

## 欣銳擇®注射劑

## CYRAMZA® injection (Ramucirumab)

<b>警語：出血，胃腸穿孔及傷口癒合不全</b>
<b>出血：CYRAMZA 會增加出血及胃腸出血的風險，包括嚴重且有時致命的出血事件。嚴重出血的病人應永久停用 CYRAMZA®<span> </span><i>[請見用法用量(2.3)、警語和注意事項(5.1)]</i>。</b>
<b>胃腸穿孔：CYRAMZA 可能增加胃腸穿孔的風險，甚至可能致命。發生胃腸穿孔的病人應永久停用 CYRAMZA<span> </span><i>[請見用法用量(2.3)、警語和注意事項(5.5)]</i>。</b>
<b>傷口癒合不全：抗體抑制 VEGF pathway 時可能會發生傷口癒合不全。傷口癒合不全的病人應停用 CYRAMZA。手術前請停用 CYRAMZA,手術完成後，若病人發生傷口癒合併發症，請停用 CYRAMZA<span> </span><i>[請見用法用量(2.3)、警語和注意事項(5.6)]</i>。</b>

<b>1 適應症</b>
<b>1.1 胃癌</b>
● Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。
● Ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。
<b>1.2 非小細胞肺癌 (NSCLC)</b>
Ramucirumab 併用 docetaxel 適用於治療正接受或接受過含 platinum 化學治療仍疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。
<b>1.3 大腸直腸癌</b>
Ramucirumab 併用 FOLFIRI (irinotecan、葉酸及 5-fluorouracil)適用於治療正接受或接受過 bevacizumab、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療仍疾病惡化之轉移性大腸直腸癌(mCRC)。

<b>2 用法用量</b>
僅限於靜脈輸注(intravenous infusion)。請勿以靜脈推注(intravenous push)或快速靜脈注射(intravenous bolus)方式給予 CYRAMZA。
<b>2.1 建議劑量與給藥時間</b>
<b>胃癌</b>
• CYRAMZA 與 paclitaxel 併用治療：CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg，於 28 天治療週期的第 1 天與第 15 天輸注 paclitaxel 前，靜脈輸注約 60 分鐘。在 28 天週期的第 1、8 及 15 天，靜脈輸注投予 paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> ，輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
• CYRAMZA 單一藥物治療:CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg,每兩週一次,每次靜脈輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

<b>非小細胞肺癌</b>
• CYRAMZA 的建議劑量為 10 mg/kg，於 21 天治療週期的第 1 天輸注 docetaxel 前，靜脈輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

<b>大腸直腸癌</b>
• CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg,每兩週靜脈輸注一次,每次輸注約 60 分鐘,在投予 FOLFIRI 之前給藥。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

<b>2.2 預防用藥</b>
• 每次輸注 CYRAMZA 前，應給予所有病人靜脈注射 histamine H <sub>1</sub> 拮抗劑(如: diphenhydramine hydrochloride)。
• 針對曾經發生第 1 級或第 2 級輸注反應的病人，也請在每次輸注 CYRAMZA 前預先給予 dexamethasone (或同類藥物)與 acetaminophen <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>2.3 劑量調整</b>
<b>輸注相關反應(IRR)</b>
• 若發生第 1 級或第 2 級 IRR，可將 CYRAMZA 的輸注速度減慢 50%。
• 若發生第 3 級或第 4 級 IRR，應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.2)和警語和注意事項(5.4)]</i> 。
<b>高血壓</b>
• 若出現嚴重高血壓，請暫停使用 CYRAMZA，直到高血壓被藥物控制。
• 若出現無法以降血壓療法控制的嚴重高血壓，應永久停用 CYRAMZA <i>[請見警語和注意事項(5.3)]</i> 。
<b>蛋白質尿</b>
• 當尿蛋白≥ 2 g/24hours，請暫停使用 CYRAMZA。一旦尿蛋白恢復至< 2 g/24hours，以調降後的劑量重新開始治療(見表一)。若尿蛋白再次出現≥ 2 g/24hours 的情況，請暫停使用 CYRAMZA，直到尿蛋白恢復至< 2 g/24hours，以再次調降後的劑量(見表一)重新開始治療。
• 尿蛋白> 3 g/24hours 或出現腎病症候群時，應永久停用 CYRAMZA <i>[請見警語和注意事項(5.9)及不良反應(6.1)]</i> 。

<b>表一：蛋白尿時 CYRAMZA 劑量調降建議</b>		
CYRAMZA 起始劑量	第一次調降劑量至	第二次調降劑量至
8mg/kg	6mg/kg	5mg/kg
10mg/kg	8mg/kg	6mg/kg

<b>傷口癒合併發症</b>
• 於排定的手術前至傷口完全癒合為止，請暫停使用 CYRAMZA <i>[請見警語和注意事項(5.6)]</i> 。
<b>動脈血栓栓塞事件、胃腸穿孔、第 3 或第 4 級出血</b>
• 應永久停用 CYRAMZA <i>[請見警語和注意事項(5.1、5.2、5.5)]</i> 。
與 paclitaxel, docetaxel 或 FOLFIRI(irinotecan、葉酸及 5-fluorouracil)有關的毒性，請參見其藥物仿單。

<b>2.4 給藥前的準備作業</b>
稀釋藥物前，請檢查藥瓶內是否有異物或變色現象 <i>[請見概說(11)]</i> 。若發現異物或變色現象，請棄用該藥瓶。使用前將藥瓶儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)的冰箱中。將藥瓶存放在原包裝盒中以避光。
• 計算配製輸注溶液所需的 CYRAMZA 劑量與溶液體積。每瓶含有 100 mg/10 mL 或 500 mg/50 mL，濃度為 10 mg/mL 的 CYRAMZA 溶液。
• 抽取所需的 CYRAMZA 溶液，進一步以 0.9%生理食鹽水注射液在靜脈輸注容器內稀釋至總體積 250 mL。不可使用含葡萄糖的溶液。
• 輕輕倒置容器，確保充分混合。
• <b>請勿冷凍或搖晃</b> 輸注溶液。請勿使用其他溶液稀釋，或與其他電解質或藥物同時輸注。
• 請勿將稀釋後的輸注溶液儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)下超過 24 小時，或儲存在室溫下(低於 25°C [77°F])超過 4 小時。
• 未用完的 CYRAMZA 藥瓶應丟棄。

<b>2.5 給予藥物</b>
• 給予藥物前，請目視檢查稀釋後的溶液是否有異物或變色現象。若有異物或變色現象，請棄用該溶液。
• 藉由輸注幫浦與獨立的輸注管路，以約 60 分鐘靜脈輸注給予稀釋後的 CYRAMZA。建議使用能避免吸附蛋白質(protein-sparing)的 0.22 微米過濾器。輸注結束時，使用無菌生理食鹽水注射液(0.9%)沖洗管路。

<b>3 劑型與含量</b>
• 100 mg/10 mL (每 mL 含 10 mg)溶液，單次劑量藥瓶
• 500 mg/50 mL (每 mL 含 10 mg)溶液，單次劑量藥瓶

<b>4 禁忌</b>
無
<b>5 警語和注意事項</b>
<b>5.1 出血</b>

Final truth-Cyramza-USPI 20170223-TFDA 201510-24Oct2017-v3

• CYRAMZA 會增加出血及胃腸出血的風險，包括嚴重且有時致命的出血事件。試驗 1 中，CYRAMZA 組發生嚴重出血的比率為 3.4%，安慰劑組為 2.6%。試驗 2 中，CYRAMZA 併用 paclitaxel 組發生嚴重出血的比率為 4.3%，安慰劑併用 paclitaxel 組為 2.4%。
---

