

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 FASPRO 所需的所有資訊。請參閱 RYBREVANT FASPRO 的完整處方資訊。

**RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 注射液，用於皮下注射
首次美國核准：2025**

最近重大變更

劑量及給藥 (2.1)	02/2026
劑量及給藥 (2.3)	02/2026
劑量及給藥 (2.7)	02/2026
劑量及給藥 (2.8)	02/2026
劑量及給藥 (2.9)	02/2026

適應症與用法

RYBREVANT FASPRO 是 amivantamab (一種雙特異型 EGF 受體導向和 MET 受體導向抗體) 以及玻尿酸降解酶 (一種內切糖苷酶) 的組合，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 NSCLC，且經 FDA 核准之檢測偵測出 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)

劑量與給藥

僅供皮下使用。(2.1)

- RYBREVANT FASPRO 的建議劑量和給藥方法與靜脈輸注 amivantamab 藥品不同。(2.1)
- 每次給藥時，將 RYBREVANT FASPRO 皮下注射於腹部，注射時間約 5 分鐘。(2.1)
- RYBREVANT FASPRO 的建議劑量是以基準期體重為基礎。(2.3)
- 按建議服用前驅藥物。(2.4)
- RYBREVANT FASPRO 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥的建議劑量 (每 3 週給藥一次)，見表 2。(2.3)
- RYBREVANT FASPRO 併用 lazertinib 或 RYBREVANT FASPRO 單獨給藥 (每 4 週給藥一次) 的建議劑量，見表 4。(2.3)
- RYBREVANT FASPRO 併用 lazertinib 或 RYBREVANT FASPRO 單獨給藥 (每 2 週給藥一次) 的建議劑量，見表 5。(2.3)

劑型與強度

注射劑：每 10 mL 溶液含有 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，裝於單劑量小瓶中。(3)

每 14 mL 溶液含有 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，裝於單劑量小瓶中。(3)

每 15 mL 溶液含有 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，裝於單劑量小瓶中。(3)

每 22 mL 溶液含有 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，裝於單劑量小瓶中。(3)

禁忌症

已知對玻尿酸降解酶或其任何賦形劑過敏的患者。(4)

RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 注射液

警告與注意事項

- 過敏和給藥相關反應 (ARR)：術前使用抗組織胺、退熱劑和醃皮質素。須監測患者是否出現任何 ARR 之徵象與症狀。症狀緩解後恢復治療，或依病情嚴重程度永久停用 RYBREVANT FASPRO。(2.8, 5.1)
- 間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎：監測指示 ILD/非感染性肺炎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 FASPRO，如確診 ILD/非感染性肺炎，則永久停用 RYBREVANT FASPRO。(2.8, 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 FASPRO 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 FASPRO 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 FASPRO，並繼續給予 lazertinib。(2.8, 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) 和痊癢樣皮膚炎。治療開始時，建議使用預防性及併用藥物。根據嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用 RYBREVANT FASPRO。(2.5, 2.8, 5.4)
- 眼部毒性：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 FASPRO。(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 FASPRO 併用 Lazertinib

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 是皮疹、指甲毒性、肌肉骨骼疼痛、疲勞、口腔炎、水腫、噁心、腹瀉、嘔吐、便秘、食慾下降和頭痛。(6.1)
- 最常見的 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是淋巴球數降低、鈉降低、鉀降低、白蛋白降低、丙胺酸轉胺酶升高、天門冬胺酸轉胺酶升高、血小板數降低、丙酮酸轉移酶升高、血紅素降低。(6.1)

靜脈輸注 Amivantamab 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、搔癢和噁心。(6.1)
- 最常見的 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)

靜脈輸注 Amivantamab 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 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、丙酮酸轉移酶升高和白蛋白降低。(6.1)

靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 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。(6.1)
- 最常見的 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常 (≥ 2%) 是丙酮酸轉移酶升高、鈉降低、鉀降低和鹼性磷酸酶升高。(6.1)

如要通報疑似不良反應，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。

修訂日期：02/2026

完整處方資訊：目錄*

1 適應症及用法

- 具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 第一線治療
- 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
- 具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 第一線治療
- 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

- 重要劑量和給藥資訊
- 患者選擇
- 建議劑量
- 建議前驅藥物
- 降低皮膚不良反應風險的預防性及併用藥物
- RYBREVANT FASPRO 併用 Lazertinib：降低靜脈血栓栓塞事件風險的併用藥物
- 漏服
- 針對不良反應的劑量調整
- 準備說明

3 劑型與強度

4 禁忌症

5 警告與注意事項

- 過敏和給藥相關反應
- 間質性肺部疾病/非感染性肺炎
- 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞 (VTE) 事件
- 皮膚不良反應
- 眼部毒性
- 胚胎與胎兒毒性

6 不良反應

- 臨床試驗體驗

8 特定族群之使用

- 妊娠期
- 哺乳期
- 具生育能力的女性和男性
- 兒科使用
- 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 致癌作用、致突變作用及生育能力損害

14 臨床試驗

- 14.1 具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 第一線治療 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

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 第一線治療
RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 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 第一線治療

RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 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 重要劑量和給藥資訊

- RYBREVANT FASPRO 僅供皮下注射使用。請勿靜脈輸注 RYBREVANT FASPRO。
- RYBREVANT FASPRO 必須由醫療保健專業人員給藥。
- 為了降低用藥錯誤的風險，在給藥前，請檢查藥瓶標籤，以確保所配製和給藥的藥物是皮下注射的 RYBREVANT FASPRO，而非用於靜脈輸注的 amivantamab。
- RYBREVANT FASPRO 的建議劑量和給藥方法與靜脈輸注 amivantamab 藥品不同。請勿將 RYBREVANT FASPRO 或用於靜脈輸注的 amivantamab 藥品互相替換。
- 目前正在接受每 2 週一次靜脈輸注 amivantamab 治療的成年患者，可以在下一次預定給藥或第 5 週之後，改為每 2 週或每 4 週一次皮下注射 RYBREVANT FASPRO。
- 目前正在接受每 3 週一次靜脈輸注 amivantamab 治療的成年患者，可以在下一次預定給藥或第 4 週之後，改為每 3 週一次皮下注射 RYBREVANT FASPRO。
- 目前正在接受每 2 週一次 RYBREVANT FASPRO 的成年患者，可以在下一次預定給藥或第 5 週之後，改為每 4 週給藥一次。
- RYBREVANT FASPRO 不適用於兒童患者。
- 為降低給藥相關反應 (ARR) 的風險，請依建議在施用每一劑 RYBREVANT FASPRO 前給予前驅藥物 [請參閱劑量及給藥(2.4)]。
- 每次給藥時，將 RYBREVANT FASPRO 皮下注射於腹部，注射時間約 5 分鐘，以將注射部位的刺激降到最低。請勿在紋身處、疤痕或皮膚發紅、瘀傷、觸痛、變硬、出現裂口或肚臍周圍 2 英寸 (5 公分) 以內的區域注射。
- 如果總劑量需要多次注射 RYBREVANT FASPRO，則應在腹部的個別四方位連續進行每次注射，每次注射約 5 分鐘。
- 下次預定注射時變換注射部位。
- 如果患者感到疼痛，請暫停或減慢推液速度。如果暫停或減慢推液速度後疼痛沒有緩解，則可以在腹部另一側選擇第二個注射部位來注射剩餘的劑量。
- 如果使用皮下輸液裝置給藥，請確保透過輸液裝置遞送全部劑量，可以使用 0.9% 氯化鈉溶液沖洗輸液管路中剩餘的藥物。
- 丟棄未使用的部分。

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 FASPRO 治療，如表 1 所示。

- 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 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed
- 14.3 具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 第一線治療 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed
- 14.4 先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC — 靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

16 包裝/貯存與操作方式

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。

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 第一線治療 [請參閱適應症及用法(1.1)]	RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥	
具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 第一線治療 [請參閱適應症及用法(1.3)]	RYBREVANT FASPRO 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥	
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 FASPRO 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 建議劑量

RYBREVANT FASPRO 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed — 每 3 週給藥一次
RYBREVANT FASPRO 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用給藥的建議劑量 (每 3 週給藥一次) 以基準期體重為基準，載於表 2。給予 RYBREVANT FASPRO 直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

表 2: RYBREVANT FASPRO 與 Carboplatin 和 Pemetrexed 併用給藥的建議劑量 (每 3 週給藥一次)

體重基準期*	建議劑量	給藥時間表
低於 80 kg	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶	第 1 週第 1 天的第 1 劑
	2,400 mg amivantamab 和 30,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 2 週至第 3 週每週一次 (共 2 劑) • 第 2 週至第 3 週 — 第 1 天注射 第 4 週以後，每 3 週一次
高於或等於 80 kg	2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶	第 1 週第 1 天的第 1 劑
	3,360 mg amivantamab 和 42,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 2 週至第 3 週每週一次 (共 2 劑) • 第 2 週至第 3 週 — 第 1 天注射 第 4 週以後，每 3 週一次

* 後續的體重變化不需要調整劑量。

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

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

按照以下順序給藥：首先給予 pemetrexed，然後給予 carboplatin，最後給予 RYBRENT FASPRO。		
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。
RYBRENT FASPRO	皮下注射 RYBRENT FASPRO。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。

RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib 或 RYBRENT FASPRO 單獨給藥 — 每 4 週或每 2 週給藥一次

RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 或 RYBRENT FASPRO 單獨給藥的建議劑量以基準期體重為基準，載於表 4 (每 4 週給藥一次) 和表 5 (每 2 週給藥一次)。給予 RYBRENT FASPRO 直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

表 4: RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib 或 RYBRENT FASPRO 單獨給藥 (每 4 週給藥一次) 的建議劑量

基準其體重*	建議劑量	給藥時間表
低於 80 kg	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 1 週至第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週至第 4 週 — 第 1 天注射
	3,520 mg amivantamab 和 44,000 個單位玻尿酸降解酶	第 5 週以後，每 4 週一次
高於或等於 80 kg	2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 1 週至第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週至第 4 週 — 第 1 天注射
	4,640 mg amivantamab 和 58,000 個單位玻尿酸降解酶	第 5 週以後，每 4 週一次

* 後續的體重變化不需要調整劑量。

表 5: RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib 或 RYBRENT FASPRO 單獨給藥 (每 2 週給藥一次) 的建議劑量

基準其體重*	建議劑量	給藥時間表
低於 80 kg	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 1 週至第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週至第 4 週 — 第 1 天注射
		第 5 週以後，每 2 週一次 [†]
高於或等於 80 kg	2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶	從第 1 週至第 4 週每週一次 (共 4 劑) • 第 1 週至第 4 週 — 第 1 天注射
		第 5 週以後，每 2 週一次 [†]

* 後續的體重變化不需要調整劑量。

[†] 可以在下一次預定給藥或第 5 週之後，改為每 4 週給藥一次 RYBRENT FASPRO。有關每 4 週給藥一次的資訊，請參閱表 4。

RYBRENT FASPRO 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 RYBRENT FASPRO。有關建議的 lazertinib 劑量資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。給予 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

2.4 建議前驅藥物

在首次注射 RYBRENT FASPRO (第 1 週第 1 天) 之前，請按照表 6 所述服用前驅藥物，以降低給藥相關反應的風險 [請參閱警告和注意事項(5.1)]。

只需在第 1 週第 1 天首次給藥時以及長時間劑量中斷後重新開始給藥時給予醃皮質素，後續注射視需要給予。在所有 RYBRENT FASPRO 劑量前均給予抗組織胺和退熱劑。

表 6: 前驅藥物

藥物	劑量	給藥途徑	RYBRENT FASPRO 給藥前的給藥區間
抗組織胺*	Diphenhydramine (25 mg 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 mg 至 1,000 mg) 或等效藥物	靜脈輸注	15 至 30 分鐘
		口服	30 至 60 分鐘
醃皮質素†	Dexamethasone (20 mg) 或等效藥物	靜脈輸注	45 至 60 分鐘
		口服	至少 60 分鐘
醃皮質素‡	Dexamethasone (10 mg) 或等效藥物	靜脈輸注	45 至 60 分鐘
		口服	60 至 90 分鐘

* 所有劑量均必須使用。

† 首次給藥 (第 1 週，第 1 天) 或在下一給藥時，如果出現給藥相關反應，則需要使用。

‡ 可選擇是否用於後續劑量。

2.5 降低皮膚不良反應風險的預防性及併用藥物

開始使用 RYBRENT FASPRO 治療時，建議使用預防性及併用藥物，以降低皮膚不良反應的風險與嚴重程度 [請參閱警告和注意事項(5.4)]。

- 在治療的前 12 週內，自第 1 天起給予口服抗生素 (doxycycline 或 minocycline，口服 100 mg，每日兩次)。
- 完成口服抗生素治療後，請在接下來的 9 個月治療期間，給予頭皮抗生素乳液 (clindamycin 1% 局部用藥，每日一次)。
- 請在臉部及全身 (頭皮除外) 使用不致粉刺的皮膚保濕劑 (神經醯胺基底或其他可提供長效皮膚保濕且不含乾燥劑的配方)。
- 每日一次使用 4% chlorhexidine 溶液清洗雙手及雙腳。
- 治療期間和治療後 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，以降低皮膚不良反應的風險。

2.6 RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib: 降低靜脈血栓栓塞事件風險的併用藥物

開始 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療時，在治療的前四個月內，應給予抗凝劑預防藥物以預防靜脈血栓 (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劑預防藥物。有關併用藥物的資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。

2.7 漏服

對於每 4 週或每 2 週給藥一次的方案：

- 如果在第 1 週至第 4 週之間漏服一劑 RYBRENT FASPRO，請在 24 小時內補服。
- 如果從第 5 週開始漏服一劑 RYBRENT FASPRO，請在 7 天內補服。

對於每 3 週給藥一次的方案：

- 如果在第 1 週至第 3 週之間漏服一劑 RYBRENT FASPRO，請在 24 小時內補服。
- 如果從第 4 週開始漏服一劑 RYBRENT FASPRO，則請在 7 天內補服。

如果未按照本指引服用漏服的劑量，請不要施用漏服的劑量，並按照給藥時間表施用下一劑。

2.8 針對不良反應的劑量調整

針對 RYBREVANT FASPRO 不良反應的建議劑量降低，列於表 7。

表 7: 針對 RYBREVANT FASPRO 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
1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶	1,050 mg amivantamab 和 13,200 個單位玻尿酸降解酶 [†]	700 mg amivantamab 和 8,800 個單位玻尿酸降解酶 [†]	停用 RYBREVANT FASPRO
2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶 [‡]	1,050 mg amivantamab 和 13,200 個單位玻尿酸降解酶 [‡]	
2,400 mg amivantamab 和 30,000 個單位玻尿酸降解酶	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶 [‡]	1,050 mg amivantamab 和 13,200 個單位玻尿酸降解酶 [‡]	
3,360 mg amivantamab 和 42,000 個單位玻尿酸降解酶	2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶 [§]	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶 [§]	
3,520 mg amivantamab 和 44,000 個單位玻尿酸降解酶	2,400 mg amivantamab 和 30,000 個單位玻尿酸降解酶 [¶]	1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶 [¶]	
4,640 mg amivantamab 和 58,000 個單位玻尿酸降解酶	3,360 mg amivantamab 和 42,000 個單位玻尿酸降解酶 [#]	2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶 [§]	

* 對於 1,050 mg amivantamab 和 13,200 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 6.6 mL。

† 對於 700 mg amivantamab 和 8,800 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 4.4 mL。

‡ 對於 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 10 mL。

§ 對於 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 14 mL。

¶ 對於 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 15 mL。

對於 3,360 mg amivantamab 和 42,000 單位玻尿酸降解酶，劑量體積應為 21 mL。

針對 RYBREVANT FASPRO 不良反應的建議劑量調整和處置載於表 8。

表 8: 針對 RYBREVANT FASPRO 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
過敏和給藥相關反應 (ARR) [請參閱警告和注意事項 (5.1)]	第 1 級或第 2 級	- 如果疑似發生 ARR，請中斷 RYBREVANT FASPRO 注射並監測患者，直到反應症狀緩解為止。 - 症狀緩解後恢復注射。 - 在給予後續各劑時，將皮質類固醇加入前驅藥物 (請參閱表 6)。
	第 3 級	- 中斷 RYBREVANT FASPRO 注射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。 - 症狀緩解後恢復注射。 - 在給予後續各劑時，將皮質類固醇加入前驅藥物 (請參閱表 6)。對於復發性第 3 級反應，請永久停用 RYBREVANT FASPRO。
	第 4 級	永久停用 RYBREVANT FASPRO。
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 FASPRO 給藥。 - 如果確診 ILD/非感染性肺炎，請永久停用 RYBREVANT FASPRO。

表 8: 針對 RYBREVANT FASPRO 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
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 FASPRO 和 lazertinib 給藥。 - 視臨床症狀進行抗凝血治療。 - 抗凝血劑治療開始後，治療醫師將決定是否以相同劑量濃度恢復 RYBREVANT FASPRO 和 lazertinib 給藥。
	儘管給予治療濃度的抗凝血劑，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 FASPRO。 - 視臨床症狀進行抗凝血治療。 - 抗凝血劑治療開始後，治療醫師將決定是否能以相同劑量濃度繼續 lazertinib 治療。
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	- 視臨床症狀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 FASPRO 給藥，並視臨床症狀開始支持性照護處置。 - 恢復至 ≤ 第 2 級後，以較低劑量恢復 RYBREVANT FASPRO 給藥。 - 如果在 2 週內沒有改善，請永久停止治療。
	第 4 級或嚴重大疱、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 FASPRO。
其他不良反應 [請參閱不良反應 (6.1)]	第 3 級	- 暫停 RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 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 FASPRO 併用 Lazertinib 之不良反應的建議劑量調整

在 RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 的劑量。有關 lazertinib 劑量調整的資訊，請參閱 lazertinib 處方資訊。

針對 RYBREVANT FASPRO 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 之不良反應的建議劑量調整
在 RYBREVANT FASPRO 併用 carboplatin 和 pemetrexed 給藥時，請調整一種或多種藥物的劑量。如表 8 所示，暫停或停用 RYBREVANT FASPRO。有關額外劑量調整的資訊，請參閱 carboplatin 和 pemetrexed 的處方資訊。

2.9 準備說明

- 有關 RYBREVANT FASPRO 劑量和給藥的重要資訊，請參閱劑量及給藥 (2.1)。
- 請勿稀釋 RYBREVANT FASPRO。
- RYBREVANT FASPRO 不含抗菌防腐劑。請立即施用注射器中配製好的 RYBREVANT FASPRO。如果不立即施用 RYBREVANT FASPRO，請參閱貯存 [請參閱劑量及給藥 (2.9)]。

