

处方信息要点

这些要点不包括安全有效使用 RYBREVANT™ 所需的所有信息。请参阅 RYBREVANT 的完整处方信息。

静脉注射用 RYBREVANT (amivantamab-vmjw) 注射液

美国首次批准时间：2021 年

最近的主要变更

用法和用量。(2.2)

2021 年 7 月

适应症和用法

RYBREVANT 是一种双特异性 EGF 受体导向和 MET 受体导向的抗体，适用于治疗患有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 20 插入突变（经 FDA 批准的试验检测）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 并且在铂类药物化疗期间或之后疾病进展的成人患者。(1, 2.1)

基于总缓解率和缓解持续时间，该适应症获得加速批准。该适应症的继续批准可能取决于验证性试验中临床获益的验证和描述。(1)

用法和用量

- RYBREVANT 的推荐剂量基于基线体重，并在稀释后通过静脉输注给药。(2.2, 2.5, 2.6)
- 按照建议给予预先用药。(2.3)
- 在第 1 周和第 2 周通过外周导管给药。(2.6)
- RYBREVANT 每周给药一次，持续 4 周，在第 1 周第 1 天和第 2 天以分次输注的方式进行初始给药，然后从第 5 周开始每 2 周给药一次。(2.2)
- 根据表 6 中的输注速率静脉给予稀释的 RYBREVANT。(2.5, 2.6)

体重（基线时）	推荐剂量
少于 80kg	1050mg（3 瓶）
大于或等于 80kg	1400mg（4 瓶）

剂型和规格

注射液：单剂量瓶装 350mg/7mL (50mg/mL) 溶液。(3)

完整处方信息：目录*

- 适应症和用法
- 用法和用量
 - 患者选择
 - 推荐剂量
 - 推荐的预先用药
 - 针对不良反应的剂量调整
 - 制备
 - 给药
- 剂型和规格
- 禁忌症
- 警告和注意事项
 - 输注相关反应
 - 间质性肺病/肺炎
 - 皮肤不良反应
 - 眼毒性
 - 胚胎-胎儿毒性
- 不良反应
 - 临床试验经验
 - 免疫原性

RYBREVANT™ (amivantamab-vmjw) 注射液

禁忌症

无。(4)

警告和注意事项

- 输注相关反应 (IRR)**：在首次出现 IRR 体征时中断输注。根据严重程度降低输注速率或永久停用 RYBREVANT。(2.4, 5.1)
- 间质性肺病 (ILD)/肺炎**：监测指示 ILD 的新发或恶化症状。疑似 ILD/肺炎患者立即停用 RYBREVANT，如果确诊 ILD/肺炎，则永久停药。(2.4, 5.2)
- 皮肤不良反应**：可能引起皮疹，包括痤疮样皮炎和中毒性表皮坏死松解症。根据严重程度暂停使用，减少剂量或永久停用 RYBREVANT。(2.4, 5.3)
- 眼毒性**：及时将眼部症状恶化的患者转诊至眼科医生。根据严重程度暂停使用，减少剂量或永久停用 RYBREVANT。(5.4)
- 胚胎-胎儿毒性**：可能对胎儿造成伤害。告知有生育能力的女性对胎儿的潜在风险，并采取有效的避孕措施。(5.5, 8.1, 8.3)

不良反应

- 最常见 ($\geq 20\%$) 的不良反应为皮疹，IRR，甲沟炎，肌肉骨骼疼痛，呼吸困难，恶心，疲乏，水肿，口腔炎，咳嗽，便秘和呕吐。(6.1)
- 最常见的 3 级或 4 级实验室检查异常 ($\geq 2\%$) 为淋巴细胞减少，白蛋白减少，磷酸盐减少，钾减少，碱性磷酸酶增加，葡萄糖增加， γ -谷氨酰转氨酶增加和钠减少。(6.1)

如需报告疑似不良反应，请致电 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) 联系 Janssen Biotech, Inc. 或者致电 1-800-FDA-1088 联系 FDA 或访问 www.fda.gov/medwatch。

特殊人群用药

哺乳期：建议不进行哺乳。(8.2)

患者咨询信息和 FDA 批准的患者说明请见第 17 节。

修订日期：2021 年 7 月

- 特殊人群用药
 - 妊娠期
 - 哺乳期
 - 有生育能力的女性和男性
 - 儿童患者用药
 - 老年患者用药
- 说明
- 临床药理学
 - 作用机制
 - 药效学
 - 药代动力学
- 非临床毒理学
 - 致癌性，致突变性，生育力损害
- 临床研究
- 供应/储存和处理方式
- 患者咨询信息

*未列出从完整处方信息中删除的章节或小节。

完整处方信息

1 适应症和用法

RYBREVANT 适用于治疗患有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 20 插入突变 (经 FDA 批准的试验检测) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者 [见“用法和用量”(2.1)]，这些患者在铂类药物化疗期间或之后疾病进展。

基于总缓解率和缓解持续时间，该适应症获得加速批准 [见“临床研究”(14)]。该适应症的继续批准可能取决于验证性试验中临床获益的验证和描述。

2 用法和用量

2.1 患者选择

根据是否存在 EGFR 外显子 20 插入突变，选择接受 RYBREVANT 治疗的患者 [见“临床研究” (14)]。经 FDA 批准的试验的信息请参阅：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 推荐剂量

