

核准日期：2025年6月30日

修改日期：2025年7月30日

恩考芬尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：恩考芬尼胶囊

商品名称：毕太维®/BRAFTOVI®

英文名称：Encorafenib Capsules

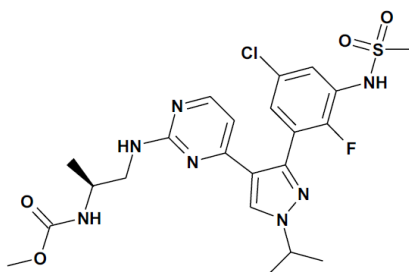
汉语拼音：Enkaofenni Jiaonang

【成份】

本品活性成份为恩考芬尼。

化学名称：N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基]-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]丙-2-基]氨基甲酸甲酯

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₇ClFN₇O₄S

分子量：540.0

辅料：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、明胶空心胶囊（明胶、二氧化钛、红氧化铁、黄氧化铁、黑氧化铁、油墨（虫胶、黑氧化铁、丙二醇））。

【性状】

本品内容物为白色至类白色粉末，可能含有块状物。胶囊为肉色不透明囊帽和白色不透明囊体，带有整流径向黑色印字，囊帽印有“A”字样，囊体印有“LGX 75mg”字样。

【适应症】

恩考芬尼联合西妥昔单抗用于治疗既往接受过全身治疗的BRAF^{V600E}突变型转移性结直肠癌（CRC）成人患者。

【规格】

75 mg

【用法用量】

应在具备抗肿瘤治疗经验的医生监督下开始用药。

BRAF V600 检测

本品联合西妥昔单抗治疗前，须通过国家药监局批准的检测方法进行BRAF V600E突变检测，确认为BRAF V600E突变阳性的患者方可接受治疗。不适用于治疗野生型BRAF CRC患者。

剂量与给药方法

本品的推荐剂量为300 mg（4粒75 mg胶囊），每日一次。本品需联合西妥昔单抗治疗，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应。

口服用药。整粒用水送服。恩考芬尼可与或不与食物同服。葡萄柚汁应避免与恩考芬尼合用（参见【注意事项】和【药物相互作用】）

如患者漏服一剂恩考芬尼，仅应在距下一次服药大于12小时的情况下按原剂量补服一次。

如患者服用恩考芬尼后出现呕吐，无需补服，应按计划时间服用下一剂药物。

剂量调整

可能需要下调剂量、暂时停用或终止治疗以管理不良反应（参见表1、表2和表3）。

西妥昔单抗的剂量和推荐的剂量调整信息参见西妥昔单抗说明书。

有关下调用药剂量的建议参见表1。

表 1 联合西妥昔单抗治疗 CRC 适应症时恩考芬尼的剂量调整建议

剂量水平	与西妥昔单抗联用时的恩考芬尼剂量
起始剂量	4粒75 mg（300 mg）胶囊，每日一次
第1次剂量下调	3粒75 mg（225 mg）胶囊，每日一次
第2次剂量下调	2粒75 mg（150 mg）胶囊，每日一次
后续调整	如果无法耐受150 mg（2粒75 mg胶囊）每日一次给药，则永久终止治疗

如永久停用恩考芬尼，需要停用西妥昔单抗。

如永久停用西妥昔单抗，需要停用恩考芬尼。

患者出现不良反应时进行的剂量调整参见下文以及表2和表3。

新发原发性皮肤恶性肿瘤：无需调整恩考芬尼剂量。

新发原发性RAS突变阳性非皮肤恶性肿瘤：应考虑永久停药。

表 2 西妥昔单抗联用时出现选定不良反应后调整恩考芬尼的推荐剂量

不良反应的严重程度 ^a	恩考芬尼
皮肤反应	
• 2 级	应持续给予恩考芬尼治疗。 如给予治疗后2周内皮疹恶化或未得到改善，应暂停给药，直至事件恢复至0级或1级后，以相同剂量重新给予治疗。
• 3 级	应暂停给药，直至事件改善至0级或1级，如为首次发生的事件，以相同剂量重新给予治疗，如为复发的3级事件，则以下调后的剂量重新给予治疗。
• 4 级	应永久停药。
掌跖红肿综合征（PPES）	
• 2 级	应持续给予恩考芬尼治疗，并采取支持性措施，如局部治疗。 如给予支持性治疗后2周内仍未得到改善，应暂停给药，直至事件改善至0级或1级后，以相同的剂量水平或下调后的剂量重新给予治疗。
• 3 级	应暂停给药，采取支持性措施，如局部治疗，并每周对患者进行重新评估。 事件改善至0级或1级后，应以相同的剂量水平或下调后的剂量水平重新给予恩考芬尼。
葡萄膜炎包括虹膜炎和虹膜睫状体炎	
• 1-3 级	如葡萄膜炎为1级或2级且对特定（例如，局部）眼部治疗无应答或葡萄膜炎为3级，应暂停给药，并在2周内重复进行眼科检查监测。 如葡萄膜炎为1级且改善至0级，应以相同剂量重新给予治疗。 如葡萄膜炎为2级或3级且改善至0级或1级，应以下调后的剂量重新给予治疗。 如事件在6周内未得到改善，应重复进行眼科检查监测，并永久停药。
• 4 级	应永久停药，并进行眼科检查监测随访。
QTc间期延长	
• QTcF>500 ms 且较治疗前测定值的变化≤60 ms	应暂停给药（参见【 注意事项 】）。 如QTcF≤500 ms，应以下调后的剂量重新给予恩考芬尼。 如事件多次复发，应暂定给药。
• QTcF>500 ms 且较治疗前测定值延长>60 ms	应永久停药（参见【 注意事项 】）。
肝脏实验室检查结果异常	
• 2 级（天门冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸	应持续给予恩考芬尼治疗。 如事件在4周内未得到改善，应暂停给药，直至事件改善

不良反应的严重程度 ^a	恩考芬尼
氨基转移酶（ALT）>3x 且 ≤5x 正常值上限（ULN）	至0级或1级或治疗前/基线水平后，以相同剂量重新给予治疗。
<ul style="list-style-type: none"> 首次发生的3级不良反应（AST或ALT>5x ULN且血胆红素>2x ULN） 	恩考芬尼应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> 如事件改善至0级或1级或基线水平，应以使用下调后的剂量重新给予治疗。 如事件未得到改善，应永久停药
<ul style="list-style-type: none"> 首次发生的4级不良反应（AST或ALT>20 ULN） 	恩考芬尼应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> 如事件有所改善，并恢复至0级或1级或者基线水平，则应以下调后的剂量水平重新给予治疗。 如事件未得到改善，应永久停药。 或者，应永久停药。
<ul style="list-style-type: none"> 复发的3级不良反应（AST或ALT>5x ULN且血胆红素>2x ULN） 	应考虑永久停药。
<ul style="list-style-type: none"> 复发的4级不良反应（AST或ALT>20 ULN） 	应永久停药。

^a美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）v4.03

表 3 与西妥昔单抗联用时出现其他不良反应后调整恩考芬尼的推荐剂量

不良反应的严重程度	恩考芬尼
<ul style="list-style-type: none"> 复发或无法耐受的2级不良反应 首次发生的3级不良反应 	恩考芬尼应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> 如事件改善至0级或1级或基线水平，应以下调后的剂量重新给予治疗。 如事件未得到改善，应永久停药
<ul style="list-style-type: none"> 首次发生的所有4级不良反应 	恩考芬尼应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> 如事件有所改善，并恢复至0级或1级或者基线水平，则应以下调后的剂量水平重新给予治疗。 如事件未得到改善，应永久停药。 或者，应永久停药。
<ul style="list-style-type: none"> 复发的3级不良反应 	应考虑永久停药。
<ul style="list-style-type: none"> 复发的4级不良反应 	应永久停药。

