

核准日期：2017年3月10日

修改日期：2017年6月27日 2017年8月1日 2018年9月6日 2018年10月31日 2019年2月21日 2020年4月13日 2020年6月24日 2020年11月02日 2021年03月08日 2021年12月07日

## 磷酸芦可替尼片说明书

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：磷酸芦可替尼片

商品名称：捷恪卫， Jakavi

英文名称： Ruxolitinib Phosphate Tablets

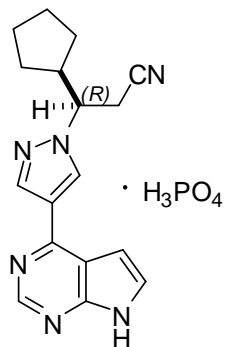
汉语拼音： LinsuanluketiniPian

### 【成份】

本品活性成份为磷酸芦可替尼。

化学名称：(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈磷酸盐

化学结构式：



分子式：  $C_{17}H_{18}N_6 \cdot H_3PO_4$

分子量： 404.36

本品辅料包括乳糖、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

### 【性状】

本品为白色至类白色片。

## 【适应症】

### 1、骨髓纤维化

用于中危或高危的原发性骨髓纤维化（PMF）（亦称为慢性特发性骨髓纤维化）、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化（PPV-MF）或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化（PET-MF）的成年患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

### 2、急性移植物抗宿主病

用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 12 岁及以上急性移植物抗宿主病（急性 GVHD）患者。

## 【规格】

(1) 5mg; (2) 15mg; (3) 20mg（以芦可替尼计）

## 【用法用量】

只有具备抗肿瘤药物应用经验的医生，方可开始本品治疗。

在开始本品治疗之前，必须进行全血细胞计数检查，包括白细胞分类计数。

初次使用本品时应每周监测一次全血细胞计数，包括红细胞、血小板和白细胞分类计数，4 周后可每 2 至 4 周监测一次全血细胞计数，直到本品剂量达到稳定，然后可以根据临床需要进行监测（参见【注意事项】）。

### 给药剂量

#### 起始剂量

##### 骨髓纤维化

对于血小板计数在  $100 \times 10^9/L$  和  $200 \times 10^9/L$  之间的患者，本品推荐起始剂量为每日两次，每次 15mg。对于血小板计数  $>200 \times 10^9/L$  的患者，则推荐起始剂量为每日两次，每次 20mg。对于血小板计数在  $50 \times 10^9/L$  和  $<100 \times 10^9/L$  之间的患者，推荐最大起始剂量为每日两次，每次 5mg。目前有关 5mg 每日两次的研究数据有限，对于 5mg 每日两次剂量长期维持给药的疗效尚不确定，以此剂量长期使用应当仅限于判断获益超过潜在风险的患者并谨慎调整药物剂量。

##### 急性移植物抗宿主病

急性移植物抗宿主病患者的推荐起始剂量为每日两次，每次 10 mg，口服。可在继续使用糖皮质激素和/或钙调神经蛋白抑制剂（CNI）的基础上加用本品。

#### 剂量调整

##### 骨髓纤维化

*针对开始治疗时血小板计数不低于  $100 \times 10^9/L$  的骨髓纤维化患者的血液学毒性的剂量调整指南*

##### 治疗中断和重新给药

当血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$  或中性粒细胞绝对计数 (ANC) 低于  $0.5 \times 10^9/L$  时, 中断治疗。当血小板计数恢复至  $50 \times 10^9/L$  以上且 ANC 恢复至  $0.75 \times 10^9/L$  以上时, 可重新给药。表 1 说明了中断之后重新开始本品治疗时可以给予的最大允许剂量。

**表 1: 骨髓纤维化: 开始治疗时血小板计数不低于  $100 \times 10^9/L$  的患者经因血小板减少中断之后重新开始本品治疗的最大起始剂量**

当前的血小板计数	重新开始本品治疗的最大剂量*
$\geq 125 \times 10^9/L$	20 mg 每日 2 次
100 至 $<125 \times 10^9/L$	15 mg 每日 2 次
75 至 $<100 \times 10^9/L$	10 mg 每日 2 次, 持续至少 2 周; 如果可耐受, 可以升高剂量至 15 mg 每日 2 次。
50 至 $<75 \times 10^9/L$	5 mg 每日 2 次, 持续至少 2 周; 如果可耐受, 可以升高剂量至 10 mg 每日 2 次。
$<50 \times 10^9/L$	继续暂停

\*显示的是最大剂量。重新开始治疗时, 从至少低于停药时剂量 5mg 每日 2 次的剂量开始。

在因 ANC 低于  $0.5 \times 10^9/L$  中断治疗之后, 当 ANC 恢复至  $0.75 \times 10^9/L$  以上时, 从比治疗中断的前一周给药最大剂量低 5mg 每日 2 次的剂量、或从 5mg 每日 1 次的剂量开始重新给药, 以剂量高者为准。

### 减量

出现血小板计数降低时应当考虑按表 2 中所述进行减量, 其目的在于避免因血小板减少而中断治疗。

**表 2: 骨髓纤维化: 开始治疗时血小板计数不低于  $100 \times 10^9/L$  的患者血小板减少时的给药推荐**

血小板计数	血小板降低时的剂量				
	25 mg 每日 2 次	20 mg 每日 2 次	15 mg 每日 2 次	10 mg 每日 2 次	5 mg 每日 2 次
	新剂量	新剂量	新剂量	新剂量	新剂量
100 至 $<125 \times 10^9/L$	20 mg 每日 2 次	15 mg 每日 2 次	无变化	无变化	无变化
75 至 $<100 \times 10^9/L$	10 mg 每日 2 次	10 mg 每日 2 次	10 mg 每日 2 次	无变化	无变化
50 至 $<75 \times 10^9/L$	5 mg 每日 2 次	5 mg 每日 2 次	5 mg 每日 2 次	5 mg 每日 2 次	无变化
$<50 \times 10^9/L$	暂停治疗	暂停治疗	暂停治疗	暂停治疗	暂停治疗

**针对开始治疗时血小板计数不低于  $100 \times 10^9/L$  的骨髓纤维化患者疗效不足时的剂量调整**

如果疗效不足并且血小板和中性粒细胞计数都不低，可以以 5mg 每日 2 次的增量逐渐将剂量增加，直至最大剂量 25mg 每日 2 次。在治疗最初 4 周之内不应增加剂量，增加频率不得高于每 2 周 1 次。对满足下列所有条件的患者可以考虑增加剂量：

- a. 与治疗前基线相比未能达到触诊的脾脏长度缩小 50%或经计算机断层扫描（CT）或核磁共振成像（MRI）测量的脾脏体积缩小 35%；
- b. 第 4 周时血小板计数超过  $125 \times 10^9/L$  并且血小板计数从未低于  $100 \times 10^9/L$ ；
- c. ANC 水平超过  $0.75 \times 10^9/L$ 。

由于临床数据有限，采用 5mg 每日 2 次的剂量进行长期维持治疗并没有显示出效果，并且以此剂量长期使用应当仅限于获益超过潜在风险的患者。如果治疗 6 个月没有出现脾脏缩小或症状改善，则终止本品治疗。

### **针对开始治疗时血小板计数为 $50 \times 10^9/L$ 至 $<100 \times 10^9/L$ 的骨髓纤维化患者的血液学毒性的剂量调整**

#### **治疗中断和重新给药**

当血小板计数低于  $25 \times 10^9/L$  或 ANC 低于  $0.5 \times 10^9/L$  时，中断治疗。

当血小板计数恢复至  $35 \times 10^9/L$  以上或 ANC 恢复至  $0.75 \times 10^9/L$  以上时，可重新给药。从比血小板计数低于  $25 \times 10^9/L$  或者 ANC 低于  $0.5 \times 10^9/L$  导致中断药的前一周给药最大剂量低 5mg 每日 2 次的剂量、或从 5 mg 每日 1 次的剂量开始重新给药，以剂量高者为准。

#### **减量**

当血小板计数低于  $35 \times 10^9/L$  时，按表 3 所述减少芦可替尼的剂量。

**表 3：骨髓纤维化：针对开始治疗时血小板计数为  $50 \times 10^9/L$  至  $<100 \times 10^9/L$  的患者的血小板减少的剂量调整**

血小板计数	给药推荐
$<25 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"><li>• 中断给药。</li></ul>
$25 \times 10^9/L$ 至 $<35 \times 10^9/L$ 且在之前的 4 周内，血小板计数下降小于 20%	<ul style="list-style-type: none"><li>• 减少剂量 5 mg 每日 1 次。</li><li>• 若患者剂量为 5 mg 每日 1 次，则将剂量维持在 5 mg 每日 1 次上。</li></ul>
$25 \times 10^9/L$ 至 $<35 \times 10^9/L$ 且在之前的 4 周内，血小板计数下降不低于 20%	<ul style="list-style-type: none"><li>• 减少剂量 5 mg 每日 2 次。</li><li>• 若患者剂量为 5 mg 每日 2 次，则将剂量减为 5 mg 每日 1 次。</li><li>• 若患者剂量为 5 mg 每日 1 次，则将剂量维持在 5 mg 每日 1 次上。</li></ul>

### **针对起始血小板计数为 $50 \times 10^9/L$ 至 $<100 \times 10^9/L$ 的骨髓纤维化患者的疗效**

### 不足的剂量调整

在治疗最初 4 周之内不得增加剂量，剂量增加频率不得高于每 2 周 1 次。

如果出现了骨髓纤维化患者的疗效不足，若满足以下所有条件，则可以以 5mg 每日 1 次的增量将剂量逐渐增加，直至最大剂量 10mg 每日 2 次：

- a) 血小板计数仍维持在不低于  $40 \times 10^9/L$ ，且
- b) 在之前的 4 周内，血小板计数下降不超过 20%
- c) ANC 大于  $1 \times 10^9/L$ ，且
- d) 在之前的 4 周内，未因不良事件或血液学毒性导致减量或中断治疗。

超过 6 个月的持续治疗应限制在获益大于潜在风险的患者上。如果治疗 6 个月没有出现脾脏缩小或症状改善，则终止本品治疗。

### 针对出血的剂量调整

若出血，则需中断治疗，无论目前血小板计数如何。一旦出血事件缓解，如果导致出血的原因已被控制，可考虑以原剂量重新开始治疗。若出血事件缓解，但导致出血的原因仍存在，可考虑以略低的剂量重新开始本品治疗。

### 急性移植物抗宿主病

伴血小板减少症、中性粒细胞减少症或总胆红素升高的急性 GVHD 患者在接受包括生长因子、抗感染治疗和输血在内的标准支持治疗后，可能需要减少剂量和暂时中断治疗。建议降低 1 个剂量水平（10 mg 每日 2 次减少为 5 mg 每日 2 次或 5 mg 每日 2 次减少为 5 mg 每日 1 次）。对于不能耐受本品 5 mg 每日 1 次剂量的患者，应中断治疗。详细的剂量建议参见表 4。

**表 4：急性 GVHD：伴血小板减少、中性粒细胞减少或总胆红素升高的患者在芦可替尼治疗期间的剂量建议**

实验室参数	剂量建议
血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$	将本品降低 1 个剂量水平。如果 7 天内血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，可增加剂量至初始剂量水平，否则维持降低的剂量。
血小板计数 $< 15 \times 10^9/L$	暂停给药直至血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，然后以一个较低的剂量水平重新开始给药。
中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 至 $< 0.75 \times 10^9/L$	将本品降低 1 个剂量水平。如果 $ANC > 1 \times 10^9/L$ ，恢复至初始剂量水平。
中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9/L$	暂停给药直至 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ ，然后以一个较低的剂量水平重新开始给药。如果 $ANC > 1 \times 10^9/L$ ，剂量可恢复至初始剂量水平。
非急性 GVHD 引起的总胆红素升高（无肝脏急性 GVHD）	$> 3.0$ 至 $5.0 \times$ 正常值上限 (ULN)：继续以一个较低的剂量水平给药，直至 $\leq 3.0 \times$ ULN。