• 罹患胃癌且正在接受非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療的病人並未納入試驗 1 與試驗 2；因此，罹患胃部腫瘤且使用 NSAID 治療的病人接受 CYRAMZA 治療發生胃部出血的風險不得而知。
--

• 試驗 3 中，CYRAMZA 併用 docetaxel 組發生嚴重出血的比率為 2.4%，安慰劑併用 docetaxel 組為 2.3%。接受治療用抗凝血劑、長期使用 NSAID 或其他抗血小板療法(不包含一天一次 aspirin)、放射影像學證實主要呼吸道或血管浸潤或腫瘤產生空洞化的非小細胞肺癌病人並未納入試驗 3，因此這群病人肺出血的風險不得而知。
---

• 試驗 4 中，CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組發生嚴重出血的比率為 2.5%，安慰劑併用 FOLFIRI 組為 1.7%。
• 嚴重出血的病人應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.2 動脈血栓栓塞事件(Arterial Thromboembolic Events, ATE)</b>
臨床試驗中曾出現嚴重，有時甚至致命的動脈血栓栓塞事件，包括心肌梗塞、心搏停止、腦血管意外與腦部缺血事件等，試驗 1 中 236 位接受 CYRAMZA 單一藥物治療胃癌的病人有 1.7%發生上述事件。出現嚴重動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.3 高血壓</b>
• 嚴重高血壓發生率在安慰劑組為 3%，而單獨使用 CYRAMZA 治療的病人則為 8%；於安慰劑併用 paclitaxel 組為 3%，而 CYRAMZA 併用 paclitaxel 組則為 15%；於安慰劑併用 docetaxel 組為 2%，而 CYRAMZA 併用 docetaxel 組則為 6%；於安慰劑併用 FOLFIRI 組為 3%，而 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組則為 11%。

• 開始接受 CYRAMZA 治療前，請先控制已存在的高血壓。治療期間請依指示每兩週或更頻繁的監測血壓。
• 出現嚴重高血壓時，請暫時停用 CYRAMZA，直到病情獲得控制為止。如果出現臨床上重大的高血壓無法以降血壓療法進行控制，或病人有高血壓危象(hypertensive crisis)或高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)，應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.4 輸注相關反應(Infusion Related Reactions, IRR)</b>
• 制定 CYRAMZA 預防用藥建議之前，CYRAMZA 所有臨床試驗中，37 位病人中有 6 位(16%)出現輸注相關反應，其中包含 2 個嚴重事件。試驗中大多數的輸注相關反應都是在第 1 次或第 2 次輸注 CYRAMZA 期間或之後發生。輸注相關反應的症狀包括僵直/顫抖、背部疼痛/痙攣、胸痛及/或胸悶、冷顫、潮紅、呼吸困難、喘鳴、缺氧及感覺異常。嚴重的案例會出現支氣管痙攣、心室上心搏過速(supraventricular tachycardia)與低血壓等症狀。

• 輸注期間，請在具醫療急救設備的環境，監測病人是否出現輸注相關反應的徵候和症狀。出現第 3 級或第 4 級輸注相關反應的病人應立即並永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。
--

<b>5.5 胃腸穿孔</b>
• CYRAMZA 是一種抑制血管新生藥物，因此可能增加胃腸穿孔的風險，甚至可能致命。接受 CYRAMZA 單一藥物治療的臨床試驗中，570 位病人中有 4 位(0.7%)發生胃腸穿孔。在試驗 2 中，與安慰劑併用 paclitaxel 治療的病人相比(0.3%)，接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人(1.2%)，胃腸穿孔的發生率也增加。在試驗 3 中，CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人胃腸穿孔的發生率為 1%，安慰劑併用 docetaxel 治療的病人為 0.3%。在試驗 4 中，CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人胃腸穿孔的發生率為 1.7%，安慰劑併用 FOLFIRI 治療的病人為 0.6%。發生胃腸穿孔的病人應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.6 傷口癒合不全</b>
• 抗體抑制 VEGF pathway 時可能會發生傷口癒合不全。CYRAMZA 未曾針對有嚴重傷口或傷口尚未癒合的病人進行研究。CYRAMZA 是一種抑制血管新生藥物，可能對傷口癒合產生不良影響。傷口癒合不全的病人應停用 CYRAMZA。
• 手術前請停用 CYRAMZA。手術完成後，臨床判斷傷口已適當癒合後再繼續使用 CYRAMZA。若病人在接受治療期間出現傷口癒合併發症，請停用 CYRAMZA，直到傷口充分癒合為止 <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.7 Child-Pugh B 或 C 級肝硬化病人的臨床病情惡化</b>
• Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人接受 CYRAMZA 單一藥物治療，會有新出現或既有的腦病變、腹水或肝腎症候群惡化等臨床惡化事件的通報。針對 Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人，只有當潛在治療效益高於臨床惡化風險時，才予以使用 CYRAMZA。

<b>5.8 可逆性後腦部白質病變症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)</b>
• CYRAMZA 臨床試驗中曾通報發生過可逆性後腦部白質病變症候群，其發生率< 0.1%。請使用核磁共振確診是否發生可逆性後腦部白質病變症候群，發生可逆性後腦部白質病變症候群的病人應停用 CYRAMZA。症狀可能在幾天內消失或改善，但有些發生可逆性後腦部白質病變症候群的病人可能持續有神經系統方面的後遺症甚至死亡。

<b>5.9 蛋白尿包含腎病症候群</b>
• 試驗 1 中，CYRAMZA 組發生蛋白尿與第 3 級以上蛋白尿不良反應的比率分別為 3.0%與 0.4%，安慰劑組為 2.6%與 0%。試驗 2 中，CYRAMZA 併用 paclitaxel 組發生蛋白尿與第 3 級以上蛋白尿不良反應的比率分別為 16.8%與 1.2%，安慰劑組併用 paclitaxel 為 6.1%與 0%。試驗 4 中，CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組發生重度蛋白尿的頻率高於安慰劑併用 FOLFIRI 組。CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組有 3%的病人通報發生重度蛋白尿(包括 3 例[0.6%]腎病症候群)，安慰劑併用 FOLFIRI 組為 0.2%。

• 接受 CYRAMZA 治療期間，應監測蛋白尿，藉由測量尿液及/或尿蛋白 creatinine 的比率來觀察病人蛋白尿的情況是否惡化。
• 當尿蛋白≥ 2 g/24 hours，請暫停使用 CYRAMZA。一旦尿蛋白恢復至< 2 g/24 hours，以調降後的劑量重新開始治療。當尿蛋白> 3 g/24 hours 或出現腎病症候群時，應永久停用 CYRAMZA <i>[請見用法用量(2.3)]</i> 。

<b>5.10 甲狀腺功能惡化</b>
• 使用 CYRAMZA 的治療期間應監測甲狀腺功能。在臨床試驗 4 中，CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組通報發生甲狀腺機能低下的不良事件比率為 2.6%，安慰劑併用 FOLFIRI 組為 0.9%。

