

药品说明书要点

说明书要点并不包括安全有效地使用 BRAFTOVI 所需的所有信息。请参阅 BRAFTOVI 的完整药品说明书。

BRAFTOVI® (Encorafenib) 口服胶囊 美国最初批准: 2018

近期重大变更

适应症和用途 (1.3, 1.4)	2023 年 10 月
用法用量 (2.1, 2.2, 2.5)	2023 年 10 月
警告和注意事项 5.1, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8)	2023 年 10 月

适应症和用途

BRAFTOVI 是一种激酶抑制剂，适用于：

- 联合 Binimetinib 用于治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。(1.1, 2.1)
- 联合西妥昔单抗，用于治疗既往治疗后经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌 (CRC) 成人患者。(1.2, 2.1)
- 联合 Binimetinib 用于治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。(1.3, 2.1)

使用限制

BRAFTOVI 不适用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤、野生型 BRAF CRC 或野生型 BRAF NSCLC 患者。(1.4, 5.2)

用法用量

- 黑色素瘤**
 - 在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 或 V600K 突变。(2.1)
 - 推荐剂量为 450 mg，口服，每日一次，与 Binimetinib 联合使用。(2.2)
- CRC**
 - 在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 突变。(2.1)
 - 推荐剂量为 300 mg 口服，每日一次，与西妥昔单抗联合使用。(2.3)
- NSCLC**
 - 在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤或血浆标本中存在 BRAF V600E 突变。(2.1)
 - 推荐剂量为 450 mg，口服，每日一次，与 Binimetinib 联合使用。(2.2)
- BRAFTOVI 可以随餐或空腹服用。(2.4)

剂型和规格

胶囊：75 mg。(3)

禁忌症

无。(4)

警告和注意事项

- 新发原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤**：可能出现。监测恶性肿瘤，并在治疗前、治疗期间和治疗中止后进行皮肤病学评估。(5.1)
- BRAF 野生型肿瘤的肿瘤促进作用**：BRAF 抑制剂可导致细胞增殖增加。(5.2)
- 心肌病**：在开始 BRAFTOVI 和 Binimetinib 治疗前和治疗一个月后评估左室射血分数 (LVEF)，之后每 2 至 3 个月评估一次。BRAFTOVI 联合 Binimetinib 在 LVEF 低于 50% 的患者中的安全性尚不确定。(5.3)
- 肝毒性**：在 BRAFTOVI 和 Binimetinib 治疗前和治疗期间以及有临床指征时监测肝功能检查。(5.4)
- 出血**：接受 BRAFTOVI 和 Binimetinib 的患者可能出现重大出血事件。(5.5)
- 葡萄膜炎**：定期进行眼科评估，并检查是否存在任何视觉障碍。(5.6)
- QT 延长**：在治疗前和治疗期间监测电解质。纠正电解质异常并控制 QT 延长的心脏风险因素。如果 QTc 达到或超过 500 ms，暂停使用 BRAFTOVI。(5.7)
- 胚胎-胎儿毒性**：可能会对胎儿造成伤害。告知有生育能力的女性对胎儿的潜在风险，使用有效的非激素避孕方法。(5.8, 8.1, 8.3)
- 与 BRAFTOVI 单药治疗相关的风险**：如果暂时中断或永久中止 Binimetinib，请按照建议减少 BRAFTOVI 剂量。(5.9)
- 与联合治疗相关的风险**：BRAFTOVI 适用于与 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用，作为治疗方案的一部分。(5.10)

不良反应

黑色素瘤：BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时最常见的不良反应 (≥25%) 为疲乏、恶心、呕吐、腹痛和关节痛。(6.1)

CRC：BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合使用时最常见的不良反应 (≥25%) 为疲乏、恶心、腹泻、痤疮样皮炎、腹痛、食欲下降、关节痛和皮疹。(6.1) **NSCLC**：BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时最常见的不良反应 (≥25%) 为疲劳、恶心、腹泻、肌肉骨骼疼痛、呕吐、腹痛、视力受损、便秘、呼吸困难、皮疹和咳嗽。(6.1)

如需报告疑似不良反应，可拨打 1-800-438-1985 联系 Pfizer Inc. 或拨打 1-800-FDA-1088 联系 FDA，或访问 www.fda.gov/medwatch。

药物相互作用

- 强效或中效 CYP3A4 抑制剂**：避免联合给药。如果无法避免，请减少 BRAFTOVI 剂量。(2.6, 7.1)
- 强效 CYP3A4 诱导剂**：避免联合给药。(7.1)
- CYP3A4 敏感底物**：避免与 CYP3A4 底物 (包括性激素类避孕药) 联合给药，否则血药浓度降低可能导致底物疗效降低。(7.2)
- 转运体**：当与 BRAFTOVI 联合使用时，可能需要减少作为 OATP1B1, OATP1B3 或 BCRP 底物的药物的剂量。(7.2, 12.3)

特殊人群用药

- 哺乳**：建议不要哺乳。(8.2)
- 有生育能力的男性**：BRAFTOVI 可能会损害生育能力。(8.3)

完整药品说明书：目录***1 适应症和用途**

1.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

1.2 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

1.3 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

1.4 使用限制

2 用法用量

2.1 患者选择

2.2 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤和 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的推荐剂量

2.3 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC) 的推荐剂量

2.4 给药方法

2.5 针对不良反应的剂量调整

2.6 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂联合给药的剂量调整

3 剂型和规格**4 禁忌症****5 警告和注意事项**

5.1 新发原发性恶性肿瘤

5.2 BRAF 野生型肿瘤的肿瘤促进作用

5.3 心肌病

5.4 肝毒性

5.5 出血

5.6 葡萄膜炎

5.7 QT 延长

5.8 胚胎-胎儿毒性

5.9 与 BRAF 抑制剂单药治疗相关的风险

5.10 与联合治疗相关的风险

6 不良反应**6.1 临床试验经验****7 药物相互作用**

7.1 其他药物对 BRAF 抑制剂的影响

7.2 BRAF 抑制剂对其他药物的影响

7.3 延长 QT 间期的药物

8 特殊人群用药

8.1 妊娠

8.2 哺乳

8.3 具有生育能力的女性和男性

8.4 儿童用药

8.5 老年人用药

8.6 肝损害

8.7 肾损害

10 用药过量**11 描述****12 临床药理学**

12.1 作用机制

12.2 药效动力学

12.3 药代动力学

13 非临床毒理学

13.1 致癌、致突变、生育力受损

13.2 动物毒理学和/或药理学

14 临床研究

14.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

14.2 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

14.3 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

16 供应/储存和处理方式**17 患者咨询信息**

* 未列出完整药品说明书中省略的章节或小节。

完整药品说明书**1 适应症和用途****1.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤**

BRAF 抑制剂与 Binimetinib 联合使用用于治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者[参见用量用法(2.1)]。

1.2 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

BRAFTOVI 适用于与西妥昔单抗联合使用用于治疗既往治疗后经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌 (CRC) 成人患者 [参见**用量与用法 (2.1)**]。

1.3 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

BRAFTOVI 适用于与 Binimetinib 联合使用用于治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者 [参见**用量与用法 (2.1)**]。

1.4 使用限制

BRAFTOVI 不适用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤、野生型 BRAF CRC 或野生型 BRAF NSCLC [参见**警告和注意事项 (5.2)**]。

2 用法用量

2.1 患者选择

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 或 V600K 突变 [参见**警告和注意事项 (5.2)**，**临床研究 (14.1)**]。有关 FDA 批准用于检测黑色素瘤中 BRAF V600E 和 V600K 突变的检测方法的信息，请访问：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 突变 [参见**警告和注意事项 (5.2)**，**临床研究 (14.2)**]。有关 FDA 批准用于检测 CRC BRAF V600E 突变的检测方法的信息，请访问：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认肿瘤或血浆标本中存在 BRAF V600E 突变 [参见**警告和注意事项 (5.2)**，**临床研究 (14.3)**]。如果在血浆标本中未检测到突变，则检测肿瘤组织。有关 FDA 批准用于检测 NSCLC 中 BRAF V600E 突变的检测方法的信息，请访问：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤和 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的推荐剂量

BRAFTOVI 的推荐剂量为 450 mg (6 粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次，与 Binimetinib 联合使用，直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应。有关 Binimetinib 推荐剂量信息，请参阅 Binimetinib 处方信息。

2.3 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC) 的推荐剂量

BRAFTOVI 的推荐剂量为 300 mg (4 粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次，与西妥昔单抗联合使用，直至疾病进展或不可接受的毒性反应。有关西妥昔单抗的推荐剂量信息，请参阅西妥昔单抗处方信息。

2.4 给药方法

BRAFTOVI 可随餐或不随餐使用 [参见**临床药理学 (12.3)**]。请勿在下一剂 BRAFTOVI 前 12 小时内服用 BRAFTOVI 的漏服剂量。

如果在 BRAFTOVI 给药后出现呕吐，请勿服用额外剂量，但应继续服用下一次的计划剂量。

2.5 针对不良反应的剂量调整

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤或 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC

如果停用 Binimetinib，将 BRAFTOVI 减少至最大剂量 300 mg (4 粒 75 mg 胶囊)，每日一次，直至恢复 Binimetinib 给药 [参见**警告和注意事项 (5.9)**]。

BRAFTOVI 相关不良反应的剂量减少信息见表 1。

表 1：因不良反应而减少 BRAFTOVI 的推荐剂量 - 黑色素瘤或 NSCLC

操作	推荐剂量
首次减量	300 mg (4 粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次
第二次减量	225 mg (3 粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次
后续调整	如果无法耐受 BRAFTOVI 225 mg (3 粒 75 mg 胶囊)，每日一次，则永久中止

BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

如果中止西妥昔单抗，则中止 BRAFTOVI。

BRAFTOVI 相关不良反应的剂量减少信息见表 2。

表 2：因不良反应而减少 BRAFTOVI 的推荐剂量 - CRC

操作	推荐剂量
首次减量	225 mg (3 粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次
第二次减量	150 mg (两粒 75 mg 胶囊)，口服，每日一次
后续调整	如果无法耐受 BRAFTOVI 150 mg (2 粒 75 mg 胶囊)，每日一次，则永久中止

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤、BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC) 或 BRAF V600E 突变阳性 NSCLC

BRAFTOVI 相关不良反应的剂量调整见表 3。

表 3：因不良反应而调整 BRAFTOVI 的推荐剂量

不良反应的严重程度*	BRAFTOVI 剂量调整
新发原发性恶性肿瘤 [参见警告和注意事项 (5.1)]	
非皮肤 RAS 突变阳性恶性肿瘤	永久中止 BRAFTOVI。
心肌病 [参见警告和注意事项 (5.3)]	
<ul style="list-style-type: none"> 症状性充血性心力衰竭或 LVEF 与基线相比绝对值下降超过 20%，且低于 LLN 	将 BRAFTOVI 降低一个剂量水平 [参见用量用法 (2.3)]。 <ul style="list-style-type: none"> 如果 LVEF 改善至至少研究机构 LLN，且较基线绝对值下降至小于或等于 10%，则以减少的剂量继续 BRAFTOVI 治疗 [参见用量与用法 (2.3)]。 如果没有改善，则暂停 BRAFTOVI，直至改善至至少研究机构 LLN，且较基线绝对值降低至小于或等于 10%，然后以减少的剂量恢复给药或再减少一个剂量水平。
肝毒性 [参见警告和注意事项 (5.4)]	
<ul style="list-style-type: none"> 2 级 AST 或 ALT 升高 	维持 BRAFTOVI 剂量。 <ul style="list-style-type: none"> 如果在 4 周内没有改善，则暂停 BRAFTOVI 直至改善到 0-1 级 或至

