

# 日沛樂<sup>®</sup>膜衣錠 240 毫克

**Zelboraf<sup>®</sup>** Film-coated tablets 240mg

Vemurafenib

## 1 適應症

Zelboraf 可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤。

## 2 用法用量

### 2.1 建議劑量

Vemurafenib 的建議劑量為 960 mg (4 顆 240 mg 錠劑)，1 天 2 次。第 1 劑應在早上服用，第 2 劑應在晚上服用，彼此間隔約 12 小時。Vemurafenib 可與食物併服或空腹服用，但應避免持續在空腹狀態下服用本品之一日劑量。

Vemurafenib 錠劑應搭配 1 杯開水整顆吞服。Vemurafenib 錠劑不應咀嚼或咬碎。

### 治療療程

建議病人持續接受 vemurafenib 治療，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

### 漏服劑量

如果漏服劑量，可以在距離下一劑至少 4 小時前補服，以便維持 1 天 2 次的療程。但是 2 劑不應同時服用。

### 2.2 劑量調整

處理有症狀的藥物不良反應或 QTc 延長等問題時可能需要減少劑量、中斷治療或停止 vemurafenib 的治療(表 1)。針對皮膚性鱗狀上皮細胞癌(cuSCC)等不良反應，不建議調整或中斷劑量[見警語與注意事項之新的原發性惡性腫瘤 (5.1)及不良反應之臨床試驗經驗 (6.1)]。不建議將劑量調降至低於 480 mg，1 天 2 次。

表 1 劑量調整須知

等級(CTC-AE)*	建議的 vemurafenib 劑量調整幅度
第 1 級或第 2 級(可耐受)	將 vemurafenib 的劑量維持在 960 mg，1 天 2 次。
第 2 級(不可耐受)或第 3 級	
第 1 次出現	中斷治療直到恢復至第 0-1 級為止。重新以 720 mg 的劑量繼續服藥，1 天 2 次。
第 2 次出現	中斷治療直到恢復至第 0-1 級為止。重新以 480 mg 的劑量繼續服藥，1 天 2 次。
第 3 次出現	永遠停用
第 4 級	
第 1 次出現	永遠停止或中斷 vemurafenib 治療，直到恢復至第 0~1 級為止。重新以 480 mg 的劑量繼續服藥，1 天 2 次。
第 2 次出現	永遠停用

\*根據不良事件常用術語標準(CTC-AE)第 4.0 版分級的臨床不良反應事件強度。

## 3 劑型劑量

膜衣錠：240 mg

## 4 禁忌

Zelboraf 禁用於會對 vemurafenib 過敏或對其中任何一項賦形劑過敏的病人[見警語與注意事項(5)]。

## 5 警語與注意事項

### 5.1 新的原發性惡性腫瘤

#### 皮膚惡性腫瘤

在無法切除或轉移性黑色素瘤病人中，接受vemurafenib治療的病人發生皮膚鱗狀上皮細胞癌(cuSCC)與角化棘皮瘤的比率高於對照組。接受vemurafenib治療的病人發生cuSCC與角化棘皮瘤的機率为24%，而接受dacarbazine治療的病人為<1%[見不良反應之臨床試驗經驗(6.1)]。CuSCC通常會在治療早期出現，在出現cuSCC的病人中，其出現的時間中位數範圍為7.1至8.1週。在接受vemurafenib治療時出現cuSCC的病人中，約33%會再出現至少1次，而且彼此間隔的時間中位數為6週。在vemurafenib臨床試驗中，可能與cuSCC相關的風險因子包括年齡(≥65歲)、之前罹患過皮膚癌與長期日照。臨床試驗中，cuSCC的案例都是以切除進行處理，且病人在不需要調整劑量下皆能繼續接受治療。

#### 新的原發性惡性黑色素瘤

試驗1中，接受vemurafenib治療的病人有2.1% (7/336)，而dacarbazine治療組則無病人發生新的原發性惡性黑色素瘤。這些病例都是以切除方式處理，且在沒有調整劑量下繼續接受治療。在開始治療前及治療期間每2個月進行皮膚評估，有懷疑的皮膚病灶以切除方式處理及以皮膚病理評估。停用vemurafenib之後，考慮監測是否出現皮膚病灶持續6個月。

#### 非皮膚性鱗狀上皮細胞癌

接受vemurafenib治療的病人曾經通報過頭及頸部的非皮膚性鱗狀上皮細胞癌的病例 [見不良反應之臨床試驗經驗(6.1)]。

應密集地監測接受vemurafenib治療的病人是否有出現新的非皮膚性鱗狀上皮細胞癌之徵兆或症狀。

#### 其他惡性腫瘤

基於作用機轉，vemurafenib可能會經由突變或其他機轉而促進與RAS活化相關的惡性腫瘤發生 [見不良反應之上市後經驗(6.2)]。密集地監測接受vemurafenib治療的病人是否有出現其他惡性腫瘤之徵兆或症狀。

### 5.2 BRAF 野生型黑色素瘤的腫瘤促進

在體外試驗已顯示BRAF野生型細胞暴露於BRAF抑制劑時，反而會活化MAP激酶的訊息傳遞及增加細胞增生。在開始使用vemurafenib治療前，需確認腫瘤檢體有BRAF V600E突變的證據。[見適應症(1)及用法用量(2)]。

### 5.3 過敏反應

曾通報過與vemurafenib (包括重新開始治療後)相關的嚴重過敏反應(含全身性過敏反應) [見禁忌(4)及不良反應之臨床試驗經驗(6.1)]。重度過敏反應包括全身皮疹與紅斑或低血壓。針對出現重度過敏反應的病人，應永遠停用vemurafenib治療。

### 5.4 皮膚反應

在試驗1中接受vemurafenib治療的病人曾通報過重度皮膚反應，包括一個史蒂文-強生症候群案例與一個毒性表皮溶解症的案例。曾有通報過與vemurafenib有關的藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)的案例 [見不良反應之上市後經驗(6.2)]。針對出現重度皮膚反應的病人，應永遠停用vemurafenib治療。

### 5.5 放射線毒性的增強

於vemurafenib治療前、中或後接受放射治療的病人中，曾通報過有放射回憶皮膚反應及放射增敏反應[見藥物交互作用(7)及不良反應之上市後經驗(6.2)]。多數案例本質上都是皮膚方面的問題，不過曾發生某些涉及內臟器官的致死結果。

同時併用或接著vemurafenib治療給予放射線治療時應特別注意。

### 5.6 QT 延長

曾在一項針對之前接受過治療的BRAF<sup>V600E</sup>突變陽性轉移性黑色素瘤病人所做的無對照組、開放性第2期QT次研究中觀察到與暴露量相關的QT延長[見臨床藥理學之QT延長(12.3)]。QT延長可能導致心室性心律不整，包括尖端扭轉型室性心動過速(Torsade de Pointes)的風險增加。不建議以vemurafenib治療

有無法矯正的電解值異常、QT 間隔過長症候群或在服用已知會延長 QT 間隔藥品的病人。

應在接受 vemurafenib 治療前與劑量調整後監測心電圖(ECG)與電解值，含鉀、鎂與鈣。應在開始治療後 15 天進行 ECG 檢查，然後在治療最初 3 個月按月檢查一次，之後每 3 個月檢查一次或視臨床情況增加檢查頻率。不建議使用 vemurafenib 治療 QTc > 500 ms、或有 QT 間期過長症候群、或是正在服用已知會使 QT 間隔延長藥物的病人。如果 QTc 在治療期間高於 500 ms (不良事件常用術語標準[CTC-AE] ≥ 第 3 級)，應暫停 vemurafenib 治療、修正電解值異常的情況，並控制 QT 延長的心臟風險因子(例如：鬱血性心衰竭、心博過緩性心律不整)。一旦 QTc 降至低於 500 ms，即可以較低劑量重新開始治療[見用法用量之劑量調整(2.2)]。如果在修正相關的風險因子後，QTc 值 > 500 ms 且比治療前的數值增加 > 60 ms，則建議永遠停止 vemurafenib 治療。

