



# 普吉華膠囊 100 毫克

## GAVRETO Capsules 100 mg

衛部藥輸字 第 028393 號

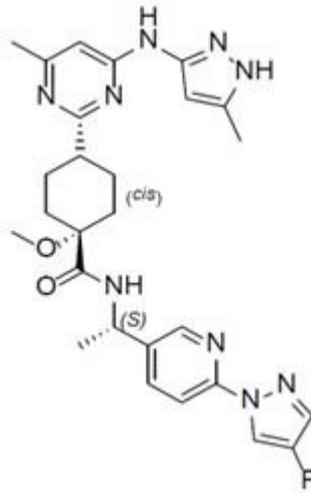
須由醫師處方使用

版本日期 2024-05-31

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

Pralsetinib是一種口服受體酪氨酸激酶抑制劑。Pralsetinib的化學名稱為(cis)-N-((S)-1-(6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1-methoxy-4-(4-methyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidin-2-yl)cyclohexanecarboxamide。Pralsetinib的分子式為 $C_{27}H_{32}FN_9O_2$ ，且分子量為533.61克/莫耳。Pralsetinib具有下列結構特性：



Pralsetinib在水性介質中的溶解度在pH 1.99至pH 7.64的範圍內從0.880毫克/毫升降低至<0.001毫克/毫升，表示溶解度隨pH的升高而降低。

GAVRETO(Pralsetinib)為口服使用，速釋型經丙基甲基纖維素 ( hydroxypropyl methylcellulose、HPMC ) 的硬膠囊中含有100毫克的pralsetinib。

#### 1.2 賦形劑

非活性成分：檸檬酸、經丙基甲基纖維素 ( HPMC )、硬脂酸鎂、微晶纖維素 ( microcrystalline cellulose、MCC )、預糊化澱粉和碳酸氫鈉。膠囊殼由FD&C藍色#1 ( Brilliant Blue FCF )、經丙基甲基纖維素和二氧化鈦所組成。白色印刷油墨包含丁醇、脫水醇、異丙醇、氫氧化鉀、丙二醇、純淨水、蟲膠、強氨溶液和二氧化鈦。

#### 1.3 劑型

膠囊劑

#### 1.4 藥品外觀

GAVRETO ( Pralsetinib ) 為100毫克、淺藍色、不透明、速釋型硬質經丙基甲基纖維素 ( hard hydroxypropyl methylcellulose、HPMC ) 膠囊，在膠囊殼上印有「BLU-667」，在膠囊殼蓋上印有「100mg」。

## 2 適應症

- 2.1 適用於治療局部晚期或轉移的RET融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。
- 2.2 適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的RET融合陽性甲狀腺癌成人病人。

本適應症係依據整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

## 3 用法及用量

## 3.1 用法用量

## 3.1.1 建議用法用量

根據RET基因融合體的存在，選擇接受GAVRETO治療的病人。

建議劑量為每天空腹口服一次400毫克（服用GAVRETO之前至少2小時和之後至少1小時不進食）[參閱藥物動力學特性（11）]。繼續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

如果錯過了一劑GAVRETO給藥，可在同一天盡快服用。隔日恢復GAVRETO的常規每日劑量。

如果在服用GAVRETO之後出現嘔吐情形，請不要再服藥，而應按計劃繼續下一次用藥。

## 3.1.2 不良反應的劑量調整

表1和表2提供了針對不良反應減少劑量與調整劑量的建議。

**表1：針對不良反應的建議減少GAVRETO劑量**

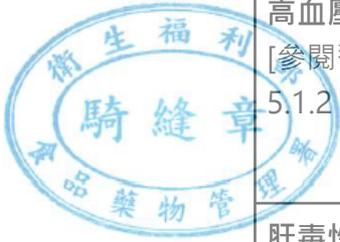
劑量減少	建議劑量
第一次	每日口服一次300毫克
第二次	每日口服一次200毫克
第三次	每日口服一次100毫克

對於無法耐受每天口服一次100毫克的病人，請永久停用GAVRETO。

表2提供了針對不良反應的建議調整劑量。

**表2：針對不良反應的建議調整GAVRETO劑量**

不良反應	嚴重程度*	劑量調整
間質性肺疾病(ILD)/非感染性肺炎(Pneumonitis) [參閱警語及注意事項(5.1.1)]	第1級 或第2級	請暫停GAVRETO用藥直到症狀解決。如表1所示恢復用藥但減少劑量。 若有復發性ILD/非感染性肺炎，請永久停用GAVRETO。
	第3級 或第4級	若有確診ILD/非感染性肺炎，請永久停用。



高血壓 [參閱警語及注意事項 (5.1.2)]	第3級	合適的抗高血壓治療後如果高血壓仍維持三級，請暫停GAVRETO用藥。控制高血壓後，請以減少的劑量恢復用藥。
	第4級	停用GAVRETO。
肝毒性 [參閱警語及注意事項 (5.1.3)]	第3級 或第4級	請暫停GAVRETO用藥並每週監測一次AST/ALT，直到症狀緩解為第1級或基線。 請以減少的劑量恢復用藥 (表1)。 針對復發事件為第3級或更高，請停用GAVRETO。
出血事件 [參閱警語及注意事項 (5.1.4)]	第3級 或第4級	請暫停GAVRETO用藥直到恢復至基線、第0級或第1級。 若出現重度或危及生命的出血事件，請停用GAVRETO。
QT延長 [參閱警語及注意事項 (5.1.8)]	第3級	QTc間隔大於500ms時暫停GAVRETO用藥，直到QTc間隔回復至小於470ms。 如確定並改正導致QT延長的風險因素，相同劑量恢復用藥。 如無法確定導致QT延長的其它風險因素，請以減少的劑量恢復用藥。
	第4級	若病人發生危及生命的心律不整，請永久停用GAVRETO。
其他不良反應 [參閱副作用/不良反應 (8.1)]	第3級 或第4級	請暫停GAVRETO用藥直到恢復至≤第2級。請以減少的劑量恢復用藥 (表1)。 若有第4級不良反應復發，請永久停用。

\*不良反應根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 第4.03版分級

### 3.1.3 與CYP3A及/或P-glycoprotein (Pgp) 抑制劑併用時的劑量調整

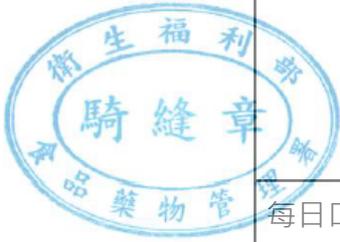
請避免GAVRETO與以下任何藥物同時服用：

- 強效CYP3A抑制劑
- 中效CYP3A抑制劑
- P-gp抑制劑
- P-gp與強效CYP3A共同抑制劑
- P-gp與中效CYP3A共同抑制劑

若無法避免與上述任何抑制劑合併給藥，請根據表3的建議降低目前的GAVRETO劑量。抑制劑停用3至5個排除半衰期後，以開始使用抑制劑前的GAVRETO使用劑量恢復用藥[參閱交互作用 (7.1)、藥物動力學特性 (11)]。

