

· 世界新药信息 ·

靶向 BRAF 基因突变晚期黑色素瘤组合治疗新药 ——恩考芬尼(encorafenib) 与比米替尼(binimetinib)

陈本川

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

摘要 选择性原癌基因 BRAF 突变抑制药, 恩考芬尼(encorafenib) 单药治疗或与 MET 抑制药比米替尼(binimetinib) 联用是靶向经美国食品药品监督管理局(FDA) 批准的一种检测方法证实存在 BRAF V600E 或 BRAF V600K 基因突变的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗新药和最新组合治疗用药。恩考芬尼由瑞士诺华制药公司首先研制, 比米替尼由美国 Array 生物制药公司独家研制。2010 年 Array 生物制药公司曾签署一项协议, 将比米替尼授权给诺华制药公司进行全球开发。2014 年 12 月, Array 生物制药公司收回对诺华公司的授权, 并获得恩考芬尼在全球的开发权。2018 年 6 月 27 日, 恩考芬尼和比米替尼同时获得 FDA 批准上市, 恩考芬尼的商品名为 Braftovi[®], 比米替尼的商品名为 Mektovi[®]。2018 年 9 月 20 日, 欧盟委员会(European Commission, EC) 批准 28 个成员国及列支敦士登、冰岛和挪威临床使用恩考芬尼和比米替尼的组合药上市, 用于治疗 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤。该文对 encorafenib 和 binimetinib 的非临床和临床药理毒理学、临床研究、不良反应、适应证、剂量与用法、用药注意事项及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

关键词 恩考芬尼; 比米替尼; encorafenib; binimetinib; 黑色素瘤

中图分类号 R978.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0407-09

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.029

皮肤细胞 DNA 损伤, 若未经修复易诱发突变, 导致其增殖并形成恶性黑色素瘤。有多种基因突变可诱发转移性黑色素瘤, 其中最常见基因突变是 BRAF, 其基因编码蛋白第 600 位氨基酸的突变占有所有 BRAF 突变的 60% ~ 80%, 以缬氨酸(V) 突变为谷丙氨酸(E), (Braf V600E) 最为常见, 突变为赖氨酸(K), (Braf V600K) 次之。转移性黑色素瘤是严重威胁生命的皮肤癌, 存活率低。全世界每年约有 20 万例新诊断的黑色素瘤病例, 其中约 50% 为 BRAF 突变, 是转移性黑色素瘤治疗的关键靶点。恩考芬尼(encorafenib) 由瑞士诺华制药公司首先研制, 是一种口服小分子 BRAF 激酶抑制药, 靶向丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通道, 此通道存在于多种不同癌症中, 包括黑色素瘤和结直肠癌等。encorafenib 暂译为恩考芬尼, 其他译名为恩拉非尼、康奈非尼等。代号为 LGX-818, ONO-7702。英文化学名为 methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido) phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl} pyrimidin-2-yl) amino] propan-2-yl] carba-

mate, 英文缩写为 ECFN。中文化学名为 N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基) 苯基]-1-异丙基-1H-吡唑-4-基} 嘧啶-2-基) 氨基] 丙-2-基] 氨基甲酸甲酯。binimetinib 由美国 Array 生物制药公司独家研制, 是一种口服小分子丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 抑制药, 暂译为比米替尼, 其他译名为比尼替尼、比美替尼、贝美替尼等。代号为 MEK162, Ar-ry-162, Ar-ry-438162。英文化学名为 5-[(4-bromo-2-fluorophenyl) amino]-4-fluoro-N-(2hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-Carboxamide, 英文缩写为 BNTN。中文化学名为 5-[(4-溴-2-氟苯基) 氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺。比米替尼可磷酸化靶向蛋白质氨基酸残基的双特异性激酶, 是 RAS-RAF-MEK-ERK 信号转导通路的主要组分。此信号通路参与调节细胞凋亡、细胞周期运转、迁移、分化、代谢和细胞增殖等多个过程。MEK 表达水平的改变与肿瘤等多种疾病的发生与进展密切相关。2010 年 Array 生物制药公司曾签署协议, 将比米替尼授权给诺华制药公司进行全球开发, 承担临床试验与生产制备。2014 年 12 月, 在葛兰素史克制药公司收购诺华公司的肿瘤研发部之际, Array 生物制药公司与诺华公司重新签署协议, 收回比米替尼授权, 并取

收稿日期 2018-11-22 **修回日期** 2019-01-

作者简介 陈本川(1936-), 男, 福建厦门人, 研究员, 主要从事药物化学、药物信息调研工作。电话: 027-81628580-5110, E-mail: chbch36@163.com。

得该公司的恩考非尼全球开发权,此项协议使 Array 公司在开展恩考非尼单药及与比米替尼联用治疗基因突变晚期黑色素瘤占有优势地位。而比米替尼的临床试验仍可照常进行,在协议生效后 30 个月,诺华公司仍持有比米替尼临床和销售权。2018 年 6 月 27 日,恩考非尼和比米替尼这两药物同时获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,并指定用于经 FDA 批准的一种检测方法证实存在 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者,恩考非尼的商品名为 Braftovi[®],比米替尼的商品名为 Mektovi[®]。2018 年 9 月 20 日,欧盟委员会(European Commission, EC)批准在 28 个成员国及列支敦士登、冰岛和挪威上市恩考非尼和比米替尼组合药。Ayyay 公司拥有恩考非尼和比米替尼这 2 种产品在美国和加拿大的独占权。2015 年 12 月,法国皮尔法伯集团(Pierre Fabre)与 Array 公司达成协议,获得除美国、加拿大、以色列、日本和韩国之外所有其他国家的独家经营权。2017 年 5 月,Array 公司授予日本小野制药株式会社在日本和韩国的专有权。2018 年 7 月,以色列 Medison 制药公司获得该药在以色列的独家销售权^[1-3]。

1 非临床药理毒理学^[1-3]

1.1 致畸、致突变 尚未对恩考芬尼和比米替尼进行致癌性研究。恩考芬尼和比米替尼均无基因毒性,体外细菌回复突变 Ames 试验、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验或体内大鼠骨髓微核试验均为阴性。