- RYBRENT FASPRO 是一種透明至半透明、無色至淡黃色的溶液。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。若溶液變色、混濁或有異物，請勿使用。
- 從冰箱中取出適量的 RYBRENT FASPRO 小瓶，並將 RYBRENT FASPRO 置於室溫下 [15 °C 至 30 °C (59 °F 至 86 °F)] 至少 15 分鐘。請勿以任何其他方式加熱 RYBRENT FASPRO。請勿搖動。
- 使用輸液針將所需的 RYBRENT FASPRO 注射量 (見表 9) 從小瓶中取出至注射器中。丟棄未使用的部分。
- RYBRENT FASPRO 與不銹鋼注射針、聚丙烯和聚碳酸酯注射器以及聚乙烯、聚氨酯和聚氯乙稀皮下輸液裝置相容。如有需要，可使用 0.9% 氯化鈉注射液沖洗輸液裝置。
- 使用 21G 至 23G 針頭或輸液裝置施用，以確保給藥方便。如果無法立即給藥，請將輸液針更換為注射器封蓋以便運輸。
- 將所需劑量大於 15 mL 的藥物大致平分至兩支注射器，分別在不同的注射部位進行注射。每支注射器內的液體量不得超過 15 mL。

劑量體積如表 9 所示。

表 9: RYBRENT FASPRO 的給藥劑量

RYBRENT FASPRO 總劑量	總劑量
1,600 mg amivantamab 和 20,000 個單位玻尿酸降解酶	10 mL
2,240 mg amivantamab 和 28,000 個單位玻尿酸降解酶	14 mL
2,400 mg amivantamab 和 30,000 個單位玻尿酸降解酶	15 mL
3,360 mg amivantamab 和 42,000 個單位玻尿酸降解酶	21 mL [†]
3,520 mg amivantamab 和 44,000 個單位玻尿酸降解酶	22 mL [†]
4,640 mg amivantamab 和 58,000 個單位玻尿酸降解酶	29 mL ^{††}

* 對於 21 mL 的劑量體積，不需要使用 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶/22 mL 小瓶的全部內容物。丟棄未使用的部分。

† 將劑量體積大致平分至兩個注射器 (每個注射器不應超過 15 mL)。

†† 對於 29 mL 的劑量體積，使用一瓶 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶/14 mL 小瓶，以及一瓶 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶/15 mL 小瓶，以將浪費降至最低。如果使用不同的小瓶，請丟棄未使用的部分。

貯存

- 如果無法立即給藥，則將已裝有配製好的 RYBRENT FASPRO 注射器於 2 °C 至 8 °C (36 °F 至 46 °F) 冷藏最多 24 小時，然後在室溫 15 °C 至 30 °C (59 °F 至 86 °F) 下存放最多 24 小時。
- 如果配製好的注射器在冰箱中存放超過 24 小時或在室溫下存放超過 24 小時，則應丟棄。如果存放在冰箱中，請在施用前讓溶液恢復至室溫。

3 劑型與強度

注射

- 每 10 mL 溶液含有 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，為透明至半透明、無色至淡黃色溶液，裝於單劑量小瓶中。
- 每 14 mL 溶液含有 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL)，為透明至半透明、無色至淡黃色溶液，裝於單劑量小瓶中。
- 每 15 mL 溶液含有 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL) 為透明至半透明、無色至淡黃色溶液，裝於單劑量小瓶中。
- 每 22 mL 溶液含有 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶 (160 mg 和 2,000 單位/mL) 為透明至半透明、無色至淡黃色溶液，裝於單劑量小瓶中。

4 禁忌症

RYBRENT FASPRO 對已知對玻尿酸降解酶或其任何賦形劑過敏的患者禁用。

5 警告與注意事項

5.1 過敏和給藥相關反應

RYBRENT FASPRO 可能會引起給藥相關反應 (ARR); ARR 的徵象和症狀包括呼吸困難、潮紅、發燒、發冷、胸部不適、低血壓和嘔吐。至 ARR 發作的時間中位數約為 2 小時。局部注射部位反應在第 6.1 節中單獨說明。

RYBRENT FASPRO (皮下注射 Amivantamab) 併用 Lazertinib

在 PALOMA-3 中 [請參閱不良反應(6.1)]，206 名接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的患者中，所有級別 ARR 發生率為 13%，其中第 3 級為 0.5%。在出現 ARR 的患者中，89% 的患者在首次給藥 (第 1 週，第 1 天) 時出現 ARR。

使用抗組織胺、退熱劑和糖皮質素進行前驅給藥，並根據建議施用 RYBRENT FASPRO [請參閱劑量及給藥(2.4)]。在可能使用心肺復甦藥物及設備的環境中，於注射期間監測患者是否出現與給藥相關反映的任何徵象和症狀。如果懷疑出現 ARR，則中斷 RYBRENT FASPRO 注射。症狀緩解後恢復治療，或依病情嚴重程度永久停用 RYBRENT FASPRO [請參閱劑量及給藥(2.8)]。

5.2 間質性肺部疾病/非感染性肺炎

RYBRENT FASPRO 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。

RYBRENT FASPRO (皮下注射 Amivantamab) 併用 Lazertinib

在 PALOMA-3 中 [請參閱不良反應(6.1)]，206 名接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的患者中，6% 的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 1% 為第 3 級、1.5% 為第 4 級以及 1.9% 為死亡病例。總共有 5% 的患者因 ILD/非感染性肺炎而永久停止使用 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療的 421 名患者中，3.1% 的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 1% 的患者為第 3 級以及 0.2% 的患者為第 4 級。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靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的 281 名患者中，2.1% 的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 1.8% 的患者發生第 3 級 ILD/非感染性肺炎。其中，2.1% 的患者因 ILD/非感染性肺炎而永久停用靜脈輸注 amivantamab。

靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

在 CHRYSALIS 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 單獨給藥的 302 名患者中，3.3% 的患者發生 ILD/非感染性肺炎，其中 0.7% 為第 3 級。三名患者 (1%) 因 ILD/非感染性肺炎而永久停用靜脈輸注 amivantamab。

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 RYBRENT FASPRO，如確診 ILD/非感染性肺炎，則永久停用 RYBRENT FASPRO [請參閱劑量及給藥(2.8)]。

5.3 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞 (VTE) 事件

RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 可能會引起嚴重且致命的靜脈栓塞 (VTE) 事件，包括深部靜脈血栓形成和肺栓塞。在沒有接受預防性抗凝血治療的情況下，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)]。

RYBRENT FASPRO (皮下注射 Amivantamab) 併用 Lazertinib

在 PALOMA-3 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的 206 名患者中，所有級別的 VTE 發生率為 11%，其中第 3 級為 1.5%。在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療的 206 名患者中，80% 在試驗開始時接受預防性抗凝血治療。在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 並接受預防性抗凝血治療的 164 名患者中，所有級別的 VTE 發生率為 7%。在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 但未接受預防性抗凝血治療的 42 名患者中，所有級別的 VTE 發生率為 17%。總共有 0.5% 的患者患有 VTE，導致 RYBRENT FASPRO 劑量降低，並且沒有患者需要永久停止 RYBRENT FASPRO。至 VTE 發作的時間中位數為 95 天 (範圍: 17 至 390 天)。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療的 421 名患者中，36% 的患者發生 VTE，其中 10% 的患者為第 3 級以及 0.5% 的患者為第 4 級。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% 患者發生導致靜脈輸注 amivantamab 劑量中斷的 VTE，1% 患者發生導致靜脈輸注 amivantamab 劑量降低的 VTE，以及 3.1% 患者發生導致永久停用靜脈輸注 amivantamab 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治療。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 RYBRENT FASPRO 和 lazertinib 給藥 [請參閱劑量及給藥(2.8)]。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濃度恢復 RYBRENT FASPRO 和 lazertinib 給藥 [請參閱劑量及給藥(2.8)]。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 RYBRENT FASPRO。醫療照護提供者將決定是否以相同劑量濃度繼續 lazertinib 治療 [請參閱劑量及給藥(2.8)]。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

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

RYBRENT FASPRO (皮下注射 Amivantamab) 併用 Lazertinib

在 PALOMA-3 中 [請參閱不良反應(6.1)]，接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的 206 名患者中，80% 的患者出現皮疹，其中 17% 為第 3 級皮疹以及 0.5% 為第 4 級皮疹。11% 的患者發生導致劑量降低的皮疹，1.5% 的患者因皮疹永久停用 RYBRENT FASPRO。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療的 421 名患者中，86% 的患者發生皮疹，其中 26% 為第 3 級皮疹。至皮疹發作的時間中位數為 14 天 (範圍: 1 至 556 天)。37% 的患者發生導致靜脈輸注 amivantamab 劑量中斷的皮疹，23% 的患者發生導致靜脈輸注 amivantamab 劑量降低的皮疹，5% 的患者發生導致永久停用靜脈輸注 amivantamab 的皮疹。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安全性族群 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的 281 名患者中，8.2% 的患者發生皮疹，其中 15% 為第 3 級皮疹。14% 的患者發生導致劑量降低的皮疹，2.5% 永久停用靜脈輸注 amivantamab 和 3.1% 停用 pemetrexed。

靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

在 CHRYSALIS 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 單獨給藥的 302 名患者中，74% 的患者發生皮疹，其中 3.3% 為第 3 級。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靜脈輸注 amivantamab。一位使用靜脈輸注 amivantamab 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)。

