

核准日期: 2024 年 10 月 22 日

修改日期:

## 匹妥布替尼片说明书

本品为附条件批准上市, 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: 匹妥布替尼片

商品名称: 捷帕力®; Jaypirca®

英文名称: Pirtobrutinib Tablets

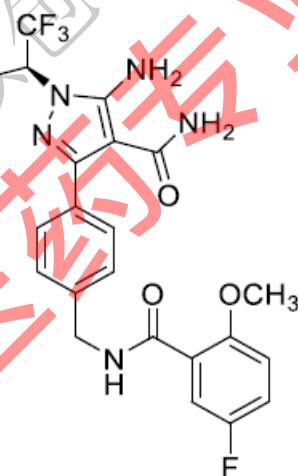
汉语拼音: Pituobutini Pian

### 【成份】

本品活性成份为匹妥布替尼。

化学名称: 5-氨基-3-{4-[(5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基]苯基}-1-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

化学结构式:



分子式: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 479.44

辅料: 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅、硬脂酸镁、蓝色薄膜包衣预混剂 (包含羟丙甲纤维素, 二氧化钛, 三醋酸甘油酯, FD&C 蓝色 2 号-铝色淀)

### 【性状】

本品为蓝色圆弧三角形(50mg 规格)或蓝色圆形(100 mg 规格)薄膜衣片，除去包衣后显白色。50mg 规格片剂一面印有“Lilly 50”，另一面印有“6902”。100mg 规格片剂一面印有“Lilly 100”，另一面印有“7026”。

### 【适应症】

本品单药适用于既往接受过至少两种系统性治疗(含布鲁顿氏酪氨酸激酶[BTK]抑制剂)的复发或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)成人患者。

基于单臂临床试验的总体缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

### 【规格】

(1) 50 mg; (2) 100 mg

### 【用法用量】

#### 推荐剂量

本品的推荐剂量为 200 mg 口服给药，每日 1 次，直至发生疾病进展或出现不可接受的毒性。告知患者以下注意事项：

- 用水整片吞服。不可掰开、碾碎或咀嚼片剂。
- 每天同一时间服用本品。可空腹或与食物一起服用。
- 如果漏服超过 12 小时，请勿补服，并按原计划时间服用下个剂量。

#### 针对不良反应的剂量调整

出现不良反应时，请按照表 1 所示建议调整剂量(参见【注意事项-感染】，【注意事项-出血】，【注意事项-血细胞减少症】，【注意事项-心律失常】)

表 1：针对不良反应的剂量调整建议

不良反应	需要调整剂量的事件	剂量调整建议 (起始剂量：200 mg，每日 1 次)
• ≥3 级非血液学毒性 <sup>a</sup> • 中性粒细胞绝对计数<1 至 $0.5 \times 10^9/L$ ，伴发热 和/或感染	首次发生	暂停本品治疗，直至恢复至 1 级或基线 水平；以原始剂量(200 mg 每日 1 次) 重新开始治疗 <sup>a</sup> 。
	第 2 次发生	暂停本品治疗，直至恢复至 1 级或基线 水平；以 100 mg 每日 1 次重新开始治 疗。

不良反应	需要调整剂量的事件	剂量调整建议 (起始剂量: 200 mg, 每日 1 次)
<ul style="list-style-type: none"> <li>中性粒细胞绝对计数 <math>&lt;0.5 \times 10^9/L</math> 且持续 <math>\geq 7</math> 天</li> <li>血小板计数 <math>&lt;50</math> 至 <math>25 \times 10^9/L</math>, 伴出血</li> <li>血小板计数 <math>&lt;25 \times 10^9/L</math></li> </ul>	第 3 次发生	暂停本品治疗, 直至恢复至 1 级或基线水平; 以 50 mg 每日 1 次重新开始治疗。
	第 4 次发生	终止本品治疗。

对于无症状性淋巴细胞增多症, 不建议调整剂量。对于无症状性脂肪酶升高, 不强制要求调整剂量。

a.对于 4 级非血液学毒性, 在以原始剂量重新开始治疗前建议评价获益-风险。

#### 合并使用强效 CYP3A 抑制剂的剂量调整

尽可能避免与强效 CYP3A 抑制剂合并使用。如果必须合并使用强效 CYP3A 抑制剂, 则将本品剂量下调 50 mg。如果当前剂量为 50 mg 每日 1 次, 则在使用强效 CYP3A 抑制剂期间暂停本品治疗。在强效 CYP3A 抑制剂停药 5 个半衰期后, 以强效 CYP3A 抑制剂治疗前的本品剂量重新开始治疗。

