

核准日期：2017 年 03 月 22 日
修改日期：2018 年 01 月 10 日
2019 年 08 月 29 日
2020 年 05 月 14 日
2020 年 08 月 11 日
2021 年 xx 月 xx 日

甲磺酸奥希替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸奥希替尼片

商品名称：泰瑞沙®/TAGRISSO®

英文名称：Osimertinib Mesylate Tablets

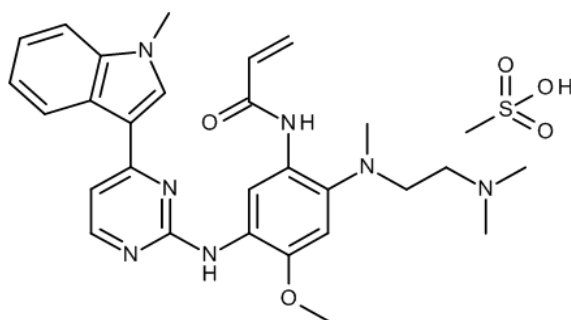
汉语拼音：Jiahuangsuan Aoxitini Pian

【成份】

本品活性成份为：甲磺酸奥希替尼

化学名称：*N*-{2-[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2 烯酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：595.71

【性状】

本品为浅褐色的薄膜衣片，除去包衣后显白色至浅棕色。

甲磺酸奥希替尼片 40mg：一面印有“AZ”和“40”字样，另一面空白。

甲磺酸奥希替尼片 80mg：一面印有“AZ”和“80”字样，另一面空白。

【适应症】

本品适用于：

用于 IB-III A 期存在表皮生长因子受体（EGFR）外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换突变的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗，患者须既往接受过手术切除治疗，并由医生决定接受或不接受辅助化疗。

具有表皮生长因子受体（EGFR）外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。

既往经 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

【规格】

(1)40mg；(2)80mg（按 $C_{28}H_{33}N_7O_2$ 计）

【用法用量】

本品应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

使用本品治疗前，应使用国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测，确认存在 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变，或存在 EGFR-T790M 突变。（详见【注意事项】）。

剂量

本品的推荐剂量为每日 80mg。

治疗时间

肺癌术后患者应持续接受治疗，直至疾病复发或出现不能耐受的毒性或治疗达 3 年。

局部晚期或转移性肺癌患者应持续接受治疗，直至出现疾病进展或不能耐受的毒性。

药物漏服

如果漏服本品 1 次，则应补服本品，除非下次服药时间在 12 小时以内。

本品应在每日相同的时间服用，进餐或空腹时服用均可。

剂量调整

根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 40mg，每日 1 次。

出现不良事件（AE）和毒性后的减量原则请见表 1。

表 1 甲磺酸奥希替尼片的剂量调整建议

靶器官	不良事件 ^a	剂量调整
肺	间质性肺疾病/非感染性肺炎	永久停用本品
心脏	至少两次单独的心电图检查提示 QTc 间期大于 500ms	暂停使用本品，直至 QTc 间期小于 481ms 或恢复到基线水平（如基线值大于或等于 481ms）采用 40mg 剂量重新开始用药
	QTc 间期延长，并出现严重心律失常的症状或体征	永久停用本品
	症状性充血性心力衰竭	永久停用本品
其它	3 级或以上不良反应	暂停使用本品，最多可达 3 周
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应已改善至 0-2 级	则可按原剂量（80mg）或减量（40mg）复用本品。
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应未改善至 0-2 级	永久停用本品

^a 注：根据美国《国家癌症研究院(NCI)不良事件通用术语标准》（CTCAE）第 4.0 版对临床不良事件的强度进行了分级。

QTc 间期：通过心率校正的 QT 间期。

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别、种族和吸烟状态对剂量进行调整（见【药代动力学】）。

肝功能损害

基于临床研究结果，轻度肝功能损害（Child Pugh A 级）或中度肝功能损害（Child Pugh B 级）患者无需进行剂量调整。同样，基于群体 PK 分析，轻度肝功能损害（总胆红素 \leq 正常值上限（ULN）且谷草转氨酶（AST） $>$ ULN；或总胆红素达 1 至 1.5 倍 ULN，AST 不限）或中度肝功能损害（总胆红素达 1.5 至 3 倍 ULN，AST 不限）患者无需进行剂量调整，但此类患者仍应慎用本品。重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。在获得更多信息前，不建议重度肝功能损害患者使用本品（见【药代动力学】）。

肾功能损害

基于临床研究和群体 PK 分析，轻度、中度或重度肾功能损害患者使用本品时无需进行剂量调整。终末期肾病（经 Cockcroft 和 Gault 方程计算的肌酐清除率（CL_{cr}） $<$ 15mL/min）或正在接受透析的患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。患有重度或终末期肾功能损害的患者应慎用本品（见【药代动力学】）。

给药方法

本品为口服使用。本品应整片和水送服，不应压碎、掰断或咀嚼。

如果患者无法吞咽药物，则可将药片溶于 50mL 不含碳酸盐的水中。应将药片投入水中，无需压碎，直接搅拌至分散后迅速吞服。随后应再加入半杯水，以保证杯内无残留，随后迅速饮用。不应添加其它液体。

需要经胃管喂饲时，可采用和上述相同的方式进行处理，只是最初溶解药物时用水 15mL，后续残余物冲洗时用水 15mL。这 30mL 液体均应按鼻胃管生产商的说明进行喂饲，同时用适量的水冲洗。这些溶解液和残余液均应在将药片加入水中后 30 分钟内服用。

【不良反应】

安全性数据总结

在 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中的研究

下文中的数据反映了 1479 例 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者的本品暴露情况。这些患者在三项随机Ⅲ期研究（ADAURA，术后治疗；FLAURA，一线治疗；AURA3，仅二线治疗）、两项单臂Ⅱ期研究 [AURAex（AURA 扩展研究）和 AURA2（二线及二线以上治疗）] 以及一项Ⅰ期研究（AURA1，一线或一线以上治疗）中（见【临床试验】），接受了剂量为 80mg/天的本品治

疗。绝大多数不良反应（ADR）的严重程度为 1 或 2 级。最常报告的药物不良反应有：腹泻（47%）、皮疹（45%）、甲沟炎（33%）、皮肤干燥（32%）和口腔黏膜炎（24%）。3 级和 4 级不良反应的发生率分别为 8.5%和 0.1%。在以每日 80mg 的方案接受本品治疗的患者中，因不良反应减量的患者占 3.2%。有 4.6%的患者因为不良反应而停药。已有 284 例分别来自 FLAURA、AURA3、AURA17（中国主导的Ⅱ期单臂研究，二线及二线以上治疗）和 AURA18（中国Ⅰ期药代动力学研究）研究的中国患者，以及 77 例来自 ADAURA 研究的中国患者接受了本品治疗（见【临床试验】和【药代动力学】）。观察到的中国患者安全性特征与全球人群总体一致。

上述临床研究中排除了存在间质性肺疾病（ILD）、药物诱导的 ILD、需类固醇药物治疗的放射性肺炎病史或任何临床活动性 ILD 证据的患者。上述研究中排除了静息心电图（ECG）检查显示节律和传导异常具有临床意义的患者（例如 QTc 间期大于 470 ms）。筛选期时，对患者进行 LVEF 评价，此后每 12 周评价一次。

不良反应列表

按发生率划分的不良反应列表见表 2，表 2 中的数据尽可能基于 ADAURA 、FLAURA、AURA3、AURAex、AURA2 和 AURA1 研究中的 1479 例接受本品 80mg/天治疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者，汇总数据集中具有可比性的不良事件报告中的发生率。

不良反应根据 MedDRA 的系统器官分类（SOC）进行列表。在每个系统器官分类内部按发生频率对药物不良反应进行了排列，其中发生频率最高的反应居首。在每个发生频率类别内则按严重程度的降序对不良反应进行了排列。此外，我们还依据 CIOMS III 的概念对每项不良反应相应的发生频率进行了归类，这些发生频率的类别为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100 至<1/10）；偶见（≥1/1,000 至<1/100）；罕见（≥1/10,000 至<1/1,000）；十分罕见（<1/10,000）；不详（根据现有数据无法估计）。

表 2 ADAURA 、FLAURA 和 AURA^a 系列研究期间报告的不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率（所有 CTCAE 分级） ^b	3 级或 3 级以上的 CTCAE 的频率
	鼻衄	常见（5.3%）	0

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率（所有 CTCAE 分级） ^b	3 级或 3 级以上的 CTCAE 的频率
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病 ^c	常见（3.7%） ^d	1.1%
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见（47%）	1.4%
	口腔黏膜炎 ^e	十分常见（24%）	0.5%
眼器官疾病	角膜炎 ^f	偶见（0.7%）	0.1%
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 ^g	十分常见（45%）	0.7%
	皮肤干燥 ^h	十分常见（32%）	0.1%
	甲沟炎 ⁱ	十分常见（33%）	0.4%
	瘙痒症 ^j	十分常见（17%）	0.1%
	掌跖红肿综合征	常见（1.7%）	0%
	脱发	常见（4.6%）	0%
	多形性红斑 ^k	偶见（0.3%）	0%
	皮肤血管炎 ^l	偶见(0.2%)	
	史蒂文斯-约翰逊综合征 ^m	罕见（0.02%）	
各类检查	QTc 间期延长 ⁿ	偶见（0.8%）	
（基于检查结果的 CTCAE 级别变化）	血小板计数降低 ^o	十分常见（53%）	1.2%
	白细胞减少 ^o	十分常见（65%）	1.2%
	淋巴细胞减少 ^o	十分常见（62%）	6.1%
	中性粒细胞减少 ^o	十分常见（33%）	3.2%
	血肌酐升高 ^o	常见（9.4%）	0%

表中所列的数据均为 ADAURA、FLAURA 和 AURA（AURA3、AURAex、AURA 2 和 AURA1）研究汇总后获得的数据；仅对至少服用了 1 次本品作为随机治疗的患者所发生的不良事件进行了总结。

美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准第 4.0 版。

包括下列归类术语的报告病例：间质性肺疾病、非感染性肺炎。

共有 5 例报告为 CTCAE 5 级的事件（致死性事件）。

包括下列归类术语的报告病例：口腔黏膜炎、口腔溃疡。

包括下列归类术语的报告病例：角膜炎、点状角膜炎、角膜糜烂、角膜上皮缺损。

包括了下列皮疹类事件的归类术语的报告病例：皮疹、全身皮疹、红斑性发疹、斑状皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓疱疹、皮疹瘙痒、水泡疹、滤泡样皮疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎、痤疮样皮炎、药疹、皮肤糜烂、脓疱。

包括下列归类术语的报告病例：皮肤干燥、皮肤裂、干燥病、湿疹、皮肤干燥症。

包括下列归类术语的报告病例：甲床异常、甲床炎症、甲床感染、指甲变色、指甲色素沉着、指甲疾病、指甲毒性、指甲营养不良、指（趾）甲感染、指甲起嵴、甲痛、指甲折断、指甲剥离、脱甲、指甲软化、甲沟炎。

包括下列归类术语的报告病例：瘙痒症、全身的瘙痒、眼睑瘙痒。

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中的 1479 例患者中有 5 例报告了多形性红斑。已收到上市后多形性红斑报告，其中包括 7 例来自上市后监测研究（N=3578）的报告。

预估频率。点估计值的 95%置信区间上限为 3/1479（0.20%）。

上市后研究中报道过一例，其发生频率根据 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究以及上市后研究推导出（N=5057）。

表示患者 QTcF 延长 > 500 msec 的发生率。

表示实验室检查所见的发生率，并非已报告不良事件的发生率。

特定药物不良反应的描述

间质性肺疾病(ILD)

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 的系列研究中，接受本品治疗的 1479 例患者中，出现间质性肺疾病（ILD）或 ILD 样不良反应（如非感染性肺炎）的患者有 3.7%（1.1% ≥ CTCAE 3 级，包括 0.3%（n=5）报告死亡），361 名中国患者中有 1.4%（0.8% ≥ CTCAE 3 级，无死亡事件）。ILD 或 ILD 样不良反应在全球人群的中位发生时间为 2.8 个月（见【注意事项】）。

QTc 间期延长

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中接受本品 80mg 治疗的 1479 名患者中，0.8% 的患者（n=12）发生 QTc 间期延长，并超过了 500ms，有 3.1% 的患者（n=46）的 QTc 间期较基线值延长了 60ms 以上。对本品进行的一项药代动力学/药效学分析预测，QTc 间期延长的发生率会出现浓度依赖性增加。在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中无 QTc 相关心律失常报告（见【注意事项】）。

对胃肠道的影响

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中，47% 的患者报告腹泻，其中 38% 为 1 级，7.9% 为 2 级，1.4% 为 3 级；没有 4 级或 5 级事件的报告。0.3% 的患者需要降低剂量，2.0% 的患者中断用药。导致研究治疗终止的事件共有 4 件（0.3%）。在 ADAURA、FLAURA 和 AURA3 研究中，至事件发生时

间的中位值分别为 22 天、19 天和 22 天，CTCAE 2 级事件的中位持续时间分别为 11 天、19 天和 6 天。

血液学事件

在接受本品治疗的患者中观察到白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和血小板的中位实验室计数早期减少，其后随时间变化保持稳定并保持在正常值下限以上。报告了白细胞减少症、淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症和血小板减少症的不良事件，其中大部分的严重程度为轻度或中度并且未导致剂量中断。