特殊人群

肝损伤

轻度至重度肝功能损伤患者的恩考芬尼暴露量可能会有所增加（参见【临床药理】）。

轻度肝功能损害（Child-Pugh A级）患者应慎用恩考芬尼（给药方案为300 mg，每日一次）。

暂无中度（Child-Pugh B级）或重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者的用药建议。

肾损伤

根据群体药代动力学（PK）分析结果，轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。尚无重度肾功能损害患者使用恩考芬尼的临床数据。因此，无法确定此类人群是否需要调整剂量。重度肾功能损害患者应慎用恩考芬尼（参见【注意事项】和【临床药理】）。

儿童人群

尚未确定本品在儿童和青少年（<18岁）中的安全性和有效性。无可利用临床数据。

老年患者

65岁及以上患者无需调整初始剂量（参见【临床药理】）。

【不良反应】

由于临床试验在多种不同的条件下展开，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且也不能反映临床实践中观察到的发生率。

安全性特征概述

基于III期BEACON研究（以下称 ARRAY-818-302），在216例BRAF^{V600E}突变型转移性CRC患者中评价了恩考芬尼（300 mg，口服给药，每日一次）与西妥昔单抗（初始剂量为400 mg/m²，随后为250 mg/m²每周一次）联合治疗的安全性。该人群报告的最常见不良反应（>25%）为：疲劳、恶心、腹泻、痤疮样皮炎、腹痛、关节痛/骨骼肌肉疼痛、食欲减退、皮疹和呕吐。

接受恩考芬尼联合西妥昔单抗治疗的患者中导致恩考芬尼暂停给药的不良反应的发生率为33%；最常见的不良反应包括呕吐（4%）、疲劳（4%）、恶心（4%）、发热（3%）和腹泻（3%）。导致恩考芬尼剂量降低的不良反应的发生率为9%；最常见的不良反应为疲劳（2%）、关节痛（2%）和外周神经病变（2%）。导致永久终止恩考芬尼治疗的不良反应的发生率为10%。导致永久终止恩考芬尼治疗的不良反应的患者报告数量均不超过1例（>0.5%）。

不良反应列表

按MedDRA身体系统器官分类和以下频率惯例：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ）、十分罕见（ $< 1/10000$ ）和未知（根据现有数据无法估计）列出的不良反应见表4。

在各频率分组中，不良反应按严重性降序排列。

表 4 不良反应

频率	300 mg恩考芬尼联合西妥昔单抗（n=216）
良性、恶性及性质不明的肿瘤	
非常常见	黑色素痣
常见	皮肤鳞状细胞癌（cuSCC） ^a 皮肤乳头状瘤* 新发原发性黑色素瘤*
不常见	基底细胞癌
免疫系统疾病	
常见	超敏反应 ^b
代谢及营养类疾病	
非常常见	食欲减退
精神病类	
非常常见	失眠
各类神经系统疾病	
非常常见	周围神经病* 头痛*
常见	头晕* 味觉倒错
心脏器官疾病	
常见	室上性心动过速 ^c
血管与淋巴管类疾病	
非常常见	出血 ^d
胃肠系统疾病	
非常常见	恶心 呕吐 便秘 腹痛* 腹泻*
不常见	胰腺炎*
皮肤及皮下组织类疾病	
非常常见	痤疮样皮炎* 皮疹* 皮肤干燥* 瘙痒*
常见	皮肤色素沉着过度 PPES 皮肤角化症* 脱发 红斑 ^e
不常见	皮肤剥脱 ^f
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	

非常常见	关节痛/骨骼肌肉疼痛* 肌病/肌肉疾病* 肢体疼痛 背痛
肾脏及泌尿系统疾病	
常见	肾衰竭*
全身性疾病及给药部位各种反应	
非常常见	疲劳* 发热*
各类检查	
常见	血肌酐升高* 转氨酶升高*
不常见	淀粉酶升高 脂肪酶升高

*包含多个首选术语的复合术语

^a 皮肤鳞状细胞癌（cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC）包括但不限于角化棘皮瘤和鳞状细胞癌

^b包括但不限于血管性水肿、药物性超敏反应、超敏反应、超敏性血管炎、荨麻疹和速发严重过敏反应

^c包括但不限于期外收缩和窦性心动过速

^d包括不同部位出血，包括大脑出血

^e包括红斑、全身性红斑、脚底红斑

^f包括剥脱性皮炎、皮肤剥脱、剥脱性皮炎

选定不良反应的描述

皮肤恶性肿瘤

皮肤鳞状细胞癌

在接受300 mg恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，1.4%（3/216）的患者发生了cuSCC（包括角化棘皮瘤）。上述3例患者的至首次发生cuSCC事件（所有级别）的时间分别为0.5个月、0.6个月和3.6个月。

新发原发性黑色素瘤

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，1.9%的患者（4/216）发生了新发原发性黑色素瘤事件，其中0.9%（2/216）的患者报告了2级事件，0.9%（2/216）的患者报告了3级事件。

出血

在接受 300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，21.3%（46/216）的患者发生了出血事件：1.4%（3/216）的患者报告了 3 级事件，1 例患者报告了死亡转归；1.9%（4/216）的患者需暂停用药或下调剂量；1 例患者（0.5%）因出血事件

终止治疗。

最常见的出血事件为鼻衄（6.9%，15/216）、便血（2.8%，6/216）、直肠出血（2.8%，6/216）和血尿症（2.8%，6/216）。

胰腺炎

在接受 300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的人群中，1 例（0.5%）患者报告了 3 级胰腺炎伴脂肪酶和淀粉酶升高事件，并因此暂停给药。

皮肤反应

皮疹

在接受 300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，30.6%（66/216）的患者发生了皮疹：大多数患者报告了轻度事件，0.5%（1/216）的患者报告了 3 级事件，0.5%（1/216）的患者因皮疹暂停给药。

掌跖红肿综合征（PPES）

在接受 300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，5.1%（11/216）的患者报告了 PPES：大多数（3.7%，8/216）患者报告的 PPES 不良反应为 1 级，0.9%（2/216）的患者报告了 2 级事件，0.5%（1/216）的患者报告了 3 级事件。无需暂停给药、调整剂量或终止治疗。

痤疮样皮炎

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，33.3%（72/216）的患者发生了痤疮样皮炎：大部分报告的事件为1级（25.5%，55/216），或6.9%的患者为2级（15/216），2.3%（5/216）的患者报告了剂量下调或暂停给药。无患者报告终止治疗。痤疮样皮炎通常具有可逆性。

肾功能障碍

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，2.8%（6/216）的患者报告了血肌酐升高。除1次4级事件外，所有事件均为轻度。肾衰事件为3级或4级，1.9%（4/216）的患者报告了急性肾损伤事件，0.5%（1/216）的患者报告了肾衰事件。

肝脏实验室检查结果异常

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，8.8%（19/216）的患者发生了转氨酶升高，1.4%（3/216）的患者发生了3级转氨酶升高。