1.2 对生殖能力的影响 尚无单独对恩考芬尼和比米替尼进行动物生育能力的研究。恩考芬尼在大鼠的一般毒理学研究,喂饲临床推荐剂量 450 mg,按药物浓度-时间曲线下面积(AUC)估算,约相当于 13 倍人体接触药物的剂量,观察到睾丸和附睾体质量下降,睾丸的小管变性和附睾精子减少。对任何非人类灵长类动物的毒性研究,不论性别,均不影响生殖器官。比米替尼在大鼠和猴的一般毒理学研究,对雌或雄动物的生殖器官均无明显影响。

2 临床药理毒理学^[1-3]

2.1 作用机制 ①恩考芬尼是靶向黑色素瘤基因突变 BRAF V600E 及野生型 BRAF 和 CRAF 激酶的抑制药,形成可刺激激活肿瘤细胞繁殖的 BRAF 激酶。体外试验,与 NK1、JNK2、JNK1、JNK2、JNK3、LIMK1、LIMK2、MEK4 和 STK36 等激酶结合,并能抑制 BRAF V600 E、V600D 和 V600K 肿瘤细胞系表达的增长。小鼠植入表达 BRAF V600E 的肿瘤细胞,恩考芬尼通过抑制 RAF/MEK/ERK 通道,诱导肿瘤退化。②比米替尼是丝裂原活化细胞外信号调节激酶 1 (MEK1) 和激

酶 2 (MEK2)活性的可逆抑制药,MEK 蛋白是细胞外信号相关激酶(ERK)上游通路的调节因子。体外非细胞试验,比米替尼可抑制 ERK 的磷酸化,并能抑制依赖于 MEK 磷酸化的人黑色素瘤 BRAF 突变细胞系的生存能力;在体内,也能抑制 ERK 的磷酸化和小鼠异种移植 BRAF 突变模型的肿瘤增长。③恩考芬尼联合比米替尼用药是靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通道的 2 种不同的激酶,在体外,对 BRAF 突变阳性细胞系,联合用药比单一用药具有更强的抗肿瘤增殖活性,对小鼠移植人黑色素瘤 BRAF V600E 突变异种模型有更好的抗肿瘤增长作用。此外,联合用药与单药比较,能延迟小鼠移植 BRAF V600E 突变人黑色素瘤异体模型出现耐药性。

2.2 药效学

2.2.1 抑制黑色素瘤 BRAF 基因突变激酶的活性 ①恩考芬尼:在体外无细胞实验,抑制黑色素瘤基因突变 BRAF V600E 及野生型 BRAF 和 CRAF 激酶 50%浓度(IC₅₀)分别为 0.35,0.47 和 0.3 nmol · L⁻¹,并在临床可实现的浓度(≤0.9 μmol · L⁻¹)显著降低激酶与配体的结合。②比米替尼:该药是 MEK 抑制药,MEK 有调节 TNF、IL-6 和 IL-1 炎性细胞因子的作用,干扰这些炎性细胞因子的生物合成过程,是具有抗肿瘤活性的化疗药物。在原发性神经母细胞瘤的细胞系中,抑制 MEK 和 ERK 磷酸化可测量的 IC₅₀ 为 8 nmol · L⁻¹ ~ 1.16 μmol · L⁻¹,在敏感性细胞系中,MEK 和 ERK 的磷酸化显示有较高内源性表达。③恩考芬尼联用比米替尼:对 BRAF 突变细胞系的抗肿瘤细胞增殖活性比单一药物更强,联合用药有更好的抑制肿瘤活性并能延缓小鼠异种移植人黑色素瘤出现 BRAFV600E 基因突变的耐药性。

2.2.2 心脏电生理学 ①恩考芬尼:潜在的 QTc 间期延长与服药剂量无关。②比米替尼:口服 45 mg,bid,QT 间期延长无临床意义。③恩考芬尼联用比米替尼:成人黑色素瘤患者服用临床推荐剂量,根据集中趋势分析,从基线至最大 QT 间期变化最大均值(ΔQTcF)为 18 ms,90%CI=(14,22) ms。

2.3 药动学 ①恩考芬尼:药动学研究是在健康受试者及有 BRAF V600E 或 V600K 基因突变的不可切除或转移性晚期皮肤黑色素瘤患者中进行,单次服恩考芬尼,剂量超过 50~700 mg 范围,全身药物接触量不与剂量呈正相关,若每天给药 1 次,剂量超过 50~800 mg,全身药物接触量低于剂量正相关。在 15 d 内达到稳态,药物的接触量比第 1 天<50%,AUC 的个体差异(CV)为 12%~69%。②比米替尼:药动学研究在

健康受试者和固体肿瘤患者中进行,每天给药 2 次,药物的蓄积量为 1.5 倍,稳态时 AUC 的变异系数 $<40\%$,全身药物接触量与剂量接近呈正相关。

2.3.1 吸收 ①恩考芬尼:口服给药,达到血药浓度峰值(C_{\max})时间(t_{\max})的中位数为 2 h,至少 86%剂量被吸收。进食高脂、高热餐时,约 627 焦耳(J)来自蛋白质,1463 J 来自碳水化合物,2090 J 来自脂肪(1 J=0.24 卡),同时单次服恩考芬尼 100 mg(约 20%临床推荐剂量), C_{\max} 均值减少 36%,AUC 不受影响。②比米替尼:口服给药 $\geq 50\%$ 剂量被吸收,达到 t_{\max} 的中位数为 1.6 h。健康受试者进食高脂、高热餐时,约 627 J 来自蛋白质,1463 J 来自碳水化合物,2090 J 来自脂肪,同时单次服比米替尼 45 mg,AUC 不受影响。

2.3.2 分布 ①恩考芬尼:在体外,86%的剂量与人血浆蛋白结合,血与血浆浓度比值为 0.58,表观分布容积几何均值与变异系数(CV%)为 164 L (70%)。②比米替尼:97%与人血浆蛋白结合,血与血浆浓度比值为 0.72,表观分布容积几何均值与变异系数为 92 L (45%)。

2.3.3 消除 ①恩考芬尼:终末端半衰期($t_{1/2}$)均值与 CV 为 3.5 h (17%),服药的首日表观清除率与 CV 为 $14 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (54%),达到稳态时增加至 $32 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (59%)。②比米替尼:终末端 $t_{1/2}$ 均值与 CV 为 3.5 h (28.5%),表观清除率与 CV 为 $20.2 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (24%)。

