

核准日期: 2025 年 02 月 08 日

修改日期: 2025 年 02 月 08 日

2025 年 04 月 22 日

2025 年 04 月 24 日

2025 年 08 月 05 日

2025 年 10 月 31 日

## 埃万妥单抗注射液说明书

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

商品名称: 锐珂/Rybrevant

英文名称: Amivantamab Injection

汉语拼音: Aiwan tuo Dankang Zhushey

### 【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: 组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 80、甲硫氨酸、依地酸二钠、注射用水。

### 【性状】

无色至浅黄色溶液，装于单剂量药瓶中。

### 【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】**

西林瓶装注射剂型：350mg (7.0ml) /瓶

## **【用法用量】**

### **重要给药信息**

- 按照建议，在每次本品输注前给予输注前用药（参见【用法用量】推荐的输注前用药）。
- 根据表8和表9中的输注速率静脉给予稀释后的本品，在第1周第1天和第2天分次输注初始剂量（参见【用法用量】用法）。
- 在第1周第1天、第2天和第2周通过外周导管给予本品，以降低输液相关反应的风险（参见【用法用量】用法）。
- 本品与卡铂和培美曲塞联合给药时，首先输注培美曲塞，其次输注卡铂，最后再输注本品（参见【用法用量】用法）。
- 本品与兰泽替尼联合给药时，应在本品输注前先进行兰泽替尼口服给药（参见【用法用量】用法）。
- 本品与兰泽替尼联合给药时，在治疗开始后的最初4个月应给予预防性抗凝药物以预防静脉血栓栓塞（VTE）事件（参见【用法用量】本品联合兰泽替尼治疗的推荐剂量-每2周给药一次）。
- 使用本品时，建议进行预防性治疗以降低发生皮肤不良反应的风险和严重程度（参见【用法用量】合并用药）。

## **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	

## 合并用药

### 皮肤不良反应

开始本品治疗时，建议进行预防性治疗以降低发生皮肤不良反应的风险和严重程度。从本品治疗第1天开始口服抗生素（多西环素或米诺环素，100mg，每日两次）直至治疗的前12周，并在完成口服抗生素治疗后，在接下来的9个月治疗中，使用外用抗生素洗剂（1%克林霉素）清洁头皮。在治疗期间，建议在面部和全身（头皮除外）使用非致痘性皮肤保湿剂（首选含神经酰胺的配方或其他可提供长效保湿且不含干燥剂的配方），并用4%氯己定溶液清洗手足。鼓励患者在治疗期间和治疗结束后2个月内限制日照暴露、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】）。

### 本品联合卡铂和培美曲塞用于 NSCLC 治疗的推荐剂量-每 3 周一次给药方案

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 2。

**表 2: 本品联合卡铂和培美曲塞治疗的推荐剂量**

基线体重 <sup>a</sup>	推荐剂量	给药方案
<80 kg	1400 mg	第1-4周, 每周一次 (共给药4次) • 第1周 - 第1天和第2天分次输注 • 第2-4周 - 第1天输注 • 第5周和第6周 - 无需给药
	1750 mg	从第7周开始, 每3周一次
≥80 kg	1750 mg	第1-4周, 每周一次 (共给药4次) • 第1周 - 第1天和第2天分次输注 • 第2-4周 - 第1天输注 • 第5周和第6周 - 无需给药
	2100 mg	从第7周开始, 每3周一次

<sup>a</sup> 无需针对后续体重变化而调整剂量。

本品联合卡铂和培美曲塞治疗的推荐给药顺序和方案见表 3。

**表 3: 本品联合卡铂和培美曲塞治疗的给药顺序和方案**

本品联合卡铂和培美曲塞治疗		
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	本品静脉给药见表2。	每3周一次, 持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。

**本品联合兰泽替尼治疗的推荐剂量-每 2 周给药一次**

根据基线体重, 本品联合兰泽替尼治疗的推荐剂量见表 4。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 4: 本品联合兰泽替尼治疗的推荐给药方案**

基线体重 <sup>a</sup>	推荐剂量	给药方案
<80 kg	1050 mg	第 1-5 周, 每周一次 (共给药 5 次) 第 1 周 - 第 1 天和第 2 天分次输注 第 2-5 周 - 第 1 天输注 第 6 周 - 无需给药
		从第 7 周开始, 每 2 周一次
≥80 kg	1400 mg	第 1-5 周, 每周一次 (共给药 5 次) 第 1 周 - 第 1 天和第 2 天分次输注 第 2-5 周 - 第 1 天输注 第 6 周 - 无需给药
		从第 7 周开始, 每 2 周一次

<sup>a</sup> 无需针对后续体重变化而调整剂量。

## 本品联合兰泽替尼治疗

### 给药顺序

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

本品联合兰泽替尼治疗时，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，则根据医生的决定可以考虑停止抗凝药物预防治疗。有关合并用药的相关信息，请参阅兰泽替尼的说明书。

开始本品联合兰泽替尼治疗时，建议进行预防性治疗以降低发生皮肤不良反应的风险和严重程度（参见【用法用量】、【不良反应】和【注意事项】）。有关合并用药的相关信息，请参阅兰泽替尼的说明书。

### 推荐的输注前用药

按照表 5 所述给予输注前用药。

在长期中断给药后，重新开始治疗时，应重新给予如下第 1 周第 1 天的输注前用药：静脉内给予地塞米松、苯海拉明和对乙酰氨基酚。

**表5：输注前用药**

输注前用药方案	药物和给药频率	给药途径	本品给药前的给药时间窗
初始剂量（分次输注） 第1周第-2天	地塞米松 8 mg (或等效药物) 每日两次	口服	48小时
初始剂量（分次输注） 第1周第-1天	地塞米松 8 mg (或等效药物) 每日两次	口服	24小时
初始剂量（分次输注） 第1周第1天	地塞米松 8 mg (或等效药物) 给药一次	口服	1小时
	地塞米松 20 mg (或等效药物) 给药一次	静脉内	45-60分钟
	苯海拉明	口服	30-60分钟

输注前用药方案	药物和给药频率	给药途径	本品给药前的给药时间窗
	25- 50 mg (或等效药物) 给药一次	静脉内	15-30分钟
	对乙酰氨基酚 650-1,000 mg 给药一次 (或等效药物)	口服	30-60分钟
		静脉内	15-30分钟
初始剂量 (分次输注) 第1周第2天	地塞米松 10 mg (或等效药物) 给药一次	静脉内	45-60分钟
	苯海拉明 25-50mg (或等效药物) 给药一次	口服	30-60分钟
		静脉内	15-30分钟
	对乙酰氨基酚 650- 1,000 mg 给药一次 (或等效药物)	口服	30-60分钟
		静脉内	15-30分钟
	所有后续输注	口服	30-60分钟
		静脉内	15-30分钟
		口服	30-60分钟
		静脉内	15-30分钟
	可选: 地塞米松 10 mg (或等效药物) 给药一次	静脉内	45-60分钟