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于新发原发性皮肤恶性肿瘤：除葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎以外的眼部事件；间质性肺病/肺炎；肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高；横纹肌溶解；以及静脉血栓栓塞，在与或 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用时，不建议对 BRAFTOVI 进行剂量调整。

不良反应的严重程度*	BRAFTOVI 剂量调整
	治疗前/基线水平，然后以相同剂量恢复。
<ul style="list-style-type: none"> 3 级或 4 级 AST 或 ALT 升高 	参见 其他不良反应 。
葡萄膜炎 [参见警告和注意事项 (5.6)]	
<ul style="list-style-type: none"> 1-3 级 	<p>如果 1 级或 2 级对特定眼部治疗无反应，或对于 3 级葡萄膜炎，暂停 BRAFTOVI 最长 6 周。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善，以相同剂量或减少剂量恢复治疗。 如果没有改善，则永久中止 BRAFTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 4 级 	永久中止 BRAFTOVI。
QTc 间期延长 [参见警告和注意事项 (5.7)]	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF 大于 500 ms 且较基线增加小于或等于 60 ms 	<p>暂停 BRAFTOVI，直至 QTcF 小于或等于 500 ms。以减少剂量恢复给药。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果多次复发，则永久中止 BRAFTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> QTcF 大于 500 ms 且较基线增加大于 60 ms 	永久中止 BRAFTOVI。
皮肤病 [手足皮肤反应 (HFSR) 除外] [参见不良反应 (6.1)]	
<ul style="list-style-type: none"> 2 级 	如果在 2 周内没有改善，则暂停 BRAFTOVI 直至 0-1 级。以相同剂量恢复给药。
<ul style="list-style-type: none"> 3 级 	暂停 BRAFTOVI，直至 0-1 级。如果首次出现，则以相同剂量恢复给药；如果复发，则减少剂量。
<ul style="list-style-type: none"> 4 级 	永久中止 BRAFTOVI。
其他不良反应（包括出血） [参见警告和注意事项 (5)] 和 HFSR [参见不良反应 (6.1)][†]	
<ul style="list-style-type: none"> 复发 2 级或 首次出现任何 3 级事件 	<p>暂停 BRAFTOVI 最长 4 周。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级或治疗前/基线水平，则以减少剂量恢复给药。 如果没有改善，则永久中止 BRAFTOVI。

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于新发原发性皮肤恶性肿瘤；除葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎以外的眼部事件；间质性肺病/肺炎；肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高；横纹肌溶解；以及静脉血栓栓塞，在与或 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用时，不建议对 BRAFTOVI 进行剂量调整。

不良反应的严重程度*	BRAFTOVI 剂量调整
<ul style="list-style-type: none"> 首次出现任何 4 级事件 	永久停用 BRAFTOVI 或暂停 BRAFTOVI 最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级或治疗前/基线水平，则以减少剂量恢复给药。 如果没有改善，则永久中止 BRAFTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 复发 3 级 	考虑永久中止 BRAFTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 复发 4 级 	永久中止 BRAFTOVI。

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于新发原发性皮肤恶性肿瘤；除葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎以外的眼部事件；间质性肺病/肺炎；肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高；横纹肌溶解；以及静脉血栓栓塞，在与或 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用时，不建议对 BRAFTOVI 进行剂量调整。

如适用，请参阅 Binimetinib 或西妥昔单抗处方信息，了解与每种产品相关的不良反应的剂量调整。

2.6 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂联合给药的剂量调整

避免 BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂联合给药。如果无法避免联合给药，则根据表 4 中的建议减少 BRAFTOVI 剂量。在中止抑制剂 3 至 5 个消除半衰期后，恢复在开始 CYP3A4 抑制剂之前服用的 BRAFTOVI 剂量 [参见 [药物相互作用 \(7.1\)](#)，[临床药理学 \(12.3\)](#)]。

表 4: BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂联合给药的推荐减少剂量

当前的每日剂量*	与中效 CYP3A4 抑制剂联合给药的剂量	与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药的剂量
450 mg	225 mg (3 粒 75 mg 胶囊)	150 mg (2 粒 75 mg 胶囊)
300 mg	150 mg (2 粒 75 mg 胶囊)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg [†]

* 当前每日剂量是指基于适应症的 BRAFTOVI 推荐剂量，或基于表 1 (黑色素瘤) 和表 2 (CRC) 中剂量建议因不良反应而减少的剂量。

† 与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药时，75 mg QD BRAFTOVI 剂量下的 Encorafenib 暴露量预计高于无 CYP3A4 抑制剂情况下的 150 mg QD 剂量，与无 CYP3A4 抑制剂情况下的 225 mg QD 剂量下的暴露量相似。150 mg 剂量水平下 BRAFTOVI 联合使用强效 CYP3A4 抑制剂时，应密切监测患者的不良反应并进行临床判断。

3 剂型和规格

胶囊：75 mg，硬明胶，米黄色胶囊帽上印有“A”字样，白色胶囊体上印有“LGX 75 mg”字样。

4 禁忌症

无。

5 警告和注意事项

5.1 新发原发性恶性肿瘤

在接受 BRAF 抑制剂治疗的患者中观察到新的原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤，使用 BRAFTOVI 也可能出现。

皮肤恶性肿瘤

在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，2.6% 的患者出现了皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC)，包括角化棘皮瘤 (KA)，1.6% 的患者出现了基底细胞癌。至首次出现 cuSCC/KA 的中位时间为 5.8 个月（范围 1 至 9 个月）[参见[不良反应 \(6.1\)](#)]。

接受 BRAFTOVI 单药治疗的患者中，8% 的患者报告了 cuSCC/KA，1% 的患者报告了基底细胞癌，5% 的患者报告了新发原发性黑色素瘤。

在 BEACON CRC 中，接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中，1.4% 的 CRC 患者出现了 cuSCC/KA，1.4% 出现了新发原发性黑色素瘤。

在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，各有 2% 出现了 cuSCC 和皮肤乳头状瘤。

在治疗前、治疗期间每 2 个月一次和治疗中止后最长 6 个月内进行皮肤病学评估。通过切除和皮肤病理学评估来管理可疑的皮肤病变。不建议对新发原发性皮肤恶性肿瘤进行剂量调整。

非皮肤恶性肿瘤

基于其作用机制，BRAFTOVI 可能助长与通过突变或其他机制激活 RAS 相关的恶性肿瘤 [参见[警告和注意事项 \(5.2\)](#)]。监测接受 BRAFTOVI 的患者是否出现非皮肤恶性肿瘤的体征和症状。因 RAS 突变阳性非皮肤恶性肿瘤中止 BRAFTOVI [参见[用量用法 \(2.5\)](#)]。

5.2 BRAF 野生型肿瘤的肿瘤促进作用

体外实验已证明，暴露于 BRAF 抑制剂的 BRAF 野生型细胞中，MAP 激酶信号转导反常激活，细胞增殖也会增加。在开始 BRAFTOVI 治疗之前，确认 BRAF V600E 或 V600K 突变的迹象 [参见[适应症和用法 \(1\)](#)、[用法用量 \(2.1\)](#)]。

5.3 心肌病

在接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，曾报告心肌病，表现为症状性或无症状射血分数降低的左心室功能障碍。在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 加 Binimetinib 的患者中，7% 出现了心肌病的迹象（LVEF 下降至低于研究机构 LLN，且超声心动图或 MUGA 检测到 LVEF 绝对值下降至低于基线 $\geq 10\%$ ）。1.6% 的患者出现了 3 级左心室功能障碍。在接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，至首次出现左心室功能障碍（任何级别）的中位时间为 3.6 个月（范围 0 至 21 个月）。接受 BRAFTOVI 加 Binimetinib 治疗的患者中，87% 心肌病消除。

在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，11% 出现了心肌病的迹象（LVEF 下降至研究机构 LLN 以下，且超声心动图或 MUGA 检测到 LVEF 绝对值下降至基线以下 $\geq 10\%$ ）。1% 的患者出现了 3 级左心室功能障碍。接受 BRAFTOVI 加 Binimetinib 治疗的患者中，82% 心肌病消除。

在治疗前、开始治疗后一个月以及治疗期间每 2 至 3 个月，通过超声心动图或 MUGA 扫描评估射血分数。BRAFTOVI 联合 Binimetinib 在基线射血分数低于 50% 或低于研究机构正常值下限 (LLN) 的患者中的安全性尚未确定。接受 BRAFTOVI 治疗时，应密切监测有心血管风险因素的患者。

根据不良反应的严重程度，暂停、减少剂量或永久中止 [参见[用量用法 \(2.3\)](#)、[不良反应 \(6.1\)](#)]。

5.4 肝毒性

BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时可能出现肝毒性。在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，3 级或 4 级肝功能实验室检查值升高的发生率为丙氨酸转氨酶（ALT）6%、天冬氨酸转氨酶（AST）2.6% 和碱性磷酸酶 0.5%。在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，3 级或 4 级肝功能实验室检查值升高的发生率为 AST 10%、ALT 9% 和碱性磷酸酶 3.2%。

在开始 BRAFTOVI 治疗前、治疗期间每月以及有临床指征时监测肝脏实验室检查。根据不良反应的严重程度，暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)、不良反应 (6.1)]。

5.5 出血

在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，19% 出现出血；3.2% 的患者出现 3 级或更高级别的出血。最常见的出血事件为胃肠道，包括直肠出血（4.2%）、便血（3.1%）和痔疮出血（1%）。在新发或进展性脑转移的情况下，1.6% 的患者出现了致死性颅内出血。

在 BEACON CRC 中，接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中，19% 出现出血；1.9% 的患者出现 3 级或更高级别的出血，包括 0.5% 的患者出现致死性胃肠道出血。最常见的出血事件为鼻衄（6.9%）、便血（2.3%）和直肠出血（2.3%）。

在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，12% 出现出血，包括致死性颅内出血（1%）；4.1% 的患者出现 3 级或 4 级出血。最常见的出血事件是肛门出血和血胸（各 2%）。

根据不良反应的严重程度，暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.5)、不良反应 (6.1)]。

5.6 葡萄膜炎

在接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中曾报告葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫状体炎。在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者的葡萄膜炎发生率为 4%。在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者的葡萄膜炎发生率为 1%。

每次访视时评估视觉症状。定期进行眼科评估，评估新发或恶化的视觉障碍，并跟进新发或持续的眼科检查结果。根据不良反应的严重程度，暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.5)、不良反应 (6.1)]。

5.7 QT 延长

BRAFTOVI 与某些患者的剂量依赖性 QTc 间期延长相关 [参见临床药理学 (12.2)]。在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，0.5% (1/192) 的 QTcF 延长至 >500 ms。在 PHAROS 中，接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，2.1% (2/95) 的 QTcF 延长至 >500 ms。

监测已经有 QTc 延长或出现 QTc 延长显著风险的患者，包括已知患有长 QT 综合征、临床上显著的缓慢型心律失常、重度或不受控制的心力衰竭以及服用与 QT 延长相关的其他药品的患者。在 BRAFTOVI 给药前和给药期间纠正低钾血症和低镁血症。如果 QTc >500 ms，则暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.5)、不良反应 (6.1)]。

5.8 胚胎-胎儿毒性

根据其作用机制的发现，在对孕妇给药时 BRAFTOVI 会造成胎儿伤害。Encorafenib 在大鼠和兔中引起胚胎-胎儿发育变化，在大于或等于推荐剂量 450 mg 下暴露量约为人体暴露量的 26 倍（大鼠）和 178 倍（兔）时，会导致兔子流产，在较低剂量下没有明确发现。

