



安立適膠囊150毫克

ALECENSA 150mg capsules

衛部藥輸字第 027028 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-09-26

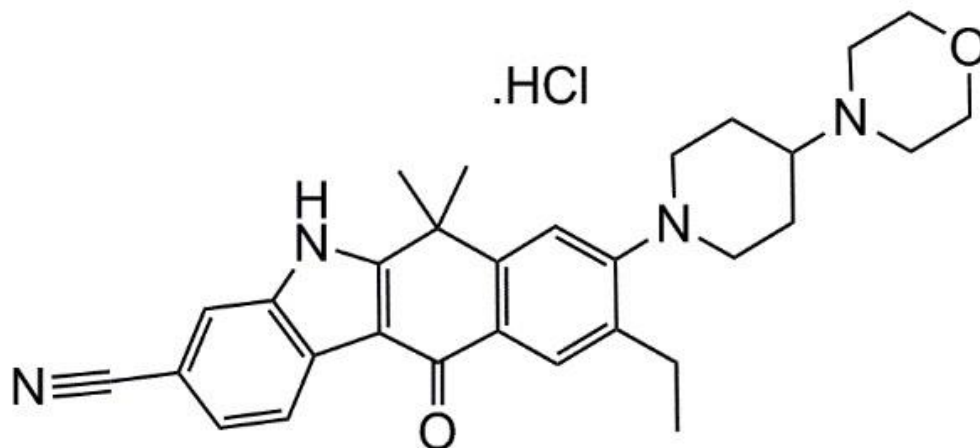
1 性狀

1.1 有效成分及含量

ALECENSA[®]含有alectinib 150毫克(相當於alectinib HCl 161.33毫克)

1.1.1 性狀說明

ALECENSA[®] (alectinib)是一種口服用的激酶抑制劑。Alectinib的分子式為C₃₀H₃₄N₄O₂•HCl。其分子量為482.62 g/mol (游離態)與519.08 g/mol (鹽酸鹽)。Alectinib的化學名為9-ethyl-6, 6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile hydrochloride。Alectinib的化學結構如下：



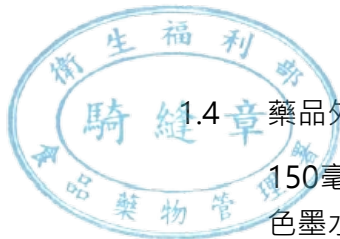
Alectinib HCl為白色至黃白色的粉末或粉塊，pKa為7.05 (鹼)。

1.2 賦形劑

乳糖水合物(lactose hydrate)、羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、十二烷基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)及羧甲基纖維素鈣(carmellose calcium)。膠囊殼含有羥丙甲纖維素(hypromellose)、卡拉膠(carrageenan)、氯化鉀(potassium chloride)、二氧化鈦(titanium dioxide)、玉米澱粉(cornstarch powder)及棕櫚蠟(carnauba wax)。膠囊上打印墨水含有紅色氧化鐵(E172)、黃色氧化鐵(E172)、FD&C藍色2號鋁麗基(E132)、棕櫚蠟、白蠟、以及單油酸甘油酯。

1.3 劑型

膠囊劑



1.4 藥品外觀

150毫克硬膠囊，白色，膠囊蓋上有以黑色墨水打印的「ALE」字樣，膠囊體上有以黑色墨水打印的「150 mg」字樣。

2 適應症

2.1 ALECENSA[®]適用於治療ALK陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。

2.2 ALECENSA[®]適用於ALK陽性非小細胞肺癌(NSCLC)病人切除腫瘤後(腫瘤≥4公分或淋巴結陽性)的輔助治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人篩選

應篩選腫瘤組織呈現ALK陽性、腫瘤可切除且適合使用ALECENSA[®]進行NSCLC輔助治療的病人[參見適應症(2.2)及臨床試驗資料(12)]。

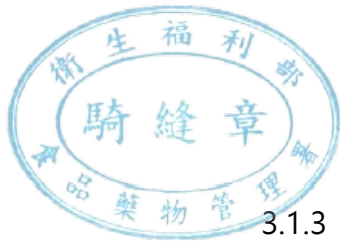
篩選ALK陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人時，必須使用準確且經驗證的ALK分析法。開始使用ALECENSA[®]治療之前，應確立非小細胞肺癌病人ALK陽性之狀態。ALK陽性的非小細胞肺癌病人的評估檢測，應由已證明對於該評估技術熟悉的實驗室進行[參見適應症(2.1)及臨床試驗資料(12)]。

3.1.2 劑量與用法

ALECENSA[®]的建議劑量資訊提供如表1。

表1. ALECENSA[®] 的建議劑量及持續治療期間

適應症	ALECENSA®的建議劑量	持續治療期間
治療ALK陽性的晚期非小細胞肺癌	600毫克每日口服兩次 隨食物服用 [參見藥物動力學特性(11)]	應持續服用 ALECENSA®，直到出現疾病惡化的現象或無法耐受的毒性反應為止。
ALK陽性非小細胞肺癌 切除腫瘤後的輔助治療		應持續服用 ALECENSA®進行輔助治療，直到疾病復發、出現無法接受的毒性反應或治療達2年為止。
• ALECENSA®應與食物併服，切勿打開膠囊或將膠囊內容物溶化使用。		



- 如果漏服一劑ALECENSA[®]，或是在服用一劑ALECENSA[®]後發生嘔吐反應，應於排定的時間服用下一劑。

3.1.3 肝功能不全之建議劑量

重度肝功能不全病人(Child-Pugh C)的ALECENSA[®]建議劑量為450毫克每日口服兩次[參見特殊族群注意事項(6)及藥物動力學特性 (11)]

3.1.4 依據不良反應調整劑量

ALECENSA[®]的劑量降低時程如表2所示。

表2. ALECENSA[®] 的劑量降低時程

劑量降低時程	劑量
起始劑量	600毫克每日口服兩次
第一次降低劑量	450毫克每日口服兩次
第二次降低劑量	300毫克每日口服兩次

如果病人無法耐受300毫克每日兩次的劑量，則應停止治療。

發生不良反應時的ALECENSA[®] 劑量調整建議如表3所示。

表3. 發生不良反應時的ALECENSA[®] 劑量調整方式

標準a	ALECENSA [®] 劑量調整方式
ALT或AST升高超過5倍正常值上限(ULN)且總膽紅素低於或等於2倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於3倍ULN，然後依表2的指示以降低的劑量重新開始治療。
ALT或AST升高超過3倍ULN且總膽紅素升高超過2倍ULN，未出現膽汁鬱滯或溶血的現象	永久停用ALECENSA [®] 。
總膽紅素升高超過3倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於1.5倍ULN，然後依表2的指示以降低的劑量重新開始治療。
任何等級與治療相關間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)	永久停用ALECENSA [®] 。
第3級腎功能不全	暫時停藥，直到血清肌酸酐恢復至低於或等於1.5倍ULN，然後依表2的指示以降低的劑量重新開始治療。



第4級腎功能不全	永久停用ALECENSA [®] 。
症狀性心搏徐緩	停用ALECENSA[®]，直到恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm (含)以上。 如果發現促發心搏徐緩的併用藥物，並予以停用或調整其劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm (含)以上之後，再以先前的劑量重新開始使用ALECENSA[®]。 如果未發現任何促發心搏徐緩的併用藥物，或促發心搏徐緩的併用藥物未停用或未調整劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm (含)以上之後，以降低的劑量(參見表2)重新開始使用ALECENSA[®]。
心搏徐緩 ^b (出現危及生命的影響，須緊急介入治療)	如果未發現任何促發的併用藥物，則應永久停用ALECENSA[®]。 如果發現促發心搏徐緩的併用藥物，並予以停用或調整其劑量，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到60 bpm (含)以上之後，以降低的劑量(參見表2)重新開始使用ALECENSA[®]，並視臨床需要經常進行監測。如果再度發生，則應永久停用ALECENSA[®]。
CPK升高超過5倍ULN	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於2.5倍ULN，然後以相同的劑量重新開始治療。
CPK升高超過10倍ULN，或二度發生CPK升高超過5倍ULN的現象	暫時停藥，直到恢復至基礎值或低於或等於2.5倍ULN，然後依表2的指示以降低的劑量重新開始治療。
溶血性貧血	如果懷疑溶血性貧血，則應停用ALECENSA[®]。 直到解決後，以降低的劑量重新開始使用ALECENSA[®]或永久停用。

^a ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；ULN=正常值上限；ILD=間質性肺病；CPK=血中肌酸磷酸激酶



^b 心跳速率低於每分鐘60下(bpm)