### 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下表 6。

表 6： 本品出现不良反应时的剂量降低方案

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
1050 mg	700 mg	350 mg	停用本品
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

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
输液相关反应 (见【注意事项】)	1级-2级	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果疑似输液相关反应，则中断本品输注，并对患者实施监测，直至反应症状消退。</li> <li>以发生反应时的输注速率的50%恢复输注。</li> <li>如果30分钟后无其他症状，则可逐渐加快输注速率（见表8和表9）。</li> <li>后续给药的输注前用药中加用皮质类固醇（见表5）。</li> </ul>
	3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>中断本品输注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>以发生反应时的输注速率的50%恢复输注。</li> <li>如果30分钟后无其他症状，则可逐渐加快输注速率（见表8和表9）。</li> <li>后续给药的输注前用药中加用皮质类固醇（见表5）。对于3级复发，永久停用本品。</li> </ul>
	4级	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用本品。</li> </ul>
间质性肺疾病 (ILD)/间质性肺 炎(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，则中断本品治疗。</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 用于本品联合兰泽 替尼治疗,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) (见【注意事 项】)	1级或2级	<ul style="list-style-type: none"> <li>根据临床指征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>暂停本品并根据临床指征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，则永久停用本品。</li> </ul>
	4级或重度大疱 性、水疱性或剥 脱性皮肤病(包 括中毒性表皮坏 死松解症 [TEN])	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用本品。</li> </ul>
其他不良反应(见 【不良反应】)	3级	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品，直至消退至≤1级或基线。</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，则永久停用本品。</li> </ul>
	4级	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品，直至消退至≤1级或基线。</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，则永久停用本品。</li> <li>如果4级反应复发，则永久停用本品。</li> </ul>

### 本品联合兰泽替尼治疗时出现不良反应的推荐给药调整

本品联合兰泽替尼给药时，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。

### 本品联合卡铂和培美曲塞治疗时出现不良反应的推荐给药调整

本品联合卡铂和培美曲塞给药时，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

给药前稀释并制备本品用于静脉输注。

- 检查本品溶液是否为无色至浅黄色。如果溶液和容器条件允许，应在给药前目视检查注射用给药药品有无微粒和变色。如果存在变色或可见异物，请勿使用。
- 根据患者的基线体重确定本品所需的剂量和所需的本品瓶数（见【用法用量】本品联合兰泽替尼治疗的推荐剂量-每2周给药一次、本品联合卡铂和培美曲塞用于NSCLC治疗的推荐剂量-每3周一次给药方案）。每瓶本品含350 mg埃万妥单抗。
- 从250 mL输液袋中抽出等于待添加本品体积的5%右旋糖注射液或0.9%氯化钠注射液，然后丢弃（即，每添加一瓶本品之前，应从输液袋中抽出并丢弃7 mL稀释剂）。仅使用由聚氯乙烯（PVC）、聚丙烯（PP）、聚乙烯（PE）或聚烯烃共混物（PP+PE）制成的输液袋。
- 从每支药瓶内抽出7 mL本品，并加入输液袋内。输液袋内的最终体积应为250 mL。应弃去药瓶中剩余的所有未使用的药液。
- 轻轻的倒置输液袋，使溶液混合均匀。请勿振摇。
- 稀释后的溶液应在室温15°C-25°C下10小时内（包括输注时间）进行给药。

## 用法

- 应使用配备流量调节器和管内无菌、无热原、低蛋白结合聚醚砜（PES）过滤器（孔径为0.2 μm）的输液套件经静脉内给予稀释后的本品溶液。
- 给药套件必须由聚氨酯（PU）、聚丁二烯（PBD）、PVC、PP或PE制成。
- 在每次本品输注开始前，必须用5%右旋糖注射液或0.9%氯化钠注射液预充带滤器的给药套件。

- 同一静脉输液管内不得同时输注本品和其他药物。
- 本品联合卡铂和培美曲塞治疗
- 根据表8中的输注速率，每3周进行一次本品联合卡铂和培美曲塞静脉输注，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。
  - 本品在第1周和第2周应通过外周导管给药，以降低初始治疗期间输液相关反应的发生率（见【注意事项】）。
  - 本品可在随后几周通过中心静脉导管给药。
  - 对于初始输注，尽可能在临给药前准备本品，以便在发生输液相关反应的情况下延长输注时间。
  - 首先输注培美曲塞，其次输注卡铂，最后再输注本品。

**表 8： 本品联合卡铂和培美曲塞用于 NSCLC 治疗的输注速率**

体重 < 80 kg			
周	剂量 (每 250 mL 袋)	初始输注速率 (mL/h)	后续输注速率 <sup>†</sup> (mL/h)
<b>第 1 周 (分次输注)</b>			
第 1 周第 1 天	350 mg	50	75
第 1 周第 2 天	1050 mg	33	50
<b>第 2 周</b>	1400 mg		65
<b>第 3 周</b>	1400 mg		85
<b>第 4 周</b>	1400 mg		125
<b>第 5 周和第 6 周</b>		无需给药	
<b>从第 7 周开始，每 3 周一次</b>	1750 mg		125
体重 ≥ 80 kg			
周	剂量 (每 250 mL 袋)	初始输注速率 (mL/h)	后续输注速率 <sup>†</sup> (mL/h)
<b>第 1 周 (分次输注)</b>			
第 1 周第 1 天	350 mg	50	75
第 1 周第 2 天	1400 mg	25	50
<b>第 2 周</b>	1750 mg		65
<b>第 3 周</b>	1750 mg		85
<b>第 4 周</b>	1750 mg		125
<b>第 5 周和第 6 周</b>		无需给药	
<b>从第 7 周开始，每 3 周一次</b>	2100 mg		125

<sup>†</sup> 在无输液相关反应的情况下，根据患者的耐受性，在 2 小时后将初始输注速率提高至后续输注速率。第 1 天和第 2 天的总输注时间分别约为 4-6 小时和 6-8 小时。后续输注时间约为 2 小时。

