

核准日期：2020 年 03 月 17 日

修改日期：2020 年 05 月 26 日

2021 年 03 月 25 日

2021 年 12 月 14 日

2022 年 05 月 05 日

2023 年 03 月 01 日

2025 年 03 月 04 日

2025 年 04 月 30 日

甲磺酸阿美替尼片说明书

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：甲磺酸阿美替尼片

商品名称：阿美乐

英文名称：Aumolertinib Mesylate Tablets

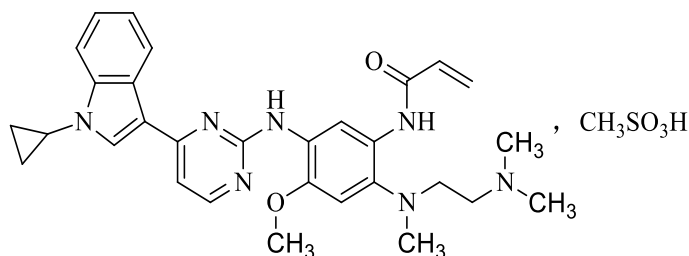
汉语拼音：Jiahuangsuan Ameitini Pian

【成份】

本品活性成份为甲磺酸阿美替尼。

化学名称：*N*-(5-((4-(1-环丙基-1*H*-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{30}H_{35}N_7O_2 \cdot CH_4SO_3$

分子量：621.75

【性状】

本品为淡黄色薄膜衣片，除去包衣后显类白色至淡黄色。

【适应症】

本品适用于：

用于 II-III B 期具有表皮生长因子受体（EGFR）外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换突变的成人非小细胞肺癌（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。

接受含铂放化疗期间或之后未出现疾病进展，及具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换突变的局部晚期、不可切除（III 期）NSCLC 成人患者的治疗。

具有 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 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】

55mg（按 C₃₀H₃₅N₇O₂ 计）。

【用法用量】

本品应在具有丰富经验的肿瘤专科医生指导下使用。

在使用本品治疗前，首先需要明确 EGFR 突变状态。应采用经批准的检测方法确定存在 EGFR 突变（详见【注意事项】）。

剂量及给药方法

本品推荐剂量为 110 mg，每天一次口服使用。

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可耐受的毒性。

本品空腹或餐后服用均可。建议每天大致同一时间服用，整片吞服，并用一整杯水送服，不要咀嚼或压碎。如果漏服本品 1 次，若距离下次服药时间大于 12 小时，则应补服本品。

如果患者无法整片吞咽药物，可将药片直接溶于 50 mL 不含碳酸盐的饮用水中，搅拌至完全分散后服用。随后加入半杯饮用水，保证杯内无残留，随即迅速饮用。

需要经鼻胃管喂饲时，应首先用 15 mL 不含碳酸盐的饮用水将药物溶解分散，再用 15

mL 饮用水冲洗残余物。汇集这 30 mL 液体，按照鼻胃管生产商说明书进行喂饲，再用适量的饮用水冲洗鼻胃管。整个喂饲过程应在药物投入饮用水中 30 分钟内完成。

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 55 mg，每天一次。

出现不良反应后的减量原则详见表 1。

表 1 出现不良反应后甲磺酸阿美替尼的剂量调整原则

	不良反应	剂量调整
肺脏（既往未接受过含铂放疗）	间质性肺病/非感染性肺炎/放射性肺炎	永久停用本品。
肺脏（既往接受过含铂放疗）	1 级间质性肺病/非感染性肺炎/放射性肺炎	无需剂量调整，但基于临床需求，可考虑停药
	2 级间质性肺病/非感染性肺炎/放射性肺炎	停用药物直至症状缓解 <ul style="list-style-type: none"> 重新开始研究药物治疗后，第 2 次出现 ≥2 级该类毒性，则减量或永久停药； 第 3 次出现 ≥2 级该类毒性，则永久停药；
	≥3 级间质性肺病/非感染性肺炎/放射性肺炎	永久停用本品
心脏	至少两次独立的心电图检测发现通过心率校正的 QT (QTc) 间期大于 500 ms 或比基线延长 > 60 ms	暂停本品最多 3 周*。 <ul style="list-style-type: none"> 如果基线值 > 480ms，3 周内 QTc 间期改善至基线水平，按 55mg 恢复使用本品； 如果基线值 ≤ 480ms，3 周内 QTc 间期改善至 ≤ 480ms： - 首次发生以 110mg 恢复使用本品； - 再次发生以 55mg 恢复使用本品。
	QTc 间期延长，且出现严重心律失常的症状或体征	永久停用本品。
	无症状性左心室射血分数 (LVEF) 绝对值相对基线下降 > 10% 且绝对值 < 50%	暂停本品最多 3 周*。如果 3 周内改善至基线 LVEF 水平： <ul style="list-style-type: none"> 首次发生以 110mg 恢复使用本品； 再次发生以 55mg 恢复使用本品。
	症状性充血性心力衰竭	永久停用本品。
血肌酸磷酸激酶 (CK)	正常值上限 < CK 值 ≤ 5 倍正常值上限 (≤ 2 级)	如无明显肌肉症状# (≤ 2 级)，可不调整剂量。
	5 倍正常值上限 < CK 值 ≤ 10 倍正常值上限 (3 级)，无论是否伴有肌肉症状#	暂停本品治疗最多 3 周*。如果 3 周内改善至 ≤ 2 级 (5 倍正常值上限)： <ul style="list-style-type: none"> 首次发生以 110mg 恢复使用本品； 再次发生以 55mg 恢复使用本品。
	CK 值 > 10 倍正常值上限 (4 级)，无论是否伴有肌肉症状#	暂停本品治疗最多 3 周*。如果 3 周内改善至 ≤ 2 级 (5 倍正常值上限)： <ul style="list-style-type: none"> 首次发生以 55mg 恢复使用本品； 再次发生永久停用本品。

	肌肉症状# (≥3级), 伴或不伴 CK 升高	暂停本品治疗最多 3 周*。如果 3 周内肌肉症状改善至 ≤2 级: <ul style="list-style-type: none"> 首次发生以 110mg 恢复使用本品; 再次发生以 55mg 恢复使用本品。
其它	3 级或以上不良反应	暂停本品治疗最多 3 周*。如果 3 周内改善至 ≤2 级: <ul style="list-style-type: none"> 首次发生以 110mg 恢复使用本品; 再次发生以 55mg 恢复使用本品。
任何时候, 如对 55mg 仍不耐受 (出现 ≥3 级不良反应), 则建议永久停用本品。		

注: 以上所述级别均指按照美国癌症研究院-不良事件通用术语标准 5.0 版 (NCI-CTCAE 5.0) 进行的严重程度分级。*如果暂停本品超过 3 周, 未达到恢复用药标准, 则永久停用。#肌肉症状 (包括但不限于): 肌肉疼痛、肌肉压痛、肌肉抽搐或肌肉无力。

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别和吸烟状态对剂量进行调整。

肝功能损害

对伴轻中度肝功能损害患者无需进行剂量调整。伴重度肝功能损害的中国患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。伴重度肝功能损害患者应慎用本品 (见【临床药理】项下的药代动力学)。

肾功能损害

对伴轻中度肾功能损害患者无需进行剂量调整。伴重度肾功能损害的中国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【临床药理】项下的药代动力学)。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由甲磺酸阿美替尼 (以下简称“阿美替尼”) 引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的, 在一个临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较, 也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

- 来自阿美替尼临床试验汇总分析的数据

对来自阿美替尼的三项 III 期随机对照多中心临床试验 (HS-10296-03-01, 一线治疗; HS-10296-304, 局部晚期维持治疗; HS-10296-302, 辅助治疗) 和一项 I/II 期联合设计的国际多中心临床试验 (HS-10296-12-01, 二线治疗) 的数据进行汇总分析。四项试验总计有 778 例 NSCLC 患者接受本品治疗, 其中有 697 例患者暴露于 110 mg (每天一次) 剂量水平。

