處方資訊重點內容
這些重點內容並未包括安全有效地使用 RYBREVANT 所需的所有資訊。請參閱 RYBREVANT 的完整處方資訊。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑，靜脈注射使用
首次美國核准：2021

----------最近重大變更----------

適應症及用法 (1)	09/2024
劑量及給藥 (2)	02/2025
警告和注意事項 (5)	02/2025

----------適應症及用法----------

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 lazertinib 併用，作為以下成年患者的第一線治療：患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)，且經 FDA 核准之檢測偵測出表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變。(1, 2.2)
- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，用於治療以下成年患者：患有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC，且在使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑治療時或治療後疾病惡化。(1, 2.2)
- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，作為以下成年患者的第一線治療：患有局部晚期或轉移性 NSCLC，且經 FDA 核准之檢測偵測出 EGFR 外顯子 20 插入突變。(1, 2.2)
- 作為單一藥物，用於治療以下成年患者：患有局部晚期或轉移性 NSCLC，經 FDA 核准之檢測偵測出 EGFR 外顯子 20 插入突變，且在鉑類化療時或鉑類化療後疾病惡化。(1, 2.2)

----------劑量及給藥----------

- RYBREVANT 的建議劑量取決於基準期體重，並在稀釋後以靜脈輸注方式給藥。(2.3, 2.5, 2.6, 2.7)
- 按建議服用前驅藥物。(2.5)
- 第 1 週及第 2 週透過外周導管給藥，以降低輸注相關反應的風險。(2.8)
- RYBREVANT 每週與化療併用給藥，持續 4 週，在第 1 週的第 1 天和第 2 天將初始劑量分開輸注，然後從第 7 週開始每 3 週給藥一次。(2.3)
- RYBREVANT 每週與 lazertinib 併用給藥或 RYBREVANT 單獨給藥，持續 5 週，在第 1 週的第 1 天和第 2 天將初始劑量分開輸注，然後從第 7 週開始每 2 週給藥一次。(2.4)
- 在治療的前四個月內，RYBREVANT 與 lazertinib 併用給藥時，應給予抗凝血劑預防藥物以預防靜脈栓塞 (VTE) 事件。(2.4)
- 根據表 8 和表 9 的輸注速率，靜脈輸注稀釋的 RYBREVANT。(2.8)

體重 (基準期時)	**劑量**	**建議劑量**
RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed		
低於 80 kg	第 1 至 4 週	1,400 mg
	第 7 週以後	1,750 mg
高於或等於 80 kg	第 1 至 4 週	1,750 mg
	第 7 週以後	2,100 mg
RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥		
低於 80 kg	第 1 至 5 週 第 7 週以後	1,050 mg
高於或等於 80 kg	第 1 至 5 週 第 7 週以後	1,400 mg

----------劑型與強度----------

注射劑：350 mg/7 mL (50 mg/mL) 溶液裝於單劑量小瓶中 (3)

----------禁忌症----------

無。(4)

----------警告和注意事項----------

- 輸注相關反應 (IRR)：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。(2.6, 5.1)
- 間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎：監測指示 ILD 的新症狀或惡化症狀。疑似出現 ILD/非感染性肺炎的患者應立即暫停輸注 RYBREVANT，如確診 ILD/非感染性肺炎，則永久停用 RYBREVANT。(2.6, 5.2)
- 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞 (VTE) 事件：建議在治療的前四個月內進行預防性抗凝血治療。監測 VTE 的徵象和症狀，並進行醫學上適當的治療。根據嚴重程度暫停 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥。抗凝血劑治療開始後，醫療照護提供者將決定是否以相同劑量恢復 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥。針對復發型 VTE，即使給予抗凝血治療，仍永久停用 RYBREVANT，並繼續給予 lazertinib。(2.6, 5.3)
- 皮膚不良反應：可能會引起嚴重皮疹，包括中毒性表皮壞死鬆解症 (TEN) 和痤瘡樣皮膚炎。根據嚴重程度暫停、降低劑量或永久停用 RYBREVANT。(2.6, 5.4)
- 眼部毒性：立即將眼睛症狀惡化的患者轉介給眼科醫師。根據嚴重程度暫停、降低劑量或永久停用 RYBREVANT。(2.6, 5.5)
- 胚胎與胎兒毒性：可能造成胎兒傷害。告知具生育能力女性對胎兒的潛在風險，並建議使用有效的避孕措施。(5.6, 8.1, 8.3)

----------不良反應----------

RYBREVANT 併用 Lazertinib

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 是皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、肌肉骨骼疼痛、口腔炎、水腫、VTE、感覺異常、疲勞、腹瀉、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食慾下降、搔癢、噁心和眼部毒性。(6.1)
- 最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是白蛋白降低、鈉降低、ALT 升高、鉀降低、血紅素降低、AST 升高、GGT 升高和鎂升高。(6.1)

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 是皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、疲勞、噁心、口腔炎、便秘、水腫、食慾下降、肌肉骨骼疼痛、嘔吐和 COVID-19。(6.1)
- 最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是嗜中性白血球降低、白血球降低、血小板降低、血紅素降低、鉀降低、鈉降低、丙胺酸轉胺酶升高、丙麩氨酸轉移酶升高和白蛋白降低。(6.1)

RYBREVANT 作為單一藥物

- 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、疲勞、水腫、口腔炎、咳嗽、便秘和嘔吐。(6.1)
- 最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是淋巴球降低、白蛋白降低、磷酸鹽降低、鉀降低、鹼性磷酸酶升高、葡萄糖升高、丙麩氨酸轉移酶升高和鈉降低。(6.1)

如要報告疑似不良反應，請致電 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。

----------用於特定族群----------

哺乳期：建議不要母乳餵哺。(8.2)

有關患者諮詢資訊和 FDA 核准的患者標籤，請參閱 17。

修訂：02/2025

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

完整處方資訊：目錄*

1 適應症及用法
1.1 具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療
1.2 先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC
1.3 具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 的第一線治療
1.4 先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC
2 劑量及給藥
2.1 重要劑量資訊
2.2 患者選擇
2.3 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療 NSCLC 的建議劑量 - 每 3 週給藥一次
2.4 RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的建議劑量 - 每 2 週給藥一次
2.5 建議前驅藥物
2.6 針對不良反應的劑量調整
2.7 準備
2.8 給藥
3 劑型與強度
4 禁忌症
5 警告和注意事項
5.1 輸注相關反應
5.2 間質性肺部疾病/非感染性肺炎
5.3 RYBREVANT 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞 (VTE) 事件
5.4 皮膚不良反應
5.5 眼部毒性
5.6 胚胎與胎兒毒性
6 不良反應
6.1 臨床試驗經驗
6.2 上市後使用體驗
8 用於特定族群
8.1 妊娠期
8.2 哺乳期
8.3 具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 作用機轉
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 致癌作用、致突變作用、生育能力損害
14 臨床試驗
14.1 具有外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療 - MARIPOSA
14.2 先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者 - MARIPOSA-2
14.3 具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 的第一線治療 - PAPILLON
14.4 先前接受過治療的具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC - CHRYSALIS
16 如何供應/存儲和處理
17 患者諮詢資訊

*未列出完整處方資訊中省略的章節或小節。

完整處方資訊

1 適應症及用法

1.1 具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療

RYBREVANT 與 lazertinib 併用，適合作為以下成年患者的第一線治療：患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)，且經 FDA 核准之檢測偵測出表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變 *[請參閱「劑量及給藥」(2.2)]*。

1.2 先前接受過治療的具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，適合治療以下成年患者：患有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC，且在使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑治療時或治療後疾病惡化 *[請參閱「劑量及給藥」(2.2)]*。

1.3 具有 *EGFR* 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 的第一線治療

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，適合作為以下成年患者的第一線治療：患有局部晚期或轉移性 NSCLC，且經 FDA 核准之檢測偵測出 EGFR 外顯子 20 插入突變 *[請參閱「劑量及給藥」(2.2)]*。

1.4 先前接受過治療的具有 *EGFR* 外顯子 20 插入突變的 NSCLC

RYBREVANT 適合作為單一藥物，用於治療以下成年患者：患有局部晚期或轉移性 NSCLC，經 FDA 核准之檢測偵測出 EGFR 外顯子 20 插入突變 *[請參閱「劑量及給藥」(2.2)]*，且在鉑類化療時或鉑類化療後疾病惡化。

2 劑量及給藥

2.1 重要劑量資訊

- 每次 RYBREVANT 輸注前按建議給予前驅藥物 *[請參閱「劑量及給藥」(2.5)]*。
- 根據表 8 和表 9 的輸注速率，靜脈輸注稀釋的 RYBREVANT，在第 1 週的第 1 天和第 2 天分開輸注初始劑量 *[請參閱「劑量及給藥」(2.8)]*。
- 第 1 週的第 1 天和第 2 天及第 2 週透過外周導管給予 RYBREVANT，以降低輸注相關反應的風險 *[請參閱「劑量及給藥」(2.8)]*。
- RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥時，請先輸注 pemetrexed，然後輸注 carboplatin，最後輸注 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.8)]*。
- RYBREVANT 與 lazertinib 併用給藥時，在 RYBREVANT 輸注前任意時間口服 lazertinib *[請參閱「劑量及給藥」(2.8)]*。
- RYBREVANT 與 lazertinib 併用給藥時，在治療的前四個月內，應給予抗凝血劑預防藥物以預防靜脈栓塞 (VTE) 事件 *[請參閱「劑量及給藥」(2.4)]*。

2.2 患者選擇

選擇經 FDA 核准之檢測偵測出存在突變的患者進行 RYBREVANT 治療。

表 1：患者選擇

適應症	治療方案	檢測來源
具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療 *[請參閱「適應症及用法」(1.1)]*	RYBREVANT 併用 lazertinib	• 腫瘤或血漿檢體。 • 從初步診斷開始，可以隨時進行檢測。 • 一旦確定 EGFR 突變狀態，則不需要重複檢測。
先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC（使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑時疾病惡化）*[請參閱「適應症及用法」(1.2)]*	RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed	
具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 的第一線治療 *[請參閱「適應症及用法」(1.3)]*	RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed	
先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC *[請參閱「適應症及用法」(1.4)]*	RYBREVANT 作為單一藥物	

有關 FDA 核准之檢測的資訊可在以下網址找到：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics。

2.3 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療 NSCLC 的建議劑量 - 每 3 週給藥一次

RYBREVANT 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥的建議劑量以基準期體重為基準，載於表 2。

表 2：RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 的建議劑量

基準期的體重[a]	建議劑量	給藥時間表
低於 80 kg	1,400 mg	從第 1 週至第 4 週每週一次（共 4 劑） • 第 1 週 - 在第 1 天和第 2 天分開輸注 • 第 2 週至第 4 週 - 在第 1 天輸注 • 第 5 週和第 6 週 - 不給藥
	1,750 mg	第 7 週以後，每 3 週一次
高於或等於 80 kg	1,750 mg	從第 1 週至第 4 週每週一次（共 4 劑） • 第 1 週 - 在第 1 天和第 2 天分開輸注 • 第 2 週至第 4 週 - 在第 1 天輸注 • 第 5 週和第 6 週 - 不給藥
	2,100 mg	第 7 週以後，每 3 週一次

[a] 後續體重如有變化，不需要調整劑量。

RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的建議給藥順序和方案載於表 3。

表 3：RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 的給藥順序和方案

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed		
按照以下順序給藥：首先給予 pemetrexed，然後給予 carboplatin，最後給予 RYBREVANT。		
藥物	**劑量**	**治療持續時間/時間**
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m^2 靜脈輸注 有關完整資訊，請參閱 pemetrexed 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 靜脈輸注 有關完整資訊，請參閱 carboplatin 完整處方資訊。	每 3 週一次，最長持續 12 週。
RYBREVANT	RYBREVANT 靜脈輸注 請參閱表 2。	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 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的建議劑量 - 每 2 週給藥一次

