

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：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年02月06日

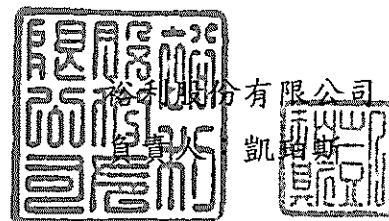
發文字號：112 裕字-第000187號

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。



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓
承辦人：錢俊佑
電 話：02-2512-9727

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 1 月 6 日

發文字號：(112) 百總字第 004 號

附 件：

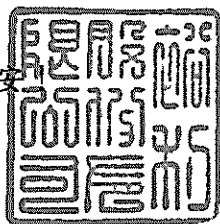
請 貴公司函轉「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」之仿單變更通知，說明如下，請查照。

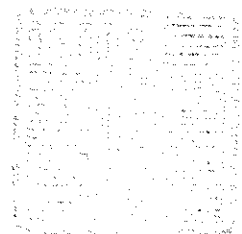
說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」，以下簡稱為『本產品』，謹此至上十二萬分謝意。
- 二、 本產品仿單變更，即日起本產品仿單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)。
- 三、 變更後之新包裝(批號為 104782B) 將供應至 貴院使用，此批藥品效期至 06/31/2024。
- 四、 敬請 貴院諒解因本產品供應狀況及仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

敬祝醫安



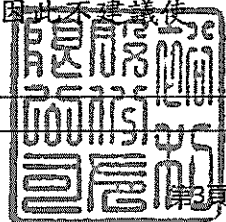
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌



	變更前	變更後
全文	依據衛福部食藥署格式重新排版	
用法用量	年齡、人種、性別 無須依據病人年齡、人種或性別調整劑量。[請參閱藥物動力學]	NA
警語及注意事項	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉(包括嚴重腹瀉)的報告[請參閱「不良反應」]。腹瀉可能導致脫水(有或無伴隨腎功能受損)，有極少數病例導致死亡。腹瀉事件通常發生在治療的前兩周。第3級腹瀉最常發生於治療的前6週內。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並結合止瀉劑治療。尤其是在開始治療前六週內更顯重要且須在有首見腹瀉症狀時使用。必須使用止瀉劑(例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。嚴重腹瀉的病人可能需要暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量[請參閱「用法用量」]。脫水的病人可能需要給予靜脈注射電解質與液體。	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉(包括嚴重腹瀉)的報告[請參閱「不良反應」(6.1)]。腹瀉可能導致脫水(有或無伴隨腎功能受損)，有極少數病例導致死亡。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並使用止瀉劑。必須使用止瀉劑(例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。 在臨床試驗中，第一次腹瀉事件常在治療早期(14 天內)即發生(LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療者有 83.5%，LUX-Lung 1 試驗則有 71.1%)。第3級腹瀉最常發生於治療的前6週內。LUX-Lung 3 試驗中有 34 位(14.8%)病人出現第3級腹瀉，包括 27 位於前6週內發生此事件的病人。於 1200.32 (LUX-Lung 3)臨床試驗中，有 6.1%接受 GIOTRIF 治療的病人因腹瀉導致腎功能不全，其中 3 人(1.3%)為第3級腹瀉。嚴重或長時間腹瀉的病人可能需要給予口服或靜脈注射電解質與液體。必須暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量或中斷 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。
警語及注意事項	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭(包括致死事件)。在這些病人中，干擾因素包括已患有肝臟疾病和/或與潛在惡性腫瘤進展相關的併發症。已患有肝臟疾病病人建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。在服用 GIOTRIF 期間出現嚴重肝功能不全的病人，應停止治療。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化(如總膽紅素加倍，及/或轉胺酶變成三倍)時，應中斷或停止給予 GIOTRIF。在肝功能檢驗值持續惡化的情況下，應考慮在達嚴重程度之	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭(包括致死事件)。建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化(如總膽紅素加倍，及/或轉胺酶變成三倍)時，應中斷或停止給予 GIOTRIF。在肝功能檢驗值持續惡化的情況下，應考慮在達嚴重程度之前，中斷給藥並/或降低劑量且頻繁地監測肝功能。