在 110 mg 剂量水平, 常见的 (≥10%) 不良反应为皮肤及皮下组织类疾病 (皮疹 21.8%)、

胃肠系统疾病（腹泻 10.8%和口腔炎 10.6%）、血液及淋巴系统疾病（贫血 10.2%）和心脏器官疾病（心律失常 11.5%）。4.6%的患者发生了严重不良反应，没有发生率 $\geq 1\%$ 的严重不良反应。

常见的（ $\geq 10\%$ ）实验室检查异常包括血肌酸磷酸激酶升高（34.0%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（20.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（19.8%）、白细胞计数降低（16.5%）、血小板计数降低（12.1%）和中性粒细胞计数降低（10.3%）。

在 697 例患者中，不良反应导致 11.6%的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（4.7%）和丙氨酸氨基转移酶升高（1.4%）；4.3%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（2.4%）；2.3%的患者因不良反应而永久停药。

临床试验中接受阿美替尼 110 mg 剂量治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应详见表 2。

表 2 临床试验中接受阿美替尼 110 mg 剂量治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应

不良反应	阿美替尼 110mg (N=697)	
	所有级别 (%)	≥ 3 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ^a	21.8	0.6
胃肠系统疾病		
腹泻	10.8	0.3
口腔炎 ^b	10.6	0.3
血液及淋巴系统疾病		
贫血	10.2	0.1
心脏器官疾病		
心律失常 ^c	11.5	0.3
各类检查		
血肌酸磷酸激酶升高	34.0	6.5
天门冬氨酸氨基转移酶升高	20.4	0.7
丙氨酸氨基转移酶升高	19.8	1.7
白细胞计数降低	16.5	0.6
血小板计数降低	12.1	0.6
中性粒细胞计数降低	10.3	0.7

注：阿美替尼临床研究汇总的不良事件包括与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关及无法判断的不良事件，除外研究者判断可能无关及肯定无关的不良事件。

- 来自阿美替尼辅助治疗 III 期随机对照临床试验的数据

阿美替尼 HS-10296-302 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，在接受肿瘤完全切除术或不伴化疗后的 EGFR 敏感突变阳性的 II-III B 期 NSCLC 患者中，

评价甲磺酸阿美替尼对比安慰剂的有效性和安全性。该试验共有 106 例患者接受阿美替尼（110 mg，每天一次）治疗，共有 107 例患者接受安慰剂（110 mg，每天一次）治疗；阿美替尼组的中位累计暴露时间为 27.3 月，安慰剂组的中位累计暴露时间为 22.2 个月。

阿美替尼组常见的（ $\geq 10\%$ ）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹 26.4%和瘙痒 17.9%）和胃肠系统疾病（口腔炎 14.2%和腹泻 11.3%）。0.9%的患者发生了严重不良反应。

常见的（ $\geq 10\%$ ）实验室检查异常包括血肌酸磷酸激酶升高（60.4%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（27.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（26.4%）、白细胞计数降低（15.1%）、血肌酐升高（14.2%）、中性粒细胞计数降低（13.2%）、心电图 QT 间期延长（12.3%）和血小板计数降低（12.3%）。

在 106 例接受阿美替尼治疗的患者中，不良反应导致 7.5%的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（3.8%）和心电图 QT 间期延长（1.9%）；9.4%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（2.8%）、皮疹^a（1.9%）和口腔炎^b（1.9%）；0.9%的患者因不良反应而永久停药。

HS-10296-302 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应详见表 3。

表 3 HS-10296-302 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应

不良反应	阿美替尼 (N=106)		安慰剂 (N=107)	
	所有级别 (%)	≥ 3 级 (%)	所有级别 (%)	≥ 3 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^a	26.4	1.9	7.5	0
瘙痒	17.9	0.9	7.5	0
胃肠系统疾病				
口腔炎 ^b	14.2	1.9	0.9	0
腹泻	11.3	0	4.7	0.9
各类检查				
血肌酸磷酸激酶升高	60.4	6.6	14.0	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	27.4	0	17.8	0
丙氨酸氨基转移酶升高	26.4	0	25.2	0.9
白细胞计数降低	15.1	0	14.0	0
血肌酐升高	14.2	0	4.7	0
中性粒细胞计数降低	13.2	0	9.3	0
心电图 QT 间期延长	12.3	1.9	3.7	1.9
血小板计数降低	12.3	0.9	3.7	0

注：HS-10296-302 研究的不良反应包括与研究药物肯定有关、可能有关及无法判断的不良事件，除外研究者判断可能无关及肯定无关的不良事件（NCI-CTCAE 5.0 版）。

- 来自阿美替尼局部晚期治疗 III 期随机对照临床试验的数据

阿美替尼 HS-10296-304 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，在含铂根治性放化疗后未出现进展的不可切除的局部晚期 EGFR 敏感突变阳性的 NSCLC 患者中，评价阿美替尼（110mg，每天一次）对比安慰剂的有效性和安全性。该研究共入组 147 例患者，其中阿美替尼组 94 例，安慰剂组 53 例。阿美替尼组的中位累计暴露时间为 338 天，安慰剂组的中位累计暴露时间为 116 天。

阿美替尼组常见的（≥10%）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹 14.9%）。6.4% 的患者发生了严重不良反应，≥1% 的严重不良反应为放射性肺炎（5.3%）、下呼吸道感染（1.1%）、肝损伤指标异常（1.1%）、深静脉血栓形成（1.1%）。

常见的（≥10%）实验室检查异常包括血肌酸磷酸激酶升高（45.7%）、白细胞计数降低（24.5%）、肝损伤指标异常（23.4%）、血小板计数降低（14.9%）和中性粒细胞计数降低（13.8%）。

在 94 例接受阿美替尼治疗的患者中，不良反应导致 13.8% 的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（≥1%）为放射性肺炎（6.4%）、血肌酸磷酸激酶升高（3.2%）、白细胞计数降低（1.1%）、肝损伤指标异常（1.1%）、血小板计数降低（1.1%）、中性粒细胞计数降低（1.1%）、肺栓塞（1.1%）和深静脉血栓形成（1.1%）；4.3% 的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（≥1%）为血肌酸磷酸激酶升高（4.3%）；2.1% 的患者因不良反应而永久停药，导致永久停药的不良反应（≥1%）为放射性肺炎（1.1%）、血肌酸磷酸激酶升高（1.1%）、下呼吸道感染（1.1%）。

HS-10296-304 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（≥10%）不良反应详见表 4。

• 表 4 HS-10296-304 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（≥10%）不良反应[&]

不良反应	阿美替尼 (N=94)		安慰剂 (N=53)	
	所有级别 (%)	≥3 级 (%)	所有级别 (%)	≥3 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^a	14.9	0	5.7	0
各类检查				
血肌酸磷酸激酶升高	45.7	6.4	7.5	0
白细胞计数降低	24.5	0	7.5	0
肝损伤指标异常 ^d	23.4	1.1	18.9	0
血小板计数降低	14.9	1.1	1.9	0
中性粒细胞计数降低	13.8	0	3.8	0

[&] HS-10296-304 研究的不良反应包括与研究药物肯定有关、可能有关及无法判断的不良事件。

• 来自阿美替尼一线治疗 III 期随机对照临床试验的数据

阿美替尼 HS-10296-03-01 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，

在既往未接受过系统治疗的 EGFR 敏感突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，评价阿美替尼（110mg，每天一次）对比吉非替尼（250mg，每天一次）的有效性和安全性。该试验共入组 429 例患者，其中阿美替尼组 214 例，吉非替尼组 215 例；阿美替尼组的中位累计暴露时间为 15.0 个月，吉非替尼组的中位累计暴露时间为 8.3 个月。