開始使用 RYBRENT FASPRO 治療時，建議使用預防性及併用藥物，以降低皮膚不良反應的風險與嚴重程度 [請參閱劑量及給藥(2.5)]。指示患者在使用 RYBRENT FASPRO 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。

如果出現皮膚反應，請給予支持性照護，包括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、非典型表現或分佈，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 RYBRENT FASPRO [參閱劑量及給藥(2.8)]。

5.5 眼部毒性

RYBRENT FASPRO 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。

RYBRENT FASPRO (皮下注射 Amivantamab) 併用 Lazertinib

在 PALOMA-3 中 [請參閱不良反應(6.1)]，接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的 206 名患者中，所有級別的眼部毒性發生率為 13%，其中第 3 級為 0.5%。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

在 MARIPOSA 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療的 421 名患者中，16% 的患者出現眼部毒性，其中 0.7% 的患者出現第 3 級或第 4 級眼部毒性。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

根據彙集的安安全性族群 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 治療的 281 名患者中，16% 的患者發生眼部毒性。所有事件均為第 1 級或第 2 級。

靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

在 CHRYSALIS 中 [請參閱不良反應(6.1)]，在接受靜脈輸注 amivantamab 治療的 302 名患者中，0.7% 發生角膜炎以及 0.3% 發生葡萄膜炎。所有事件均為第 1 級和第 2 級。

立即將出現新的或惡化的眼部症狀患者轉診給眼科醫師。根據嚴重程度暫停、減少劑量或永久停用 RYBRENT FASPRO [參閱劑量及給藥(2.8)]。

5.6 胚胎與胎兒毒性

根據其作用機制和來自動物模型的發現，給予孕婦 RYBRENT FASPRO 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。在開始使用 RYBRENT FASPRO 之前，確認具有生育能力女性的懷孕狀態。告知孕婦和具有生育能力女性對胎兒的潛在風險。建議具有生育能力女性患者在治療期間和最後一劑 RYBRENT FASPRO 後 3 個月內使用有效避孕措施 [請參閱特定族群之使用(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：

- 過敏和給藥相關反應 [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)]
- 與 Lazertinib 併用時的靜脈栓塞事件 [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 臨床試驗體驗

由於臨床試驗係在各種不同的條件下執行，因此在某一藥品臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法直接與其他藥品的臨床試驗資料相比較，亦可能無法反映臨床實際使用時的發生率。

RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib

警告和注意事項中所述的資料反映了在 PALOMA-3 試驗中對 206 位腫瘤有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變且先前接受過治療的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者進行 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的曝藥情況 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。患者接受 RYBRENT FASPRO (N=206) 或靜脈輸注 amivantamab (N=210)，兩者均按建議劑量與 lazertinib 合併使用，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的 206 位患者中，47% 曝藥 6 個月或更長時間，並且 12% 曝藥一年以上。最常見的不良反應(≥ 20%) 是皮疹、指甲毒性、肌肉骨骼疼痛、疲勞、口腔、水腫、噁心、腹瀉、嘔吐、便秘、食慾下降和頭痛。最常見的第 3 級或第 4 級實驗室檢驗結果異常(≥ 2%) 是淋巴球數降低、鈉降低、鉀降低、白蛋白降低、丙胺酸轉胺酶升高、天門冬胺酸轉胺酶升高、血小板數降低、丙氦氨酸轉移酶升高、血紅素降低。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

警告和注意事項中所述的資料也反映了在 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 患者進行靜脈輸注 amivantamab 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 amivantamab 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，且併用 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。在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 的 421 位患者中，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、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。

靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

警告和注意事項中所述的彙集安安全性族群也反映兩項試驗中 281 位患者對靜脈輸注 amivantamab 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 amivantamab 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/m² 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 位接受靜脈輸注 amivantamab 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、丙氦氨酸轉移酶升高和白蛋白降低。

靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

警告和注意事項中所描述的彙集安安全性族群也反映在 CHRYSALIS [請參閱臨床試驗(14.4)] 中 302 位局部晚期或轉移性 NSCLC 患者對靜脈輸注 amivantamab 作為單一藥物的曝藥情況。患者每週接受一次 amivantamab 靜脈輸注 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 位接受靜脈輸注 amivantamab 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%) 是丙氦氨酸轉移酶升高、鈉降低、鉀降低和鹼性磷酸酶升高。

皮下注射 RYBRENT FASPRO

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 — RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib

PALOMA-3 (每 2 週服用一次)

PALOMA-3 試驗評估 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 的安全性 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。符合資格的患者必須患有腫瘤 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 且其疾病在接受 osimertinib 和鉀類化療前惡化。隨機分配患者接受每日一次口服 lazertinib 240 mg，並按建議劑量併用 RYBRENT FASPRO (N=206) 或靜脈輸注 amivantamab (N=210)，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。在試驗治療的前四個月，共有 164 名(80%) 接受 RYBRENT FASPRO 治療和 171 名(81%) 接受靜脈輸注 amivantamab 治療的患者接受直接口服抗凝血劑或低分子量肝素的預防性抗凝血治療。在接受 RYBRENT FASPRO 治療的患者中，47% 的患者曝藥 ≥ 6 個月，12% 的患者曝藥 ≥ 1 年。

接受 RYBRENT FASPRO 的患者年齡中位數為 61 歲(範圍:35 - 82 歲)；67% 是女性；種族分布為 61% 亞裔、38% 白人、0.5% 黑人、0.5% 未報告種族；6% 西班牙裔或拉丁裔。

接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療的患者中，33% 的患者出現嚴重不良反應。接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療的患者中，≥ 2% 的患者出現嚴重不良反應，包括 ILD/非感染性肺炎(6%)；以及感染性肺炎、VTE 和疲勞(各 2.4%)。接受 RYBRENT FASPRO 治療的患者中，5% 的人因不良反應死亡，其中包括 ILD/非感染性肺炎(1.9%)、感染性肺炎(1.5%)、呼吸衰竭和猝死(各 1%)。13% 的患者因不良反應永久停用 RYBRENT FASPRO。導致 ≥ 1% 的患者 RYBRENT FASPRO 停用的不良反應是 ILD/非感染性肺炎(5%)、皮疹(1.9%) 和感染性肺炎(1%)。

RYBRENT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 注射液

54% 的患者因不良反應發生 RYBRENT FASPRO 劑量中斷。≥ 5% 的患者出現需要中斷 RYBRENT FASPRO 劑量的不良反應，包括皮疹 (21%) 和指甲毒性 (13%)。20% 的患者因不良反應發生 RYBRENT FASPRO 劑量降低。≥ 5% 的患者出現需要 RYBRENT FASPRO 劑量降低的不良反應，包括皮疹 (11%) 和指甲毒性 (8%)。表 10 彙整了 PALOMA-3 中的不良反應 (≥ 10%)。

表 10: 在 PALOMA-3 中，先前接受過治療且具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 的患者，接受 RYBRENT FASPRO 併用 Lazertinib 治療的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib (N=206)		靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib (N=210)	
	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*	80	17	78	13
指甲毒性*	58	3.9	56	2.9
皮膚乾燥*	18	0	18	0
搔癢	17	0	12	0
肌肉骨骼及結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛*	50	2.4	35	3.8
一般疾病及給藥部位狀況				
疲勞*	37	3.4	31	2.4
水腫*	34	2.9	34	1
發熱	13	0	11	0
局部注射部位反應*	11	0	0	0
胃腸道疾病				
口腔炎*	36	0.5	38	2.9
噁心	30	0.5	25	1.4
腹瀉	22	1.5	19	1
嘔吐	22	1	20	0.5
便秘	22	0	20	0.5
代謝和營養疾病				
食慾下降	22	0.5	25	1.4
神經系統疾病				
頭痛*	21	0.5	19	0.5
周邊神經病變*	19	1.5	23	1.4
頭暈	12	0	12	0
受傷、中毒和手術併發症				
給藥相關反應	13	0.5	66	3.8
眼部疾病				
眼部毒性*	13	0.5	11	0.5
血管疾病				
靜脈栓塞*	11	1.5	18	5

* 分組術語

在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療的患者中，發生率 < 10% 的臨床相關不良反應未列入上表，包括腹痛、痔瘡、ILD/肺炎和皮膚潰瘍。

表 11 彙整了 PALOMA-3 中的實驗室檢驗結果異常。

RYBRENT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 注射液

表 11: PALOMA-3 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%)†

實驗室檢測結果異常	RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib (N=206)		靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib (N=210)	
	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	92	4.9	91	5
鹼性磷酸酶升高	47	1.5	37	0
丙胺酸轉氨酶升高	45	3.4	50	5
鈉降低	36	5	43	8
天門冬胺酸轉氨酶升高	36	2	40	2.4
鈣降低 (已修正)	33	0	36	0
鎂降低	27	0	30	1.4
丙胺酸轉氨酶升高	26	2	27	1.9
鉀降低	22	5	25	4.3
血液學				
淋巴球計數降低	57	6	60	29
血小板計數降低	37	2.4	42	1.9
白血球降低	36	0.5	31	0.5
血紅素降低	34	2	36	2.4

† 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。

Amivantamab 靜脈輸注配方的臨床試驗經驗

下方為在這些充分且控制良好的 NSCLC 試驗中，靜脈輸注 amivantamab 的不良反應描述。

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 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