	前，中斷給藥並/或降低劑量且頻繁地監測肝功能。	
警語及注意事項	EGFR 檢測 在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。在評估 EGFR 突變的病人時，選擇經過充分驗證且穩健的方法，以避免假陰性或假陽性是很重要的。	EGFR 檢測 在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。
特殊族群注意事項	懷孕 Afatinib 的非臨床研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生(見毒理學部分)。 目前尚無對使用 GIOTRIF 的孕婦進行研究。因此，對人類的潛在風險是未知的。應建議育齡婦女在接受 GIOTRIF 治療期間避免懷孕。在治療期間和最後一次給藥後至少 2 週內應使用適當的避孕方法。如果在懷孕期間使用 GIOTRIF 或如果病人在接受 GIOTRIF 時懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危害。	懷孕 根據其作用機轉，懷孕期間使用 GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。 Afatinib 的臨床前研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生。 經確認的變化皆為骨骼的改變，包括成骨不全/骨化不全(大鼠；16 mg/kg/day)，以及在母體毒性劑量下的流產、胎兔體重下降以及主要為內臟及皮膚的變化(兔子；≥ 5 mg/kg/day)。總全身暴露量(AUC)分別稍高於(大鼠的 2.2 倍，)或稍低於(兔子的 0.2 倍)在病人的暴露量。
特殊族群注意事項	哺乳 根據非臨床數據，afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行哺乳。在哺乳期第 11 天，給大鼠口服具放射性標記的 afatinib 被排泄到乳汁中。在給藥後 1 小時和 6 小時的時間點，乳汁中的平均濃度是血漿中各自濃度的約 80 倍和 150 倍。	哺乳 根據非臨床數據(見毒理學部分)，afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行母乳餵養。現有的動物實驗資料顯示，afatinib 可經乳汁泌出。在用藥後 1 小時與 6 小時，乳汁中的藥物平均濃度約分別較血中濃度高 80 倍與 150 倍。目前未知 afatinib 是否會經人類乳汁泌出。由於許多藥物都會由人類乳汁泌出，且 GIOTRIF 對哺乳嬰兒可能造成嚴重的不良反應，因此應在考慮這個藥品對母親的重要性下，決定應停止授乳或者停用此藥。
特殊族群注意事項	生育能力 尚未使用 GIOTRIF 進行人類生育力研究。現有的非臨床毒理學數據顯示，較高劑量對生殖器官具影響(參見毒理學部分)。因此，不能排除 GIOTRIF 治療對人類生育能力的不利影響。	NA
特殊族群注意事項	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。GIOTRIF 用於小孩及青少年族群的安全性及有效性尚未於該族群的臨床試驗證實，因此不建議使用。	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。
特殊	肝功能不全	肝功能不全

