40  
packaging@optionk.com

|                    |   |
|--------------------|---|
| Client :           | PIERRE FABRE  |
| Date de création : | 21-12-2022  |
| Demande de :       | Corinne   |
| Produit :          | BRAFTOVI - 50/75 mg   |
| Pays :             | TAIWAN (1L)   |
| Format :           | 390 x 980 mm (382 200 m <sup>2</sup> ) - a3 +   |
| Code article :     | <b>336243</b>   |
| Couleurs :         | noir - P. 186   |
| Texte :            | hiragino sans<br>size : 9 pts à 95% - interl. 11 pts<br>size tableau : 9 pts à 95% - interl. 10 pts<br>justification à gauche<br>marge tournante : 10 mm<br>colonne : 5<br>gouttière : 6 mm<br>nombres de signes (espaces compris) : 34 200 |
| Epreuves :         | v2 : 11-01-2023<br>v3 : 02-02-2023 (code + nx texte)  |
| Hors estimation :  | v4 : 07-02-2023   |
|                    | v5 :  |

Clôturé le :

Préalablement à toute livraison par la société OPTION K à son client de maquettes en version fichiers natifs : fichiers PDF haute définition ou tout autre type de fichier utile : la société OPTION K émet un BAT (Bon à tirer) que le client s'engage à signer. La validation du BAT par le client décharge en conséquence OPTION K de toute responsabilité.  
S'agissant ensuite de toute impression définitive des maquettes qui auront été livrées par la société OPTION K à son client : ledit client s'engage à signer un bon à tirer émanant de l'imprimeur qu'il aura choisi. En l'absence de BAT/imprimeur signé par le client ou en cas de validation dudit BAT/imprimeur par lui : aucune responsabilité de la société OPTION K ne pourra être mise à charge.

VALIDATION CLIENT

QRVI Manager/ Ting LIU

*Ting Liu* 10-Feb-2023