



# 肺倍恩注射劑 50毫克/毫升

## Rybrevant Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml

衛部菌疫輸字 第 001177 號

限由醫師使用

版本日期 2022-10-25

### 1 性狀

Amivantamab是一種低fucose、以人類免疫球蛋白G1為基礎、可針對EGF與MET受體產生對抗作用的雙特異性抗體，係利用重組DNA技術在哺乳類動物細胞系(中國倉鼠卵巢[CHO])中製造而得，分子量約為148 kDa。RYBREVANT (amivantamab)靜脈輸注用注射劑為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色、單劑小瓶裝。pH值為5.7。

#### 1.1 有效成分及含量

每支RYBREVANT小瓶含有350毫克(50毫克/毫升) amivantamab。

#### 1.2 賦形劑

每支RYBREVANT小瓶含有二水合EDTA二鈉鹽(0.14毫克)、L-組胺酸(2.3毫克)、單水L-組胺酸鹽酸鹽(8.6毫克)、L-甲硫胺酸(7毫克)、聚山梨醇酯80 (4.2毫克)、蔗糖(595毫克)、以及注射用水(USP)。

#### 1.3 劑型

注射劑

#### 1.4 藥品外觀

350毫克/7毫升(50毫克/毫升)無色至淡黃色的溶液，單劑小瓶裝。

### 2 適應症

單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗後之治療。

此適應症為依據替代指標(整體反應率和反應持續期間)採加速核准的方式，後續需執行確認性試驗以證明確實達到臨床上的效益。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

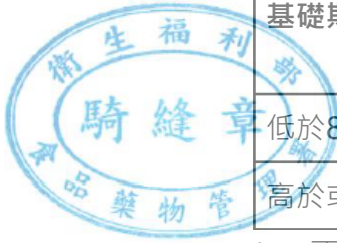
##### 3.1.1 選擇病人

應依據是否出現EGFR exon 20插入突變來選擇適合使用RYBREVANT治療的病人[參見臨床試驗資料(12)]。

##### 3.1.2 建議劑量

以基礎期體重為依據的RYBREVANT建議劑量如表1所示以及給藥時程如表2所示。

表1： 以基礎期體重為依據的RYBREVANT建議劑量



基礎期體重*	建議劑量	RYBREVANT 350毫克/7毫升小瓶的支數
低於80公斤	1050毫克	3
高於或等於80公斤	1400毫克	4

\* 不需因後續的體重變化而調整劑量。

表2: RYBREVANT給藥時程

週	時程
第1週至第4週	每週給藥一次 (總共4劑)
	第1週 – 第1天及第2天分劑輸注
	第2週至第4週 – 第1天輸注
第5週之後	第五週開始每2週給藥一次

建議於每次輸注RYBREVANT之前先投予前置用藥[參見用法及用量(3.1.3)]。應依據表6的輸注速率靜脈投予稀釋後的RYBREVANT，並將第1週的初始劑量以分劑輸注的方式分別於第1天和第2天給藥[參見用法及用量(3.2.1)、(3.2.2)]。給藥RYBREVANT直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

### 3.1.3 建議的前置用藥

在初次輸注RYBREVANT之前(第1週，第1天和第2天)，應先投予表3所述的前置用藥，以降低發生輸注相關反應的風險：[參見警語及注意事項(5.1.1)]

表3 前置用藥

藥物	劑量	投藥途徑	投予RYBREVANT前的給藥時間範圍
抗組織胺劑*	Diphenhydramine (25至50毫克)或等效藥物	靜脈	15至30分鐘
		口服	30至60分鐘
解熱劑*	Acetaminophen (650至1,000毫克)	靜脈	15至30分鐘
		口服	30至60分鐘
糖皮質激素†	Dexamethasone (10毫克)或Methylprednisolone (40毫克)或等效藥物	靜脈	45至60分鐘

\* 投予所有劑次時都必須使用。

† 初次給藥時(第1週，第1天和第2天)必須使用；投予後續劑次時可選擇使用。

所有的輸注之前都應投予抗組織胺劑和解熱劑。只有在第1週的第1天和第2天給藥時必須投予糖皮質激素，後續的輸注則可視需要投予。

### 3.1.4 因應不良反應的劑量調整方式

因應不良反應(參見表5)的建議RYBREVANT劑量降低方式列於表4。

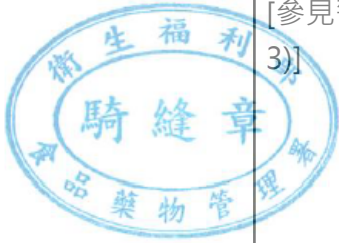
表4： 因應不良反應的RYBREVANT劑量降低方式

基礎期體重	初始劑量	第1次降低劑量	第2次降低劑量	第3次降低劑量
低於80公斤	1050毫克	700毫克	350毫克	停用RYBREVANT
高於或等於80公斤	1400毫克	1050毫克	700毫克	