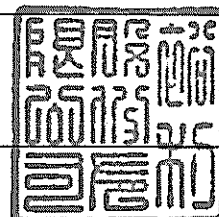




族群 注意 事項	Afatinib 於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人的暴露量未顯著增加[請參閱「藥物動力學」]。 對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」]。尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」]。	尚未針對重度((Child Pugh C))肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。
特殊 族群 注意 事項	交互作用 ... 食物對 Afatinib 的影響 高脂肪餐與 GIOTRIF 的共同給藥導致 Afatinib 暴露量顯著減少約 50%的 C _{max} 和 39%的 AUC _{0-∞} 。 GIOTRIF 不可與食物同時服用(參見劑量和給藥和藥物動力學部分)。	交互作用 ...
10. 藥理 特性	藥效學 ... Afatinib 的抗腫瘤活性在 HER2 過度表現模型中得到證實。各種 ErbB 訊號傳遞異常(例如 EGFR 過度表現或突變)也是 afatinib 能於在肺癌和頭頸癌模型中表現其活性最可能潛在原因。 ...	藥效學 ...
	毒理學 對小鼠和大鼠進行單劑量口服給藥，顯示 afatinib 的急性毒性潛力較低。在大鼠長達 26 週或迷你豬長達 52 週的口服重複給藥研究中，發現主要影響在皮膚(大鼠的皮膚變化、上皮萎縮和毛囊炎)、胃腸道(大鼠和迷你豬的腹瀉、胃糜爛、上皮萎縮)和腎臟(大鼠的乳頭狀壞死)。根據研究結果顯示這些變化分別發生在低暴露劑量、臨床範圍內暴露劑量或高於臨床的暴露劑量。此外，在兩個物種中都觀察到許多器官因藥效學影響，而導致上皮細胞萎縮。 生殖毒性 根據作用機制，GIOTRIF 有可能對胎兒造成傷害。 ... 在一項以口服途徑於大鼠中達到最大耐受劑量的研究中，顯示對產前/產後發育沒有顯著影響。其影響僅限於降低後代的出生體重和後續的體重增加，但不會對發育指標、性成熟或行為評估的表現產生實質性影響。在雌性大鼠中可達到的最高總全身暴露量(AUC ₀₋₂₄) 低於在病人中觀察到的(0.23 倍)。 光毒性 用 afatinib 進行了體外 3T3 光毒性試驗。發現 GIOTRIF 可能具有潛在的光	毒理學 ... 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株((Ames))的致突變性檢測法發現，afatinib 呈現弱陽性反應。不過，在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測，體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測((Comet assay))以及在體內執行 4 週 MutaTM 小鼠口服突變研究中，皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。 Afatinib 是否會損傷人類的生育能力目前未明。雄性與雌性大鼠的生育力研究顯示，以口服途徑使用最大耐受劑量(8 mg/kg)對整體生育力無顯著的影響。在雄性與雌性大鼠所能達到的總全身暴露量(AUC _{0-24h}) 稍高或稍低於在病人所觀察到者(分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。



	毒性。 致癌性 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株(Ames)的致突變性檢測法發現，afatinib 呈現弱陽性反應。不過，在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測，體內骨髓微核檢測、體內的彗星檢測(Comet assay)以及在體內執行 4 週 MutaTM 小鼠口服突變研究中，皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。	
藥物動力學	目標人群的藥物動力學分析 在 927 名接受 GIOTRIF 單方治療的癌症病人中進行了一項群體藥物動力學分析。對於以下任何共變因子，認為不需要調整起始劑量。	NA
藥物動力學	人種 Afatinib 藥物動力學在亞洲和高加索人之間沒有統計學顯著差異。另外，由這些族群的有限數據(此分析共 927 名病人)，也沒有檢測到美洲印第安人/阿拉斯加人中的(6 名)和或黑人(9 名)的藥物動力學存在明顯差異。 肝功能不全 通過異常肝臟測試確定輕度和中度肝功能不全病人與 afatinib 暴露量的任何顯著變化無關。 其他病人之外在/內在因素 發現對 afatinib 暴露有顯著影響的其他病人特徵/內在因素包括：ECOG 表現評分、乳酸脫氫酶含量、鹼性磷酸酶含量和總蛋白含量。這些共變因子的個體效應被認為與臨床無關。 抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。 小兒病人 依體表面積按成人劑量的 80% 給藥後，2 歲至 18 歲以下小兒病人的藥物動力學特徵與在成人中觀察到的相似。	人種 依據人種調整劑量。根據族群藥物動力學分析(納入亞洲、白人、黑人或非洲裔美國人等族裔子群體)，人種對 afatinib 的藥物動力學性質並無影響。 其他病人之外在/內在因素 根據族群藥物動力學分析，抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。
藥物動力學	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ... 藥物吸收運送系統 體外研究的資料顯示，應該不會因為 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。	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ...
臨床試驗資料	4 項隨機對照試驗(LUX-Lung 3；1200.32，LUX-Lung 6；1200.34，LUX-Lung 1；1200.23 和 LUX-Lung 7；1200.123)證明了 GIOTRIF 單方治療具	NA