阿美替尼组常见的（ $\geq 10\%$ ）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹 26.6%）、胃肠系统疾病（腹泻 15.4%和口腔炎 12.6%）、感染及侵染类疾病（尿路感染 17.8%和上呼吸道感染 11.2%）、心律失常（19.2%）、贫血（19.2%）和肌肉骨骼及关节疼痛（15.4%）。在 41 例（19.2%）的心律异常患者中，1 例为 5 级，4 例为 2 级，其余均为 1 级。14.0%的患者发生了严重不良反应， $\geq 1\%$ 的严重不良反应为肺栓塞（1.4%）、感染性肺炎（1.4%）和四肢静脉血栓形成（1.4%）。

在 214 例接受阿美替尼治疗的患者中，不良反应导致 15.9%的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（5.1%）、肝损伤指标异常（2.8%）和肝功能异常^f（1.4%）；4.2%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（2.8%）；3.3%的患者因不良反应而永久停药。

常见的（ $\geq 10\%$ ）实验室检查异常包括肝损伤指标异常（43.0%）、血肌酸磷酸激酶升高（35.5%）、白细胞计数降低（22.9%）、血小板计数降低（21.0%）、中性粒细胞计数降低（12.6%）、血乳酸脱氢酶升高（11.7%）和心电图 QT 间期延长（10.7%）。

HS-10296-03-01 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应详见表 5。

表 5 HS-10296-03-01 研究中接受阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应

不良反应	阿美替尼 (N=214)		吉非替尼 (N=215)	
	所有级别 (%)	≥ 3 级 (%)	所有级别 (%)	≥ 3 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^a	26.6	0	49.3	0
胃肠系统疾病				
腹泻	15.4	1.4	34.4	0.9
口腔炎 ^b	12.6	0	11.2	0
感染及侵染类疾病				
尿路感染	17.8	0	13.5	0.9
上呼吸道感染	11.2	0	8.4	0
心脏器官疾病				
心律失常 ^c	19.2	0.5	19.5	0
血管与淋巴管类疾病				
贫血	19.2	0.9	8.8	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌肉、骨骼及关节疼痛 ^d	15.4	0	6.5	0

各类检查				
肝损伤指标异常 ^e	43.0	3.7	62.3	14.4
血肌酸磷酸激酶升高	35.5	7.0	8.8	0.5
白细胞计数降低	22.9	2.3	12.6	0
血小板计数降低	21.0	0.9	7.4	0.9
中性粒细胞计数降低	12.6	1.9	9.3	0
血乳酸脱氢酶升高	11.7	0	6.5	0
心电图 QT 间期延长	10.7	0.9	8.8	1.9

注：HS-10296-03-01 研究的不良反应包括与研究药物肯定有关、可能有关、可能无关及无法判断的不良事件，仅除外研究者判断肯定无关的不良事件（NCI-CTCAE 4.03 版）。

- 来自阿美替尼二线治疗 I/II 期联合设计的单臂临床试验的数据

阿美替尼 HS-10296-12-01 研究是一项开放、单臂、国际多中心的 I/II 期联合设计的临床试验，在既往经 EGFR TKI 治疗进展的 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，评价阿美替尼的安全性、有效性和药代动力学特征。该试验中有 364 例晚期 NSCLC 患者接受本品治疗，其中有 283 例患者暴露于 110mg（每天一次）剂量水平。阿美替尼的中位累计暴露时间为 13.8 个月。

在 110mg 剂量水平，阿美替尼组常见的（ $\geq 10\%$ ）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹 21.6%和瘙痒 13.1%）、胃肠道疾病（口腔炎 11.0%和腹泻 10.2%）、心律失常（12.7%）、肌肉骨骼及关节疼痛（11.7%）和贫血（11.3%）。在 36 例（12.7%）心律失常患者中，1 例为 3 级，3 例为 2 级，其余均为 1 级。12.0%的患者发生了严重不良反应， $\geq 1\%$ 的严重不良反应为肺栓塞（2.1%）、感染性肺炎（1.1%）和死亡（1.1%；2 例可能无关，1 例无法判断）。

在 283 例患者中，不良反应导致 11.7%的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（5.3%）和肝损伤指标异常（1.1%）；2.5%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（ $\geq 1\%$ ）为血肌酸磷酸激酶升高（1.4%）；2.8%的患者因不良反应而永久停药。

常见的（ $\geq 10\%$ ）实验室检查异常包括血肌酸磷酸激酶升高（20.1%）、肝损伤指标异常（19.4%）和白细胞计数降低（11.7%）。

HS-10296-12-01 研究中接受 110mg 阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应详见表。

表 6 HS-10296-12-01 研究中接受 110mg 阿美替尼治疗发生的常见（ $\geq 10\%$ ）不良反应

	阿美替尼 110mg (N=283)

不良反应	所有级别 (%)	≥3 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ^a	21.6	0.7
瘙痒	13.1	0
胃肠系统疾病		
口腔炎 ^b	11.0	0
腹泻	10.2	0.4
心脏器官疾病		
心律失常 ^c	12.7	0.4
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌肉骨骼及关节疼痛 ^d	11.7	0.4
血液及淋巴系统疾病		
贫血	11.3	0.7
各类检查		
血肌酸磷酸激酶升高	20.1	6.0
肝损伤指标异常 ^e	19.4	1.8
白细胞计数降低	11.7	0

注：HS-10296-12-01 研究的不良反应包括与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无法判断的不良事件，仅除外研究者判断肯定无关的不良事件（NCI-CTCAE 4.03 版）。

以下术语信息适用于表 2、表 3、表 4、表 5 和表 6。以下术语代表描述某种临床病症的一组相关事件，而不仅限于单一事件：

- a. 皮疹：包括皮疹、痤疮样皮炎、药疹、掌跖红肿综合征、皮炎、色素沉着障碍、斑丘疹、荨麻疹、丘疹、红斑、斑疹、脂溢性皮炎、瘙痒性皮炎、剥脱性皮炎、皮肤淀粉样变性、皮肤毒性、皮肤溃疡、皮肤疼痛、神经性皮炎、皮肤变色、光敏性反应、结节性红斑、皮肤反应和丘疹样皮疹；
- b. 口腔炎：包括口腔溃疡、口腔黏膜炎、口干、阿弗他溃疡、舌溃疡、口腔疼痛、裂缝舌和舌痛；
- c. 心律失常：包括窦性心动过缓、室上性期外收缩、室性期外收缩、心悸、心律不齐、一度房室传导阻滞、房性心动过速、窦性心律不齐、窦性心动过速、房颤、左束支阻滞、房扑、心动过速、传导障碍、起搏点游走、心动过缓、右束支阻滞、期外收缩、室上性心动过速、二度房室阻滞、室上性心律不齐、室性心律失常、心脏呼吸骤停和窦房阻滞；
- d. 肌肉骨骼及关节疼痛：包括肢体疼痛、背痛、关节痛、骨骼肌肉疼痛、骨痛、肌痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛和腰肋疼痛；
- e. 肝损伤指标异常：包括丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、 γ -谷氨酰转氨酶升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、尿胆红素升高、总胆汁酸增加、尿中尿胆原增加、甘胆酸升高、尿胆红素存在、血胆红素异常、转氨酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶降低。
- f. 肝功能异常：包括肝功能异常、药物诱导的肝损伤、高胆红素血症和肝损伤。

重要不良反应

血肌酸磷酸激酶升高

接受本品 110 mg 治疗的 697 例患者中，有 237 例（34.0%）患者发生血肌酸磷酸激酶

升高，其中 1 级有 113 例（16.2%），2 级有 79 例（11.3%），3 级有 34 例（4.9%），4 级有 11 例（1.6%），没有 5 级的报告。有 33 例（4.7%）患者暂停本品治疗，有 17 例（2.4%）患者减量，有 1 例（0.1%）患者终止治疗。有 1 例（0.1%）患者发生血肌酸磷酸激酶升高的严重不良反应，未导致终止本品治疗或退出试验。

