

核准日期：2025 年 12 月 22 日

## 埃万妥单抗注射液（皮下注射）说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：埃万妥单抗注射液（皮下注射）

商品名称：锐珂捷/RYBREVANT FASPRO

英文名称：Amivantamab Injection (Subcutaneous Injection)

汉语拼音：Aiwantuo Dankang Zhusheye (Pixia Zhushe)

### 【成份】

活性成份：埃万妥单抗

埃万妥单抗是一种低岩藻糖人源免疫球蛋白 G1 双特异性抗体，靶向表皮生长因子（EGF）和间质上皮转化因子（MET）受体，由哺乳动物细胞系（中国仓鼠卵巢[CHO]）采用 DNA 重组技术生产。

辅料：重组人透明质酸酶（rHuPH20）、EDTA 二钠盐二水合物、冰醋酸、L-甲硫氨酸、聚山梨酯 80、三水合醋酸钠、蔗糖、注射用水。不含防腐剂和抗生素。

### 【性状】

澄清至乳白色、无色至淡黄色溶液。

### 【适应症】

**一线治疗 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变 NSCLC**

本品联合兰泽替尼适用于携带表皮生长因子受体（EGFR）19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。

**既往接受过治疗的 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变 NSCLC**

本品与卡铂和培美曲塞联合给药，适用于治疗携带 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变且在 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗期间或之后疾病进展的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 成人患者。

## 一线治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 NSCLC

本品与卡铂和培美曲塞联合给药，适用于经检测确认携带 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的一线治疗。

### 【规格】

1600mg（10ml）/瓶，2240mg（14ml）/瓶

### 【用法用量】

#### 重要给药信息

- 本品仅供皮下注射使用。请勿静脉注射本品。
- 本品必须由医务人员给药。
- 按照建议，在每次本品注射前给予注射前用药，以降低给药相关反应（ARR）风险（参见【用法用量】- *推荐的注射前用药*）。
- 为降低用药错误风险，给药前应检查药瓶标签，以确保配制和给予的药物是埃万妥单抗皮下注射制剂，而不是埃万妥单抗静脉注射制剂。
- 本品的推荐用法用量与埃万妥单抗静脉注射制剂不同。
- 请勿用本品替代埃万妥单抗静脉注射制剂，因为两者的推荐剂量不同。
- 本品不适用于儿童患者。
- 每次注射本品时，应在腹部皮下注射约5分钟。请勿在纹身、瘢痕、皮肤发红、瘀青、触痛、坚硬、不完整的部位或脐周周围5厘米以内的区域注射本品。
- 如果给药总剂量需要多次注射本品，则每次注射需在腹部的不同象限连续进行，每次注射时间约为5分钟。
- 如果患者出现疼痛，应暂停注射或者放缓注射速度。如果暂停或放缓注射速度后疼痛未缓解，剩余剂量可在腹部的另一侧另选一个注射部位给药。
- 如果使用皮下输液器给药，需确保通过输液器给予完整剂量。可使用0.9%氯化钠溶液冲洗输液管中的剩余药品。
- 丢弃未使用的部分。

#### 患者选择

本品应由肿瘤治疗方面富有经验的医师处方使用。

考虑接受本品与卡铂和培美曲塞联合给药用于既往接受过治疗的 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变 NSCLC、及一线治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 NSCLC 的患者，使用本品前，基于突变（应采用经充分验证的

检测方法确认或经批准的检测方法确认)的存在情况,选择适合接受本品治疗的患者。

考虑接受本品与兰泽替尼联合给药作为 NSCLC 一线治疗的患者,应采用经批准的检测方法确认其肿瘤或血浆样本中存在 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变。

**表1：患者选择**

适应症	治疗方案	检测结果来源
一线治疗EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变NSCLC	本品与兰泽替尼联合治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肿瘤或血浆样本。</li> <li>• 可在初次诊断后的任何时间进行检测。</li> <li>• 确定EGFR突变状态后无需再重复进行检测。</li> </ul>
携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变且在EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗期间或之后疾病进展的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗	
一线治疗EGFR 20号外显子插入突变NSCLC	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗	

## 推荐剂量

### 本品与兰泽替尼联合治疗 - 每2周给药一次

根据基线体重,本品与兰泽替尼联合治疗的推荐剂量见表2。给予本品联合兰泽替尼,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

**表2：本品与兰泽替尼联合治疗的推荐剂量**

基线体重*	推荐剂量	给药方案
<80 kg	1600 mg	第1-5周,每周一次(共给药5次)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 第1-5周 - 第1天注射</li> <li>• 第6周 - 无需给药</li> </ul>
≥80 kg	2240 mg	从第7周开始,每2周一次
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 第1-5周,每周一次(共给药5次)</li> <li>• 第1-5周 - 第1天注射</li> <li>• 第6周 - 无需给药</li> </ul>
≥80 kg	2240 mg	从第7周开始,每2周一次
		从第7周开始,每2周一次

\* 无需针对后续体重变化而调整剂量。

## 给药顺序

当本品与兰泽替尼联合给药时,在同一天兰泽替尼给药后任何时间给予本品。有关兰泽替尼给药的相关信息,请参阅兰泽替尼的说明书。给予本品联合兰泽替尼,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

## 合并用药

开始本品与兰泽替尼联合治疗时，在治疗开始后的最初4个月应给予抗凝药物以预防静脉血栓栓塞（VTE）事件（参见【注意事项】）。如果在治疗开始后的最初4个月内没有VTE的体征或症状，则根据医务人员的决定可以考虑停止抗凝药物预防性治疗。有关合并用药的相关信息，请参阅兰泽替尼的说明书。

开始本品与兰泽替尼联合治疗时，应使用不含酒精（例如，无异丙醇、无乙醇）的润肤霜，并鼓励患者在治疗期间和治疗结束后2个月内限制日晒、穿防护服并使用广谱UVA/UVB防晒霜以降低发生皮肤不良反应的风险（参见【注意事项】）。考虑采取预防措施（例如，使用口服抗生素），以降低发生皮肤不良反应的风险。有关合并用药的相关信息，请参阅兰泽替尼的说明书。

### 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 - 每3周给药一次

根据基线体重，本品与卡铂和培美曲塞联合用药的推荐剂量见表3。给予本品，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

**表3：本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的推荐剂量（每3周给药一次）**

基线体重*	推荐剂量	给药方案
<80 kg	1600 mg	第1周第1天首次给药
	2400 mg	第2-4周，每周一次（共给药3次） <ul style="list-style-type: none"><li>第2-4周 - 第1天注射</li><li>第5周和第6周 - 无需给药</li></ul>
		从第7周开始，每3周一次
≥80 kg	2240 mg	第1周第1天首次给药
	3360 mg	第2-4周，每周一次（共给药3次） <ul style="list-style-type: none"><li>第2-4周 - 第1天注射</li><li>第5周和第6周 - 无需给药</li></ul>
		从第7周开始，每3周一次

\* 无需针对后续体重变化而调整剂量。

本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的推荐给药顺序和方案见表4。

**表4：本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的给药顺序和方案**

本品与卡铂和培美曲塞联合治疗		
按照以下顺序进行给药：首先是培美曲塞，其次是卡铂，最后是本品。		
药物	剂量	治疗时间间隔/时长
培美曲塞	培美曲塞500 mg/m <sup>2</sup> 静脉给药 完整信息请参见培美曲塞的完整处方信息。	每3周一次，持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。
卡铂	卡铂AUC 5静脉给药 完整信息请参见卡铂的完整处方信息。	每3周一次，最长持续12周。

本品	本品皮下给药见表3。	每3周一次，持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。
----	------------	--------------------------

## 推荐的注射前用药

在首次注射本品（第1周第1天）前，按照表5所述给予注射前用药，以降低给药相关反应的风险（参见【注意事项】）。

糖皮质激素仅在第1周第1天以初始剂量给药以及长期中断给药后重新开始给药前给予，后续注射本品时，可在必要时给予。在所有本品注射前给予抗组胺药和退热剂。

**表5：注射前用药**

药物	剂量	给药途径	本品给药前的给药时间窗
抗组胺药*	苯海拉明（25 mg-50 mg）或等效药物	静脉	15分钟-30分钟
		口服	30分钟-60分钟
退热剂*	扑热息痛/对乙酰氨基酚（650 mg-1000 mg）或等效药物	静脉	15分钟-30分钟
		口服	30分钟-60分钟
糖皮质激素‡	地塞米松（20 mg）或等效药物	静脉	45分钟-60分钟
		口服	至少60分钟
糖皮质激素§	地塞米松（10 mg）或等效药物	静脉	45分钟-60分钟
		口服	60分钟-90分钟

\* 每次本品注射前必须使用。

‡ 本品首次注射（第1周第1天）前必须使用，或如果发生给药相关反应，则在下一次后续给药时必须使用。

§ 后续给药前酌情使用。

## 漏用剂量

对于2周给药方案：

- 如果在第1周至第4周之间漏用1剂本品，应在24小时内进行给药。
- 如果从第5周开始漏用1剂本品，应在7天内进行给药。

对于3周给药方案：

- 如果在第1周至第3周之间漏用1剂本品，应在24小时内进行补药。
- 如果从第4周开始漏用1剂本品，应在7天内进行补药。

如果未按照本指南给予漏用的剂量，则**请勿**给予漏用的剂量，并按照常规给药方案进行下一次给药。

## 出现不良反应时的给药调整

出现不良反应时的本品推荐剂量降低列于表 6 。

**表6：出现不良反应时的本品剂量降低方案**

出现不良反应时的剂量	第1次剂量降低	第2次剂量降低	第3次剂量降低
1600 mg	1050 mg <sup>*</sup>	700 mg <sup>†</sup>	停用本品
2240 mg	1600 mg <sup>‡</sup>	1050 mg <sup>*</sup>	
2400 mg	1600 mg <sup>‡</sup>	1050 mg <sup>*</sup>	
3360 mg	2240 mg <sup>§</sup>	1600 mg <sup>‡</sup>	

\* 对于1050 mg剂量，给药体积应为6.6 mL。

† 对于700 mg剂量，给药体积应为4.4 mL。

‡ 对于1600 mg剂量，给药体积应为10 mL。

§ 对于2240 mg剂量，给药体积应为14 mL。

出现不良反应时的本品推荐给药调整和管理见表7。

表7：出现不良反应时的本品推荐给药调整和管理

不良反应	严重程度	给药调整
给药相关反应 (ARR) (参见【注意事项】)	1-2级	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果疑似ARR, 则中断本品注射, 并对患者实施监测, 直至反应症状消退。</li> <li>症状消退后恢复注射。</li> <li>后续给药注射前加用皮质类固醇 (见表5)。</li> </ul>
	3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>中断本品注射并给予支持性治疗药物。持续对患者实施监测, 直至反应症状消退。</li> <li>症状消退后恢复注射。</li> <li>后续给药注射前加用皮质类固醇 (见表5)。对于3级复发, 永久停用本品。</li> </ul>
	4级	永久停用本品。
间质性肺疾病 (ILD)/间质性肺炎 (参见【注意事项】)	任何级别	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果疑似ILD/间质性肺炎, 则暂停本品治疗。</li> <li>如果确诊ILD/间质性肺炎, 则永久停用本品。</li> </ul>
静脉血栓栓塞 (VTE) 事件 (适用于与兰泽替尼联合治疗, 参见【注意事项】)	2级或3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品和兰泽替尼治疗。</li> <li>根据临床指征给予抗凝治疗。</li> <li>开始抗凝治疗后, 由医生酌情以相同剂量水平恢复本品和兰泽替尼给药。</li> </ul>
	4级或复发性2级或3级 (给予治疗水平的抗凝治疗中复发)	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停兰泽替尼并永久停用本品。</li> <li>根据临床指征给予抗凝治疗。</li> <li>开始抗凝治疗后, 由医生酌情以相同剂量水平继续兰泽替尼治疗。</li> </ul>
皮肤不良反应 (包括痤疮样皮炎、瘙痒、皮肤干燥) (参见【注意事项】)	1级或2级	<ul style="list-style-type: none"> <li>开始支持性治疗管理。</li> <li>2周后重新评估; 如果皮疹未改善, 则考虑降低剂量。</li> </ul>
	3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品并开始支持性治疗管理。</li> <li>消退至≤2级后, 以降低后的剂量恢复本品治疗。</li> <li>如果2周内无改善, 则永久终止治疗。</li> </ul>
	4级	永久停用本品。
	重度大疱性、水疱性或剥脱性皮肤病 (包括中毒性表皮坏死松解症[TEN])	永久停用本品。
其他不良反应 (参见【不良反应】)	3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品治疗, 直至恢复至≤1级或基线水平。</li> <li>如果在1周内消退, 则以相同剂量恢复治疗。</li> <li>如果在1周至4周内消退, 则以降低后的剂量恢复治疗。</li> <li>如果未在4周内消退, 则永久终止治疗。</li> </ul>