### 本品联合兰泽替尼治疗

- 根据表9中的输注速率，每2周进行一次本品静脉输注，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。
- 初始治疗期间，本品可在第1周和第2周通过外周导管给药，以降低输液相关反应的发生率（见【注意事项】）。
- 本品可在随后几周通过中心静脉导管给药。
- 对于初始输注，尽可能在临给药前准备本品，以便在发生输液相关反应的情况下延长输注时间。
- 与兰泽替尼联合给药时，在同一天给予兰泽替尼后的任意时间进行本品给药。

表 9： 本品联合兰泽替尼治疗的输注速率

体重<80 kg			
周	剂量 (每 250 mL 袋)	初始输注速率 (mL/h)	后续输注速率 <sup>†</sup> (mL/h)
第 1 周 (分次输注)			
第 1 周第 1 天	350 mg	50	75
第 1 周第 2 天	700 mg	50	75
第 2 周	1050 mg		85
第 3 周	1050 mg		125
第 4 周	1050 mg		125
第 5 周	1050 mg		125
第 6 周		无需给药	
从第 7 周开始，每 2 周一次	1050 mg	125	
体重≥80 kg			
周	剂量 (每 250 mL 袋)	初始输注速率 (mL/h)	后续输注速率 <sup>†</sup> (mL/h)
第 1 周 (分次输注)			
第 1 周第 1 天	350 mg	50	75
第 1 周第 2 天	1050 mg	35	50
第 2 周	1400 mg		65
第 3 周	1400 mg		85
第 4 周	1400 mg		125
第 5 周	1400 mg		125
第 6 周		无需给药	
从第 7 周开始，每 2 周一次	1400 mg	125	

<sup>†</sup> 在无输液相关反应的情况下，根据患者的耐受性，在 2 小时后将初始输注速率提高至后续输注速率。第 1 天和第 2 天的总输注时间分别约为 4-6 小时和 6-8 小时。后续输注时间约为 2 小时。

## 特殊人群给药

### 儿童用药

尚未在儿童患者中确定本品的安全性和疗效。

### 老年患者用药

老年患者无需调整剂量（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注射液的研究。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注射液的研究。根据群体药代动力学 (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】

### 安全性特征概要

在 CHRYSLIS 研究中本品治疗数据集中 (N=380)，所有级别的最常见不良反应是皮疹 (76%)、输液相关反应 (67%)、指甲毒性 (47%)、低白蛋白血症 (31%)、水肿 (26%)、疲乏 (26%)、口腔黏膜炎 (24%)、恶心 (23%) 和便秘 (23%)。严重不良反应包括 ILD (1.3%)、IRR (1.1%) 和皮疹 (1.1%)。3% 的患者由于不良反应停用本品。导致治疗终止的最常见不良反应是 IRR (1.1%)、ILD (0.5%) 和指甲毒性 (0.5%)。

### 安全性特征概要

在本品联合卡铂和培美曲塞的数据集 (N=301) 中，所有级别中最常见的不良反应为皮疹 (83%)、中性粒细胞减少症 (57%)、指甲毒性 (53%)、输液相关反应 (51%)、疲乏 (43%)、口腔黏膜炎 (39%)、恶心 (43%)、血小板减少症 (40%)、便秘 (40%)、水肿 (40%)、食欲下降 (33%)、低白蛋白血症 (32%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (26%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (23%)、呕吐 (22%) 和低钾血症 (20%)。严重不良反应包括皮疹 (2.7%)、静脉血栓栓塞 (2.3%)、血小板减少症 (2.3%) 和 ILD (2.0%)。8% 的患者由于不良反应停用本品。最常见的导致治疗终止的不良反应为 IRR (2.7%)、皮疹 (2.3%)、ILD (2.3%) 和指甲毒性 (1.0%)。

表 10 总结了接受本品与化疗联合治疗的患者发生的不良反应。

数据反映了 301 例暴露于本品联合卡铂和培美曲塞治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。在治疗的前 4 周，患者接受了本品 1400 mg（对于体重 < 80 kg 的患者）或 1750 mg（对于体重 ≥ 80 kg 的患者），每周一次。从第 7 周开始，患者接受了本品 1750 mg（对于体重 < 80 kg 的患者）或 2100 mg（对于体重 ≥ 80 kg 的患者），每 3 周一次。本品联合卡铂和培美曲塞治疗的中位暴露时间为 7.7 个月（范围：0.0 个月至 28.1 个月）。

下文按发生频率类别列出临床研究期间观察到的不良反应。发生频率分类定义如下：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1000 至 <1/100）、罕见（≥1/10000 至 <1/1000）、十分罕见（<1/10000）、未知（无法根据已有数据估算）。

在每个发生频率分组中，不良反应按严重程度从高到低的顺序排列。

**表 10： 接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者发生的不良反应**

系统器官分类 不良反应	频率分类	任何等级 (%)	3 级-4 级 (%)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>			
中性粒细胞减少症	十分常见	57	39
血小板减少症		40	12
<b>代谢及营养类疾病</b>			
食欲减退	十分常见	33	1.3
低白蛋白血症*		32	3.7
低钾血症		20	6.6
低镁血症		13	1.3
低钙血症		12	1.0
<b>各类神经系统疾病</b>			
头晕*	常见	10	0.3
<b>血管疾病</b>			
静脉血栓栓塞*	十分常见	14	3.0
<b>眼器官疾病</b>			
其他眼器官疾病*	常见	7.3	0
视觉损害*		3.0	0
睫毛生长	偶见	0.3	0
角膜炎		0.3	0
葡萄膜炎		0.3	0

表 10： 接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者发生的不良反应

系统器官分类 不良反应	频率分类	任何等级 (%)	3级-4级 (%)
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>			
间质性肺疾病*	常见	2.3	1.7
<b>胃肠道系统疾病</b>			
恶心	十分常见	43	1.0
便秘		40	0.3
口腔黏膜炎*		39	3.0
呕吐		22	2.0
腹泻		19	2.3
腹痛*	常见	11	0.3
痔疮		9.3	0.7
<b>肝胆系统疾病</b>			
丙氨酸氨基转移酶升高	十分常见	26	4.3
天门冬氨酸氨基转移酶升高		23	0.7
血碱性磷酸酶升高	常见	10	0.3
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
皮疹*	十分常见	83	14
指甲毒性*		53	4.3
皮肤干燥*		16	0
瘙痒		10	0
皮肤溃疡	常见	3.7	0.7
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
肌痛	常见	5.0	0.7
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
疲劳*	十分常见	43	4.7
水肿*		40	1.3
发热		14	0
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>			
输液相关反应	十分常见	51	3.0