2.3.4 代谢 ①恩考芬尼:主要代谢途径是 *N*-脱烷基化,在人肝脏微粒体中,CYP3A4 酶解对于恩考芬尼总氧化清除的贡献率均值为 83%,其次为 CYP2C19 酶占 16%和 CYP2D6 为 1%。②比米替尼:主要代谢途径是经 UGT1A1 酶代谢为葡糖醛酸,其贡献率为 61%,其他代谢途径包括 *N*-脱烷基化、酰胺基水解和侧链丢失 1,2-乙二醇基团。CYP1A2 酶解产生活性代谢物,CYP2C19 的作用仅占比米替尼接触量的 8.6%,单次口服带放射性标记的比米替尼 45 mg,循环中血浆原形药放射性约占 60%。

2.3.5 排泄 ①恩考芬尼:单次口服放射性标记恩考芬尼 100 mg,从粪便回收 47%服药剂量,其中,原形药占 5%,尿液回收 47%服药剂量,有 2%为原形药。②比米替尼:健康受试者单次口服放射性标记比米替尼 45 mg,从粪便回收 62%服药剂量,其中有 32%原形药,尿液回收 31%服药剂量,有 6.5%为原形药。

2.3.6 群体药动学 ①恩考芬尼:年龄(19~89 岁)、性别、体质量、轻度肝损伤(Child-Pugh A 级)和轻度或中度肾损伤($\text{CL}_{\text{Cr}} = 30 \sim < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)对恩考芬尼药动学的影响无临床意义,尚未对中度或严重肝损伤

(Child-Pugh B 或 C 级)及严重肾损伤患者进行恩考芬尼药动学的研究。②比米替尼:年龄(20~94 岁)、性别、体质量对全身接触比米替尼的影响无临床意义。总胆红素 $>1 \sim \leq 1.5$ 倍正常值上限(upper limits of normal,ULN),AST 为任何数值或总胆红素 $\leq \text{ULN}$ 及 $\text{AST} > \text{ULN}$ 的轻度肝损伤患者,与肝功能正常者(总胆红素 $\leq \text{ULN}$, $\text{AST} \leq \text{ULN}$)比较,接触比米替尼,其 AUC 和 C_{\max} 的改变无临床意义;中度肝损伤患者(总胆红素 $> 1.5 \sim \leq 3$ 倍 ULN,AST 为任何数值)或严重肝损伤患者(总胆红素 > 3 倍 ULN,AST 为任何数值),接触比米替尼,使 AUC 提高 2 倍。严重肾功能损伤患者 $\{\text{eGFR} \leq [29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]\}$ 与肾功能正常者比较,接触比米替尼的改变无临床意义。

3.1 临床试验概况 ①恩考芬尼:研发公司计划开展 19 项治疗黑色素瘤的临床试验,已撤销 2 项 II 期临床试验,剩余 17 项,纳入受试者 3151 例,其中, I 期临床试验 1 项 107 例; I / II 期临床试验 5 项,517 例; II 期临床试验 9 项,961 例; III 期临床试验 2 项,1566 例。在 FDA 批准上市之际,有 1 项 II 期临床试验尚在进行中,预计 2020 年 10 月可完成。②比米替尼:计划开展 12 项治疗黑色素瘤的临床试验研究,已撤销 1 项 II 期临床试验,剩余 11 项,累计纳入 2508 例,其中 I / II 期临床试验 3 项,280 例, II 期临床试验 6 项 915 例, III 期临床试验 2 项 1313 例,在 FDA 批准上市之际,所有临床试验均已完成。③恩考芬尼联合比米替尼用药治疗黑色素瘤计划进行 7 项临床试验,已撤销 1 项 II 期临床试验,剩下 6 项纳入受试者 1716 例, I / II 期临床试验 1 项 140 例受试者, II 期临床试验 4 项,655 例受试者, III 期临床试验 1 项 921 例受试者,在 FDA 批准上市之际,所有临床试验均已完成。上述统计数互有重叠,恩考芬尼单药临床仅包括在 III 期临床试验中的部分病例;比米替尼未开展单药治疗临床试验,少数与恩考芬尼联用,多数与其他 ≥ 2 种药物联用治疗黑色素瘤;恩考芬尼联合比米替尼用药治疗黑色素瘤也有类似情况^[1-5]。

3.2 临床试验入选标准 ①诊断为局部晚期,不可切除或转移性皮肤黑色素瘤或未知原发性黑色素瘤,美国癌症联合委员会(The American Joint Committee on Cancer,AJCC)癌症分期为 III B 期, III C 期或 IV 期;②随机试验前,肿瘤组织中存在 BRAF V600E 或 V600K 基因突变;③未经治疗患者或可切除局部晚期或转移性黑色素瘤进行一线免疫治疗前后已进展的患者,允许事先进行辅助治疗(如 IFN、IL-2 治疗及任何其他免疫治疗、放疗或化疗),BRAF 或 MEK 抑制药除外;④经

放射学或影像方法检测,至少有一个可测量病变证据;⑤美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)行动状态评分为0或1分;⑥有足够的骨髓、器官功能,心脏和实验室参数;⑦日常生活活动正常^[2-3]。

3.3 临床试验排除标准 ①患有任何未经治疗的中枢神经系统(CNS)病变;②葡萄膜或黏膜黑色素瘤患者;③有软脑膜转移瘤病史;④有中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous retinopathy, CSR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)或视网膜退行性疾病史或目前有证据表明患有上述疾病;⑤之前接受过全身化疗、广泛放疗或免疫治疗以外的任何在研药物或系列免疫治疗的局部晚期,不可切除或转移性黑色素瘤患者;接受伊匹单抗(Ipilimumab)或其他免疫疗法治疗必须在随机化前 ≥ 6 周结束;⑥有吉尔伯特(Gilbert's)综合征病史;⑦之前接受过BRAF抑制药和(或)MEK抑制药治疗;⑧有心血管功能受损或临床上显著的心血管疾病;⑨曾接受药物治疗,但仍有未受控制的动脉高血压;⑩人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性、活跃性乙型病毒性肝炎和(或)活动性病毒性丙型肝炎患者;⑪胃肠功能受损患者;⑫患有与肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高相关神经肌肉疾病患者;⑬孕妇或哺乳期妇女;⑭研究者认为患者的精神状态和认知能力可能影响患者理解疾病信息、知情同意书的内容、遵守研究方案或完成临床研究全过程^[2-3]。