4 禁忌

無

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 肝毒性

在使用ALECENSA[®]治療的病人中，曾有發生嚴重肝毒性的報告，包括藥物誘發性肝損傷。

在整合安全性分析族群中[參見副作用/不良反應(8)]，接受ALECENSA[®]治療的病人有41%發生肝毒性，≥第3級之肝毒性的發生率為8%。在ALINA研究中，有61%使用ALECENSA[®]治療的病人發生肝毒性，≥第3級之肝毒性的發生率為4.7%。大部份(136位病人中有72%)的轉胺酶升高事件都是發生於最初3個月治療期間。在整合安全性分析族群中，有3.6%接受ALECENSA[®]治療的病人因發生肝毒性而停止治療，在ALINA研究中則有1.6%的病人因發生肝毒性而停止治療。

在整合安全性分析族群中，有不到1%使用ALECENSA[®]治療的病人同時發生ALT或AST升高超過或等於3倍ULN與總膽紅素升高超過或等於2倍ULN，但鹼性磷酸酶仍維持正常的現象。有3位出現第3-4級AST/ALT升高現象的病人發生藥物誘發性肝損傷(有2例經肝臟切片檢查證實)。

在最初3個月治療期間應每2週監測一次肝功能，包括ALT、AST與總膽紅素，之後每個月一次並按照臨床需要進行監測，對出現轉胺酶及膽紅素升高現象的病人，應更為頻繁地進行檢測。應以藥物不良反應的嚴重程度為基礎，依表3的指示暫時停用ALECENSA[®]，然後以降低的劑量重新開始治療，或是永久停用ALECENSA[®][參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)]。

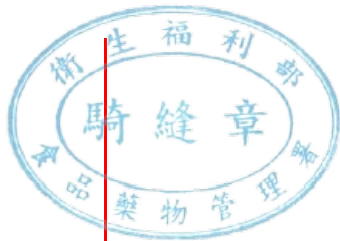
5.1.2 間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(PNEUMONITIS)

在使用ALECENSA[®]治療的病人中，曾有發生間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)的報告。

在整合安全性分析族群中[參見副作用/不良反應(8)]，有1.3%使用ALECENSA[®]治療的病人發生ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)，其中有0.4%的病人發生第3級ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)。

在整合安全性分析族群中，有5位病人(0.9%)因發生ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)而停用ALECENSA[®]。開始發生第3級(含)以上之ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)的中位時間為2.1個月(範圍：0.6個月至3.6個月)。

ALECENSA[®]於日本執行之臨床試驗中之使用劑量、及在日本最終核准之治療劑量，均為每日口服兩次300毫克，在196名於早期臨床試驗中曾接受ALECENSA[®]治療之日本受試者中，有11名(5.6%)日本受試者曾報告發生ILD。根據於日本執行之第三期臨床試驗J-ALEX 研究報告，103 位口服ALECENSA[®]300 毫克每日兩次的受試者中有8名 (7.8%) 發生ILD，104位



口服Crizotinib 250毫克每日兩次的受試者中有8名 (7.7%) 發生ILD。根據在日本執行的上市後藥品監視調查(ALC 1401)，使用ALECENSA[®]之1221名病人中分別有38名(3.11%)及6名(0.49%)病人曾發生間質性肺病(ILD)及非感染性肺炎(pneumonitis)。根據第三期臨床試驗ALEX研究報告，69位口服ALECENSA[®] 600毫克每日兩次的亞洲受試者(排除日本)中，有2名(2.9%)發生ILD；69位口服Crizotinib 250毫克每日兩次的亞洲受試者(排除日本)中，有5名(7.2%)發生ILD。

如果病人出現象徵發生ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)的呼吸症狀(如呼吸困難、咳嗽及發燒)惡化的現象，應立即進行ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)評估。

對診斷出發生ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)的病人，應立即停止ALECENSA[®] 的治療，如果未發現任何其他可能的引發ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)的導因，則應永久停用ALECENSA[®] [參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)及不良反應(8)]。

5.1.3 腎功能不全

在使用ALECENSA[®]治療的病人中，曾有發生腎功能損害的報告，包括因而致死的病例。

在整合安全性分析族群中[參見副作用/不良反應(8)]，有12%使用ALECENSA[®]治療的病人發生腎功能損害，其中有1.7%的病人發生≥第3級的事件，並有0.4%為致死事件。開始發生≥第3級之腎功能損害的中位時間為3.7個月(範圍：0.5至31.8個月)。有2.4%的病人因發生腎功能損害而須調整劑量。

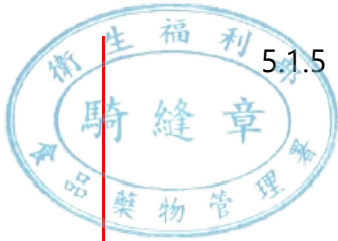
發生第4級腎毒性病人應永久停用ALECENSA[®]。發生第3級腎毒性病人應暫時停藥，直到血清肌酸酐恢復至小於或等於ULN的1.5倍，再以降低的劑量重新開始治療。[參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)]。

5.1.4 心搏徐緩

使用ALECENSA[®]治療時可能會發生症狀性心搏徐緩。

在整合安全性分析族群中[參見副作用/不良反應(8)]，有11%使用ALECENSA[®]治療的病人發生心搏徐緩。在521位使用ALECENSA[®]治療並有連續ECGs資料的病人中，有20%的心跳速率低於每分鐘50下(bpm)。應定期監測心跳速率及血壓。對發生無症狀性心搏徐緩的病人，並不須調整劑量。如果出現不具生命威脅性的症狀性心搏徐緩現象，應停用

ALECENSA[®]，直到恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到≥60 bpm，並應針對已知會導致心搏徐緩的併用藥物及抗高血壓藥物進行評估。如果心搏徐緩可歸因於某種併用藥物，則於恢復至無症狀性心搏徐緩或心跳速率達到≥60 bpm之後，以降低的劑量(參見表2)重新開始使用ALECENSA[®]，並視臨床需要經常進行監測。如果再度發生，則應永久停用ALECENSA[®]。如果出現危及生命的心搏徐緩現象，且未發現任何促發的併用藥物，則應永久停用ALECENSA[®] [參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)]。



5.1.5 嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶(CPK)升高

在使用ALECENSA[®]治療的病人中，曾有發生嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶(CPK)升高的報告。

在整合安全性分析族群中[參見副作用/不良反應(8)]，有31%使用ALECENSA[®]治療的病人發生肌痛(包括肌肉與肌肉骨骼相關反應)，其中有0.8%的病人發生≥第3級的事件。有2.1%的病人因發生肌痛事件而須調整劑量。

在整合安全性分析族群的491位有CPK實驗室檢驗資料的病人中，有56%使用ALECENSA[®]治療的病人出現CPK升高的現象，其中有6%為≥第3級的事件。出現≥第3級之CPK升高現象的中位時間為15天(四分位數範圍為15-337天)。有5%的病人因出現CPK升高現象而須調整劑量。

在ALINA研究中，128位有CPK實驗室檢驗資料的病人有77%出現CPK升高的現象，其中有6%為≥第3級的升高現象。

應囑咐病人，如果出現任何不明原因的肌肉疼痛、觸痛或虛弱的現象，應立即通報。在第一個月治療期間應每2週評估一次CPK濃度，對通報出現症狀的病人，應視臨床需要進行評估。應依據CPK升高的嚴重程度，先停用

ALECENSA[®]，然後再重新開始治療或降低劑量[參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)]。

5.1.6 溶血性貧血

在使用ALECENSA[®]治療的病人中，曾有發生溶血性貧血的報告。

溶血性貧血最初是見於ALECENSA[®]上市後的報告，包括直接抗球蛋白試驗(DAT)結果呈陰性的病例。後續在ALINA研究中也收集了藉以確認溶血性貧血的評估結果，並在3.1%接受ALECENSA[®]治療的病人中觀察到溶血性貧血的現象。如果懷疑溶血性貧血，則應停用ALECENSA[®]並開始適當的實驗室檢測。如果確認為溶血性貧血，則應考慮直到解決後以降低的劑量重新開始使用或永久停用ALECENSA[®][參見依據不良反應調整劑量(3.1.4)]。

5.1.7 胚胎-胎兒毒性

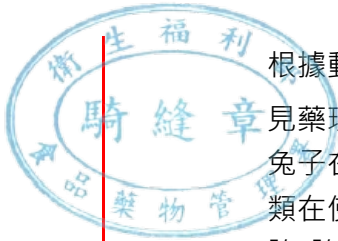
根據動物研究的發現及其作用機制，對孕婦投予ALECENSA[®]可能會造成胎兒傷害。對懷孕的大鼠和兔子在器官發生期間口服投予母體毒性劑量(暴露量約為人類在alectinib 600毫克每日兩次之劑量下所達到之暴露量的2.7倍)的alectinib會引發胚胎-胎兒毒性與流產。應告知懷孕婦女以及有生殖能力的女性胎兒可能面臨的危害。

應告知具生育能力的女性病人，在使用ALECENSA[®]治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕5週[參見特殊族群注意事項(6.1與6.3)及藥理特性(10.1)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要