心肌收缩力改变

在临床研究中，接受本品治疗的具有基线和至少 1 次随访 LVEF 评估的患者中，3.2%（40/1233）发生左心室射血分数（LVEF）下降 $\geq 10\%$ ，且下降至 $< 50\%$ 。

特殊人群

老年患者

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中（N=1479），有 43% 的患者年龄达 65 周岁或以上，12% 的患者年龄在 75 周岁或以上。和年龄较轻的受试者（ < 65 岁）相比，年龄 ≥ 65 岁的受试者出现导致研究药物剂量调整（暂停用药或减量）的不良反应的人数更多（14.3% vs. 8.4%）。报道的不良反应类型两者类似，与年龄无关。与年龄较轻的患者相比，老年患者出现的 3 级或以上的不良反应更多（10.7% vs. 7.6%）。总体来看，此类受试者和年轻受试者之间的有效性并无差异。

可疑不良反应的报告

药品获得批准后，报告可疑不良反应非常重要，以保证对产品的风险-获益平衡进行持续的监测。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料过敏。

本品不得与圣约翰草一起服用（见【药物相互作用】）。

【注意事项】

EGFR 突变状态的评估

在考虑使用本品时，需要明确患者肿瘤的 **EGFR** 基因是否为突变阳性。应采用经批准的检测方法对采自肿瘤组织样本的 **DNA** 或血浆中循环肿瘤 **DNA** (**ctDNA**) 进行检测。

采用组织或血浆检测方法时，如果 **EGFR** 突变呈阳性状态（一线治疗的 **EGFR** 敏感突变，或 **EGFR** **TKI** 治疗期间或治疗后出现疾病进展的 **T790M** 突变），表明可使用本品治疗。若采用血浆 **ctDNA** 检查方法且结果为阴性，则建议在可行时尽量采用组织检查进行随访，因为采用血浆检查可能得到假阴性结果。

间质性肺疾病（ILD）

在临床研究中，在使用本品的患者中曾观察到重度、危及生命或致死性的间质性肺疾病（ILD）或 **ILD** 样的不良反应（如非感染性肺炎）。暂停用药后，上述绝大多数事件均会改善或缓解。临床研究中排除了既往存在 **ILD** 病史、药物诱导性 **ILD**、需要类固醇激素治疗的放射性肺炎及临床存在活动性 **ILD** 证据的患者（见【不良反应】）。

在 **ADAURA**、**FLAURA** 和 **AURA** 系列研究中接受本品治疗的 1479 名患者中，有 3.7% 的患者出现了间质性肺疾病（ILD）或 **ILD** 样的不良反应（如非感染性肺炎），其中有 0.3%（n=5）的受试者死亡，361 名中国患者中有 1.4% 出现了 **ILD**（见【不良反应】）。

如果患者出现急性发作和/或不明原因新的或加重的肺部症状（例如，呼吸困难、咳嗽、发热）或影像学异常（例如，磨玻璃样改变）怀疑间质性肺疾病，应暂停本品用药。强烈推荐给予全面的诊断性检查包括高分辨率 **CT**（**HRCT**）、血和痰培养、血液学检查，以排除其他诊断，例如癌性淋巴管炎、感染、过敏、心源性水肿或肺出血。如果能排除引起呼吸道症状的其他原因，且有 **HRCT** 证实，考虑间质性肺疾病诊断，则应永久停用本品，并采取相应的治疗措施。

多形性红斑和史蒂文斯-约翰逊综合征

分别有偶见和罕见的病例报告显示多形性红斑（**EM**）和史蒂文斯-约翰逊综合征（**SJS**）与本品的治疗相关。在治疗开始前，应告知患者 **EM** 和 **SJS** 的体征和症状。如果出现提示 **EM** 的体征和症状，应密切监测患者并考虑中断或终止使用本品。如果出现提示 **SJS** 的体征和症状，应立即中断或终止使用本品。

QTc 间期延长

在服用本品的患者中出现过 QTc 间期延长。QTc 间期延长可导致室性快速性心律失常（如尖端扭转型室性心动过速）或猝死的风险增加。在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中无 QTc 相关心律失常事件报告（见【不良反应】）。这些研究排除了心脏节律或传导出现临床显著性异常的患者（通过静息心电图检测，如 QTc 间期>470ms）（见【不良反应】）。

如果可能，患有先天性长 QT 间期综合征的患者应避免使用本品。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长 QTc 间期的药物的患者应考虑定期接受心电图（ECG）和电解质的监测。至少两次独立心电图检测提示 QTc 间期>500ms 的患者应暂时停用本品，直至 QTc 间期<481ms 或恢复至基线水平（如基线 QTc 间期≥481ms），此时可恢复用药，但应按表 1 进行减量。合并出现 QTc 间期延长和下列任何一种情况的患者需永久停用本品：尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重心律失常的症状或体征。

心肌收缩力改变

在临床研究中，接受本品治疗的具有基线和至少 1 次随访 LVEF 评估的患者中，3.2%（40/1233）发生左心室射血分数（LVEF）下降≥10%，且下降至<50%。在安慰剂对照研究（ADAURA）中，本品治疗组和安慰剂组分别有 1.6%（5/312）和 1.5%（5/331）的患者发生 LVEF 下降≥10%，且下降至<50%。

根据已有临床试验数据，尚不能确定心肌收缩力的改变与本品有因果关系。对于有已知心血管风险及存在可能影响 LVEF 情况的患者，需要考虑监测心脏功能，包括在基线和服药期间测定 LVEF 功能。对于本品治疗期间出现心脏事件相关症状和体征的患者，需要考虑心脏监测包括 LVEF 功能测定。

角膜炎

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中，接受本品治疗的 1479 例患者中，有 0.7%(10 例)报告角膜炎。若患者出现提示角膜炎急性发作或恶化的体征和症状，如眼部炎症、流泪、畏光、视物模糊、眼痛和/或红眼，应及时转诊至眼科专家处。

对驾驶及操纵机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力无影响或影响轻微。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

男女性避孕

育龄期女性服用本品期间应避免妊娠。患者在完成本品治疗后的下列时间内仍应使用有效的避孕措施：女性至少 2 月，男性至少 4 个月。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

目前还没有妊娠女性使用本品的数据，或数据非常有限。动物研究提示本品具有生殖毒性（致胚胎死亡、胚胎生长迟缓、新生胎仔死亡，见【药理毒理】）。根据作用机制及临床前数据，妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害。除非患者的临床情况需要采用本品治疗，否则妊娠期间不得使用本品。

哺乳

目前尚不明确本品或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。此外，目前也没有充分的信息表明本品或其代谢产物会经动物的乳汁排泄。然而，受乳的胎仔体内检出了本品及其代谢产物，而且对胎仔的生长和存活也产生了不良影响（见【药理毒理】）。因此无法排除本品对受乳的婴儿会产生影响。因此，采用本品治疗期间应停止哺乳。

生育能力

目前尚没有有关本品对人体的生育能力产生影响的数据。动物研究的结果提示，本品对雌性和雄性的生殖器官有影响，而且会损害生育能力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

年龄小于 18 周岁的儿童或青少年患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。目前还没有这方面的数据。

【老年用药】

在 ADAURA、FLAURA 和 AURA 系列研究中（N=1479），有 43% 的患者年龄达 65 周岁或以上，12% 的患者年龄在 75 周岁或以上。和年龄较轻的受试者（<65 岁）相比，年龄≥65 岁的受试者出现导致研究药物剂量调整（暂停用药或减量）的不良反应的人数更多（14.3% vs. 8.4%）。报道的不良反应类型两者类似，与年龄无关。与年龄较轻的患者相比，老年患者出现的 3 级或以上的不良反应更多（10.7% vs. 7.6%）。总体来看，此类受试者和年轻受试者之间的有效性并无差异。

【药物相互作用】

药代动力学相互作用

强效 CYP3A4 诱导剂可导致本品的暴露量下降。本品可能增加 BCRP 和 P-糖蛋白（P-gp）底物的暴露量。

可增加奥希替尼血浆浓度的活性物质

体外研究证实，本品主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 进行 I 期代谢。在临床药代动力学研究中，与 200mg 每日两次伊曲康唑（一种强效 CYP3A4 抑制剂）合并给药不会对本品的暴露量产生临床显著性影响（曲线下面积（AUC）增加 24%，C_{max} 下降了 20%）。因此，CYP3A4 抑制剂不太可能对本品的暴露量产生影响。目前尚未确定其它对本品有催化作用的酶类。

可降低奥希替尼血浆浓度的活性物质

在临床药代动力学研究中，合并服用利福平（600mg 每日 1 次，共 21 天）会使本品的稳态 AUC 下降 78%。同样，代谢产物 AZ5104 的暴露量也有所下降，其 AUC 和 C_{max} 分别下降了 82% 和 78%。建议应避免同时使用本品和 CYP3A4 的强诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）。CYP3A4 的中度诱导剂（如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼）也可降低本品的暴露量，因此应该慎用，如有可能也应避免使用。当奥希替尼与 CYP3A 的强诱导剂合并用药难以避免时，需要增加奥希替尼的剂量至每日 160mg。停止服用 CYP3A4 的强诱导剂后三周，奥希替尼的剂量可恢复至每日 80mg。本品禁止与圣约翰草合并使用（见【禁忌】）。

抑酸药物对奥希替尼的影响

在临床药代动力学研究中，合并给予奥美拉唑并不会对本品的暴露量产生临床相关性影响。本品可与改变胃内 pH 值的药物合并使用，无需任何限制。

服用奥希替尼后血浆浓度可能会被改变的其它活性物质

根据体外研究的结果，本品是 BCRP 转运蛋白的一种竞争性抑制剂。在临床 PK 研究中，本品与瑞舒伐他汀（一种敏感的 BCRP 底物）合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 35% 和 72%。服用本品时，如果患者合并服用了依赖 BCRP 进行分布且治疗指数较窄的药物，则应对其进行严密监测，以便及时发现因合并用药的暴露量增加而出现耐受性方面的变化（见【药代动力学】）。

在临床 PK 研究中，本品与辛伐他汀（一种敏感的 CYP3A4 底物）合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 9% 和 23%。该变化很小，因此不太可能具有临床意义。本品不太可能与 CYP3A4 的底物发生 PK 方面的相互作用。除 CYP3A4 外，未对孕烷 X 受体（PXR）调控的其它酶的相互作用进行过研究。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

在临床 PK 研究中，本品与非索非那定（PXR/P-gp 底物）合用时，单次给药后非索非那定的 AUC 和 C_{max} 分别增加 56% [90% 置信区间（CI） 35, 79] 和 76%（90% CI 49, 108），稳态时分别增加 27%（90% CI 11, 46）和 25%（90% CI 6, 48）。服用本品时，如果患者合并服用了依赖 P-gp 进行处置且治疗指数较窄的药物（如：地高辛、达比加群、阿利吉仑等），则应对其进行密切监测，以便及时发现因合并用药的暴露量增加而出现耐受性方面的变化（见【药代动力学】）。

【药物过量】

在本品临床研究期间，有少部分患者每日服用剂量曾达到 240mg，但并未出现剂量限制毒性。在这些研究中，接受每日 160mg 和 240mg 本品的患者其典型的 EGFR-TKI 导致的 AE（主要为腹泻和皮疹）的发生频率和严重程度均高于接受每日 80mg 本品的患者。但是在人体意外过量服药方面的经验还较为有限。其中的所有病例均为孤立的偶发事件，患者错误地加服了 1 次药物，并未出现临床后果。

本品过量后，尚没有特殊的治疗。如果怀疑药物过量，则应暂停用药，并进行对症治疗。

【临床试验】

临床有效性和安全性

针对既往接受或未接受辅助化疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者-ADAURA 研究全球队列

在一项随机、双盲、安慰剂对照试验（ADAURA）中，证实本品用于已行肿瘤全切除术（既往接受或未接受辅助化疗）且 EGFR 突变阳性（外显子 19 缺失或 L858R 置换突变）NSCLC 患者的疗效和安全性。

肿瘤可完全切除的患者(IIA-III, AJCC 第 7 版肿瘤分期)在从手术和/或所提供的标准辅助化疗中恢复后，按照 1: 1 比例随机接受本品 80 mg 口服给药，每日一次，或接受安慰剂给药。

主要疗效结果指标是基于研究者评估的无病生存期（DFS）。其他疗效结果指标包括 DFS 率、总生存期（OS）、OS 率和 SF-36 健康相关生活质量（HRQoL）恶化时间。

共 682 例患者被随机分配至奥希替尼治疗组（n=339）或安慰剂治疗组（n=343）。总体上，患者中位年龄为 63 岁（范围：30~86 岁），≥65 岁的患者（44.2%）；女性（70%）；亚洲人（64%），从未吸烟者（72%）。基线 WHO 体力状况评分为 0（64%）或 1（36%）；IB 期（31%），II 期（34%），IIIA 期（35%）。就 EGFR 突变状态而言，19 号外显子缺失突变（55%），21 号外显子 L858R 置换突变（45%）；9 例患者（1%）还合并原发 T790M 突变。大多数患者（60%）在随机分组前接受辅助化疗（26% IB 期；71%IIA 期；73%IIB 期；80%IIIA 期）。

