

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 2025-07-02

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

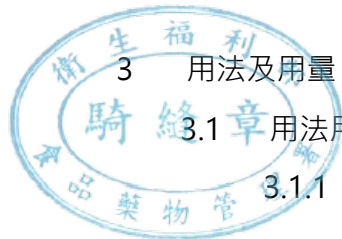
注射劑

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

- 與lazertinib併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)之成人病人，作為第一線治療[參見用法及用量(3.1.2)]。
- 與carboplatin及pemetrexed併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為使用EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療失敗後之治療[參見用法及用量(3.1.2)]。
- 與carboplatin及pemetrexed併用，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，作為第一線治療[參見用法及用量(3.1.2)]。
- 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[參見用法及用量(3.1.2)]。



3 用法及用量

3.1 用法用量

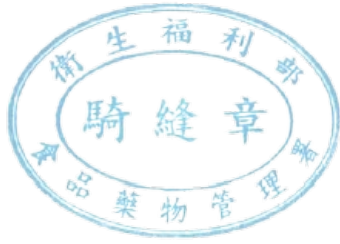
3.1.1 重要投藥須知

- 建議於每次輸注RYBREVANT之前先投予前置用藥[參見用法及用量(3.1.5)]。
- 應依據表8和表9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(3.2.2)]。
- 應於第1週的第1天和第2天及第2週透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT，以降低發生輸注相關反應的風險[參見用法及用量3.2.2]。
- 將RYBREVANT與carboplatin及pemetrexed併用時，應先輸注pemetrexed，其次輸注carboplatin，最後再輸注RYBREVANT[參見用法及用量3.2.2]。
- 將RYBREVANT與lazertinib併用時，應於輸注RYBREVANT之前的任何時間點口服投予lazertinib[參見用法及用量3.2.2]。
- 將RYBREVANT與lazertinib併用時，應於最初4個月治療期間施行預防性抗凝血治療，以防發生靜脈血栓栓塞(VTE)事件[參見用法及用量3.1.4]。

3.1.2 選擇病人

依據檢測結果來選擇適合使用RYBREVANT治療的病人：

表1：選擇病人		
適應症	療法	檢體來源
帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC的第一線治療[參見適應症(2)]	RYBREVANT合併lazertinib	• 腫瘤或血漿樣本。 • 自初步診斷後即可進行檢測以確認EGFR突變狀態，但應於開始使用本品治療前確認EGFR突變狀態。
帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變且先前曾接受治療之局部晚期或轉移性NSCLC (作為使用EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療失敗後之治療) [參見適應症(2)]	RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed	



帶有EGFR exon 20插入突變之局部晚期或轉移性NSCLC的第一線治療 [參見適應症(2)]	RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed	
帶有EGFR exon 20插入突變且先前曾接受治療之局部晚期或轉移性NSCLC [參見適應症(2)]	單獨使用RYBREVANT	

3.1.3 RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed用於治療NSCLC的建議劑量 – 每3週給藥一次

與carboplatin及pemetrexed併用時，以基礎期體重為依據的RYBREVANT建議劑量如表2所示。

表2： 與carboplatin及pemetrexed併用時的RYBREVANT建議劑量

基礎期體重 ^a	建議劑量	給藥時程
低於80公斤	1400毫克	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和第6週 – 不給藥
	1750毫克	第7週開始每3週給藥一次
高於或等於80公斤	1750毫克	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和第6週 – 不給藥
	2100毫克	第7週開始每3週給藥一次
^a 不須因後續的體重變化而調整劑量。		



RYBREVANT與carboplatin及pemetrexed併用時的建議給藥順序與療法如表3所示。

表3： RYBREVANT與carboplatin及pemetrexed併用時的建議給藥順序與療法

RYBREVANT與Carboplatin及Pemetrexed併用		
請依下列順序施行治療：先投予pemetrexed、其次投予carboplatin，最後再投予RYBREVANT。		
藥物	劑量	治療的持續時間/時機
Pemetrexed	Pemetrexed 500毫克/米 ² 靜脈輸注 完整的資訊請參閱pemetrexed的完整處方資訊。	每3週一次，持續治療到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
Carboplatin	Carboplatin AUC 5 靜脈輸注 完整的資訊請參閱carboplatin的完整處方資訊。	每3週一次，持續最長12週。
RYBREVANT	RYBREVANT靜脈輸注 參見表2。	每3週一次，持續治療到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

3.1.4 RYBREVANT與Lazertinib併用或單獨使用RYBREVANT時的建議劑量 – 每2週給藥一次

RYBREVANT與Lazertinib併用或單獨使用RYBREVANT時，以基礎期體重為依據的RYBREVANT建議劑量如表4所示。給藥RYBREVANT直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

表4： RYBREVANT與Lazertinib併用或單獨使用RYBREVANT時的建議劑量時程

基礎期體重 ^a	建議劑量	給藥時程
低於80公斤	1050毫克	第1週至第5週每週給藥一次 (總共5劑) - 第1週 – 第1天及第2天分劑輸注 - 第2週至第5週 – 第1天輸注 - 第6週 – 不給藥



		第7週開始每2週給藥一次
高於或等於80公斤	1400毫克	第1週至第5週每週給藥一次 (總共5劑) • 第1週 – 第1天及第2天分劑輸注 • 第2週至第5週 – 第1天輸注 • 第6週 – 不給藥
		第7週開始每2週給藥一次
a 不須因後續的體重變化而調整劑量。		

RYBREVANT與Lazertinib併用

給藥順序

與lazertinib併用時，如果是在同一天給藥，應於投予lazertinib之後的任何時間點投予RYBREVANT。建議的lazertinib用藥資訊請參閱lazertinib的處方資訊。持續使用RYBREVANT合併lazertinib治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

併用藥物

開始使用RYBREVANT合併lazertinib治療時，應於最初4個月治療期間施行預防性抗凝血治療，以防發生靜脈血栓栓塞(VTE)事件[參見警語及注意事項(5.1.3)]。如果在最初4個月治療期間未出現任何VTE的徵兆或症狀，視醫療照護人員的判斷而定，可考慮停止預防性抗凝血治療。併用藥物的相關資訊請參閱lazertinib的處方資訊。

開始使用RYBREVANT合併lazertinib治療時，應使用不含酒精成分(如不含異丙醇、不含乙醇)的潤膚乳液，並囑咐病人在治療期間和治療後2個月內應限制日光照射、穿著防曬衣物和使用廣譜性的UVA/UVB防曬乳液，以降低發生皮膚不良反應的風險[參見警語及注意事項(5.1.4)]。可考慮採取預防性措施(如使用口服抗生素)來降低發生皮膚不良反應的風險。併用藥物的相關資訊請參閱lazertinib的處方資訊。

3.1.5 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5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)]

只有在第1週的第1天和第2天給藥時，以及長時間中斷給藥後再重新開始投藥之後，必須投予糖皮質激素，後續的輸注則可視需要投予(參見表5)。所有的輸注之前都應投予抗組織胺劑和解熱劑。

表5 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 (20 毫克) 或 等效藥物	靜脈	45至60分鐘
糖皮質激素+	Dexamethasone (10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)必須使用

+ 投予第二劑時(第1週第2天) 必須使用；投予後續劑次時可選擇使用。

3.1.6 因應不良反應的劑量調整方式

使用RYBREVANT治療時，因應不良反應的建議劑量降低方式列於表6。

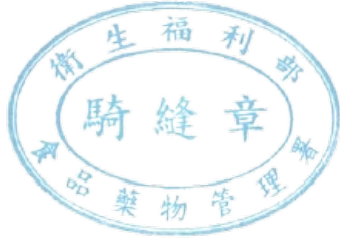
表6： 使用RYBREVANT治療時，因應不良反應的劑量降低方式

發生不良反應時的劑量	第1次降低劑量	第2次降低劑量	第3次降低劑量
1050毫克	700毫克	350毫克	停用RYBREVANT
1400毫克	1050毫克	700毫克	
1750毫克	1400毫克	1050毫克	
2100毫克	1750毫克	1400毫克	

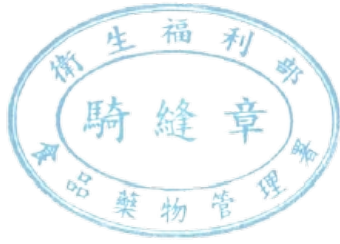
使用RYBREVANT治療時，因應不良反應的建議劑量調整方式和處置措施如表7所示。

表7： 使用RYBREVANT治療時，因應不良反應的建議劑量調整方式和處置措施

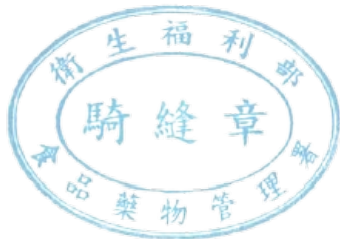
不良反應	嚴重度	劑量調整方式
輸注相關反應(IRR) [參見警語及注意事項 (5.1.1)]	第1至2級	如果懷疑發生IRR，應中斷RYBREVANT輸注，並監視病人的狀況，直到反應症狀消退。