因應不良反應的建議RYBREVANT劑量調整方式如表5所示。

表5： 因應不良反應的建議RYBREVANT劑量調整方式

不良反應	嚴重度	劑量調整方式
輸注相關反應(IRR) [參見警語及注意事項(5.1.1)]	第1至2級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果懷疑發生IRR，應中斷RYBREVANT輸注，並監視病人的狀況，直到反應症狀消退。</li> <li>• 以發生反應時之輸注速率的50%的速率重新開始輸注。</li> <li>• 如果30分鐘後未出現任何額外的症狀，可提高輸注速率(參見表6)。</li> <li>• 下次投藥時應投予皮質類固醇和前置用藥(參見表3)。</li> </ul>
	第3級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中斷RYBREVANT輸注，並投予支持照護藥物。監視病人的狀況，直到反應症狀消退。</li> <li>• 以發生反應時之輸注速率的50%的速率重新開始輸注。</li> <li>• 如果30分鐘後未出現任何額外的症狀，可提高輸注速率(參見表6)。</li> <li>• 下次投藥時應投予皮質類固醇和前置用藥(參見表3)。如果復發第3級反應，則永久停用RYBREVANT。</li> </ul>
	第4級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停用RYBREVANT。</li> </ul>
間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)[參見警語及注意事項(5.1.2)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果懷疑發生ILD/肺炎，應暫時停用RYBREVANT。</li> <li>• 如果確定發生ILD/肺炎，則永久停用RYBREVANT。</li> </ul>
皮膚不良反應(包括痤瘡樣皮膚炎、搔癢、皮膚乾燥)	第2級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 開始施以支持性照護處置。</li> <li>• 2週後重新評估；如果皮疹並未</li> </ul>



[參見警語及注意事項(5.1.3)]		改善，考慮降低劑量。
	第3級	<ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用RYBREVANT，並開始施以支持性照護處置。</li> <li>恢復到≤第2級時，以降低的劑量重新開始使用RYBREVANT。</li> <li>如果2週內未獲任何改善，則永久停止治療。</li> </ul>
	第4級	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用RYBREVANT。</li> </ul>
	嚴重的大皰性、起皰性或剝落性皮膚病(包括毒性表皮壞死溶解症(TEN))	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用RYBREVANT。</li> </ul>
其他不良反應[參見副作用/不良反應(8.2)]	第3級	<ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用RYBREVANT，直到恢復至≤第1級或基礎期狀態。</li> <li>如果在1週之內恢復，則以相同的劑量重新開始治療。</li> <li>如果在1週之後4週之內恢復，則以降低的劑量重新開始治療。</li> <li>如果未在4週之內恢復，則永久停止治療。</li> </ul>
	第4級	<ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用RYBREVANT，直到恢復至≤第1級或基礎期狀態。</li> <li>如果在4週之內恢復，則以降低的劑量重新開始治療。</li> <li>如果未在4週之內恢復，則永久停止治療。</li> <li>如果復發第4級反應，則永久停止治療。</li> </ul>

## 3.2 調製方式

### 3.2.1 準備

投藥前應先將RYBREVANT稀釋及做好靜脈輸注的準備。

- 確認RYBREVANT溶液為無色至淡黃色。在溶液與容器許可的情況下，注射用藥品在投藥前應先目視檢查是否有微粒異物及變色的現象。如果出現變色的現象或肉眼可見的微粒，切勿使用。
- 依據病人的基礎期體重決定所需要的劑量(1050毫克或1400毫克)及所需要的RYBREVANT瓶數[參見用法及用量(3.1.2)]。每小瓶RYBREVANT含有350毫克 amivantamab。