	4级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停本品治疗，直至恢复至≤1级或基线水平。</li> <li>• 如果在4周内消退，则以降低后的剂量恢复治疗。</li> <li>• 如果未在4周内消退，则永久终止治疗。</li> <li>• 如果4级反应复发，则永久终止治疗。</li> </ul>
--	----	--

### 本品与兰泽替尼联合治疗时出现不良反应的推荐给药调整

本品与兰泽替尼联合给药时，如果在停止治疗且消退后发生有需要降低剂量的不良反应，则首先降低本品的剂量。有关兰泽替尼剂量调整的相关信息，请参阅兰泽替尼的说明书。

### 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗时出现不良反应的推荐给药调整

本品与卡铂和培美曲塞联合给药时，应调整一种或多种药物的给药。如表7所示，暂停或停用本品。更多给药调整信息，请参见卡铂和培美曲塞的处方信息。

### 制备说明

- 有关本品用法用量的重要信息，参见【用法用量】 - 重要给药信息。
- 请勿稀释本品。
- 本品不含抗菌防腐剂。立即使用准备好的注射器给予本品。如果不立即给予本品，参见【用法用量】 - 储存。
- 从冷藏储存(2℃-8℃)处取出相应的本品药瓶，并将本品平衡至室温(15℃-30℃)至少15分钟。切勿以任何其他方式对本品进行加热。请勿振摇。
- 本品是一种澄清至乳白色、无色至淡黄色溶液。给药前目视检查是否有可见异物或变色。如果溶液变色或浑浊，或有异物颗粒，切勿使用本品。
- 使用转移针头从药瓶中抽取所需注射体积的本品（见表8）至注射器中。较小的注射器在配制和给药过程中所需的力较小。
- 本品与不锈钢注射针头、聚丙烯和聚碳酸酯注射器以及聚乙烯、聚氨酯和聚氯乙烯皮下输液器相容。如果需要，也可使用0.9%氯化钠溶液冲洗输液器。
- 使用21G-23G针头或输液器给药，以确保给药过程顺畅。如果无法立即给药，则将转移针头更换为注射器密封盖，以便运输。
- 将所需剂量超过15 mL的药物大致等分至两支注射器中，并在不同的注射部位给药。每次注射体积不得超过15 mL。

推荐的药瓶选项和给药体积见表8。

**表8：本品的推荐给药体积**

本品总剂量	总给药体积	推荐的药瓶选项	
		本品 1600mg (10ml) /瓶的数量	本品2240mg (14ml) /瓶的数量
1600 mg	10 mL	1	0
2240 mg	14 mL	0	1



2400 mg	15 mL*	2	0
3360 mg	21 mL**†	1	1

\* 不需要所有药瓶的全部内容物。丢弃未使用的部分。

† 将21 mL给药体积大致等分至两个注射器中（每个注射器中不得超过15 mL）。

**注：**本品2400 mg和3360 mg剂量的制备需要不止1瓶。不需要所有药瓶的全部内容物。丢弃未使用的部分。

### 储存

- 如果无法立即给药，则将配制好的本品注射器置于2℃-8℃下最多冷藏24小时，然后置于15℃-30℃室温下最多储存24小时。
- 如果冷藏储存超过24小时或在室温下储存超过24小时，则丢弃配制完成的注射器。如果保存在冰箱中，给药前应将溶液恢复至室温。

### 特殊人群

#### 儿童患者

尚未在儿童患者中确定本品的安全性和疗效。

#### 老年患者

老年患者无需调整剂量（参见【老年用药】）。

#### 肾损害

尚未在肾损害患者中进行正式的埃万妥单抗的研究。根据群体药代动力学（PK）分析，轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。尚无重度肾损害患者的数据。

#### 肝损害

尚未在肝损害患者中进行正式的埃万妥单抗的研究。根据群体 PK 分析，轻度肝损害患者无需调整剂量。尚无中度或重度肝损害患者的数据。

### 【不良反应】

下列不良反应的讨论见说明书中的其他章节：

- 给药相关反应（参见【注意事项】）
- 间质性肺疾病/间质性肺炎（参见【注意事项】）
- 与兰泽替尼合并使用时的静脉血栓栓塞事件（参见【注意事项】）
- 皮肤不良反应（参见【注意事项】）
- 眼毒性（参见【注意事项】）

## 本品临床试验经验

由于临床试验是在多种不同的条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能与另一种药物的临床试验的不良反应率直接比较，也不能反映临床实践中观察到的不良反应率。

### 本品与兰泽替尼联合治疗

在【注意事项】中描述的合并安全性人群反映了两项研究中的331例患者接受本品与兰泽替尼联合治疗的暴露情况，两项研究分别为：

- PALOMA-3，在206例既往接受过治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。
- PALOMA-2队列1和6，在125例既往未经治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。

患者接受本品皮下给药，剂量为1600 mg（体重<80 kg的患者）或2240 mg（体重≥80 kg的患者），前5周每周一次，之后从第7周开始每2周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。兰泽替尼以240 mg每日一次口服给药。最常见（≥20%）的不良反应为皮疹、指甲毒性、骨骼肌肉疼痛、口腔黏膜炎、水肿、疲劳、恶心、出血、外周神经病变、食欲减退、便秘、腹泻、瘙痒和皮肤干燥。最常见的3级或4级实验室检查异常（≥2%）为血钠降低、淋巴细胞计数降低、血钾降低、白蛋白减少、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高和血红蛋白减少。

### 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗

在【注意事项】中描述的合并安全性人群也反映了两个队列中的96例患者接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的暴露情况，两个队列分别为：

- PALOMA-2队列3b，在31例奥希替尼治疗期间或之后出现疾病进展的既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。
- PALOMA-2队列2，在65例既往未经治疗的携带EGFR 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。

患者接受本品皮下给药，初始剂量（第1周第1天）为1600 mg（体重<80 kg的患者）或2240 mg（体重≥80 kg的患者），然后从第2周至第4周开始接受2400 mg（体重<80 kg的患者）或3360 mg（体重≥80 kg的患者），每周一次，然后从第7周开始，每3周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。卡铂以药时曲线下面积5 mg/mL/min（AUC 5）的剂量每3周一次静脉给药，最长持续12周。培美曲塞以500 mg/m<sup>2</sup>的剂量每3周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。最常见的不良反应（≥20%）为皮疹、恶心、口腔黏膜炎、骨骼肌肉疼痛、指甲毒性、疲劳和便秘。最常见的3级或4级实验室检查异常（≥2%）为中性粒细胞计数降低、白细胞减少、淋巴细胞计数降低、血小板计数降低、血钠降低、血红蛋白减少、血钾降低、白蛋白减少、血钙（校正）降低和血镁降低。

## 埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗

在【注意事项】中描述的数据还反映了MARIPOSA研究中421例携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的既往未经治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的暴露情况（参见【临床试验】）。患者接受埃万妥单抗1050 mg（体重<80 kg的患者）或1400 mg（体重≥80 kg的患者）静脉给药，每周一次，持续4周，之后从第5周开始每2周一次，同时联合兰泽替尼给药，240 mg口服每日一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

## 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗

在【注意事项】中描述的合并安全性人群也反映了两项研究中的281例患者接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的暴露情况，两项研究分别为：

- MARIPOSA-2（参见【临床试验】），在130例奥希替尼治疗期间或之后出现疾病进展的既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。
- PAPILLON（参见【临床试验】），在151例既往未经治疗的携带EGFR 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中开展。

患者接受埃万妥单抗1400 mg（体重<80 kg的患者）或1750 mg（体重≥80 kg的患者）每周一次静脉给药，持续4周，然后从第7周开始接受1750 mg（体重<80 kg的患者）或2100 mg（体重≥80 kg的患者）每3周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，同时联合使用卡铂（药时曲线下面积[AUC] 5，每3周一次给药，最长持续12周）和培美曲塞（500 mg/m<sup>2</sup>，每3周一次给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性）。

## 本品皮下给药

*既往接受过治疗的EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变NSCLC - 本品与兰泽替尼联合治疗*

### *PALOMA-3*

在PALOMA-3研究中评价了本品与兰泽替尼联合治疗的安全性。符合条件的患者需患有局部晚期或转移性NSCLC，肿瘤携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变，且在既往奥希替尼和含铂化疗期间出现疾病进展。患者接受推荐剂量的本品（N=206）或埃万妥单抗静脉制剂（N=210），均联合兰泽替尼治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性（参见【临床药理】）。总体而言，在研究治疗前4个月内，164例（80%）接受本品治疗的患者和171例（81%）接受埃万妥单抗静脉制剂的患者接受了直接口服抗凝剂或低分子量肝素的预防性抗凝治疗。在接受本品治疗的患者中，47%的患者暴露≥6个月，12%的患者暴露≥1年。接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者的中位随访时间为10.9个月。

接受本品治疗的患者的中位年龄为61岁（范围：35-82），67%为女性，61%为亚洲人，38%为白种人，0.5%为黑种人，0.5%未报告人种，6%为西班牙裔或拉丁裔。

接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中有33%发生了严重不良反应。在接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中， $\geq 2\%$ 的患者发生的严重不良反应包括间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎（6%）和疲劳（2.4%）。4.4%接受本品治疗的患者发生不良反应导致的死亡，包括感染性肺炎（1.5%）、间质性肺炎（1%）、呼吸系统疾病、呼吸衰竭、心脏停搏和猝死（各0.5%）。

13%的患者因不良反应而永久停用本品。导致 $\geq 1\%$ 的患者停用本品的不良反应为ILD/间质性肺炎（5%）、皮疹（1.5%）和感染性肺炎（1%）。

53%的患者因不良反应中断本品给药。导致 $\geq 5\%$ 的患者中断本品给药的不良反应包括皮疹（21%）和指甲毒性（13%）。

20%的患者因不良反应而降低本品剂量。导致 $\geq 5\%$ 的患者降低本品剂量的不良反应为皮疹（11%）和指甲毒性（8%）。

PALOMA-3中的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）总结见表9。

**表9：PALOMA-3中接受本品与兰泽替尼联合治疗的既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（≥10%）**

不良反应	本品与兰泽替尼联合治疗 (N=206)		埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=210)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	80	17	78	13
指甲毒性*	58	3.9	56	2.9
皮肤干燥*	18	0	18	0
瘙痒	17	0	12	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	50	2.4	35	3.8
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
疲劳*	37	3.4	31	2.4
水肿*	34	2.9	34	1
发热	13	0	11	0
局部注射部位反应*	11	0	0	0
<b>胃肠系统疾病</b>				
口腔黏膜炎*	36	0.5	38	2.9
恶心	30	0.5	25	1.4
腹泻	22	1.5	19	1
呕吐	22	1	20	0.5
便秘	22	0	20	0.5
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲减退	22	0.5	25	1.4
<b>各类神经系统疾病</b>				
头痛*	21	0.5	19	0.5
外周神经病变*	19	1.5	23	1.4
头晕	12	0	12	0
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>				
给药相关反应	13	0.5	66	3.8
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
静脉血栓栓塞*	10	1	16	4.3

\* 组合术语

在接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中，<10%的患者发生且未纳入上表的有临床意义的不良反应为腹痛（9%）、眼毒性（8%）、痔疮（6%）和ILD/间质性肺炎（6%）。