RYBREVANT 併用 lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的建議劑量以基準期體重為基準，載於表 4。給予 RYBREVANT 直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

表 4：RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的建議劑量時間表

基準期的體重[a]	**建議劑量**	**給藥時間表**
低於 80 kg	1,050 mg	從第 1 週至第 5 週每週一次（共 5 劑） • 第 1 週 - 在第 1 天和第 2 天分開輸注 • 第 2 週至第 5 週 - 在第 1 天輸注 • 第 6 週 - 不給藥
		第 7 週以後，每 2 週一次
高於或等於 80 kg	1,400 mg	從第 1 週至第 5 週每週一次（共 5 劑） • 第 1 週 - 在第 1 天和第 2 天分開輸注 • 第 2 週至第 5 週 - 在第 1 天輸注 • 第 6 週 - 不給藥
		第 7 週以後，每 2 週一次

[a] 後續體重如有變化，不需要調整劑量。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

給藥順序

如果與 lazertinib 併用，在同一天給藥時，請在 lazertinib 給藥後的任意時間給予 RYBREVANT。有關建議的 lazertinib 劑量資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。給予 RYBREVANT 併用 lazertinib，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

併用藥物

開始 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療時，在治療的前四個月內，應給予抗凝血劑預防藥物以預防靜脈栓塞 (VTE) 事件 *[請參閱「警告和注意事項」(5.3)]*。如果在治療的前四個月內沒有 VTE 的徵象或症狀，醫療照護提供者可自行決定考慮停用抗凝血劑預防藥物。有關併用藥物的資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。

開始 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療時，應使用不含酒精（例如不含異丙醇、不含乙醇）的滋潤霜，並鼓勵患者在治療期間和治療後 2 個月內限制日曬，穿著防曬服並使用廣譜 UVA/UVB 防曬霜以降低皮膚不良反應的風險 *[請參閱「警告和注意事項」(5.4)]*。考慮預防治療措施（例如使用口服抗生素）以降低皮膚不良反應的風險。有關併用藥物的資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。

2.5 建議前驅藥物

在首次輸注 RYBREVANT（第 1 週第 1 天和第 2 天）之前，請按照表 5 所述服用前驅藥物，以降低輸液相關反應的風險 *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

只需在第 1 週第 1 天和第 2 天給藥時以及長時間給藥中斷後重新開始給藥時給予醣皮質素，後續輸注視需要給予（請參閱表 5）。在所有輸注前均給予抗組織胺和退熱劑。

表 5：前驅藥物

藥物	**劑量**	**給藥途徑**	**RYBREVANT 給藥前的給藥區間**
抗組織胺*	Diphenhydramine（25 至 50 mg）或等效藥物	靜脈輸注	15 至 30 分鐘
		口服	30 至 60 分鐘
退熱劑*	Acetaminophen（650 至 1,000 mg）	靜脈輸注	15 至 30 分鐘
		口服	30 至 60 分鐘
醣皮質素‡	Dexamethasone (20 mg) 或等效藥物	靜脈輸注	45 至 60 分鐘
醣皮質素+	Dexamethasone (10 mg) 或等效藥物	靜脈輸注	45 至 60 分鐘

* 所有劑量都必須使用。
‡ 初始劑量（第 1 週第 1 天）需要使用。
+ 第二劑（第 1 週第 2 天）需要使用；後續各劑可選用。

2.6 針對不良反應的劑量調整

針對 RYBREVANT 不良反應的建議劑量降低在表 6 中列出。

表 6：針對 RYBREVANT 不良反應的劑量降低

發生不良反應時的劑量	**第一次劑量降低**	**第二次劑量降低**	**第三次劑量降低**
1,050 mg	700 mg	350 mg	停用 RYBREVANT
1,400 mg	1,050 mg	700 mg	
1,750 mg	1,400 mg	1,050 mg	
2,100 mg	1,750 mg	1,400 mg	

針對 RYBREVANT 不良反應的建議劑量調整和處置載於表 7。

表 7：針對 RYBREVANT 不良反應的建議劑量調整和處置

不良反應	**嚴重程度**	**劑量調整**
輸注相關反應 (IRR) *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*	第 1 級至第 2 級	• 如果疑似發生 IRR，請中斷 RYBREVANT 輸注並監測患者，直到反應症狀緩解為止。 • 以反應發生時輸注速率的 50% 恢復輸注。 • 如果 30 分鐘後沒有再發生其他症狀，則可提高輸注速率（請參閱表 8 和 9）。 • 在給予後續各劑時，將皮質類固醇加入前驅藥物（請參閱表 5）。
	第 3 級	• 中斷 RYBREVANT 輸注並給予支持性照護藥物。持續監測患者，直到反應症狀緩解為止。 • 以反應發生時輸注速率的 50% 恢復輸注。 • 如果 30 分鐘後沒有再發生其他症狀，則可提高輸注速率（請參閱表 8 和 9）。 • 在給予後續各劑時，將皮質類固醇加入前驅藥物（請參閱表 5）。對於復發性第 3 級反應，請永久停用 RYBREVANT。
	第 4 級或任何級別重度過敏/過敏反應	• 永久停用 RYBREVANT。
間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎 *[請參閱「警告和注意事項」(5.2)]*	任何等級	• 如果疑似發生 ILD/非感染性肺炎，請暫停 RYBREVANT 給藥。 • 如果確診 ILD/非感染性肺炎，請永久停用 RYBREVANT。
靜脈栓塞 (VTE) 事件 *[適用於併用 lazertinib，請參閱「警告和注意事項」(5.3)]*	第 2 級或第 3 級	• 暫停 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥。 • 根據臨床指示進行抗凝血劑治療。 • 抗凝血劑治療開始後，醫療照護提供者將決定是否以相同劑量水平恢復 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥。
	儘管給予治療水平的抗凝血劑，但仍然發生第 4 級或復發性第 2 級或第 3 級反應	• 暫停 lazertinib 給藥並永久停用 RYBREVANT。 • 根據臨床指示進行抗凝血劑治療。 • 抗凝血劑治療開始後，醫療照護提供者將決定是否能以相同劑量水平繼續 lazertinib 治療。

表 7：針對 RYBREVANT 不良反應的建議劑量調整和處置（續）

不良反應	嚴重程度	劑量調整
皮膚不良反應（包括痤瘡樣皮膚炎、搔癢、皮膚乾燥）*[請參閱「警告和注意事項」(5.4)]*	第 1 級或第 2 級	• 開始支持性照護處置。 • 2 週後重新評估；如皮疹沒有改善，請考慮減少劑量。
	第 3 級	• 暫停 RYBREVANT 給藥並開始支持性照護處置。 • 恢復至 ≤ 第 2 級後，以較低劑量恢復 RYBREVANT 給藥。 • 如果在 2 週內沒有改善，請永久停止治療。
	第 4 級	• 永久停用 RYBREVANT。
	嚴重大皰、水泡或脫屑皮膚問題（包括中毒性表皮壞死鬆解症 (TEN)）	• 永久停用 RYBREVANT。
其他不良反應 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*	第 3 級	• 暫停 RYBREVANT 給藥，直至恢復至 ≤ 第 1 級或基準期為止。 • 如果在 1 週內恢復，請繼續給予相同劑量。 • 如果在 1 週後但在 4 週內恢復，請以較低劑量繼續。 • 如果在 4 週內沒有恢復，請永久停用。
	第 4 級	• 暫停 RYBREVANT 給藥，直至恢復至 ≤ 第 1 級或基準期為止。 • 如果在 4 週內恢復，請以較低劑量繼續。 • 如果在 4 週內沒有恢復，請永久停用。 • 如果發生復發性第 4 級反應，請永久停用。

針對 RYBREVANT 併用 Lazertinib 之不良反應的建議劑量調整

在 RYBREVANT 併用 lazertinib 給藥時，如果暫停治療和緩解後出現需要降低劑量的不良反應，請先減少 RYBREVANT 的劑量。

有關 lazertinib 劑量調整的資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。

針對 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 之不良反應的建議劑量調整

在 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 給藥時，請調整一種或多種藥物的劑量。如表 7 所示，暫停或停用 RYBREVANT。有關額外劑量調整的資訊，請參閱 carboplatin 和 pemetrexed 的處方資訊。

2.7 準備

在給藥前，稀釋並準備 RYBREVANT 以供靜脈輸注。

- 檢查 RYBREVANT 溶液是否為無色至淡黃色。在溶液和容器允許時，應在給藥前目視檢查注射用藥品是否有顆粒物和變色。如果有變色或有可見顆粒，請勿使用。
- 根據患者的基準期體重確定所需劑量和 RYBREVANT 小瓶數量 *[請參閱「劑量及給藥」(2.3)]*。每個 RYBREVANT 小瓶含有 350 mg amivantamab-vmjw。
- 從 250 mL 輸注袋中抽出一定體積的 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液並丟棄，此體積等於要加入的 RYBREVANT 的體積（即，對於每個 RYBREVANT 小瓶，從輸注袋中丟棄 7 mL 稀釋液）。只使用聚氯乙烯 (PVC)、聚丙烯 (PP)、聚乙烯 (PE) 或聚烯混合物 (PP+PE) 製成的輸注袋。
- 從每個小瓶中抽出 7 mL RYBREVANT，然後將其加入輸注袋中。輸注袋中的最終體積應為 250 mL。請丟棄小瓶中剩餘的未使用部分。
- 輕輕翻轉輸注袋以混合溶液。請勿搖動。
- 稀釋溶液應於 10 小時內（包括輸注時間）在室溫 15°C 至 25°C（59°F 至 77°F）下給予患者。

2.8 給藥

- 使用配備流量調節器以及管內無菌、無熱源、低蛋白結合聚醚碸(PES)過濾器（孔徑大小 0.2 微米）的輸注套裝，以靜脈輸注的方式給予稀釋的 RYBREVANT 溶液 *[請參閱「劑量及給藥」(2.7)]*。
- 給藥套裝必須由聚氨酯 (PU)、聚丁二烯 (PBD)、PVC、PP 或 PE 製成。
- 在開始每次 RYBREVANT 輸注前，**必須**使用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液灌洗帶過濾器的給藥套裝。
- 請勿在同一靜脈輸注管中一併輸注 RYBREVANT 與其他藥物。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

- 根據表 8 中的輸注速率，RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 每 3 週靜脈輸注給藥一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。
- 第 1 週和第 2 週透過外周導管給予 RYBREVANT，以降低初次治療期間出現輸注相關反應的風險 *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*。
- 後續各週可以透過中央輸注管給予 RYBREVANT。
- 對於初次輸注，請盡可能在接近給藥時間準備 RYBREVANT，以便在出現輸注相關反應時能夠延長輸注時間。
- 最先輸注 pemetrexed，然後輸注 carboplatin，最後輸注 RYBREVANT。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

表 8：RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療 NSCLC 的輸注速率

體重低於 80 kg			
週次	**劑量（每袋 250 mL）**	**初次輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週（分開劑量輸注）			
第 1 週*第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	1,050 mg	33	50
第 2 週	1,400 mg	65	
第 3 週	1,400 mg	85	
第 4 週	1,400 mg	125	
第 5 週和第 6 週	不給藥		
第 7 週及其後每 3 週一次	1,750 mg	125	
體重高於或等於 80 kg			
週次	**劑量（每袋 250 mL）**	**初次輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率 (mL/hr)**
第 1 週（分開劑量輸注）			
第 1 週*第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	1,400 mg	25	50
第 2 週	1,750 mg	65	
第 3 週	1,750 mg	85	
第 4 週	1,750 mg	125	
第 5 週和第 6 週	不給藥		
第 7 週及其後每 3 週一次	2,100 mg	125	