告知孕妇和具有生育能力的女性，该药物对胎儿有潜在风险。告知有生育能力的女性使用有效的非激素避孕方法，因为 BRAFTOVI 可能会在治疗期间和 BRAFTOVI 末次给药后 2 周内使性激素类避孕药无效 [参见特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

5.9 与 BRAFTOVI 单药治疗相关的风险

对比 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗，BRAFTOVI 单药治疗会增加某些不良反应的风险。在 COLUMBUS 中，接受 BRAFTOVI 单药治疗的患者中有 21% 出现了 3 级或 4 级皮肤反应，而接受 BRAFTOVI 与

Binimetinib 联合治疗的患者中有 2% 出现了 3 级或 4 级皮肤反应 [参见警告和注意事项 (5.1)，不良反应 (6.1)]。

如果暂时中断或永久中止 Binimetinib，则按照建议减少 BRAFTOVI 剂量 [参见用量用法 (2.5)]。

5.10 与联合治疗相关的风险

BRAFTOVI 适用于与 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用，作为治疗方案的一部分。有关其他风险信息，请参阅 Binimetinib 和西妥昔单抗的处方信息。

6 不良反应

其他标签部分描述了以下不良反应：

- 新发原发性恶性肿瘤 [参见警告和注意事项 (5.1)]
- BRAF 野生型肿瘤中的肿瘤促进作用 [参见警告和注意事项 (5.2)]
- 心肌病 [参见警告和注意事项 (5.3)]
- 肝毒性 [参见警告和注意事项 (5.4)]
- 出血 [参见警告和注意事项 (5.5)]
- 葡萄膜炎 [参见警告和注意事项 (5.6)]
- QT 间期延长 [参见警告和注意事项 (5.7)]
- 胚胎-胎儿毒性 [参见警告和注意事项 (5.8)]
- BRAFTOVI 单药治疗的相关风险 [参见警告和注意事项 (5.9)]
- 与联合治疗相关的风险 [参见警告和注意事项 (5.10)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在多种条件下进行的，因此在某种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映实践中观察到的发生率。

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

在一项 192 名 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者接受 BRAFTOVI (450 mg 每日一次) 与 Binimetinib (45 mg 每日两次) 联合治疗的随机、开放标签、活性药物对照试验 (COLUMBUS)，描述了 BRAFTOVI 联合 Binimetinib 的安全性。

COLUMBUS 试验 [参见临床研究 (14.1)] 排除了有吉尔伯特综合征病史、左心室射血分数异常、QTc 间期延长 (>480 ms)、未控制的高血压和既往或当前有迹象表明有视网膜静脉阻塞的患者。接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者的中位暴露持续时间为 11.8 个月，接受维莫非尼治疗的患者为 6.2 个月。

在接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，最常见 (≥25%) 的不良反应是疲劳、恶心、呕吐、腹痛和关节痛。

接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，30% 出现了导致 BRAFTOVI 给药中断的不良反应；最常见的是恶心 (7%)、呕吐 (7%) 和发热 (4%)。接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，14% 出现了导致 BRAFTOVI 剂量减少的不良反应；最常见的是关节痛 (2%)、疲乏 (2%) 和恶心 (2%)。接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，5% 出现了导致永久中止 BRAFTOVI 的不良反应；最常见的是出血 (2%) 和头痛 (1%)。

表 5 和表 6 分别列出了在 COLUMBUS 中发现的药物不良反应和实验室检查异常。COLUMBUS 试验并非旨在证明 BRAFTOVI 联合 Binimetinib 与维莫非尼相比，在表 5 列出的任何特定不良反应中，不良反应发生率存在统计学意义上的显著差异。

表 5: 在 COLUMBUS 中接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中
 ≥10% 出现不良反应*

不良反应	BRAFTOVI 联合 Binimetinib N=192		维罗非尼 N=186	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 [†] (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳‡	43	3	46	6
发热‡	18	4	30	0
胃肠系统疾病				
恶心	41	2	34	2
呕吐‡	30	2	16	1
腹痛‡	28	4	16	1
便秘	22	0	6	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛‡	26	1	46	6
肌病‡	23	0	22	1
肢体疼痛	11	1	13	1
皮肤及皮下组织类疾病				
表皮角化‡	23	1	49	1
皮疹‡	22	1	53	13
皮肤干燥‡	16	0	26	0
脱发‡	14	0	38	0
瘙痒‡	13	1	21	1
各类神经系统疾病				
头痛‡	22	2	20	1
头晕‡	15	3	4	0
周围神经病变‡	12	1	13	2
血管疾病				
出血‡	19	3	9	2

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗组的 4 级不良反应仅限于疲劳 (n=1)、瘙痒 (n=1) 和皮疹 (n=1)。

‡ 代表多个相关首选术语的合成词。

对比 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗, BRAFTOVI 单药治疗会增加某些不良反应的风险。接受 BRAFTOVI 300 mg 口服每日一次单药治疗的患者, 比接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者, 观察到以下不良反应的发生率更高 (≥5%): 掌跖红肿综合征 (51% 对比 7%), 角化过度 (57% 对比 23%), 皮肤干燥 (38% 对比 16%), 红斑 (16% 对比 7%), 皮疹 (41% 对比 22%), 脱发 (56% 对比 14%), 瘙痒 (31% 对比 13%), 关节痛 (44% 对比 26%), 肌病 (33% 对比 23%), 背痛 (15% 对比 9%), 味觉障碍 (13% 对比 6%), 和痤疮样皮炎 (8% 对比 3%)。

在接受 BRAFTOVI 联合 Binimetinib 的患者中, <10% 的患者出现了其他重要的临床不良反应:

各类神经系统疾病: 面瘫

胃肠系统疾病: 胰腺炎

皮肤及皮下组织类疾病：脂膜炎

免疫系统疾病：超敏反应

表 6：在 COLUMBUS 中接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中 ≥10%（所有级别）出现实验室检查异常*

实验室异常	BRAFTOVI 联合 Binimetinib* N=192		维罗非尼 * N=186	
	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 (%)
血液学				
贫血	36	3.6	34	2.2
白细胞减少	13	0	10	0.5
淋巴细胞减少	13	2.1	30	7
中性粒细胞减少	13	3.1	4.8	0.5
血生化				
肌酐升高	93	3.6	92	1.1
γ-谷氨酰基转移酶升高	45	11	34	4.8
ALT 升高	29	6	27	2.2
AST 升高	27	2.6	24	1.6
高血糖	28	5	20	2.7
血碱性磷酸酶升高	21	0.5	35	2.2
低钠血症	18	3.6	15	0.5
高镁血症	10	1.0	26	0.5

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

在一项随机、开放标签、活性药物对照试验 (BEACON CRC) 中评估 216 名 BRAF V600E 突变阳性转移性 CRC 患者接受 BRAFTOVI 300 mg 每日一次联合西妥昔单抗 (初始剂量为 400 mg/m², 随后为每周 250 mg/m²) 的安全性。BEACON CRC 试验 [参见 [临床研究 \(14.2\)](#)] 排除了有吉尔伯特综合征病史、左心室射血分数异常、QTc 间期延长 (>480 ms)、未控制的高血压和既往或当前有迹象表明有视网膜静脉阻塞的患者。接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者的中位暴露持续时间为 4.4 个月, 接受伊立替康或输注 5-氟尿嘧啶 (5-FU) /亚叶酸 (FA) /伊立替康 (FOLFIRI) 联合西妥昔单抗治疗的患者的中位暴露持续时间为 1.6 个月。

接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中, 最常见 (≥25%) 的不良反应是疲劳、恶心、腹泻、痤疮样皮炎、腹痛、食欲下降、关节痛和皮疹。

接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中, 33% 出现了导致 BRAFTOVI 给药中断的不良反应; 最常见的是呕吐 (4%)、疲乏 (4%)、恶心 (4%)、发热 (3%) 和腹泻 (3%)。接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中, 9% 出现了导致 BRAFTOVI 剂量减少的不良反应; 最常见的是疲乏 (2%)、关节痛 (2%) 和周围神经病变 (2%)。接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中, 10% 出现了导致永久中止 BRAFTOVI 的不良反应。不超过 1 例 (>0.5%) 患者出现导致永久中止 BRAFTOVI 的不良反应。

表 7 和表 8 分别列出了 BEACON CRC 中发现的药物不良反应和实验室检查异常。

表 7：在 BEACON CRC 中接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中 $\geq 10\%$ 出现的不良反应*

不良反应	BRAFTOVI 联合 西妥昔单抗 N=216		伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗 N=193	
	所有等 级 (%)	≥ 3 级 [†] (%)	所有等 级 (%)	≥ 3 级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳‡	51	7	50	8
发热‡	17	1	15	1
胃肠道系统疾病				
恶心	34	1	41	1
腹泻‡	33	2	48	10
腹痛‡	30	4	32	5
呕吐	21	1	29	3
便秘	15	0	18	1
代谢及营养类疾病				
食欲下降	27	1	27	3
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛‡	27	1	3	0
肌病‡	15	1	4	0
肢体疼痛	10	0	1	0
皮肤及皮下组织类疾病				
痤疮样皮炎‡	32	1	43	3
皮疹‡	26	0	26	2
瘙痒‡	14	0	6	0
黑素细胞痣	14	0	0	0
皮肤干燥‡	13	0	12	1
各类神经系统疾病				
头痛‡	20	0	3	0
周围神经病变‡	12	1	6	0
血管疾病				
出血‡	19	2	9	0
精神疾病				
失眠‡	13	0	6	0

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗组的 4-5 级不良反应仅限于 5 级出血 (n=1)。

‡ 代表多个相关首选术语的合成词。

接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中， $< 10\%$ 出现其他重要的临床不良反应，包括：

胃肠道系统疾病：胰腺炎

表 8: 在 BEACON CRC 中接受 BRAF TOVI 与西妥昔单抗联合治疗的患者中
 ≥10% (所有级别) 出现实验室检查异常*

实验室异常†	BRAF TOVI 联合 西妥昔单抗		伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗	
	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 (%)
血液学				
贫血	34	4	48	5
淋巴细胞减少	24	7	35	5
活化部分凝血活酶时间增加	13	1	7	1
血生化				
低镁血症	19	0	22	1
血碱性磷酸酶升高	18	4	30	7
ALT 升高	17	0	29	3
AST 升高	15	1	22	2
低血钾	12	3	32	5
低钠血症	11	2	13	2

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† 基于有可用基线和至少进行过 1 次治疗期实验室检查的患者人数。

BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

在一项开放标签、单臂试验 (PHAROS) 中评估 98 名 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者接受 BRAF TOVI (450 mg 每日一次) 与 Binimetinib (45 mg 每日两次) 联合治疗的 BRAF TOVI 联合 Binimetinib 的安全性。

PHAROS 试验 [参见 [临床研究 \(14.3\)](#)] 排除了左心室射血分数异常、QTc 间期延长 (>480 ms)、未控制的高血压和既往或当前有迹象表明有视网膜静脉阻塞的患者。BRAF TOVI 和 Binimetinib 的中位治疗持续时间分别为 9.2 和 8.4 个月。