基于基线体重的 RYBREVANT 推荐剂量请见表 1，给药时间表请见表 2。

表 1: 基于基线体重的 RYBREVANT 推荐剂量

基线体重*	推荐剂量	350mg/7 mL RYBREVANT 小瓶数量
少于 80kg	1050mg	3
大于或等于 80kg	1400mg	4

* 后续体重变化无需剂量调整。

表 2: RYBREVANT 给药时间表

给药周	计划
第 1 至 4 周	每周 (共给药 4 次)
第 5 周起	从第 5 周开始每 2 周 1 次

根据建议，在每次 RYBREVANT 输注前给予预先用药 [见“用法和用量”(2.3)]。根据表 6 中的输注速率静脉给予稀释的 RYBREVANT，在第 1 周第 1 天和第 2 天以分次输注的方式进行初始给药 [见“用法和用量”(2.5), (2.6)]。给予 RYBREVANT，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

2.3 推荐的预先用药

在初始输注 RYBREVANT (第 1 周第 1 天和第 2 天) 之前，按照表 3 所述给予预先用药，以降低输注相关反应的风险：[见“警告和注意事项”(5.1)]

表 3: 预先用药

药物	剂量	给药途径	RYBREVANT 给药前的给药时间窗
抗组胺药*	苯海拉明 (25–50mg) 或等效药物	静脉内给药	15–30 分钟
		口服给药	30–60 分钟
退热药*	对乙酰氨基酚 (650–1000mg)	静脉内给药	15–30 分钟
		口服给药	30–60 分钟
糖皮质激素†	地塞米松 (10mg) 或甲泼尼龙 (40mg) 或等效药物	静脉内给药	45–60 分钟

* 所有剂量均需要。

† 初始给药 (第 1 周第 1 天和第 2 天) 时需要；后续给药时可选。

在所有输注前给予抗组胺药和退热药。仅需在第 1 周第 1 天和第 2 天给予糖皮质激素，后续输注必要时也可给予。

2.4 针对不良反应的剂量调整

表 4 列出了针对不良反应的推荐 RYBREVANT 减量 (见表 5)。

表 4: 针对不良反应的 RYBREVANT 减量

基线体重	初始给药	第 1 次减量	第 2 次减量	第 3 次减量
少于 80kg	1050mg	700mg	350mg	停用 RYBREVANT
大于或等于 80kg	1400mg	1050mg	700mg	

针对不良反应的推荐 RYBREVANT 剂量调整见表 5。

表 5: 针对不良反应的推荐 RYBREVANT 剂量调整

不良反应	严重度	剂量调整
输注相关反应 (IRR) [见“警告和注意事项”(5.1)]	1–2 级	<ul style="list-style-type: none"> 如果怀疑存在 IRR，中断 RYBREVANT 输注，并对患者进行监测直至反应症状消退。 以发生反应时输注速率的 50% 恢复输注。 如果 30 分钟后无其他症状，则可逐渐增大输注速率 (见表 6)。 后续给药包括皮质类固醇和预先用药 (见表 3)。
	3 级	<ul style="list-style-type: none"> 中断 RYBREVANT 输注并给予支持性治疗药物。对患者进行监测，直至反应症状消退。 以发生反应时输注速率的 50% 恢复输注。 如果 30 分钟后无其他症状，则可逐渐增大输注速率 (见表 6)。 后续给药包括皮质类固醇和预先用药 (见表 3)。对于复发性 3 级不良反应，永久停用 RYBREVANT。
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 RYBREVANT。
间质性肺炎 (ILD)/肺炎 [见“警告和注意事项”(5.2)]	任何级别	<ul style="list-style-type: none"> 如果怀疑存在 ILD/肺炎，中断 RYBREVANT 治疗。 如果确认存在 ILD/肺炎，永久停用 RYBREVANT。
皮肤不良反应 (包括痤疮样皮炎, 瘙痒, 皮肤干燥) [见“警告和注意事项”(5.3)]	2 级	<ul style="list-style-type: none"> 开始支持性治疗管理。 2 周后重新评估；如果皮疹未改善，则考虑减量。
	3 级	<ul style="list-style-type: none"> 中断 RYBREVANT 治疗并开始支持性治疗管理。 恢复至 ≤ 2 级后，以减少的剂量恢复 RYBREVANT 治疗。 如果在 2 周内未改善，则永久停用治疗。
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 RYBREVANT
其他不良反应 [见“不良反应”(6.1)]	3 级	<ul style="list-style-type: none"> 中断 RYBREVANT 给药，直至恢复至 ≤ 1 级或基线。 如果在 1 周内恢复，则以相同剂量恢复治疗。 如果在 1 周后, 4 周内恢复，则以减少的剂量恢复治疗。 如果 4 周内未恢复，则永久停药。
		4 级

2.5 制备

给药前稀释并制备 RYBREVANT 以用于静脉输注。

- 检查 RYBREVANT 溶液是否为无色至淡黄色。在溶液和容器允许的情况下，应在给药前目视检查注射用药物是否存在颗粒物和变色。如果出现变色或可见异物，请勿使用。
- 根据患者的基线体重确定所需剂量 (1050mg 或 1400mg) 和所需的 RYBREVANT 小瓶数量 [见“用法和用量”(2.2)]。每瓶 RYBREVANT 含有 350 mg amivantamab-vmjw。
- 从 250mL 输液袋中抽取并弃去体积与 RYBREVANT 添加体积相同的 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化钠溶液 (即，从每个 RYBREVANT 小瓶的输液袋中弃去 7mL 稀释液)。只能使用由聚氯乙烯 (PVC)、聚丙烯 (PP)、聚乙烯 (PE) 或聚烯烃混合物 (PP + PE) 制成的输液袋。