PALOMA-3中的实验室检查异常总结见表10。

**表10：PALOMA-3研究中携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常（≥20%）†**

实验室检查异常	本品与兰泽替尼联合治疗 (N=206)		埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=210)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血生化</b>				
白蛋白减少	92	4.9	91	5
碱性磷酸酶升高	47	1.5	37	0
丙氨酸氨基转移酶升高	45	3.4	50	5
血钠降低	36	5	43	8
天门冬氨酸氨基转移酶升高	36	2	40	2.4
血钙（校正）降低	33	0	36	0
血镁降低	27	0	30	1.4
γ-谷氨酰转移酶升高	26	2	27	1.9
血钾降低	22	5	25	4.3
<b>血液学</b>				
淋巴细胞计数降低	57	6	60	29
血小板计数降低	37	2.4	42	1.9
白细胞减少	36	0.5	31	0.5
血红蛋白减少	34	2	36	2.4

† 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数。

*携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的一线治疗 - 本品与兰泽替尼联合治疗*

*PALOMA-2研究队列1和6*

在PALOMA-2研究中评价了本品与兰泽替尼联合治疗的安全性。符合条件的患者为肿瘤携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC初治患者。患者（N=125）以推荐剂量接受本品与兰泽替尼联合治疗。此外，队列1和6中105例（84%）患者（队列1中48例[71%]患者和队列6中57例[100%]患者）在研究治疗开始后的前4个月接受了直接口服抗凝剂或低分子量肝素的预防性抗凝治疗。

在所有患者中，70%暴露于本品≥6个月，1.6%暴露于本品≥1年。

接受本品治疗的患者中位年龄为59岁（范围：28-85），60%为女性，67%为亚洲人，28%为白种人，4%为黑种人，0.8%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，16%为西班牙裔或拉丁裔。

接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中有25%发生了严重不良反应。有 $\geq 2\%$ 的患者发生的严重不良反应包括VTE(4%)、感染性肺炎(3.2%)和ARR(2.4%)。

13%的患者因不良反应而永久停用本品。导致 $\geq 1\%$ 的患者停用本品的不良反应为皮疹、口腔黏膜炎、ILD/间质性肺炎和指甲毒性(各1.6%)。

57%的患者因不良反应中断本品给药。导致 $\geq 5\%$ 的患者中断本品给药的不良反应包括皮疹(23%)和指甲毒性(9%)。

38%的患者因不良反应而降低本品剂量。导致 $\geq 5\%$ 的患者降低本品剂量的不良反应为皮疹(20%)和指甲毒性(6%)。

PALOMA-2研究队列1和6中的不良反应(发生率 $\geq 10\%$ )总结见表11。

**表11：PALOMA-2研究队列1和6中一线治疗携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（≥10%）**

不良反应	本品与兰泽替尼联合治疗 (N=125)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹*	90	20
指甲毒性*	73	3.2
瘙痒	30	0
皮肤干燥*	26	0.8
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨骼肌肉疼痛*	55	2.4
<b>胃肠道系统疾病</b>		
口腔黏膜炎*	52	3.2
便秘	26	0
恶心	26	0
腹泻	22	0.8
呕吐	14	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
水肿*	38	1.6
疲劳*	18	0.8
<b>各类神经系统疾病</b>		
外周神经病变*	30	0
头晕*	10	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
出血*	29	0
静脉血栓栓塞*	13	0.8
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲减退	25	0.8
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>		
给药相关反应	15	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽	14	0
<b>眼器官疾病</b>		
眼毒性*	13	0

\* 组合术语

在接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中，<10%的患者发生的有临床意义的不良反应包括痔疮（8%）、发热（8%）、腹痛（6%）、局部注射部位反应（2.4%）和ILD/间质性肺炎（1.6%）。



PALOMA-2研究队列1和6中的实验室检查异常总结见表12。

**表12：PALOMA-2研究队列1和6中一线治疗携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常（≥20%）†**

实验室检查异常	本品与兰泽替尼联合治疗 (N=125)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血生化</b>		
血钙（校正）降低	87	3.2
白蛋白减少	85	2.4
丙氨酸氨基转移酶升高	53	4.8
天门冬氨酸氨基转移酶升高	45	2.4
血钠降低	34	10
碱性磷酸酶升高	32	0.8
γ-谷氨酰转移酶升高	22	1.6
<b>血液学</b>		
淋巴细胞计数降低	56	8
白细胞减少	41	0.8
血红蛋白减少	35	1.6
血小板计数降低	33	0.8

† 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数。

*既往接受过治疗的EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变NSCLC - 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗*

### *PALOMA-2研究队列3b*

在PALOMA-2研究队列3b中评价了本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的安全性。符合条件的患者为在接受奥希替尼治疗期间或之后出现疾病进展的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者。患者以推荐剂量接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗。

接受本品治疗的患者的中位年龄为62岁（范围：42-74），58%为女性，65%为白种人，32%为亚洲人，3.2%为黑种人或非裔美国人，3.2%为西班牙裔或拉丁裔。

接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有19%发生了严重不良反应。有≥2%的患者发生的严重不良反应包括腹泻、恶心、口腔黏膜炎、疲劳、肌无力、晕厥、跌倒和皮疹（各3.2%）。3.2%的患者死于不良反应，包括1例患者猝死。

26%的患者因不良反应中断本品给药。导致≥5%的患者暂停本品给药的不良反应包括中性粒细胞减少症（13%）和疲劳（6%）。

1例（3.2%）患者因皮疹不良反应而降低本品剂量。

PALOMA-2研究队列3b中的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）总结见表13。

**表13：PALOMA-2研究队列3b中既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（ $\geq 10\%$ ）**

不良反应	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=31)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲劳*	32	3.2
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨骼肌肉疼痛*	32	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹*	29	3.2
<b>胃肠系统疾病</b>		
恶心	29	3.2
口腔黏膜炎*	23	3.2
便秘	19	0
呕吐	13	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽	13	0
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>		
给药相关反应	10	0

\* 组合术语

在接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中， $< 10\%$ 的患者发生的有临床意义的不良反应包括腹泻（6%）、局部注射部位反应（6%）、水肿（6%）、食欲减退（6%）、瘙痒（6%）、痔疮（3.2%）、皮肤干燥（3.2%）和头晕（3.2%）。

PALOMA-2研究队列3b中的实验室检查异常总结见表14。

**表14：PALOMA-2研究队列3b中既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常（≥20%）<sup>†</sup>**

实验室检查异常	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=31)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血生化</b>		
血钙（校正）降低	30	0
血钠降低	26	13
丙氨酸氨基转移酶升高	25	0
白蛋白减少	22	0
碱性磷酸酶升高	22	0
<b>血液学</b>		
白细胞减少	88	40
淋巴细胞计数降低	74	11
血小板计数降低	68	16
中性粒细胞计数降低	64	41
血红蛋白减少	24	4

<sup>†</sup> 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数。

#### *携带EGFR 20号外显子插入突变的NSCLC患者的一线治疗 - 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗*

##### *PALOMA-2研究队列2*

在PALOMA-2研究队列2中评价了本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的安全性。符合条件的患者为肿瘤携带EGFR 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性NSCLC初治患者。患者以推荐剂量接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗。在接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中，6%的患者暴露于本品≥6个月。

接受本品治疗的患者的中位年龄为63岁（范围：31-80），48%为女性，55%为亚洲人，42%为白种人，1.5%为黑种人或非裔美国人，1.5%为夏威夷原住民或其他太平洋岛民，15%为西班牙裔或拉丁裔。

接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有23%发生了严重不良反应。有≥2%的患者发生的严重不良反应包括发热性中性粒细胞减少症和静脉血栓栓塞（VTE）（各3.1%）。

3.1%的患者发生了致命性不良反应，包括游走性血栓性静脉炎和呼吸道感染（各1.5%）。8%的患者因不良反应而永久停用本品。导致≥1%的患者停用本品的不良反应为水肿、ILD/间质性肺炎、呼吸衰竭、呼吸道感染和游走性血栓性静脉炎（各1.5%）。

54%的患者因不良反应中断本品给药。导致 $\geq 5\%$ 的患者中断本品给药的不良反应为中性粒细胞减少症（15%）、皮疹（11%）、血小板减少症（8%）以及贫血和VTE（各6%）。

23%的患者因不良反应而降低本品剂量。导致 $\geq 5\%$ 的患者降低本品剂量的不良反应为皮疹（11%）。

PALOMA-2研究队列2中的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）总结见表15。

**表15：PALOMA-2研究队列2中一线治疗携带EGFR 20号外显子插入突变的NSCLC患者的不良反应（ $\geq 10\%$ ）**

不良反应	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=65)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹*	80	9
指甲毒性*	46	0
瘙痒	11	0
<b>胃肠系统疾病</b>		
口腔黏膜炎*	48	4.6
恶心	46	1.5
便秘	31	0
呕吐	18	1.5
腹痛*	12	0
腹泻	12	1.5
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨骼肌肉疼痛*	35	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲劳*	25	3.1
水肿*	25	1.5
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲减退	20	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
出血*	12	0
静脉血栓栓塞*	12	3.1
<b>各类检查</b>		
体重降低	11	0

\* 组合术语

在接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中， $< 10\%$ 的患者发生的有临床意义的不良反应包括发热（9%）、给药相关反应和头晕（各8%）、皮肤干燥（6%）、痔疮（3.1%）以及眼毒性、局部注射部位反应和ILD/间质性肺炎（各1.5%）。

PALOMA-2研究队列2中的实验室检查异常总结见表16。

**表16: PALOMA-2研究队列2中一线治疗携带EGFR 20号外显子插入突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常 (≥20%)<sup>†</sup>**

实验室检查异常	本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=65)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血生化</b>		
白蛋白减少	71	6
血钙（校正）降低	65	4.8
血钠降低	57	11
丙氨酸氨基转移酶升高	51	1.6
碱性磷酸酶升高	40	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	40	1.6
血镁降低	38	3.2
血钾降低	32	8
γ-谷氨酰转移酶升高	22	0
<b>血液学</b>		
白细胞计数降低	81	16
血红蛋白减少	65	10
淋巴细胞计数降低	65	19
血小板计数降低	63	11
中性粒细胞计数降低	47	23

<sup>†</sup> 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数。

## 埃万妥单抗静脉制剂临床试验经验

下文描述了充分且有良好对照的NSCLC研究中埃万妥单抗静脉制剂的不良反应。

携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的一线治疗 - 埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗

### MARIPOSA

下文描述的安全性数据反映了MARIPOSA研究中421例携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的既往未经治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的暴露情况（参见【临床试验】）。患者接受埃万妥单抗1050 mg（体重<80 kg的患者）或1400 mg（体重≥80 kg的患者）静脉给药，每周一次，持续4周，之后从第5周开始，每2周一次，同时联合兰泽替尼给药，每日口服240 mg。在接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的421例患者中，73%暴露于埃万妥单抗静脉制剂≥6个月，59%的患者暴露于埃万妥单抗静脉制剂>1年。

接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者的中位年龄为64岁（范围：25-88），64%为女性，59%为亚洲人，38%为白种人，1.7%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.7%为黑种人或非裔美国人，1%为未知或其他人种，13%为西班牙裔或拉丁裔，67%为美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS）评分为1，33%的ECOG PS评分为0，60%为EGFR 19号外显子缺失，40%为EGFR 21号外显子L858R置换突变。

接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中有49%发生了严重不良反应。 $\geq 2\%$ 的患者发生的严重不良反应包括VTE（11%）、感染性肺炎（4%）、皮疹和ILD/间质性肺炎（各2.9%）、COVID-19（2.4%）、胸腔积液和输液相关反应（各2.1%）。在埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗组中，7%的患者发生了致死性不良反应，原因如下：死亡（未另行说明）（1.2%）、脓毒症和呼吸衰竭（各1%）、感染性肺炎、心肌梗死和猝死（各0.7%）、脑梗死、肺栓塞（PE）和COVID-19感染（各0.5%）、ILD/间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和心肺骤停（各0.2%）。

34%的患者因不良反应而永久停用埃万妥单抗静脉制剂。导致 $\geq 1\%$ 的患者永久停药的不良反应包括皮疹、输液相关反应（IRR）、指甲毒性、VTE、ILD/间质性肺炎、感染性肺炎、水肿、低白蛋白血症、疲劳、感觉异常和呼吸困难。

