

# 达拉非尼 (Tafinlar, Dabrafenib) FDA 官方说明书

## 1 适应证和用途

TAFINLAR®是适用于有不能切除或转移黑色素瘤。通过 FDA-批准的测试检验有 BRAF V600E 突变患者的治疗。

使用限制：TAFINLAR 不适用有野生型 BRAF 黑色素瘤患者的治疗[见警告和注意事项(5.2)]。

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 患者选择

开始用 TAFINLAR 治疗前确证肿瘤标本内存在 BRAF V600E 突变[见警告和注意事项(5.2)]。在 <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> 可得到对 FDA 批准的为检测在黑色素瘤中 BRAF V600 突变测试信息。

### 2.2 推荐给药

TAFINLAR 的推荐剂量是 150 mg 口服每天 2 次，约 12 小时间隔，直至疾病进展或发生不能接受的毒性。在进餐前至少 1 小时或后至少 2 小时服用[见临床药理学(12.3)]。

丢失剂量可在下一次剂量前 6 小时服用。不要打开，压碎，或破坏 TAFINLAR 胶囊。

### 2.3 剂量修饰

对新原发性皮肤恶性肿瘤：无剂量修饰建议。

表1.对TAFINLAR推荐的剂量修饰

靶器官	不良反应 <sup>a</sup>	剂量修饰
发热性 药物反 应	●发热101.3°F至104°F	不用TAFINLAR直至不良反应解决。然后在相同剂量或减低剂量水平恢复TAFINLAR(见表2)。
	●发热高于104°F	或
	●发热合并寒战，低血压，脱水，或肾衰	●永远终止TAFINLAR或 ●不用TAFINLAR直至不良反应解决。然后在相同剂量或减低剂量水平恢复TAFINLAR(见表2)
其他	●不能耐受的2级不良反应 ●任何3级不良反应	●不用TAFINLAR直至不良反应解决至1级或更低。然后在减低剂量恢复TAFINLAR(见表2)。
	●任何4级的首次发生不良反应	或 ●永远终止TAFINLAR 或
	●复发性4级不良反应 ●用TAFINLAR 50 mg每天2次不能耐受的2级或任何3或4级不良反应	●不用TAFINLAR直至不良反应解决至1级或更低。 ●永远终止TAFINLAR.

<sup>a</sup> 对不良事件常用名词标准(CTCAE)版本4.0.

**表2：推荐的TAFINLAR剂量减低**

剂量减低	剂量和方案
第一次剂量减低	100 mg口服每天2次
第二次剂量减低	75 mg口服每天2次
第三次剂量减低	50 mg口服每天2次
如不能耐受50 mg每天2次	终止TAFINLAR

### 3 剂型和规格

50 mg 胶囊：深红色胶囊印有‘GS TEW’和‘50 mg’。

75 mg 胶囊：深粉红色胶囊印有‘GS LHF’和‘75 mg’。

### 4 禁忌证

无。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 新原发性皮肤恶性病

TAFINLAR 导致皮肤鳞状细胞癌，角化棘皮瘤，和黑色素瘤的发生率增加。在试验 1 中，用 TAFINLAR 治疗患者皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤(cuSCC)发生 7% (14/187)和用达卡巴嗪 [dacarbazine]治疗患者没有。跨越 TAFINLAR 的临床试验(n = 586)，角化棘皮瘤的发生率为 11%。首次角化棘皮瘤中位时间是 9 周(范围：1 至 53 周)。那些发生角化棘皮瘤患者中，随继续用 TAFINLAR 约 33%发生 1 或更多角化棘皮瘤。首次角化棘皮瘤和第二次角化棘皮瘤诊断间中位时间为 6 周。在试验 1 中，对接受 TAFINLAR 患者新原发性黑色素瘤的发生率为 2%(3/187) 而没有化疗-治疗患者被诊断有新原发性恶性黑色素瘤。开始 TAFINLAR 前，每 2 个月当用治疗，和直至 TAFINLAR 终止后 6 个月进行皮肤学评价。

#### 5.2 在 BRAF 野生型黑色素瘤中促肿瘤

体外实验已证实 BRAF 野生型细胞暴露于 BRAF 抑制剂似是而非的激活 MAP-激酶信号和增加细胞增殖。TAFINLAR 开始前 BRAF V600E 突变状态的确证证据[见适应证和用途(1)和剂量和给药方法(2.1)]。