接受 BRAF TOVI 的患者中, 最常见 (≥25%) 的不良反应是疲劳、恶心、腹泻、肌肉骨骼疼痛、呕吐、腹痛、视力损害、便秘、呼吸困难、皮疹和咳嗽。

接受 BRAF TOVI 的患者中, 59% 出现了导致 BRAF TOVI 给药中断的不良反应; 最常见 (≥5%) 的是腹泻 (17%); 恶心 (13%); 肌肉骨骼疼痛、疲劳 (各 8%); AST 升高 (7%); ALT 升高、贫血、出血、呕吐 (各 6%); 以及急性肾损伤 (5%)。接受 BRAF TOVI 的患者中, 30% 出现了导致 BRAF TOVI 剂量减少的不良反应; 最常见 (≥5%) 的是腹泻、恶心 (各 8%); AST 升高和疲劳 (各 5%)。接受 BRAF TOVI 的患者中, 共有 16% 出现了导致永久中止 BRAF TOVI 的不良反应; 最常见 (≥2%) 的是腹泻、肌肉骨骼疼痛 (各 3.1%); 疲劳、皮疹、恶心、视觉损害和呕吐 (各 2%)。不超过 1 例患者出现导致永久中止 BRAF TOVI 的其他不良反应。

在接受 BRAF TOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中, 38% 的患者出现了严重不良反应。≥2% 的患者出现的严重不良反应为出血 (6%); 腹泻 (4.1%); 贫血、呼吸困难、肺炎 (各 3.1%); 心律失常、装置相关感染、水肿、心肌梗死和胸腔积液 (各 2%)。接受 BRAF TOVI (450 mg 每日一次) 联合 Binimetinib 治疗的患者中, 2% 出现了致死性不良反应, 包括颅内出血和心肌梗死 (各 1%)。

表 9 和表 10 分别列出了 PHAROS 中发现的药物不良反应和实验室检查异常。

表 9: 在 PHAROS 中, 接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中 ≥10% 出现不良反应*

不良反应	BRAFTOVI 联合 Binimetinib N=98	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 [†] (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳 [‡]	61	8
水肿 [§]	23	1
发热	22	0
胃肠系统疾病		
恶心	58	3.1
腹泻 [¶]	52	7
呕吐	37	1
腹痛 [#]	32	1
便秘	27	0
眼部疾病		
视觉受损 [♯]	29	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 [♯]	48	4.1
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 [◊]	27	3.1
瘙痒 [◊]	16	0
皮肤干燥	13	0
脱发	12	0
呼吸、胸廓和纵隔疾病		
呼吸困难 [◊]	27	8
咳嗽 [◊]	26	0
各类神经系统疾病		
头晕 [♯]	17	1
头痛	11	0
代谢及营养类疾病		
食欲下降	14	1
血管疾病		
出血 ^{†‡}	12	4.1
高血压	10	5
心脏器官疾病		
左心室功能障碍/心肌病 [‡]	11	1
各项检查		
体重增加	11	1
精神疾病		
失眠	10	0

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† 出现了 1 例 5 级出血不良反应。

‡ 疲劳包括疲倦、虚弱。

§ 水肿包括外周水肿、全身性水肿、肿胀、局部水肿、面部水肿。

¶ 腹泻包括泄泻、结肠炎。

腹痛包括腹部疼痛、上腹痛、腹部不适、上腹部不适。

- Ⓛ 视觉损害包括视力模糊、视觉病损、玻璃体飞蚊症、畏光、视力下降、光晕。
- Ⓜ 肌肉骨骼疼痛包括背痛、关节痛、肢体疼痛、肌痛、肌肉骨骼性胸痛、非心源性胸痛、颈痛。
- Ⓝ 皮疹包括皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、痤疮样皮炎、掌跖红肿综合征、湿疹、表皮剥脱。
- Ⓟ 瘙痒包括皮肤瘙痒、生殖器瘙痒。
- Ⓠ 呼吸困难包括运动性呼吸困难、劳力性呼吸困难。
- Ⓡ 咳嗽包括咳嗽、咳痰。
- Ⓢ 头晕包括头晕、平衡障碍。
- Ⓣ 出血包括肛门出血、血胸、胃肠道出血、便血、血尿、咯血、颅内出血、前房积血、小肠出血、上消化道出血、阴道出血。
- Ⓤ 左心室功能障碍/心肌病包括射血分数降低、心力衰竭、充血性心力衰竭。

在接受 BRAFTOVI 联合 Binimetinib 的患者中，<10% 的患者出现了其他重要的临床不良反应：

各类神经系统疾病：周围神经病变、味觉障碍、面瘫

胃肠系统疾病：胰腺炎

皮肤及皮下组织类疾病：角化过度、红斑

免疫系统疾病：超敏反应

表 10：接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的患者中，≥10%（所有级别）出现实验室检查异常*

实验室异常 [†]	BRAFTOVI 联合 Binimetinib	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
血液学		
贫血	47	11
淋巴细胞减少	24	6
血小板减少症	20	1.1
白细胞减少	12	0
中性粒细胞减少	12	1.1
血生化		
肌酐升高	91	3.2
高血糖	48	6
肌酸激酶升高	41	3.3
脂肪酶升高	40	14
ALT 升高	34	9
低白蛋白血症	32	0
AST 升高	31	10
血碱性磷酸酶升高	31	3.2
高钾血症	31	2.1
低钠血症	26	11
血清淀粉酶升高	22	1.1
低钙血症	12	2.1

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† 基于有可用基线和至少进行过 1 次治疗期实验室检查的患者人数。

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 BRAFTOVI 的影响

强效或中效 CYP3A4 抑制剂

BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂联合给药可增加 Encorafenib 的血药浓度 [参见[临床药理学 \(12.3\)](#)]，并可能增加 Encorafenib 的不良反应。避免 BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂（包括葡萄柚汁）联合给药，包括葡萄柚汁。如果无法避免联合给药，请减少 BRAFTOVI 剂量 [参见[用量用法 \(2.6\)](#)]。

强效 CYP3A4 诱导剂

BRAFTOVI 与强效 CYP3A4 诱导剂联合给药可能会降低 Encorafenib 的血药浓度 [参见[临床药理学 \(12.3\)](#)]，并可能降低 Encorafenib 的疗效。避免 BRAFTOVI 与强效 CYP3A4 诱导剂联合给药。

7.2 BRAFTOVI 对其他药物的影响

CYP3A4 敏感底物

BRAFTOVI 在稳态下是一种强效 CYP3A4 诱导剂。伴随使用 BRAFTOVI 可能会降低 CYP3A4 底物（包括性激素类避孕药）的血药浓度 [参见[临床药理学 \(12.3\)](#)]，这可能会降低这些底物的疗效。避免 BRAFTOVI 与 CYP3A4 底物联合给药，因为血药浓度降低可能导致底物疗效降低。如果无法避免联合给药，建议参见 CYP3A4 底物产品标签。

OATP1B1, OATP1B3 或 BCRP 底物

BRAFTOVI 与 OATP1B1, OATP1B3 或 BCRP 底物联合给药可导致底物浓度升高，并可能增加这些药物的毒性。联合使用时，应密切监测患者增加暴露的体征和症状，并考虑调整这些底物的剂量 [参见[临床药理学 \(12.3\)](#)]。

7.3 延长 QT 间期的药物

BRAFTOVI 与剂量依赖性 QTc 间期延长相关 [参见[警告和注意事项 \(5.7\)](#)]，[临床药理学 \(12.2\)](#)]。避免 BRAFTOVI 与已知可延长 QT/QTc 间期的药物联合给药。

8 特殊人群用药

8.1 妊娠

风险摘要

根据其作用机制的发现，在对孕妇给药时 BRAFTOVI 会造成胎儿伤害 [参见[临床药理学 \(12.1\)](#)]。尚无关于怀孕期间使用 BRAFTOVI 的临床数据。在动物生殖研究中，Encorafenib 在大鼠和兔中引起胚胎-胎儿发育变化，在大于或等于临床剂量 450 mg 下暴露量约为人体暴露量的 26 倍（大鼠）和 178 倍（兔）时，会导致兔子流产，在较低剂量下没有明确发现（参见[数据](#)）。告知孕妇和具有生育能力的女性，该药物对胎儿有潜在风险。

在美国普通人群中，在临床上确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

数据

动物数据

在生殖毒性研究中，在器官形成期间给予大鼠 Encorafenib 20 mg/kg/天，会导致母体毒性、胎儿体重下降和总骨骼变化发生率增加（根据 450 mg 每日一次推荐临床剂量的浓度-时间曲线下面积 [AUC]，约为人体暴露量的 26 倍）。在妊娠兔中，在器官形成期间给予 Encorafenib 会导致母体毒性、胎儿体重下降、总骨骼变化发生率增加和着床后流产增加，包括在 75 mg/kg/天剂量下完全流产（根据 450 mg 每日一次推荐临床剂量的 AUC，约为人体暴露量的 178 倍）。虽然尚未进行正式的胎盘转移研究，但大鼠和兔胎儿血浆中的 Encorafenib 暴露量分别高达母体暴露量的 1.7% 和 0.8%。

8.2 哺乳

风险摘要

尚无关于人乳中存在 Encorafenib 或其代谢物的数据，或 Encorafenib 对母乳喂养儿童的影响，或对乳汁产生的影响。由于 BRAFTOVI 可能导致母乳喂养儿童出现严重不良反应，告知女性在接受 BRAFTOVI 治疗期间和末次给药后 2 周内不要哺乳。

8.3 具有生育能力的女性和男性

孕妇使用 BRAFTOVI 会对胎儿造成伤害 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

妊娠试验

在开始 BRAFTOVI 治疗之前，复核有生育能力的女性的妊娠状态 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

避孕

女性

告知有生育能力的女性在 BRAFTOVI 治疗期间和末次给药后 2 周内采取有效的避孕措施。告知患者使用非激素避孕方法，因为 BRAFTOVI 有可能使性激素类避孕药无效 [参见药物相互作用 (7.2)]。

不孕

男性

根据雄性大鼠在 450 mg 临床剂量下（约为 13 倍人体暴露量剂量）的发现，使用 BRAFTOVI 可能会影响雄性大鼠的生育能力 [参见非临床毒理学 (13.1)]。

8.4 儿童用药

尚未确定 BRAFTOVI 在儿童患者中的安全性和有效性。

8.5 老年人用药

在多项临床试验中接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的 690 名 BRAF 突变阳性黑色素瘤患者中，20% 的年龄为 65 至 74 岁，8% 的年龄为 75 岁及以上 [参见临床研究 (14.1)]。

在 216 名接受 BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合治疗的 BRAF V600E 突变阳性转移性 CRC 患者中，62 名 (29%) 为 65 岁至 75 岁，20 名 (9%) 为 75 岁及以上 [参见临床研究 (14.2)]。

在 98 名接受 BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合治疗的 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者中，62 名 (63%) 为 65 岁及以上，20 名 (20%) 为 75 岁及以上 [参见临床研究 (14.3)]。

与年轻患者相比，在老年患者中未观察到 BRAFTOVI 联合 Binimetinib 或者 BRAFTOVI 联合西妥昔单抗的安全性或有效性存在总体差异。

8.6 肝损害

对于轻度肝损害 (Child-Pugh A 级) 患者，不建议调整 BRAFTOVI 剂量 [参见临床药理学 (12.3)]。尚未确定中度 (Child-Pugh B 级) 或重度 (Child-Pugh C 级) 肝损害患者的推荐剂量。

8.7 肾损害

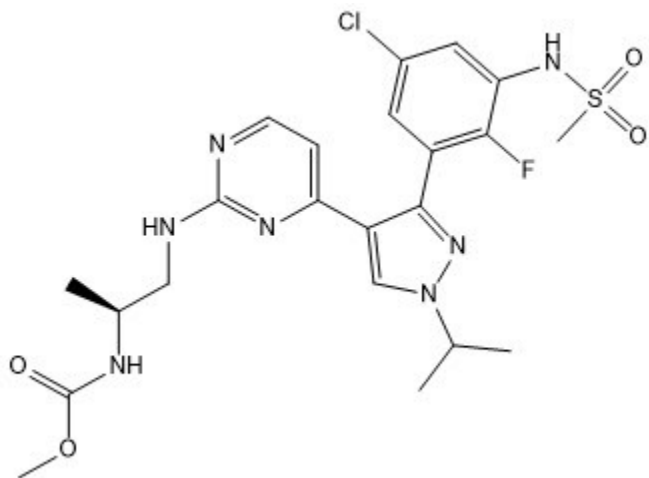
对于轻度至中度肾损害 (CLcr 30 至 <90 mL/min) 患者，不建议调整 BRAFTOVI 剂量 [参见临床药理学 (12.3)]。对严重肾功能损害患者使用的推荐剂量尚未确定 (CLcr <30 mL/min)。