MARIPOSA

下方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 患者進行靜脈輸注 amivantamab 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 amivantamab 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，且併用 lazertinib，每日一次口服 240 mg。在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 的 421 位患者中，73% 曝藥於靜脈輸注 amivantamab 6 個月或更長時間，59% 曝藥於靜脈輸注 amivantamab 1 年以上。

接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 的患者年齡中位數為 64 歲 (範圍: 25 至 88 歲)；64% 為女性；種族分布為 59% 亞裔、38% 白人、1.7% 美洲印第安人或阿拉斯加原住民、0.7% 黑人或非裔美國人、1% 未知或其他種族；以及 13% 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，以及 40% 有 EGFR 外顯子 21 L858R 替代突變。

49% 接受靜脈輸注 amivantamab 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% 接受靜脈輸注 amivantamab 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靜脈輸注 amivantamab。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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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 12 彙整了 MARIPOSA 中的不良反應 (≥ 10%)。

表 12: 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	靜脈輸注 amivantamab 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、中毒和手術併發症				
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
感染及侵染				
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

* 僅適用於靜脈輸注 amivantamab

在接受靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 的患者中，發生率 < 10% 患者的臨床相關不良反應包括皮膚潰瘍以及 ILD/非感染性肺炎。

表 13 彙整了 MARIPOSA 中的實驗室檢驗結果異常。

表 13: 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部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)*

實驗室檢測結果異常	靜脈輸注 amivantamab 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。

先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

MARIPOSA-2

下方所述的安全性資料反映了在 MARIPOSA-2 中對靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的曝藥情況 (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 amivantamab 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/m² 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。在接受靜脈輸注 amivantamab 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；種族分布為 48% 亞裔、46% 白人、2.3% 黑人或非裔美國人、1.5% 未通報種族、1.5% 種族未知、0.8% 阿拉斯加原住民；7% 西班牙裔或拉丁裔；87% 的基準期體重 < 80 kg。

32% 接受靜脈輸注 amivantamab 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% 接受靜脈輸注 amivantamab 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靜脈輸注 amivantamab。導致 ≥ 5% 的患者停用靜脈輸注 amivantamab 的最常見不良反應是輸注相關反應。

60% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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 14 彙整了 MARIPOSA-2 中的不良反應。

表 14: 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 患者接受靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 治療的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed (N=130)		Carboplatin 和 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
感染及傳染				
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

在接受靜脈輸注 amivantamab 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、間質性肺部疾病和皮膚潰瘍。

表 15 彙整了 MARIPOSA-2 中的實驗室檢驗結果異常。

表 15: MARIPOSA-2 中具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者接受靜脈輸注 amivantamab 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%)

實驗室檢測結果異常	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed (N=130)		Carboplatin 和 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

表 15: MARIPOSA-2 中具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 患者接受靜脈輸注 amivantamab 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%) (續)

實驗室檢測結果異常	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed (N=130)		Carboplatin 和 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
丙酮酸轉移酶升高	30	3.1	41	1.3
鈣降低 (已修正)	25	0	11	0.9

具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 第一線治療 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

PAPILLON

下方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靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的曝藥情況。在接受靜脈輸注 amivantamab 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% 接受靜脈輸注 amivantamab 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靜脈輸注 amivantamab。導致 ≥ 1% 的患者永久停用靜脈輸注 amivantamab 的不良反應是皮疹和 ILD。

64% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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、口腔炎、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、丙酮酸轉移酶升高、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 16 彙整了 PAPILLON 中的不良反應。

表 16: PAPILLON 中具有外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 的不良反應 (≥ 10%)

不良反應 ¹	靜脈輸注 Amivantamab 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

表 15: PAPILLON 中具有外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed 的不良反應 (≥ 10%) (續)

不良反應 ¹	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed (n = 151)		Carboplatin 和 Pemetrexed (N=155)	
	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
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
感染及侵染				
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

在接受靜脈輸注 amivantamab 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、深部靜脈栓塞、皮膚潰瘍、結膜炎和間質性肺部疾病 (ILD)/非感染性肺炎。

表 17 彙整了 PAPILLON 中的實驗室檢驗結果異常。

表 17: PAPILLON 中具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受靜脈輸注 Amivantamab 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	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed ²		Carboplatin 併用 Pemetrexed 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

表 17: PAPILLON 中具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的轉移性 NSCLC 患者接受靜脈輸注 Amivantamab 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	靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed ²		Carboplatin 併用 Pemetrexed ³	
	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
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
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
丙酮酸羧基轉移酶升高	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。

先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC — 靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

CHRYSLIS

下方所述的安全性資料反映了 CHRYSLIS 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靜脈輸注 amivantamab 的曝藥情況。患者每週接受一次 amivantamab 靜脈輸注 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。在接受靜脈輸注 amivantamab 的患者 (n=130) 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；種族分佈為 55% 亞裔、35% 白人、2.3% 黑人；82% 基準期體重 < 80 kg。

30% 接受靜脈輸注 amivantamab 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%) 因感染性肺炎以及 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靜脈輸注 amivantamab。導致 ≥ 1% 的患者永久停用靜脈輸注 amivantamab 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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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% 的患者因不良反應導致靜脈輸注 amivantamab 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 3 級至 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、丙酮酸羧基轉移酶升高和鈉降低。

表 18 彙整了 CHRYSLIS 中的不良反應。

表 18: CHRYSLIS 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靜脈輸注 Amivantamab 的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	靜脈輸注 Amivantamab ¹ (N=129)	
	所有級別 (%)	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

表 18: 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靜脈輸注 Amivantamab 的不良反應 (≥ 10%) (續)

不良反應	靜脈輸注 Amivantamab ¹ (N=129)	
	所有級別 (%)	第 3 級或第 4 級 (%)
感染及侵染		
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
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

接受靜脈輸注 amivantamab 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 19 彙整了 CHRYSALIS 中的實驗室檢驗結果異常。

表 19: 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靜脈輸注 Amivantamab 後較基準期惡化的部分實驗室檢驗結果異常 (≥ 20%)

實驗室檢測結果異常	靜脈輸注 Amivantamab [*] (N=129)	
	所有級別 (%)	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

* 根據具有基準期值和至少一次治療後值的患者數量，用於計算比率的分母為 126。

8 特定族群之使用

8.1 妊娠期

風險摘要

根據作用機制 [請參閱臨床藥理學(12.1)] 和動物模型發現，RYBRENT FASPRO 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 RYBRENT FASPRO 的資料或動物資料來評估 RYBRENT FASPRO 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)。告知孕婦和具生育能力女性對胎兒的潛在風險。

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

RYBRENT FASPRO 含有 amivantamab 和玻尿酸降解酶，用於皮下注射 [請參閱說明(11)]。

Amivantamab: 尚未進行動物試驗以評估 amivantamab 對生殖和胎兒發育的影響；然而，以其作用機制為基礎，RYBRENT FASPRO 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 有可能從母體傳遞至發育中的胎兒。

玻尿酸降解酶: 在一項胚胎-胎兒試驗中，在小鼠器官形成期間，每天透過皮下注射給予小鼠劑量高達 2,200,000 U/kg 玻尿酸降解酶 (重組人類)，比人類劑量高出 3600 倍以上。該試驗未發現致畸性證據。觀察到胎兒體重減輕和胎兒吸收數量增加，但每日劑量為 360,000 U/kg (比人類劑量高出 600 倍以上) 時未發現任何影響。在一項圍產期和產後生殖試驗中，小鼠從著床到哺乳和斷奶期間，每天透過皮下注射給予劑量高達 1,100,000 U/kg 玻尿酸降解酶 (重組人類)，比人類劑量高出 1800 倍以上。該試驗發現，對後代的性成熟、學習和記憶或生育能力沒有不良影響。

8.2 哺乳期

風險摘要

目前尚無關於母乳中是否存在 amivantamab 或玻尿酸降解酶，以及其對母乳餵哺的兒童或乳汁分泌之影響的資料。已知母體 IgG 存在於母乳中。RYBRENT FASPRO 對母乳餵哺的兒童在局部胃腸道曝藥和有限全身曝藥的影響尚不清楚。由於 RYBRENT FASPRO 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 RYBRENT FASPRO 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

給予孕婦 RYBRENT FASPRO 可能會導致胎兒傷害 [參閱用於特定族群 (8.1)]。

懷孕檢測

在開始使用 RYBRENT FASPRO 之前，確認具生育能力女性的懷孕狀態 [請參閱警告和注意事項(5.6) 及用於特定族群(8.1)]。

避孕

女性

建議具生育能力女性在治療期間和最後一劑 RYBRENT FASPRO 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 RYBRENT FASPRO 對兒科患者的安全性和療效。

8.5 老年人使用

在 PALOMA-3 試驗中，206 位使用 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 治療 (每 2 週給藥一次) 的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者中，35% ≥ 65 歲，9% ≥ 75 歲。

RYBRENT FASPRO 與其他抗腫瘤藥物合併使用或作為其核准適應症之單一藥物的安全性 [請參閱適應症及用法(1.1, 1.2, 1.3, 1.4)] 已在充分且控制良好的靜脈輸注 amivantamab 與其他抗腫瘤藥物合併使用以及以及作為單一藥物的試驗中得到證實。

- 在 MARIPOSA 試驗中，421 位使用靜脈輸注 amivantamab 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 位使用靜脈輸注 amivantamab 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 位使用靜脈輸注 amivantamab 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 位使用靜脈輸注 amivantamab 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