2.5 制备 (续)

- 从每个小瓶中抽取 7mL RYBREVANT，并将其添加至输液袋中。输液袋中的最终体积应为 250 mL。弃去小瓶中剩余的未使用部分。
- 轻轻倒置输液袋以混合溶液。请勿振荡。
- 稀释溶液应在 10 小时内 (包括输注时间)，于 15°C–25°C (59°F–77°F) 室温下给药。

2.6 给药

使用配有流量调节器和仅用稀释剂预充的在线、无菌、无热原、低蛋白结合聚醚砜 (PES) 过滤器 (孔径 0.2µm) 的输液器，通过静脉输注给予稀释溶液 [见“用法和用量”(2.5)]。给药装置必须由聚氨酯 (PU)，聚丁二烯 (PBD) PVC, PP 或 PE 制成。

请勿通过同一静脉导管同时输注 RYBREVANT 与其他药物。

鉴于初始治疗期间输注相关反应的发生率较高，在第 1 周和第 2 周通过外周导管给予 RYBREVANT [见“警告和注意事项”(5.1)]。RYBREVANT 可后续通过中心导管给药持续数周。对于初始输注，尽可能在接近给药时间制备 RYBREVANT，以便在发生输注相关反应的情况下延长输注时间。

根据表 6 中的输注速率静脉给予 RYBREVANT 输注液。

表 6: RYBREVANT 给药的输注速率

1050mg 剂量			
给药周	剂量 (每包 250 mL)	初始输注速率	后续输注速率†
第 1 周 (分次剂量输注)			
第 1 周第 1 天	350mg	50mL/hr	75mL/hr
第 1 周第 2 天	700mg	50mL/hr	75mL/hr
第 2 周	1050mg	85mL/hr	
第 3 周	1050mg	125mL/hr	
第 4 周	1050mg	125mL/hr	
后续几周*	1050mg	125mL/hr	
1400mg 剂量			
给药周	剂量 (每包 250 mL)	初始输注速率	后续输注速率†
第 1 周 (分次剂量输注)			
第 1 周第 1 天	350mg	50mL/hr	75mL/hr
第 1 周第 2 天	1050mg	35mL/hr	50mL/hr
第 2 周	1400mg	65mL/hr	
第 3 周	1400mg	85mL/hr	
第 4 周	1400mg	125mL/hr	
后续几周*	1400mg	125mL/hr	

* 从第 5 周开始，患者每 2 周给药一次。

† 无输注相关反应状态持续 2 小时后，将初始输注速率增加至后续输注速率。

3 剂型和规格

注射液：单剂量瓶装 350mg/7mL (50mg/mL) 无色至淡黄色溶液。

4 禁忌症

无。

5 警告和注意事项

5.1 输注相关反应

RYBREVANT 可引起输注相关反应 (IRR)；IRR 的体征和症状包括呼吸困难，潮红，发热，寒战，恶心，胸部不适，低血压和呕吐。

基于安全性人群 [见“不良反应”(6.1)]，接受 RYBREVANT 治疗的患者中有 66% 患者发生 IRR。在第 1 周第 1 天接受治疗的患者中，65% 患者发生 IRR，而第 2 天输注时 IRR 的发生率为 3.4%，第 2 周输注时为 0.4%，后续输注时累积为 1.1%。在报告的 IRR 中，97% 为 1–2 级，2.2% 为 3 级，0.4% 为 4 级。发病时间中位数为输注开始后 1 小时 (0.1 至 18 小时)。62% 的患者因 IRR 调整输注，1.3% 的患者因 IRR 永久停用 RYBREVANT。

预先给予抗组胺药，退热药和糖皮质激素，并按照建议输注 RYBREVANT [见“用法和用量”(2.3)]。在第 1 周和第 2 周通过外周导管给予 RYBREVANT [见“用法和用量”(2.6)]。

在心肺复苏药物和设备可用的环境中，RYBREVANT 输注期间应监测患者是否出现输注反应的任何体征和症状。如果怀疑存在 IRR，则中断输注。根据严重程度降低输注速率或永久停用 RYBREVANT [见“用法和用量”(2.4)]。

5.2 间质性肺病/肺炎

RYBREVANT 可引起间质性肺病 (ILD)/肺炎。基于安全性人群 [见“不良反应”(6.1)]，接受 RYBREVANT 治疗的患者中有 3.3% 发生 ILD/肺炎，0.7% 的患者发生 3 级 ILD/肺炎。三例患者 (1%) 因 ILD/肺炎而停用 RYBREVANT。

监测患者是否出现提示 ILD/肺炎的新症状或症状恶化 (例如呼吸困难，咳嗽，发热)。疑似 ILD/肺炎患者立即停用 RYBREVANT，如果确诊 ILD/肺炎，则永久停药 [见“用法和用量”(2.4)]。

5.3 皮肤不良反应

RYBREVANT 可引起皮疹 (包括痤疮样皮炎)，瘙痒和皮肤干燥。基于安全性人群 [见“不良反应”(6.1)]，接受 RYBREVANT 治疗的患者中有 74% 发生皮疹，其中包括 3.3% 的患者发生 3 级皮疹。至皮疹发生的中位时间为 14 天 (范围：1–276 天)。5% 的患者发生导致减量的皮疹，0.7% 的患者因皮疹永久停用 RYBREVANT [见“不良反应”(6.1)]。