88%的患者因不良反应中断埃万妥单抗静脉制剂给药。导致 $\geq 5\%$ 的患者中断治疗的不良反应为输液相关反应、皮疹、指甲毒性、COVID-19、VTE、ALT升高、水肿和低白蛋白血症。

46%的患者因不良反应而降低埃万妥单抗静脉给药剂量。导致 $\geq 5\%$ 的患者降低剂量的不良反应为皮疹和指甲毒性。

最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为皮疹、指甲毒性、输液相关反应、骨骼肌肉疼痛、口腔黏膜炎、水肿、VTE、感觉异常、疲劳、腹泻、便秘、COVID-19、出血、皮肤干燥、食欲减退、瘙痒和恶心。最常见的3级或4级实验室检查异常（ $\geq 2\%$ ）为白蛋白减少、血钠降低、ALT升高、血钾降低、血红蛋白减少、AST升高、GGT升高和血镁升高。

MARIPOSA中的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）总结见表17。

**表17：MARIPOSA研究中携带19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（ $\geq 10\%$ ）**

不良反应	埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=421)		奥希替尼治疗 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	86	26	48	1.2
指甲毒性*	71	11	34	0.7
皮肤干燥*	25	1	18	0.2

**表17：MARIPOSA研究中携带19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（≥10%）**

不良反应	埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=421)		奥希替尼治疗 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
瘙痒	24	0.5	17	0.2
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>				
输液相关反应 <sup>+</sup>	63	6	0	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	47	2.1	39	1.9
<b>胃肠系统疾病</b>				
口腔黏膜炎*	43	2.4	27	0.5
腹泻*	31	2.6	45	0.9
便秘	29	0	13	0
恶心	21	1.2	14	0.2
呕吐	12	0.5	5	0
腹痛*	11	0	10	0
痔疮	10	0.2	2.1	0.2
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
水肿*	43	2.6	8	0
疲劳*	32	3.8	20	1.9
发热	12	0	9	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
静脉血栓栓塞*	36	11	8	2.8
出血*	25	1	13	1.2
<b>各类神经系统疾病</b>				
感觉异常*	35	1.7	10	0.2
头晕*	14	0	10	0
头痛*	13	0.2	13	0
<b>感染及侵染类疾病</b>				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
结膜炎	11	0.2	1.6	0
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲减退	24	1	18	1.4
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				
咳嗽*	19	0	23	0
呼吸困难*	14	1.7	17	3.5
<b>眼器官疾病</b>				
眼毒性*	16	0.7	7	0

**表17: MARIPOSA研究中携带19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应 (≥10%)**

不良反应	埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=421)		奥希替尼治疗 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>精神病类</b>				
失眠	10	0	11	0

\* 组合术语

+ 仅适用于埃万妥单抗静脉制剂

在接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中，<10%的患者发生的有临床意义的不良反应包括ILD/间质性肺炎（3.1%）。

MARIPOSA研究中的实验室检查异常总结见表18。

**表18: MARIPOSA研究中携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常 (≥20%)<sup>+</sup>**

实验室检查异常	埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗 (N=421)		奥希替尼治疗 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血生化</b>				
白蛋白减少	89	8	22	0.2
ALT升高	65	7	29	2.6
AST升高	52	3.8	36	1.9
碱性磷酸酶升高	45	0.5	15	0.5
血钙（校正）降低	41	1.4	27	0.7
GGT升高	39	2.6	24	1.9
血钠降低	38	7	35	5
血钾降低	30	5	15	1.2
肌酐升高	26	0.7	35	0.7
血镁降低	25	0.7	10	0.2
血镁升高	12	2.6	20	4.8
<b>血液学</b>				
血小板计数降低	52	0.7	57	1.4
血红蛋白减少	47	3.8	56	1.9
白细胞减少	38	1	66	0.7
中性粒细胞减少	15	1.4	33	1.4

<sup>+</sup> 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数。



---

## 既往接受过治疗的EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变NSCLC - 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗

### *MARIPOSA-2*

在MARIPOSA-2中评价了埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的安全性数据（参见【临床试验】）。符合条件的患者为在接受奥希替尼治疗期间或之后出现疾病进展的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者。无症状或既往接受过治疗且病情稳定的脑转移患者符合条件。患者接受埃万妥单抗1400 mg（体重<80 kg的患者）或1750 mg（体重≥80 kg的患者）每周一次静脉给药，持续4周，然后从第7周开始接受1750 mg（体重<80 kg的患者）或2100 mg（体重≥80 kg的患者）每3周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，同时联合使用卡铂（药时曲线下面积[AUC] 5，每3周一次给药，最长持续12周）和培美曲塞（500 mg/m<sup>2</sup>，每3周一次给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性）。在接受埃万妥单抗静脉制剂治疗的患者中（n=130），52%的患者暴露6个月或以上，7%的患者暴露1年以上。中位治疗持续时间为6.3个月（范围：0-14.7个月）。

中位年龄为62岁（范围：36-84岁），62%为女性，48%为亚洲人，46%为白人，2.3%为黑种人或非裔美国人，1.5%的患者未报告人种，1.5%的患者人种未知，0.8%为阿拉斯加原住民，7%为西班牙裔或拉丁裔，87%的患者基线体重<80 kg。

接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有32%发生了严重不良反应。发生率>2%的严重不良反应包括呼吸困难（3.1%）、血小板减少症（3.1%）、脓毒症（2.3%）和肺栓塞（2.3%）。接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有2.3%发生了致死性不良反应，其中包括呼吸衰竭、脓毒症和室颤（各0.8%）。

11%的患者因不良反应而永久停用埃万妥单抗静脉制剂。导致停用埃万妥单抗静脉制剂的最常见不良反应（发生率≥5%）为输液相关反应。

60%的患者因不良反应中断埃万妥单抗静脉制剂给药。52%的患者发生了需要中断输注的IRR。导致≥5%的患者中断给药的不良反应包括输液相关反应、皮疹和疲劳。

17%的患者因不良反应而降低埃万妥单抗静脉制剂剂量。导致≥2%的患者降低剂量的不良反应包括皮疹。

最常见的不良反应（≥20%）为皮疹、输液相关反应、疲劳、指甲毒性、恶心、便秘、水肿、口腔黏膜炎、食欲减退、骨骼肌肉疼痛、呕吐和COVID-19。

MARIPOSA-2中的不良反应总结见表19。

**表19：MARIPOSA-2中接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的既往接受过治疗且携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者的不良反应（≥10%）**

不良反应	埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=130)		卡铂和培美曲塞治疗 (N=243)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	72	11	12	0
指甲毒性*	45	2.3	0.4	0
瘙痒	15	0	7	0
皮肤干燥*	15	0	2.5	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
输液相关反应	59	5.4	0.4	0
疲劳*	51	3.8	35	3.7
水肿*	36	1.5	11	0.4
发热	12	0	10	0
<b>胃肠道系统疾病</b>				
恶心	45	0.8	37	0.8
便秘	39	0.8	30	0
口腔黏膜炎*	35	2.3	11	0
呕吐	25	0.8	17	0.4
腹泻*	15	1.5	7	0.8
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲减退	31	0	21	1.2
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	30	3.1	19	0.8
<b>感染及侵染类疾病</b>				
COVID-19	21	1.5	10	0
<b>眼器官疾病</b>				
眼毒性*	17	0	3.7	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
出血*	14	0.8	4.9	0
静脉血栓栓塞*（VTE）	10	2.3	4.5	2.9
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				
咳嗽*	14	0	16	0.4
呼吸困难*	13	1.5	8	1.2

\* 组合术语

接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中发生率<10%的有临床意义的不良反应包括腹痛、痔疮、头晕、视觉损害、睫毛粗长症、角膜炎和间质性肺疾病。

MARIPOSA-2中的实验室检查异常总结见表20。

**表20：MARIPOSA-2中接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常（≥20%）**

实验室检查异常	埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=130)		卡铂和培美曲塞治疗 (N=243)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>血液学</b>				
白细胞减少	91	42	85	19
中性粒细胞减少	74	49	64	25
血小板减少	74	17	58	9
血红蛋白减少	71	12	77	9
淋巴细胞减少	69	28	58	18
<b>血生化</b>				
白蛋白减少	73	3.8	26	0.4
血钠降低	49	11	30	6
天门冬氨酸氨基转移酶升高	47	0.8	52	0.9
碱性磷酸酶升高	42	0	29	0.4
丙氨酸氨基转移酶升高	39	3.9	56	6
血镁降低	38	0.8	17	0.4
血钾降低	37	11	12	3.4
γ-谷氨酰转移酶升高	30	3.1	41	1.3
血钙（校正）降低	25	0	11	0.9

携带EGFR 20号外显子插入突变的NSCLC患者的一线治疗 - 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗

### *PAPILLON*

以下描述的安全性数据反映了PAPILLON试验（参见【临床试验】）中的151例携带EGFR 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性NSCLC患者以推荐剂量接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的暴露情况。在接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中，中位暴露时间为9.7个月（范围：0.0-26.9个月）。在接受卡铂和培美曲塞单药治疗的患者中，中位暴露时间为6.7个月（范围：0.0-25.3个月）。

中位年龄为61岁（范围：27-86岁），56%为女性，64%为亚洲人，32%为白人，1.3%为黑种人或非裔美国人，1.3%的患者未报告人种；89%为非西班牙裔或拉丁裔，86%的患者基线体重<80 kg。

接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有37%发生了严重不良反应。有 $\geq 2\%$ 的患者发生的严重不良反应包括皮疹、感染性肺炎、间质性肺疾病（ILD）、肺栓塞、呕吐和COVID-19。7例患者（4.6%）发生致死性不良反应，其中包括感染性肺炎、脑血管意外、心脏呼吸骤停、COVID-19、脓毒症和死亡（未另行说明）。

11%的患者因不良反应而永久停用埃万妥单抗静脉制剂。导致 $\geq 1\%$ 的患者永久停用埃万妥单抗静脉制剂的不良反应为皮疹和ILD。

64%的患者因不良反应中断埃万妥单抗静脉制剂给药。38%的患者发生了需要中断输注的IRR。导致 $\geq 5\%$ 的患者中断给药的不良反应包括皮疹和指甲毒性。

36%的患者因不良反应而降低埃万妥单抗静脉制剂剂量。导致 $\geq 5\%$ 的患者降低剂量的不良反应包括皮疹和指甲毒性。

最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为皮疹、指甲毒性、口腔黏膜炎、输液相关反应、疲劳、水肿、便秘、食欲减退、恶心、COVID-19、腹泻和呕吐。最常见的3级-4级实验室检查异常（ $\geq 2\%$ ）为白蛋白减少、丙氨酸氨基转移酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、血钠降低、血钾降低、血镁降低、白细胞减少、血红蛋白减少、中性粒细胞减少、血小板降低和淋巴细胞减少。

PAPILLON中的不良反应总结见表21。

**表21：PAPILLON中接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的携带20号外显子插入突变的转移性NSCLC患者的不良反应（≥10%）**

不良反应 <sup>1</sup>	埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=151)		卡铂和培美曲塞治疗 (N=155)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹 <sup>2</sup>	90	19	19	0
指甲毒性 <sup>2</sup>	62	7	3	0
皮肤干燥 <sup>2</sup>	17	0	6	0
<b>胃肠道系统疾病</b>				
口腔黏膜炎 <sup>2</sup>	43	4	11	0
便秘	40	0	30	0.7
恶心	36	0.7	42	0
呕吐	21	3.3	19	0.7
腹泻	21	3	13	1.3
痔疮	12	1	1.3	0
腹痛 <sup>2</sup>	11	0.7	8	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
输液相关反应	42	1.3	1.3	0
疲劳 <sup>2</sup>	42	6	45	3.9
水肿 <sup>2</sup>	40	1.3	19	0
发热 <sup>2</sup>	17	0	6	0
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲减退	36	2.6	28	1.3
<b>感染及侵染类疾病</b>				
COVID-19	24	2	14	0.6
感染性肺炎 <sup>2</sup>	13	5	6	1.9
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
出血 <sup>2</sup>	18	0.7	11	1.9
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				
咳嗽 <sup>2</sup>	17	0	16	0
呼吸困难 <sup>2</sup>	11	1.3	16	3.2
<b>各类检查</b>				
体重降低	14	0.7	8	0
<b>各类神经系统疾病</b>				
头晕 <sup>2</sup>	11	0	12	0
<b>精神病类</b>				
失眠	11	0	13	0