#### 5.3 严重发热性药物反应

在 试验 1 中，用 TAFINLAR 治疗患者 3.7%(7/187)有严重发热性药物反应，被定义为发热或伴随低血压，寒颤或寒战，脱水，或肾衰在缺乏瓶外可鉴 定的原因任何严重程度的发热的严重病例(如，感染)而用达卡巴嗪治疗患者没有。用 TAFINLAR 治疗患者发热的发生率(严重和非-严重)为 28%和用达 卡巴嗪治疗患者为 10%。用 TAFINLAR 治疗患者中，至发热开始发作中位时间任何严重程度)为 11 天(范围：1 至 202 天)和发热中位时间是 3 天(范 围 1 至 129 天)。对发热 101.3 F 或更高或对任何严重发热性药物反应不用 TAFINLAR 和评价感染特征和症状。

对不良反应推荐剂量修饰参考表 1[见剂量和给药方法(2.3)]。当恢复 TAFINLAR 时可能需要用退热药。

## 5.4 高血糖

在 试验 1 中用 TAFINLAR 可能发生高血糖,需要增加剂量,或开始胰岛素或口服降血糖药治疗。有糖尿病史患者当服用 TAFINLAR 时 5/12 需要更强降 血糖治疗。用 TAFINLAR 治疗患者根据实验室值 3 级高血糖发生率为 6%(12/187), 与之比较达卡巴嗪-治疗患者没有。

在有预先存在糖尿病或高血糖患者中用 TAFINLAR 治疗期间当临床上适宜监视血清糖水平。忠告患者报告严重高血糖症状例如过度口渴或容量增加或尿频。

## 5.5 葡萄膜炎和虹膜炎

跨越临床试验用 TAFINLAR 治疗患者 1%(6/586)发生葡萄膜炎(包括虹膜炎)。在临床试验中应用对症治疗包括甾体和眼科散瞳滴剂。监视患者葡萄膜炎视力特征和症状(如, 视力变化, 畏光, 和眼痛)。

## 5.6 葡萄糖-6 磷酸脱氢酶缺乏

TAFINLAR, 其中含磺酰胺[sulfonamide]部分, 在有葡萄糖-6 磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏患者中有溶血性贫血潜在风险。严密观察有 G6PD 缺乏患者溶血性贫血的征象。

## 5.7 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制, 当给予妊娠妇女时 TAFINLAR 可能致胎儿危害。在大鼠中在剂量大于推荐临床剂量时人暴露量 3 倍时 Dabrafenib 是致畸胎和胚胎毒性。如妊娠期间使用此药或如患者服用此药时成为妊娠, 应忠告患者对胎儿的潜在危害[见在特殊人群中使用(8.1)]。

忠告有生殖潜能女性患者治疗期间和治疗后 4 周使用一种高效非激素方法避孕因为 TAFINLAR 可能使激素避孕药无效。忠告患者当服用 TAFINLAR 时如成为妊娠或如怀疑妊娠联系其卫生保健提供者[见药物相互作用(7.2), 在特殊人群中使用(8.6)]。

# 6 不良反应

在使用说明书另外节中更详细探讨下列不良反应:

- 新原发性皮肤恶性病[见警告和注意事项(5.1)]
- 在 BRAF 野生型黑色素瘤中促肿瘤[见警告和注意事项(5.2)]
- 严重发热性药物反应[见警告和注意事项(5.3)]
- 高血糖[见警告和注意事项(5.4)]
- 葡萄膜炎和虹膜炎[见警告和注意事项(5.5)]

## 6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的, 临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在 586 例患者有 BRAF V600 突变阳性中评价 TAFINLAR 的安全性, 患者有不能切除或转移黑色素瘤, 以前治疗过或未治疗过, 接受 TAFINLAR 150 mg 口服每天 2 次作为单药治疗直至疾病进展或不能接受的毒性, 包括 181 患者治疗至少 6 个月和另外 86 例患者治疗 12 个月以上。在开放, 单组试验和在一项 开放, 随机, 阳性-对照试验中研究 TAFINLAR。TAFINLAR 的中位每

天剂量为 300 mg (范围: 118 至 300 mg)。

表 3 和表 4 展示从试验 1 分析鉴定的不良药物反应和实验室异常[见临床研究(14)]。试验 1, 一项多中心, 国际, 开放, 随机化(3:1), 对照试验, 分配 250 例 有不能切除或转移 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤患者至接受 TAFINLAR 150 mg 口服每天 2 次(n = 187)或达卡巴嗪 1,000 mg/m<sup>2</sup> 静脉每 3 周(n = 63)。试验排除有左室射血分量或心瓣膜形态学异常(≥2 级), 心电图上校正的 QT 间期 ≥480 毫秒, 或已知葡萄糖-6 磷酸脱氢酶缺乏史的患者。对用 TAFINLAR 治疗患者治疗中位时间为 4.9 个月和对达卡巴嗪-治疗患者为 2.8 个月。暴露至 TAFINLAR 人群为 60% 男性, 99% 白人, 和中位年龄 53 岁。

