

**癌能畢®膜衣錠 30 毫克**(ALUNBRIG® film-coated tablets 30 mg)

**癌能畢®膜衣錠 90 毫克**(ALUNBRIG® film-coated tablets 90 mg)

**癌能畢®膜衣錠 180 毫克**(ALUNBRIG® film-coated tablets 180 mg)

衛部藥輸字第 027730 號

衛部藥輸字第 027731 號

衛部藥輸字第 027732 號

本藥須由醫師處方使用

**1 適應症與用法**

適用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。

**2 用法用量**

**2.1 病人選擇**

根據腫瘤檢體是否呈現 ALK 陽性，選擇可接受 ALUNBRIG 治療的晚期非小細胞肺癌病人。

**2.2 建議劑量**

ALUNBRIG 的建議劑量為：

- 前 7 天口服 90 mg，一天一次，之後增加劑量為口服 180 mg，一天一次。

持續給予 ALUNBRIG，直至疾病惡化或發生無法接受的毒性。非因不良反應而暫停給予 ALUNBRIG 14 天(或以上)者，應先恢復 90 mg 一天一次，治療 7 天，再增加至之前可耐受的劑量。

ALUNBRIG 可伴隨食物或空腹服用。應指示病人吞服整顆錠。請勿磨碎或咀嚼錠。若漏服一劑 ALUNBRIG 或在服藥後嘔吐，請勿再給予額外劑量，且應在排定時間服用下個 ALUNBRIG 劑量。

**2.3 基於不良反應調整劑量**

因不良反應而降低 ALUNBRIG 劑量的彙整資料，請參閱表 1。

表 1：ALUNBRIG 的建議降低劑量			
劑量	降低劑量		
	第一級	第二級	第三級
90 mg，一天一次	60 mg，一天一次	永久停用	無*
180 mg，一天一次	120 mg，一天一次	90 mg，一天一次	60 mg，一天一次

\*不適用

一旦因不良反應而降低劑量時，後續請勿增加 ALUNBRIG 的劑量。若病人無法耐受 60mg 一天一次的劑量，應永久停用 ALUNBRIG。

針對不良反應之 ALUNBRIG 劑量調整建議，請參閱表 2。

表 2：基於不良反應之 ALUNBRIG 劑量調整建議		
不良反應	嚴重程度*	劑量調整
間質性肺炎(ILD)/非感染性肺炎 [ <i>參閱警語和注意事項(5.1)</i> ]	第 1 級	<ul style="list-style-type: none"><li>若在治療的首 7 天期間發生新的肺部症狀，應暫停給予 ALUNBRIG，直到恢復至基礎值，再以相同劑量恢復治療，若疑似發生 ILD/非感染性肺炎，請勿增加至 180 mg。</li> <li>若在治療的首 7 天之後發生新的肺部症狀，應暫停給予 ALUNBRIG，直到恢復至基礎值，再以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>若再次發生 ILD/非感染性肺炎，應永久停用 ALUNBRIG。</li></ul>
	第 2 級	<ul style="list-style-type: none"><li>若在治療的首 7 天期間發生新的肺部症狀，應暫停給予 ALUNBRIG，直到恢復至基礎值。若疑似發生 ILD/非感染性肺炎，應以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)；此外則以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>若再次發生 ILD/非感染性肺炎，應永久停用 ALUNBRIG。</li></ul>
	第 3 或 4 級	因 ILD/非感染性肺炎應永久停用 ALUNBRIG。
高血壓 [ <i>參閱警語和注意事項(5.2)</i> ]	第 3 級高血壓(收縮壓 [SBP]大於或等於 160 mmHg 或舒張壓 [DBP]大於或等於 100 mmHg、需要醫療介入、使用超過一種降血壓藥物或需要使用較之前更高強度的療法)	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG 直到高血壓已緩解至小於或等於第 1 級 (SBP 低於 140 mmHg 且 DBP 低於 90 mmHg)，再以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>復發：暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至小於或等於第 1 級，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)或永久停止治療。</li></ul>
	第 4 級高血壓(危及生命、需要緊急處置)	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至小於或等於第 1 級，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)<i>或</i>永久停止治療。</li> <li>復發：復發第 4 級高血壓時，應永久停用 ALUNBRIG。</li></ul>
心悸過緩 (心率 [HR]低於 60 bpm) [ <i>參閱警語和注意事項(5.3)</i> ]	症狀性心悸過緩	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG，直到恢復至無症狀心悸過緩或休息時心率高於或等於 60 bpm。</li> <li>若有併用已知會引起心悸過緩的藥物且已停用或調整該藥物之劑量，可在恢復至無症狀心悸過緩或休息時心率高於或等於 60 bpm 時，以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>若未併用已知會引起心悸過緩的藥物，或未停用引起心悸過緩的併用藥物或調整其劑量，可在恢復至無症狀心悸過緩或休息時心率高於或等於 60 bpm 時，以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)且臨床上有需要時應密集監測。</li></ul>
	危及生命、需要緊急處置的心悸過緩	<ul style="list-style-type: none"><li>若未併用會引起心悸過緩的藥物，應永久停用 ALUNBRIG。</li> <li>若有併用已知會引起心悸過緩的藥物且已停用或調整該藥物之劑量，可在恢復至無症狀心悸過緩或休息時心率高於或等於 60 bpm 時，以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)且臨床上有需要時應密集監測。</li> <li>復發：永久停用 ALUNBRIG。</li></ul>

視力障礙 [ <i>參閱警語和注意事項(5.4)</i> ]	第 2 或 3 級視力障礙	暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至第 1 級或基礎值，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療( <i>表 1</i> )。
	第 4 級視力障礙	永久停用 ALUNBRIG。
肌酸磷酸激酶(CPK)升高 [ <i>參閱警語和注意事項(5.5)</i> ]	第 3 或 4 級 CPK 升高 (超過 5 x ULN [正常值上限]) 伴隨第 2 級或以上的肌肉疼痛或無力	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至小於或等於第 1 級 (小於或等於 2.5 x ULN)CPK 升高或基礎值，再以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>復發：暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至小於或等於第 1 級 (小於或等於 2.5 x ULN) CPK 升高或基礎值，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)。</li></ul>
	脂肪酶/澱粉酶升高 [ <i>參閱警語和注意事項(5.6)</i> ]	第 3 級脂肪酶或澱粉酶升高(超過 2 x ULN)
脂肪酶/澱粉酶升高 [ <i>參閱警語和注意事項(5.6)</i> ]	第 4 級脂肪酶或澱粉酶升高(超過 5 x ULN)	暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至小於或等於第 1 級 (小於或等於 1.5 x ULN 以下)或基礎值，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療( <i>表 1</i> )。
	高血糖症 [ <i>參閱警語和注意事項(5.8)</i> ]	第 3 級 (超過 250 mg/dL 或 13.9 mmol/L)或第 4 級
其他	第 3 級	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至基礎值，再以相同劑量恢復 ALUNBRIG 治療。</li> <li>復發：暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至基礎值，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療或停用 ALUNBRIG (<i>表 1</i>)。</li></ul>
	第 4 級	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停給予 ALUNBRIG 直到恢復至基礎值，再以下個較低劑量恢復 ALUNBRIG 治療(<i>表 1</i>)。</li> <li>復發：永久停用 ALUNBRIG。</li></ul>