\* 组合术语

### 安全性特征概要

在本品联合兰泽替尼治疗的数据集 (N=421) 中，各级别中最常见的不良反应为皮疹 (89%)、指甲毒性 (71%)、输液相关反应 (63%)、低白蛋白血症 (48%)、肝脏毒性 (47%)、水肿 (47%)、口腔黏膜炎 (43%)、静脉血栓栓塞 (37%)、感觉异常 (兰泽替尼) (34%)、疲劳 (32%)、腹泻 (29%)、便秘 (29%)、皮肤干燥 (26%)、

瘙痒（24%）、食欲下降（24%）、低钙血症（21%）、恶心（21%）和其他眼器官疾病（21%）。最常见的严重不良反应包括静脉血栓栓塞（11%）、肺炎（4.0%）、皮疹（3.1%）、ILD/间质性肺炎（2.9%）、肝脏毒性（2.4%）、COVID-19（2.4%）以及 IRR 和胸腔积液（2.1%）。23%的患者由于不良反应停用本品。导致停用本品的最常见不良反应为皮疹（5.5%）、输液相关反应（4.5%）、指甲毒性（3.6%）、ILD（2.9%）和 VTE（2.9%）。

表 11 总结了接受本品联合兰泽替尼治疗的患者发生的不良反应。

数据反映了 421 例暴露于本品联合兰泽替尼治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。患者接受本品 1050 mg（体重<80 kg 的患者）或 1400 mg（体重≥80 kg 的患者）给药，每周一次，持续 4 周，此后每 2 周一次。在本品联合兰泽替尼治疗组中，研究治疗的中位暴露时间为 18.5 个月（范围：0.2 个月-31.4 个月）。

下文按发生频率分类列出了临床研究期间观察到的不良反应。发生频率分类定义如下：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1000 至 <1/100）、罕见（≥1/10000 至 <1/1000）、十分罕见（<1/10000）、未知（无法根据已有数据估算）。

在每个频率组中，不良反应按严重程度从高到低的顺序排列。

**表 11： 接受本品联合兰泽替尼治疗的患者发生的本品相关不良反应**

系统器官分类 不良反应	频率分类	任何等级 (%)	3级-4级 (%)
<b>代谢及营养类疾病</b>			
低白蛋白症*	十分常见	48	5
食欲下降		24	1.0
低钙血症		21	2.1
低钾血症		14	3.1
低镁血症		5.0	0
<b>各类神经系统疾病</b>			
感觉异常*†	十分常见	34	1.7
头晕*		13	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>			
静脉血栓栓塞*	十分常见	37	11
<b>眼器官疾病</b>			
其他眼器官疾病*	十分常见	21	0.5
视觉损害*	常见	4.5	0
角膜炎		2.6	0.5
睫毛生长*		1.9	0

表 11： 接受本品联合兰泽替尼治疗的患者发生的本品相关不良反应

系统器官分类 不良反应	频率分类	任何等级 (%)	3级-4级 (%)
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>			
间质性肺疾病/间质性肺炎*	常见	3.1	1.2
<b>胃肠系统疾病</b>			
口腔黏膜炎*	十分常见	43	2.4
腹泻		29	2.1
便秘		29	0
恶心		21	1.2
呕吐		12	0.5
腹痛*		11	0
痔疮	常见	10	0.2
<b>肝胆系统疾病</b>			
肝脏毒性 <sup>†</sup>	十分常见	47	9
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
皮疹*	十分常见	89	27
指甲毒性*		71	11
皮肤干燥*		26	1.0
瘙痒		24	0.5
掌跖红肿疼痛综合征	常见	6	0.2
皮肤溃疡		5	0.7
荨麻疹		1.2	0
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
肌痉挛	十分常见	17	0.5
肌痛		13	0.7
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
水肿*	十分常见	47	2.9
疲劳*		32	3.8
发热		12	0
<b>各类损伤、中毒及操作并发症</b>			
输液相关反应	十分常见	63	6

\* 组合术语

<sup>†</sup> 仅评估为兰泽替尼的不良反应。

最常见的事件包括丙氨酸氨基转移酶升高（36%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（29%）和血碱性磷酸酶升高（12%）。

### 选定不良反应的描述

#### 输液相关反应

在 CHRYSTALIS 研究中接受本品治疗的患者中，67%的患者发生了输液相关反应

(IRR)。98%的 IRR 为 1 级-2 级。99%的 IRR 发生于首次输注时，至发生的中位时间为 60 分钟，大多数发生在输注开始后 2 小时内。最常见的体征和症状包括寒颤、呼吸困难、恶心、潮红、胸部不适和呕吐（见【注意事项】）。

在接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中，50%的患者发生了输液相关反应。超过 94%的 IRR 均为 1-2 级。大多数 IRR 发生于首次输注时，至发生的中位时间为 60 分钟（范围 0-7 小时），大多数发生在输注开始后 2 小时内。在超过 6 周的长期中断给药后，偶尔可能在重新开始本品治疗时发生 IRR。

在接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中，63%的患者发生了输液相关反应。94%的 IRR 为 1 级-2 级。大多数 IRR 发生于首次输注时，至发生的中位时间为 1 小时，大多数发生在输注开始后 2 小时内。最常见的体征和症状包括寒颤、呼吸困难、恶心、潮红、胸部不适和呕吐（见【注意事项】）。

在超过 6 周的长期中断给药后，偶尔可能在重新开始本品治疗时发生 IRR。

在NSCLC患者中进行的一项II期、开放性、多中心研究中，患者在首次输注本品前2天口服8 mg地塞米松（每日两次），且首次输注当天除地塞米松静脉内给药外，在输注前60分钟口服8 mg地塞米松（共口服5次）。加用口服地塞米松后，首次输注当天报告的IRR发生率为22.5%，且无≥3级IRR（见【用法用量】）。

#### 间质性肺疾病

使用本品和其他 EGFR 抑制剂时报告了间质性肺疾病 (ILD) 或 ILD 样不良反应。在 CHRYSLIS 研究中 2.6% 接受本品治疗的患者和 2.3% 接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者和 3.1% 接受本品联合兰泽替尼治疗治疗的患者报告了 ILD 或间质性肺炎，其中包括 1 起 (0.2%) 致死性事件。有 ILD、药物诱导的 ILD、需要类固醇治疗的放射性肺炎既往史或有任何临床活动性 ILD 证据的患者均从临床研究中排除（见【注意事项】）。

#### 与兰泽替尼联合使用时的静脉血栓栓塞 (VTE) 事件

本品与兰泽替尼联合使用时，在接受本品联合兰泽替尼治疗的 421 例患者中，37% 的患者报告了 VTE 事件，包括深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE)。接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中，大多数事件为 1 级或 2 级，11% 的患者发生 3-4 级事件，0.5% 的患者死亡。关于预防性抗凝药和 VTE 事件管理的信息，见【用法用量】和【注意事项】。