用 TAFINLAR 治疗患者最常发生的不良反应(≥20%)是, 按频数降低顺序: 角化过度, 头痛, 发热, 关节炎, 乳头状瘤, 脱发, 和掌跖红肿疼痛综合征(PPES)。

在试验 1 中不良事件导致永远终止研究药物的发生率, 对用 TAFINLAR 治疗患者为 3% 和对用达卡巴嗪治疗患者为 3%。最频(≥2%)导致 TAFINLAR 剂量减低不良反应是发热(9%), PPES (3%), 发冷(3%), 疲乏 (2%), 和头痛(2%)。

表3. 选定的常见不良反应发生≥10%(所有级别)或≥2% (3或4级) of用TAFINLAR治疗患者<sup>a</sup>

主要系统器官类别 愿用名词	TAFINLAR N = 187		达卡巴嗪 N = 59	
	所有级别 (%)	3或4级 <sup>b</sup> (%)	所有级别 (%)	3或4级 (%)
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>				
角化过度	37	1	0	0
脱发	22	NA <sup>f</sup>	2	NA <sup>f</sup>
掌跖红肿疼痛综合征	20	2	2	0
皮疹	17	0	0	0
<b>神经系统疾病</b>				
头痛	32	0	8	0
<b>一般疾病和给药部位情况</b>				
发热	28	3	10	0
<b>肌肉骨骼I和结缔组织疾病</b>				
关节炎	27	1	2	0
背痛	12	3	7	0
肌肉痛	11	0	0	0
<b>肿瘤良性，恶性和不明(包括囊肿和息肉)</b>				
乳头状瘤 <sup>c</sup>	27	0	2	0
角化棘皮瘤 <sup>d, e</sup>	7	4	0	0
<b>胃肠道疾病</b>				
便秘	11	2	14	0
<b>呼吸，胸，和纵隔疾病</b>				
咳嗽	12	0	5	0
<b>感染和虫染</b>				
鼻咽炎	10	0	3	0

<sup>a</sup> 不良药物反应，对毒性评估用MedDRA报道和graded 用CTCAE版本4.0分级。

<sup>b</sup> 4级不良反应限于角化过度(n=1)和便秘(n=1)。

<sup>c</sup> 包括皮肤乳头状瘤和乳头状瘤。

<sup>d</sup> 包括皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤

<sup>e</sup> Cases of 皮肤鳞状细胞癌病例被要求报道为3级每方案。

<sup>f</sup> NA=不可应用

表4 在试验1中实验室异常从基线增加的发生率，用TAFINLAR治疗患者发生在较高发生率[组间差别 ≥5% (所有级别)或≥2% (3或4级)]

	Dabrafenib N = 187		DTIC N = 59	
	所有级别(%)	3和4级 (%)	所有级别 (%)	3或4级 (%)
高血糖	50	6	43	0
低磷血症	37	6 <sup>a</sup>	14	2
碱性磷酸酶升高	19	0	14	2
低钠血症	8	2	3	0

<sup>a</sup> 4级实验室异常限于低磷血症(n=1)。

在<10%用 TAFINLAR 治疗患者(N = 586)观察到其他临床上重要不良反应是：

胃肠道疾病：胰腺炎。

免疫系统疾病：超敏性表现为大疱性皮炎。

肾和泌尿疾病：间质性肾炎。

## 7 药物相互作用

### 7.1 其他药物对 Dabrafenib 的影响

抑制或诱导药物-代谢酶的药物：Dabrafenib 主要地通过 CYP2C8 和 CYP3A4 被代谢。CYP3A4 或 CYP2C8 的强抑制剂或诱导剂分别可能 增加或减低 dabrafenib 的浓度[见临床药理学(12.3)]。用 TAFINLAR 治疗期间建议取代 CYP3A4 或 CYP2C8 的强抑制剂或强诱导剂。如强抑制剂的同时使用(如，酮康唑[ketoconazole]，奈法唑酮[nefazodone]，克拉霉素[clarithromycin]，吉非贝齐[gemfibrozil]或 CYP3A4 或 CYP2C8 的强诱导剂(如，利福平[rifampin]，苯妥英[phenytoin]，卡马西平 [carbamazepine]，苯巴比妥[phenobarbital]，圣约翰草[St John's wort])是不可避免，当用强抑制剂密切监视患者不良反应或当用强诱导剂时丧失疗效。

