處方資訊的焦點
這些焦點不包括安全有效地使用 RYBREVANT 所需的所有資訊。參閱 RYBREVANT 的完整處方資訊。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑，用於靜脈內使用。美國初步核准：2021

----------近期主要變更----------

適應症和用法 (1)	03/2024
劑量與給藥 (2)	03/2024
警語和注意事項 (5)	03/2024

----------適應症和用法----------

RYBREVANT 是一種雙特異性 EGF 受體導向和 MET 受體導向抗體，適用於：

- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，適用於患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的第一線治療，且透過 FDA 核准的檢測偵測得知，此類患者具有表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子 20 插入突變。(1, 2.2)
- 做為單一藥物，用於治療患有局部晚期或轉移性 NSCLC 的成人患者，透過 FDA 核准的檢測偵測得知此類患者具有 EGFR 外顯子 20 插入突變，且此類患者的疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化。(1, 2.2)

----------劑量與給藥----------

- RYBREVANT 的建議劑量是依據基期體重，稀釋後經由靜脈輸注給藥。(2.3, 2.5, 2.6, 2.7)
- 按照建議給予前置用藥。(2.4)
- 在第 1 週和第 2 週透過周邊靜脈給藥。(2.7)
- 每週給予 RYBREVANT 併用化療，持續 4 週，初始劑量在第 1 週的第 1 天和第 2 天分次輸注，然後從第 7 週開始每 3 週給藥一次。(2.3)
- 每週給藥一次 RYBREVANT，持續 4 週，初始劑量在第 1 週的第 1 天和第 2 天分次輸注，然後從第 5 週開始每 2 週給藥一次。(2.4)
- 根據表 7 和表 8 中的輸注速率於靜脈內給予稀釋的 RYBREVANT。(2.8)

體重 (基期時)	劑量	建議劑量
RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用		
小於 80 kg	第 1-4 週	1400 mg
	第 7 週起	1750 mg
大於或等於 80 kg	第 1-4 週	1750 mg
	第 7 週起	2100 mg
RYBREVANT 做為單一藥物		
小於 80 kg	第 1-5 週 第 7 週起	1050 mg
大於或等於 80 kg	第 1-5 週 第 7 週起	1400 mg

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

----------劑型與強度----------

注射劑：350 mg/7 mL (50 mg/mL) 溶液，單一劑量小瓶 (3)

----------禁忌症----------

無。(4)

----------警語和注意事項----------

- 輸注相關反應 (IRR)：在出現 IRR 的第一個徵象時中斷輸注。根據嚴重程度降低輸注速率或永久停用 RYBREVANT。(2.5, 5.1)
- 間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎：監測代表 ILD 的新出現或惡化症狀。對於疑似 ILD/非感染性肺炎患者，應立即停用 RYBREVANT，如果確診為 ILD/非感染性肺炎，應永久停止用藥。(2.5, 5.2)
- 皮膚不良反應：可能引起皮疹，包括痤瘡樣皮膚癌和毒性表皮溶解症。根據嚴重程度停用、減少劑量或永久停用 RYBREVANT。(2.5, 5.3)
- 眼睛毒性：立即將眼部症狀惡化的患者轉診至眼科醫師。根據嚴重程度停用、減少劑量或永久停用 RYBREVANT。(2.5, 5.4)
- 胚胎-胎兒毒性：可對胎兒造成傷害。告知有生育能力的女性對胎兒的潛在風險，並採取有效的避孕措施。(5.5, 8.1, 8.3)

----------不良反應----------

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 是皮疹、指甲毒性、口腔炎、輸注相關反應、疲倦、水腫、便秘、食慾下降、噁心、COVID-19、腹瀉和嘔吐。(6.1)
- 最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗異常 (≥ 2%) 是白蛋白減少、丙胺酸胺基轉移酶升高、γ-谷胺醯轉移酶升高、鈉降低、鉀降低、鎂降低以及白血球、血紅蛋白、嗜中性球、血小板和淋巴細胞減少。(6.1)

RYBREVANT 做為單一藥物

- 最常見的不良反應 (≥20%) 是皮疹、IRR、甲溝炎、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、噁心、疲倦、水腫、口腔炎、咳嗽、便秘和嘔吐。(6.1)
- 最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗異常 (≥ 2%) 是淋巴細胞減少、白蛋白減少、磷酸鹽減少、鉀減少、鹼性磷酸酶增加、葡萄糖升高、γ-谷胺醯轉移酶升高和鈉降低。(6.1)

若要通報疑似不良反應，請致電 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) 聯絡 Janssen Biotech，Inc. 或致電 1-800-FDA-1088 或造訪 *www.fda.gov/medwatch* 聯絡 FDA。

----------特定族群的使用----------

哺乳期：建議不要餵母乳。(8.2)

請參閱 17 以了解「患者諮詢資訊」和 FDA 核准的患者標籤。

修訂日期：03/2024

完整處方資訊：內容*

1 適應症和用法
- 1.1 具有 EGFR *外顯子 20 插入突變之 NSCLC* 的第一線治療
- 1.2 既往接受過治療的*具有 EGFR* 外顯子 20 插入突變之 NSCLC

2 劑量與給藥
- 2.1 重要劑量資訊
- 2.2 患者選擇
- 2.3 RYBREVANT 用於具有外顯子 20 插入突變之 NSCLC (RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用) 的第一線治療建議劑量
- 2.4 RYBREVANT 對既往接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者的建議劑量 (RYBREVANT 做為單一藥物)
- 2.5 建議的前置用藥
- 2.6 針對不良反應的劑量調整
- 2.7 製備
- 2.8 給藥

3 劑型與強度

4 禁忌症

5 警語和注意事項
- 5.1 輸注相關反應
- 5.2 間質性肺病/非感染性肺炎
- 5.3 皮膚不良反應
- 5.4 眼睛毒性
- 5.5 胚胎-胎兒毒性

6 不良反應
- 6.1 臨床試驗經驗

8 特定族群的使用
- 8.1 懷孕
- 8.2 哺乳期
- 8.3 具有生育能力的女性和男性
- 8.4 兒科使用
- 8.5 老年人使用

11 說明
12 臨床藥理學
12.1 作用機制
12.2 藥效學
12.3 藥物動力學
12.6 免疫原性
13 非臨床毒理學
13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損
14 臨床試驗
14.1 外顯子 20 插入突變 NSCLC 的第一線治療-PAPILLON
14.2 先前接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者-CHRYSALIS
16 供應方式/儲存和處理
17 患者諮詢資訊

*未列出完整處方資訊中省略的各節或各小節內容。

完整處方資訊

1 適應症和用法

1.1 具有 *EGFR* 外顯子 20 插入突變之 NSCLC 的第一線治療

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用於第一線治療，適用於患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的第一線治療，且透過 FDA 核准的檢測偵測得知，此類患者具有表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子 20 插入突變 *[請參閱劑量與給藥 (2.2)]*。

1.2 既往接受過治療的*具有 EGFR* 外顯子 20 插入突變之 NSCLC

RYBREVANT 適用於做為單一藥物，用於治療患有局部晚期或轉移性 NSCLC 的成人患者，透過 FDA 核准的檢測偵測得知此類患者具有 EGFR 外顯子 20 插入突變 *[請參閱劑量與給藥 (2.2)]*，且此類患者的疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化。

2 劑量與給藥

2.1 重要劑量資訊

- 按照建議*在每次* RYBREVANT *輸注前給予前置用藥 [請參閱劑量與給藥 (2.5)]*。
- 根據表 7 和表 8 中的輸注速率靜脈內給予稀釋的 RYBREVANT，初始劑量為第 1 週第 1 天和第 2 *天的分次輸注 [請參閱劑量與給藥 (2.8)]*。
- 在第 1 週的第 1 天和第 2 天以及第 2 週透周邊靜脈管路給予 RYBREVANT，以降低輸注相關反應*的風險 [請參閱劑量與給藥 2.8]*。
- 當 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥時，首先輸注 pemetrexed，其次輸注 carboplatin，最後*輸注 RYBREVANT [請參閱劑量與給藥 2.8]*。

2.2 患者選擇

根據腫瘤或血漿檢體*中存在 EGFR 外顯子 20 插入突變，選擇接受 RYBREVANT 治療的患者 [請參閱臨床試驗 (14)]*。如果在血漿檢體中未偵測到突變，則檢測腫瘤組織。有關 FDA 核准的檢測的資訊，請造訪：*http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics*。