根據動物研究的發現及其作用機制，對孕婦投予ALECENSA[®]可能會造成胎兒傷害[參見藥理特性(10.1)]。目前並無任何對孕婦使用ALECENSA[®]的資料。對懷孕的大鼠和兔子在器官發生期間以經口灌食方式給與造成母體毒性劑量的alectinib(暴露量約為人類在使用alectinib 600毫克每日兩次治療時所達到之暴露量的2.7倍)，會引發動物胚胎-胎兒毒性與流產[參見試驗資料]。應告知懷孕的婦女，其

胎兒可能面臨的風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2%至4%與15%至20%。

試驗資料

動物試驗的資料

在一項初步的兔子胚胎-胎兒研究中，於器官發生期間，經口灌食27毫克/公斤/日[約為人類在使用alectinib 600毫克每日兩次治療時所達到之濃度曲線下面積(AUC_{0-24h,ss})的2.9倍]造成母體毒性劑量的alectinib，曾導致6隻懷孕兔子中的3隻發生流產或胚胎-胎兒完全死亡。這組兔子中的其餘3隻懷孕兔子保有一些活胎，但胎兒與胎盤的重量減輕，並造成食道後鎖骨下動脈減少的現象。在一項初步的大鼠胚胎-胎兒研究中，於器官發生期間，投予27毫克/公斤/日(約為人類在使用alectinib 600毫克每日兩次治療時所達到之估計AUC_{0-24h,ss}的4.5倍)的alectinib，導致所有懷孕大鼠所懷的仔鼠全部喪失。高於或等於9毫克/公斤/日(約為人類在使用alectinib 600毫克每日兩次治療時所達到之估計AUC_{0-24h,ss}的2.7倍)的劑量會引發母體毒性與發育毒性，包括胎兒體重減輕、輸尿管擴張、形成胸腺索、心室小且心室壁薄、以及薦椎與尾椎數量減少。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無任何關於alectinib或其代謝物是否會出現於人類乳汁中，alectinib對餵哺母乳之兒童的影響，或其對乳汁生成作用的影響等方面的資料。由於餵哺母乳的兒童可能會因接觸alectinib而發生嚴重的不良反應，因此應囑咐授乳婦女在使用

ALECENSA[®]治療期間及使用最後一劑後的1週內不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

對孕婦投予ALECENSA[®]可能會造成胎兒傷害。[參見特殊族群注意事項(6)].

驗孕

使用ALECENSA治療之前，須驗證具有生殖能力之女性的懷孕狀況。[參見特殊族群注意事項(6)].

避孕

女性

應囑咐具生育能力的女性病人，在使用ALECENSA[®]治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕5週[參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

男性

根據基因毒性研究的發現，應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在使用ALECENSA[®]治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕3個月[參見臨床前安全性資料(10.3)]。

6.4 小兒



ALECENSA[®]用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

動物試驗的資料

目前尚未針對alectinib進行過幼年動物研究。在一般毒理學研究中，對大鼠投予alectinib劑量暴露量高於或約相當於人類在使用alectinib 600毫克每日兩次治療時所達到之暴露量的4.5倍，會引發牙齒及骨骼生長方面的變化。牙齒方面的發現包括變色與牙齒大小改變，以及造釉細胞與造牙本質細胞層發生組織病理學排列錯誤。在股骨與胸骨也發現骨小樑減少及破骨細胞活性升高的現象。

6.5 老年人

在參與NP28761、NP28673、ALEX和ALINA研究的533位病人中，有19%為65歲(含)以上(3.2%為75歲(含)以上)。以年齡為基礎時，在有效性方面並未觀察到任何整體性的差異。探索性分析顯示，和65歲以下的病人相比較，在65歲(含)以上的病人中，嚴重不良事件的發生率較高(38% vs 25%)，也較常因發生不良事件而停止治療(18% vs 6%)和調整劑量(48% vs 35%)。

6.6 肝功能不全

對輕度 (Child-Pugh A) 或中度 (Child-Pugh B) 肝功能不全的病人，並不建議調整劑量。在患有重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh C) 中，alectinib的暴露量會增加。重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 的ALECENSA[®]建議劑量為450毫克每日口服兩次[參見肝功能不全之建議劑量(3.1.3)和藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

對輕或中度腎功能不全的病人，並不建議調整劑量。目前尚未研究過ALECENSA[®]用於重度腎功能不全(肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘)或末期腎病人者的安全性[參見藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

其他藥物對Alectinib的影響

在臨床研究中，將ALECENSA[®]與強效的CYP3A抑制劑(posaconazole)、強效的CYP3A誘導劑(rifampin)或減少胃酸分泌藥物(esomeprazole)合併投予之後，在alectinib加M4的綜合暴露量方面並未發現任何具臨床意義的影響。

Alectinib對其他藥物的影響

與ALECENSA[®] 合併投予之後，預期對midazolam (敏感的CYP3A受質)或repaglinide (敏感的CYP2C8受質)的暴露量並不會造成任何具臨床意義的影響。

體外研究顯示，alectinib與M4並不會抑制CYP1A2、2B6、2C9、2C19或2D6的作用。

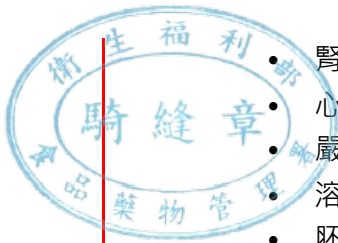
體外研究顯示，alectinib與M4會抑制P-gp與BCRP的作用。Alectinib並不會抑制OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3或OCT2運輸蛋白的體外活性。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有更為詳盡的說明：

- 肝毒性[參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)[參見警語及注意事項(5.1.2)]



- 腎功能不全[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 心搏徐緩[參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 嚴重肌痛與肌酸磷酸激酶(CPK) 升高 [參見警語及注意事項(5.1.5)]
- 溶血性貧血[參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 胚胎-胎兒毒性[參見警語及注意事項(5.1.7)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際上所觀察到的發生率。

在警語及注意事項中所述及的整合安全性分析族群係反映NP28761、NP28673、ALEX和ALINA試驗中的533位病人以每日兩次口服600毫克的方式單獨使用

ALECENSA[®]治療的結果[參見臨床試驗資料(12)]。在這533位接受ALECENSA[®]治療的病人中，有75%的病人持續治療6個月(含)以上，並有64%的病人持續治療1年以上。在此整合安全性分析族群中，最常見($\geq 20\%$)的不良反應為肝毒性(41%)、便秘(39%)、疲倦(36%)、肌痛(31%)、水腫(29%)、皮疹(23%)和咳嗽(21%)。最常見($\geq 2\%$)的第3或4級實驗室檢驗異常為CPK升高(6%)、血紅素降低(4.4%)、ALT升高(4.2%)、膽紅素升高(4.0%)和AST升高(3.4%)。

切除ALK陽性NSCLC腫瘤後的輔助治療

ALINA試驗曾評估ALECENSA[®]的安全性，這是一項針對切除ALK陽性NSCLC腫瘤之病人的輔助治療所進行的多中心、開放性、隨機分組試驗[參見臨床試驗資料(12)]。在進行DFS分析時，ALECENSA[®]的中位暴露時間為23.9個月，含鉑化學療法則為2.1個月。

有13%使用ALECENSA[®]治療的病人發生嚴重不良反應；最常見的嚴重不良反應($\geq 1\%$)為肺炎(3.9%)、闌尾炎(3.1%)以及急性心肌梗塞(1.6%)。有5%的病人發生導致停止ALECENSA[®]治療的不良反應；最常導致停止治療的不良反應($\geq 1\%$)為肺炎以及肝毒性。

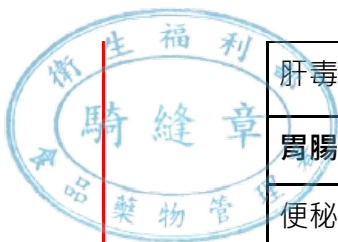
有27%的病人因發生不良反應而中斷投予ALECENSA[®]。導致 $\geq 2\%$ 之病人須中斷給藥的不良反應包括肝毒性、血中CPK升高、COVID-19、肌痛、腹痛和肺炎。

有26%的病人因發生不良反應而降低ALECENSA[®]的劑量。導致 $\geq 2\%$ 之病人須降低劑量的不良反應包括肝毒性、血中CPK升高、皮疹、心搏徐緩和肌痛。

表4和表5摘列了ALINA試驗中常見的不良反應和實驗室檢驗異常。

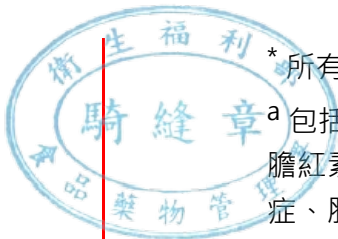
表4：在ALINA試驗中，使用ALECENSA[®]治療之病人中的藥物不良反應(發生率 $\geq 10\%$)

不良反應	ALECENSA [®] N=128		化學治療 N=120	
	所有等級(%)	第3-4級(%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
肝膽系統疾患				