<sup>1</sup> 使用CTCAE 5.0版对不良反应进行分级

<sup>2</sup> 组合术语

在接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中，<10%的患者报告的有临床意义的不良反应包括肺栓塞、深静脉血栓形成、皮肤溃疡、结膜炎和间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎。

PAPILLON中的实验室检查异常总结见表22。

**表22：PAPILLON中接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的携带EGFR 20号外显子插入突变的转移性NSCLC患者中较基线恶化的选定实验室检查异常（≥20%）**

实验室检查异常 <sup>1</sup>	埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗 <sup>2</sup>		卡铂和培美曲塞治疗 <sup>3</sup>	
	所有级别（%）	3级或4级（%）	所有级别（%）	3级或4级（%）
<b>血液学</b>				
白细胞减少	89	17	76	10
血红蛋白减少	79	11	85	13
中性粒细胞减少	76	36	61	23
血小板减少	70	10	54	12
淋巴细胞减少	61	11	49	13
<b>血生化</b>				
白蛋白减少	87	7	34	1
天门冬氨酸氨基转移酶升高	60	1	61	1
丙氨酸氨基转移酶升高	57	4	54	1
血钠降低	55	7	39	4
碱性磷酸酶升高	51	1	28	0
血钾降低	44	11	17	1
血镁降低	39	2	30	1
γ-谷氨酰转移酶升高	38	4	43	4
血钙（校正）降低	27	1	18	1

<sup>1</sup> 使用CTCAE 5.0版对不良反应进行分级

<sup>2</sup> 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量，用于计算比率的分母范围为113-150。

<sup>3</sup> 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量，用于计算比率的分母范围为119-154。

## 【禁忌】

对透明质酸酶或本品任何辅料过敏者禁用。

## 【注意事项】

### 1. 给药相关反应

本品可能引起给药相关反应（ARR），ARR的体征和症状包括呼吸困难、潮红、发热、寒战、胸部不适、低血压和呕吐。至ARR发生的中位时间约为2小时。局部注射部位反应参见【不良反应】。

#### *本品皮下给药与兰泽替尼联合治疗*

基于合并安全性人群的331例患者（参见【不良反应】），接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中有14%发生ARR，包括3级（0.3%）不良反应。在报告的ARR中，91%发生在首次给药（第1周第1天）后。

PALOMA-3是一项比较本品皮下给药与埃万妥单抗静脉制剂给药的随机对照试验。在PALOMA-3（参见【不良反应】）的206例接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中，所有级别的ARR发生率为13%，其中0.5%为3级。发生ARR的患者中，89%发生在首次给药（第1周第1天）后。在接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的210例患者中有66%的患者发生ARR，其中3.8%为3级。

#### *本品皮下给药与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的96例患者（参见【不良反应】），接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有8%发生ARR，所有ARR均为1-2级。在报告的ARR中，88%发生在首次给药（第1周第1天）后。

应预先给予抗组胺药、退热剂和糖皮质激素，并按照建议注射本品（参见【用法用量】）。

在本品注射期间，应在心肺复苏药物和设备可用的环境中监测患者是否出现提示给药相关反应的任何体征和症状。如果疑似ARR，则中断本品注射。症状消退后恢复治疗或根据严重程度永久停用本品（参见【用法用量】）。

### 2. 间质性肺疾病/间质性肺炎

本品可能引起间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎。

#### *本品皮下给药与兰泽替尼联合治疗*

基于合并安全性人群的331例患者（参见【不良反应】），接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中有4.5%发生ILD/间质性肺炎，其中1.2%的患者发生3级ILD/间质性肺炎，0.9%的患者发生4级ILD/间质性肺炎，0.6%的患者发生致死性ILD/间质性肺炎。0.3%的患者因ILD/间质性肺炎而中断本品给药。3.9%的患者因ILD/间质性肺炎而停用本品。

#### *本品皮下给药与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的96例患者（参见【不良反应】），接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的1例（1%）患者报告ILD/间质性肺炎。该不良反应为4级，该患者因ILD/间质性肺炎而永久停用本品。

#### *埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗*

在MARIPOSA研究的421例患者中（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中有3.1%发生ILD/间质性肺炎，其中1%的患者发生3级ILD/间质性肺炎，0.2%的患者发生4级ILD/间质性肺炎。有1例ILD/间质性肺炎致死性病例，2.9%的患者因ILD/间质性肺炎永久停用埃万妥单抗静脉制剂和兰泽替尼。

#### *埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的281例患者（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有2.1%发生ILD/间质性肺炎，其中1.8%的患者发生3级ILD/间质性肺炎。2.1%的患者因ILD/间质性肺炎停用埃万妥单抗静脉制剂。

监测患者是否出现提示ILD/间质性肺炎的新发或恶化症状（例如，呼吸困难、咳嗽、发热）。疑似ILD/间质性肺炎的患者应立即暂停本品，如果确诊ILD/间质性肺炎，则永久停用本品（参见【用法用量】）。

### **3. 与兰泽替尼合并使用时的静脉血栓栓塞（VTE）事件**

本品与兰泽替尼联合治疗可能引起静脉血栓栓塞（VTE）事件，包括深静脉血栓形成和肺栓塞。未进行预防性抗凝治疗的情况下，这些事件大多发生在治疗开始后的最初4个月（参见【不良反应】）。

#### *本品皮下给药与兰泽替尼联合治疗*

基于合并安全性人群（参见【不良反应】），331例患者接受本品与兰泽替尼联合治疗，其中81%接受了预防性抗凝治疗。在接受本品与兰泽替尼联合治疗和预防性抗凝治疗的81%患者中，10%的患者发生VTE，其中0.7%的患者发生3级不良反应。在接受本品联合兰泽替尼治疗但未接受预防性抗凝治疗的19%患者中，16%的患者发生VTE，其中1.6%的患者发生3级不良反应。总体而言，0.3%的患者发生导致降低本品剂量的VTE。2.4%的患者因VTE而中断本品给药。

#### *埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗*

在MARIPOSA研究的421例患者中（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中有36%发生VTE，其中10%的患者发生3级VTE，0.5%的患者发生4级VTE。1.2%的患者（n=5）在接受抗凝治疗期间发生了研究期间VTE。发生2例（0.5%）VTE致死性病例，9%的患者发生导致中断埃万妥单抗静脉制剂给药的VTE，1%的患者发生导致降低埃万妥单抗静脉制剂给药剂量的VTE，3.1%的患者发生导致永久停用埃万妥单抗静脉制剂的VTE。至VTE发生的中位时间为84天（范围：6-777天）。



在治疗开始后的前4个月使用预防性抗凝治疗。不推荐使用维生素K拮抗剂。

监测VTE事件的体征和症状，并在适当医学支持下进行治疗。根据严重程度，暂停本品和兰泽替尼治疗（参见【用法用量】）。开始抗凝治疗后，由医务人员酌情以和停药前相同的剂量水平恢复本品和兰泽替尼治疗（参见【用法用量】）。如果VTE事件在接受抗凝治疗中复发，则永久停用本品。由医务人员酌情以和停药前相同的剂量水平继续兰泽替尼治疗（参见【用法用量】）。有关兰泽替尼的推荐剂量调整，请参阅兰泽替尼说明书。

#### 4. 皮肤不良反应

本品可能引起重度皮疹，包括中毒性表皮坏死松解症（TEN）、痤疮样皮炎、瘙痒和皮肤干燥。

##### *本品皮下给药与兰泽替尼联合治疗*

基于合并安全性人群的331例患者（参见【不良反应】），接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中有84%发生皮疹，包括3级（18%）和4级（0.3%）不良反应。14%的患者发生导致降低本品给药剂量的皮疹。22%的患者因皮疹中断本品给药，1.5%的患者因皮疹永久停用本品。

##### *本品皮下给药与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的96例患者（参见【不良反应】），接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有64%发生皮疹，包括3级（7%）不良反应。8%的患者发生导致降低本品给药剂量的皮疹。7%的患者因皮疹中断本品给药。

##### *埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗*

在MARIPOSA研究的421例患者中（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中有86%发生皮疹，其中26%的患者发生3级皮疹。至皮疹发生的中位时间为14天（范围：1-556天）。37%的患者发生导致中断埃万妥单抗静脉制剂给药的皮疹，23%的患者发生导致降低埃万妥单抗静脉制剂给药剂量的皮疹，5%的患者发生导致永久停用埃万妥单抗静脉制剂的皮疹。

##### *埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的281例患者（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有82%发生皮疹，包括3级（15%）不良反应。14%的患者发生导致剂量降低的皮疹，2.5%的患者永久停用埃万妥单抗静脉制剂，3.1%的患者停用培美曲塞。

指导患者在本品治疗期间和治疗结束后2个月内限制日照暴露。建议患者穿防晒衣，并使用广谱UVA/UVB防晒霜。建议使用不含酒精（例如，不含异丙醇、不含乙醇）的润肤霜治疗皮肤干燥。

开始本品治疗时，应使用不含酒精（例如，不含异丙醇、不含乙醇）润肤霜，以降低发生皮肤不良反应的风险。考虑采取预防措施（例如，使用口服抗生素），

以降低发生皮肤不良反应的风险。如果出现皮肤反应，则开始外用皮质类固醇并外用和/或口服抗生素。对于3级反应，加用口服类固醇并考虑皮肤科会诊。出现严重皮疹、外观或分布不典型或2周内无改善的患者及时至皮肤科医生处就诊。根据严重程度对本品采取暂停给药、降低剂量或永久停用的措施（参见【用法用量】）。

## 5. 眼毒性

本品可能引起眼毒性，包括角膜炎、干眼症状、结膜发红、视物模糊、视觉损害、眼痒感、眼睛瘙痒和葡萄膜炎。

### *本品皮下给药与兰泽替尼联合治疗*

基于合并安全性人群的331例患者（参见【不良反应】），接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者中有10%发生眼毒性。所有反应均为1-2级。0.9%的患者因眼毒性而中断本品给药。

### *本品皮下给药与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的96例患者（参见【不良反应】），接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有1%发生眼毒性。所有反应均为1-2级。

### *埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗*

在MARIPOSA研究的421例患者中（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的患者中有16%发生眼毒性，其中0.7%的患者发生3级或4级眼毒性。

### *埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗*

基于合并安全性人群的281例患者（参见【不良反应】），接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者中有16%发生眼毒性。所有事件均为1级或2级。

新发或出现眼症状恶化的患者应立即至眼科医生处就诊。根据严重程度对本品采取暂停给药、降低剂量或永久停用的措施（参见【用法用量】）。

## 6. 胚胎-胎儿毒性

根据作用机制和动物模型中发现的结果，孕妇使用本品可能会对胎儿造成损害。妊娠动物接受其他EGFR抑制剂给药会导致胚胎-胎仔发育受损、胚胎死亡和流产的发生率增加。对于有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态。告知孕妇和有生育能力的女性本品对胎儿的潜在危险。建议有生育能力的女性患者在使用本品治疗期间和末次给药后3个月内采取有效的避孕措施（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠期用药

#### 风险总结

根据作用机制（参见【药理毒理】）和动物模型中发现的结果，妊娠女性使用本品可对胎儿造成损害。尚无在妊娠女性中使用本品的可用数据或评估本品在妊娠期间风险的动物数据。动物模型中EGFR的破坏或耗竭会导致胚胎-胎仔发育受损，包括对胎盘、肺、心脏、皮肤和神经发育的影响。EGFR或MET信号传递的缺失导致动物胚胎死亡、畸形和出生后死亡（参见【药理毒理】）。应告知妊娠女性 and 有生育能力的女性对胎儿造成的潜在风险。