2.3 RYBREVANT 用於具有外顯子 20 插入突變之 NSCLC (RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用) 的第一線治療建議劑量

表 1 提供了 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，依據基期體重的建議劑量。

表 1： RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用的建議劑量

基期時的體重 [a]	建議劑量	給藥時程表
小於 80 kg	1400 mg	從第 1 週到第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週 - 第 1 天和第 2 天分次輸注 • 第 2 至 4 週 - 於第 1 天輸注 • 第 5 週和第 6 週 – 無劑量
	1750 mg	從第 7 週開始每 3 週一次
大於或等於 80 kg	1750 mg	從第 1 週到第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週 - 第 1 天和第 2 天分次輸注 • 第 2 至 4 週 - 於第 1 天輸注

		• 第 5 週和第 6 週 – 無劑量
	2100 mg	從第 7 週開始每 3 週一次

[a] 隨後的體重變化不需要調整劑量。

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用的建議給藥順序和療程見表 2。

表 2： RYBREVANT 與 Pemetrexed 和 Carboplatin 併用的給藥順序和療程

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用		
按照以下順序給予療程：首先是 pemetrexed，其次是 carboplatin，最後是 RYBREVANT。		
藥物	**劑量**	**治療的持續時間/時機**
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m^2，靜脈給予 有關完整資訊，請參閱 pemetrexed 的完整處方資訊。	每 3 週一次，持續至疾病惡化或出現不可接受的毒性。
Carboplatin	Carboplatin AUC 5 靜脈給予 有關完整資訊，請參閱 carboplatin 的完整處方資訊。	每 3 週一次，最多 12 週。
RYBREVANT	RYBREVANT 靜脈給予 請參閱表 1。	每 3 週一次，持續至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

2.4 RYBREVANT 對既往接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者的建議劑量 (RYBREVANT 做為單一藥物)

表 3 中提供了依據基期體重，RYBREVANT 做為單一藥物的建議劑量。

表 3： RYBREVANT 做為單一藥物的建議劑量時程表

基期時的體重 [a]	**建議劑量**	**給藥時程表**
小於 80 kg	1050 mg	從第 1 週到第 5 週每週一次 (共 5 劑) • 第 1 週 - 第 1 天和第 2 天分次輸注 • 第 2 至 5 週 - 於第 1 天輸注 • 第 6 週 – 無劑量
		從第 7 週開始每 2 週一次
大於或等於 80 kg	1400 mg	從第 1 週到第 5 週每週一次 (共 5 劑) • 第 1 週 - 第 1 天和第 2 天分次輸注 • 第 2 至 5 週 - 於第 1 天輸注 • 第 6 週 – 無劑量
		從第 7 週開始每 2 週一次

[a] 隨後的體重變化不需要調整劑量。

給予 RYBREVANT 直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。

2.5 建議的前置用藥

在初次輸注 RYBREVANT 之前 (第 1 週的第 1 天和第 2 天)，按照表 4 所述給予前置用藥，以降低輸注相關反應*的風險 [請參閱警語和注意事項 (5.1)]*。

糖皮質激素給藥僅在第 1 週的第 1 天和第 2 天給藥時需要，並且在長時間劑量中斷後重新開始給藥，然後根據需要進行後續

輸注 *(請參閱表 4)*。在所有輸注前同時給予抗組胺藥和解熱劑。

表 4：　前置用藥

用藥	劑量	給藥途徑	RYBREVANT 給藥前的給藥區間
抗組織胺*	Diphen-hydramine (25 至 50 mg) 或等效物	靜脈內	15 至 30 分鐘
		口服	30 至 60 分鐘
解熱劑*	Acetaminophen (650 至 1,000 mg)	靜脈內	15 至 30 分鐘
		口服	30 至 60 分鐘
糖皮質激素‡	Dexamethasone (20 mg) 或等效物	靜脈內	45 至 60 分鐘
糖皮質激素+	Dexamethasone (10 mg) 或等效物	靜脈內	45 至 60 分鐘

* 所有劑量都需要。
‡ 初始劑量時需要 (第 1 週第 1 天)
\+ 第二劑 (第 1 週第 2 天) 需要；後續劑量則為選用。

2.6 針對不良反應的劑量調整

針對不良反應的 RYBREVANT 建議劑量減少列於表 5 中。

表 5：針對不良反應的 RYBREVANT 劑量減少

劑量*	第 1 次劑量減少	第 2 次劑量減少	第 3 次劑量減少
1050 mg	700 mg	350 mg	停用 RYBREVANT
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

* 發生不良反應時的劑量

RYBREVANT 的建議劑量調整和不良反應管理見表 6。

表 6：　針對不良反應的 RYBREVANT 的建議劑量調整和管理

不良反應	嚴重程度	劑量調整
輸注相關反應 (IRR) *[請參閱警語和注意事項 (5.1)]*	第 1 至 2 級	• 如果疑似出現 IRR，請中斷 RYBREVANT 輸注並監測患者直到反應症狀消退。 • 以發生反應的輸注速率的 50% 重新開始輸注。 • 如果 30 分鐘後沒有出現其他症狀，輸注速率可以增加 (請參閱表 7 和表 8)。 • 將皮質類固醇與前置用藥一起用於後續劑量 (請參閱表 4)。
	第 3 級	• 中斷 RYBREVANT 輸注並給予支持性照護用藥。持續監測患者，直到反應症狀消退。 • 以發生反應的輸注速率的 50% 重新開始輸注。 • 如果 30 分鐘後沒有出現其他症狀，輸注速率可以增加 (請參閱表 7 和表 8)。 • 將皮質類固醇與前置用藥一起用於後續劑量 (請參閱表 4)。對於復發性第 3 級症狀，永久停用 RYBREVANT。
	第 4 級	• 永久停用 RYBREVANT。
間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎 *[請參閱警語和注意事項 (5.2)]*	任何級別	• 如果疑似出現 ILD/非感染性肺炎，應停用 RYBREVANT。 • 如果確診 ILD/非感染性肺炎，則永久停用 RYBREVANT。
皮膚不良反應 (包括痤瘡樣皮	第 1 級	• 開始支持性照護管理。 • 2 週後重新評估。

膚炎、瘙癢、皮膚乾燥) [*請參閱警語和注意事項 (5.3)*]	第 2 級	• 開始支持性照護管理。 • 2 週後重新評估；如果皮疹沒有改善，考慮減少劑量。
	第 3 級	• 停用 RYBREVANT 並開始支持性照護管理。 • 恢復到 ≤ 第 2 級後，以減少之劑量重新開始使用 RYBREVANT。 • 如果 2 週內沒有改善，請永久停止治療。
	第 4 級	• 永久停用 RYBREVANT。
	嚴重的大皰性、水皰性或去角質性皮膚病 (包括毒性表皮溶解 (TEN)	• 永久停用 RYBREVANT。
其他不良反應 *[請參閱不良反應 (6.1)]*	第 3 級	• 在恢復到 ≤ 第 1 級或基期之前停用 RYBREVANT。 • 如果在 1 週內恢復，則以相同的劑量重新開始。 • 如果在 1 週後但在 4 週內恢復，則以減量重新開始。 • 如果在 4 週內未恢復，請永久停用。
	第 4 級	• 在恢復到 ≤ 第 1 級或基期之前停用 RYBREVANT。 • 如果在 4 週內恢復，則以減少劑量重新開始。 • 如果在 4 週內未恢復，請永久停用。 • 對於復發性第 4 級反應，永久停用。

<u>RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用的不良反應的建議劑量調整</u>

當 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用時，修改一種或多種藥物的劑量。如表 6 所示，停止或停用 RYBREVANT。有關其他劑量調整資訊，請參閱 carboplatin 和 pemetrexed 的處方資訊。