肝毒性a	61	4.7*	13	0
胃腸道疾患				
便秘	42	0.8*	25	0.8*
腹痛b	13	0	10	1.7*
腹瀉c	13	0.8*	9	1.7*
肌肉骨骼				
肌痛d	34	0.8*	1.7	0
感染與侵染				
COVID-19	29	0	0.8	0
全身性疾患與投藥部位症狀				
疲倦e	25	0.8*	28	4.2*
水腫f	16	0	1.7	0
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹g	23	1.6*	10	0
呼吸系統疾患				
咳嗽h	20	0.8*	3.3	0
呼吸困難i	13	0.8*	2.5	0
腎臟				
腎功能損害j	16	0.8*	9	0
神經系統疾患				
味覺障礙k	13	0	3.3	0
頭痛	11	0	7	0
檢查發現				
體重增加	13	0.8*	0.8	0
心臟疾患				
心搏徐緩l	12	0	0	0

依據NCI CTCAE v5.0



* 所有事件皆為第3級反應。

^a 包括丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、膽酸升高、結合型膽紅素升高、血中膽紅素升高、非結合型血中膽紅素升高、 γ 麩胺酸轉移酶升高、肝毒性、高膽紅素血症、肝功能檢驗值升高、黃疸和轉胺酶升高。

^b 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、上腹不適和胃腸疼痛。

^c 包括結腸炎和腹瀉。

^d 包括肌肉疲倦、肌肉無力、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼僵硬和肌痛。

^e 包括虛弱和疲倦。

^f 包括水腫、臉部水腫、局部水腫、周邊水腫、臉部腫脹和周邊腫脹。

^g 包括痤瘡樣皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥疹、濕疹、皮疹、紅斑性皮疹、斑丘疹、一般性皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹和乾皮症。

^h 包括咳嗽和帶痰咳嗽。

ⁱ 包括呼吸困難和運動性呼吸困難。

^j 包括氮血症、血中肌酸酐升高、腎臟肌酸酐廓清率降低、腎絲球體過濾率降低、高肌酸酐血症、腎功能損害和腎衰竭。

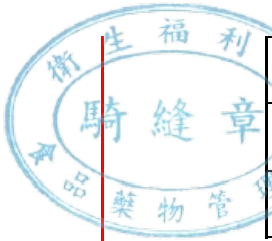
^k 包括味覺障礙和味覺異常。

^l 包括心搏徐緩和竇性心搏徐緩。

在ALINA試驗中，曾在使用ALECENSA[®]治療的病人中觀察到的具有臨床意義的不良反應(<10%)：噁心(8%)、嘔吐(7%)、視覺異常(4.7%；包括視覺模糊、視力降低和閃光幻視)、口炎(4.7%；包括口炎和口腔潰瘍)、光敏感反應(3.9%)和肺炎(2.3%)。

表5：在ALINA試驗中，有 $\geq 20\%$ 使用ALECENSA[®]治療之病人實驗室檢驗值較基礎期惡化的現象

參數	ALECENSA [®] N=128		化學治療 N=120	
	所有等級(%)	第3-4級(%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
化學				
CPK升高	77	8	8	1.7*
AST升高	75	0.8*	25	0
膽紅素升高	68	2.3*	4.2	0
鹼性磷酸酶升高	64	0	14	0
ALT升高	57	2.3*	28	0
肌酸酐升高	41	0	23	0



尿酸升高	30	0	19	0
血液學				
血紅素降低	69	0	67	0.8*

依據NCI CTCAE v5.0

*所有事件皆為第3級反應

未曾接受治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人

在ALEX研究中，曾針對152位ALK陽性非小細胞肺癌(NSCLC)病人評估ALECENSA®的安全性，ALECENSA®的中位暴露時間為17.9個月。ALEX研究族群(303人)特性為：中位年齡為56歲、年齡低於65歲(77%)、女性(56%)、白種人(50%)、亞洲人(46%)、組織學檢查結果為腺癌(92%)、從未抽菸者(63%)及ECOG活動能力狀態(PS)評分為0或1 (93%)。

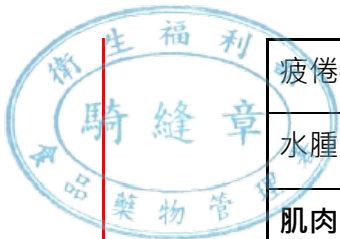
使用ALECENSA®治療的病人有28%發生嚴重不良反應；在使用ALECENSA®治療的病人中，2%或更多病人通報的嚴重不良反應為感染性肺炎(4.6%)與腎功能不全(3.9%)。在ALECENSA®組有41%的病人通報發生大於或等於第3級的不良反應。使用ALECENSA®治療的病人中有3.3%發生致命性不良反應(腎功能不全2例，猝死、心搏停止和感染性肺炎各1例)。

曾有11%使用ALECENSA®治療的病人因發生不良反應而永久停用ALECENSA®。導致1%或更多病人停用ALECENSA®的不良反應為腎功能不全 (2.0%)，高膽紅素血症 (1.3%)，ALT升高 (1.3%) 和AST升高 (1.3%)。有20%的病人因發生不良反應而中斷投予ALECENSA®。導致>2%之病人須中斷給藥的不良反應包括ALT升高、肺炎。有17%的病人因發生不良反應而須降低ALECENSA®的劑量。導致>2%之病人須降低劑量的不良反應包括高膽紅素血症、AST升高和ALT升高。

表6和表7 摘列了ALEX研究中的常見不良反應及實驗室檢驗異常。

表6. 在ALEX研究中，使用ALECENSA®治療病人發生的不良反應 (NCI CTCAE所有等級且發生率>10%或NCI CTCAE 第3-4級且發生率≥2%)

不良反應	ALECENSA N=152		Crizotinib N=151	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道				
便秘	34	0	33	0
噁心	14	0.7	48	3.3
腹瀉	12	0	45	2.0
一般				



疲倦a	26	1.3	23	0.7
水腫b	22	0.7	34	0.7
肌肉骨骼				
肌痛c	23	0	4.0	0
皮膚				
皮疹d	15	0.7	13	0
心臟				
心搏徐緩e	11	0	15	0
腎臟				
腎功能不全f	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (國家癌症研究院不良事件常用術語標準); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities (國際醫學用語辭典); SOC=System Organ Class (系統器官分類).

a 包括疲勞與無力。

b 包括周邊水腫、水腫、眼瞼水腫、局部水腫、以及臉部水腫。

c 包括肌痛及肌肉骨骼疼痛。

d 包括皮疹、斑丘疹、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、斑疹、丘疹、剝落性皮疹及搔癢性皮疹。

e 包括心搏徐緩和竇性心搏徐緩的通報病例，但並非依據連續心電圖評估。

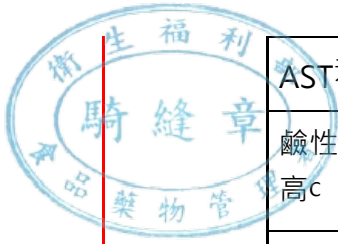
f 包括血中肌酸酐升高，腎臟肌酸酐清除率降低，腎小球過濾率降低及急性腎臟損害。

*包括2個第5級事件

觀察使用ALECENSA[®]治療的病人發現以下臨床上顯著的藥物不良反應:體重增加(9.9%)，嘔吐(7%)，光敏感反應(5.3%)，視覺障礙(4.6%；包含視力模糊、視力障礙、玻璃體飛蚊症、視力下降和複視)，口腔炎(3.3%)，味覺障礙(3.3%；包含味覺減退)，間質性肺病(1.3%)和藥物引起的肝損害(1.3%)。

表7. 在ALEX研究中，接受ALECENSA治療的病人發生率>10%的實驗室檢驗異常

參數	ALECENSA N= 152		Crizotinib N=151	
	所有等級 (%)	第3-4 級(%)	所有等級 (%)	第3-4 級(%)
化學				
高膽紅素血症a	54	5	4.7	0



AST升高 ^b	50	6	56	11
鹼性磷酸酶升高 ^c	50	0	44	0
ALT升高 ^c	40	6	62	16
肌酸酐升高 ^{c,d}	38	4.1	23	0.7
CPK升高 ^e	37	2.8	52	1.4
低血鈣 ^a	29	0	61	1.4
高血糖 ^f	22	2.2	19	2.3
低血鈉 ^g	18	6	20	4.1
低血鉀 ^c	17	2	12	0.7
低白蛋白血症 ^h	14	0	57	3.4
高血鉀 ^c	12	1.4	16	1.4
低磷酸鹽血症 ⁱ	9	1.4	25	2.7
麩胺轉酸酶升高 ^j	7	0.7	39	4.1
血液學				
貧血 ^c	62	7	36	0.7
淋巴球減少症 ^a	14	1.4	34	4.1
嗜中性白血球低下 ^c	14	0	36	7

註: 依據國家癌症研究院不良事件常用術語標準 4.03版.