在接受 RYBREVANT 治疗的一例患者 (0.3%) 中发生了中毒性表皮坏死松解症 (TEN)。

指导患者在 RYBREVANT 治疗期间和治疗后 2 个月内限制日光照射。建议患者穿防护服，并使用广谱 UVA/UVB 防晒霜。建议使用无酒精润肤霜治疗皮肤干燥。

如果发生皮肤反应，开始外用皮质类固醇和/或口服抗生素。对于 3 级反应，增加口服类固醇并考虑进行皮肤科会诊。出现严重皮疹，外观或分布不典型或 2 周内无改善的患者及时转诊至皮肤科医生。根据严重程度暂停使用，减少剂量或永久停用 RYBREVANT [见“用法和用量”(2.4)]。

5.4 眼毒性

RYBREVANT 可引起眼毒性，包括角膜炎，干眼症状，结膜发红，视力模糊，视力损害，眼痒和葡萄膜炎。基于安全性人群 [见“不良反应”(6.1)]，接受 RYBREVANT 治疗的患者中 0.7% 发生角膜炎，0.3% 发生葡萄膜炎。所有事件均为 1–2 级。及时将出现眼部症状的患者转诊至眼科医生。根据严重程度暂停使用，减少剂量或永久停用 RYBREVANT [见“用法和用量”(2.4)]。

5.5 胚胎-胎儿毒性

基于其作用机制和动物模型的发现，当对妊娠女性给药时，RYBREVANT 可导致胎儿损害。对妊娠动物给予其他 EGFR 抑制剂分子导致胚胎-胎儿发育受损，胚胎致死性和流产的发生率增加。告知有生育能力的女性对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性患者在治疗期间和 RYBREVANT 末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。 [见“特殊人群用药”(8.1, 8.3)]。

6 不良反应

以下不良反应在患者说明的其他部分讨论：

- 输注相关反应 [见“警告和注意事项”(5.1)]
- 间质性肺病/肺炎 [见“警告和注意事项”(5.2)]
- 皮肤不良反应 [见“警告和注意事项”(5.3)]
- 眼毒性 [见“警告和注意事项”(5.4)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率进行比较，也不能反映在实践中观察到的发生率。

警告和注意事项中描述的安全性人群反映了 CHRYSALIS 研究中 302 例接受 1050mg (< 80kg 患者) 或 1400mg (≥ 80kg 患者) 每周一次给药 4 周，此后每 2 周一次的局部晚期或转移性 NSCLC 患者对 RYBREVANT 单药的暴露量。在接受 RYBREVANT 治疗的 302 例患者中，36% 的患者暴露大于等于 6 个月，12% 的患者暴露超过 1 年。在安全性人群中，最常见 (≥ 20%) 的不良反应为皮疹，输注相关反应，甲沟炎，肌肉骨骼疼痛，呼吸困难，恶心，水肿，咳嗽，疲乏，口腔炎，便秘，呕吐和瘙痒。最常见的 3–4 级实验室检查异常 (≥ 2%) 为淋巴细胞减少，磷酸盐减少，白蛋白减少，葡萄糖增加，γ-谷氨酰转氨酶增加，钠减少，钾减少和碱性磷酸酶增加。

以下描述的数据反映了在铂类药物化疗期间或之后疾病进展的 129 例 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者在推荐剂量下的 RYBREVANT 暴露。在接受 RYBREVANT 治疗的患者中，44% 的患者暴露大于等于 6 个月，12% 的患者暴露超过 1 年。

中位年龄为 62 岁 (范围：36–84 岁)；61% 患者为女性；55% 患者为亚洲人，35% 患者为白人，2.3% 患者为黑人；82% 患者的基线体重 < 80kg。

接受 RYBREVANT 治疗的患者中有 30% 发生严重不良反应。≥ 2% 的患者发生的严重不良反应包括肺栓塞，肺炎/ILD，呼吸困难，肌肉骨骼疼痛，肺炎和肌无力。2 例 (1.5%) 患者因肺炎，1 例 (0.8%) 患者因猝死发生致死性不良反应。

11% 的患者因不良反应而永久停用 RYBREVANT。导致 ≥ 1% 的患者永久停用 RYBREVANT 的不良反应为肺炎，IRR，肺炎/ILD，呼吸困难，胸腔积液和皮疹。

78% 的患者因不良反应而中断 RYBREVANT 给药。59% 的患者发生需要中断输注的输注相关反应 (IRR)。≥ 5% 的患者中需要中断给药的不良反应包括呼吸困难，恶心，皮疹，呕吐，疲乏和腹泻。

15% 的患者因不良反应而减少 RYBREVANT 剂量。≥ 2% 的患者中需要减少剂量的不良反应包括皮疹和甲沟炎。

最常见 (≥ 20%) 的不良反应为皮疹，IRR，甲沟炎，肌肉骨骼疼痛，呼吸困难，恶心，疲乏，水肿，口腔炎，咳嗽，便秘和呕吐。最常见的 3–4 级实验室检查异常 (≥ 2%) 为淋巴细胞减少，白蛋白减少，磷酸盐减少，钾减少，

6.1 临床试验经验 (续)

葡萄糖增加, 碱性磷酸酶增加, γ -谷氨酰转移酶增加和钠减少。

CHRYSLIS 中的不良反应总结见表 7。

表 7: 在铂类药物化疗期间或之后疾病进展并在 CHRYSLIS 中接受 RYBREVANT 治疗的外显子 20 插入突变 NSCLC 患者中的不良反应 ($\geq 10\%$)