		- 以發生反應時之輸注速率的50%的速率重新開始輸注。 - 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8和表9)。 - 下次投藥時應投予皮質類固醇和前置用藥(參見表5)。
	第3級	- 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。 - 以發生反應時之輸注速率的50%的速率重新開始輸注。 - 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8和表9)。 - 下次投藥時應投予皮質類固醇和前置用藥(參見表5)。如果復發第3級反應，則永久停用RYBREVANT。
	第4級或任何級別的過敏性休克/過敏反應	永久停用RYBREVANT。
	間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)[參見警語及注意事項(5.1.2)]	如果懷疑發生ILD/肺炎，應暫時停用RYBREVANT。



		如果確定發生ILD/肺炎，則永久停用RYBREVANT。
靜脈血栓栓塞(VTE)事件 [適用於與lazertinib併用的療法，參見警語及注意事項(5.1.3)]	第2或3級	- 暫時停用RYBREVANT和lazertinib。 - 視臨床需要施以抗凝血治療。 - 一旦開始進行抗凝血治療之後，視醫療照護人員的判斷而定，可重新開始使用相同劑量的RYBREVANT和lazertinib。
	第4級或在治療級的抗凝血治療之下仍然復發的第2或3級反應	- 暫時停用lazertinib並永久停用RYBREVANT。 - 視臨床需要施以抗凝血治療。 - 一旦開始進行抗凝血治療之後，視醫療照護人員的判斷而定，可使用相同劑量的lazertinib繼續治療。
皮膚不良反應(包括痤瘡樣皮膚炎、搔癢、皮膚乾燥) [參見警語及注意事項(5.1.4)]	第1或2級	- 開始施以支持性照護處置。 2週後重新評估；如果皮疹並未改善，考慮降低劑量。
	第3級	暫時停用RYBREVANT，並開始施以支持性照護處置。



		- 恢復到$\leq$第2級時，以降低的劑量重新開始使用 RYBREVANT。 - 如果2週內未獲任何改善，則永久停止治療。
	第4級	永久停用 RYBREVANT。
	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))	永久停用 RYBREVANT。
其他不良反應[參見副作用/不良反應(8.2)]	第3級	- 暫時停用 RYBREVANT，直到恢復至$\leq$第1級或基礎期狀態。 - 如果在1週之內恢復，則以相同的劑量重新開始治療。 - 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。 - 如果未在4週之內恢復，則永久停止治療。
	第4級	- 暫時停用 RYBREVANT，直到恢復至$\leq$第1級或基礎期狀態。 - 如果在4週之內恢復，則以降低的劑量重新開始治療。 - 如果未在4週之內恢復，則永久停止治療。 - 如果復發第4級反應，則永久停止



治療。

使用RYBREVANT合併Lazertinib治療時，因應不良反應的建議劑量調整方式。

將RYBREVANT與lazertinib併用時，如果在暫時停止治療和症狀消退之後出現必須降低劑量的不良反應，應先降低RYBREVANT的劑量。

請參閱lazertinib之處方資訊中的lazertinib劑量調整相關資訊。

使用RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed治療時，因應不良反應的建議劑量調整方式。

將RYBREVANT與carboplatin及pemetrexed併用時，應調整一種或多種藥物的劑量。應如表6所示暫時停用或停用RYBREVANT。請參閱carboplatin及pemetrexed之處方資訊中的額外劑量調整相關資訊。

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和RYBREVANT小瓶的支數[參見用法及用量(3.1.3)]。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%葡萄糖注射劑或0.9%氯化鈉注射劑，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)的輸注套組靜脈輸注稀釋後的RYBREVANT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。
- 在每次開始輸注RYBREVANT之前，必須以5%葡萄糖注射液或0.9%氯化鈉注射液灌洗裝有過濾器的輸注套組。
- 切勿將RYBREVANT與其他藥物透過同一靜脈輸注管線同時輸注。

RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed



- 應依照表8的輸注速率每3週一次靜脈輸注投予RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
- 第1週與第2週應透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT以減少初始治療期間發生輸注相關反應的風險[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。
- 應先輸注 pemetrexed，其次輸注 carboplatin，最後再輸注 RYBREVANT。

表8： RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed用於治療NSCLC時的輸注速率

體重低於80公斤			
週次	劑量 (250毫升輸注袋)	初始 輸注速率 (毫升/小時)	後續 輸注速率 [†] (毫升/小時)
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50	75
第1週 第2天	1050毫克	33	50
第2週	1400毫克	65	
第3週	1400毫克	85	
第4週	1400毫克	125	
第5和第6週	不給藥		
第7週，之後 每3週一次	1750毫克	125	
體重大於或等於80公斤			
週次	劑量 (250毫升輸注袋)	初始 輸注速率 (毫升/小時)	後續 輸注速率 (毫升/小時)
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50	75
第1週 第2天	1400毫克	25	50
第2週	1750毫克	65	



第3週	1750毫克	85
第4週	1750毫克	125
第5和第6週	不給藥	
第7週及之後 每3週一次	2100 mg	125

† 如果2小時後未出現輸注相關反應，可依據病人的耐受性將初始輸注速率提高至後續輸注速率。第1天的總輸注時間約為4-6小時，第2天約為6-8小時。後續輸注時間約為2小時。

RYBREVANT合併Lazertinib或單獨使用RYBREVANT

- 應依照表9的輸注速率每2週一次靜脈輸注投予RYBREVANT單一藥物，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
- 第1週與第2週應透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT 以減少初始治療期間發生輸注相關反應的風險[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。
- 與lazertinib併用時，如果是在同一天給藥，應於投予lazertinib之後的任何時間點投予RYBREVANT。

表9： 與Lazertinib併用或單獨使用RYBREVANT時的RYBREVANT輸注速率

體重低於80公斤			
週次	劑量 (250毫升 輸注袋)	初始 輸注速率 (毫升/小時)	後續 輸注速率† (毫升/小時)
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50	75
第1週 第2天	700毫克	50	75
第2週	1050毫克	85	
第3週	1050毫克	125	



第4週	1050毫克	125	
第5週	1050毫克	125	
第6週	不給藥		
第7週，之後每2週一次	1050毫克	125	
體重高於或等於80公斤			
週次	劑量 (250毫升輸注袋)	初始 輸注速率 (毫升/小時)	後續 輸注速率 (毫升/小時)
第1週(分劑輸注)			
第1週 第1天	350毫克	50	75
第1週 第2天	1050毫克	35	50
第2週	1400毫克	65	
第3週	1400毫克	85	
第4週	1400毫克	125	
第5週	1400毫克	125	
第6週	不給藥		
第7週，之後每2週一次	1400毫克	125	

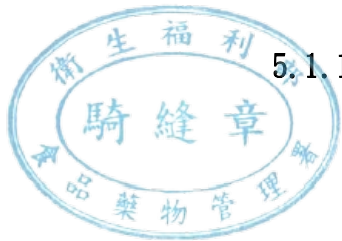
† 如果2小時後未出現輸注相關反應，可依據病人的耐受性將初始輸注速率提高至後續輸注速率。第1天的總輸注時間約為4-6小時，第2天約為6-8小時。後續輸注時間約為2小時。

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)包括過敏性休克；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。開始發生IRR的中位時間約為1小時。

RYBREVANT合併Lazertinib

RYBREVANT與lazertinib併用可能會引發輸注相關反應。在MARIPOSA試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有63%使用RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生IRRs，其中有5%的病人為第3級，有1%為第4級。可歸因於IRR之輸注調整的發生率為54%，並有0.7%的病人因發生IRRs而降低RYBREVANT的劑量。有4.5%接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人因發生輸注相關反應而永久停用RYBREVANT。

RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed

以整合的安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有50%使用RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人發生輸注相關反應，包括第3級(3.2%)不良反應。可歸因於IRR之輸注調整的發生率為46%，並有2.8%的病人因發生IRR而永久停用RYBREVANT。

單獨使用RYBREVANT

在CHRYSLIS試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有66%單獨使用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、解熱劑和糖皮質激素，然後再輸注RYBREVANT [參見用法及用量(3.1.5)]。第1週與第2週應透過末梢靜脈導管投予RYBREVANT以減少發生輸注相關反應的風險[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(3.1.6)]。

5.1.2 間質性肺病/肺炎(Pneumonitis)

RYBREVANT可能會引發嚴重及致命的間質性肺病(ILD)/肺炎。

RYBREVANT合併Lazertinib

在MARIPOSA試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有3.1%使用RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生ILD/肺炎，其中有1.0%的病人為第3級，有0.2%為第4級。有一個ILD/肺炎死亡病例，並有2.9%



的病人因發生ILD/肺炎而永久停用RYBREVANT和lazertinib [參見副作用/不良反應(8.2)]。

RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed

以整合的安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有2.1%使用RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人發生ILD/肺炎，其中有1.8%的病人發生第3級ILD/肺炎。有2.1%病人因發生ILD/肺炎而停用RYBREVANT。

單獨使用RYBREVANT

在CHRYSLIS試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有3.3%單獨使用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/肺炎而永久停用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(3.1.6)]。

5.1.3 RYBREVANT與Lazertinib併用時的靜脈血栓栓塞(VTE)事件

RYBREVANT合併lazertinib可能會引發嚴重和致命的靜脈血栓栓塞(VTEs)事件，包括深部靜脈血栓和肺栓塞。這些事件大部份都是發生於最初4個月治療期間[參見副作用/不良反應(8.2)]。