2.7 製備

給藥前稀釋並製備用於靜脈輸注的 RYBREVANT。

- 檢查 RYBREVANT 溶液是否為無色至淡黃色。只要溶液和容器允許，在給藥前應目視檢查胃腸外藥品是否有顆粒物和變色。如果存在變色或可見顆粒，請勿使用。
- 根據患者的基期體重*確定所需的 RYBREVANT 劑量 [請參閱劑量與給藥 (2.3)]*。每小瓶 RYBREVANT 含有 350mg amivantamab-vmjw。
- 從 250 mL 輸液袋中取出並丟棄一定容積的 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化鈉溶液，等於要加入的 RYBREVANT 的容積 (即，針對每個 RYBREVANT 小瓶，從輸液袋中丟棄 7 mL 稀釋劑)。僅使用由聚氯乙烯 (PVC)、聚丙烯 (PP)、聚乙烯 (PE) 或聚烯烴混合物 (PP+PE) 製成的輸液袋。
- 從每個小瓶中取出 7 mL RYBREVANT 並將其加入到輸液袋中。輸液袋中的最終容積應為 250 mL。丟棄小瓶中剩餘的任何未使用部分。

- 輕輕倒置輸液袋以混合溶液。請勿搖晃。
- 稀釋溶液應在室溫 59°F 至 77°F (15°C 至 25°C) 下於 10 小時內(包括輸注時間)給藥。

2.8 給藥

- 使用具有流量調節器和管路內、無菌、非熱原、低蛋白結合聚醚碸 (PES) 過濾器 (孔徑 0.2 微米) 的輸注套組，透過靜脈輸注來給予稀釋的 RYBREVANT 溶液 *[請參閱劑量和給藥 (2.7)]*。
- 給藥套組必須由聚氨酯 (PU)、聚丁二烯 (PBD)、PVC、PP 或 PE 製成。
- 具有過濾器的給藥套組，在開始每次 RYBREVANT 輸注之前，**必須**使用 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化鈉溶液灌注。
- 請勿將 RYBREVANT 與其他藥物同時輸注在同一靜脈輸注管路中。

<u>RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用</u>

- 根據表 7 中的輸注速率，每 3 週靜脈內靜脈輸注一次 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用輸注溶液。
- 鑒於初始治療*期間輸注相關反應的高發生率，在第 1 週和第 2 週透過周邊靜脈管路給予 RYBREVANT [請參閱警語和注意事項 (5.1)]*。
- RYBREVANT 可在隨後的幾週內透過中央靜脈管路給藥。
- 對於初始輸注，製備 RYBREVANT 時盡可能接近給藥時間，以便在發生輸注相關反應時延長輸注時間的可能性。
- 首先輸注 pemetrexed，其次輸注 carboplatin，最後輸注 RYBREVANT。

表 7： **RYBREVANT 用於具有外顯子 20 插入突變之 NSCLC (RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用) 的第一線治療輸注速率**

體重小於 80 kg			
週次	**劑量 (每 250 mL 袋裝)**	**初始輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週 (分次輸注)			
第 1 *週第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 *週第 2 天*	1050 mg	33	50
第 2 週	1400 mg	65	
第 3 週	1400 mg	85	
第 4 週	1400 mg	125	
第 5 週和第 6 週	無劑量		
第 7 週及之後每 3 週一次	1750 mg	125	
體重大於或等於 80 kg			
週次	**劑量 (每 250 mL 袋裝)**	**初始輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率 (mL/hr)**
第 1 週 (分次輸注)			
第 1 *週第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 *週第 2 天*	1400 mg	25	50
第 2 週	1750 mg	65	
第 3 週	1750 mg	85	
第 4 週	1750 mg	125	
第 5 週和第 6 週	無劑量		
第 7 週及之後每 3 週一次	2100 mg	125	

† 在沒有輸注相關反應的情況下，根據患者耐受性，在 2 小時後將初始輸注速率提高到隨後的輸注速率。第 1 天的總輸注時間約為 4-6 小時，第 2 天的總輸注時間約為 6-8 小時。隨後的輸注時間約為 2 小時。

RYBREVANT 做為單一藥物

- 根據表 8 中的輸注速率，每 2 週靜脈內靜脈輸注一次 RYBREVANT。
- 鑒於初始治療*期間輸注相關反應的高發生率，在第 1 週和第 2 週透過周邊靜脈管路給予 RYBREVANT [請參閱警語和注意事項 (5.1)]*。
- RYBREVANT 可在隨後的幾週內透過中央靜脈管路給藥。
- 對於初始輸注，製備 RYBREVANT 時盡可能接近給藥時間，以便在發生輸注相關反應時延長輸注時間的可能性。

表 8：　既往接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者之 RYBREVANT 輸注率 (RYBREVANT 做為單一藥物)

體重小於 80 kg			
週次	**劑量 (每 250 mL 袋裝)**	**初始輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週 (分次輸注)			
第 1 週第 1 天	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	700 mg	50	75
第 2 週	1050 mg	85	
第 3 週	1050 mg	125	
第 4 週	1050 mg	125	
第 5 週	1050 mg	125	
第 6 週	無劑量		
第 7 週及之後每 2 週一次	1050 mg	125	
體重大於或等於 80 kg			
週次	**劑量 (每 250 mL 袋裝)**	**初始輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週 (分次輸注)			
第 1 週*第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	1050 mg	35	50
第 2 週	1400 mg	65	
第 3 週	1400 mg	85	
第 4 週	1400 mg	125	
第 5 週	1400 mg	125	
第 6 週	無劑量		
第 7 週及之後每 2 週一次	1400 mg	125	

† 在沒有輸注相關反應的情況下，根據患者耐受性，在 2 小時後將初始輸注速率提高到隨後的輸注速率。第 1 天的總輸注時間約為 4-6 小時，第 2 天的總輸注時間約為 6-8 小時。隨後的輸注時間約為 2 小時。

3　劑型與強度

注射劑：350 mg/7 mL (50 mg/mL) 無色至淡黃色溶液，裝在單一劑量小瓶中。

4　禁忌症

無。

5　警語和注意事項

5.1　輸注相關反應

RYBREVANT 可引起輸注相關反應 (IRR)；IRR 的徵象和症狀包括呼吸困難、潮紅、發燒、發冷、噁心、胸部不適、低血壓和嘔吐。

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用可引起輸注相關反應。根據安全性族群資料 *[請參閱*

不良反應 (6.1)]，在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者中，有 42% 的患者發生輸注相關反應，包括第 3 級 (1.3%) 不良反應。由於 IRR 引起的輸注劑量修改的發生率為 40%，0.7% 的患者永久停用 RYBREVANT。

RYBREVANT 做為單一藥物

根據安全性族群資料 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，66% 接受 RYBREVANT 單一藥物治療的患者發生 IRR。在第 1 週第 1 天接受治療的患者中，65% 的患者發生 IRR，而第 2 天輸注的 IRR 發生率為 3.4%，第 2 週輸注的 IRR 發生率為 0.4%，後續輸注的累計發生率為 1.1%。在通報的 IRR 中，97% 為第 1-2 級，2.2% 為第 3 級，0.4% 為第 4 級。發病時間中位數為輸注開始後 1 小時 (範圍為 0.1 至 18 小時)。由於 IRR 引起的輸注劑量修改的發生率為 62%，1.3% 的患者因 IRR 永久停用 RYBREVANT。

使用抗組織胺、解熱劑和糖皮質激素做為前置用藥，並按照建議*輸注 RYBREVANT [請參閱 劑量與給藥 (2.4)]*。在第 1 週和第 2 *週透過周邊靜脈管路給予 RYBREVANT [請參閱劑量與給藥 (2.7)]*。

在具備心肺復甦用藥和設備的環境中，監測患者在 RYBREVANT 輸注期間是否有任何輸注反應的徵象和症狀。如果疑似出現 IRR，應中斷輸注。根據嚴重程度*降低輸注速率或永久停用 RYBREVANT [請參閱劑量與給藥 (2.5)]*。

5.2 間質性肺病/非感染性肺炎

RYBREVANT 可引起間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎。

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用

根據安全性族群資料 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者中，2.6% 的患者發生第 3 級 ILD/非感染性肺炎，所有患者均需永久停藥。

RYBREVANT 做為單一藥物

根據安全性族群資料 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，3.3% 接受 RYBREVANT 單一藥物治療的患者發生 ILD/非感染性肺炎，0.7% 的患者發生第 3 級 ILD/非感染性肺炎。3 例患者 (1%) 因 ILD/非感染性肺炎停用 RYBREVANT。