bpm =每分鐘心跳次數；DBP =舒張壓；HR =心率；SBP =收縮壓；ULN =正常值上限

\* 依據美國國家癌症研究院不良事件常用術語第 4.0 版分級(NCI CTCAE v4)。

**2.4 併用 CYP3A 強效或中效抑制劑之劑量調整**

ALUNBRIG 治療期間應避免併用 CYP3A 強效或中效抑制劑 [*參閱藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)*]。若無法避免併用 CYP3A 強效抑制劑，應將 ALUNBRIG 一天一次的劑量降低約 50% (即自 180 mg 降至 90 mg，或自 90 mg 降至 60 mg)。若無法避免併用 CYP3A 中效抑制劑，應將 ALUNBRIG 一天一次的劑量降低約 40% (即 180 mg 降至 120 mg，120 mg 降至 90 mg，90 mg 降至 60 mg)。停用 CYP3A 強效或中效抑制劑後，可恢復開始使用 CYP3A 抑制劑之前可耐受的 ALUNBRIG 劑量。

**2.5 併用 CYP3A 中效誘導劑的劑量調整**

ALUNBRIG 治療期間應避免併用 CYP3A 中效誘導劑 [*參閱藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)*]。若無法避免併用 CYP3A 中效誘導劑，在開始使用 CYP3A 中效誘導劑之前，應以目前耐受的 ALUNBRIG 劑量治療 7 天後，再逐漸調高 ALUNBRIG 劑量，每次 30 mg，最高不超過原耐受劑量的 2 倍。

停用 CYP3A 中效誘導劑後，ALUNBRIG 應恢復至使用 CYP3A 中效誘導劑之前的可耐受劑量。

**2.6 重度肝功能不全病人的劑量調整**

對於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C 級)，ALUNBRIG 一天一次的劑量應降低約 40% (亦即 180 mg 降至 120 mg，120 mg 降至 90 mg，90 mg 降至 60 mg) [*參閱特殊族群使用(8.6)、臨床藥理學(12.3)*]。

**2.7 重度腎功能不全病人的劑量調整**

對於重度腎功能不全病人 [依 Cockcroft-Gault 公式計算的肌酸酐清除率 (Clcr) 為 15 至 29 mL/min]，ALUNBRIG 一天一次的劑量應降低約 50% (亦即 180 mg 降至 90 mg 或 90 mg 降至 60 mg) [*參閱特殊族群使用(8.7)、臨床藥理學(12.3)*]。

**3 劑型和劑量強度**

- 橢圓形白色至灰白色 180 mg 膜衣錠，一個刻有「U13」，另一個空白
- 橢圓形白色至灰白色 90 mg 膜衣錠，一個刻有「U7」，另一個空白
- 圓形白色至灰白色 30 mg 膜衣錠，一個刻有「U3」，另一個空白

**4 禁忌**

無。

**5 警語和注意事項**

**5.1 肺部不良反應**

接受 Alunbrig 治療的病人，可能發生與間質性肺炎 (ILD)/非感染性肺炎臨床表現相似的嚴重、危及生命及致命的肺部不良反應。大多數的肺部不良反應發生在開始治療的首 7 天內，中斷治療或調整劑量可緩解第 1-2 級肺部不良反應。年齡較大，以及最後一劑 crizotinib 和第一劑 Alunbrig 的間隔較短 (小於 7 天)，為兩項獨立增加肺部不良反應發生率的相關因子。開始 Alunbrig 治療時，應考量這些因素，在樞紐性試驗中，排除有間質性肺炎 (ILD) 或藥物誘發非感染性肺炎病史的病人。部分病人在接受 Alunbrig 治療較長時間後才發生非感染性肺炎。應監測病人是否出現新呼吸道症狀或原有症狀惡化 (例如呼吸困難、咳嗽等)，尤其是在治療的第一週。病人若出現呼吸道症狀惡化，必須立即調查其是否為非感染性肺炎。若疑似非感染性肺炎，應暫停施用 Alunbrig，並評估是否有其他引起症狀的原因 (例如肺栓塞、腫瘤惡化、感染性肺炎等)，視需要調整劑量。

**5.2 高血壓**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生高血壓。Alunbrig 治療期間應定期監測血壓，若有高血壓應根據標準準則治療，以控制血壓。若無法避免併用已知會導致心悸過緩的藥物，必須更頻繁監測病人的心跳速率。若有嚴重高血壓 (≥第 3 級)，應暫停施用 Alunbrig，直到高血壓恢復至第 1 級或基礎值，視需要調整劑量。

**5.3 心悸過緩**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生心悸過緩。Alunbrig 併用其他已知會導致心悸過緩的藥物時，應特別謹慎，須定期監測心跳速率和血壓。若發生有症狀的心悸過緩，應暫停施用 Alunbrig 治療，並評估是否有併用已知會導致心悸過緩的藥物。恢復後，視需要調整劑量。若發生危及生命的心悸過緩，且未併用引起心悸過緩的藥物，或是症狀復發，則應停用 Alunbrig。

**5.4 視力障礙**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生視力障礙的不良反應。應告知病人，發生任何視力症狀都應就醫。出現新視力症狀或原有症狀惡化時，應考慮進行眼科評估並調劑量。

**5.5 肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生 CPK 升高。應告知病人，出現任何不明原因的肌肉痛、觸痛或無力，都應就醫。Alunbrig 治療期間應定期監測 CPK 濃度，應視 CPK 升高的嚴重程度及是否與肌肉疼痛或無力有關，暫停施用 Alunbrig 治療，並適當調整劑量。