† 如果沒有輸注相關反應，請根據患者耐受度，在 2 小時後將初次輸注速率提高到後續輸注速率。第 1 天的總輸注時間約為 4 至 6 小時，第 2 天為 6 至 8 小時。後續輸注時間約為 2 小時。

RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥

- 根據表 9 中的輸注速率，RYBREVANT 單獨給藥時每 2 週靜脈輸注給藥一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。
- 第 1 週和第 2 週透過外周導管給予 RYBREVANT，以降低初次治療期間出現輸注相關反應的風險 *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*。
- 後續各週可以透過中央輸注管給予 RYBREVANT。
- 對於初次輸注，請盡可能在接近給藥時間準備 RYBREVANT，以便在出現輸注相關反應時能夠延長輸注時間。
- 如果與 lazertinib 併用，在同一天給藥時，請在 lazertinib 給藥後的任意時間給予 RYBREVANT。

表 9：RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的輸注速率

體重低於 80 kg			
週次	**劑量（每袋 250 mL）**	**初次輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週（分開劑量輸注）			
第 1 週*第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	700 mg	50	75
第 2 週	1,050 mg	85	
第 3 週	1,050 mg	125	
第 4 週	1,050 mg	125	
第 5 週	1,050 mg	125	
第 6 週	不給藥		
第 7 週及其後每 2 週一次	1,050 mg	125	
體重高於或等於 80 kg			
週次	**劑量（每袋 250 mL）**	**初次輸注速率 (mL/hr)**	**後續輸注速率† (mL/hr)**
第 1 週（分開劑量輸注）			
第 1 週*第 1 天*	350 mg	50	75
第 1 週*第 2 天*	1,050 mg	35	50

表 9：RYBREVANT 併用 Lazertinib 或 RYBREVANT 單獨給藥的輸注速率（續）

第 2 週	1,400 mg	65
第 3 週	1,400 mg	85
第 4 週	1,400 mg	125
第 5 週	1,400 mg	125
第 6 週	不給藥	
第 7 週及其後每 2 週一次	1,400 mg	125

† 如果沒有輸注相關反應，請根據患者耐受度，在 2 小時後將初次輸注速率提高到後續輸注速率。第 1 天的總輸注時間約為 4 至 6 小時，第 2 天為 6 至 8 小時。後續輸注時間約為 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於單劑量小瓶中。

4 禁忌症

無。

5 警告和注意事項

5.1 輸注相關反應

RYBREVANT 可能會引起包括過敏性休克的輸注相關反應 (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。至 IRR 發作的時間中位數約為 1 小時。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

RYBREVANT 併用 lazertinib 可能會引起輸注相關反應。在 MARIPOSA 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，63% 使用 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療的患者發生 IRR，包括 5% 的患者發生第 3 級不良反應和 1% 的患者發生第 4 級不良反應。IRR 導致輸注調整的發生率為 54%，導致 RYBREVANT 劑量降低的 IRR 在患者中的發生率為 0.7%。4.5% 接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者出現導致永久停用 RYBREVANT 的輸注相關反應。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*，50% 使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的患者發生 IRR，包括第 3 級 (3.2%) 不良反應。IRR 導致輸注調整的發生率為 46%，導致患者永久停用 RYBREVANT 的發生率為 2.8%。

RYBREVANT 作為單一藥物

在 CHRYSALIS 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，66% 使用 RYBREVANT 作為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% 出現 IRR，而第 2 天輸注時 IRR 的發生率為 3.4%，第 2 週輸注時為 0.4%，後續輸注時累計為 1.1%。在通報的 IRR 中，97% 是第 1 級至第 2 級，2.2% 是第 3 級，0.4% 是第 4 級。開始輸注後的發作時間中位數為 1 小時（範圍為 0.1 至 18 小時）。IRR 導致輸注調整的發生率為 62%，導致患者永久停用 RYBREVANT 的發生率為 1.3%。

使用抗組織胺、退熱劑和醣皮質素進行前驅給藥，並根據建議輸注 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.5)]*。第 1 週及第 2 週透過外周導管給予 RYBREVANT，以降低輸注相關反應的風險 *[請參閱「劑量及給藥」(2.8)]*。

在提供心肺復蘇藥物和設備的環境中，在 RYBREVANT 輸注過程中監測患者是否有輸注反應的徵象和症狀。如果疑似發生 IRR，請中斷輸注。根據嚴重程度降低輸注速率或永久停用 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。如果出現過敏反應，請永久停止 RYBREVANT。

5.2 間質性肺部疾病/非感染性肺炎

RYBREVANT 可能會引起嚴重且致命的間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，3.1% 使用 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療的患者發生 ILD/非感染性肺炎，包括 1% 的患者發生第 3 級不良反應和 0.2% 的患者發生第 4 級不良反應。有一例 ILD/非感染性肺炎致命病例，且 2.9% 的患者因 ILD/非感染性肺炎而永久停用 RYBREVANT 和 lazertinib *[請參閱「不良反應」(6.1)]*。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*，2.1% 使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 1.8% 患者發生第 3 級 ILD/非感染性肺炎。2.1% 因 ILD/非感染性肺炎而停用 RYBREVANT。

RYBREVANT 作為單一藥物

在 CHRYSALIS 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，3.3% 使用 RYBREVANT 作為單一藥物治療的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 0.7% 的患者發生第 3 級 ILD/非感染性肺炎。三位患者 (1%) 因 ILD/非感染性肺炎而永久停用 RYBREVANT。

監測患者是否有新的或惡化的表明 ILD/非感染性肺炎的症狀（例如呼吸困難、咳嗽、發燒）。疑似出現 ILD/非感染性肺炎的患者立即暫停輸注 RYBREVANT，如確診 ILD/非感染性肺炎，則永久停用 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。

5.3 RYBREVANT 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞 (VTE) 事件

RYBREVANT 併用 lazertinib 可能會引起嚴重且致命的靜脈栓塞 (VTE) 事件，包括深靜脈血栓形成和肺栓塞。這些事件大部分發生在治療的前四個月內 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*。

在 MARIPOSA 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，36% 接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者發生 VTE，包括 10% 的患者發生第 3 級不良反應和 0.5% 的患者發生第 4 級不良反應。在接受抗凝血治療時，1.2% 的患者出現試驗中 VTE (n=5)。有兩例致命 VTE 病例 (0.5%)，9% 患者發生導致 RYBREVANT 給藥中斷的 VTE，1% 患者發生導致 RYBREVANT 劑量降低的 VTE，以及 3.1% 患者發生導致永久停用 RYBREVANT 的 VTE。至 VTE 發作的時間中位數為 84 天（範圍：6 至 777 天）。在治療的前四個月內給予預防性抗凝血劑 *[請參閱「劑量及給藥」(2.4)]*。不建議使用維生素 K 拮抗劑。監測 VTE 事件的徵象和症狀，並進行醫學上適當的治療。

根據嚴重程度暫停 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥 *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。抗凝血劑治療開始後，醫療照護提供者將決定是否以相同劑量水平恢復 RYBREVANT 和 lazertinib 給藥 *[請參閱「劑量及給藥」(2.4)]*。如果在給予治療性抗凝血劑的情況下 VTE 仍復發，請永久停用 RYBREVANT。醫療照護提供者將決定是否以相同劑量水平繼續 lazertinib 治療 *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。有關建議的 lazertinib 劑量調整，請參閱 lazertinib 處方資訊。

5.4 皮膚不良反應

RYBREVANT 可能會引起嚴重皮疹，包括中毒性表皮壞死鬆解症 (TEN) 和痤瘡樣皮膚炎、搔癢和皮膚乾燥。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，86% 使用 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療的患者發生皮疹，包括 26% 的患者發生第 3 級不良反應。至皮疹發作的時間中位數為 14 天（範圍：1 至 556 天）。37% 的患者發生導致 RYBREVANT 劑量中斷的皮疹，23% 的患者發生導致 RYBREVANT 劑量降低的皮疹，5% 的患者發生導致永久停用 RYBREVANT 的皮疹。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*，82% 使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的患者發生皮疹，包括第 3 級 (15%) 不良反應。14% 的患者發生導致劑量降低的皮疹，2.5% 永久停用 RYBREVANT 和 3.1% 停用 pemetrexed。

RYBREVANT 作為單一藥物

在 CHRYSALIS 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，74% 使用 RYBREVANT 作為單一藥物治療的患者發生皮疹，包括 3.3% 的患者發生第 3 級皮疹。至皮疹發作的時間中位數為 14 天（範圍：1 至 276 天）。5% 的患者發生導致劑量降低的皮疹，0.7% 的患者因皮疹永久停用 RYBREVANT *[請參閱「不良反應」(6.1)]*。

一位使用 RYBREVANT 作為單一藥物治療的患者 (0.3%) 發生中毒性表皮壞死鬆解症 (TEN)。

指示患者在使用 RYBREVANT 治療期間及治療後 2 個月內限制日曬。建議患者穿著防曬服，並使用廣譜 UVA/UVB 防曬霜。乾性皮膚建議使用不含酒精（例如不含異丙醇，不含乙醇）的滋潤霜。

開始使用 RYBREVANT 進行治療時，應使用不含酒精（例如不含異丙醇，不含乙醇）的滋潤霜，以降低皮膚不良反應的風險。考慮預防治療措施（例如使用口服抗生素）以降低皮膚不良反應的風險。如果出現皮膚反應，請開始使用局部皮質類固醇和局部和/或口服抗生素。對於第 3 級反應，請加入口服類固醇並考慮皮膚科諮詢。如果患者在 2 週內出現嚴重皮疹、非典型表現或分布，或缺乏改善，則應將患者立即轉介給皮膚科醫師。根據嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。

5.5 眼部毒性

RYBREVANT 可能會引起眼部毒性，包括角膜炎、眼瞼炎、乾眼症狀、結膜發紅、視力模糊、視力障礙、眼睛發癢、眼部搔癢和葡萄膜炎。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，16% 使用 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療的患者發生眼部毒性，包括 0.7% 的患者發生第 3 級或第 4 級眼部毒性。根據嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用 RYBREVANT 並繼續使用 lazertinib *[請參閱「劑量及給藥」(2.4)]*。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*，16% 使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的患者發生眼部毒性。所有事件均為第 1 級或第 2 級。

RYBREVANT 作為單一藥物

在 CHRYSALIS 中，*[請參閱「不良反應」(6.1)]*，0.7% 使用 RYBREVANT 進行治療的患者發生角膜炎，0.3% 的患者發生葡萄膜炎。所有事件均為第 1 級和第 2 級。

立即將新出現眼睛症狀或眼睛症狀惡化的患者轉介給眼科醫師。根據嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用 RYBREVANT *[請參閱「劑量及給藥」(2.6)]*。

5.6 胚胎與胎兒毒性

根據其作用機轉和來自動物模型的發現，RYBREVANT 在給予孕婦時可能會引起致命傷害。對懷孕動物施用其他 EGFR 抑制劑分子，導致胚胎與胎兒發育受損、胚胎致死和流產的發生率增加。告知具生育能力女性對胎兒的潛在風險。建議具生育能力女性患者在治療期間和最後一劑 RYBREVANT 後 3 個月內使用有效避孕措施。*[請參閱「用於特定族群」(8.1, 8.3)]*。