II-III A 期的患者人群和总体（IB-III A 期）患者人群已进行了 DFS 分析。ADAURA 研究证实，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险观察到达统计学显著性和具有临床意义的降低。对于 II-III A 期的患者人群，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险降低了 83%（奥希替尼组中位 DFS 为未达到（NC）安慰剂组中位值 DFS 为 19.6 个月，HR=0.17，99.06% CI: 0.11，0.26；P<0.0001）。对于总体（IB-III A）患者人群，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险降低了 80%（奥希替尼组中位 DFS 未达到(NC)，安慰剂组为 27.5 个月，HR=0.20，99.12% CI: 0.14，0.30；P<0.0001）。

研究者评估的 ADAURA 疗效结果的总结请见[错误!书签自引用无效](#)。和表 4，II-III A 期患者和总体（IB-III A 期）患者人群的 DFS Kaplan-Meier 曲线图分别见于图 1 和

图 2。总生存期（OS）数据尚未成熟。

表 3 ADAURA 研究全球队列(II-III A 期)研究者评估的无病生存期结果

疗效参数	奥希替尼 (N=233)	安慰剂 (N=237)
无病生存期 ^a		

事件数 (%)	26 (11.2)	130 (54.9)
疾病复发 (%)	26 (11.2)	129 (54.4)
死亡 (%)	0	1 (0.4)
中位值 (95% CI) (单位: 月) ^c	NC (38.8, NC)	19.6 (16.6, 24.5)
HR (99.06% CI) ; P 值 ^b	0.17 (0.11, 0.26) ; <0.0001	
12 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^c	97.2 (93.9, 98.7)	60.8 (54.1, 66.8)
24 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^c	89.5 (84, 93.2)	43.6 (36.5, 50.6)
36 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^{c,d}	78.3 (64.5, 87.3)	27.9 (18.9, 37.6)

该表标题 II-III A 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期 HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

DFS 结果基于研究者评估

HR<1 有利于奥希替尼

接受奥希替尼治疗的患者的中位 DFS 随访时间为 22.1 个月, 接受安慰剂治疗的患者为 14.9 个月。

^a 无病生存期事件是指记录为局部/区域或远端复发类型的疾病或死亡。

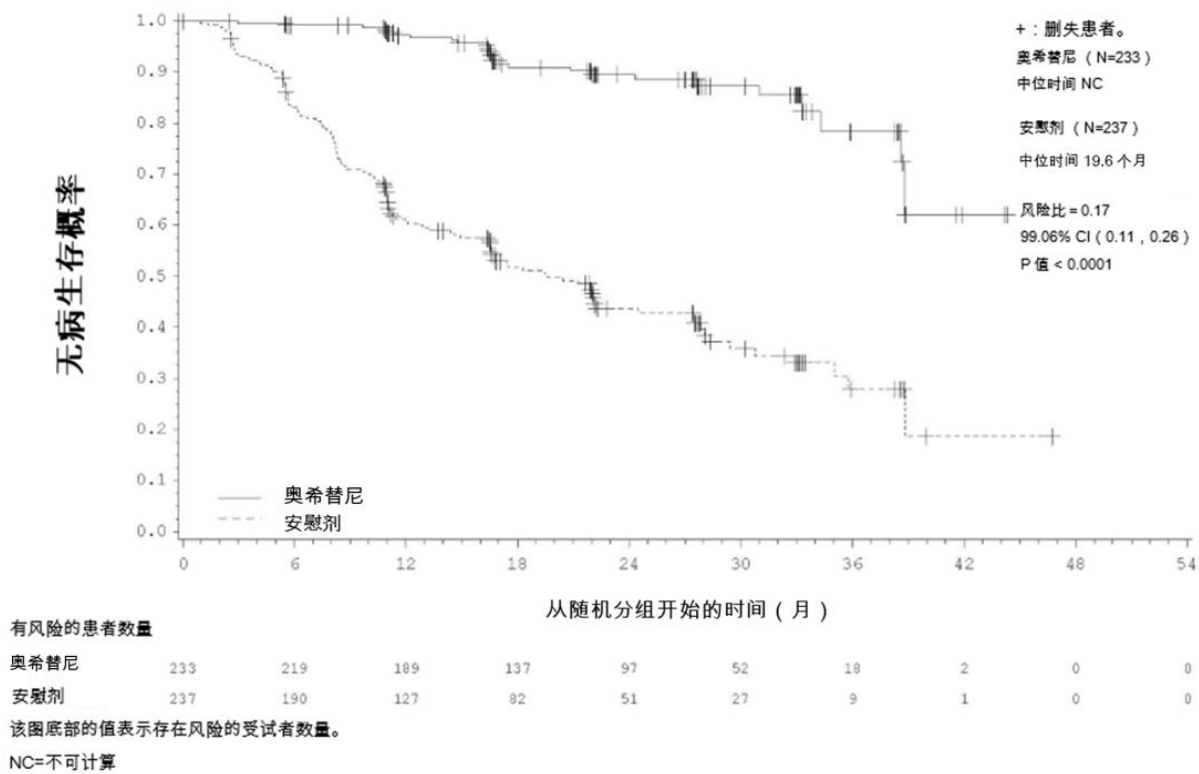
针对中期分析 (33%成熟度) 进行校正后, 要求 P 值<0.0094 才具有统计学意义

采用 Kaplan-Meier 方法进行计算。

36 个月时处于风险之中的患者数量: 奥希替尼组 27 例患者, 安慰剂组 20 例患者。

DCO: 2020 年 01 月 17 日

图 1 ADAURA 研究全球队列（II-III A 期）研究者评估的无病生存期 Kaplan-Meier 曲线图



该图标题 IB-III A 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

表 4 ADAURA 研究全球队列(II-III A 期)研究者评估的无病生存期结果

疗效参数	奥希替尼 (N=339)	安慰剂 (N=343)
无病生存期 ^a		
事件数 (%)	37 (10.9)	159 (46.4)
疾病复发 (%)	37 (10.9)	157 (45.8)
死亡 (%)	0	2 (0.6)
中位值 (95% CI) (单位: 月) ^c	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)
HR (99.12% CI) ; P 值 ^b	0.20 (0.14, 0.27) ; <0.0001	
12 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^c	97.4 (94.9, 98.7)	68.5 (63.2, 73.2)

疗效参数	奥希替尼 (N=339)	安慰剂 (N=343)
24 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^c	89.1 (84.5, 92.4)	52.4 (46.4, 58.1)
36 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^{c,d}	78.9 (68.7, 86.1)	40.0 (32.1, 47.8)

该表标题中 IB-IIIa 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

DFS 结果基于研究者评估

HR<1 有利于奥希替尼

接受奥希替尼治疗的患者的中位 DFS 随访时间为 22.1 个月, 接受安慰剂治疗的患者为 16.6 个月。

^a 无病生存期事件是指记录为局部/区域或远端复发类型的疾病或死亡。

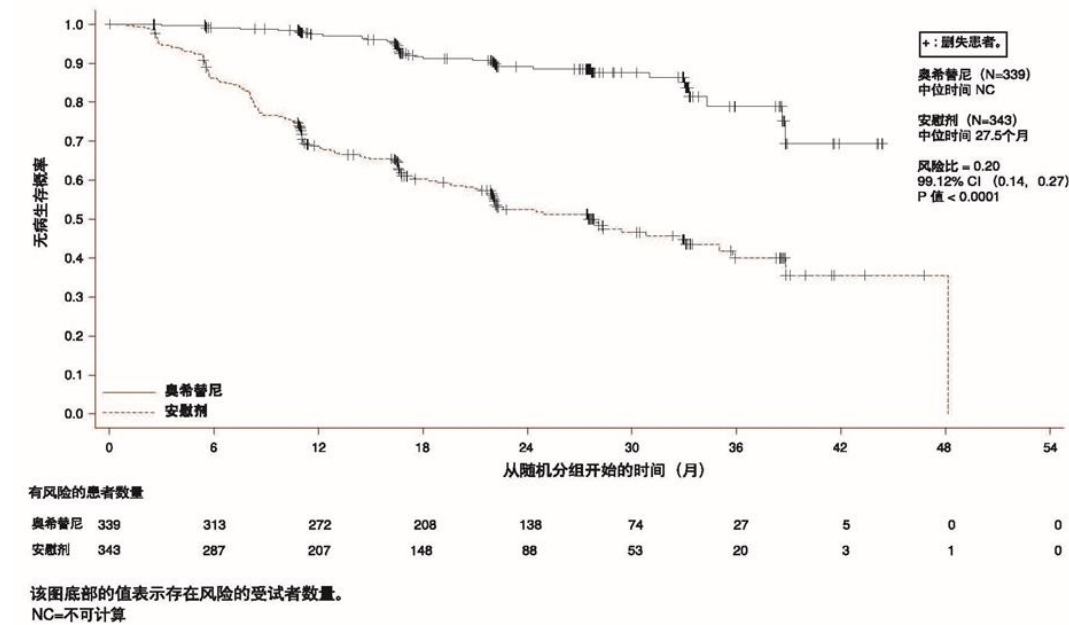
针对中期 分析 (29%成熟度) 进行校正后, 要求 P 值<0.0088 才具有统计学意义。

采用 Kaplan-Meier 方法进行计算。

36 个月时处于风险之中的患者数量: 奥希替尼组 27 例患者, 安慰剂组 20 例患者。

DCO: 2020 年 01 月 17 日

图 2 ADAURA 研究全球队列 (IB-IIIa 期) 研究者评估的无病生存期 Kaplan-Meier 曲线图



该图标题 IB-IIIa 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

奥希替尼与安慰剂相比在所有预先规定的亚组 (有足够时间进行分析用于分析的事件数量充足) 中均观察到一致的 DFS 获益, 包括种族、年龄、性别和 EGFR 突变类型 (外显子 19 缺失或 L858R 置换突变) 亚组。

探索性分析结果显示，本品治疗组和安慰剂组中疾病复发时存在 CNS 复发的患者分别为 5 例患者（1.5%）和 34 例患者（10%）。

针对既往接受或未接受辅助化疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者-ADAURA 研究中国队列

ADAURA 研究中国队列包括 159 例患者，以 1:1 比例随机分组至接受奥希替尼（n=77，80 mg 口服，每日一次）或安慰剂（n=82）治疗。中国队列的基线人口学和疾病特征为：中位年龄为 60 岁（范围：31~78 岁）、≥65 岁患者（26.4%）、女性（59.7%）、所有患者均为亚洲人（100%）、从未吸烟者（73.6%）、世界卫生组织（WHO）体力状况评分为 0（59.1%）或 1（40.9%）；IB 期（42.8%），II 期（24.5%），IIIA 期（32.7%）（AJCC 第 7 版肿瘤分期）。关于 EGFR 突变状态，19 号外显子缺失突变（42.1%），21 号外显子 L858R 置换突变（57.9%）；3 例患者（1.9%）还同时出现新发 T790M 突变。大部分（66.7%）患者在随机分组前接受了辅助化疗（35.3% IB；88.4% IIA；100% IIB；90.4% IIIA）。

中国队列的II-IIIA期和总体（IB-IIIA期）人群研究者评估的DFS数据与全球队列内报告的数据一致。ADAURA研究证明，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险观察到有临床意义的降低。对于 ADAURA 研究中国队列II-IIIA期患者，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险降低了84%（奥希替尼组中位DFS未达到（NC），安慰剂组为19.6个月，HR=0.16，95% CI：0.08，0.31；P<0.0001）。对于ADAURA研究中国队列的IB-IIIA期患者，与随机至安慰剂组的患者相比，随机至奥希替尼组患者的疾病复发或死亡风险降低了82%（奥希替尼组中位DFS未达到（NC），安慰剂组为24.9个月，HR=0.18，95% CI：0.10，0.33 P<0.0001）。

ADAURA 研究中国队列研究者评估的疗效结果总结请见表 5 和表 6，II-IIIA 期患者和总体（IB-IIIA 期）人群的 Kaplan-Meier 曲线分别请见图 3 和图 4。总生存期（OS）数据尚不成熟。

表 5 ADAURA 中国队列（II-IIIA 期）研究者评估的无病生存期结果

疗效参数	奥希替尼 (N=42)	安慰剂 (N=49)
无病生存期 ^a		
事件数（%）	4（9.5）	32（65.3）
疾病复发（%）	4（9.5）	32（65.3）

死亡 (%)	0	0
中位值 (95% CI) (单位: 月) ^c	NC (NC, NC)	18.3 (10.8, 22.3)
HR (95% CI) ; P 值 ^b	0.16 (0.08, 0.31) ; <0.0001	
12 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^b	100 (100, 100)	60.3 (45.0, 72.5)
24 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^b	89.8 (74.9, 96.0)	34.5 (20.9, 48.4)
36 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^{b,c}	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)