RYBRENT FASPRO 是一種固定組合藥品，含有 amivantamab 和玻尿酸降解酶 (人類重組)。

- Amivantamab 是一種以低岩藻醣人體免疫球蛋白 G1 為基礎的雙特異抗體，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。
- 玻尿酸降解酶 (人類重組) 是一種內切糖苷酶，用於增加皮下注射併用藥物的分散和吸收。其是一種由 CHO 細胞產生的醣基化單鏈蛋白，含有編碼人類尿酸降解酶 (PH20) 可溶性片段的 DNA 質體。玻尿酸降解酶 (人類重組) 的分子量約為 61 kDa。

RYBRENT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 皮下注射液是一種無菌、不含防腐劑、透明至半透明、無色至淡黃色的溶液，以單劑量小瓶包裝，pH 值為 5.7。

每個 RYBRENT FASPRO 10 mL 單劑量小瓶含有 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶 (人類重組)、乙二胺四乙酸 (0.18 mg)、冰醋酸 (1.9 mg)、甲硫胺酸 (10 mg)、聚山梨醇酯 80 (6 mg)、醋酸鈉 (22.1 mg)、蔗糖 (710 mg) 和 USP 注射用水。

每個 RYBRENT FASPRO 14 mL 單劑量小瓶含有 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶 (人類重組)、乙二胺四乙酸 (0.25 mg)、冰醋酸 (2.6 mg)、甲硫胺酸 (14 mg)、聚山梨醇酯 80 (8.4 mg)、醋酸鈉 (30.9 mg)、蔗糖 (994 mg) 和 USP 注射用水。

每個 RYBRENT FASPRO 15 mL 單劑量小瓶含有 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶 (人類重組)、乙二胺四乙酸 (0.27 mg)、冰醋酸 (2.8 mg)、甲硫胺酸 (15 mg)、聚山梨醇酯 80 (9 mg)、醋酸鈉 (33.1 mg)、蔗糖 (1,065 mg) 和 USP 注射用水。

每個 RYBRENT FASPRO 22 mL 單劑量小瓶含有 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶 (人類重組)、乙二胺四乙酸 (0.4 mg)、冰醋酸 (4.1 mg)、甲硫胺酸 (22 mg)、聚山梨醇酯 80 (13.2 mg)、醋酸鈉 (48.6 mg)、蔗糖 (1,562 mg) 和 USP 注射用水。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Amivantamab 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 能夠經由阻斷配體結合以及在外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R 替換以及外顯子 20 插入突變模型中降解 EGFR 和 MET 來破壞 EGFR 及 MET 訊號傳導功能。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) 和胞吞作用機制進行破壞。

玻尿酸是一種存在於皮下組織細胞外基質中的多醣體。其可被天然存在的玻尿酸酶降解。與間質基質的穩定結構成分不同，玻尿酸的半衰期約為 0.5 天。

玻尿酸降解酶透過分解玻尿酸來增加皮下組織的滲透性。在所給予劑量中，RYBRENT FASPRO 中的玻尿酸降解酶是短暫且局部作用的。玻尿酸降解酶的作用是可逆的，皮下組織的滲透性可在 24 至 48 小時內恢復。

12.2 藥效學

在具有 EGFR 突變的 NSCLC 患者中，尚未完全確定 amivantamab 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

表 20 列出了依照核准的建議劑量使用 amivantamab 後的曝藥量和累積量。在建議的劑量給藥方案中，amivantamab 的曝藥量與劑量成正比增加。通常在每週給藥結束時 (第 2 週期第 1 天) 觀察到 amivantamab 的最大谷濃度。大約在第 13 週達到 amivantamab 的穩態濃度。

表 20: Amivantamab 曝藥量和累積量

劑量	頻率	幾何平均 C _{谷濃度, 最大值} (%CV)	幾何平均 C _{谷濃度, 穩態} (%CV)	AUC _∞ 週 累積量
1,600 mg amivantamab / 20,000 單位玻尿酸降解酶 至 2,240 mg amivantamab / 28,000 單位玻尿酸降解酶	每 2 週	335 µg/mL (33%)	206 µg/mL (39%)	增加 3.5 倍
2,400 mg amivantamab / 30,000 單位玻尿酸 降解酶至 3,360 mg amivantamab / 42,000 單 位玻尿酸降解酶	每 3 週	464 µg/mL (24%)	218 µg/mL (42%)	增加 4.5 倍
3,520 mg amivantamab / 44,000 單位玻尿酸 降解酶至 4,640 mg amivantamab / 58,000 單 位玻尿酸降解酶	每 4 週	350 µg/mL (31%)	129 µg/mL (52%)	增加 4.8 倍

在 PALOMA-3 開放標籤的隨機分配試驗中，將 NSCLC 成年患者隨機分配 (1:1) 接受 RYBRENT FASPRO 或靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 治療。相較於靜脈輸注 amivantamab，主要結果指標為 amivantamab 穩態 C_{谷濃度} (第 4 週期第 1 天) 和 RYBRENT FASPRO 的第 2 週期 AUC_{第 1 天至第 15 天}。其他描述性療效結果指標包括整體反應率 (ORR)、無惡化存活期 (PFS) 和總存活期 (OS)。RYBRENT FASPRO 給藥後，amivantamab 的曝藥量與靜脈輸注 amivantamab 相當。

- 依照建議的每 2 週劑量，第 2 週期 AUC_{第 1 天至第 15 天} 的觀察幾何平均比率 (GMR) (90% CI) 為 1.03 (0.98, 1.09)，第 4 週期第 1 天的穩態 C_{谷濃度} 為 1.43 (1.27, 1.61)。
- 依照建議的每 3 週劑量，模擬的 GMR (90% CI) 在第 2 週期第 1 天至第 21 天的平均濃度為 1.20 (1.15, 1.26)，穩態 C_{谷濃度} 為 1.32 (1.23, 1.42)。
- 依照建議的每 4 週劑量，模擬的 GMR (90% CI) 在第 2 週期第 1 天至第 28 天的平均濃度為 1.20 (1.15, 1.26)，穩態 C_{谷濃度} 為 1.01 (0.93, 1.09)。

吸收

Amivantamab 的生物利用率為 67% (15%)，達到最大濃度的中位數時間為 RYBRENT FASPRO 給藥後 3 天。

分佈

Amivantamab 的表觀分佈體積為 5.7 L (24%)。

消除

皮下注射後，amivantamab 的清除途徑包括平行線性清除和非線性飽和靶向清除。Amivantamab 的估計終端半衰期為 19 天 (34%)，相關的線性表觀清除率為 0.22 L/天 (26%)。

特定族群

根據年齡 (範圍: 28-85 歲)，未觀察到 amivantamab 藥物動力學的臨床顯著差異，基準期白蛋白濃度 (範圍: 26-51 g/L)、性別、種族、族裔、輕度和中度腎功能損害 (根據 Cockcroft Gault 方程式估算，肌酸酐清除率 [CL_{CR}] 29 至 <90 mL/min)、輕度肝功能損害 [總膽紅素 ≤ ULN 且 AST > ULN] 或 (ULN < 總膽紅素 ≤ 1.5 倍 ULN)、美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態、腦轉移，以及 EGFR 原發突變類型。嚴重腎功能損害 (CL_{CR} 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) 肝功能損害對 amivantamab 藥物動力學的影響尚不清楚。

體重增加會增加 amivantamab 的分佈體積和清除率。根據建議劑量，amivantamab 的曝藥量在以下兩個體重之間是相當的，體重 <80 公斤的患者接受 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶 (每 2 週給藥一次) / 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶 (每 3 週給藥一次) / 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶 (每 4 週給藥一次)，而體重 ≥ 80 公斤的患者接受 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶 (每 2 週給藥一次) / 3,360 mg amivantamab 和 42,000 單位玻尿酸降解酶 (每 3 週給藥一次) / 4,640 mg amivantamab 和 58,000 單位玻尿酸降解酶 (每 4 週給藥一次)。

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，妨礙了對下方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 RYBRENT FASPRO 或其他 amivantamab 產品或玻尿酸降解酶產品的比較。

在 PALOMA、PALOMA-2 和 PALOMA-3 最多 30 個月的治療期間，接受 RYBRENT FASPRO 單獨給藥或併用 lazertinib 治療的 729 名患者中，有 3 名 (0.4%) 產生了治療期間出現的抗 amivantamab 抗體。由於抗 amivantamab 抗體的發生率較低，這些抗體對 amivantamab 藥品的藥物動力學、安全性和/或有效性的影響尚不清楚。

在 PALOMA、PALOMA-2 和 PALOMA-3 最多 30 個月的治療期間，接受 RYBRENT FASPRO 單獨給藥或併用 lazertinib 治療的 741 名患者中，有 66 名 (9%) 產生了治療期間出現的抗玻尿酸降解酶 (重組人類，rHuPH20) 抗體，其中 2 名 (3%) 的中和抗體檢測呈陽性。未發現抗玻尿酸降解酶抗體對 RYBRENT FASPRO 的藥物動力學、安全性和有效性具顯著的臨床意義。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌作用、致突變作用及生育能力損害

尚未進行任何試驗以評估 amivantamab 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 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。

玻尿酸降解酶存在於人體的大多數組織中。尚未進行長期動物試驗來評估尿酸降解酶的致癌或致突變性。此外，當以高達 220,000 U/kg 的劑量濃度 (比人類劑量高出 300 倍以上) 對食蟹猴進行 39 週的玻尿酸降解酶 (重組人類) 給藥時，透過定期監測生命參數 (例如精液分析、激素濃度、月經週期)，以及從肉眼病理學、組織病理學和器官重量資料中，未發現對男性或女性生殖系統有毒性的證據。