#### 合并使用 CYP3A 诱导剂的剂量调整

尽可能避免与强效 CYP3A 诱导剂合并使用。当与中效或强效 CYP3A 诱导剂联合给药时, 如果当前剂量为 200mg, 考虑将剂量增至 300 mg 每日 1 次。如果当前剂量为 50 mg 或 100 mg 每日 1 次, 则考虑将日剂量增加 50 mg。

#### 特殊人群

##### 肾功能损伤

对于出现重度肾功能损伤 (eGFR=15-29 mL/min) 的患者, 如果当前剂量为 200 mg 每日 1 次, 则将本品剂量下调至 100 mg 每日 1 次, 如果当前剂量为 100mg 每日 1 次, 则将剂量下调至 50 mg 每日 1 次。如果当前剂量为 50 mg 每日 1 次, 则停用本品 (参见【临床药理-药代动力学】)。对于出现轻度至中度肾功能损伤 (eGFR=30-89 mL/min) 的患者, 不建议调整本品剂量。

##### 肝功能损伤

轻度、中度或重度肝功能损伤的患者无需调整剂量 (参见【临床药理-药代动力学】)。

##### 老年人

老年患者无需进行剂量调整 (参见【临床药理-药代动力学】)。

##### 儿童

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

## 【不良反应】

以下为具有临床意义的不良反应，内容参见【注意事项】：

- 感染（参见【注意事项-感染】）
- 出血（参见【注意事项-出血】）
- 血细胞减少症（参见【注意事项-血细胞减少症】）
- 心律失常（参见【注意事项-心律失常】）
- 第二种原发恶性肿瘤（参见【注意事项-第二种原发恶性肿瘤】）

## 临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，因此不同药物在临床试验中观察到的不良反应发生率无直接可比性，且可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

### 安全性信息汇总

临床试验中的安全性数据反映了 BRUIN 研究中 583 例血液系统恶性肿瘤患者接受本品 200 mg 每日 1 次单药治疗的暴露情况。在这 583 例患者中，中位暴露持续时间为 7.5 个月，56% 的患者暴露至少 6 个月，29% 的患者暴露至少 1 年。

在该汇总安全性人群中，最常见（≥20%）的不良反应（包括实验室检查结果异常）包括中性粒细胞计数降低（41%）、血红蛋白降低（37%）、血小板计数降低（27%）、疲劳（27%）、骨骼肌肉疼痛（26%）、淋巴细胞计数降低（24%）、瘀伤（20%）和腹泻（20%）。

### 套细胞淋巴瘤

#### BRUIN

BRUIN 研究在既往接受过 BTK 抑制剂治疗的 MCL 患者中评价了本品的安全性（参见【临床试验】）。该研究要求患者的血小板计数  $\geq 50 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对计数  $\geq 0.75 \times 10^9/L$ ，肝转氨酶  $\leq 2.5$  倍正常值上限（ULN），ECOG 体能状态评分为 0-2。研究排除了患有活动性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤、存在严重心血管疾病、既往接受 BTK 抑制剂治疗期间发生大出血或  $\geq 3$  级心律失常、QTc 间期延长或需要使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂或强效 P-gp 抑制剂的患者。

患者接受本品 200 mg 每日 1 次口服给药，直至发生疾病进展或出现不可接受的毒性 (n=128)；36%的患者暴露 6 个月或以上，10%的患者暴露至少 1 年。中位既往治疗线数为 3 (范围: 1-9)。中位年龄为 71 岁 (范围: 46-88 岁)，80% 的患者为男性。

38%接受本品治疗的患者发生严重不良反应。≥2%的患者发生的严重不良反应包括感染性肺炎 (14%)、COVID-19 (4.7%)、骨骼肌肉疼痛 (3.9%)、出血 (2.3%)、胸腔积液 (2.3%) 和脓毒症 (2.3%)。7%的患者在本品末次给药后 28 天内发生致死性不良反应，最常见的原因是感染 (4.7%)，包括 COVID-19 (占所有患者的 3.1%)。

不良反应导致 4.7%的患者降低剂量，32%的患者暂停给药，9%的患者终止治疗。导致>5%患者调整剂量的不良反应包括感染性肺炎和中性粒细胞减少症。导致>1%患者终止治疗的不良反应包括感染性肺炎。

