

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：劉小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23323
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：台中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：中華民國112年02月06日

發文字號：112 裕字-第000187號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Giotrif Film-Coated Tablets 40mg(妥復克膜衣錠40毫克)」(衛署藥輸字第026033號)仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Giotrif Film-Coated Tablets 40mg(妥復克膜衣錠40毫克)」(衛署藥輸字第026033號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號104782B起仿單變更，變更包含全文用法用量、警語及注意事項等部分，請參考變更前後仿單(如附件)此批藥品有效期至06/31/2024。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關資料。



裕利股份有限公司
負責人：凱珀斯



妥復克 膜衣錠 20、30、40、50 毫克

Table with 2 columns: Glatir Ferrous-Coated Tablets (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg) and 衛署醫檢字第 026031 號, 026032 號, 026033 號, 026034 號.

若病人出現急性呼吸困難或急性惡化，應考慮是否罹患間質性肺病 (Interstitial Lung Disease, 簡稱 ILD)。...

對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 > 3 x ULN 且/或轉胺酶 > 5 x ULN，應中斷或停止給予 Glatir Ferrous。...

副作用 若在治療的第一個週期 (有關治療週期的定義，請參見「臨床試驗」(14)章節) 可耐受 40 mg/天的起始劑量 (未發生嚴重副作用、疲勞、口瘡、與其它 > CTCAE 第 1 級的藥物相關事件)，可考慮將劑量調升至最高 50 mg/天。...

- 3 劑型與劑量 50 mg 劑型：深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑，一側壓印有「T50」字樣，另一側壓印有百靈佳格特倫公司標誌。 40 mg 劑型：淺藍色、圓形、兩面凸出、斜線的膜衣錠劑，一側壓印有「T40」字樣，另一側壓印有百靈佳格特倫公司標誌。 30 mg 劑型：深藍色、圓形、兩面凸出、斜線的膜衣錠劑，一側壓印有「T30」字樣，另一側壓印有百靈佳格特倫公司標誌。 20 mg 劑型：白色或淡黃色、圓形、兩面凸出、斜線的膜衣錠劑，一側壓印有「T20」字樣，另一側壓印有百靈佳格特倫公司標誌。

4 禁忌 Glatir Ferrous 禁用於已知對 glatir Ferrous 或其任何成分過敏的病人。

5 警語及注意事項 5.1 戒煙 Glatir Ferrous 治療期間曾有戒煙 (包括嚴重戒煙) 的報告 (請參閱「不良反應」(6.1))。戒煙可能導致脫水 (或有或無伴隨胃功能受損)，有極少數病例導致死亡。戒煙的程度應視為重要，包括適當補充水分，並使用止渴劑。...

在臨床試驗中，第一次嚴重事件曾在治療第 14 天內 (即發生 LUX-Lung 3 試驗中接受 Glatir Ferrous 治療者有 83.5%，LUX-Lung 1 試驗則有 71.1%)。第 3 級嚴重事件發生於治療的前 6 週內。LUX-Lung 3 試驗中有 34 位 (14.8%) 病人出現第 3 級副作用，包括 27 位於前 6 週內發生此事件的病人。...

嚴重長時間副作用的病人可能需給予口服或注射劑電解質與液體，並需暫時停止治療或調降 Glatir Ferrous 的劑量或中斷 Glatir Ferrous 治療 (請參閱「用法用量」(2.2))。

5.2 皮膚相關不良事件 曾有接受 Glatir Ferrous 治療的病人發生皮膚/瘙癢的報告 (請參閱「不良反應」(6.1))。一般而言，皮膚病變程度或中度至重度與患者類型、可能發生在日曬後、或在日曬後惡化。對於頑癬或頑癬的病人，最好穿著保護衣物，及/或使用防曬乳。...

曾有水皰疹 (Herpes zoster)、水痘與脫皮性皮膚炎發作的報告，包括罕見的 Stevens-Johnson 症候群與多形性皮膚炎反應。

1 適應症 Glatir Ferrous 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療。

Glatir Ferrous 適用於在含鉑類化學治療期間或之後惡化的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者。

2 用法用量 本藥須由醫師處方使用

2.1 建議劑量 作為第一線治療，即用於先前未接受過 EGFR-酪氨酸激酶抑制劑 (EGFR-TKI) 治療的病人時，Glatir Ferrous 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

用於先前曾接受過第一線含鉑類療法之非小細胞肺癌病人時，Glatir Ferrous 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

Glatir Ferrous 不可與食物同時服用，不可在服用 Glatir Ferrous 之前至少 1 小時內與之後至少 1 小時內進食 (請參閱「藥物相互作用」(7.1))。...

Glatir Ferrous 治療應持續至疾病惡化，或直到病人無法再耐受。

其他用法 若無法吞服整粒錠劑，可將 Glatir Ferrous 錠劑放入約 100 mL 飲用水 (非碳酸飲料) 中磨碎，不可使用其他液體。...

忘記服用 如忘記服用 Glatir Ferrous，應在同一天內想起時立即補服該次劑量，若是離下次服藥時間不足 8 小時，則應跳過該次忘記服用的劑量。

P-糖蛋白 (P-glycoprotein, 簡稱 P-gp) 抑制劑的使用 如須服用 P-gp 抑制劑，應與 Glatir Ferrous 同時服用或在之後服用 (請參閱「藥物相互作用」(7.1)) 與「臨床藥理學」(12.2))。

2.2 劑量調整 有症狀的藥物不良反應 (例如，嚴重/持續腹瀉或皮膚相關不良反應) 可藉由暫時停止或調降 Glatir Ferrous 劑量加以控制 (表 1) (請參閱「警語及注意事項」(5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)) 與「不良反應」(6.1))。

表 1 發生不良反應時的劑量調整相關資訊

Table with 3 columns: CTCAE 副作用相關不良事件, 建議的 Glatir Ferrous 用法, 劑量調整. Includes rows for Grade 1-3 diarrhea, Grade 2-3 constipation, and Grade 1-3 skin reactions.

解脫 (請參閱「不良反應」(6.1))。若病人出現嚴重的大水皰疹、水泡性與脫皮性皮膚炎，應即暫停或停止 Glatir Ferrous 治療 (請參閱「用法用量」(2.2))。

5.3 女性病人、懷孕、與既有的腎功能不全狀況 女性、體質較輕，以及已有腎功能不全的病人，其 alstimib 暴露量會較高 (請參閱「臨床藥理學」(12.2))。...

5.4 間質性肺病 (ILD) 接受 Glatir Ferrous 治療的 NSCLC 病人曾有間質性肺病 (ILD) 或類間質性肺病事件 (ILD-like events) (例如，肺纖維化、肺炎、急性呼吸窘迫症候群、過敏性肺炎) 的報告。...

對於發生肺病徵象 (例如呼吸困難、咳嗽、發燒) 急性發作或不明原因惡化的病人，應評估肺病是否為 ILD。此時應暫停使用 Glatir Ferrous，等候這些症狀的評估結果。...

5.5 嚴重副作用 在 Glatir Ferrous 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭 (包括致死事件)，建議定期監測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 Glatir Ferrous 治療 (請參閱「用法用量」(2.2))。...

5.6 腎臟病 曾有腎臟病變、急性腎衰竭及腎功能不全的報告，其中一例腎臟病變報告伴隨急性腎衰竭，而其他的則與腹瀉、嘔吐、及/或脫水引起的脫水有關。...

5.7 胃腸道穿孔 在所有接受 Glatir Ferrous 治療的隨機分配試驗臨床試驗中，有 0.2% 病人出現胃腸道穿孔且有此症狀。大多數胃腸道穿孔病例伴隨其他已知風險因素，包括合併使用如皮質類固醇、NSAID 類或抗血管新生藥物治療。...

5.8 角膜炎 若病人出現急性眼痛或畏光或惡化、流淚、光敏感、視力模糊、眼睛痛、及/或眼睫毛脫落，應立即停止給藥眼科醫師。...

5.9 左心室功能 IIR2 藥物可能伴隨發生左心室功能異常，根據現有的臨床試驗資料，並無證據顯示 Glatir Ferrous 對心臟功能有不良影響。...

5.10 P-糖蛋白 (P-gp) 交互作用 在服用 Glatir Ferrous 之前使用強力 P-gp 抑制劑可能導致 alstimib 暴露量增加。因此必須謹慎使用。...

劑，則應在服用 Glatir Ferrous 時同時使用，或在之後使用。同時接受強力 P-gp 抑制劑治療可能導致 alstimib 的暴露量 (請參閱「用法用量」(2.2))、(「藥物相互作用」(7.1)) 與「臨床藥理學」(12.2))。

5.11 懷孕 懷孕類別 D 根據其作用機轉，懷孕期間使用 Glatir Ferrous，可能對胎兒造成傷害。...