排除無基礎期後實驗室評估資料的病人

^a alectinib n=147 (其中1名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=148

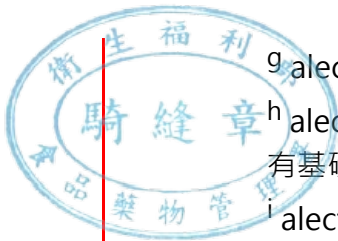
^b alectinib n=147 (其中2名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=148

^c alectinib n=147, crizotinib n=148

^d 僅包含血清肌酸酐升高超過ULN的病人

^e alectinib n=143 (其中14名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=143 (其中13名病人沒有基礎期資料).

^f alectinib n=134 (其中18名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=131 (其中8名病人沒有基礎期資料).



^g alectinib n=147, crizotinib n=148 (其中1名病人沒有基礎期資料)。

^h alectinib n=146 (其中1名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=148 (其中1名病人沒有基礎期資料)。

ⁱ alectinib n=145 (其中2名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=148 (其中4名病人沒有基礎期資料)。

^j alectinib n=143 (其中4名病人沒有基礎期資料), crizotinib n=148 (其中5名病人沒有基礎期資料)。

曾接受Crizotinib治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人

有兩項臨床試驗(NP28761及NP28673研究)曾針對253位使用ALECENSA[®] 600毫克每日口服兩次治療的ALK陽性非小細胞肺癌(NSCLC)病人評估ALECENSA[®] 的安全性。ALECENSA[®] 的中位持續暴露時間為11個月。有169位病人(67%)使用

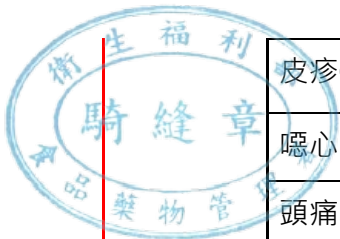
ALECENSA[®] 治療超過6個月，並有123位病人(49%)治療超過1年。族群特性為：中位年齡為53歲、年齡低於65歲(86%)、女性(55%)、白種人(74%)、亞洲人(18%)、組織學檢查結果為NSCLC腺癌(96%)、從未抽菸或已戒菸者(98%)、ECOG活動能力狀態(PS)評分為0或1 (91%)、以及先前曾接受化學療法治療(78%)。

有22%的病人發生嚴重不良反應；最常通報的嚴重不良反應為肺栓塞(1.2%)、呼吸困難(1.2%)、以及高膽紅素血症(1.2%)。有2.8%的病人發生致命性不良反應，包括出血(0.8%)、腸穿孔(0.4%)、呼吸困難(0.4%)、肺栓塞(0.4%)、以及心內膜炎(0.4%)。有6%的病人因發生不良反應而永久停用ALECENSA[®]。最常導致永久停止治療的不良反應為高膽紅素血症(1.6%)、ALT升高(1.6%)、以及AST升高(1.2%)。整體而言，使用建議劑量開始治療的病人有33%必須降低劑量至少一次或中斷治療。首次降低劑量的中位時間為56天。最常導致劑量降低或給藥中斷的不良反應為膽紅素升高(6.3%)、CPK升高(4.3%)、ALT升高(4.0%)、AST(2.8%)升高及嘔吐(3.2%)。

表8及表9 摘列了NP28761及NP28673研究中的常見不良反應及實驗室檢驗異常。

表8. 在NP28761及NP28673研究中，發生率≥10% (所有等級)或≥2% (第3-4級)的不良反應

不良反應	ALECENSA [®] N=253	
	所有等級(%)	第3-4級(%) [*]
疲倦 ^a	41	1.2
便秘	34	0
水腫 ^b	30	0.8
肌痛 ^c	29	1.2
咳嗽	19	0



皮疹 ^d	18	0.4
噁心	18	0
頭痛	17	0.8
腹瀉	16	1.2
呼吸困難	16	3.6 ^e
背痛	12	0
嘔吐	12	0.4
體重增加	11	0.4
視覺障礙 ^f	10	0

* 依據不良事件常用術語標準(CTCAE)第4.0版

^a 包括疲勞與無力。

^b 包括周邊水腫、水腫、全身性水腫、眼瞼水腫、以及眼眶水腫。

^c 包括肌痛及肌肉骨骼疼痛。

^d 包括皮疹、斑丘疹、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、丘疹、癢疹、以及斑疹。

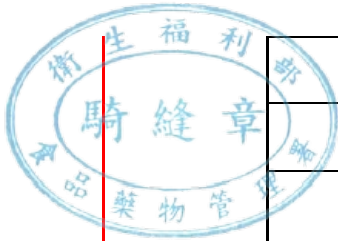
^e 包括1個發生第5級事件的病例

^f 包括視覺模糊、玻璃體漂浮物(飛蚊症)、視覺損害、視力降低、視力疲勞、以及複視。

在NP28761及NP28673研究中，使用ALECENSA[®]治療的病人有9.9%發生光敏感反應。病人都被告知要避免曝曬陽光，並使用廣譜性防曬乳液。第2級光敏感反應的發生率為0.4%；其餘事件在嚴重性程度上都屬於第1級反應。

表9. 在NP28761及NP28673研究中，治療時發生率>20%的實驗室檢驗惡化

參數	Alectinib N=250	
	所有等級(%)	第3-4級(%) [*]
化學		
AST升高	51	3.6
鹼性磷酸酶升高	47	1.2
CPK升高 ^a	43	4.6
高膽紅素血症	39	2.4
高血糖 ^b	36	2.0
ALT升高	34	4.8



低血鈣	32	0.4
低血鉀	29	4.0
肌酸酐升高 ^c	28	0
低血鈉	21	2.8
低磷酸鹽血症	20	2.0
血液學		
貧血	56	2.0
淋巴球低下 ^d	22	4.6

* 依據不良事件常用術語標準(CTCAE)第4.0版

^a 在CPK的評估中，n=218 (其中有91位病人缺少基礎值資料)。

^b 在空腹血糖的評估中，n=152 (其中有5位病人缺少基礎值資料)。

^c 僅包含血清肌酸酐升高超過ULN定義的病人。

^d 在淋巴球的評估中，n=217 (其中有5位病人缺少基礎值資料)。

8.3 上市後經驗

在核准後使用ALECENSA[®]期間，已有發現以下不良反應。由於這些反應為不確定數量的自願報告，因此無法估算頻率或建立藥物暴露的因果關聯。

血液及淋巴系統障礙: 溶血性貧血

9 過量

目前並無任何用藥過量的經驗。ALECENSA[®]使用過量並無任何特定的解毒劑。Alectinib及其主要活性代謝物M4和血漿蛋白的結合率>99%；因此，在用藥過量時的處置方面，血液透析可能無效。

10 藥理特性

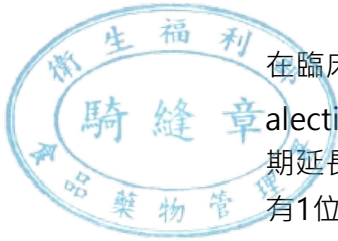
10.1 作用機轉

Alectinib是一種針對ALK與RET為標的產生作用的酪胺酸激酶抑制劑。非臨床研究顯示，alectinib可抑制ALK磷酸化作用及ALK媒介活化下游傳訊蛋白STAT3與AKT的作用，並可在帶有ALK融合，擴增或活化性突變的多種細胞系中降低腫瘤細胞的存活能力。Alectinib的主要活性代謝物-M4，已證實具有類似的體外效力與活性。

Alectinib與M4在體外和體內都顯示可對多種突變形式的ALK酵素產生對抗活性，包括某些在使用crizotinib治療出現惡化現象之病人的NSCLC腫瘤中所發現的突變。在植入帶有ALK融合表現之腫瘤的小鼠模型研究，及包括顱內植入ALK促發性腫瘤細胞株的小鼠模型研究，投予alectinib可產生抗腫瘤活性及延長存活時間。

10.2 藥效藥理特性

心臟電氣生理學



在臨床研究中曾針對221位接受ALECENSA[®] 600毫克每日兩次治療的病人評估alectinib是否會延長QT間期。ALECENSA[®] 並不會使QTc (依據心跳速率修正的QT)間期延長至任何具臨床關聯性的程度。有1位病人的最大治療後QTcF值超過500毫秒，並有1位病人的最大QTcF相較於基礎值的變化超過60毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對alectinib進行過致癌性研究。

Alectinib在體外細菌回復突變(Ames)分析中並未呈現致突變性，但在大鼠骨髓微核試驗中則呈陽性反應，且微核的數量有增加的現象。引發微核的機制為染色體分離異常(染色體數目異常)，而非對染色體產生誘裂作用。