胃肠系统疾病

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，38.4%（83/216）的患者发生了腹泻，2.8%（6/216）的患者发生了3级腹泻。0.5%（1/216）的患者因腹泻终止治疗，3.7%（8/216）的患者因腹泻暂停给药或调整剂量。

36.6%（79/216）的患者报告了腹痛，5.1%（11/216）的患者报告了3级腹痛。38.0%（82/216）的患者发生了恶心，0.5%（1/216）的患者发生了3级恶心。27.3%（59/216）的患者发生了呕吐，1.4%（3/216）的患者报告了3级呕吐。18.1%（39/216）的患者发生了便秘，均为1级或2级事件。

胃肠系统疾病通常采用标准治疗进行管理。

头痛

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，20.4%（44/216）的患者发生了头痛，均为1级或2级事件。

疲劳

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者中，56.9%（123/216）的患者报告了疲劳，其中7.9%（17/216）的患者报告了3级疲劳。

特殊人群

老年患者

在接受300 mg 恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗的患者（n=216）中，134例患者（62%）的年龄<65岁，62例患者（28.7%）的年龄为65岁-74岁，20例患者（9.3%）的年龄≥75岁。与年龄<65岁的患者相比，年龄≥65岁的患者报告的发生率更高的最常见不良反应包括疲劳、食欲减退和出血。

由于年龄≥75岁的患者亚组中接受治疗的患者数量极少，因此无法评估该年龄段患者与<75岁患者在不良反应发生率方面的差异。

可疑不良反应报告

药品获得上市许可后，报告可疑不良反应非常重要。这有助于持续监测药品的获益/风险平衡。因此要求医疗卫生专业人士报告任何可疑不良反应。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料过敏者禁用（参见**【成份】**）。

【注意事项】

恩考芬尼计划与西妥昔单抗联合给药，用于BRAF^{V600E}突变型转移性结直肠癌患者。有关西妥昔单抗治疗相关警示语和注意事项的更多信息，请参见西妥昔单抗说明书。

1. 出血

在恩考芬尼治疗期间内，患者可能发生出血事件，包括大出血事件（参见**【不良反应】**）。合并使用抗凝剂和抗血小板治疗可能会增加出血风险。如患者发生≥3级出血事件，应暂停给药或终止治疗（参见**【用法用量】**中的表3），并根据临床指征进行管理。

2. 眼毒性

黑色素瘤患者单药使用恩考芬尼已报告的眼毒性包括：葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎。每次就诊时都应评估患者是否出现新的或恶化的视觉障碍症状。如果发现新的或恶化的视觉障碍症状，包括中心视力减退、视物模糊或视觉丧失，建议及时进行眼科检查。如果在治疗期间出现葡萄膜炎，包括虹膜睫状体炎和虹膜炎(参见**【用法用量】**)。

3. QT间期延长

接受BRAF抑制剂治疗的患者存在QT间期延长。尚未开展用于评价恩考芬尼的QT间期延长潜力的全面QT研究。

总体而言，现有结果表明恩考芬尼单药治疗有可能导致轻度心率加快。在单药治疗的研究中，结果表明有可能导致QTc间期小幅延长（参见**【临床药理】**）。

目前尚无足够的数据可排除具有临床意义的暴露依赖性QT间期延长。由于存在QT间期延长的潜在风险，建议在治疗开始前和治疗期间内纠正血清电解质异常（包括镁和钾），并控制QT间期延长的风险因素（例如，充血性心脏衰竭、缓慢型心律失常）。

建议在开始恩考芬尼治疗前、开始治疗后1个月以及治疗期间内每隔约3个月或根据临床指征增加评估心电图（ECG）的频率。如患者发生QTc间期延长，可通过下调剂量、暂停给药或停药进行管理，并纠正电解质异常和控制风险因素（参见【用法用量】）。

4. 新发原发性恶性肿瘤

接受BRAF抑制剂治疗的患者发生了新发原发性恶性肿瘤（皮肤和非皮肤），且亦有可能在恩考芬尼治疗期间内发生（参见【不良反应】）。

皮肤恶性肿瘤

接受BRAF抑制剂（包括恩考芬尼）治疗的患者发生了皮肤恶性肿瘤，如皮肤鳞状细胞癌（cuSCC），包括角化棘皮瘤。接受BRAF抑制剂（包括恩考芬尼）治疗的患者发生了新发原发性黑色素瘤（参见【不良反应】）。

在开始恩考芬尼治疗前、治疗期间内每2个月和治疗终止后6个月内进行皮肤病学评价。疑似的皮肤病损应采用皮肤切除和皮肤病理学评估进行管理。

如果患者出现新的皮肤病损时，应指导患者立即告知医生，并且持续给予恩考芬尼治疗，无需进行任何剂量调整。

非皮肤恶性肿瘤

根据恩考芬尼作用机制，其可能通过突变或其他机制促进与RAS激活相关的恶性肿瘤。根据临床情况，接受恩考芬尼治疗的患者应在开始治疗前、治疗期内和治疗结束时接受头颈部检查、胸部/腹部计算机断层扫描（CT）、肛门和盆腔检查（女性）以及全血细胞计数检查。出现RAS突变阳性非皮肤恶性肿瘤的患者，应考虑永久停药。既往或并发RAS突变相关癌症的患者接受恩考芬尼给药前应仔细考虑获益和风险。

5. 肝脏实验室检查结果异常

恩考芬尼治疗期间内，患者出现了肝脏实验室检查结果异常，包括AST和ALT升高（参见【不良反应】）。应在开始恩考芬尼治疗前监测肝脏实验室检查值，并在治疗的前6个月内至少每月监测一次，此后根据临床指征进行监测。如患者出现肝脏实验室检查结果异常，应暂停给药、下调剂量或终止治疗进行管理（参见【用法用量】）。

6. 肝功能损害

由于恩考芬尼主要经肝脏代谢和消除，在受试者间暴露量变异范围内，轻度至

重度肝功能损害患者的恩考芬尼暴露量可能有所增加（参见【**临床药理**】）。

在缺乏临床数据的情况下，不建议中度或重度肝功能损害患者使用恩考芬尼。

轻度肝功能损害患者应慎用恩考芬尼（给药方案为300 mg，每日一次）（参见【**用法用量**】）。

建议密切监测轻度肝功能损害患者的恩考芬尼相关毒性，包括临床检查和肝功能检查，并在治疗期内根据临床情况评估ECG。

7. 肾功能损害

尚无重度肾功能损害患者用药相关数据（参见【**用法用量**】和【**临床药理**】）。

重度肾功能损害患者应慎用恩考芬尼。接受恩考芬尼单药治疗或与西妥昔单抗联合治疗的患者经常报告肌酐升高。报告的肾衰病例（包括急性肾损伤和肾功能损害）通常与呕吐和脱水相关。其他促发因素包括糖尿病和高血压。应根据临床指征监测血肌酐，并通过调整剂量或停药管理肌酐升高（参见【**用法用量**】中表3）。治疗期间内，患者应确保摄入足量液体。

8. 其他药物对恩考芬尼的影响

恩考芬尼治疗期间应避免合并使用强效CYP3A4抑制剂。如需合用强效CYP3A4抑制剂，应密切监测患者的安全性（参见【**药物相互作用**】）。

恩考芬尼治疗期间应谨慎合并使用中效CYP3A4抑制剂。

9. 对驾驶和机械操作能力的影响

恩考芬尼对驾驶和机械操作能力的影响较小。临床研究期间内，部分接受恩考芬尼治疗的患者报告了视觉障碍。如患者出现视觉障碍或可能影响其驾驶和机械操作能力的任何其他不良反应，应建议患者不要驾驶或操作机器（参见【**注意事项**】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用恩考芬尼的数据。动物研究显示恩考芬尼具有生殖毒性（参见【**药理毒理**】）。