**5.6 胰臟酵素升高**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生澱粉酶和脂肪酶升高。Alunbrig 治療期間應定期監測澱粉酶和脂肪酶。根據實驗室檢驗值異常的嚴重程度，應暫停施用 Alunbrig 治療，並適當調整劑量。

**5.7 肝毒性**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生肝臟酵素 (天門冬胺轉胺酶、丙胺轉胺酶) 和膽紅素升高。開始使用 Alunbrig 之前應先評估肝功能 (包括 AST、ALT、總膽紅素)，且開始治療的首 3 個月內，每隔 2 週評估一次，之後仍應定期監測。根據實驗室檢驗值異常的嚴重程度，應暫停治療，並適當調整劑量。

**5.8 高血糖**

接受 Alunbrig 治療的病人曾發生血糖升高。開始使用 Alunbrig 之前應先評估空腹血糖，之後亦須定期評估。應視需要開始或調整降血糖藥物治療，若無法以最佳藥物適當控制高血糖，應暫停施用 Alunbrig，直到血糖可適當控制；恢復後，可考慮依表 1 的說明調降劑量，或永久停用 Alunbrig。

**5.9 乳糖**

Alunbrig 含有單水乳糖。患有半乳糖不耐症、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良之罕見遺傳問題的病人不應使用本品。

**6 不良反應**

**6.1 臨床試驗經驗**

*安全性特性摘要*

依 Alunbrig 建議劑量治療的病人，最常見的不良反應 (≥25%) 為：天門冬胺轉胺酶 (AST) 升高、肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高、高血糖、脂肪酶升高、高胰島素血症、腹瀉、丙胺轉胺酶 (ALT) 升高、澱粉酶升高、貧血、噁心、倦怠、低血鈣、淋巴球計數減少、咳嗽、鹼性磷酸酶升高、皮疹、活化部分凝血活酶時間 (APTT) 增加、肌痛、頭痛、高血壓、白血球計數減少、呼吸困難和嘔吐。

依 Alunbrig 建議劑量治療的病人，除了腫瘤惡化相關事件之外，最常見的嚴重不良反應 (≥2%) 為：肺炎、非感染性肺炎、呼吸困難和發熱。

*不良反應列表*

下述數據為反映 Alunbrig 暴露在建議劑量下的三項臨床試驗結果：一項第 3 期臨床試驗，其探討 Alunbrig 用於先前未曾接受過 ALK 抑制劑治療的晚期 ALK 陽性 NSCLC 病人 (ALTA 1L 試驗；N = 136) 一項第 2 期臨床試驗，其探討 Alunbrig 用於先前接受 crizotinib 治療後疾病惡化的 ALK 陽性 NSCLC 病人 (ALTA 試驗；N = 110) 以及一項第 1/2 期臨床試驗，其探討 Alunbrig 用於晚期惡性腫瘤病人的劑量遞增擴展 (N = 28)。在這些研究中，接受 Alunbrig 建議劑量組別病人的暴露時間中位數為 21.8 個月。

不良反應如表 3 所示，依據系統器官類別、常用術語及發生頻率列出。發生頻率分為：極常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 <1/100)、少見 (≥1/1,000 至 <1/100)。各類頻率組別中，不良反應依發生率列出。

**表 3：在 180mg 組別中(N=274)，病人接受 Alunbrig 治療的不良反應 (依據《不良事件常用術語標準》(CTCAE) 第 4.03 版)**

系統器官類別	頻率類別	不良反應 <sup>1</sup> 所有級別	不良反應第 3-4 級
感染及寄生蟲	極常見	肺炎 <sup>a,b</sup> <p>上呼吸道感染</p>	
	常見		肺炎 <sup>a</sup>
血液及淋巴系統疾病	極常見	貧血 <p>淋巴球計數減少</p> <p>APTT 增加</p> <p>白血球計數減少</p> <p>嗜中性白血球計數減少</p>	淋巴球計數減少
	常見	血小板計數減少	APTT 增加 <p>貧血</p>
	少見		嗜中性白血球計數減少
代謝及營養疾病	極常見	高血糖 <p>高胰島素血症<sup>c</sup></p> <p>低血磷</p> <p>低血鈣</p> <p>低血鈣</p> <p>低血鉀</p> <p>低血鈉</p> <p>食慾減低</p>	
	常見		低血磷 <p>高血糖</p> <p>低血鈣</p> <p>低血鉀</p> <p>食慾減低</p>
精神疾病	常見	失眠	
神經系統疾病	極常見	頭痛 <sup>d</sup> <p>周邊神經病變<sup>e</sup></p> <p>暈眩</p>	
	常見	記憶力減退 <p>味覺障礙</p>	頭痛 <sup>d</sup> <p>周邊神經病變<sup>e</sup></p>
	少見		暈眩
眼睛疾病	極常見	視力障礙 <sup>f</sup>	
	常見		視力障礙 <sup>f</sup>
心臟疾病	常見	心悸過緩 <sup>g</sup> <p>心電圖 QT 延長</p> <p>心悸過速<sup>h</sup></p> <p>心悸</p>	心電圖 QT 延長
	少見		心悸過緩 <sup>g</sup>
血管疾病	極常見	高血壓 <sup>i</sup>	高血壓 <sup>i</sup>
呼吸道、胸腔、縱膈腔疾病	極常見	咳嗽 <p>呼吸困難<sup>j</sup></p>	
	常見	非感染性肺炎 <sup>k</sup>	非感染性肺炎 <sup>k</sup> <p>呼吸困難<sup>j</sup></p>
胃腸道疾病	極常見	脂肪酶升高 <p>腹瀉</p> <p>澱粉酶升高</p> <p>噁心</p> <p>嘔吐</p> <p>腹痛</p> <p>便秘</p> <p>口腔炎<sup>m</sup></p>	脂肪酶升高
	常見	口乾 <p>消化不良</p> <p>腸胃脹氣</p>	澱粉酶升高 <p>噁心</p> <p>腹痛<sup>l</sup></p> <p>腹瀉</p>
肝膽疾病	少見	胰臟炎	嘔吐 <p>口腔炎<sup>m</sup></p> <p>消化不良</p> <p>胰臟炎</p>
	極常見	AST 升高 <p>ALT 升高</p> <p>鹼性磷酸酶升高</p> <p>血中乳酸去氫酶升高</p> <p>高膽紅素血症</p>	ALT 升高 <p>AST 升高</p> <p>鹼性磷酸酶升高</p> <p>高膽紅素血症</p>
皮膚及皮下組織疾病	極常見	皮疹 <sup>n</sup> <p>搔癢</p>	
	常見	皮膚乾燥 <p>光敏感反應</p>	皮疹 <sup>n</sup> <p>光敏感反應</p> <p>皮膚乾燥</p> <p>搔癢</p>
	少見		
肌肉骨骼及結締組織疾病	極常見	血中 CPK 升高 <p>肌痛</p> <p>關節痛</p>	血中 CPK 升高
	常見	肌肉骨骼之胸骨四肢疼痛 <p>肌肉骨骼僵硬</p>	