在MARIPOSA試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有36%接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生VTEs，其中有10%的病人為第3級，有0.5%為第4級。有1.2%的病人(n=5)在接受抗凝血治療的情況下發生試驗中VTEs。有2個VTE死亡病例(0.5%)，有9%的病人因發生VTE而中斷投予RYBREVANT，有1%的病人因發生VTE而降低RYBREVANT的劑量，並有3.1%的病人因發生VTE而永久停用RYBREVANT。開始發生VTEs的中位時間為84天(範圍：6至777天)。

應於最初4個月治療期間施行預防性抗凝血治療[參見用法及用量(3.1.3)]。不建議使用維生素K拮抗劑。應監視病人是否出現VTE事件的徵兆和症狀，並採取適當的處置措施。

應視嚴重程度暫時停用RYBREVANT和lazertinib [參見用法及用量(3.1.6)]。一旦開始進行抗凝血治療之後，視醫療照護人員的判斷而定，可重新開始使用相同劑量的RYBREVANT和lazertinib [參見用法及用量(3.1.4)]。如果在治療級的抗凝血治療之下仍然復發VTE，則應永久停用。視醫療照護人員的判斷而定，可使用相同劑量的lazertinib繼續治療[參見用法及用量(3.1.5)]。建議的lazertinib劑量調整方式，請參閱lazertinib的處方資訊。

5.1.4 皮膚不良反應

RYBREVANT可能會引發嚴重皮疹包括毒性表皮壞死溶解症(TEN)、瘡瘡樣皮膚炎、搔癢和皮膚乾燥。



RYBREVANT合併Lazertinib

在MARIPOSA試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有86%使用RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生皮疹，其中有26%的病人為第3級。開始發生皮疹的中位時間為14天（範圍：1至556天）。有37%的病人因發生皮疹而中斷投予RYBREVANT，有23%的病人因發生皮疹而降低RYBREVANT的劑量，有5%的病人因發生皮疹而永久停用RYBREVANT。

RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed

以整合的安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有82%使用RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人發生皮疹，包括第3級(15%)不良反應。有14%的病人因發生皮疹而降低劑量，有2.5%永久停用RYBREVANT，並有3.1%停用pemetrexed。

單獨使用RYBREVANT

在CHRYSALIS試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有74%單獨使用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位單獨使用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(如不含異丙醇、不含乙醇)的潤膚乳液。

開始使用RYBREVANT治療時，應使用不含酒精成分(如不含異丙醇、不含乙醇)的潤膚乳液，以降低發生皮膚不良反應的風險。可考慮採取預防性措施(如使用口服用抗生素)來降低發生皮膚不良反應的風險。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(3.1.6)]。

5.1.5 眼睛毒性

RYBREVANT可能會引發眼睛毒性反應，包括角膜炎、眼瞼炎、乾眼症狀、結膜發紅、視力模糊、視覺損害、眼睛搔癢、眼睛癢、以及葡萄膜炎。

RYBREVANT合併Lazertinib

在MARIPOSA試驗中[參見副作用/不良反應(8.2)]，有16%使用RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生眼睛毒性，其中有0.7%的



病人為第3或4級的眼睛毒性。應視嚴重程度暫時停藥、降低劑量或永久停用 RYBREVANT，並繼續使用 lazertinib [參見用法及用量(3.1.4)]。

RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed

以整合的安全性分析族群為基礎[參見副作用/不良反應(8.2)]，有15%使用 RYBREVANT與carboplatin及pemetrexed併用治療的病人發生眼睛毒性。所有事件都屬於第1或2級反應。

單獨使用RYBREVANT

在 CHRYSALIS 試驗中[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。

對出現新發生或更加惡化之眼睛症狀的病人，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(3.1.6)]。

5.1.6 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

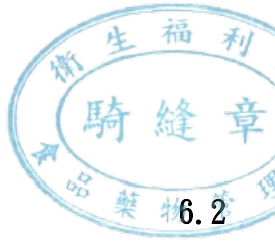
風險摘要

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是否會出現於人類的乳汁中，或其對餵哺母乳之嬰兒的影響或對乳汁生成作用的影響方面，目前並無任何資料。由於餵哺母乳的幼兒可能會因暴露於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MARIPOSA試驗的421位使用RYBREVANT合併lazertinib治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人中，有45%為≥65歲，並有12%為≥75歲。

在MARIPOSA-2試驗的130位使用RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人中，有40%為≥65歲，並有10%為≥75歲。

在PAPILLON試驗的151位使用RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人中，有37%為≥65歲，並有8%為≥75歲。

在CHRYSALIS試驗的302位單獨使用RYBREVANT治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人中，有39%為≥65歲，並有11%為≥75歲。

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)]
- 靜脈血栓栓塞事件[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 皮膚不良反應[參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 眼睛毒性[參見警語及注意事項(5.1.5)]

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。

RYBREVATM合併Lazertinib

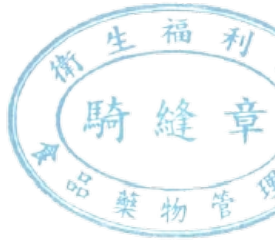
警語及注意事項中所提及的資料反映了MARIPOSA試驗[參見臨床試驗資料(12.1)]中針對421位腫瘤帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變且先前未曾接受治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人使用RYBREVATM合併lazertinib治療的結果。病人乃是先接受連續4週每週一次靜脈輸注1,050毫克(<80公斤的病人)或1,400毫克(≥80公斤的病人)之RYBREVATM的治療，然後從第5週開始每2週輸注一次，並合併每日一次口服lazertinib 240毫克，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。在這421位接受RYBREVATM合併lazertinib治療的病人中，有73%曝藥6個月(含)以上，並有59%曝藥超過1年。最常見的不良反應(≥20%)為皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、水腫、肌肉骨骼疼痛、口炎、靜脈血栓栓塞(VTE)、感覺異常、疲倦、腹瀉、便秘、COVID-19、皮膚乾燥、出血、食慾降低、搔癢、噁心和眼睛毒性。最常見的第3或4級實驗室檢驗異常(≥2%)為白蛋白降低、ALT升高、血鈉降低、血紅素降低、AST升高、GGT升高和血鎂升高。

RYBREVATM合併Carboplatin及Pemetrexed

警語及注意事項中所提及的整合的安全性分析族群資料也反映了在兩個試驗中針對281位病人使用RYBREVATM合併carboplatin及pemetrexed治療的結果：

- MARIPOSA-2試驗[參見臨床試驗資料(12.2)]中針對130位罹患帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變之局部晚期或轉移性NSCLC且在使用osimertinib治療時或治療後出現疾病惡化現象的病人。
- PAPILLON試驗[參見臨床試驗資料(12.3)]中針對151位罹患帶有Exon 20插入突變之局部晚期或轉移性NSCLC且先前未接受過治療的病人。

這些病人乃是先接受連續4週每週一次靜脈輸注1400毫克(<80公斤的病人)或1750毫克(≥80公斤的病人)之RYBREVATM的治療，然後從第7週開始每3週投予一次1750毫克(<80公斤的病人)或2100毫克(≥80公斤的病人)的劑量，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應，並合併連續最長12週每3週投予一次曲線下面積達AUC 5的carboplatin，以及pemetrexed 500毫克/米²每3週一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。在281位接受RYBREVATM合併carboplatin及pemetrexed治療的病人中，有65%曝藥6個月(含)以上，並有24%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、指甲毒性、輸注相關反應、疲倦、噁心、口炎、便秘、水腫、食慾降低、肌肉骨骼疼痛、嘔吐和COVID-19。最常見的第3至4級實驗室檢驗異常(≥2%)為嗜中性白血球降低、白血球降低、血小板降低、血



紅素降低、血鉀降低、血鈉降低、丙胺酸轉胺酶升高、 γ 麩胺酸轉移酶升高、和白蛋白降低。

單獨使用RYBREVANT

警語及注意事項中的資料也反映了CHRYSLIS試驗[參見臨床試驗資料(12.4)]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(基礎期體重<80公斤的病人)或1400毫克(基礎期體重 $\geq$ 80公斤的病人)之RYBREVANT的治療，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為止。在302位單獨使用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($\geq$ 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($\geq$ 2%)為 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。

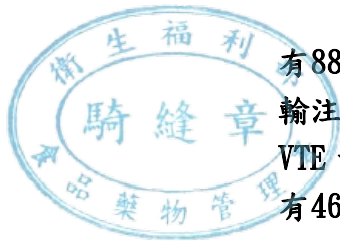
帶有Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

下述安全性資料係反映MARIPOSA試驗[參見臨床試驗資料(12)]中針對421位腫瘤帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變且先前未曾接受治療的局部晚期或轉移性NSCLC病人使用RYBREVANT合併lazertinib治療的結果。病人乃是先接受連續4週每週一次靜脈輸注1,050毫克(<80公斤的病人)或1,400毫克($\geq$ 80公斤的病人)之RYBREVANT的治療，然後從第5週開始每2週輸注一次，並合併每日一次口服lazertinib 240毫克。在這421位接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人中，有73%使用RYBREVANT治療 $\geq$ 6個月，並有59%使用RYBREVANT治療>1年。

在接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人中，中位年齡為64歲(25至88歲)；有64%為女性；59%為亞洲人，38%為白人，1.7%為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.7%為黑人非裔美國人，1%為種族不明或其他種族，並有13%為西班牙裔或拉丁美洲裔；有67%的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態(PS)為1，有33%的ECOG PS為0，有60%帶有EGFR exon 19缺失，有40%帶有EGFR exon 21 L858R取代突變。