	> 5.0 至 10.0 ×ULN：暂停给药，最长可暂停 14 天，直至总胆红素 ≤3.0 ×ULN。如果总胆红素 ≤3.0 ×ULN，可按当前剂量恢复给药。如果 14 天后总胆红素未达到 ≤3.0 ×ULN，以一个较低的剂量水平恢复给药。
	> 10.0 ×ULN：暂停给药，直至总胆红素 ≤3.0 ×ULN，然后以一个较低的剂量水平恢复给药。
急性 GVHD 引起的总胆红素升高（肝脏急性 GVHD）	> 3.0 ×ULN：继续以一个较低的剂量水平给药，直至总胆红素 ≤3.0 ×ULN。

### **与强效 CYP3A4 抑制剂或者氟康唑合并给药时的剂量调整**

当本品与强效 CYP3A4 抑制剂或者 CYP2C9 和 CYP3A4 酶双重抑制剂（例如氟康唑）合并使用时，本品每日总剂量应当减少约 50%，每天给药两次或在无法达到每日两次给药时将给药频率减少为对应的每日一次剂量（参见【药物相互作用】）。

当本品与强效 CYP3A4 抑制剂或者 CYP2C9 和 CYP3A4 酶双重抑制剂合并使用时，建议增加血液学参数（例如，每周两次）以及与本品相关药物不良反应的临床症状和体征的监测频率。

### **特殊人群**

#### **肾损伤患者**

对轻度或者中度肾损伤患者，无需额外调整剂量。

如果 MF 患者存在重度肾损伤（肌酐清除率小于 30ml/min），应该根据血小板计数，将推荐起始剂量减少大约 50%，每天给药两次。重度肾损伤的急性 GVHD 患者的推荐起始剂量为 5 mg，每日 2 次。在本品治疗期间，应从安全性和疗效方面对患者进行密切监测。

有关患有终末期肾病（ESRD）、正在接受血液透析的患者，如何判断最佳给药方案方面的数据有限。基于此人群中的现有数据的药代动力学/药效动力学模拟表明，对于正在接受伴血液透析的 ESRD 的 MF 患者，起始剂量是单次给药 15mg-20mg，仅在血液透析当天完成透析后给药。如果患者的血小板计数在  $100 \times 10^9/L$  和  $200 \times 10^9/L$  之间，则单次给药剂量为 15mg，如果 MF 患者的血小板计数  $>200 \times 10^9/L$ ，则推荐单次给药剂量为 20mg 或每隔 12 小时给 10 mg（共给药 2 次）。后续给药（单次给药或每隔 12 小时给药 10 mg、共给药 2 次）是在每次透析周期内血液透析当天给药，每天一次。推荐剂量的根据是数据模拟，对于 ESRD 患者，应在密切监测个体患者的安全性和疗效之后才能进行任何剂量调整。对于腹膜透析或者连续静脉-静脉血液透析患者，尚缺乏给药方案相关数据（参见【临床药理】）。

目前尚无伴 ESRD 的 GVHD 患者的数据。

#### **肝损伤患者**

如果 MF 患者存在轻、中或重度的肝功能损伤（对应 Child-Pugh 分级 A、B 和 C 级），应该根据血小板计数推荐的起始剂量将减少大约 50%，每天给药两次。

应该根据安全性和疗效的密切监测结果，对后续给药剂量进行调整。诊断存在肝损伤的患者在接受本品治疗期间，应该进行全血细胞计数监测，包括白血细胞分类和计数，在开始使用本品治疗后前 6 周内至少每一至两周监测一次，如果之后患者的肝功能和血细胞计数达到稳定，则此后的监测可以根据临床情况而定。为了降低血细胞减少症的发生风险，可以调整本品的给药剂量。

对于轻度、中度或重度肝功能损害（与 GVHD 无关）的急性 GVHD 患者，芦可替尼的起始剂量应减少 50%（参见【临床药理】）。

对于 GVHD 肝脏受累且总胆红素增加至  $> 3 \times \text{ULN}$  的患者，应更频繁地监测血细胞计数以确定毒性，并建议降低一个剂量水平。

## **治疗中止**

### **骨髓纤维化**

只要患者的获益仍然超过对其带来的风险，则可继续治疗。但是，如果自开始治疗至 6 个月后，脾脏体积没有缩小且症状没有改善，应该中止治疗。

对于已经出现一定程度临床改善的患者，如果出现脾脏与基线长度相比增大了 40%（大致相当于脾脏体积增加 25%），并且与疾病相关症状不再有实质性改善，建议应中止治疗。

### **急性移植物抗宿主病**

对于有应答的患者且在终止糖皮质激素治疗后，可以考虑对本品逐步减量。建议每 2 个月减少 50% 的剂量。如果在本品逐步减量期间或之后再次出现急性 GVHD 的体征或症状，应考虑重新增加治疗剂量。

## **给药方法**

本品为口服给药，可与食物同服或不与食物同服。

若漏服某次药物，患者不应补服该次药物，而是应该按照原定给药方案，按时服用下次药物。

## **【不良反应】**

### **安全性特征总结**

由于临床试验的实施条件差异很大，因此一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临床试验中观察到的发生率直接比较，也可能无法反映临床实践中的发生率。

### **骨髓纤维化**

本品在 MF 患者中的安全性已在 2 项 III 期研究（COMFORT-I 和 COMFORT-II）中采用长期随访数据进行了评估，这些数据包括最初随机分配至本品治疗组的患者的数据（ $n = 301$ ），以及经过对照治疗后交叉至本品治疗的患者的数据（ $n = 156$ ）。中位暴露时间为 30.5 个月（范围：0.3-68.1 个月）。

最常见的不良反应是贫血（83.8%）和血小板减少症（80.5%）。

血液系统的不良反应（任何 CTCAE 分级）包括贫血（83.8%）、血小板减少症（80.5%）和中性粒细胞减少症（20.8%）。贫血、血小板减少症和中性粒细胞减少症具有剂量-效应相关性。

最常见的非血液系统药物不良反应是青肿（33.3%）、其他出血（包括鼻出血，手术后出血及血尿）（24.3%）和头晕（21.9%）。

最常见的非血液学实验室检查异常为丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（40.7%）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（31.5%）和高甘油三酯血症（25.2%）。未见 CTCAE 3 级或 4 级的高甘油三酯血症和 AST 升高，或 4 级 ALT 升高。

在接受本品治疗的患者中，有 30.0% 因发生不良事件而停药（无论不良事件与治疗药物的因果关系如何）。

### *急性移植物抗宿主病*

在一项 II 期临床试验（REACH 1）中，71 名成人患者（年龄 18 - 73 岁）在激素联合或不联合免疫抑制剂治疗急性 GVHD 失败后接受了本品治疗。芦可替尼治疗的中位持续时间为 46 天（范围：4 - 382 天）。未出现致死性不良反应。31% 的患者出现了导致停药的不良反应。最常见的导致停药的不良反应是感染（10%）。

在另一项 III 期研究 REACH 2 中评价了芦可替尼在急性 GVHD 患者中的安全性，数据来源包括最初随机至芦可替尼治疗的患者（n=152）以及从最佳可用治疗（BAT）组交叉至芦可替尼治疗的患者（n=49）的数据。药品不良反应频率分类所依据的中位暴露时间为 8.9 周（范围为 0.3 至 66.1 周）。最常报告的总体药品不良反应为血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症。确定为药品不良反应的血液学实验室异常包括血小板减少症（85.2%）、贫血（75.0%）和中性粒细胞减少症（65.1%）。47.7% 的患者报告了 3 级贫血（根据 CTCAE v4.03，4 级不适用）。分别有 31.3% 和 47.7% 的患者报告了 3 级和 4 级血小板减少症。三种最常见的非血液学药品不良反应为巨细胞病毒（CMV）感染（32.3%）、脓毒症（25.4%）和尿路感染（17.9%）。三种最常见的确定为药品不良反应的非血液学实验室异常为丙氨酸氨基转移酶升高（54.9%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（52.3%）和高胆固醇血症（49.2%）。大多数为 1 级和 2 级。在 29.4% 的患者中观察到了因不良事件导致的治疗终止，无论其因果关系如何。

### *其它适应症*

本品在其它适应症治疗中的安全性已在 2 项 III 期研究（RESPONSE 和 RESPONSE 2）中采用长期随访数据进行了评估，这些数据包括最初随机分配至本品治疗组的数据（n = 184），以及经过对照治疗后交叉至本品治疗的数据（n = 156）。中位暴露时间为 41.7 个月（范围：0.03 - 59.7 个月）。

最常见的不良反应为贫血（61.8%）和 ALT 升高（45.3%）。

血液系统中不良反应（任何 CTCAE 级别）包括贫血（61.8%）和血小板减少症（25.0%）。分别有 2.9%和 2.6%的患者报告 3 级和 4 级贫血或血小板减少症。

最常见的非血液系统药物不良反应是体重增加（20.3%）、头晕（19.4%）和头痛（17.9%）。

最常见的非血液系统实验室检查异常（任何 CTCAE 级别）是 ALT 升高（45.3%）、AST 升高（42.6%）和高胆固醇血症（34.7%）。大多数为 1-2 级，1 例为 CTCAE 4 级“AST 升高”。

在接受本品治疗的患者中，19.4%因发生不良事件而停药（无论不良事件与治疗药物的因果关系如何）。

### 来自临床研究的药物不良反应列表总结

按照 MedDRA 系统器官分类，对来自临床研究的药物不良反应进行列表（表 5）。在每个系统器官类别中，药物不良反应按发生频率排列，最常见者位列第一。另外，根据以下惯例对每个药物不良反应的频率进行分类：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$  到  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$  到  $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；未知（不能通过已有的数据估计）。

临床研究项目中，药物不良反应的严重程度是依据国立癌症研究所（NCI）的不良事件通用术语标准（CTCAE）3.0 版，根据定义，1 级=轻度，2 级=中度，3 级=重度，4 级=危及生命或致残。

### MF 和其它适应症：

**表 5: 在 III 期研究 (COMFORT-I、COMFORT-II、RESPONSE、RESPONSE2) 中报告的药物不良反应的频率分类<sup>1)</sup>**

药物不良反应及 CTCAE 分级 <sup>4</sup>	MF 患者 频率分类 <sup>7</sup>			其它适应症患 者 频率分类 <sup>8</sup>
	所有 CTCAE 分级 (%)	CTCAE3/4 级 (%)	发生频率分级	发生频率分级
<b>感染和侵袭</b>				
尿路感染 <sup>1</sup>	21.4	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
带状疱疹 <sup>1</sup>	19.7	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
肺炎 <sup>1</sup>	19.7	NA <sup>5</sup>	十分常见	常见
脓毒症	3.3	NA <sup>5</sup>	常见	偶见
*结核病	0.9	NA <sup>5</sup>	偶见	未知
乙型肝炎再激活	NA <sup>6</sup>	NA <sup>5</sup>	未知	偶见
<b>血液和淋巴系统疾病</b>				
贫血 <sup>2</sup>	83.8		十分常见	十分常见
CTCAE3 级		34.8	十分常见	常见
CTCAE4 级		13.8	十分常见	偶见
血小板减少 <sup>2</sup>	80.5		十分常见	十分常见
CTCAE3 级		16.6	十分常见	常见
CTCAE4 级		5.9	常见	偶见
中性粒细胞减少 <sup>2</sup>	20.8		十分常见	常见
CTCAE3 级		5.7	常见	偶见
CTCAE4 级		4.2	常见	偶见
全血细胞减少症 <sup>2,3</sup>	8.5	NA <sup>5</sup>	常见	常见
出血（任何出血，包括颅内 出血，胃肠道出血，青肿和 其他出血）	49.2	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
青肿 <sup>1</sup>	33.3	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
胃肠道出血	10.1	NA <sup>5</sup>	十分常见	常见
颅内出血	1.3	NA <sup>5</sup>	常见	偶见
其他出血（包括鼻出血， 手术后出血及血尿）	24.3	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
<b>代谢与营养疾病</b>				
高胆固醇血症 <sup>2</sup>	25.2	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
高甘油三酯血症 <sup>2</sup>	23.2	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
体重增加 <sup>1</sup>	13.1	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
<b>神经系统疾病</b>				
头晕 <sup>1</sup>	21.9	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
头痛 <sup>1</sup>	19.3	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
<b>胃肠道疾病</b>				
便秘 <sup>1</sup>	18.4	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
腹胀 <sup>1</sup>	3.9	NA <sup>5</sup>	常见	常见
脂肪酶升高	NA	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见