有 EGFR 突變的 NSCLC 病人的療效和安全性)和大型單臂 II 期試驗 (LUX-Lung 2; 1200.22)。LUX-Lung 3、LUX-Lung 6、LUX-Lung 7 和 LUX-Lung 2 試驗招募了未接受 EGFR TKI 治療的 EGFR 突變陽性病人。LUX-Lung 1 試驗納入臨床上富含 EGFR 突變的病人，這些病人曾接受過 EGFR TKI 治療 (gefitinib 或 erlotinib)。LUX-Lung 1 中的試驗族群，將包含大部分具有 T790M 耐受藥品突變的病人，在大約 50% 的先前有反應且對 erlotinib 和/或 gefitinib 耐藥的非小細胞肺癌病人中可檢測到這種突變。 一項開放性對照試驗 LUX-Lung 8 研究了 GIOTRIF 作為鱗狀組織非小細胞肺癌病人二線治療的有效性和安全性。	
---	--

未發生或僅有少數與治療相關不良事件（即：無腹痛、虛弱、口乾、或/及其他CTCAE第1級的藥物相關事件）發生。配合受測，且其未受測劑量，即可將 G10TRIF 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)，或病控制率 (disease control rate, 簡稱 DCR)，反應持續時間 (duration of response, 簡稱 DR)，有症狀存活 (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) 對所有的影像資料進行檢視。此委員會對無法分辨影像證據時，PFS 的分析則納入 221 件經獨立評估證實的事件以及 238 件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，相較於接受化療治療的病人，接受 G10TRIF 治療的 PFS 中位數顯著性改善 (PFS 中位數 11.1 個月 vs 6.9 個月)。若比較常見 (L858R 或 Del19) EGFR 突變的預先子群時，則 PFS 差異更為明顯 (PFS 中位數 13.6 個月 vs 6.9 個月)。對於接受化療治療，第 12 個月時，G10TRIF 組的存活率而接受化療的病人百分比 (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 21.4%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線詳見圖 1，並附結果則列於表 7。於主要 PFS 分析完成時，已有一共 45 位 (20%) 接受 G10TRIF 治療的病人與 3 位 (3%) 接受化療的病人仍於無惡化存活下存活，此結果可於圖 1 中查看。

圖 1 兩治療組間無惡化的 PFS 之 Kaplan-Meier 曲線 (整體族群)

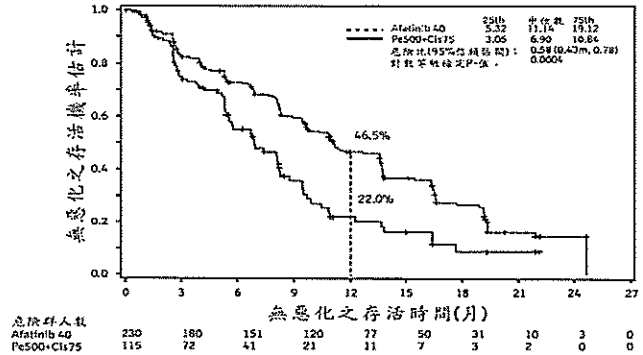


表 7 兩獨立檢視之 G10TRIF 相較於 Pemetrexed/Cisplatin 的主要 PFS 分析結果

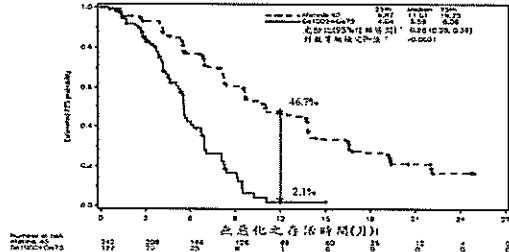
	G10TRIF (n=238)	Pemetrexed/Cisplatin (n=115)	危險比 (HR) / 95% 信賴區間 p 值 ²
PFS，整體受試族群			
月數 (中位數)	11.1	6.9	HR 0.58 (0.43-0.78)
1 年 PFS 率	46.5%	22%	0.0004
18 個月 PFS 率	26.4%	8.6%	
PFS，具 L858R 或 Del19 突變的病人 ¹			HR 0.47

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 G10TRIF 治療組為 46.7%，而化療組為 21.4%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線如圖 2 所示，分析結果詳見表 8。