<b>5.11 胚胎毒性</b>
• 依據藥物的作用機轉，對懷孕婦女投與 CYRAMZA 可能會造成胎兒傷害。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及第二型血管內皮生長因子受體(VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。告知婦女在接受 CYRAMZA 治療期間至最後一劑 CYRAMZA 治療後至少 3 個月內應採用適當的避孕措施以避免懷孕 <i>[請見特殊族群用藥(8.1、8.3)]</i> 。

<b>5.12 東亞族群病人</b>
• 在一個胃癌臨床試驗中，發現東亞族群病人接受 CYRAMZA 與 paclitaxel 治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高 <i>[請見臨床試驗經驗(6.1)]</i> 。

<b>6 不良反應</b>
下列藥物不良反應於仿單其他部分詳細說明：
• 出血 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.1)]</i> 。
• 動脈血栓栓塞事件 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.2)]</i> 。
• 高血壓 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.3)]</i> 。
• 輸注相關反應 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.4)]</i> 。
• 胃腸穿孔 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.5)]</i> 。
• 傷口癒合不全 <i>[請見用法用量(2.3)及警語和注意事項(5.6)]</i> 。
• Child-Pugh B 級或 C 級肝硬化病人 <i>[請見警語和注意事項(5.7)]</i> 。
• 可逆性後腦部白質病變症候群 <i>[請見警語和注意事項(5.8)]</i> 。
• 蛋白尿包含腎病症候群 <i>[請見警語和注意事項(5.9)]</i> 。
• 甲狀腺功能惡化 <i>[請見警語和注意事項(5.10)]</i> 。

<b>6.1 臨床試驗經驗</b>
• 由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦可能無法反映出實際用藥時的情況。

<b>胃癌</b>
• 安全性資料是由兩個隨機分配，安慰劑對照的臨床試驗中使用過 CYRAMZA 的病人資料來呈現：試驗 1，是一個隨機分配(2:1)、雙盲的臨床試驗，包含 351 位病人，每兩週一次靜脈輸注給予 CYRAMZA 8mg/kg 或安慰劑。試驗 2，是一個隨機分配(1:1)、雙盲的臨床試驗，包含 656 位病人，於 28 天治療週期的第 1、8 和 15 天靜脈輸注給予 paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> ，加上每兩週一次，靜脈輸注給予 CYRAMZA 8mg/kg 或安慰劑。兩個試驗皆排除 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 日常體能狀態為 2 (含)以上、高血壓控制不佳、過去 28 天內動過大型手術或長期接受抗血小板療法(不包含一天一次 aspirin)的病人。試驗 1 排除膽紅素≥1.5 mg/dL 的病人，而試驗 2 排除膽紅素>1.5 倍正常值上限的病人。
<i>CYRAMZA 單一藥物治療</i>
• 試驗 1 中，236 位接受 CYRAMZA 治療病人(安全性族群, safety population)的年齡中位數為 60 歲，其中 28%為女性，76%

為白種人，而 16%為亞洲人。試驗 1 中病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 4，暴露期間中位數為 8 週，有 32 位病人 (236 位的 14%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

試驗 1 中，接受 CYRAMZA 治療的病人中觀察到發生率≥ 10%且高於安慰劑≥ 2%最常見的不良反應(所有等級)為高血壓與腹瀉。使用 CYRAMZA 最常見的嚴重不良事件為貧血(3.8%)與腸阻塞(2.1%)。需接受紅血球輸血的病人在 CYRAMZA 治療組為 11%，安慰劑治療組為 8.7%。

表 2 列出試驗 1 中不良反應的發生率與嚴重性。

**表 2：試驗 1 中接受 CYRAMZA 治療病人發生率≥ 5%且兩組之間差異≥ 2%的不良反應**

不良反應(MedDRA) <sup>a</sup> 系統器官分類	CYRAMZA (8 mg/kg) N=236		安慰劑 N=115	
	所有等級 (發生率%)	第 3-4 級 (發生率%)	所有等級 (發生率%)	第 3-4 級 (發生率%)
<b>胃腸道異常</b>				
腹瀉	14	1	9	2
<b>新陳代謝與營養異常</b>				
低血鈉症	6	3	2	1
<b>神經系統異常</b>				
頭痛	9	0	3	0
<b>血管異常</b>				
高血壓	16	8	8	3

<sup>a</sup> MedDRA 15.0 版

試驗 1 中，接受 CYRAMZA 治療病人通報≥1%且<5%的臨床相關不良反應包括：嗜中性白血球減少症(CYRAMZA 組 4.7%；安慰劑組 0.9%)、流鼻血(CYRAMZA 組 4.7%；安慰劑組 0.9%)、紅疹(CYRAMZA 組 4.2%；安慰劑組 1.7%)、腸阻塞(CYRAMZA 組 2.1%；安慰劑組 0%)與動脈血栓栓塞事件(CYRAMZA 組 1.7%；安慰劑組 0%) *[請見用法用量(2.3)和警語和注意事項(5.1、5.2)]*。

使用 CYRAMZA 單一藥物治療的臨床試驗中，接受 CYRAMZA 治療病人通報的臨床相關不良反應(含≥ 3 級)包括蛋白尿、胃腸穿孔及輸注相關反應。

試驗 1 中，根據實驗室評估，接受 CYRAMZA 治療與安慰劑治療的病人發生蛋白尿的機率分別為 8%與 3%。有 2 位病人因為蛋白尿而停用 CYRAMZA。試驗 1 中胃腸穿孔的發生率為 0.8%，輸注相關反應的發生率為 0.4% *[請見用法用量(2.2、2.3)和警語和注意事項(5.4、5.5)]*。

*CYRAMZA 與 Paclitaxel 併用*

試驗 2 中，327 位接受 CYRAMZA 治療病人(安全性族群, safety population)的年齡中位數為 61 歲，其中 31%為女性，63%為白種人，而 33%為亞洲人。試驗 2 中病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 9，暴露期間中位數為 18 週，有 93 位病人 (327 位的 28%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

試驗 2 中，接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人中觀察到發生率≥ 30%且高於安慰劑併用 paclitaxel 治療≥2%的最常見不良反應(所有等級)為疲勞、嗜中性白血球減少症、腹瀉與流鼻血。CYRAMZA 併用 paclitaxel 最常見的嚴重不良事件為嗜中性白血球減少症(3.7%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.4%)；接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人中有 19%使用白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factors)。試驗 2 中導致≥ 2%的受試者停用 CYRAMZA 與 paclitaxel 併用治療的其中任一個藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(4%)與血小板減少症(3%)。

表 3 列出試驗 2 中不良反應的發生率與嚴重性。

**表 3：試驗 2 中接受 CYRAMZA 併用 Paclitaxel 治療病人發生率≥ 5%且兩組之間差異≥ 2%的不良反應**

不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N = 327)		安慰劑併用 Paclitaxel (N = 329)	
	所有等級 (發生率%)	≥ 3 級 (發生率%)	所有等級 (發生率%)	≥ 3 級 (發生率%)
<b>血液與淋巴系統異常</b>				
嗜中性白血球減少症	54	41	31	19
血小板減少症	13	2	6	2
<b>胃腸道異常</b>				
腹瀉	32	4	23	2
胃腸出血事件	10	4	6	2
口腔炎	20	1	7	1
<b>全身疾患與注射部位異常</b>				
疲勞/無力	57	12	44	6
周邊水腫	25	2	14	1
<b>新陳代謝與營養異常</b>				
低白蛋白血症	11	1	5	1
<b>腎臟與泌尿系統異常</b>				
蛋白尿	17	1	6	0
<b>呼吸、胸腔與縱膈異常</b>				
流鼻血	31	0	7	0
<b>血管異常</b>				
高血壓	25	15	6	3