药物不良反应及 CTCAE 分级 <sup>4</sup>	MF 患者 频率分类 <sup>7</sup>			其它适应症患 者 频率分类 <sup>8</sup>
	所有 CTCAE 分级 (%)	CTCAE3/4 级 (%)	发生频率分级	发生频率分级
<b>肝胆疾病</b>				
丙氨酸氨基转移酶升高 <sup>2</sup> CTCAE3 级	40.7	1.3	十分常见 常见	十分常见 常见
天冬氨酸氨基转移酶升 高 <sup>2</sup>	31.5	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
<b>血管疾病</b>				
高血压 <sup>1</sup>	10.1	NA <sup>5</sup>	十分常见	十分常见
<sup>1</sup> 根据不良事件数据确定频率。 <sup>2</sup> 根据实验室检查值确定频率。 <sup>3</sup> 全血细胞减少症定义为血红蛋白水平 < 100 g/L，血小板计数 < 100 × 10 <sup>9</sup> /L，中性粒细胞计数 < 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L（如果中性粒细胞计数缺失，则为 2 级白细胞计数减低），同时在同一实验室进行评估。 <sup>4</sup> 不良事件的通用术语标准（CTCAE）3.0 版； <sup>5</sup> 未发生 CTCAE3/4 级的药物不良反应发生频率 <sup>6</sup> 未发生所有 CTCAE 分级的药物不良反应发生频率 <sup>7</sup> 统计基于研究 COMFORT-I（第 256 周）和 COMFORT-II（第 256 周）的长期随访数据 <sup>8</sup> 统计基于研究 RESPONSE（第 256 周）和 RESPONSE-2（第 156 周）的长期随访数据 ULN = 正常范围上限				

在停药后，MF 患者可能会发生骨髓纤维化症状重现，如乏力、骨痛、发热、瘙痒、盗汗、有症状的脾肿大和体重减轻。在 MF 临床研究中，在停药后 7 天内，骨髓纤维化总症状评分逐渐回复至基线水平。

### 急性 GVHD 适应症：

下表显示了 REACH 1 研究中除实验室异常以外的其他不良反应。

**表 6：急性 GVHD：开放性、单队列研究中 ≥ 15% 患者发生的非血液学不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	芦可替尼 (N = 71)	
	所有等级 <sup>b</sup> (%)	3 - 4 级 (%)
感染（未说明病原体种类）	55	41
水肿	51	13
出血	49	20
疲乏	37	14
细菌感染	32	28
呼吸困难	32	7
病毒感染	31	14
血栓形成	25	11
腹泻	24	7

皮疹	23	3
头痛	21	4
高血压	20	13
头晕	16	0

REACH 1 研究中本品治疗期间出现的部分实验室异常列于下表。

**表 7：急性 GVHD：开放性、单队列研究中相较于基线出现恶化的部分实验室异常**

实验室参数	芦可替尼(N = 71)	
	治疗期间的最差等级	
	所有等级 <sup>a</sup> (%)	3 - 4 级 (%)
<b>血液学</b>		
贫血	75	45
血小板减少症	75	61
中性粒细胞减少症	58	40
<b>化学</b>		
ALT 升高	48	8
AST 升高	48	6
高甘油三酯血症	11	1

在另一项 III 期临床试验 (REACH 2) 中报告芦可替尼的不良反应列于下表。

**表 8：在急性 GVHD 的 III 期研究中报告的药品不良反应**

	急性 GVHD (REACH 2)
药品不良反应	频率分类
<b>感染及侵染类疾病</b>	
CMV 感染	非常常见
CTCAE $\geq 3$ 级	非常常见
脓毒症 <sup>3</sup>	非常常见
CTCAE $\geq 3$ 级	非常常见
尿路感染	非常常见
CTCAE $\geq 3$ 级	常见
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
血小板减少症 <sup>1</sup>	非常常见
CTCAE 3 级	非常常见
CTCAE 4 级	非常常见
贫血 <sup>1</sup>	非常常见

CTCAE 3 级	非常常见
中性粒细胞减少症 <sup>1</sup>	非常常见
CTCAE 3 级	非常常见
CTCAE 4 级	非常常见
全血细胞减少症 <sup>1,2</sup>	非常常见
<b>代谢及营养类疾病</b>	
高胆固醇血症 <sup>1</sup>	非常常见
CTCAE 3 级	常见
CTCAE 4 级	常见
<b>神经系统疾病</b>	
头痛	常见
CTCAE ≥ 3 级	不常见
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
高血压	非常常见
CTCAE ≥ 3 级	常见
<b>胃肠系统疾病</b>	
恶心	非常常见
CTCAE ≥ 3 级	不常见
<b>肝胆系统疾病</b>	
丙氨酸氨基转移酶升高 <sup>1</sup>	非常常见
CTCAE 3 级	非常常见
CTCAE 4 级	常见
天门冬氨酸氨基转移酶升高 <sup>1</sup>	非常常见
CTCAE 3 级	常见
<p>1 根据与基线相比新的或恶化的实验室异常不良事件数据确定频率。</p> <p>2 全血细胞减少症定义为在同一实验室评估中，血红蛋白水平 &lt; 100 g/L，血小板计数 &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/L 以及中性粒细胞计数 &lt; 1.5 × 10<sup>9</sup>/L（或中性粒细胞计数缺失时，白细胞计数低至 2 级）。</p> <p>3 ≥ 3 级的脓毒症包含 20 起（10%）5 级事件。</p>	

## 上市后经验

通过自发病例报告和文献，观察到本品上市后在其它适应症患者中被视为药物不良反应的结核病。由于自发报告的病例来自不确定的人群规模，因此无法可靠地估计其频率，因此将其归类为未知。

## 部分药物不良反应的描述

### 贫血

在 MF 的 III 期临床研究中，出现首例 CTCAE2 级或更高级别贫血的中位时间大约为 1.5 个月。1 名患者（0.3%）因为贫血停止了治疗。在接受本品治疗的患者中，血红蛋白平均值大约在治疗 8-12 周之后降至最低，大约比基线下降 15-

20 g/L，之后逐渐恢复达到新的稳定状态，大约比基线低 10g/L。在治疗过程中进行了输血和未进行输血的患者中均观察到这一现象。在安慰剂对照的随机研究（COMFORT-I）中，接受本品治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中分别有 59.4% 和 37.1% 在随机治疗过程中输注了红细胞悬液。在 COMFORT-II 研究中，输注浓缩红细胞的发生率在本品治疗组和现有最佳治疗组（BAT）中分别为 51.4% 和 38.4%。

在急性 GVHD 的 III 期研究中，有 47.7% 的患者报告了 CTCAE 3 级贫血。

在其它适应症的 RESPONSE 和 RESPONSE-2 研究中的随机阶段，其它适应症患者（40.8%）的贫血发生率低于 MF 患者（82.4%）。在其它适应症人群中，CTCAE 3 级和 4 级事件的发生率为 1.1%，而 MF 患者为 42.5%。

### 血小板减少

在 MF 的 III 期临床研究中，出现 3 级或 4 级血小板减少的患者中，发生事件的中位时间大约为 8 周。血小板减少在减少剂量或中断治疗后通常可逆。血小板恢复至超过  $50 \times 10^9/L$  水平的中位时间为 14 天。在随机阶段，接受本品治疗的患者和接受对照治疗的患者中分别有 4.5% 和 5.8% 输注了血小板。接受本品治疗的患者和接受对照治疗的患者中分别有 0.7% 和 0.9% 因为血小板减少终止治疗。开始本品治疗之前血小板计数为  $100 \times 10^9/L$  至  $200 \times 10^9/L$  的患者与血小板计数超过  $200 \times 10^9/L$  的患者相比，出现 3 级或 4 级血小板减少的发生频率更高（64.2% 对 35.4%）。

在急性 GVHD 的 III 期研究中，分别在 31.3% 和 47.7% 的患者中观察到了 3 级和 4 级血小板减少症。

在其它适应症的 RESPONSE 和 RESPONSE-2 研究中的随机阶段，其它适应症患者（16.8%）的血小板减少发生率低于 MF 患者（69.8%）。其它适应症患者（3.3%）出现重度（即 CTCAE 3 级和 4 级）血小板减少的频率低于 MF 患者（11.6%）。

### 中性粒细胞减少

在 MF 的 III 期临床研究中，出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少的患者，发生事件的中位时间为 12 周。根据报告，在研究的随机阶段，由于中性粒细胞减少暂停给药或减少剂量的患者占 1.3%，由于中性粒细胞减少而终止治疗的患者占 0.3%。

在急性 GVHD 的 III 期研究中，分别在 17.9% 和 20.6% 的患者中观察到了 3 级和 4 级中性粒细胞减少症。

在其它适应症的 RESPONSE 和 RESPONSE-2 研究中的随机阶段，其它适应症患者中有 3 名患者（1.6%）出现中性粒细胞减少，其中一名患者出现了 CTCAE 4 级中性粒细胞减少。在长期随访期间，2 例患者报告了 CTCAE 4 级中性粒细胞减少症。

### 尿路感染

在 III 期 MF 临床研究的随机治疗阶段，有 1.0% 的患者报告 3 级或 4 级尿路

感染。有 1.0% 的患者报告尿路败血症，1 名患者报告肾脏感染。

在 RESPONSE 和 RESPONSE-2 研究中的随机阶段，在其它适应症患者中观察到一起（0.5%）3-4 级尿路感染事件。

长期随访期间，分别在 21.4% 的 MF 患者和 11.8% 的其它适应症患者中观察到尿路感染。

### 带状疱疹

其它适应症患者（4.3%）中带状疱疹的发生率与 MF 患者（4.0%）相似。其它适应症患者中有一起 3 级和 4 级带状疱疹后神经痛。

长期随访期间，分别在 19.7% 的 MF 患者和 14.7% 的其它适应症患者中观察到带状疱疹。

### 出血

在 MF 的 III 期关键性研究中，报告的出血事件（包括颅内出血和胃肠道出血、青肿及其他出血事件），在暴露于芦可替尼的患者中有 32.6%，在暴露于对照治疗（安慰剂或者现有最佳治疗）的患者中有 23.2%。接受本品治疗或者对照治疗患者发生 3-4 级事件的频率相似（4.7%与 3.1%）。在治疗期间，发生出血事件的大多数患者报告了青肿（65.3%）。与对照治疗的患者比较，青肿事件在使用本品治疗的患者中更为常见（21.6%对比 11.6%）。在暴露于本品的患者中，报告颅内出血者有 1%，在暴露于对照治疗的患者中有 0.9%。在暴露于本品的患者中，有 5.0% 患者报告胃肠道出血，在暴露于对照治疗的患者中，报告胃肠道出血者有 3.1%。13.3% 的本品治疗患者和 10.3% 的对照治疗患者报告了其它出血事件（所包括的事件例如鼻出血、手术后出血和血尿）。

在急性 GVHD III 期研究的对照治疗阶段，芦可替尼组和 BAT 组分别有 25.0% 和 22.0% 的患者报告了出血事件。治疗组间出血事件的亚组大体相似：瘀伤事件（芦可替尼组 5.9%，BAT 组 6.7%）、胃肠道事件（9.2% vs 6.7%）和其他出血事件（13.2% vs 10.7%）。BAT 组有 0.7% 的患者报告了颅内出血事件，而芦可替尼组无患者报告。

在其它适应症患者中，在关键研究的随机阶段，分别有 20% 的本品治疗组患者和 15.3% 的现有最佳治疗组患者报告了出血事件（包括颅内出血和胃肠道出血、青肿及其他出血事件）。本品治疗组患者和现有最佳治疗组患者报告的青肿事件频率相类似（10.9%对 8.1%）。本品治疗组患者未报告颅内出血或胃肠道出血事件。1 名本品治疗组患者出现了 3 级出血事件（手术后出血）；未报告 4 级出血事件。分别有 11.8% 的本品治疗组患者和 6.3% 的现有最佳治疗组患者报告了其他出血事件（所包括事件例如鼻出血、手术后出血、牙龈出血）。