不建议妊娠女性和未采取有效避孕措施的有生育能力的女性使用恩考芬尼。如在妊娠期间使用恩考芬尼或患者在恩考芬尼治疗期间妊娠，应告知患者恩考芬尼对胎儿的潜在危害。

哺乳期

尚不明确恩考芬尼或其代谢产物是否能分泌至人乳汁中。因此，不能排除对母乳喂养的新生儿/婴儿的风险。须在权衡母乳喂养对婴儿的获益以及治疗对母亲的获益后，作出是否停止母乳喂养或停用恩考芬尼的决定。

有生育能力的女性/女性避孕

具有生育能力的女性使用恩考芬尼期间和末次用药后至少1个月内应采取有效的避孕措施。恩考芬尼可能会降低激素类避孕药的有效性（参见【**药物相互作用**】）。因此，建议使用激素类避孕药的女性患者在恩考芬尼治疗期间和末次给药后至少1个月内采取其他或替代避孕措施，如屏障避孕法（例如，使用避孕套）。

生育力

尚无恩考芬尼对人类生育力影响的数据。动物研究结果表明，使用恩考芬尼可能影响有生育能力的雄性动物的生育力（参见【**药理毒理**】）。由于尚不清楚其临床意义，因此应告知男性患者存在精子生成受损的潜在风险。

【儿童用药】

恩考芬尼用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定，尚无相关数据。

【老年用药】

65岁及以上患者无需调整剂量（参见【**临床药理**】）。

【药物相互作用】

其他药物对恩考芬尼的影响

恩考芬尼主要经 CYP3A4 代谢。

CYP3A4 抑制剂

健康志愿者接受恩考芬尼与中效（地尔硫卓）和强效（泊沙康唑）CYP3A4抑制剂单次合并用药后，浓度-时间曲线下面积（AUC）分别增加2倍和3倍，恩考芬尼最大峰浓度（C_{max}）分别增加44.6%和68.3%。

基于模型的预测表明，重复给药后，泊沙康唑对AUC的影响相似（增加3倍），对C_{max}的影响略大（增加2.7倍）。基于模型的预测表明，恩考芬尼以450 mg和300 mg QD与酮康唑合并给药后，恩考芬尼AUC增加约5倍，C_{max}增加3-4倍。

因此，恩考芬尼治疗期间应避免合并使用强效CYP3A4抑制剂（因为合用后恩

考芬尼暴露量增加，毒性亦有可能增加，参见【**临床药理**】）。强效CYP3A4抑制剂包括但不限于利托那韦、伊曲康唑、克拉霉素、替利霉素、泊沙康唑和葡萄柚汁。如无法避免合并使用强效CYP3A4抑制剂，则应密切监测患者的安全性。

恩考芬尼治疗期间应谨慎合并使用中效 CYP3A4 抑制剂。中效 CYP3A4 抑制剂包括但不限于胺碘酮、红霉素、氟康唑、地尔硫卓、氨普那韦和伊马替尼。恩考芬尼与中效 CYP3A4 抑制剂合用时，应密切监测患者的安全性。

CYP3A4 诱导剂

尚未开展用于评估恩考芬尼与强效 CYP3A4 诱导剂合并用药的临床研究；然而，合用后，恩考芬尼暴露量可能降低，从而可能导致恩考芬尼的有效性受损。强效 CYP3A4 诱导剂包括但不限于卡马西平、利福平、苯妥英和圣约翰草。应考虑使用无至中等 CYP3A4 诱导潜力的替代药物。

恩考芬尼对其他药物的影响

CYP底物

恩考芬尼是CYP3A4的强效诱导剂。与CYP3A4底物类药物（例如，激素类避孕药）合并使用可能导致此类药物的疗效丧失。如无法避免与治疗指数较窄的CYP3A4底物合并用药，应根据获批的说明书调整此类底物的用药剂量。

恩考芬尼是 UGT1A1 的抑制剂。与 UGT1A1 底物类药物（例如，拉替拉韦、阿托伐他汀、多替拉韦）合并用药可能导致此类药物的暴露量增加，因此应谨慎用药（参见【**临床药理**】）。

转运蛋白底物

体内研究表明，恩考芬尼是 OATP1B1、OATP1B3 和/或 BCRP 的抑制剂。恩考芬尼与 OATP1B1、OATP1B3 或 BCRP 底物（如瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、甲氨蝶呤）合并用药可能导致此类药物的浓度升高（参见【**临床药理**】）。

体外研究表明，恩考芬尼可抑制多种其他转运蛋白。与肾转运蛋白 OAT1、OAT3、OCT2 底物类药物（如呋塞米、青霉素）或肝转运蛋白 OCT1 底物类药物（如波生坦）或 P-gp 底物类药物（如泊沙康唑）合并用药可能导致此类药物的暴露量增加。

因此，应慎用转运蛋白底物类药物。

【药物过量】

症状

恩考芬尼以600 mg至800 mg的剂量每日一次给药后，14例患者中的3例发生了肾功能障碍（3级高肌酸血症）。因给药错误，1例患者接受了最高给药剂量，其接受了600 mg 恩考芬尼每日两次给药，持续1天（总剂量为1200 mg）。该患者报告的不良反应为1级恶心、呕吐和视物模糊事件；所有事件随后均消退。

管理

尚无针对药物过量的特定治疗。

由于恩考芬尼与血浆蛋白的结合率为中度，因此血液透析可能无法有效清除过量的恩考芬尼。目前尚无已知的恩考芬尼解毒剂。如患者发生用药过量，应暂停用药，并监测其肾功能以及不良反应。应根据需要提供对症治疗和支持性治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

心脏电生理

在CRC适应症的III期（ARRAY-818-302-BEACON）安全性分析中，恩考芬尼联合西妥昔单抗组患者中，出现新的QTcF延长>500 ms的发生率为3.2%（7/216），与治疗前值相比，出现QTcF延长>60 ms的发生率为8.8%（19/216）。在中国人群的桥接研究（W00090GE202-NAUTICAL）中，12.3%的患者出现了新的QTcF延长>450 ms的情况。没有出现新的QTcF间期超过480 ms的情况。在恩考芬尼联合西妥昔单抗治疗组中，分别有36.9%和3.1%的患者观察到比基线延长>30 ms和>60 ms。

药代动力学

在健康受试者和实体瘤患者（包括BRAF^{V600E}突变型转移性结直肠癌成人患者）中评价了恩考芬尼的药代动力学特征。恩考芬尼单次和多次给药后的药代动力学大致与剂量呈线性关系。每日一次重复给药后，15天内达到稳态。蓄积比约为0.5，这可能是由于CYP3A4的自动诱导作用。AUC的受试者间变异（CV%）范围为12.3%-68.9%。

吸收

口服给药后，恩考芬尼被迅速吸收，中位 T_{max} 为1.5-2小时。健康受试者单次口服100 mg [^{14}C] 恩考芬尼后，至少86%的恩考芬尼剂量被吸收。恩考芬尼 100 mg 伴随高脂肪、高热量食物单次口服给药， C_{max} 降低36%，而AUC不变。在健康受试者中开展的一项药物相互作用研究表明，在存在胃pH值改变剂（雷贝拉唑）的情况下，恩考芬尼的暴露程度无变化。