試驗 2 中，接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療病人通報≥ 1%且< 5%的臨床相關藥物不良反應包括敗血症(CYRAMZA 併用 paclitaxel 組 3.1%，安慰劑併用 paclitaxel 組 1.8%)與胃腸穿孔(CYRAMZA 併用 paclitaxel 組 1.2%，安慰劑併用 paclitaxel 組 0.3%)。

在此試驗中，發現東亞族群病人接受 CYRAMZA 與 paclitaxel 治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高。表 4 列出該試驗中東亞族群病人不良反應發生率。

**表 4：試驗 2 中接受 CYRAMZA 併用 Paclitaxel 治療東亞族群病人不良反應發生率**

不良反應	東亞族群				非東亞族群			
	CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N=108)		安慰劑併用 Paclitaxel (N=112)		CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N=219)		安慰劑併用 Paclitaxel (N=217)	
	所有等級	≥ 3 級	所有等級	≥ 3 級	所有等級	≥ 3 級	所有等級	≥ 3 級
出血	59 (55)	5 (5)	28 (25)	4 (4)	78 (36)	9 (4)	31 (14)	4 (2)
蛋白尿	29 (27)	4 (4)	8 (7)	0	26 (12)	0	12 (6)	0
嗜中性白血球減少	84 (78)	65 (60)	52 (46)	31 (28)	94 (43)	68 (31)	50 (23)	31 (14)
白血球減少	63 (58)	37 (34)	47 (42)	14 (13)	48 (22)	20 (9)	22 (10)	8 (4)
貧血	43 (40)	13 (12)	45 (40)	18 (16)	71 (32)	17 (8)	74 (34)	16 (7)
血小板減少	20 (19)	4 (4)	6 (5)	3 (3)	23 (11)	1 (<1)	14 (6)	3 (1)

*非小細胞肺癌*

*CYRAMZA 併用 Docetaxel*

試驗 3 是一個多國、隨機分配、雙盲試驗，以正接受含 platinum 化學治療或接受過一次含 platinum 化學治療後，仍疾病惡化的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人為研究對象。每 3 週靜脈輸注給予病人 CYRAMZA 10 mg/kg 及 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>，或每 3 週靜脈輸注給予病人安慰劑及 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>。由於東亞試驗中心收納的病人嗜中性白血球減少症和伴隨發燒的嗜中性白血球減少症發生率增加，故變更試驗 3，其東亞試驗中心 24 位病人(11 位為 CYRAMZA 併用 docetaxel，13 位為安慰劑併用 docetaxel)之 docetaxel 起始劑量為 60 mg/m<sup>2</sup>，每 3 週一次。

試驗 3 排除 ECOG 日常體能狀態為 2 (含)以上、膽紅素大於正常值上限(ULN)、高血壓控制不佳、過去 28 天內動過大型手術、有主呼吸道或血管遭癌症侵犯的放射影像證據、有腫瘤內空洞化的放射影像證據或前 2 個月內發生嚴重咳血，及接受治療用抗凝血劑或長期接受抗血小板治療(不包含一天一次 aspirin)的病人。本試驗亦排除僅接受過酪胺酸激酶(tyrosine kinase, EGFR 或 ALK)抑制劑治療晚期的 NSCLC 病人。

以下為試驗 3 中 CYRAMZA 併用 docetaxel 的 627 位病人資料。兩治療組間病人的人口統計與基本特徵類似。病人年齡中位數為 62 歲；67%為男性；84%為白人，12%為亞洲人；33%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0；74%為非鱗狀細胞癌，25%為鱗狀細胞癌。病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 4.5；暴露期間中位數為 3.5 個月，且有 195 位病人(627 位的 31%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

試驗 3 中，接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人中觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用 docetaxel 治療≥2%的最常見的不良反應(所有等級)為嗜中性白血球減少症、疲勞/無力和口腔炎/黏膜發炎。因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於 CYRAMZA 併用 docetaxel 組(9%)高於安慰劑併用 docetaxel 組(5%)。最常導致 CYRAMZA 治療中斷的不良事件為輸注相關反應(0.5%)和流鼻血(0.3%)。非鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA 併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 7%，≥第 3 級肺出血發生率為 1%，而安慰劑併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 6%，≥第 3 級肺出血發生率為 1%。鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA 併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 10%，≥第 3 級肺出血發生率為 2%，而安慰劑併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 12%，≥第 3 級肺出血整體發生率為 2%。

CYRAMZA 併用 docetaxel 病人最常見的嚴重不良事件為伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(14%)、肺炎(6%)和嗜中性白血球減少症(5%)。CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人中有 42%使用白血球生長激素，而安慰劑併用 docetaxel 的病人則有 37%。≥65 歲的病人中，於 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療期間或中斷治療後 30 天內有 18 位(8%)死亡，而安慰劑併用 docetaxel 組則有 9 位(4%)死亡。<65 歲的病人中，於 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療期間或中斷治療後 30 天內有 13 位(3%)死亡，而安慰劑併用 docetaxel 組則有 26 位(6%)死亡。

表 5 列出試驗 3 中不良反應的發生率與嚴重性。

**表 5：試驗 3 中接受 CYRAMZA 治療病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應**

不良反應(MedDRA) 系統器官分類	CYRAMZA 併用 docetaxel (N=627)		安慰劑併用 docetaxel (N=618)	
	所有等級 (發生率%)	第 3 - 4 級 (發生率%)	所有等級 (發生率%)	第 3 - 4 級 (發生率%)
<b>血液和淋巴系統異常</b>				
伴隨發燒的嗜中性白血球減少症	16	16	10	10
嗜中性白血球減少症	55	49	46	40
血小板減少症	13	3	5	<1
<b>胃腸道異常</b>				
口腔炎/黏膜發炎	37	7	19	2
<b>眼部異常</b>				
淚液分泌增加	13	<1	5	0
<b>全身疾患與注射部位異常</b>				
疲勞/無力	55	14	50	11
周邊水腫	16	0	9	<1
<b>呼吸、胸腔與縱膈異常</b>				
流鼻血	19	<1	7	<1
<b>血管異常</b>				
高血壓	11	6	5	2

試驗 3 中，接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療病人通報發生≥1%至<5%的臨床相關藥物不良反應包括低血鈉症(CYRAMZA 併用 docetaxel 組 4.8%，安慰劑併用 docetaxel 組 2.4%)與蛋白尿(CYRAMZA 併用 docetaxel 組 3.3%，安慰劑併用 docetaxel 組 0.8%)。

*大腸直腸癌*

*CYRAMZA 併用 FOLFIRI*

試驗 4 是一個多國、隨機分配、雙盲試驗，以接受含 bevacizumab、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療或接受其治療後，仍疾病惡化的轉移性大腸直腸癌病人為研究對象。病人每兩週靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg 及 FOLFIRI，或是每兩週靜脈輸注給予安慰劑及 FOLFIRI。

試驗 4 排除 ECOG 日常體能狀態為 2(含)以上、高血壓控制不佳、過去 28 天內動過大型手術的病人及第一線治療接受含 bevacizumab 療程期間發生下列任一情形的病人：動脈血栓/血栓栓塞事件；第 4 級高血壓；第 3 級蛋白尿；第 3 - 4 級出血事件；腸穿孔。