	少見		四肢疼痛 <p>肌肉骨骼之胸痛</p> <p>肌痛<sup>p</sup></p>
腎臟及泌尿系統疾病	極常見	血中肌酸酐升高	
	極常見	倦怠 <sup>q</sup> <p>水腫<sup>r</sup></p> <p>發熱</p>	
全身性問題及施用部位症狀	常見	非心因性胸痛 <p>胸部不適</p> <p>疼痛</p>	倦怠 <sup>q</sup>
	少見		發熱 <p>水腫<sup>r</sup></p> <p>非心因性胸痛</p>
實驗室檢驗	常見	血中膽固醇升高 <sup>s</sup> <p>體重減輕</p>	
	少見		體重減輕

<sup>1</sup> 化學及血液學實驗室檢驗變化相關的不良反應 (ADR) 頻率是依據異常的檢驗數值偏離於基礎值的變化頻率而決定。

<sup>a</sup> 包括非典型肺炎、肺炎、吸入性肺炎、球菌肺炎、下呼吸道感染、下呼吸道感染、肺部感染

<sup>b</sup> 包括第 5 級事件

<sup>c</sup> 不適用分級

<sup>d</sup> 包括頭痛、實性頭痛、頭部不適、偏頭痛、緊張性頭痛

<sup>e</sup> 包括感覺異常、周邊感覺神經病變、感覺不良、感覺過敏、感覺遲鈍、神經痛、周邊神經病變、神經毒性、周邊運動神經病變、多發性神經病變、燒灼感、帶狀疱疹後神經痛

<sup>f</sup> 包括視覺深度知覺改變、白內障、後天性棕色異常、視網、青光眼、眼內壓升高、黃斑部水腫、畏光、光幻視、視網脈水腫、視力模糊、視力敏銳度減弱、視野缺損、視力受損、玻璃體剝離、飛蚊症、黑矇症

<sup>g</sup> 包括心悸過緩、實性心悸過緩

<sup>h</sup> 包括實性心悸過速、心悸過速、前房心悸過速、心率升高

<sup>i</sup> 包括血壓升高、舒張期高血壓、高血壓、收縮期高血壓

<sup>j</sup> 包括呼吸困難、運動性呼吸困難

<sup>k</sup> 包括間質性肺炎、非感染性肺炎

<sup>l</sup> 包括腹部不適、腹脹、腹痛、下腹部疼痛、上腹部疼痛、胃部不適

<sup>m</sup> 包括口渴發癢、口腔炎、口瘡潰瘍、口腔潰瘍、口腔黏膜水泡

<sup>n</sup> 包括瘙癢性皮膚炎、紅斑、脫屑性皮疹、皮膚、紅斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢皮膚、膿包疹、皮膚炎、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、全身性紅斑、滲出皮疹、蕁麻疹、藥物疹、毒性皮膚疹

<sup>o</sup> 包括搔癢、過敏性搔癢、全身性搔癢、生殖器搔癢、外阴陰搔癢

<sup>p</sup> 包括肌肉骨骼疼痛、肌痛、肌肉痠疼、肌肉僵硬、肌肉抽痛、肌肉骨骼不適

<sup>q</sup> 包括無力、倦怠

<sup>r</sup> 包括眼瞼水腫、臉部水腫、周邊水腫、眼周水腫、臉部腫脹、全身性水腫、周邊腫脹、血管性水腫、腎腎腫

<sup>s</sup> 包括血中膽固醇升高、高膽固醇血症

*特定不良反應說明*

*肺部不良反應*

在 ALTA 1L 試驗中，2.9% 的病人在治療早期發生任一級別の間質性肺炎 (ILD)/非感染性肺炎 (8 天內)，2.2% 的病人發生第 3-4 級 ILD/非感染性肺炎，並無致命的 ILD/非感染性肺炎病例。此外，3.7% 的病人在治療後期發生非感染性肺炎。

在 ALTA 試驗中，6.4% 的病人在治療早期發生任一級別的肺部不良反應 (9 天內，發病時間中位數：2 天)，包括 ILD/非感染性肺炎、肺炎、呼吸困難；2.7% 的病人發生第 3-4 級肺部不良反應，1 位病人 (0.5%) 發生致死性肺炎。第 1-2 級肺部不良反應發生後，處置方式為暫停 Alunbrig 治療後再恢復治療，或是降低劑量。劑量遞增試驗 (試驗 101) 的病人 (N = 137) 也曾發生早期肺部不良反應，包括三名致死病例 (缺氧、急性呼吸窘迫症候群、肺炎)。

此外，在 ALTA 試驗中，2.3% 的病人在治療後期發生非感染性肺炎，其中 2 人為第 3 級非感染性肺炎。

*老年人*

老年 ≥ 65 歲的病人有 10.1% 發生早期肺部不良反應，年齡 < 65 歲的病人則僅有 3.1%。

*高血壓*

接受 180mg Alunbrig 治療組有 30% 發生高血壓，其中 11% 為第 3 級高血壓。180 mg 組有 1.5% 的病人因高血壓而降低劑量，長期而言，所有病人的平均收縮壓和舒張壓都逐漸升高。

*心悸過緩*

接受 180mg Alunbrig 治療組有 8.4% 發生心悸過緩。

接受 180mg Alunbrig 治療組有 8.4% 發生心跳速率低於每分鐘 50 次 (bpm)。

*視力障礙*

接受 180mg Alunbrig 治療組有 14% 發生視力障礙不良反應，其中 3 人 (1.1%) 為第 3 級不良反應，包括黃斑部水腫及白內障。

180 mg 組有 2 人 (0.7%) 因視力障礙而降低劑量。

*周邊神經病變*

180 mg 組有 20% 的病人發生周邊神經病變不良反應，33% 的病人所有周邊神經病變不良反應都已復原，周邊神經病變不良反應的持續時間中位數為 6.6 個月，最長時間為 28.9 個月。

*肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高*

在 ALTA 1L 與 ALTA 試驗中，接受 180mg Alunbrig 治療組有 64% 發生 CPK 升高，第 3-4 級 CPK 升高的發生率為 18%，CPK 升高發生時間的中位數為 28 天。

動物資料

在一項懷孕大鼠的胚胎-胎兒發育試驗中，於胎兒器官生成期間母鼠每天接受 brigatinib，在劑量低至 12.5 mg/kg/天(依據 AUC，約為人體接受一天一次 180 mg 的藥品暴露量的 0.7 倍)時觀察到與劑量相關的胎兒骨髑(骨化不全、門齒小)與臟器異常。劑量為 25 mg/kg/天(依據 AUC，約為人體接受一天一次 180 mg 的藥品暴露量的 1.26 倍)時觀察到的胎兒畸形，包括全身水腫(全身皮下水腫)、無眼珠症(缺乏眼珠)、前肢過度屈曲、肢體小、短爪或彎曲、多處肋骨融合、肩胛骨彎曲、肺膨出(腸道突出至肚臍內)和腹裂畸形(因腹腔壁缺陷而使腸道突出)，並伴隨發現側室中度雙側膨脹的臟器。

### 8.2 授乳

**風險摘要**

目前未有關於 brigatinib 分泌至人體乳汁中、或對於哺乳嬰兒或乳汁生成影響之資料。由於可能對於哺乳中嬰兒引起不良反應，建議哺乳女性在 ALUNBRIG 治療期間和最後一劑後 1 週不應哺乳。

### 8.3 具有生育能力的女性及男性

**驗孕**

有生育能力的女性，開始使用 ALUNBRIG 之前應確認是否懷孕 [*參閱特殊族群使用 (8.1)*]。

**避孕措施**

ALUNBRIG 會導致胎兒損傷 [*參閱特殊族群使用(8.1)*]。

**女性**

建議具有生育能力的女性在 ALUNBRIG 治療期間與最後一劑後至少 4 個月內使用有效的非荷爾蒙避孕措施。由於 ALUNBRIG 會使一些荷爾蒙避孕劑失效，應建議使用非荷爾蒙避孕法 [*參閱藥物交互作用 (7.2)*]。

由於可能引起基因毒性，男性病人的女性伴侶若有其生育能力，建議在 ALUNBRIG 治療期間與最後一劑後至少 3 個月使用有效的避孕措施 [*參閱非臨床毒理學(13.1)*]。

**不孕**

依據動物的雄性生殖器官發現，ALUNBRIG 可能導致男性生育力降低 [*參閱非臨床毒理學(13.1)*]。

### 8.4 兒童之使用

ALUNBRIG 用於兒童病人的安全性和有效性尚未確定。

### 8.5 老年人使用

納入 ALTA 1L 試驗 ALUNBRIG 組別與 ALTA 試驗的 359 位病人中，有 26.7% 為 65 歲以上和 7.5% 為 75 歲以上。年齡 ≥65 歲病人與年輕病人之間，未觀察到安全性或有效性的整體差異。

### 8.6 肝功能不全

輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)或中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的病人建議不需調整劑量。ALUNBRIG 使用於重度肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人，應降低劑量 [*參閱用法用量 (2.6)*]，*臨床藥理學(12.3)*]。

### 8.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全[依據 Cockcroft-Gault 公式計算的肌酸酐清除率(CL<sub>cr</sub>)為 30 至 89 mL/min]的病人建議不需調整劑量。ALUNBRIG 使用於重度腎功能不全[依據 Cockcroft-Gault 公式計算的肌酸酐清除率(CL<sub>cr</sub>)為 15 至 29 mL/min]的病人，應降低劑量 [*參閱用法用量 (2.7)*]，*臨床藥理學(12.3)*]。

## 11 說明

Brigatinib 是一種酪激酶抑制劑。Brigatinib 的化學名為 5-chloro-N<sup>4</sup>-[2- (dimethylphosphoryl)phenyl]-N<sup>2</sup>-[2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl]phenyl]pyrimidine-2,4-diamine。分子式為 C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>P，分子量為 584.10 g/mol。Brigatinib 無對掌中心。化學結構如下：



Brigatinib 為灰白色至淺褐色/褐色的固體。pKa<sub>s</sub> 為：1.73 ± 0.02 (鹼)、3.65 ± 0.01 (鹼)、4.72 ± 0.01 (鹼)和 8.04 ± 0.01 (鹼)。

ALUNBRIG 為口服錠劑，含 180 mg、90 mg 或 30 mg 的 brigatinib 與下列非活性成分：lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、sodium starch glycolate (Type A)、magnesium stearate 及 hydrophobic colloidal silica。本藥錠膜衣含有 talc、polyethylene glycol、polyvinyl alcohol 及 titanium dioxide。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Brigatinib 是一種酪胺酸激酶抑制劑，在临床上可達到的濃度下，於體外試驗中具有對抗多種激酶的活性，包括 ALK、ROS1、類胰島素生長因子-1 受體(IGF-1R)、FLT-3 以及 EGFR 缺失和點突變。在體外與體內試驗分析中，Brigatinib 可抑制 ALK 的自體磷酸化，以及由 ALK 調節的下游訊號傳遞蛋白質 STAT3、AKT、ERK1/2 和 S6 的磷酸化。Brigatinib 也可抑制體外表現出 EML4-ALK 與 NPM-ALK 融合蛋白之細胞株的增生，且在小鼠試驗中顯示對 EML4-ALK 陽性 NSCLC 具轉移植生長具有劑量依賴性的抑制作用。

在临床上可達到的濃度(≤ 500 nM)下，對於表現出與 ALK 抑制劑(包括 crizotinib)抗藥性相關之 EML4-ALK 與其餘 17 種突變形式、以及表現出 EGFR-Del( E746-A750)、ROS1-L2026M、FLT3-F691L、和 FLT3-D835Y 的細胞，brigatinib 對其體外細胞存活率具有抑制作用。在體內試驗中，Brigatinib 對 EML4-ALK 4 種突變形式具抗腫瘤活性，包括使用 crizotinib 後疾病惡化的 NSCLC 病人腫瘤內的 G1202R 與 L1196M 突變。在顯內植入受 ALK 驅動的腫瘤細胞株的小鼠中，brigatinib 也可降低腫瘤生長與延長存活期。