6 不良反應

標籤中的其他地方討論了以下不良反應：

- 輸注相關反應 *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*
- 間質性肺部疾病/非感染性肺炎 *[請參閱「警告和注意事項」(5.2)]*
- 靜脈栓塞事件 *[請參閱「警告和注意事項」(5.3)]*
- 皮膚不良反應 *[請參閱「警告和注意事項」(5.4)]*
- 眼部毒性 *[請參閱「警告和注意事項」(5.5)]*

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，因此在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接與其他藥物臨床試驗的比率進行比較，也可能無法反映實際觀察到的比率。

RYBREVANT 併用 Lazertinib

「警告和注意事項」中所述的資料反映了在 MARIPOSA 試驗中對 421 位腫瘤有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變且先前未經治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者進行 RYBREVANT 併用 lazertinib 的曝藥情況 *[請參閱「臨床試驗」(14.1)]*。患者每週接受一次 RYBREVANT 靜脈輸注 1,050 mg（< 80 kg 的患者）或 1,400 mg（≥ 80 kg 的患者），持續 4 週，之後從第 5 週開始每 2 週一次，並併用 lazertinib，每日一次口服 240 mg，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。在 421 位接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者中，73% 曝藥 6 個月或更長時間，59% 曝藥一年以上。最常見的不良反應（≥ 20%）是皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、水腫、肌肉骨骼疼痛、口腔炎、VTE、感覺異常、疲勞、腹瀉、便秘、COVID-19、皮膚乾燥、出血、食慾下降、搔癢、噁心和眼部毒性。最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常（≥ 2%）是白蛋白降低、ALT 升高、鈉降低、血紅素降低、AST 升高、GGT 升高和鎂升高。

RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

「警告和注意事項」中所述的彙集安全性族群也反映了兩項試驗中 281 位患者對 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的曝藥情況：

- MARIPOSA-2 *[請參閱「臨床試驗」(14.2)]*，針對 130 位先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者，且其疾病在接受 osimertinib 治療時或治療後惡化。
- PAPILLON *[請參閱「臨床試驗」(14.3)]*，針對 151 位先前未經治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者。

患者每週接受一次 RYBREVANT 靜脈輸注 1,400 mg（< 80 kg 的患者）或 1,750 mg（≥ 80 kg 的患者），持續 4 週，之後從第 7 週開始每 3 週一次，劑量為 1,750 mg（< 80 kg 的患者）或 2,100 mg（≥ 80 kg 的患者），直至疾病惡化或出現不可接受的毒性，並以曲線下面積 AUC 5 併用 carboplatin，每 3 週一次，直至最長 12 週，且以 500 mg/m^2 的劑量併用 pemetrexed，每 3 週一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。在 281 位接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者中，65% 曝藥 6 個月或更長時間，24% 曝藥一年以上。在安全性族群中，最常見的（≥ 20%）不良反應是皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、疲勞、噁心、口腔炎、便秘、水腫、食慾下降、肌肉骨骼疼痛、嘔吐和 COVID-19。最常見的第 3 級至第 4 級實驗室檢驗結果異常（≥ 2%）是嗜中性白血球降低、白血球降低、血小板降低、血紅素降低、鉀降低、鈉降低、丙胺酸轉胺酶升高、丙麩氨酸轉移酶升高和白蛋白降低。

RYBREVANT 作為單一藥物

「警告和注意事項」中的資料也反映了在 CHRYSALIS *[請參閱「臨床試驗」(14.4)]* 中 302 位局部晚期或轉移性 NSCLC 患者對 RYBREVANT 作為單一藥物的曝藥情況。患者每週接受一次 RYBREVANT 1,050 mg（基準期體重 < 80 kg 的患者）或 1,400 mg（基準期體重 ≥ 80 kg 的患者），持續 4 週，之後每 2 週一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。在 302 位接受 RYBREVANT 作為單一藥物的患者中，36% 曝藥 6 個月或更長時間，12% 曝藥一年以上。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、疲勞、口腔炎、便秘、嘔吐和搔癢。最常見的第 3 級至第 4 級實驗室檢驗結果異常（≥ 2%）是丙麩氨酸轉移酶升高、鈉降低、鉀降低和鹼性磷酸酶升高。

具有外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療

下面所述的安全性資料反映了在 MARIPOSA 中對 421 位腫瘤有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變且先前未經治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者進行 RYBREVANT 併用 lazertinib 的曝藥情況 *[請參閱「臨床試驗」(14.1)]*。患者每週接受一次 RYBREVANT 靜脈輸注 1,050 mg（< 80 kg 的患者）或 1,400 mg（≥ 80 kg 的患者），持續 4 週，之後從第 5 週開始每 2 週一次，並併用 lazertinib，每日一次口服 240 mg。在 421 位接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者中，73% RYBREVANT 曝藥 ≥ 6 個月，59% RYBREVANT 曝藥 > 1 年。

接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者年齡中位數為 64 歲（範圍：25 至 88 歲）；64% 為女性；59% 為亞裔，38% 為白人，1.7% 為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.7% 為黑人或非裔美國人，1% 為未知或其他種族；13% 為西班牙裔或拉丁裔，67% 的美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態 (PS) 為 1，33% 的 ECOG PS 為 0，60% 有 EGFR 外顯子 19 缺失，40% 有 EGFR 外顯子 21 L858R 替代突變。

49% 接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者出現嚴重不良反應。在患者中發生率 ≥ 2% 的嚴重不良反應包括 VTE (11%)、感染性肺炎 (4%)、皮疹和 ILD/非感染性肺炎（各 2.9%）、COVID-19 (2.4%)、胸膜積水和輸注相關反應（各 2.1%）。7% 接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者出現致命不良反應，原因包括：未另外指明的死亡 (1.2%)；敗血症和呼吸衰竭（各 1%）；感染性肺炎、心肌梗塞和突然死亡（各 0.7%）；腦梗塞、肺栓塞 (PE) 和 COVID-19 感染（各 0.5%）；ILD/非感染性肺炎、急性呼吸窘迫症候群 (ARDS) 和心肺驟停（各 0.2%）。

34% 的患者因不良反應永久停用 RYBREVANT。導致 ≥ 1% 的患者永久停藥的不良反應包括皮疹、輸注相關反應、指甲毒性、VTE、ILD/非感染性肺炎、感染性肺炎、水腫、低蛋白血症、疲勞、感覺異常和呼吸困難。

88% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量中斷。導致 ≥ 5% 的患者需要中斷劑量的不良反應是輸注相關反應、皮疹、指甲毒性、COVID-19、VTE、ALT 升高、水腫和低蛋白血症。

46% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量降低。導致 ≥ 5% 的患者需要降低劑量的不良反應是皮疹和指甲毒性。

最常見的不良反應（≥ 20%）是皮疹、指甲毒性、輸注相關反應、肌肉骨骼疼痛、口腔炎、水腫、VTE、感覺異常、疲勞、腹瀉、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食慾下降、搔癢和噁心。最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常（≥ 2%）是白蛋白降低、鈉降低、ALT 升高、鉀降低、血紅素降低、AST 升高、GGT 升高和鎂升高。

表 10 彙整了 MARIPOSA 中的不良反應（≥ 10%）。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

表 10：MARIPOSA 中具有外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者的不良反應（≥ 10%）

不良反應	RYBREVANT 併用 lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
皮膚及皮下組織疾病				
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
受傷、中毒和程序併發症				
輸注相關反應+	63	6	0	0
肌肉骨骼及結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛*	47	2.1	39	1.9
胃腸道疾病				
口腔炎*	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
痔瘡	10	0.2	2.1	0.2
一般疾病及給藥部位狀況				
水腫*	43	2.6	8	0
疲勞*	32	3.8	20	1.9
發熱	12	0	9	0
血管疾病				
靜脈栓塞*	36	11	8	2.8
出血*	25	1	13	1.2
神經系統疾病				
感覺異常*	35	1.7	10	0.2
頭暈*	14	0	10	0
頭痛*	13	0.2	13	0
感染和寄生蟲感染				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
結膜炎	11	0.2	1.6	0
代謝和營養疾病				
食慾下降	24	1	18	1.4
呼吸系統、胸腔和縱隔疾病				
咳嗽*	19	0	23	0
呼吸困難*	14	1.7	17	3.5
眼部疾病				
眼部毒性*	16	0.7	7	0
精神疾病				
失眠	10	0	11	0

* 分組術語。
\+ 只適用於 RYBREVANT。

在接受 RYBREVANT 併用 lazertinib 的患者中，發生率 < 10% 患者的臨床相關不良反應包括 ILD/非感染性肺炎 (3.1%)。

表 11 彙整了 MARIPOSA 中的實驗室檢驗結果異常。

表 11：MARIPOSA 中具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者較基準期惡化的特定實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)+

實驗室檢驗結果異常	RYBREVANT 併用 lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 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
鈣降低 (已修正)	41	1.4	27	0.7
GGT 升高	39	2.6	24	1.9
鈉降低	38	7	35	5
鉀降低	30	5	15	1.2
肌酸酐升高	26	0.7	35	0.7
鎂降低	25	0.7	10	0.2
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
白血球降低	38	1	66	0.7
嗜中性白血球降低	15	1.4	33	1.4

+ 用於計算比率的分母是具有特定實驗室檢測的一個基準期值和至少一個治療後值的患者數量。

先前接受過治療的 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變非小細胞肺癌 (NSCLC)

下面所述的安全性資料反映了在 MARIPOSA-2 中對 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 曝藥的評估 *[請參閱「臨床試驗」(14.2)]*。符合資格的患者患有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 且疾病在接受 osimertinib 治療時或治療後惡化。無症狀或先前接受過治療且穩定的顱內轉移患者符合資格。患者每週接受一次 RYBREVANT 靜脈輸注 1,400 mg (< 80 kg 的患者) 或 1,750 mg (≥ 80 kg 的患者)，持續 4 週，之後從第 7 週開始每 3 週一次，劑量為 1,750 mg (< 80 kg 的患者) 或 2,100 mg (≥ 80 kg 的患者)，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性，並以曲線下面積 AUC 5併用 carboplatin，每 3 週一次，直至最長 12 週，且以 500 mg/m^2 的劑量併用 pemetrexed，每 3 週一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。在接受 RYBREVANT 的患者 (n=130) 中，52% 曝藥 6 個月或更長時間，7% 曝藥一年以上。治療持續時間中位數為 6.3 個月 (範圍：0 至 14.7 個月)。

年齡中位數為 62 歲 (範圍：36 至 84 歲)；62% 為女性；48% 為亞裔，46% 為白人，2.3% 為黑人或非裔美國人，1.5% 未通報種族，1.5% 種族未知，0.8% 為阿拉斯加原住民；7% 為西班牙裔或拉丁裔；87% 的基準期體重 < 80 kg。

32% 接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者出現嚴重不良反應。在患者中發生率 > 2% 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%) 和肺栓塞 (2.3%)。2.3% 接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者發生致命不良反應；包括呼吸衰竭、敗血症和心室顫動 (各 0.8%)。

11% 的患者因不良反應永久停用 RYBREVANT。導致 ≥ 5% 的患者停用 RYBREVANT 的最常見不良反應是輸注相關反應。

60% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量中斷。52% 的患者發生需要輸注中斷的輸注相關反應 (IRR)。導致 ≥ 5% 的患者需要劑量中斷的不良反應包括輸注相關反應、皮疹和疲勞。

17% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量降低。導致 ≥ 2% 的患者需要劑量降低的不良反應包括皮疹。