目前尚未進行過評估alectinib對生育力之影響的動物研究。在以大鼠及猴子所進行的一般毒理學研究中，並未發現任何雄性與雌性生殖器官方面的不良影響。

11 藥物動力學特性

曾針對ALK陽性NSCLC病人與健康受試者評估alectinib及其主要活性代謝物M4的藥物動力學。

在ALK陽性NSCLC病人中，alectinib之穩定狀態最高濃度($C_{max,ss}$)的幾何平均數(變異係數%)為665 ng/mL (44%)，M4則為246 ng/mL (45%)，尖峰濃度與低谷濃度的比值為1.2。Alectinib之穩定狀態0至12小時曲線下面積($AUC_{0-12h,ss}$)的幾何平均數為7,430 ng*h/mL (46%)，M4則為2,810 ng*h/mL (46%)。在進食狀態下投藥時，在460至900毫克(亦即核准建議劑量的0.75至1.5倍)的劑量範圍內，alectinib的暴露量具有劑量比例性。Alectinib與M4可於第7天達到穩定狀態濃度。Alectinib與M4的幾何平均蓄積率皆為6倍左右。

吸收

對ALK陽性NSCLC病人每日兩次於進食狀態下投予ALECENSA[®] 600毫克之後，alectinib會於4小時後達到最高濃度。

在進食狀態下投藥時，alectinib的絕對生體可用率為37% (90% CI：34%，40%)。

口服單劑600毫克劑量的ALECENSA[®] 之後，高脂、高熱量餐食會使alectinib加M4的綜合暴露量(AUC_{0-inf})升高3.1倍(90% CI：2.7，3.6)。

分佈

Alectinib的擬似分佈體積為4,016升，M4則為10,093升。

不論藥物濃度為何，Alectinib與M4和人類血漿蛋白結合的比率都高於99%。

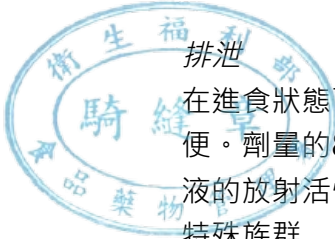
Alectinib在ALK陽性NSCLC病人之腦脊髓液中的濃度和血漿中的估計alectinib游離濃度相近。體外研究顯示，alectinib並不是P-糖蛋白(P-gp)的受質，但M4則是P-gp的受質。Alectinib與M4都不是乳癌抗藥蛋白(BCRP)、有機陰離子運輸多勝肽(OATP) 1B1或OATP1B3的受質。

排除

Alectinib的清除率 (CL/F)為81.9升/小時，M4則為217升/小時。在ALK陽性NSCLC病人中，alectinib排除半衰期的幾何平均數為33小時，M4則為31小時。

代謝

Alectinib係透過CYP3A4的作用代謝成其主要活性代謝物M4。穩定狀態下代謝物/母藥暴露量比率的幾何平均數為0.4。M4後續會再透過CYP3A4的作用進行代謝。Alectinib與M4是血漿中的主要循環成分，佔總放射活性的76%。



排泄

在進食狀態下口服投予單劑經放射標記的alectinib之後，有98%的放射活性化合物會排入糞便。劑量的84%以原形alectinib的形式排入糞便，劑量的6%是以M4的形式排入糞便。排入尿液的放射活性低於所投予之alectinib放射標記劑量的0.5%。

特殊族群

年齡（21至83歲）、體重（38至128公斤）、輕度肝功能不全（總膽紅素低於或等於ULN且AST大於ULN或總膽紅素為1至1.5倍ULN且AST為任何值）、輕至中度腎功能不全（肌酸酐廓清率30至89毫升/分鐘）、種族（白人、亞洲人及其他種族）及性別對alectinib與M4的全身暴露量都不會造成任何具臨床意義的影響。目前尚未針對重度腎功能不全（肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘）或患有末期腎病的病人進行過alectinib的藥物動力學研究。

肝功能不全

口服單劑300 毫克劑量的ALECENSA[®]後，與肝功能正常的受試者相比，alectinib和M4的綜合暴露量(AUC_{inf})對中度肝功能不全（Child-Pugh B）病人的幾何平均數[90%CI]為1.36 [0.947,1.96]，對重度肝功能不全（Child-Pugh C）的病人的幾何平均數[90%CI]為1.76 [0.984,3.15]。Alectinib和M4的綜合最高濃度C_{max}在三組之間是相當的。對於輕度或中度肝功能不全的病人，並不建議調整劑量。重度肝功能不全病人的ALECENSA[®]建議劑量為450毫克每日口服兩次[參見劑量與用法（3.1.2）和特殊族群注意事項(6.6)]。

12 臨床試驗資料

切除ALK陽性NSCLC腫瘤後的輔助治療

ALECENSA[®]用於ALK陽性NSCLC病人腫瘤完全切除後之輔助治療的療效已在全球隨機分組開放性臨床試驗(ALINA：NCT03456076)中獲得證實。符合條件的病人必須患有第IB期(腫瘤≥4公分) – 第IIIA期可切除的ALK陽性NSCLC (根據國際抗癌聯盟/美國癌症聯合委員會(UICC/AJCC)分期系統第7版)，且經當地進行的FDA核准ALK檢驗或集中進行的VENTANA ALK (D5F3) CDx分析確定為ALK基因重組。

隨機分組時並依種族(亞洲人vs.其他種族)和疾病分期(IB vs. II vs. IIIA)進行分層。病人於腫瘤切除後進行隨機分組(1:1)，分別接受每日兩次口服ALECENSA[®] 600毫克或含鉑化學療法的治療。ALECENSA[®]的治療會持續進行共2年，或直到疾病復發或出現無法接受的毒性反應為止。含鉑化學療法則為採用下列其中一種療法，連續靜脈給藥4個週期，每個週期為21天：

- 於第1天投予cisplatin 75毫克/平方公尺，並於第1天和第8天投予vinorelbine 25毫克/平方公尺
- 於第1天投予cisplatin 75毫克/平方公尺，並於第1天和第8天投予gemcitabine 1250毫克/平方公尺
- 於第1天投予cisplatin 75毫克/平方公尺，並於第1天投予pemetrexed 500毫克/平方公尺

如果無法耐受含cisplatin的療法，則在上述組合中以AUC 5毫克/毫升/分鐘或6毫克/毫升/分鐘之劑量的carboplatin取代cisplatin。

主要療效評估指標為由研究人員進行評估的第II-III期NSCLC病人中的無疾病存活期(DFS)，以及第IB-III期NSCLC病人(意圖治療[ITT]族群)中的DFS。DFS的定義為從隨機分組日期到發生以下任一事件之日期的時間：首次經證實的疾病復發、新的原發性NSCLC或因任何原因而死亡，以先發生者為準。另一項療效評估指標為ITT族群中的整體存活期(OS)。

共有257位病人被隨機分配到ALECENSA[®]組(130位)或化學治療組(127位)。整體而言，中位年齡為56歲(範圍：26至87歲)，24%為≥65歲，52%為女性，56%為亞洲人，42%為白人，0.4%為黑人或非裔美國人，2.3%種族未知；0.4%為西班牙裔或拉丁裔，60%為從未吸菸者，53%的ECOG PS為0，有10%的病人患有第IB期疾病，36%患有第II期疾病，55%患有第IIIA期疾病。ALINA試驗顯示，和接受化學治療的病人相比較，使用ALECENSA[®]治療的病人在DFS方面有具統計意義的改善效果。在進行DFS分析時，OS相關資料還不成熟，在ITT病人族群中總共通報了2.3%的死亡病例。ALECENSA[®]組的存活追蹤時間中位數為27.8個月，化學治療組為28.4個月。

ALINA試驗的DFS療效結果摘列於表10與圖1。

表10：在ALINA試驗中，由研究人員進行評估的DFS相關結果

療效參數	第II-III期族群		ITT族群	
	ALECENSA [®] N=116	化學治療 N=115	ALECENSA [®] N=130	化學治療 N=127
DFS事件數(%)	14 (12)	45 (39)	15 (12)	50 (39)
疾病復發 (%)	14 (12)	44 (38)	15 (12)	49 (38)
死亡	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)
DFS中位數(月) (95% CI) ^a	NR (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)	NR (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
風險比率 (95% CI) ^b	0.24 (0.13, 0.45)		0.24 (0.13, 0.43)	
p值 ^c	<0.0001		<0.0001	