- 自250毫升輸注袋中抽取體積與準備加入之RYBREVANT的體積相等的5%葡萄糖溶液或0.9%氯化鈉溶液，然後予以丟棄(亦即每要加入1小瓶RYBREVANT就從輸注袋中抽取7毫升稀釋劑丟棄)。僅可使用材質為聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)或聚烯烴混和物(PP+PE)的輸注袋。
- 從每支小瓶抽取7毫升RYBREVANT，並將其加入輸注袋中。輸注袋中的最終體積應為250毫升。小瓶中殘留的任何未使用的部份都應予以丟棄。
- 輕輕翻轉輸注袋，使溶液混和均勻。切勿振搖。
- 在20°C至25°C (68°F至77°F)的室溫下，稀釋後的溶液應於10小時內(包含輸注的時間)投藥。

### 3.2.2 投藥

應使用裝有流量調節器及管線內置式、無菌、無熱源、低蛋白結合性、聚醚砜(PES)製之過濾器(孔徑0.2微米)且僅以稀釋劑灌洗過的輸注套組靜脈輸注稀釋後的溶液[參見用法及用量(3.2.1)]，投藥套組的材質必須為聚胺酯(PU)、聚丁二烯(PBD)、PVC、PP或PE。

切勿將RYBREVANT與其他藥物透過同一靜脈輸注管線同時輸注。

有鑒於初始治療期間之輸注相關反應的高發生率，第1週與第2週應透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT [參見警語及注意事項(5.1.1)]。後續週次可透過中央導管投予RYBREVANT。初次輸注時，請於儘可能接近投藥時間時再進行RYBREVANT的準備，以便發生輸注相關反應時有延長輸注時間的可能性。

應依照表6的輸注速率靜脈輸注投予RYBREVANT。

表6： 投予RYBREVANT時的輸注速率

1050毫克劑量			
週次	劑量 (250毫升輸注袋)	初始 輸注速率	後續 輸注速率 <sup>†</sup>
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50毫升/小時	75毫升/小時
第1週 第2天	700毫克	50毫升/小時	75毫升/小時
第2週	1050毫克	85毫升/小時	
第3週	1050毫克	125毫升/小時	
第4週	1050毫克	125毫升/小時	
後續週次*	1050毫克	125毫升/小時	
1400毫克劑量			
週次	劑量 (250毫升輸注袋)	初始 輸注速率	後續 輸注速率 <sup>†</sup>
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50毫升/小時	75毫升/小時



第1週 第2天	1050毫克	35毫升/小時	50毫升/小時
第2週	1400毫克	65毫升/小時	
第3週	1400毫克	85毫升/小時	
第4週	1400毫克	125毫升/小時	
後續週次*	1400毫克	125毫升/小時	

\* 第5週開始，病人即改為每2週給藥一次。

† 如果2小時後未出現輸注相關反應，可將初始輸注速率提高至後續輸注速率。

#### 4 禁忌

無。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### 5.1.1 輸注相關反應

RYBREVANT可能會引發輸注相關反應(IRR)；IRR的徵兆與症狀包括呼吸困難、潮紅、發燒、發冷、噁心、胸部不適、低血壓、以及嘔吐。

以安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有66%使用RYBREVANT治療的病人發生IRR。在第1週第1天接受治療的病人中，有65%發生IRR，第2天輸注的IRR發生率為3.4%，第2週輸注為0.4%，後續輸注的累計發生率則為1.1%。在所通報的IRRs中，有97%為第1-2級，2.2%為第3級，並有0.4%為第4級。開始發生的中位時間為開始輸注後1小時(範圍：0.1至18小時)。可歸因於IRR之輸注調整的發生率為62%，並有1.3%的病人因發生IRR而永久停用RYBREVANT。

建議預先投予抗組織胺劑、解熱劑和醣皮質激素，然後再輸注RYBREVANT [參見用法及用量(3.1.3)]。第1週與第2週應透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT [參見用法及用量(3.2.2)]。應於備有心肺復甦藥物和設備的場所監視病人在RYBREVANT輸注期間是否出現任何輸注反應的徵兆和症狀。如果懷疑發生IRR，即應中斷輸注。應視嚴重程度降低輸注速率或永久停用RYBREVANT [參見用法及用量(3.1.4)]。

###### 5.1.2 間質性肺病/肺炎(Pneumonitis)

RYBREVANT可能會引發間質性肺病(ILD)/肺炎。以安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有3.3%使用RYBREVANT治療的病人發生ILD/肺炎，其中有0.7%的病人發生第3級ILD/肺炎。有3位病人(1%)因發生ILD/肺炎而停用RYBREVANT。