表3：針對GAVRETO與CYP3A及/或P-gp抑制劑併用的建議調整劑量

目前GAVRETO劑量	併用時的GAVRETO建議劑量	
	P-gp與強效CYP3A共同抑制	• 強效CYP3A抑制劑



	劑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中效CYP3A抑制劑</li> <li>• P-gp抑制劑</li> <li>• P-gp與中效CYP3A共同抑制劑</li> </ul>
每日口服一次400毫克	每日口服一次200毫克	每日口服一次300毫克
每日口服一次300毫克	每日口服一次200毫克	每日口服一次200毫克
每日口服一次200毫克	每日口服一次100毫克	每日口服一次100毫克

### 3.1.4 與CYP3A誘導劑併用時的劑量調整

請避免GAVRETO與以下任何藥物同時服用：

- 強效CYP3A誘導劑
- 中效CYP3A誘導劑

若無法避免與上述任何誘導劑合併給藥，請根據表4的建議，在合併給藥後的第7天增加GAVRETO起始劑量。誘導劑停用至少14天後，請以開始使用誘導劑前的GAVRETO使用劑量恢復用藥[參閱交互作用 ( 7.1 )、藥物動力學特性 ( 11 ) ]。

表4：針對GAVRETO與CYP3A誘導劑併用的建議調整劑量

目前GAVRETO劑量	併用時的GAVRETO建議劑量	
	強效CYP3A誘導劑	中效CYP3A誘導劑
每日口服一次400毫克	每日口服一次800毫克	每日口服一次600毫克
每日口服一次300毫克	每日口服一次600毫克	每日口服一次500毫克
每日口服一次200毫克	每日口服一次400毫克	每日口服一次300毫克

## 4 禁忌

對GAVRETO的活性物質或任何賦形劑過敏。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 間質性肺疾病/非感染性肺炎

重度、危及生命與致命的間質性肺疾病(ILD)/非感染性肺炎可能發生於用GAVRETO治療的病人。接受GAVRETO的病人中有12%發生了非感染性肺炎，其中3.3%為第3-4級，且0.2%出現致命反應。

監測病人是否出現提示ILD/非感染性肺炎的肺部症狀。對於出現可能提示ILD的急性或惡化的呼吸道症狀 ( 例如呼吸困難、咳嗽和發燒 ) 的任何病人，請停用GAVRETO並立即進行

ILD檢查。根據確認的ILD嚴重程度，暫停、減少劑量或永久停用GAVRETO。[參閱用法及用量 ( 3.1.2 ) ]。

#### 5.1.2 高血壓

高血壓發生於35%的病人中，包含18%的病人中發生第3級高血壓[參閱副作用/不良反應 ( 8.1 ) ]。總體而言，有8%的病人因高血壓而中斷劑量，有4.8%的病人因高血壓而降低了劑量。治療引起的高血壓最常使用抗高血壓藥物加以處理。

請勿使用GAVRETO於未受控制的高血壓病人。使用GAVRETO之前先調整血壓至最佳狀態。使用GAVRETO 1週後請監測血壓，此後至少每月監測一次，並根據臨床指示進行監測。請適當地開始或調整抗高血壓治療。請根據高血壓嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用GAVRETO[參閱用法及用量 ( 3.1.2 ) ]。

#### 5.1.3 肝毒性

有1.5%使用GAVRETO治療的病人發生嚴重肝臟不良反應。49%的病人發生AST升高，包括7%的病人發生第3或4級反應。37%的病人發生ALT升高，包括4.8%的病人發生第3或4級反應[參閱副作用/不良反應 ( 8.1 ) ]。AST首次發作的時間中位數為15天 ( 範圍：5天至2.5年 ) ，ALT首次發作的時間中位數為24天 ( 範圍：7天至3.7年 ) 。

應在開始使用GAVRETO之前監測AST和ALT，在使用GAVRETO的最初3個月內每2週監測一次AST和ALT，然後每月監測一次，並根據臨床指示進行監測。請根據肝毒性嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用GAVRETO[參閱用法及用量 ( 3.1.2 ) ]。

#### 5.1.4 出血事件

使用GAVRETO可能會發生嚴重(包含致命的)出血事件。有4.1%使用GAVRETO治療的病人發生 $\geq$ 第3級的出血事件，其中包括一位發生致命性出血事件的病人。

若病人出現重度或是危及生命的出血事件，請永久停用GAVRETO[參閱用法及用量 ( 3.1.2 ) ]。

#### 5.1.5 腫瘤溶解症候群

接受GAVRETO的髓質性甲狀腺癌病人已通報過腫瘤溶解症候群 ( TLS ) 案例[參閱副作用/不良反應 ( 8.1 ) ]。若病人的腫瘤生長快速、腫瘤負荷高、腎功能不全或是脫水，其可能有TLS的風險。

密切監測具有風險的病人，考慮合適的預防治療 ( 包含給予水分 ) ，並依照臨床指示治療。

#### 5.1.6 傷口癒合不良風險

接受抑制血管內皮生長因子 ( vascular endothelial growth factor , VEGF ) 訊號途徑藥物的病人可能會出現傷口癒合不良。因此，GAVRETO對傷口癒合有潛在不良影響。

請在進行非急需手術前至少5天，暫停使用GAVRETO。大手術後至傷口完整癒合之前，請至少2週不要用藥。傷口癒合併發症回復後重新恢復GAVRETO用藥的安全性尚未確立。

#### 5.1.7 胚胎-胎兒毒性

根據動物研究的結果及其作用機轉，孕婦使用GAVRETO可能引起胎兒傷害。在器官形成期間給予懷孕的大鼠口服pralsetinib，母體暴露量低於每日一次臨床劑量為400毫克所造成的人類暴露量，會導致畸形和胚胎致死。

請告知懷孕婦女本藥品對胎兒的潛在風險。請告知具有生殖潛力的女性，於用GAVRETO治療期間以及最終劑量後2週內，使用有效的非荷爾蒙避孕方法。請告知有具有生殖潛力的女

性伴侶的男性，於GAVRETO治療期間以及最後一次劑量後1週內，使用有效避孕措施[參閱特殊族群注意事項 ( 6.1、6.3 )]。

### 5.1.8 QT延長

在臨床試驗中接受GAVRETO的病人觀察到QT間隔延長。因此，在開始GAVRETO治療之前，病人QTc間隔應  $\leq 470$  ms 以及血清電解質在正常範圍內。低血鉀、低血鎂以及低血鈣的情形應在使用GAVRETO治療前和期間進行改正。應在GAVRETO治療的第一周後和第一個月後監測心電圖 ( ECG ) 和血清電解質，然後根據臨床徵狀定期監測，並取決於是否存在其他風險因素 ( 例如過程中發生腹瀉、嘔吐、噁心、併用藥物 )。