3.4 临床疗效主要观察指标 无疾病进展生存期(PFS)。时限为首例患者于随机分配后约2年。PFS定义为从随机分配之日起至首次记录疾病进展或不论任何原因出现死亡的时间,以先发生者为准。根据盲法独立审查委员会(Blinded Independent Review Committee, BIRC, 简称RC)和生存信息,按照肿瘤评估(RECIST 1.1版标准),确定PFS。当地研究人员的评估(local investigator's assessments, LIA)作为支持性结果的分析^[2-3]。

3.5 临床疗效次要观察指标 ①总体生存率(OS),时限为首例患者随机化后约5年。OS的定义为记录从随机化之日起至不论任何原因导致死亡的病例总数;②客观应答率(ORR),时限为首例患者随机分组后约2年。ORR定义为具有完全应答率(CR)或部分应答率(PR)的最佳总体应答患者的比例。将分别针对已确认和尚未确认的应答率计算ORR;③疗效应答时间(TTR),时限为首例患者随机分组后约2年。TTR定义为从随机化之日起至首次记录的完全响应(CR)或部分响应(PR)的时间间隔;④疾病控制率

(DCR),时限为首例患者随机分组后约2年。DCR定义为具有CR、PR或稳定疾病(SD)的最佳总体应答的患者比例;⑤客观应答持续时间(DOR),时限为首例患者随机分组后约2年。DOR定义为从首次记录CR或PR的日期到因潜在癌症导致疾病进展或死亡时间;⑥恩考芬尼单药治疗及与比米替尼联用治疗的安全性和耐受性,时限为首次患者随机化后约4年。根据美国国家癌症研究所(NCI)不良事件常用术语标准4.03版(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v4.03,采用实验室数据变化,生命体征、心电图(ECG)、多门控采集扫描(multi gated acquisition scan, MUGA)或超声心动图的变化及进行身体、皮肤和眼部检查评分,确定不良事件和严重不良事件的患者数;⑦按ECOG体能状况评分标准评价基线体能状态(PS)的变化,时限为首例患者随机后约2年;⑧确定ECOG体能状况评分恶化1分的时间,时限为首例患者随机分组后约2年。其定义为随机化到最终恶化时间的间隔,若在随后的治疗期间测量时间内,未观察到ECOG PS状态的改善,则确认为恶化的时间点;⑨恩考芬尼和比米替尼的药动学,时限为首例患者随机分组后约2年。测定恩考芬尼和比米替尼的血浆药物浓度的分布图并根据模型计算PK参数;⑩全身健康状况降低10%的时间,时限为首例患者随机化之后约2年。其定义为根据欧洲癌症研究与治疗组织(European organization for research on treatment of cancer, EORTC)生活质量(quality of life questionnaire, QLQ)的核心量表(C-30)评定,首例患者与基线比较,生活质量至少下降10%,在此期间观察到的改善不超过阈值或因任何原因导致死亡;⑪按EORTC QLQ-C30评价患者与基线比较的全身健康状况,时限为首例患者随机后约2年;⑫癌症治疗-黑色素瘤的功能评估(Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, FACT-M)量表明确10%恶化的时间,时限为首例患者随机分组后约2年。其定义为FACT-M黑色素瘤(亚量表)明确10%恶化的时间是从随机化之日起相对于基线恶化至少10%的日期,在研究过程中观察到的高于此阈值的时间没有改善或因任何原因死亡;⑬欧洲多维健康量表(European five dimensional health scale, EQ-5D)评估全身健康状况,时限为首例患者随机分组后约2年, EQ-5D评估自基线起的变化^[2-3]。

3.6 临床试验 代号为COLUMBUS,临床试验编号为NCT01909453,是一项由两部分组成的多中心、随机、阳性对照药、开标的Ⅲ期临床试验。第一部分试验,招募1345例受试者,经筛查,将符合临床试验标准的

577 例受试者,采用互动响应技术(interactive response technology, IRT),按 1:1:1 随机分为口服恩考芬尼 450 mg,每天 1 次加服比米替尼 45 mg,每天 2 次($n=192$,简称两药联用组或 A 组),口服恩考芬尼 300 mg,每天 1 次($n=194$,简称单药组或 B 组)或口服维莫非尼(vemurafenib),每天 2 次($n=191$,简称对照组或 C 组),连续服药,直至疾病进展或不可接受的不良反应及任何原因死亡。第 2 部分试验在 FDA 的要求下启动,以便更好地理解两药联用 300 mg、每日 1 次的治疗效果,其结果将另行公布^[2,4-5]。

3.6.1 参与临床试验患者的基线临床特征 按两药联用组($n=192$)、单药组($n=194$)和对照组($n=191$)顺次列举:中位年龄及范围,分别为 57(20~89)岁、54(23~88)岁和(21~82)岁。女性 40.1%(77)、44.3%(86)和 41.9%(80)。ECOG 性能状态评分:0 分为 70.8%(136)、72.2%(140)和 73.3%(140);1 分为 29.2%(56)、27.8%(54)和 27%(51)。乳酸脱氢酶(LDH)浓度 \geq 正常上限(Upper limit of normal, ULN)为 28.6%(55)、24.2%(47)和 26.7%(52); $<$ ULN 为 71.4%(137)、75.8%(147)和 72.8%(139)。BRAF 突变状态:BRAF V600E 为 88.5%(170)、89.2%(173)和 88%(160);BRAFV600K 为 11.5%(22)、9.8%(19)和 12.0%(23)。美国癌症联合委员会(american joint committee on cancer, AJCC)的肿瘤分期 IIIB/IIIC 为 4.7%(9)、3.1%(6)和 5.8%(11);IVM1a 为 13.5%(26)、14.9%(29)和 12.6%(24);IVM1b 为 17.7%(34)、20.1%(39)和 16.2%(31)。IVM1c 为 64.1%(123)、61.9%(120)和 65.4%(125)。侵袭器官数:1 个为 24.5%(47)、28.9%(56)和 23.6%(45);2 个为 30.2%(58)、26.8%(52)和 30.9%(59); ≥ 3 个为 45.3%(87)、44.3%(86)和 45.5%(87)。既往免疫治疗为 29.7%(57)、29.9%(58)和 29.8%(57);接受伊匹单抗(ipilimumab)为 3.6%(7)、5.2%(10)和 3.7%(7);接受抗程序性细胞死亡蛋白-1(Anti-PD-1)或抗程序性细胞死亡蛋白配体-1(anti-PD-L1)为 0.5%(1)、1.0%(2)和 0%;注射干扰素(IFN)或白细胞介素(IL)为 26.6%(51)、26.3%(51)和 27.2%(52)^[2,4-5]。