### 12.2 藥效學

Brigatinib 的暴露-反應關係與藥效學反應時程尚且未知。

**心臟電生理學**

曾在 123 位病人接受 ALUNBRIG 30mg 一天一次(建議劑量 180 mg 的 0.16 倍)至 240 mg (建議劑量 180 mg 的 1.3 倍)一天一次後，評估 ALUNBRIG 引起 QT 間隔延長的可能性。ALUNBRIG 並不會使 QT 間隔延長至臨床關聯的程度。

### 12.3 藥物動力學

給予 ALUNBRIG 90 mg 和 180 mg 一天一次的劑量時，brigatinib 的穩定態最高血中濃度(C<sub>max</sub>)的幾何平均(CV%)分別為 552 (49%) ng/mL 和 1452 (60%) ng/mL，而相對應的濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-τ∞</sub>)分別為 8165 (45%) ng•h/mL 與 20276 (62%) ng•h/mL。給予 ALUNBRIG 單一劑量與多次給藥後，brigatinib 的全身暴露量在劑量範圍一天一次 60 mg (建議劑量 180 mg 的 0.3 倍)至 240 mg (建議劑量 180 mg 的 1.3 倍)之間呈現劑量比例性。重複給藥後的平均累積比(accumulation ratio)為 1.9 至 2.4。

**吸收**

單劑量口服投予 ALUNBRIG 30 mg 至 240 mg 後，達到最高血中濃度時間(T<sub>max</sub>)的中位數範圍為 1 至 4 小時。

**食物作用**

健康受試者在食用高脂肪餐點(約 920 卡，58 克碳水化合物、59 克脂肪與 40 克蛋白質)後給予 ALUNBRIG，brigatinib 的 C<sub>max</sub>相較於空腹整夜者降低 13%，而 AUC 未受影響。

**分布**

Brigatinib 與人體血漿蛋白的結合率為 91%，且此一結合不具濃度依賴性。血液與血漿濃度的比值為 0.69。口服 ALUNBRIG 180mg 一天一次後，brigatinib 在穩定態的平均擬似分布體積(V<sub>d</sub>/F)為 307 L。

**清除**

口服 ALUNBRIG 180mg 一天一次後，brigatinib 在穩定態的平均擬似口服清除率(CL/F)為 8.9 L/h，平均血漿排除半衰期為 25 小時。

**代謝**

Brigatinib 在體外試驗中主要由 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝。健康受試者口服單劑量投予放射性標記 brigatinib 180 mg 後，二種主要代謝途徑為 N-去甲基化與半胱胺酸結合作用。主要循環的放射性組成物為原型 brigatinib (92%)。

**排泄**

健康受試者口服單劑量投予放射性標記 brigatinib 180 mg 後，65%的給予劑量出現於糞便中，25%的給予劑量出現於尿液中。原型 brigatinib 分別佔糞便與尿液中總放射活性的 41%與 86%。

**特殊族群**

依據一項族群藥動學分析，年齡、種族、性別、體重與白蛋白濃度未對於 brigatinib 的藥動學造成临床上有意義的影響。

**肝功能不全的病人**

重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 受試者接受單劑量 ALUNBRIG 90 mg 之後，相較於肝功能正常受試者，未結合態的 brigatinib 全身性暴露量 (AUC<sub>0-∞</sub>) 高出 37%。輕度(Child-Pugh A 級)至中度(Child-

Pugh B 級)肝功能不全的受試者與肝功能正常的受試者間，表現出相似的未結合態 brigatinib 全身性暴露量 (AUC<sub>0-∞</sub>) [參閱用法用量 (2.6)]。

**腎功能不全的病人**

重度腎功能不全受試者 [肌酸酐清除率(CL<sub>cr</sub>)為 15 至 29 mL/min] 接受單劑量 ALUNBRIG 90 mg 之後，相較於腎功能正常受試者，未結合態的 brigatinib 全身性暴露量 (AUC<sub>0-∞</sub>) 高出 86%。依據一項族群藥動學分析，brigatinib 在 125 位輕度腎功能不全(CL<sub>cr</sub> 60 至 89 mL/min)的受試者、34 位中度腎功能不全(CL<sub>cr</sub> 30 至 59 mL/min)的受試者與 270 位腎功能正常(CL<sub>cr</sub>≥90 mL/min)的受試者間，表現出相似的暴露量 [參閱用法用量 (2.7)]。

**藥物交互作用試驗**

**臨床試驗**

CYP3A 強效及中效抑制劑對於 Brigatinib 的影響：

相較於單獨給予單劑量 ALUNBRIG 90 mg，合併給予 itraconazole 200 mg 一天二次(一種 CYP3A 強效抑制劑)與單劑量 ALUNBRIG 90 mg 時，會使 brigatinib 的 C<sub>max</sub>增加 21%，且使 AUC<sub>0-∞</sub>增加 101% [參閱用法用量(2.4)、藥物交互作用(7.1)]。CYP3A 中效抑制劑預期會使 brigatinib 的 AUC 增加約 40%。

CYP2C8 強效抑制劑對 Brigatinib 的影響：

相較於單獨給予單劑量 ALUNBRIG 90 mg，合併給予 gemfibrozil 600 mg 一天二次(一種 CYP2C8 強效抑制劑)與單劑量 ALUNBRIG 90 mg 時，會使 brigatinib 的 C<sub>max</sub>減少 41%，且使 AUC<sub>0-∞</sub>減少 12%。Gemfibrozil 對於 brigatinib 藥動學的影響不具臨床上的意義，且降低 brigatinib 暴露量的潛在機轉未知。

CYP3A 強效及中效誘導劑對 Brigatinib 的影響：

相較於單獨給予單劑量 ALUNBRIG 180 mg，合併每天給予 rifampin 600 mg (一種 CYP3A 強效誘導劑)與單劑量 ALUNBRIG 180 mg 時，會使 brigatinib 的 C<sub>max</sub>減少 60%，且使 AUC<sub>0-∞</sub>減少 80% [參閱用法用量 (2.5)、藥物交互作用(7.1)]。CYP3A 中效誘導劑預期會使 brigatinib 的 AUC 降低約 50%。

**體外試驗**

Brigatinib 對 CYP 酵素的影響：

Brigatinib 在臨床相關血漿濃度下，可透過活化鹼性 X 受體(PXR)而誘導 CYP3A。Brigatinib 在臨床相關濃度下，也可能透過相同機轉誘導 CYP2C 酵素。

Brigatinib 在臨床相關濃度下不會抑制 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A4/5。