5.12 EGFR 抑制 若同時接受含第一線 Glatir Ferrous 治療的病人時，必須確保其為 EGFR 突變陽性的 NSCLC (請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2))。

- 6 不良反應 以下不良反應在本藥說明書的其他章節詳細討論： 腹瀉 (請參閱「警語及注意事項」(5.1)) 皮膚相關不良事件 (請參閱「警語及注意事項」(5.2)) 間質性肺病 (請參閱「警語及注意事項」(5.4)) 重症肝臟功能受損 (請參閱「警語及注意事項」(5.5)) 胃腸道穿孔 (請參閱「警語及注意事項」(5.7)) 角膜炎 (請參閱「警語及注意事項」(5.8))

6.1 臨床試驗的總論 因為臨床試驗在多種不同的情況下執行，一個藥物在臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能直接與另一個藥物在臨床試驗觀察到的不良反應發生率比較。...

對照組的臨床試驗 在 LUX-Lung 3 試驗 (L20032) 中，總共有 229 位先前未接受過 EGFR-TKI 治療的病人接受 Glatir Ferrous 治療 (每劑量為 40 mg，一天一次)。...

接受 Glatir Ferrous 治療的病人有 29% 出現嚴重不良反應，其中最常見包括腹瀉 (6.6%)、嘔吐 (4.8%) 以及呼吸困難、疲勞或低血鉀症 (各 1.7%)。...

接受 Glatir Ferrous 治療的病人有 57% 因不良反應而調降劑量。整體而言，調降劑量可能導致不良事件的發生率 (例如，第一次劑量調降後，不論原因之調降的發生率從 36% 降至 52%)。

接受一天一次 Glatir Ferrous 40 mg 治療的病人因藥物不良反應而中斷治療者較 pemterex/cisplatin 組少 (8% vs 12%)，在接受 Glatir Ferrous 40 mg 治療的病人中，分別有 1.3% 與 0% 病人因腹瀉與皮膚/瘙癢的藥物不良反應而中斷治療。

Table with 3 columns: 不良事件, Glatir Ferrous n=229, Pemterex/Cisplatin n=111. Rows for 嚴重副作用, 腹瀉, 嘔吐.

嘔吐	25	1	0	0	4	0
噁心	23	4	0	0	47	3
便秘	13	0	0	0	35	0
腹瀉	12	0	0	0	1	0
皮膚及皮下組織異常						
皮膚*	71	14	0	0	11	0
痤疮型皮膚炎*	35	3	0	0	0	0
瘙癢*	21	0	0	0	1	0
皮膚瘙癢*	11	0	0	0	2	0
毛髮	13	0	0	0	18	0
感染與寄生蟲病						
甲真菌*	58	11	0	0	0	0
真菌*	11	6	0	0	0	0
黴菌*	13	1	0	0	5	0
上呼吸道感染	11	0	0	0	4	0
代謝與營養異常						
全脫鈣*	20	4	0	0	55	4
低鈣血症*	11	2	2	2	5	3
呼吸、胸膈與心臟異常						
氣喘*	17	0	0	0	2	1
咳嗽*	15	0	0	0	19	1
流鼻涕*	11	0	0	0	6	0
肺病						
體重增加	17	1	0	0	14	1
胸膈疼痛	11	0	0	0	4	0
神經痛						
坐骨神經痛*	15	0	0	0	9	0
神經系統疾病						
癱瘓*	14	0	0	0	17	0
暈眩*	11	0	0	0	11	0
全身性感染與移植部位狀況						
發燒*	12	0	0	0	6	0
肌肉骨骼及結締組織疾病						
骨痛*	14	0	0	0	12	2
眼睛異常						
結膜炎*	11	0	0	0	3	0

*包括口腔炎、口唇性口瘡、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜炎、黏膜腫脹、黏膜潰瘍
 *包括所有的皮膚優先用語
 *包括癢疹、化膿性瘡毒、癬瘡型皮膚炎、毛囊炎
 *包括瘙癢、全身瘙癢
 *包括皮膚乾燥、皮膚皸裂
 *包括甲溝炎、指甲發炎、甲床感染
 *包括腳氣、真菌感染
 *包括低血鈣、血鈣降低
 *包括流鼻涕、鼻塞
 *包括發燒、體溫升高
 *包括結膜炎、結膜刺激不適、結膜充血

接受 GIOTRIF 40 mg 治療的病人曾出現肝功能檢測結果異常（包括丙氨酸轉氨酶[ALT]與天門冬氨酸轉氨酶[AST]升高）。這些現象大多為暫時性，導致導致治療中斷。在接受 GIOTRIF 或化療的病人中，分別有 7.9% 與 3.6% 出現第 2 級 (>2.5 至 5.0 倍 ULN [正常值上限]) ALT 升高，分別有 3.5% 與 1.8% 出現第 3 級 (>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高/第 4 級 (>20 倍 ULN) ALT 升高者。*

在 LUX-Lung 6 試驗中(120034)，總共有 239 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病人接受 GIOTRIF 治療（初始劑量為 400 mg，一天一次）。總共有 113 位病人接受 gemcitabine/cisplatin。接受一天一次 GIOTRIF 40 mg 治療的病人的藥物不良反應 (ADRs) 整體發生率與 gemcitabine/cisplatin 相近 (98.7% vs 99.1%)。嚴重 (3.8% vs 10.6%) 與皮膚/皮膚 (1.2% vs 8.8%) 等 ADR 發生率。在 GIOTRIF 治療組病人中高於 gemcitabine/cisplatin 治療組病人。因不良事件而調劑量至 GIOTRIF 治療組病人為 33.1%，而在 gemcitabine/cisplatin 治療組病人為 26.5%。相較於 gemcitabine/cisplatin 治療組，接受 GIOTRIF 治療的病人的因 ADR 而中止試驗藥物治療之發生率分別為 (39.8% vs 6.3%)。接受 GIOTRIF 治療的病人的因嚴重和皮膚/皮膚等 ADR 而中止治療的發生率分別為 2.5% 和 0%。

在以安那利爾的 LUX-Lung 1 試驗中(120023)，總共有 390 位先前未曾接受 EGFR-TKI 的病人接受隨地分組至 GIOTRIF 組。接受初始劑量一天一次 50 mg 治療。總共有 195 位病人接受安那利爾。接受 GIOTRIF 治療的病人的藥物不良反應發生率與安那利爾 (95% vs 38%)。LUX-Lung 1 試驗中接受 >10% 的藥物不良反應詳見表 3。GIOTRIF 組病人的因皮膚炎/皮膚/皮膚等 ADR 發生率與安那利爾。接受 GIOTRIF 治療的病人的有 38% 因藥物不良事件而調劑量。整體而言，調劑量可將低常見不良事件的發生率與嚴重程度（例如，單一劑量調劑後，不論原因之嚴重的發生率則從 87% 降至 49%）。接受一天一次 GIOTRIF 50 mg 治療的病人的因藥物不良反應而中止治療者較安那利爾多 (8% vs <1%)。在接受 GIOTRIF 治療的病人的中，分別有 3.6% 與 1.8% 病人因嚴重和皮膚/皮膚等 ADR 而中止治療。

表 3 LUX-Lung 1 試驗中接受 GIOTRIF 治療病人發生率 ≥10% 的不良反應

不良反應	GIOTRIF n=390			安那利爾 n=195		
	所有的病例 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有的病例 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
腸胃異常						
腹瀉	57	17	0	9	0	0
便秘	8	3	0	2	0	0
皮膚及皮下組織異常						
皮膚*	74	13	0	15	0	0
痤疮型皮膚炎*	14	1	0	1	0	0
瘙癢*	17	0	0	6	0	0
皮膚瘙癢*	19	0	0	7	0	0
感染與寄生蟲病						
甲真菌*	35	5	0	1	0	0
代謝與營養異常						
全脫鈣*	31	4	0	11	1	0
低鈣血症*	11	3	1	2	0	0
呼吸、胸膈與心臟異常						
氣喘*	19	0	0	1	0	0
咳嗽*	13	0	0	1	0	0
流鼻涕*						
肺病						
體重增加	10	0	0	4	0	0
神經*						

*包括口腔炎、口唇性口瘡、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜炎、黏膜腫脹、黏膜潰瘍
 *包括所有的皮膚優先用語
 *包括癢疹、化膿性瘡毒、癬瘡型皮膚炎、毛囊炎
 *包括瘙癢、全身瘙癢
 *包括皮膚乾燥、皮膚皸裂
 *包括甲溝炎、指甲發炎、甲床感染
 *包括腳氣、真菌感染
 *包括低血鈣、血鈣降低
 *包括流鼻涕、鼻塞
 *包括發燒、體溫升高

接受 GIOTRIF 50 mg 治療的病人的曾出現肝功能檢測結果異常（包括 ALT 與 AST 升高）。這些現象大多為暫時性，導致導致治療中斷。在接受 GIOTRIF 或安那利爾的病人中，分別有 3.3% 與 1.3% 出現第 2 級 (>2.5 至 5.0 倍 ULN) ALT 升高/第 3 級 (>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高者。*

高。接受 GIOTRIF 治療的病人的有 1.3% 出現第 3 級 (>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高。安那利爾組病人則無/第 3 級 ALT 升高及注意事項。*