在接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中，至 VTE 事件首次发生的中位时间为 84 天。VTE 事件导致 2.9% 的患者终止本品治疗。

#### 皮肤和指甲反应

在 CHRYSLIS 研究中接受本品治疗的患者中有 76% 发生了皮疹（包括痤疮样皮炎）、瘙痒症和皮肤干燥。大多数病例为 1 级或 2 级，3% 的患者发生了 3 级皮疹事件。0.3% 的患者发生了导致终止本品治疗的皮疹。皮疹通常在治疗的前 4 周内发生，至发生的中位时间为 14 天。在接受本品治疗的患者中发生了指甲毒性。大多数事件为 1 级或 2 级，1.8% 的患者发生了 3 级指甲毒性。

接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 83% 发生了皮疹（包括痤疮样皮炎）。大多数病例为 1 级或 2 级，14% 的患者发生了 3 级皮疹事件。2.3% 的患者发生了导致终止本品治疗的皮疹。皮疹通常在治疗的前 4 周内发生，至发生的中位时间为 14 天。在接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中发生了指甲毒性反应。大多数事件为 1 级或 2 级，4.3% 的患者发生了 3 级指甲毒性（见【注意事项】）。

接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中有 89% 发生了皮疹（包括痤疮样皮炎）。大多数事件为 1 级或 2 级，27% 的患者发生了 3 级皮疹事件。5.5% 的患者发生了导致终止本品的皮疹。皮疹通常在治疗的前 4 周内发生，至发生的中位时间为 14 天。接受本品联合兰泽替尼治疗的患者发生了指甲毒性。大多数事件为 1 级或 2 级，11% 的患者发生了 3 级指甲毒性（见【注意事项】）。

在接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中进行了一项 II 期、开放性、多中心研究，以评价预防性治疗（口服抗生素、使用外用抗生素清洁头皮、面部和全身[头皮除外]使用保湿剂以及用抗菌剂清洗手足）（见【用法用量】和【注意事项】）。结果显示，≥2 级皮肤不良事件的发生率与临床实践中使用的标准皮肤管理方案下的发生率相比出现了统计学显著性降低（38.6% vs. 76.5%；OR：0.19；95% CI：0.09，0.40， $p < 0.0001$ ），即前 12 周治疗中的发生率相对降低了 49%。此外，在治疗的前 12 周内，累及头皮的≥2 级不良事件发生率不到原来的 1/3，同时降低剂量、暂停给药和终止治疗的发生率也有所降低。

#### 眼器官疾病

在 CHRYSLIS 研究中接受本品治疗的患者中有 9% 发生了眼器官疾病，包括角膜炎（0.5%）。其他报告的不良反应包括睫毛生长、视觉损害和其他眼器官疾病。所有事

件均为 1-2 级。

接受本品联合卡铂和培美曲塞治疗的患者中有 11%发生了眼器官疾病，包括角膜炎（0.3%）。报告的其他不良反应包括睫毛生长、视觉损害、葡萄膜炎和其他眼器官疾病。所有事件均为 1 级-2 级（见【注意事项】）。

接受本品联合兰泽替尼治疗的患者曾发生眼器官疾病，包括角膜炎（2.6%）。其他报告的不良反应包括睫毛生长、视觉损害和其他眼器官疾病。大多数事件均为 1 级-2 级（见【注意事项】）。

### 特殊人群

#### 老年人

接受本品治疗的 75 岁或以上患者的临床数据有限。在≥65 岁患者和<65 岁患者之间未观察到安全性的总体性差异。

#### 免疫原性

与所有治疗性蛋白一样，本品可能具有免疫原性。在接受本品治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的临床研究中，在接受本品治疗且可评价是否存在抗药抗体的 1862 例受试者中，4 例（0.2%）受试者的治疗期间抗本品抗体检测结果呈阳性。没有证据表明抗本品抗体会改变药代动力学、疗效或安全性特征。

#### 可疑不良反应报告

药品获得上市许可后，报告疑似不良反应非常重要。这便于持续监测药品的获益/风险平衡。

### **【禁忌】**

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

### **【注意事项】**

#### **1. 输液相关反应**

输液相关反应是在接受本品治疗的患者中常见的不良反应（见【不良反应】）。

在首次输注（第 1 周）前，应给予抗组胺剂、退热剂和糖皮质激素，以降低 IRR 的风险。后续给药时，应给予抗组胺剂和退热剂。应在第 1 周的第 1 天和第 2 天分次进行首次输注。

患者应在具有可治疗 IRR 的适当医疗支持的环境中接受治疗。首次出现任何严重程度的 IRR 体征时应中断输注，并根据临床指征给予输注后药物。症状消退后，应以

之前速率的50%重新开始输注。对于复发性3级或4级IRR，应永久停用本品（见【用法用量】）。

## **2. 间质性肺疾病**

在接受本品治疗的患者中已有间质性肺疾病（ILD）或ILD样不良反应（例如间质性肺炎）的报告，其中包括致死性事件（见【不良反应】）。应监测患者是否出现提示ILD/间质性肺炎的症状（例如，呼吸困难、咳嗽、发热）。如果出现症状，应中断本品给药，等待针对这些症状的检查。应评估疑似ILD或ILD样不良反应，并在必要时开始适当的治疗。确认发生ILD或ILD样不良反应的患者应永久停用本品（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**

在接受本品联合兰泽替尼治疗的患者中，报告了VTE事件，包括深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），其中包括致死性事件（见【不良反应】）。根据临床指南，患者应接受直接口服抗凝药（DOAC）或低分子量肝素（LMWH）的预防性给药。不推荐使用维生素K拮抗剂。

应监测VTE事件的体征和症状。发生VTE事件的患者应根据临床指征接受抗凝治疗。对于与临床不稳定相关的VTE事件，应暂停治疗，直至患者的临床状况稳定。此后，两种药品均可以相同剂量恢复给药。