兩治療組間的人口統計與基本特徵類似(n = 1057)。病人年齡中位數為 62 歲；57%病人為男性；76%為白人，20%為亞洲人；48%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0。

本段所述資料為試驗 4 中接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 的 529 位病人資料。病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 8(範圍 1 - 68)；暴露期間中位數為 4.4 個月，且有 169 位病人(529 位的 32%)接受 CYRAMZA 治療至少達六個月。接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人中，觀察到發生率≥ 30%且高於安慰劑併用 FOLFIRI 治療且≥ 2%之最常見的不良反應(所有等級)為腹瀉、嗜中性白血球減少症、食慾減低、流鼻血及口腔炎。CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人中，有 20%接受顆粒性白血球群落刺激因子。因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組(29%)高於接受安慰劑併用 FOLFIRI 組(13%)。

與安慰劑併用 FOLFIRI 治療相比，最常導致中斷 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療中任何藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(5.3% v.s. 12.5%)及血小板減少症(0.8% v.s. 4.2%)。最常導致 CYRAMZA 治療中斷的不良反應為蛋白尿(1.5%)及胃腸穿孔(1.7%)。

CYRAMZA 併用 FOLFIRI 病人最常見的嚴重不良事件為腹瀉(3.6%)、腸道阻塞(3.0%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.8%)。

表 6 列出試驗 4 中不良反應的發生率與嚴重性。

**表 6：試驗 4 中接受 CYRAMZA 治療的病人發生率≥ 5%且兩組之間差異≥ 2%的不良反應**

不良反應(MedDRA) 系統器官分類	CYRAMZA 併用 FOLFIRI (N=529)		安慰劑併用 FOLFIRI (N=528)	
	所有等級 (發生率%)	≥ 3 級 (發生率%)	所有等級 (發生率%)	≥ 3 級 (發生率%)
<b>血液和淋巴系統異常</b>				
嗜中性白血球減少症	59	38	46	23
血小板減少症	28	3	14	<1
<b>胃腸道異常</b>				
食慾不振	37	2	27	2
腹瀉	60	11	51	10
胃腸出血事件	12	2	7	1
口腔炎	31	4	21	2
<b>全身疾患與注射部位異常</b>				
周邊水腫	20	<1	9	0
<b>新陳代謝與營養異常</b>				
低白蛋白血症	6	1	2	0
<b>腎臟與泌尿系統異常</b>				
蛋白尿	17	3	5	<1
<b>呼吸、胸腔與縱膈異常</b>				
流鼻血	33	0	15	0
<b>皮膚與皮下組織異常</b>				
肢端紅腫症候群	13	1	5	<1
<b>血管異常</b>				
高血壓	26	11	9	3

<sup>a</sup> CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療組中有 3 位病人發生腎病症候群。

試驗 4 中，接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療病人通報發生≥ 1%至< 5%的臨床相關之不良反應為胃腸道穿孔(CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組 1.7%，安慰劑併用 FOLFIRI 組 0.6%)。

評估在基期甲狀腺刺激素(TSH)濃度正常的 224 位病人(115 位接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI，109 位接受安慰劑併用 FOLFIRI)的 TSH 濃度。病人定期接受 TSH 實驗室評估,直到接受最後一劑試驗藥物後 30 天為止。接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人有 53 位(46%)觀察到 TSH 濃度增加，接受安慰劑併用 FOLFIRI 治療的病人則有 4 位(4%)。

## 6.2 免疫原性

和所有的治療用蛋白質一樣，CYRAMZA 可能會具有免疫原性。在 23 個臨床試驗中，利用酵素結合免疫吸附分析(ELISA)測量治療引起抗 ramucirumab 抗體時，86/2890 (3.0%)接受 CYRAMZA 治療的病人血清檢體為陽性。86 位發生治療引起抗 ramucirumab 抗體為陽性的病人中，有 14 位偵測到中和抗體。

能否偵測到抗體的形成功取決於分析方法的敏感度與專一性。此外，分析中觀察到抗體(含中和抗體)陽性發生率可能受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物與潛在疾病。因此，直接比較使用 CYRAMZA 產生抗體的發生率及其他藥物產生抗體的發生率可能有誤導的效果。

## 7 藥物交互作用

Ramucirumab 與 paclitaxel、docetaxel、irinotecan 或其活性代謝物 SN-38 之間，均未觀察到藥物動力學的交互作用*[請見臨床藥理學(12.3)]*。

## 8 特殊族群用藥

### 8.1 懷孕

*風險摘要*

依據藥物的作用機轉*[請見臨床藥理學(12.1)]*，CYRAMZA 可能會傷害胎兒。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。目前沒有 CYRAMZA 用於孕婦的資料來告知藥物相關的風險。目前尚未執行動物試驗來評估 ramucirumab 對於生育力以及胎兒發展的影響。對那些人會發生重大出生後缺陷及無法生育的背景風險仍未知。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。

*動物資料*

目前尚未執行特定的動物試驗來評估 ramucirumab 對於生育力以及胎兒發展的影響。在小鼠中，喪失 VEGFR2 基因會導致胚胎死亡及這些胎兒的卵黃囊缺乏有組織的血管與血島。其他試驗中，VEGFR2 訊息傳遞過程與啮齒動物和人類以外的靈長類動物子宮內膜及胎盤血管功能的形成與維持、胚胎成功著床、母體與胎兒-胎盤血管分化以及懷孕早期的發展有關。中斷 VEGF 訊息傳遞也與發育異常有關，包括頭顱區、前肢、前腦、心臟與血管的發育不良。

### 8.2 授乳

*風險摘要*

目前沒有 CYRAMZA 是否會分泌到人類乳汁中、對於授乳嬰兒的影響或是否會影響乳汁分泌的資訊。人類的 IgG 會分泌到乳汁中，但是公開的資料顯示乳汁內的抗體並不會大量進入新生兒或嬰兒體內。因為考量 ramucirumab 對授乳中的嬰兒可能有嚴重不良反應的潛在風險，建議婦女在使用 CYRAMZA 治療期間不要授乳。

### 8.3 具有生育能力的男性與女性

*避孕*

*女性*

根據藥物的作用機轉，CYRAMZA 可能會傷害胎兒*[請見特殊族群用藥(8.1)]*。告知具有生育能力的女性，在接受 CYRAMZA 治療期間及接受最後一劑 CYRAMZA 治療後至少 3 個月內避免懷孕。

*不孕*

*女性*

告知具有生育能力的女性，動物資料顯示 CYRAMZA 可能讓生育力受損*[請見臨床前毒理學(13.1)]*。

### 8.4 孩童用藥

CYRAMZA 對於孩童病人的安全性與有效性尚未確立。動物試驗發現 CYRAMZA 會影響斷生長板。獼猴(cynomolgus monkey)的解剖病理學發現所有劑量(5-50 mg/kg)都會對斷生長板產生不良影響(使其變厚且出現骨軟骨病)。獼猴試驗使用 ramucirumab 的最低週劑量，其暴露量為 ramucirumab 單一藥物治療時人類建議劑量的 0.2 倍。

### 8.5 老年人用藥

兩個隨機分配的胃癌臨床試驗，接受 CYRAMZA 治療的 563 位病人中，有 36% 年滿或超過 65 歲，7% 年滿或超過 75 歲。這些受試者和年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異*[請見臨床試驗(14)]*。