監測患者是否有代表 ILD/非感染性肺炎的新出現或惡化症狀 (例如呼吸困難、咳嗽、發燒)。對於疑似出現 ILD/肺炎的患者，應立即停用 RYBREVANT，如果確診 *ILD/非感染性肺炎，應永久停用 [請參閱劑量與給藥 (2.5)]*。

5.3 皮膚不良反應

RYBREVANT 可引起皮疹 (包括痤瘡樣皮膚炎)，瘙癢和皮膚乾燥。

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用可引起皮膚不良反應。根據安全性族群資料 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，在接受

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者中，有 89% 的患者發生皮疹，包括第 3 級 (19%) 不良反應。19% 的患者出現導致劑量減少的皮疹，2% 的患者永久停用 RYBREVANT，1.3% 的患者停用 pemetrexed。

RYBREVANT 做為單一藥物

根據安全性族群 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，74% 接受 RYBREVANT 單一藥物治療的患者發生皮疹，其中 3.3% 的患者發生第 3 級皮疹。皮疹發作時間的中位數為 14 天 (範圍：1 至 276 天)。5% 的患者出現導致劑量減少的皮疹，0.7% 的患者*因皮疹而永久停用 RYBREVANT [請參閱不良反應 (6.1)]*。

毒性表皮溶解 (TEN) 發生在 1 例 (0.3%) 接受 RYBREVANT 做為單一藥物治療的患者中。

指導患者在 RYBREVANT 治療期間和治療後 2 個月內避免陽光照射。建議患者穿防護服並使用寬譜 UVA/UVB 防曬霜。建議針對皮膚乾燥使用不含酒精的潤膚霜。

如果出現皮膚反應，應開始外用皮質類固醇和外用和/或口服抗生素。對於第 3 級反應，加用口服類固醇並考慮皮膚科會診。在 2 週內出現嚴重皮疹、外觀或分佈異常或無改善的患者，應立即轉診至皮膚科醫師。根據嚴重程度*停用、減少劑量或永久停用 RYBREVANT [請參閱劑量與給藥 (2.6)]*。

5.4 眼睛毒性

RYBREVANT 可引起眼睛毒性，包括角膜炎、乾眼症狀、結膜發紅、視力模糊、視力障礙、眼部瘙癢和葡萄膜炎。

RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用

根據安全性族群 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用可引起眼睛毒性，包括瞼緣炎、乾眼症、結膜發紅、視力模糊和眼瘙癢。所有事件均為第 1-2 級。

RYBREVANT 做為單一藥物

根據安全性族群 *[請參閱不良反應 (6.1)]*，在接受 RYBREVANT 治療的患者中，角膜炎發生率為 0.7%，葡萄膜炎發生率為 0.3%。所有事件均為第 1-2 級。立即將出現眼部症狀的患者轉診至眼科醫師。根據嚴重程度停用、減少劑量或永久停用 RYBREVANT *[請參閱劑量與給藥 (2.6)]*。

5.5 胚胎-胎兒毒性

根據其作用機制和動物模型的發現，RYBREVANT 在給予孕婦使用時會對胎兒造成傷害。對懷孕動物給予其他 EGFR 抑制劑分子會導致胚胎-胎兒發育受損、胚胎致死和流產的發生率增加。告知具有生育能力的女性對胎兒的潛在風險。建議有生育能力的女性患者在治療期間和最後一次使用 RYBREVANT 後 3 個月內使用有效的避孕措施。*[請參閱特定族群的使用 (8.1、8.3)]*。

6 不良反應

以下不良反應在標籤的其他地方討論：

- 輸注相關反應 *[請參閱警語和注意事項 (5.1)]*
- 間質性肺病/非感染性肺炎 *[請參閱警語和注意事項 (5.2)]*

- 皮膚不良反應 *[請參閱警語和注意事項 (5.3)]*
- 眼睛毒性 *[請參閱警語和注意事項 (5.4)]*

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在千變萬化的條件下進行的，因此在一種藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應率不能直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應率進行比較，並且可能無法反映在臨床實踐中觀察到的不良反應率。

警語和注意事項中描述的資料，反映了 PAPILLON 試驗中 151 名患有局部晚期或轉移性 NSCLC 的患者接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用的情況。患者接受劑量為 1400 mg (對於 < 80 kg 的患者) 或 1750 mg (對於 ≥ 80 kg 的患者) 的 RYBREVANT 靜脈輸注，每週一次，持續 4 週，然後從第 7 週開始，每 3 週一次，劑量為 1750 mg (對於 < 80 kg 的患者) 或 2100 mg (對於 ≥ 80 kg 的患者)，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。在曲線下面積 AUC 5 與 carboplatin 併用，每 3 週一次，持續長達 12 週，與 pemetrexed 500 mg/m2 併用，每 3 週一次，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的 151 例患者中，76% 的患者暴露時間為 6 個月或更長時間，38% 的患者暴露時間超過 1 年。在安全性族群中，最常見的 (≥ 20%) 不良反應是皮疹、指甲毒性、口腔炎、輸注相關反應、疲倦、水腫、便秘、食慾下降、噁心、COVID-19、腹瀉和嘔吐。最常見的第 3 至 4 級實驗室檢驗異常 (≥ 2%) 是丙胺酸轉胺酶升高、白蛋白降低、鉀降低和鎂降低。

警與和注意事項中的資料也反映了 302 名患有局部晚期或轉移性 NSCLC 的患者，在 CHRYSALIS 試驗中接受 RYBREVANT 做為單一藥物治療。患者每週一次接受劑量為 1050 mg (患者基期體重 < 80 kg) 或 1400 mg (患者基期體重 ≥80 kg) 的 RYBREVANT，持續 4 週，然後每 2 週一次，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。在接受 RYBREVANT 做為單一藥物治療的 302 例患者中，36% 的患者暴露時間為 6 個月或更長時間，12% 的患者暴露時間超過 1 年。在安全性族群中，最常見的 (≥20%) 不良反應是皮疹、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、口腔炎、便秘、嘔吐和瘙癢。最常見的第 3 至 4 級實驗室檢驗異常 (≥ 2%) 是 γ-谷胺醯轉移酶增加、鈉降低、鉀降低和鹼性磷酸酶增加。

具有外顯子 20 插入突變的非小細胞肺癌 (NSCLC) 的第一線治療

下述資料反映了在 PAPILLON 試驗 *中 [請參閱臨床試驗 (14.1)]*，151 例具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者，接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用的建議劑量。在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者中，暴露時間中位數為 9.7 個月 (範圍：0.0 至 26.9 個月)。在單獨接受 carboplatin 和 pemetrexed 治療的患者中，暴露時間中位數為 6.7 個月 (範圍 0.0 至 25.3 個月)。

年齡中位數為 61 歲 (範圍：27 至 86 歲)；56% 為女性；64% 為亞裔、32% 為白人、1.3% 為黑人或非裔美國人、1.3% 的患者未報告種族；89% 的患者並非西班牙裔或拉丁裔；86% 的患者基期體重 <80 kg。

37% 接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者發生嚴重不良反應。≥ 2% 的患者出現嚴重不良反應，包括皮疹、肺炎、間質性肺病 (ILD)、肺栓塞、嘔吐和 COVID-19。7 名患者 (4.6%) 發生致命不良反應，原因包括肺炎、腦血管意外、心肺功能停止、COVID-19、敗血症和未另有說明的死亡。

由於不良反應而永久停用 RYBREVANT 發生在 11% 的患者中。在 ≥1% 的患者中，導致 RYBREVANT 永久停藥的不良反應是皮疹和 ILD。

64% 的患者因不良反應而中斷 RYBREVANT 劑量。需要輸注中斷的輸注相關反應 (IRR) 發生在 38% 的患者中。在 ≥5% 的患者中，需要中斷劑量的不良反應包括皮疹和指甲毒性。

36% 的患者因不良反應而減少 RYBREVANT 劑量。在 ≥ 5% 的患者中，需要減少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%) 是皮疹、指甲毒性、口腔炎、輸注相關反應、疲倦、水腫、便秘、食慾下降、噁心、COVID-19、腹瀉和嘔吐。最常見的第 3 級至第 4 級實驗室檢驗異常 (≥ 2%) 是白蛋白減少、丙胺酸胺基轉移酶升高、γ-谷胺醯轉移酶升高、鈉降低、鉀降低、鎂降低以及白血球、血紅蛋白、嗜中性球、血小板和淋巴細胞減少。