不良反应	RYBREVANT (N=129)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ^a	84	3.9
瘙痒	18	0
皮肤干燥	14	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
输注相关反应	64	3.1
疲乏 ^b	33	2.3
水肿 ^c	27	0.8
发热	13	0
感染及侵袭类疾病		
甲沟炎	50	3.1
肺炎 ^d	10	0.8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌肉骨骼疼痛 ^e	47	0
呼吸系统, 胸及纵隔疾病		
呼吸困难 ^f	37	2.3
咳嗽 ^g	25	0
胃肠道疾病		
恶心	36	0
口腔炎 ^h	26	0.8
便秘	23	0
呕吐	22	0
腹泻	16	3.1
腹痛 ⁱ	11	0.8
血管疾病		
出血 ^j	19	0
代谢及营养类疾病		
食欲减退	15	0
神经系统疾病		
周围神经病变 ^k	13	0
头晕	12	0.8
头痛 ^l	10	0.8

^a 皮疹: 痤疮, 皮炎, 痤疮样皮炎, 湿疹, 乏脂性湿疹, 手足红疹综合症, 会阴皮疹, 皮疹, 红斑性发疹, 斑丘疹, 丘疹样皮疹, 水泡疹, 皮肤剥脱, 中毒性表皮坏死松解症

^b 疲乏: 乏力, 疲乏

^c 水肿: 眼睑水肿, 面部水肿, 全身水肿, 唇部水肿, 水肿, 外周水肿, 眶周水肿, 外周肿胀

^d 肺炎: 非典型肺炎, 下呼吸道感染, 肺炎, 吸入性肺炎和肺脓毒症

^e 肌肉骨骼疼痛关节痛, 关节炎, 背痛, 骨痛, 肌肉骨骼性胸痛, 肌肉骨骼不适, 肌肉骨骼痛, 肌痛, 颈痛, 非心源性胸痛, 四肢疼痛, 脊柱疼痛

^f 呼吸困难: 呼吸困难, 劳力性呼吸困难

^g 咳嗽: 咳嗽, 咳痰, 上呼吸道感染咳嗽综合征

^h 口腔炎: 口腔溃疡, 唇炎, 舌炎, 口腔溃疡, 粘膜炎症, 咽部炎症, 口腔炎

ⁱ 腹痛: 腹部不适, 腹痛, 下腹痛, 上腹痛和上腹部不适

^j 出血: 鼻衄, 牙龈出血, 血尿, 咯血, 出血, 口腔出血, 粘膜出血

^k 周围神经病变: 感觉减退, 神经痛, 感觉异常, 周围感觉神经病变

^l 头痛: 头痛, 偏头痛

在接受 RYBREVANT 治疗的患者中, < 10% 的患者发生的临床相关不良反应包括眼毒性, ILD/肺炎和中毒性表皮坏死松解症 (TEN)。

CHRYSLIS 中的实验室检查异常总结见表 8。

表 8: 在铂类药物化疗期间或之后疾病进展并在 CHRYSLIS 中接受 RYBREVANT 治疗的携带 EGFR 外显子 20 插入突变的转移性 NSCLC 患者中, 较基线恶化的选定实验室检查异常 ($\geq 20\%$)

实验室检查异常	RYBREVANT+ (N=129)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
化学		
白蛋白降低	79	8
葡萄糖升高	56	4
碱性磷酸酶升高	53	4.8
肌酐升高	46	0
丙氨酸氨基转移酶升高	38	1.6
磷酸盐降低	33	8
天门冬氨酸氨基转移酶升高	33	0
镁降低	27	0
γ -谷氨酰转移酶升高	27	4
钠降低	27	4
钾降低	26	6
血液学		
淋巴细胞减少	36	8

⁺ 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量, 用于计算比率的分子为 126。

6.2 免疫原性

与所有治疗性蛋白一样, 本品可能具有免疫原性。抗体形成的检测高度依赖于试验的灵敏度和特异性。此外, 试验中观察到的抗体 (包括中和抗体) 阳性发生率可能受到多种因素影响, 包括试验方法, 样本处理, 样本采集时间, 合并用药和基础疾病。由于这些原因, 将下述研究中的抗体发生率与其他研究或其他 amivantamab 产品中的抗体发生率进行比较可能会产生误导。

在 CHRYSLIS 中, 286 例接受 RYBREVANT 治疗并可评价抗药抗体 (ADA) 存在情况的患者中, 有 3 例 (1%) 检测到治疗中出现抗 amivantamab-vmjw 抗体阳性 (首次给药后 27 天, 59 天和 168 天各三例), 滴度为 1:40 或更低。无足够的数据来评价 ADA 对 RYBREVANT 的药代动力学, 安全性或疗效的影响。

8 特殊人群用药

8.1 妊娠期

风险总结

基于作用机制和动物模型中的发现, 对妊娠女性给药时, RYBREVANT 可导致胎儿损害。尚无在妊娠女性中使用 RYBREVANT 的可用数据或评估 RYBREVANT 在妊娠期间风险的动物数据。动物模型中 EGFR 的破坏或耗竭导致胚胎-胎儿发育受损, 包括对胎盘, 肺, 心脏, 皮肤和神经发育的影响。EGFR 或 MET 信号传导缺失导致动物胚胎死亡, 畸形和出生后死亡 (见“数据”)。告知孕妇药物对胎儿存在潜在风险。