## 5.7 肝損傷

肝損傷，包括重度肝損傷曾被通報過[見不良反應之上市後經驗(6.2)及不良反應之實驗檢驗值異常]。Vemurafenib (表 3)曾出現過肝臟檢驗值異常的情況[見不良反應之實驗檢驗值異常(6.1.1)]。在開始治療前應測量肝臟酵素(轉胺酶與鹼性磷酸水解酶)與膽紅素，並在治療期間每個月或在臨床有需要時進行監測。發現檢驗值異常時，應調降劑量、中斷治療或停止治療[見用法用量之劑量調整(2.2)]。

與 Ipilimumab 合併使用

在第一期臨床試驗中，併用 ipilimumab(3mg/kg)及 vemurafenib (960 mg 一天二次或 720mg 一天二次)的病人，曾有發生無症狀的第三級轉胺酶及膽紅素增加。基於這些資料，不建議併用 ipilimumab 及 vemurafenib。

## 5.8 光敏感反應

臨床試驗中接受 vemurafenib 治療的病人，曾通報過輕度至重度光敏感反應[見不良反應之臨床試驗經驗(6.1)]。應建議所有病人在服用 vemurafenib 期間避免日曬。服用藥物期間，應建議病人外出時穿著防曬衣物，在戶外時並塗抹 UVA/UVB 防曬係數大(SPF ≥ 30)的防曬乳與護唇膏，以免曬傷。

若出現無法耐受的 2 級(壓痛紅斑佔體表面積 10 ~ 30%) (含)以上光敏感反應，則建議調整劑量[見用法用量之劑量調整(2.2)]。

## 5.9 杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contracture)及足底筋膜纖維瘤病(plantar fascial fibromatosis)

接受 vemurafenib 治療的病人曾有通報發生杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contracture)及足底筋膜纖維瘤病(plantar fascial fibromatosis)的案例。大多數案例為輕度至中度；然而，亦曾有嚴重、殘疾的杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contracture)案例被通報[見不良反應之上市後經驗(6.2)]。

事件發生時應以降低劑量、中斷治療或永久停藥來處置[見用法用量之劑量調整(2.2)]。

## 5.10 眼睛反應

嚴重眼睛反應包括葡萄膜炎曾被通報過。應例行監測病人的眼睛反應 [見不良反應之臨床試驗經驗(6.1)]。

## 5.11 實驗室檢測

### 肝功能檢測

使用 vemurafenib 可能發生肝臟檢驗值異常(轉胺酶、鹼性磷酸水解酶與膽紅素升高)。[見警語與注意事項之肝損傷(5.7)]

在開始治療前應測量肝臟酵素，並在治療期間每個月或在臨床有需要時進行監測。有關建議的劑量調整，請參閱用法用量之劑量調整(2.2)及表一。

### 實驗室檢驗值異常

#### 肌酸酐

肌酸酐升高曾被通報，多數案例為輕度(> 1-1.5 倍正常值上限)到中度(> 1.5 - 3 倍正常值上限)，且在大部分的情況下具可逆性[見不良反應之實驗室檢驗值異常(6.2)]。

在開始治療前應測量血清肌酸酐，並於治療期間依臨床需要定期監測。有關建議的劑量調整，請參閱用法用量之劑量調整(2.2)及表 1。

## 5.12 胚胎胎兒毒性

根據 vemurafenib 的作用機轉，若使用於孕婦，可能會傷害胎兒。目前尚未針對孕婦執行過適當、充分對照的試驗。如果在懷孕期間使用本藥物或病人在服用本藥物期間懷孕，應告知病人藥物可能對胎兒造成的危害[見特殊族群的使用之懷孕(8.1)]。

## 5.13 判斷BRAF突變狀態

服用 vemurafenib 前，病人必須經確證後的檢驗方式確認罹患 BRAF V600 突變陽性腫瘤。在第 2 期與第 3 期臨床試驗中，符合資格的病人是使用即時聚合酶鏈反應試驗 (cobas 4800 BRAF V600 突變檢驗) 確定罹患此類腫瘤。這種檢驗方式已獲歐洲 CE 標記，是用來評估從福馬林固定的石蠟包埋(FFPE)腫瘤組織抽取出來的 DNA 之 BRAF 突變狀態。其設計能夠以高度敏感性偵測主要的 BRAF V600E 突變(從取自 FFPE 的 DNA 野生型序列背景下可偵測到 5% V600E 的序列)。非臨床與臨床試驗的回溯式序列分析顯示，這種檢驗方式也能以較低的敏感度偵測較不常見的 BRAF V600D 突變與 V600K 突變。從非臨床與臨床試驗得來，cobas 檢驗呈突變陽性且另外進行序列分析的檢體(n = 920)中，不管是 Sanger 或 454 定序法都沒有發現野生型的檢體。

## 6 不良反應

針對下列不良反應，在仿單其他章節有更詳細的探討：

- 新的原發性惡性腫瘤[見警語與注意事項(5.1)]
- 過敏反應[見警語與注意事項(5.3)]
- 皮膚反應[見警語與注意事項(5.4)]
- QT 延長[見警語與注意事項(5.6)]
- 肝損傷[見警語與注意事項(5.7)]
- 光敏感反應[見警語與注意事項(5.8)]
- 眼睛反應[見警語與注意事項(5.9)]

### 6.1 臨床試驗經驗

#### 安全性資料摘要

就 vemurafenib 之臨床發展計畫整體而言，估計共有 6300 名病人接受了 vemurafenib 治療。

無法切除或轉移性黑色素瘤病人：

藥物不良反應(ADR)來自於兩個臨床試驗的結果，其中一項為第 III 期試驗(NO25026)，該試驗是以未曾接受治療且 BRAF V600 為突變陽性，無法切除或轉移性之黑色素瘤病人(N = 675)為對象；另一項則是以至少接受過一次全身性治療失敗且 BRAF V600 為突變陽性，有轉移性之黑色素瘤病人(N = 132)為對象所進行的第 II 期試驗(NP22657)。

在第 III 期的開放性試驗(NO25026)中，病人隨機接受 vemurafenib (口服起始劑量為 960 mg，每日兩次)或活性對照藥物(dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> 靜脈注射，每 3 週 1 次)治療。Vemurafenib 治療時間的中位數為 6.6 個月，dacarbazine 則為 0.8 個月。第 II 期試驗 (NP22657) 為一開放性、無對照組、單一組別的研究，病人接受 vemurafenib 960 mg，每日 2 次的治療，治療時間之中位數為 5.7 個月。

最常通報的任何等級不良反應(任一試驗中佔 ≥ 30%)包括關節痛、疲倦、皮疹、光敏感反應、禿髮、噁心、腹瀉、頭痛、搔癢、嘔吐、皮膚乳頭狀瘤(skin papilloma)與表皮角化病(hyperkeratosis)。最常見(發生率 ≥ 5%)的第 3 級藥物不良反應為 cuSCC、角化棘皮瘤(keratoacanthoma)、皮疹、關節痛與  $\gamma$  麩胺醯轉移酶(GGT)濃度上升。2 項試驗中，第 4 級不良反應的發生率均為 ≤ 4%。

在 NO25026 中導致永遠停用試驗藥物的不良反應發生率為 7%，而在 NP22657 中導致永遠停用試驗藥物

的不良反應發生率為 3%。

下列表 2 歸納了在無法切除或轉移性黑色素瘤病人發生之藥物不良反應，並依 MedDRA 系統器官分類列表。每個藥物不良反應所對應的頻率類別係基於下列分類：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、極罕見 (< 1/10,000)。