表 9 歸納了 PAPILLON 中的不良反應。

表 9： 在 PAPILLON 試驗中，接受 RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用治療的具有外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者之不良反應 (≥10%)

不良反應 [1]	RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用 (n=151)		Carboplatin 和 Pemetrexed (n=155)	
	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
皮膚及皮下組織異常				
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
胃腸道疾病				
口腔炎 [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
一般疾病及給藥部位狀況				
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
發熱 [2]	17	0	6	0
代謝及營養異常				
食慾下降	36	2.6	28	1.3
感染和侵染				
COVID-19	24	2	14	0.6
肺炎 [2]	13	5	6	1.9
血管疾病				
出血 [2]	18	0.7	11	1.9
呼吸系統、胸部和縱隔疾病				
咳嗽 [2]	17	0	16	0
呼吸困難 [2]	11	1.3	16	3.2
調查				
體重減輕	14	0.7	8	0
神經系統疾病				
頭昏 [2]	11	0	12	0
精神疾病				
失眠	11	0	13	0

[1] 使用 CTCAE 5.0 版針對不良反應進行分級
[2] 分組術語

在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的患者中，<10% 的臨床相關不良反應包括肺栓塞、深靜脈血栓

形成、皮膚潰瘍、結膜炎和間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎。

表 10 歸納了 PAPILLON 中的實驗室檢驗異常。

表 10：　在 PAPILLON 試驗中，接受 RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者，從基期起惡化的選定實驗室檢驗異常 (≥ 20%)

實驗室檢驗異常 [1]	RYBREVANT 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用 [2]		Carboplatin 與 Pemetrexed 併用 [3]	
	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
血液學				
白血球減少	89	17	76	10
血紅蛋白降低	79	11	85	13
嗜中性球減少	76	36	61	23
血小板減少	70	10	54	12
淋巴細胞減少	61	11	49	13
化學				
白蛋白減少	87	7	34	1
天門冬胺酸轉胺酶升高	60	1	61	1
丙胺酸轉胺酶升高	57	4	54	1
鈉降低	55	7	39	4
鹼性磷酸酶升高	51	1	28	0
鉀降低	44	11	17	1
鎂降低	39	2	30	1
γ-谷胺醯轉移酶升高	38	4	43	4
鈣降低 (已修正)	27	1	18	1

[1] 使用 CTCAE 5.0 版針對不良反應進行分級
[2] 用於計算比率的分母從 113 到 150 不等，具體取決於具有基期值和至少一個治療後值的患者數量。
[3] 用於計算比率的分母從 119 到 154 不等，具體取決於具有基期值和至少一個治療後值的患者數量。

既往接受治療過的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者

下述資料反映了 CHRYSALIS 試驗中 129 例具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者，在建議劑量下接受 RYBREVANT 治療 *[請參閱臨床試驗 (14.2)]*，其疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化。在接受 RYBREVANT 治療的患者中，44% 患者的暴露時間為 6 個月或更長時間，12% 患者的暴露時間超過一年。

年齡中位數為 62 歲 (範圍：36 至 84 歲)；61% 為女性；55% 是亞裔、35% 是白人，2.3% 是黑人；82% 的基期體重 <80 kg。

接受 RYBREVANT 治療的患者中有 30% 發生嚴重不良反應。≥2% 的患者出現嚴重不良反應，包括肺栓塞、非感染性肺炎/ILD、呼吸困難、肌肉骨骼疼痛、肺炎和肌無力。致死性不良反應 2 例 (1.5%) 為肺炎，1 例 (0.8%) 為猝死。

由於不良反應而永久停用 RYBREVANT 發生在 11% 的患者中。在 ≥1% 的患者中，導致 RYBREVANT 永久停藥的不良反應是肺炎、IRR、非感染性肺炎/ILD、呼吸困難、胸腔積液和皮疹。

78% 的患者因不良反應而中斷 RYBREVANT 劑量。需要輸注中斷的輸注相關反應 (IRR) 發生在 59% 的患者中。≥5% 的患者需要中斷劑量的不良反應包括呼吸困難、噁心、皮疹、嘔吐、疲倦和腹瀉。

15% 的患者因不良反應而減少 RYBREVANT 劑量。在 ≥ 2% 的患者中，需要減少劑量的不良反應包括皮疹和甲溝炎。

最常見的不良反應 (≥20%) 是皮疹、IRR、甲溝炎、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、噁心、疲倦、水腫、口腔炎、咳嗽、便秘和嘔吐。最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗異常

(≥ 2%) 是淋巴細胞減少、白蛋白減少、磷酸鹽減少、鉀減少、鹼性磷酸酶增加、葡萄糖升高、鹼性磷酸酶升高，γ-谷胺醯轉移酶升高和鈉降低。

表 11 歸納了 CHRYSALIS 中的不良反應。

表 11： **具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者的不良反應 (≥ 10%)，此類患者的疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化並在 CHRYSALIS 中接受 RYBREVANT 治療**

不良反應	**RYBREVANT[1] (N=129)**	
	所有級別 (%)	**第 3 級或第 4 級 (%)**
皮膚及皮下組織異常		
皮疹*	84	3.9
瘙癢	18	0
皮膚乾燥	14	0
一般疾病及給藥部位狀況		
輸注相關反應	64	3.1
疲倦*	33	2.3
水腫*	27	0.8
發熱	13	0
感染和侵染		
甲溝炎	50	3.1
肺炎*	10	0.8
肌肉骨骼與結締組織異常		
肌肉骨骼疼痛*	47	0
呼吸系統、胸部和縱隔疾病		
呼吸困難*	37	2.3
咳嗽*	25	0
胃腸道疾病		
噁心	36	0
口腔炎*	26	0.8
便秘	23	0
嘔吐	22	0
腹瀉	16	3.1
腹痛*	11	0.8
血管疾病		
出血*	19	0
代謝及營養異常		
食慾下降	15	0
神經系統疾病		
周邊神經病變*	13	0
頭昏	12	0.8
頭痛*	10	0.8

*分組術語

[1] 使用 CTCAE 4.03 版針對不良反應進行分級

在接受 RYBREVANT 治療的患者中，<10% 的患者出現臨床相關不良反應，包括眼部毒性、ILD/非感染性肺炎和毒性表皮溶解症 (TEN)。

表 12 歸納了 CHRYSALIS 中的實驗室檢驗異常。

表 12： **在具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者中，其疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化且在 CHRYSALIS 中接受 RYBREVANT 的患者，從基期起惡化的選定實驗室檢驗異常 (≥ 20%)**

實驗室檢驗異常	**RYBREVANT[+] (N=129)**	
	所有級別 (%)	**第 3 級或第 4 級 (%)**
化學		
白蛋白減少	79	8
葡萄糖升高	56	4
鹼性磷酸酶升高	53	4.8
肌酐升高	46	0
丙胺酸轉胺酶升高	38	1.6
磷酸鹽減少	33	8
天門冬胺酸轉胺酶升高	33	0
鎂降低	27	0
γ-谷胺醯轉移酶升高	27	4
鈉降低	27	4
鉀降低	26	6
血液學		
淋巴細胞減少	36	8

[+] 用於計算比率的分母是 126，依據具有基期值和至少一個治療後值的患者數量。

8 特定族群的使用

8.1 懷孕

風險總結

根據其作用機制和動物模型的發現，RYBREVANT 在給予孕婦使用時會對胎兒造成傷害。沒有關於在孕婦中使用 RYBREVANT 的可用資料，也沒有動物資料可評估懷孕期 RYBREVANT 的風險。動物模型中 EGFR 的破壞或耗竭會導致胚胎-胎兒發育受損，包括對胎盤、肺、心臟、皮膚和神經發育的影響。EGFR 或 MET 訊號傳遞的缺失會導致動物胚胎致死、畸形和產後死亡 (*請參閱資料*)。告知孕婦對胎兒的潛在風險。

在美國一般族群中，臨床公認之懷孕的重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別為 2% 至 4% 和 15 至 20%。