从开始服药至首次发生血肌酸磷酸激酶升高的中位时间为 64 天，血肌酸磷酸激酶升高发生的中位持续时间为 44 天。发生血肌酸磷酸激酶升高的患者中，大多数患者的血肌酐、血尿素氮和血钾正常或轻度升高（2 例患者发生 2 级血肌酐升高，1 例患者发生 2 级血尿素升高）。有 21 例（3.0%）患者既发生过血肌酸磷酸激酶升高（5 例 3 级，7 例 2 级，9 例 1 级），也发生过肌肉骨骼或关节疼痛（5 例 2 级，其余为 1 级）。14 例（2.0%）血肌酸磷酸激酶升高至 3 级及以上的患者接受了对症治疗。

QT 间期延长

接受本品 110mg 治疗的 697 例患者中，有 54 例（7.7%）患者发生心电图 QT 间期延长，其中 1 级有 36 例（5.2%），2 级有 13 例（1.9%），3 级有 5 例（0.7%），没有 4 级或 5 级的报告。有 4 例（0.6%）暂停本品治疗，1 例（0.1%）减量，没有患者终止治疗。从开始服药至首次发生 QT 间期延长的中位时间为 44.5 天，QT 间期延长发生的中位持续时间为 38.5 天。

心肌收缩力改变

接受本品 110mg 治疗的 697 例患者中，有 8 例患者发生左心室射血分数（LVEF）绝对值相对基线下降 >10% 且绝对值 <50%；有 1 例患者发生心力衰竭（4 级），主要表现为心跳加快、呼吸急促、肢体末端肿胀和乏力等，在终止本品治疗及对症治疗后恢复。

间质性肺病/放射性肺炎

接受本品 110mg 治疗的 697 例患者中，有 2 例患者发生间质性肺病，均为 2 级；主要表现为肺间质性改变、呼吸困难、咳嗽或发烧等，在终止本品治疗及对症治疗后恢复。

HS-10296-304 研究中，既往接受过含铂放化疗的 147 例患者中，有 7 例（4.3%）发生放射性肺炎，均为 1~2 级，来自阿美替尼组。其中导致暂停用药有 6 例（6.4%），导致永久停药 1 例（1.1%），无患者发生剂量降低。

眼部疾病

接受本品 110mg 治疗的 697 例患者中，有 35 例（5.0%）患者发生眼部疾病，表现为干眼、视力疲劳、眼睛不适和眼异物感等。其中 1 级有 27 例（3.9%），2 级有 8 例（1.1%），没有 3 级及以上报告，均未改变本品治疗。从开始服药至首次发生眼部疾病的中位时间为

42 天，眼部疾病发生的中位持续时间为 93 天。

血液学事件

接受本品 110mg 治疗的 697 例患者中，报告了 16.5% 的白细胞计数降低、12.1% 的血小板计数降低、10.3% 的中性粒细胞计数降低和 3.3% 的淋巴细胞计数降低，其中大部分的严重程度为 1~2 级，3 级及以上的比例均低于 1%，暂停本品治疗或减量或永久停药的比例均低于 1%。

【禁忌】

对本品活性成份或任何一种辅料过敏者，禁用本品。

【注意事项】

EGFR 突变状态的评价

当考虑使用本品治疗时，首先需要明确 EGFR 基因突变阳性状态。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。

通过肿瘤组织或血浆 ctDNA 检测后，如果 EGFR 突变状态为外显子 19 缺失、L858R 突变阳性或 T790M 突变阳性，提示可使用本品治疗。然而，如果使用的是血浆 ctDNA 检测，且结果为阴性，由于血浆检测结果可能会出现假阴性，建议在可能的情况下进行肿瘤组织检测。

血肌酸磷酸激酶升高

对于血肌酸磷酸激酶升高 >5 倍正常值上限 (CTCAE ≥ 3 级) 的患者，医师应建议患者立即报告是否存在不明原因的肌肉疼痛、肌肉压痛、肌肉抽搐或肌肉无力等肌肉症状，根据患者的情况进行相应的剂量调整 (参见表 1)。同时应密切监测患者的血肌酸磷酸激酶、肌红蛋白、肾功能 (如血肌酐、血尿素氮和尿蛋白)、体温及血钾，建议每周检测一次。

阿美替尼与下列药物合用有可能增加血肌酸磷酸激酶升高和/或肌肉症状的风险，包括具有升高血肌酸磷酸激酶的药物 (如他汀类药物) 和 CYP3A4 酶强抑制剂类药物 (如环孢菌素、红霉素、克拉霉素、依曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、烟酸、吉非贝齐、其他纤维酸衍生物或抗人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂)。

QT 间期延长

本品临床研究中排除了心脏节律或传导方面有临床显著异常的患者 (如 QTc 间期 >470 ms)。患有先天性长 QT 间期综合征的患者应避免使用本品。伴有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长 QT 间期药物的患者应定期接受心电图或电解质的监测。至少两

次独立心电图检测提示 QTc 间期 > 500 ms 或比基线延长 > 60 ms 的患者应进行剂量调整（参见表 1）。QT 间期延长合并下列任何一种情况的患者需永久停用本品：尖端扭转性室性心动过速、多形性室性心动过速或严重心律失常的症状或体征。

心肌收缩力改变

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，包括在服药前和服药期间测定 LVEF。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 测定。

间质性肺病/放射性肺炎

本品临床研究中，排除了既往存在间质性肺病病史、药物诱导性间质性肺病、需要类固醇激素治疗的放射性肺炎及临床存在活动性间质性肺病证据的患者，无此类患者使用本品的数据。本品在 110mg 剂量水平出现 2 例 2 级间质性肺病，在终止本品治疗及对症治疗后恢复。

对于用药过程中出现肺部症状（呼吸困难、咳嗽或发热等）急性发作和/或不明原因加重的患者，应排除间质性肺病。既往未接受过含铂放化疗的患者，在查找病因期间，应暂停使用本品。如果确诊为间质性肺病，则应永久停用本品，并采取必要的治疗措施。

对于既往接受过含铂放化疗的患者，发生 2 级间质性肺病或非感染性肺炎或放射性肺炎，应暂停研究药物直至症状缓解；发生 3 级及以上间质性肺病或非感染性肺炎或放射性肺炎，应永久停用研究药物。HS-10296-304 研究中，阿美替尼组和安慰剂组中分别发生 25 例（26.6%）和 7 例（13.2%）导致暂停用药的放射性肺炎，其中阿美替尼组中有 19 例与研究药物无关；阿美替尼组发生 1 例（1.1%）导致永久停药的放射性肺炎，判定与研究药物有关。

对驾驶和操作机器能力的影响

阿美替尼对驾驶和操作机器能力影响的研究尚未开展。由于可能出现乏力和头晕等不良反应，建议患者在服用本品期间驾驶或操作机器应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期男/女性服用本品期间应避免生育，在完成本品治疗后 3 个月内仍应使用有效的避孕措施。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

目前尚无妊娠女性使用本品的数据，对胎儿可能的安全性风险不详。根据作用机制，妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害。

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。建议本品治疗期间及末次给药后至少 3 个月内停止哺乳。

【儿童用药】

小于 18 周岁的儿童或青少年使用本品的有效性和安全性尚不明确。

【老年用药】

本品临床研究中，110mg 剂量水平的 697 例患者中，有 232 例（33.3%）患者的年龄≥65 岁。在此类患者中不良反应的发生率为 81.9%，其中 3 级及以上不良反应的发生率为 18.1%。目前的临床研究数据表明，老年患者的安全性特征与总体人群无明显差异，在医生指导下使用时无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

CYP3A4 强抑制剂

本品主要由 CYP3A4 酶代谢，临床研究显示本品与 CYP3A4 强抑制剂联用会导致暴露量显著增加（AUC 增加 3.1~4.0 倍），治疗期间应慎用对 CYP3A4 酶有强抑制作用的药物（如克拉霉素等大环内酯类抗菌药物、伊曲康唑等三唑类抗真菌药物和洛匹那韦等抗人类免疫缺陷病毒的蛋白酶抑制剂）。