臨床試驗 3 的 1253 位病人中，有 455 位(36%)年滿或超過 65 歲，84 位(7%)年滿或超過 75 歲。臨床試驗 3 接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的 627 位病人中，有 237 位(38%)年滿或超過 65 歲，45 位(7%)年滿或超過 75 歲*[請見臨床試驗(14.2)]*。臨床試驗 3 的亞族群探索分析結果為，未滿 65 歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為 0.74 (95%信賴區間：0.62, 0.87)，年滿或超過 65 歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為 1.10 (95%信賴區間：0.89, 1.36) *[請見臨床試驗(14.2)]*。

臨床試驗 4，接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的 529 位病人中，有 209 位(40%)年滿或超過 65 歲，51 位(10%)年滿或超過 75 歲。整體而言，這些受試者與較年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異 *[請見臨床試驗(14.3)]*。

### 8.6 腎臟功能不全病人

根據群體藥動學分析，腎功能不全病人建議不需調整劑量 *[請見臨床藥理學(12.3)]*。

### 8.7 肝臟功能不全病人

根據群體藥動學分析，輕度肝功能不全(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且 AST 大於 ULN 或總膽紅素大於 1.0-1.5 倍 ULN，AST 為任意數值)或中度肝功能不全(總膽紅素大於 1.5-3.0 倍 ULN，AST 為任意數值)的病人，不需調整劑量。曾經有使用 CYRAMZA 單一藥物治療且併有 Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人，發生臨床惡化的報告 *[請見警語和注意事項(5.7)和臨床藥理學(12.3)]*。

## 10 用藥過量

並無人類用藥過量的資料。每兩週一次給予 CYRAMZA 10 mg/kg 其他的研究中，並未達最大耐受劑量。

## 11 概說

CYRAMZA (ramucirumab)是一與血管內皮生長因子受體 2(VEGFR 2)專一性結合之人類重組 IgG1 單株抗體。CYRAMZA 的分子量大約是 147 kDa。CYRAMZA 由基因工程哺乳動物 NS0 細胞生產。

CYRAMZA 是無菌，不含防腐劑，澄清至微乳白、無色至微黃色的溶液，於稀釋與配製後以靜脈輸注投予。CYRAMZA 以濃度為 10 mg/mL 的 100 mg (10 mL)或 500 mg (50 mL)單次使用藥瓶供應。CYRAMZA 的配方包括 glycine(9.98 mg/mL)、histidine(0.65 mg/mL)、histidine monohydrochloride(1.22 mg/mL)、polysorbate 80 (0.1 mg/mL)、sodium chloride(4.383 mg/mL)、water for injection, USP, pH 6.0。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Ramucirumab 是血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR 2)拮抗劑，與 VEGFR 2 結合並阻斷其與 VEGFR 配體(ligand)-VEGF-A、VEGF-C 及 VEGF-D 的結合。因此，ramucirumab 能抑制配體刺激 VEGFR 2 活化，進而抑制配體誘發的增生活動及人類內皮細胞的移動。Ramucirumab 在體內動物試驗中顯現抑制血管新生作用。

### 12.3 藥物動力學

族群藥動分析顯示，ramucirumab 的藥物動力學參數在胃癌、非小細胞肺癌及轉移性大腸癌的病人都相似。Ramucirumab 的平均清除率為 0.015 L/hour (%變異係數[CV%]) (30%)，平均排除半衰期為 14 天(20%)。

*特殊族群*

族群藥動分析顯示，年齡、性別與種族對 ramucirumab 的藥物動力學不具臨床意義的影響。

*腎臟功能不全*—根據族群藥動分析，輕度腎功能不全病人(計算出的肌酐清除率[CLcr] 60-89mL/min, n= 687)，中度腎功能不全病人(CLcr 30-59mL/min, n= 244)或重度腎功能不全病人(CLcr 15-29mL/min, n= 6) 於穩定狀態下 ramucirumab 的平均濃度(C<sub>ss</sub>)與腎功能正常的病人(CLcr≥90mL/min, n= 697)相比，並沒有具臨床意義的差異。

*肝臟功能不全*—根據族群藥動分析，輕度肝功能不全病人(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且 AST 大於 ULN 或總膽紅素大於 1.0 - 1.5 倍 ULN，AST 為任意數值，n= 525)或中度肝功能不全病人(總膽紅素大於 1.5 – 3.0 倍 ULN, n= 23) 於 ramucirumab 穩定狀態下的平均濃度(C<sub>ss</sub>)與肝功能正常病人(總膽紅素與 AST 皆≤ ULN, n= 1055)相比，並沒有具臨床意義之差異。沒有重度肝功能不全病人(總膽紅素大於 3.0 倍 ULN，AST 為任意數值)的藥物動力學資料。

*藥物交互作用試驗*

在有固態腫瘤的病人，並未觀察到 ramucirumab 及下述併用藥物，包括 paclitaxel, docetaxel 及 irinotecan (或其活性代謝物 SN-38 )之暴露量發生臨床有意義的變化。

## 13 臨床前毒理學

### 13.1 致癌性、突變性、生殖損害

目前沒有動物試驗來研究 ramucirumab 潛在的致癌性或基因毒性。

動物試驗顯示，抑制 VEGFR2 訊息傳遞會導致懷孕關鍵的荷爾蒙濃度改變，且在猴子觀察到濾泡期的延長。一個為期 39 週的動物試驗中，接受 ramucirumab 治療的母猴發生與劑量相關的卵巢濾泡礦化。

### 13.2 動物毒理學及/或藥理學

猴子在 16 - 50 mg/kg 的劑量下(暴露量為人類使用 ramucirumab 單一藥物建議劑量的 0.7 - 5.5 倍)發生腎臟不良作用(腎絲球腎炎)。

在全層切口的猴子試驗中，給予單次劑量 ramucirumab (暴露量大約為人類使用 ramucirumab 單一藥物建議劑量的 10 倍)不會明顯影響傷口癒合。

## 14 臨床試驗

### 14.1 胃癌

試驗 1 是多國、隨機分配、雙盲、多中心試驗，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過 platinum 或 fluoropyrimidine 化學治療的病人，以隨機分配(2：1)的方式將 355 位病人分配至 CYRAMZA 併用最佳支持性照顧或安慰劑併用最佳支持性照顧組。試驗主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。病人必須在接受第一線治療局部晚期或轉移性疾病化療最後一劑後 4 個月內或輔助療法最後一劑後 6 個月內病情惡化。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。病人每兩週以靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg (n = 238)或安慰劑 (n = 117)。隨機分配是根據前 3 個月內體重減少幅度(≥ 10%與 < 10%)、地理區域及原發腫瘤部位(胃與胃食道接合處腺癌)進行分層。

兩治療組間病人的人口統計與基本特徵類似。病人年齡中位數為 60 歲；70%為男性；77%為白人，16%為亞洲人，28%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0，72%的病人為 1；91%的病人有可測量病灶；75%的病人罹患胃癌，25%罹患胃食道接合處腺癌。大多數的病人(85%)在針對轉移性疾病接受第一線治療期間或之後病情惡化。先前接受的胃癌化學治療包括 platinum/fluoropyrimidine 併用療法(81%)、只含 fluoropyrimidine 不含 platinum 的療法(15%)及只含 platinum 但不含 fluoropyrimidine 的療法(4%)。試驗 1 中病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 4 (範圍:1-34)，接受安慰劑的劑量投與次數中位數為 3 (範圍:1-30)。