有49%接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生嚴重不良反應。有 $\geq$ 2%病人發生的嚴重不良反應包括VTE (11%)、肺炎(4%)、皮疹和ILD/肺炎(各2.9%)、COVID-19 (2.4%)、肋膜積水和輸注相關反應(各2.1%)。有7%接受RYBREVANT合併lazertinib治療的病人發生致命性不良反應，分別可歸因於未特別說明的死亡(1.2%)；敗血症和呼吸衰竭(各1%)；肺炎、心肌梗塞和猝死(各0.7%)；腦梗塞、肺栓塞(PE)和COVID-19感染(各0.5%)；以及ILD/肺炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)和心肺驟停(各0.2%)。

有34%的病人因發生不良反應而永久停用RYBREVANT。導致 $\geq$ 1%之病人永久停藥的不良反應包括皮疹、輸注相關反應、指甲毒性、靜脈血栓栓塞(VTE)、ILD/肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、水腫、低白蛋白血症、疲倦、感覺異常和呼吸困難。



有88%的病人因發生不良反應而中斷投予RYBREVANT。有 $\geq 5\%$ 病人發生的必須中斷輸注的不良反應為輸注相關反應為輸液相關反應、皮疹、指甲毒性、COVID-19、VTE、ALT升高、水腫和低白蛋白血症。

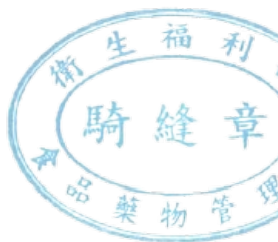
有46%的病人因發生不良反應而降低RYBREVANT的劑量。有 $\geq 5\%$ 病人發生的必須降低劑量的不良反應為皮疹和指甲毒性。

最常見的不良反應($\geq 20\%$)為皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、肌肉骨骼疼痛、口炎、水腫、VTE、感覺異常、疲倦、腹瀉、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食慾降低、搔癢、以及噁心。最常見的第3或4級實驗室檢驗異常($\geq 2\%$)為白蛋白降低、血鈉降低、ALT升高、血鉀降低、血紅素降低、AST升高、GGT升高、以及血鎂升高。

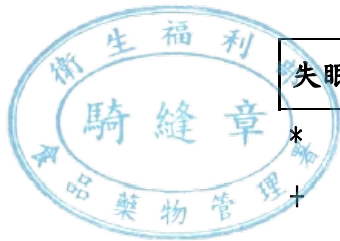
表10摘列了MARIPOSA試驗中所發生的不良反應($\geq 10\%$)。

表10： 在MARIPOSA試驗中，罹患帶有Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC的病人所發生的不良反應($\geq 10\%$)

不良反應	RYREVANT合併lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹*	86	26	48	1.2
指甲毒性*	71	11	34	0.7
皮膚乾燥*	25	1	18	0.2
搔癢	24	0.5	17	0.2
外傷、中毒和處置併發症				
輸注相關反應 ⁺	63	6	0	0
肌肉骨骼與結締組織疾患				
肌肉骨骼疼痛*	47	2.1	39	1.9
胃腸道疾患				
口炎*	43	2.4	27	0.5
腹瀉*	31	2.6	45	0.9
便秘	29	0	13	0



噁心	21	1.2	14	0.2
嘔吐	12	0.5	5	0
腹痛*	11	0	10	0
出血	10	0.2	2.1	0.2
全身性疾患與投藥部位症狀				
水腫*	43	2.6	8	0
疲倦*	32	3.8	20	1.9
發燒	12	0	9	0
血管疾患				
靜脈血栓栓塞*	36	11	8	2.8
出血*	25	1	13	1.2
神經系統疾患				
感覺異常*	35	1.7	10	0.2
頭暈*	14	0	10	0
頭痛*	13	0.2	13	0
感染與侵染				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
結膜炎	11	0.2	1.6	0
代謝與營養疾患				
食慾降低	24	1	18	1.4
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽*	19	0	23	0
呼吸困難*	14	1.7	17	3.5
眼睛疾患				
眼睛毒性*	16	0.7	7	0
精神疾患				



失眠	10	0	11	0
----	----	---	----	---

*
+

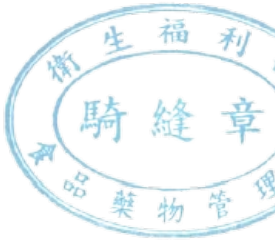
集合名詞
僅適用於RYBREVANT

有<10%接受RYBREVANT合併lazertinib治療之病人發生的臨床相關不良反應包括ILD/肺炎(3.1%)。

表11摘列了MARIPOSA試驗中所發生的實驗室檢驗異常。

表11：在MARIPOSA試驗中，罹患帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC的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合併lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
化學				
白蛋白降低	89	8	22	0.2
ALT升高	65	7	29	2.6
AST升高	52	3.8	36	1.9
鹼性磷酸酶升高	45	0.5	15	0.5
血鈣降低(修正後)	41	1.4	27	0.7
GGT升高	39	2.6	24	1.9
血鈉降低	38	7	35	5
血鉀降低	30	5	15	1.2
肌酸酐升高	26	0.7	35	0.7
血鎂降低	25	0.7	10	0.2
血鎂升高	12	2.6	20	4.8
血液學				
血小板計數降低	52	0.7	57	1.4



血紅素降低	47	3.8	56	1.9
白血球減少	38	1.0	66	0.7
嗜中性白血球減少	15	1.4	33	1.4

+ 用以計算發生率的分母為有特定實驗室檢驗之基礎值和至少一個治療後檢測值的病人數。

帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變且先前曾接受治療的非小細胞肺癌(NSCLC)

下述資料係反映MARIPOSA-2試驗[參見臨床試驗資料(12.1)]中針對130位罹患帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變之局部晚期或轉移性NSCLC的病人使用建議劑量之RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的結果。

在接受RYBREVANT治療的病人中，有52%曝藥6個月(含)以上，並有7%曝藥超過1年。中位治療期間為6.3個月(範圍：0至14.7個月)。

中位年齡為62歲(範圍：36至84歲)；有62%為女性；48%為亞洲人，46%為白人，2.3%為黑人或非裔美國人，1.5%未通報種族，1.5%種族不明，0.8%為阿拉斯加原住民；有7%為西班牙裔或拉丁美洲裔；有87%的基礎期體重<80公斤。

有32%接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人發生嚴重不良反應。有>2%之病人發生的嚴重不良反應包括呼吸困難(3.1%)、血小板減少症(3.1%)、敗血症(2.3%)及肺栓塞(PE) (2.3%)。有2.3%接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人發生致命性不良反應；這些不良反應包括呼吸衰竭、敗血症和心室纖維顫動(發生率各為0.8%)。

有11%的病人因發生不良反應而永久停用RYBREVANT。導致≥1%之病人停止治療的最常見不良反應為輸注相關反應、肺炎(pneumonitis)/ILD、指甲毒性和皮疹。

有60%的病人因發生不良反應而中斷投予RYBREVANT。有52%的病人發生必須中斷輸注的輸注相關反應(IRR)。有≥5%之病人發生的必須中斷投藥的不良反應包括輸注相關反應、皮疹和疲倦。

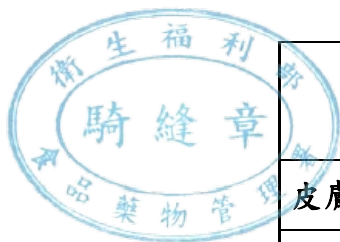
有17%的病人因發生不良反應而降低RYBREVANT的劑量。有≥2%之病人發生的必須降低劑量的不良反應包括皮疹。

最常見的不良反應(≥20%)為皮疹、輸注相關反應、疲倦、指甲毒性、噁心、便秘、水腫、口炎、食慾降低、肌肉骨骼疼痛、嘔吐和COVID-19。

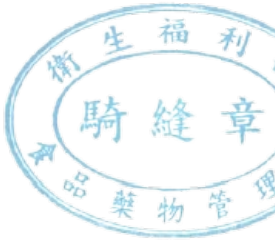
表12摘列了MARIPOSA-2試驗中所發生的不良反應。

表12： 在MARIPOSA-2試驗中，罹患帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC且先前曾接受治療並於試驗中接受RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed治療之病人所發生的不良反應(≥10%)

系統器官類別 不良反應	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)	Carboplatin + Pemetrexed (N=243)
----------------	--	-------------------------------------



	所有等級 (%)	第3或4級 (%)	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹*	72	11	12	0
指甲毒性*	45	2.3	0.4	0
搔癢	15	0	7.0	0
皮膚乾燥*	15	0	2.5	0
全身性疾患與投藥部位症狀				
輸注相關反應	59	5.4	0.4	0
疲倦*	51	3.8	35	3.7
水腫*	36	1.5	11	0.4
發燒	12	0	10	0
胃腸道疾患				
噁心	45	0.8	37	0.8
便秘	39	0.8	30	0
口炎*	35	2.3	11	0
嘔吐	25	0.8	17	0.4
腹瀉*	15	1.5	7	0.8
代謝與營養疾患				
食慾降低	31	0	21	1.2
肌肉骨骼與結締組織疾患				
肌肉骨骼疼痛*	30	3.1	19	0.8
感染與侵染				
COVID-19	21	1.5	10	0
眼睛疾患				
眼睛毒性*	17	0	3.7	0
血管疾患				