分布

体外研究显示，恩考芬尼与人血浆蛋白的结合率为中度（86.1%）。健康受试者单次口服100 mg [^{14}C] 恩考芬尼后，恩考芬尼的平均（SD）血液-血浆浓度比为0.58（0.02），平均（CV%）表观分布容积（ V_z/F ）为226 L（32.7%）。

生物转化

健康受试者单次口服100 mg [^{14}C] 恩考芬尼后，经研究者评估发现，代谢是恩考芬尼的主要清除途径（约占回收放射性剂量的88%）。恩考芬尼的主要生物转化反应为N-脱烷基化。其他主要代谢途径涉及羟基化、氨基甲酸酯水解、间接葡萄糖醛酸化和葡萄糖结合物形成。

消除

健康受试者单次口服100 mg [^{14}C] 恩考芬尼后，粪便和尿液中的放射性消除量相等（平均值为47.2%）。1.8%的放射性以原型药物经尿液排泄。恩考芬尼的平均（CV%）表观清除率（ CL/F ）为27.9 L/h（9.15%）。恩考芬尼的中位（范围）终末半衰期（ $T_{1/2}$ ）为6.32 h（3.74-8.09 h）。

药物相互作用

恩考芬尼与西妥昔单抗之间无药物相互作用。

已针对恩考芬尼联合binimetinib进行过研究的其他相互作用也与恩考芬尼联合西妥昔单抗相关。

CYP酶对恩考芬尼的影响

恩考芬尼经CYP3A4、CYP2C19和CYP2D6代谢。体外研究显示，预计CYP3A4是恩考芬尼在人肝微粒体中总氧化清除的主要酶（约83.3%），其次是CYP2C19和CYP2D6（分别约为16.0%和0.71%）。

尚未开展专门试验评价与强效CYP3A4诱导剂合并用药对恩考芬尼暴露量的影响。与恩考芬尼单药相比，黑色素瘤患者接受恩考芬尼 450 mg每日一次联合binimetinib* 45 mg每日两次重复给药与中效CYP3A4诱导剂莫达非尼合并用药后的恩考芬尼稳态AUC降低24%，C_{max}降低20%。（*注：binimetinib 在中国尚未获得批准）

恩考芬尼对CYP底物的影响

体外研究表明，恩考芬尼是UGT1A1、CYP2B6、CYP2C9和CYP3A4/5的相对强效可逆性抑制剂，亦是CYP3A4的时间依赖性抑制剂。在人原代肝细胞中，恩考芬尼诱导CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9和CYP3A4。

黑色素瘤患者接受恩考芬尼 450 mg每日一次联合binimetinib 45 mg每日两次重复给药合并CYP探针底物cocktail单次给药后，2 mg咪达唑仑（CYP3A4底物）的AUC降低82%，C_{max}降低74%。同样致使20 mg奥美拉唑（CYP2C19底物）的AUC降低17%，C_{max}无变化；50 mg咖啡因（CYP1A2底物）的AUC增加27%，C_{max}增加13%。此外，合并用药使氯沙坦代谢物E3174与氯沙坦（CYP2C9底物）的尿液浓度比值降低28%，但右美沙芬代谢物（右啡烷）与右美沙芬（CYP2D6底物）的尿液浓度比值无变化。上述结果表明，恩考芬尼对CYP3A4有强诱导作用，对CYP1A2有轻度抑制作用，对CYP2C19底物的药代动力学无影响。根据尿液数据，无法最终确定恩考芬尼对CYP2C9和CYP2D6的抑制效力。尚无CYP2D6弱代谢者的数据。根据体外研究结果，相互作用归因于恩考芬尼。

恩考芬尼 450 mg 联合binimetinib 45 mg 单次给药会导致75 mg 安非他酮（CYP2B6底物）的AUC和C_{max}降低≤25%。恩考芬尼 450 mg 每日一次联合binimetinib 45 mg每日两次重复给药使安非他酮的AUC和C_{max}降低≤26%，表明缺乏中等或较强的抑制或诱导作用。根据体外研究结果，相互作用归因于恩考芬尼。

如与参与肠道吸收的UGT1A1底物合并用药，预期二者存在轻微至中度相互作用。虽然binimetinib是一种UGT1A1底物，但其不参与肠道吸收，因此预期与恩考芬尼无药物相互作用。此外，binimetinib（一种UGT1A1底物）与恩考芬尼联合给药时，临床上未观察到暴露量差异。

转运蛋白对恩考芬尼的影响

恩考芬尼是P-糖蛋白（P-gp）转运蛋白的底物。由于恩考芬尼在体内的渗透性高，因此抑制P-gp不太可能导致恩考芬尼浓度出现具有临床意义的升高。开展了使用相关转运蛋白抑制剂评价多种摄取转运蛋白家族（OCT1、OATP1B1、OATP1B3和OATPB1）参与情况的体外研究。

所得数据表明，肝脏摄取转运蛋白不参与恩考芬尼在原代人肝细胞中的分布。

恩考芬尼对转运蛋白的影响

恩考芬尼 450 mg每日一次联合binimetinib 45 mg每日两次重复给药合并瑞舒伐他汀（OATP1B1、OATP1B3和BCRP底物）单次给药致使瑞舒伐他汀的C_{max}增加2.7倍，AUC增加1.6倍，表明恩考芬尼对OATP1B1、OATP1B3和/或BCRP转运蛋白有轻度抑制作用。根据体外研究结果，相互作用归因于恩考芬尼。

体外研究显示，恩考芬尼可抑制肝脏转运蛋白OCT1，但临床研究显示，其不太可能是有效的抑制剂。根据体外研究结果，在临床评价浓度下，恩考芬尼可能抑制肾脏转运蛋白OCT2、OAT1、OAT3。此外，在预期的临床评价浓度下，恩考芬尼可能抑制肠道中的P-gp。

特殊人群

年龄

群体药代动力学分析结果显示，年龄是恩考芬尼清除率及分布容积的显著协变量，但变异性高。鉴于此类变化的幅度小且变异性高，其不太可能具有临床意义，因此老年患者无需调整剂量。

性别

群体药代动力学分析结果显示，性别并非清除率或分布容积的显著模型协变量。因此，预计各性别间的恩考芬尼暴露量不会存在显著差异。

体重

群体药代动力学分析结果显示，体重是清除率和分布容积的显著模型协变量。然而，考虑到模型预测的清除率的变化幅度小且预测的分布容积变异性高，因此体

重不太可能对恩考芬尼的暴露量产生具有临床意义的影响。

人种

亚洲人（包括中国人群）与非亚洲人之间的恩考芬尼 PK特征无临床相关差异。尚无充足数据可用于评价其他人种或种族中可能存在的恩考芬尼暴露量差异。

肝功能损害人群

一项专门的临床研究结果表明，轻度肝功能损害（Child-Pugh A级）患者的总恩考芬尼暴露量比肝功能正常受试者高25%。该结果说明未结合的恩考芬尼暴露量增加55%。

目前尚未在中度（Child-Pugh B级）或重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者中开展评价恩考芬尼药代动力学特征的临床研究。基于PBPK建模结果，即恩考芬尼主要通过肝脏代谢和消除，中度至重度肝功能损害患者的暴露量可能高于轻度肝功能损害患者。暂无中度或重度肝功能损害患者的用药建议（参见【用法用量】和【注意事项】）。