3.6.2 确认临床治疗最佳疗效 可供评价的病例数:两药联用组($n=192$, A 组)、单药组($n=194$, B 组)和对照组($n=191$, C 组),分别由 RC 和 LIA 独立进行评估,按照 3 个治疗组由 RC 和 LIA 评估的顺序列举如下:最佳总有效率和完全应答率(CR),A 组:RC 评为 7.8%(15),LIA 评为 16.1%(31);B 组:RC 评为 5.2%(10),LIA 评为 8.9%(17);C 组:RC 评为 5.8%(11),

LIA 评为 7.3%(14)。部分应答率(PR),A 组:RC 评为 55.2%(106),LIA 评为 58.9%(113);B 组:RC 评为 45.4%(88),LIA 评为 49.0%(95);C 组:RC 评为 34.6%(66),LIA 评为 41.9%(80)。病情稳定(SD),不可测量的疾病和不完全应答或非进展性疾病状态,A 组:RC 评为 29.0%(56),LIA 评为 18.2%(35);B 组:RC 评为 33.5%(65),LIA 评为 28.9%(56)和 C 组:RC 评为 41.4%(79),LI 评 A 为 34.6%(66)。疾病进展,包括未知或无法评估的最佳应答的患者,A 组:RC 评为 7.8%(15),LIA 评为 6.8%(13);B 组:RC 评为 16.0%(31),LIA 评为 13.4%(26);C 组:RC 评为 18%(35),LIA 评为 16%(31)。总应答率,包括 CR+PR,A 组:RC 评为 63.0%(121),95%CI=(56,70)%,LIA 评为 75.0%(144),95%CI=(68,81)%;B 组:RC 评为 50.5%(98),95%CI=(43,58)%,LIA 评为 57.7%(112),95%CI=(50,65)%;C 组:RC 评为 40.3%(77),95%CI=(33,48)%,LIA 评为 49.2%(94),95%CI=(42,57)%。疾病控制率,其定义为 CR,PR,SD 或非完全应答或非进展性疾病的总体应答最佳患者比例,A 组:RC 评为 92.2%(177),95%CI=(87,96)%,LIA 评为 93.2%(179),95%CI=(89,96)%;B 组:RC 为 84.0%(163),95%CI=(78,89)%,LIA 为 86.6%(168),95%CI=(81,91)%;C 组:RC 评为 82%(156),95%CI=(75,87)%,LIA 评为 84%(160),95%CI=(78,89)%。中位无进展存活时间,RC 评价的结果:A 组为 14.9 个月,95%CI=(11.0,18.5)个月,B 组为 9.6 个月,95%CI=(7.5,14.8)个月,A 组与 B 组比较,HR=0.75,95%CI=(0.56,1.00),两侧 $P=0.051$ 。C 组为 7.3 个月,95%CI=(5.6,8.2)个月,A 组与 C 组比较,HR=0.54,95%CI=(0.41,0.71),两侧 $P<0.01$;LIA 评价的结果:A 组为 14.8 个月,95%CI=(10.4,18.4)个月,B 组为 9.2 个月,95%CI=(7.4,12.9)个月,A 组与 B 组比较,HR=0.68,95%CI=(0.52,0.90),两侧 $P<0.01$;C 组为 7.3 个月,95%CI=(5.7,8.5)个月,A 组与 C 组比较,HR=0.68,95%CI=(0.52,0.90),两侧 $P<0.01$ 。尽管 RC 与 LIA 评价的数据有所差异,但两药联用组的安全性和有效性明显高于恩考芬尼单药治疗组和维莫非尼对照组^[2,4-5]。

4 不良反应

研发公司只公开报道了 1 项由两部分组成的随机、开放性 III 期临床试验研究结果,纳入 577 例局部晚期、不可切除或转移性皮肤黑色素瘤,或未知原发性黑色素瘤,具有 BRAF V600E 突变或 BRAF V600K 突变患者,可供评价不良反应的病例数为 572 例,其中,恩