除实验室检查结果异常外，最常见的不良反应 (≥15%) 为疲劳、骨骼肌肉疼痛、腹泻、水肿、呼吸困难、感染性肺炎和瘀伤。

表 2 总结了 BRUIN 研究中的不良反应 (≥10%)。

表2：接受本品治疗的MCL患者的不良反应 (≥10%)

不良反应 <sup>a</sup>	匹妥布替尼 200 mg, 每日 1 次	
	N=128	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲劳	29	1.6
水肿	18	0.8
发热	13	-
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨骼肌肉疼痛	27	3.9
关节炎或关节痛	12	0.8
<b>胃肠道系统疾病</b>		
腹泻	19	-
便秘	13	-
腹痛	11	0.8
恶心	11	-
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
呼吸困难	17	2.3
咳嗽	14	-
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>		

		匹妥布替尼 200 mg, 每日 1 次	
		N=128	
不良反应 <sup>a</sup>	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	
瘀伤	16	-	
<b>感染及侵染类疾病</b>			
感染性肺炎	16 <sup>b</sup>	14	
上呼吸道感染	10	0.8	
<b>各类神经系统疾病</b>			
周围神经病	14	0.8	
头晕	10	-	
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
皮疹	14	-	
<b>血管与淋巴管类疾病</b>			
出血	11 <sup>c</sup>	3.1	

a. 列出的每个术语均包括其他相关术语。

b. 包括 1 例 COVID-19 肺炎导致的死亡

c. 包括 1 例出血导致的死亡

<10%的临床相关不良反应包括视力改变、记忆改变、头痛、尿路感染、疱疹病毒感染和肿瘤溶解综合征。

表 3 总结了 BRUIN 研究中的实验室检查结果异常。

表3：接受本品治疗的MCL患者中较基线恶化的实验室检查结果异常（≥10%）

实验室检查异常	匹妥布替尼 <sup>a</sup> 200 mg, 每日 1 次	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
<b>血液学</b>		
血红蛋白降低	42	9
血小板计数降低	39	14
中性粒细胞计数降低	36	16
淋巴细胞计数降低	32	15
<b>生化</b>		
肌酐升高	30	1.6
钙降低	19	1.6
AST 升高	17	1.6
钾降低	13	1.6
钠降低	13	-
脂肪酶升高	12	4.4
碱性磷酸酶升高	11	-
ALT 升高	11	1.6

实验室检查异常	匹妥布替尼 <sup>a</sup> 200 mg, 每日 1 次	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
钾升高	11	0.8

a. 在计算比率时, 以具有基线值和至少一个治疗后实验室数值的患者数量为分母, 范围为 90 至 127。

>5%患者出现的 4 级实验室检查异常包括中性粒细胞降低 (10%)、血小板降低 (7%) 和淋巴细胞降低 (6%)。

**淋巴细胞增多症:** 开始本品治疗后, 研究 BRUIN 中 34%的 MCL 患者发生淋巴细胞计数一过性升高 (定义为淋巴细胞绝对计数较基线升高 $\geq 50\%$ , 基线后值 $\geq 5,000/\mu\text{L}$ )。至出现淋巴细胞增多症的中位时间为 1.1 周, 75%的病例发生在 2.1 周内, 中位持续时间为 11 周。

### 中国人群安全性结果

共 87 名中国血液系统恶性肿瘤患者在临床试验 (J2N-MC-JZNJ 研究) 中接受了本品 200mg 每日 1 次单药治疗, 中位暴露持续时间 4.24 个月。本品安全性特征在中国人群与全球人群 (BRUIN 研究) 基本一致。

### 【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

### 【注意事项】

#### 感染

接受本品治疗的患者曾发生致死性和严重感染 (包括细菌、病毒或真菌感染) 以及机会性感染。在临床试验中的 583 例患者中, 17%的患者发生了 $\geq 3$  级感染, 最常见的是感染性肺炎 (9%), 4.1%的患者发生了致死性感染。4.5%的患者发生了脓毒症, 2.9%的患者发生了发热性中性粒细胞减少症。本品治疗后的机会性感染包括但不限于耶氏肺孢子虫肺炎和真菌感染。

应考虑对感染 (包括机会性感染) 风险增加的患者进行预防治疗, 包括疫苗接种和预防性抗菌药物治疗。应监测患者是否出现感染体征和症状, 以便及时评价并予以妥当治疗。根据严重程度, 予以暂停给药、下调剂量或终止治疗 (参见【用法用量- 针对不良反应的剂量调整】)。