CYP3A4 强诱导剂

临床研究显示本品与 CYP3A4 强诱导剂联用会导致暴露量显著降低（AUC 降低约 90%），治疗期间应慎用对 CYP3A4 酶有强诱导作用的药物（如利福平、卡马西平、苯妥英钠和圣约翰草等）。

P-gp 底物

临床研究显示本品与 P-gp 底物非索非那定联用会导致非索非那定暴露升高（ C_{max} 升高约 86%，AUC 升高约 67%），治疗期间应慎用为 P-gp 敏感底物且窄治疗窗的药物（如地高辛、达比加群、秋水仙碱等），如需合并使用，应密切加强安全监测，如有必要可根据药品说明书下调剂量。

其他

临床前研究显示本品为乳腺癌耐药蛋白多药转运通道（BCRP）和 P-糖蛋白（P-gp）底物的可能性小或非底物，临床上本品与 BCRP 和 P-gp 的强诱导剂或强抑制剂联合使用时，发生药物相互作用的风险较小。临床前研究中，本品对 BCRP 有一定抑制作用，临床上本品与 BCRP 的底物药物联合使用可能存在一定影响。本品治疗期间应慎用为 BCRP 敏感底物且窄治疗窗的药物。如果患者合并服用了这类药物，应对其安全性进行密切观察。

【药物过量】

在 I 期临床研究期间，有部分患者每日服用阿美替尼的剂量达到 220mg（39 例）和 260 mg（6 例）。260mg 组曾出现 1 例间质性肺病，在终止用药并经积极治疗后恢复正常。临床研究中，接受每日 220mg 本品的患者发生血肌酸磷酸激酶升高的频率和严重程度较 110mg 剂量出现了增加。在上市后经验中，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，未发生严重的临床后果。若发生药物过量时，对患者进行密切监测，并根据临床需要给予合理治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药代动力学

吸收

晚期 NSCLC 患者单次口服 110 mg 的阿美替尼后，血浆中原型药物的达峰时间（ t_{max} ）中位数为 4.00 h，峰浓度（ C_{max} ）平均值为 318.50 ng/mL，体内暴露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）平均值为 13210.71 ng/mL·h。N-去甲基代谢产物 HAS-719 的达峰时间比原型药物有所延迟， t_{max} 中位数为 17.55 h， C_{max} 平均值为 36.52 ng/mL，体内暴露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）平均值为 3756.53 ng/mL·h。

110 mg 每天一次连续给药后，阿美替尼原型药物在体内蓄积比（ $R_{ac(AUC)}$ ）平均值为 1.39，活性代谢产物（HAS-719）在体内蓄积比平均值为 4.07。提示连续给药后，阿美替尼原型药物在体内存在轻微的蓄积，HAS-719 在体内也有一定程度的蓄积。在进食高脂肪餐后单次口服阿美替尼 110 mg 时，结果显示食物对阿美替尼和 HAS-719 的药代动力学参数无明显影响。

群体药动学分析结果显示，阿美替尼及其代谢产物 HAS-719 在局部晚期或转移性 NSCLC 患者和用于 NSCLC 辅助治疗患者体内的 PK 暴露量基本相当。

分布

体外试验结果显示阿美替尼和 HAS-719 体外与人的血浆蛋白结合率均 $\geq 99.5\%$ ，体内分布较广。晚期 NSCLC 患者口服 110mg 阿美替尼后，其表观分布容积 (V_d/F) 为 554.20 L。

代谢

阿美替尼主要经 CYP3A4 代谢，少部分经 CYP3A5、CYP1A2 和 CYP2A6 代谢，主要活性代谢产物为 N-去甲基化代谢物 HAS-719。

排泄

阿美替尼 110 mg 单次口服给药后，主要以原型和代谢物的形式从粪便中排泄，约占剂量的 84.75%，从尿液中收集的暴露约占剂量的 5.44%。原药 HS-10296 和代谢物 HAS-719 的平均末端半衰期分别为 30.62 h 和 55.36 h。

肝功能损害

一项阿美替尼在轻中度肝功能损伤患者中的药代动力学 (HS-10296-106) 研究结果显示，轻度肝损伤对 HS-10296 及其代谢物 HAS-719 的体内暴露量无显著影响，而中度肝损伤则会使 HS-10296 及其代谢物 HAS-719 的暴露量发生一定程度的降低。群体药代动力学分析结果显示，轻度肝功能异常对阿美替尼及其活性代谢产物 HAS-719 的暴露量和药代动力学参数影响较小 ($<10\%$)。尚无重度肝功能损害在中国患者服用本品的临床试验数据。

肾功能损害

尚未对肾功能损害患者进行过独立的药代动力学研究。群体药代动力学分析结果显示，与肾功能正常 (肌酐清除率 $CL_{Cr} \geq 90$ mL/min) 患者相比，在轻度 ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ mL/min) 和中度 ($30 \leq CL_{Cr} < 60$ mL/min) 肾功能异常患者中，阿美替尼及其活性代谢产物 (HAS-719) 清除率接近，暴露水平改变较小 ($<10\%$)。在已开展临床研究中，排除了血肌酐 $> 1.5 \times ULN$ 且经 Cockcroft-Gault 公式计算 $CL_{Cr} < 50$ mL/min 的患者，尚无重度肾功能损害患者服用本品的临床试验数据。

遗传药理学

目前尚无针对阿美替尼影响疗效或代谢的遗传变异研究。

【临床试验】

- 接受肿瘤完全切除术或不伴化疗后的 EGFR 敏感突变阳性的 II-III 期 NSCLC-III 期随机对照试验 (HS-10296-302)

HS-10296-302 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，在接受肿瘤

完全切除术伴或不伴化疗后的 EGFR 敏感突变阳性的 II-III B 期（AJCC 第 8 版肿瘤分期）NSCLC 患者中，评价甲磺酸阿美替尼（110 mg，每日一次）对比安慰剂（110 mg，每日一次）的有效性和安全性。以基线 EGFR 突变类型（外显子 19 缺失或 L858R 突变）和术后病理分期（II 期、IIIA 期 N2-和 IIIA/B 期 N2+）进行分层。该研究的主要疗效终点为基于独立评审委员会（IRC）评估的无病生存期（DFS）。次要疗效终点包括基于研究者评估的 DFS，IRC 评估的 2 年 DFS 率、3 年 DFS 率、5 年 DFS 率，总生存期（OS）和 5 年 OS 率。共 214 例患者从肿瘤完全切除术（伴或不伴化疗）中恢复后，按照 1：1 比例随机分配至阿美替尼组（107 例）或安慰剂组（107 例）。阿美替尼组和安慰剂组的中位随访时间均为 27.6 个月。

阿美替尼组患者的基线特征为：平均年龄 59.2 岁（范围 30~75 岁）；平均体质指数 24.05 kg/m²（范围 15.8~37.3 kg/m²）；男性 44.9%，女性 55.1%；汉族 97.2%；从不吸烟 72.0%，既往或正在吸烟 28.0%；腺癌 100.0%；IB 期 0.9%，II 期 44.9%，IIIA 期 49.5%，IIIB 期 4.7%；外显子 19 缺失 47.7%，L858R 突变 52.3%；1 例患者合并原发 T790M 突变，1 例患者合并原发 EGFR 外显子 20 插入突变；东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态（PS）评分为 1 分 63.6%，0 分 36.4%；94.4%接受过辅助化疗（6.9%IB-IIA 期，93.1%II B-III B 期）。

在接受肿瘤完全切除术伴或不伴化疗后的 EGFR 敏感突变阳性的 II-III B 期 NSCLC 患者（阿美替尼组和安慰剂组各有 106 例和 104 例）中，与安慰剂组相比，阿美替尼组患者的疾病复发或死亡风险降低了 83%（阿美替尼组的 mDFS 未达到，安慰剂组的 mDFS 为 19.4 个月，HR 0.166，95% CI：0.094, 0.294；p<0.0001）。IRC 评估的有效性结果详见表 7，DFS 的 Kaplan-Meier 曲线图见图。OS 数据尚未成熟。