在美国一般人群中, 临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。

数据

动物数据

尚未进行动物研究来评价 amivantamab-vmjw 对生殖和胎儿发育的影响; 但是, 基于其作用机制, RYBREVANT 可导致胎儿损害或发育异常。在小鼠中, EGFR 在生殖和发育过程中至关重要, 包括囊胚着床, 胎盘发育以及胚胎-胎儿/产后存活和发育。胚胎-胎儿或母体 EGFR 信号传导的减少或消除会阻碍着床, 在妊娠的各个阶段可导致胚胎-胎儿丢失 (通过影响胎盘发育), 并可导致存活胎儿出现发育异常和早期死亡。

8.1 妊娠期 (续)

在 EGFR 信号传导被破坏的小鼠胚胎/新生小鼠的多个器官中观察到不良发育结局。同样，由于胎盘发育的严重缺陷，基因敲除 MET 或其配体 HGF 具有胚胎致死性，胎儿在多个器官中表现出肌肉发育缺陷。已知人 IgG1 可通过胎盘；因此，amivantamab-vmjw 有可能从母体传播给发育中的胎儿。

8.2 哺乳期

风险总结

尚无人乳中存在 amivantamab-vmjw 影响奶量或其对母乳喂养婴儿影响的数据。由于 RYBREVANT 可能对母乳喂养的婴儿产生严重不良反应，建议女性在 RYBREVANT 治疗期间和末次给药后 3 个月内不要进行哺乳。

8.3 有生育能力的女性和男性

当对妊娠女性给药时，RYBREVANT 可导致胎儿损害 [见“特殊人群用药”(8.1)]。

妊娠试验

在开始 RYBREVANT 治疗前验证有生育能力的女性的妊娠状态。

避孕

女性

建议有生育能力的女性在治疗期间和 RYBREVANT 末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。

8.4 儿童患者用药

尚未确定 RYBREVANT 在儿童患者中的安全性和疗效。

8.5 老年患者用药

在接受 RYBREVANT 治疗的 129 例患者中，41% 的患者为 65 岁或以上，9% 的患者为 75 岁或以上。在 ≥65 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或疗效中存在临床重要差异。

11 说明

Amivantamab-vmjw 是一种基于低岩藻糖蛋白 G1，靶向 EGF 和 MET 受体的双特异性抗体，由哺乳动物细胞系（中国仓鼠卵巢 [CHO]）采用重组 DNA 技术生产，分子量约为 148kDa。静脉输注用 RYBREVANT (amivantamab-vmjw) 注射液为一种无菌，无防腐剂，无色至淡黄色溶液，装于单剂量小瓶中。pH 值为 5.7。

每个 RYBREVANT 小瓶含 350mg (50mg/mL) amivantamab-vmjw, EDTA 二钠盐二水合物 (0.14mg), L-组氨酸 (2.3mg), L-组氨酸盐酸盐一水合物 (8.6mg), L-蛋氨酸 (7mg), 聚山梨酯 80 (4.2mg), 蔗糖 (595mg) 和注射用水 (USP)。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Amivantamab-vmjw 是一种双特异性抗体，可与 EGFR 和 MET 的胞外域结合。

在体外和体内研究中，amivantamab-vmjw 能够通过抑制配体结合以及抑制 EGFR 和 MET 的降解（在外显子 20 插入突变模型中）来阻断 EGFR 和 MET 信号传导功能。肿瘤细胞表面存在的 EGFR 和 MET 也可靶向这些细胞，分别通过抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和巨噬机制被免疫效应细胞（如自然杀伤细胞和巨噬细胞）破坏。

12.2 药效学

尚未在 EGFR 外显子 20 插入突变的 NSCLC 患者中充分表征 amivantamab-vmjw 的暴露-反应关系和药效学反应时程。

12.3 药代动力学

在 350–1750 mg（最大获批推荐剂量的 0.25–1.25 倍）剂量范围内，amivantamab-vmjw 暴露量与剂量成比例增加。第 9 次输注时 amivantamab-vmjw 浓度达到了稳态。稳态时的蓄积比为 2.4。

分布

Amivantamab-vmjw 的平均 (±SD) 分布容积为 5.13 (±1.78) L。

消除

Amivantamab-vmjw 的平均 (±SD) 清除率为 360 (±144) mL/天，终末半衰期为 11.3 (±4.53) 天。

特殊人群用药

基于年龄（范围：32–87 岁），性别，人种，肌酐清除率 (CLcr 29–276 mL/min) 或轻度肝损害 [(总胆红素 ≤ULN 且 AST > ULN) 或 (ULN < 总胆红素 ≤ 1.5 倍 ULN)]，未观察到 amivantamab-vmjw 的药代动力学存在有临床意义的差异。尚未在重度肾损害 (CLcr 15–29 mL/min) 或中度 (总胆红素 1.5–3 倍 ULN) 至重度 (总胆红素 >3 倍 ULN) 肝损害患者中对 amivantamab-vmjw 的药代动力学进行研究。

体重

体重的增加增加了 amivantamab-vmjw 的分布容积和清除率。在相同剂量下，体重 ≥ 80kg 的患者的 amivantamab-vmjw 暴露量较体重 < 80kg 的患者低 30%–40%。体重 < 80kg 且接受 1050mg 剂量的患者与体重 ≥ 80kg 且接受 1400mg 剂量的患者之间的 amivantamab-vmjw 暴露量相当。