相較於安慰劑，隨機分配至 CYRAMZA 治療的病人在整體存活期與無惡化存活期方面都有統計上顯著的改善。療效結果歸納如表 7 與圖 1。

表 7：CYRAMZA 併用最佳支持性照顧及安慰劑併用最佳支持性照顧在胃癌的隨機分配臨床試驗療效結果

	CYRAMZA N=238	安慰劑 N=117
<b>整體存活期</b>		
死亡人數(%)	179 (75%)	99 (85%)
中位數 – 月(95%信賴區間)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.78 (0.60, 0.998)	
Stratified Log-rank p 值	0.047	
<b>無惡化存活期</b>		
事件數(%)	199 (84%)	108 (92%)
中位數 – 月(95%信賴區間)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.48 (0.38, 0.62)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

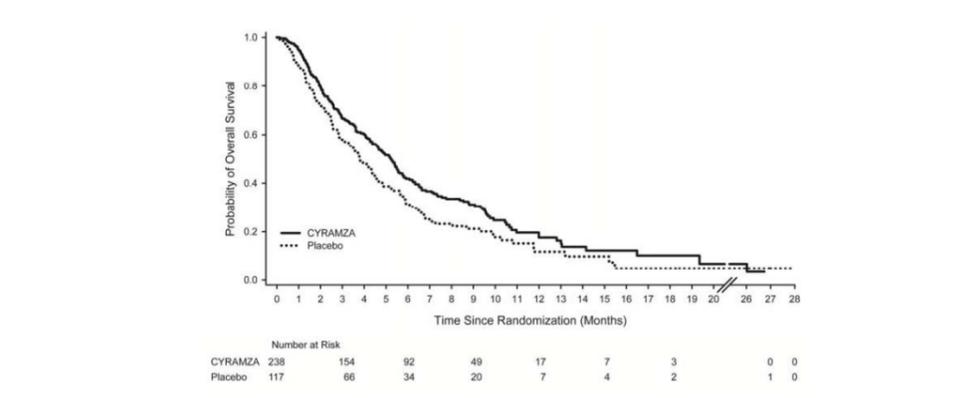


圖 1：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 CYRAMZA 併用最佳支持性照顧及安慰劑併用最佳支持性照顧於胃癌之整體存活期

試驗 2 是多國、隨機分配、雙盲試驗，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過 platinum 與 fluoropyrimidine 化學治療的病人，以隨機分配(1：1)的方式將 665 位病人分配到 CYRAMZA 併用 paclitaxel 或安慰劑併用 paclitaxel 組。病人必須在接受第一線化療期間或最後一劑結束後 4 個月內病情惡化。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。隨機分配是根據地理區域、開始第一線化療至病情惡化時間(< 6 個月和≥ 6 個月)與病情可測量性進行分層。

以 28 天為一治療週期，病人隨機分配至每兩週(第 1 天與第 15 天)靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg (n = 330)或安慰劑(n = 335)。28 天週期的第 1、8 與 15 天，兩組病人皆以靜脈輸注給予 paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>。每次給予 paclitaxel 前，病人皆需具備充足的造血功能和肝功能。對於第四級血液毒性或第三級與 paclitaxel 相關的非血液毒性，paclitaxel 劑量永久性的以每 10mg/m<sup>2</sup> 為單位劑量減少，最多減少兩個單位劑量。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期與客觀反應率。

兩治療組間病人的人口統計與基本特徵類似。病人年齡中位數為 61 歲；71%為男性；61%為白人，35%為亞洲人；39%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0，61%的病人為 1；78%的病人有可測量病灶；79%的病人罹患胃癌，21%罹患胃食道接合處腺癌。三分之二(67%)的病人在接受第一線治療期間病情惡化。25%的病人接受 anthracycline 併用 platinum/fluoropyrimidine 的療法。

相較於安慰劑併用 paclitaxel，隨機分配至 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人在整體存活期、無惡化存活期與客觀反應率都有統計顯著的改善。療效結果歸納於表 8 及圖 2。

表 8：CYRAMZA 併用 paclitaxel 及安慰劑併用 paclitaxel 在胃癌的隨機分配臨床試驗療效結果

	CYRAMZA + paclitaxel N=330	安慰劑 + paclitaxel N=335
<b>整體存活期</b>		
死亡人數(%)	256 (78%)	260 (78%)
中位數 – 月(95%信賴區間)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.81 (0.68, 0.96)	
Stratified Log-rank p 值	0.017	
<b>無惡化存活期</b>		
事件數(%)	279 (85%)	296 (88%)
中位數 – 月(95%信賴區間)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.64 (0.54, 0.75)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	
<b>客觀反應率(CR + PR)</b>		
反應率-百分比 (95%信賴區間)	28(23, 33)	16 (13, 20)
Stratified CMH p 值	<0.001	

縮寫： CR=complete response, PR=partial response, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

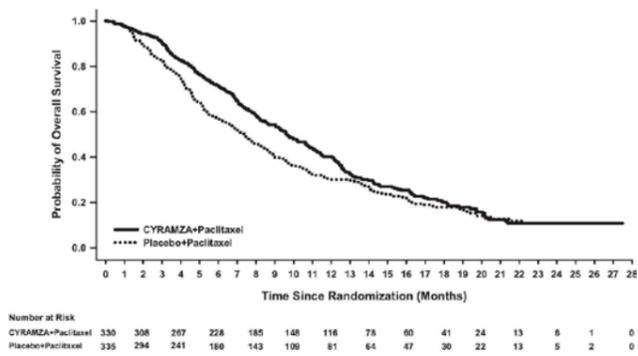


圖 2: 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 CYRAMZA 併用 paclitaxel 及安慰劑併用 paclitaxel 於胃癌之整體存活期

#### 14.2 非小細胞肺癌

試驗 3 為多國、隨機分配、雙盲試驗，針對正接受或接受過一次含 platinum 化學治療仍疾病惡化的局部惡化或轉移性非小細胞肺癌病人，以隨機分配(1:1)的方式將 1253 位病人分配到 CYRAMZA 併用 docetaxel 與安慰劑併用 docetaxel。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期和客觀反應率。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。隨機分配後的病人每 21 天以靜脈輸注給予 10 mg/kg CYRAMZA 或安慰劑，且併用 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel。東亞試驗中心給予調降劑量 docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>，每 21 天一次。因為 CYRAMZA/安慰劑或 docetaxel 導致的不良事件而中斷合併治療的病人可繼續接受其他治療藥物的單一療法直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。隨機分配是根據地理區域、性別、曾接受的維持療法及 ECOG 日常體能狀態進行分層。

兩治療組間的人口統計和基本特徵類似。病人年齡中位數為 62 歲；67%病人為男性；82%為白人，13%為亞洲人；32%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0；73%為非鱗狀細胞癌，26%為鱗狀細胞癌。除了含 platinum 化學治療(99%)，曾接受過的治療中最常見的有 pemetrexed (38%)、gemcitabine (25%)、taxane (24%)和 bevacizumab (14%)。22%的病人曾接受過維持療法。大多數病人腫瘤 EGFR 狀態不明(65%)。已知腫瘤 EGFR 狀態(n=445)中有 7.4%的 EGFR 突變為陽性(n=33)。未收集關於腫瘤 ALK 基因重組狀態資料。

相較於分配至安慰劑併用 docetaxel 治療的病人，CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人在整體存活期與無惡化存活期都有統計上顯著的改善。CYRAMZA 併用 docetaxel 組的客觀反應率(完全反應+部分反應)為 23% (95%信賴區: 20, 26)，安慰劑併用 docetaxel 組則為 14% (95%信賴區:11, 17) (p<0.001)。療效結果歸納如表 9 和圖 3。