与安慰剂组相比，阿美替尼在所有预先设定的亚组人群中均显示出一致的 DFS 获益，包括性别、年龄、吸烟史、EGFR 突变类型、术后病理分期和 ECOG PS 评分亚组。

探索性分析结果显示，阿美替尼组和安慰剂组中疾病复发时存在 CNS 复发的患者分别为 6 例患者（5.7%）和 17 例患者（16.3%）。

表 7 阿美替尼 III 期随机对照试验（HS-10296-302）IRC 评估的无病生存期结果

	阿美替尼 (N=106)	安慰剂 (N=104)
无病生存期 (DFS)		
事件数: n (%)	15 (14.2)	62 (59.6)
中位值 (95% CI) [单位: 月]	NR (29.1, NA)	19.4 (11.2, 26.2)
1 年无病生存率 (95% CI)	95.1 (88.6, 97.9)	55.9 (45.7, 64.9)
2 年无病生存率 (95% CI)	88.2 (80.2, 93.1)	40.6 (30.7, 50.3)

HR (95% CI)	0.166 (0.094, 0.294)
p 值	<0.0001

说明：HR=风险比；CI=置信区间；NR=未达到；NA=不可计算。无病生存期事件是指 IRC 评估的疾病复发（以病理诊断或影像学为准）、死亡或因疗效不佳开始新的系统性抗肿瘤治疗。基于研究者评估的阿美替尼组和安慰剂组的 mDFS 分别为 NR (29.1, NA)个月和 22.1 (13.9, 27.8)个月 (HR=0.166; 95% CI: 0.091, 0.304; p<0.0001)，与 IRC 评估的结果一致。

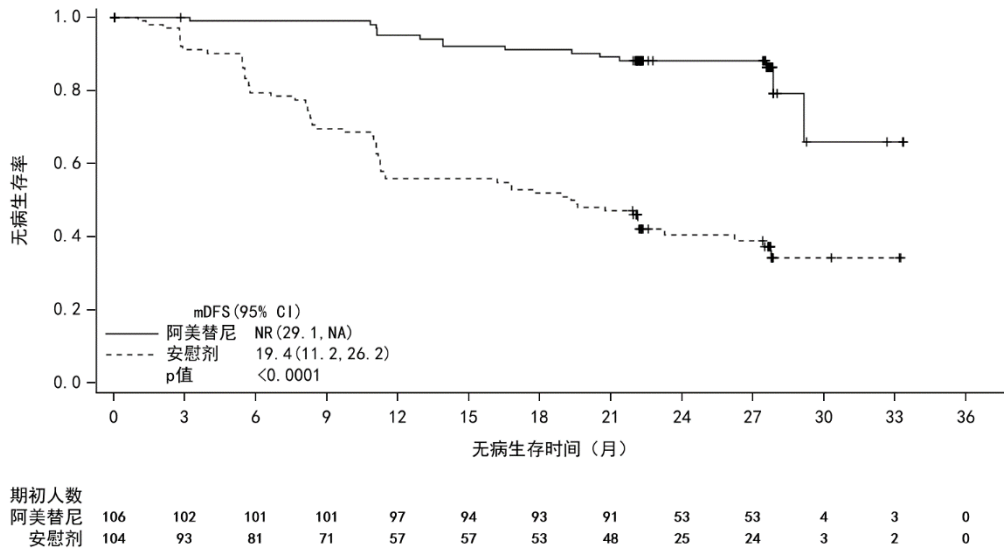


图 1 阿美替尼 III 期随机对照试验 (HS-10296-302) IRC 评估的 DFS Kaplan-Meier 曲线

• 含铂根治性放化疗后未出现进展的不可切除的局部晚期 EGFR 敏感突变阳性的 NSCLC-III 期随机对照试验 (HS-10296-304)

HS-10296-304 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，在含铂根治性放化疗后未出现进展的不可切除的局部晚期 EGFR 敏感突变阳性的 NSCLC 患者中，评价阿美替尼（110mg，每天一次）对比安慰剂的有效性和安全性。该试验按 2：1 的比例随机入组，以基线 EGFR 突变类型（外显子 19 缺失 VS. L858R 突变）、放化疗前的肿瘤分期（IIIA 期 VS. IIIB 期和 IIIC 期）和放化疗类型（同步放化疗 VS. 序贯放化疗）进行分层。该研究的主要疗效终点为根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST v1.1）由盲态独立评估委员会（BIRC）评估的无进展生存期（PFS）。次要疗效终点包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）、至中枢神经系统（CNS）进展时间和至发生死亡或远处转移的时间（TTDM）。该研究截至期中分析日的修订后意向性分析集共入组 142 例患者，其中阿美替尼组 92 例，安慰剂组 50 例。阿美替尼组的 PFS 中位随访时间为 16.4 个月，安慰剂组的 PFS 中位随访时间为 13.9 个月。

阿美替尼组患者的基线特征为：平均年龄 59.8 岁（范围 39~76 岁）；平均体质指数

24.16kg/m²(范围 19.1~33.0 kg/m²); 男性 45.7%, 女性 54.3%; 汉族 97.8%; 从不吸烟 69.6%, 既往或正在吸烟 30.4%; 腺癌 90.2%; IIIA 期 23.9%, IIIB/IIIC 期 76.1%; 外显子 19 缺失 41.3%, L858R 突变 58.7%; 同步放化疗 75.0%, 序贯放化疗 25.0%; 东部肿瘤协作组(ECOG) 体力状态 (PS) 评分为 1 分 81.5%, 0 分 18.5%。

与安慰剂组相比, 本品显示出具有统计学和临床意义的 PFS 获益(HR=0.200; 95% CI: 0.114, 0.352; P<0.0001), 阿美替尼组和安慰剂组的中位 PFS (mPFS) 分别为 30.4 个月和 3.8 个月。BIRC 评估的本品的有效性结果详见表 8, PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 2。在进行 OS 分析时, 中位 OS (mOS) 数据成熟度较低(成熟度 12.7%), 其中阿美替尼事件发生比例为 12.0%, 安慰剂组事件发生比例为 14.0%。阿美替尼组 mOS 数据尚未达到, 安慰剂组 mOS 为 36.99 个月 (HR=0.797; 95%CI: 0.306, 2.074)。

与安慰剂组相比, 本品的 PFS 在所有预先设定的亚组人群中均具有获益的趋势, 包括放化疗前的肿瘤 TNM 分期 (IIIA 期; IIIB 期和 IIIC 期), 放化疗类型 (序贯放化疗; 同步放化疗), 最佳的放化疗反应(完全缓解; 部分缓解; 疾病稳定), EGFR 突变类型(Ex19del; L858R), 性别 (男; 女), 年龄 (<65; ≥65), ECOG PS 评分 (0 分; 1 分), 吸烟史 (有; 无)。

表 8 阿美替尼 III 期随机对照试验 (HS-10296-304) 的有效性结果 (BIRC 评估)

	阿美替尼 (N=92)	安慰剂 (N=50)
无进展生存期 (PFS)		
事件数: n (%)	30 (32.6)	32 (64.0)
中位值 (95% CI) [单位: 月]	30.36 (17.22, NA)	3.78 (3.68, 5.59)
HR (95% CI)	0.200 (0.114, 0.352)	
p 值	<0.0001	
客观缓解率 (ORR)		
缓解率: % (95% CI)	56.5 (46.4, 66.7)	22.0 (10.5, 33.5)
比值比 (95% CI)	4.583 (2.071, 10.144)	
p 值	<0.0001	
疾病控制率 (DCR)		
控制率: % (95% CI)	95.7 (91.5, 99.8)	74.0 (61.8, 86.2)
比值比 (95% CI)	8.533 (2.540, 28.664)	
p 值	0.0001	