影响胃 pH 药物：改变上胃肠道 pH 药物(如，质子泵抑制剂，H<sub>2</sub>-受体拮抗剂，抗酸药)可能改变 dabrafenib 的溶解度和减低其生物利用度。但是，未曾进行正式临床试验评价胃 pH-改变药对 dabrafenib 全身暴露的影响。当 TAFINLAR 与质子泵抑制剂，H<sub>2</sub>-受体拮抗剂，或抗酸药共同给药，dabrafenib 的全身暴露可能减低和 不知道对 TAFINLAR 疗效的影响。

### 7.2 Dabrafenib 对其他药物的影响

Dabrafenib 诱导 CYP3A4 和可能诱导其他酶包括 CYP2B6，CYP2C8， CYP2C9，CYP2C19，和 UDP 葡萄糖醛酸转移酶(UGT)和可能诱导转运蛋白。Dabrafenib 减低咪达唑仑[midazolam](一种 CYP3A4 底物)的最大浓度(C<sub>max</sub>)和曲线下面积(AUC)分别为 61%和 74%[见临床药理学(12.3)]。TAFINLAR 与这些酶的其他底物同共给药，包括华法林[warfarin]，地塞米松[dexamethasone]，或激素避孕药，可能导致减低浓度和丧失疗效[见在特殊人群中使用 (8.1, 8.6)]。如果不可避免使用这些药物，取代这些药物或监视患者丧失疗效。

## 8 在特殊人群中使用

### 8.1 妊娠

妊娠类别 D

风险总结：根据其作用机制，当给予妊娠妇女时 TAFINLAR 可能致胎儿危害。在大鼠中剂量根据 AUC 大于推荐临床剂量 150 mg 每天 2 次时人暴露 3 倍时 Dabrafenib 是致畸胎和胚胎毒性。如此药妊娠期间使用或如当服用此药患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害[见警告和注意事项 (5.7)]。

动物资料：在一项大鼠雌性生育能力和胚胎胎儿发育联合研究，在 dabrafenib 剂量 300 mg/kg/day(根据 AUC 是推荐剂量人暴露的约 3 倍)，发育毒性由胚胎致死性，室间隔缺损，和胸腺形状变异组成。在剂量 20 mg/kg/day 或更大时，(根据 AUC 等同于人推荐剂量时暴露)大鼠显

示骨骼发育延迟和胎鼠体重减轻。

## 8.2 哺乳母亲

不知道此药是否存在于人乳汁中。因为许多药物存在于人乳汁和因为哺乳婴儿来自 TAFINLAR 严重不良反应潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

## 8.3 儿童使用

尚未确定在儿童患者中 TAFINLAR 的安全性和有效性。

## 8.4 老年人使用

在 TAFINLAR 的临床试验中 126/586 例(22%)患者和在试验 1 中 40/187 例(21%)接受 TAFINLAR 患者是≥65 岁。在试验 1 中未观察到老年人中 TAFINLAR 总体有效性和安全性的差异。

## 8.5 有生殖潜能女性和男性

避孕：

女性

忠告生殖潜能女性患者治疗期间和治疗后 4 周使用高效避孕。忠告患者使用一种非激素方法避孕因为 TAFINLAR 可能使激素避孕药无效。忠告患者如成为妊娠或 如服用 TAFINLAR 时怀疑妊娠联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.7)，药物相互作用(7.1)，特殊人群中使用 (8.1)]。

不孕不育：

男性

在动物中曾观察到对精子发生影响。忠告男性患者对受损精子发生发潜在风险，并寻求对生育辅导和开始用 TAFINLAR 治疗前家庭计划选择[见非临床毒理学(13.1)]。

## 8.6 肝受损

在 有肝受损患者中未曾进行正式药代动力学试验。根据群体药代动力学分析的结果轻度肝受损患者建议无需剂量调整。因为肝代谢和胆汁分泌是 dabrafenib 及其代谢物的消除主要途径,有中度至严重肝受损患者可能增加暴露。对中度至严重肝受损患者尚未确定适宜剂量[见临床药理学(12.3)]。

## 8.7 肾受损

在有肾受损患者未曾进行正式药代动力学试验。根据群体药代动力学分析结果对有轻度或中度肾受损患者建议无需调整剂量。对有严重肾受损患者尚未确定适宜剂量[见临床药理学(12.3)]。