在細細試驗 LUX-Lung 8 (1200125) 中，總共有 392 位肺腺癌小細胞肺癌病人。接受初始劑量為一天一次 40 mg 的 GIOTRIF 治療。395 位病人接受一天一次 150 mg erlotinib 治療。在單一劑量 (28 天) 之後，有 39 位 (10%) 病人的 GIOTRIF 劑量增加至 50 mg。接受 GIOTRIF 或 erlotinib 治療的病人的藥物不良反應 (ADRs) 整體發生率分別為 93% 與 81%。接受 GIOTRIF 治療的病人的有 44% 出現嚴重不良反應。其中常見包括肺病 (16.6%)、腹瀉 (4.6%) 以及脫水和呼吸困難 (各 3.1%)。接受 GIOTRIF 治療的病人的所出現的致命性不良反應包括間質性肺病 (ILD) (0.5%)、肺炎 (0.3%)、呼吸衰竭 (0.3%)、急性腎衰竭 (0.3%) 及整體生理健康惡化 (0.3%)。接受 GIOTRIF 治療的病人的因藥物不良反應而中止治療者較 erlotinib 治療者 (分別為 70% 與 33%)，而脫水/皮膚/皮膚等 ADR 發生率則相近 (分別為 67%)。接受 GIOTRIF 治療的病人的有 27% 因不良事件而調劑量。接受 GIOTRIF 治療的病人的有 11% 因藥物不良反應而中止治療，接受 erlotinib 治療的病人的有 5%。

表 4 總結了 LUX-Lung 8 試驗中的檢驗異常結果。

表 4
在 LUX-Lung 8 試驗中，GIOTRIF 組發生率 ≥10% 且比 Erlotinib 組高出 ≥2% 的檢驗異常結果*

檢驗異常項目	GIOTRIF n=392		Erlotinib n=395	
	所有等級 (%)	3-4 級 (%)	所有等級 (%)	3-4 級 (%)
鹼性磷酸酶升高	34	2	31	0
白血球數下降	12	1	9	1
鈉下降	11	1	8	1

*NCI CTCAE v.3.0

接受 40 mg 或 50 mg GIOTRIF 每日一次劑量的所有 NSCLC 試驗
 GIOTRIF 單一療法以每日一次 40 mg 或 50 mg 為起始劑量的安全性。僅以各項 NSCLC 試驗具有 EGFR 突變或過度表現患者作為對象以總分進行評估。此病人族群的藥物學主要型別為肺腺癌。ADR 類型大致上與 afatinib 的 EGFR 抑制劑用藥經驗相近。而試驗 LUX-Lung 3 與 LUX-Lung 1 之間的 ADR 概況呈現一致。
 接受 GIOTRIF 40 mg 與 50 mg 治療的病人的分別有 58.8% 與 53.1% 發生 CTCAE 第 1 級或第 2 級 ADR。接受 GIOTRIF 40 mg 與 50 mg 治療的病人的分別有 38% 與 41% 發生 CTCAE 第 3 級或第 4 級 ADR。以兩個不同病人族群的兩種劑量而言，主要的 ADR 為 CTCAE 第 1 級或第 2 級。ADR 如「用法用量」(2.1) 以及「副作用」(5.1) 等節所載可加以控制。在兩種起始劑量下因 ADR 而中止治療的比率分別為 (7% 與 11.7%)。
 接受 GIOTRIF 單一療法之所有具有 EGFR 突變或 EGFR 高突變率 (enriched) 的 NSCLC 病人所發生之常見藥物不良反應 (嚴重與皮膚/皮膚) 詳見表 5 總結。

表 5 在臨床試驗中接受 GIOTRIF 單一療法之 EGFR 突變或 EGFR 高突變率 (enriched) 的 NSCLC 病人所發生的嚴重與皮膚/皮膚綜合分析

	先前未曾接受 EGFR-TKI 治療者 (劑量 40 mg/天) n=497 (%)	先前未曾接受 EGFR-TKI 治療者 (劑量 50 mg/天) n=1638 (%)
CTCAE 第 3 級皮膚/皮膚	14.3	11.8
CTCAE 第 4 級皮膚	9.9	17.6
因皮膚/皮膚而中止治療 (所有的病例)	1.2	1.9
因嚴重而中止治療 (所有的病例)	0.6	4.5

在接受 40 mg 初始劑量的病人中，有 1 位病人 (0.2%) 出現第 4 級皮膚/皮膚。在接受 50 mg 初始劑量的病人中，有 1 位病人 (0.1%) 出現第 4 級皮膚/皮膚，3 位 (0.2%) 出現第 4 級腹瀉。

肺病及肺結核病人接受初始劑量為 40 mg 之 GIOTRIF 單一療法的安全性已在 LUX-Lung 8 試驗中評估。最常見的藥物不良反應與 GIOTRIF 的 EGFR 抑制作用有關。而且與對肺結核病人進行的 LUX-Lung 3 與 LUX-Lung 1 試驗一致。大部分病人的藥物不良反應 (65%) 為第 1 或第 2 級事件。CTCAE 第 3 或 4 級藥物不良反應發生率為 9.2% / 0.5%。最終因 CTCAE 第 3 級或第 4 級事件，有 11% 病人因藥物不良反應而中止治療。因嚴重而中止治療/因皮膚不良反應 (無論嚴重程度) 而中止治療的發生率分別為 3.4% 與 2.0%。

原於不良反應
 在 LUX-Lung 1 及 LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療組發生率 <10% 的不良反應包括：
 咳嗽、胸膈與心臟異常、間質性肺病
 呼吸及泌尿異常；腎功能不全/腎衰竭
 皮膚及皮下組織異常；手足皸裂 (palm-plantar erythrodysesthesia syndrome)
 代謝與營養異常；脫水
 肺病；AST 增加
 全身性感染與移植部位狀況；發燒
 肌肉骨骼及結締組織異常；肌肉痛覺
 腸胃異常；消化不良
 眼睛異常；乾眼症、角膜炎
 神經系統異常；水電解質

表 6 列出以每次 40 mg 或 50 mg GIOTRIF 單劑治療之所有非小細胞肺癌臨床試驗上市後使用經驗中出現的藥物不良反應及頻率。雖然不良反應發生率，將與劑量非常常見 (>1/10)；常見 (>1/100 至 <1/10)；不常見 (>1/1,000 至 <1/100)；罕見 (>1/10,000 至 <1/1,000)；非常罕見 (<1/10,000)。在每一種劑量類別中，其嚴重程度則列於後端。

表 6 在發生率 ≥10% 之不良反應列表

身體系統	非常常見 (>1/10)	常見 (>1/100 至 <1/10)	不常見 (>1/1,000 至 <1/100)	罕見 (>1/10,000 至 <1/1,000)
腸胃及消化系統異常	腹瀉*	便秘*		
肌肉痛覺	肌肉痛覺			
神經系統異常	坐骨神經痛*			
呼吸、胸膈與心臟異常	咳嗽*	氣喘*		
皮膚及皮下組織異常	皮膚*	皮膚瘙癢*	皮膚瘙癢*	皮膚瘙癢*
感染與寄生蟲病	甲真菌*	真菌*		
代謝與營養異常	全脫鈣*	低鈣血症*		
一般常見與移植部位狀況	發燒*			
肺病				
體重增加				
眼睛異常				
皮膚及皮下組織異常	皮膚*	皮膚瘙癢*	皮膚瘙癢*	皮膚瘙癢*
肌肉痛覺及結締組織異常				
腎臟及泌尿系統異常				
一般常見與移植部位狀況				
不適				
肺病				

*包括甲溝炎、指甲發炎、甲床感染
 *包括口腔炎、口唇性口瘡、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜炎、黏膜腫脹、黏膜潰瘍
 *包括皮膚相連之疹
 *包括癢疹、化膿性瘡毒、癬瘡型皮膚炎、毛囊炎
 *包括瘙癢、全身瘙癢
 *包括皮膚乾燥、皮膚皸裂
 *未上市藥物使用經驗

7 藥物交互作用

7.1 與藥物運送系統的交互作用
體外實驗資料顯示，afatinib 為 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物。臨床資料顯示，併用強力 P-gp 抑制劑或誘劑可能改變 afatinib 的濃度。【請參閱「藥效學」(12.2)]。藥物交互作用試驗的結果顯示，afatinib 可以安全地與 P-gp 抑制劑 (如 ritonavir) 併用。惟抑制劑與 Giotrif 同時使用存在交互作用。若強力 P-gp 抑制劑 (包括但不限於 ritonavir、cyclosporine A、ketoconazole、itraconazole、erythromycin、voriconazole、quindine、tacrolimus、nelfinavir、saquinavir 及 amiodarone) 在 Giotrif 之前使用，可能會增加 afatinib 的暴露量。應謹慎使用【請參閱「用法用量」(2.1)、「藥效學及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

強力 P-gp 誘劑 (包括但不限於 rifampicin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 與 St. John's Wort) 可能會降低 afatinib 的暴露量【請參閱「藥效學及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