表 2 無法切除或轉移性黑色素瘤病人發生之藥物不良反應摘要表\*

藥物不良反應	未曾接受治療的 病人		之前至少 接受過 1 次全身 療法 但失敗的病人		頻率類別
	n= 336		n= 132		
	所有 等級 (%)	第 3 級 (%)	所有 等級 (%)	第 3 級 (%)	
<b>皮膚及皮下組織異常 (Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>					
皮疹(Rash)	43	9	55	8	極常見
光敏感反應(Photosensitivity reaction)	40	4	54	4	極常見
禿髮(Alopecia)	48	<1	40	-	極常見
搔癢(Pruritus)	26	1	33	2	極常見
表皮角化病(Hyperkeratosis)	29	2	31	-	極常見
斑丘疹(Rash maculo-papular)	10	3	21	6	極常見
日光性角化症(Actinic keratosis)	13	-	20	-	極常見
皮膚乾燥(Dry skin)	24	-	21	-	極常見
紅斑(Erythema)	18	-	11	-	極常見
肢端紅腫症(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	10	<1	11	2	極常見
毛囊角化症(Keratosis pilaris)	10	<1	10	-	極常見
丘疹(Rash papular)	5	<1	2	-	常見
脂膜炎(Panniculitis)	<1	-	2	-	常見
結節性紅斑(Erythema nodosum)	2	<1	3	-	常見
史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)	<1	<1	-	-	不常見
毒性表皮溶解症(Toxic epidermal necrolysis)	<1	<1	-	-	不常見
<b>肌肉骨骼及結締組織異常(Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>					
關節痛(Arthralgia)	56	6	70	9	極常見
肌痛(Myalgia)	15	1	27	2	極常見
四肢疼痛(Pain in extremity)	23	<1	11	-	極常見
肌肉骨骼疼痛(Musculoskeletal pain)	13	<1	12	-	極常見
背痛(Back pain)	16	<1	13	<1	極常見
關節炎(Arthritis)	4	<1	11	2	極常見

杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contracture)	<1	<1	<1	-	不常見
<b>全身性異常及注射部位之反應(General disorders and administration site conditions)</b>					
疲倦(Fatigue)	47	3	60	4	極常見
周邊水腫(Edema peripheral)	15	<1	27	-	極常見
發燒(Pyrexia)	22	<1	20	2	極常見
虛弱(Asthenia)	15	<1	2	-	極常見
<b>胃腸道異常(Gastrointestinal disorders)</b>					
噁心(Nausea)	39	2	45	3	極常見
腹瀉(Diarrhea)	37	2	32	<1	極常見
嘔吐(Vomiting)	22	2	33	2	極常見
便秘(Constipation)	16	<1	18	-	極常見
<b>神經系統異常(Nervous system disorders)</b>					
頭痛(Headache)	34	2	31	<1	極常見
味覺異常(Dysgeusia)	16	-	11	-	極常見
周邊神經病變(Neuropathy peripheral)	4	-	11	<1	極常見
頭暈(Dizziness)	12	<1	10	-	極常見
第七神經癱瘓(VIIth nerve paralysis)	<1	-	3	<1	常見
<b>良性、惡性與不明腫瘤(包括囊腫與息肉)( Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps))</b>					
皮膚乳頭狀瘤(Skin papilloma)	29	<1	33	-	極常見
皮膚鱗狀細胞癌 <sup>#</sup> (Squamous cell carcinoma of skin <sup>#</sup> )	20	20	26	26	極常見
角化棘皮瘤(Keratoacanthoma)	11	11	5	5	極常見
脂漏性角化症(Seborrheic keratosis)	14	<1	15	-	極常見
基底細胞癌(Basal cell carcinoma)	3	3	8	8	常見
<b>心臟異常(Cardiac disorders)</b>					
心電圖 QT 間期延長( Electrocardiogram QT interval prolonged)	4	-	3	-	常見
<b>眼部異常(Eye disorders)</b>					
視網膜血管阻塞(Retinal vein occlusion)	-	-	<1	<1	不常見
葡萄膜炎(Uveitis)	3	<1	5	-	常見
虹膜睫狀體炎(Iridocyclitis)	<1	-	2	-	常見
<b>肝膽異常(Hepatobiliary disorders)</b>					
γ 麩胺醯轉移酶濃度上升 <sup>§§</sup> (GGT increased <sup>§§</sup> )	7	4	17	7	極常見
<b>代謝及營養異常(Metabolism and nutrition disorders)</b>					
食慾降低(Decreased appetite)	23	1	23	-	極常見
體重減輕(Weight decreased)	10	1	11	<1	極常見
<b>呼吸、胸廓及縱隔異常(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)</b>					
咳嗽(Cough)	15	-	17	-	極常見
<b>血管異常(Vascular disorders)</b>					
血管炎(Vasculitis)	1	<1	2	-	常見
<b>受傷、中毒與程序性併發症( Injury, poisoning and procedural complications)</b>					
曬傷(Sunburn)	17	<1	17	-	極常見
<b>感染及侵襲(Infections and Infestations)</b>					
毛囊炎(Folliculitis)	8	<1	11	<1	極常見

\* 藥物不良反應，以 MedDRA 進行通報，以 NCI-CTC-AE (美國國家癌症研究院[NCI]不良事件通用術語標準) 4.0 版分級評估毒性。

# 所有的皮膚性鱗狀上皮細胞癌病例皆被試驗醫師根據指示以第 3 級進行通報，且不需要調整或中斷劑量。

§§ 無法切除或轉移性黑色素瘤病人被通報有第 4 級 γ 麩胺醯轉移酶濃度上升(未曾接受治療的病人為<1%；之前至少接受

過 1 次全身療法但失敗的病人為 4%)

### 6.1.1 實驗檢驗值異常

下表為第三期臨床試驗(NO25026)無法切除或轉移性黑色素瘤病人中肝臟實驗室檢驗值異常的總結，以從基期進展到第 3 或 4 級的病人比例來表示。

表 3 自基期以來進展到第 3 或 4 級的肝臟酵素檢驗值異常\*

參數	自基期以來進展到第 3 或 4 級	
	無法切除或轉移性黑色素瘤病人 (NO25026 試驗)	
	%	
GGT (γ 麩胺醯轉移酶)	11.5	
AST (天門冬胺酸轉胺酶)	0.9	
ALT (丙胺酸轉胺酶)*	2.8	
鹼性磷酸水解酶*	2.9	
膽紅素*	1.9	

\* 以丙胺酸轉胺酶、鹼性磷酸水解酶與膽紅素而言，沒有病人進展到第 4 級。

表 4 自基期以來肌酸酐的變化

肌酸酐自基期的變化彙整如下表。

	無法切除或轉移性黑色素瘤病人 (NO25026 試驗)	
	%	
	自基期的變化(所有等級) ≥ 1 級	27.9
自基期到第 3 級以上的變化 ≥ 1 級	1.2	
• 到第 3 級	0.3	
• 到第 4 級	0.9	

### 6.2 上市後經驗

下列(表 5)之藥物不良反應是源自 vemurafenib 之上市後經驗，並以自發性通報及文獻案例為基礎。藥物不良反應係依 MedDRA 系統器官分類列表，每個藥物不良反應所對應的頻率類別預估係基於下列分類：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、極罕見 (< 1/10,000)。

表 5 上市後經驗的藥物不良反應

系統器官分類	Zelboraf (%)	頻率
肝膽系統的異常 肝損傷 <sup>1</sup>	<1	不常見
血液和淋巴系統的異常 嗜中性白血球減少症	<1	不常見
良性、惡性和未明示性質的腫瘤 (包含囊腫和息肉)		
慢性骨髓單核細胞性白血病 (CMML) <sup>1,2</sup>	N/A	頻率未知
胰腺癌 <sup>1,3</sup>	N/A	頻率未知
皮膚和皮下組織產生異常 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症 狀(DRESS) <sup>1</sup>	N/A	頻率未知

損傷、中毒及醫療過程中的併發症 放射性損傷 <sup>1,4</sup>	N/A	頻率未知
胃腸消化系統的異常 胰臟炎	<1	不常見
腎臟與泌尿疾病 急性腎損傷	N/A	頻率未知
肌肉骨骼及結締組織異常 杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contracture) 足底筋膜纖維瘤病(plantar fascial fibromatosis)	N/A N/A	頻率未知 頻率未知

<sup>1</sup> 見警語與注意事項(5)

<sup>2</sup> 原先已患有 n-ras 突變慢性骨髓單核細胞性白血病之惡化。

<sup>3</sup> 原先已患有 k-ras 突變胰腺癌之惡化。

<sup>4</sup> 包括放射線回憶現象、放射性皮膚損傷、放射性肺炎、放射性食道炎、放射性直腸炎、放射性肝炎、放射性膀胱炎和放射性壞死。

## 源自上市後經驗之特定不良反應的敘述

### 急性腎損傷

Zelboraf 曾被通報類別廣泛的腎臟藥物不良反應案例，包括自輕/中度肌酸酐升高至急性間質性腎炎和急性腎小管壞死，部分在脫水事件的情況下觀察到。在大部分的情況下，肌酸酐升高似乎具可逆性[見警語與注意事項 (5)]。