有心律不整、QT間隔延長病史、使用強效CYP3A4 抑制劑或已知與QT/QTc 間隔延長相關藥物的病人，應謹慎使用 pralsetinib。

GAVRETO治療可能需暫停、調整劑量或永久停用 [參閱用法及用量 ( 3.1.2 )]。

### 5.1.9 結核病

曾有接受GAVRETO治療之病人發生結核病之案例，且大多數為肺外結核。於開始GAVRETO治療前，應依疾病管制署結核病診治指引對病人進行活動性和潛伏性結核病之評估。若病人患有活動性或潛伏性結核病時，於開始GAVRETO治療前應接受抗結核病的標準治療。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險總結

根據動物研究的結果及其作用機轉，孕婦使用GAVRETO可能引起胎兒傷害[參閱藥理特性 ( 10.1 )]。目前尚無孕婦使用GAVRETO的數據提示存在藥品相關風險。在器官形成期間給予懷孕的大鼠口服pralsetinib，母體暴露量低於每日一次臨床劑量為400毫克的人類暴露量，會導致胎兒畸形和胚胎致死。(參閱資料)。請告知懷孕婦女本藥品對胎兒的潛在風險。

在美國一般人群中，臨床公認的懷孕上主要發生出生缺陷和流產的背景風險估計分別為2-4%和15-20%。

#### 資料

##### 動物資料

在一項胚胎-胎兒發育試驗中，在器官形成期間對妊娠大鼠給予每天一次口服劑量濃度 $\geq 20$ 毫克/公斤的pralsetinib (根據臨床劑量為400毫克時的曲線下面積[AUC]，約為人體暴露量的1.8倍)會導致100%著床後流產。著床後流產也發生於10毫克/公斤的劑量之下(根據400毫克臨床劑量的AUC，大約是人體暴露量的0.6倍)。

劑量 $\geq 5$ 毫克/公斤每日一次的口服pralsetinib (根據400毫克臨床劑量的AUC，大約是人體暴露量的0.2倍)會導致內臟畸形和變異增加(腎和輸尿管缺失或縮小、子宮角缺失、腎或睪丸位置不正確、食道後主動脈弓畸形)，以及骨骼畸形和變異(椎骨和肋骨異常和骨化減少)。

### 6.2 哺乳

#### 風險總結

目前沒有關於母乳中是否存在pralsetinib或其代謝產物，或其對母乳餵養的孩子或對產奶量影響的數據。由於母乳餵養的兒童可能會出現嚴重的不良反應，因此建議女性在用GAVRETO治療期間以及最後一次劑量後1週內不要以母乳餵養。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

根據動物資料，用低於每日400毫克臨床劑量造成的人類暴露量的劑量所造成的暴露量，GAVRETO可能會導致胎兒畸形和胚胎致死[參閱特殊族群注意事項 ( 6.1 )]。

#### 懷孕檢測

在對有生殖潛力的女性開始給藥GAVRETO前，請先驗證其懷孕狀態[參閱特殊族群注意事項 ( 6.1 )]。

#### 避孕

若將GAVRETO給藥於懷孕婦女，可能會導致胎兒傷害[參閱特殊族群注意事項 ( 6.1 )]。

#### 女性

請告知具有生殖潛力的女性，於用GAVRETO治療期間以及最後一次劑量後2週內，使用有效的非荷爾蒙避孕方法。GAVRETO可能會使荷爾蒙避孕藥失效。

#### 男性

建議有具有生殖潛力的女性伴侶的男性，於GAVRETO治療期間以及最後一次劑量後1週內使用有效避孕措施。

#### 不孕

根據雄性和雌性大鼠生殖組織的組織病理學發現，以及一項專門將兩性動物進行治療和交配的生育能力研究指出，GAVRETO可能會損害生育能力[參閱藥理特性 ( 10.3 )]。

### 6.4 小兒

GAVRETO的安全性和療效尚未在患有RET融合陽性NSCLC的兒童病人或RET融合陽性甲狀腺癌的兒童病人中確定。

#### 動物毒性資料

在對非人類靈長類動物進行的4週重複給藥毒理學試驗中，股骨生長板發育不良發生的劑量與臨床劑量400毫克的人類暴露量 ( AUC ) 相似。在大鼠的4週和13週的研究中，在導致暴露量與臨床劑量400毫克時的人體暴露量 ( AUC ) 相似的劑量下，發現股骨和胸骨的生長板厚度增加以及牙齒 ( 門牙 ) 異常 ( 骨折、牙本質基質改變、成釉細胞/成牙本質細胞變性、壞死 )。在為期13週的毒理學研究中未評估恢復情況，但在為期28天的大鼠研究中，股骨生長板厚度增加和門牙退化並未顯示完全恢復的證據。

### 6.5 老年人

在ARROW中接受GAVRETO建議劑量為每日400毫克的540位病人中，有31%的病人為65歲以上；有7%的病人為75歲以上。65歲以上病人與年輕病人相比，未觀察到藥物動力學 ( pharmacokinetics, PK )、安全性或療效的整體差異。

### 6.6 肝功能不全

無須對輕度 ( 總膽紅素 $\leq$ 正常值上限[ULN]且天冬氨酸轉氨酶[AST] $>$ ULN或總膽紅素 $>$ 1至1.5倍的ULN與任何AST )、中度 ( 總膽紅素 $>$ 1.5至3倍的ULN和任何AST ) 或重度肝功能不全 ( 總膽紅素 $>$ 3倍的ULN和任何AST ) 的病人調整劑量。[參閱藥物動力學特性 ( 11 )]。

## 7 交互作用

### 7.1 其他藥品對GAVRETO的影響

#### 強效、中效CYP3A及/或P-gp抑制劑

與強效、中效CYP3A抑制劑及/或P-gp抑制劑合併給藥會增加pralsetinib暴露量[藥物動力學特性 ( 11 )]，這可能會導致GAVRETO相關不良反應的風險增加。

請避免GAVRETO與強效、中效CYP3A及/或P-gp抑制劑合併給藥。若無法避免與上述任何抑制劑

合併給藥，請降低GAVRETO劑量[參閱用法及用量 ( 3.1.3 )]。

#### 強效或中效CYP3A誘導劑

與強效CYP3A誘導劑併用會降低pralsetinib暴露量[藥物動力學特性 ( 11 )]，這可能會導致GAVRETO的療效降低。請避免GAVRETO與強效或中效CYP3A誘導劑合併給藥。若無法避免GAVRETO與強效或中效CYP3A誘導劑合併給藥，請增加GAVRETO劑量[參閱用法及用量 ( 3.1.4 )]。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