### 哺乳期用药

#### 风险总结

尚无关于人乳汁中是否存在埃万妥单抗或透明质酸酶，以及其对乳汁分泌或母乳喂养婴儿影响的数据。已知母体的IgG可分泌至人乳中。尚不清楚本品在母乳喂养婴儿中的局部胃肠道暴露和有限全身暴露的影响。由于本品可能导致母乳喂养的婴儿出现严重不良反应，建议女性在本品治疗期间以及末次给药后3个月内不要哺乳。

### 有生育能力的女性和男性

孕妇使用本品可导致胚胎损害（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】- 妊娠期用药）。

#### 妊娠检查

有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态（参见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】- 妊娠期用药）。

#### 避孕

##### 女性

建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间和末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。

## 【儿童用药】

尚未在儿童患者中确定本品的安全性和疗效。

## 【老年用药】

在331例接受本品与兰泽替尼联合治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，34%的患者年龄 $\geq 65$ 岁，10%的患者年龄 $\geq 75$ 岁。在96例接受本品与卡铂和培美

曲塞联合治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，47%的患者年龄 $\geq 65$ 岁，8%的患者年龄 $\geq 75$ 岁。在 $\geq 65$ 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或疗效存在具有临床意义的差异。

在充分且有良好对照的埃万妥单抗静脉制剂与其他抗肿瘤药物联合治疗研究中，已确定本品与其他抗肿瘤药物联合治疗用于其获批适应症的安全性（参见【适应症】）。

- 在MARIPOSA研究的421例接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，45%的患者年龄 $\geq 65$ 岁，12%的患者年龄 $\geq 75$ 岁。
- 在MARIPOSA-2研究的130例接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，40%的患者年龄 $\geq 65$ 岁，10%的患者年龄 $\geq 75$ 岁。
- 在PAPILLON研究的151例接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者中，37%的患者年龄 $\geq 65$ 岁，8%的患者年龄 $\geq 75$ 岁。

在 $\geq 65$ 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或疗效存在具有临床意义的差异。

### 【药物相互作用】

尚未开展药物相互作用研究。

### 【药物过量】

#### 症状和体征

尚无关于埃万妥单抗用药过量的信息。

#### 治疗

对于埃万妥单抗用药过量，尚无已知的特定解毒剂。如果发生用药过量，请停用埃万妥单抗，采取一般支持性措施，直至临床毒性减轻或消退。

### 【临床药理】

#### 作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

#### 药效学

尚未在携带EGFR突变的NSCLC患者中充分表征埃万妥单抗的暴露-效应关系和药效学应答时程。

## 药代动力学

获批推荐剂量下的埃万妥单抗暴露量和蓄积见表23。在推荐的给药方案中，埃万妥单抗暴露量与剂量成比例增加。通常在每周一次给药结束时（第2周期第1天）观察到埃万妥单抗最大谷浓度。大约在第13周达到埃万妥单抗稳态浓度。

表23：埃万妥单抗暴露量和蓄积

剂量	频率	几何平均数 $C_{trough,max}$ (%CV)	几何平均 $C_{trough,稳态}$ (%CV)	AUC <sub>1week</sub> 蓄积
1600 mg至2240 mg	每2周一次	335 µg/mL (33%)	206 µg/mL (39%)	增至3.5倍
2400 mg至3360 mg	每3周一次	464 µg/mL (24%)	218 µg/mL (42%)	增至4.5倍

在PALOMA-3（一项开放性、随机试验）中，NSCLC成人患者随机（1:1）接受本品或埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗。主要结局指标是与埃万妥单抗静脉制剂相比，本品的埃万妥单抗稳态 $C_{trough}$ （第4周期第1天）和第2周期AUC<sub>Day 1-15</sub>。其他描述性疗效结局指标为总缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。本品和埃万妥单抗静脉制剂给药后的埃万妥单抗暴露量相当。

- 在每2周一一次的推荐给药方案下，观察到的第2周期AUC<sub>Day 1-15</sub>和稳态 $C_{trough}$ （第4周期第1天）的几何均值比（GMR）（90% 置信区间）分别为1.03（0.98，1.09）和1.43（1.27，1.61）。
- 在每3周一一次的推荐给药方案下，第2周期第1天至第21天平均浓度的模拟GMR（90% 置信区间）为1.20（1.15，1.26），稳态 $C_{trough}$ 为1.32（1.23，1.42）。

## 吸收

本品给药后，埃万妥单抗生物利用度为67%（15%），中位至血药浓度最大值时间为3天。

## 分布

埃万妥单抗表观分布容积为5.7 L（24%）。

## 消除

埃万妥单抗在皮下给药后通过平行线性和非线性可饱和的靶点介导的消除途径消除。埃万妥单抗的估计终末半衰期为19天（34%），相关的线性表观清除率为0.22 L/天（26%）。

## 特殊人群

基于年龄（范围：28-85岁）、基线白蛋白水平（范围：26-51 g/L）、性别、人种、种族、轻度和中度肾损害（Cockcroft Gault公式估算的肌酐清除率[CL<sub>Cr</sub>]为29至

<90 mL/min)、轻度肝损害[ (总胆红素 $\leq$ ULN且AST $>$ ULN) 或 (ULN<总胆红素 $\leq$ 1.5倍ULN)]、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态、脑转移史及EGFR主要突变类型, 未观察到埃万妥单抗的药代动力学存在具有临床意义的差异。尚不清楚重度肾损害 (CL<sub>Cr</sub>为15-29 mL/min) 或中度肝损害 (总胆红素1.5-3倍ULN) 至重度肝损害 (总胆红素 $>$ 3倍ULN) 对埃万妥单抗药代动力学的影响。

体重增加使埃万妥单抗的分布容积和清除率增加。在推荐剂量下, 体重 $<$ 80 kg且接受1600 mg (每2周给药一次)/2400 mg (每3周给药一次) 的患者与体重 $\geq$ 80 kg且接受2240 mg (每2周给药一次)/3360 mg (每3周给药一次) 的患者之间的埃万妥单抗暴露量相当。

## 免疫原性

抗药抗体的实测发生率高度依赖于检测方法的灵敏度和专属性。检测方法的差异导致无法对下述研究中的抗药抗体 (ADA) 发生率与其他研究 (包括本品或其他埃万妥单抗产品或其他透明质酸酶产品的研究) 中的抗药抗体发生率进行有意义的比较。

在PALOMA-2和PALOMA-3研究长达13.2个月的治疗期间, 1/196例 (0.5%) 接受本品与兰泽替尼联合治疗的患者的治疗期间抗埃万妥单抗抗体呈阳性。鉴于抗埃万妥单抗抗体的阳性率较低, 尚不清楚这些抗体对埃万妥单抗产品的药代动力学、安全性和/或有效性的影响。

在PALOMA、PALOMA-2和PALOMA-3研究长达30个月的治疗期间, 37/389例 (9.5%) 接受本品单药治疗或与兰泽替尼联合治疗的患者的治疗期间抗透明质酸酶 (重组人rHuPH20) 抗体呈阳性。未发现抗透明质酸酶抗体对本品的药代动力学、安全性或有效性存在具有临床意义的影响。

## 遗传药理学

尚未开展埃万妥单抗遗传药理学研究。

## 【临床试验】

### 埃万妥单抗静脉制剂的临床经验

基于埃万妥单抗静脉制剂的充分且有良好对照的研究, 确定了本品的有效性:

- 本品联合兰泽替尼适用于携带表皮生长因子受体 (EGFR) 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗 (参见【适应症】)。
- 本品与卡铂和培美曲塞联合给药, 适用于治疗携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变且在EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗期间或之后疾病进展的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC成人患者 (参见【适应症】)。
- 本品与卡铂和培美曲塞联合给药, 适用于经检测确认携带EGFR 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的一线治疗 (参见【适应症】)。

## 携带 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者的一线治疗 - 埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗

### *MARIPOSA*

在一项随机、阳性对照、多中心研究MARIPOSA（NCT04487080）中评价了埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的疗效。合格患者应为不适合接受根治性治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变（经当地检测确定）的局部晚期或转移性NSCLC初治患者。无症状脑转移患者或既往接受过治疗且病情稳定的脑转移患者有资格入组。

患者随机分配（2:2:1）接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗（N=429）、奥希替尼单药治疗（N=429）或兰泽替尼单药治疗（一种 NSCLC 的未获批治疗方案），直至疾病进展或出现不可接受的毒性。通过比较下述两种治疗方案评价用于未接受过治疗的转移性 NSCLC 患者的疗效：

- 埃万妥单抗 1050 mg（体重< 80 kg 的患者）或 1400 mg（体重≥80 kg 的患者）静脉输注，每周一次，持续 4 周，之后从第 5 周开始每 2 周一次，联合兰泽替尼 240 mg 每日一次口服给药。
- 奥希替尼 80 mg 每日一次口服给药。

随机化按 EGFR 突变类型（19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变）、亚洲人种（是或否）和脑转移病史（是或否）进行分层。在前 30 个月每 8 周进行一次肿瘤评估，然后每 12 周进行一次，直至出现疾病进展。

主要疗效结局指标为盲态独立中心评审(BICR)评估的无进展生存期(PFS)。其他疗效结局指标包括总生存期(OS)、总缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR)。

共有 858 例患者被随机分配至两组之一，其中 429 例被分配至埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗组，429 例被分配至奥希替尼组。中位年龄为 63 岁（范围：25 岁-88 岁）；61%为女性；58%为亚洲人，38%为白种人，1.6%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.8%为黑种人或非裔美国人，0.2%为夏威夷原住民或其他太平洋岛民，0.6%为不明人种或混血；12%为西班牙裔或拉丁裔。美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0（34%）或 1（66%）；69%的患者从不吸烟；41%的患者有脑转移病史；89%的患者在初次诊断时患有 IV 期癌症。60%的患者携带 19 号外显子缺失，其余 40%携带 21 号外显子 L858R 置换突变。

在 858 例随机分配至埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗组或奥希替尼组的 EGFR 19 号外显子缺失或 L858R 置换突变患者中，当使用 cobas EGFR 突变测试 v2 进行回顾性检测时，544 例（63%）患者的可用组织样本具有可评价的结果。在 544 例具有可评价结果的患者中，527 例（97%）患者为 EGFR 19 号外显子缺失或 L858R 置换突变阳性，而 17 例（3%）患者为阴性。使用 FDA 批准的检测方法对患者的可用血浆样本进行回顾性检测，以确认生物标记物状态。

该试验表明，与奥希替尼相比，埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的 PFS（经 BICR 评估确认）出现了具有统计学意义的改善。

埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗的疗效结果见表 24。

**表 24：BICR 评估的 MARIPOSA 疗效结果**

	埃万妥单抗静脉制剂与 兰泽替尼联合治疗 (N=429)	奥希替尼治疗 (N=429)
无进展生存期 (PFS)		
事件数量 (%)	192 (45)	252 (59)
中位时间, 月 (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR <sup>1,2</sup> (95% CI) ; p 值 <sup>1,3</sup>	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
总缓解率 (ORR) <sup>4</sup>		
ORR (%) (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全缓解, %	5.4	3.5
部分缓解, %	73	70
缓解持续时间 (DOR) <sup>5</sup>		
中位时间 (95% CI) , 月	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
DOR≥6 个月的患者 <sup>6</sup> , %	86	85
DOR≥12 个月的患者 <sup>6</sup> , %	68	57

CI=置信区间; NE=不可评估

<sup>1</sup> 按突变类型 (19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变)、既往脑转移情况 (是或否) 和亚洲人种 (是或否) 分层。