肾功能损害人群

恩考芬尼极少经肾脏消除。尚未开展评价肾功能损害对恩考芬尼药代动力学的影响的正式临床研究。

群体药代动力学分析结果显示，与肾功能正常（ $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）受试者相比，在轻度（ $eGFR$ 为 $60-90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）或中度（ $eGFR$ 为 $30-59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）肾功能损害患者中未见恩考芬尼CL/F的明显趋势。预计轻度和中度肾功能损害患者的CL/F会出现小幅降低（ $\leq 5\%$ ），但该变化不太可能具有临床意义。尚未在重度肾功能损害患者中评价恩考芬尼的药代动力学特征。

【临床试验】

BRAF^{V600E}突变型转移性结直肠癌-研究 ARRAY-818-302-BEACON

在一项随机、阳性对照、开放、多中心试验（BEACON，以下称ARRAY-818-302）中评价了恩考芬尼联合西妥昔单抗治疗的特征。既往接受过1种或2种治疗方案后出现疾病进展的BRAF^{V600E}突变型转移性CRC患者具备研究入组资格。根据当地批准的说明书，需评估入组患者的肿瘤RAS状态确认其是否具备接受西妥昔单抗治疗

的资格。既往使用过RAF抑制剂、MEK抑制剂或EGFR抑制剂的患者不得入组研究。随机化按美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态、既往所用伊立替康和西妥昔单抗的来源进行分层。

共有665例患者随机（1:1:1）接受恩考芬尼300 mg每日一次口服给药联合西妥昔单抗（根据其获批的说明书给药）（n=220）或恩考芬尼300 mg每日一次口服给药联合binimetinib 45 mg每日两次口服给药和西妥昔单抗（根据其获批的说明书给药）（n=224）或对照药品（伊立替康+西妥昔单抗或伊立替康/5-氟尿嘧啶/亚叶酸（FOLFIRI）联合西妥昔单抗，n=221）。所有患者持续接受治疗直至其出现疾病进展或不可耐受的毒性。

有效性结局指标是恩考芬尼 300 mg联合西妥昔单抗组与对照组相比的盲态独立中心审查委员会（BICR）评估的总生存期（OS）和总缓解率（ORR）。其他有效性指标总结参见表5。

入组患者的中位年龄为61岁（范围：26岁-91岁），47%的患者为男性，83%的患者为白人。51%的患者的基线ECOG体能状态评分为0，51%的患者既往接受过伊立替康治疗。46.8%的患者在基线时至少有3个肿瘤累及的器官。

恩考芬尼 300 mg联合西妥昔单抗组患者的中位暴露持续时间为3.2个月，伊立替康/西妥昔单抗或FOLFIRI/西妥昔单抗组患者（对照组）的中位暴露持续时间为1.4个月。恩考芬尼 300 mg联合西妥昔单抗组患者的恩考芬尼和西妥昔单抗的中位相对剂量强度（RDI）分别为98%和93.5%。对照组西妥昔单抗和伊立替康的中位RDI分别为85.4%和75.7%；接受亚叶酸和5-FU治疗的患者子集中的中位RDI分别为75.2%和75%。

与对照组相比，恩考芬尼 300 mg联合西妥昔单抗组的OS、ORR和PFS出现具有统计学意义的改善。有效性结果总结参见表5以及图1和图2。

基于研究者评估的有效性结果与独立中心评估的结果一致。

表 5 研究 ARRAY-818-302：有效性结果

	恩考芬尼联合西妥昔单抗	伊立替康联合西妥昔单抗或FOLFIRI+西妥昔单抗（对照）
主要完成日期：2019年2月11日（主要分析）		
总生存期（OS）		
患者数量 ^a	220	221
事件数（%）	93 (42.3)	114 (51.6)
中位数，月（95% CI）	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR（95% CI） ^{b,c} （vs对照组）	0.60 (0.41-0.88)	

	恩考芬尼联合西妥昔单抗	伊立替康联合西妥昔单抗或FOLFIRI+西妥昔单抗（对照）
p值 ^{b,c}	0.0002	
中位随访持续时间，月 （95% CI）	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
总缓解率（ORR）（根据BICR）		
患者数量 ^e	113	107
ORR, n（%） （95% CI） ^f	23 (20.4) (13.4, 29.0)	2 (1.9) (0.2, 6.6)
P值 ^{b,d,g}	<0.0001	
CR, n（%）	6 (5.3)	0
PR, n（%）	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n（%）	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n（%） （95% CI） ^f	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3, 40.5)
无进展生存期（PFS）（根据BICR）		
患者数量 ^a	220	221
事件数（%）	133 (60.5)	128 (57.9)
中位PFS, 月（95% CI）	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR（95% CI） ^{b,c}	0.40 (0.30, 0.55)	
P值 ^{b,d}	< 0.0001	
更新分析，数据截止日期：2019年8月15日		
总生存期（OS）		
患者数量 ^a	220	221
事件数（%）	128 (58.2)	157 (71.0)
中位数，月（95% CI）	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR（95% CI） ^b （vs对照组）	0.61 (0.48, 0.77)	
p值 ^{b,d,h}	< 0.0001	
中位随访持续时间，月 （95% CI）	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
总缓解率（ORR）（根据BICR）		
患者数量 ^a	220	221
ORR, n（%） （95% CI） ^f	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
p值 ^{b,d,g,h}	<0.0001	
CR, n（%）	7 (3.2)	0
PR, n（%）	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n（%）	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n（%） （95% CI） ^f	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
无进展生存期（PFS）（根据BICR）		
患者数量 ^a	220	221
事件数（%）	167 (75.9)	147 (66.5)
中位PFS, 月（95% CI）	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR（95% CI） ^b	0.44 (0.35, 0.55)	
P值 ^{b,d,h}	< 0.0001	

CI=置信区间；CR=完全缓解；HR=风险比；ORR=总缓解率；OS=总生存期；PFS=无进展生存期；PR=部分缓解；SD=疾病稳定；DCR：疾病控制率（CR+PR+SD+非CR/非PD；非CR/非PD

仅适用于未达到CR或出现PD的无可测量病灶的患者)

- a 随机 III 期, 全分析集
- b 按随机化时的 ECOG PS、西妥昔单抗来源和既往伊立替康使用情况分层
- c 使用与中期分析时观察到的信息分数相关的 Lan DeMets O'Brien-Fleming 边界再次推导 CI
- d 单侧
- e 在前 331 例随机化患者中
- f 采用 Clopper-Pearson 法
- g 采用 Cochran Mantel-Haenszel 检验
- h 标称 p 值

图 1 研究 ARRAY-818-302: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

(主要完成日期: 2019 年 2 月 11 日)