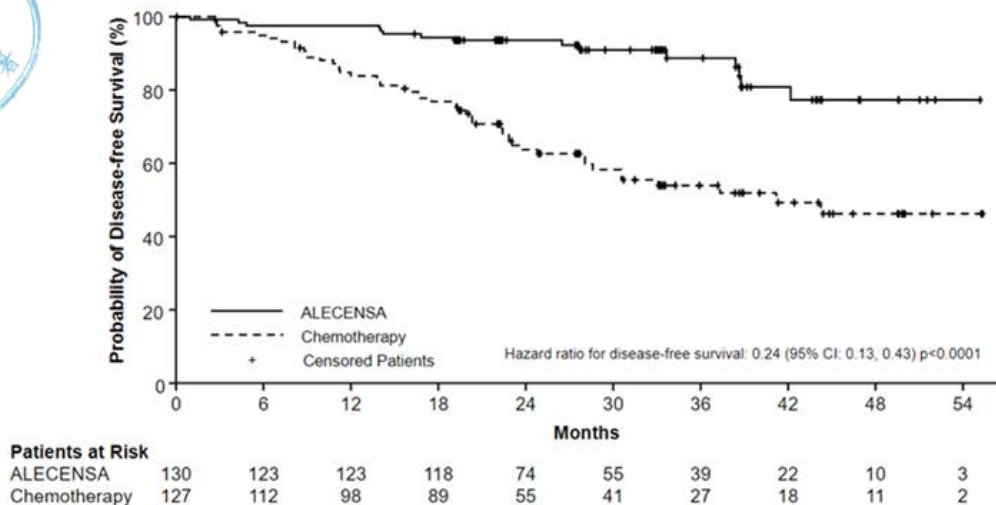
DFS=無疾病存活期；ITT=意圖治療；CI=信賴區間；NR=未達到；NE=無法估算

^a Kaplan-Meier法。

^b 分層Cox模型，第II-III期病人依種族(亞洲人vs.其他種族)進行分層，ITT族群依種族(亞洲人vs.其他種族)和腫瘤分期(II vs. III)進行分層。

^c 分層對數等級檢定，第II-III期病人依種族(亞洲人vs.其他種族)進行分層，ITT族群依種族(亞洲人vs.其他種族)和腫瘤分期(II vs. III)進行分層。

圖1：在ALINA試驗中，由研究人員評估ITT族群之DFS的Kaplan-Meier曲線圖



一項針對復發部位所進行的探索性分析顯示，就ITT族群而言，在ALECENSA[®]組中，疾病復發時發生腦部侵犯的病人比例為4例(3.1%)，化學治療組則為14例(11%)。

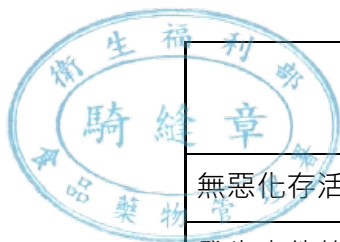
未曾接受治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人

ALECENSA[®]對未曾接受全身治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人的療效，乃由一項開放性、隨機分配、活性對照的多中心臨床試驗(ALEX)來確立。病人的ECOG PS須為0-2分，且須經Ventana ALK (D5F3) CDx檢驗確認為ALK陽性非小細胞肺癌病人。具中樞神經系統轉移（包括軟腦膜轉移）不論是否曾接受過治療，若神經學狀況穩定者，亦符合納入資格；中樞神經系統轉移發生神經性徵兆與症狀的病人，須在納入試驗至少14天前，完成全腦放射線治療或伽馬刀照射，且具臨床穩定狀態始能納入試驗。QTc基礎值> 470 ms的病人不符納入資格。

病人以1:1隨機分配，分別接受ALECENSA[®] 600毫克每日口服兩次或crizotinib 250毫克每日口服兩次。隨機分配的分層因子包括ECOG PS (0/1 vs. 2)、種族(亞洲人vs.其他種族)、以及基礎值的CNS轉移狀態(有vs.無)。兩組皆持續治療至疾病惡化或發生無法耐受之毒性為止。這項研究的主要療效評估指標為試驗主持人依據RECIST v1.1評估的無惡化存活期(PFS)。其他的療效評估指標包括由獨立審查委員會（IRC）判斷的PFS、IRC依據RECIST v1.1判斷的CNS惡化時間、客觀反應率（ORR）、反應持續時間（DOR）以及整體存活率（OS）。針對基礎值有CNS轉移的病人，其他探索性療效評估指標包括IRC判斷的CNS客觀反應率（CNS-ORR）和CNS反應持續時間（CNS-DOR）。

總共303位病人被隨機分配至ALECENSA[®]組(n=152)或crizotinib組(n=151)，研究群體的人口學特徵為56%為女性，年齡中位數為56歲(範圍:18-91歲)，50%為白人，46%為亞洲人，1%為黑人，3%為其他種族。大部份的病人(92%)患有腺癌，63%無吸菸史。40%(n=122)的病人具有CNS轉移；其中43名病人經IRC評估有可測量的CNS病灶。ALEX研究結果顯示，接受ALECENSA[®]治療，PFS獲得顯著改善，由IRC評估的病因特異性CNS惡化時間也具有顯著改善。與crizotinib組相比，ALECENSA[®]組疾病惡化首發部位為CNS(單獨發生或同時伴有全身性惡化)的發生率較低(crizotinib組45% vs. ALECENSA 組 12%)。ALEX研究的療效結果摘要整理於表11及圖2。

表11: ALEX研究中以IRC評估的療效結果



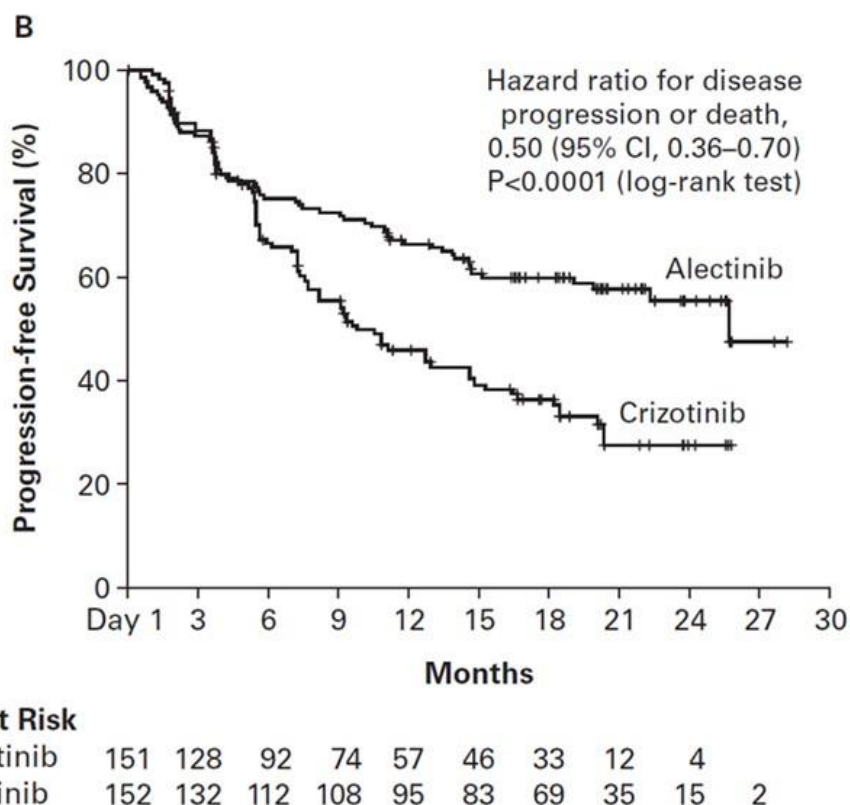
	ALECENSA N=152	Crizotinib N=151
無惡化存活期		
發生事件的人數 (%)	63 (41%)	92 (61%)
疾病惡化 (%)	51 (34%)	82 (54%)
死亡 (%)	12 (8%)	10 (7%)
以月為單位之時間中位數 (95% CI)	25.7 (19.9, NE)	10.4 (7.7, 14.6)
危險比 (95% CI) a	0.53 (0.38, 0.73)	
P-值 b	< 0.0001	
整體反應率		
整體反應率, % (95% CI) c	79% (72, 85)	72% (64, 79)
P-值 d	0.1652	
完全反應, %	13%	6%
部份反應, %	66%	66%
反應持續時間		
反應人數	n=120	n=109
反應持續時間≥6個月	82%	57%
反應持續時間≥12個月	64%	36%
反應持續時間≥18個月	37%	14%

a, b, d依序分別用Cox模式、log-rank檢定和Cochran Mantel-Haenszel檢定，以種族（亞洲 vs.非亞洲）和基礎值CNS轉移（是vs.否）進行分層分析。

^c Clopper and Pearson 精確二項式估計之95%信賴區間

CNS=中樞神經系統；ORR=整體反應率；IRC=獨立審查委員會；CI=信賴區間；NE=無法估算；

圖2：ALEX研究中由IRC評估之PFS的Kaplan Meier曲線圖



由試驗主持人評估的PFS結果 (HR = 0.48 [95%CI : 0.35-0.66]，分層對數-等級檢定 $p < 0.0001$)，與IRC評估的結果相似。在資料收集截止日時，尚未有足夠的數據來執行整體存活時間的分析。