该表标题 IB-IIIa 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

DFS 结果基于研究者评估

HR<1 有利于奥希替尼

接受奥希替尼沙治疗组的患者的中位 DFS 随访时间为 22.2 个月, 接受安慰剂组治疗的患者为 16.6 个月。

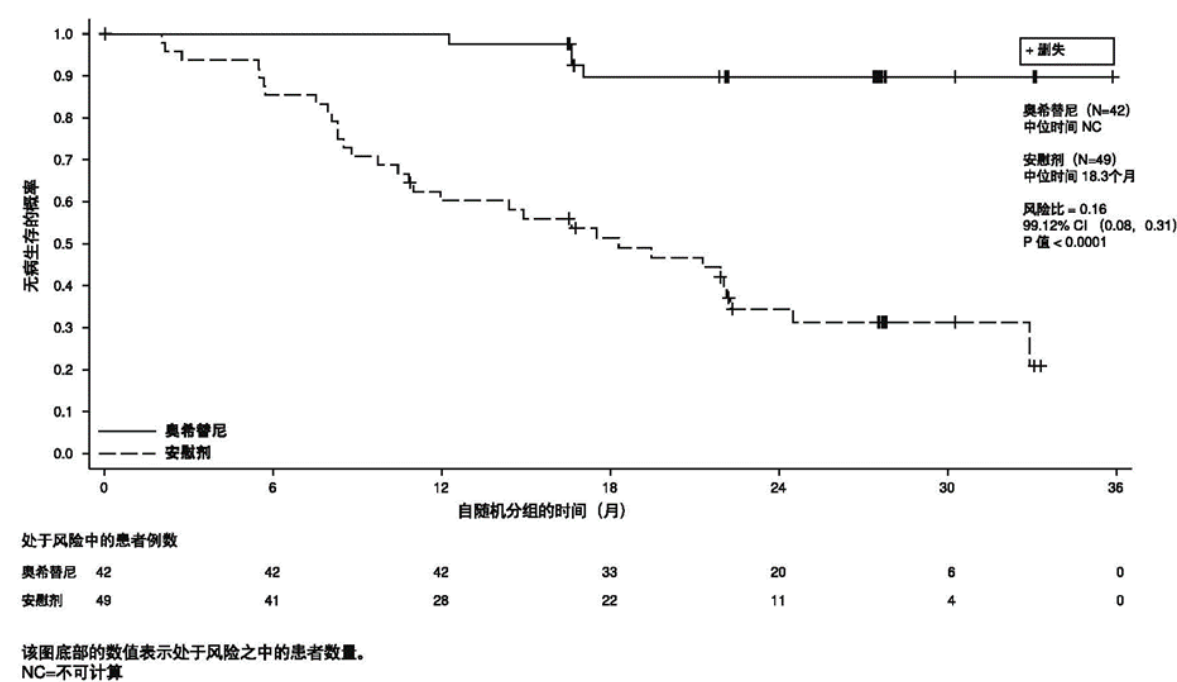
^a 无病生存期事件是指记录为局部/区域或远端复发类型的疾病或死亡。

采用 Kaplan-Meier 方法进行计算。

36 个月时处于风险之中的患者数量: 奥希替尼组 0 例患者, 安慰剂组 0 例患者。

DCO: 2020 年 01 月 17 日

图 3 ADAURA 中国队列(II-IIIa 期)研究者评估的无病生存期的 Kaplan-Meier 曲线图



该图标题 IB-IIIa 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

表 6 ADAURA 中国队列（I B-III A 期）研究者评估的无病生存期结果

疗效参数	奥希替尼 (N=77)	安慰剂 (N=82)
无病生存期 ^a		
事件数 (%)	6 (7.8)	37 (45.1)
疾病复发 (%)	6 (7.8)	37 (45.1)
死亡 (%)	0	0
中位值 (95% CI) (单位: 月) ^b	NC (NC, NC)	24.9 (21.9, NC)
HR (95% CI) ; P 值	0.18 (0.10, 0.33) ; <0.0001	
12 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^b	100 (100, 100)	71.2 (59.9, 79.8)
24 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^b	90.2 (79.1, 95.6)	54.4 (41.9, 65.3)
36 个月时的 DFS 率 (%) (95% CI) ^{b,c}	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)

该表标题 IB-III A 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

DFS 结果基于研究者评估

HR<1 有利于奥希替尼

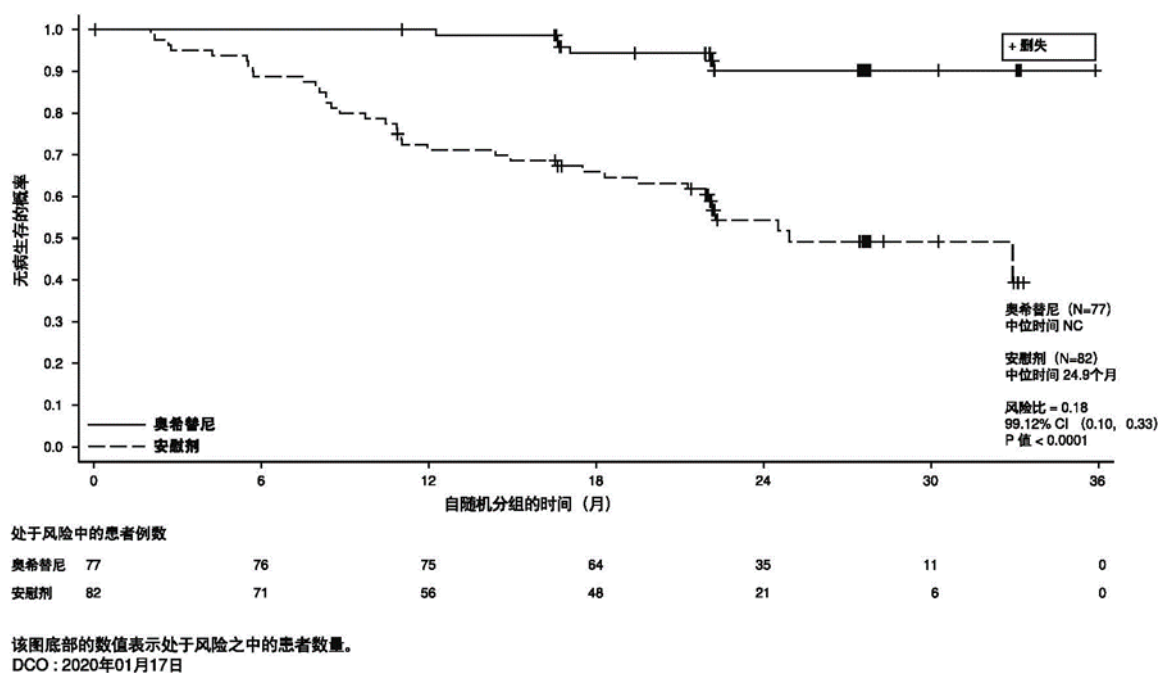
接受奥希替尼组治疗的患者的中位 DFS 随访时间为 22.1 个月, 接受安慰剂组治疗的患者为 16.6 个月。

^a 无病生存期事件是指记录为局部/区域或远端复发类型的疾病或死亡。

采用 Kaplan-Meier 方法进行计算。

36 个月时处于风险之中的患者数量: 奥希替尼组 0 例患者, 安慰剂组 0 例患者。

图 4 ADAURA 中国队列(I B-III A 期)无病生存期的 Kaplan-Meier 曲线图



该图标题 IB-III A 期是基于 AJCC 第 7 版肿瘤分期

既往未接受过治疗的 EGFR 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC-FLAURA 全球队列

在随机、双盲、活性药物对照研究（FLAURA）中，已经证明本品用于治疗 EGFR 突变阳性、不能接受根治性手术或放疗、且既往未针对晚期疾病接受过全身治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性。通过当地或中心实验室检测确定，要求患者肿瘤组织样本具有已知与 EGFR-TKI 敏感性相关的两种常见 EGFR 突变（Ex19del 或 L858R）之一。

全球队列患者按 1: 1 比例随机接受本品（n=279，口服 80mg，每日一次）或 EGFR-TKI 对照药（n=277；口服吉非替尼 250mg，每日一次或口服厄洛替尼 150mg，每日一次）。随机分组按 EGFR 突变类型（Ex19del 或 L858R）和种族（亚洲人或非亚洲人）进行分层。患者接受研究治疗直至不能耐受治疗，或研究者确定患者不再有临床获益。对于接受 EGFR-TKI 对照药的患者，如果肿瘤样本检测 T790M 突变呈阳性，则允许进展后交叉至接受开放标签的本品治疗。主要疗效终点为研究者按照 RECIST v1.1 评估的无进展生存期（PFS）。

全球队列人群的基线人口学和疾病特征为：中位年龄 64 岁（范围 26~93 岁）、≥75 岁（14%）、女性（63%）、白种人（36%）、亚洲人（62%）、从未吸烟者（64%）、世界卫生组织（WHO）体力状况为 0 或 1（100%）、

骨转移（36%）、胸外脏器转移（35%）、CNS 转移（21%，根据基线时 CNS 病灶部位、病史、和/或既往针对 CNS 转移的手术和/或放疗确定）。

与 EGFR-TKI 对照药相比，本品显示出具有临床意义和统计学意义的 PFS 改善（奥希替尼组和对照组中位值分别为 18.9 个月和 10.2 个月，HR=0.46，95%CI: 0.37, 0.57; $P<0.0001$ ）。研究者评估的本品疗效结果总结请见表 5，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 3。在总生存期的最终分析时（58%成熟度），HR 0.799 的结果显示有利于本品达到统计学显著性的改善（95.05%CI: 0.641, 0.997）（表 5 和图 4）。与接受 EGFR-TKI 对照药的患者（分别为 83%、71%、59%和 44%）相比，接受本品治疗的患者在 12、18、24 和 36 个月的存活比例更高（分别为 89%、81%、74%和 54%）。对进展后终点的分析表明，后续各线治疗后仍保持 PFS 获益。

表 7 研究者评估的 **FLAURA** 全球队列的疗效结果

疗效参数	奥希替尼 (N=279)	EGFR-TKI 对照药 (吉非替尼或厄洛替尼) (N=277)
无进展生存期		
事件数（62% 成熟度）	136（49）	206（74）
中位值（95% CI）（单位：月）	18.9（15.2， 21.4）	10.2（9.6，11.1）
HR（95% CI）；P 值	0.46（0.37，0.57）；P< 0.0001	
总生存期		
死亡数（58% 成熟度）	155（56）	166（60）
中位 OS（95% CI）（单位：月）	38.6(34.5,41.8)	31.8(26.6, 36.0)
HR（95.05% CI）；P 值	0.799（0.641，0.997）；P=0.0462 [†]	
客观缓解率（ORR）* ¹		
缓解例数（n），缓解率(95% CI)	223 80%（75，85）	210 76%（70，81）
优势比（95% CI）；P 值	1.3（0.9，1.9）；P=0.2421	
缓解时间（DoR）*		
中位值（95% CI）（单位：月）	17.2（13.8， 22.0）	8.5（7.3，9.8）
首次后续治疗开始后的第二次 PFS（PFS2）		
出现第二次疾病进展的患者数量（%）	73 (26)	106 (38)
中位 PFS2（月）（95% CI）	NC (23.7, NC)	20.0 (18.0, NC)
HR（95% CI）；P 值	0.58 (0.44, 0.78); P=0.0004	
随机分组至首次后续治疗或死亡的时间（TFST）		
接受首次后续治疗或死亡的患者数量（%）	194 (70)	242(87)
中位 TFST（月）（95% CI）	25.5 (22.0,29.1)	13.7 (12.3, 15.7)
HR（95% CI）；P 值	0.48 (0.39, 0.58); P<0.0001	
从随机分组至第二次后续治疗或死亡的时间（TSST）		

接受第二次后续治疗或死亡的患者数量 (%)	180 (65)	203 (73)
中位 TSST (月) (95% CI)	31.1 (28.8, 35.9)	23.4 (20.0, 25.6)
HR (95% CI) ; P 值	0.69 (0.56, 0.84); P=0.0003	

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

PFS, ORR, DoR 和 PFS2 结果均基于 RECIST 研究者评估

*基于未经证实的缓解

接受奥希替尼的患者中位 PFS 随访时间为 15.0 个月, 而接受 EGFR-TKI 对照药的患者为 9.7 个月

奥希替尼组患者总生存期的中位随访时间为 31.0 个月, SoC 组患者的中位随访时间为 24.9 个月

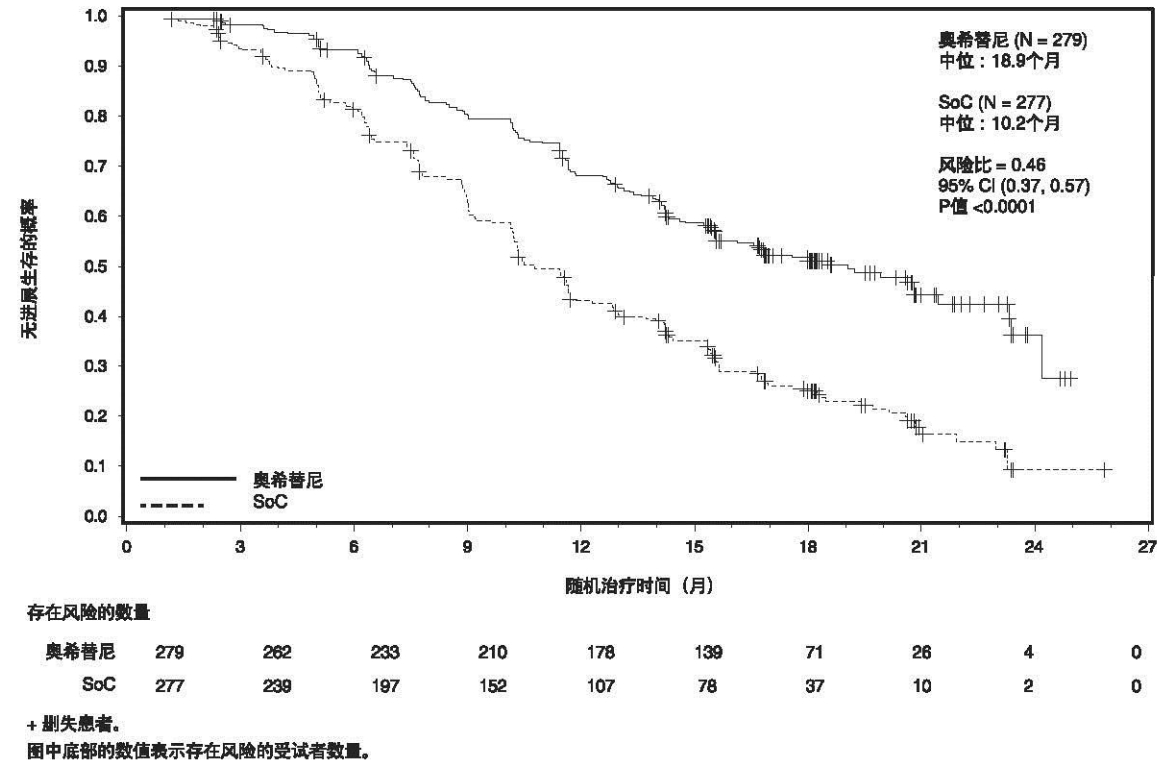
PFS, ORR, DoR, PFS2 结果来源数据截止日期 (DCO1c): 2018 年 1 月 10 日