8 在特定族群使用

8.1 領導
根據個別 D 試驗【請參閱「藥效學及注意事項」(5.11)]。

根據其作用機轉，懷孕期間使用 Giotrif，可能對胎兒造成傷害。Afatinib 的臨床研究顯示，在使用最高建議劑量致死劑量時，並無胎毒性的跡象，不良反應僅在明顯毒性劑量下發生。應謹慎的變化作為育齡的現象，包括避孕安全/育兒安全 (大鼠：16 mg/kg/day)，以及在懷孕毒性劑量下的產後。胎毒體下降低以上主要為內臟皮膚的變化 (大鼠：≥5 mg/kg/day)。西妥昔單藥量 (AUC) 分別高於 (大鼠的 2.2 倍) 或低於 (兔子的 0.2 倍) 在病人中的暴露量。

8.2 授乳母親
現有的動物實驗資料顯示，afatinib 可經乳汁分泌，且在劑後 1 小時與 6 小時，乳汁中的藥物平均濃度分別較血中濃度高 80 倍與 150 倍。目前未知 afatinib 是否會經母乳分泌。由於許多藥物都會由母乳分泌，且 Giotrif 對哺乳嬰兒可能造成嚴重的不良反應，因此應在考慮此類藥物對哺乳的重要性下，決定應停止授乳或停用此藥。

8.3 在兒童使用
目前尚未確定 Giotrif 對小兒病人的安全性及有效性。

8.4 在老年人使用
在參與 Giotrif 臨床試驗的 3865 位病人中，32% 病人的年齡在 65 歲以上 (含 65 歲)。在 LUX-Lung3 與 LUX-Lung1 試驗中，Giotrif 對 65 歲以上 (含 65 歲) 病人與較年輕病人的有效性，整體而言並無差異。

在各年齡組病人中所觀察到的不良事件，整體而言並無差異。老年病人可能較容易出現較高級別的不良事件，EGFR TKI 相關事件，尤其是疲勞。

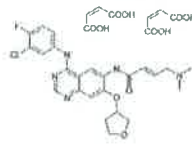
8.5 腎功能不全病人
中重度腎功能不全之病人使用本藥品曾發現 afatinib 的暴露量增加【請參閱「藥物動力學」(12.2)]。用於輕度、中度或重度 (eGFR 15-29 mL/min) 腎功能不全的病人，應調整 Giotrif 的劑量。中度腎功能不全的病人使用 Giotrif 應予以小心監測，如無法耐受，則應調整 Giotrif 劑量。Giotrif 不應用於 eGFR <15 mL/min 或接受透析的病人。在不同腎功能組別之病人，使用 afatinib 發生不良反應之比率相似。中度腎功能不全病人發生副作用以消化不良及便秘的比率高於輕度腎功能不全或腎功能正常者。

8.6 肝功能不全病人
尚未針對兒童 (Child Pugh C) 腎功能不全病人進行 Giotrif 的研究。不建議 Giotrif 用於此類群的病人【請參閱「藥效學及注意事項」(5.5)]。對於輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病人，應調整 Giotrif 的劑量【請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。

10 用藥建議
目前應 Giotrif 用於適量時的專用劑量。在第一期臨床試驗中對多數病人研究的 Giotrif 最高劑量為以 160 mg 一天一次治療 3 天以及以 100 mg 一天一次治療 2 週。此劑量所導致的不良反應主要為皮膚 (皮膚炎/瘙癢) 與消化不良 (尤其是腹瀉)。發生在兩名各吞下 360 mg Giotrif 的嚴重青少年 (同時吃下多種藥物) 的副作用當其時，其所伴隨發生的副作用不良反應包括噁心、嘔吐、無力、腹痛、頭痛、肌肉酸痛及呼吸困難。這兩名青少年從這些事件

反應，若較以前用過量，應立即停用 Giotrif，基於支持性護理措施。

11 性質說明
Giotrif 錠劑含有 afatinib，此為 4-anilinoquinazoline 類的酪氨酸激酶抑制劑。Afatinib 以 dimaleate 鹽形式存在，其化學名為 2-butanamide, N-[4-[[3-(chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[[[3-(3-tert-butyl-4-furanyl)oxy]-6-quinazolinyl]-4-(dimethylamino)]-(2E), (2Z)-2-intenedioate (1:2)，結構式為：



Afatinib dimaleate 為白色至褐色粉末，分子式為 C₂₇H₂₇ClF₂N₅O₁₁，分子量為 718.1 g/mol。

Giotrif 口服錠劑有 4 種劑量 (50 mg、40 mg、30 mg 或 20 mg afatinib)，分別相當於 73.90 mg、59.12 mg、44.34 mg 或 29.56 mg afatinib dimaleate)。Giotrif 的活性成分如下：錠劑核心：lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、croscarellon、silica colloidal anhydrous、magnesium stearate、聚乙二醇 400、titanium dioxide、talc、polyorbital 80、Indigo carmine aluminium lake 11-14% (僅 50 mg、40 mg 與 30 mg 錠劑含有)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉
Afatinib 為一強力、選擇性、不可逆的 ErbB 酪氨酸激酶抑制劑。Afatinib 會與 ErbB 酪氨酸激酶 EGFR (ErbB1)、HER2 (ErbB2) 及 ErbB4 所形成的所有同源二聚體 (homodimers) 及其異源二聚體 (heterodimers) 形成共價結合，進而不可逆地阻斷這些二聚體的訊息傳遞。

例如 EGFR 突變及/或放大、HER2 放大、及/或 ErbB 酪氨酸激酶過度表現所形成的 ErbB 訊息傳遞異常，為多種癌症患者不同癌症腫瘤表現型的原因之一。

在 ErbB 訊息失調 (deregulation) 的臨床前疾病模型中，afatinib 單一療法即可有效地阻斷 ErbB 受體的訊息傳遞，進而抑制腫瘤生長。在後腫瘤模型中，具有 L858R 突變的 NSCLC 細胞對 afatinib 治療特別敏感。導致腫瘤細胞對 afatinib 治療產生交叉抗藥性的主要機制是突變的 T790M 突變，且在體外試驗中，針對 EGFR 突變 T790M 突變的數量，與突變的程度成正比。在接受 afatinib 治療的病人出現 T790M 突變、或在這些病人中，可以考慮給予以 T790M 為標靶的 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑作為下一階段治療的選項。

12.2 藥物動力學

口服 afatinib 後之吸收，afatinib 的最高濃度 (C_{max}) 可於用藥後約 2 至 5 小時達到。在 Giotrif 20 至 50 mg 劑量範圍時，C_{max} 與 AUC_{0-∞} 平均增加的比例與劑量比例關係的強度。

相較於在空腹狀態下服用，與高脂餐物一起服用時，afatinib 的全身性暴露量降低 50% (C_{max}) 與 39% (AUC_{0-∞})。根據來自多種劑量的臨床試驗的藥物動力學資料，在服用 Giotrif 之前 3 小時內或之後 1 小時內進食時，AUC_{0-∞} 平均降低 26%。因此，在服用 Giotrif 之前至少 3 小時內或之後至少 1 小時內不可進食【請參閱「用法用量」(2.1)]。

相較於口服錠劑，服用 Giotrif 之後的相對生物利用度平均為 92% (對 AUC_{0-∞} 的幾何平均比值進行校正後)。

分布
在體外實驗中，約有 95% 的 afatinib 會與人類血清蛋白結合。

代謝

在體內，解毒化的代謝反應僅佔 afatinib 代謝的極小部分，與蛋白質形成共價結合的產物才是清除中主要的 afatinib 代謝物。

清除
在大鼠，afatinib 主要經由胆汁清除。在口服 [14C]-標記之 afatinib 溶液後，從糞便與尿液回收的放射性的分別為 85% 與 4%。在劑量劑量的劑量中，原始形式的化合物佔 82%。

既末清除半衰期 (apparent terminal half-life) 為 37 小時。穩定狀態的血漿中藥物濃度可於服用多劑 Giotrif 的 8 天內達到，產生 2.77 倍 (AUC) 與 2.11 倍 (C_{max}) 的蓄積量。

特定族群

腎功能不全病人
使用早期 afatinib 後，從腎臟清除的量低於 5%。曾進行一項單劑量 Giotrif 40 mg 的試驗，比較健康受試者與腎功能不全者接受 afatinib 治療之後的暴露量。中度腎功能不全受試者 (依 MDRD 公式計算之腎絲球過濾率推算其 eGFR 介於 30-59 mL/min) 相較於健康受試者，其暴露量增加 101% (C_{max}) 及 123% (AUC_{0-∞})。中度腎功能不全受試者 (依 MDRD 公式計算之 eGFR 介於 15-29 mL/min) 相較於健康受試者，其暴露量增加 122% (C_{max}) 及 150% (AUC_{0-∞})。根據本試驗結果以及多種不同劑量之臨床試驗中藥物動力學資料分析，輕度 (eGFR 60-89 mL/min)、中度 (eGFR 30-59 mL/min) 或重度 (eGFR 15-29 mL/min) 腎功能不全之病人使用本藥品不須調整劑量。然而中度腎功能不全病人用藥時應謹慎監測【請參閱「在特定族群使用」(5.5)]。Giotrif 尚未針對 eGFR 在 15 mL/min 以下或接受透析之病人進行研究。