資料

動物資料

尚未進行動物試驗來評估 amivantamab-vmjw 對生殖和胎兒發育的影響；然而，根據其作用機制，RYBREVANT 可引起胎兒傷害或發育異常。在小鼠中，EGFR 在生殖和發育過程中至關重要，包括囊胚植入、胎盤發育以及胚胎-胎兒/出生後的存活和發育。減少或消除胚胎-胎兒或母體 EGFR 訊號傳遞可阻礙著床，在懷孕的各個階段 (透過對胎盤發育的影響) 導致胚胎-胎兒丟失，並可能導致發育異常和存活胎兒的早期死亡。在 EGFR 訊號傳遞中斷的小鼠胚胎/新生兒的多個器官中觀察到不良發育結局。同樣地，MET 或其配體 HGF 的剔除會導致胚胎致命，因為胎盤發育有嚴重缺陷，胎兒的多個器官的肌肉發育也出現缺陷。已知人 IgG1 可穿過胎盤；因此，amivantamab-vmjw 有可能從母親傳播給發育中的胎兒。

8.2 哺乳期

風險總結

沒有關於母乳中存在 amivantamab-vmjw，對哺餵母乳兒童或產奶量的影響的資料。由於 RYBREVANT 在哺餵母乳的兒童中可能引起嚴重的不良反應，因此建議婦女在 RYBREVANT 治療期間和最後一次給藥後 3 個月內不要哺餵母乳。

8.3 具有生育能力的女性和男性

RYBREVANT 在孕婦身上使用時可對胎兒造成傷害 *[請參閱特定族群的使用 (8.1)]*。

驗孕

在開始 RYBREVANT 治療之前，驗證具有生育能力的女性的懷孕狀態。

避孕

女性

建議有生育能力的女性在治療期間和最後一次使用 RYBREVANT 後 3 個月內使用有效的避孕措施。

8.4 兒科使用

RYBREVANT 的安全性和療效尚未在兒科患者中得到證實。

8.5 老年人使用

在 PAPILLON 試驗中，在接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用治療的 151 例局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，37% 為 ≥65 歲，8% 為 ≥75 歲。

在 CHRYSALIS 試驗中，在 302 例接受 RYBREVANT 做為單一藥物治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，39% 為 ≥65 歲，11% 為 ≥75 歲。

≥65 歲患者和年輕患者在安全性或療效方面未觀察到臨床上重要的差異。

11 說明

Amivantamab-vmjw 是一種含有低岩藻糖的人免疫球蛋白 G1 雙特異性抗體，針對 EGF 和 MET 受體，由哺乳動物細胞系 (中國倉鼠卵巢 [CHO]) 使用分子量約為 148 kDa 的重組 DNA 技術產生。靜脈輸注用 RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的單一劑量小瓶溶液。pH 值為 5.7。

每個 RYBREVANT 小瓶含有 350 mg (50 mg/mL) amivantamab-vmjw、EDTA 二鈉鹽二水合物 (0.14 mg)、L-組胺酸 (2.3 mg)、L-組胺酸鹽酸鹽一水合物 (8.6 mg)、L-甲硫胺酸 (7 mg)、聚山梨醇酯 80 (4.2 mg)、蔗糖 (595 mg) 和注射用水、USP。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Amivantamab-vmjw 是一種雙特異性抗體，可與 EGFR 和 MET 的胞外結構域結合。

在*體外*和*體內*試驗中，amivantamab-vmjw 能夠透過阻斷配體結合以及在外顯子 20 插入突變模型中降解 EGFR 和 MET 來破壞 EGFR 和 MET 訊號傳遞功能。腫瘤細胞表面存在 EGFR 和 MET 也允許免疫效應細胞 (例如自然殺手細胞和巨噬細胞)，分別透過抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 和吞噬機制以這些細胞為標的進行破壞。

12.2 藥效學

amivantamab-vmjw 在具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者中的暴露量-反應關係和藥效學反應的時間-療程尚未得到充分的特性分析。

12.3 藥物動力學

根據 RYBREVANT 單一藥物資料，amivantamab-vmjw 暴露量在 350 至 1750mg 的劑量範圍內成比例增加。根據 RYBREVANT 的族群藥物動力學，對於 3 週和 2 週給藥療程，RYBREVANT 在第 13 週時均達到穩態濃度，全身累積量為 1.9 倍。

<u>分佈</u>

amivantamab-vmjw 平均 (± SD) 分佈容積為 5.34 (± 1.81) L。

<u>排除</u>

幾何平均值 (% CV)、線性清除率 (CL) 和終末半衰期分別為 0.266 L/天 (30.4%) 和 13.7 天 (31.9%)。

<u>特定族群</u>

依據以下因素，並未觀察到 amivantamab-vmjw 的藥物動力學有臨床意義的差異：年齡 (範圍：27-87 歲)、性別、種族、肌酸酐清除率 (CLcr 29 至 301 mL/min) 或輕度肝功能不全 [(總膽紅素 ≤ ULN 且 AST > ULN) 或 (ULN < 總膽紅素≤ 1.5 倍 ULN)]。amivantamab-vmjw 的藥物動力學尚未在嚴重腎功能損害 (CLcr 15 至 29 mL/min) 或中度 (總膽紅素 1.5 至 3 倍 ULN) 至重度 (總膽紅素 > 3 倍 ULN) 肝功能損害患者中進行試驗。

體重

體重的增加導致 amivantamab-vmjw 的分佈和清除量增加。與相同劑量下體重 < 80 kg 的患者相比，體重 ≥ 80 kg 的患者的 amivantamab-vmjw 暴露量降低 30-40%。體重 < 80 kg 且接受 1050 mg 劑量的患者與體重 ≥ 80 kg 且接受 1400 mg 劑量的患者之間的 amivantamab-vmjw 暴露量相當。

12.6 免疫原性

觀察到的抗藥抗體發生率高度依賴於分析測定的靈敏度和特異性。分析測定方法的差異排除了對下述試驗中抗藥抗體 (ADA) 發生率，與其他試驗 (包括 amivantamab-vmjw 或 amivantamab 產品) 中抗藥抗體發生率進行有意義的比較。

在接受 RYBREVANT 做為單一藥物或做為併用治療的一部分的 NSCLC 患者中，663 例接受 RYBREVANT 治療並可評估抗藥物抗體 (ADA) 存在的患者中有 3 例 (0.5%) 治療中出現的抗 amivantamab-vmjw 抗體檢測呈陽性。鑒於可偵測到的抗體-藥物抗體的發生率較低，ADA 對 RYBREVANT 療效的影響仍然未知。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

目前尚無試驗評估 amivantamab-vmjw 的致癌性或遺傳毒性潛力。目前尚未進行生育力試驗來評估 amivantamab-vmjw 的潛在影響。在猴子的 6 週和 3 個月重複劑量毒理學試驗中，對雄性和雌性生殖器官沒有顯著影響。

14 臨床試驗

14.1 外顯子 20 插入突變 NSCLC 的第一線治療-PAPILLON

在一項隨機分配、開放標籤、多中心試驗中，PAPILLON (NCT04538664) 評估了 RYBREVANT 的療效。符合條件的患者需要患有既往未經治療的局部晚期或轉移性 NSCLC，具有 EGFR 外顯子 20 插入突變、符合 RECIST v1.1 的可測量疾病、美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (PS) ≤1，以及足夠的器官和骨髓功能。篩選時患有腦轉移的患者在隨機分配前接受明確接受過治療、具有臨床穩定性、無症狀且停用皮質類固醇治療至少 2 週後就有資格參與。有間質性肺病或活動性 ILD 病史的患者被排除在臨床試驗之外。

共有 308 例患者以 1：1 的比例接受隨機分配，以接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用 (n=153) 或 carboplatin 和 pemetrexed 併用 (n=155)。患者接受劑量為 1400 mg (對於 < 80 kg 的患者) 或 1750 mg (對於 ≥ 80 kg 的患者) 的 RYBREVANT 靜脈輸注，每週一次，持續 4 週，然後從第 7 週開始，每 3 週一次，劑量為 1750 mg (對於 < 80 kg 的患者) 或 2100 mg (對於 ≥ 80 kg 的患者)，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。Carboplatin 以濃度-時間曲線下面積每分鐘 5 mg/mL (AUC 5) 靜脈輸注，每 3 週一次，最多 12 週。Pemetrexed 以 500 mg/m^2 靜脈輸注，每 3 週一次，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。根據東岸腫瘤學合作組織 (ECOG) 體能狀態 (0 或 1) 和既往腦轉移 (有或無) 對患者進行分層。