14 臨床試驗

RYBRENT FASPRO 的有效性已透過對靜脈輸注 amivantamab 的充分且控制良好的試驗得到證實：

- 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 [請參閱適應症及用法 (1.1)]
- 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 [請參閱適應症及用法 (1.2)]
- 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 [請參閱適應症及用法 (1.3)]
- 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 [請參閱適應症及用法 (1.4)]

14.1 具有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 替代突變的 NSCLC 第一線治療 — 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Lazertinib

MARIPOSA

在一項隨機分配、活性對照、多中心試驗 MARIPOSA [NCT04487080] 中評估了靜脈輸注 amivantamab 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。

將患者隨機分配 (2:2:1) 至接受靜脈輸注 amivantamab 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：

- Amivantamab 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，且併用 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 位患者分配至靜脈輸注 amivantamab 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；種族分布為 58% 亞裔、38% 白人、1.6% 美洲印第安人或阿拉斯加原住民、0.8% 黑人或非裔美國人、0.2% 夏威夷原住民或其他太平洋島民、0.6% 未知種族或多種族；12% 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。

在靜脈輸注 amivantamab 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，相較於 osimertinib，靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 在經 BICR 評估的 PFS 以及 OS 有統計上顯著的改善 (參見表 21 及圖 1 與圖 2)。

靜脈輸注 amivantamab 併用 lazertinib 的療效結果載於表 21。

表 21: MARIPOSA 中 BICR 評估的療效結果

	靜脈輸注 amivantamab 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	
整體存活 (OS)		
事件數量 (%)	173 (40)	217 (51)
中位數, 月 (95% CI)	NR (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
HR ^{1,2} (95% CI); p 值 ^{1,3}	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
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; NR = 未達到; 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 以 ITT 族群為基礎的確認反應。

⁵ 在確認的反應者中。

⁶ 以觀察到的比率為基礎。

圖 1: 針對未曾接受治療的 NSCLC 患者，依 BICR 評估的 PFS Kaplan-Meier 曲線

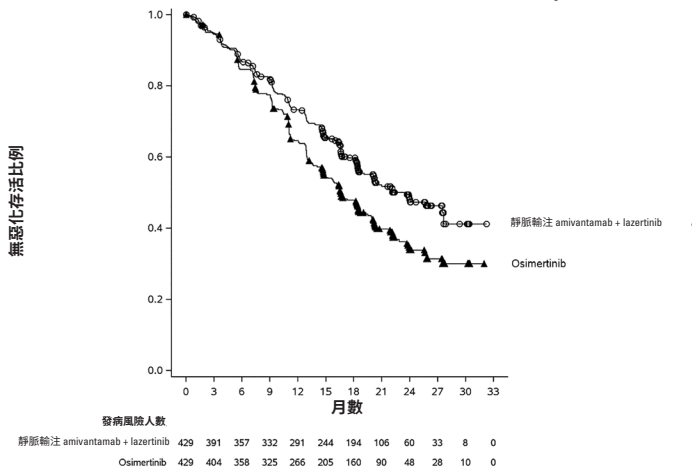
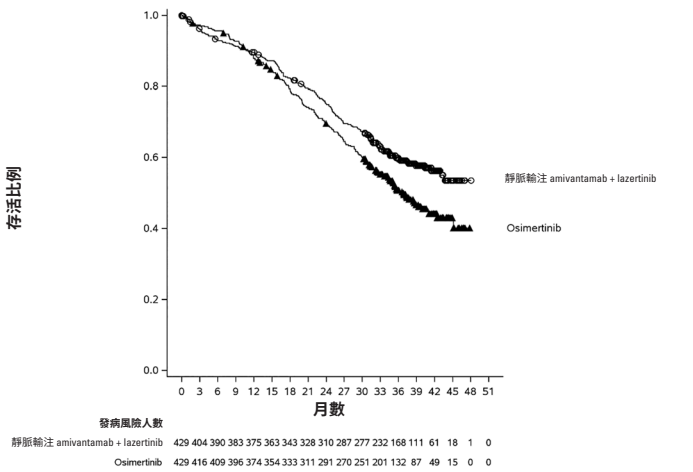


圖 2: 針對未曾接受治療的 NSCLC 患者的 OS Kaplan-Meier 曲線



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 22 彙整了靜脈輸注 amivantamab 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 22: 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

	靜脈輸注 amivantamab 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 DOR²		
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 以觀察到的比率為基礎

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 – 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

MARIPOSA-2

在一項隨機分配、開放性、多中心試驗 MARIPOSA-2 (NCT04988295) 中評估了靜脈輸注 amivantamab 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。將患者隨機分配 (1:2:2) 至接受靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed (靜脈輸注 amivantamab-CP, N=131)、carboplatin 和 pemetrexed (CP, N=263) 或靜脈輸注 amivantamab 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：

- 靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed。
Amivantamab 每週一次靜脈輸注給藥 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。
- 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 位患者隨機分配至靜脈輸注 amivantamab-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；種族分布為 48% 亞裔、46% 白人、1% 美洲印第安人或阿拉斯加原住民、1% 黑人或非裔美國人、0.5% 多種族、2.8% 未通報種族或種族未知；8% 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，靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed 的 PFS 有統計上顯著的改善。

療效結果彙整於表 23。

表 23: MARIPOSA-2 中的療效結果

	靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed (N = 131)	carboplatin 和 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。

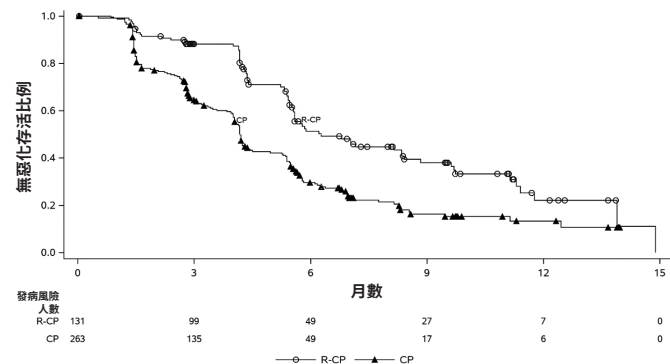
³ 分層 Cox 比例風險回歸。

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 3: 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線期疾病評估，包括腦部磁共振造影 (MRI)。所有患者在試驗期間都接受序列腦部 MRI。

在 91 位 (23%) 有基線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 組有基線期顱內疾病的 30 位患者中為 20% (95% CI: 8, 39)，在 CP 組有基線期顱內疾病的 61 位患者中為 7% (95% CI: 1.8, 16)。

14.3 具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC 第一線治療 – 靜脈輸注 Amivantamab 併用 Carboplatin 和 Pemetrexed

PAPILLON

在一項隨機分配、開放式、多中心試驗 PAPILLON (NCT04538664) 中評估了靜脈輸注 amivantamab 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。

將共 308 位患者 1:1 隨機分配至接受靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed (n=153) 或接受 carboplatin 和 pemetrexed (n=155)。患者每週接受一次 amivantamab 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靜脈輸注 amivantamab。

年齡中位數為 62 歲 (範圍: 27 至 92 歲)，40% 患者 ≥65 歲；58% 為女性；種族分布為 61% 亞裔、36% 白人、0.7% 黑人或非裔美國人、2.3% 未通報種族；93% 非西班牙裔或拉丁裔。基線期 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，隨機分配至接受靜脈輸注 amivantamab 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 24 和圖 4。

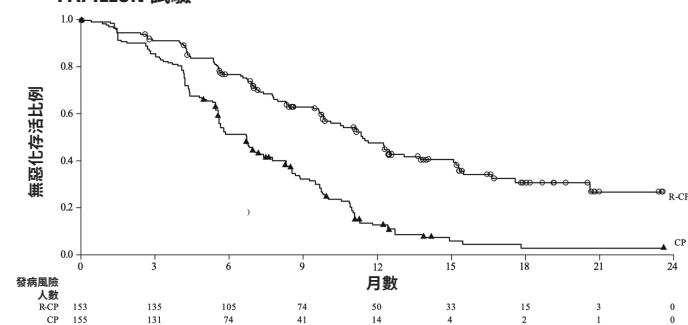
表 24: PAPILLON 中的療效結果

	靜脈輸注 amivantamab 併用 carboplatin 和 pemetrexed (N=153)	carboplatin 和 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 4: 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 組交換至接受靜脈輸注 amivantamab 作為單一藥物。

14.4 先前接受過治療的具有 EGFR 外顯子 20 插入突變的 NSCLC – 靜脈輸注 Amivantamab 單獨給藥

CHRYSLIS

在一項多中心、開放性、多群組臨床試驗 (CHRYSLIS, 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 患者評估了靜脈輸注 amivantamab 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 amivantamab 靜脈輸注 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；種族分布為 49% 亞裔、37% 白人、2.5% 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 25。

表 25: CHRYSLIS 的療效結果

	先前接受過鉑類化療 (N=81)
整體反應率 (95% CI)	
完全反應 (CR)	3.7%
部分反應 (PR)	36%
反應持續時間 (DOR)	
中位數 (95% CI), 月	11.1 (6.9, NE)
DOR ≥ 6 個月的患者	63%