應監視病人是否出現新的或更加惡化的意味發生ILD/肺炎的症狀(如呼吸困難、咳嗽、發燒)。對懷疑發生ILD/肺炎的病人，應立即暫時停用RYBREVANT，對確定發生ILD/肺炎的病人，則應永久停用[參見用法及用量(3.1.4)]。

###### 5.1.3 皮膚不良反應

RYBREVANT可能會引發皮疹(包括痤瘡樣皮膚炎)、搔癢和皮膚乾燥。以安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有74%使用RYBREVANT治療的病人發生皮疹，包括3.3%發生第3級皮疹的病人。開始發生皮疹的中位時間為14天(範圍：1至276天)。有5%的

病人因發生皮疹而降低劑量，並有0.7%的病人因發生皮疹而永久停用RYBREVANT [參見副作用/不良反應(8.2)]。

有1位使用RYBREVANT治療的病人(0.3%)發生毒性表皮壞死溶解症(TEN)。

應囑咐病人，在使用RYBREVANT治療期間和治療後2個月內應限制日光照射。應建議病人穿著防曬衣物和使用廣譜性的UVA/UVB防曬乳液。對皮膚乾燥的現象，建議使用不含酒精成分的潤膚乳液。

如果發生皮膚或指甲反應，應開始使用局部外用的皮質類固醇或局部外用及/或口服用的抗生素。如果發生第3級反應，應加入口服用類固醇，並考慮進行皮膚科會診。對出現嚴重皮疹、非典型外觀或分佈、或2週內未獲改善的病人，應立即轉介給皮膚科醫師。應視嚴重程度暫時停藥、降低劑量或永久停用RYBREVANT [參見用法及用量(3.1.4)]。

#### 5.1.4 眼睛毒性

RYBREVANT可能會引發眼睛毒性反應，包括角膜炎、乾眼症狀、結膜發紅、視力模糊、視覺損害、眼睛搔癢、以及葡萄膜炎。以安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有0.7%使用RYBREVANT治療的病人發眼角膜炎，並有0.3%發生葡萄膜炎。所有事件都屬於第1-2級反應。對出現眼睛症狀的病人，應立即轉介給眼科醫師。應視嚴重程度暫時停藥、降低劑量或永久停用RYBREVANT [參見用法及用量(3.1.4)]。

#### 5.1.5 胚胎-胎兒毒性

根據其作用機制和動物模型試驗的發現，對孕婦投予RYBREVANT可能會導致胎兒傷害。對懷孕動物投予其他EGFR抑制劑類的藥物曾導致胚胎-胎兒發育損害、胚胎死亡及流產的發生率升高。應告知具生育能力的女性胎兒可能面臨的風險。應囑咐具生育能力的女性病人，在治療期間及投予最後一劑RYBREVANT後3個月內應採取有效的避孕措施[參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

### 6 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

##### 風險摘要

根據其作用機制和動物模型試驗的發現，對孕婦投予RYBREVANT可能會導致胎兒傷害。目前並無任何對孕婦使用RYBREVANT的資料或動物試驗的資料可據以評估於懷孕期間使用RYBREVANT的風險。在動物模型試驗中，EGFR破壞或減損會導致胚胎-胎兒發育損害，包括對胎盤、肺臟、心臟、皮膚及神經發育的影響。動物試驗顯示，EGFR或MET傳訊功能缺失會導致胚胎死亡、畸形和出生後死亡(參見動物試驗資料)。應告知孕婦胎兒可能面臨的風險。

##### 試驗資料

##### 動物試驗資料

目前尚未進行過任何評估amivantamab對生殖及胎兒發育之影響的動物試驗；不過，根據其作用機制，RYBREVANT可能會導致胎兒傷害或發育異常。小鼠的試驗顯示，EGFR在生殖和發育的過程中極為重要，包括胚胎著床、胎盤發育、以及胚胎胎兒/出生後的存活與發育。降低或去除胚胎胎兒或母體的EGFR傳訊功能會阻礙著床，會導致胚胎胎兒在不同懷孕階段流失(透過對胎盤發育的影響)，也會導致存活胎兒發育異常和早期死亡。在EGFR傳訊功能受到破壞的小鼠胚胎/新生兒中，曾在多種器官中觀察到不良發育結果。同樣地，剔除MET或其配體HGF的基因會因發生嚴重的胎盤發育缺陷而導致胚胎死亡，胎兒的多種器官也會出現肌肉發育缺陷。人類IgG1已知會通過胎盤；因此，amivantamab可能會從母親傳送到發育中的胎兒體內。