P-糖蛋白(P-gp)與 BCRP 抑制劑對於 Brigatinib 的影響：

Brigatinib 是排出轉運蛋白 P 糖蛋白(P-gp)與乳癌抗藥蛋白(BCRP)的受質。由於 brigatinib 在體外試驗中表現出高度溶解性與高度滲透性，P-gp 與 BCRP 抑制劑不太可能增加 brigatinib 的血漿濃度。

其他轉運蛋白對於 Brigatinib 的影響：

Brigatinib 並非有機陰離子運輸駐點(OATP1B1、OATP1B3)、有機陰離子運輸蛋白(OAT1、OAT3)、有機陽離子運輸蛋白(OCT1、OCT2)、多重藥物及毒物排除蛋白(MATE1、MATE2K)或膽鹽輸出幫浦(BSEP)的受質。

**Brigatinib 對於轉運蛋白的影響：**

Brigatinib 在體外試驗中為 P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 和 MATE2K 的抑制劑。因此，當併用時，brigatinib 可能會增加此些轉運蛋白受質的濃度。Brigatinib 在臨床相關濃度下不會抑制 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 或 BSEP。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

尚未進行 brigatinib 之致癌性試驗。

Brigatinib 在一項哺乳類紅血球微核大鼠體內試驗中會造成染色體損傷，但在 Ames 試驗或哺乳類染色體突變體外試驗中未表現出致突變性。

尚未對於 brigatinib 進行專屬的動物生殖力試驗。在重複給藥的動物試驗中，給予暴露量低至病人接受 180 mg 劑量產生暴露量的 0.2 倍，觀察到雄性生殖毒性。在大鼠試驗，發現包括睾丸、儲精囊和前列腺重量減輕，以及睾丸細精管退化；這些作用在二個月恢復期內未表現出可逆性。在猴子試驗，發現包括睾丸體積縮小以及精子生成功能低下的顯微鏡檢測證據；這些作用在恢復期內表現出可逆性。

## 14 臨床試驗

### ALTA 1L 試驗

在一項隨機分配 (1:1)、開放、多中心試驗 (ALTA 1L) 中，針對患有晚期 ALK 陽性 NSCLC 且先前未曾接受 ALK 標靶療法之 275 位成年病人，評估 Alunbrig 的安全性及療效。納入條件允許依當地標準檢測方法確認 ALK 基因重組的病人和 ECOG 體能狀態為 0-2 分的病人參加試驗。在局部晚期或轉移性的情況下，允許病人先前接受最多 1 種化學治療。處於神經穩定狀態的病人，不論是否接受過中樞神經系統 (CNS) 轉移(包括軟腦膜轉移)的治療，也符合資格參加試驗。排除有肺部間質性疾病、藥物相關非感染性肺炎或放射性肺炎病史的病人。

病人按 1:1 比例隨機分配接受 Alunbrig，前 7 天接受一天一次 90 mg，之後接受一天一次 180 mg (N = 137)，或接受 crizotinib 一天兩次口服 250 mg (N = 138)。隨機分配的分層條件為腦轉移(有，無)以及先前曾針對局部晚期或轉移疾病接受化療(是，否)。

主要療效結果為盲性獨立審查委員會(BIRC)依《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST v1.1)所評估的無惡化存活期(PFS)。由 BIRC 所評估的其他療效結果包括確認的客觀治療反應率(ORR)、治療反應持續時間(DOR)、至出現反應的時間、疾病控制率(DCR)、顯內 ORR、顯內 PFS 和顯內 DOR。試驗主持人評估結果包括 PFS 和整體存活期。

ALTA 1L 試驗的基期人口特性資料和疾病特性如下：年齡中位數 59 歲(範圍 27 至 89 歲，32% 為 65 歲以上)；59% 白人，39% 亞洲人；55% 女性；39% ECOG 體能狀態為 0 分、56% 為 1 分；58% 未曾吸菸；93% 為第 IV 期疾病；96% 為腺癌；30% 在基期時已發生 CNS 轉移；14% 曾接受肺部放療；及 27% 曾接受化療。胸腔外轉移部位包括：腦部 (30%)、骨骼 (31%) 和肝臟 (20%)。Alunbrig 相對劑量強度的中位數為 97%，crizotinib 相對劑量強度的中位數為 99%。對 Alunbrig 組進行追蹤期間中位數 11 個月的初步分析中，ALTA 1L 試驗達到其主要療效指標，顯示由 BIRC 所評估之 PFS 具統計學意義的改善。依據試驗計畫書所設定，以 Alunbrig 組追蹤期間中位數 24.9 個月進行試驗結果的療效分析(表 4 和圖 1)。

療效參數	Alunbrig 組 <p>N = 137</p>	Crizotinib 組 <p>N = 138</p>
追蹤期間中位數 (月)	24.9	15.2
(範圍：0–34.1)	(範圍：0.1–36)	
主要療效參數		
無惡化存活期 (由BIRC評估)		
病人發生事件人數，n (%)	63 (46%)	87 (63%)
疾病惡化，n (%)	56 (40.9%) <sup>a</sup>	82 (59.4%) <sup>b</sup>
死亡，n (%)	7 (5.1%)	5 (3.6%)
中位數(月)(95% CI)	24 (18.5, NE)	11 (9.2, 12.9)
危險比(95% CI)	0.49 (0.35, 0.68)	
對數等級(Log-rank) p 值 <sup>c</sup>	< 0.0001	
次要療效參數		
確認客觀治療反應率 (由BIRC評估)		
有反應者，n (%)	101 (73.7%)	85 (61.6%)
(95% CI)	(65.5, 80.9)	(52.9, 69.7)
完全反應 (%)	14.6%	8.7%
部分反應 (%)	59.1%	52.9%
確認治療反應持續時間 (由BIRC評估)		
中位數(月)(95% CI)	NE (19.4, NE)	13.8 (9.3, 20.8)
整體存活期		
發生事件人數，n (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
中位數(月)(95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
危險比(95% CI)	0.92 (0.57, 1.47)	