最常見的不良反應 (≥ 20%) 是皮疹、輸注相關反應、疲勞、指甲毒性、噁心、便秘、水腫、口腔炎、食慾下降、肌肉骨骼疼痛、嘔吐和 COVID-19。

表 12 彙整了 MARIPOSA-2 中的不良反應。

表 12：MARIPOSA-2 中先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者接受 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
皮膚及皮下組織疾病				
皮疹*	72	11	12	0
指甲毒性*	45	2.3	0.4	0
搔癢	15	0	7	0
皮膚乾燥*	15	0	2.5	0
一般疾病及給藥部位狀況				
輸注相關反應	59	5.4	0.4	0
疲勞*	51	3.8	35	3.7
水腫*	36	1.5	11	0.4
發熱	12	0	10	0
胃腸道疾病				
噁心	45	0.8	37	0.8
便秘	39	0.8	30	0
口腔炎*	35	2.3	11	0
嘔吐	25	0.8	17	0.4
腹瀉*	15	1.5	7	0.8
代謝和營養疾病				
食慾下降	31	0	21	1.2
肌肉骨骼及結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛*	30	3.1	19	0.8
感染和寄生蟲感染				
COVID-19	21	1.5	10	0
眼部疾病				
眼部毒性*	17	0	3.7	0
血管疾病				
出血*	14	0.8	4.9	0
靜脈栓塞* (VTE)	10	2.3	4.5	2.9
呼吸系統、胸腔和縱隔疾病				
咳嗽*	14	0	16	0.4
呼吸困難*	13	1.5	8	1.2

* 分組術語。

在接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者中，發生率 < 10% 的臨床相關不良反應包括：腹痛、痔瘡、頭暈、視力障礙、睫毛粗長症、角膜炎和間質性肺部疾病。

表 13 彙整了 MARIPOSA-2 中的實驗室檢驗結果異常。

表 13：MARIPOSA-2 中具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者接受 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療後較基準期惡化的部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)

實驗室檢驗結果異常	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
血液學				
白血球降低	91	42	85	19
嗜中性白血球降低	74	49	64	25
血小板降低	74	17	58	9
血紅素降低	71	12	77	9
淋巴球降低	69	28	58	18
化學				
白蛋白降低	73	3.8	26	0.4
鈉降低	49	11	30	6
天門冬胺酸轉胺酶升高	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
鎂降低	38	0.8	17	0.4
鉀降低	37	11	12	3.4
丙麩氨酸轉移酶升高	30	3.1	41	1.3
鈣降低（已修正）	25	0	11	0.9

外顯子 20 插入突變非小細胞肺癌 (NSCLC) 的第一線治療

下面所述的安全性資料反映了 PAPILLON 試驗 *[請參閱「臨床試驗」(14.3)]* 中 151 位具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者以建議劑量接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的曝藥情況。在接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者中，曝藥中位數為 9.7 個月（範圍：0.0 至 26.9 個月）。在單獨接受 carboplatin 和 pemetrexed 的患者中，曝藥中位數為 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% 的患者沒有通報種族；89% 不是西班牙裔或拉丁裔；86% 基準期體重 < 80 kg。

37% 接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者出現嚴重不良反應。在患者中發生率 ≥ 2% 的嚴重不良反應包括皮疹、感染性肺炎、間質性肺部疾病 (ILD)、肺栓塞、嘔吐和 COVID-19。7 位患者 (4.6%) 發生致命不良反應，原因為感染性肺炎、腦血管意外、心肺驟停、COVID-19、敗血症及未另外指明的死亡。

11% 的患者因不良反應永久停用 RYBREVANT。導致 ≥ 1% 的患者永久停用 RYBREVANT 的不良反應是皮疹和 ILD。

64% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量中斷。38% 的患者發生需要輸注中斷的輸注相關反應 (IRR)。導致 ≥ 5% 的患者需要劑量中斷的不良反應包括皮疹和指甲毒性。

36% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量降低。導致 ≥ 5% 的患者需要劑量降低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、輸注相關反應、疲勞、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 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是白蛋白降低、丙胺酸轉胺酶升高、丙麩氨酸轉移酶升高、鈉降低、鉀降低、鎂降低以及白血球、血紅素、嗜中性白血球、血小板和淋巴球降低。

表 14 彙整了 PAPILLON 中的不良反應。

表 14：PAPILLON 中具有外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 的不良反應 (≥ 10%)

不良反應[1]	RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed (n = 151)		Carboplatin 和 Pemetrexed (n=155)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
皮膚及皮下組織疾病				
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
疲勞[2]	42	6	45	3.9
水腫[2]	40	1.3	19	0
發熱[2]	17	0	6	0
代謝和營養疾病				
食慾下降	36	2.6	28	1.3
感染和寄生蟲感染				
COVID-19	24	2	14	0.6
感染性肺炎[2]	13	5	6	1.9
血管疾病				
出血[2]	18	0.7	11	1.9
呼吸系統、胸腔和縱隔疾病				
咳嗽[2]	17	0	16	0
呼吸困難[2]	11	1.3	16	3.2
檢查				
體重減輕	14	0.7	8	0
神經系統疾病				
頭暈[2]	11	0	12	0
精神疾病				
失眠	11	0	13	0

[1] 不良反應使用 CTCAE 5.0 版進行分級。
[2] 分組術語。

在接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者中，發生率 < 10% 的臨床相關不良反應包括肺栓塞、深靜脈血栓、皮膚潰瘍、結膜炎和間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎。

表 15 彙整了 PAPILLON 中的實驗室檢驗結果異常。

表 15：PAPILLON 中具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 後較基準期惡化的部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)

實驗室檢驗結果異常[1]	RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed[2]		Carboplatin 併用 Pemetrexed[3]	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
血液學				
白血球降低	89	17	76	10
血紅素降低	79	11	85	13
嗜中性白血球降低	76	36	61	23
血小板降低	70	10	54	12
淋巴球降低	61	11	49	13
化學				
白蛋白降低	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

表 15：PAPILLON 中具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受 RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 後較基準期惡化的部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)（續）

實驗室檢驗結果異常[1]	RYBREVANT 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed[2]		Carboplatin 併用 Pemetrexed[3]	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
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
丙麩氨酸轉移酶升高	38	4	43	4
鈣降低（已修正）	27	1	18	1

[1] 不良反應使用 CTCAE 5.0 版進行分級。
[2] 用於計算比率的分母根據具有一個基準期值和至少一個治療後值的患者數量從 113 至 150 不等。
[3] 用於計算比率的分母根據具有一個基準期值和至少一個治療後值的患者數量從 119 至 154 不等。

先前接受過治療的外顯子 20 插入突變 NSCLC

下面所述的安全性資料反映了 CHRYSALIS 試驗 *[請參閱「臨床試驗」(14.4)]* 中 129 位患有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 且在接受鉑類化療時或之後疾病惡化的患者以建議劑量接受 RYBREVANT 的曝藥情況。在接受 RYBREVANT 的患者中，44% 曝藥 6 個月或更長時間，12% 曝藥一年以上。

年齡中位數為 62 歲（範圍：36 至 84 歲）；61% 為女性；55% 為亞裔，35% 為白人，2.3% 為黑人；82% 基準期體重 < 80 kg。

30% 接受 RYBREVANT 的患者出現嚴重不良反應。在患者中發生率 ≥ 2% 的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、感染性肺炎和肌無力。2 位患者 (1.5%) 因感染性肺炎，1 位患者 (0.8%) 因突然死亡發生致命不良反應。

11% 的患者因不良反應永久停用 RYBREVANT。導致 ≥ 1% 的患者永久停用 RYBREVANT 的不良反應是感染性肺炎、IRR、非感染性肺炎/ILD、呼吸困難、胸膜積水和皮疹。

78% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量中斷。59% 的患者發生需要輸注中斷的輸注相關反應 (IRR)。導致 ≥ 5% 的患者需要劑量中斷的不良反應包括呼吸困難、噁心、皮疹、嘔吐、疲勞和腹瀉。

15% 的患者因不良反應發生 RYBREVANT 劑量降低。導致 ≥ 2% 的患者需要劑量降低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、疲勞、水腫、口腔炎、咳嗽、便秘和嘔吐。最常見的第 3 級至第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是淋巴球降低、白蛋白降低、磷酸鹽降低、鉀降低、葡萄糖升高、鹼性磷酸酶升高、丙麩氨酸轉移酶升高和鈉降低。

表 16 彙整了 CHRYSALIS 中的不良反應。

表 16：CHRYSALIS 中具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者在鉑類化療時或之後疾病惡化並接受 RYBREVANT 的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	RYBREVANT[1] (N=129)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
皮膚及皮下組織疾病		
皮疹*	84	3.9
搔癢	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
疲勞*	33	2.3
水腫*	27	0.8
發熱	13	0
感染和寄生蟲感染		
甲溝炎	50	3.1
感染性肺炎*	10	0.8
肌肉骨骼及結締組織疾病		
肌肉骨骼疼痛*	47	0
呼吸系統、胸腔和縱隔疾病		
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

表 16：CHRYSALIS 中具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 患者在鉑類化療時或之後疾病惡化並接受 RYBREVANT 的不良反應 (≥ 10%)（續）

不良反應	RYBREVANT[1] (N=129)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
腹痛*	11	0.8
血管疾病		
出血*	19	0
代謝和營養疾病		
食慾下降	15	0
神經系統疾病		
周邊神經病變*	13	0
頭暈	12	0.8
頭痛*	10	0.8

* 分組術語。
[1] 不良反應使用 CTCAE 4.03 版進行分級。

接受 RYBREVANT 的患者中發生率 < 10% 的臨床相關不良反應包括眼部毒性、ILD/非感染性肺炎和中毒性表皮壞死鬆解症 (TEN)。

表 17 彙整了 CHRYSALIS 中的實驗室檢驗結果異常。

表 17：CHRYSALIS 中具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者在鉑類化療時或之後疾病惡化並接受 RYBREVANT 後較基準期惡化的部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)

實驗室檢驗結果異常	RYBREVANT+ (N=129)	
	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
化學		
白蛋白降低	79	8
葡萄糖升高	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
天門冬胺酸轉胺酶升高	33	0
鎂降低	27	0
丙麩氨酸轉移酶升高	27	4
鈉降低	27	4
鉀降低	26	6
血液學		
淋巴球降低	36	8

+ 用於計算比率的分母根據具有一個基準期值和至少一個治療後值的患者數量為 126。

6.2 上市後使用體驗

在臨床研究或上市後報告中發現了下列與使用 RYBREVANT 相關的不良反應。由於其中某些反應是來自人數不確定的族群自發通報，因此並非總是能準確估計其頻率或與建立與藥物曝藥量之間的因果關係。

免疫系統疾病： 輸注相關反應，包括過敏性休克/過敏反應

8 用於特定族群

8.1 妊娠期

風險摘要

根據作用機轉和動物模型發現，RYBREVANT 在給予孕婦時可能會引起致命傷害。目前沒有關於孕婦使用 RYBREVANT 的資料或動物資料來評估 RYBREVANT 對妊娠期的風險。動物模型中的 EGFR 破壞或缺乏導致胚胎和胎兒發育受損，包括對胎盤、肺、心臟、皮膚和神經發育的影響。缺乏 EGFR 或 MET 訊號已導致動物胚胎致死、畸形和產後死亡 *(請參閱資料)*。告知孕婦對胎兒的潛在風險。

在美國普通族群中，臨床認可妊娠中發生重大出生缺陷和流產的預估背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