考芬尼 450 mg 与比米替尼 45 mg 联用治疗组 ($n = 192$)、恩考芬尼 450 mg 单药治疗组 ($n = 194$) 及阳性药维莫非尼 (vemurafenib) 960 mg 对照组 ($n = 186$)。死亡病例不列入不良反应, 1~2 级不良反应只列举 $\geq 10\%$, 3 级和 4 级不良反应列举 $\geq 2\%$ 。以下按 3 个治疗组的 1~2 级、3 级或 4 级不良反应顺次列举如下: 恶心分别为 39.6% (76)、1.6% (3) 和 0%; 34.0% (66)、4.1% (8) 和 0%; 32.3% (60)、1.6% (3) 和 0%。腹泻为 33.9% (65)、2.1% (4) 和 0.5% (1); 11.9% (23)、1.5% (3) 和 0%; 31.7% (59)、2.2% (4) 和 0%。呕吐为 28.1% (54)、1.6% (3) 和 0%; 22.2% (43)、4.6% (9) 和 0%; 14.0% (26)、1.1% (2) 和 0%。疲乏为 26.6% (51)、2.1% (4) 和 0%; 24.2% (47)、0.5% (1) 和 0%; 28.5% (53)、2.2% (4) 和 0%。关节痛为 25.0% (48)、0.5% (1) 和 0%; 34.0% (66)、9.3% (18) 和 0%; 38.7% (72)、5.9% (11) 和 0%。血肌酸磷酸激酶升高为 18.2% (35)、5.7% (11) 和 1.6% (3); 1.0% (2)、0% 和 0%; 2.2% (4)、0% 和 0%。头痛为 23.4% (45)、1.6% (3) 和 0%; 25.0% (48)、3.1% (6) 和 0%; 18.8% (35)、0.5% (1) 和 0%。便秘为 24.5% (47)、0% 和 0%; 15.5% (30)、0% 和 0%; 5.9% (11)、0% 和 0.5% (1)。虚弱为 19.3% (37)、1.0% (2) 和 0.5% (1); 18.6% (36)、2.6% (5) 和 0%; 14.5% (27)、4.3% (8) 和 0%。发热为 16.1% (31)、3.6% (7) 和 0%; 14.9% (29)、1.0% (2) 和 0%; 28.0% (52)、0% 和 0%。腹痛为 14.6% (28)、2.6% (5) 和 0%; 5.2% (10)、2.1% (4) 和 0%; 6.5% (12)、1.1% (2) 和 0%。贫血为 11.5% (22)、4.2% (8) 和 0.5% (1); 4.1% (8)、2.6% (5) 和 0%; 6.5% (12)、2.2% (4) 和 0.5% (1)。皮肤干燥为 16.1% (31)、0% 和 0%; 29.9% (58)、0% 和 0%; 22.6% (42)、0% 和 0%。肌痛为 16.1% (31)、0% 和 0%; 18.6% (36)、9.8% (19) 和 0%; 17.7% (33)、0.5% (1) 和 0%。视力模糊为 16.1% (31)、0% 和 0%; 2.1% (4)、0% 和 0%; 2.2% (4)、0% 和 0%。眩晕为 13.5% (26)、2.1% (4) 和 0%; 5.7% (11)、0% 和 0%; 4.3% (8)、0% 和 0%。谷氨酰转肽酶 (GGT) 升高为 5.7% (11)、9.4% (18) 和 0%; 6.7% (13)、4.6% (9) 和 0.5% (1); 8.1% (15)、2.7% (5) 和 0.5% (1)。角化病为 14.6% (28)、0.5% (1) 和 0%; 35.1% (68)、3.6% (7) 和 0%; 29.0% (54)、0% 和 0%。皮疹为 13.5% (26)、1.0% (2) 和 0.5% (1); 18.6% (36)、2.1% (4) 和 0%; 26.3% (49)、3.2% (6) 和 0%。高血压为 8.3% (16)、6.3% (12) 和 0%; 2.6% (5)、3.1% (6) 和 0%; 9.1% (17)、3.2% (6) 和 0%。脱发为 14.1% (27)、0% 和 0%; 55.7% (108)、0%

和 0%; 36.6% (68)、0% 和 0%。背痛为 12% (24)、1.0% (2) 和 0%; 12.9% (25)、2.6% (5) 和 0%; 4.8% (9)、1.6% (3) 和 0.5% (1)。肌肉痉挛为 12.5% (24)、0.5% (1) 和 0%; 3.1% (6)、0% 和 0%; 1.6% (3)、0.5% (1) 和 0%。上腹痛为 11.5% (22)、1.0% (2) 和 0%; 9.3% (18)、1.0% (2) 和 0%; 9.1% (17)、1.1% (2) 和 0%。咳嗽为 12.0% (23)、0.5% (1) 和 0%; 10.3% (20)、1% (1) 和 0%; 7.5% (14)、0.5% (1) 和 0%。鼻咽炎为 12.5% (24)、0% 和 0%; 7.2% (14)、0% 和 0%; 10.8% (20)、0% 和 0%。瘙痒症为 12.5% (23)、0% 和 0.5% (1); 21.1% (41)、0.5% (1) 和 0%; 10.8% (20)、0% 和 0%。周围水肿 9.9% (19)、1.6% (3) 和 0%; 8.2% (16)、0% 和 0%; 9.7% (18)、1.1% (2) 和 0%。肢体痛为 10.4% (20)、1.0% (2) 和 0%; 21.1% (41)、1.0% (2) 和 0%; 13.4% (25)、1.1% (2) 和 0%。ALT 升高为 5.7% (11)、5.2% (10) 和 0%; 4.6% (9)、1.0% (2) 和 0%; 5.9% (11)、1.6% (3) 和 0%。失眠为 9.9% (19)、0% 和 0%; 16.0% (31)、2.6% (5) 和 0%; 8.1% (15)、0% 和 0%。食欲下降为 9.4% (18)、0% 和 0%; 20.1% (39)、0.5% (1) 和 0%; 18.3% (34)、1.1% (2) 和 0%。掌跖角化为 9.4% (18) 0% 和 0%; 24.2% (47)、1.6% (3) 和 0%; 15.6% (29)、1.1% (2) 和 0%。天冬氨酸转氨酶升高为 6.8% (13)、2.1% (4) 和 0%; 3.6% (7)、0.5% (1) 和 0%; 6.5% (12)、1.6% (3) 和 0%。红斑为 7.8% (15)、0% 和 0%; 12.4% (24)、0.5% (1) 和 0%; 16.1% (30)、0.5% (1) 和 0%。肌肉骨骼痛为 7.8% (15)、0% 和 0%; 14.4% (28)、3.1% (6) 0%; 5.4% (10)、1.1% (2) 和 0%。皮肤乳头状瘤为 7.8% (15)、0% 和 0%; 10.3% (20)、0% 和 0%; 16.7% (31)、0% 和 0%。高血糖为 4.7% (9)、2.6% (5) 和 0%; 2.1% (4)、1.5% (3) 和 1% (1)。0%、0.5% (1) 和 0%。掌跖红肿综合征为 7.3% (14)、0% 和 0%; 37.1% (72)、13.4% (26) 和 0%; 12.9% (24)、1.1% (2) 和 0%。味觉障碍为 5.7% (11)、0% 和 0%; 11.9% (23)、0% 和 0%; 9.7% (18)、0% 和 0%。毛发角化为 4.7% (9)、0% 和 0%; 17.0% (33)、0% 和 0%; 23% (43)、0% 和 0%。光敏反应 3.1% (6)、1% (1) 和 0%; 3.6% (7)、0% 和 0%; 23.7% (44)、1.1% (2) 和 0%。肿瘤转移至 CNS 为 1.0% (2)、1.6% (3) 和 0.5% (1); 0.5% (1)、0.5% (1) 和 2.1% (3); 0%、2.2% (4) 和 0%。全身瘙痒为 3.1% (6)、0% 和 0%; 9.3% (18)、0% 和 0%; 9.7% (18)、1.1% (2) 和 0%。全身皮疹为 3.1% (6)、0% 和 0%; 6.2% (12)、0.5% (1) 和 0%; 4.8% (9)、4.3% (8) 和 0%。体质量下降为 3.1% (6)、0% 和 0%; 13.9% (27)、1.0%