表 9: CYRAMZA 併用 docetaxel 及安慰劑併用 docetaxel 在非小細胞肺癌的隨機分配臨床試驗療效結果

	CYRAMZA 併用 docetaxel N=628	安慰劑併用 docetaxel N=625
<b>整體存活期</b>		
死亡人數(%)	428 (68%)	456 (73%)
中位數 - 月(95%信賴區間)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.86 (0.75, 0.98)	
Stratified Log-rank p 值	0.024	
<b>無惡化存活期</b>		
事件數(%)	558 (89%)	583 (93%)
中位數 - 月(95%信賴區間)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.76 (0.68, 0.86)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

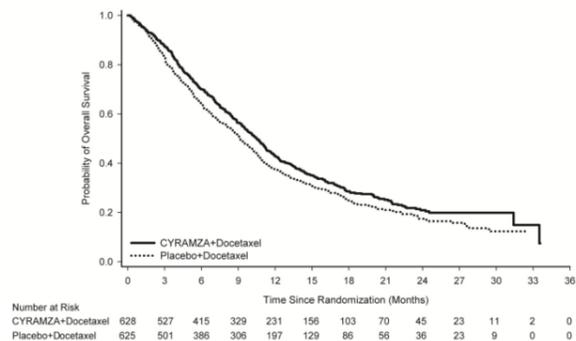


圖 3: 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 CYRAMZA 併用 docetaxel 與安慰劑併用 docetaxel 於非小細胞肺癌之整體存活期

#### 14.3 大腸直腸癌

試驗 4 為多國、隨機分配、雙盲試驗，研究 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療與安慰劑併用 FOLFIRI 治療對正接受或接受過含 bevacizumab、oxaliplatin 以及 fluoropyrimidine 治療仍疾病惡化的轉移性大腸直腸癌病人的療效。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1，且在接受最後一劑第一線治療後 6 個月內疾病惡化。共 1072 位病人隨機分配(1:1)至靜脈輸注 CYRAMZA 8 mg/kg (n = 536)或安慰劑(n = 536)，兩組均併用 FOLFIRI：靜脈輸注 irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> 約 90 分鐘，並同時輸注葉酸 400 mg/m<sup>2</sup> 約 120 分鐘，之後快速靜脈注射(intravenous bolus) 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> 約 2 至 4 分鐘，再靜脈持續輸注 2400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil 約 46 至 48 小時。兩組的治療週期均為每 2 週重複一次。因為其中一個或更多治療藥物發生不良事件而停用該藥物的病人，可繼續接受其他治療藥物，直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。隨機分配是根據地理區域、腫瘤基因 KRAS 突變狀態及開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間(< 6 個月 v.s. ≥ 6 個月) 進行分層。

兩治療組間的人口統計和基本特徵類似。病人年齡中位數為 62 歲；57%病人為男性；76%為白人，20%為亞洲人；49%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0；49%的病人帶有 KRAS 突變基因腫瘤；24%的病人開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間< 6 個月。

相較於隨機分配至安慰劑併用 FOLFIRI 治療的病人，CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人在整體存活期與無惡化存活期都有統計上顯著的改善。在各項事先指定的分層因子都有一致的療效。療效結果歸納如表 10 與圖 4。

表 10: CYRAMZA 併用 FOLFIRI 及安慰劑併用 FOLFIRI 在轉移性大腸直腸癌的隨機分配臨床試驗療效結果

	CYRAMZA 併用 FOLFIRI N=536	安慰劑併用 FOLFIRI N=536
<b>整體存活期</b>		
死亡人數(%)	372 (69%)	397 (74%)
中位數 - 月(95%信賴區間)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.85 (0.73, 0.98)	
Stratified Log-rank p 值	0.023	
<b>無惡化存活期</b>		
事件數(%)	476 (89%)	494 (92%)
中位數 - 月(95%信賴區間)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.79 (0.70, 0.90)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

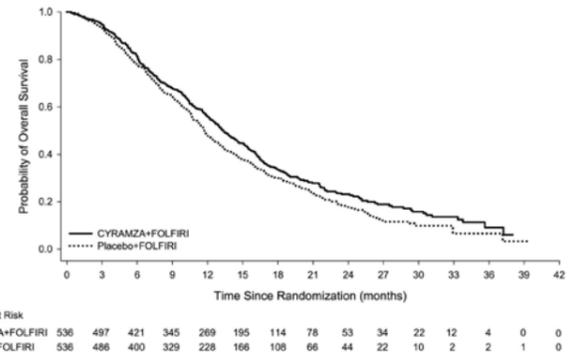


圖 4: 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 與安慰劑併用 FOLFIRI 於轉移性大腸直腸癌之整體存活期

#### 16 包裝與儲存

##### 16.1 包裝

CYRAMZA 為無菌、不含防腐劑，單次使用小瓶裝。

10 毫升 (100 毫克，10 毫克/毫升)、50 毫升 (500 毫克，10 毫克/毫升)小瓶裝，單支單盒裝。

##### 16.2 儲存與處理

使用前請將藥瓶存放在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)的冰箱內。將藥瓶存放在原外盒包裝內以避光。**請勿冷凍或搖晃藥瓶。**

#### 17 病人教育資訊

##### ● 出血：

告知病人 CYRAMZA 可能導致嚴重出血。告知病人，若發生出血或出血症狀(含頭昏眼花)，應與醫療人員聯絡[請見警語和注意事項(5.1)]。

##### ● 動脈血栓栓塞事件：

告知病人可能會增加動脈血栓栓塞事件的風險[請見警語和注意事項(5.2)]。

##### ● 高血壓：

告知病人需進行例行的血壓監測，如果血壓升高或出現高血壓症狀(含嚴重頭痛、頭昏眼花或神經症狀)應與醫療人員聯絡[請見警語和注意事項(5.3)]。

##### ● 胃腸穿孔：

告知病人若發生嚴重腹瀉、嘔吐或嚴重腹痛時應通知醫療人員[請見警語和注意事項(5.5)]。

##### ● 傷口癒合不全：

告知病人 CYRAMZA 可能會影響傷口癒合。提醒病人，在未與醫療人員討論這項潛在風險之前，請勿接受手術[請見警語和注意事項(5.6)]。

##### ● 懷孕及胎兒傷害：

告知具有生育能力的女性病人在接受 CYRAMZA 治療期間或治療之後至少 3 個月，有無法維持懷孕的潛在風險、對胎兒造成危害的風險或影響新生兒和嬰兒發育的風險，在這段時間內應採用適當的避孕措施 [請見警語和注意事項(5.11)與特殊族群用藥(8.1、8.3)]。

##### ● 授乳：

告知病人在接受 CYRAMZA 治療期間應停止授乳[請見特殊族群用藥(8.2)]。

##### ● 不孕：

告知具有生育能力的女性病人，CYRAMZA 可能導致不孕[請見特殊族群用藥(8.3)]。

本藥須由醫師處方使用

欣銳擇®注射劑 衛部醫器輸字第 000999 號

製造廠：Eli Lilly and Company

廠址：Indianapolis IN 46285 USA

藥商：台灣禮來股份有限公司

住址：台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised 16Oct, 2017

Copyright © 2014, 2017 Eli Lilly and Company 保留所有權利