# 9 临床药理学

## 9.1 作用机制

Dabrafenib 是一种有些突变形式 BRAF 激酶的抑制剂。对 BRAF V600E, BRAF V600K, 和 BRAF V600D 酶分别有体外 IC<sub>50</sub> 值 0.65, 0.5, 和 1.84 nM。Dabrafenib 还抑制野生型 BRAF 和 CRAF 激酶有 IC<sub>50</sub> 值分别为 3.2 和 5.0 nM, 和其他激酶例如 SIK1, NEK11, 和 LIMK1 在更高浓度。在 BRAF 基因中有些突变, 包括那些导致 BRAF V600E, 可能导致组成性激活 BRAF 激酶可能

刺激肿瘤细胞生长[见适应证和用途(1)]。在体外和体内 Dabrafenib 抑制 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤 细胞生长。

## 9.2 药代动力学

**吸收:** 口服给药后, 到达血浆峰浓度中位时间( $T_{max}$ )是 2 小时。口服 dabrafenib 的均数绝对生物利用度是 95%。单剂量后, 跨域剂量范围 12 至 300 mg dabrafenib 暴露( $C_{max}$  和 AUC)以剂量正比例方式增加, 但是在重复每天 2 次给药后增加小于剂量-正比例。在重复每天 2 次给药 150 mg, 平均积蓄比为 0.73 和在稳态时 AUC 的受试者间变异性(CV%)为 38%。Dabrafenib 与高脂肪餐给药与空腹状态比较, 减低  $C_{max}$  为 51%, 减低 AUC 为 31%, 而延迟  $T_{max}$  为 3.6 小时[见剂量和给药方法(2.2)]。

**分布:** Dabrafenib 与人血浆蛋白结合是 99.7%。表观分布容积( $V_c/F$ )是 70.3 L。

**代谢:** Dabrafenib 的代谢是主要地通过 CYP2C8 和 CYP3A4 介导形成羟基-dabrafenib。羟基-dabrafenib 被进一步通过 CYP3A4 被氧化形成羰基 dabrafenib 和随后被排泄在胆汁和尿。羰基-dabrafenib 被脱羧形成去甲基-dabrafenib; 去甲基-dabrafenib 可能从肠道再吸收。去甲基 dabrafenib 进一步被 CYP3A4 代谢为氧化代谢物。羟基-dabrafenib 末端半衰期(10 小时)平行于 dabrafenib 而羰基-和去甲基 dabrafenib 代谢物表现出较长半衰期(21 至 22 小时)。重复给药后均数对羟基-, 羰基-, 和去甲基 -dabrafenib 代谢物-与-母体 AUC 比值分别为 0.9, 11, 和 0.7。根据 全身暴露, 相对效力, 和药代动力学性质, 羟基-和去甲基-dabrafenib 两者很可能对 dabrafenib 的临床活性有贡献。

**消除:** 口服给药后 Dabrafenib 的均数末端半衰期是 8 小时。单次给药后 dabrafenib 的表观清除率是 17.0 L/h 和每天 2 次给药否 2 周为 34.4 L/h。

粪排泄是主要消除途径占放射性剂量的 71%而尿排泄占总放射性的 23% 只为代谢物。

### 特殊人群:

**年龄, 体重和性别:** 根据群体药代动力学分析, 年龄对药代动力学无影响。药代动力学差别根据性别和对体重是与临床不相关。

**儿童:** 尚未在儿童患者中研究 dabrafenib 药代动力学。

**肾:** 未曾在有肾受损患者中进行正式药代动力学试验。在一项纳入临床试验 233 例有轻度肾受损患者( $GFR$  60 至 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)和 30 例有中度肾受损患者( $GFR$  30 至 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)利用群体分析评价 dabrafenib 的药代动力学。轻度或中度肾受损对 dabrafenib 及其代谢物全身暴露无影响。不能得到有严重肾受损患者 的资料。

**肝:** 未曾在有肝受损患者中进行正式药代动力学试验。在临床试验中纳入 65 例有轻度肝受损患者, 利用群体分析评价 dabrafenib 的药代动力学。轻度肝受损对 dabrafenib 及其代谢物全身暴露无影响。不能得到有中度至严重肝受损患者的资料。

### 药物相互作用:

人 肝微粒体研究显示 dabrafenib 是 CYP3A4 和 CYP2C8 的底物而羟基-dabrafenib 和去甲基-dabrafenib 是 CYP3A4 的 底物。Dabrafenib 在体外是人 P-糖蛋白(Pgp)和乳癌耐药蛋白(BCRP)的底物。在人肝细胞中, 在 CYP2B6 和 CYP3A4 mRNA 水平至对照水平 32 倍时, 剂量依赖性地 dabrafenib 产生增加和在体内是 CYP3A4 的中度诱导剂, 在一项临床试验 12 例受试者共同给药 重复剂量 dabrafenib 和单剂量咪达唑仑(一种 CYP3A4 底物), 咪达唑仑  $C_{max}$  和 AUC(0-∞)分别被减低 61%和 74%。Dabrafenib 是 CYP3A4 中度诱导剂和可能诱导其他酶例如 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 和 UDP 葡萄糖醛酸转移 酶(UGT)和可能诱导转运蛋白。