10 用药过量

由于 Encorafenib 与血浆蛋白的结合率为 86%，血液透析可能对 BRAFTOVI 用药过量无效。

11 描述

Encorafenib 是一种激酶抑制剂。化学名称为 *N*-{(2*S*)-1-[4-{3-[5-氯-2-氟-3-(甲磺酰氨基)苯基]-1-(丙-2-基)-1*H*吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]丙-2-基}氨基甲酸甲酯。分子式为 $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$ ，分子量为 540 道尔顿。Encorafenib 的化学结构如下所示：



Encorafenib 是一种白色至类白色粉雾剂。在水介质中，Encorafenib 在 pH 1 时微溶，在 pH 2 时极微溶解，在 pH 3 及以上时不溶。

BRAFTOVI (Encorafenib) 口服胶囊含有 75 mg Encorafenib，含有以下非活性成分：共聚维酮、泊洛沙姆 188、微晶纤维素、琥珀酸、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁（植物来源）。胶囊含有明胶、二氧化钛、氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁、绿化油墨（药用黏剂、氧化铁、丙二醇）。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Encorafenib 是一种靶向 BRAF V600E 以及野生型 BRAF 和 CRAF 的激酶抑制剂，经体外无细胞试验， IC_{50} 值分别为 0.35、0.47 和 0.3 nM。BRAF 基因突变，如 BRAF V600E，可导致组成型 BRAF 激酶激活，从而刺激肿瘤细胞生长。Encorafenib 还能够在体外与其他激酶结合，包括 JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 和 STK36，并在临床上可达到的浓度 ($\leq 0.9 \mu M$) 下减少与这些激酶的配体结合。

Encorafenib 体外抑制表达 BRAF V600E、D 和 K 突变的肿瘤细胞株的生长。在植入表达 BRAF V600E 的肿瘤细胞的小鼠中，Encorafenib 诱导了与 RAF/MEK/ERK 通路抑制相关的肿瘤消除。

Encorafenib 与 Binimetinib 联合靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中的两种不同激酶。与任一药物单独给药相比，Encorafenib 与 Binimetinib 联合给药在体外对 BRAF 突变阳性细胞株的抗增殖活性更高，在小鼠 BRAF V600E 突变人黑色素瘤异种移植研究中，肿瘤生长抑制的抗肿瘤活性更高。此外，与单独使用任一药物相比，Encorafenib 与 Binimetinib 联合使用延迟了小鼠 BRAF V600E 突变人黑色素瘤异种移植出现耐药性。在小鼠 BRAF V600E 突变型 NSCLC 病人来源异种移植模型，与 Binimetinib 单药相比，Encorafenib 与 Binimetinib 联合给药在肿瘤生长抑制方面具有更高的抗肿瘤活性。与任一药物单独给药相比，联合给药时还能增加停止给药后肿瘤生长延缓的时间。

在 BRAF 突变型 CRC 的背景下，诱导 EGFR 介导的 MAPK 通路激活已被确定为 BRAF 抑制剂的一种耐药机制。在非临床模型中，BRAF 抑制剂与靶向 EGFR 的药物联合使用已被证明可克服这种耐药机制。在携带 BRAF

V600E 突变的结直肠癌小鼠模型中，Encorafenib 和西妥昔单抗联合给药的抗肿瘤作用大于单独使用任一药物。

12.2 药效动力学

心脏电生理

尚未进行专门的研究来评估 BRAF V600E 的 QT 间期延长的可能性。BRAF V600E 与剂量依赖性 QTc 间期延长相关。根据对接受 BRAF V600E 联合 Binimetinib 推荐剂量的黑色素瘤成人患者进行的一项研究中的 QTc 集中趋势分析，相对于基线变化的最大平均值 (90% CI) QTcF (Δ QTcF) 为 18 (14 至 22) ms [参见警告和注意事项 (5.7)]。

12.3 药代动力学

在健康受试者和实体瘤患者中研究了 Encorafenib 的药代动力学，包括携带 BRAF V600E 或 V600K 突变的晚期和不可切除或转移性皮肤黑色素瘤、BRAF V600E 突变阳性转移性 CRC。单剂量给药后，在 50 mg 至 700 mg 的剂量范围内 (450 mg 最大推荐剂量的 0.1 至 1.6 倍)，Encorafenib 的系统性暴露量与剂量成正比。每日一次给药后，在 50 mg 至 800 mg 的剂量范围内 (450 mg 最大推荐剂量的 0.1 至 1.8 倍)，Encorafenib 的系统性暴露量低于剂量配比。在 15 天内达到稳态，暴露量比第 1 天低 50%；AUC 的受试者间变异性 (CV%) 范围为 12% 至 69%。

吸收

Encorafenib 的中位 T_{max} 为 2 小时。至少 86% 的剂量被吸收。

食物的影响

BRAF V600E 100 mg 单剂量给药 (450 mg 最大推荐剂量的 0.2 倍) 和高脂肪、高热量膳食 (包括约 150 卡路里的蛋白质、350 卡路里的碳水化合物和 500 卡路里的脂肪) 后，Encorafenib 平均达峰血药浓度 (C_{max}) 下降了 36%，对 AUC 无影响。

分布

表观分布容积的几何平均值 (CV%) 为 164 L (70%)。Encorafenib 的体外蛋白结合率为 86%。血液-血药浓度比为 0.58。

消除

Encorafenib 的平均 (CV%) 终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 3.5 小时 (17%)，第 1 天表观清除率为 14 L/h (54%)，在最大推荐剂量 450 mg 下，稳态时增加至 32 L/h (59%)。

代谢

Encorafenib 主要通过 CYP3A4 (83%) 代谢，少量通过 CYP2C19 (16%) 和 CYP2D6 (1%) 代谢。

排泄

100 mg Encorafenib 单剂量放射性标记给药后，给药剂量 47% (5% 未改变) 在粪便中回收，47% (2% 未改变) 在尿液中回收。

特殊人群

根据年龄 (19 至 94 岁)、性别、体重 (34 至 168 kg)、轻度肝损害 (Child-Pugh A 级) 和轻度或中度肾损害 (CL_{cr} 30 至 <90 mL/min)，未观察到 Encorafenib 药代动力学存在临床显著性差异。尚未研究人种或种族、中度或重度肝损害 (Child-Pugh B 级或 C 级) 和重度肾损害 (CL_{cr} <30 mL/min) 对 Encorafenib 药代动力学的影响。

药物相互作用研究

临床研究

CYP3A4 抑制剂: 泊沙康唑 (强效 CYP3A4 抑制剂) 或地尔硫卓 (中效 CYP3A4 抑制剂) 联合给药使 Encorafenib 的 AUC 分别增加 3 倍和 2 倍, 并且在给予单剂量 50 mg BRAFTOVI (人最大推荐剂量 450 mg 的 0.1 倍) 后, C_{max} 分别增加 68% 和 45%。

强效 CYP3A4 诱导剂: 尚未研究强效 CYP3A4 诱导剂对 Encorafenib 暴露量的影响 [参见 [药物相互作用 \(7.1\)](#)]。

中度 CYP3A4 诱导剂: 与 BRAFTOVI 单药相比, BRAFTOVI 450 mg 每日一次和 Binimetinib 45 mg 每日两次重复给药联合中效 CYP3A4 诱导剂莫达非尼, 可使 Encorafenib 稳态 AUC 降低 24%, C_{max} 降低 20%。

Encorafenib 对 CYP3A4 底物的影响: 与咪达唑仑 2 mg 单药相比, BRAFTOVI 450 mg 每日一次和 Binimetinib 45 mg 每日两次重复给药联合 CYP3A4 敏感底物咪达唑仑 2 mg 单剂量给药, 可使咪达唑仑 AUC 降低 82%, C_{max} 降低 74%。

Encorafenib 对其他 CYP 底物的影响: BRAFTOVI 450 mg 每日一次和 Binimetinib 45 mg 每日两次重复给药对 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 和 CYP2D6 底物的暴露量没有临床显著影响。

质子泵抑制剂: 与雷贝拉唑联合给药时, 未观察到 Encorafenib 的药代动力学存在临床显著性差异。

Binimetinib: 当与 BRAFTOVI (UGT1A1 抑制剂) 联合给药时, 未观察到 Binimetinib (UGT1A1 底物) 的药代动力学存在临床显著差异。

西妥昔单抗: 当 BRAFTOVI 推荐剂量 300 mg 与西妥昔单抗联合给药时, 未观察到 Encorafenib 或西妥昔单抗的药代动力学存在临床显著性差异。

转运体: BRAFTOVI 450 mg 每日一次和 Binimetinib 45 mg 每日两次重复给药联合瑞舒伐他汀 (OATP1B1, OATP1B3 和 BCRP 的敏感底物) 单剂量给药, 可使瑞舒伐他汀 C_{max} 增加 2.7 倍, AUC 增加 1.6 倍。

体外研究

CYP/UGT 酶: Encorafenib 是 UGT1A1 的可逆性抑制剂。

转运体: 在临床相关血药浓度下, Encorafenib 是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物, 但不是乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)、有机阴离子转运多肽 (OATP1B1, OATP1B3) 或有机阳离子转运体 (OCT1) 的底物。

在临床相关血药浓度下, Encorafenib 是 P-gp、BCRP、OCT2、有机阴离子转运体 (OAT1、OAT3)、OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制剂, 但不是 OCT1 或 MRP2 的抑制剂。

13 非临床毒理学

13.1 致癌、致突变、生育力受损

Encorafenib 的致癌性研究尚未进行。在评估细菌反向突变、哺乳动物细胞染色体畸变或大鼠骨髓微核的研究中, Encorafenib 没有遗传毒性。

未在动物中进行专门的 Encorafenib 生育力研究。在一项大鼠一般毒理学研究中, 基于 AUC, 在 450 mg 临床剂量下 (约为人体暴露量的 13 倍) 观察到睾丸和附睾重量下降、睾丸肾小管变性和附睾精子减少。在任何非人灵长类动物毒性研究中, 均未观察到对生殖器官的影响。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在为期 4 周和 13 周的研究中, 在 Encorafenib 20 mg/kg/天 (基于 AUC, 约为 450 mg 临床剂量下人体暴露量的 14 倍) 或更大剂量下, 大鼠胃部出现增生和角化过度的不良组织病理学结果。

14 临床研究

14.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

在一项随机、活性药物对照、开放标签、多中心试验（COLUMBUS；NCT01909453）中评估了 BRAF 抑制剂 BRAF TOVI 与 Binimetinib 联合使用。符合资格的患者需经 bioMerieux THxIDBRAF 检测确定患有 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤。允许患者在辅助治疗背景下接受免疫疗法，并且既往接受过一线免疫疗法治疗不可切除的局部晚期或转移性疾病。禁止既往使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂。按美国癌症联合委员会（AJCC）分期（IIIB、IIIC、IVM1a 或 IVM1b 对比 IVM1c）、美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（0 对比 1）和既往是否接受过不可切除或转移性疾病的免疫疗法进行随机分配。