13 非临床毒理学

13.1 致癌性、致突变性、生育力损害

尚未进行评估 amivantamab-vmjw 致癌性或遗传毒性潜力的研究。尚未进行生育力研究来评价 amivantamab-vmjw 对其的潜在影响。在猴 6 周和 3 个月重复给药毒理学研究中，其对雄性和雌性动物的生殖器官无明显影响。

14 临床研究

在一项多中心，开放标签，多队列临床试验 (CHRYSALIS, NCT02609776) 中评价了 RYBREVANT 在 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的疗效。以下研究纳入了在铂类药物化疗期间或之后疾病进展的 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。在过去 2 年内未经治疗的脑转移患者，以及存在需要长期类固醇或其他免疫抑制剂治疗的 ILD 病史的患者无资格参加研究。

在疗效人群中，使用组织 (94%) 和/或血浆 (6%) 样本通过前瞻性当地检测确定 EGFR 外显子 20 插入突变状态。在 81 例 EGFR 外显子 20 插入突变的患者中，使用 Guardant360® CDx 回顾性检测了 96% 患者的血浆样本。虽然 76% 的患者在血浆标本中发现 EGFR 外显子 20 插入突变，但在 20% 的患者血浆标本中未发现 EGFR 外显子 20 插入突变，3.7% 的患者未获得用于检测的血浆样本。

患者接受 RYBREVANT 1050mg（对于患者基线体重 < 80kg）或 1400mg（对于患者基线体重 ≥ 80kg）每周一次持续给药 4 周，然后每 2 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。主要疗效结局指标为盲态独立中心审查委员会 (BICR) 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST v1.1) 评价的总缓解率 (ORR)。其他疗效结局指标为 BICR 评估的缓解持续时间 (DOR)。

疗效人群包括 81 例 EGFR 外显子 20 插入突变且既往接受过铂类药物化疗的存在可测量疾病的 NSCLC 患者。中位年龄为 62 岁（范围：42–84 岁），59% 患者为女性；49% 患者为亚洲人，37% 患者为白人，2.5% 患者为黑人；74% 患者基线体重 < 80kg；95% 患者患有腺癌；46% 患者既往接受过免疫治疗。既往治疗的中位次数为 2（范围：1–7）。基线时，67% 的患者其美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为 1；53% 的患者从不吸烟；所有患者均存在转移性疾病；22% 的患者既往接受过脑转移治疗。

疗效结果总结见表 9。

表 9: CHRYSALIS 疗效结果

	既往接受过铂类药物化疗 (N=81)
总缓解率 (95% CI)	40% (29%, 51%)
完全缓解 (CR)	3.7%
部分缓解 (PR)	36%
缓解持续时间 (DOR)	
中位月数 (95% CI)	11.1 (6.9, NE)
DOR ≥ 6 个月的患者	63%

根据 Kaplan–Meier 估计
NE=不可估计，CI=置信区间

16 供应/储存和处理方式

如何供应

RYBREVANT™ (amivantamab-vmjw) 注射液是一种无菌，无防腐剂，无色至淡黄色的静脉输注溶液。每个单剂量小瓶含有 350mg/7mL (50mg/mL) RYBREVANT。每个小瓶都单独包装在一个纸箱中。(NDC 57894–501–01)。

储存和处理

用原装纸箱储存在 2°C–8°C (36°F–46°F) 的冰箱中，避免光照。不要冷冻。

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者说明（患者信息）。

输注相关反应

告知患者 RYBREVANT 可能引起输注相关反应，其中大多数可能发生在第一次输注时。告知患者，在出现输注相关反应的任何迹象或症状时，请立即提醒他们的专业医护人员 [见“警告和注意事项”(5.1)]。

17 患者咨询信息 (续)间质性肺病/肺炎

告知患者间质性肺病 (ILD)/肺炎的风险。告知患者在出现新的或恶化的呼吸系统症状时立即联系他们的专业医护人员[见“警告和注意事项”(5.2)]。

皮肤不良反应

告知患者有关皮肤不良反应的风险。建议患者避免直接阳光暴晒，使用广谱 UVA/UVB 防晒霜，并在 RYBREVANT 治疗期间穿着防护服 [见“警告和注意事项”(5.3)]。建议患者在干燥的皮肤上涂抹无酒精润肤霜。

眼毒性

告知患者有关眼毒性的风险。建议患者在出现眼部症状时联系眼科医生，并建议在对症状进行评估之前停止使用隐形眼镜 [见“警告和注意事项”(5.4)]。

甲沟炎

告知患者有关甲沟炎的风险。建议患者联系他们的专业医护人员以了解甲沟炎的体征或症状 [见“不良反应”(6.1)]。

胚胎-胎儿毒性

告知有生育潜力的女性注意对胎儿的潜在风险，在 RYBREVANT 治疗期间和末次给药后 3 个月内使用有效避孕措施，并告知其专业医护人员已知或怀疑怀孕。[见“警告和注意事项”(5.5)， “特殊人群用药”(8.1, 8.3)]。

哺乳

建议女性在 RYBREVANT 治疗期间和末次给药后 3 个月内不要进行母乳喂养 [见“特殊人群用药”(8.2)]。

爱尔兰产品生产商:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044

美国许可证编号 1864

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies 版权所有

患者信息
RYBREVANT (RYE–breh–vant)
(amivantamab–vmjw)
静脉注射用注射液

什么是 RYBREVANT?