### 感染

在 MF 的 III 期关键性研究中，1.0% 的患者报告了 3 级或者 4 级尿路感染，4.3% 的患者报告了带状疱疹，1.0% 的患者报告了结核。在 III 期临床研究中，3% 的患者报告了败血症。芦可替尼治疗患者的扩展随访未显示败血症的发生率随时间延长有上升的趋势。

在急性 GVHD III 期研究中，在对照治疗阶段，芦可替尼组有 9.9% (≥3 级, 3.3%) 的患者报告了尿路感染，而 BAT 组为 10.7% (≥3 级, 6.0%)。芦可替尼组有 28.3% (≥3 级, 9.3%) 的患者报告了 CMV 感染，而 BAT 组为 24.0% (≥3 级, 10.0%)。芦可替尼组有 12.5% (≥3 级, 11.1%) 的患者报告了脓毒症事件，而 BAT 组为 8.7% (≥3 级, 6.0%)。仅芦可替尼组中 3 名患者报告了 BK 病毒感染，有 1 起 3 级事件。在接受芦可替尼治疗的患者的扩展随访期间，17.9% (≥3 级, 6.5%) 的患者报告了尿路感染，32.3% (≥3 级, 11.4%) 的患者报告了 CMV 感染。器官受累的 CMV 感染在极少数患者中可见；分别有 4 名、2 名和 1 名患者报告了不同级别的 CMV 结肠炎、CMV 肠炎和 CMV 胃肠感染。25.4% (≥3 级, 21.9%) 的患者报告了不同级别的脓毒症事件，包括感染性休克。

在其它适应症关键研究的随机阶段，报告了 1 起 (0.9%) CTCAE 3 级尿路感染事件，但未报告 4 级尿路感染事件。其它适应症患者的带状疱疹发生率略高于 MF 患者 (6.4%对 4.0%)。在其它适应症患者中，报告了 1 起 CTCAE 3 级疱疹后神经痛事件。

### 收缩压升高

在 MF 的 III 期关键性临床研究中，有 31.5%患者在至少 1 次访视时记录到收缩压比基线升高了 20mmHg 或更多，而在对照治疗患者中为 19.5%。在 COMFORT-I (MF 患者) 中，本品治疗组中收缩压相对于基线平均升高了 0-2 mmHg，安慰剂组则降低了 2-5 mmHg。在 COMFORT-II 中，芦可替尼治疗组和对照治疗组 MF 患者的收缩压平均值之间没有差异。

在其它适应症患者中，在关键研究的随机阶段，本品治疗组患者的平均收缩压升高了 0.65mmHg，对比现有最佳治疗组患者的平均收缩压降低了 2 mmHg。

### 脂肪酶升高

在急性 GVHD III 期研究的对照治疗阶段，芦可替尼组有 19.7%的患者报告了新的或恶化的脂肪酶值，而 BAT 组为 12.5%；相应的 3 级 (3.1% vs 5.1%) 和 4 级 (0% vs 0.8%) 增幅相似。在接受芦可替尼治疗的患者的扩展随访期间，32.2% 的患者报告了脂肪酶值升高；分别有 8.7%和 2.2%的患者报告了 3 级和 4 级脂肪酶值升高。

### 儿科患者

共对 9 名年龄在 12 岁至 < 18 岁的急性 GVHD 患者进行了安全性分析 (芦可替尼组 5 名, BAT 组 4 名)。基于在青少年和成人中观察到的相似暴露量，芦可替尼推荐剂量 10 mg 每日 2 次的安全性在频率和严重程度上是相似的。

### 老年患者

共对年龄 > 65 岁且接受芦可替尼治疗的 29 名急性 GVHD 患者进行了安全性分析。总体而言，没有发现新的安全性问题，> 65 岁患者的安全性特征与 18-65 岁患者的安全性特征基本一致。

## 【禁忌】

对活性成份或任何辅料过敏。

妊娠和哺乳。

## 【注意事项】

### 骨髓抑制

本品的治疗可能造成血液系统不良反应，包括血小板减少、贫血和中性粒细胞减少。开始本品治疗之前必须进行全血细胞计数检查（监测频率参见【用法用量】）。

已观察到开始治疗时血小板计数偏低（ $< 200 \times 10^9/L$ ）的 MF 患者在治疗过程中更容易出现血小板减少。血小板减少一般是可逆的，通过减少剂量或暂时停止本品治疗可以控制。可根据临床指征进行血小板输注（参见【用法用量】和【不良反应】）。

出现了贫血的患者可能需要输血。对出现了贫血的患者也可能需要考虑调整剂量或中断给药。

中性粒细胞减少（中性粒细胞绝对值（ANC） $< 0.5 \times 10^9/L$ ）一般是可逆的，通常可以通过减少剂量或暂时停止本品治疗进行控制。（参见【用法用量】和【不良反应】）。

应当根据临床指征监测全血细胞计数，并根据需要调整剂量。（参见【用法用量】和【不良反应】）。

### 感染

在本品治疗患者中发生过严重细菌、分支杆菌、真菌、病毒和其他机会性感染。应该评价患者发生严重感染的风险。医生应该对接受本品治疗的患者进行密切观察，注意是否存在感染的症状和体征，并应尽快开始适当治疗（参见【不良反应】）。只有在活动性严重感染缓解后，方可开始本品治疗。

已有关于接受本品治疗的患者发生结核病的报告。在开始治疗前，应根据国内的推荐，对患者是否发生活动性和非活动性（“潜伏性”）结核病进行评价。

在接受本品的慢性 HBV 感染的患者中报告过乙型肝炎病毒载量（HBV-DNA 滴度）升高，伴随或不伴随相关丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。本品对慢性 HBV 感染的患者病毒复制的影响未知。应按照临床指导原则对慢性 HBV 感染患者进行治疗和监测。

### 带状疱疹

医生应该教育患者识别带状疱疹的早期症状和体征，并建议尽早寻求治疗。

### 进行性多灶性脑白质病

已有关于接受本品治疗骨髓纤维化的患者发生进行性多灶性脑白质病（PML）的报告。医生应警惕提示 PML 的神经精神症状。如果疑似发生 PML，必须暂停

给药直至 PML 被排除。

### 非黑色素瘤皮肤癌

已有关于接受芦可替尼治疗骨髓纤维化的患者发生非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的报告，包括基底细胞、鳞状细胞和 Merkel 细胞癌。这些 MF 患者大部分曾长期接受了羟基脲治疗，并有既往 NMSC 或皮肤癌前病变史。与芦可替尼的因果关系尚未确立。建议有皮肤癌风险的患者定期接受皮肤检查。

### 血脂异常/升高

本品治疗与脂质参数升高相关，其中脂质参数包括总胆固醇、高密度脂蛋白（HDL）胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）胆固醇和甘油三酯。建议按照临床指南进行血脂监测和血脂异常治疗。

### 特殊人群

#### 肾损伤患者

在肾功能重度损伤的患者中，应当降低本品的起始剂量。对于进行血液透析的终末期肾病 MF 患者，应当根据血小板计数决定起始剂量。之后仅在血液透析当日在透析之后给药，单次给予 20 mg 或分两次间隔 12 小时给予 10 mg。此外，密切监测药品的安全性和疗效，进行后续剂量调整（参见【用法用量】）。

#### 肝损伤患者

在肝功能损伤的 MF 患者中，应当降低本品的起始剂量。应该根据药品的安全性和疗效，进行后续剂量调整（参见【用法用量】）。在肝功能损害（与 GVHD 无关）的 GVHD 患者中，本品起始剂量应减少约 50%（参见【用法用量】和【临床药理】）。

### 药物相互作用

当本品与强效 CYP3A4 抑制剂或 CYP2C9 和 CYP3A4 酶的中度双重抑制剂（例如氟康唑）合并给药时，本品的每次给药剂量应当减少大约 50%（监测频率参见章节【用法用量】）。

### 停药反应

中断或终止本品治疗后，骨髓纤维化的症状可能在大约一周后再次出现。在报道的个别病例中，在终止本品给药后出现了更为严重的事件，尤其是一些出现急性并发症的患者。尚缺乏证据证明这些事件与本品停药有关。若非必须紧急终止治疗，则可以考虑逐步减少本品的用药剂量，不过逐渐减量的用法尚未得到证实。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

## 孕妇

尚没有在妊娠女性中使用本品的数据。

大鼠和家兔于器官发生期给予芦可替尼，在母体毒性剂量下可见胚胎/胎仔发育毒性和胎仔毒性（参见【药理毒理】）。

对于人体的潜在风险未知。出于谨慎考虑，禁忌在妊娠期间使用磷酸芦可替尼（参见【禁忌】）。在使用本品治疗期间，育龄女性应该采取有效的避孕手段（可使妊娠率 < 1%的方法）。如果在使用本品治疗期间发生妊娠，必须对个体进行风险/获益评估，并充分告知有关药物对胎儿的潜在风险（参见【药理毒理】）。

## 哺乳期妇女

正在哺乳女性不得使用本品（参见【禁忌】），因此当治疗开始时，应该停止母乳喂养。尚不清楚芦可替尼和 / 或其代谢物是否会分泌到人乳中。不能排除药物对母乳喂养儿童的风险。在哺乳期大鼠中，芦可替尼和/或其代谢产物可以分泌至乳汁中（参见【药理毒理】）。

## 生育力

尚没有芦可替尼对人类生育力影响的相关数据。在动物研究中，没有观察到对生育力有影响。

## **【儿童用药】**

### **骨髓纤维化**

本品在 18 岁年龄以下儿童中使用的安全性和疗效尚未明确。

### **急性移植物抗宿主病**

在急性 GVHD 儿科患者（12 岁及以上）中，本品的安全性和疗效得到了来自随机 III 期研究 REACH2 的证据支持。12 岁及以上的急性 GVHD 儿科患者的剂量与成人相同。本品在 12 岁以下患者中的安全性和疗效尚未确立。

## **【老年用药】**

对于老年患者（≥65 岁）无需额外调整剂量。

## **【药物相互作用】**

仅在成人中进行了相互作用研究。

芦可替尼由 CYP3A4 和 CYP2C9 分解代谢清除。因此，对这些酶有抑制作用的药物，可能导致芦可替尼暴露增加。

### **因相互作用而导致本品减量**

## CYP3A4 抑制剂

强效 CYP3A4 抑制剂，包括但不限于波普瑞韦，克拉霉素，印地那韦，伊曲康唑，酮康唑，洛匹那韦/利托那韦，利托那韦，咪拉地尔，蔡法唑酮，那非那韦，泊沙康唑，沙喹那韦，替拉瑞韦，泰利霉素，伏立康唑。

在健康的受试者中，与本品单独给药相比，本品（10mg 单次给药）与强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑合并给药后，芦可替尼的  $C_{max}$  和 AUC 分别增加 33%和 91%。当与酮康唑合并给药时，半衰期从 3.7 小时延长至 6.0 小时。

当本品与强效 CYP3A4 抑制剂合并给药时，本品的每日总剂量应该减少大约 50%，每天给药两次或在无法达到每日两次给药时将给药频率减少为对应的每日一次剂量。应密切监测患者（例如每周两次）是否存在血细胞减少，并根据安全性和疗效进行剂量调整（参见【用法用量】）。

## CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂

在接受氟康唑的健康受试者中，同时给予 10mg 芦可替尼单次给药后，芦可替尼的  $C_{max}$  升高了 47%，AUC 升高了 232%，因此，当使用 CYP2C9 和 CYP3A4 酶双重抑制剂（例如氟康唑）时，应该考虑将芦可替尼剂量减少 50%。避免本品与每日超过 200 mg 剂量的氟康唑合用。