在体外, Dabrafenib 及其代谢物, 羟基-dabrafenib, 羰基-dabrafenib, 和去甲 基 dabrafenib, 是人



类有机阴离子转运多肽 OATP1B1, OATP1B3, 有机阴离子转运蛋白 OAT1 和 OAT3 的抑制剂。在体外, Dabrafenib 和去甲基 dabrafenib 是乳癌耐药蛋白 BCRP 的中度抑制剂。

## 10 非临床毒理学

### 10.1 癌发生, 突变发生, 生育能力受损

尚未用 dabrafenib 进行致癌性研究。在临床试验中, TAFINLAR 增加患者皮肤鳞状细胞癌风险。在体外细菌回复突变分析(Ames 试验)或小鼠淋巴瘤试验 Dabrafenib 不是致突变剂, 和在体内大鼠骨髓微核试验中不是染色体断裂剂[clastogenic]。

在一项大鼠雌性生育能力和胚胎胎鼠发育联合研究, 注意到在剂量大于或等于 20 mg/kg/day(根据 AUC 等同于推荐剂量人暴露)减低生育能力。注意到在妊娠雌性在 300 mg/kg/day (根据 AUC 约人推荐剂量暴露 3 倍)减低卵巢黄体数。

未曾用 dabrafenib 进行雄性生育能力研究; 但是, 在重复给药研究中, 在大鼠和犬在剂量根据 AUC 等同于人推荐剂量人暴露是 3 倍分别见到睾丸退行性变性/耗竭。

### 10.2 动物毒理学和/或药理学

在犬中在 dabrafenib 剂量 50 mg/kg/day(根据 AUC 约为推荐剂量时人暴露 5 倍)或更大, 当给予直至 4 周时注意到不良心血管效应。不良效应由冠状动脉退行性变性/坏死和出血, 以及心房间瓣膜肥厚/出血组成。

## 11 临床研究

在试验 1 中, 在 250 例有以前未治疗过 BRAF V600E 突变阳性, 不能切除或转移黑色素瘤患者的一项国际, 多中心, 随机化(3:1), 开放, 阳性-对照试验证实 TAFINLAR 的安全性和疗效。排除任何以前使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂患者。患者被随机化每月接受 TAFINLAR 150 mg 每天 2 次(n = 187)或达卡巴嗪 1,000 mg/m<sup>2</sup> 静脉每 3 周(n = 63)。按基线疾病阶段随机化分层[不能切除阶段 III(区域淋巴结或运输转移), M1a(远处皮肤, 皮下, 或淋巴结转移), 或 M1b(肺转移)相比 M1c 黑色素瘤(所有其他内脏转移或血清 LDH 升高)]。主要测量疗效结局是研究者评估的无进展生存(PFS)。此外, 一个独立放射学审评委员会(IRRC)评估在预先指定支持性分析中以下测量的疗效结局: PFS, 确证的客观反应率(ORR), 和反应时间。

在试验 1 中患者年龄中位数是 52 岁。试验人群大多数是男性(60%), 白人(99%), 有 ECOG 性能状态 0(67%), M1c 疾病(66%), 和正常 LDH(62%)。所有患者在一个集中的测试地点通过一个临床试验分析测定肿瘤组织 BRAF V600E 有突变。肿瘤样品来自 243 例患者(97%)被回顾性测试, 用一个 FDA-批准的伴侣诊断检验, THxID™-BRAF 分析。

在 TAFINLAR 组中至开始另外治疗前中位随访时间为 5.1 个月和达卡巴嗪组为 3.5 个月。28 例(44%)患者从达卡巴嗪组疾病进展时交叉至接受 TAFINLAR。

试验 1 显示用 TAFINLAR 治疗患者统计显著增加无进展生存。表 5 和图 1 总结了 PFS 结果。

表5. 研究者-评估无进展生存和确证的客观反应结果

	TAFINLAR N = 187	达卡巴嗪 N = 63
<b>无进展生存</b>		
事件数(%)	78 (42%)	41 (65%)
进展疾病	76	41
死亡	2	0
中位数, 月(95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
HR <sup>a</sup> (95% CI)	0.33 (0.20, 0.54)	
P-值 <sup>b</sup>	P < 0.0001	
<b>确证肿瘤反应</b>		
客观反应率	52%	17%
(95% CI)	(44, 59)	(9, 29)
CR, n (%)	6 (3%)	0
PR, n (%)	91 (48%)	11 (17%)
反应时间	5.6 (5.4, NR)	NR (5.0, NR)
中位数, 月(95% CI)		