仿單上的其他地方描述了下列臨床顯著不良反應：

- 間質性肺疾病/非感染性肺炎[參閱警語及注意事項 ( 5.1.1 )]
- 高血壓[參閱警語及注意事項 ( 5.1.2 )]
- 肝毒性[參閱警語及注意事項 ( 5.1.3 )]
- 出血事件[參閱警語及注意事項 ( 5.1.4 )]
- 腫瘤溶解症候群[參閱警語及注意事項 ( 5.1.5 )]
- 傷口癒合不良風險[參閱警語及注意事項 ( 5.1.6 )]
- 胚胎-胎兒毒性[參閱警語及注意事項 ( 5.1.7 )]

### 8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛不同的條件下進行的，因此無法將在某種藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應率直接與另一種藥物進行比較，並且可能無法反映實際中觀察到的不良反應率。

警語及注意事項中的安全性族群，反映出在ARROW試驗中的540位病人暴露於每日口服GAVRETO 400毫克單一劑量的結果[參閱臨床試驗資料 ( 12 )]。在這540位接受GAVRETO的病人中，71%的病人暴露時間為6個月以上，57%的病人暴露時間為一年以上。

最常見的不良反應 ( $\geq 25\%$ ) 為肌肉骨骼疼痛、便秘、高血壓、腹瀉、疲倦、水腫、發熱和咳嗽。最常見的第3-4級實驗室檢驗結果異常 ( $\geq 2\%$ ) 包括淋巴球減少、嗜中性球減少、血紅素下降、磷酸鹽下降、白血球減少、血鈉減少、AST升高、ALT升高、血鈣減少 (校正後濃度)、血小板減少、鹼性磷酸酶升高、血鉀升高、血鉀下降和膽紅素升高。

曾有通報發生結核病的案例，發生頻率為不常見 (任一嚴重程度佔0.7%；3-4級不良事件佔0.4%)。

#### RET融合陽性非小細胞肺癌

GAVRETO的安全性由在ARROW中，281位轉染重排 (RET融合陽性) 非小細胞肺癌轉移病人，每日以單劑量口服GAVRETO 400毫克加以評估[參閱臨床試驗資料 ( 12.1 )]。在這281位接受GAVRETO的病人中，72%的病人暴露時間為6個月以上，56%的病人暴露時間為一年以上。病人年齡中位數為60歲 (範圍：26至87歲)；其中54%為女性，46%為白種人，46%為亞裔，4%為西班牙裔/拉丁美洲裔。

有65%使用GAVRETO治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應 ( $\geq 2\%$ 的病人) 為感染性肺炎、貧血、非感染性肺炎、發熱、敗血症、尿路感染、冠狀病毒感染、肋膜積水、呼吸困難、肌肉骨骼疼痛、肺栓塞和痙攣。有7%的病人發生致命的不良反應；致命不良反應發生於>1位病人，包含感染性肺炎 (n=8)、敗血症 (n=3) 與新型冠狀病毒 (n=3)。

有20%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而永久停用。在 $\geq 2\%$ 的病人中發生之需要永久停用的不良反應包含非感染性肺炎 (3.2%) 和感染性肺炎 (2.8%)。

有73%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。在 $\geq 2\%$ 的病人中發生之需要中斷劑量的不良反應包括貧血、感染性肺炎、非感染性肺炎、嗜中性球減少症、高血壓、血肌酸磷酸

激酶升高、疲倦、發熱、天冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高、丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高、冠狀病毒感  
染、腹瀉、低磷酸鹽血症、肌肉骨骼疼痛、血小板減少症、呼吸困難、出血、白血球減少症、  
淋巴球減少症、水腫、敗血症和嘔吐。

有51%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而降低劑量。在≥2%的病人中發生需要降低劑  
量的不良反應包括貧血、嗜中性球減少症、非感染性肺炎、血肌酸磷酸激酶升高、白血球減少症  
、高血壓、疲倦、感染性肺炎與淋巴球減少症。

表5總結了ARROW中NSCLC病人的不良反應。

**表5：ARROW中接受GAVRETO用藥的RET融合陽性NSCLC病人所發生的不良反應 (≥15%)**

不良反應	GAVRETO N=281	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
<b>腸胃道異常</b>		
便秘	45	0.7
腹瀉	30	2.5
噁心	19	0
口乾	17	0
<b>全身性異常及給藥部位情況</b>		
水腫 <sup>1</sup>	44	0
疲倦 <sup>2</sup>	42	2.5
發熱	29	0.7
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>		
肌肉骨骼疼痛 <sup>3</sup>	44	2.5
血肌酸磷酸激酶升高	19	9
<b>血管</b>		
高血壓 <sup>4</sup>	38	18
<b>呼吸、胸腔與橫膈異常</b>		
咳嗽 <sup>5</sup>	36	0.4
呼吸困難	21	2.1
<b>感染及侵襲</b>		
感染性肺炎 <sup>6</sup>	24	13
泌尿道感染	16	3.6
<b>代謝和營養異常</b>		

食慾不振	18	1.1
<b>神經系統異常</b>		
味覺障礙 <sup>7</sup>	17	0
頭痛 <sup>8</sup>	15	1.1
<b>皮膚及皮下組織異常</b>		
皮疹 <sup>9</sup>	17	0

1. 包括的選用詞有：水腫, 面部腫脹、周圍腫脹、全身性水腫、周圍水腫、面部水腫、眶周水腫、眼瞼水腫、腫脹、局部水腫
2. 包括的選用詞有：疲勞、乏力
3. 包括的選用詞有：肌肉痛、關節痛、四肢疼痛、頸部疼痛、肌肉骨骼疼痛、背痛、肌肉骨骼胸痛、骨痛、肌肉骨骼僵硬
4. 包括的選用詞有：高血壓、血壓升高
5. 包括的選用詞有：咳嗽、咳痰、上呼吸道咳嗽綜合徵
6. 包括的選用詞有：肺炎、耶氏肺孢子蟲肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia)、鉅細胞病毒性肺炎(Pneumonia cytomegaloviral)、非典型肺炎、肺部感染、細菌性肺炎(Pneumonia bacterial)、嗜血性肺炎(Pneumonia haemophilus)、流感性肺炎(Pneumonia influenzal)、鏈球菌性肺炎(Pneumonia streptococcal)、病毒性肺炎(Pneumonia viral)、假單胞菌性肺炎(Pneumonia pseudomonal)
7. 包括的選用詞有：味覺障礙、味覺缺失(ageusia)
8. 包括的選用詞有：頭痛、緊張性頭痛
9. 包括的選用詞有：皮疹、斑丘疹皮炎、痤瘡樣皮炎、紅斑、全身皮疹、丘疹性皮疹、黃斑皮疹、紅斑皮疹

發生<15%病人之臨床相關不良反應，包括非感染性肺炎(14%)、嘔吐(14%)、腹痛(14%)以及口腔炎(6%)。

表6總結了ARROW中的實驗室數據異常。

**表6：在ARROW中接受GAVRETO給藥的RET融合陽性NSCLC病人，其指定實驗室數據對比基線異常惡化 (≥20%)**

實驗室數據異常	GAVRETO N=281	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
<b>生化</b>		
AST升高	80	3.2
ALT升高	58	3.9
白蛋白減少	52	0
血鈣 (校正後) 下降	50	1.8