## 酶诱导剂

CYP3A4 诱导剂，包括但不限于阿伐麦布，酰胺咪嗪。苯巴比妥，苯妥英，利福布丁，利福平，圣约翰草（贯叶连翘）。

应该密切监测患者，并且根据安全性和疗效进行剂量调整（参见【用法用量】）。

在健康的受试者中，在应用强效 CYP3A4 诱导剂利福平（每日剂量 600mg，用药 10 天）后，接受本品（50mg 单次给药）给药时，芦可替尼的 AUC 比本品单独给药时的结果低 70%。本品活性代谢产物的暴露不变。总体上，芦可替尼药效学活性相似，提示 CYP3A4 诱导对药效学产生的影响很小。然而，这可能与本品高剂量导致药效学效应接近  $E_{max}$  有关。对于个体化患者而言，当开始使用强效酶诱导剂治疗时，可能需要增加本品剂量。

## 其他可能对本品产生影响的相互作用

轻度或者中度 CYP3A4 抑制剂（包括但不限于环丙沙星，红霉素，安泼那韦，阿扎那韦，地尔硫卓，西咪替丁）

在健康受试者中，与本品单独给药相比，本品（10mg 单次给药）与红霉素 500 mg 合并使用，每天两次，连续给药四天后，芦可替尼的  $C_{max}$  和 AUC 分别升高 8%和 27%。

当本品与轻度或者中度 CYP3A4 抑制剂（例如红霉素）合并给药时，不建议调整剂量。然而，当开始使用中度 CYP3A4 抑制剂治疗时，应该密切监测患者是否存在血细胞减少。

## 经 P-糖蛋白（P-gp）或其它转运蛋白转运的物质

在肠道中，芦可替尼可能抑制 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白质（BCRP）。这可能导致这些转运蛋白底物的系统暴露增加，甲磺酸达比加群酯，环孢素，罗苏伐

他汀和潜在地高辛。建议对受影响的物质进行治疗药物监测（TDM）或者临床监测。

如果两种药物给药的时间间隔尽可能长，可能可以减小对肠道内的 P-gp 和 BCRP 潜在抑制作用。

### 造血生长因子

尚没有进行造血生长因子和本品合并给药的研究。尚不清楚本品对 Janus 相关激酶（JAK）的抑制作用是否会降低造血生长因子的疗效，或者造血生长因子是否会影响本品的疗效（参见【注意事项】）。

### 降细胞治疗

尚没有进行降细胞治疗和本品合并给药的研究。尚不清楚这种合并给药的安全性和疗效（参见【注意事项】）。

### 其他

在健康受试者中进行的一项研究表明，芦可替尼没有抑制口服 CYP3A4 底物咪达唑仑的代谢。因此，合用本品预期并不能增加 CYP3A4 底物的暴露。在健康受试者中进行的另一项研究表明，本品不影响含炔雌醇和左炔诺孕酮的口服避孕药的药代动力学。因此，该组合的避孕效果预期不会受到芦可替尼联合用药的影响。

## **【药物过量】**

对于本品用药过量，没有已知的特异性解毒剂。如果单次给药的剂量在 200mg 以内，其短期耐受性在可接受范围。如果重复给药的剂量超过推荐剂量，则可能增加骨髓抑制风险，包括白细胞减少症、贫血和血小板减少症。应该给予适当的支持治疗。

血液透析预期不会提高本品的清除率。

## **【临床药理】**

### **药效动力学**

#### **心脏电生理**

在一项健康受试者的全面 QT 研究中，高达 200 mg 的超治疗单剂量芦可替尼不会造成 QT/QTc 延长，说明芦可替尼对心脏复极化没有影响。

### **药代动力学**

#### **吸收**

在健康志愿者中，芦可替尼在口服后快速吸收，大约在给药后 1 小时血浆浓度达峰（C<sub>max</sub>）。口服吸收的芦可替尼（以芦可替尼原型或者在首过效应后形成的代谢产物形式存在）的比例为 95% 或者更高。当单次给药范围在 5-200 mg 时，芦可替尼的平均 C<sub>max</sub> 和总体暴露（AUC）成比例增加。当芦可替尼与高脂肪食

物一同给药时，其药代动力学没有出现有临床意义的变化，平均  $C_{max}$  中度降低（24%），而平均 AUC 几乎不变（增加 4%）。

## **分布**

在骨髓纤维化患者中，稳态时的表观分布容积是 53-65 升。在临床相应的芦可替尼浓度水平时，在体外药物的血浆蛋白结合率约为 97%，大部分与白蛋白结合。一项大鼠的全身放射自显影法研究显示，芦可替尼没有透过血脑屏障。

## **生物转化**

芦可替尼主要通过 CYP3A4 代谢 (>50%)，其他代谢途径来自 CYP2C9。在人的血浆中，以药物原型为主，占循环中药物相关物质的大约 60%。在血浆中存在两种主要活性代谢产物，分别占原型药物 AUC 的 25%和 11%。这些代谢产物的 JAK 相关活性药理学活性为原型活性的二分之一至五分之一。所有活性代谢产物的药效共计占芦可替尼总体药效的 18%。根据体外研究结果，临床相应浓度水平的芦可替尼不会抑制 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 或者肝脏 CYP3A4，也不是 CYP1A2，CYP2B6 或者 CYP3A4 的强效诱导剂。体外数据表明，芦可替尼可能对肠内的 CYP3A4，P-gp 和 BCRP 有抑制作用。

## **清除**

芦可替尼主要通过代谢消除。芦可替尼平均清除半衰期大约是 3 小时。在成人健康受试者中，单次口服 [ $^{14}C$ ]标记的芦可替尼后，主要通过代谢清除，在尿液中排泄的放射性为 74%，粪便中为 22%。原型药物占总排泄放射性的 1%以下。

## **线性 / 非线性**

单次给药研究和多次给药研究均显示了剂量线性关系。

## **特殊人群**

### ***年龄、性别或种族的影响***

在健康受试者中，未见芦可替尼的药代动力学有性别和种族的明显差别。在一项在骨髓纤维化患者中进行的群体药代动力学评价中，口服清除率和患者年龄或种族间无明显相互关系，在女性中预测口服清除率为 17.7 L/h，在男性中为 22.1 L/h，个体间变异性为 39%。

日本完成的 I 期临床研究 INC424A1101 结果显示芦可替尼口服给药后，吸收迅速，给药后 0.5 小时达到峰浓度。当给药剂量为 10 至 100mg 时，芦可替尼的暴露 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  和  $AUC_{inf}$ ) 随剂量成比例增加。芦可替尼的半衰期相对较短，为 2 至 3 小时，芦可替尼每 12 小时重复给药后，没有导致研究药物蓄积。

中国完成的 I 期临床研究 CINC424A2101 口服给药后，芦可替尼在 30 分钟内迅速达到暴露峰值。在研究的剂量范围内芦可替尼的药代动力学呈线性。INC424 半衰期很短，约为 2-4 小时，表明多次给药后不会出现显著蓄积。

这些结果表明，芦可替尼在中国健康志愿者中的 PK 与日本（研究 CINC424A1101）和西方健康志愿者（研究 INCB18424-131 和 INCB 18424-132）相比没有明显的种族差异。

急性 GVHD 患者的清除率为 10.4 L/h, 慢性 GVHD 患者的清除率为 7.8 L/h, 受试者间变异为 49%。根据 GVHD 患者的群体药代动力学评价, 口服清除率与性别、患者年龄或人种之间无明显关联。具有低体表面积 (BSA) 的 GVHD 患者暴露量增加。在 BSA 为 1 m<sup>2</sup>、1.25 m<sup>2</sup> 和 1.5 m<sup>2</sup> 的受试者中, 预测的平均暴露量 (AUC) 分别比典型成人 (1.79 m<sup>2</sup>) 高 31%、22% 和 12%。

### 儿科人群

尚不清楚磷酸芦可替尼在小于 18 岁的 MF 儿科患者中的药代动力学。在急性或慢性 GVHD 青少年患者中观察到的药代动力学特征与整个患者人群相当 (参见【临床试验】“儿科人群”)。尚未在 12 岁以下患有急性或慢性 GVHD 的儿科患者中对芦可替尼进行评价。

### 肾损伤

采用肾脏病膳食改良试验公式 (MDRD) 和尿肌酐两种方法判断肾脏功能。芦可替尼 25mg 单次给药后, 在不同程度肾功能损伤的受试者和肾功能正常的受试者的药物暴露相似。但芦可替尼代谢产物的血浆 AUC 值随肾功能损伤严重程度的增加有增加, 尤其以严重肾功能损伤患者更为明显。尚不清楚代谢产物暴露增加是否会引起安全性问题。建议重度肾损害和终末期肾病患者调整药物剂量 (参见【用法用量】)。仅在透析当天给药能够减少代谢产物暴露, 但也将降低药效学作用, 特别是在两次透析之间的作用。

### 肝损伤

患有不同程度肝功能损伤的患者, 经芦可替尼 25 mg 单次给药后, 与肝功能正常患者比较, 轻度、中度和重度肝损伤患者芦可替尼的 AUC 平均值分别增加 87%, 28% 和 65%。AUC 和根据 Child-Pugh 评分评价的肝损伤程度之间没有明确关系。与健康对照组相比, 肝损伤患者的终末清除半衰期有所延长 (2.8 小时与 4.1-5.0 小时)。建议对肝损伤的 MF 患者将药物剂量减少大约 50% (参见【用法用量】)。

对于与 GVHD 无关的肝功能损害的 GVHD 患者, 芦可替尼的起始剂量应减少 50%。

## 【临床试验】

### 骨髓纤维化

在骨髓纤维化患者 (原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症继发骨髓纤维化或者原发性血小板增多症继发骨髓纤维化) 中进行了两项 3 期随机研究 (研究 COMFORT - I 和研究 COMFORT - II)。在两项研究中, 患者均有脾肿大, 触诊脾肿大肋缘下至少 5 厘米, 并且根据国际工作组 (IWG) 共识标准, 疾病风险等级为中危 2 (2 个预后因素) 或高危 (3 个或 3 个以上预后因素)。

根据血小板计数决定本品的起始剂量。血小板计数在 100×10<sup>9</sup>/L 和 200×10<sup>9</sup>/L 间的患者, 本品的起始剂量为 15mg 每日 2 次, 血小板计数 >200×10<sup>9</sup>/L 的患者的本品起始剂量为 20mg 每日 2 次。在 301 例患者中, 有 111 例 (36.9%) 患者的基线血小板计数为 100×10<sup>9</sup>/L - 200×10<sup>9</sup>/L, 190 例 (63.1%) 患者的基线血小板计数 > 200×10<sup>9</sup>/L。在 COMFORT 研究中, 根据耐受性和疗效进行个体化剂量调整,

血小板计数在 100 至  $\leq 125 \times 10^9/L$  间的患者最大剂量为 20 mg 每日 2 次，血小板计数在 75 至  $\leq 100 \times 10^9/L$  间的患者最大剂量为 10mg 每日 2 次，血小板计数在 50 至  $\leq 75 \times 10^9/L$  间的患者最大剂量为 5mg 每日 2 次。

### **研究 COMFORT- I**

研究 COMFORT- I 是一项在 309 名现有治疗难以控制或者不适合采用现有治疗的患者中进行的双盲、随机、安慰剂对照研究。患者中位年龄为 68 岁（范围 40 至 91 岁），其中 61% 患者大于 65 岁，54% 为男性，89% 为高加索人。50% 的患者有原发性骨髓纤维化，31% 有真性红细胞增多症继发骨髓纤维化，18% 有原发性血小板增多症继发骨髓纤维化。21% 的患者在纳入研究 8 周内输注了红细胞悬液。中位血红蛋白计数为 10.5 g/dL，中位血小板计数为  $251 \times 10^9/L$ 。患者触诊脾脏肋缘下长度的中位数为 16cm，81% 的患者脾脏肋缘下长度为 10 cm 以上。经核磁共振影像（MRI）或计算机化断层扫描（CT）测量患者的脾脏中位体积为  $2595 \text{ cm}^3$ （范围  $478 \text{ cm}^3$  至  $8881 \text{ cm}^3$ ）。（正常上限约为  $300 \text{ cm}^3$ ）。

患者接受了本品或匹配安慰剂的治疗。主要疗效终点为在 24 周时经 MRI 或 CT 测量脾体积较基线缩小  $\geq 35\%$  的患者所占比例。

次要终点包括：脾体积缩小  $\geq 35\%$  的持续时间和根据改良继发骨髓纤维化症状评估表（MFSAF） v2.0 测量总症状评分从基线至 24 周降低 50% 以上的患者所占比例。