### 實驗室檢驗值異常

肝臟實驗室檢驗值異常，包括丙胺酸轉胺酶(ALT)大於等於正常值上限五倍、鹼性磷酸水解酶(ALP)大於等於正常值上限兩倍及 ALT 大於等於正常值上限三倍同時膽紅素大於正常值上限兩倍曾被通報於上市後經驗[見警語與注意事項 (5)]。

肌酸酐檢驗值異常曾於上市後被通報[見警語與注意事項 (5)]。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 Vemurafenib 對於藥物代謝酵素產生的影響

針對轉移性黑色素瘤病人所做的一項體內藥物交互作用試驗結果顯示 vemurafenib 是中效的 CYP1A2 抑制劑與 CYP3A4 誘導劑。

不建議 vemurafenib 與經由 CYP1A2 及 CYP3A4 代謝且療效範圍狹窄的藥物併用。如果無法避免併用，應嚴密監測毒性，因 vemurafenib 可能會增加 CYP1A2 受質藥物的血漿暴露量及降低 CYP3A4 受質藥物的血漿暴露量。如果臨床顯示必要時，可考慮調降併用的 CYP1A2 受質藥物的劑量。

在臨床試驗中，併用 vemurafenib 會使 caffeine (CYP1A2 受質)的 AUC 增加 2.6 倍，同時會使 midazolam (CYP3A4 受質)的 AUC 降低接近 39%。

在另一項臨床試驗中，vemurafenib 使得單劑量 2 mg 之 tizanidine (CYP1A2 受質)的 AUC<sub>last</sub> 和 AUC<sub>inf</sub> 分別增加約 4.2 和 4.7 倍。

Dextromethorphan (CYP2D6 受質)與其代謝物 dextrophan 之 AUC 增加接近幾乎 47%，代表 dextromethorphan 的動力學效應可能不受 CYP2D6 抑制作用調節。

併用 vemurafenib 曾導致 S-warfarin (CYP2C9 受質) 的 AUC 增加 18% [見臨床藥理學之藥物動力學(12.2)]。Vemurafenib 與 warfarin 併用時，請小心並考慮另外監測 INR(國際標準化比值)。

在體外試驗，vemurafenib 會抑制 CYP2C8。此現象於體內之關聯尚為未知，但不能排除與 CYP2C8 受質併用時有與臨床影響相關的風險。在併用療效範圍狹窄的 CYP2C8 受質時應小心謹慎，因為 vemurafenib 可能增加它們的濃度。

## 7.2 抑制或誘導 CYP3A4 的藥物

Vemurafenib 是 CYP3A4 的受質。因此，併用強效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑可能會改變 vemurafenib 的濃度。給予 vemurafenib 單劑量 960 毫克後併用 rifampin(強效的 CYP3A4 誘導劑)會使得 vemurafenib 的血漿暴露量(AUC)顯著降低約 40% [見藥物動力學之代謝(12.2)]。避免 vemurafenib 與強效的 CYP3A4 抑制劑(例如：ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、nefazodone、saquinavir、telithromycin、ritonavir、indinavir、nelfinavir、voriconazole)或強效的誘導劑(例如：phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital)合併使用，並儘可能以替代藥物取代上述為強效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑之藥物。

## 7.3 放射性治療

有關放射線治療毒性的增強曾通報於接受 vemurafenib 治療的病人中[見警語與注意事項之放射線治療毒性的增強(5.5)]及不良反應之上市後經驗(6.2)]，其中大多數病人接受的放射線治療大於或等於每天 2 Gy(低分割放射治療)。

## 7.4 Ipilimumab

合併使用 ipilimumab 與 vemurafenib 的大多數病人會發生轉胺酶(transaminases)及膽紅素升高[見警語與注意事項(5)]。

## 7.5 Vemurafenib 與藥物運輸蛋白系統之交互作用

體外試驗顯示，vemurafenib 同時是排出轉運體(efflux transporter)P-糖蛋白(P-gp)及乳癌抗藥蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的受質與抑制劑。

一項以 P-糖蛋白(P-gp)受質藥物(Digoxin)之藥物交互作用臨床試驗 GO28394 顯示，同時併用多重口服 vemurafenib(每天 2 次 960 毫克)劑量會增加 digoxin 單一口服劑量的暴露量，digoxin AUC<sub>last</sub> 及 C<sub>max</sub> 會分別增加大約 1.8 及 1.5 倍。當處方 vemurafenib 併用 P-糖蛋白受質藥物時應特別注意。如臨床顯示必要時，可以考慮降低併用 P-糖蛋白受質藥物的劑量。

Vemurafenib 對於 BCRP 受質藥物的影響，及 BCRP 誘導劑及抑制劑對於 vemurafenib 暴露量的影響皆為未知。

體外試驗顯示，vemurafenib 是 bile salt export pump 的抑制劑。此發現與體內之關聯尚未知。

## 8 特殊族群的使用

### 8.1 具生育能力的男性和女性

#### 生育力

並未進行臨床前生育力研究[見非臨床毒性之生育力損害(13.1)]。在大鼠與狗的重複劑量毒理學試驗中，並未發現在男性及女性生殖器官有組織病理學方面的變化[見非臨床毒性之生殖毒性(13.1)]。

#### 避孕

應建議具有生育能力的女性與男性在接受 vemurafenib 治療期間以及停用 vemurafenib 後至少 6 個月採取相關的避孕措施。

### 8.2 懷孕

懷孕用藥分級 D。

除非對母體的利益大於對胎兒的風險，否則孕婦不應使用 vemurafenib。目前尚未針對孕婦進行研究，但已有報告 vemurafenib 會經由胎盤傳送至胎兒。根據 vemurafenib 的作用機轉，若使用於孕婦，可能會傷害胎兒。暴露 vemurafenib 後，在動物體內達到的濃度並不足以充分說明其在孕婦的潛在毒性。[見非臨床毒性之生殖毒性(13.1)]。

#### 分娩與生產

尚未建立於分娩與生產時安全使用 vemurafenib 的資料。

### 8.3 哺乳

目前並不清楚 vemurafenib 是否會分泌到人類乳汁中。因為很多藥物都會分泌到人類乳汁中，且因為 vemurafenib 可能對哺乳中的嬰兒造成嚴重不良反應，所以必須考量到藥物對於母體的重要性，然後決定是否停止哺乳或停用藥物。

### 8.4 小兒使用

尚未建立本藥物使用於年齡未滿 18 歲病人時的安全性與療效。本藥物未被核准使用於年齡未滿 18 歲病人[見藥物動力學之特殊族群的藥物動力學(12.2)]。

### 8.5 老年人使用

在試驗 1 中，336 位罹患無法切除或轉移性黑色素瘤的病人中有 94 位(28%)接受 vemurafenib 治療年齡≥65 歲。年老的病人(≥65 歲)比較可能會出現某些不良反應，包括 cuSCC、噁心、食慾不振、周邊水腫、角化棘皮瘤與心房顫動。Vemurafenib 在整體存活期、無惡化存活期與最佳整體反應率的方面，老年人與較年輕病人類似。

### 8.6 性別

女性病人比男性病人更常通報的第 3 級不良事件包括皮疹、關節痛、光敏感反應與肌酸酐上升。男性病人比女性病人更常通報的第 3 級不良事件包括角化棘皮瘤、鹼性磷酸水解酶與總膽紅素上升[見藥物動力學之特殊族群的藥物動力學(12.2)]。

### 8.7 肝功能不全

無需針對先前已有的輕度與中度肝功能不全的病人調整起始劑量。在針對來自轉移性黑色素瘤病人臨床試驗所獲得的資料進行群體藥物動力學分析後發現，先前已有的輕度與中度肝功能不全並未影響 vemurafenib 的擬似廓清率。從臨床試驗中僅獲得 3 位先前已有重度肝功能不全病人的臨床與藥物動力學資料。因為資料非常有限，所以無法判斷是否可能需要調整起始劑量。尚未確立 vemurafenib 於先前已有重度肝功能不全的病人之合適劑量[見藥物動力學之特殊族群的藥物動力學(12.2)]。