<sup>a</sup> Pike估计器, 按疾病状态分层。<sup>b</sup> 分层时间等级检验。CI = 可信区间; CR = 完全缓解; HR = 危害比; NR = 未达到; PR = 部分缓解

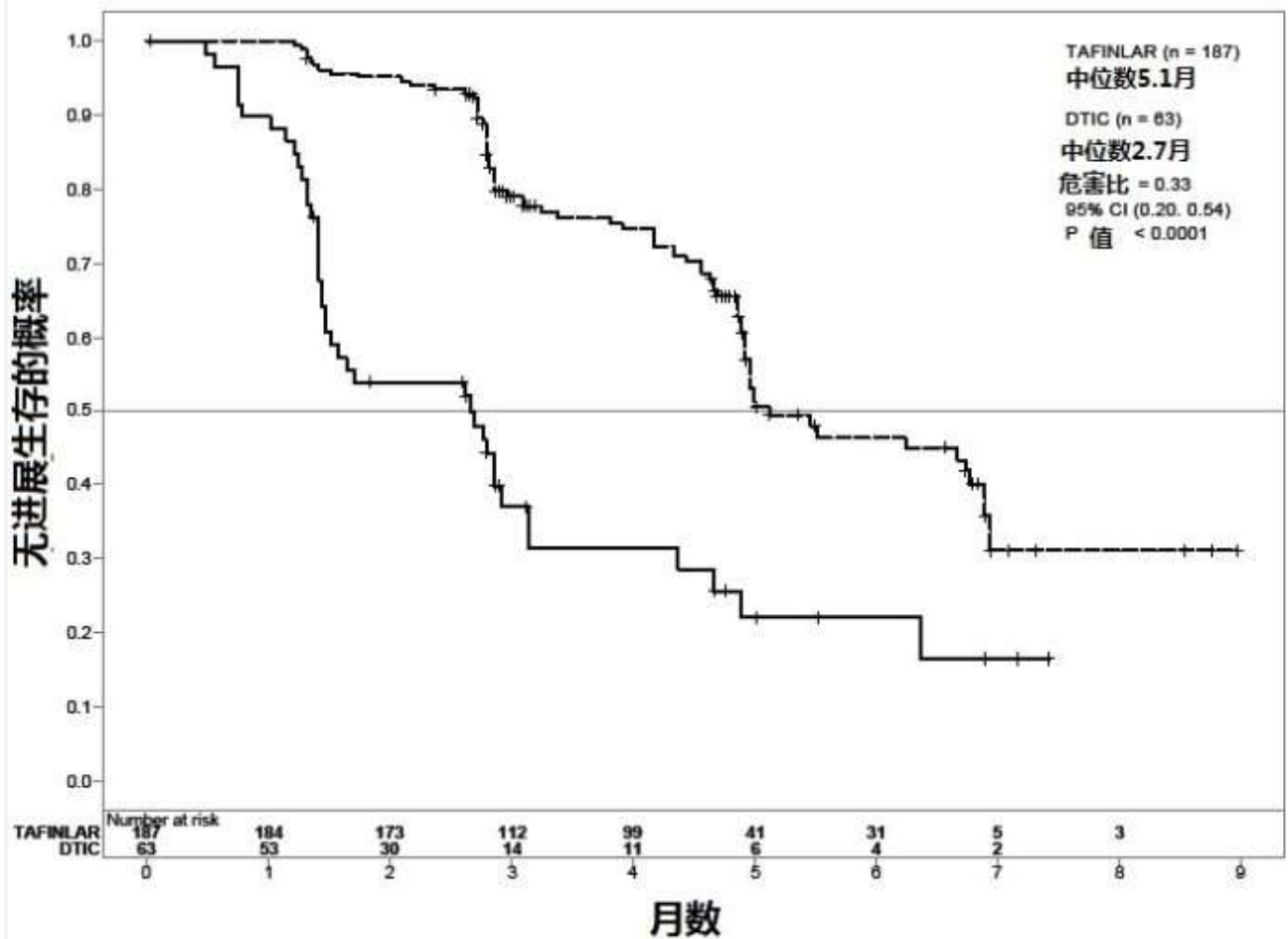


图 1.研究者-评估的无进展生存的 Kaplan-Meier 曲线

在支持性分析中根据 IRRC 评估和一个探索性亚组分析患者用 THxID™ BRAF 分析有回顾性确证的 V600E 突变阳性黑色素瘤，PFS 结果与主要疗效分析一致。