主要療效結果指標是透過盲性獨立中央審查 (BICR) 評估的無惡化存活期 (PFS)。其他療效結果指標包括整體反應率 (ORR)、反應持續時間 (DOR) 和整體存活期 (OS)。

對於已確認接受 carboplatin 和 pemetrexed 治療後疾病惡化的患者，允許交叉使用單一藥物 RYBREVANT。

年齡中位數為 62 (範圍：27-92) 歲，其中 40% 的患者 ≥65 歲；58% 為女性；61% 為亞裔、36% 為白人、0.7% 為黑人或非裔美國人、2.3% 的患者未報告種族；93% 的患者不是西班牙裔或拉丁裔。基期 ECOG 體能狀態為 0 (35%) 或 1 (65%)；58% 的患者從不吸煙；23% 的患者有腦轉移病史、84% 的患者在初次診斷時患有第 IV 期癌症。

與 carboplatin 和 pemetrexed 相比，PAPILLON 試驗顯示，經隨機分配接受 RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用的患者的無惡化存活期方面有統計學意義的改善。

療效結果歸納於表 13 和圖 1。

表 13： PAPILLON 的療效結果

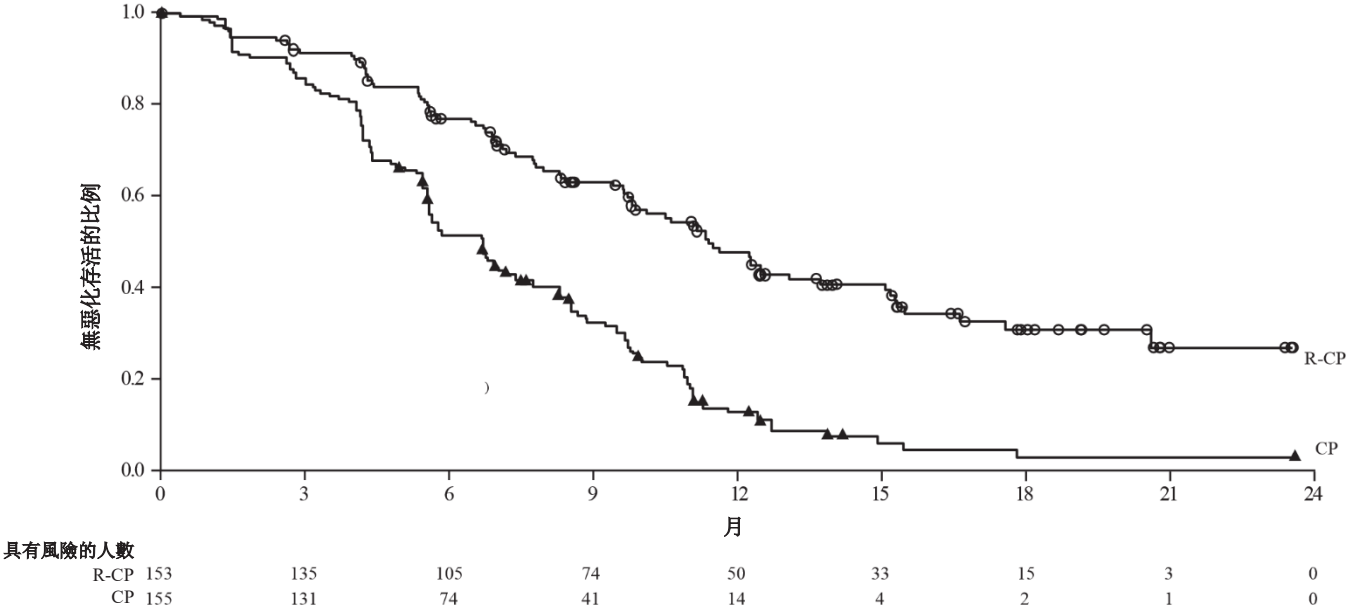
	RYBREVANT+ carboplatin+ pemetrexed (N=155)	**carboplatin+ pemetrexed (N=153)**
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	84 (55)	132 (85)
中位數，月 (95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95% CI)	0.40 (0.30, 0.53)	
p 值	p<0.0001	
整體反應率 (ORR)[1]		
ORR，% (95% CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全反應，%	4	1
部分反應，%	63	36
反應持續時間 (DOR)[2]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

CI = 信賴區間

[1] 確認的反應。

[2] 在確認的有反應者中。

圖 1： 透過 BICR 評估對既往未經治療的 NSCLC 患者進行 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線 – Papillon 試驗



雖然 OS 結果在目前的分析中還不成熟，最終分析報告了 44% 的預先指定的死亡，但並未觀察到有害的趨勢。75 例 (48%) 接受治療的患者在確認疾病惡化後，從 carboplatin 和 pemetrexed 組交叉接受 RYBREVANT 做為單一藥物。

14.2 先前接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者-CHRYSALIS

在一項多中心、開放標籤、多群組臨床試驗 (CHRYSALIS，NCT02609776) 中，評估了 RYBREVANT 在具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中的療效。該試驗納入了具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者，這些患者在接受含鉑類化療期間或之後疾病惡化。未經治療的腦轉移患者和在過去 2 年內有需要長期使用類固醇或其他免疫抑制劑治療的 ILD 病史的患者，不符合參與該試驗的資格。

在療效族群中，EGFR 外顯子 20 插入突變狀態透過使用組織 (94%) 和/或血漿 (6%) 檢體的前瞻性局部檢測來確定。在透過局部檢測確定出的 81 例具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的患者中，使用 Guardant360® CDx 對 78/81 例 (96%) 患者的血漿檢體進行回顧性檢測，識別出 62/78 (79%) 例的檢體具有 EGFR 外顯子 20 插入突變；16/78 (21%) 例的檢體未發現 EGFR 外顯子 20 插入突變。

患者每週一次接受劑量為 1050 mg (患者基期體重 < 80 kg) 或 1400 mg (患者基期體重 ≥80 kg) 的 RYBREVANT，持續 4 週，然後每 2 週一次，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。由盲性獨立中央審查 (BICR) 根據實體瘤反應評估標準 (RECIST v1.1) 評估，主要療效結果指標是整體反應率 (ORR)。另一個療效結果指標是由 BICR 評估的反應持續時間 (DOR)。

療效族群包括 81 例具有 EGFR 外顯子 20 插入突變且可測量疾病的 NSCLC 患者，此類患者既往接受過含鉑類化療。年齡中位數為 62 (範圍：42-84) 歲，59% 為女性；49% 是亞裔、37% 是白人、2.5% 是黑人；

74% 的基期體重 <80 kg；95% 患有腺癌；46% 的患者既往接受過免疫療法。既往治療的中位數為 2 次 (範圍：1 至 7)。在基期時，67% 患者的東岸腫瘤學合作組織 (ECOG) 體能狀態為 1；53% 的患者從不吸煙；所有患者均有轉移性疾病；22% 的患者以前接受過腦轉移治療。

療效結果歸納於於表 14。

表 14： CHRYSALIS 的療效結果

	既往接受過含鉑類化療治療 (N=81)
整體反應率 (95% CI)	40% (29%, 51%)
完全反應 (CR)	3.7%
部分反應 (PR)	36%
反應持續時間 (DOR)	
中位數，月 (95% CI)，月	11.1 (6.9，NE)
DOR ≥6 個月的患者	63%

依據 Kaplan-Meier 預測值。
NE=無法預測，CI=信賴區間。

16 供應方式/儲存和處理

供應方式

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的靜脈輸注用溶液。每個單一劑量小瓶含有 350 mg/7 mL (50 mg/mL) RYBREVANT。每個小瓶都單獨包裝在一個紙盒中。(NDC 57894-501-01)。

儲存和處理

儲存在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冷藏室中，裝在原紙盒中以避光。請勿冷凍。

17 患者諮詢資訊

告知患者閱讀 FDA 核准的患者標籤 (患者資訊)。

輸注相關反應

告知患者 RYBREVANT 可引起輸注相關反應，其中大部分可能在第一次輸注時發生。告知患者立即提醒其醫療照護提供者任何輸注相關反應的徵象或症狀 *[請參閱警語和注意事項 (5.1)]*。

間質性肺病/非感染性肺炎

告知患者間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎的風險。告知患者如出現新的或惡化的呼吸道症狀，應立即聯絡其醫療照護提供者 *[請參閱警語和注意事項 (5.2)]*。