### 8.8 腎功能不全

無需針對先前已有輕度與中度腎功能不全的病人調整起始劑量。在針對來自轉移性黑色素瘤病人臨床試驗所獲得的資料進行群體藥物動力學分析後發現，先前已有的輕度與中度腎功能不全並未影響 vemurafenib 的擬似廓清率。從臨床試驗中，獲得了 1 位先前已有重度腎功能不全的病人的臨床與藥物動力學資料。因為資料非常有限，所以無法判斷是否可能需要調整起始劑量。尚未確立 vemurafenib 於先前已有重度腎功能不全的病人之合適劑量[見藥物動力學之特殊族群的藥物動力學(12.2)]。

## 9 藥物濫用與依賴性

尚未針對 vemurafenib 是否可能導致依賴性執行過試驗。但是，從可得的資料中並無證據顯示，vemurafenib 治療會導致依賴性。

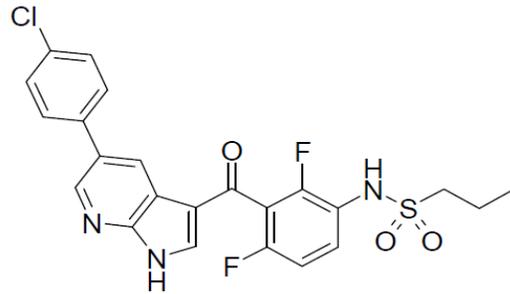
## 10 過量

過量使用 vemurafenib 時並無特定的解藥。出現不良反應的病人應該接受相關的症狀治療。如懷疑用藥過量，即應暫停使用 vemurafenib 並提供支持性照護。

## 11 說明

Zelboraf (vemurafenib) 是一種激酶抑制劑，以 240 mg 錠劑供口服使用。Vemurafenib 的化學名稱是

propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide。分子式為 C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S，分子量 489.9。Vemurafenib 的化學結構如下：



Vemurafenib 是白色至灰白色晶體。幾乎不溶於水。

Zelboraf 錠劑供口服使用。每顆錠劑含 240 mg 的 vemurafenib。

Zelboraf 的非活性成份包括：**錠劑核心**：醋酸琥珀羥丙甲纖維素(hypromellose acetate succinate)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、膠體二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、與羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)。**膜衣**：粉白色：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇 3350、滑石粉，與氧化鐵紅。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Vemurafenib 是 BRAF 絲胺酸-蘇胺酸激酶(serine-threonine kinase) 之抑制劑。BRAF 基因突變會造成 BRAF 蛋白質持續性活化，使其在缺乏相關生長因子的情況下仍可引起細胞增生。

臨床前資料的生物化學分析顯示 vemurafenib 可以強力抑制帶有活化密碼子 600 突變的 BRAF 激酶(見下表)。

表 6 Vemurafenib 對於不同 BRAF 激酶的激酶抑制活性

Vemurafenib 對於不同 BRAF 激酶的激酶抑制活性	在 V600 突變陽性黑色素瘤的預期頻率 <sup>(f)</sup>	半數抑制濃度 (IC <sub>50</sub> , nM)
BRAFV600E	87.3%	10
BRAFV600K	7.9%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	<0.2%	7
BRAFV600G	<0.1%	8
BRAFV600M	<0.1%	7
BRAFV600A	<0.1%	14
BRAFWT	不適用	39

<sup>(f)</sup>從公開的 COSMIC 資料庫第 71 次發表資訊(2014 年 11 月)，包含 16403 筆註明有 BRAF 密碼子 600 突變的黑色素瘤所估計而來。

在可取得且表現 BRAF V600 突變黑色素瘤細胞株中，利用 ERK 磷酸化現象及細胞抗增生分析方法確認 vemurafenib 之抑制效果。細胞的抗增生分析中，對於 V600 突變細胞株(V600E、V600R、V600D 及 V600K)的半數抑制濃度(IC<sub>50</sub>)範圍為 0.016 至 1.131 μM，而對於 BRAF 野生型細胞株的 IC<sub>50</sub> 分別是 12.06 及 14.32 μM。

### 12.2 藥物動力學

曾針對 BRAF 突變陽性的轉移性黑色素瘤病人連續 15 天投予 960 mg，1 天 2 次的劑量，彼此間隔大約 12 小時，15 天後判斷 vemurafenib 的藥動學。針對收集 458 位病人的資料執行了群體藥物動力學分析。

在穩定狀態下，vemurafenib 在 240 mg 與 960 mg 劑量範圍內呈現了線性藥動學。

### 吸收

Vemurafenib 的吸收在投予單一劑量 960 毫克(4 顆 240 mg 錠劑)後， $T_{max}$  中位數大約為 4 小時。Vemurafenib 在重複給予每日 2 次 960 毫克後，呈現顯著地蓄積且病人間有高變異性。

在第二期試驗顯示 vemurafenib 服藥 4 小時後的平均血漿濃度從第一天的  $3.6 \mu\text{g/mL}$  增加至第 15 天的  $49 \mu\text{g/mL}$  (範圍 5.4 至  $118 \mu\text{g/mL}$ )。

食物(高脂飲食)會增加單劑 960 mg vemurafenib 的相對生體可用率。飯後與空腹狀態下的  $C_{max}$  與 AUC 的幾何平均比值分別為 2.5 與 4.6 至 5.1 倍。飯後服用單劑 vemurafenib， $T_{max}$  中位數從 4 小時增加為 7.5 小時。樞紐試驗的療效及安全性資料都是從空腹或飯後服用 vemurafenib 的病人收集而來。

在穩定狀態下(80%的病人在第 15 天達到穩定)，如同平均比值為 1.13 呈現，vemurafenib 平均血漿曝露量是穩定的(早晨服藥前及服藥後 2-4 小時)。穩定狀態下的血漿曝露量在病人之間同樣存在顯著的差異性，且與劑量降低無關。

轉移性黑色素瘤病人的 vemurafenib 口服吸收速率常數估計約為  $0.19 \text{ hr}^{-1}$  (病人之間的變異性為 101%)。

### 分佈

Vemurafenib 對於人類白蛋白與  $\alpha 1$  酸性糖蛋白血漿蛋白質(alpha-1 acid glycoprotein plasma protein)具有高度結和力(> 99%)。Vemurafenib 在轉移性黑色素瘤病人之群體擬似分佈體積預估為 106 L (病人與病人之間有 66%的個體間變異)。

### 代謝

口服  $^{14}\text{C}$ -vemurafenib 960 mg 後，分析 48 小時內血漿檢體中所含的 vemurafenib 與其代謝物。平均值資料顯示，vemurafenib 與其代謝物分別佔了血漿中成份的 95%與 5%。

儘管在體外試驗中，vemurafenib 的主要代謝酶為 CYP3A4，人體內也可發現其結合型代謝物(葡萄糖醛酸化及醣化作用)。然而，血漿中的主要成分(95%)為其原型藥物。雖然代謝並不會使血漿中出現有意義的代謝物含量，但仍不能排除代謝作用對藥物排除的重要性。給予 vemurafenib 單劑量 960 毫克後併用 rifampin(強效的 CYP3A4 誘導劑)會使得 vemurafenib 的血漿暴露量(AUC)顯著降低約 40%，顯示 CYP3A4 途徑可能是 vemurafenib 的重要排除途徑。

### 排除

口服  $^{14}\text{C}$ -vemurafenib 960 mg 後，大約 94%的具放射標記的劑量會進入糞便，大約 1%會進入尿液。Vemurafenib 在轉移性黑色素瘤病人之群體擬似廓清率預估為 31 L/day (病人與病人之間有 32%的個體間變異)。Vemurafenib 的排除半衰期中位數估計為 57 小時(第 5 與第 95 百分位之範圍為 30 至 120 小時)。

### 特殊族群的藥物動力學

**肝功能不全：**Vemurafenib 的藥物動力學特性已於參與臨床試驗之轉移性黑色素瘤病人進行調查，臨床試驗中納入肝功能正常( $n = 158$ ，總膽紅素  $\leq$  ULN)及先前已有輕度( $n = 58$ ，總膽紅素 1.0 - 1.5 倍 ULN)、中度( $n = 27$ ，總膽紅素 1.5 - 3 倍 ULN)或重度( $n = 3$ ，總膽紅素 > 3 倍 ULN) 肝功能不全的病人。病人接受口服 960 mg，1 天 2 次的 vemurafenib 治療。以先前已有輕度或中度肝功能不全的病人而言，其 vemurafenib 擬似廓清率與肝功能正常的病人類似。重度肝功能不全的病人之合適劑量無法確定，因為目前可得的臨床與藥動學資料只來自 3 位病人[見特殊族群的使用之肝功能不全(8.6)]。