<sup>2</sup> 分层 Cox 比例风险回归。

<sup>3</sup> 分层对数秩检验。

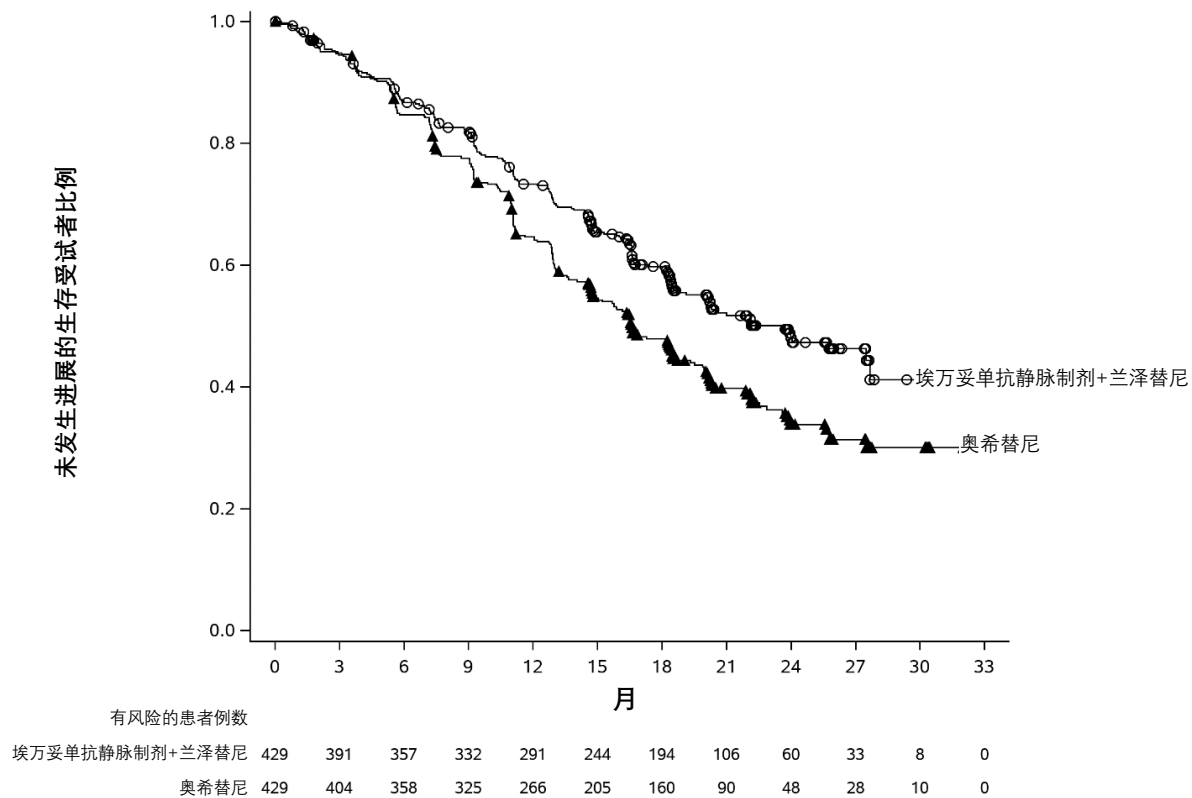
<sup>4</sup> 基于 ITT 人群确认的缓解。

<sup>5</sup> 在经确认的缓解者中。

<sup>6</sup> 基于观察到的发生率。



图 1: BICR 评估的既往未接受过治疗的 NSCLC 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



尽管进行当前分析时的 OS 结果尚不成熟，报告的死亡比例仅达到最终分析所需预设值的 55%，但未观察到不利趋势。

在所有随机化患者（n=858）中，367 例（43%）患者有 BICR 使用改良 RECIST 评估的基线时颅内病灶。对于基线时有颅内病灶的患者亚组，埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗组和奥希替尼组的预先规定的分析（由 BICR 评估的颅内 ORR 和 DOR）结果总结见表 25。

表 25: 基线时有颅内病灶的受试者中由 BICR 评估的颅内 ORR 和 DOR 的探索性分析

	埃万妥单抗静脉制剂联合 兰泽替尼治疗 (N=180)	奥希替尼治疗 (N=187)
<b>颅内肿瘤缓解评估</b>		
颅内 ORR <sup>1</sup> , % (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
完全缓解, %	55	52
<b>颅内 DOR<sup>2</sup></b>		
缓解患者例数	122	129
DOR ≥ 12 个月的患者 <sup>3</sup> , %	66	59
DOR ≥ 18 个月的患者 <sup>3</sup> , %	35	23

CI=置信区间;

- <sup>1</sup> 经确认的缓解
- <sup>2</sup> 在经确认的缓解者中
- <sup>3</sup> 基于观察到的发生率

## 既往接受过治疗的 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变 NSCLC - 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗

### *MARIPOSA-2*

在一项随机、开放性、多中心研究 MARIPOSA-2 (NCT04988295) 中评价了埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的疗效。合格患者需为在接受奥希替尼治疗期间或之后出现疾病进展且携带 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。存在脑转移，但无症状或接受过相应治疗且脑转移病情稳定的患者有资格入组。患者随机 (1:2:2) 接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗 (埃万妥单抗静脉制剂-CP, N=131)、卡铂和培美曲塞 (CP, N=263) 或包含埃万妥单抗静脉制剂的另一种联合治疗方案。通过比较下述两种治疗方案评价针对转移性 NSCLC 的疗效：

- 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗。埃万妥单抗以 1400 mg (体重 < 80 kg 的患者) 或 1750 mg (体重 ≥ 80 kg 的患者) 剂量每周一次静脉给药，持续 4 周，之后从第 7 周开始，以 1750 mg (体重 < 80 kg 的患者) 或 2100 mg (体重 ≥ 80 kg 的患者) 剂量每 3 周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
- 含铂化疗 (卡铂和培美曲塞)。

在两组中，卡铂均以药时曲线下面积 5 mg/mL/min (AUC 5) 的剂量每 3 周一次静脉给药，最长持续 12 周；培美曲塞以 500 mg/m<sup>2</sup> 的剂量每 3 周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

随机化按奥希替尼治疗线 (一线或二线)、既往脑转移情况 (是或否) 和亚洲人种 (是或否) 分层。肿瘤评估在前 12 个月内每 6 周进行一次，之后每 12 周进行一次。

主要疗效结局指标为盲态独立中心审查委员会 (BICR) 评估的无进展生存期 (PFS)。关键次要结局指标为 BICR 评估的总生存期 (OS) 和总缓解率 (ORR)。

共有 394 例患者被随机分配至两组之一，其中 131 例被分配至埃万妥单抗静脉制剂-CP 组，263 例被分配至 CP 组。中位年龄为 62 岁 (范围：31-85 岁)，38% 的患者年龄 ≥ 65 岁；60% 为女性；48% 为亚洲人，46% 为白种人，1% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，1% 为黑种人或非裔美国人，0.5% 为混血，2.8% 的患者未报告人种或人种未知；8% 为西班牙裔或拉丁裔。基线美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为 0 (40%) 或 1 (60%)；65% 的患者从不吸烟；45% 的患者有脑转移病史；99.7% 的患者在研究入组时患有 IV 期癌症。

该试验表明，与卡铂和培美曲塞治疗组相比，埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗组的 PFS (经 BICR 评估确认) 出现了具有统计学意义的显著改善。

疗效结果总结见表 26。

**表 26: MARIPOSA-2 中的疗效结果**

	埃万妥单抗静脉制剂 与卡铂和培美曲塞联合治疗 (N=131)	卡铂和培美曲塞治疗 (N=263)
无进展生存期 (PFS) <sup>1</sup>		
事件数量	74 (56%)	171 (65%)
中位时间, 月 (95% CI)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (95% CI) <sup>2,3</sup> ; p 值 <sup>2,4</sup>	0.48 (0.36, 0.64) ; p<0.0001	
总缓解率 <sup>1,5</sup>		
ORR, % (95% CI)	53% (44, 62)	29% (23, 35)
p 值 <sup>2,6</sup>	p<0.0001	
完全缓解	0.8%	0%
部分缓解	52%	29%
缓解持续时间 <sup>1,5</sup> (DOR)		
中位时间, 月 (95% CI)	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

CI=置信区间; NE=不可估计

<sup>1</sup> 盲态独立中心评审 (根据 RECIST 第 1.1 版)

<sup>2</sup> 按奥希替尼治疗线 (一线或二线)、既往脑转移情况 (是或否) 和亚洲人种 (是或否) 分层。

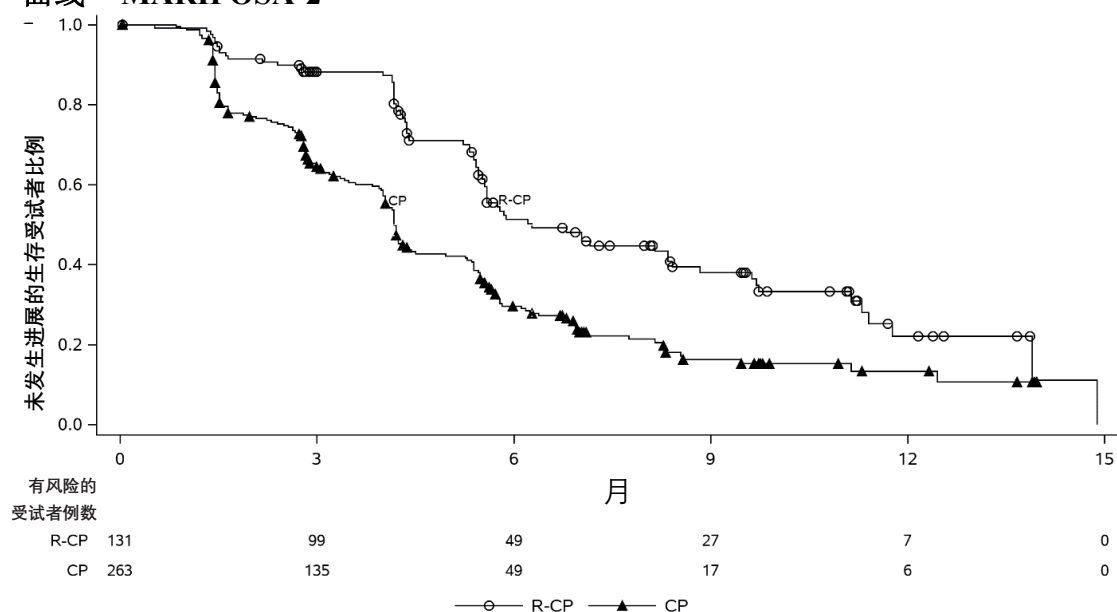
<sup>3</sup> 分层 Cox 比例风险回归。

<sup>4</sup> 分层对数秩检验。

<sup>5</sup> 经确认的缓解。

<sup>6</sup> 分层 Logistic 回归分析。

**图 2: 既往接受过治疗的 NSCLC 患者中经 BICR 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线 - MARIPOSA-2**



在预先规定的第二次 OS 期中分析中（最终分析所需预设值的 85%），OS 无统计学意义的显著差异。ACP 组的中位 OS 为 17.7 个月（95% CI: 16.0, 22.4），CP 组为 15.3 个月（95% CI: 13.7, 16.8），风险比为 0.73（95% CI: 0.54, 0.99）。

存在脑转移，但无症状或接受过相应治疗且脑转移病情稳定的患者有资格在 MARIPOSA-2 中接受随机化。在治疗开始时进行基线疾病评估，包括脑磁共振成像（MRI）。所有患者在试验期间均进行了连续的脑 MRI 检查。

在 91 例（23%）基线时存在颅内疾病的患者亚组中，对经 BICR 评估的颅内 ORR 进行了预先规定的次要分析。仅获得了颅内完全缓解数据，未获得颅内部分缓解数据。ACP 组 30 例基线时存在颅内疾病的患者的颅内 ORR 为 20%（95% CI: 8, 39），CP 组 61 例基线时存在颅内疾病的患者的颅内 ORR 为 7%（95% CI: 1.8, 16）。

### 携带 EGFR 20 号外显子插入突变的 NSCLC 患者的一线治疗 - 埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗

#### *PAPILLON*

在随机、开放性、多中心研究 PAPILLON（NCT04538664）中评价了埃万妥单抗静脉制剂的疗效。合格患者需满足以下标准：携带 EGFR 20 号外显子插入突变的初治局部晚期或转移性 NSCLC 患者，根据 RECIST 第 1.1 版确定具有可测量病灶，美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS）评分≤1，且器官和骨髓功能良好。对于筛选时存在脑转移的患者，只要在随机化前明确接受治疗、临床状况稳定、无症状且停用皮质类固醇治疗至少 2 周，则有资格参加研究。从临床研究中排除有间质性肺疾病或活动性间质性肺疾病病史的患者。