出血*	14	0.8	4.9	0
靜脈血栓栓塞*	10	2.3	4.5	2.9
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽*	13	0	16	0.4
呼吸困難*	13	1.5	8	1.2

*集合名詞

有<10%接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療之病人發生的臨床相關不良反應包括：腹痛、痔瘡、暈眩、視力減弱、睫毛增長、角膜炎，以及間質性肺病。

表13摘列了MARIPOSA-2試驗中所發生的實驗室檢驗異常。

表13： 在MARIPOSA-2試驗中，罹患帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC的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 + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	所有等 級 (%)	第3或4 級 (%)	所有等 級 (%)	第3或4 級 (%)
血液學				
白血球 減少	91	42	85	19
嗜中性 白血球 減少	74	49	64	25
血小板 計數降 低	74	17	58	9
血紅素 降低	71	12	77	9
淋巴球 計數降	69	28	58	18

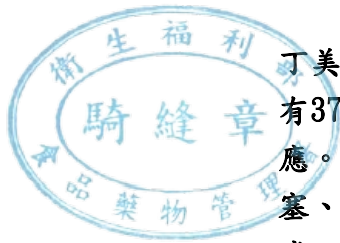


低				
化學				
白蛋白降低	73	3.8	26	0.4
血鈉降低	49	11	30	6
天冬胺酸轉胺酶升高	47	0.8	52	0.9
鹼性磷酸酶升高	42	0	29	0.4
丙胺酸轉胺酶升高	39	3.9	56	6
血鎂降低	38	0.8	17	0.4
血鉀降低	37	11	12	3.4
γ 麩胺酸轉移酶升高	30	3.1	41	1.3
血鈣降低(修正後)	25	0	11	0.9

帶有Exon 20插入突變之非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

下述安全性資料係反映PAPILLON 試驗[參見臨床試驗資料(12.3)]中針對151位罹患帶有EGFR exon 20插入突變之局部晚期或轉移性NSCLC的病人使用建議劑量之RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的結果。在接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療的病人中，中位曝藥時間為9.7個月(範圍：0.0至26.9個月)。在僅接受carboplatin加pemetrexed治療的病人中，中位曝藥時間為6.7個月(範圍：0.0至25.3個月)。

中位年齡為61歲(範圍：27至86歲)；有56%為女性；64%為亞洲人，32%為白人，1.3%為黑人或非裔美國人，有1.3%的病人未通報種族；有89%為非西班牙裔或拉



丁美洲裔；有86%的基礎期體重<80公斤。

有37%接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed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皮疹、肺炎、間質性肺病(ILD)、肺栓塞、嘔吐及COVID-19。有7位病人(4.6%)發生致命性不良反應，分別可歸因於肺炎、腦血管意外、心跳呼吸停止、COVID-19、敗血症和未特別說明的死亡。

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的不良反應為皮疹和ILD。

有64%的病人因發生不良反應而中斷投予RYBREVANT。有38%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皮疹和指甲毒性。

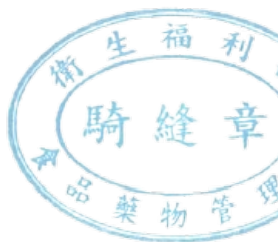
有36%的病人因發生不良反應而降低RYBREVANT的劑量。有≥5%病人發生的必須降低劑量的不良反應包括皮疹和指甲毒性。

最常見的不良反應(≥20%)為皮疹、指甲毒性、口炎、輸注相關反應、疲倦、水腫、便秘、食慾降低、噁心、COVID-19、腹瀉、以及嘔吐。最常見的第3至4級實驗室檢驗異常(≥2%)為白蛋白降低、丙胺酸轉胺酶升高、 γ 麩胺酸轉移酶升高、血鈉降低、血鉀降低、血鎂降低、以及白血球、血紅素、嗜中性白血球、血小板和淋巴球減少。

表14摘列了PAPILLON試驗中所發生的不良反應。

表14： 在PAPILLON試驗中，罹患帶有Exon 20插入突變之轉移性NSCLC並接受RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed治療之病人所發生的不良反應(≥10%)

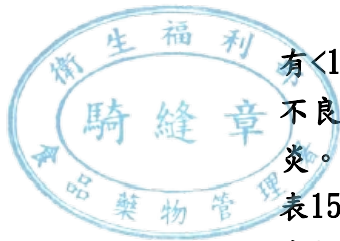
不良反應 ¹	RYBREVANT合併 Carboplatin及Pemetrexed (n=151)		Carboplatin加Pemetrexed (n=155)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹 ²	90	19	19	0
指甲毒性 ²	62	7	3	0
皮膚乾燥 ²	17	0	6	0
胃腸道疾患				
口炎 ²	43	4	11	0
便秘	40	0	30	0.7
噁心	36	0.7	42	0



嘔吐	21	3.3	19	0.7
腹瀉	21	3	13	1.3
痔瘡	12	1	1.3	0
腹痛 ²	11	0.7	8	0
全身性疾患與投藥部位症狀				
輸注相關反應	42	1.3	1.3	0
疲倦 ²	42	6	45	3.9
水腫 ²	40	1.3	19	0
發燒 ²	17	0	6	0
代謝與營養疾患				
食慾降低	36	2.6	28	1.3
感染與侵染				
COVID-19	24	2	14	0.6
肺炎 ²	13	5	6	1.9
血管疾患				
出血 ²	18	0.7	11	1.9
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽 ²	17	0	16	0
呼吸困難 ²	11	1.3	16	3.2
檢查發現				
體重減輕	14	0.7	8	0
神經系統疾患				
頭暈 ²	11	0	12	0
精神疾患				
失眠	11	0	13	0

1. 採用CTCAE version 5.0進行不良反應分級

2. 集合名詞

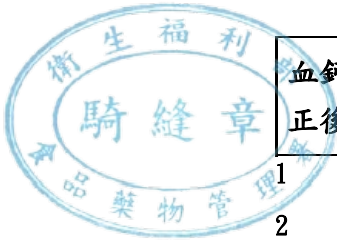


有<10%接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed治療之病人發生的臨床相關不良反應包括肺栓塞、深部靜脈血栓、皮膚潰瘍、結膜炎和間質性肺病(ILD)/肺炎。

表15摘列了PAPILLON試驗中所發生的實驗室檢驗異常。

表15： 在PAPILLON試驗中，罹患帶有EGFR Exon 20插入突變之轉移性NSCLC並接受RYBREVANT合併Carboplatin及Pemetrexed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 ¹	RYBREVANT合併 Carboplatin及Pemetrexed ²		Carboplatin合併 Pemetrexed ³	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
血液學				
白血球減少	89	17	76	10
血紅素降低	79	11	85	13
嗜中性白血球減少	76	36	61	23
血小板減少	70	10	54	12
淋巴球減少	61	11	49	13
化學				
白蛋白降低	87	7	34	1
天冬胺酸轉胺酶升高	60	1	61	1
丙胺酸轉胺酶升高	57	4	54	1
血鈉降低	55	7	39	4
鹼性磷酸酶升高	51	1	28	0
血鉀降低	44	11	17	1
血鎂降低	39	2	30	1
γ 麩胺酸轉移酶升高	38	4	43	4



血鈣降低(修正後)	27	1	18	1
-----------	----	---	----	---

¹ 採用CTCAE version 5.0進行不良反應分級

² 用以計算發生率的分母(從113到150不等)係以有基礎值和至少一個治療後檢測值的病人數為基礎。

³ 用以計算發生率的分母(從119到154不等)係以有基礎值和至少一個治療後檢測值的病人數為基礎。

帶有Exon 20插入突變且先前曾經接受治療的NSCLC

下述安全性資料係反映CHRYSLIS試驗[參見臨床試驗資料(12.4)]中針對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。

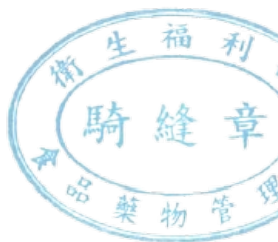
有15%的病人因發生不良反應而降低RYBREVANT的劑量。有≥2%病人發生的必須降低劑量的不良反應包括皮疹和甲溝炎。

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16摘列了CHRYSLIS試驗中所發生的不良反應。

表16： 在CHRYSLIS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 ¹ (N=129)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)



皮膚與皮下組織疾患		
皮疹*	84	3.9
搔癢	18	0
皮膚乾燥	14	0
全身性疾患與投藥部位症狀		
輸注相關反應	64	3.1
疲倦*	33	2.3
水腫*	27	0.8
發燒	13	0
感染與寄生蟲侵染		
甲溝炎	50	3.1
肺炎(Pneumonia)*	10	0.8
肌肉骨骼與結締組織疾患		
肌肉骨骼疼痛*	47	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患		
呼吸困難*	37	2.3
咳嗽*	25	0
胃腸道疾患		
噁心	36	0
口炎*	26	0.8
便秘	23	0
嘔吐	22	0
腹瀉	16	3.1
腹痛*	11	0.8
血管疾患		
出血*	19	0
代謝與營養疾患		