#### 6.2 哺乳

## 風險摘要

在amivantamab是否會於生成乳汁時出現於人類的乳汁中，或其對餵哺母乳之嬰兒的影響方面，目前並無任何資料。由於餵哺母乳的嬰兒可能會因暴露於RYBREVANT而發生嚴重的不良反應，因此應囑咐女性病人，在使用RYBREVANT治療期間及投予最後一劑RYBREVANT後3個月內不要餵哺母乳。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

對孕婦投予RYBREVANT會導致胎兒傷害[參見特殊族群注意事項(6.1)]。

#### 驗孕

在開始使用RYBREVANT之前，應先確認具生育能力之女性病人的懷孕狀態。

#### 避孕

##### 女性

應囑咐具生育能力的女性病人，在治療期間及投予最後一劑RYBREVANT後3個月內應採取有效的避孕措施。

### 6.4 小兒

RYBREVANT用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

### 6.5 老年人

在129位使用RYBREVANT治療的病人中，有41%為65歲(含)以上，並有9%為75歲(含)以上。在≥65歲與較年輕的病人之間，並未發現任何臨床上重要的安全性或療效方面的差異。

## 7 交互作用

目前尚無資訊。

## 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有詳細的說明：

- 輸注相關反應[參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 間質性肺病/肺炎[參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 皮膚不良反應[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 眼睛毒性[參見警語及注意事項(5.1.4)]

### 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，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

警語及注意事項中所提及的安全性分析族群係反映CHRYSALIS試驗中針對302位患有局部晚期或轉移性NSCLC的病人單獨使用RYBREVANT治療的結果，這些病人乃是先接受連續4週每週一次1050毫克(<80公斤的病人)或1400毫克(≥80公斤的病人)的劑量，之後再每2週投藥一次。在302位接受RYBREVANT治療的病人中，有36%曝藥6個月(含)以上，並有12%曝藥超過1年。在安全性分析族群中，最常見(≥20%)的不良反應為皮疹、輸注相關反應、甲溝炎、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、噁心、水腫、咳嗽、疲倦、口炎、便秘、嘔吐和搔癢。最常見的第3至4級實驗室檢驗異常(≥2%)為淋巴球減少、磷酸鹽降低、白蛋白降低、血糖升高、γ-麩胺酸轉移酶升高、血鈉降低、血鉀降低、以及鹼性磷酸酶升高。



下述資料係反映129位罹患帶有EGFR exon 20插入突變之局部晚期或轉移性NSCLC且在使用含鉑類化學療法治療時或治療後出現疾病惡化現象的病人使用RYBREVANT治療的結果。在接受RYBREVANT治療的病人中，有44%曝藥6個月(含)以上，並有12%曝藥超過1年。

中位年齡為62歲(範圍：36至84歲)；有61%為女性；55%為亞洲人，35%為白人，2.3%為黑人；有82%的基礎期體重<80公斤。

有30%接受RYBREVANT治療的病人發生嚴重不良反應。有>2%病人發生的嚴重不良反應包括肺栓塞、肺炎(pneumonitis)/ILD、呼吸困難、肌肉骨骼疼痛、肺炎(pneumonia)、以及肌肉無力。有2位發生致命性不良反應的病人(1.5%)為肺炎(pneumonia)所致，有1位病人(0.8%)為猝死所致。

有11%的病人因發生不良反應而永久停用RYBREVANT。導致≥1%之病人永久停用RYBREVANT的不良反應為肺炎(pneumonia)、IRR、肺炎(pneumonitis)/ILD、肋膜積水和皮疹。

有78%的病人因發生不良反應而中斷投予RYBREVANT。有59%的病人發生必須中斷輸注的輸注相關反應(IRR)。有≥5%病人發生的必須中斷投藥的不良反應包括呼吸困難、噁心、皮疹、嘔吐、疲倦及腹瀉。

有15%的病人因發生不良反應而降低RYBREVANT的劑量。有≥2%病人發生的必須降低劑量的不良反應包括皮疹和甲溝炎。

最常見的不良反應(≥20%)為皮疹、IRR、甲溝炎、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、噁心、疲倦、水腫、口炎、咳嗽、便秘、以及嘔吐。最常見的第3至4級實驗室檢驗異常(≥2%)為淋巴球減少、白蛋白降低、磷酸鹽降低、血鉀降低、血糖升高、鹼性磷酸酶升高、γ麩胺酸轉移酶升高、以及血鈉降低。表7摘列了CHRYSALIS試驗中所發生的不良反應。