RYBREVANT 是一种用于治疗成人非小细胞肺癌 (NSCLC) 的处方药，这种非小细胞肺癌：

- 已扩散到身体其它部位（转移性）或无法通过手术切除，以及
- 有特定异常表皮生长因子受体“EGFR”基因和
- 在接受含铂化疗时或化疗后病情恶化

您的专业医护人员将进行测试，以确定 RYBREVANT 是否适合您。

目前尚不清楚 RYBREVANT 对儿童是否安全有效。

在进行 RYBREVANT 治疗之前，请告知您的专业医护人员所有的病症，包括以下情况：

- 有肺或呼吸问题的病史。
- 已怀孕或计划怀孕。RYBREVANT 可能会对您未出生的宝宝造成损伤。
能够怀孕的女性：
 - 在在您开始 RYBREVANT 治疗之前，您的专业医护人员应该会进行妊娠试验。
 - 您应该在治疗期间和 RYBREVANT 末次给药后的 3 个月内采用有效的节育措施（避孕）。
 - 如果您在 RYBREVANT 治疗期间怀孕或认为可能怀孕，请立即告知您的专业医护人员。
- 正在母乳喂养或计划进行母乳喂养。目前尚不清楚 RYBREVANT 是否会进入您的母乳。在 RYBREVANT 治疗期间和末次给药后 3 个月内不要进行母乳喂养。

告知您的专业医护人员您服用的所有药物，包括处方药和非处方药，维生素和草本补充剂。

我将如何进行 RYBREVANT 治疗?

- 您的专业医护人员将通过静脉注射为您进行 RYBREVANT 治疗。
- 您的专业医护人员将决定给药间隔的时间以及您将接受治疗的次数。
- 您的专业医护人员将在每剂 RYBREVANT 之前为您提供药物，以帮助降低输注相关反应的风险。
- 如果您错过了任何预约，请尽快致电专业医护人员重新安排预约时间。

进行 RYBREVANT 治疗时我应该避免什么?

RYBREVANT 可能会引起皮肤反应。在使用 RYBREVANT 治疗期间和之后的 2 个月内，您应该限制自己被阳光照射的时间。在 RYBREVANT 治疗过程中穿防护服并使用防晒霜。

RYBREVANT 可能有什么副作用?

RYBREVANT 可能会导致严重的副作用，包括：

- 输注相关反应。输注相关反应在 RYBREVANT 治疗中很常见，可能为重度或严重反应。如果在输注 RYBREVANT 期间出现以下任何症状，请立即告知您的专业医护人员：
 - 呼吸急促
 - 潮红
 - 发热
 - 胸部不适
 - 寒冷
 - 头晕
 - 恶心
 - 呕吐
- 肺部问题。RYBREVANT 可能会引起导致死亡的肺部问题。症状可能类似于肺癌的症状。如果您有任何新的或恶化的肺部症状，包括呼吸急促，咳嗽或发烧，请立即告知您的专业医护人员。

RYBREVANT 可能的副作用有哪些？（续）

RYBREVANT 可能会导致严重的副作用，包括：

- **皮肤问题。** RYBREVANT 治疗 可能会导致皮疹, 瘙痒和皮肤干燥。您可以在干燥的皮肤上涂抹不含酒精的保湿霜。如果有任何皮肤反应, 请立即告知您的专业医护人员。如果您在 RYBREVANT 治疗过程中出现皮肤反应, 您的专业医护人员可能会使用药物治疗或让您去看皮肤专家 (皮肤科医生)。请参阅“进行 RYBREVANT 治疗时我应该避免什么?”
- **眼睛问题。** RYBREVANT 可能会导致眼睛问题。如果您出现眼睛问题的症状, 请立即告知您的专业医护人员, 这些症状可能包括:
 - 眼痛
 - 视力变化
 - 眼睛干涩
 - 眼睛发痒
 - 眼睛发红
 - 过度撕裂
 - 视力模糊
 - 对光敏感

如果在 RYBREVANT 治疗期间出现眼睛问题, 您的专业医护人员可能会让您去看眼科专家 (眼科医生)。在专业医护人员检查眼部症状之前, 不应佩戴隐形眼镜。

RYBREVANT 最常见的副作用包括:

- 皮疹
- 输注相关反应
- 指甲周围的皮肤被感染
- 肌肉和关节疼痛
- 呼吸急促
- 恶心
- 感到十分疲惫
- 手, 脚踝, 脚, 脸或全身肿胀
- 口腔溃疡
- 咳嗽
- 便秘
- 呕吐
- 某些血液检查结果的变化

如果您发生了严重的副作用, 您的专业医护人员可能会暂时停用, 减少剂量或完全停止 RYBREVANT 的治疗。这些并未包含 RYBREVANT 所有可能的副作用。

打电话给您的医生咨询关于副作用的医疗指导。您可以在 1-800-FDA-1088 上向 FDA 报告副作用。

关于安全有效使用 RYBREVANT 的一般信息。

有时医生会针对患者信息手册中未列出的用途开具药物处方。您可以向专业医护人员或药剂师咨询, 了解为医疗专业人员编写的 RYBREVANT 信息。

RYBREVANT 的成分是什么?

活性成分: amivantamab-vmjw

非活性成分: EDTA 二钠盐二水合物, L-组氨酸, L-组氨酸盐酸盐一水合物, L-蛋氨酸, 聚山梨酸酯 80, 蔗糖和注射用水。

爱尔兰产品

生产商: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044.

美国许可证编号 1864

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies 版权所有

有关详细信息, 请致电 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) 联系 Janssen Products, LP 或访问网站 www.RYBREVANT.com。