TFST, TSST 和 OS 结果来源总生存期分析的 DCO (DCO2c): 2019 年 6 月 25 日 HR<1 有利于奥希替尼, 优势比> 1 有利于奥希替尼

† 基于 25%成熟度的期中分析, 要求 P 值<0.049 才具有统计学意义

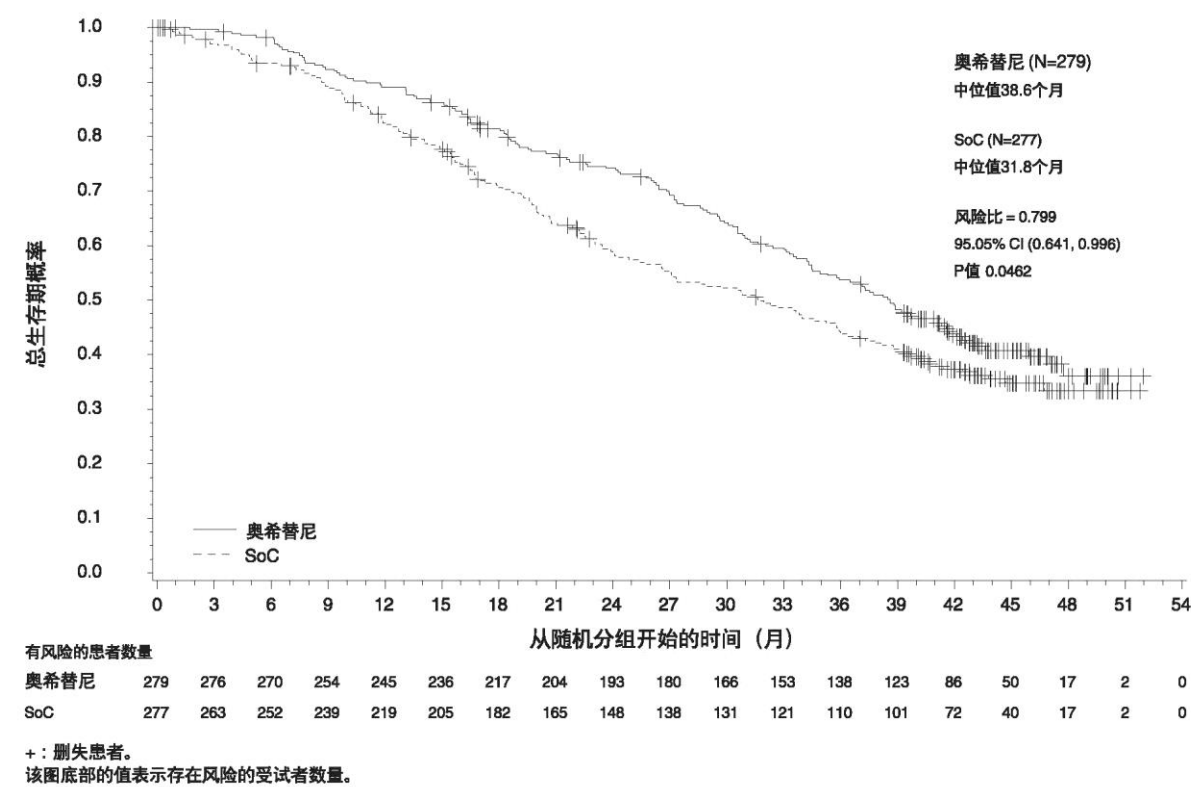
¹ 盲态独立中心审核委员会 (BICR) 评估的 ORR 结果与通过研究者评估报告的结果一致; 奥希替尼组和 EGFR-TKI 对照药组中 BICR 评估的 ORR 分别为 78% (95%CI: 73, 83) 和 70% (95%CI: 65, 76)。

图 5 FLAURA 中研究者评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



相对 EGFR-TKI 对照药，本品 PFS 获益在所有预先规定的亚组分析中均一致，包括种族、年龄、性别、吸烟史、入选研究时 CNS 转移状态以及 EGFR 突变类型（外显子 19 缺失或 L858R）。

图 6 FLAURA 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



FLAURA 研究中 CNS 转移患者的疗效数据

对于发生 CNS 转移的患者，不需要类固醇治疗、以及完成针对性治疗和类固醇治疗后神经状态稳定至少 2 周的患者可以随机分配至 FLAURA 研究中。在 FLAURA 研究中 128/556（23%）例经 BICR 评估基线时脑扫描具有 CNS 转移的亚组患者中，通过 RECIST v1.1 评估确定的 CNS 疗效已经证明 CNS PFS 具有统计学显著意义的改善（HR=0.48，95% CI 0.26，0.86；P=0.014），见表 8。

表 8 FLAURA 研究全球队列中基线时脑扫描确诊有 CNS 转移的患者 BICR 评估的 CNS 疗效

疗效参数	奥希替尼 N=61	EGFR-TKI 对照药 (吉非替尼或厄洛替尼) N=67
CNS 无进展生存期 ¹		
事件数 (%)	18 (30)	30 (45)
中位值 (95% CI) (单位: 月)	NC (16.5, NC)	13.9 (8.3, NC)
HR(95% CI); P 值	0.48 (0.26, 0.86); P=0.014 [†]	
6 个月时 CNS 无进展且存活 (%) (95%CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
12 个月时 CNS 无进展且存活 (%) (95%CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)
CNS ORR (%) (95% CI) ¹	65.6 (52.3, 77.3)	43.4 (31.2, 56.0)

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

HR<1 有利于奥希替尼

¹ 奥希替尼组 (n=61) 和 EGFR TKI 对照药组 (n=67) 中, CNS BICR 根据 RECIST v1.1 标准确定的 CNS PFS 和 ORR (BICR 评估的基线时 CNS 可测量和不可测量病灶); 缓解未经证实

在 FLAURA 研究基线无 CNS 病灶的患者亚组中, 与 EGFR-TKI 对照药组相比, 奥希替尼组出现新的 CNS 病灶的患者数较少 (分别为 7/226 [3.1%] 和 15/214 [7.0%])。

患者报告结局 (PRO)

使用 EORTC QLQ-C30 及其肺癌模块 (EORTC QLQ-LC13) 通过电子方法收集患者自报的症状和健康相关生活质量 (HRQL)。

从基线至第 9 个月收集的数据显示, 本品和 EGFR-TKI 对照药组中五个预先规定的主要 PRO 症状 (咳嗽、呼吸困难、胸痛、疲劳和食欲减退) 以及大多数身体机能和整体健康状况/HRQL 的改善相似。

既往未接受过治疗的 EGFR 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC – FLAURA 中国队列

FLAURA 研究中国队列包含 136 名患者, 按 1: 1 比例随机接受本品 (n=71; 口服 80mg, 每日一次) 或 EGFR-TKI 对照药 (n=65; 口服吉非替尼 250mg, 每日一次), 包括全球队列招募结束前全球队列中进行随机分组的 19

例患者以及在全球队列招募结束后招募的 117 例额外患者。中国队列数据支持本品用作中国受试者一线治疗的获益-风险评估，但未设计成可以满足统计学显著性检验的把握度，所计算的 P 值是名义值。

中国队列研究人群的基线人口学和疾病特征为：中位年龄 60 岁（范围 29~82 岁）、≥75 岁（4%）、女性（65%）、白种人（0%）、亚洲人（100%）、从未吸烟者（76%）、世界卫生组织（WHO）体力状况为 0 或 1（100%）、骨转移（49%）、胸外脏器转移（40%）、CNS 转移（28%，根据基线时 CNS 病灶部位、病史、和/或既往针对 CNS 转移的手术和/或放疗确定）。

FLAURA 中国队列中，经研究者评估的 PFS 数据结果与 FLAURA 全球队列结果一致。次要终点的结果为本品相比 EGFR-TKI 对照组的优效性提供了进一步的支持证据。使用 EORTC QLQ-C30 及其肺癌模块（EORTC QLQ-LC13）收集患者报告症状和健康相关生活质量（HRQL）的结果显示，本品和 EGFR-TKI 对照药组的改善相似，且结果与 FLAURA 全球队列结果一致。

FLAURA 中国队列中，与 EGFR-TKI 对照药相比，本品显示出具有临床意义的 PFS 改善（奥希替尼组和对照组 PFS 中位值分别为 17.8 个月和 9.8 个月，HR=0.56，95%CI: 0.37, 0.85；P=0.0065）。研究者评估的 FLAURA 中国队列疗效结果总结请见表 7，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 4。

在总生存期的最终分析时（65%成熟度），HR 为 0.848（95% CI: 0.557, 1.291），表明与 SoC 组相比，奥希替尼组的死亡风险下降 15%。

奥希替尼组中位 OS 为 33.1 个月（95% CI: 26.0, 35.9），SoC 组为 25.7 个月（95% CI: 19.6, 32.8）。

这说明与 SoC 组相比，奥希替尼组具有临床意义的 7.4 个月的 OS 延长获益。（请见表 9 和图 6）

表 9 研究者评估的 FLAURA 中国队列疗效结果

疗效参数	奥希替尼 (N=71)	EGFR-TKI 对照药 (吉非替尼) (N=65)
无进展生存期		
事件数（67% 成熟度）	40（56）	51（79）
中位值（95% CI）（单位：月）	17.8（13.6， 20.7）	9.8（8.3， 13.8）
HR（95% CI）； P 值	0.56（0.37， 0.85）； P=0.0065 [†]	
总生存期		
死亡数（65% 成熟度）	45（63）	44（68）
中位 OS（95% CI）（单位：月）	33.1(26.0,35.9)	25.7（19.6， 2.8）
HR（95% CI）； P 值	0.848（0.557， 1.291）； P=0.4416	
客观缓解率		
缓解例数（n）， 缓解率（95% CI）	59 83%（72， 91）	49 75%（63， 85）
优势比（95% CI）； P 值	1.61（0.70， 3.78）； P=0.2663 ¹	
缓解时间（DoR）		
中位值（95% CI）（单位：月）	16.4（12.3， NC）	10.9（8.3， 13.8）
首次后续治疗开始后的第二次 PFS（PFS2）		
出现第二次疾病进展的患者数量（%）	73 (26.2)	106 (38.3)
中位 PFS2（月）（95% CI）	NC (23.7, NC)	20.0 (18.2, NC)
HR（95% CI）； P 值	0.58 (0.44, 0.78); P=0.0004	
随机分组至首次后续治疗或死亡的时间（TFST）		
接受首次后续治疗或死亡的患者数量（%）	52 (73)	59 (91)
中位 TFST（月）（95% CI）	21.4 (18.8, 27.4)	15.8 (11.9, 20.0)
HR（95% CI）； P 值	0.623 (0.4241, 0.9162); P=0.0162	
从随机分组至第二次后续治疗或死亡的时间（TSST）		
接受第二次后续治疗或死亡的患者数量（%）	49 (69)	49 (75)
中位 TSST（月）（95% CI）	29.6 (23.1, 33.87)	22.1 (17.41, 28.75)

HR (95% CI) ; P 值	0.785 (0.5245, 1.1752); P=0.2398
-------------------	----------------------------------

HR=风险比; CI=置信区间, NC=不可计算

PFS, ORR, DoR and PFS2 疗效结果均基于 RECIST 研究者评估*基于未经证实的缓解接受奥希替尼的患者中位 PFS 随访时间为 16.7 个月, 而接受 EGFR TKI 对照药的患者为 9.8 个月