皮膚不良反應

告知患者皮膚不良反應的風險。告知患者避免陽光直射，使用廣譜 UVA/UVB 防曬霜，並在 RYBREVANT 治療期間穿防護服 *[請參閱警語和注意事項 (5.3)]*。告知患者針對皮膚乾燥塗抹不含酒精的潤膚霜。

眼睛毒性

告知患者眼睛毒性的風險。如果患者出現眼部症狀，建議聯絡眼科醫師，並建議在評估症狀之前停止使用隱形眼鏡 *[請參閱警語和注意事項 (5.4)]*。

甲溝炎/指甲毒性

告知患者甲溝炎的風險。告知患者針對甲溝炎的徵象或症狀聯絡其醫療照護提供者 *[請參閱不良反應 (6.1)]*。

胚胎-胎兒毒性

告知有生育能力的女性對胎兒的潛在風險，在 RYBREVANT 治療期間和最後一次給藥後 3 個月內使用有效的避孕措施，並將已知或疑似懷孕的情況告知其醫療照護提供者。*[請參閱警語和注意事項 (5.5)、特定族群的使用 (8.1、8.3)]*。

哺乳期

告知女性患者在 RYBREVANT 治療期間和最後一次給藥後 3 個月內不要哺餵母乳 *[請參閱特定族群的使用 (8.2)]*。

愛爾蘭產品

製造商：
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
美國許可證號：1864

專利資訊：www.janssenpatents.com

© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

患者資訊
RYBREVANT® (RYE–breh–vant)
(amivantamab-vmjw) 注射劑，
用於靜脈輸注

什麼是 RYBREVANT？

RYBREVANT 是一種處方藥，用於治療成人患者：

- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用做為非小細胞肺癌 (NSCLC) 的第一線治療，此類 NSCLC 的特點如下：
  - 已擴散到身體的其他部位 (轉移性) 或無法透過手術切除，**以及**
  - 具有某種異常的表皮生長因子受體「EGFR」基因
- 單獨用於治療非小細胞肺癌 (NSCLC)，此類 NSCLC 的特點如下：
  - 已擴散到身體的其他部位 (轉移性) 或無法透過手術切除，**以及**
  - 有一定的異常 EGFR 基因，其疾病在接受含鉑類化療期間或之後惡化。

您的醫療照護提供者將進行檢測，以確保 RYBREVANT 適合您。

目前尚不清楚 RYBREVANT 對兒童是否安全有效。

在接受 RYBREVANT 之前，請告知您的醫療照護提供者您的所有醫療狀況，包括您是否：

- 具有肺部或呼吸問題病史
- 已懷孕或有計畫懷孕。RYBREVANT 會傷害您未出生的嬰兒。

  為具有生育能力的女性：
  - 在您開始治療之前，您的醫療照護提供者應進行驗孕 RYBREVANT。
  - 您應該在治療期間和最後一次使用 RYBREVANT 後的 3 個月內採取有效的避孕措施 (避孕)。
  - 如果您在使用 RYBREVANT 治療期間懷孕或認為自己可能懷孕，請立即告訴您的醫療照護提供者。
- 正在哺乳或計畫哺乳。目前尚不清楚 RYBREVANT 是否會進入母乳。在治療期間和最後一次使用 RYBREVANT 後的 3 個月內請勿哺餵母乳。

告訴您的醫療照護者您服用的所有藥物，包括處方藥和非處方藥、維生素和草藥補充劑。

我將如何接受 RYBREVANT？

- RYBREVANT 將由您的醫療照護提供者透過靜脈輸注到您的靜脈中給予您。
- 您的醫療照護提供者將決定兩次給藥之間的時間，以及您將接受多少次治療。
- 您的醫療照護提供者會在每次使用 RYBREVANT 之前為您提供前置用藥，以幫助降低輸注相關反應的風險。
- RYBREVANT 可以與藥物 carboplatin 和 pemetrexed 併用。如果您對這些藥物有任何疑問，請諮詢您的醫療照護提供者。
- 如果您錯過了任何預約，請盡快致電您的醫療照護提供者以重新安排您的預約。

接受 RYBREVANT 時我應該避免什麼？

RYBREVANT 可引起皮膚反應。您應該在使用 RYBREVANT 治療期間和治療後 2 個月內限制您在陽光下的時間。在 RYBREVANT 治療期間穿防護服並使用防曬霜。

RYBREVANT 可能產生哪些副作用？

RYBREVANT 可能會導致嚴重的副作用，包括：

- **輸注相關反應。**輸注相關反應在 RYBREVANT 中很常見，可能為重度或嚴重的。如果您在輸注 RYBREVANT 期間出現以下任何症狀，請立即告訴您的醫療照護提供者：
  - 呼吸急促
  - 發燒
  - 發冷
  - 噁心
  - 潮紅
  - 胸口不適
  - 頭暈目眩
  - 嘔吐

- **肺部問題。**RYBREVANT 可能會引起可能導致死亡的肺部問題。症狀可能與肺癌的症狀相似。如果您出現任何新的或惡化的肺部症狀，包括呼吸急促、咳嗽或發燒，請立即告訴您的醫療照護提供者。
- **皮膚問題。**RYBREVANT 可能會引起皮疹、瘙癢和皮膚乾燥。針對皮膚乾燥，您可以使用不含酒精的保濕霜。如果您有任何皮膚反應，請立即告訴您的醫療照護提供者。如果您在使用 RYBREVANT 治療期間出現皮膚反應，您的醫療照護提供者可能會用藥物治療您或送您去看皮膚專科醫師 (皮膚科醫師)。請參閱「接受 RYBREVANT 時我應該避免什麼？」
- **眼睛問題。**RYBREVANT 可能會導致眼睛問題。如果您出現眼部問題的症狀，請立即告訴您的醫療照護提供者，其中可能包括：
  - 眼睛疼痛
  - 眼睛乾澀
  - 眼睛發紅
  - 視野模糊
  - 視力變化
  - 眼睛發癢
  - 過度流淚
  - 對光敏感

  如果您在使用 RYBREVANT 治療期間出現眼睛問題，您的醫療照護提供者可能會送您去看眼科專科醫師 (眼科醫師)。在醫療照護提供者檢查您的眼部症狀之前，您不應使用隱形眼鏡。

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用最常見的副作用包括：

- 皮疹
- 指甲周圍皮膚受感染
- 口腔潰瘍
- 輸注相關反應
- 感覺疲倦
- 手、腳踝、腳、臉腫脹，或您身體的所有部位
- 便秘
- 食慾下降
- 噁心
- COVID-19
- 腹瀉
- 嘔吐
- 在某些血液檢查中出現變化

單獨使用 RYBREVANT 最常見的副作用：

- 皮疹
- 輸注相關反應
- 指甲周圍皮膚受感染
- 肌肉和關節疼痛
- 呼吸急促
- 手、腳踝、腳、臉或全身腫脹
- 口腔潰瘍
- 咳嗽
- 便秘
- 嘔吐

- 噁心
- 感覺疲倦
- 在某些血液檢查中出現變化

如果您出現嚴重的副作用，您的醫療照護提供者可能會暫時停止、減少您的劑量或完全停止使用 RYBREVANT 進行治療。

RYBREVANT 可能的副作用並非僅止於此。
若有副作用方面的問題，請致電您的醫師尋求醫療建議。若有其他副作用，可向美國食品藥物管理局通報：1-800-FDA-1088。

安全有效使用 RYBREVANT 的一般資訊

有時開立藥物的目的並非患者資訊單張中所列的目的。您可以向您的醫療照護提供者或藥劑師詢問為醫療專業人士編寫的有關 RYBREVANT 的資訊。

RYBREVANT 的成份有哪些？

活性成份：amivantamab-vmjw

非活性成份：EDTA 二鈉鹽二水合物、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽一水合物、L-甲硫胺酸、聚山梨醇酯 80、蔗糖和注射用水。

愛爾蘭產品
製造商：Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA.美國許可證號：1864
專利資訊：www.janssenpatents.com
© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies
欲了解更多資訊，請致電 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) 或造訪 www.RYBREVANT.com。

本患者資訊已獲美國食品藥物管理局核准。 修訂日期：2024 年 3 月

cp-245130v5