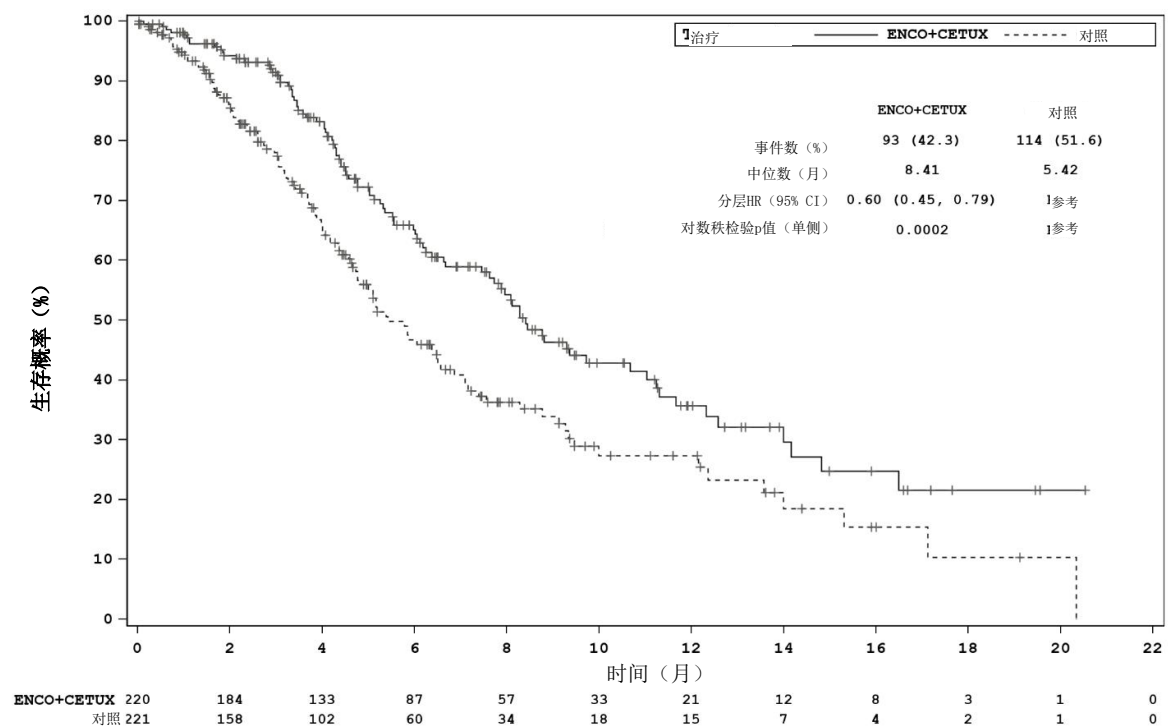
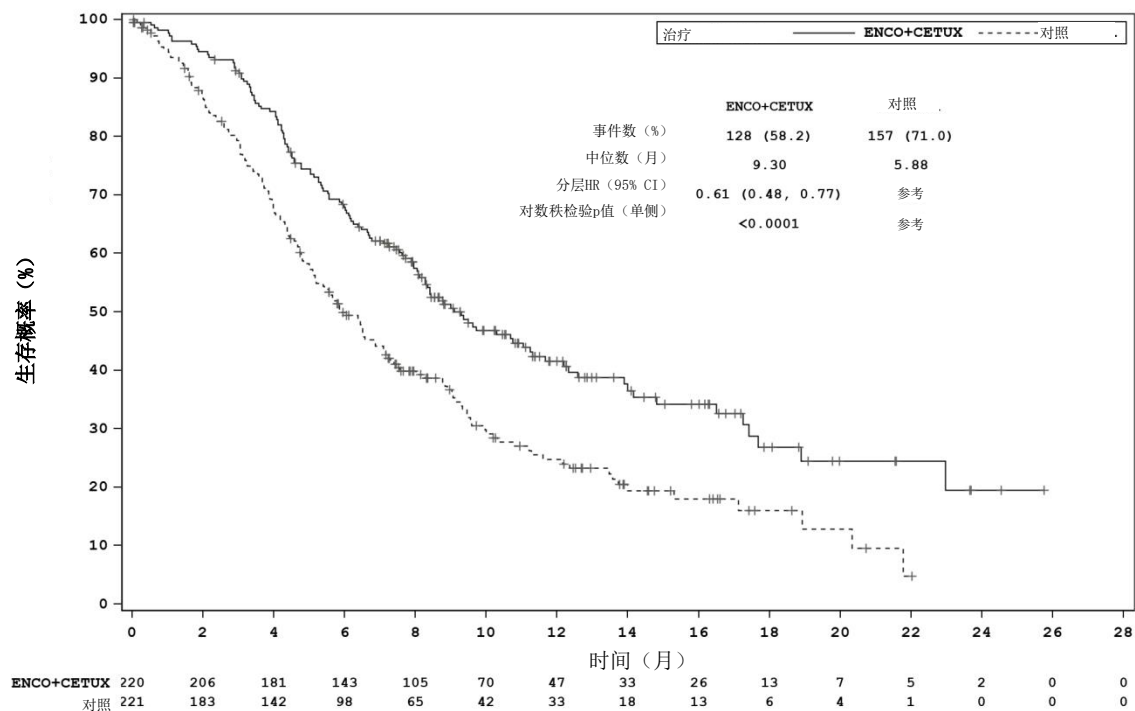


图2 研究 ARRAY-818-302: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

(数据截止日期: 2019 年 8 月 15 日)



BRAF V600E突变型转移性结直肠癌-研究W00090GE202-NAUTICAL CRC

中国桥接研究 W00090GE202 是一项多中心、II 期、随机、阳性对照、开放性试验，目的是在既往接受过一线或二线治疗后出现疾病进展的中国 *BRAF*^{V600E} 突变型转移性 CRC 受试者中比较恩考芬尼与西妥昔单抗联合治疗相比对照药物的有效性和安全性。

共有 97 例患者随机 (2:1) 接受恩考芬尼 300 mg 每日一次口服给药联合西妥昔单抗 (根据其获批药品说明书给药, 即 400 mg/m²继之以 250 mg/m² IV QW, n=65) 或对照治疗 (即, 伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗, 由研究者酌情决定, n=32)。所有患者持续接受治疗, 直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。

所有患者均为经中心实验室确认携带 *BRAF*^{V600E} 突变的中国本土患者, 53.6% 为女性, 中位年龄为 56 岁 (范围: 26 岁-80 岁)。68% 的患者基线 ECOG 体能状态评分为 1, 45.4% 的患者既往接受过伊立替康治疗。48.5% 的患者在基线时至少有 3 个肿瘤累及器官。

恩考芬尼 300 mg 联合西妥昔单抗组患者的中位暴露持续时间为 4.4 个月, 伊立替康/西妥昔单抗或 FOLFIRI/西妥昔单抗组患者 (对照组) 的中位暴露持续时间为

1.8 个月。

与对照组相比，恩考芬尼 300 mg 联合西妥昔单抗组 BICR 评估的 PFS 出现具有统计学意义的改善。有效性结果总结参见表 6 和图 3。

基于研究者评估的有效性结果与独立中心评估的结果一致。

表 6 研究 W00090GE202：有效性结果

	恩考芬尼联合西妥昔单抗	伊立替康联合西妥昔单抗或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗（对照）
主要完成日期：2023 年 12 月 19 日（主要分析）		
无进展生存期-主要终点（PFS）（根据 BICR）		
患者人数 ^a	65	32
事件数量（%）	40 (61.5)	17 (53.1)
中位 PFS，月（95% CI） ^b	4.2 (3.0, 7.3)	2.5 (1.3, 4.3)
HR（95% CI） ^c <i>p</i> 值 ^{c,d}	0.37 (0.20, 0.68) < 0.0004	
总缓解率（ORR）（根据 BICR）		
患者人数 ^a	65	32
ORR，n（%） （95% CI） ^f	16 (24.6) (14.8, 36.9)	2 (6.3) (0.8, 20.8)
CR，n（%）	2 (3.1)	1 (3.1)
PR，n（%）	14 (21.5)	1 (3.1)
SD，n（%）	33 (50.8)	7 (21.9)
DCR，n（%） （95% CI） ^f	49 (75.4) (63.1, 85.2)	9 (28.1) (13.7, 46.7)
总生存期（OS）		
患者人数 ^a	65	32
事件数量（%）	34 (52.3)	19 (59.4)
中位 OS，月 （95% CI） ^b	11.6 (8.1, 14.7)	8.2 (5.2, 12.1)
HR（95% CI） ^c <i>p</i> 值 ^{c,d,e}	0.55 (0.31, 0.99) 0.0213	