**腎功能不全：**Vemurafenib 的藥物動力學特性已於參與臨床試驗之轉移性黑色素瘤病人進行調查，臨床試驗中納入腎功能正常( $\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$ )及先前已有輕度( $n = 94$ ， $\text{CLcr} > 60 - 89 \text{ mL/min}$ )、中度( $n = 11$ ， $\text{CLcr} 30 - 59 \text{ mL/min}$ )或重度( $n = 1$ ， $\text{CLcr} < 29 \text{ mL/min}$ )腎功能不全病人。病人接受口服 960 mg，1 天 2 次的 vemurafenib 治療。以先前已有輕度或中度腎功能不全的病人而言，其 vemurafenib 擬似廓清率與腎功能正常的病人類似。重度腎功能不全的病人之合適劑量無法確定，因為目前可得的臨床與藥動學資料只

來自 1 位病人[見特殊族群的使用之腎功能不全(8.7)]。

年齡：根據群體藥物動力學分析，年齡對於 vemurafenib 藥動學並無臨床重要的影響。

體重與性別：根據群體藥物動力學分析，體重或性別對於 vemurafenib 藥動學並無臨床重要的影響。

種族：所獲得的資料不足以評估種族是否會導致 vemurafenib 在藥動學方面存在可能的差異。

小兒族群：自 6 位年齡介於 15 至 17 歲，IIIC 或 IV 期 BRAF V600 突變陽性的青少年黑色素瘤病人所收集之有限藥物動力學資料顯示，青少年和成人之 vemurafenib 藥物動力學特性一般是相似的。然而，由於資料有限而無法做出結論[見特殊族群的使用之小兒使用(8.3)]。

藥物交互作用：體外試驗顯示，vemurafenib 為 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 與 3A4/5 的抑制劑。

在針對癌症病人所做的一項體內表現型雞尾酒藥物交互作用試驗中，在給予 vemurafenib (960 mg，1 天 2 次的劑量投藥 15 天後)之前或同時給予一劑 CYP 雞尾酒探針受質(針對 CYP1A2、2D6、3A4、2C19 與 2C9)，併用 vemurafenib 使咖啡因(CYP1A2 受質)的 AUC 增加為 2.6 倍，dextromethorphan (CYP2D6 受質)的  $C_{max}$  與 AUC 分別增加 36%與 47%，但是 midazolam (CYP3A4 受質)的  $C_{max}$  與 AUC 分別減少 35%與 39%。併用 vemurafenib 使 S-warfarin (CYP2C9 受質)的 AUC 增加 18%。併用 vemurafenib 並未改變 omeprazole (CYP2C19 受質)的全身暴露量[見藥物交互作用之 Vemurafenib 對於藥物代謝酵素產生的影響(7.1)]。

體外試驗顯示，vemurafenib 是排出轉運體(efflux transporter)P 糖蛋白(P-gp)及 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)的受質與抑制劑。

針對人類肝臟微粒體所做的體外試驗顯示 vemurafenib 為 CYP3A4 受質。尚未以體內試驗評估強效 CYP3A4 抑制劑或強效 CYP3A4 誘導劑對 vemurafenib 濃度的影響[見藥物交互作用之抑制或誘導 CYP3A4 的藥物(7.2)]。

### 12.3 QT 延長

曾在一項多中心、開放性、單組試驗中，針對 132 位 BRAF V600E 突變陽性之轉移性黑色素瘤病人評估 vemurafenib 960 mg，1 天 2 次的劑量對於 QTc 間隔的影響。該試驗中並未偵測到自基期以來平均 QTc 間隔有任何重大變化(亦即： $>20$  ms)。QTc 間隔延長與 vemurafenib 的濃度有關。在治療的第 1 個月，於第 15 天投藥後 2 小時觀測到自基期以來最大的平均變化 12.8 ms (雙邊 90%信賴區間的上限為 14.9 ms)。在治療的最初 6 個月中，曾在投藥前，觀察到自基期以來最大的平均變化 15.1 ms (雙邊 90%信賴區間的上限為 17.7 ms)。

### 12.4 免疫原性

不適用。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 致癌性、基因毒性、生育力損害、生殖毒性

#### 致癌性

尚未針對 vemurafenib 的致癌可能性執行過正式的試驗。臨床試驗中 vemurafenib 增加了病人出現 cuSCC 的機率。

#### 基因毒性

不管是在體外試驗[細菌突變(AMES 試驗)，人類淋巴球染色體變異]或是體內大鼠骨髓微核試驗中，vemurafenib 均並未造成基因受損。

#### 生育力損害

並未進行臨床前生育力研究。在大鼠與狗的重複劑量毒理學試驗中，並未發現在生殖器官有組織病理學

的變化。

生殖毒性

Vemurafenib 使用於大鼠胚胎/胎兒時(劑量最高 250 mg/kg/day—根據 AUC 換算，大約是人類臨床暴露量的 1.7 倍)或兔子胚胎/胎兒時(劑量最高 450 mg/kg/day—根據 AUC 換算，大約是人類臨床暴露量的 0.7 倍)並未發現導致畸胎的證據。

胎兒藥物濃度為母體濃度的 3~5%，表示 vemurafenib 可能會從母體傳送至發育中的胎兒。

並未針對動物執行過特定的 vemurafenib 試驗，評估其對於生育力的影響。但是，在大鼠投予劑量至 450 mg/kg/day 時(根據 AUC 換算，大約分別為男性與女性人體臨床暴露量的 0.6 與 1.6 倍)，以及狗投予劑量至 450 mg/kg/day (根據 AUC 換算，大約分別為男性與女性之人體臨床暴露量的 0.4 倍)的重複劑量毒理學試驗中，並未在生殖器官有任何組織病理學方面的發現。

### 13.2 動物毒理學及/或藥理學

與接受 vemurafenib 治療的病人 cuSCC 發生率增加的趨勢一樣，植入人類 cuSCC 細胞的小鼠接受 vemurafenib 治療後，也導致植入腫瘤出現與劑量相關的加速生長。

## 14 臨床/療效研究

Vemurafenib 的療效已經在一個第 III 期 (675 名病人) 及兩個第 II 期 (278 名病人) 臨床試驗中進行評估。所有的病人在納入試驗前，其腫瘤檢體都必需使用 **cobas® 4800 BRAF V600 mutation test** 以確定 BRAF V600 突變的存在。

### 無法切除或轉移性之黑色素瘤

#### 未曾接受過治療的病人

一項開放性、多中心、全球性、隨機的 III 期試驗，支持給予先前未曾接受過治療之 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或已轉移的黑色素瘤病人使用 vemurafenib 治療。病人隨機接受 vemurafenib (960 mg 每日兩次) 或 dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> 每三週一次) 之治療。

隨機接受 vemurafenib (337 名) 或 dacarbazine (338 名) 治療的病人共 675 名。隨機分組的分層依據為疾病分期、乳酸去氫酶 (LDH)、美國東岸癌症臨床研究合作組織之日常體能表現狀態 (ECOG performance status) 及地理區域。兩治療組之間的基期特徵彼此類似。大部分病人為男性 (56%) 和白人 (99%)；年齡中位數為 54 歲 (24% ≥ 65 歲)；所有病人的 ECOG 體能表現狀態均為 0 或 1 且大多數病人都罹患轉移性疾病 (95%)。本試驗的共同主要療效指標為整體存活期 (OS) 及疾病無惡化存活期 (PFS)。

在預定的期中分析時(數據截止日期為 2010 年 12 月 30 日)，整體存活期 (OS) ( $p < 0.0001$ ) 及疾病無惡化存活期 (PFS) ( $p < 0.0001$ ) 這兩項共同的主要療效指標都具有統計上顯著且臨床上也有意義的改善 (未分層的對數等級檢定)。在 3 個月更新的時間點(數據截止日期為 2011 年 3 月 31 日)，總共有 200 名病人死亡 (78 名在 vemurafenib 組，122 名在 dacarbazine 組)。在 vemurafenib 組中，其整體存活期之追蹤時間的中位數為 6.2 個月(範圍是 0.4 至 13.9 個月)，在 dacarbazine 組則為 4.5 個月(範圍是小於 0.1 至 11.7 個月)。