患者被随机分配（1:1:1）接受 BRAF TOVI 450 mg 每日一次联合 Binimetinib 45 mg 每日两次（BRAF TOVI 联合 Binimetinib）、BRAF TOVI 300 mg 每日一次或维莫非尼 960 mg 每日两次。继续治疗至疾病进展或不可耐受毒性。下文仅描述了获批剂量（BRAF TOVI 450 mg 联合 Binimetinib 45 mg）的结果。

主要疗效结局指标为无进展生存率（PFS），由盲态独立中心审查委员会评估，以比较 BRAF TOVI 联合 Binimetinib 与维莫非尼的疗效。其他疗效结局指标包括总生存期（OS）以及客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DoR），集中审评评估。

共有 577 名患者被随机分配，192 名患者被随机分配至 BRAF TOVI 联合 Binimetinib 组，194 名患者被随机分配至 BRAF TOVI 组，191 名患者被随机分配至维莫非尼组。在随机分配至 BRAF TOVI 联合 Binimetinib 或维莫非尼组的 383 名患者中，中位年龄为 56 岁（20 至 89 岁），59% 为男性，91% 为白人，72% 的基线 ECOG 体能状态为 0。95% 患有转移性疾病，65% 为 IVM1c 期，4% 既往接受过 CTLA-4、PD-1 或 PD-L1 抗体靶向治疗。28% 的患者基线血清乳酸脱氢酶（LDH）升高，45% 的患者基线时有 ≥ 3 个肿瘤受累器官，3% 的患者有脑转移。根据集中检测，100% 患者的肿瘤 BRAF 突变检测呈阳性；BRAF V600E（88%）、BRAF V600K（11%）或两者均检测阳性（ $<1\%$ ）。

与维莫非尼相比，BRAF TOVI 联合 Binimetinib 后 PFS 有显著的统计学意义的改善。疗效结果总结见表 11 和图 1。

表 11: COLUMBUS 的疗效结果

	BRAF TOVI 联合 Binimetinib N=192	维莫非尼 N=191
无进展生存率		
事件数量 (%)	98 (51)	106 (55)
疾病进展	88 (46)	104 (54)
死亡	10 (5)	2 (1)
中位 PFS, 月 (95% CI)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (95% CI)*	0.54 (0.41, 0.71)	
P 值†	<0.0001	
总生存期‡		
事件数量 (%)	105 (55)	127 (67)
中位 OS, 月 (95% CI)	33.6 (24.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (95% CI)*	0.61 (0.47, 0.79)	
整体反应率		

CI = 置信区间；CR = 完全缓解；DoR = 缓解持续时间；HR = 风险比；NE = 无法评估；ORR = 总缓解率；OS = 总生存期；PFS = 无进展生存率；PR = 部分缓解。

* 使用经以下分层因素调整的 Cox 比例风险模型评估：美国癌症联合委员会（AJCC）分期（IIIB、IIIC、IVM1a 或 IVM1b，对比 IVM1c）和美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（0 与 1）。

† 根据相同的分层因素调整对数秩检验。

‡ 以 PFS 分析日期后 17.6 个月为截止日期。

	BRAF TOVI 联合 Binimetinib N=192	维罗非尼 N=191
ORR (95% CI)	63% (56%, 70%)	40% (33%, 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
缓解持续时间		
中位 DoR, 月 (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

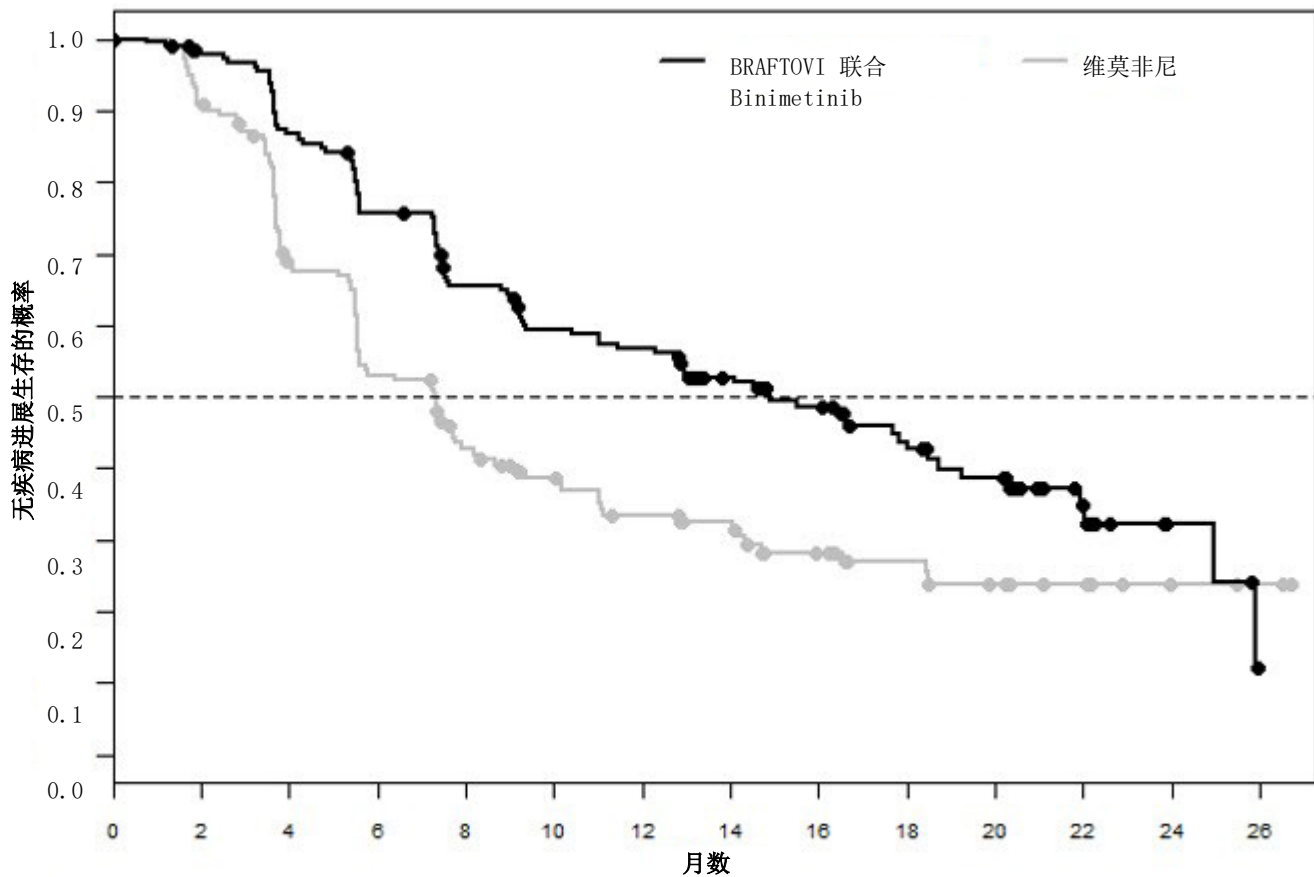
CI = 置信区间; CR = 完全缓解; DoR = 缓解持续时间; HR = 风险比; NE = 无法评估;
ORR = 总缓解率; OS = 总生存期; PFS = 无进展生存率; PR = 部分缓解。

* 使用经以下分层因素调整的 Cox 比例风险模型评估: 美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期 (IIIB、IIIC、IVM1a 或 IVM1b, 对比 IVM1c) 和美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (0 与 1)。

† 根据相同的分层因素调整对数秩检验。

‡ 以 PFS 分析日期后 17.6 个月为截止日期。

图 1: COLUMBUS 中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者例数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
BRAF TOVI 联合 Binimetinib	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
维莫非尼	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

14.2 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC)

在一项随机、活性药物对照、开放标签、多中心试验 (BEACON CRC; NCT02928224) 中评估了 BRAF TOVI 与西妥昔单抗联合使用。符合资格的患者需经 Qiagen Therascreen BRAF V600E RGQ 聚合酶链反应 (PCR) 试剂盒检测确定有 BRAF V600E 突变阳性转移性结直肠癌 (CRC), 并在既往接受 1 或 2 种治疗方案后出现疾病进展。其他关键资格标准包括既往未接受过 RAF、MEK 或 EGFR 抑制剂治疗、符合当地标签中关于肿瘤 RAS 状态的西妥昔单抗治疗资格, 以及 ECOG 体能状态 (PS) 为 0-1。按美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (0 与 1)、既往是否使用伊立替康以及使用西妥昔单抗产品 (美国许可与欧盟批准) 进行随机分配。

患者按 1:1:1 的比例随机分配至以下治疗组之一：

- BRAFTOVI 300 mg 口服，每日一次，联合西妥昔单抗（BRAFTOVI/西妥昔单抗组）
- BRAFTOVI 300 mg 口服，每日一次，联合 Binimetinib 和西妥昔单抗
- 伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗（对照组）

所有患者的西妥昔单抗剂量在首次给药（静脉内给药）时为 400 mg/m²，之后为 250 mg/m² 每周一次。

对照组患者在每个 28 天周期的第 1 天和第 15 天接受西妥昔单抗联合伊立替康 180 mg/m² 静脉给药或 FOLFIRI 静脉给药（伊立替康 180 mg/m²，第 1 天和第 15 天；亚叶酸 400 mg/m²，第 1 天和第 15 天；然后氟尿嘧啶单剂量 400 mg/m²，第 1 天和第 15 天；随后氟尿嘧啶 2400 mg/m²/天，连续输注 2 天）。

继续治疗至疾病进展或不可耐受毒性。下文仅描述了获批治疗方案（BRAFTOVI 联合西妥昔单抗）的结果。

主要疗效结局指标为总生存期（OS）。其他疗效结局指标包括无进展生存期（PFS）、总缓解率（ORR）和由盲态独立中心审查委员会（BICR）评估的缓解持续时间（DoR）。在所有随机分配患者中评估 OS 和 PFS。在 BRAFTOVI/西妥昔单抗研究的随机分配部分和对照组的前 220 名患者子集进行了 ORR 和 DoR 评估。

共有 220 名患者被随机分配至 BRAFTOVI/西妥昔单抗组，221 名患者被随机分配至对照组。在这 441 名患者中，中位年龄为 61 岁；53% 为女性；80% 为白人，15% 为亚洲人。50% 的基线 ECOG 体能状态为 0；66% 接受 1 种既往治疗，34% 接受 2 种治疗；93% 接受既往奥沙利铂，52% 接受既往伊立替康。

与活性对照药物相比，BRAFTOVI 联合西妥昔单抗后，OS、ORR 和 PFS 有显著的统计学意义的改善。疗效结果总结见表 12 和图 2。

表 12: BEACON CRC 的疗效结果

	BRAFTOVI 联合西妥昔单抗 N = 220	伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗 N = 221
总生存期		
事件数量 (%)	93 (42)	114 (52)
中位 OS, 月 (95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) ^{*,†}	0.60 (0.45, 0.79)	
P 值 ^{*,‡}	0.0003	
总缓解率 (根据 BICR)		
ORR (95% CI) [§]	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
P 值 ^{*,¶}	<0.0001	
中位 DoR, 月 (95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6, NR)
无进展生存期 (根据 BICR)		
事件数量 (%)	133 (60)	128 (58)
疾病进展	110 (50)	101 (46)

CI = 置信区间；CR = 完全缓解；DoR = 缓解持续时间；HR = 风险比；NR = 无效；ORR = 总缓解率；OS = 总生存期；PFS = 无进展生存率；PR = 部分缓解。