#### 出血

接受本品治疗的患者曾发生致死性和严重出血。在接受本品治疗的 583 例患者中，2.4%的患者发生大出血（定义为≥3 级出血或任何中枢神经系统出血），包括胃肠出血；0.2%的患者发生致死性出血。14%的患者发生任何级别的出血，不包括瘀伤和瘀点。

发生大出血的 2.4%的患者中，0.7%服用抗血栓药物。与本品联合给药时，应考虑抗血栓药物的风险和获益。应监测患者是否出现出血体征。根据出血的严重程度，予以暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量- 针对不良反应的剂量调整】）。

应根据手术类型和出血风险，进行风险获益评估，考虑在术前和术后暂停本品 3-7 天。

### 血细胞减少症

接受本品治疗的患者曾发生 3 级或 4 级血细胞减少症，包括中性粒细胞减少症（24%）、贫血（11%）和血小板减少症（11%）。其中 13%的患者出现 4 级中性粒细胞减少症，5%的患者出现 4 级血小板减少症。

应在治疗期间定期监测全血细胞计数。根据严重程度，予以暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量- 针对不良反应的剂量调整】）。

### 心律失常

接受本品治疗的患者曾报告心律失常。在临床试验的 583 例患者中，2.7%的患者报告房颤或房扑，其中 1.0%的患者报告 3 级或 4 级房颤或房扑。1.2%的患者报告了室性心律失常，其中 0.3%的患者报告了 3 级或以上室性心律失常。存在心脏风险因素（如高血压或既往心律失常）的患者心律失常风险可能增加。

应监测心律失常的体征和症状（例如心悸、头晕、晕厥、呼吸困难）并予以适当管理。根据严重程度，予以暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量- 针对不良反应的剂量调整】）。

### 第二种原发恶性肿瘤

在接受本品单药治疗的 583 例患者中，6%的患者报告第二种原发恶性肿瘤，包括非皮肤癌。最常见的恶性肿瘤为非黑色素瘤皮肤癌，有 3.8%的患者报告。其他第二种原发恶性肿瘤包括实体瘤（包括泌尿生殖系统癌症和乳腺癌）和黑色素瘤。应告知患者采取防晒措施，并监测患者是否出现第二种原发恶性肿瘤。

### 肿瘤溶解综合征

接受本品治疗的患者中肿瘤溶解综合征（TLS）罕见。治疗前肿瘤负荷高的患者是 TLS 的高风险人群。应根据临床指征评估患者是否存在 TLS 风险并密切监测。

### 乳糖

患有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症等罕见遗传病的患者不宜使用本品。

### 胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果，当对妊娠女性给药时，本品会对胎儿造成伤害。在动物生殖研究中，妊娠大鼠在器官形成期接受匹妥布替尼给药在母体暴露量（AUC）约为 200 mg 每日 1 次推荐剂量下的 3 倍时会引起胚胎-胎仔毒性，包括胚胎-胎仔死亡和畸形。在开始本品治疗前，应核实有生育能力女性的妊娠状态。应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。告知有生育能力的女性在本品治疗期间以及末次给药后 1 周内采取有效的避孕措施（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 避孕

有生育能力的女性在本品开始治疗前应进行妊娠试验。在使用本品治疗期间以及末次给药后 5 周内，有生育能力的女性应采取有效的避孕措施；有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后 3 个月内采取有效避孕措施。

### 孕妇

尚无妊娠女性使用本品的可用数据，因此无法评价药物相关风险。基于动物研究结果，当对妊娠女性给药时，本品会对胎儿造成伤害（参见【药理毒理-生殖毒性】）。如果在使用本品治疗期间发生妊娠，必须对个体进行风险/获益评估，应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。除非经医生评估获益大于风险，否则妊娠期间不应使用本品。

### 生育力

尚无本品对人类生育力影响的相关数据。尚未开展非临床研究评估本品对生育力的影响。在大鼠和犬中进行的长达 3 个月的匹妥布替尼重复给药毒性研究中，未发现对雄性或雌性生殖器官的影响。

### 哺乳期妇女

尚无关于匹妥布替尼是否分泌至人乳汁、药物对母乳喂养的婴儿的影响或药物对乳汁生成影响方面的信息。鉴于母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的风险不能完全排除，告知女性在本品治疗期间以及末次给药后 1 周内不要哺乳。