食慾降低	15	0
神經系統疾患		
周邊神經病變*	13	0
暈眩	12	0.8
頭痛*	10	0.8

* 集合名詞

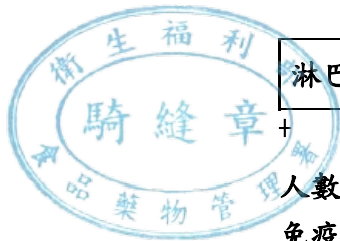
1 採用CTCAE version 4.03進行不良反應分級

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17摘列了CHRYSLIS試驗中所發生的實驗室檢驗異常。

表17： 在CHRYSLIS試驗中，罹患帶有EGFR Exon 20插入突變之轉移性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 ⁺ (N=129)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
化學		
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
血液學		



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

所觀察到的抗藥物抗體發生率極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。由於分析方法的差異，並無法針對下述試驗中的抗藥物抗體(ADA)發生率和其他試驗(包括以amivantamab或amivantamab產品所進行的試驗)中的抗藥物抗體發生率進行有意義的比較。

在CHRYSALIS、CHRYSALIS-2、PAPILLON、MARIPOSA及MARIPOSA-2等試驗的治療期間(最長39個月)，1862位接受RYBREVANT單一治療或合併療法治療的病人有4位(0.2%)在治療期間出現抗amivantamab抗體。由於出現抗藥物抗體的發生率極低，因此目前仍不確知這些抗體對RYBREVANT之藥物動力學、安全性或療效的影響。

8.3 上市後經驗

下述與使用 RYBREVANT相關的藥物不良反應是在臨床研究或上市後報告中所確認的。由於其中一些不良反應是來自一個未知樣本數族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率或建立與暴露藥物間的因果關係。

免疫系統：輸注相關反應，包括過敏性休克/過敏反應。

9 過量

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，在exon 19缺失、exon 21 L858R取代和exon 20插入突變模型中，amivantamab可阻斷配體結合作用，或使EGFR與MET降解，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)與胞吞機制加以破壞。在帶有EGFR L858R突變之人類NSCLC的小鼠異種移植模型中，和單獨使用其中一種藥物相比較，使用amivantamab合併lazertinib治療可提高體內抗腫瘤活性。

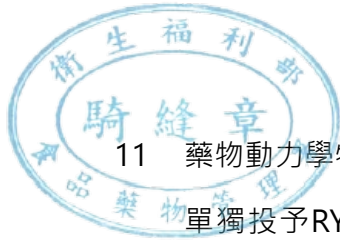
10.2 藥效藥理特性

Amivantamab在帶有EGFR 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

單獨授予RYBREVANT時，在350至1750毫克(最低核准建議劑量的0.33至1.7倍)的劑量範圍內，amivantamab的暴露量會成比例增加。採用3週和2週療程都會於第13週之前達到RYBREVANT的穩定狀態濃度，且全身蓄積率為1.9倍。

分佈

Amivantamab的分佈體積平均值(%CV)為5升(24%)。

排除

線性清除率(CL)的平均值(% CV)為0.26升/日(30%)，平均終端半衰期為14天(33%)。

特殊族群

目前並未發現amivantamab的藥物動力學會因年齡(範圍：21-88歲)、性別、種族(白人、亞洲人或黑人或非裔美國人)與族裔(西班牙裔/拉丁美洲裔或非西班牙裔/拉丁美洲裔)、輕度或中度腎功能不全(eGFR為30至89毫升/分鐘)、或輕度肝功能不全[(總膽紅素 $\leq$ ULN且AST $>$ ULN)或(U $<$ ULN $<$ 總膽紅素 $\leq$ 1.5倍ULN)]而出現具臨床意義的差異。目前尚未評估過重度腎功能不全(eGFR為15至29毫升/分鐘)、末期腎病(eGFR $<$ 15毫升/分鐘)或中至重度肝功能不全(總膽紅素 $>$ 1.5倍ULN，且AST為任意值)對amivantamab之藥物動力學的影響。

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至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

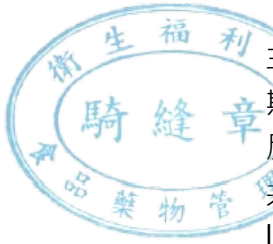
12.1 帶有Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之NSCLC的第一線治療 - MARIPOSA

MARIPOSA試驗[NCT04487080]，一項隨機、活性藥物對照性、多中心試驗，曾針對RYBREVANT合併lazertinib的療效進行評估。符合條件的病人必須罹患經由各地檢測確認帶有EGFR exon 19缺失或exon 21 L858R取代EGFR突變、先前未曾接受治療、且不適合進行根治性治療的局部晚期或轉移性NSCLC。無症狀或先前曾接受治療且病情穩定的顱內轉移病人也可以納入試驗。

病人於隨機分組(2:2:1)後分別接受RYBREVANT合併lazertinib (N=429)、osimertinib單一藥物療法(N=429)或lazertinib單一藥物療法(一種未獲核准的NSCLC療法)的治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。對未經治療之轉移性NSCLC進行治療之療效的評估乃是依據以下兩種療法之間的比較結果：

- 先連續4週每週一次靜脈輸注1050毫克($<$ 80公斤的病人)或1400毫克($\geq$ 80公斤的病人)的RYBREVANT，然後從第5週開始每2週輸注一次，並合併每日一次口服240毫克的lazertinib。
- 每日一次口服一劑80毫克的osimertinib。

隨機分組時並依EGFR突變類型(exon 19缺失或exon 21 L858R取代突變)、亞洲種族(是或否)和腦轉移病史(有或無)進行分層。先連續30個月裡每8週進行一次腫瘤評估，然後每12週評估一次，直到疾病惡化為止。



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)進行評估的無惡化存活期(PFS)。其他療效結果評估指標包括整體存活期(OS)、整體療效反應率(ORR)和療效反應持續時間(DOR)。

共有858位病人被隨機分配到這兩個治療組，其中有429位被分配到RYBREVANT合併lazertinib組，429位被分配到osimertinib組。中位年齡為63 (範圍：25-88)歲；有61%為女性；有58%為亞洲人，38%為白人，1.6%為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.8%為黑人或非裔美國人，0.2%為夏威夷原住民或其他太平洋島民，0.6%為種族不明或多重種族；有12%為西班牙裔或拉丁美洲裔。美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態為0 (34%)或1 (66%)；有69%從未吸菸；有41%先前曾發生腦轉移；並有89%在初步診斷時患有第IV期癌症。有60%之病人的腫瘤帶有exon 19缺失，其餘40%帶有exon 21 L858R取代突變。

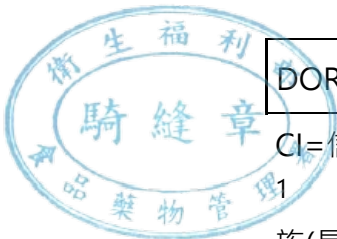
在這858位帶有EGFR exon 19缺失或L858R取代突變並被隨機分配進入RYBREVANT加lazertinib組和osimertinib組的病人中，有544位(63%)病人可取得組織樣本，並在使用cobas EGFR突變檢驗套組(v2)進行追溯檢測時獲得可評估的結果。在這544位獲得可評估結果的病人中，有527位(97%)病人為EGFR exon 19 缺失或L858R取代突變陽性，有17位(3%)病人為陰性。使用FDA核准的試驗對從病人取得的血漿樣本進行追溯檢測，藉以確認生物標記的狀態。

這項試驗顯示，和osimertinib相比較，RYBREVANT合併lazertinib的由BICR進行評估的PFS有具統計意義的改善。

RYBREVANT合併lazertinib的療效相關結果如表18所示。

表18： MARIPOSA試驗中由BICR進行評估的療效相關結果

	RYBREVANT合併 lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	192 (45)	252 (59)
中位數(月) (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (95% CI) ; p ^{值1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
整體療效反應率(ORR) ⁴		
ORR, % (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全療效反應 , %	5	3.5
部份療效反應 , %	73	70
療效反應持續時間(DOR) ⁵		
中位數(月) (95% CI)	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
DOR≥6個月的病人 ⁶ , %	86	85

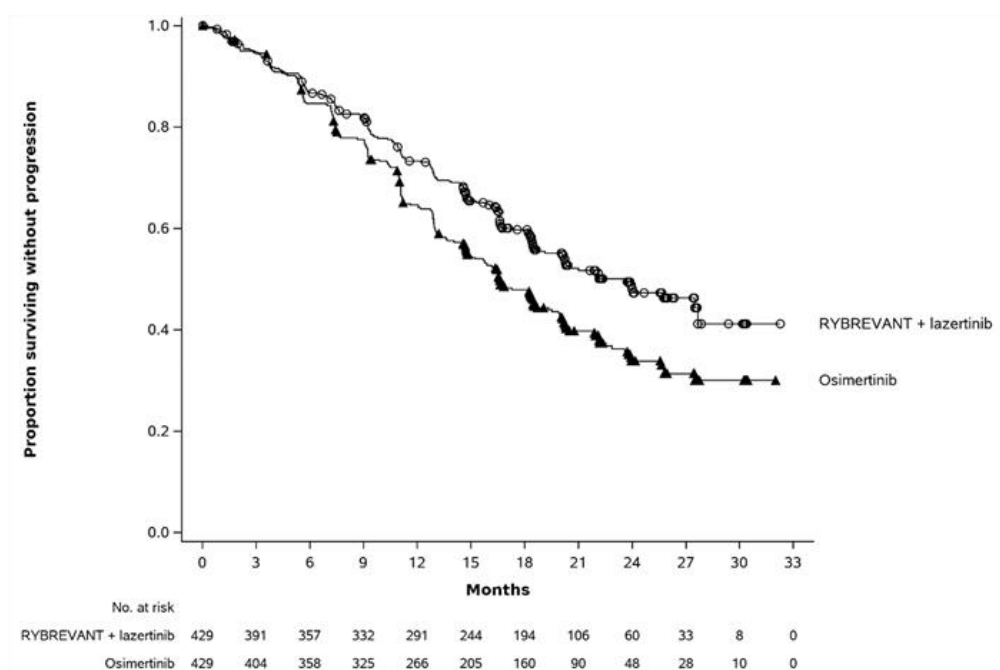


DOR≥12個月的病人6，%	68	57
----------------	----	----

CI=信賴區間；NE=無法估計

- 1 依突變類型(Exon 19 缺失或Exon 21 L858R)、先前患有腦轉移(是或否)和亞洲種族(是或否)進行分層。
- 2 分層Cox比例風險迴歸分析。
- 3 分層對數等級檢定。
- 4 經過確認的療效反應，以ITT族群為基礎。
- 5 在經過確認的療效反應者當中。
- 6 根據觀察而得的比率。