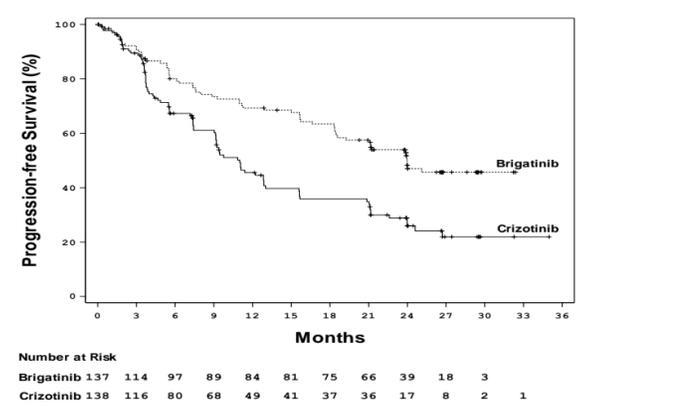
BIRC = 盲性獨立審查委員會；NE = 無法估計；CI = 信賴區間

<sup>a</sup>包括 2 位接受腦部緩和性放療的病人

<sup>b</sup>包括 8 位接受腦部緩和性放療的病人

<sup>c</sup>以基期出現 iCNS 轉移及先前曾針對局部晚期或轉移性疾病接受化療進行分層，分別採用對數等級檢定和 Cochran Mantel-Haenszel 檢定

圖 1：ALTA 1L 試驗由 BIRC 評估之無惡化存活期 Kaplan-Meier 圖



在基期具有任何腦轉移的病人及具有可測量腦轉移(最長直徑 ≥ 10 mm)的病人，由 BIRC 根據 RECIST v1.1 評估的顯內療效，描述於表 5。

表 5：ALTA 1L 試驗由 BIRC 評估之病人的顯內療效

療效參數	病人在基期具有可測量的腦轉移	
	Alunbrig 組 <p>N = 18</p>	Crizotinib 組 <p>N = 23</p>
確認顯內客觀治療反應率		
有反應者，n (%)	14 (77.8%)	6 (26.1%)
(95% CI)	(52.4, 93.6)	(10.2, 48.4)
完全反應 (%)	27.8%	0
部分反應 (%)	50%	26.1%
確認顯內治療反應持續時間 <sup>a</sup>		
中位數(月)(95% CI)	NE (5.7, NE)	9.2 (3.9, 9.2)
病人在基期具有任何的腦轉移		
Alunbrig 組 <p>N = 47</p>	Crizotinib 組 <p>N = 49</p>	
確認顯內客觀治療反應率		
有反應者，n (%)	31 (66%)	8 (16.3%)
(95% CI)	(50.7, 79.1)	(7.32, 29.7)
完全反應 (%)	44.7%	4.1%
部分反應 (%)	21.3%	12.2%
確認顯內治療反應持續時間 <sup>a</sup>		
中位數(月)(95% CI)	24 (16.9, NE)	9.2 (3.9, NE)
顯內 PFS <sup>b</sup>		
病人發生事件人數，n (%)	21 (44.7%)	32 (65.3%)
疾病惡化，n (%)	21 (44.7%) <sup>c</sup>	29 (59.2%) <sup>d</sup>
死亡，n (%)	0	3 (6.1%)
中位數(月)(95% CI)	24 (13, NE)	5.6 (3.7, 7.5)
危險比(95% CI)		0.31 (0.17, 0.56)

CI = 信賴區間；NE = 無法估計

<sup>a</sup> 自首次確認顯內反應日期直至發生顯內疾病惡化(新病灶、顯內目標病灶直徑從最小算起生長 ≥ 20%，或顯內非目標病灶明確惡化)或死亡或改換日期進行測量。

<sup>b</sup> 自隨機分配日期直至發生顯內疾病惡化(新病灶、顯內目標病灶直徑從最小算起生長 ≥ 20%，或顯內非目標病灶明確惡化)或死亡或改換日期進行測量。

<sup>c</sup> 包括 1 位接受腦部緩和性放療的病人

<sup>d</sup> 包括 2 位接受腦部緩和性放療的病人

### ALTA 試驗

在一項隨機分配 (1:1)、開放、多中心試驗 (ALTA) 中，納入 222 位局部晚期或轉移性 ALK 陽性非小細胞肺癌，經 crizotinib 治療後疾病惡化的成人病人，評估 Alunbrig 的安全性及療效。納入條件允許在病歷中經已驗證的試驗方法確認為 ALK 基因重組、ECOG 體能狀態為 0-2 及先前接受過化療的病人參加試驗。此外，發生中樞神經系統 (CNS) 轉移的病人，若處於神經穩定狀態，且無需增加皮質類固醇劑量，也允許參加試驗。排除有肺部間質性疾病或藥物相關非感染性肺炎病史的病人。

病人按 1:1 比例隨機分配接受一天一次 Alunbrig 90 mg (90 mg 組，N = 112)，或首 7 天接受一天一次 90 mg，之後調高為一天一次 180 mg (180 mg 組，N = 110)。追蹤期間中位數為 22.9 個月。隨機分配的分層條件為腦轉移(有，無)以及先前對 crizotinib 治療的最佳治療反應(完全或部分反應，其他反應/未知)。

主要療效結果為試驗主持人依《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST v1.1)評估的確認客觀治療反應率(ORR)。其他療效結果包括由獨立審查委員會(IRC)評估的確認 ORR；惡化時間；無惡化存活期(PFS)；治療反應持續時間(DOR)；整體存活期(OS)，以及 IRC 評估的顯內 ORR 和顯內 DOR。ALTA 試驗的基期人口特性資料和疾病特性如下：年齡中位數 54 歲(範圍 18 至 82 歲，23% 為 65 歲以上)；67% 白人，31% 亞洲人；57% 女性；36% ECOG 體能狀態為 0 分，57% 為 1 分，7% 為 2 分；60% 未曾吸菸，35% 過去曾吸菸，5% 目前仍吸菸；98% 為第 IV 期，97% 為腺癌，74% 曾接受化療。最常見的胸腔外轉移部位包括：腦部 69% (其中 62% 曾接受腦部放療)、骨骼 39%、肝臟 26%。

ALTA 分析報告的療效結果描述於表 6，試驗主持人評估之 PFS 的 Kaplan-Meier (KM) 曲線如圖 2 所示。

療效參數	試驗主持人評估		IRC 評估	
	90 mg 組 <sup>a</sup> <p>N = 112</p>	180 mg 組 <sup>a</sup> <p>N = 110</p>	90 mg 組 <sup>a</sup> <p>N = 112</p>	180 mg 組 <sup>a</sup> <p>N = 110</p>
客觀治療反應率(ORR)				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI <sup>b</sup>	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
出現反應的時間				
中位數(月)	1.8	1.9	1.8	1.9
治療反應持續時間(DOR)				
中位數(月)	12.0	13.8	16.4	15.7
95% CI	(9.2, 17.7)	(10.2, 19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8,