磷酸鹽下降	50	17
肌酸酐升高	45	1.4
鹼性磷酸酶升高	43	2.5
血鈉下降	42	10
血鉀下降	27	4.6
血鉀增加	27	1.8
血鎂下降	25	0
膽紅素升高	20	1.8
<b>血液學</b>		
白血球減少	79	11
血紅素下降	78	18
淋巴球減少	73	32
嗜中性球減少	70	21
血小板減少	33	5

在接受GAVRETO的病人中，有<20%的病人發生與臨床相關的實驗室數值異常，包括鎂升高（14%）。

#### RET變異甲狀腺癌

GAVRETO的安全性由在ARROW中，138位RET變異甲狀腺癌病人每日以單劑量口服GAVRETO 400毫克加以評估(其中包括19位RET融合陽性甲狀腺癌病人)[參閱臨床試驗資料 ( 12.2 )]。在這138位接受GAVRETO的病人中，68%的病人暴露時間為6個月以上，40%的病人暴露時間為一年以上。

病人年齡中位數為59歲（範圍：18至83歲）；其中36%為女性，74%為白種人，17%為亞裔，6%為西班牙裔/拉丁美洲裔。

有39%使用GAVRETO治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應（發生於≥2%的病人中）為感染性肺炎、非感染性肺炎、尿道感染、發熱、疲倦、腹瀉、頭暈、貧血、低鈉血症和腹水。2.2%的病人發生致命不良反應；發生於> 1位病人的致命不良反應包含感染性肺炎（n=2）。有9%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而永久停用。發生於> 1位病人且導致永久停用本藥品的不良反應包含疲倦、感染性肺炎與貧血。

有67%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。發生於≥ 2%的病人且需要劑量中斷的不良反應包含嗜中性球減少症、高血壓、腹瀉、疲倦、非感染性肺炎、貧血、血肌酸磷酸激酶升高、感染性肺炎、尿道感染、肌肉骨骼疼痛、嘔吐、發熱、AST升高、呼吸困難、低鈣血症、咳嗽、血小板減少症、腹痛、血肌酸酐升高、頭暈、頭痛、淋巴細胞計數減少、口腔炎和昏厥。

有44%使用GAVRETO治療的病人因發生不良反應而降低劑量。發生於≥ 2%的病人且需要劑量減少的不反應包含嗜中性球減少症、貧血、高血壓、血肌酸磷酸激酶升高、淋巴球計數減少、非感染性肺炎、疲倦與血小板減少症。

表7總結了ARROW中RET變異甲狀腺癌病人所發生的不良反應。

表7：ARROW接受GAVRETO的RET變異甲狀腺癌病人所發生的不良反應 (≥ 15%)

不良反應	GAVRETO N=138	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
<b>肌肉骨骼</b>		
肌肉骨骼疼痛 <sup>1</sup>	42	0.7*
<b>腸胃道</b>		
便秘	41	0.7*
腹瀉 <sup>2</sup>	34	5*
腹痛 <sup>3</sup>	17	0.7*
口乾	17	0
口腔炎 <sup>4</sup>	17	0.7*
噁心	17	0.7*
<b>血管</b>		
高血壓	40	21*
<b>全身性</b>		
疲倦 <sup>5</sup>	38	6*
水腫 <sup>6</sup>	29	0
發熱	22	2.2*
<b>呼吸系統</b>		
咳嗽 <sup>7</sup>	27	1.4*
呼吸困難 <sup>8</sup>	22	2.2*
<b>神經系統</b>		
頭痛 <sup>9</sup>	24	0
周邊神經病變 <sup>10</sup>	20	0
暈眩 <sup>11</sup>	19	0.7*
味覺障礙 <sup>12</sup>	17	0
<b>皮膚與皮下</b>		

皮膚 <sup>13</sup>	24	0
代謝和營養		
食慾不振	15	0

1. 肌肉骨骼疼痛包含關節痛、關節炎、背部疼痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉疼痛、頸部疼痛、非心因性胸痛、四肢疼痛、脊椎疼痛

2. 腹瀉包含結腸炎、腹瀉

3. 腹痛包含腹部不適、腹部疼痛、上腹部疼痛、腹部壓痛、上腹不適

4. 口腔炎包含黏膜發炎、口腔炎、舌頭潰瘍

5. 疲倦包含無力、疲倦

6. 水腫包含眼皮水腫、臉部水腫、水腫、周邊水腫、眶周水腫

7. 咳嗽包含咳嗽、咳痰、上呼吸道咳嗽症候群

8. 呼吸困難包含呼吸困難、運動性呼吸困難

9. 頭痛包含頭痛、偏頭痛

10. 週圍神經病包括感覺障礙、感覺過敏、感覺減退、神經疼痛、周圍神經病變、感覺異常、周圍感覺神經病變、多發性神經病變

11. 頭暈包括頭暈、姿勢性頭暈、眩暈

12. 味覺障礙包括味覺缺失、味覺障礙

13. 皮疹包含皮膚炎、痤瘡樣皮炎、濕疹、肢端紅腫症、皮疹、紅斑皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、膿皰性皮疹

\* 僅包含第3級不良反應

發生於<15%接受GAVRETO的病人之臨床相關不良反應，包括腫瘤溶解症候群和肌酸磷酸激酶升高。

表8總結了ARROW中RET變異甲狀腺癌病人所發生的實驗室異常。

**表8：ARROW接受GAVRETO的RET變異甲狀腺癌病人所發生的自基線以來惡化的實驗室檢測異常(≥20%)**

實驗室數據異常	GAVRETO N=138	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
<b>生化</b>		
血鈣(校正後)下降	70	9
AST升高	69	4.3
ALT升高	43	3.6
肌酸酐升高	41	0
白蛋白減少	41	1.5
血鈉下降	28	2.2
磷酸鹽下降	28	8

血鎂減少	27	0.7
血鉀升高	26	1.4
膽紅素升高	24	1.4
鹼性磷酸酶升高	22	1.4
<b>血液學</b>		
淋巴球減少	67	27
血紅素下降	63	13
嗜中性球減少	59	16
血小板減少	31	2.9

每個實驗室參數的分母為基線和治療後可用實驗室數值的病人數量，範圍為135至138位病人。接受GAVRETO的病人之臨床相關實驗室異常，包含磷酸鹽升高（40%）。

## 9 過量

臨床研究的pralsetinib最大劑量為每天一次口服 600毫克，在此劑量下觀察到的不良反應與每天一次 400 毫克的安全性概況一致。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Pralsetinib是野生型RET和致癌RET融合（CCDC6-RET）和突變（RET V804L、RET V804M與RET M918T）的激酶抑制劑，最大半數抑制濃度（IC<sub>50</sub>）小於0.5 nM。在純化酵素試驗中，Pralsetinib在較高濃度下可抑制DDR1、TRKC、FLT3、JAK1-2、TRKA、VEGFR2、PDGFRB和FGFR1，這些濃度在臨床上仍可達到C<sub>max</sub>。在細胞試驗中，Pralsetinib抑制RET的濃度分別比VEGFR2、FGFR2和JAK2低了約14、40和12倍。