* 按 ECOG PS、西妥昔单抗来源（美国许可与欧盟批准）和随机分配时既往是否使用伊立替康进行分层。

† 分层 Cox 比例风险模型。

‡ 分层对数秩检验，在 α 水平 0.0084 下检验。

§ BRAFTOVI/西妥昔单抗组 (n=113) 和对照组 (n=107)。

¶ Cochran-Mantel-Haenszel 检验；在 α 水平 0.05 下检验。

分层对数秩检验，在 α 水平 0.0234 下检验。

	BRAFTOVI 联合西妥昔单抗 N = 220	伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗 N = 221
死亡	23 (10)	27 (12)
中位 PFS, 月 (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI) ^{*,†}	0.40 (0.31, 0.52)	
P-值 ^{*,‡}	< 0.0001	

CI = 置信区间; CR = 完全缓解; DoR = 缓解持续时间; HR = 风险比; NR = 无效; ORR = 总缓解率; OS = 总生存期; PFS = 无进展生存率; PR = 部分缓解。

* 按 ECOG PS、西妥昔单抗来源（美国许可与欧盟批准）和随机分配时既往是否使用伊立替康进行分层。

† 分层 Cox 比例风险模型。

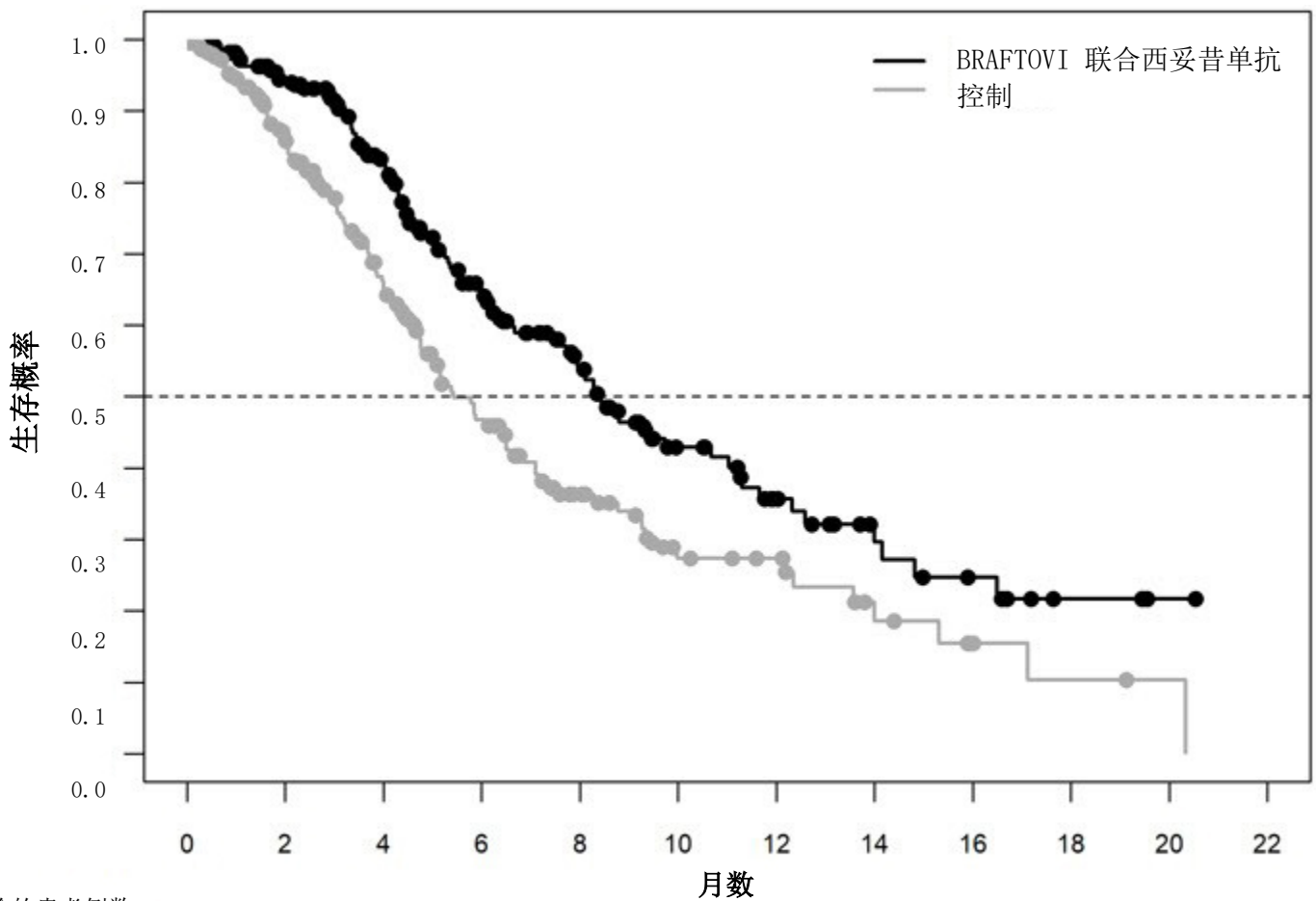
‡ 分层对数秩检验，在 α 水平 0.0084 下检验。

§ BRAFTOVI/西妥昔单抗组 (n=113) 和对照组 (n=107)。

¶ Cochran-Mantel-Haenszel 检验；在 α 水平 0.05 下检验。

分层对数秩检验，在 α 水平 0.0234 下检验。

图 2: BEACON CRC 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者例数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
BRAFTOVI 联合西妥昔单抗	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
控制	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0

14.3 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

在一项在 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中进行的开放标签、多中心、单臂研究中评估了 BRAFTOVI 联合 Binimetinib (PHAROS; NCT03915951)。符合资格的患者被诊断为患有组织学确认的转移性 NSCLC, 且 BRAF V600E 突变从未接受治疗, 或既往在转移性背景下接受过 1 线全身性治疗 (铂类化疗和/或 anti-PD-1/PD-L1 治疗)、年龄 18 岁或以上、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (PS) 为 0 或 1, 以及实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 定义的可测量疾病。禁止既往使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂。

患者接受 BRAFTOVI 450 mg 每日一次和 Binimetinib 45 mg 每日两次口服, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。主要疗效结局指标是独立评审委员会 (IRC) 根据 RECIST v1.1 评估的客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DoR)。

在疗效群体中, 使用肿瘤组织 (78%) 或血液 (22%) 标本通过前瞻性局部检测确定 BRAF V600E 突变状态。在 98 名 BRAF V600E 突变患者中, 6 名患者根据 FoundationOne CDx 组织检测对其肿瘤组织标本进行检测后入组试验。在基于当地检测入组的其余 92 名患者中, 68 名患者的肿瘤组织标本通过 FoundationOne CDx 组织检测回顾性确认为 BRAF V600E 阳性状态。其余患者为 BRAF V600E 阴性状态 (n=5) 或 FoundationOne CDx 组织检测结果不可评估 (n=19)。此外, 使用 FoundationOne Liquid CDx 测定法回顾性检测了 98 名患者中 81 名的血浆样本。在 81 名患者中, 48 名经 FoundationOne Liquid CDx 检测确定 BRAF V600E 阳性, 而 33 名患者 BRAF V600E 突变阴性。其余 17 份样本的 FoundationOne Liquid CDx 检测结果不可评估。

疗效群体包括 59 名初治患者和 39 名既往接受过治疗的患者。在这 98 名患者中, 中位年龄为 70 岁 (范围: 47 至 86 岁); 53% 为女性; 88% 为白人, 7% 为亚洲人, 3% 为黑人或非裔美国人, 1% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民; 99% 为非西班牙裔或拉丁裔; 13% 为当前吸烟者, 57% 为既往吸烟者; 73% 为 ECOG PS 为 1; 97% 为腺癌。所有患者均有转移性疾病, 8% 的患者在基线时有脑转移。

BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者的疗效结果总结见表 13。

表 13: PHAROS 的疗效结果

疗效参数	BRAFTOVI 联合 Binimetinib	
	初治 (N=59)	既往接受过治疗 (N=39)
客观缓解率*		
ORR (95% CI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR	15%	10%
PR	59%	36%
缓解持续时间*	N=44	N=18
中位 DoR, 月 (95% CI)	NE (23.1, NE)	16.7 (7.4, NE)
DoR ≥6 个月 %	75%	67%
DoR ≥12 个月 %	59%	33%

CI = 置信区间; CR = 完全缓解; DoR = 缓解持续时间; N = 患者人数; NE = 无法评估; ORR = 客观缓解率; PR = 部分缓解。

* 通过独立中心审查机构 (ICR) 评估。

16 供应/储存和处理方式

BRAFTOVI (Encorafenib) 以 75 mg 明胶硬胶囊形式提供。

75 mg: 米黄色盖上有“A”字样, 白色瓶身上有“LGX 75 mg”字样, 提供两种纸盒装 (NDC 70255-025-01), 每瓶含 90 粒胶囊 (NDC 70255-025-02) 和 (NDC 70255-025-03), 每瓶含 60 粒胶囊 (NDC 70255-025-04)。

在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F) 下储存; 允许偏离 15° C 至 30° C (59° F 至 86° F) [参见 USP 受控室温]。如果瓶盖下的安全密封破损或缺失, 请勿使用。使用原装药瓶分发。请勿取出干燥剂。防潮。保持容器密封。

17 患者咨询信息

告知患者阅读 FDA 批准的患者标签 (用药指南)。

告知患者以下内容:

新发原发性恶性肿瘤

告知患者, BRAFTOVI 会增加新发原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤的风险。告知患者在皮肤病变发生变化或出现新的皮肤病变时立即联系其医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.1\)](#)]。

BRAF 野生型肿瘤的肿瘤促进作用

告知患者在开始 BRAFTOVI 治疗前需要确认 BRAF V600E 或 V600K 突变 [参见[警告和注意事项 \(5.2\)](#)]。

心肌病

告知患者向其医务人员报告任何心力衰竭症状 [参见[警告和注意事项 \(5.3\)](#)]。

肝毒性

告知患者在 BRAFTOVI 治疗期间连续检测血清肝脏检查 (ALT、AST、胆红素)。指示患者报告肝功能障碍的症状, 包括黄疸、尿色加深、恶心、呕吐、食欲不振、疲劳、瘀伤或出血 [参见[警告和注意事项 \(5.4\)](#)]。

出血

如有任何提示出血的症状, 如异常出血, 告知患者立即通知其医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.5\)](#)]。

葡萄膜炎

告知患者在视力出现任何变化时联系医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.6\)](#)]。

QT 延长

告知患者 BRAFTOVI 可能导致 QTc 间期延长, 如果他们有任何 QTc 间期延长症状, 如晕厥, 应告知医生 [参见[警告和注意事项 \(5.7\)](#)]。

胚胎-胎儿毒性

- 告知具有生育能力的女性, 该药物对胎儿有潜在风险。告知女性在 BRAFTOVI 治疗期间, 如果怀孕或怀疑怀孕, 应联系其医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.8\)](#), [特殊人群用药 \(8.1\)](#)]。
- 告知有生育能力的女性在 BRAFTOVI 治疗期间和末次给药后 2 周内使用有效的非性激素类避孕药 [[特殊人群用药 \(8.3\)](#)]。

哺乳

告知女性在接受 BRAFTOVI 治疗期间和末次给药后 2 周内不要哺乳 [参见[特殊人群用药 \(8.2\)](#)]。

不孕

告知有生育能力的男性 BRAFTOVI 可能会损害生育能力 [参见**特殊人群用药 (8.3)**]。

强效或中效 CYP3A 诱导剂或抑制剂

BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合给药可能会增加 Encorafenib 的浓度；BRAFTOVI 与强效或中效 CYP3A 诱导剂联合给药可能会降低 Encorafenib 的浓度。告知患者在服用 BRAFTOVI 期间可能需要避免使用某些药物，并告知其医务人员所有伴随用药，包括处方药、非处方药、维生素和中草药产品。告知患者在服用 BRAFTOVI 期间避免食用葡萄柚和葡萄柚汁 [参见**药物相互作用 (7.1)**]。