如果在适当的抗凝治疗中复发，应终止本品。可以相同剂量继续兰泽替尼治疗（见【用法用量】）。

## **4. 皮肤和指甲反应**

接受本品治疗的患者曾发生皮疹（包括痤疮样皮炎）、瘙痒、皮肤干燥和皮肤溃疡（见【不良反应】）。应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。建议穿防护服并使用广谱UVA/UVB防晒霜。应考虑使用针对皮疹的预防性方法。这包括在治疗开始时，从第1天开始口服抗生素（例如，多西环素或米诺环素，100mg，每天两次）进行预防性治疗，直至治疗的前12周，并在完成口服抗生素治疗后，在接下来的9个月治疗中，在头皮局部使用抗生素洗剂（例如，1%克林霉素）。应从第1天开始考虑在面部和全身（头皮除外）使用非致痘性皮肤保湿剂（首选含神经酰胺的配方或其他可提供长效保湿且不含干燥剂的配方），以及使用氯己定溶液清洗手足，并在治疗期间持续使用。

建议在首次给药时提供外用和/或口服抗生素和外用皮质类固醇的处方，以尽量减少在发生皮疹时（即使进行了预防性治疗）出现任何反应性管理延迟。如果出现皮肤反应，则应使用支持性治疗、外用皮质类固醇并外用和/或口服抗生素。对于 3 级或耐受性差的 2 级事件，还应使用全身性抗生素和口服类固醇。对于出现具有非典型外观或分布或 2 周内没有改善的重度皮疹的患者，应立即转诊至皮肤科医师。应根据严重程度降低本品剂量、中断给药或永久停用（见【用法用量】）。

已有中毒性表皮坏死松解症（TEN）的报告。如果确诊 TEN，应停用本品。

## 5. 眼器官疾病

在接受本品治疗的患者中发生了眼器官疾病，包括角膜炎（见【不良反应】）。应将出现眼症状恶化的患者立即转诊至眼科医师，并应在症状评估前停用角膜接触镜。

关于针对 3 级或 4 级眼器官疾病的给药调整，请参见【用法用量】。

## 6. 钠含量

本品每剂的钠含量小于 1 mmol (23 mg)，即基本上“不含钠”。本品可使用 9 mg/mL (0.9%) 氯化钠注射液稀释。如患者需控制钠含量摄入，应考虑到这一点。

## 7. 聚山梨酯含量

本品每 1 mL 溶液中含 0.6 mg 聚山梨酯 80，相当于每瓶 7 mL 溶液中含 4.2 mg 聚山梨酯 80。聚山梨酯类可能引起超敏反应。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

#### 风险总结

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 信号传递缺失导致动物胚胎死亡、畸形和出生后死亡。除非认为患者接受本品的获益大于对胎儿造成的潜在风险，否则妊娠期间不得使用本品治疗。应向孕妇告知对胎儿造成的潜在风险。

### 哺乳

#### 风险总结

尚无关于埃万妥单抗在人乳汁中对乳汁分泌或对母乳喂养婴儿影响的数据。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。

### **具有生育能力的女性和男性**

孕妇使用本品可导致胚胎损害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】妊娠）。

#### 妊娠试验

有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态。

#### 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 MARIPOSA 研究的 421 例接受本品联合兰泽替尼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，40%的患者年龄 $\geq 65$  岁，10%的患者年龄 $\geq 75$  岁。

在 PAPILLON 研究的 151 例接受本品联合卡铂和培美曲塞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**

尚无本品用药过量的信息。

#### **治疗**

本品用药过量尚无已知的特定解毒剂。如果发生用药过量，应停用本品，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

基于本品单药治疗数据，在 350 mg-1750 mg 的剂量范围内（0.33-1.7 倍最低批准推荐剂量），埃万妥单抗暴露量与剂量成比例增加。3 周和 2 周给药方案均在第 13 周达到本品的稳态浓度，全身蓄积为 1.9 倍。埃万妥单抗在中国人群和全球总体人群中的药代动力学未见明显差异。

#### 分布

埃万妥单抗的平均（CV%）分布容积为 5（24%）L。

#### 消除

线性清除率（CL）和终末半衰期的几何平均值（CV%）分别为 0.26 L/天（30%）和 14 天（33%）。

#### 特殊人群

基于年龄（范围：21 岁-88 岁）、性别、人种（白人、亚洲人或黑人或非裔美国人）、种族（西班牙裔/拉丁裔或非西班牙裔/拉丁裔）、轻度或中度肾损害（eGFR 30 至 89 mL/min）或轻度肝损害[（总胆红素≤ULN 且 AST>ULN）或（ULN<总胆红素≤1.5 倍 ULN）]，未观察到埃万妥单抗的药代动力学存在具有临床意义的差异。尚未研究重度肾损害（eGFR 15 mL/min-29 mL/min）、终末期肾病（eGFR<15 mL/min）或中度至重度肝损害（总胆红素>1.5 倍 ULN 和任何 AST）对埃万妥单抗药代动力学的影响。

#### 体重

体重增加使埃万妥单抗的分布容积和清除率增加。在相同剂量下，体重≥80 kg 的患者的埃万妥单抗暴露量比体重<80 kg 的患者低 30%-40%。体重<80 kg 且接受 1,050 mg 剂量的患者与体重≥80 kg 且接受 1,400 mg 剂量的患者之间的埃万妥单抗暴露量相当。基于体重分层给药后，未观察到受试者体重（31-140 kg）对埃万妥单抗的药代动力学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】

### 一线治疗携带 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC-MARIPOSA

在一项随机、阳性对照、多中心研究 MARIPOSA (NCT04487080) 中评价了本品联合兰泽替尼治疗的疗效。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) 接受本品联合兰泽替尼治疗 (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：

- 本品 1050 mg (体重< 80 kg 的患者) 或 1400 mg (体重 $\geqslant$ 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 例被分配至本品联合兰泽替尼治疗组，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 例随机分配至本品联合兰泽替尼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，本品联合兰泽替尼治疗的 PFS（经 BICR 评估确认）和 OS 出现了具有统计学意义的改善（参见表 12、图 1 和图 2）。

本品联合兰泽替尼治疗的疗效结果见表 12。

**表 12： BICR 评估的 MARIPOSA 疗效结果**

	本品联合兰泽替尼治疗 (N=429)	奥希替尼 (N=429)
<b>无进展生存期 (PFS)</b>		
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	
<b>总生存期 (OS)</b>		
事件数量 (%)	173 (40)	217 (51)
中位时间，月 (95% CI)	NR (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
HR <sup>1,2</sup> (95% CI)； p 值 <sup>1,3</sup>	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
<b>总缓解率 (ORR)<sup>4</sup></b>		
ORR (%) (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全缓解，%	5.4	3.5
部分缓解，%	73	70
<b>缓解持续时间 (DOR)<sup>5</sup></b>		
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； NR=未达到； 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