**表7： 在CHRYSALIS試驗中，罹患帶有Exon 20插入突變之NSCLC且於使用含鉑類化學療法治療時或治療後出現疾病惡化現象並接受RYBREVANT治療之病人所發生的不良反應(≥10%)**

不良反應	RYBREVANT (N=129)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
<b>皮膚與皮下組織疾患</b>		
皮疹 <sup>a</sup>	84	3.9
搔癢	18	0
皮膚乾燥	14	0
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>		
輸注相關反應	64	3.1
疲倦 <sup>b</sup>	33	2.3
水腫 <sup>c</sup>	27	0.8
發燒	13	0
<b>感染與寄生蟲侵染</b>		
甲溝炎	50	3.1

肺炎(Pneumonia) <sup>d</sup>	10	0.8
<b>肌肉骨骼與結締組織疾患</b>		
肌肉骨骼疼痛 <sup>e</sup>	47	0
<b>呼吸道、胸腔與縱膈疾患</b>		
呼吸困難 <sup>f</sup>	37	2.3
咳嗽 <sup>g</sup>	25	0
<b>胃腸道疾患</b>		
噁心	36	0
口炎 <sup>h</sup>	26	0.8
便秘	23	0
嘔吐	22	0
腹瀉	16	3.1
腹痛 <sup>i</sup>	11	0.8
<b>血管疾患</b>		
出血 <sup>j</sup>	19	0
<b>代謝與營養疾患</b>		
食慾降低	15	0
<b>神經系統疾患</b>		
周邊神經病變 <sup>k</sup>	13	0
暈眩	12	0.8
頭痛 <sup>l</sup>	10	0.8

a 皮疹：痤瘡、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、濕疹、缺脂性濕疹、掌蹠紅斑觸痛症候群、外陰皮疹、皮疹、紅疹、斑丘疹、丘疹、水泡疹、皮膚剝落、毒性表皮壞死溶解症

b 疲倦：虛弱、疲倦

c 水腫：眼瞼水腫、臉部水腫、全身水腫、嘴唇水腫、水腫、周邊水腫、眼眶周圍水腫、周邊腫脹

d 肺炎：非典型肺炎、下呼吸道感染、肺炎、吸入性肺炎、以及肺敗血症

e 肌肉骨骼疼痛：關節痛、關節炎、背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌痛、頸痛、非心臟性胸痛、四肢疼痛、脊椎疼痛

f 呼吸困難：呼吸困難、運動性呼吸困難

g 咳嗽：咳嗽、帶痰咳嗽、上呼吸道咳嗽症候群

h 口炎：口瘡性潰瘍、唇炎、舌炎、口腔潰炎、黏膜炎、咽喉發炎、口炎

腹痛：腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、以及上腹不適

出血：鼻出血、牙齦出血、血尿、咳血、出血、口腔出血、黏膜出血

周邊神經病變：感覺遲鈍、神經痛、感覺異常、末梢感覺神經病變

頭痛：頭痛、偏頭痛

有<10%接受RYBREVANT治療之病人發生的臨床相關不良反應包括眼睛毒性反應、ILD/肺炎(pneumonitis)、以及毒性表皮壞死溶解症(TEN)。

表8摘列了CHRYSALIS試驗中所發生的實驗室檢驗異常。

**表8： 在CHRYSALIS試驗中，罹患帶有EGFR Exon 20插入突變之NSCLC且於使用含鉑類化學療法治療時或治療後出現疾病惡化現象並接受RYBREVANT治療之病人所發生的較基礎期惡化的特定實驗室檢驗異常(≥20%)**

實驗室檢驗異常	RYBREVANT <sup>+</sup> (N=129)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
<b>化學</b>		
白蛋白降低	79	8
血糖升高	56	4
鹼性磷酸酶升高	53	4.8
肌酸酐升高	46	0
丙胺酸轉胺酶升高	38	1.6
磷酸鹽降低	33	8
天冬胺酸轉胺酶升高	33	0
血鎂降低	27	0
γ-麩胺酸轉移酶升高	27	4
血鈉降低	27	4
血鉀降低	26	6
<b>血液學</b>		
淋巴球減少	36	8