肝功能不全病人

Afatinib 主要經由胆汁/糞便清除。在使用早期 Giotrif (50 mg) 之後，輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病人，其暴露量與健康受試者相近。尚未針對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全的病人進行研究。根據來自多種劑量的臨床試驗的藥物動力學資料，應謹慎監測接受 Giotrif 治療具有輕度與中度肝功能不全狀況存在的病人，其 afatinib 暴露量並無任何顯著變化【請參閱「藥效學及注意事項」(5.5)與「在特定族群使用」(5.6)]。因此，對於輕度與中度腎功能不全的病人，無須調整劑量。

尚未針對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全病人進行 Giotrif 的研究。不建議此類群的病人接受 Giotrif 治療。

體重

根據藥物動力學分析，在接受 Giotrif 治療的病人中，相較於體重 62 公斤 (體重中位數) 的病人，42 公斤 (第 2.5 百分位數) 病人的血漿中藥物暴露量 (AUC_{0-∞}) 增加 26%、95 公斤 (第 97.5 百分位數) 病人則降低 22%【請參閱「藥效學及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

性別

根據藥物動力學分析，女性病人的血漿中藥物暴露量 (AUC_{0-∞}) (對體重進行校正後) 較男性病人高 15%【請參閱「藥效學及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

年齡

根據藥物動力學分析，年齡對 afatinib 的藥物動力學並無影響。因此無須根據年齡調整劑量。

人種

無須根據人種調整劑量。根據藥物動力學分析 (納入亞洲、白人、黑人及非洲裔美國人等族裔群體)，人體對 afatinib 的藥物動力學性質並無影響。

其他病人之外在/內在因素

根據藥物動力學分析，抽菸、飲酒或有肝臟轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質並無影響。

藥物交互作用

12.2p 抑制劑與 afatinib 的影響：已進行兩項臨床試驗評估 ritonavir (強力 P-gp 抑制劑) 對 afatinib 之藥物動力學的影響。在其中一項試驗中，比較單獨使用 40 mg Giotrif 與併用 Giotrif (40 mg) 及 ritonavir (200 mg) 一天兩次、治療 3 天的相對生物利用度。併用 ritonavir 使用 40 mg Giotrif 與併用 Giotrif (40 mg) 及 ritonavir (200 mg) 一天兩次、治療 3 天的相對生物利用度。與 ritonavir 併用時，afatinib 的相對生物利用度為 119% (AUC_{0-∞}) 與 104% (C_{max})，於服用 Giotrif 後 6 小時才使用 ritonavir 時，則為 111% (AUC_{0-∞}) 與 105% (C_{max})。

(C_{max})。在第二項試驗中，在使用早期 Giotrif (20 mg) 前 1 小時服用 ritonavir (200 mg) 一天兩次、治療 3 天) 時，afatinib 暴露量增加 48% (AUC_{0-∞}) 與 39% (C_{max})【請參閱「用法用量」(2.1)、「藥效學及注意事項」(5.9)與「藥物交互作用」(7.1)]。

在使用早期 40 mg Giotrif 之前，先以強力 P-gp 抑制劑 rifampicin (600 mg 一天一次) 治療 7 天，會導致血漿中的 afatinib 暴露量降低 34% (AUC_{0-∞}) 與 23% (C_{max})【請參閱「藥效學及注意事項」(5.9)與「藥物交互作用」(7.1)]。

Afatinib 對 P-gp 的影響：根據體外實驗的資料，afatinib 對 P-gp 具有中等抑制作用，因此 afatinib 應不致影響血漿中其他 P-gp 底物的濃度。

乳癌抗體標本 (Breast Cancer Resistance Protein, 簡稱 BCRP)

體外研究顯示，afatinib 為標本 BCRP 的底物與抑制劑。

藥物代謝學

細胞色素 P450 (CYP450) 酶
CYP450 酶是藥物代謝的主要酶。體外研究的資料顯示，併用的藥物應不致因 CYP450 酶具有抑制作用或誘發作用而與 Giotrif 產生藥物交互作用。人體研究發現，解毒化的代謝反應佔 afatinib 代謝的極小部分，大約 2% 的 afatinib 劑量由 CYP3A4 所代謝；由 CYP3A4 所催化的 N-去甲基作用因劑量過少而無法定量檢測。

Afatinib 對 CYP450 酶的影響：

Afatinib 對 CYP450 酶的抑制劑或誘劑。因此 afatinib 應不致影響其他 CYP450 酶所催化藥物的代謝。

藥物吸收與運送

體外研究的資料顯示，應不會因 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 與 OCT3 等轉運蛋白受抑制而與 Giotrif 發生藥物交互作用。

UDP-葡萄糖糖基轉移酶 (UDP-glucosyltransferase 1A1, 簡稱 UGT1A1)

體外研究的資料顯示，應不會因 UGT1A1 受抑制而發生 Giotrif 藥物交互作用。

12.3 心臟電生理學

體外研究顯示，體外心臟電生理學病人服用一天 50 mg 劑量的 Giotrif 劑量後均不會導致 QTcF 間隔顯著延長。未曾發現其臨床意義的心臟安全問題。

13 非臨床藥理學

13.1 致毒性、致突變性、生育力損害
尚止進行 afatinib 的致毒性研究。

單一劑量 (Ames) 的致突變性試驗發現，afatinib 呈現弱致突變性。不過，在使用無基因毒性濃度進行的體外基因毒性試驗中，體內基因毒性檢測 (Comet assay) 以及在體內進行 4 週 Muta™ 小鼠口服變異試驗中，皆未發現 afatinib 具有致突變性基因毒性的可能性。

Afatinib 是否會損害人體的生育力目前未知。體外基因毒性試驗的生育力研究顯示，以口服法使用最大劑量 (8 mg/kg) 對空室生育力無顯著影響。在體外基因毒性試驗中，afatinib 對空室生育力 (AUC_{0-∞}) 顯著高於在病人中所觀察到者 (分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。

14 臨床試驗

14.1 先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的 EGFR 突變 NSCLC 病人
LUX-Lung3 試驗 (200.32)
這項第一階段試驗中，在隨機分組、多個中心、開放標記的試驗中，評估 Giotrif 用於具有 EGFR 突變之晚期肺腺癌或肺鱗癌病人的藥物安全性。針對先前未曾接受全身性治療的晚期肺腺癌或肺鱗癌病人，以聯合連續反應 (PCR) 篩選 EGFR 突變 (L858R 突變) 篩選 29 種不同的 EGFR 突變，將病人 (n=345) 隨機分組 (2:1) 接受 Giotrif 與 paclitaxel (一天一次) 或 paclitaxel 與 cisplatin (n=115) 治療。隨機分組接受 EGFR 突變 (L858R) (n=230) 與 (n=115) 與 (n=115) 病人 (n=345) 分層，在第一階段治療期之後 (21 天)，若病人



未發生或僅有少數藥物相關不良事件（亦即，無疲弱、皮膚、口腔炎、及/或與他>CTCAE第1級的藥物相關事件）發生。配合度高，且先前未曾調整劑量，即可將 GJOTRIF 的劑量調升至 50 mg。

主要評估指標為無惡化之存活期 (progression free survival, 簡稱 PFS)。次要評估指標包括客觀反應率 (objective response rate, 簡稱 ORR)、疾病控制率 (disease control rate, 簡稱 DCR)、反應持續時間 (duration of response, 簡稱 DR)、與惡化存活 (overall survival, 簡稱 OS)、PFS 的主要分析係由獨立的審查委員會 (independent review committee, 簡稱 IRC) 對所有的造形資料進行檢視，此委員會對療法分派情形保持盲性。PFS 的分析則由 NCI 221 作標獨立驗證委員會的成員於 238 日由試驗主持人所通報的事件。

主要評估指標 (PFS) 分析結果顯示，相較於接受化療的組別，接受 GJOTRIF 治療的 PFS 中位數顯著延長 (PFS 中位數 11.1 個月 vs 6.9 個月)。若以常見 (L858R 及 Del19) EGFR 突變的預定子群分析，則 PFS 差異更為明顯 (PFS 中位數 13.6 個月 vs 6.9 個月)。針對整體試驗群，第 12 個月時，GJOTRIF 組仍存活且病情未惡化的病人百分比 (PFS 比率) 為 46.5%，化療組則為 22.0%。而常見突變的子群則為 51.1% vs 21.1%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線詳見圖 1，縱軸結果則詳列於表 7。於主要 PFS 分析完成時，已知一共有 45 位 (20%) 接受 GJOTRIF 治療的病人與 3 位 (3%) 接受化療的病人仍於試驗結束時存活，此結果可於圖 1 中查看。

圖 1 兩治療組獨立檢視的 PFS 之 Kaplan-Meier 曲線 (整體族群)