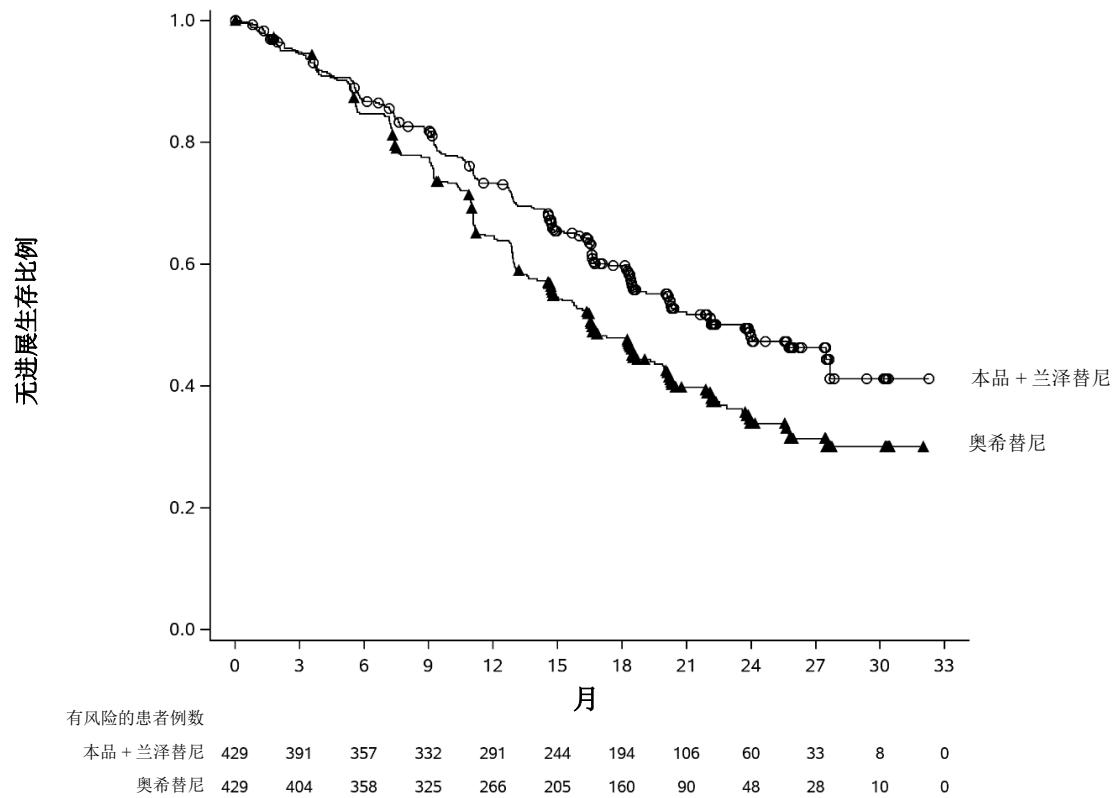
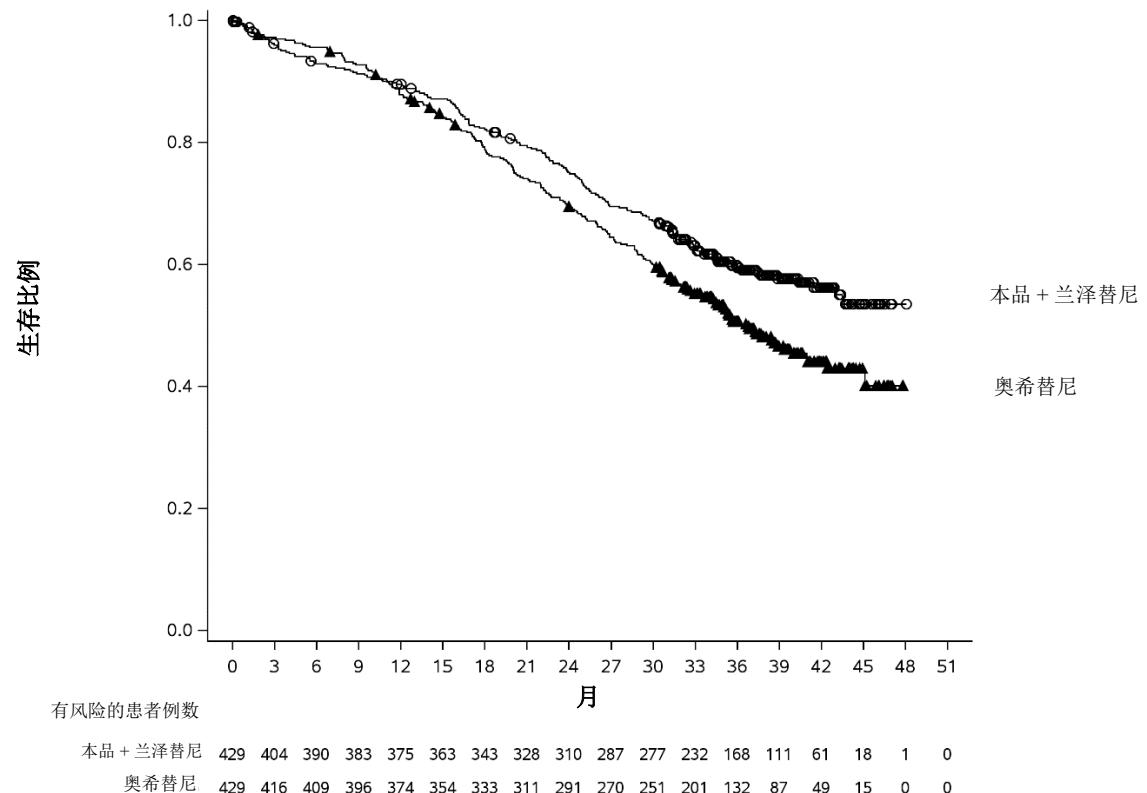


图 2: 既往未接受过治疗的 NSCLC 患者 OS 的 Kaplan-Meier 曲线



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, 本品联合兰泽替尼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 13。

**表 13: 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**

	本品联合兰泽替尼治疗 (N=180)	奥希替尼 (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 - MARIPOSA-2

在一项随机、开放性、多中心研究 MARIPOSA-2 (NCT04988295) 中评价了本品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) 接受本品与卡铂和培美曲塞联合治疗 (RYBREVANT-CP, N=131)、卡铂和培美曲塞 (CP, N=263) 或包含本品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:

- 本品与卡铂和培美曲塞联合治疗。本品以 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 RYBREVANT-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，本品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 14。