Vemurafenib 組相對於 dacarbazine 組有較長的整體存活期，風險比為 0.44 (95% 信賴區間: [0.33, 0.59])，這代表了 vemurafenib 組的死亡風險較 dacarbazine 組低了 56%。Kaplan-Meier (K-M) 方法預估的 6 個月存活率在 vemurafenib 組為 83% (95% 信賴區間: [79%, 87%])，dacarbazine 組為 63% (95% 信賴區間: [57%, 69%])。在分析的時間點上，這兩組經由 K-M 方法預估而得的整體存活期中位數於 vemurafenib 尚未達到 (95% 信賴區間: 9.6, 未達到)，於 dacarbazine 組為 7.9 個月 (95% 信賴區間: 7.3, 9.6)。

依據數據與安全監督委員會 (Data Safety Monitoring Board; DSMB) 的建議，這些結果發表於 2011 年 1 月且試驗修改為同意 dacarbazine 組的病人交叉服用 vemurafenib。之後所進行的事後存活分析如表 6 所述。

有一項關於整體存活期之更新的事後分析，是在最後一位病人被隨機分配之後 24 個月執行(數據截止日期為 2012 年 12 月 20 日)。在執行分析之際，有 478 位病人已經死亡 (在 vemurafenib 組有 242 位，而於 dacarbazine 組則有 236 位)。在 vemurafenib 組的追蹤時間中位數為 13.4 個月(範圍是 0.4 至 33.3 個月)，在

dacarbazine 組為 9.2 個月(範圍是 0 至 32.5 個月)。經 K-M 方法預估的整體存活期中位數於 vemurafenib 組為 13.6 個月(95%信賴區間: [12.0, 15.3])，於 dacarbazine 組為 9.7 個月(95%信賴區間:[7.9, 12.8])，風險比為 0.78(95%信賴區間: [0.64, 0.94])。

根據試驗主持人的評估， vemurafenib 組相對於 dacarbazine 組有較長的疾病無惡化存活期，其疾病惡化或死亡的風險比為 0.26 (95%信賴區間: [0.20, 0.33])，也就是說 vemurafenib 組的疾病惡化或死亡風險較 dacarbazine 組低了 74%。在 vemurafenib 組之疾病無惡化存活期中位數為 5.32 個月(95%信賴區間: [4.86, 6.57])，而 dacarbazine 組則為 1.61 個月(95%信賴區間:[1.58, 1.74])。根據試驗主持人的評估，即確認性最佳整體反應率〔完全反應率 (CR)+部分反應率 (PR)〕。在 vemurafenib 組 (48.4%，95%信賴區間: [41.6%, 55.2%]) 明顯優於 dacarbazine 組 (5.5%，95%信賴區間: [2.8%, 9.3%]) (p<0.0001)。

一項更新的事後分析(數據截止日期為 2012 年 2 月 1 日)顯示 vemurafenib 組相對於 dacarbazine 組有較長的疾病無惡化存活期，風險比為 0.38(95%信賴區間: [0.32, 0.46])。

從整體存活期 (OS)、疾病無惡化存活期 (PFS) 及確認性最佳整體反應率的改善情況來看， vemurafenib 組不論於哪一個次組別 (年齡、性別、基準點的乳酸去氫酶值、ECOG 日常體能狀態，及轉移性疾病的階段) 及地理位置，廣泛都具有較好的療效。

療效結果歸納整理於下表、圖 1(更新的整體存活期)及圖 2(疾病無惡化存活期)。

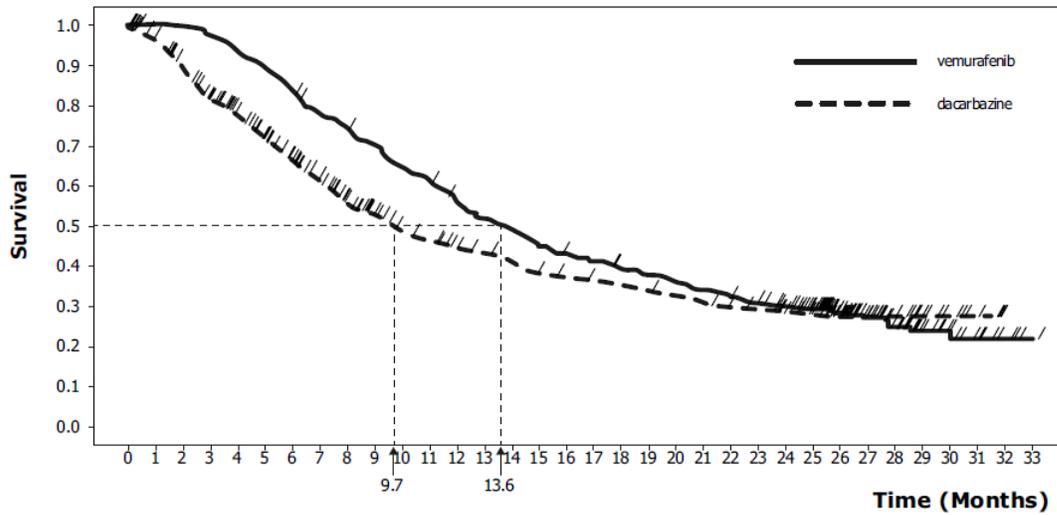
**表 7: 先前未曾接受治療的 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤病人在數據截止日期之整體存活期分析 (dacarbazine 組為 338 人， vemurafenib 組為 337 人)**

截止日期	治療組	死亡人數(%)	風險比(HR) (95%信賴區間)	交叉病人人數 (%)
2010年12月30日	dacarbazine	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (not applicable)
	vemurafenib	43 (13)		
2011年03月31日	dacarbazine	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) (g)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
2011年10月03日	dacarbazine	175 (52)	0.62 (0.49, 0.77) (g)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
2012年02月01日	dacarbazine	200 (59)	0.70 (0.57, 0.87) (g)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
2012年12月20日	dacarbazine	236 (70)	0.78 (0.64, 0.94) (g)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

(g) 交叉時之設限結果(Censored results at time of cross-over)

交叉時之非設限結果(Non-censored results at time of cross-over): 2011 年 03 月 31 日: HR (95% CI) = 0.47 (0.35, 0.62); 2011 年 10 月 03 日: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84); 2012 年 02 月 01 日: HR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.93); 2012 年 12 月 20 日: HR (95% CI) = 0.79 (0.66, 0.95)

圖 1 更新之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線-未曾接受過治療的病人(數據截止日期為 2012 年 12 月 20 日)



n at risk	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
dacarbazine	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1
vemurafenib																																		

表 8 對於未曾接受過治療且 BRAF V600 突變為陽性的黑色素瘤病人，給予 vemurafenib 治療之療效

	vemurafenib (337名)	Dacarbazine (338名)	p-值 <sup>d</sup>
整體存活期*(截止日期為2011年3月31日) 風險比 (95%信賴區間) <sup>a</sup>	0.44 (0.33, 0.59)		<0.0001
整體存活期之中位數(月) (95%信賴區間) <sup>b</sup>	未達到 (9.6, 未達到)	7.9 (7.3, 9.6)	
6個月存活率 (95%信賴區間)	83% (79%, 87%)	63% (57%, 69%)	
更新的整體存活期(截止日期為2012年12月20日) 風險比 (95%信賴區間)	0.78 (0.64, 0.94)		
整體存活期之中位數(月) (95%信賴區間) <sup>b,c</sup>	13.6 (12.0, 15.3)	9.7 (7.9, 12.8)	
數據截止日期為2010年12月30日			
疾病無惡化存活期 風險比 (95%信賴區間) <sup>a</sup>	0.26 (0.20, 0.33)		<0.0001
疾病無惡化存活期之中位數(月) (95%信賴區間) <sup>b</sup>	5.32 (4.86, 6.57)	1.61 (1.58, 1.74)	-
數據截止日期為2012年2月1日			
疾病無惡化存活期 風險比 (95%信賴區間)	0.38 (0.32, 0.46)		<0.0001
疾病無惡化存活期之中位數(月) (95%信賴區間)	6.87 (6.14, 6.97)	1.64 (1.58, 2.07)	-