## 【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

在 BRUIN 研究中接受本品 200 mg 剂量治疗的 MCL 患者中，93 例（78%）为 65 岁及以上，39 例（33%）为 75 岁及以上。本品的临床研究未纳入足够数量的 65 岁以下 MCL 患者，因此无法确定 65 岁及以上患者的效应是否与 65 岁以下成年患者有所不同。

在由血液系统恶性肿瘤患者组成的汇总安全性人群中，392 例（67%）患者的年龄 $\geq$ 65 岁，153 例（26%）患者的年龄 $\geq$ 75 岁。与 65 岁以下患者相比，65 岁及以上患者中 $\geq$ 3 级不良反应和严重不良反应的发生率更高。

## 【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

### CYP3A 抑制剂

在一项独立的药物相互作用临床研究中，强效 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑使匹妥布替尼的 AUC 增加了 49%，未改变匹妥布替尼的  $C_{max}$ 。

### CYP3A 诱导剂

在一项独立的药物相互作用临床研究中，强效 CYP3A 诱导剂利福平使匹妥布替尼的 AUC 和  $C_{max}$  分别降低 71% 和 42%。

本品对其他药物的影响

### CYP2C8、CYP2C19、CYP3A、P-gp 或 BCRP 敏感底物

本品是一种 P-gp 抑制剂、中效 CYP2C8 和 BCRP 抑制剂，也是一种弱 CYP2C19 和 CYP3A 抑制剂。本品与 P-gp、CYP2C8、BCRP、CYP2C19 或 CYP3A 敏感底物合并使用会增加后者的血浆浓度（参见【临床药理-药代动力学】），对于对微小浓度变化敏感的药物，可能增加与这些底物相关的不良反应风险。请遵循其获批产品说明书中关于 CYP2C8、CYP2C19、CYP3A、P-gp 或 BCRP 敏感底物的建议。

## 【药物过量】

在患者接受高达 300 mg 每日 1 次重复给药的 I 期研究中，未达到最大耐受剂量。在健康志愿者研究中，当最大单次给药剂量为 900 mg 时，未观察到剂量相关毒性。尚未确定匹妥布替尼用药过量的体征和症状，且尚无针对匹妥布替尼用药过量的特定治疗。

对于发生用药过量的患者，应密切监测并提供适当的支持性治疗。

## 【临床药理】

### 作用机制

匹妥布替尼是一种小分子、非共价 BTK 抑制剂。BTK 是 B 细胞抗原受体 (BCR) 和细胞因子受体通路的信号转导蛋白。在 B 细胞中，BTK 信号转导可诱导激活 B 细胞增殖、转运、趋化和粘附所必需的通路。匹妥布替尼可与野生型 BTK 和携带 C481 突变的 BTK 结合，从而抑制 BTK 激酶活性。在非临床研究中，匹妥布替尼可抑制 BTK 介导的 B 细胞 CD69 表达，同时抑制恶性 B 细胞增殖。匹妥布替尼在 BTK 野生型和 BTK C481S 突变小鼠异种移植模型中表现出剂量依赖性抗肿瘤活性。

### 药效学

在 200 mg 每日 1 次推荐剂量下，匹妥布替尼谷浓度超过 BTK IC<sub>96</sub>。匹妥布替尼可以在整个给药间期内维持对 BTK 靶点的占有率。

### 心脏电生理学

在 30 例健康受试者中开展了一项包括安慰剂对照及阳性对照的研究，评价了匹妥布替尼 900 mg 单次给药（大约相当于 200 mg 每日 1 次推荐剂量下稳态浓度的 2 倍）对 QTc 间期的影响。结果显示，匹妥布替尼对 QTcF 间期未产生具有临床意义的影响（即变化 >10 ms），未观察到匹妥布替尼暴露量与 QTc 间期变化之间存在相关性。

### 药代动力学

在健康受试者和肿瘤患者中开展了匹妥布替尼的药代动力学研究。在 300 mg 至 800 mg 单次口服给药和 25-300 mg 每日 1 次给药后，匹妥布替尼 AUC 和 C<sub>max</sub> 成比例增加。每日 1 次给药 5 天内达到稳态，200 mg 剂量下 AUC 的平均 (CV%) 蓄积比为 1.63 (26.7%)。

200mg 每日 1 次给药后，匹妥布替尼的几何平均 (CV%) 稳态 AUC 和 C<sub>max</sub> 分别为 91300 h\*ng/mL (41%) 和 6460 ng/mL (26%)。