表 14：MARIPOSA-2 中的疗效结果

	本品+卡铂+培美曲塞 (N=131)	卡铂+培美曲塞 (N=263)
<b>无进展生存期 (PFS)<sup>1</sup></b>		
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	
<b>总缓解率<sup>1,5</sup></b>		
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%
<b>缓解持续时间<sup>1,5</sup> (DOR)</b>		
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。

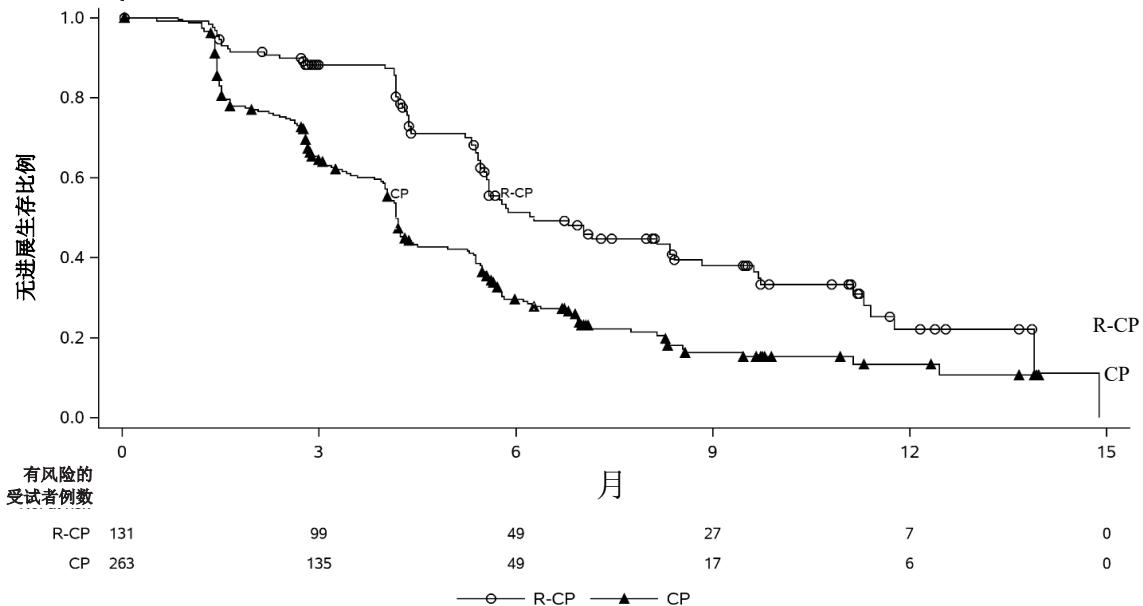
<sup>3</sup> 分层 Cox 比例风险回归。

<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 3：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 20 号外显子插入突变的 NSCLC 患者的一线治疗 - PAPILLON

在随机、开放性、多中心研究 PAPILLON (NCT04538664) 中评价了本品的疗效。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本品联合卡铂和培美曲塞治疗 (N=153) 或卡铂和培美曲塞治疗 (N=155)。患者接受本品 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，允许交叉至本品单药治疗。

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，随机分配至接受本品联合卡铂和培美曲塞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 15 和图 4。

表 15： PAPILLON 中的疗效结果

	本品+卡铂+培美曲塞 (N=153)	卡铂+培美曲塞 (N=155)
<b>无进展生存期 (PFS)</b>		
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	
<b>总缓解率 (ORR)<sup>1</sup></b>		
ORR (%) (95% CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全缓解，%	4	1

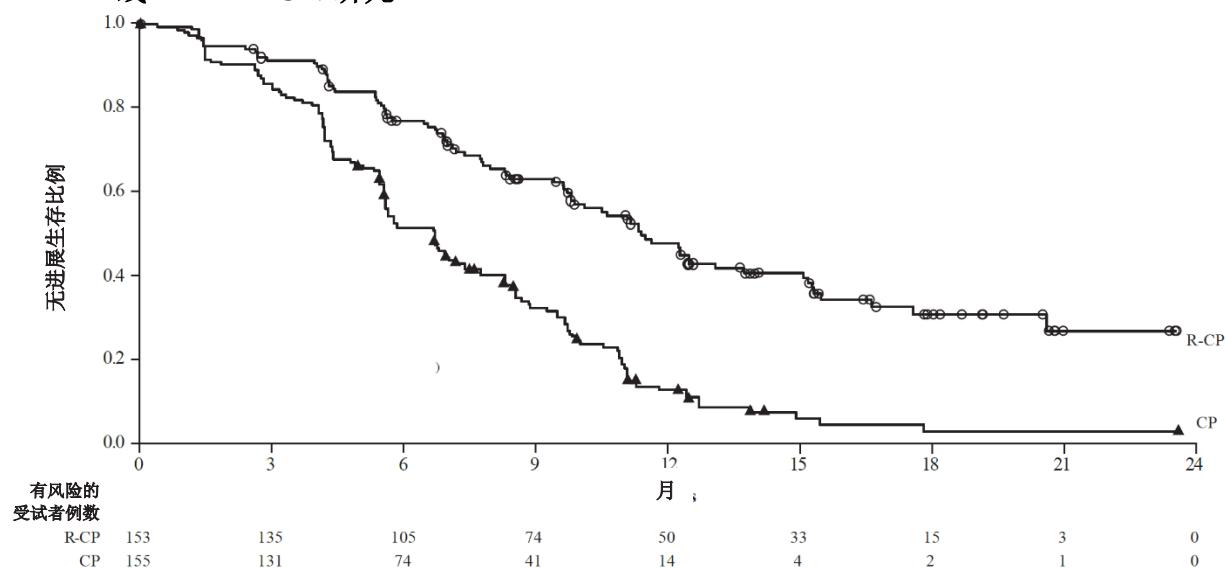
	本品+卡铂+培美曲塞 (N=153)	卡铂+培美曲塞 (N=155)
部分缓解, %	63	36
缓解持续时间 (DOR) <sup>2</sup>		
中位数 (95% CI), 月	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

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 4: 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本品单药治疗。

## 【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。

### **毒理研究**

#### **遗传毒性**

埃万妥单抗尚未开展遗传毒性试验。

#### **生殖毒性**

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。

#### **致癌性**

埃万妥单抗尚未开展致癌性试验。

### **【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

36 个月

#### 稀释后

由于本品不含防腐剂，除非打开/稀释方法排除了微生物污染的风险，否则应立即

使用本品。在室温（15°C-25°C）和室内光线下，在 10 小时内（包括输注时间）给予稀释后的溶液。

### 【执行标准】

药品注册标准：JS20250003

### 【批准文号】

国药准字 SJ20250005

### 【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

### 【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>