特定的RET融合蛋白和活化點突變，可以透過下游訊息路徑的過度活化導致細胞增殖失控來驅動致癌可能性。Pralsetinib在含有致癌RET融合或突變的培養細胞和動物腫瘤植入模型中表現出抗腫瘤活性，包括 KIF5B-RET、CCDC6-RET、RET M918T、RET C634W、RET V804E、RET V804L和RET V804M。此外，Pralsetinib延長了顱內植入表達 KIF5B-RET或CCDC6-RET腫瘤模型的小鼠存活率。

### 10.2 藥效藥理特性

尚未全面表徵pralsetinib的暴露-效應關係及其藥效動力學的經時變化。

#### 心臟電生理學

在34名給予GAVRETO建議劑量的RET變異實體瘤病人中評估了pralsetinib的QT間隔延長的潛在性。在該研究中未檢測到平均QTc的顯著增加（>20 ms）。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 致癌性、致突變性、生育力受損

目前尚未進行pralsetinib的致癌性研究。在有或沒有代謝活化的體外細菌反向突變（Ames）分析中，Pralsetinib無致突變性；在TK6細胞中進行體外微核分析或在大鼠體內進行體內骨髓微核

分析時，Pralsetinib均無致染色體斷裂性。

在一項由接受治療的雄性大鼠與接受治療的雌性大鼠交配所進行的專門生育力和早期胚胎發育研究中，雖然pralsetinib對雄性或雌性大鼠交配能力或懷孕能力無明顯影響，在20毫克/公斤劑量濃度劑量下（根據13週大鼠毒理學研究的毒物動力學數據，該劑量的暴露量約為2.9倍的400毫克臨床劑量人體暴露量 [AUC]），82%的雌性大鼠發生胚胎完全吸收且有92%的著床後流產（早期吸收）；著床後流產也發生在5毫克/公斤的低劑量下（根據13週大鼠毒理學研究的毒物動力學數據，該劑量的暴露量約為0.35倍的400毫克臨床劑量人體暴露量 [AUC]）。在另外的一項生育力和早期胚胎發育研究中，雄性大鼠給予20毫克/公斤的pralsetinib，與未給藥的雌性大鼠交配，結果顯示，約為臨床劑量400毫克時人體暴露量AUC的1.7倍情況下

，Pralsetinib對胚胎在子宮內存活或雄性生殖能力沒有明顯的影響。在一項為期13週的重複劑量毒理學研究中，雄性大鼠表現出組織病理學證據，顯示睪丸中出現細精管變性/萎縮與繼發性細胞碎片，且附睪內腔精子減少，這與較低的平均睪丸和附睪重量以及總體觀察睪丸柔軟且小的結果一致。雌性大鼠的卵巢表現出黃體退化。對於兩個性別而言，在pralsetinib劑量 $\geq 10$ 毫克/公斤/天時均觀察到了這些影響，約為臨床劑量400毫克時人體暴露量AUC的1倍。

#### 動物毒理學與/或藥理學

在為期28天的大鼠和猴子毒理學研究中，在臨床劑量400毫克時人體暴露量為 $\geq 1.3$ 倍與 $\geq 3.1$ 的情況下，每天一次口服pralsetinib分別導致早產死者的心臟組織壞死和出血。在13週毒理學研究中，Pralsetinib誘發高磷血症（大鼠）和多器官礦物化（大鼠和猴子），暴露量分別為臨床劑量400毫克時人體暴露量的約 2.8 倍和 $\geq 0.13$  倍。

## 11 藥物動力學特性

在空腹狀態下每日一次400毫克GAVRETO的情形中，Pralsetinib最高血中藥物濃度（ $C_{max}$ ）的穩定狀態幾何平均數[% 變異係數（CV%）]與濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-24h}$ ）分別為2470（55.1%）ng/mL與36700（66.3%）h•ng/mL。在每日一次60毫克至600毫克的pralsetinib劑量範圍內（為建議劑量的0.15至1.5倍）， $C_{max}$ 和AUC的增加幅度與劑量不成比例。

Pralsetinib血漿濃度在3到5天內達到穩定狀態。每日一次重複口服給藥後，平均累積率約為2倍。

### 吸收

單劑給予pralsetinib 60毫克至600毫克後，達峰值濃度的時間（ $T_{max}$ ）中位數範圍為2至4小時。

### 食物影響

在高脂肪餐後給予單劑量200毫克 GAVRETO 之後（約800至1000卡路里，其中50%至60%的卡路里來自脂肪），Pralsetinib的平均（90% CI） $C_{max}$ 增加了104%（65%、153%），平均（90% CI） $AUC_{0-Inf}$ 增加了122%（96%、152%），與空腹狀態相比， $T_{max}$ 中位數自4小時延遲至8.5小時。

### 分佈

Pralsetinib的平均(CV%)擬分佈體積（ $V_d/F$ ）為303公升（68%）。Pralsetinib的蛋白結合率為97.1%，並且與濃度無關。血液與血漿的比率為0.6至0.7。

### 排除

單劑給藥後pralsetinib血漿排除半衰期（ $T_{1/2}$ ）平均數（ $\pm$ 標準差）為15.7小時(9.8)，多劑給藥後則為20小時（11.7）。Pralsetinib的平均(CV%)擬口服清除率（ $CL/F$ ）在穩定狀態為10.9 L/h（66%）。

### 代謝

Pralsetinib在體外主要是由CYP3A4代謝，少部分由CYP2D6和CYP1A2代謝。健康受試者單劑口服310毫克放射性標記的pralsetinib後，檢測到來自氧化和葡萄糖醛酸化的pralsetinib代謝物為5%或更少。

## 排泄

約73%的pralsetinib總給藥放射性 $^{14}\text{C}$ 劑量在糞便中回收（66%原型），在尿液中回收的為6%（4.8%為原型）。

## 特殊族群

根據年齡（19至87歲）、性別、種族（370名白種人、22名黑人或61名亞裔）和體重（32.1至128公斤），未觀察到pralsetinib的PK臨床顯著差異。輕度或中度腎功能不全（CLcr 30-89毫升/分鐘）對於pralsetinib的暴露量並無影響。尚未對患有重度腎功能不全（CLcr <15毫升/分鐘）的病人進行pralsetinib的研究。

## 肝功能不全的病人

輕度（總膽紅素 $\leq$ ULN且AST>ULN或總膽紅素>1至1.5倍的ULN與任何AST）、中度（總膽紅素>1.5至3倍的ULN和任何AST）或重度肝功能不全（總膽紅素>3倍的ULN和任何AST）的病人對pralsetinib的PK沒有影響。