(2)和0%;10.8%(20)、0%和0%。身体健康状况恶化为0.5%(1)、1.6%(3)和0.5%(1);0.5%(1)、1.5%(3)和0%;0.5%(1)、3.1%(6)和1.1%(2)。角化棘皮瘤为2.1%(4)、0.5%(1)和0%;6.7%(13)、0%和0%;8.1%(15)、3.1%(6)和0%。疼痛为1.6%(3)、1%(2)和0%;2.6%(5)、3.6%(7)和0%;1.6%(3)、0%和0%。胸腔积液为0%、2.1%(4)和0%;1.0%(2)、0.5%(1)和0.5%(1);0.5%(1)、0.5%(1)和0%。斑丘疹为2.1%(4)、0%和0%;8.8%(17)、0.5%(1)和0%;10%(19)、4.3%(8)和0%。鳞状细胞癌为1.0%(2)、0%和0%;1.5%(3)、0%和0%;2.2%(4)、4.3%(8)和0%。

5 适应证

恩考芬尼与与比米替尼联合用药(以下简称两药联用)适用于治疗经FDA批准的一种检测方法证实存在BRAF V600E或BRAF V600K基因突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。恩考芬尼限用于治疗野生型BRAF黑色素瘤患者^[2,4-5]。

6 剂量与服法^[1-3]

6.1 剂型与规格 恩考芬尼是速释口服胶囊,有2种规格:每粒胶囊含50 mg或75 mg;比米替尼是速释口服片剂,只有1种规格,每片含15 mg^[1-3]。

6.2 推荐剂量与用法^[1-3]

6.2.1 推荐剂量 恩考芬尼450 mg,每天1次。比米替尼45 mg,每天2次,间隔12 h,是否在进食时服药均可。两药联用应持续服药,直至疾病进展或不能耐受不良反应为止。比米替尼不能在下次服药时间的6 h内补服丢失的一次剂量,若因服药时出现呕吐,也不能追加服药剂量,必需按照服药时间表服下一次剂量。

6.2.2 恩考芬尼因不良反应调整剂量 若比米替尼暂停服药,恩考芬尼的剂量可减少至300 mg,每天1次,直至比米替尼恢复服药。因不良反应调整恩考芬尼推荐剂量:首次减少剂量为300 mg,每天1次;第2次减少剂量为200 mg,每天1次;后续调整剂量,若不能耐受恩考芬尼200 mg,每天1次,将永久终止服药。出现严重不良反应调整恩考芬尼的推荐剂量:①新发恶性肿瘤,属非皮肤RAS突变阳性恶性肿瘤,不推荐两药联用,恩考芬尼单药治疗应永久终止服药。②葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎等1~3级不良反应,如果为1级或2级,不宜对特定眼部进行治疗,3级,暂停用药至6周,若有改善,在原剂量或降低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止用药;4级,永久终止用药。③QTcF间期>500 ms和比基线延长

≤60 ms,暂停服药,至QTcF间期恢复至≤500 ms。在降低一级剂量恢复治疗,若再次复发,永久终止服药;QTcF间期维持在>500 ms或比基线延长≤60 ms,永久终止服药。④肝毒性:AST或ALT升高2级,维持原剂量继续治疗,若在4周内无改善,暂停服药,直至恢复到0~1级或治疗前基线水平,在原剂量恢复治疗;2级复发或首次首次出现3级不良反应,暂停用药4周,直至恢复至0~1级或治疗前基线水平,在原剂量恢复治疗;若无改善,永久终止服药;首次出现4级,永久终止服药或暂停服药至4周,若恢复至0~1级或治疗前基线水平,降低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止服药。⑤皮肤不良反应:2级,若在2周内无改善,暂停服药,直至恢复至0~1级,用原剂量恢复治疗;3级,暂停服药直至恢复至0~1级,在原剂量恢复治疗;首次发生3级不良反应或复发病例,降低一级剂量恢复治疗;4级,永久终止服药。⑥其他不良反应包括出血、间质性肺炎/肺炎、心功能障碍、肌酸磷酸激酶(CPK)升高、横纹肌溶解和静脉血栓栓塞等:2级复发或首次发生3级不良反应,暂停服药至4周,若恢复至0~1级或治疗前基线水平,降低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止服药;首次发生4级不良反应,永久终止服药或暂停服药至4周,若恢复至0~1级或治疗前基线水平,降低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止服药;3级复发,考虑永久终止服药;4级复发永久终止服药^[2]。

6.2.3 比米替尼因不良反应调整剂量 若恩考芬尼永久终止用药,比米替尼也无需继续服用。因不良反应减少推荐剂量:首次减少剂量为30 mg,每天2次;后续调整剂量,若不能耐受30 mg,每天2次的剂量,应永久终止用药。严重不良反应需调整比米替尼推荐剂量,①心肌病:无症状,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤10%基线正常下限(LLN),暂停服药至4周,每2周评估LVEF,若LVEF≥LLN和基线绝对值减少≤10%,患者仍保持无症状,在低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止服药;充血性心衰或LVEF绝对值≥20%LLN,永久终止服药。②静脉血栓栓塞症,无并发症的深静脉血栓形成(DVT)或肺栓塞(PE),暂停服药,若恢复至0~1级,在低一级剂量继续治疗,若无改善,永久终止服药;危及生命的PE,永久终止服药。③浆液性视网膜病变、症状性浆液性视网膜病变/视网膜色素上皮分离,暂停服药至10 d,若症状改善和转为无症状,恢复同剂量治疗,若无改善恢复低一级剂量服药或永久终止服药。视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO),任何级别,永