以 Kaplan-Meier 估計值為基礎。

NE = 不可估計，CI = 信賴區間。

16 包裝/貯存與操作方式

如何供應

RYBRENT FASPRO™ (amivantamab 和玻尿酸降解酶-lpui) 皮下注射液是一種無菌、不含防腐劑、透明至半透明、無色至淡黃色的溶液，供應如下：

強度	NDC
每 10 mL 溶液含有 1,600 mg amivantamab 和 20,000 單位玻尿酸降解酶 (每 mL 含 160 mg 和 2,000 單位)	NDC 57894-510-01
每 14 mL 溶液含有 2,240 mg amivantamab 和 28,000 單位玻尿酸降解酶 (每 mL 含 160 mg 和 2,000 單位)	NDC 57894-514-01
每 15 mL 溶液含有 2,400 mg amivantamab 和 30,000 單位玻尿酸降解酶 (每 mL 含 160 mg 和 2,000 單位)	NDC 57894-515-01
每 22 mL 溶液含有 3,520 mg amivantamab 和 44,000 單位玻尿酸降解酶 (每 mL 含 160 mg 和 2,000 單位)	NDC 57894-522-01

貯存與操作方式

將 RYBRENT FASPRO 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。請勿搖動。

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)。

過敏和給藥相關反應

告知患者 RYBRENT FASPRO 可能引起過敏和給藥相關反應，其中大多數可能在首次注射時發生。告知患者在接受 RYBRENT FASPRO 治療期間如有任何給藥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 RYBRENT FASPRO 可能導致間質性肺炎 (ILD)/非感染性肺炎。告知患者在接受 RYBRENT FASPRO 治療期間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

告知患者在接受 RYBRENT FASPRO 併用 lazertinib 時，可能存在嚴重且危及生命的靜脈栓塞事件 (VTE) 的風險，包括深部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。告知患者在接受 RYBRENT FASPRO 治療期間如有任何 VTE 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 RYBRENT FASPRO 可能引起皮膚不良反應。建議患者在治療的前 12 週內，自第 1 天起使用預防性口服抗生素；並在完成口服抗生素治療後，於接下來的 9 個月治療期間使用頭皮抗生素乳液。告知患者在治療期間，於臉部及全身 (頭皮除外) 使用不致粉刺的皮膚保濕劑 (神經醯胺基底或其他可提供長效皮膚保濕且不含乾燥成分的配方)，並使用 4% chlorhexidine 溶液清洗雙手及雙腳。告知患者在治療期間及治療後 2 個月內限制直接日曬，穿著防護衣物，並使用廣譜 UVA/UVB 防曬霜，以降低皮膚不良反應的風險與嚴重程度 [請參閱警告和注意事項(5.4)]。

眼部毒性

告知患者 RYBRENT FASPRO 可能會引起眼部毒性。告知患者如出現眼部症狀，請聯絡其眼科醫師，並告知在評估症狀之前停止戴隱形眼鏡 [請參閱警告和注意事項(5.5)]。

甲溝炎/指甲毒性

告知患者 RYBRENT FASPRO 可能導致甲溝炎。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 FASPRO 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 FASPRO 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)]。

製造業者：

Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
美國執照號碼 1864

Halozyne, Inc.
San Diego, CA 92130, USA
美國執照號碼 2187

專利資訊查詢：www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2025-2026

患者資訊
RYBREVENT (RYE-breh-vant) FASPRO™ (Fas-pro)
(amivantamab 和 hyaluronidase-lpui)
注射劑，用於皮下注射

什麼是 RYBREVENT FASPRO？

RYBREVENT FASPRO 是一種處方藥，用於治療已擴散到身體其他部位（轉移）或無法透過手術去除之非小細胞肺癌（NSCLC）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 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 患者的治療
- 與 carboplatin 和 pemetrexed 併用，作為 NSCLC 的第一線治療
- 作為單一療法，用於治療在接受鉑類化療期間或之後病情惡化的 NSCLC 患者。

您的醫療照護提供者將進行檢測，以確保 RYBREVENT FASPRO 適合您。

目前尚不清楚 RYBREVENT FASPRO 對兒童是否安全有效。

如果您對玻尿酸降解酶或 RYBREVENT FASPRO 中的任何成分過敏，請勿使用 RYBREVENT FASPRO。有關 RYBREVENT FASPRO 中的完整成分清單，請參閱本資訊頁的末尾。

在您接受 RYBREVENT FASPRO 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：

- 有肺部或呼吸系統疾病史，癌症除外。
 - 正在懷孕或計劃懷孕。RYBREVENT FASPRO 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該在您開始使用 RYBREVENT FASPRO 治療之前進行妊娠試驗。
 - 您應在 RYBREVENT FASPRO 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 RYBREVENT FASPRO 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 RYBREVENT FASPRO 是否會進入您的乳汁。在治療期間以及最後一劑 RYBREVENT FASPRO 後 3 個月內，請勿母乳餵哺。

告訴您的醫療保健提供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 RYBREVENT FASPRO？

- 將由您的醫療保健提供者在至胃部區域（腹部）以皮下注射的方式遞送 RYBREVENT FASPRO。
- 每次注射 RYBREVENT FASPRO 時間約 5 分鐘。
- 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 RYBREVENT FASPRO 前給予您藥物，以協助降低過敏和注射相關反應的風險和嚴重程度。
- 您的醫療照護提供者可能會給予您除 RYBREVENT FASPRO 以外的藥物，以降低皮膚與指甲反應的風險與嚴重程度。
- RYBREVENT FASPRO 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 RYBREVENT FASPRO 與藥物 lazertinib 併用，您應該在每次注射 RYBREVENT FASPRO 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 RYBREVENT FASPRO 時，我應避免哪些事情？

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

RYBREVANT FASPRO 可能有哪些副作用？

RYBREVANT FASPRO 可能會引起嚴重的副作用，包括：

- **過敏和注射相關反應。**過敏和注射相關反應可能為重度或嚴重。如果您在注射 RYBREVANT FASPRO 期間或之後出現以下任何症狀，請立即告知您的醫療照護提供者：
 - 呼吸短促
 - 發燒
 - 發冷
 - 潮紅
 - 胸部不適
 - 頭暈或頭昏
 - 嘔吐
- **肺部問題。**RYBREVANT FASPRO 會導致肺部疾病，甚至可能導致死亡。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，請立即告知您的醫療照護提供者，這些症狀包括：
 - 呼吸短促
 - 咳嗽
 - 發燒
- **血栓問題。**RYBREVANT FASPRO 併用 lazertinib 時，可能導致腿部靜脈（深部靜脈栓塞）或肺部（肺栓塞）形成血栓，甚至因此導致死亡。您的醫療照護提供者將在治療的前 4 個月讓您開始服用藥物以預防血栓。如果您出現血栓的任何徵象和症狀，請立即告知您的醫療保健提供者，這些徵象和症狀包括：
 - 腿部腫脹、疼痛或觸痛
 - 突發性不明原因胸痛
 - 呼吸短促
- **皮膚問題。**RYBREVANT FASPRO 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。您的醫療照護提供者可能會在治療的前 3 個月讓您開始使用抗生素，隨後在接下來的 9 個月內使用頭皮抗生素乳液。在接受 RYBREVANT FASPRO 治療期間，您應在臉部及全身（頭皮除外）塗抹不致粉刺（不會阻塞毛孔）的皮膚保濕劑（神經醯胺基底或其他可提供長效皮膚保濕且不含乾燥成分的保濕劑），並每天使用 4% chlorhexidine 溶液清洗雙手及雙腳。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 FASPRO 治療期間出現皮膚反應，您的醫療照護提供者可能會使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 FASPRO 時，我應避免哪些事情？**
- **眼睛問題。**RYBREVANT FASPRO 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 FASPRO 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 FASPRO 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
- 感覺非常疲倦
- 口腔潰瘍
- 手、腳踝、腳、臉部或全身腫脹
- 噁心
- 腹瀉
- 嘔吐
- 便秘
- 食慾下降
- 頭痛
- 某些血液檢測的變化

RYBREVANT FASPRO 可能有哪些副作用？(續)

下方列出了靜脈輸注 (IV) amivantamab 時觀察到的最常見副作用，這些副作用也可能在使用 RYBREVANT FASPRO 時出現。

IV amivantamab 併用 lazertinib 時最常見的副作用包括：

- 皮疹
- 指甲周圍皮膚感染
- 注射相關反應
- 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
- 出血
- 皮膚乾燥
- 食慾下降
- 瘙癢
- 噁心
- 某些血液檢測的變化

IV amivantamab 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
- 注射相關反應
- 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

IV amivantamab 單獨用藥時最常見的副作用：

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

如果您出現嚴重的副作用，您的醫療保健提供者可能暫時停止、減少劑量或完全停止 RYBREVANT FASPRO 治療。

這些並不是 RYBREVANT FASPRO 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 通報副作用。

有關安全和有效使用 RYBREVANT FASPRO 的一般資訊

有時，處方藥物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 FASPRO 的資訊。

RYBREVANT FASPRO 的成分有哪些？

活性成分：amivantamab 和 hyaluronidase-lpuj

非活性成分：乙烯二胺四乙酸、冰醋酸、甲硫胺酸、聚山梨醇酯 80、醋酸鈉、蔗糖及注射用水。

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

Halozyne, Inc., San Diego, CA 92130, USA 美國執照號碼 2187

專利資訊查詢：www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2025-2026

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。

修訂日期：02/2026

cp-538360v1