### **研究 COMFORT- II**

研究 COMFORT- II 是一项在 219 名患者中进行的开放性、随机研究。按 2:1 的比例将患者随机分配至接受本品治疗或现有最佳治疗。现有最佳治疗由研究者根据每名患者各自情况选择。在现有最佳治疗组中，47% 的患者接受羟基脲治疗，16% 的患者接受糖皮质激素。患者中位年龄为 66 岁（范围 35 至 85 岁），其中 52% 患者大于 65 岁，57% 为男性，81% 为高加索人。53% 的患者有原发性骨髓纤维化，31% 有真性红细胞增多症继发骨髓纤维化，16% 有原发性血小板增多症继发骨髓纤维化。21% 的患者在纳入研究前的 8 周内输注了红细胞悬液。中位血红蛋白计数为 10.4 g/dL，中位血小板计数为  $236 \times 10^9/L$ 。患者触诊脾脏肋缘下长度的中位数为 15 cm，70% 的患者脾脏肋缘下长度为 10 cm 以上。经 MRI 或 CT 测量患者的脾脏中位体积为  $2381 \text{ cm}^3$ （范围  $451 \text{ cm}^3$  至  $7765 \text{ cm}^3$ ）。

主要疗效终点为在 48 周时经 MRI 或 CT 测量脾脏体积较基线缩小  $\geq 35\%$  的患者所占比例。研究 COMFORT- II 的次要终点之一是在 24 周时经 MRI 或 CT 测量脾脏体积较基线缩小  $\geq 35\%$  的患者所占比例。

### **研究 COMFORT- I 和 COMFORT- II 的疗效结果**

下文的表 9 展示了研究 COMFORT- I 和 COMFORT- II 中主要终点的疗效分析。在这两项研究中，与研究 COMFORT- I 的安慰剂组和研究 COMFORT- II 的现有最佳治疗组相比，本品治疗组脾脏体积较基线缩小达到 35% 或以上的患者所占比例显著更高。在本品治疗组中，触诊脾脏长度减少达到 50% 或以上的患者比例也与之相似。

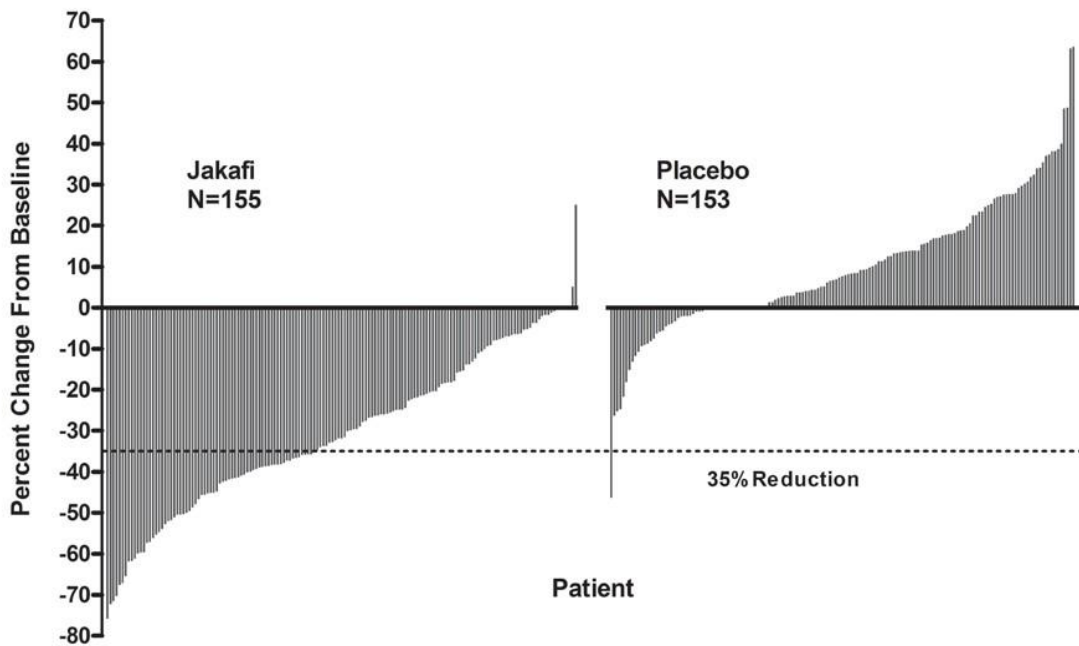
**表 9： 在研究 COMFORT- I 的第 24 周和研究 COMFORT- II 的第 48 周时，**

脾脏体积相对基线的缩小 $\geq 35\%$ 的骨髓纤维化患者百分比 (ITT)

	研究 COMFORT- I		研究 COMFORT- II	
	本品 (N=155)	安慰剂 (N=154)	本品 (N=146)	现有最佳治 疗 (N=73)
时间点	第 24 周		第 48 周	
脾脏体积缩小 $\geq 35\%$ 的患者人数 (%)	65 (42)	1 (<1)	41 (29)	0
P 值	<0.0001		<0.0001	

图 1 显示了 24 周时每名患者脾脏体积较基线的改变百分数 (本品: N=139, 安慰剂: N=106) 或 24 周前末次评估时没有完成 24 周随机治疗的患者脾脏体积较基线的改变百分数 (本品: N=16, 安慰剂: N=47)。1 名基线时脾脏体积缺失的患者 (安慰剂组) 没有包括在内。

图 1: 对每例患者在 24 周或最末观察时脾体积较基线的变化百分率 (研究 COMFORT- I)



在研究 COMFORT- I 中, 骨髓纤维化症状为次要终点, 采用改良继发骨髓纤维化症状评估表 (MFSAF) v2.0 日记进行测量。改良的 MFSAF 是一种捕获骨髓纤维化核心症状 (腹部不适、左肋下疼痛、盗汗、瘙痒、骨/肌肉痛和早饱) 的日记。症状评分范围从 0 至 10, 其中 0 代表“无”症状, 10 代表“可以想象的最坏”症状。这些评分相加构成每天总评分, 最高分为 60。

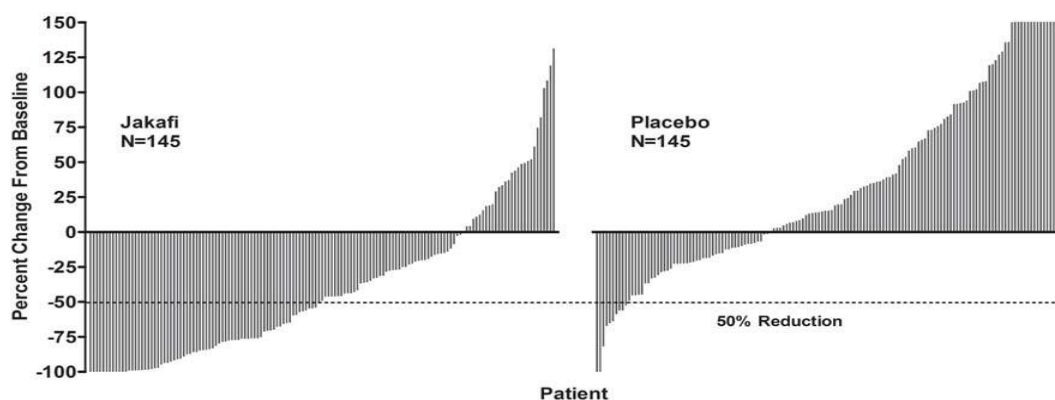
表 10 显示了研究 COMFORT- I 中从基线至 24 周总症状评分的评估, 包括至少减低 50% (即症状改善) 的患者所占比例。基线时, 本品治疗组的平均总症状评分为 18.0 分, 安慰剂组为 16.5 分。本品治疗组中总症状评分减低 50% 或以上患者所占比例高于安慰剂组, 出现应答的中位时间不到 4 周。

表 10: 骨髓纤维化患者的总症状评分改善

	本品 (N=148)	安慰剂 (N=152)
24 周时总症状评分下降大于或等于 50% 的患者数 (%)	68 (46)	8(5)
P 值	<0.0001	

图 2 显示了 24 周时（本品： N=129， 安慰剂： N=103）或对未完成 24 周随机治疗患者在 24 周之前末次随机治疗评估时（本品： N=16， 安慰剂： N=42）每名患者的总症状评分较基线时的变化百分数。结果排除了基线时总症状评分为 0 的 5 例患者、8 例基线结果丢失的患者和 6 例基线后数据不充分的患者。

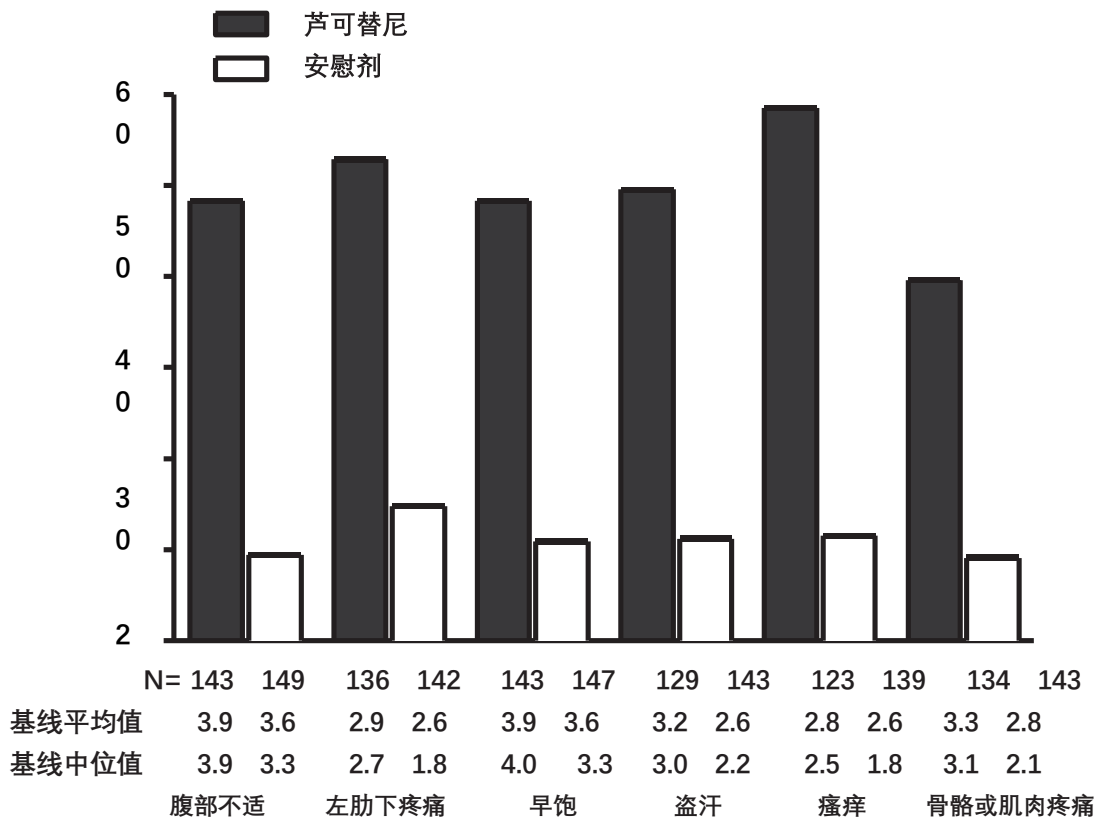
**图 2： 在 24 周时或末次观察时每例患者总症状评分较基线的变化百分率（研究 COMFORT- I）**



总症状评分恶化在 150% 处被截断。

图 3 显示了构成总症状评分各项症状均至少有 50% 改善的患者所占比例，结果显示所有 6 项症状共同造成本品治疗组中总症状评分应答率更高。

图 3: 24 周时个体症状评分下降达 50%或更大的患者所占比例



个体得分范围 = 0-10

总生存期是研究 COMFORT- I 和研究 COMFORT- II 的次要终点。在这两项研究中，对照组患者均有资格进行交叉治疗，从研究开始到进行交叉的中位时间为 9 个月（研究 COMFORT- I）和 17 个月（研究 COMFORT- II）。