CI=置信区间；CR=完全缓解；HR=风险比；ORR=总缓解率；OS=总生存期；PFS=无进展生存期；PR=部分缓解；SD=疾病稳定；DCR：疾病控制率（CR+PR+SD+非CR/非PD；非CR/非PD仅适用于未达到CR或出现PD的无可测量病灶的患者）。

^a 随机II期，全分析集。

^b 使用Kaplan-Meier（KM）法估算。

^c HR（95% CI）估算基于分层Cox回归，*p* 值基于分层对数秩检验，以随机化时的ECOG体能状态（0 vs 1）和既往伊立替康使用情况（是vs否）作为分层因素。

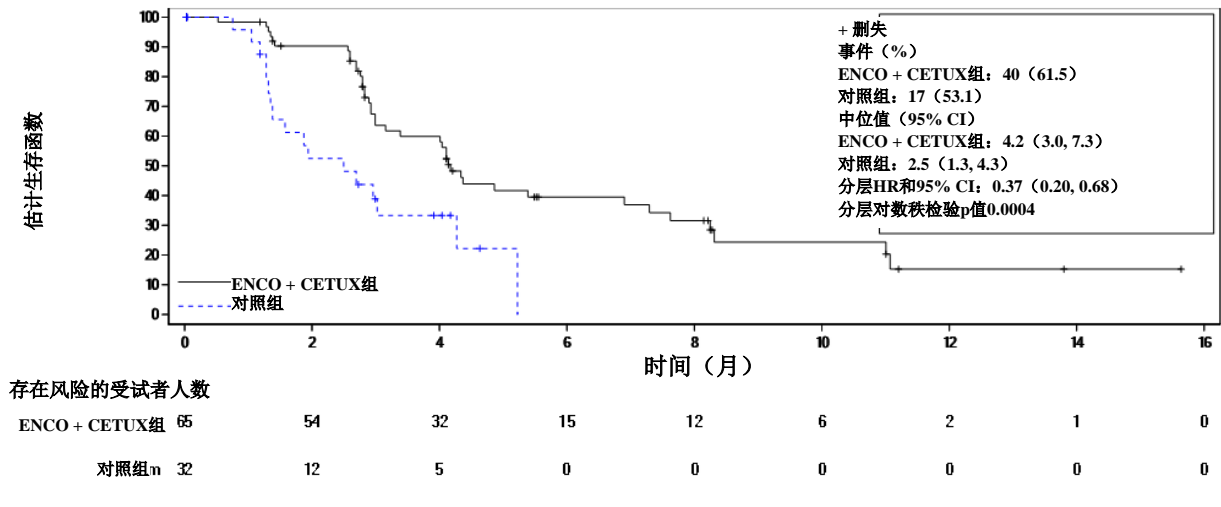
^d 单侧。

^e 标称*p* 值。

^f Clopper-Pearson法。

图 3 研究 W00090GE202: PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

(主要完成日期: 2023 年 12 月 19 日)



【药理毒理】

药理作用

恩考芬尼是一种强效、高选择性 ATP 竞争性小分子 RAF 激酶抑制剂。体外试验中, 恩考芬尼对 BRAF V600E、BRAF 和 CRAF 酶的 IC₅₀ 分别为 0.35nM、0.47nM 和 0.30nM。BRAF 基因突变 (如 BRAF V600E) 可持续激活 BRAF 激酶, 刺激肿瘤细胞增长。体外恩考芬尼还可与其它激酶结合, 包括 JNK1、JNK2、JNK3、LIMK1、LIMK2、MEK4、STK36, 并在临床可达到的浓度 ($\leq 0.9\mu\text{M}$) 下减少配体与这些激酶的结合。

恩考芬尼可抑制表达 V600E、D 和 K 突变的肿瘤细胞的体外增殖, BRAF V600E 小鼠移植瘤模型中, 恩考芬尼可诱导与 RAF/MEK/ERK 通路抑制相关的肿瘤消退。

与西妥昔单抗联合用药

在 BRAF 突变型结直肠癌 (CRC) 中, 表皮生长因子受体 (EGFR) 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路激活是 BRAF 抑制剂产生耐药性的机制。在非临床模型中, BRAF 抑制剂与靶向 EGFR 药物联合用药可改善抗肿瘤疗效。BRAF V600E 小鼠移植瘤模型中, 恩考芬尼和西妥昔单抗联合用药可见联合用药的增效作用。

毒性研究

遗传毒性

恩考芬尼的 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

尚未开展恩考芬尼相关生育力影响研究。大鼠一般毒理学研究中，以 AUC 计，约为人临床剂量 450mg 暴露量的 13 倍时，可见睾丸和附睾重量降低、睾丸小管变性和附睾精液减少。非人灵长类动物毒性试验中，未见对雄性和雌性生殖器官的影响。

大鼠于器官发生期经口给予恩考芬尼 20mg/kg（以 AUC 计，约为人临床剂量 450mg 暴露量的 26 倍），可见母体毒性，胎仔体重降低，骨骼变异发生率增加。

兔于器官发生期经口给予恩考芬尼 75mg/kg（以 AUC 计，约为人临床剂量 450mg 暴露量的 178 倍），可见母体毒性，着床后丢失增加、流产，胎仔体重降低，骨骼变异发生率增加。

尚未进行正式的胎盘转运研究，但大鼠、兔胎仔血浆中恩考芬尼暴露量分别达母体暴露量的 1.8%、0.8%。

致癌性

恩考芬尼尚未开展致癌性试验。

其它

大鼠 4 周、13 周重复给药毒性试验中，恩考芬尼 $\geq 20\text{mg/kg/天}$ （以 AUC 计，约为人临床剂量 450mg 暴露量的 14 倍）组织病理学可见胃增生和角化过度。

体外 3T3 中性红摄取试验显示恩考芬尼具有光毒性。

【贮藏】

密封，不超过 30°C 保存。在原包装中保存以防受潮。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装。6粒/板，7板/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

药品注册标准：JX20250087

【批准文号】

药品批准文号：国药准字HJ20250082

【上市许可持有人】

名称: PIERRE FABRE MEDICAMENT

注册地址: Les Cauquillous, 81500 Lavar, France

邮政编码: 81500

电话号码: +33 (0) 5 63 58 88 00

网址: www.pierre-fabre.com

【生产企业】

企业名称: Ardena U.S. LLC

生产地址: 14 Schoolhouse Road, Somerset, NJ, 08873-1213, United States

邮政编码: 08873-1213

电话号码: 919-219-6360

网址: <https://ardena.com/>

【包装厂】

企业名称: PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

包装地址: Site Progipharm, rue du Lycée, 45500, GIEN, France

邮政编码: 45500

电话号码: + 33 (0) 2 38 29 33 00

网址: www.pierre-fabre.com

【境内责任人】

名称: 皮尔法伯（上海）医疗科技有限公司

地址: 上海市黄浦区汝南街63号404-58单元

邮政编码: 200023

电话号码: 400 6908 368

网址: www.pierre-fabre.com/zh-cn