久终止服药。④葡萄膜炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎 1~3 级,如果为 1 级或 2 级,不宜对特定眼部进行治疗,3 级,暂停用药至 6 周,若有改善,在原剂量或降低一级剂量恢复治疗,若无改善,永久终止用药;4 级,永久终止用药。⑤间质性肺疾病,2 级,暂停服药至 4 周,若改善至 0~1 级,恢复低一级剂量服药,若 4 周内无缓解,永久终止服药;3 或 4 级,永久终止服药。肝毒性,AST 或 ALT 升高至 2 级,维持剂量,在 2 周内若无改善,暂停服药直至改善至 0~1 级或治疗前水平,恢复同剂量治疗;AST 或 ALT 升高至 3 级或 4 级,停药至 4 周,若改善至 0~1 级或治疗前水平,在低一级剂量恢复服药,如无改善,永久终止服药。⑥横纹肌溶解症或 CPK 升高,4 级,无症状 CPK 升高或有症状或肾损伤的任何级别 CPK 升高,暂停服药至 4 周,若改善至 0~1 级,在低一级剂量恢复服药,如 4 周内无缓解,永久终止服药。⑦皮肤疾病,2 级,若 2 周内无改善,暂停服药至恢复 0~1 级,在同剂量继续治疗;如首次出现或复发,在低一级剂量治疗。3 级,暂停服药至恢复 0~1 级,在同剂量继续治疗;如首次出现或复发,在低一级剂量治疗。4 级,永久终止服药。⑧包括出血性疾病在内的其他不良反应,2 级复发或 3 级首次出现,暂停服药至 4 周,若改善至 0~1 级或治疗前基线水平,在低一级剂量恢复治疗,如无改善,永久终止服药;首次发生 4 级不良反应,永久终止服药或暂停服药 4 周,如改善至 0~1 级或治疗前基线水平,在低一级剂量恢复治疗,如无改善,永久终止服药;3 级复发,考虑永久终止服药;4 级复发,永久终止服药^[3]。

7 用药注意事项与警示^[1-3]

7.1 原发性新恶性肿瘤 患者经 BRAF 治疗观察到出现原发性新皮肤及非皮肤性肿瘤。服用恩考芬尼也可能发生原发性新恶性肿瘤:①皮肤恶性肿瘤,在两药联用的临床试验中,有 2.6% 患者出现皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC),包括角化棘皮瘤(keratoacanthoma, KA)及 1.6% 患者发生基底细胞癌,首次发生 cuSCC/KA 的中位时间为 5.8 个月(1.0~9.0 个月);接受恩考芬尼单药治疗的患者,8% 发生 cuSCC/KA,1% 有基底细胞癌,5% 出现原发性新恶性肿瘤。开始治疗前进行皮肤病学评估,治疗期间每 2 个月评估 1 次,直至治疗停止后 6 个月。采用切除处置可疑的皮肤病损并进行皮肤病理学评估,对出现原发性新恶性肿瘤不推荐调整服药剂量。②非皮肤恶性肿瘤,根据恩考芬尼的作用机制,可能通过突变或其他机理活化 RAS 信号转导通路而促进发生恶性肿瘤,接受恩考芬尼治疗应监控患者非皮肤恶性肿瘤的

症状和体征,对于 RAS 突变阳性非皮肤恶性肿瘤患者应终止服药。

7.2 BRAF 野生型肿瘤对新生肿瘤的促进作用 体外实验,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通道显示出不确定性的活化作用,既能增强 BRAF 野生型细胞的增殖,也是 BRAF 的抑制药,开始服恩考芬尼前,应证实黑色素瘤具有 BRAF V600E 或 V600K 基因突变。

7.3 出血事件 接受两药联用治疗,有 19% 患者发生出血事件,其中 ≥ 3 级为 3.2%,最常见的是胃肠道出血,直肠出血为 4.2%,便血 3.1% 和痔疮出血为 1%,有 1.6% 患者发生新的或进展性脑转移瘤时出现致命性颅内出血,根据不良反应的严重程度应减少服药剂量或永久终止服药。

7.4 QT 间期延长 某些患者服恩考芬尼,QT 间期延长与剂量呈相关性;两药联用治疗,QTcF 间期 > 500 ms 的患者为 0.5%。在服药前应监控已存在或明显有潜在 QTc 间期延长风险的患者,包括已知长 QT 间期综合征、有临床意义的慢性心律失常、严重或无法控制心衰及服用 QT 间期延长其他药物的患者以及服用与延长 QT 间期相关药物,如纠正低钾血症和低镁血症的药物,若 QTc > 500 ms,可暂停服药、减少剂量或终止用药。

7.5 心肌病 心肌病表现为与症状性或非症状性 LVEF 相关障碍,接受两药联用治疗的患者,发病率 1.6%,首次发病的中位时间为 3.6 个月,缓解率 87%。治疗前及服药后 1 个月,及治疗过程每 2~3 个月,用心电图或 MUGA 扫描检查射血功能,应密切监控有心肌病的患者,根据患者出现不良反应的严重程度,可中断治疗、减少比米替尼剂量或永久终止服药。

7.6 静脉血栓栓塞 两药联用治疗有 6% 出现静脉血栓栓塞不良反应,其中包括 3.1% 患者发展为肺栓塞,根据不良反应程度,采取中断治疗、减少比米替尼剂量或永久终止服药。

7.7 眼部毒性 ①葡萄膜炎:接受两药联用治疗,有 4% 患者发生葡萄膜炎,包括虹膜炎和虹膜睫状体炎,每次随访时,应评估视觉症状,定期对新的或恶化的视觉障碍进行评价,根据追踪新的或持续的眼科病变检查结果,采取暂停止用药,减少剂量或终止治疗。②严重视网膜病变:两药联用的发病率为 20%,其中,8% 为视网膜脱离,6% 为黄斑水肿。8% 出现浆液性脉络膜视网膜病变症状,但无 1 例失明,也无病例停用比米替尼,有 6% 患者需暂停用药或减少剂量。首次出现浆液性视网膜病变的中位时间为 1.2 个月(0~17 个月)。