图 4 和图 5 显示了在所有剩余研究患者完成 144 周研究后所进行的前瞻性计划分析的总生存期 Kaplan-Meier 曲线。

图 4: 总生存期 - 根据治疗组划分的 Kaplan-Meier 曲线(研究 COMFORT- I)

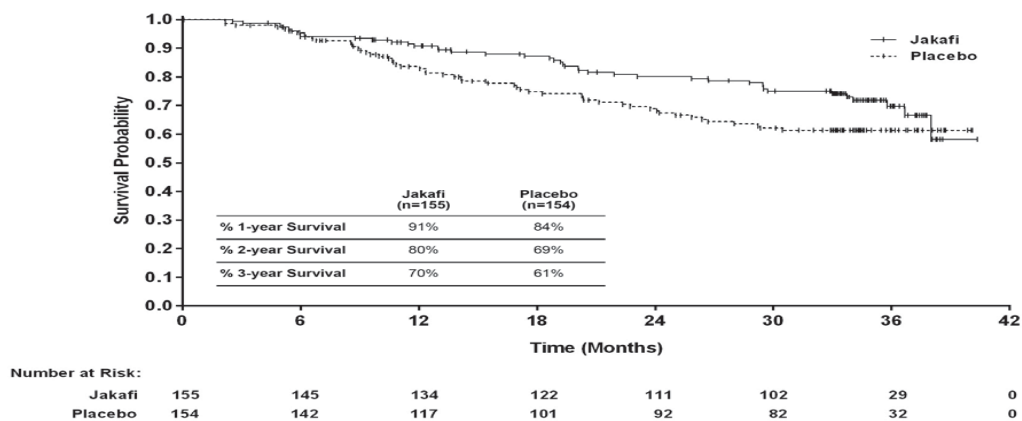
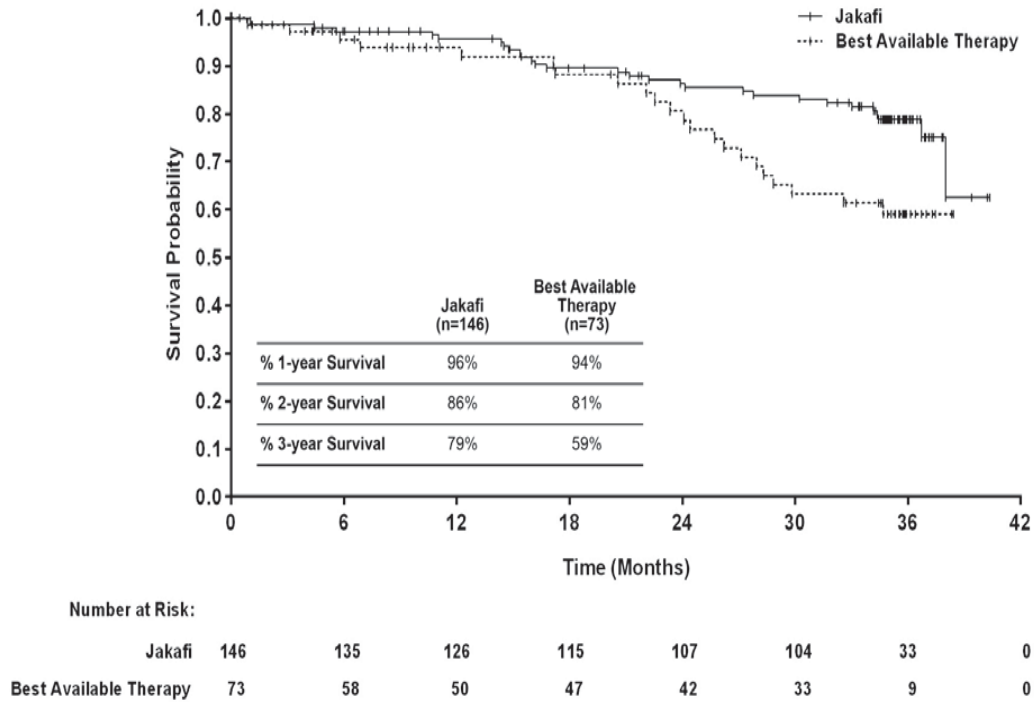


图 5: 总生存期 - 根据治疗组划分的 Kaplan-Meier 曲线(研究 COMFORT-II)

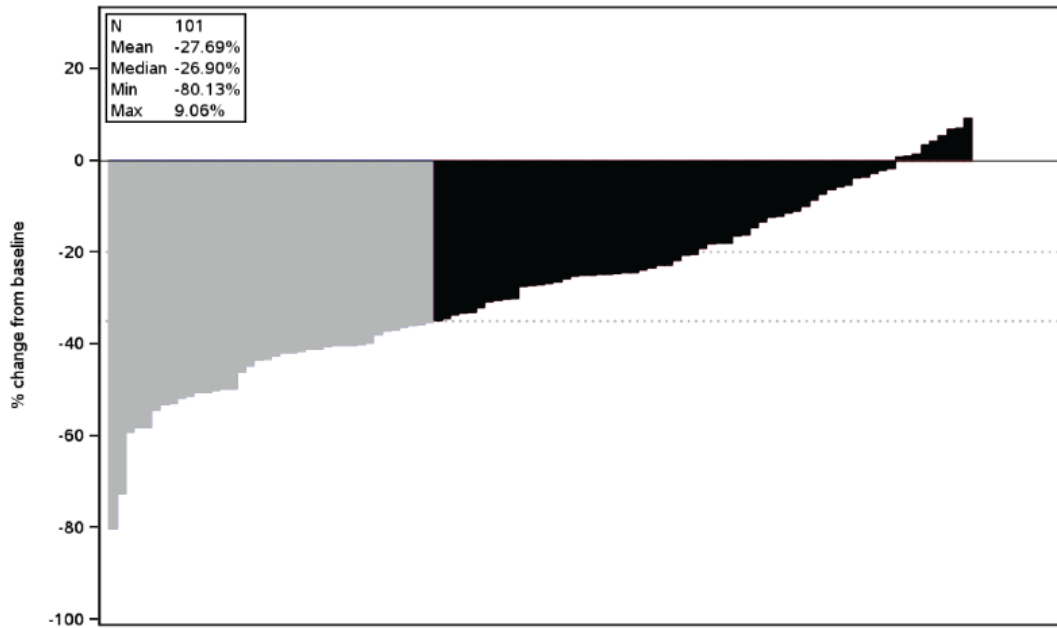


### CINC424A2202 的研究结果

亚洲人群 II 期临床研究 CINC424A2202，是一项多国家、单臂、开放性 II 期研究 CINC424A2202 评估了应用芦可替尼治疗 MF 的情况，该研究在中国大陆、日本、韩国和中国台湾进行，共纳入了 120 名 PMF、PPV-MF 和 PET-MF 患者接受芦可替尼治疗观察，在中国大陆共纳入了 63 名患者。该试验设计的主要研究终点为治疗 24 周时脾脏体积缩小 $\geq 35\%$ 的患者比例，同时设计了评估安全性和耐受性、症状改善、疗效持续时间的次要终点。该试验设计的主要入选标准包括：18 岁或以上男性/女性，MF 诊断(PMF、PPV-MF 或 PET-MF)，属于 IWG-MRT 的高危组或中危-2 组，肋缘下触诊脾脏长度 $\geq 5\text{cm}$ ，未经 JAK 抑制剂治疗，外周循环原始细胞计数 $< 10\%$ 。

研究达到了主要终点，有 31.7% 的患者第 24 周脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$ ，有 38.3% 的患者在研究中某一时间点出现过脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$ ，观察到的首次出现脾脏体积缩小 $\geq 35\%$ 的中位时间为 12.43 周，与第一次 MRI 评估时间一致。大多数患者（95%）在研究中某一时间出现过脾脏体积缩小。

图 6： CINC424A2202 研究中第 24 周的脾脏体积相对基线变化百分比的瀑布图（安全性数据集）



对于没有基线后脾脏体积评估结果可用的患者，未对其进行总结。灰色区域：有效者，黑色区域：无疗效者。上虚线：与基线相比的变化-20%，下虚线：与基线相比的变化-35%

在进行了评估的患者中大约半数（49%）第 24 周总症状评分较基线改善  $\geq 50\%$ ；每个 MFSAF 评估的症状均有改善。EORTC QLQ-C30 的改变观察到改善的趋势。

在中国人群亚组分析中，芦可替尼治疗可以使中国 MF 患者的脾脏体积在第 24 周出现具有临床意义的缩小，也观察到采用 MFSAF v2.0 评估的全身症状有明显改善。在第 24 周，一共有 27% 的中国患者的脾脏体积缩小程度达  $\geq 35\%$ ，在研究的同一时间，几乎所有中国患者（94.7%）的脾脏体积均有所缩小。在第 24 周，总症状评分相对基线变化的中位百分比为 -54.55%，总症状评分相对基线改善达到  $\geq 50\%$  的中国患者达 52.9%。此亚组分析结果与总体人群结果相似。

在 1 年期随访分析时，总人群 69.2% 的患者仍在继续接受治疗（中国人群亚组 74.6%）。有 44.2% 的患者在研究中某一时间点出现过脾脏体积较基线缩小  $\geq 35\%$ 。治疗继续对患者脾肿大产生持久的改善，在 48 周后仍有效的可能性为 0.88。长期观察也进一步证实芦可替尼治疗对影响生活质量的全身症状的改善。此外，在第 48 周还在 16.7% 的患者中观察到了骨髓纤维化的改善，包括 1 例患者纤维化完全缓解。种族分析证实中国人群亚组的疗效与总人群一致，其中脾脏最佳有效率 46.0%。

### 急性移植物抗宿主病

在一项 II 期（REACH 1）和一项 III 期（REACH 2）临床试验中研究了本品用于急性 GVHD 的疗效。

### REACH 1 研究

REACH 1 研究是一项芦可替尼用于治疗在异基因造血干细胞移植后出现激素难治性 II 度至 IV 度急性 GVHD（西奈山急性 GVHD 国际联盟 [MAGIC] 标准）患者的开放性、单臂、多中心研究。芦可替尼以 5 mg 剂量每日 2 次给药，如未出现毒性反应，可在 3 天后将剂量增加至 10 mg 每日 2 次。

有 49 名激素难治性急性 GVHD 患者。这些患者的中位年龄为 57 岁（范围：18 - 72 岁），47% 为男性，92% 为高加索人，14% 为西班牙裔。基线时，27% 的急性 GVHD 为 II 度，55% 为 III 度，18% 为 IV 度；84% 有内脏 GVHD；MAGIC 生物标志物评分的中位数为 0.47（范围：0.10 - 0.92）；ST2 水平的中位数为 334 mcg/L（范围：55 - 1286 mcg/L）。基线时既往糖皮质激素暴露的中位持续时间为 15 天（范围：3 - 106 天）。

芦可替尼的疗效是基于 28 天总缓解率（ORR）（完全缓解、非常好的部分缓解或部分缓解，按照国际血液和骨髓移植研究中心 [CIBMTR] 标准判定）和缓解持续时间判定的。ORR 结果请见表 11；II 度 GVHD 的 28 天 ORR 为 100%，III 度 GVHD 为 40.7%，IV 度 GVHD 为 44.4%。

缓解的中位持续时间为 16 天（95% CI 9, 83），其中缓解持续时间计算为从 28 天缓解至疾病进展、因急性 GVHD 而采取新的补救治疗或因任何原因而死亡之间的时间，疾病进展定义为与上一次缓解评估时相比，任何器官的分级恶化的一个级别，且其他器官无改善。而且，对于 28 天显效者，从 28 天缓解至死亡或因急性 GVHD 而需要采取新治疗（给予另外的补救治疗或加大激素剂量）的中位时间为 173 天（95% CI 66, NE）。

**表 11：激素难治性急性 GVHD 患者的 28 天总缓解率（REACH 1 研究）**

	激素难治性 (n = 49)
总体缓解(%) (95% CI)	28 (57.1%) (42.2, 71.2)
完全缓解	15 (30.6%)
非常好的部分缓解	2 (4.1%)
部分缓解	11 (22.4%)