在 一项单组，开放，两-队列，多中心试验(试验 2)中另加转移至脑 TAFINLAR 对 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤的治疗的活性。所有患者接受 TAFINLAR 150 mg 每天 2 次。在队列 A 患者 (n=74)曾接受无以前对脑转移局部治疗，而在队列 B 患者(n=65)曾接受至少 1 次对脑转移局部治疗，包括，但不限于，手术切除，全脑放射治疗，或立体定向放射外科例如 γ 刀，基于线性计数器的放射外科，带点粒子，或 CyberKnife。此外，在队列 B 患者被要求在以前治疗病变或一个未治疗病变疾病进展的证据。另外合格标准是在对比增强 MRI 在最大径至少 1 个可测量 0.5 cm 或更大病变，稳定或减低皮质激素剂量，和无多于两个以前治疗转移疾病的全身方案。估计各队列主要结局测量是总体颅内反应率(OIRR)。

在队列 A 患者中位年龄为 50 岁，72%是男性，100%是白人，59%有治疗前 ECOG 性能状态 0，和 57%有在基线时升高的 LDH 值。队列 B 患者中位年龄 51 岁，63%是男性，98%是白人，66%有治疗前 ECOG 性能状态 0，和 54%在基线时有升高的 LDH 值。在表 6 中提供由对研究者反应评估不明的独立放射学审评委员会确定的疗效结果。

表6. 在有BRAF V600E黑色素瘤脑转移患者中疗效结果(试验2)

终点	IRRC评估反应	
	队列A N = 74	队列B N = 65
颅内总体		
反应率(OIRR) % (95% CI)	18 (9.7, 28.2)	18 (9.9, 30.0)
OIRR的时间	(N = 13)	(N = 12)
中位数, 月(95% CI)	4.6 (2.8, NR)	4.6 (1.9, 4.6)

IRRC =独立放射学审评委员会; CI = 可信区间; NR = 未达到

## 12 如何供应/贮存和处置

50 mg 胶囊：暗红胶囊印有‘GS TEW’和‘50 mg’可得到 120 粒瓶(NDC 0173-0846-08)。每瓶含硅胶干燥剂。

75 mg 胶囊：深分行胶囊印有‘GS LHF’和‘75 mg’可得到 120 粒瓶(NDC 0173-0847-08)。每瓶含硅胶干燥剂。

贮存在 25 °C(77 °F)；外出允许至 15 至 30 °C (59 至 86 °F)[见 USP 控制室温]。

## 13 患者咨询资料

见 FDA-批准的患者使用说明书(用药指南)。

告知患者以下：

- 对 TAFINLAR 适用治疗患者需要鉴定肿瘤标本中 BRAF V600E 突变的证据[见剂量和给药方法 (2.1)]。
- TAFINLAR 增加发生新原发性皮肤恶性病的风险。忠告患者对其皮肤上任何新病变或已存在

病变变化立即联系其医生[见警告和注意事项(5.1)]。

- TAFINLAR 致发热包括严重发热性药物反应。指导患者当服用 TAFINLAR 时如他们经受发热联系其医生[见警告和注意事项(5.3)]。
- 在糖尿病患者 TAFINLAR 可能损害血糖控制导致需要更强化降血糖治疗。忠告患者联系其医生报告严重高血糖症状[见警告和注意事项(5.4)]。
- 有葡萄糖-6 磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏患者 TAFINLAR 可能致溶血性贫血。忠告已知有 G6PD 缺乏患者联系其医生报告贫血或溶血体征和症状[见警告和注意事项(5.6)]。
- 如妊娠期间服用 TAFINLAR 可能致胎儿危害。指导女性患者治疗期间和治疗后 4 周使用非激素，高效避孕。忠告患者当服用 TAFINLAR 如成为妊娠或如怀疑妊娠联系其医生[见在特殊人群中使用(8.1)]。
- 如哺乳期间母亲服用 TAFINLAR 哺乳婴儿可能经受严重不良反应。忠告哺乳母亲当服 TAFINLAR 时终止哺乳[见在特殊人群中使用(8.3)]。
- 男性患者是处于对受损精子发生风险增加[见在特殊人群中使用(8.6)]。
- 应在进餐前至少 1 小时或后至少 3 小时服 TAFINLAR[见剂量和给药方法(2.1)]。