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



主要 PFS 分析結果至 2012 年 10 月 29 日比較 G10TRIF 與 gemcitabine/cisplatin (LUX-Lung 6 試驗) 的療效結果 (獨立檢視 PFS)

	G10TRIF (n=242)	Gemcitabine/ Cisplatin (n=122)	危險比/ 95% 信賴區間 p 值 ²
PFS，整體受試族群			
月數 (中位數)	11.0	5.6	HR 0.58 (0.43-0.78)
1 年 PFS 率	46.7%	21.4%	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
月數 (中位數)	11.0	5.6	HR 0.47 (0.32-0.67)
客觀反應率 (CR+PR) ³	56.9%	23.0%	OR 7.28 (4.36-12.18)
疾病控制率 (CR+PR+SD) ³	92.9%	56.2%	OR 5.88 (3.84-8.95)
反應持續時間 月數 (中位數)	9.7	6.3	
整體存活 (OS) 月數 (中位數) ³	23.1	22.5	HR 0.93 (0.73-1.17)

¹n=323 (n=216: pemetrexed/cisplatin; n=107: G10TRIF)

²CI=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 是由分層對數風險比而得；客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據，顯示出結果相近 (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	(0.34-0.65) p<0.0001
1 年 PFS 率 18 個月 PFS 率	51.1% 28.6%	21.4% 7.4%	
客觀反應率 (CR+PR)	56.1%	23.6%	OR 4.66 (2.77-7.83) p<0.0001
疾病控制率 (CR+PR+SD) ²	90.0%	80.9%	OR 2.14 (1.33-3.44) 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=368 (G10TRIF; n=204: pemetrexed/cisplatin; n=164: G10TRIF)

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

⁴PFS-OS 的 p-value 是由分層對數風險比而得；客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據，顯示出結果相近 (PFS 中位數為 11.1 vs 6.7 個月，HR=0.49, p<0.0001)。不論是否接受化療或接受化療後，接受 G10TRIF 治療的病人相較於接受化療的病人的 ORR 為 69.1% vs 44.3% 以及 DCR 為 90.0% vs 82.6%，常見 EGFR 突變 (Del19, L858R) 的預先子群時，G10TRIF 組的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 28.2 個月 (HR=0.78, 95% CI (0.58, 1.06), p=0.1099)。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

G10TRIF 的 PFS 改善伴隨客觀反應率改善，並伴隨客觀反應率改善 (EORTC QLQ-C30 生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13))。與化療組相較，G10TRIF 可顯著減輕咳嗽 (HR 0.60, p=0.0072) 與呼吸困難 (HR 0.68, p=0.0145) 等預先定義的惡化事件時間點。在化療組中，接受 G10TRIF 治療的病人相較於接受化療的病人的 ORR 為 69.1% vs 44.3% 以及 DCR 為 90.0% vs 82.6%，常見 EGFR 突變 (Del19, L858R) 的預先子群時，G10TRIF 組的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 28.2 個月 (HR=0.78, 95% CI (0.58, 1.06), p=0.1099)。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

LUX-Lung 6 試驗 (200.34)

G10TRIF 用於 EGFR 突變陽性晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 第三期試驗 (第 IIIb/IV 期) 亞洲病人的安全性和療效，由一項隨機分組、多中心、開放性試驗 (LUX-Lung 6) 中評估。基於 LUX-Lung 3 的數據，將先前未接受過晚期非小細胞肺癌全身性化療治療的病人依照 PCR 方法 (Therascreen[®] EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd.) 篩選出有或無 EGFR 突變的病人 (N=364) 以隨機分配 (2:1) 接受 G10TRIF 40 mg 每日一次口服 (N=242)，或接受化療 (N=122) 的預先子群。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 的 OS 中位數為 31.6 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

PFS 主要評估指標 (中央獨立評量，221 事件) 顯示出相較於化療組，G10TRIF 治療的 PFS 呈現顯著性改善 (PFS 中位數: 11.0 vs 5.6 個月)，相較於化療組 (L858R 或 Del19) EGFR 突變的預先子群，顯示出 PFS 中位數差異性