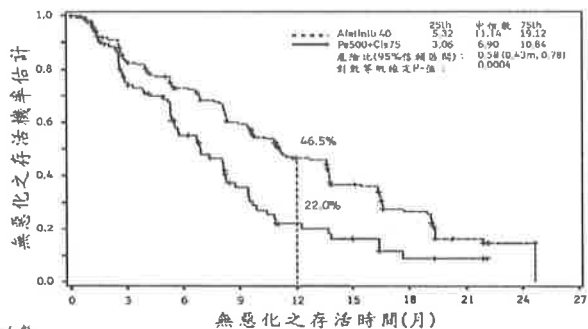


表 7 總獨立檢視之 GJOTRIF 相較於 Pemertrexed/Ciplatin 的主要 PFS 分析結果

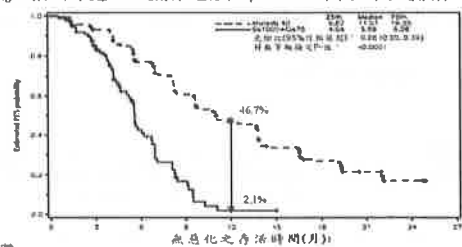
	GJOTRIF (n=230)	Pemertrexed/Ciplatin (n=115)	危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95%信賴區間) p-value ³
PFS, 整體受試族群			
月數 (中位數)	11.1	6.9	HR 0.58 (0.43-0.78)
1年 PFS 率	46.5%	22%	0.0004
18個月 PFS 率	26.4%	8.6%	
PFS, 具 L858R 或 Del19 突變的病人 ¹			HR 0.47

Page 13 of 20

穩定 (11.0 vs 5.6 個月)。整體試驗族群中第 12 個月存活且無惡化 (PFS 率) 的病人百分比在 GJOTRIF 治療組為 46.7%，而化療組為 21.5%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線如圖 2 所示。參攷結果詳列於表 8。

圖 2 LUX-Lung 6 試驗中不同治療 PFS 數據獨立檢視的 Kaplan-Meier 曲線 (總族群的主要分析)



受試病人數

主要 PFS 分析是在 2012 年 10 月 29 日比較 GJOTRIF 與 gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6 試驗) 的療效結果 (獨立檢視)

	GJOTRIF (n=42)	Gemcitabine/Cisplatin (n=122)	危險比/勝算比 (HR/OR) (95%CI) p-value ³
PFS, 整體受試族群			
月數 (中位數)	11.0	5.6	HR 0.29 (0.20-0.39)
1年 PFS 率	46.7%	21.5%	<0.0001
18個月 PFS 率	26.4%	9.0%	
PFS, 具 L858R 或 Del19 突變的病人 ¹			HR 0.25 (0.16-0.35)
月數 (中位數)	11.0	5.6	HR 0.25 (0.16-0.35)
客觀反應率 (CR+PR) ²	46.9%	27.0%	OR 2.74 (1.34-5.61)
疾病控制率 (CR+PR+SD) ²	92.0%	76.2%	OR 3.88 (2.04-7.34)
反應持續時間 月數 (中位數)	9.7	4.3	
整體存活 (OS) ² 月數 (中位數)	28.1	22.8	HR 0.49 (0.32-0.72)

¹n=324 (n=216, pemertrexed/ciplatin; n=108) ;
²CR=完全反應 (complete response) ; PR=部分反應 (partial response) ; SD=病情穩定 (stable disease)
³2013 年 12 月 27 日更新之主要整體存活(OS)分析 (已有 246 名病人死亡)
⁴PFS/OS 的 p-value 是由分層對數常數法而定; 客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析所得

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據，顯示出結果近似 (HR=0.26, CI=95% 0.19-0.36; p<0.0001; PFS Page 15 of 20)

月數 (中位數)	13.6	6.9	HR 0.46 (0.34-0.65) <0.0001
1年 PFS 率			
18個月 PFS 率	51.1%	21.4%	
客觀反應率 (CR+PR) ²	56.1%	22.6%	OR 4.66 (2.77-7.83) <0.0001
疾病控制率 (CR+PR+SD) ²	90.0%	80.9%	OR 2.14 (1.13-4.04) 0.0189
反應持續時間 月數 (中位數)	11.1	5.5	
整體存活 (OS) ² 月數 (中位數)	28.2	28.2	HR 0.88 (0.66-1.17) 0.39

¹n=306 (GJOTRIF; n=204, pemertrexed/ciplatin; n=104) ;
²CR=完全反應 (complete response) ; PR=部分反應 (partial response) ; SD=病情穩定 (stable disease)
³2013 年 12 月更新之整體存活(OS)分析
⁴PFS/OS 的 p-value 是由分層對數常數法而定; 客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析所得

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據，顯示出結果近似 (PFS 中位數為 11.1 vs 6.7 個月, HR=0.49, p<0.0001)。不論是獨立評量或主持人評量，在性別、年齡、種族、ECOG 狀態以及突變類型(L858R、Del19)等子群分析中 PFS 的作用均一致。根據主持人評量結果，GJOTRIF 治療組病人相較於化療組病人的 ORR 為 69.1% vs 44.3% 以及 DCR 為 90.0% vs 82.6%。常見 EGFR 突變 (Del19、L858R) 的預定子群中，GJOTRIF 組 (N=203) 與化療組 (N=104) 的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 28.2 個月 (HR=0.78, 95% CI (0.58, 1.06), p=0.1090)。在預定 EGFR 突變子群中，第一組 GJOTRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=169) 的 OS 中位數為 33.3 個月 vs 21.1 個月 (HR=0.54, 95% CI 0.36-0.79), p<0.0015。而在 L858R 病人 (n=137) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.80-2.11), p=0.2919)。

GJOTRIF 的 PFS 效益伴隨藥物相關症狀改善，監測依據為歐洲癌症研究與治療組織(EORTC)生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相較，GJOTRIF 可顯著延長咳嗽 (HR 0.60; p=0.0072) 與呼吸困難 (HR 0.68; p=0.0145) 等預定症狀的發生時間超過 7 個月。截至研究結束時亦為 GJOTRIF 組較長，但未達統計顯著 (HR 0.83; p=0.1913)。相較於接受化療，GJOTRIF 治療組有顯著較多病人呈現呼吸困難改善 (64% vs 50%; p=0.0103)。疼痛方面可觀察到 GJOTRIF 組有較佳改善的趨勢 (59% vs 48%; p=0.0513)，且個別疼痛項目改善更顯著 (「發生疼痛」: 50.0% vs 40.0%; p=0.0095; 「劇痛」: 51.0% vs 37.0%; 「手/足/關節疼痛」: 41.0% vs 26.0%; p=0.0103)。咳嗽部分為 GJOTRIF 組有較多病人數呈現改善 (67% vs 60%; p=0.2444)。健康相關生活品質 (HRQL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 監測，GJOTRIF 組相較於化療組在生活品質與整體健康狀態隨時間的平均分數顯著較佳。5 個功能性的度量中有 3 項 (處理、角色、認知) 的平均分數顯著較佳，而精神與社交功能則未呈現差異。

LUX-Lung 6 試驗 (L200.34) GJOTRIF 用於 EGFR 突變肺癌患者晚期或轉移性肺癌 (第 IIIb/IV 期) 亞洲病人的療效和安全性，係於一項隨機分組、多中心、開放性試驗 (LUX-Lung 6) 中評估。基於 LUX-Lung 3 的設計，研究將接受晚期或轉移性肺癌患者全身性治療的病人依照 PCR 方法 (TheraScreen® EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd)，篩選出有或無 29 種不同的 EGFR 突變。病人 (N=364) 以隨機分配 (2:1) 接受 GJOTRIF 40 mg 每日一次口服 (N=242)，或最多不超過 6 個週期的 gemcitabine/cisplatin (N=122)。隨機分配後接受 EGFR 突變狀態 (L858R、Del19; 其他) 分層。與化療組相較，接受 GJOTRIF 治療的病人相較於化療組在咳嗽 (75.9% 的病人 vs 55.4%; p=0.0003)、呼吸困難 (70.9% vs 47.5%; p<0.0001) 以及疼痛 (64.3% vs 46.5%; p=0.0029) 等部分有所改善。健康相關生活品質 (HRQL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 監測，GJOTRIF 組相較於化療組在生活品質與整體健康狀態隨時間以及生理、角色、認知、社交與情緒功能顯著較佳。

PFS 主要評估指標 (中央獨立評量, 221 例事件) 顯示出相較於化療，GJOTRIF 治療組的 PFS 呈現統計顯著改善 (PFS 中位數: 11.0 vs 5.6 個月)。比較常見 (L858R 及 Del19) EGFR 突變的預定子群分析，顯示出 PFS 中位數差異維持

Page 14 of 20

中位數: 13.7 vs 5.6 個月)。不論是獨立評量或主持人評量，在性別、年齡、種族、ECOG 狀態以及突變類型(L858R、Del19)等子群分析中 PFS 的作用均一致。根據主持人評量結果，GJOTRIF 治療組病人相較於化療組病人的 ORR 為 74.4% vs 31.1% 以及 DCR 為 93.0% vs 75.4%。常見 EGFR 突變 (Del19、L858R) 的預定子群中，GJOTRIF 組 (N=216) 與化療組 (N=108) 的 OS 中位數為 23.6 個月 vs 23.5 個月 (HR=0.83, 95% CI (0.62-1.09), p=0.1750)。在預定 EGFR 突變子群中，第一組 GJOTRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=186) 的 OS 中位數為 31.4 個月 vs 18.4 個月 (HR=0.64, 95% CI 0.44-0.94), p=0.0229。而在 L858R 病人 (n=139) 為 19.6 個月 vs 24.3 個月 (HR=1.22, 95% CI: 0.81-1.83), p=0.3432)。