表12摘要整理預先擬定之探索性分析結果，針對基礎值有可測量CNS病變病人，其CNS的反應率。

表12 在ALEX研究中基礎值有可測量CNS病灶病人經IRC評估之CNS反應

	ALECENSA	Crizotinib
CNS 腫瘤反應評估	N = 21	N = 22
CNS 客觀反應率 % (95% CI ^a)	81% (58, 95)	50% (28,72)
完全反應	38%	5%
CNS 反應持續時間		
反應者人數	17	11
CNS反應持續時間≥12個月	59%	36%

a Clopper and Pearson 精確二項式估計之95%信賴區間

IRC=獨立審查委員會；CI=信賴區間; NE=無法評估



曾接受Crizotinib治療的ALK陽性晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人

ALECENSA[®]的安全性與療效已在兩項單組、多中心臨床試驗(NP28761和NP28673研究)中獲得確立。這兩項研究的收納對象都是在使用crizotinib治療後仍出現惡化現象、依據FDA核准之檢驗法確定患有ALK陽性NSCLC、且ECOG PS為0-2的晚期ALK陽性NSCLC病人。試驗的納入條件允許收納先前曾接受化學治療，及先前曾接受CNS放射治療且CNS轉移維持穩定狀態至少2週的病人。所有病人都接受ALECENSA[®] 600毫克每日口服兩次的治療。這兩項研究的主要療效結果評估指標為由獨立審查委員會(IRC)依據固體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)進行評估而得的客觀反應率(ORR)。由IRC進行評估的其他結果評估指標包括反應持續時間(DOR)、CNS ORR、以及CNS DOR。

NP28761研究是在北美洲進行，共收納87位病人。基礎人口統計學特性與疾病特性為：中位年齡為54歲(範圍：29至79歲，18%為65歲(含)以上)，84%為白種人，8%為亞洲人，55%為女性，35%的ECOG PS為0，55%的ECOG PS為1，100%為從未抽菸者或已戒菸者，99%為第IV期病人，94%患有腺癌，74%先前曾接受化學治療。最常見的胸外轉移部位包括60% CNS (其中有65%曾接受CNS放射治療)、43%淋巴結、36%骨骼、34%肝臟。

NP28673研究是在全球進行，共收納138位病人。基礎人口統計學特性與疾病特性為：中位年齡為52歲(範圍：22至79歲，10%為65歲(含)以上)，67%為白種人，26%為亞洲人，56%為女性，32%的ECOG PS為0，59%的ECOG PS為1，98%為從未抽菸者或已戒菸者，99%為第IV期病人，96%患有腺癌，80%先前曾接受化學治療。最常見的胸外轉移部位包括61% CNS (其中有73%曾接受CNS放射治療)、51%骨骼、38%淋巴結、30%肝臟。

NP28761和NP28673研究中所有接受治療之病人的療效相關結果摘列於表13。在NP28761研究中，IRC評估與研究人員評估的中位追蹤時間皆為17個月，在NP28673研究中為21個月。所有依據IRC評估的反應皆為部份反應。根據研究人員評估，有2名NP28761研究的病人及3名NP28673研究的病人分別達到完全反應。

表13：NP28761和NP28673研究的療效相關結果

療效參數	NP28761 (N=87)		NP28673 (N=138)	
	IRC* 評估	研究人員 評估	IRC* 評估	研究人員 評估
客觀反應率(95% CI)	38% (28 ; 49)	46% (35 ; 57)	44% (36 ; 53)	48% (39 ; 57)
反應者人數	33	40	61	66
反應持續時間， 中位月數(95% CI)	7.5 (4.9，無法評估)	NE (4.9，無法評估)	11.2 (9.6，無法評估)	7.8 (7.4，9.2)

*有18位NP28761研究的病人及16位NP28673研究的病人在基礎期時經IRC評估並無可測量的病灶，在IRC評估中僅能歸類為無反應者。

NP28761和NP28673研究中共有51位病人在基礎期時有可測量的CNS病灶(依據RECIST v1.1)，針對這群病人之CNS轉移所進行的ORR評估與反應持續時間評估摘列於表14。有35位(69%)有可測量之CNS病灶的病人先前曾接受大腦放射治療，其中有25位(49%)在開始使用

ALECENSA®治療前已完成放射治療至少6個月。不論先前的大腦放射治療狀態為何，都可觀察到反應。

表14：在NP28761和NP28673研究中，有可測量CNS病灶之病人中的CNS客觀反應

療效參數	N=51
CNS客觀反應率(95% CI)	61% (46 · 74)
完全反應	18%
部份反應	43%
CNS反應持續時間， 中位月數(95% CI)	9.1 (5.8 · 無法評估)

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每盒2片鋁箔片，每片14顆，共28顆膠囊

13.2 效期

使用期限:請參照外盒

13.3 儲存條件

請勿存放於30°C以上的環境。請保存在原裝容器中，以避免光線照射及接觸濕氣。

14 病人使用須知

應囑咐病人詳閱經核准的病人須知。

應告知病人下列注意事項：

肝毒性

應告知病人膽紅素及肝臟轉胺酶升高的徵兆與症狀。應囑咐病人，如果出現膽紅素及肝臟轉胺酶升高的徵兆或症狀，一定要立即連絡健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)

應告知病人發生嚴重ILD/非感染性肺炎(pneumonitis)的風險。應囑咐病人，如果出現新的呼吸症狀，或既有症狀出現惡化的現象，一定要立即連絡健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.2)]。

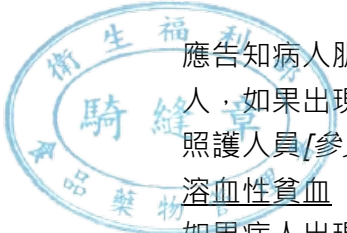
腎功能不全

應告知病人發生嚴重及潛在致命腎功能不全的風險。應囑咐病人，如果出現尿液顏色變化，尿量減少或腿和腳部腫脹，一定要連絡健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.3)]。

心搏徐緩

應告知病人，在使用ALECENSA®治療期間可能會發生心搏徐緩的症狀，包括暈眩、頭昏眼花、以及暈厥。應囑咐病人，如果出現這些症狀，應與健康照護人員連絡，如果他們正在使用任何心臟藥物或血壓藥物，也應告知健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

嚴重肌痛/CPK升高



應告知病人肌痛的徵兆與症狀，包括不明原因及/或持續性的肌肉疼痛、觸痛或虛弱。應囑咐病人，如果出現新的肌肉疼痛或虛弱的症狀，或既有症狀出現惡化的現象，一定要立即連絡健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.5)]。

溶血性貧血

如果病人出現溶血性貧血的徵兆或症狀，建議病人連絡健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.6)]。

光敏感

應告知病人光敏感的徵兆與症狀。應囑咐病人，在使用ALECENSA[®]治療期間及停用研究藥物後至少7天要避免長時間曝曬陽光，並採取適當的防曬措施。應建議病人使用廣譜性紫外線A (UVA)/紫外線B (UVB)防曬乳液與護唇膏(SPF≥50)，以幫助預防可能的曬傷[參見不良反應(8.2)]。

胚胎-胎兒毒性

在懷孕期間使用ALECENSA[®]可能會造成胎兒傷害。應告知懷孕的婦女以及具有生育能力的女性胎兒可能面臨的風險[參見警語及注意事項(5.1.7)與特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

應囑咐具生育能力的女性病人，在使用ALECENSA[®]治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑ALECENSA[®]之後亦應繼續避孕5週。應囑咐病人，如果確知或疑似懷孕，一定要告知健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.7)與特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在使用ALECENSA[®]治療期間應採取有效的避孕措施，在使用最後一劑之後亦應繼續避孕3個月[參見特殊族群注意事項(6.3)與臨床前安全性資料(10.3)]。

授乳

應囑咐女性病人在使用ALECENSA[®]治療期間及使用最後一劑後的1週內不要餵哺母乳[參見特殊族群注意事項(6.2)]。

用法

應指示病人每天服用兩次ALECENSA[®]。應囑咐病人隨食物服用ALECENSA[®]，並應將ALECENSA[®]膠囊整粒吞服[參見用法用量(3.1)]。

漏服藥物

應囑咐病人，如果漏服一劑ALECENSA[®]，或是在服用一劑ALECENSA[®]後發生嘔吐反應，不要額外多服一劑，而應依照平常的時間服用下一劑[參見劑量與用法(3.1.2)]。

15 其他

參考仿單：USPI 202404+Taiwan format
藥商仿單版次:7.0

製造廠

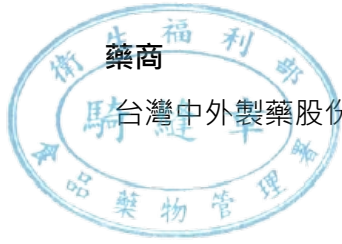
製造廠:Fujieda Plant of Chugai
Pharm Manufacturing Co., Ltd.

2500, Takayanagi, Fujieda-city, Shizuoka, Japan

包裝廠：Bushu Pharmaceuticals
Ltd. Misato Factory

950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-
ken, 367-0198, Japan

113.09.26



台北市松山區敦化北路260號3樓