储存

BRAFTOVI 对湿气敏感。告知患者将 BRAFTOVI 储存在装有干燥剂的原装药瓶中，并保持药瓶盖紧。请勿从药瓶中取出干燥剂。

本产品的标签可能已更新。有关最新的处方信息，请访问 www.pfizer.com。

分销商：

Array BioPharma Inc.，Pfizer Inc. 的全资子公司。

3200 Walnut Street

Boulder, CO 80301

© 2023 Array BioPharma Inc. 保留所有权利。

BRAFTOVI® 是 Array BioPharma Inc. 在美国和其他国家的注册商标。

LAB-1428-3.0

用药指南

BRAFTOVI® (braf-TOE-vee)

(Encorafenib)

胶囊

重要信息： BRAFTOVI 与其他药物联合使用，包括 Binimetinib 或西妥昔单抗。如果与 Binimetinib 一起使用，请阅读 Binimetinib 随附的用药指南，如果与西妥昔单抗一起使用，请与您的医务人员讨论西妥昔单抗。

关于 BRAFTOVI，我应该了解的最重要信息是什么？

BRAFTOVI 可能引起严重的副作用，包括：

- **新发皮肤癌的风险。** BRAFTOVI 单独使用或与 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用时，可能导致皮肤癌，称为皮肤鳞状细胞癌或基底细胞癌。
与您的医务人员讨论您患上这些癌症的风险。
检查您的皮肤，如有任何皮肤变化，请立即告诉您的医务人员，包括：
 - 新疣
 - 皮肤疼痛或红色肿块出血或无法愈合
 - 痣的大小或颜色变化

您的医务人员应在 BRAFTOVI 治疗前、治疗期间每 2 个月以及停止 BRAFTOVI 治疗后最长 6 个月内检查您的皮肤，以寻找是否出现任何新的皮肤癌。

您的医务人员还应检查可能不会出现在皮肤上的癌症。告诉您的医务人员在使用 BRAFTOVI 治疗期间出现的任何新症状。

请参见“**BRAFTOVI 可能有哪些副作用？**”了解有关副作用的更多信息。

什么是 BRAFTOVI？

BRAFTOVI 是一种处方药，用于：

- 与一种名为 Binimetinib 的药物联合使用，治疗患有一种称为黑色素瘤的皮肤癌的患者：
 - 已扩散到身体其他部位或无法通过手术切除，以及
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因
- 与一种名为西妥昔单抗的药物联合使用，治疗患有结肠或直肠癌（结直肠癌）的成人患者：
 - 既往接受过治疗，以及
 - 已经扩散到身体其他部位，以及
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因
- 与一种名为 Binimetinib 的药物联合使用，治疗患有一种称为非小细胞肺癌（NSCLC）的肺癌的成人患者：
 - 已经扩散到身体其他部位，以及
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因

BRAFTOVI 不应用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤、野生型 BRAF 结直肠癌或野生型 BRAF NSCLC 患者。您的医务人员将进行一项检测，以确保 BRAFTOVI 适合您。
尚不清楚 BRAFTOVI 在儿童中是否安全有效。

在服用 BRAFTOVI 之前，请将您的所有医疗状况告知您的医务人员，包括您是否：

- 曾有出血问题
- 有眼部问题
- 有心脏问题，包括称为长 QT 综合征的疾病
- 被告知您的血钾、钙或镁水平偏低
- 有肝脏或肾脏问题
- 已怀孕或计划怀孕。BRAFTOVI 可能会伤害您的胎儿。
 - 具有生育能力的女性应在 BRAFTOVI 治疗期间和 BRAFTOVI 末次给药后 2 周内使用有效的非激素避孕措施（避孕）。在 BRAFTOVI 治疗期间，含有激素的避孕法（如避孕药、注射剂或透皮系统）可能效果不佳。
 - 在此期间，请与您的医务人员讨论可能适合您的避孕方法。
 - 在您开始服用 BRAFTOVI 之前，您的医务人员将进行妊娠测试。如果您在 BRAFTOVI 治疗期间怀孕或认为自己可能怀孕，请立即告诉您的医务人员。
- 计划哺乳或正在哺乳。尚不清楚 BRAFTOVI 是否会进入您的母乳。在 BRAFTOVI 治疗期间和 BRAFTOVI 末次给药后 2 周内，请勿哺乳。请与您的医务人员讨论在此期间喂养您孩子的最佳方式。

告知医务人员您服用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。
BRAFTOVI 和某些其他药物可能会相互影响，导致副作用或影响 BRAFTOVI 或其他药物的作用方式。
了解您使用的药物。携带一份清单，以便在医务人员和药剂师开具新药时向其出示。

我应该如何使用 BRAFTOVI？

- 服用 BRAFTOVI 时，谨遵医务人员的嘱咐。除非医务人员告诉您，否则请勿改变您的剂量或停止服用 BRAFTOVI。
- 对于黑色素瘤和 NSCLC，BRAFTOVI 与 Binimetinib 将联合使用。每天口服一次 BRAFTOVI。
- 对于结直肠癌，每天口服一次 BRAFTOVI。您还将通过手臂静脉（静脉内）接受由您的医务人员提供的西妥昔单抗。
- BRAFTOVI 可以随餐或空腹服用。
- BRAFTOVI 治疗期间避免食用葡萄柚。葡萄柚产品可能会增加您体内的 BRAFTOVI 含量。
- 如果您漏服一剂 BRAFTOVI，请在记起后尽快服用。如果下次服药时间 12 小时内，请按照常规时间服用下一剂。请勿补服漏服的剂量。
- 如果您在服用预定剂量后呕吐，请勿服用额外剂量。在常规时间服用下一剂药物。
- 如果您停止 Binimetinib 或西妥昔单抗治疗，请与您的医务人员讨论您的 BRAFTOVI 治疗。您的 BRAFTOVI 剂量可能需要改变或停止。

BRAFTOVI 可能会有哪些副作用？
BRAFTOVI 可能引起严重的副作用，包括：

参见“[关于 BRAFTOVI，我应该了解的最重要信息是什么？](#)”

- **心脏问题，包括心力衰竭。** BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时可导致心脏问题。您的医务人员将在 BRAFTOVI 治疗前和治疗期间检查您的心脏功能。如果您出现以下任何心脏问题的体征和症状，请立即告诉您的医务人员：
 - 感觉心脏在猛跳或加速
 - 呼吸短促
 - 手、脚踝、腿或足部肿胀

- 感觉晕厥或头昏眼花
- **肝脏问题。** BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时可导致肝脏问题。您的医务人员将在 BRAFTOVI 治疗前和治疗期间进行血液检查，以检查您的肝功能。如果您出现以下任何肝脏问题的体征和症状，请告知您的医务人员：
 - 皮肤或眼睛发黄
 - 深色或棕色（茶色）尿液
 - 恶心或呕吐
 - 食欲不振
 - 疲倦
 - 瘀伤
 - 出血
- **出血问题。** BRAFTOVI 与 Binimetinib 或西妥昔单抗联合使用时，可能导致严重的出血问题，包括胃部或脑部出血，这可能导致死亡。如果您出现任何出血体征，请立即告诉您的医务人员并就医，包括：
 - 头痛、头晕或感觉虚弱
 - 咳血或血栓
 - 呕吐物带血或呕吐物看起来像“咖啡渣”
 - 柏油样红色或黑色大便
- **眼部问题。** BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用时可导致眼部问题。您的医务人员应定期进行眼科检查。如果您出现任何新的或恶化的眼部问题症状，请立即告诉您的医务人员，包括：
 - 视力模糊、视力丧失或其他视力变化
 - 看到彩色点
 - 看到光晕（物体周围轮廓模糊）
 - 眼痛、肿胀或发红
- **称为 QT 间期延长的心脏电活动变化。** QT 延长可能导致心律不齐，进而危及生命。在您开始服用 BRAFTOVI 和 Binimetinib 或西妥昔单抗之前，以及治疗期间，您的医务人员应进行检测，以检查您的体内盐（电解质）。如果您在接受 BRAFTOVI 和 Binimetinib 或西妥昔单抗治疗期间感到昏厥、头晕目眩或心跳不规则或加快，请立即告诉您的医务人员。这些症状可能与 QT 间期延长有关。

如果您出现某些副作用，您的医务人员可能会改变您的剂量、暂时停止或永久停止 BRAFTOVI 治疗。

BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合使用治疗黑色素瘤时最常见的副作用包括：

- 疲乏
- 恶心
- 呕吐
- 腹痛
- 关节疼痛或肿胀（关节痛）

BRAFTOVI 与西妥昔单抗联合使用治疗结直肠癌时最常见的副作用包括：

- 疲乏
- 恶心
- 腹泻
- 痤疮样皮疹（痤疮型皮炎）
- 胃部（腹部）疼痛
- 食欲下降
- 关节疼痛或肿胀（关节痛）
- 皮疹

BRAFTOVI 与 Binimetinib 联合用药治疗 NSCLC 时最常见的副作用包括：

- 疲乏
- 恶心
- 腹泻
- 肌肉或关节疼痛
- 呕吐
- 胃部（腹部）疼痛

- 视力模糊、视力丧失或其他视力变化
- 便秘
- 呼吸短促
- 皮疹
- 咳嗽

BRAFTOVI 可能导致男性生育问题。如果您有这方面的顾虑，请咨询您的医务人员。

BRAFTOVI 所有可能的副作用不止包括这些。

关于副作用，请致电您的医生咨询。您可以致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

您也可以拨打 1-800-438-1985 向 Pfizer Inc. 报告副作用。

我应该如何储存 BRAFTOVI？

- 将 BRAFTOVI 储存在 68° F 至 77° F (20° C 至 25° C) 的室温下。
- 将 BRAFTOVI 储存在原装药瓶中。
- 保持 BRAFTOVI 瓶密封，并防止受潮。
- BRAFTOVI 药瓶中装有干燥剂包，有助于保护您的药物免受潮。请勿从药瓶中取出干燥剂包。

将 BRAFTOVI 和所有药品放在儿童看不到也够不着的地方。

关于安全有效使用 BRAFTOVI 的一般信息。

药物有时并非用于用药指南中所列目的。请谨遵处方使用 BRAFTOVI。即使其他人与您的病征相同，也不能将 BRAFTOVI 交给他人，以避免可能对他们造成伤害。您可以向您的医务人员或药剂师索取专为医务人员编写的 BRAFTOVI 信息。

BRAFTOVI 中的成分是什么？

活性成分： Encorafenib

非活性成分： 共聚维酮、泊洛沙姆 188、微晶纤维素、琥珀酸、交联聚维酮、胶态二氧化硅和植物源性硬脂酸镁

胶囊外壳成分： 明胶、二氧化钛、氧化铁红、氧化铁黄、氧化亚铁、绿化油墨（药用黏剂、氧化亚铁、丙二醇）

分销商：Array BioPharma Inc.，Pfizer Inc. 的全资子公司。Boulder, Colorado 80301。

BRAFTOVI® 是 Array BioPharma Inc. 在美国和其他国家的注册商标。

LAB-1429-3.0

如需了解更多信息，请访问 www.BRAFTOVIMEKTOVI.com 或致电 1-844-792-7729。

© 2022 Array BioPharma Inc. 保留所有权利。

本用药指南已获得美国食品药品监督管理局的批准

修订日期：2023 年 10 月

修订日期：2023 年 10 月

Array BioPharma Inc.