+ 用以計算發生率的分母(126)係以有基礎值和至少一個治療後檢測值的病人數為基礎。

#### 免疫原性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品可能具有免疫原性。抗體生成的檢測極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。此外，在一種分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。基於這些原因，將下述研究中的抗體發生率和其他研究中的發生率或其他amivantamab產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

在CHRYSALIS試驗中，286位使用RYBREVANT治療且可評估是否出現抗藥物抗體(ADA)的病人中，有3位(1%)在治療期間出現之抗amivantamab抗體的檢測中呈陽性反應(一位是在投予第1劑27天後檢出，一位是在59天後檢出，另一位是在168天後檢出)，效價為1:40或更低。現有的資料尚不足以評估ADA對RYBREVANT之藥物動力學、安全性或療效的影響。

目前尚無資訊。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Amivantamab是一種會與EGFR及MET之細胞外區域結合的雙特異性抗體。體外和體內試驗顯示，amivantamab可阻斷配體結合作用，並會使EGFR與MET降解(exon 20插入突變模型)，從而破壞EGFR與MET的傳訊功能。腫瘤細胞表面存在EGFR與MET也使免疫作用細胞(如天然殺手細胞與巨噬細胞)能夠鎖定這些細胞並分別透過抗體依賴性細胞毒性作用(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)加以破壞。

### 10.2 藥效藥理特性

Amivantamab在帶有EGFR exon 20插入突變之NSCLC病人中的暴露量-反應關係和藥效學反應時程尚未充分闡明。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過任何評估amivantamab之致癌性或基因毒性的研究。目前尚未進行過評估amivantamab之潛在影響的生育力研究。在猴子進行的6週和3個月重複劑量毒性試驗中，並未發現任何明顯的雄性與雌性生殖器官方面的影響。

## 11 藥物動力學特性

在350至1750毫克(最高核准建議劑量的0.25至1.25倍)劑量範圍內，Amivantamab的暴露量會成比例增加。Amivantamab的濃度在第9次輸注後會達到穩定狀態。穩定狀態下的蓄積率為2.4。

### 分佈

Amivantamab的分佈體積平均值( $\pm$ SD)為5.13( $\pm$ 1.78)升。

### 排除

Amivantamab的清除率平均值( $\pm$ SD)為360( $\pm$ 144)毫升/日，終端半衰期為11.3( $\pm$ 4.53)天。

### 特殊族群

目前並未發現amivantamab的藥物動力學會因年齡(範圍：32-87歲)、性別、種族、肌酸酐清除率(CLCr為29至276毫升/分鐘)、或輕度肝功能不全[(總膽紅素 $\leq$ ULN且AST $>$ ULN)或(ULN $<$ 總膽紅素 $\leq$ 1.5倍ULN)]而出現具臨床意義的差異。目前尚未針對重度腎功能不全(CLCr為15至29毫升/分鐘)的病人或中度(總膽紅素為1.5至3倍ULN)至重度(總膽紅素 $>$ 3倍ULN)肝功能不全的病人評估過amivantamab的藥物動力學。

### 體重

體重增加會導致amivantamab的分佈體積和清除率增加。在相同劑量下，體重 $\geq$ 80公斤之病人中的amivantamab暴露量會比體重 $<$ 80公斤的病人低30-40%。在體重 $<$ 80公斤並接受1050毫克劑量的病人與體重 $\geq$ 80公斤並接受1400毫克劑量的病人之間，amivantamab的暴露量大致相當。

## 12 臨床試驗資料

在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗中(CHRYSLIS, NCT02609776)，曾針對帶有EGFR exon 20插入突變的局部晚期或轉移性NSCLC病人評估RYBREVANT的療效。這項研究係收錄帶有EGFR exon 20插入突變且在使用含鉑類化學療法治療時或治療後出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性NSCLC病人。未經治療的腦轉移病人，以及有ILD病史且在過去2年內須長期使用類固醇或使用其他免疫抑制劑治療的病人，都被排除於這項研究之外。

在療效分析族群中，以組織(94%)及/或血漿(6%)檢體在各地檢測(非中央實驗室)的方式來前瞻性地確認病人EGFR exon 20插入突變的狀態。在81位帶有EGFR exon 20插入突變的病人中，有96%的病人利用Guardant360<sup>®</sup> CDx追溯檢測其血漿樣本。有76%之病人的血漿檢體檢出EGFR exon 20插入突變，有20%之病人的血漿檢體並未檢出EGFR exon 20插入突變，另有3.7%並無血漿樣本可供檢測。病人先連續4週每週一次接受1050毫克(基礎期體重<80公斤的病人)或1400毫克(基礎期體重≥80公斤的病人)的RYBREVANT，之後再每2週投藥一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。主要的療效結果評估指標為由盲性獨立中央審查委員會(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)進行評估的整體療效反應率(ORR)。其他療效結果評估指標為由BICR進行評估的療效反應持續時間(DOR)。