## REACH 2 研究

REACH 2 研究是一项随机 III 期、开放性、多中心研究，在 12 岁及以上在异基因造血干细胞移植（alloSCT）后出现急性 GVHD 且对糖皮质激素和/或其他全身疗法反应不佳的患者中研究了芦可替尼的疗效。本品起始剂量为 10 mg 每日 2 次。

在 REACH2 中，309 名 II 至 IV 度糖皮质激素难治性急性 GVHD 患者被 1:1 随机分配到芦可替尼或 BAT。患者在随机分组时按急性 GVHD 的严重程度进行分层。当患者在至少 3 天后出现疾病进展，7 天后未达到缓解或糖皮质激素减量失败时，确定为糖皮质激素难治性。

研究者根据每个患者的具体情况选择 BAT，包括抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、体外光化学治疗（ECP）、间充质干细胞（MSC）、低剂量甲氨蝶呤（MTX）、吗

替麦考酚酯 (MMF)、mTOR 抑制剂 (依维莫司或西罗莫司)、依那西普或英夫利西单抗。

除芦可替尼或 BAT 外,患者还可以接受标准的异基因干细胞移植支持治疗,包括抗感染药物和输血支持。根据机构指南,在继续使用糖皮质激素和/或钙调神经蛋白抑制剂 (CNI) 的基础 (如环孢素或他克莫司和/或外用或吸入性糖皮质激素治疗) 上加用芦可替尼。

对于急性 GVHD,除糖皮质激素和 CNI 外,既往接受过一次全身治疗的患者符合入组研究的条件。除了糖皮质激素和 CNI 外,既往用于急性 GVHD 的全身药品仅在用于急性 GVHD 预防治疗 (即在急性 GVHD 诊断之前开始使用) 时才允许继续使用。

接受 BAT 治疗的患者如果符合以下标准,可在 28 天后交叉至芦可替尼治疗:

- 第 28 天未达到主要终点缓解定义 (完全缓解 [CR] 或部分缓解 [PR]); 或
- 此后失去疗效,符合疾病进展、混合缓解或无缓解的标准,需要对急性 GVHD 进行新的额外全身免疫抑制治疗,且
- 没有慢性 GVHD 的体征/症状。

对于治疗有反应的患者,允许在第 56 天访视后逐渐减量芦可替尼。

两个治疗组之间的基线人口统计学和疾病特征是平衡的。中位年龄为 54 岁 (范围为 12 - 73 岁)。该研究包括 2.9% 的青少年患者、59.2% 的男性患者和 68.9% 的白人患者。大多数入组患者有恶性基础疾病。

芦可替尼组和 BAT 组中急性 GVHD 的严重程度分别为 II 度 (34% 和 34%)、III 度 (46% 和 47%) 和 IV 度 (20% 和 19%)。

在芦可替尼组和 BAT 组中,患者对糖皮质激素反应不佳的原因为 i) 糖皮质激素治疗 7 天后未能达到缓解 (分别为 46.8% 和 40.6%), ii) 糖皮质激素减量失败 (分别为 30.5% 和 31.6%) 或 iii) 治疗 3 天后出现疾病进展 (分别为 22.7% 和 27.7%)。

在所有患者中,急性 GVHD 最常见的受累器官为皮肤 (54.0%) 和下消化道 (68.3%)。与 BAT 组 (皮肤: 47.7%, 肝脏: 16.1%) 相比,芦可替尼组有更多患者的急性 GVHD 累及皮肤 (60.4%) 和肝脏 (23.4%)。

既往最常用的全身急性 GVHD 疗法为糖皮质激素 + CNI (芦可替尼组 49.4%, BAT 组 49.0%)。

主要终点为第 28 天的总缓解率 (ORR),定义为每组中达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 患者的比例,根据 Harris et al (2016) 的标准进行的研究者评估,无需对早期疾病进展、混合缓解或无缓解进行额外的全身治疗。

关键次要终点是在第 28 天达到 CR 或 PR 并在第 56 天保持 CR 或 PR 的患者比例。

REACH2 达到了其主要目的。治疗第 28 天时芦可替尼组的 ORR (62.3%) 高于 BAT 组 (39.4%)。治疗组间具有统计学意义的差异 (分层的 Cochrane-Mantel-

Haenszel 检验  $p < 0.0001$  (双侧), OR: 2.64; 95% CI: 1.65, 4.22)。

芦可替尼组完全缓解者的比例 (34.4%) 也高于 BAT 组 (19.4%)。

芦可替尼组 II 度 GVHD 的第 28 天 ORR 为 76%, III 度 GVHD 为 56%, IV 度 GVHD 为 53%, BAT 组 II 度 GVHD 为 51%, III 度 GVHD 为 38%, IV 度 GVHD 为 23%。

在芦可替尼组和 BAT 组第 28 天无缓解的患者中, 分别有 2.6% 和 8.4% 的患者出现疾病进展。

总体结果参见表 12。

**表 12: REACH2 中第 28 天的总体缓解率**

	芦可替尼 N = 154		BAT N = 155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
总体缓解	96 (62.3)	54.2, 70.0	61 (39.4)	31.6, 47.5
OR (95% CI)	2.64 (1.65, 4.22)			
P 值 (双侧)	$p < 0.0001$			
完全缓解	53 (34.4)		30 (19.4)	
部分缓解	43 (27.9)		31 (20.0)	

根据主要数据分析, 该研究达到了关键的次要终点 (数据截止日期: 2019 年 07 月 25 日)。芦可替尼组第 56 天的持久 ORR 为 39.6% (95% CI: 31.8, 47.8), BAT 组为 21.9% (95% CI: 15.7, 29.3)。两个治疗组间具有统计学意义的差异 (OR: 2.38; 95% CI: 1.43, 3.94;  $p = 0.0007$ )。芦可替尼组达到 CR 的患者比例为 26.6%, BAT 组为 16.1%。总体而言, 最初随机分配至 BAT 组的 49 名患者 (31.6%) 交叉至芦可替尼组。

### 儿科人群

在 GVHD 儿科患者 (12 岁及以上) 中, 本品安全性和疗效得到了来自随机 III 期研究 REACH2 的证据支持 (参见【儿童用药】有关儿科用药信息)。在 REACH 2 中, 芦可替尼组 4/5 急性 GVHD 青少年患者 (3 例 CR, 1 例 PR) 和 BAT 组 3/4 青少年患者 (3 例 CR) 在第 28 天观察到缓解。

## 【药理毒理】

### 药理作用

芦可替尼是一种 Janus 相关激酶 (JAK 家族) JAK1 和 JAK2 的抑制剂, 这些激酶介导了对造血和免疫功能有重要作用的多个细胞因子和生长因子的信号转导。JAK 信号转导包括将 STATs (信号传导因子和转录激活因子) 募集到细胞因子受体, STATs 激活并随后定位到细胞核, 从而调节基因表达。

骨髓纤维化 (MF) 和真性红细胞增多症 (PV) 是骨髓增生性恶性肿瘤 (MPN), 已知与 JAK1 和 JAK2 信号转导调节异常有关。在 JAK2V617F-阳性的 MPN 小鼠模型中, 芦可替尼经口给药可抑制脾脏肿大, 选择性地减少脾脏中 JAK2V617F

突变细胞，并降低循环中炎症因子（如 TNF- $\alpha$ 、IL-6）。

芦可替尼可抑制细胞因子诱导的全血（来源于 MF 和 PV 患者）STAT3 磷酸化。在 MF 和 PV 患者中，芦可替尼给药 2 小时后对 STAT3 磷酸化的抑制达到最大，10 小时后恢复至接近基线水平。

#### **毒理研究**

##### **遗传毒性：**

芦可替尼 Ames 试验、体外人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

##### **生殖毒性：**

生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前和交配期间给药，雌性大鼠于交配前、交配期间至着床（妊娠第 7 天）给药，芦可替尼在 15、30、60mg/kg/天剂量下对雄性和雌性大鼠的生育力和生殖功能未见明显影响，但在雌性大鼠中 30mg/kg 及以上剂量可导致着床后丢失增加，30mg/kg/天剂量下的暴露量（AUC）约相当于人最大推荐剂量（MRHD）（25mg，每天给药 2 次）下人体暴露量的 34%。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠或妊娠兔于器官发生期经口给予芦可替尼，大鼠剂量为 15、30、60mg/kg/天，兔剂量为 10、30、60mg/kg/天，未见致畸作用，但是出现胚胎-胎仔发育毒性。大鼠试验中，高剂量 60mg/kg/天具有母体毒性，且胎仔体重降低了约 9%，该剂量下的暴露量（AUC）约相当于人在 MRHD 下暴露量的 2 倍。兔试验中，高剂量 60mg/kg/天具有母体毒性，且胎仔体重降低了约 8%，晚期胚胎吸收增加，该剂量下的暴露量（AUC）约相当于人在 MRHD 下暴露量的 7%。

大鼠围产期发育毒性试验中，大鼠从胚胎着床至哺乳期经口给予芦可替尼剂量达 30mg/kg/天，子代的生育指数、母体和胚胎的存活、生长和发育参数未见与药物相关的不良影响，该剂量下的暴露量（AUC）是人在 MRHD 下暴露量的 34%。

哺乳期大鼠在产后第 10 天单次给予[<sup>14</sup>C]-芦可替尼（30mg/kg），收集 24 小时的血液和乳汁样本，乳汁中的总放射性 AUC 约为母体血浆 AUC 的 13 倍。追加分析显示乳汁中存在芦可替尼和若干个代谢产物，其水平平均高于母体血浆中的水平。

##### **致癌性：**

芦可替尼在 Tg.rasH2 转基因小鼠 6 个月致癌性试验及大鼠 2 年致癌性试验中均未见致癌性。

##### **幼龄动物毒性**

芦可替尼给药可影响幼龄大鼠的生长和骨骼指标。当从出生后第 7 天（相当于人类新生儿）开始给药，给药剂量为 1.5~75mg/kg/天，剂量 $\geq$ 30 mg/kg/天可导致骨折，剂量 $\geq$ 5 mg/kg/天对体重和其他骨骼参数（如骨矿物质含量、外周计算机断层扫描和 X-射线分析）产生影响。当从出生后第 21 天（相当于人类 2~3 岁）开始给药，剂量为 5~60 mg/kg/天，剂量 $\geq$ 15 mg/kg/天时可见对体重和骨骼的影响，其中 60 mg/kg/天时被认为是不良影响。所有年龄组雄性比雌性动物受到的影响更严重，且出生后较早时间开始给药受到的影响通常更严重。这些发现在暴露量相当于人在 MRHD 下暴露量的至少 27%时观察到。

**【贮藏】**

25°C以下保存。

**【包装】**

PVC/PCTFE-铝泡罩包装, 14 片/盒, 60 片/盒, 56 片/盒, 168 片/盒

**【有效期】**

PVC/PCTFE-铝泡罩包装: 36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20140057

**【批准文号】**

5mg: 国药准字 HJ20170133 (56 片/盒, 168 (56\*3) 片/盒); 国药准字 HJ20170134 (14 片/盒, 60 片/盒)

15mg: 国药准字 HJ20170129 (56 片/盒, 168 (56\*3) 片/盒); 国药准字 HJ20170130 (14 片/盒, 60 片/盒)

20mg: 国药准字 HJ20170127 (56 片/盒, 168 (56\*3) 片/盒); 国药准字 HJ20170128 (14 片/盒, 60 片/盒)

**【上市许可持有人】**

名称: Novartis Pharma Schweiz AG, 瑞士

注册地址: 6343 Risch, 瑞士

**【生产企业】**

企业名称: Novartis Pharma Stein AG, 瑞士

生产地址: Schaffhauserstrasse 4332 Stein, 瑞士

**【境内联系人】**

名称: 北京诺华制药有限公司

注册地址: 北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码: 102200

联系方式: 400 818 0600 / 800 990 0016 (仅供座机拨打)

传真： 010-65057099

网址： [www.novartis.com.cn](http://www.novartis.com.cn)