資料

動物資料

尚未進行動物試驗以評估 amivantamab-vmjw 對生殖和胎兒發育的影響；然而，基於其作用機轉，RYBREVANT 會導致胎兒損害或發育異常。在小鼠中，EGFR 在生殖和發育過程中非常重要，包括囊胚植入、胎盤發育以及胚胎-胎兒/產後生存和發育。胚胎和胎兒或母體 EGFR 訊號的減少或消除可阻礙植入，可在懷孕的各個階段導致胚胎和胎兒流失（透過對胎盤發育的影響），並可導致生存的胎兒發育異常和早期死亡。在患有 EGFR 訊號中斷的小鼠胚胎/新生兒的多個器官中觀察到不良發育結果。同樣，由於胎盤發育嚴重缺陷，MET 或其配體 HGF 遭到破壞會導致胚胎致死，且胎兒多個器官的肌肉發育出現缺陷。人類 IgG1 已知會穿過胎盤；因此，amivantamab-vmjw 有可能從母體傳遞至發育中的胎兒。

8.2 哺乳期

風險摘要

目前沒有關於母乳中存在 amivantamab-vmjw、對母乳餵哺的兒童或產乳影響的資料。由於 RYBREVANT 可能會對母乳餵哺的兒童產生嚴重不良反應，建議女性在使用 RYBREVANT 治療期間和最後一劑後 3 個月內不要母乳餵哺。

8.3 具生育能力的女性和男性

RYBREVANT 給予孕婦時會對胎兒造成傷害 *[請參閱「用於特定族群」(8.1)]*。

懷孕檢測

在開始使用 RYBREVANT 之前，確認具生育能力女性的懷孕狀態。

避孕

女性

建議具生育能力女性在治療期間和最後一劑 RYBREVANT 後 3 個月內使用有效避孕措施。

8.4 兒科使用

目前尚未確定 RYBREVANT 對兒科患者的安全性和療效。

8.5 老年人使用

- 在 MARIPOSA 試驗中，421 位使用 RYBREVANT 併用 lazertinib 治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，45% ≥ 65 歲，12% ≥ 75 歲。
- 在 MARIPOSA-2 試驗中，130 位使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，40% ≥ 65 歲，10% ≥ 75 歲。
- 在 PAPILLON 試驗中，151 位使用 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，37% ≥ 65 歲，8% ≥ 75 歲。
- 在 CHRYSALIS 試驗中，302 位使用 RYBREVANT 作為單一藥物治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，39% ≥ 65 歲，11% ≥ 75 歲。

在 ≥ 65 歲的患者和較年輕患者之間，沒有臨床上重要的安全性或療效差異。

11 說明

Amivantamab-vmjw 是一種基於低岩藻醣人體免疫球蛋白 G1 的雙特異抗體，用於對抗 EGF 和 MET 受體，利用重組 DNA 技術由哺乳動物細胞株（中國倉鼠卵巢 [CHO]）產生，其分子量約為 148 kDa。用於靜脈輸注的 RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的溶液，裝於單劑量小瓶中。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 (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 作用機轉

Amivantamab-vmjw 是一種雙特異性抗體，與 EGFR 和 MET 的細胞外區域結合。

在體外和體內試驗中，amivantamab-vmjw 在外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R 替代和外顯子 20 插入突變模型中，能夠透過阻止配體結合或降解 EGFR 和 MET 來破壞 EGFR 和 MET 訊號功能。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）標靶這些細胞，以便分別透過抗體依賴細胞毒性 (ADCC) 和胞啃作用機制進行破壞。在具有 EGFR L858R 突變的人類 NSCLC 小鼠異種移植模型中，相較於任何一種藥物單獨給藥，amivantamab 併用 lazertinib 治療增加了體內抗腫瘤活性。

12.2 藥效學

在具有 EGFR 突變的 NSCLC 患者中，尚未完全確定 amivantamab-vmjw 的曝藥-反應關係和藥效學反應的時間過程。

12.3 藥物動力學

當 RYBREVANT 作為單一藥物給藥時，amivantamab-vmjw 曝藥量在 350 至 1,750 mg 的劑量範圍內按比例增加（最低核准建議劑量的 0.33 至 1.7 倍）。在 3 週和 2 週的劑量方案中，RYBREVANT 在第 13 週前達到穩定狀態濃度，全身累積為 1.9 倍。

分布

amivantamab-vmjw 平均 (%CV) 分布體積為 5 (24%) L。

消除

平均 (CV%) 線性清除率 (CL) 為 0.26 L/天 (30%)，平均末期半衰期為 14 天 (33%)。

特定族群

根據年齡（範圍：21-88 歲）、體重（31 至 140 kg）、性別、種族（白人、亞裔或黑人或非裔美國人）和族裔（西班牙裔/拉丁裔或非西班牙裔/拉丁裔）、輕度或中度腎功能不全（eGFR 30 至 89 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）] 觀察到 amivantamab-vmjw 的藥物動力學沒有具臨床意義的差異。未研究重度腎功能不全（eGFR 15 至 29 mL/min）、末期腎病 (eGFR < 15 mL/min) 或中度至重度肝功能不全（總膽紅素 > 1.5 倍 ULN 和任何 AST）對 amivantamab-vmjw 藥物動力學的影響。

體重

體重增加會增加 amivantamab-vmjw 的分佈體積和清除率。在相同劑量下，相較於體重 < 80 kg 的患者，體重 ≥ 80 kg 的患者的 amivantamab-vmjw 曝藥量要低 30% 至 40%。在體重 < 80 kg 且接受 1,050 mg 劑量的患者與體重 ≥ 80 kg 且接受 1,400 mg 劑量的患者之間，amivantamab-vmjw 的曝藥量相當。

12.6 免疫原性

觀察到的抗藥抗體發生率很大程度取決於檢測的敏感度和特異性。檢測方法的差異，妨礙了對下列所述試驗中抗藥抗體 (ADA) 發生率與其他試驗中抗藥抗體發生率進行有意義的比較，包括 amivantamab-vmjw 或 amivantamab 產品的比較。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

在試驗 CHRYSALIS、CHRYSALIS-2、PAPILLON、MARIPOSA 和 MARIPOSA-2 的治療期間（長達 39 個月），在 1,862 位接受 RYBREVANT 作為單一藥物或與其他藥物併用的患者中，有 4 位 (0.2%) 患者出現治療引發的抗 amivantamab-vmjw 抗體。由於抗藥抗體的發生率較低，尚不清楚這些抗體對 RYBREVANT 藥物動力學、安全性或療效的影響。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌作用、致突變作用、生育能力損害

尚未進行任何試驗以評估 amivantamab-vmjw 的潛在致癌性或遺傳毒性。尚未進行生育能力試驗以評估 amivantamab-vmjw 的潛在影響。在猴子中進行的 6 週和 3 個月的重複劑量毒理學試驗中，對雄性和雌性生殖器官沒有明顯的影響。

14 臨床試驗

14.1 具有外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的第一線治療 - MARIPOSA

在一項隨機分配、活性對照、多中心試驗 MARIPOSA [NCT04487080] 中評估了 RYBREVANT 併用 lazertinib 的療效。符合資格的患者必須患有外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代 EGFR 突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 且未經治療，並經過局部檢測確認不適合治癒性治療。無症狀或先前接受過治療且穩定的顱內轉移患者符合招募資格。

患者隨機分配 (2:2:1) 至接受 RYBREVANT 併用 lazertinib (N=429)、osimertinib 單一療法 (N=429) 或 lazertinib 單一療法（未核准的 NSCLC 方案），直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。對未經治療的轉移性 NSCLC 的療效評估依據以下方面的比較：

- RYBREVANT 每週一次靜脈輸注給藥 1,050 mg（< 80 kg 的患者）或 1,400 mg（≥ 80 kg 的患者），持續 4 週，之後從第 5 週開始每 2 週一次，並併用 lazertinib，每日一次口服給藥 240 mg。
- Osimertinib 以 80 mg 的劑量每日一次口服給藥。

隨機分配按 EGFR 突變類型（外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變）、亞裔種族（是或否）以及腦轉移病史（是或否）分層。腫瘤評估每 8 週進行一次，持續 30 個月，然後每 12 週進行一次，直至疾病惡化。

主要療效結果衡量指標是無惡化存活 (PFS)，由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 進行評估。其他療效結果衡量指標包括整體存活 (OS)、整體反應率 (ORR) 和反應持續時間 (DOR)。

共有 858 位患者在兩個試驗組之間隨機分配，429 位患者分配至 RYBREVANT 併用 lazertinib 組，429 位患者分配至 osimertinib 組。年齡中位數為 63 歲（範圍：25-88 歲）；61% 為女性；58% 為亞裔，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% 為未知種族或多種族；12% 為西班牙裔或拉丁裔。美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態為 0 (34%) 或 1 (66%)；69% 從未吸菸；41% 之前曾出現腦轉移；89% 在初步診斷時患有 IV 期癌症。60% 的患者患有存在外顯子 19 缺失的腫瘤，其餘 40% 患者存在外顯子 21 L858R 替代突變。

在 RYBREVANT 併用 lazertinib 組與 osimertinib 組之間隨機分配的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或 L858R 替代突變的 858 位患者中，544 位 (63%) 患者的可用組織檢體在使用 cobas EGFR 突變檢測 v2 進行回顧性檢測時具有可評估的結果。在有可評估結果的 544 位患者中，527 位 (97%) 患者的 EGFR 外顯子 19 缺失或 L858R 替代突變呈陽性，17 位 (3%) 患者呈陰性。患者的可用血漿檢體使用 FDA 核准的檢測進行回顧性檢測，以確認生物標記狀態。

此試驗證明，經過 BICR 評估，相較於 osimertinib，RYBREVANT 併用 lazertinib 的 PFS 有統計上顯著的改善。

RYBREVANT 併用 lazertinib 的療效結果載於表 18。

表 18：MARIPOSA 中 BICR 評估的療效結果

	RYBREVANT 併用 lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
無惡化存活 (PFS)		
事件數量 (%)	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	
整體反應率 (ORR)[4]		
ORR，% (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全反應，%	5.4	3.5
部分反應，%	73	70
反應持續時間 (DOR)[5]		
中位數 (95% CI)，月	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
DOR ≥ 6 個月的患者[6]，%	86	85
DOR ≥ 12 個月的患者[6]，%	68	57

CI = 信賴區間；NE = 不可估計

[1] 按突變類型（外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R）、先前腦轉移（是或否）和亞裔種族（是或否）分層。

[2] 分層 Cox 比例風險回歸。

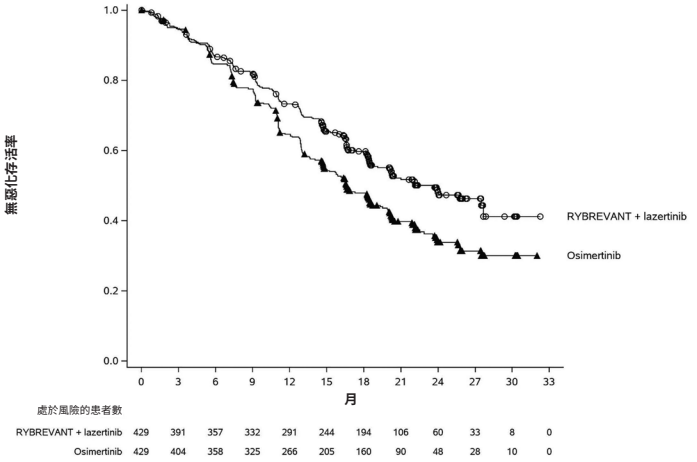
[3] 分層對數等級檢定。

[4] 基於 ITT 族群的確認反應。

[5] 在確認的反應者中。

[6] 基於觀察到的比率。

圖 1：經 BICR 評估先前未經治療 NSCLC 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線



雖然根據目前的分析，OS 結果尚未成熟，但最終分析報告了 55% 的預先指定死亡，未觀察到有害的趨勢。

在所有隨機分配的患者 (n=858) 中，367 位 (43%) 患者在 BICR 使用修正 RECIST 進行評估時有基準期顱內病灶。表 19 彙整了 RYBREVANT 併用 lazertinib 組與 osimertinib 組在基準期有顱內病灶的患者子集中經 BICR 評估的顱內 ORR 和 DOR 預先指定分析的結果。