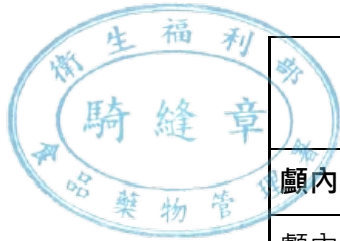
圖1： 由BICR進行評估的先前未曾接受治療之NSCLC病人的PFS Kaplan-Meier 曲線



雖然OS方面的結果在目前的分析中還不成熟，進行最終分析的預設死亡數僅通報了55%，但並未觀察到任何不利的趨勢。

在所有接受隨機分組的病人(n=858)中，有367位(43%)在基礎期患有顱內病變(由BICR根據修正RECIST進行評估)。由BICR針對RYBREVANT合併lazertinib組和osimertinib組中在基礎期有顱內病變之病人進行預設顱內ORR與DOR分析的結果摘列於表19。

表19： 由BICR針對基礎期有顱內病變之受試者所進行的探索性顱內ORR與DOR評估



	RYBREVANT合併lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=187)
顱內腫瘤療效反應評估		
顱內ORR ¹ · % (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
完全療效反應%	55	52
顱內DOR²		
療效反應者人數	122	129
DOR≥12個月的病人 ³ · %	66	59
DOR≥18個月的病人 ³ · %	35	23

CI=信賴區間

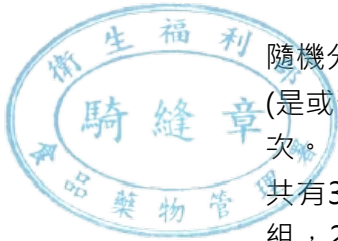
- 1 經過確認的療效反應
- 2 在經過確認的療效反應者當中
- 3 根據觀察而得的比率

12.2 帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變且先前曾接受治療的NSCLC病人-Mariposa 2

MARIPOSA-2試驗(NCT04988295)是一項隨機、開放性、多中心臨床試驗，針對RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed的療效進行評估。符合條件的病人必須為罹患帶有EGFR Exon 19缺失或Exon 21 L858R取代突變之局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(Nonsquamous NSCLC)且先前曾在接受osimertinib治療時或治療後出現疾病惡化現象的病人。無症狀或先前曾接受治療且顱內轉移狀態穩定的病人也符合納入試驗的條件。病人於隨機分組(1:2:2)後分別接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed (RYBREVANT-CP組，N=131)、carboplatin加pemetrexed (CP組，N=263)或另一種含RYBREVANT之合併療法的治療。對轉移性NSCLC之療效的評估係依據以下兩種療法之間的比較結果：

- RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed。先連續4週每週靜脈投予一次1,400毫克(<80公斤的病人)或1,750毫克(≥80公斤的病人)的RYBREVANT，然後從第7週開始每3週投予一次1,750毫克(<80公斤的病人)或2,100毫克(≥80公斤的病人)的劑量，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。
- Carboplatin加pemetrexed的含鉑化學療法。

在這兩個治療組中，carboplatin都是連續最長12週，每3週靜脈投予一次濃度時間曲線下面積達每分鐘5毫克/毫升(AUC 5)的劑量，pemetrexed都是每3週靜脈投予一次500毫克/米²的劑量，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。



隨機分組時依osimertinib治療(第一線或第二線)、先前患有腦轉移(是或否)和亞洲種族(是或否)進行分層。在最初12個月期間每6週進行一次腫瘤評估，之後則每12週評估一次。

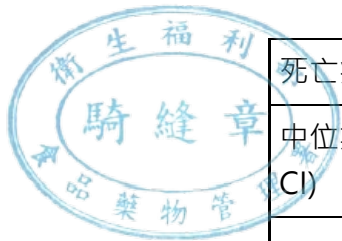
共有394位病人被隨機分配到這兩個治療組，其中有131位被分配到RYBREVANT-CP組，263位被分配到CP組。中位年齡為62歲(範圍：31至85歲)，有38%的病人 ≥ 65 歲；60%為女性；48%為亞洲人，46%為白人，1%為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，1%為黑人或非裔美國人，有0.5%為多重種族，2.8%未通報種族或種族不明；有8%為西班牙裔或拉丁美洲裔。基礎期美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態為0 (40%)或1 (60%)；有65%未曾吸菸；有45%有腦轉移病史，並有99.7%在進入試驗時患有第IV期癌症。

這項試驗顯示，和carboplatin加pemetrexed相比較，RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed在由BICR進行評估的無惡化存活期(PFS)方面有具統計意義的改善效果。在進行預設的OS第二次期中分析時，在OS方面並無任何具統計意義的差異。

療效相關結果摘列於表20。

表20： MARIPOSA-2試驗的療效相關結果

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=131)	carboplatin+ pemetrexed (N=263)
無惡化存活期(PFS) ^a		
事件數	74 (56%)	171 (65%)
中位數(月) (95% CI)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (95% CI) ^{c,d} ; p 值 ^{c,e}	0.48 (0.36, 0.64) · p<0.0001	
整體反應率(ORR) ^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	53% (44, 62)	29% (23, 35)
p值 ^{c,f}	p <0.0001	
完全療效反應	0.8%	0%
部份療效反應	52%	29%
療效反應持續時間 ^{a,b} (DOR)		
中位數(月) (95% CI)	6.90 (5.52, NE)	5.55 (4.17, 9.56)
整體存活期 (OS) ^g		



死亡病例數	65 (50%)	143 (54%)
中位數(月) (95% CI)	17.7 (16.0, 22.4)	15.3 (13.7, 16.8)
HR (95% CI) ^{c,d} ; p 值 ^{c,e,h}	0.73 (0.54, 0.99); p=0.0386	

CI=信賴區間

NE=無法估計

a 盲性獨立中央審查委員會依據RECIST v1.1進行評估

b 經過確認的療效反應

c 依osimertinib治療(第一線或第二線)、先前患有腦轉移(是或否)和亞洲種族(是或否)進行分層。

d 分層Cox比例風險迴歸分析

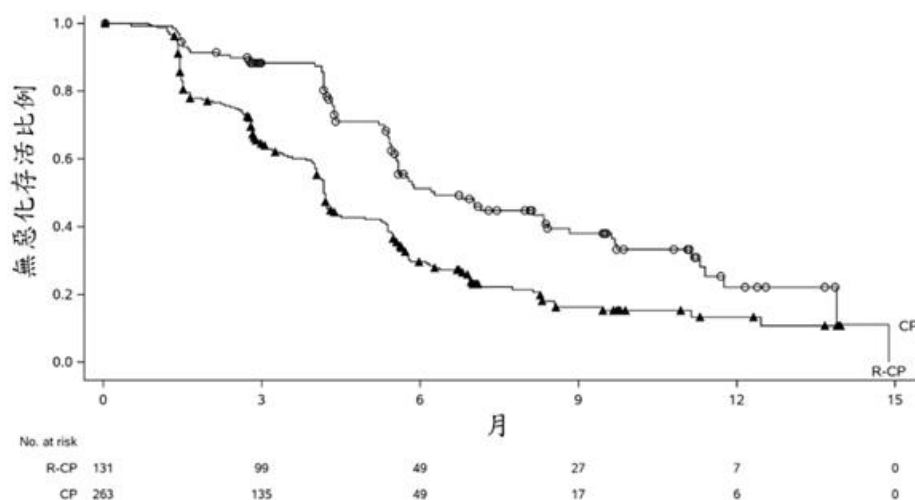
e 分層對數等級檢定

f 分層邏輯迴歸分析

g 根據OS第二次期中分析。

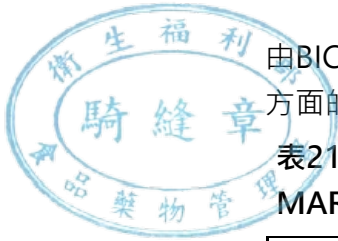
h 此p值乃是和雙邊分析顯著程度0.0142進行比較。

圖2： 由BICR進行評估的先前曾接受治療之NSCLC病人的PFS Kaplan-Meier曲線 – MARIPOSA-2試驗



顱內轉移療效相關資料

在MARIPOSA-2試驗中，無症狀或先前曾接受治療且顱內轉移狀態穩定的病人可被納入試驗接受隨機分派。治療開始時會進行基礎期疾病評估，包括腦部磁共振造影(MRI)。在試驗期間，所有病人都會進行一系列的腦部MRI檢查。