療效分析族群包括81位罹患帶有EGFR exon 20插入突變之NSCLC、病灶可測量、且先前曾使用含鉑類化學療法治療的病人。中位年齡為62 (範圍：42-84)歲，有59%為女性；49%為亞洲人，37%為白人，2.5%為黑人；74%的基礎期體重<80公斤；95%患有腺癌；並有46%先前曾接受免疫療法的治療。先前曾接受之療法的中位數為2種(範圍：1至7種)。在基礎期時，有67%之受試者的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態為1；有53%從未吸菸；所有病人都患有轉移性疾病；並有22%患有先前治療過的腦轉移。

療效相關結果摘列於表9。

表9： CHRYSLIS試驗的療效相關結果

	先前曾接受含鉑類化學療法治療 (N=81)
整體療效反應率(95% CI)	40% (29%, 51%)
完全療效反應(CR)	3.7%
部份療效反應(PR)	36%
療效反應持續時間(DOR)	
中位數(月) (95% CI)	11.1 (6.9, NE)
DOR≥6個月的病人	63%

根據Kaplan-Meier估算法。

NE=無法估計，CI=信賴區間。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

RYBREVANT (amivantamab)注射劑為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的靜脈輸注用溶液。每支單劑小瓶含有350毫克/7毫升(50毫克/毫升) RYBREVANT。每支小瓶皆獨立包裝於單一紙盒(NDC 57894-501-01)。

### 13.2 效期

請參見外包裝所示。

### 13.3 儲存條件

請連同原始包裝盒置於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中避光貯存。切勿冷凍。

### 14 病人使用須知

#### 輸注相關反應

應告知病人，RYBREVANT可能會引發輸注相關反應，且大部份可能會發生於第一次輸注。應囑咐病人，如果出現任何輸注相關反應的徵兆或症狀，應立即提醒他們的醫療人員[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

#### 間質性肺病/肺炎(Pneumonitis)

應告知病人發生間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)的風險。應囑咐病人，如果出現新的或更加惡化的呼吸道症狀，應立即聯絡他們的醫療人員[參見警語及注意事項(5.1.2)]。

#### 皮膚不良反應

應告知病人發生皮膚不良反應的風險。應囑咐病人，在使用RYBREVANT治療期間應限制陽光直射、使用廣效性UVA/UVB防曬乳並穿著防曬衣物[參見警語及注意事項(5.1.3)]。建議病人使用不含酒精成分的潤膚乳液。

#### 眼睛毒性

應告知病人發生眼睛毒性反應的風險。應囑咐病人，如果他們出現眼睛症狀，應聯絡他們的眼科醫師，並建議停用隱形眼鏡，直到完成症狀評估[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

#### 甲溝炎

應告知病人發生甲溝炎的風險。應囑咐病人，如果出現甲溝炎的徵兆或症狀，應聯絡他們的醫療人員[參見副作用/不良反應(8.2)]。

#### 胚胎-胎兒毒性

應告知具生育能力的女性胎兒可能面臨的風險，並囑咐她們，在使用RYBREVANT治療期間及投予最後一劑藥物後3個月內應採取有效的避孕措施，如果已知或懷疑懷孕，應告知他們的醫療人員[參見警語及注意事項(5.1.5)、特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

#### 授乳

應囑咐女性病人，在使用RYBREVANT治療期間及投予最後一劑藥物後3個月內不要餵哺母乳[參見特殊族群注意事項(6.2)]。

### 15 其他

#### 15.1 版本

USPI Dec 2021\_v2201

### 製造廠

主成分製造廠：BIOGEN INC.  
(Step 1-5)

5000 DAVIS DRIVE, RESEARCH TRIANGLE PARK, NORTH  
CAROLINA 27709, USA

主成分製造廠：JANSSEN  
SCIENCES IRELAND UC (Step 6-  
14)

BARNAHELY, RINGASKIDDY, CO.CORK, IRELAND

製造廠：CILAG AG

HOCHSTRASSE 201, 8200 SCHAFFHAUSEN, SWITZERLAND

二級貼標廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

111.10.25



台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