Page 14 of 20

中位數: 13.7 vs 5.6 個月)。不論是否接受化療或接受化療後，接受 G10TRIF 治療的病人相較於接受化療的病人的 ORR 為 74.4% vs 51.1% 以及 DCR 為 93.0% vs 75.4%，常見 EGFR 突變 (Del19, L858R) 的預先子群時，G10TRIF 組的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 23.5 個月 (HR=0.83, 95% CI (0.62-1.09), p=0.1756)。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 的 OS 中位數為 31.6 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

G10TRIF 的 PFS 改善伴隨客觀反應率改善，並伴隨客觀反應率改善 (EORTC QLQ-C30 生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13))。與化療組相較，G10TRIF 可顯著減輕咳嗽 (HR 0.45, 95% CI 0.29, 0.68; p=0.0001)，呼吸困難 (HR 0.53, 95% CI 0.39, 0.72; p<0.0001) 與疲勞 (HR 0.70; 95% CI 0.54, 0.91; p=0.0265) 等預先定義的惡化事件時間點。在化療組中，接受 G10TRIF 治療的病人相較於接受化療的病人的 ORR 為 74.4% vs 51.1% 以及 DCR 為 93.0% vs 75.4%，常見 EGFR 突變 (Del19, L858R) 的預先子群時，G10TRIF 組的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 23.5 個月 (HR=0.83, 95% CI (0.62-1.09), p=0.1756)。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 的 OS 中位數為 31.6 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

LUX-Lung 2 (200.22)

LUX-Lung 2 為一項隨機分組、單組的第二期試驗，以具有 EGFR 突變且未曾接受 EGFR TKI 治療 129 位的晚期非小細胞肺癌 (第 IIIb 或第 IV 期) 病人為對象，評估 G10TRIF 的安全性及療效。以 Therascreen[®] EGFR RQ 基因篩選反應後接受 PCR 方法 (Qiagen Manchester Ltd.) 篩選出有或無 EGFR 突變 (Del19 及/或 L858R) 的病人，將病人 (N=131) 隨機分配 (1:1) 接受 G10TRIF 40 mg (口服，一天一次) (N=66) 或 gefitinib 250 mg (口服，一天一次) (N=65)。隨機分配後 EGFR 突變陽性 (Del19: L858R) 及無突變 (野生型) 病人進行分析。

主要評估指標為 ORR，次要評估指標包括 PFS、DCR 和 OS。第一線隨機接受化療的 61 名病人中，根據獨立評量結果顯示的 ORR 為 65.6% 以及 DCR 為 86.9%，PFS 中位數則顯著性改善為 12.0 個月，而化療組則為 13.6 個月。第一線接受化療的病人中，接受 G10TRIF 治療的病人相較於接受化療的病人的 ORR 為 65.6% vs 51.1% 以及 DCR 為 86.9% vs 75.4%，常見 EGFR 突變 (Del19, L858R) 的預先子群時，G10TRIF 組的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 23.5 個月 (HR=0.83, 95% CI (0.62-1.09), p=0.1756)。在預先分析之 EGFR 突變子群中，第一線 G10TRIF 組相較於化療組在 Del19 病人 (n=109) 的 OS 中位數為 31.6 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=138) 為 27.6 個月 vs 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI: 0.84-2.11), p=0.2919)。

LUX-Lung 7 試驗 (200.123)

LUX-Lung 7 試驗是一個隨機分組、全球性、開放性試驗，針對具有 EGFR 突變且未曾接受過晚期非小細胞肺癌全身性化療治療 (第 IIIb 或第 IV 期) 病人，評估 G10TRIF 的安全性及療效。以 Therascreen[®] EGFR RQ 基因篩選反應後接受 PCR 方法 (Qiagen Manchester Ltd.) 篩選出有或無 EGFR 突變 (Del19 及/或 L858R) 的病人，將病人 (N=319) 隨機分配 (1:1) 接受 G10TRIF 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 EGFR 突變陽性 (Del19: L858R) 及無突變 (野生型) 病人進行分析。