GJOTRIF 的 PFS 效益伴隨藥物相關症狀改善，監測依據為歐洲癌症研究與治療組織(EORTC)生活品質問卷(QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相較，GJOTRIF 可顯著延長咳嗽 (HR 0.453; 95% CI 0.299, 0.685; p=0.0001)、呼吸困難 (HR 0.536; 95% CI 0.395, 0.727; p<0.0001) 與疼痛 (HR 0.703; 95% CI 0.514, 0.961; p=0.0265) 等預定症狀的發生時間。有顯著較多接受 GJOTRIF 治療的病人比化療組在咳嗽 (75.9% 的病人 vs 55.4%; p=0.0003)、呼吸困難 (70.9% vs 47.5%; p<0.0001) 以及疼痛 (64.3% vs 46.5%; p=0.0029) 等部分有所改善。健康相關生活品質 (HRQL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 監測，GJOTRIF 組相較於化療組在生活品質與整體健康狀態隨時間以及生理、角色、認知、社交與情緒功能顯著較佳。

LUX-Lung 2 (L200.22)

LUX-Lung 2 為一項開放性、單組的第二期試驗，以具有 EGFR 突變而未接受 EGFR TKI 治療 129 位的晚期或轉移性肺癌患者 (第 IIIb 或第 IV 期) 病人為對象，探討使用 GJOTRIF 的療效與安全性。病人加入單一組 (N=61) 接受二週口服 LUX-Lung 2 (亦即先前一項化療藥物失敗之後)，病人接受 EGFR 突變的中央篩選，病人接受每日一次的 GJOTRIF 40 mg (N=30) 或 50 mg (N=9) 治療。

主要評估指標 ORR，次要評估指標包括 PFS、DCR 和 OS。第一組篩選後接受治療的 61 名病人中，根據獨立評量結果 ORR 為 65.6% 以及 DCR 為 86.9%。PFS 中位數顯著延長 (PFS 中位數為 12.0 個月，而化療組中位數為 15.6 個月。第一組篩選後未達到 OS 中位數。先前接受化療的病人相較於化療組的高危險 (N=68; ORR 57.4%; 獨立檢視之 PFS 為 8 個月) 以主持人評量為 10.5 個月; DCR 77.9%)。第二組病人當中的 OS 中位數為 23.3 個月 (95% CI 18.5-38)。

LUX-Lung 7 試驗 (L200.123)

LUX-Lung 7 試驗是一個隨機分組、全球性、開放性、第 III 期試驗，針對具有 EGFR 突變之晚期或轉移性肺癌患者 (第三或第四期) 病人，評估 GJOTRIF 做為第一線治療時的療效與安全性，以 TheraScreen® EGFR RGO 安全篩選後反應測劑量 (PCR Kit) (Qiagen Manchester Ltd) 篩選出化療之 EGFR 突變 (Del19 及/或 L858R) 的病人。病人 (N=319) 以隨機分配 (1:1) 接受 GJOTRIF 40 mg (口服，一天一次) (N=160) 或 gefitinib 250 mg (口服，一天一次) (N=159)。隨機分配後接受 EGFR 突變狀態 (Del19; L858R) 及藥物治療情形 (是/否) 進行分層。

在接受隨機分層的病人中，62% 為女性，年齡中位數為 63 歲，10% 病人有顯著轉移，篩選 EGFR 突變狀態 (63.1% 或 I (69%)、57% 為亞裔，43% 為非亞裔。具有 EGFR 突變且無腦轉移病人分為外顯子 19 缺失 (58%) 或外顯子 21 L858R 突變 (42%) 兩組。此試驗之共同主要評估指標為獨立檢視評估之無惡化存活時間 (PFS)、治療失敗時間 (TTF) 與整體存活 (OS)。次要評估指標包括客觀反應率 (ORR) 與疾病控制率 (DCR)。與 gefitinib 組相比，afatinib 組的成癮性風險顯著降低 (詳見表 9)，且客觀反應率 (ORR) 在 afatinib 組及 gefitinib 組分別為 70% 及 56%。整體存活 (OS) 的主要評估指標係按試驗設計當定義，在預定的事件發生後進行分析。

表 9 隨機 LUX-Lung 7 試驗於 2015 年 8 月的主要分析，GJOTRIF 相較於 gefitinib 的療效結果

	GJOTRIF (N=160)	Gefitinib (N=159)	危險比/勝算比 (HR/OR) (95%信賴區間) p-value ²
PFS 中位數(月), 整體受試族群	11.0	10.9	HR 0.73 (0.57-0.95) 0.0165
18個月之 PFS 率	27%	15%	
24個月之 PFS 率	18%	8%	
治療失敗時間(TTF) (月)	13.7	11.5	HR 0.73 (0.58-0.92) 0.0073
18個月之 TTF 率	35%	27%	
	25%	13%	

Page 16 of 20

24 個月之 TTF 率 OS 中位數(月) ¹ 整體受試族群	27.9	25.0	HR 0.87 (0.65-1.15) 0.33
--	------	------	--------------------------------

¹2015 年 8 月的整體受試族群(OS)未更新。
²根據分層對數風險比(Log-rank test) PFS/PFS:OS 的 p 值。
 針對具有 DEL 19 突變及 L858R 突變之病人，erlotinib 相較於 gefitinib 組 PFS 危險比分別為 0.76 (95% 信賴區間 [0.55, 1.06]; p=0.1071) 及 0.71 (95% 信賴區間 [0.47, 1.06]; p=0.0456)。

在未曾接受 EGFR-TKI 治療之病人其都有不曾見 EGFR 突變基因型的 G10TRIF 亞型分析(LUX-Lung 2, -3, -4 試驗)
 在三項 G10TRIF 臨床試驗中皆曾進行前瞻性腫瘤基因檢測(第三期臨床試驗 LUX-Lung 3 及 LUX-Lung 6, 以及單一治療第二期臨床試驗 LUX-Lung 2)。試驗中共有 75 位未曾接受 EGFR-TKI 治療, 且帶有不曾見 EGFR 突變型別之病人(IIIb-IV 期)時將這些病人之資料進行分析, 不曾見 EGFR 突變之定義為除了 Del19 與 L858R 以外所有的突變。病人接受 G10TRIF 40 毫克(三期試驗皆美)或 50 毫克(LUX-Lung 2)每日一次口服藥物治療。

在病人之腫瘤細胞基因型出現 G719X (N=18), L861Q (N=16) 或 S768I 取代性突變(N=8)者, 其地確切之客觀反應率 (ORR) 分別為 72.2%, 56.3%, 以及 75.0%; 持續反應時間中位數分別為 13.2 個月, 12.9 個月, 以及 26.3 個月。

在病人之腫瘤細胞基因型有外顯子 20 插入者(N=23), 確切之客觀反應率(ORR)為 8.7%, 且持續反應時間中位數為 7.1 個月。在病人之腫瘤細胞基因型有自發性 T790M 突變者(N=14), 確切之客觀反應率為 14.3%, 且持續反應時間中位數為 8.3 個月。

14.2 先前曾接受 EGFR-TKI 治療之 NSCLC 病人

LUX-Lung 1 試驗
 在一項全球性、雙盲、以安慰劑對照的第二 b/3 期試驗中, 針對先前曾接受 1 或 2 種化療治療且對 EGFR-TKI (gefitinib 或 erlotinib) 治療無反應之晚期非小細胞肺癌 NSCLC 病人, 評估 G10TRIF 的療效與安全性。此項試驗包括 585 位病人, 隨機分派 (2:1) 接受 50 mg G10TRIF (口服, 一天一次) 加上最佳支持性護理 (best supportive care, 簡稱 BSC) (n=390) 或安慰劑加上 BSC (n=195)。因為受試病人先前曾接受過 EGFR-TKI 治療至少 12 週, 受試族群中曾有 EGFR 突變的病人的比例因而增高。此項試驗的主要評估指標為整體存活時間 (OS), 次要評估指標為無惡化之存活時間 (PFS)。PFS 係由獨立的數據委員會 (IRC) 與試驗主持人進行評估。
 在 585 位接受隨機分派的病人中, 59% 為女性, 年齡中位數為 61 歲, 92% 的基準期 ECOG 生活功能狀態為 0 或 1, 33% 為白人, 66% 為亞洲人。所有的病人皆須為先前曾接受過化療治療者, 其中 60% 先前曾接受 1 種化療, 39% 曾接受 2 種化療治療非轉移性癌症。