## 藥物交互作用研究

## 臨床試驗和基於模型的方法

CYP3A抑制劑：與多劑量CYP3A抑制劑併用後會增加pralsetinib的 $C_{\text{max}}$ 和AUC。

表9：併用CYP3A抑制劑後觀察到或預測pralsetinib暴露量的增加

抑制劑類型	併用的CYP3A 抑制劑	Pralsetinib 增加 $C_{\text{max}}$	Pralsetinib 增加 AUC
觀察到結果			
P-gp與強效CYP3A 共同抑制劑	Itraconazole（第一天服用200mg一天二次） 之後每天一次200mg	84%	251%
預測的結果			
強效CYP3A 抑制劑	Voriconazole（第一天服用400mg一天二 次）之後每天二次200mg	20%	122%
P-gp與中效CYP3A 共同抑制劑	Verapamil (80mg一天三次)	60%	108%
中效CYP3A 抑制劑	Fluconazole (400mg一天一次)	15%	71%

P-gp抑制劑：健康受試者合併服用600毫克單劑量cyclosporine與200毫克單劑量pralsetinib，其相較於單獨服用200毫克pralsetinib，pralsetinib的AUC<sub>0-12h</sub>增加81%， $C_{\text{max}}$ 增加48%。

強效CYP3A誘導劑：每日一次600毫克rifampin與400毫克單劑量GAVRETO的合併給藥可使pralsetinib的AUC<sub>0-12h</sub>降低68%， $C_{\text{max}}$ 降低30%。

中效CYP3A誘導劑：併用多劑量的efavirenz（每日一次600毫克）預估pralsetinib的AUC降低45%， $C_{\text{max}}$ 降低18%。

弱效CYP3A誘導劑：當GAVRETO與弱效CYP3A誘導劑合併給藥時，未發現pralsetinib的PK具有臨床顯著差異。

制酸劑：當GAVRETO與降胃酸藥物合併給藥時，未觀察到pralsetinib的PK具有臨床顯著差異。  
體外研究

細胞色素P450 (CYP)酵素：Prasmetinib是CYP3A4/5的時間依賴性抑制劑，且為CYP2C8、CYP2C9和CYP3A4/5的抑制劑，但在臨床相關濃度下不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19或CYP2D6的抑制劑。

Prasmetinib為CYP2C8、CYP2C9和CYP3A4/5的誘導劑，但在臨床相關濃度下不是CYP1A2、CYP2B6或CYP2C19的誘導劑。

轉運系統：Prasmetinib是P-醣蛋白 ( P-glycoprotein · P-gp ) 和乳癌抗藥性蛋白 ( breast cancer resistance protein · BCRP ) 的受質，但並非膽鹽輸出幫浦 ( bile salt efflux pump · BSEP )、有機陽離子轉運蛋白[organic cation transporter · OCT] 1、OCT2、有機陰離子轉運多肽[organic anion transporting polypeptide · OATP] 1B1、OATP1B3、多藥和毒素排出[multidrug and toxin extrusion · MATE] 1、MATE2-K、有機陰離子轉運蛋白[organic anion transporter · OAT] 1或OAT3的受質。

Prasmetinib是P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、MATE1、MATE2-K和BSEP的抑制劑，但在臨床相關濃度下不是OCT1、OCT2和OAT1A3的抑制劑。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 轉移性RET融合陽性非小細胞肺癌

在一項多中心、非隨機分配、開放性、多組別臨床試驗 ( ARROW · NCT03037385 ) 中，評估了GAVRETO用於RET融合陽性轉移性NSCLC病人的療效。該研究在不同組別中，納入了曾接受過鉑類化療治療和未接受過治療的轉移性NSCLC病人。RET基因融合是由當地實驗室使用次世代定序 ( next generation sequencing · NGS )、螢光原位雜交 ( fluorescence in situ hybridization · FISH ) 和其他測試確定的。在本節所述的療效族群的237名病人中，40%的病人檢體使用LIFE Technologies Corporation的Oncomine Dx Target Test ( ODxTT ) 進行了回溯性測試。此研究納入了無症狀中樞神經系統 ( central nervous system · CNS ) 轉移的病人，其中包括在納入研究前2週內穩定使用類固醇或減少劑量的病人。病人每日口服一次GAVRETO 400毫克，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

根據RECIST v1.1，盲性獨立中心評估 ( blinded independent central review · BICR ) 的主要療效結果指標為整體反應率 ( overall response rate · ORR ) 和反應持續時間 ( duration of response · DOR )。

先前已接受過鉑類化學療法治療的轉移性RET融合陽性NSCLC

評估了130例可測疾病的RET融合陽性NSCLC病人的療效，這些病人先前曾接受過鉑類化療並納入了ARROW的其中一組。

年齡中位數為59歲 ( 範圍：26至85歲 )；其中51%為女性，40%為白種人，50%為亞裔，4.6%為西班牙裔/拉丁美洲裔。ECOG體能表現狀態為0-1 ( 95% ) 或2分 ( 3.8% )，99%的病人患有轉移性疾病，而41%的病人有中樞神經系統轉移病史或目前有轉移史。先前接受了全身治療病人的次數中位數為2 ( 範圍為1-6 )；其中42%之前曾接受過抗PD-1/PD-L1治療，其中27%之前接受過激酶抑制劑治療。共有48%的病人曾接受過放射治療。有80%的病人中以NGS檢測到RET融合 ( 37%為腫瘤檢體；15%為血液或血漿檢體，28%為未知檢體 )，使用FISH檢測的病人為13%，使用其他方法的病人為2%。最常見的RET融合對象為KIF5B ( 70% ) 和CCDC6 ( 19% )。

表10總結了先前接受過鉑類化療的RET融合陽性NSCLC病人的療效結果。

**表10：ARROW的療效結果 ( 接受鉑類化療的轉移性RET融合陽性NSCLC病人 )**

療效參數	GAVRETO
------	---------

	( N=130 )
整體反應率 ( ORR ) <sup>a</sup> ( 95% CI )	63 ( 54 · 71 )
完全反應 · %	6
部分反應 · %	57
反應持續時間 ( DOR )	( N=82 )
中位數 · 月份數 ( 95%CI )	38.8 ( 14.8 · NE )
DOR $\geq$ 12個月的病人 <sup>b</sup> · %	66

NE=無法估計 ( not estimable )

a. 由BICR評估的確認整體反應率

b. 根據觀察到的反應持續時間

對於接受抗PD-1或抗PD-L1療法的54例病人，無論是依序化療還是同時接受鉑類化療，探索性子群組分析的ORR為59% ( 95%CI : 45 · 72 )，DOR中位數時間為22.3個月 ( 95% CI : 8.0 · NE )。