说明: HR=风险比; CI=置信区间; NA=不可计算; 所有数据均基于 BIRC 根据 RECIST v1.1 评估的结果。疾病缓解为至少一次的部分缓解或完全缓解。基于研究者评估的阿美替尼组和安慰剂组的 mPFS 分别为 30.36 个月和 3.78 个月 (HR=0.150; 95% CI: 0.080, 0.284; p<0.0001), 与基于 BIRC 评估的结果一致。

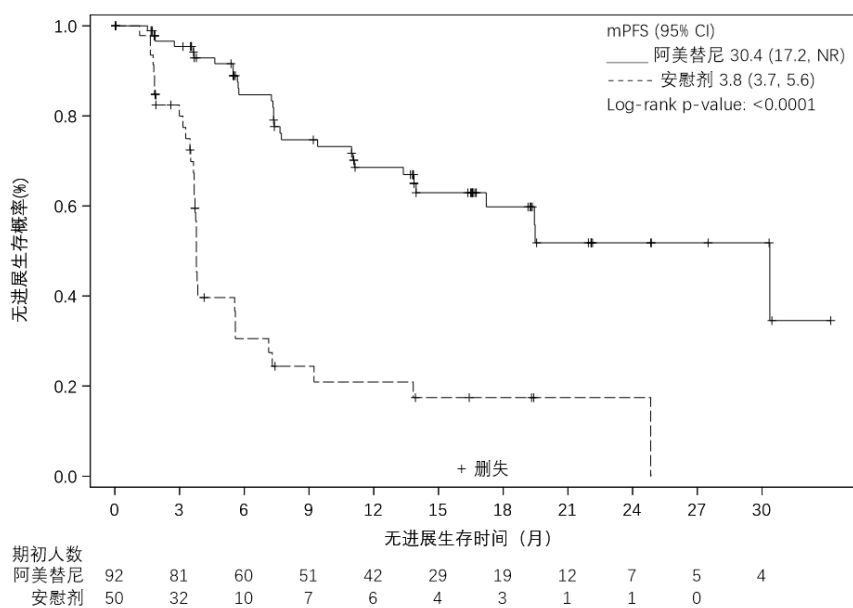


图 2 阿美替尼 III 期随机对照试验（HS-10296-304）中的 PFS-Kaplan Meier 曲线

- 既往未接受过治疗的 EGFR 敏感突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC-III 期随机对照试验（HS-10296-03-01）

HS-10296-03-01 研究是一项随机、对照、双盲、多中心的 III 期临床试验，在既往未接受过系统治疗的 EGFR 敏感突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，评价阿美替尼（110mg，每天一次）对比吉非替尼（250mg，每天一次）的有效性和安全性。该试验按 1：1 的比例随机入组，以基线 EGFR 突变类型（外显子 19 缺失或 L858R 突变）和基线脑转移状态（有脑转移或无脑转移）进行分层。该研究的主要疗效终点为根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST v1.1）由研究者评估的无进展生存期（PFS）。次要疗效终点包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）和肿瘤缓解深度（DepOR）。该研究共入组 429 例患者，其中阿美替尼组 214 例，吉非替尼组 215 例。阿美替尼组的中位随访时间为 20.5 个月，吉非替尼组的中位随访时间为 20.7 个月。

阿美替尼组患者的基线特征为：平均年龄 58.1 岁（范围 32~78 岁）；平均体质指数 23.13 kg/m²（范围 16.0~37.0 kg/m²）；男性 37.4%，女性 62.6%；汉族 96.7%；从不吸烟 72.9%，既往或正在吸烟 27.1%；腺癌 98.1%；IV 期 94.4%，IIIB 期 5.6%；外显子 19 缺失 65.4%，L858R 突变 34.6%；东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态（PS）评分为 1 分 74.8%，0 分 23.8%；伴有脑转移 26.2%。

与吉非替尼组相比，本品显示出具有统计学和临床意义的 PFS 获益，阿美替尼组和吉

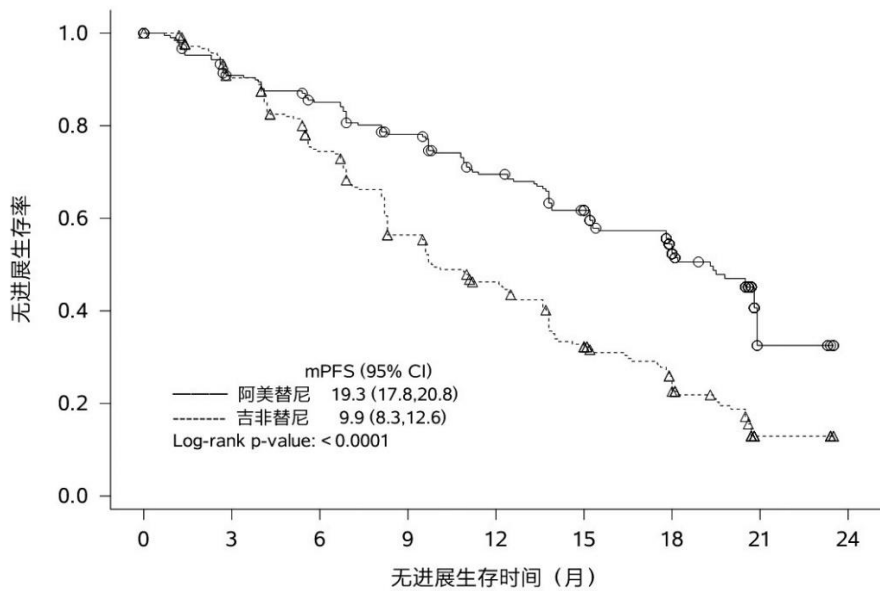
非替尼组的中位 PFS (mPFS) 分别为 19.3 个月和 9.9 个月 (HR=0.463; 95% CI: 0.359, 0.596; P<0.0001)。研究者评估的本品的有效性结果详见表，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图。在进行 OS 分析时，中位 OS (mOS) 数据尚未达到，阿美替尼组 24 个月的总生存率高于吉非替尼组 (70.4% vs. 58.8%)。

与吉非替尼组相比，本品的 PFS 获益在所有预先设定的亚组人群中均具有优效性，包括 EGFR 基因突变类型 (外显子 19 缺失; L858R 突变)、基线脑转移状态 (有; 无)、性别 (男; 女)、年龄 (<65 岁; ≥65 岁)、吸烟史 (有; 无) 和 ECOG PS 评分 (0 分; 1 分)。其中对于 EGFR 突变类型和基线脑转移状态的亚组分析结果显示，在外显子 19 缺失患者中，两组 mPFS 分别为 20.8 个月和 12.3 个月 (HR=0.389, p<0.0001); 在 L858R 突变患者中，两组 mPFS 分别为 13.4 个月和 8.3 个月 (HR=0.599, p=0.0102); 在有脑转移的患者中，两组 mPFS 分别为 15.3 个月和 8.2 个月 (HR=0.376, p<0.0001); 在无脑转移的患者中，两组 mPFS 分别为 19.3 个月和 12.6 个月 (HR=0.507, p<0.0001)。

表 9 阿美替尼 III 期随机对照试验 (HS-10296-03-01) 的有效性结果 (研究者评估)

	阿美替尼 (N=214)	吉非替尼 (N=215)
无进展生存期 (PFS)		
事件数: n (%)	105 (49.1)	158 (73.5)
中位值 (95% CI) [单位: 月]	19.3 (17.8,20.8)	9.9 (8.3,12.6)
HR (95% CI)	0.463 (0.359,0.596)	
p 值	<0.0001	
缓解持续时间 (DoR)		
中位值 (95% CI) [单位: 月]	18.1 (15.2,NA)	8.3 (6.9,11.1)
HR (95% CI)	0.376 (0.277,0.509)	
p 值	<0.0001	
客观缓解率 (ORR)		
缓解率: % (95% CI)	73.8 (67.4,79.6)	72.1 (65.6,78.0)
比值比 (95% CI)	1.092 (0.704,1.693)	
p 值	0.6939	