### 吸收

单次口服 200 mg 剂量后，匹妥布替尼的绝对生物利用度为 85.5%（范围：75.9%-90.9%）。中位（范围）血药浓度达峰时间（ $t_{max}$ ）约为 2 小时（0.833-4.15 小时）。

#### 食物影响

健康受试者随高脂、高热量膳食（约 800-1000 卡路里，其中蛋白质提供 150 卡路里，碳水化合物提供 250 卡路里，脂肪提供 500-600 卡路里）服用匹妥布替尼后，匹妥布替尼的  $C_{max}$  降低 23%， $t_{max}$  延迟 1 小时，AUC 无影响。

#### 分布

匹妥布替尼的平均中央室表观分布容积为 32.8 L。匹妥布替尼的人蛋白结合率为 96%，与体外浓度无关。平均血液/血浆浓度比为 0.79。

#### 消除

匹妥布替尼的有效半衰期约为 19 小时，平均（CV%）表观清除率为 2.02 L/h (37.9%)。

#### 代谢

体外研究显示，匹妥布替尼主要经 CYP3A4 代谢，并通过 UGT1A8 和 UGT1A9 直接葡萄糖醛酸化。

#### 排泄

健康受试者接受放射性标记的匹妥布替尼 200 mg 单次给药后，37% 的剂量在粪便中回收（18% 为原形药物），57% 的剂量在尿液中回收（10% 为原形药物）。

#### 特殊人群

按照年龄（范围 27-95 岁）、性别、人种/种族（白人 75%，亚洲人 17%，亚洲患者暴露量比非亚洲患者高 27%）、体重（范围 35.7-152.5 kg）的分析显示，匹妥布替尼的药代动力学差异不具有临床意义。

#### 肝功能损伤患者

在一项专门的肝功能损伤研究中，轻度肝功能损伤（Child-Pugh A 级）受试者与肝功能正常受试者相比，匹妥布替尼的平均 AUC 相似。中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级）与重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）受试者与肝功能正常受试者相比，匹妥布替尼 AUC 分别低 15% 和低 21%。对于任何程度的肝功能损伤（通过 Child-Pugh A、B 和 C 或任何总胆红素和任何 AST），匹妥布替尼的药代动力学差异不具有临床意义。

## 肾功能损伤患者

与肾功能正常的健康受试者相比，200 mg 单次口服给药后，重度肾功能损伤（eGFR 15-29 mL/min）受试者的匹妥布替尼 AUC 增加 62%，平均未结合 AUC 增加 68%。在轻度（eGFR 60-89 mL/min）或中度（eGFR 30-59 mL/min）肾功能损伤受试者中，匹妥布替尼的药代动力学不存在临床显著差异。尚不清楚需要透析的肾功能损伤对匹妥布替尼药代动力学的影响。

## 药物相互作用研究

### 临床研究和模型引导方法

**强效 CYP3A 抑制剂：**匹妥布替尼 200 mg 与伊曲康唑（强效 CYP3A 抑制剂）单次联合给药后，匹妥布替尼的 AUC 增加 49%。

**中效 CYP3A 抑制剂：**预计维拉帕米和地尔硫卓（中效 CYP3A 抑制剂）可使匹妥布替尼的 AUC 分别增加 30% 和 20%。

**强效 CYP3A 诱导剂：**匹妥布替尼 200 mg 与利福平（强效 CYP3A 诱导剂）单次联合给药后，匹妥布替尼的 AUC 降低 71%。

**中效 CYP3A 诱导剂：**预计依非韦伦和波生坦（中效 CYP3A 诱导剂）可使匹妥布替尼的 AUC 分别降低 49% 和 27%。

**胃酸抑制剂：**与奥美拉唑（一种质子泵抑制剂）联合给药时，未观察到匹妥布替尼药代动力学的临床显著差异。

**P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂：**与伊曲康唑 (P-gp 抑制剂) 联合给药时，未观察到匹妥布替尼药代动力学的临床显著差异。

**CYP3A 底物：**匹妥布替尼使口服咪达唑仑 (CYP3A 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 70% 和 58%。匹妥布替尼未对咪达唑仑静脉给药的暴露量产生具有临床意义的影响。