由BICR針對有基礎期顱內疾病的病人進行預設的顱內ORR與DoR二次分析。顱內ORR方面的結果摘列於表21。

表21： 由BICR針對基礎期有顱內病變之受試者所進行的顱內ORR評估 – MARIPOSA-2

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=30)	carboplatin+ pemetrexed (N=61)
顱內腫瘤療效反應評估 ^{a,b}		
顱內ORR，% (95% CI)	20 (7.7, 38.6)	6.6 (1.8, 15.9)
完全療效反應，%	20	6.6
部份療效反應，%	0	0

^a 盲性獨立中央審查委員會依據RECIST v1.1進行評估。

^b 依據經過確認的療效反應。

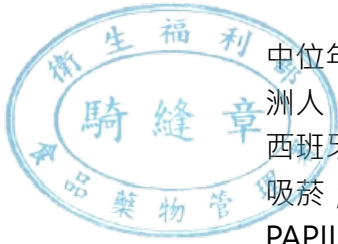
RYBREVANT-CP組或CP組的顱內DoR (定義為從首次確定出現療效反應到發生惡化或死亡事件的時間)都無法估算，且進行分析時，除了CP組的一位病人之外，其餘受試者皆仍可維持療效反應。

12.3 帶有Exon 20插入突變之NSCLC的第一線治療 - PAPILLON

PAPILLON試驗(NCT04538664)，一項隨機、開放性、多中心試驗，曾針對RYBREVANT的療效進行評估。符合條件的病人必須罹患帶有EGFR Exon 20插入突變且先前未曾接受治療的局部晚期或轉移性NSCLC (根據RECIST v1.1)，美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態(PS)≤1，並具有足夠的器官與骨髓功能。篩檢時有腦轉移的病人，只要經過明確的治療、臨床狀況穩定、無症狀、且在隨機分組前已停止使用皮質類固醇治療至少2週，即符合參與試驗的條件。有間質性肺病病史或患有活動性ILD的病人都被排除於這項臨床試驗之外。

共有308位病人於隨機分組(1:1)後分別接受RYBREVANT合併carboplatin及pemetrexed (n=153)或carboplatin加pemetrexed (n=155)的治療。病人先連續4週每週靜脈輸注一次1400毫克(<80公斤的病人)或1750毫克(≥80公斤的病人)的RYBREVANT，然後從第7週開始每3週投予一次1750毫克(<80公斤的病人)或2100毫克(≥80公斤的病人)的劑量，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。Carboplatin為連續最長12週，每3週靜脈輸注一次濃度-時間曲線下面積達每分鐘5毫克/毫升(AUC 5)的劑量。Pemetrexed為每3週靜脈輸注一次500毫克/米²的劑量，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應。病人並依美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力狀態(0或1)和先前患有腦轉移(是或否)進行分層。

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)進行評估的無惡化存活期(PFS)。其他療效結果評估指標包括整體療效反應率(ORR)、療效反應持續時間(DOR)和整體存活期(OS)。接受carboplatin加pemetrexed治療時確定出現疾病惡化現象的病人，允許交叉轉換成使用單一藥物RYBREVANT治療。



中位年齡為62歲(範圍：27至92歲)，有40%的病人 ≥ 65 歲；58%為女性；有61%為亞洲人，36%為白人，0.7%黑人或非裔美國人，有2.3%的病人未通報種族；有93%為非西班牙裔或拉丁美洲裔。基礎期ECOG活動能力狀態為0 (35%)或1 (65%)；有58%從未吸菸；有23%有腦轉移病史，並有84%在初步診斷時患有第IV期癌症。

PAPILLON試驗顯示，和carboplatin加pemetrexed相比較，隨機分配到RYBREVENT合併carboplatin及pemetrexed治療組的病人在無惡化存活期(PFS)方面有具統計意義的改善效果。

療效相關結果摘列於表22與圖3。

表22： PAPILLON試驗的療效相關結果

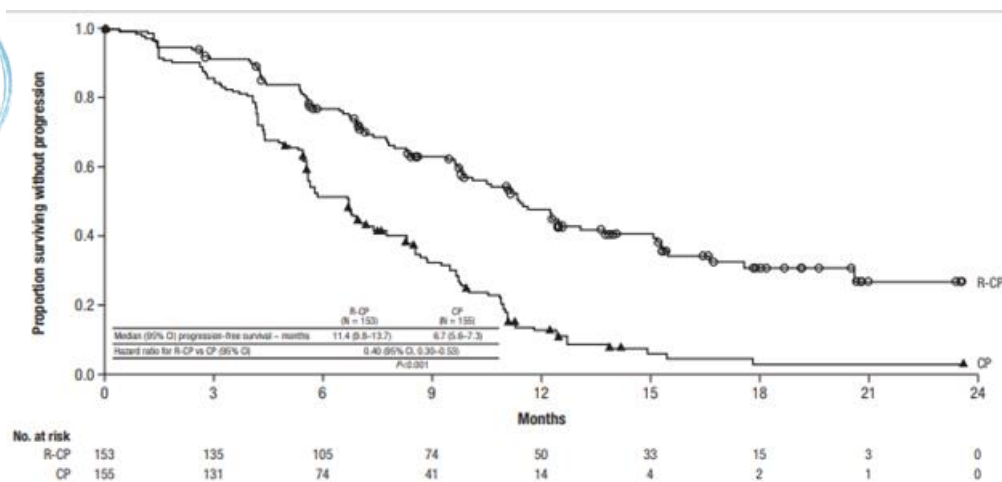
	RYBREVENT+ carboplatin+ pemetrexed (N=153)	carboplatin+ pemetrexed (N=155)
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	84 (55)	132 (85)
中位數(月) (95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95% CI)	0.40 (0.30, 0.53)	
p值	p<0.0001	
整體療效反應率(ORR) ¹		
ORR, % (95% CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全療效反應・%	4	1
部份療效反應・%	63	36
療效反應持續時間(DOR) ²		
中位數(月) (95% CI)	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI=信賴區間

1 經過確認的療效反應。

2 在經過確認的療效反應者當中。

圖3： 由BICR進行評估的先前未曾接受治療之NSCLC病人的PFS Kaplan-Meier曲線 – Papillon試驗



雖然OS方面的結果在目前的分析中還不成熟，進行最終分析的預設死亡數僅通報了44%，但並未觀察到任何不利的趨勢。有75位(48%)接受治療的病人在確定出現疾病惡化現象之後，從carboplatin加pemetrexed治療組交叉轉換成接受RYBREVANT單一藥物的治療。

12.4 帶有Exon 20插入突變且先前曾經接受治療的NSCLC - CHRYSALIS

在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗中(CHRYSALIS, 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。

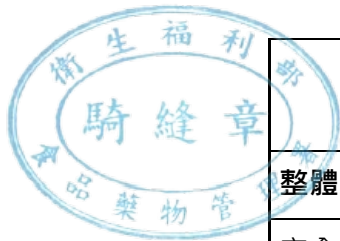
在療效分析族群中，以組織(94%)及/或血漿(6%)檢體在各地檢測(非中央實驗室)的方式來前瞻性地確認病人EGFR exon 20插入突變的狀態。在81位經由各地檢測確認帶有EGFR exon 20插入突變的病人中，有78/81 (96%)的病人利用Guardant360[®] CDx追溯檢測其血漿樣本，確認62/78 (79%)檢體檢出EGFR exon 20插入突變，有16/78 (21%)檢體並未檢出EGFR exon 20插入突變。

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23。

表23： CHRYSALIS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包括過敏性休克。大部份的輸注相關反應發生於第一次輸注。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)]。

與Lazertinib併用時的靜脈血栓栓塞事件

將RYBREVANT與lazertinib併用時，應告知病人發生嚴重和致命之靜脈血栓栓塞(VTEs)事件的風險，包括深部靜脈血栓和肺栓塞。應告知病人，在最初4個月治療期間建議施行預防性抗凝血治療。應囑咐病人，如果出現靜脈血栓栓塞的徵兆和症狀，應立即聯繫他們的醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.3)]。

皮膚不良反應

應告知病人發生皮膚不良反應的風險。建議病人使用不含酒精成分(如不含異丙醇、不含乙醇)的潤膚乳液，以降低發生皮膚反應的風險。可考慮採取預防性措施(如使用口服抗生素)來降低發生皮膚不良反應的風險。應囑咐病人，在治療期間和治療後2個月內應限制陽光直射，在使

用RYBREVANT治療期間亦應使用廣效性UVA/UVB防曬乳和穿著防曬衣物[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

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(5.1.5)]。

甲溝炎/指甲毒性

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(5.1.6)、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 Feb 2025_v2501

製造廠

主成分製造廠：BIOGEN INC. 5000 DAVIS DRIVE, RESEARCH TRIANGLE PARK, NORTH CAROLINA 27709, USA
(Step 1-5)

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

二級包裝廠：裕利股份有限公司 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

嬌生股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話 0800-211-688

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2025 2501