表 19：在基準期有顱內病灶的受試者中經 BICR 評估的顱內 ORR 和 DOR 的探索性分析

	RYBREVANT 併用 lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=187)**
顱內腫瘤反應評估		
顱內 ORR[1]，% (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
完全反應 %	55	52
顱內 DOR[2]		
反應者數量	122	129
DOR ≥ 12 個月的患者[3]，%	66	59
DOR ≥ 18 個月的患者[3]，%	35	23

CI = 信賴區間
[1] 已確認反應。
[2] 在確認的反應者中。
[3] 基於觀察到的比率。

14.2 先前接受過治療的 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變 NSCLC 患者 - MARIPOSA-2

在一項隨機分配、開放性、多中心試驗 MARIPOSA-2 (NCT04988295) 中評估了 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的療效。符合資格的患者必須患有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 且疾病在接受 osimertinib 時或之後惡化。無症狀或先前接受過治療且穩定的顱內轉移患者符合招募資格。患者隨機分配 (1:2:2) 至接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed (RYBREVANT-CP，N=131)、carboplatin 和 pemetrexed (CP，N=263) 或 RYBREVANT 作為另一個併用方案的一部分。對轉移性 NSCLC 的療效評估依據以下方面的比較：

- RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed。
  RYBREVANT 每週一次靜脈輸注給藥 1,400 mg (< 80 kg 的患者) 或 1,750 mg (≥80kg 的患者)，持續 4 週，之後從第 7 週開始每 3 週一次，劑量為 1,750 mg (< 80 kg 的患者) 或 2,100 mg (≥ 80 kg 的患者)，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。
- 鉑類化療併用 carboplatin 和 pemetrexed。

對於兩組，carboplatin 每 3 週以濃度-時間曲線下面積每分鐘 5 mg/mL (AUC 5) 靜脈輸注給藥一次，持續最長 12 週，pemetrexed 每 3 週以 500 mg/m² 靜脈輸注給藥一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

隨機分配按 osimertinib 治療線數 (第一線或第二線)、先前的腦轉移 (是或否) 和亞裔種族 (是或否) 分層。在前 12 個月內，每 6 週進行一次腫瘤評估，之後每 12 週進行一次。

主要療效結果衡量指標是無惡化存活 (PFS)，由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 進行評估。經 BICR 評估的整體存活 (OS) 和整體反應率 (ORR) 是關鍵次要結果衡量指標。

兩組間共隨機分配 394 位患者，131 位患者隨機分配至 RYBREVANT-CP 組，263 位患者隨機分配至 CP 組。年齡中位數為 62 歲 (範圍：31 至 85 歲)，38% 患者 ≥ 65 歲；60% 為女性；48% 為亞裔，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，0.5% 為多種族，2.8% 為未通報種族或種族未知；8% 為西班牙裔或拉丁裔。美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態為 0 (40%) 或 1 (60%)；65% 從未吸菸；45% 有腦轉移病史；99.7% 在試驗招募時患有 IV 期癌症。

此試驗證明，經過 BICR 評估，相較於 carboplatin 和 pemetrexed，RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的 PFS 有統計上顯著的改善。

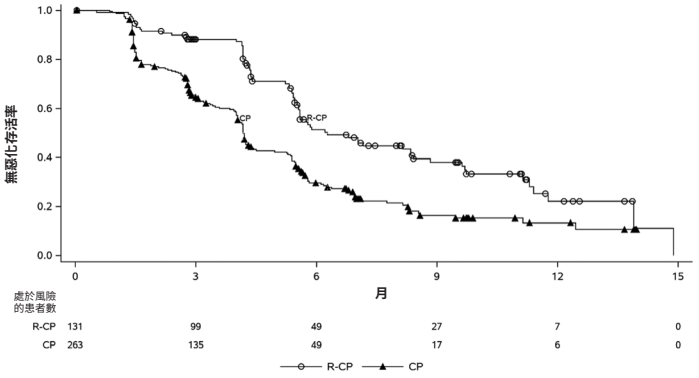
療效結果彙整於表 20。

表 20：MARIPOSA-2 中的療效結果

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=131)	**carboplatin+ pemetrexed (N=263)**
無惡化存活 (PFS)[1]		
事件數量	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)[2,3]；p 值[2,4]	0.48 (0.36, 0.64)；p<0.0001	
整體反應率[1,5]		
ORR，% (95% CI)	53% (44, 62)	29% (23, 35)
p 值[2,6]	p<0.0001	
完全反應	0.8%	0%
部分反應	52%	29%
反應持續時間[1,5] (DOR)		
中位數 (95% CI)，月	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

CI = 信賴區間
NE = 不可估計
[1] 盲性中央獨立評估委員會依據 RECIST v1.1。
[2] 按 osimertinib 治療線數 (第一線或第二線)、先前的腦轉移 (是或否) 和亞裔種族 (是或否) 分層。
[3] 分層 Cox 比例風險回歸。
[4] 分層對數等級檢定。
[5] 已確認反應。
[6] 分層對數回歸分析。

圖 2：經 BICR 評估先前接受過治療 NSCLC 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線 - MARIPOSA-2



在預先指定的第二次 OS 中期分析中，最終分析需要 85% 的死亡率，OS 沒有統計上顯著的差異。OS 中位數為：ACP 組 17.7 個月 (95% CI：16.0, 22.4)，CP 組 15.3 個月 (95% CI：13.7, 16.8)，風險比為 0.73 (95% CI：0.54, 0.99)。

無症狀或先前接受過治療且穩定的顱內轉移患者符合在 MARIPOSA-2 中隨機分配的資格。在開始治療時進行基準期疾病評估，包括腦部磁振造影 (MRI)。所有患者在試驗期間都接受序列腦部 MRI。

在 91 位 (23%) 有基準期顱內疾病的患者子集中，由 BICR 進行了預先指定的顱內 ORR 二次分析。資料僅適用於顱內完全反應，而不適用於顱內部分反應。顱內 ORR 為：在 ACP 組有基準期顱內疾病的 30 位患者中為 20% (95% CI：8, 39)，在 CP 組有基準期顱內疾病的 61 位患者中為 7% (95% CI：1.8, 16)。

14.3 具有外顯子 20 插入突變的 NSCLC 的第一線治療 - PAPILLON

在一項隨機分配、開放式、多中心試驗 PAPILLON (NCT04538664) 中評估了 RYBREVANT 的療效。符合資格的患者必須患有先前未經治療的局部晚期或轉移性 NSCLC，並且根據 RECIST v1.1 具有 EGFR 外顯子 20 插入突變可測量疾病，美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態 (PS) ≤ 1，並具有足夠的器官和骨髓功能。在篩選時有腦轉移的患者，若明確接受過治療且在隨機分配前至少 2 週臨床穩定、無症狀且停止接受皮質類固醇治療，則有資格參加試驗。本臨床試驗排除有間質性肺部疾病或活動性 ILD 病史的患者。

共 308 位患者 1:1 隨機分配至接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed (n=153) 或接受 carboplatin 和 pemetrexed (n=155)。患者每週接受一次 RYBREVANT 靜脈輸注 1,400 mg (< 80 kg 的患者) 或 1,750 mg (≥ 80 kg 的患者)，持續 4 週，之後從第 7 週開始每 3 週一次，劑量為 1,750 mg (< 80 kg 的患者) 或 2,100 mg (≥ 80 kg 的患者)，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。Carboplatin 每 3 週以濃度-時間曲線下面積每分鐘 5 mg/mL (AUC 5) 靜脈輸注給藥一次，持續最長 12 週。Pemetrexed 每 3 週以 500 mg/m² 靜脈輸注給藥一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。患者按美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態 (0 或 1) 和先前的腦轉移 (是或否) 分層。

主要療效結果衡量指標是無惡化存活(PFS)，由盲性中央獨立評估委員會(BICR)進行評估。其他療效結果衡量指標包括整體反應率 (ORR)、反應持續時間 (DOR)和整體存活 (OS)。對於經確認在接受 carboplatin 和 pemetrexed 時疾病惡化的患者，允許交換至單一藥物 RYBREVANT。

年齡中位數為 62 歲(範圍：27 至 92 歲)，40% 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% 未通報種族；93% 不是西班牙裔或拉丁裔。基準期 ECOG 表現狀態為 0 (35%) 或 1 (65%)；58% 從未吸菸；23% 有腦轉移病史，84% 在初步診斷時患有 IV 期癌症。

PAPILLON 證明，相較於 carboplatin 和 pemetrexed，隨機分配至接受 RYBREVANT 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的患者，其無惡化存活有統計上顯著的改善。

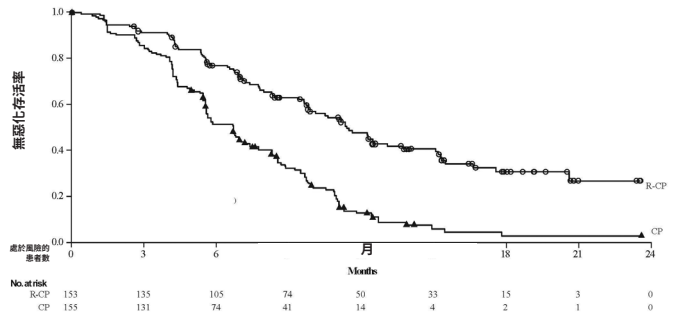
療效結果彙整於表 21 和圖 3。

表 21：PAPILLON 中的療效結果

	RYBREVANT+ carboplatin+ pemetrexed (N=153)	**carboplatin+ pemetrexed (N=155)**
無惡化存活 (PFS)		
事件數量 (%)	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] 已確認反應。
[2] 在確認的反應者中。

圖 3：經 BICR 評估先前未經治療 NSCLC 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線 - Papillon 試驗



雖然根據目前的分析，OS 結果尚未成熟，但最終分析報告了 44% 的預先指定死亡，未觀察到有害的趨勢。有 75 位 (48%) 接受治療的患者在確認疾病惡化後，從 carboplatin 和 pemetrexed 組交換至接受 RYBREVANT 作為單一藥物。

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

在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗 (CHRYSALIS，NCT02609776) 中針對具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者評估了 RYBREVANT 的療效。此試驗包含具有 EGFR 外顯子 20 插入突變且在鉑類化療時或鉑類化療後疾病惡化的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者。有未經治療腦轉移的患者和有 ILD 病史且在過去 2 年內需要使用長期類固醇或其他免疫抑制劑治療的患者不符合本試驗的資格。

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%) 檢體進行前瞻性局部檢測來確定。在 81 位經局部檢測確定具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的患者中，78/81 位 (96%) 患者的血漿檢體使用 Guardant360® CDx 進行回顧性檢測，確定 62/78 份 (79%) 檢體具有 EGFR 外顯子 20 插入突變；16/78 份 (21%) 檢體沒有發現 EGFR 外顯子 20 插入突變。