说明: HR=风险比; CI=置信区间; NA=不可计算。所有数据均基于研究者根据 RECIST v1.1 评估的结果。疾病缓解为至少一次的部分缓解或完全缓解。基于盲态独立评估委员会 (BIRC) 评估的阿美替尼组和吉非替尼组的 mPFS 分别为 17.9 个月和 9.7 个月 (HR=0.500; 95% CI: 0.390, 0.641; p<0.0001)，与基于研究者评估的结果一致。



期初人数								
阿美替尼	214	187	173	156	135	117	77	6
吉非替尼	215	186	146	107	84	58	39	6

图 3 阿美替尼 III 期随机对照试验 (HS-10296-03-01) 中的 PFS-Kaplan Meier 曲线

- 既往经 EGFR TKI 治疗进展的 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC-II 期剂量延伸期试验 (HS-10296-12-01)

在 HS-10296-12-01 临床试验中, 包含了一项单臂、开放的 II 期临床研究。该研究共入组 244 例既往经第一/二代 EGFR TKI 治疗进展的 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。这些患者服用的剂量为每日 110mg。该研究的主要疗效终点为根据 RECIST v1.1 由 IRC 评估的 ORR。次要疗效终点包括 DCR、PFS、DoR、DepOR 和 OS。该研究的中位随访时间为 11.8 个月。

244 例患者的基线特征为: 平均年龄 60.8 岁 (范围 27~87 岁); 平均体质指数 23.1 kg/m² (范围 15.23~33.66 kg/m²); 其中男性 41.8%, 女性 58.2%; 均为亚裔人种; 73.0% 的患者从不吸烟, 1.6% 正在吸烟, 25.4% 已戒烟; 99.2% 的患者为腺癌, 0.8% 为鳞癌; 均为 T790M 突变阳性, 其中 63.5% 的患者伴 19 外显子缺失, 34.8% 伴 L858R 突变, 1.6% 伴其他突变; 34.8% 的患者 ECOG PS 评分为 0 分, 65.2% 为 1 分; 37.3% 的患者伴有脑转移。

阿美替尼 II 期研究中由 IRC 评估的整体有效性数据详见表, 包括 ORR、DCR、mPFS 和 mDoR, mOS 数据尚未成熟。

表 10 II 期剂量延伸期的有效性结果 (IRC 评估)

参数	整体有效性 (N=244) n (%)
----	---------------------------

ORR (95% CI)	68.9 (62.6,74.6)
DCR (95% CI)	93.4 (89.6,96.2)
mPFS (95% CI) (月) ¹	12.3 (9.6,13.8)
mDoR (95% CI) (月) ²	12.4 (11.3,NA)

说明：该表格呈现的数据是由 IRC 根据 RECIST v1.1 评估的结果，其中疾病缓解都是经过确认的缓解（PR），疾病稳定（SD）为达到疾病稳定标准、且距离首次给药时间间隔至少 5 周。1，首次给药到客观疾病进展或未进展情况下的死亡时间，此次呈现的数据成熟度为 48.0%；2，首次记录经确认的缓解到客观疾病进展或未进展情况下死亡的时间。

肺癌脑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、疾病稳定的中枢神经系统（CNS）转移患者可入组研究。II 期剂量延伸期研究入组了 91 例研究者判断基线有脑转移的患者，其中有 23（9.4%）例患者经 IRC 评估有颅内靶病灶。由 IRC 根据 RECIST v1.1 标准评估的脑转移疗效总结如下：CNS ORR 为 60.9% (95%CI: 38.5%, 80.3%)，其中一例（4.3%）患者为完全缓解（CR）；CNS DCR 为 91.3% (95%CI: 72.0%, 98.9%)；CNS mPFS 为 10.8 月（数据成熟度为 47.8%）；CNS mDoR 为 11.3 月。

【药理毒理】

药理作用

阿美替尼是 EGFR 激酶抑制剂，对 EGFR 耐药或激活突变（T790M、L858R 和外显子 19 缺失）产生不可逆抑制的半数抑制浓度（IC₅₀）较野生型低约 10 倍。在体外细胞增殖和体内动物肿瘤移植瘤模型中，阿美替尼对携带 EGFR 突变（T790M 合并 L858R 突变；外显子 19 缺失）的 NSCLC 细胞株具有抗肿瘤作用，对野生型 EGFR 抑制作用较弱。

毒理研究

一般毒性：大鼠经口给药 13 周和 26 周，主要毒性反应为肝脏损伤、肺部炎症、皮肤反应、胃肠道毒性和眼部检查异常等，最大耐受剂量分别为 60 mg/kg 和 30 mg/kg（血浆暴露量为人推荐剂量 110 mg 时的 0.4~1.9 倍）；犬经口给药 13 周和 39 周，最高非严重毒性反应剂量为 10 mg/kg（血浆暴露量约为人推荐剂量 110 mg 时的 4.5 倍），主要毒性反应为皮肤反应、口腔粘膜炎症、黏膜增生和眼部检查异常。

遗传毒性：阿美替尼 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：阿美替尼给药剂量达 100 mg/kg，对雄性大鼠生育力未见明显不良影响；可影响雌性大鼠早期胚胎发育，引起妊娠黄体数、着床数和活胎数降低，以及着床后丢失率

和吸收胎率升高，未见毒性反应剂量为 30 mg/kg（以 mg/m² 计，约为人推荐剂量 110 mg 的 2 倍）。

妊娠大鼠于胚胎着床前至硬腭闭合（妊娠期第 6~16 天）经口给予阿美替尼最高剂量达 100 mg/kg（血浆暴露量为人推荐剂量 110 mg 时的 3 倍）时，未观察到大鼠胚胎-胎仔发育异常。新西兰兔生殖毒性试验中，雌性新西兰妊娠兔（妊娠期第 6~19 天）经口给予阿美替尼最高剂量达 30 mg/kg，在 ≥15mg/kg（血浆暴露量约为人推荐剂量 110 mg 时的 0.1 倍）时可引起流产、早产和因母体毒性而导致的胎仔发育迟缓，未见致畸作用。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天灌胃给予阿美替尼 10、30、100 mg/kg（血浆暴露量约为人推荐剂量 110 mg 时的 0.3、0.8、2.3 倍），100 mg/kg 组母体动物（F0 代）可见弓背或肛周污秽、软便和被毛蓬松，体重和体重增长降低，摄食量减少，子代动物（F1 代）可见出生存活率、出生成活率、体重和摄食量降低，身体发育指标（耳廓分离、出毛、睾丸下降、包皮分离）和反射发育指标（触须定位、平面翻正、向前爬行）的达标日龄延长。本品可透过大鼠血乳屏障进入乳汁。母体和子代发育的未见不良影响剂量为 30 mg/kg。

致癌性：rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验中，连续 6 个月灌胃给予阿美替尼 15、45、150 mg/kg（血浆暴露量约为人推荐剂量组 110 mg 时的 0.7、2.4、8.8 倍），150 mg/kg 组雄性动物和 ≥15 mg/kg 组雌性动物可见哈德氏腺腺瘤发生率增加，150 mg/kg 组雄性动物和 ≥45 mg/kg 组雌性动物可见肺脏和支气管的细支气管肺泡腺瘤/微小腺瘤发生率增加，以及 150 mg/kg 组雌性动物可见脾脏血管肉瘤发生率增加。

【贮藏】

密封，在 30℃ 以下保存。

【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔包装，加药用固体纸袋装硅胶干燥剂，外套聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜袋；

7 片/板×1 板/袋×1 袋/盒、7 片/板×1 板/袋×2 袋/盒、10 片/板×1 板/袋×1 袋/盒、10 片/板×1 板/袋×2 袋/盒、10 片/板×1 板/袋×3 袋/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH00752020

【批准文号】

国药准字 H20200004

【上市许可持有人】

名 称：江苏豪森药业集团有限公司

注册地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

企业名称：江苏豪森药业集团有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

80864B07