共有 308 例患者以 1:1 的比例被随机分配至接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗（N=153）或卡铂和培美曲塞治疗（N=155）。患者接受埃万妥单抗静脉制剂 1400 mg（<80 kg 的患者）或 1750 mg（≥80 kg 的患者）每周一次静脉给药，持续 4 周，然后从第 7 周开始 1750 mg（<80 kg 的患者）或 2100 mg（≥80 kg 的患者）每 3 周一次静脉给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。卡铂以药时曲线下面积 5 mg/mL/min（AUC 5）进行静脉给药，每 3 周一次，最长持续 12 周。培美曲塞以 500 mg/m<sup>2</sup> 的剂量进行静脉给药，每 3 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应。患者按美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（0 或 1）和既往脑转移情况（是或否）分层。

主要疗效结局指标为盲态独立中心评审（BICR）评估的无进展生存期（PFS）。其他疗效结局指标包括总缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）。对于在卡铂和培美曲塞治疗期间确认出现疾病进展的患者，允许交叉至埃万妥单抗静脉制剂单药治疗。

中位年龄为 62 岁（范围：27 岁-92 岁），40% 的患者 ≥65 岁；58% 为女性；61% 为亚洲人，36% 为白种人，0.7% 为黑人或非裔美国人，2.3% 的患者未报告人种；93% 为非西班牙裔或拉丁裔。基线 ECOG 体能状态评分为 0（35%）或 1（65%）；58% 的患者从不吸烟；23% 的患者有脑转移病史；84% 的患者在初次诊断时患有 IV 期癌症。

PAPILLON 显示，与卡铂和培美曲塞相比，随机分配至接受埃万妥单抗静脉制剂与卡铂和培美曲塞联合治疗的患者的无进展生存期出现了具有统计学意义的改善。

疗效结果总结见表 27 和图 3。

表 27: PAPILLON 中的疗效结果

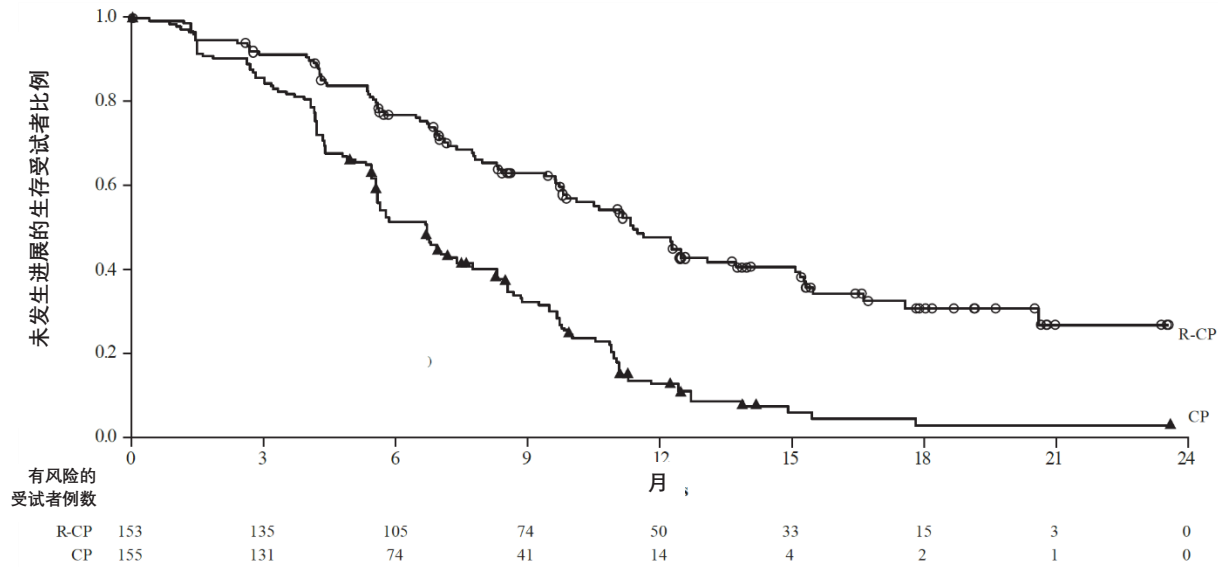
	埃万妥单抗静脉制剂与 卡铂和培美曲塞联合治 疗 (N=153)	卡铂和培美曲塞治疗 (N=155)
无进展生存期（PFS）		
事件数量（%）	84 (55)	132 (85)
中位时间，月（95% CI）	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR（95% CI）	0.40 (0.30, 0.53)	
p值	p<0.0001	
总缓解率（ORR） <sup>1</sup>		
ORR（%）（95% CI）	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全缓解，%	4	1
部分缓解，%	63	36
缓解持续时间（DOR） <sup>2</sup>		
中位数（95% CI），月	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI=置信区间

<sup>1</sup> 经确认的缓解。

<sup>2</sup> 在经确认的缓解者中。

图 3: BICR 评估的既往未接受过治疗的 NSCLC 患者的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线-PAPILLON 研究



尽管进行当前分析时的 OS 结果尚不成熟，报告的死亡比例仅达到最终分析所需预设值的 44%，但未观察到不利趋势。75 例（48%）接受治疗的患者在确认疾病进展后从卡铂和培美曲塞组交叉接受埃万妥单抗静脉制剂单药治疗。

## 本品的临床经验

### *PALOMA-3*

在一项随机、开放性、III 期研究中评价了本品与埃万妥单抗静脉制剂的可比性，该研究在接受奥希替尼和含铂化疗期间或之后出现疾病进展的携带 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中评估了两种制剂（与兰泽替尼联合治疗）的 PK 非劣效性。

共有 418 例患者被随机分配（1:1）至接受本品皮下注射与兰泽替尼联合治疗（N=206）或接受埃万妥单抗静脉制剂与兰泽替尼联合治疗（N=212），直至记录到临床或影像学疾病进展。

结果表明，根据稳态时埃万妥单抗  $C_{trough}$  和第 2 周期的  $AUC_{D1-D15}$  以及 ORR，本品皮下给药非劣效于埃万妥单抗静脉给药（参见【临床药理】）。本品组 ORR 为 30.1% [95% CI: 23.9%, 36.9%]，静脉组为 32.5% [95% CI: 26.3%, 39.3%]；本品组中位 PFS 为 6.11 个月（95% CI: 4.30, 8.11），静脉组为 4.30 个月（95% CI: 4.14, 5.72）；本品组中位 DOR 为 11.17 个月（95% CI: 6.08, NE），静脉组为 7.06 个月（95% CI: 5.32, NE）。

### *PALOMA-2*

在一项开放性、平行队列、II 期研究 PALOMA-2 中评价了本品在 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的疗效、安全性和药代动力学。

队列 1 和队列 6 评价了本品与兰泽替尼联合治疗作为经当地检测确定携带 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的患者的一线治疗。疗效人群包括 113 例患者，中位随访持续时间为 8.6 个月。对于 ICR 评估的 ORR，在队列 1 和队列 6 的 113 例患者中，80 例患者达到经确认的 PR，2 例患者达到经确认的 CR，ORR 为 73%（95% CI: 63%, 81%）。

队列 2 评价了本品联合卡铂和培美曲塞作为经当地检测确定携带 EGFR 20 号外显子插入突变的患者的一线治疗。疗效人群包括 24 例患者，中位随访持续时间为 3.5 个月。研究者评估的经确认缓解的 ORR 为 62.5%（95% CI: 40.6%, 81.2%）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

埃万妥单抗是一种能与 EGFR 和 MET 胞外结构域结合的双特异性抗体。

体外和体内试验显示，埃万妥单抗通过阻断配体结合并在 19 号外显子缺失、21 号外显子 L858R 置换和 20 号外显子插入突变模型中诱导 EGFR 和 MET 降解，阻

扰EGFR和MET信号传递功能。埃万妥单抗靶向结合肿瘤细胞表面的EGFR和MET，通过免疫效应细胞，如自然杀伤细胞和巨噬细胞，分别以抗体依赖性细胞介导细胞毒性（ADCC）和胞啃作用杀伤肿瘤细胞。在EGFR L858R突变的人非小细胞肺癌小鼠异种移植瘤模型中，与单药相比，埃万妥单抗联合兰泽替尼可提高体内抗肿瘤活性。

透明质酸是一种存在于皮下组织细胞外基质中的多糖，可被天然存在的酶透明质酸酶解聚。与间质基质的稳定结构成分不同，透明质酸的半衰期约为0.5天。透明质酸酶通过解聚透明质酸增加皮下组织的渗透性。在本品的给药剂量下，其中的透明质酸酶可发挥局部作用。透明质酸酶的作用是可逆的，皮下组织的渗透性会在24至48小时内恢复。

## 毒理研究

### 遗传毒性

埃万妥单抗尚未开展遗传毒性试验。

重组人透明质酸酶尚未进行遗传毒性研究。

### 生殖毒性

埃万妥单抗：

埃万妥单抗尚未开展生育力试验。在猴6周和3个月重复给药毒性试验中，未见对雄性和雌性生殖器官的明显影响。

埃万妥单抗尚未开展对动物生殖和胎仔发育影响的研究；但是，基于其作用机制，埃万妥单抗可能导致胎仔损害或发育异常。在小鼠中，EGFR在生殖和发育过程中至关重要，包括囊胚着床、胎盘发育、胚胎-胎仔/出生后存活和发育。胚胎-胎仔或母体EGFR信号传递的减少或消除可阻碍着床，在妊娠的各个阶段可导致胚胎-胎仔丢失（通过影响胎盘发育导致），并可能导致存活胎仔发育异常和早期死亡。在EGFR信号传递破坏的小鼠胚胎/新生仔鼠的多个器官中，可见不良发育结果。同样，基因敲除MET或其配体肝细胞生长因子（HGF）造成胎盘发育严重缺陷，导致胚胎致死以及胎仔多个器官肌肉发育缺陷。已知人IgG1可通过胎盘，因此埃万妥单抗有可能从母体传递至发育中的胎仔。

重组人透明质酸酶：

食蟹猴连续39周皮下注射重组人透明质酸酶，剂量达2mg/kg（约220,000 U/kg）。通过相关参数（例如，精液分析、激素水平、月经周期、外观病理、组织病理学、器官重量数据）的周期性监测，未见对雌性和雄性的生殖系统产生毒性反应。

在一项胚胎-胎仔研究中，小鼠于器官发生期皮下注射给予重组人透明质酸酶，日剂量 $\geq 3\text{mg/kg}$ （约360,000 U/kg）时可见胎仔体重降低和吸收胎增加。在包括最高剂量18mg/kg（约2,200,000 U/kg）在内的任何剂量下均未见致畸性。上述剂量比临床最大推荐剂量高几个数量级。

在一项围产期研究中，小鼠每天皮下注射重组人透明质酸酶，剂量水平达9mg/kg（约1,100,000 U/kg），未见对子代性成熟、学习记忆以及生育力产生不良影响。

### **致癌性**

埃万妥单抗尚未开展致癌性试验。

重组人透明质酸酶尚未进行致癌性研究。

### **【贮藏】**

成品于2-8℃避光保存和运输。请勿冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

### **【包装】**

1型玻璃西林瓶，用胶塞和带易掀盖铝盖密封。

包装规格为1瓶/盒。

### **【有效期】**

未开启的药瓶：

24个月。

配制好的注射器有效期：

配制好的注射器应立即给药。如果无法立即给药，可将本品溶液置于2-8℃下冷藏至多24小时，随后置于15-30℃环境温度下储存至多24小时。冷藏储存超过24小时或环境温度下储存超过24小时时，将配制好的注射器丢弃。如果保存在冰箱中，给药前应将溶液恢复至室温。

### **【执行标准】**

药品注册标准：JS20250053

### **【批准文号】**

1600mg（10ml）/瓶：国药准字 SJ20250028

2240mg（14ml）/瓶：国药准字 SJ20250029

### **【上市许可持有人】**

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium



**【生产企业】**

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland（同时负责初级和次级包装）

**【境内责任人】**

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路19号，陕西省西安市高新区高新五路4号汇诚国际17F

邮政编码：710304

电话和传真号码：400 888 9988；(029) 8257 6616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>