患者每週接受一次 RYBREVANT 1,050 mg (基準期體重 < 80 kg 的患者) 或 1,400 mg (基準期體重 ≥ 80 kg 的患者)，持續 4 週，之後每 2 週一次，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。主要療效結果衡量指標是盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 根據實體腫瘤反應評估標準 (RECIST v1.1) 評估的整體反應率 (ORR)。其他療效結果衡量標準是 BICR 評估的反應持續時間 (DOR)。

療效族群包含 81 位具有 EGFR 外顯子 20 插入突變可衡量疾病且先前曾接受鉑類化療治療的 NSCLC 患者。年齡中位數為 62 歲 (範圍：42 至 84 歲)，59% 為女性；49% 為亞裔，37% 為白人，2.5% 為黑人；74% 基準期體重 < 80 kg；95% 患有腺癌；46% 先前曾接受免疫治療。先前治療的中位數為 2 次 (範圍：1 至 7 次)。在基準期，67% 的美國東部腫瘤協作組織 (ECOG) 表現狀態為 1；53% 從未吸菸；所有患者都患有轉移性疾病；22% 有先前接受過治療的腦轉移。

療效結果彙整於表 22。

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑

表 22：CHRYSALIS 的療效結果

	先前曾接受鉑類化療治療 (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%

基於 Kaplan-Meier 估計值。
NE = 不可估計，CI = 信賴區間。

16 如何供應/存儲和處理

如何供應

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的溶液，用於靜脈注射。每個單劑量小瓶含有 350 mg/7 mL (50 mg/mL) RYBREVANT。每個小瓶單獨包裝在一個紙盒中。(NDC 57894-501-01)。

存儲和處理

裝在原紙盒中存放於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冰箱內以防光照。請勿冷凍。

17 患者諮詢資訊

建議患者閱讀 FDA 核准的患者標籤 (患者資訊)。

輸注相關反應

告知患者 RYBREVANT 可能會引起輸注相關反應，包括過敏性休克。大多數輸注相關反應發生在第一次輸注時。告知患者如有任何輸注相關反應的徵象或症狀，請立即通知其醫療照護提供者 *[請參閱「警告和注意事項」(5.1)]*。

間質性肺部疾病/非感染性肺炎

告知患者間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎的風險。告知患者如有新的或惡化的呼吸系統症狀，請立即聯絡其醫療照護提供者 *[請參閱「警告和注意事項」(5.2)]*。

與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞事件

RYBREVANT 併用 lazertinib 時，告知患者存在嚴重且危及生命的靜脈栓塞 (VTE) 事件的風險，包括深靜脈血栓形成和肺栓塞。告知患者在治療的前四個月內建議使用預防性抗凝血劑。告知患者如有靜脈栓塞的徵象和症狀，請立即聯絡其醫療照護提供者 *[請參閱「警告和注意事項」(5.3)]*。

皮膚不良反應

告知患者皮膚不良反應的風險。告知患者使用不含酒精 (例如不含異丙醇，不含乙醇) 的滋潤霜，以降低皮膚反應的風險。考慮預防治療措施 (例如使用口服抗生素) 以降低皮膚不良反應的風險。告知患者在治療期間及治療後 2 個月內限制直接日曬，並在 RYBREVANT 治療期間使用廣譜 UVA/UVB 防曬霜和穿著防曬服 *[請參閱「警告和注意事項」(5.4)]*。

眼部毒性

告知患者眼部毒性的風險。告知患者如出現眼部症狀，請聯絡眼科醫師，並告知在評估症狀之前停止戴隱形眼睛 *[請參閱「警告和注意事項」(5.5)]*。

甲溝炎/指甲毒性

告知患者甲溝炎的風險。告知患者如有甲溝炎的徵象或症狀，請聯絡其醫療照護提供者 *[請參閱「不良反應」(6.1)]*。

胚胎與胎兒毒性

告知具生育能力女性對胎兒的潛在風險，在使用 RYBREVANT 治療期間和最後一劑後 3 個月內使用有效避孕措施，並且如果已知或疑似懷孕，請告知其醫療照護提供者 *[請參閱「警告和注意事項」(5.6)、用於特定族群 (8.1、8.3)]*。

哺乳期

告知女性在使用 RYBREVANT 治療期間以及最後一劑量後 3 個月內請勿母乳餵哺 *[請參閱「用於特定族群」(8.2)]*。

愛爾蘭產品

製造業者：
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
美國執照號碼 1864

有關專利資訊：www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2025

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

RYBREVANT 是什麼？

RYBREVANT 是一種處方藥，用於治療非小細胞肺癌 (NSCLC) 已擴散到身體其他部位（轉移）或無法透過手術去除並具有某些異常表皮生長因子受體 (EGFR) 基因的成人：

- 與 lazertinib 併用，作為非小細胞肺癌 (NSCLC) 的第一線治療
- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，作為使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑 (TKI) 治療時或治療後疾病惡化的 NSCLC 患者的第二線治療
- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，作為 NSCLC 的第一線治療
- 單獨使用，以治療鉑類化療時或鉑類化療後疾病惡化的 NSCLC。

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。

在您接受 RYBREVANT 之前，請告訴您的醫療照護提供者您的所有醫療狀況，包括您是否：

- 有肺部或呼吸問題的病史
- 正在懷孕或計劃懷孕。RYBREVANT 可能會傷害您未出生的寶寶。
  能夠懷孕的女性患者：
  - 您的醫療照護提供者應在您開始使用 RYBREVANT 治療之前進行懷孕檢測。
  - 您應在 RYBREVANT 治療期間和最後一劑後 3 個月內使用有效的避孕措施（避孕）。
  - 如果您在使用 RYBREVANT 治療期間懷孕或認為您可能懷孕，請立即告知您的醫療照護提供者。
- 正在母乳餵哺或計劃母乳餵哺。目前尚不清楚 RYBREVANT 是否會進入您的乳汁。在治療期間以及最後一劑 RYBREVANT 後 3 個月內，請勿母乳餵哺。

告訴您的醫療照護提供者您服用的所有藥物，包括處方藥和非處方藥物、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給送至您的靜脈中。
- 您的醫療照護提供者將決定兩劑之間的間隔時間以及您將接受多少藥物。
- 您的醫療照護提供者將在每劑 RYBREVANT 之前給予您藥物，以幫助降低輸注相關反應的風險。
- RYBREVANT 可與藥物 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。
- 如果您的治療方案是 RYBREVANT 與藥物 lazertinib 併用，您應該在每次輸注 RYBREVANT 前口服您的 lazertinib 劑量。
- 如果您錯過任何約診，請儘快致電您的醫療照護提供者以重新安排您的約診。

接受 RYBREVANT 時，我應避免哪些事情？

RYBREVANT 可能會引起皮膚反應。您應在使用 RYBREVANT 治療期間和治療後 2 個月內限制在陽光下的時間。在使用 RYBREVANT 治療期間，請穿著防曬服並使用防曬霜。

RYBREVANT 可能有哪些副作用？

RYBREVANT 可能會引起嚴重的副作用，包括：

- **輸注相關反應。**輸注相關反應是常見的，但可能為強烈或嚴重，可能包括危及生命（過敏性休克）的過敏反應。如果您在輸注 RYBREVANT 期間出現以下任何症狀，請立即告知您的醫療照護提供者：
  - 呼吸短促、呼吸困難或喘鳴
  - 胸部不適
  - 眼睛、嘴唇或舌頭腫脹
  - 發燒
  - 發冷
  - 舌頭、嘴唇、臉頰或牙齦麻木
  - 潮紅
  - 皮疹、蕁麻疹或發癢
  - 噁心或嘔吐
  - 胃痙攣
  - 頭暈目眩、頭暈或昏厥
  - 頭痛
- **肺部問題。**RYBREVANT可能會引起導致死亡的肺部問題。症狀可能與肺癌的症狀類似。如果您出現任何新的或惡化的肺部症狀，包括呼吸短促、咳嗽或發燒，請立即告知您的醫療照護提供者。
- **血栓問題。**血栓是 RYBREVANT 的一種嚴重但常見的副作用，當該藥物與另一種稱為 lazertinib 的藥物併用時，可引起可能會導致死亡的腿部（深靜脈血栓）或肺部（肺栓塞）靜脈血栓。您的醫療照護提供者將在治療的前 4 個月內讓您開始服用藥物以預防血栓。如果您有血栓的任何徵象和症狀，包括腿部腫脹、疼痛或酸痛、突然不明原因的胸痛或呼吸短促，請立即告知您的醫療照護提供者。
- **皮膚問題。**RYBREVANT　可能會引起嚴重的皮疹；包括水疱、脫皮、皮膚疼痛和潰瘍、發紅、凸起的粉刺樣腫塊、發癢和皮膚乾燥。您可以使用無酒精（例如不含異丙醇，不含乙醇）保濕霜，以降低皮膚問題的風險。如果您出現任何皮膚反應，請立即告知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為您治療或送您去看皮膚專家（皮膚科醫師）。請參閱「接受 RYBREVANT 時，我應避免哪些事情？」
- **眼睛問題。**RYBREVANT 可能會引起眼睛問題。如果您出現眼睛問題的症狀，請立即告知您的醫療照護提供者，其中可能包括：
  - 眼睛疼痛
  - 眼瞼發炎
  - 眼睛乾燥
  - 眼睛發紅
  - 視力模糊
  - 視力變化
  - 眼睛發癢
  - 過度流淚
  - 對光敏感

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

RYBREVANT 併用 lazertinib 時最常見的副作用包括：

- 皮疹
- 指甲周圍皮膚感染
- 肌肉和關節疼痛
- 口腔潰瘍
- 手、腳踝、腳、臉部或全身腫脹
- 皮膚感覺異常（例如刺痛或爬行感）
- 感覺非常疲倦
- 腹瀉
- 便秘
- COVID-19
- 皮膚乾燥
- 出血
- 食慾下降
- 皮膚發癢
- 噁心
- 某些血液檢測的變化

RYBREVANT 可能有哪些副作用？(續)

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

- 皮疹
- 指甲周圍皮膚感染
- 感覺非常疲倦
- 噁心
- 口腔潰瘍
- 便秘
- 手、腳踝、腳、臉部或全身腫脹
- 食慾下降
- 肌肉和關節疼痛
- 嘔吐
- COVID-19
- 某些血液檢測的變化

RYBREVANT 單獨用藥時最常見的副作用：

- 皮疹
- 指甲周圍皮膚感染
- 肌肉和關節疼痛
- 呼吸短促
- 噁心
- 感覺非常疲倦
- 手、腳踝、腳、臉部或全身腫脹
- 口腔潰瘍
- 咳嗽
- 便秘
- 嘔吐
- 某些血液檢測的變化

如果您出現嚴重副作用，您的醫療照護提供者可能會暫時停止、降低劑量或完全停止使用 RYBREVANT 進行的治療。

這些並不是 RYBREVANT 所有可能的副作用。

請致電您的醫師尋求關於副作用的醫療建議。您可以致電 1-800-FDA-1088 向 FDA 報告副作用。

有關安全和有效使用 RYBREVANT 的一般資訊：

有時，在開具藥物處方時，會用於患者資訊單中所列以外的用途。您可以向醫療照護提供者或藥劑師詢問為醫療專業人員撰寫的有關 RYBREVANT 的資訊。

RYBREVANT 的成分有哪些？

活性成分： amivantamab-vmjw

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

愛爾蘭產品

製造業者：Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. 美國執照號碼 1864

有關專利資訊：www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2025

如需更多資訊，請致電 1-800-526-7736 或造訪 www.RYBREVANT.com。

此患者資訊已獲美國食品藥物管理局核准。

修訂：02/2025

cp-478332v2