曾接受過 EGFR-TKI 治療的病人, 其中 55% 接受 erlotinib 治療, 40% 接受 gefitinib 治療, 5% 接受這兩種藥物治療, 總共 214 位 (36.5%) 病人符合最佳化 erlotinib/ gefitinib 治療的標準 (在先前接受 erlotinib/ gefitinib 治療時, 對 erlotinib/ gefitinib 具有完全反應 (CR) / 部分反應 (PR) 或病情穩定 (SD) 至少 6 個月, 於 erlotinib/ gefitinib 治療的最後 4 週內或病惡化, 以及在接受 G10TRIF 治療之前未曾接受過全身性介入治療)。

再評估治療結果總結於表 10。在主要評估指標 (整體存活時間 [OS]) 上, 接受 G10TRIF 治療者與接受安慰劑治療者其間任何具統計顯著性的差異存在 (10.8 個月 vs 12.0 個月)。在次要評估指標 (無惡化之存活時間 [PFS]) 上, 相較於接受安慰劑治療者, 接受 G10TRIF 治療者在 PFS 中位數上出現具統計顯著性的改善 (3.3 個月 vs 1.1 個月)。

表 10 在 LUX-Lung 1 試驗的主要分析中, G10TRIF+BSC 相較於安慰劑+BSC 的臨床結果

	整體受試族群 (n=585)		
	G10TRIF+BSC	安慰劑+BSC	危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95% 信賴區間) / p 值 ¹
病人人數	390	195	-
OS ²	10.8	12.0	HR 1.08

(中位數) 35% 副作用			(0.86-1.35) 0.7428
PFS ¹ 月數 (中位數)	3.3	1.1	HR 0.38 (0.31-0.48) <0.0001
客觀反應率 (CR+PR) ²	7.4%	0.3%	OR 15.61 (2.1-115.5) 0.0027

¹在基準的 45% 副作用 2 個月內報告的更新版 OS 資料 (501 例事件): 接受 G10TRIF 治療者為 10.9 個月, 接受安慰劑者為 11.7 個月。
²根據獨立數據。
³PFS:OS 的 p-value 是由分層對數風險比而得; Objective Response Rate & Disease Control Rate 的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得
 CR=完全反應 (complete response); PR=部分反應 (partial response); SD=病情穩定 (stable disease)

14.3 肺腺癌與非小細胞肺癌病人

LUX-Lung 8 (L200125)
 G10TRIF 作為晚期肺腺癌與非小細胞肺癌病人之單一療法的安全性與療效已在二項隨機分派、開放標示的全球第三期試驗 LUX-Lung 8 中進行研究。在第一項治療時接受至少 4 個療程之含鉀療法治療的病人, 隨後以 1:1 比例隨機分派至一天一次 G10TRIF 40 mg 或 erlotinib 150 mg 治療, 直到疾病惡化。若無或減少藥物相關不良事件 (亦即未出現 CTCAE 第一級以上的腹瀉、皮疹、口腔炎及/或其他藥物相關事件), 病人則繼續服用, 且先前未調降劑量。對 G10TRIF 的劑量可在第一個療程 (28 天) 之後調高至 50 mg。隨機分組時病人 (東亞裔與非東亞裔) 分層。主要評估指標為無惡化存活時間 (PFS), 在至少已報告 372 例事件時進行獨立檢視分析。整體存活時間 (OS) 為關鍵次要評估指標 (在 632 個死亡病例發生時進行分析)。其他次要評估指標包括 ORR、DCR、腫瘤大小變化與 IIRQOL。在 795 位接受隨機分派的病人中, 大部分為男性 (83.8%), 白人 (72.8%), 目前或先前吸菸者 (91.6%), 與基準期體態為 ECOG 1 (66.8%)。與 erlotinib 相較, 第二項療法 G10TRIF 可顯著改善晚期肺腺癌與非小細胞肺癌病人的無惡化存活時間 (PFS) 與整體存活時間 (OS)。在主要 (無惡化存活時間) 分析中, G10TRIF 組的無惡化存活時間中位數為 2.43 個月, erlotinib 組為 1.94 個月 (危險比 [HR]=0.82, 95% 信賴區間 [0.676, 0.998], p=0.0427)。針對所有隨機分組病人進行的最終無惡化存活時間 (PFS) 分析證實與上述結果 (表 11)。整體存活時間 (OS) 的主要分析顯示, 與 erlotinib 相較, 接受 G10TRIF 治療者的死亡風險顯著降低 (危險比 0.81, 95% 信賴區間 [0.69, 0.95], p=0.0077)。在整個觀察期間內的一些評估時間點上 (例如隨機分組後第 12 與 18 個月), 接受 G10TRIF 治療者皆有顯著較高比例的病人存活。

G10TRIF 組有較高的客觀腫瘤反應率與病情穩定率, G10TRIF 組的反應持續時間中位數為 7.29 個月, erlotinib 組為 3.71 個月。
 (資料截止日期: 02 March 2015)

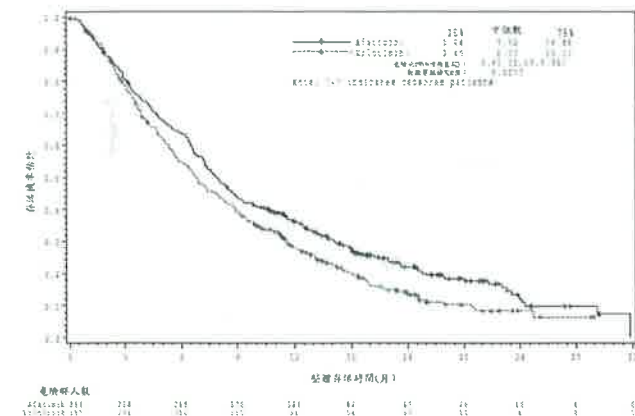
表 11 在 LUX-Lung 8 試驗中, 根據整體存活時間 (OS) 主要分析 (納入所有接受隨機分派之病人) 的 G10TRIF 相較於 Erlotinib 之臨床結果

	G10TRIF (N=398)	Erlotinib (n=397)	危險比 / 勝算比 (95% 信賴區間) / p 值 ¹
PFS 月 (中位數)	2.63	1.94	HR 0.81 (0.69, 0.96) 0.0103
OS 月 (中位數)	7.92	6.77	HR 0.81 (0.69, 0.95) 0.0077
第 12 個月時之存活率	36.4%	28.2%	
第 18 個月時之存活率	22.0%	14.4%	

客觀反應率 (CR+PR) ¹	5.5%	2.8%	OR 2.06 (0.98, 4.32) 0.0551
病情控制率 (CR+PR+SD) ²	50.5%	39.5%	OR 1.56 (1.18, 2.06) 0.0020

¹CR=完全反應 (complete response); PR=部分反應 (partial response); SD=病情穩定 (stable disease)
²根據分層對數風險比 (Log-rank test) 之 PFS:OS 的 p 值, 根據邏輯迴歸分析的客觀反應率與病情控制率之 p 值。

圖 3: LUX-Lung 8 試驗中依治療組別之整體存活時間的 Kaplan-Meier 曲線



以 QLQ-C15 與 QLQ-C15 13 問卷評量的病人報告之結果分析顯示, 與 erlotinib 組相比, G10TRIF 組有顯著較多病人的整體健康狀態/生活品質獲得改善 (35.7% 與 28.3%, p=0.040)。G10TRIF 組有較高比例的病人之咳嗽 (43.4% 與 35.2%, p=0.0294) 與呼吸困難 (51.3% 與 44.1%, p=0.0045) 獲得改善。在疼痛方面則為差異 (40.2% 與 39.2%, p=0.7752)。G10TRIF 可顯著延緩呼吸困難惡化的時間 (HR 0.79, p=0.0078)。在咳嗽、呼吸困難與疼痛惡化之生理、角色、認知與情緒功能量表方面, G10TRIF 組各個時間點之分數平均皆優於 erlotinib 組。

16 仿單/說明書與操作方式

G10TRIF 說明書以下形式供應:
 50 mg: 深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑, 一側印有「150」字樣, 另一側印有百靈佳股輪公司標誌。
 40 mg: 深藍色、圓形、兩面凸出、斜邊的膜衣錠劑, 一側印有「140」字樣, 另一側印有百靈佳股輪公司標誌。
 30 mg: 深藍色、圓形、兩面凸出、斜邊的膜衣錠劑, 一側印有「130」字樣, 另一側印有百靈佳股輪公司標誌。
 20 mg: 白色至淡黃色、圓形、兩面凸出、斜邊的膜衣錠劑, 一側印有「120」字樣, 另一側印有百靈佳股輪公司標誌。

仿單盒裝。
 有效期間或保存期限: 3 年。
 儲存
 儲存溫度請勿超過 30°C, 請存放於原包裝中以避光與避潮與光線照射。
 請存放於兒童不可觸及之處!

製造商/經銷商
 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

國外許可經銷商
 Boehringer Ingelheim International GmbH
 Ingelheim am Rhein, Germany

總商: 台灣百靈佳股輪股份有限公司
 地址: 台北市民生東路三段 2 號 12 樓
 28-Feb-2019/HA request Mar-2020
 初版版本: 2020 年 05 月
 擴充版本: 2020 年 06 月