奥希替尼组患者总生存期的中位随访时间为 31.0 个月, SoC 组患者的中位随访时间为 24.9 个月

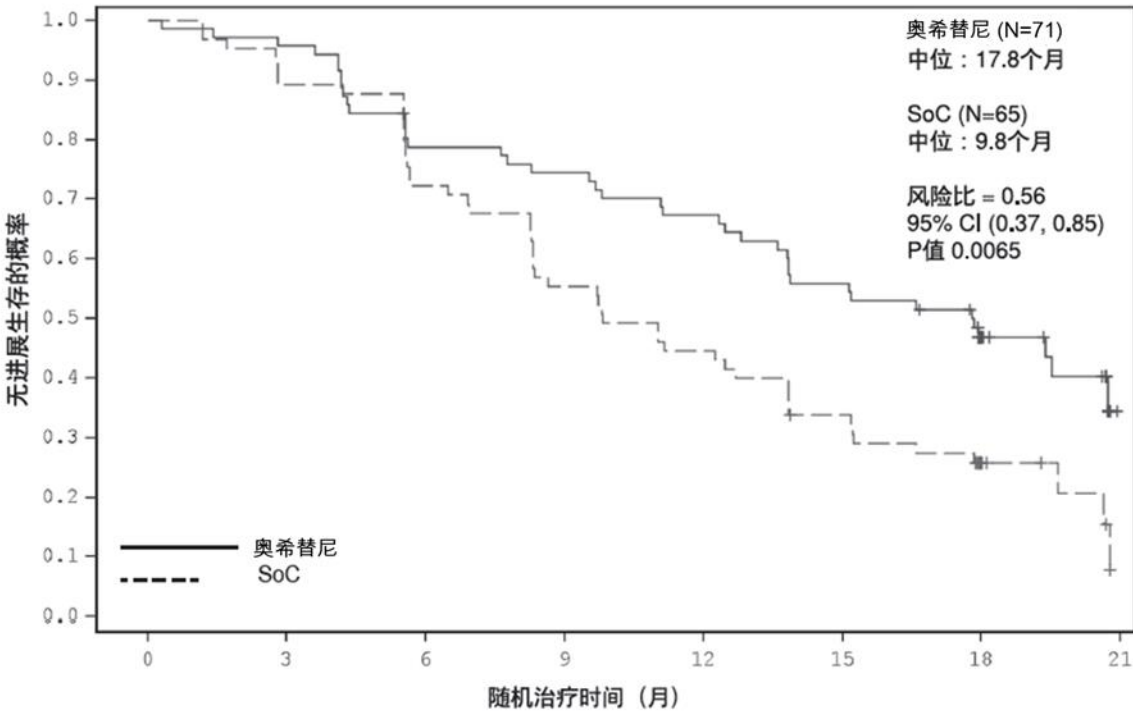
PFS, ORR, DoR, PFS2 结果来源数据截止日期 (DCO1c): 2018 年 1 月 10 日

TFST, TSST 和 OS 结果来源总生存期分析的 DCO (DCO2c): 2019 年 6 月 25 日 HR<1 有利于奥希替尼, 优势比> 1 有利于奥希替尼

† 针对中国队列的统计分析是探索性的, 计算的 P 值是名义值

¹盲态独立中心审核委员会 (BICR) 评估的 ORR 结果与通过研究者评估报告的结果一致; 奥希替尼组和 EGFR TKI 对照药组中 BICR 评估的 ORR 分别为 79% (95% CI: 68, 88) 和 65% (95% CI: 52, 76)

图 7 FLAURA 中国队列中研究者评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



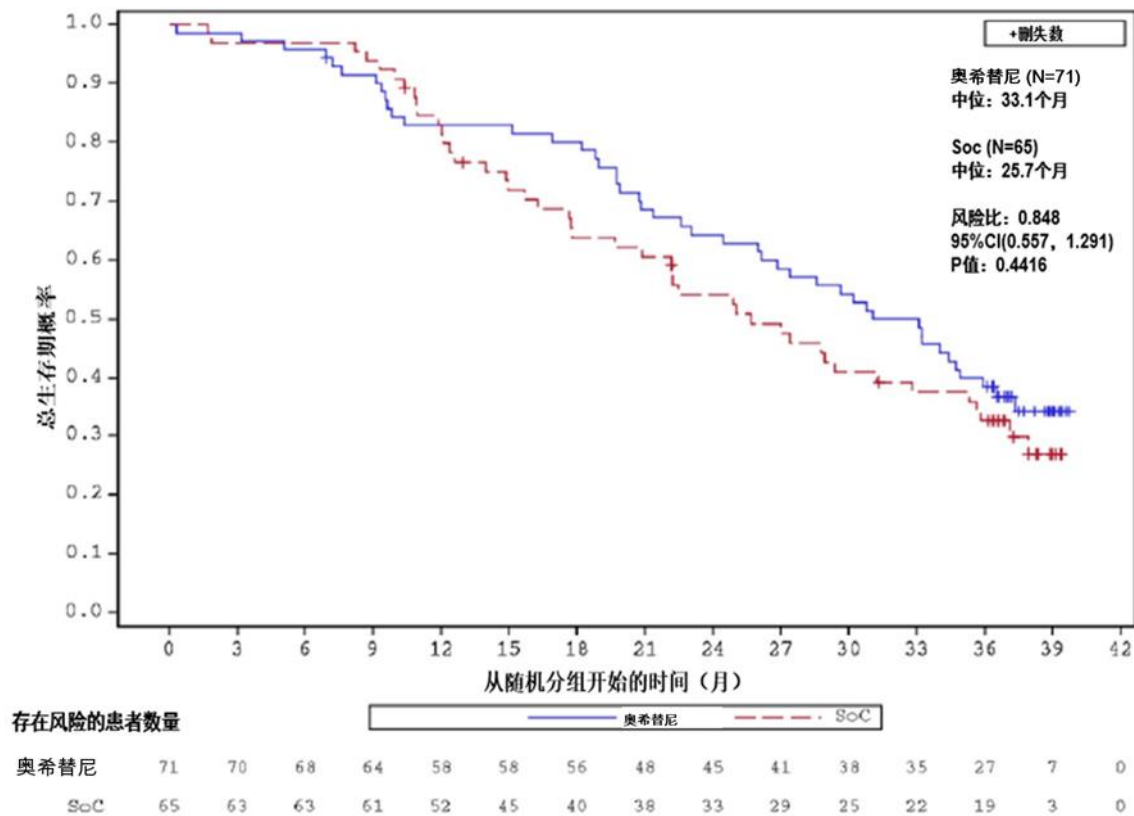
存在风险数量

奥希替尼	71	68	55	52	47	39	18	0
SoC	65	58	47	36	29	21	8	0

+ 删失患者。

图中底部的数值表示存在风险的受试者数量

图 8 FLAURA 中国队列中研究者评估的总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



FLAURA 研究中国队列中 CNS 转移患者的疗效数据

FLAURA 中国队列 49/136（36%）例经 BICR 评估基线时脑扫描具有 CNS 转移的亚组患者中，经 RECIST v1.1 评估确定的 CNS 疗效证明接受本品治疗的患者的 CNS PFS 相比于接受 SoC 治疗的患者有所改善。FLAURA 中国队列中观察到的获益与 FLAURA 全球队列一致（见表 10）。

表 10 FLAURA 中国队列中基线时脑扫描确诊有 CNS 转移的患者 BICR 评估的 CNS 疗效

疗效参数	奥希替尼 N=22	EGFR-TKI 对照药 (吉非替尼) N=27
CNS 无进展生存期 ¹		
事件数 (%)	6 (27)	13 (48)
中位值 (95% CI) (单位: 月)	NC (13.8, NC)	13.8 (5.6, 20.8)
HR (95% CI) ; P 值	NC	

6 个月时 CNS 无进展且存活 (%) (95%CI)	90 (64, 97)	73 (50, 87)
12 个月时 CNS 无进展且存活 (%) (95%CI)	84 (58, 95)	62 (37, 79)
CNS ORR (%) (95% CI) ¹	77.3 (54.6, 92.2)	33.3 (16.5, 54.0)

HR=风险比；CI=置信区间，NC=不可计算

HR<1 有利于奥希替尼

¹ CNS BICR 根据 RECIST v1.1 标准确定 CNS PFS 和 ORR (BICR 评估的基线时 CNS 可测量和不可测量病灶)；缓解未经证实。

FLAURA 中国队列基线时无 CNS 病灶的患者亚组中，与 EGFR-TKI 对照药组相比，奥希替尼组出现 CNS 新病灶的患者例数较少（分别为 1/54[1.9%] 和 5/44 [11.4%]）。

既往接受过治疗的 T790M 阳性 NSCLC 患者-AURA3 研究

一项随机、开放标签、III 期对照研究 (AURA3) 证实了本品治疗对正在接受或已接受过 EGFR-TKI 治疗的疾病已进展局部晚期或转移性 T790M NSCLC 患者的疗效和安全性。在随机化前，要求所有患者均在中心实验室采用 cobas EGFR 突变检测确诊为肿瘤组织 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC。并且使用筛选期间所采集血浆样本中提取的 ctDNA 评估了 T790M 突变状态。主要疗效结果为研究者评估的无进展生存期 (PFS)。其它疗效结果指标包括由研究者评估的 ORR、DoR 和总生存期 (OS)。

患者以 2:1 (奥希替尼:含铂类二联化疗) 的比例随机化，接受本品 (n=279) 或含铂类二联化疗 (n=140)。按照种族进行随机化分层 (亚洲人和非亚洲人)。奥希替尼组的患者接受 80mg/天，口服，每日一次，直至患者不能耐受治疗或研究者认为其不再有临床获益时。化疗是在每个疗程 (21 天) 的第 1 天接受培美曲塞 500mg/m² 联合卡铂 AUC5 或培美曲塞 500mg/m² 联合顺铂 75mg/m²，共 6 个疗程。接受 4 个疗程含铂类药物的化疗后疾病无进展的患者可继续接受培美曲塞治疗 (每个 21 天疗程的第 1 天接受培美曲塞 500mg/m²)。化疗组中出现客观影像学进展的受试者 (由研究者判定及经独立中心影像审核委员会确认) 可获得开始使用本品治疗的机会。

总体研究人群的基线人口学和疾病特征为：中位年龄 62 岁，≥75 岁患者占 15%，女性占 64%，白种人占 32%，亚洲人占 65%，非吸烟者占 68%，WHO 体力状况评分为 0 或 1 的患者占 100%。54% 的患者有胸外内脏转移，其中包括 34% 的 CNS 转移 (根据基线时的 CNS 病灶、病史和/或既往对 CNS 转移灶的手术和/或放疗确定) 和 23% 的肝转移。42% 的患者有骨转移。

AURA3 研究证实，接受本品治疗的患者与化疗患者比较，PFS 的改善具有显著的统计学意义。研究者评估的 AURA3 疗效结果总结请见表 7，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线请见图 5。OS 最终分析（达到 67%成熟度时实施）的结果表明，两个治疗组间不存在具有统计学意义的差异未达到统计学显著性。此时，随机分配至化疗组的 99 例患者（71%）交叉接受本品治疗。

表 11 AURA3 中研究者评估的疗效结果

疗效参数	奥希替尼 (N=279)	化疗 培美曲塞/顺铂或培 美曲塞/卡铂) (N=140)
无进展生存期		
事件数 (%成熟度)	140 (50)	110 (79)
中位值 (95% CI) (单位: 月)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
HR(95% CI); P 值	0.30 (0.23, 0.41) ; P<0.001	
总生存期 ¹		
死亡数 (%成熟度)	188 (67.4)	93 (66.4)
中位值 (95% CI) (单位: 月)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
HR (95.56% CI) ; P 值	0.87 (0.67, 1.13) ; P=0.277	
客观缓解率 ²		
缓解例数, 缓解率 (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
优势比 (95% CI) ; P 值	5.4 (3.5, 8.5); P<0.001	
缓解持续时间 (DoR) ²		
中位值 (95% CI) (单位: 月)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)

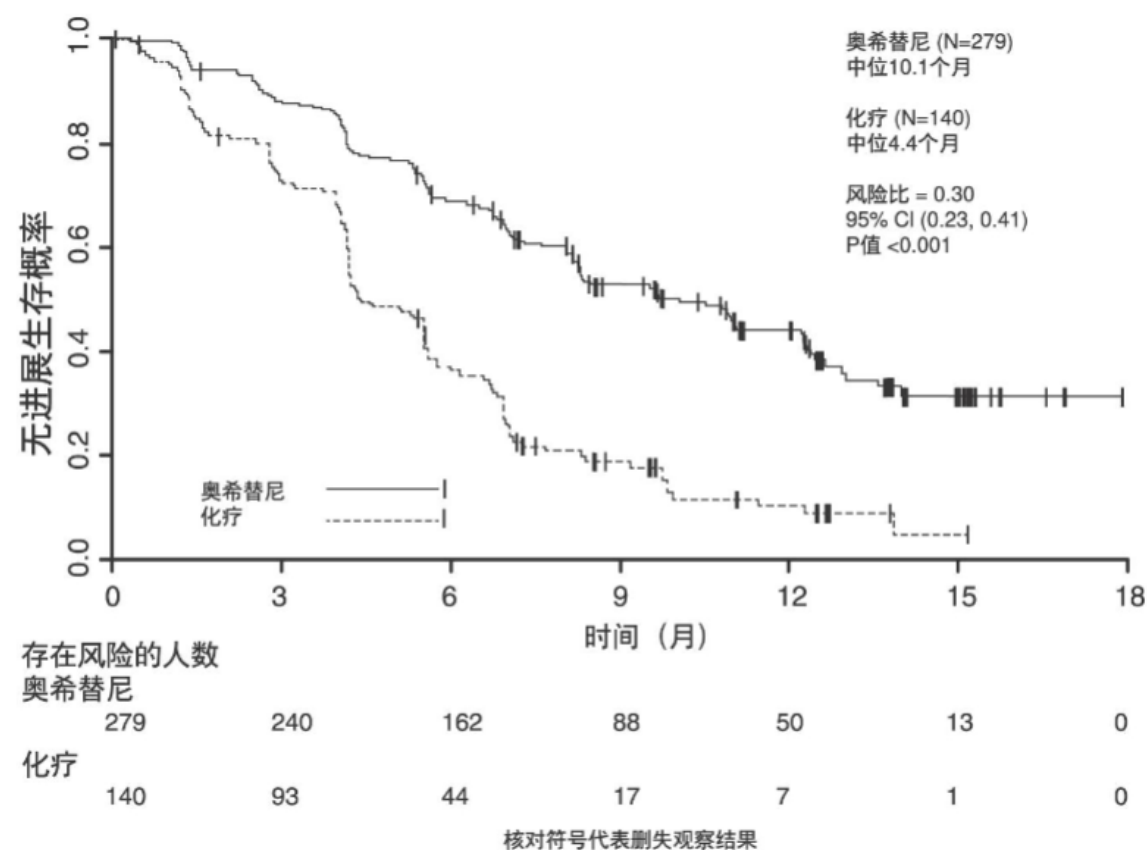
HR=风险比；CI=置信区间

所有疗效结果均基于 RECIST 研究者评估

¹ 当数据成熟度达到 67%时，开展 OS 最终分析。已对既往期中分析阶段所分析的 HR CI 进行校正。未针对交叉的潜在不确定作用对 OS 分析进行调整（化疗组的 99 名 [71%]患者后续接受了本品治疗）。