在130例RET融合陽性NSCLC病人中，有10例根據基線時的BICR評估，具有可測量的CNS轉移。在進入研究之前的兩個月內，沒有病人接受過腦部的放射治療 ( radiation therapy · RT )。在這10例病人中有7例觀察到顱內病變的反應，包括2例中樞神經系統完全反應病人；71%的反應者的DOR $\geq$ 6個月。

#### 未接受過治療的RET融合陽性NSCLC

評估了107例未經治療的RET融合陽性NSCLC病人的臨床療效，並將可測量的疾病納入ARROW。

年齡的中位數為62歲 ( 範圍自30至87歲 )；其中53%為女性，49%為白種人，45%為亞裔，2.8%為西班牙裔/拉丁美洲裔。99%的病人ECOG體能表現狀態為0-1分，98%的病人患有轉移性疾病，其中28%患有中樞神經系統轉移病史或目前有轉移史。68%的病人以NGS偵測到了RET融合 ( 30%腫瘤檢體、17%血液或血漿；22%未知 )，19%則使用FISH。最常見的RET融合對象為KIF5B 71% ) 和CCDC6 18% )。

表11總結了未經治療的RET融合陽性NSCLC的療效結果。

表11：ARROW的療效結果 ( 無接受治療的轉移性RET融合陽性NSCLC病人 )

療效參數	GAVRETO ( N=107 )
整體反應率 ( ORR ) <sup>a</sup> ( 95% CI )	78 ( 68 · 85 )
完全反應 · %	7
部分反應 · %	71
反應持續時間 ( DOR )	( N=83 )
中位數 · 月份數 ( 95%CI )	13.4 ( 9.4 · 23.1 )
DOR $\geq$ 12個月的病人 <sup>b</sup> · %	45

a. 由BICR評估的確認整體反應率

b. 根據觀察到的反應持續時間

## 12.2 RET融合陽性甲狀腺癌

在一項多中心、開放標籤、多組別的臨床試驗 (ARROW ; NCT03037385) 中評估了 GAVRETO 對RET融合陽性轉移性甲狀腺癌病人的療效。所有RET融合陽性甲狀腺癌病人皆須在標準治療後出現根據RECIST 1.1版為可測量疾病的疾病惡化，並具有透過當地檢測檢測到的RET融合狀態 (89%的NGS腫瘤樣本和11%使用FISH)。

年齡中位數為61歲 (範圍：46至74歲)；67%是男性，78%是白種人，22%是亞裔，11%是西班牙裔/拉丁裔。所有病人 (100%) 皆患有乳突性甲狀腺癌。ECOG體能狀態為0-1 (100%)，所有病人 (100%) 具有轉移性疾病，且56%具有CNS轉移病史。病人曾接受過中位數為2 (範圍為1-8) 次的先前全身治療。先前的全身治療包括先前的放射性碘 (100%) 和先前的sorafenib和/或lenvatinib (56%)。

療效結果總結於表12。

表12：RET 融合陽性甲狀腺癌的療效結果 (ARROW)

療效參數	GAVRETO (N=9)
整體反應率 (ORR) <sup>a</sup> (95% CI)	89 (52 · 100)
完全反應 · %	0
部分反應 · %	89
反應持續時間 (DOR)	(N=8)
中位數 · 月份數 (95%CI)	NR (NE · NE)
DOR≥6個月的病人 <sup>b</sup> · %	100

NR = 未達到；NE = 無法估計

a. 由BICR評估的確認整體反應率

b. 使用觀察到的反應持續時間 (至少6個月或更長時間) 的反應者比例進行計算

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

8 ~ 1000顆HDPE塑膠瓶裝

### 13.2 效期

如外包装所示

### 13.3 儲存條件

儲存於25°C (77°F)以下。請防潮。

## 14 病人使用須知

### ILD/非感染性肺炎

如果病人出現新的或惡化的呼吸道症狀，建議他們與醫療保健提供者聯繫[參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。

### 高血壓

請告知病人他們需要定期進行血壓監測，如果他們遇到血壓升高的症狀或讀數升高，請與他們的醫

療保健提供者聯繫[參閱警語及注意事項 ( 5.1.2 )]。

#### 肝毒性

請告知病人可能發生肝毒性，並立即聯繫其醫療保健提供者以告知肝毒性的徵象或症狀[參閱警語及注意事項 ( 5.1.3 )]。

#### 出血事件

請告知病人GAVRETO可能會增加出血的風險，並在出現任何出血徵象或症狀時與他們的醫療保健提供者聯繫[參閱警語及注意事項 ( 5.1.4 )]。

#### 腫瘤溶解症候群

建議病人主動聯繫其醫療保健提供者以通報任何TLS的徵兆與症狀[參閱警告與注意事項 ( 5.1.5 )]。

#### 傷口癒合不良風險

請告知病人GAVRETO可能影響傷口癒合。告知病人，建議在任何非急需手術前暫時中斷使用GAVRETO[參閱警語及注意事項 ( 5.1.6 )]。

#### 胚胎-胎兒毒性

請告知有生殖潛力的女性，本藥品對胎兒的潛在風險。請告知有生殖潛力的女性知會其醫療保健提供者已知或懷疑懷孕的情形[參閱警語及注意事項 ( 5.1.7 )]、特定族群注意事項 ( 6.1 )]。

請告知具有生殖潛力的女性於GAVRETO治療期間，以及最後一次劑量後2週內使用有效的非荷爾蒙避孕方法[參閱特殊族群注意事項 ( 6.3 )]。

請告知有具有生殖潛力的女性伴侶的男性於GAVRETO治療期間，以及最後一次劑量後1週內使用有效避孕措施[參閱特殊族群注意事項 ( 6.3 )]。

#### 哺乳婦女

請告知女性在GAVRETO治療期間，以及最後一次劑量後1週內不要以母乳餵養[參閱特殊族群注意事項 ( 6.2 )]。

#### 不孕

請向具有生殖潛力的男性和女性告知使用GAVRETO可能會損害生育能力[參閱特殊族群注意事項 ( 6.3 )]。

#### 交互作用

請告知病人和照護者，將其所有併用藥物告知其醫療保健提供者，其中包含處方與非處方用藥、維他命以及藥草產品[參閱交互作用 ( 7.1 )]。

#### 使用方式

建議病人空腹服用GAVRETO ( 服用GAVRETO前至少2小時和服用GAVRETO後至少1小時不進食 ) [參閱用法及用量 ( 3.1.1 )]。

## 15 其他

參考仿單版本：USPI 2023/08

台灣仿單版本：03

## 製造廠

製造廠(spray dried dispersion, SDD) : Hovione Farmaciencia S.A.

廠址：Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal

製造廠(Bulk Capsule) : Catalent CTS, LLC

廠址：10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA

分裝廠：AndersonBrecon Inc.

廠址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

113.05.31

包裝廠：健喬信元醫藥生技股份有  
限公司健喬廠

廠址：新竹縣湖口鄉中興村工業一路6號



藥商：臺灣基石藥業有限公司

地址：臺北市信義區松智路1號11樓