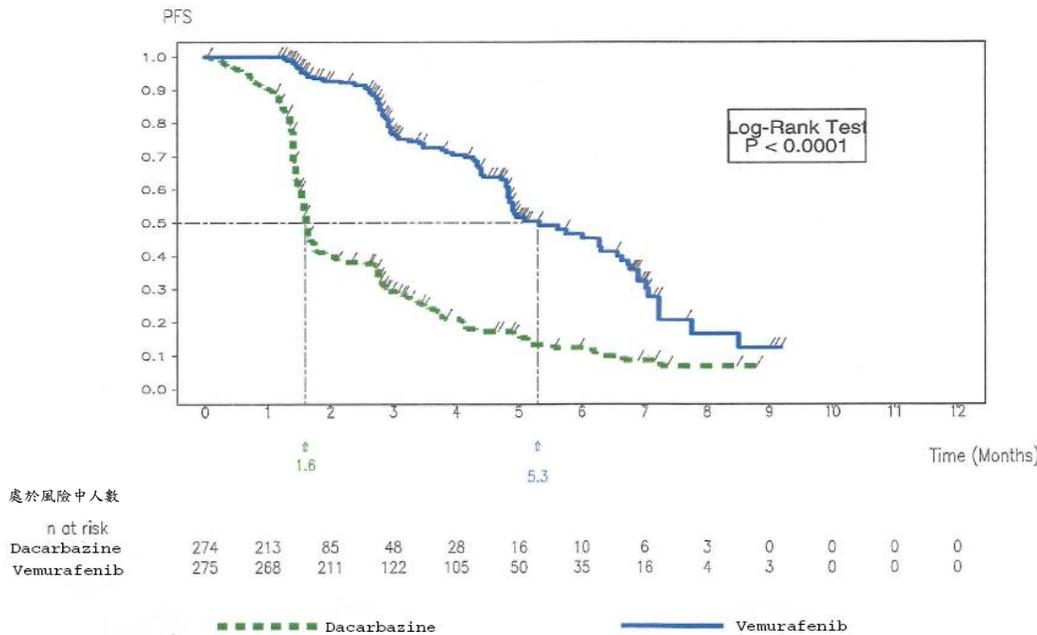
<sup>a</sup> 使用 Cox 模型估計的風險比；風險比<1 表示 vemurafenib 的療效較佳

<sup>b</sup> Kaplan-Meier 預估值

c 更新的結果(在最後一位病人被隨機分配之後 24 個月)

d 未分層的對數等級檢定

圖 2 疾病無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線 — 未曾接受過治療的病人



### 先前接受全身性治療至少失敗一次的病人

在一項單一組別、多中心、多國參與的第 II 期試驗中，共收納了 132 名先前至少接受過一次全身性治療的轉移性黑色素瘤病人。這群病人的年齡中位數為 52 歲，年齡超過 65 歲者占了 19%。大多數病人為男性 (61%)、白種人 (99%)，疾病狀態在 M1c 階段 (61%)。其中 49% 病人先前接受過全身性治療的次數  $\geq 2$  次。追蹤觀察時間的中位數為 6.87 個月 (範圍介於 0.6 至 11.3 個月)。

經由獨立審查委員會 (IRC) 評估，即確認性最佳整體反應率 [完全反應 (CR) + 部分反應 (PR)] 為 52% (95% 信賴區間: [43%, 61%])。其達到反應時間的中位數為 1.4 個月，出現反應的病人有 75% 發生於治療 1.6 個月前。根據獨立審查委員會 (IRC) 評估的反應持續時間中位數為 6.5 個月 (95% 信賴區間: [5.6, 未達到])。依據實體腫瘤治療反應評價標準第 1.1 版 (RECIST 1.1)，有 30% 病人達到疾病穩定狀態。整體存活期的中位數為 15.9 個月 (95% 信賴區間: [11.2, 19.3])，6 個月存活率為 0.77 (95% 信賴區間: [0.69, 0.84])，1 年存活率為 0.58 (95% CI: 0.48, 0.66)。疾病無惡化存活期的中位數為 6.1 個月 (95% 信賴區間: [5.5, 6.9])，6 個月疾病無惡化存活率為 52% (95% 信賴區間: [43%, 61%])。

### 腦轉移的病人

針對組織學確認具有轉移性 BRAF V600 突變黑色素瘤合併有腦轉移的成人病人，進行了一項 vemurafenib 的開放性、單組、多中心、第二期試驗 (N=146)。這項試驗包括兩個同時進行納入的組別：

- 先前未經治療的病人 (第 1 組: N=90)：未接受過腦轉移治療的病人；先前曾接受轉移性黑色素瘤全身性治療的病人可允許納入。
- 先前接受過治療的病人 (第 2 組: N=56)：先前曾接受腦轉移治療並於治療後惡化的病人。以立體定位放射治療 (SRT) 或手術治療的病人，該治療完成後必須產生新的 RECIST 可評估腦部病灶。病人年齡的中位數為 54 歲 (範圍為 26 至 83 歲)，兩組別相近。大多數病人為男性 (61.6%)，兩組別內的分佈相近。根據報告，總共有 135 名病人 (92.5%) 為白種人，由於當地法規的規定，有 11 名病人 (7.5%) 的種族不明。兩組的基期腦部目標病灶數中位數均為 2 (範圍為 1 至 5)。

本試驗的主要目標，為針對先前未治療過腦轉移的腦部轉移性黑色素瘤病人以最佳整體反應率 (BORR) 評估 vemurafenib 的療效，評估方式依據獨立審查委員會 (IRC) 採用實體腫瘤反應評估標準第 1.1 版 (RECIST 1.1 版) 進行。

次要目標包括針對黑色素瘤轉移至腦部過的病人，採用先前已接受治療者的腦部 BORR、反應持續期間 (DOR)、無惡化存活期(PFS)與整體存活期(OS)評估 vemurafenib 的療效。

**表 9 Vemurafenib 對腦轉移病人的療效**

	第 1 組 未曾接受治療	第 2 組 先前曾接受治療	總計
腦部 BORR <sup>a</sup> (n)	90	56	146
有反應者(n[%]) (95% CI) <sup>b</sup>	16 (17.8%) (10.5–27.3)	10 (17.9%) (8.9–30.4)	26 (17.8%) (12.0–25.0)
腦部 DOR <sup>c</sup> (n)	16	10	26
中位數(月) (95% CI) <sup>d</sup>	4.6 (2.9, 6.2)	6.6 (2.8, 10.7)	5.0 (3.7, 6.6)
PFS - 整體(n)	90	56	146
中位數(月) <sup>e</sup> (95% CI) <sup>d</sup>	3.7 (3.6, 3.7)	3.7 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 3.7)
PFS – 僅腦部(n)	90	56	146
中位數(月) <sup>e</sup> (95% CI) <sup>d</sup>	3.7 (3.6, 4.0)	4.0 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 4.2)
OS	90	56	146
中位數(月) (95% CI) <sup>d</sup>	8.9 (6.1, 11.5)	9.6 (6.4, 13.9)	9.6 (6.9, 11.5)

<sup>a</sup> 最佳整體反應率由獨立審查委員會評估，有反應者的數量 - n (%)

<sup>b</sup> 雙尾 95% Clopper-Pearson 信賴區間(CI)

<sup>c</sup> 反應持續期間由獨立審查委員會評估

<sup>d</sup> Kaplan-Meier 估計值

<sup>e</sup> 經由試驗主持人評估

## 15 儲存

儲存於原包裝內，溫度不得超過 30°C，避免潮濕。

### 15.1 使用、處理及丟棄之注意事項

不可使用超過包裝上有效期限的藥品。

未使用/過期藥品之處理

藥物排放至環境的量應降至最低。藥品不可經由廢水處理，亦應避免以家庭廢棄物處理。如所在地有"回收系統"，應透過該系統進行回收。

## 16 包裝

240 毫克膜衣錠

衛署藥輸字第 026043 號

16-1000 顆鋁

箔盒裝

本藥須由醫師處方使用

將藥品置於孩童無法取得之處

2017 年 4 月

CDS 9.0\_10.17-ZEL-3B01

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

製造廠名：Roche S.p.A.

製造廠址：Via Morelli 2, 20090 Segrate (MILANO), Italy.

委託包裝廠(貼標及置入仿單):

廠名：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市民生東路3段134號9樓

電話：(02)27153111