² 研究者评估的 ORR 和 DoR 结果与盲态独立中心审核委员会(BICR)所报告的结果一致；BICR 评估的奥希替尼组 ORR 为 64.9% [95% CI:59.0, 70.5]，化疗组 ORR 为 34.3% [95% CI: 26.5, 42.8]；BICR 评估的奥希替尼组 DoR 为 11.2 个月（95% CI: 8.3, NC），化疗组 DoR 为 3.1 个月（95% CI: 2.9, 4.3）。

图 9 AURA3 中研究者评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线



PFS 敏感性分析由盲态独立中心审核委员会（BICR）实施，结果表明，本品的中位 PFS 为 11.0 个月，而化疗的中位 PFS 为 4.2 个月。该分析与研究者评估一致的疗效（HR 0.28；95% CI：0.20，0.38）。

在依据种族、年龄、性别、吸烟史和 EGFR 突变（外显子 19 缺失和 L858R 突变）预先设定的所有亚组中，接受本品治疗的患者与接受化疗的患者之间的 PFS 在各亚组中均出现具有临床意义的改善，且 HR 低于 0.50。

AURA3 研究中 CNS 转移患者的疗效数据

在研究治疗开始前至少稳定 4 周且无需接受类固醇激素治疗的无症状性脑转移患者可参与本研究。BICR 根据 RECIST v1.1 标准对基线时脑部影像学检查显示 CNS 转移的 116/419 例（28%）患者亚组实施了 CNS 疗效评估，结果总结请见表 12。

表 12 AURA3 中基线时脑部影像学检查确诊有 CNS 转移的患者 BICR 评估的 CNS 疗效

疗效参数	奥希替尼	化疗 (培美曲塞/顺铂或 培美曲塞/卡铂)
CNS 客观缓解率 ¹		
CNS 缓解率% (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11, 59)
优势比(95% CI); P 值	5.1 (1.4, 21) ; P=0.015	
CNS 缓解持续时间 ²		
中位值 (95% CI) (单位: 月)	8.9 (4.3, NC)	5.7 (NC, NC)
CNS 疾病控制率		
CNS 疾病控制率	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
优势比 (95% CI) ; P 值	3 (1.2, 7.9) ; P=0.021	
CNS 无进展生存期 ³	N=75	N=41
事件数 (% 成熟度)	19 (25)	16 (39)
中位值 (95% CI) (单位: 月)	11.7 (10, NC)	5.6 (4.2, 9.7)
HR (95% CI) ; P 值	0.32 (0.15, 0.69) ; P=0.004	

¹ 在可评价缓解人群（基线时 BICR 确定具有可评价 CNS 病灶的人群）中（奥希替尼组 n=30，化疗组 n=16），CNS BICR 根据 RECIST v1.1 标准确定的 CNS 客观缓解率和缓解持续时间

² 仅基于获得缓解的患者；DoR 是指从首次记录的缓解日期(完全缓解或部分缓解)至进展或死亡事件日期的时间；DCR 是指缓解患者（完全缓解或部分缓解）或疾病稳定≥6 周患者的比例

³ CNS 无进展生存期由 CNS BICR 在全分析集人群（BICR 确定的基线时 CNS 可测量和不可测量病灶，奥希替尼组 n=75，化疗组 n=41）中根据 RECIST v1.1 标准确定 HR<1，表明本品疗效更佳

患者报告的临床结果

使用 EORTC QLQ-C30 及其肺癌模块（EORTC QLQ-LC13）采集患者报告的临床结果和健康相关生活质量（HRQL）的电子数据。

整个研究期间（从随机化起直至 6 个月）奥希替尼组在 5 个预先规定的主要 PRO 症状(食欲减退、咳嗽、胸痛、呼吸困难和疲劳)相对基线平均变化上相比化疗组改善，且差异具有统计学意义，由此证实，本品与化疗相比可改善患

者报告的肺癌症状。研究期间，接受本品治疗的患者与化疗患者相比，EORTC-C30 问卷的总体健康状况和身体机能改善大于等于 10 分的比例更高，差异具有临床意义。

既往接受过治疗的 T790M 突变阳性 NSCLC 患者- AURAex 和 AURA2 研究

在具有 EGFR T790M 突变阳性的非小细胞肺癌且既往接受过一种或一种以上全身治疗（包括一种 EGFR-TKI）出现进展的患者中进行了两项单臂、开放标签的临床研究，分别为 AURAex（II 期扩展队列[n=201]）和 AURA2（n=210）。治疗前，所有患者都要求为经中心实验室采用 cobas EGFR 突变检测为肿瘤组织 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC。还使用从筛选期间采集的血浆样本中提取的 ctDNA，回顾性地评估了 T790M 突变状态。所有患者接受本品每日 80mg 的剂量。这两项研究的主要疗效终点为基于盲态独立中心审核 (BICR) 根据 RECIST v1.1 评价的 ORR。次要疗效终点包括：缓解持续时间 (DoR) 和无进展生存期 (PFS)。

总体研究人群（AURAex 和 AURA2）的基线特征有：中位年龄 63 岁；13% 的患者年龄 ≥75 岁；女性（68%）；白种人（36%）；亚洲人（60%）。所有患者均接受了至少一种既往治疗。31% 的患者 (N=129) 既往接受过 1 种治疗（仅 EGFR-TKI 治疗），69% 的患者 (N=282) 接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。72% 的患者从不吸烟，100% 患者的世界卫生组织 (WHO) 体力状况评分为 0 或 1 分，59% 的患者有胸腔外的内脏转移，包括 39% 的患者有 CNS 转移（根据基线时的 CNS 病灶、病史和/或针对 CNS 转移的既往手术和/或放疗确定），29% 的患者有肝转移。47% 的患者有骨转移。PFS 的中位随访时间为 12.6 个月。

在 411 例既往接受过治疗的 EGFR T790M 突变阳性患者中，盲态独立中心审核委员会 (BICR) 评估的总 ORR 为 66% (95% CI: 61, 71)。在由 BICR 确定缓解的患者中，中位 DoR 为 12.5 个月 (95% CI: 11.1, NE)。在 AURAex 研究和 AURA2 研究中，BICR 评估的 ORR 分别为 62% (95% CI: 55, 68) 和 70% (95% CI: 63, 77)。中位 PFS 为 11.0 个月，95% CI (9.6, 12.4)。

在所有预先定义的亚组（治疗线数、种族、年龄和地区）分析中，BICR 评估的客观缓解率都超过 50%。

在缓解可评价的人群中，85% (223/262 例) 在首次影像学扫描时（6 周）出现了疾病缓解；94% (247/262 例) 在第 2 次影像学扫描时（12 周）出现了疾病缓解。

II 期研究 (AURAex 和 AURA2) 中的 CNS 疗效数据

在基线时脑部影像学检查中确定有可测量 CNS 转移灶的 50 例患者（从 411 名中检查出）亚组中，BICR 依据 RECIST v1.1 标准实施了 CNS 疗效评估。观察到 CNS ORR 为 54%（27/50 例患者；95% CI: 39.3, 68.2），上述缓解中，12% 的患者为完全缓解。

尚未在 EGFR T790M de novo 突变的 NSCLC 患者中进行临床研究。

既往接受过治疗的 T790M 阳性 NSCLC 患者-AURA17 研究

AURA17(n=171)是一项 II 期、开放标签、单臂研究，在亚太地区确诊为局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）（IIIB-IV 期）、具有 EGFR 敏感型基因突变（EGFRm）和 EGFR T790M 突变阳性、既往接受过已批准的 EGFR-TKI 药物治疗后出现疾病进展的患者中，评估奥希替尼（80mg，口服，每日一次）的安全性和疗效。在近期治疗时出现并证实疾病进展后，需要实施活检，以便中心实验室对 EGFR T790M 突变状态进行检测（研究中采用罗氏 cobas® EGFR 突变检测确定肿瘤组织的 T790M 突变状态）。本研究的有效性主要目的是盲态独立中心审核（BICR）通过 RECIST v1.1 版本评估的客观缓解率（ORR）。有效性次要目的是评估缓解持续时间（DoR），疾病控制率（DCR）和无进展生存期（PFS）。

AURA17 患者的基线特征如下：本研究中大部分患者为女性患者（117/171[68.4%]例）、亚洲患者（168/171[98.2%]例）和中国患者（148/171[86.5%]例）。研究入选时患者中位年龄为 60.0 岁（范围：26~82 岁），≥50 且 <65 岁年龄组患者比例最大（79/171[46.2%]例患者）。31.6% 的患者（N=54）既往接受过 1 种治疗（仅 EGFR-TKI 治疗），68.4% 的患者（N=117）接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。大部分患者为转移性 NSCLC（168/171[98.2%]例患者）、组织学类型腺癌（165/171[96.5%]例患者）并且 WHO 体能状况为 1（145/171[84.8%]例患者）。基于基线时靶病灶（TL）长径总和，试验开始时肿瘤负荷平均值为 67.5mm（sd, 34.08），且大部分患者基线 TL 大小为 40 至 79mm（76/171[44.4%]例患者）。多数患者有内脏转移（141/171 [82.5%]例患者）。中位随访时间为 7.0 个月。表 13 总结了 AURA17 研究的疗效。

表 13 AURA17 研究的疗效结果

疗效参数	总体 (N=171)	中国亚组 (N=148)
无进展生存期		
事件数（%成熟度）	120	106

疗效参数	总体 (N=171)	中国亚组 (N=148)
中位值（95% CI）（单位：月）	9.7 (6.97, 11.07)	9.7 (6.97, 11.07)
总生存期（FAS）		
事件数（%成熟度）	95（55.6）	86（58.1）
中位值（95% CI）（单位：月）	23.2 (20.04, 26.74)	22.8 (19.35, 26.51)
客观缓解率 ¹ （缓解可评价分析集）		
缓解例数，缓解率 ² （95% CI）	103 62.0%（54.20，69.46）	89 62.2%（53.75，70.20）
优势比（95% CI）；P 值		
缓解持续时间 (DoR) ³ （缓解可评价分析集）		
中位值（95% CI）（单位：月）	9.9（8.3, 12.9）	9.7（8.3，11.2）

FAS=全分析集; HR=风险比; CI=置信区间; NC=不可计算

报告的所有疗效结果均属于研究者根据 RECIST 标准评估所得的结果。

- ¹ 由 BICR 根据 RECIST v1.1 对缓解可评价人群 (根据 BICR, 基线有可测量病灶) 确定的客观缓解率, AURA17 整体和中国亚组分别为 166 和 143。
- ² 采用 Kaplan-Meier 进行计算。
- ³ 仅基于出现缓解 (确认) 的患者; DoR 定义为从首次记录缓解 (缓解是指确认的完全或部分缓解) 之日算起的时间。

AURA17 研究中 CNS 转移患者的疗效数据

在研究治疗开始前至少 4 周内, 无需类固醇药物治疗、具有无症状性、疾病稳定的脑转移患者可入组研究。有 23/171 (26%) 例患者经 BICR 根据基线脑部影像学评估具有可测量病灶的 CNS 转移。由 BICR 根据 RECIST v 1.1 标准评估的 CNS 疗效总结如下: CNS 客观缓解率 (CNS ORR) 为 69.6%

(95% CI: 47.1%, 86.8%), 其中一例 (4.3%) 患者为完全缓解 (CR); CNS 疾病控制率 (CNS DCR) 为 91.3% (95% CI: 72.0%, 98.9%); 中位

CNS 持续缓解时间（CNS DoR）为 11.1 月（95% CI: 8.2, 不可计算）；中位 PFS 在 CNS 数据分析的时间点尚未达到。

AURA17 研究中患者报告的临床结果

采用 EORTC QLQ-C30 及其肺癌模块（EORTC QLQ-LC13）通过电子方法收集患者报告的症状和健康相关生活质量（HRQL）。

观察到关键性肺癌相关症状（咳嗽、胸痛、呼吸困难、手臂痛或肩痛和其他部位疼痛）、疼痛用药和总体健康状况/QoL 出现迅速改善（QLQ-LC13: 1 或 2 周内, QLQ-C30: 6 周内），并在至第 48 周的大多数随访时间点和部分超出范围的时间点（接下来几周内参与者数量较低）持续改善。