**CYP2C8 底物：**匹妥布替尼使瑞格列奈 (CYP2C8 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 130% 和 98%。

**CYP2C19 底物：**匹妥布替尼使奥美拉唑 (CYP2C19 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 56% 和 49%。

**P-gp 底物：**匹妥布替尼 200 mg 单次给药使地高辛 (P-gp 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 17% 和 51%。匹妥布替尼 (200 mg, 每日 1 次) 多次给药进一步增加了地高辛 (P-gp 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$ ，分别高达 35% 和 55%。

*BCRP* 底物: 匹妥布替尼 (200 mg, 每日 1 次) 多次给药使瑞舒伐他汀 (BCRP 敏感底物) 的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加 140% 和 146%。

*CYP1A2* 和 *CYP2C9* 底物: 匹妥布替尼未对咖啡因 (CYP1A2 敏感底物) 或 S-华法林 (中度敏感 CYP2C9 底物) 的暴露量产生具有临床意义的影响。

## 体外研究

细胞色素 P450 (CYP) 酶: 匹妥布替尼可抑制 CYP2C8、CYP2C9、CYP3A、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 和 CYP2D6。匹妥布替尼可诱导 CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6 和 CYP2C19。

转运蛋白系统: 匹妥布替尼可抑制 P-gp 和 BCRP, 但不抑制 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 或 MATE2-K。匹妥布替尼不是肝转运蛋白的底物。匹妥布替尼是 P-gp 和 BCRP 的底物, 但不是 OCT1、OATP1B1、OATP1B3 或 BSEP 的底物。

## 【临床试验】

### 套细胞淋巴瘤 (MCL)

在一项 I/II 期多中心、开放性、单臂临床研究中评价了本品在 MCL 成人患者中的有效性: 研究 18001 (BRUIN)。该研究包括两个部分: I 期剂量递增 (其中研究了 25 mg 至 300 mg 剂量范围每日 1 次的匹妥布替尼单药疗法) 和 II 期剂量扩展。I 期部分的主要目的是确定匹妥布替尼的推荐的 II 期剂量 (200 mg 每日 1 次), 但未确定最大耐受剂量。II 期部分的主要目的是根据独立审查委员会评估的总体缓解率评估匹妥布替尼的抗肿瘤活性。患者每日口服本品, 直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

研究 BRUIN 入组并治疗了共计 164 例诊断为 MCL 的患者, 用于有效性评估的主要分析集 (PAS) 基于入组的前 90 例无已知中枢神经系统 (CNS) 受累、既往接受过 BTK 抑制剂治疗、接受一剂或多剂本品给药, 且至少有 1 个影像学可评估疾病部位。中位年龄为 70 岁 (范围: 46-87 岁), 80% 为男性, 84.4% 为白人, 67.8% 的基线美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态为 0, 31.1% 的 ECOG 体能状态为 1。患者的中位既往治疗线数为 3 (范围: 1-8) 线, 81.1% 的患者停用最近一次既往 BTK 抑制剂治疗的原因因为疾病进展, 13.3% 的患者不耐受。95.6% 的患者既往接受过抗 CD20 治疗, 87.8% 的患者既往接受过化疗, 18.9% 的患者既往接受过自体干细胞移植, 4.4% 的患者既往接受过异基因干细胞移植, 15.6% 的患者既往接受过 BCL2 抑制剂治疗, 4.4% 的患者既往接受过嵌合抗原受体修饰 T 细胞 (CAR-T) 治疗。38.9% 的患者存在淋巴结外受累, 26.7% 的患者肿瘤最长径

≥5 cm。22.2%的患者简化 MCL 国际预后指数 (sMIPI) 评分低危, 55.6%的患者为中危, 22.2%的患者为高危。

在入组研究 18001 的 164 例 MCL 患者中, 9 例患者降低剂量, 其中包括 6 例缓解者, 此类患者在剂量降低至 150 mg QD (3)、100 mg QD (2) 和 50 mg QD (1) 后能够继续接受治疗并维持持久缓解。

独立评审委员会 (IRC) 基于使用 2014 Lugano 标准进行的缓解评估评价本品的有效性。既往接受过至少一种 BTK 抑制剂治疗且纳入 PAS 的患者的有效性结果总结参见表 4。在 PAS 中的 90 例患者中, 79 例接受了至少 1 剂 200 mg QD 给药。在这 79 例患者中, 77 例患者从 200 mg QD 开始接受治疗, 1 例患者从较低剂量递增剂量, 1 例患者从较高剂量降低剂量。中位治疗时间为 5.24 个月 (范围: 0.2 - 39.6 个月)。在 51 例缓解者中, 中位至缓解时间为 1.84 个月 (范围: 1.0 - 7.5 个月)。

虽然亚组分析中的患者人数有限, 但在重要亚组 (包括因不耐受或疾病进展停用既往 BTK 抑制剂治疗的患者, 不考虑既往治疗的数量和类型) 中均观察到具有临床意义的有效性结果。

**表4： 18001研究中既往接受过至少一种BTK抑制剂治疗的MCL患者的有效性数据总结**

	匹妥布替尼 N = 90
<b>总体缓解率 (完全缓解+部分缓解)</b>	
ORR-百分比 (95% CI)	56.7 (45.8, 67.1)
CR-百分比	18.9
PR-百分比	37.8
<b>缓解持续时间</b>	
中位数-月 (95% CI)	17.61 (7.29, 27.24)

缩略语: CI = 置信区间, CR = 完全缓解, ORR = 总体缓解率, PR = 部分缓解。

数据截止日期: 2022 年 7 月 29 日。缓解持续时间的中位随访时间为 12.68 个月。

基于单臂临床试验的总体缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症, 本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

匹妥布替尼是一种非共价 BTK 小分子抑制剂。BTK 是 B 细胞抗原受体 (BCR) 和细胞因子受体通路的信号转导蛋白。在 B 细胞中, BTK 信号转导可诱导激活 B 细胞增殖、转运、趋化和粘附所必需的通路。匹妥布替尼与野生型 BTK 和携带 C481 突变的 BTK 结合, 从而抑制 BTK 激酶活性。在非临床研究中, 匹妥布

替尼可抑制 BTK 介导的 B 细胞 CD69 表达，同时抑制恶性 B 细胞增殖。匹妥布替尼在 BTK 野生型和 BTK C481S 突变小鼠异种移植模型中表现出剂量依赖性抗肿瘤作用。

## 毒理研究

### 遗传毒性

匹妥布替尼 Ames 和大鼠体内微核试验（剂量高达 2000mg/kg）结果均为阴性。在使用人外周血淋巴细胞进行的体外微核试验中，可见匹妥布替尼非整倍体诱变性。体内大鼠骨髓微核试验显示，在高达 2000 mg/kg 剂量下，匹妥布替尼无遗传毒性。

### 生殖毒性

尚未开展研究评估匹妥布替尼对生育力的影响。在大鼠和犬中进行的长达 3 个月的匹妥布替尼重复给药毒性研究中，未发现对雄性或雌性生殖器官的影响。

在大鼠胚胎-胎仔发育试验中，妊娠大鼠于器官发生期，每天 2 次经口给予剂量高达 500 mg/kg 的匹妥布替尼。在  $\geq 375$  mg/kg BID 剂量下，可导致胎仔体重降低，泌尿系统（包括输尿管和肾脏缺失或异常）、生殖器官（卵巢错位和子宫畸形）以及骨骼（胸骨畸形）畸形和变异的发生率增加。在 500 mg/kg BID 剂量下，可见胚胎完全吸收。大鼠每天 375 mg/kg BID 剂量下的母体全身暴露量（AUC）约为 200 mg 每日 1 次的人体暴露量的 3 倍。

### 致癌性

匹妥布替尼尚未开展致癌性研究。

## 【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

## 【包装】

聚氯乙烯/聚三氟氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。

50mg 规格：14 片/板  $\times$  2 板/盒， 14 片/板  $\times$  6 板/盒

100mg 规格：14 片/板  $\times$  2 板/盒， 14 片/板  $\times$  4 板/盒， 14 片/板  $\times$  6 板/盒，  
14 片/板  $\times$  12 板/盒

## 【有效期】

24 个月

## 【执行标准】

JX20240113

## 【批准文号】

国药准字 HJ20240117 附条件批准上市

国药准字 HJ20240116 附条件批准上市

## 【上市许可持有人】

名称: Eli Lilly Nederland B.V.

注册地址: Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands

## 【生产企业】

企业名称: Lilly del Caribe, Inc.

生产地址: 12.6 KM 65th Infantry Road (PR01) Carolina, Puerto Rico (PR)  
00985 USA

包装厂名称: Lilly, S.A.

包装地址: Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas, Madrid Spain

## 【境内联系人】

名称: 礼来 (上海) 管理有限公司

地址: 中国(上海)自由贸易试验区新灵路 118 号国际商贸大厦 19 层 1903A  
室

电话号码: 4008282059