【药理毒理】

药理作用

奥希替尼是表皮生长因子受体（EGFR）的激酶抑制剂，与 EGFR 某些突变体（T790M、L858R 和外显子 19 缺失）不可逆性结合的浓度较野生型低约 9 倍。口服奥希替尼后，在血浆中发现两种具有药理学活性的代谢产物（AZ7550 和 AZ5104，约占原形化合物的 10%），其抑制作用特征与奥希替尼相似。AZ7550 的效力与奥希替尼相似，而 AZ5104 对 EGFR 外显子 19 缺失和 T790M 突变（约 8 倍）及野生型（约 15 倍）的活性较强。体外试验显示，在临床浓度下，奥希替尼还可抑制 HER2、HER3、HER4、ACK1 和 BLK 的活性。

在细胞培养和动物肿瘤移植瘤模型中，奥希替尼对携带 EGFR 突变（T790M/L858R、L858R、T790M/外显子 19 缺失和外显子 19 缺失）的非小细胞肺癌细胞株具有抗肿瘤作用，对野生型 EGFR 基因扩增的抗肿瘤活性较弱。口服给药后，奥希替尼分布于多个动物种属（猴、大鼠和小鼠）的脑组织中，脑与血浆药物浓度 AUC 比约为 2。这些数据与在 EGFR 突变小鼠颅内转移异种移植模型（PC9；外显子 19 缺失）临床前研究中观察到奥希替尼治疗组动物与对照药物治疗组相比肿瘤消退和生存期延长的结果一致。

毒理研究

遗传毒性：奥希替尼 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠在体微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:动物研究显示，奥希替尼可能会损害雄性动物生育力。大鼠和犬给予奥希替尼 1 个月或更长时间，睾丸出现退行性变化，大鼠中的变化具有可逆性。大鼠给予奥希替尼 40mg/kg 剂量约 10 周后，暴露量为人推荐剂量 80mg 下 AUC 的 0.5 倍时，未给药雌鼠与给药雄鼠交配后可见着床前丢失增加，提示雄鼠生育力下降。

根据动物研究结果，奥希替尼可能损害雌性动物生育力。重复给药毒性试验结果显示，大鼠给予奥希替尼达 1 个月或更长时间，当暴露量为人推荐剂量 80mg 下 AUC 的 0.3 倍时，观察到大鼠处于不动情期、卵巢中黄体退化以及子宫和阴道上皮细胞变薄等组织学变化。给药 1 个月后卵巢变化的观测结果具有可逆性。雌性生育力研究显示，雌性大鼠于交配前两周至妊娠第 8 天给予奥希替尼 20mg/kg/天(约为人推荐剂量 80mg/天下 C_{max} 的 1.5 倍)，奥希替尼对雌鼠性周期及妊娠动物数未见影响，但可引起早期胚胎死亡。雌鼠停药后 1 个月再交配具有可逆性。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于胚胎着床前至器官发生结束后（妊娠第 2~20 天）给予奥希替尼 20mg/kg/天（血浆暴露量约为临床暴露量的 1.5 倍），可见着床后丢失和胚胎早期死亡。妊娠大鼠于着床到硬腭闭合期间（妊娠第 6~16 天）给予奥希替尼 1mg/kg/天或更高剂量时（AUC 值是人推荐剂量 80mg 时的 0.1 倍），与对照组相比，给药组胎儿畸形率和变异率可疑增加。

围产期毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生至哺乳第 6 天给予奥希替尼 30mg/kg/天，可见总窝仔流产和出生后死亡增加；20mg/kg/天剂量下可见出生时幼仔平均体重略微减少及出生后死亡增加，幼仔平均体重在哺乳期第 4~6 天开始增加。

致癌性: 在一项 rasH2 转基因小鼠 26 周研究中，口服奥希替尼未见致癌作用。

【药代动力学】

本品的药代动力学参数在健康受试者和 NSCLC 患者中进行了鉴定。依据群体药代动力学分析，本品的血浆表观清除率为 14.3L/h，表观分布容积为 918L，终末半衰期约为 44 小时。在 20 至 240mg 的剂量范围内，本品的 AUC 和 C_{max} 与剂量成正比。奥希替尼每日一次口服 15 天后达到稳态，暴露蓄积量约为 3 倍。稳态时，循环血浆浓度在 24 小时的给药间期内通常会保持在 1.6 倍的范围之内。

吸收

口服奥希替尼后，奥希替尼的血浆峰浓度在中位 t_{max} （最小值-最大值）6（3-24）小时达到，部分患者在给药后的首个 24 小时内会出现数个峰值。未对奥希替尼的绝对生物利用度进行测定。基于一项以 80mg 剂量在患者中进行的临床药代动力学研究，食物不会对本品的生物利用度产生临床显著性影响（AUC 增加了 6%(90% CI -5, 19)，而 C_{max} 下降了 7%(90% CI-19, 6)）。健康志愿者服用奥美拉唑 5 天，胃内 pH 值升高后给予本品 80mg 片剂，本品暴露量并未受到明显影响（AUC 和 C_{max} 分别增加了 7%和 2%），且暴露量比值的 90% CI 也在 80-125%的限值之内。

分布

经群体药代动力学模型估计，奥希替尼的平均稳态分布容积（ V_{ss}/F ）为 918L，提示药物在组织内有广泛分布。本品体外血浆蛋白结合率为 94.7%（游离型 5.3%）。研究证实，本品还可以与大鼠和人的血浆蛋白、人血清白蛋白及大鼠和人的肝细胞共价结合。

生物转化

体外研究提示，奥希替尼主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢。其中 CYP3A4 介导的代谢可能为次要途径。此外，还可能存在体外研究并未完全明确的其它代谢途径，随后，在临床前样本以及口服奥希替尼的人血浆中检出了两种具有药理学活性的代谢产物(AZ7550 和 AZ5104)；AZ7550 和奥希替尼具有相似的药理学性质，而 AZ5104 对突变型和野生型 EGFR 均有更强的效力。服用本品后，上述两种代谢产物在血浆中缓慢出现，其中位 t_{max} （最小值-最大值）分别为 24（4-72）和 24（6-72）小时。在人血浆中，奥希替尼原型药物占总放射性活度的 0.8%，上述两种代谢产物分占 0.08%和 0.07%，而大多数放射性活度均与血浆蛋白呈共价结合。根据 AUC，AZ5104 和 AZ7550 暴露量的几何均值分别约为稳态条件下奥希替尼的暴露量的 10%。

奥希替尼的主要代谢通路为氧化和脱烷基化。在人体的尿液和粪便的汇总样品中共检出了至少 12 种成份，其中有 5 种成份所占总剂量的比例超过 1%，在这些成份中，本品原型、AZ5104 和 AZ7550 分别约占给药剂量的 1.9%、6.6%和 2.7%，而一种半胱氨酸加合物（M21）和一种未知代谢产物(M25)则分别约占 1.5%和 1.9%。

体外研究显示，奥希替尼是一种 CYP3A4/5 的竞争性抑制剂，但在具有临床意义的浓度下不是 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 2E1 的竞争性抑制剂。根据体外研究，在具有临床意义的浓度下，在肝脏本品并不是 UGT1A1 和 UGT2B7 的抑制剂。本品还可能对肠道内的 UGT1A1 产生抑制作用，但是否具有临床相关性影响尚属未知。

消除

本品以 20mg 的剂量单次口服给药后，截止第 84 天收集样品结束时，从粪便中收集的剂量占总剂量的 67.8%（1.2%为原型药物），从尿液中收集的剂量占总剂量的 14.2%（0.8%为原型药物）。奥希替尼原型约占消除总量的 2%，其中经尿液和粪便消除的分别占 0.8%和 1.2%。

与转运蛋白的相互作用

体外研究显示，奥希替尼不是 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。同时体外研究也显示，在有临床意义的浓度条件下，本品不会对 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、OCT2 和 MATE2K 产生抑制作用。

奥希替尼对 P-gp 和 BCRP 的影响

体外研究显示，奥希替尼是 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物，但是在临床剂量下，奥希替尼不太可能会与相关的活性物质产生有临床意义的药物相互作用。根据体外研究的数据，奥希替尼是一种 BCRP 和 P-gp 的抑制剂。但是，尚未对除 CYP3A4 之外的 PXR 调控的酶相互作用进行过研究（见【药物相互作用】）。

特殊人群

在一项群体药代动力学分析中（n=1367），未发现预测的稳态暴露量（AUC_{ss}）与下列因素存在临床显著性的关系：患者的年龄（范围：25 至 91 岁）、性别（65%女性）、种族（含白人、亚洲人、日本人、华人和非亚洲非白人）、治疗线数和吸烟状态（当前吸烟者 34 名，戒烟者 419 名）。群体 PK 分析提示，体重是一项很有意义的协变量，和中位体重（61kg）下的 AUC_{ss} 相比，在 88kg 至 43kg 的范围内，奥希替尼的 AUC_{ss} 会出现小于 20%的改变（95%至 5%分位值）。如果将体重的极端值考虑在内，则从 <43kg 至 >88kg，代谢产物 AZ5104 的比值范围从 11.8%至 9.6%不等，而 AZ7550 比值范围则从 12.8%至 8.1%不等。基于群体 PK 分析，发现血清白蛋白是一项很有意义的协变量，和基线中位白蛋白（39g/L）下的 AUC_{ss} 相比，在 29 至 46 g/L 的白蛋白范围（95%至 5%分位值），奥希替尼的 AUC_{ss} 会出现<30%的变化。上述因体重或基线白蛋白差异而出现的暴露量的改变不具有临床意义。

肝功能损害

奥希替尼主要经过肝脏消除。在临床试验中，与肝功能正常患者（n=10）相比，轻度肝功能损害（Child Pugh A, n=7）或中度肝功能损害（Child Pugh B, n=5）患者在单次服用本品 80mg 后暴露量并未增加。依据群体 PK 分析，

肝功能指标（ALT、AST 和胆红素）和奥希替尼的暴露量之间无明显关系。肝功能损害标志物血清白蛋白对奥希替尼的 PK 有影响。已开展的临床研究排除了 AST 或 ALT>2.5x 正常值上限（ULN）的患者，或者如果为恶性肿瘤本身所致，>5.0xULN 或总胆红素>1.5xULN 的患者。基于一项 134 名轻度肝功能损害患者、8 名中度肝功能损害患者和 1216 名肝功能正常患者的药代动力学分析，三类患者本品的暴露量相似。尚无重度肝功能损害患者服用本品的数据(见【用法用量】)。

肾功能损害

在一项临床研究中，与肾功能正常的患者（CLcr 大于或等于 90 mL / min； n = 8）相比，重度肾功能不全的患者（CLcr 15 至小于 30 mL / min； n = 7）单次 80 mg 剂量的本品口服后，显示 AUC 增加 1.85 倍（90%CI: 0.94, 3.64），Cmax 增加 1.19 倍（90%CI: 0.69, 2.07）。此外，基于 593 名轻度肾功能损害患者（CLcr 60 至<90mL/min）、254 名中度肾功能损害患者（CLcr 30 至<60mL/min）、5 名重度肾功能损害患者（CLcr 15 至<30mL/min）和 502 名肾功能正常的患者（大于等于 90mL/min）的一项群体药代动力学分析，这些患者服用奥希替尼后的暴露量相似。临床研究中未纳入 CLcr≤ 10mL/min 的患者。

种族

AURA18 (n=31) 是一项在既往接受了已批准上市的 EGFR-TKI（接受或未接受其他化疗方案）治疗后疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 中国患者中开展的 I 期、开放性研究，该项研究考察了口服奥希替尼在两个给药剂量（40mg 和 80mg）的药代动力学特征。

奥希替尼存在缓慢至中等且持久的吸收。单次和多次给药后观察到奥希替尼（40mg 到 80mg）的暴露量大致与给药剂量成正比增加。奥希替尼具有低至中等表观清除率（单次给药后 14.2L/小时以及多次给药后 15.3L/小时）并且分布广泛（1113L）。

奥希替尼单次给药后，半衰期大约为 40 小时，给药 15 天达到稳态。多次给药后达到稳态（第 2 周期第 1 天）时，暴露量蓄积大约为 3.3 倍，稳态时具有平坦的药代动力学特征。两个活性代谢产物 AZ5104 和 AZ7550 稳态时显示类似于奥希替尼的平坦药代动力学特征，各自以大约稳态时奥希替尼暴露量的 12%到 15%循环。

同亚洲以及非亚洲患者比较，中国患者口服奥希替尼药代动力学特征与其相似，奥希替尼的暴露量不受种族因素的影响。

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

双铝泡罩包装，每盒 30 片（3 板）。

双铝泡罩包装，每盒 10 片（1 板）。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20210034。

【批准文号】

进口药品注册证号 40mg: H20170166

进口药品注册证号 80mg: H20170167

【上市许可持有人】

名称: AstraZeneca AB

注册地址: SE-151 85 Sodertälje, 瑞典

【生产企业和包装厂】

企业名称: AstraZeneca AB

生产地址: Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, 瑞典

【境内联系机构】

名称：阿斯利康（无锡）贸易有限公司

地址：无锡市新吴区净慧东路汇融商务广场 E 楼（5 号楼）

邮政编码：214028

质量投诉电话：400 828 1755，800 828 1755

产品信息免费咨询电话：400 820 8116，800 820 8116

传真：021-38723255

网址：www.astrazeneca.com.cn