在隨機化後的中位數中，62% 為女性，平均中位數為 63 歲，10% 病人具有腦轉移，基線 ECOG 體能狀態為 0 (31%) 或 1 (69%)，57% 為亞裔，43% 為非亞裔。具有 EGFR 突變陽性 (Del19: L858R) 及無突變 (野生型) 病人進行分析。

此試驗之共同主要評估指標為獨立檢視之無惡化存活時間 (PFS)、治療失敗時間 (TTF) 與整體存活時間 (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 組的無惡化存活時間顯著性改善 (見表 9)，且客觀反應率 (ORR) 及 afatinib 組的 DCR 顯著性改善 (56% vs 42%)。整體存活 (OS) 的主要評估指標係根據預先定義之事件，在預先定義的事件發生後進行分析。

表 9: 依據 LUX-Lung 7 試驗於 2015 年 8 月的主要分析，G10TRIF 相較於 gefitinib 的療效結果

	G10TRIF (N=160)	Gefitinib (N=159)	危險比/客觀比 (95% 信賴區間) p 值 ²
PFS 中位數(月)	11.0	10.9	HR 0.73 (0.57-0.95)
18 個月 PFS 率	27%	15%	0.0165
24 個月 PFS 率	18%	8%	
治療失敗時間(TTF) 月數 (中位數)	13.7	11.5	HR 0.73 (0.58-0.92)
18 個月 TTF 率	35%	27%	0.0073
24 個月 TTF 率	25%	13%	

Page 16 of 20

24 個月之 TTF 率			
OS 中位數(月) ¹	27.9	25.0	HR 0.87 (0.65-1.15) 0.33
接受安慰劑者			

¹ 2015 年 8 月的整體存活分析(OS)未完整。

² 根據分層對數風險比(Log-rank test) PFS-TTFS/OS 的 p 值。

針對具有 DEL 19 突變及 L858R 突變之病人，nimotuzumab 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, 1.08]; p=0.0855)。

在未曾接受 EGFR TKI 治療之病人中，nimotuzumab 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, 1.08]; p=0.0855)。

在三項 Giotrif 臨床試驗中曾進行隨機性雙盲試驗(第三項試驗 LUX-Lung 3 及 LUX-Lung 6, 以及第一項試驗 LUX-Lung 2)。試驗中共有 75 位不曾接受 EGFR TKI 治療，且未曾接受 EGFR 突變型之化療(HIV-1)試驗病人之資料進入分析。不曾接受 EGFR 突變型之化療之病人(DEL 19 突變及 L858R 以外所有突變)之病人接受 Giotrif 40 毫克(三個月後)或 50 毫克(LUX-Lung 2)每日一次口服藥物治療。

在病人之腫瘤組織中發現 G719X (N=18), L861Q (N=16) 及 S768I 突變性突變(N=3)者。其以 EGFR 突變反應率 (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。

在病人之腫瘤組織中發現有外顯子 20 插入者(N=23)，確認之客觀反應率(ORR)為 8.7%，且持續反應時間中位數為 7.1 個月。在病人之腫瘤組織中發現有自發性 T790M 突變者(N=14)，確認之客觀反應率為 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、以安慰劑對照的第二/三項試驗中，針對先前曾接受 1 或 2 種化療治療其 EGFR-TKI (gefitinib 或 erlotinib) 治療後仍存活的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人，評估 Giotrif 的安全性。此項試驗共招募 555 位病人，隨機分派 (2:1) 接受 50 mg Giotrif (口服，一天一次) 加上最佳支持性護理 (best supportive care, BSC) (n=398) 或安慰劑加上 BSC (n=157)。因為受試病人先前曾接受 EGFR-TKI 治療史少於 12 週，所以試驗中曾有 EGFR 突變的病人比例因而增高。此項試驗的主要評估指標為整體存活時間 (OS)，次要評估指標為無進展生存時間 (PFS)、PFS 係由臨牀委員會 (IRC) 而由主試人進行評估。

在 555 位接受隨機化分配的病人中，59%為女性，年齡中位數為 61 歲，92%的 ECOG 生活活動能力為 0 或 1，33%為白人，66%為亞洲人。所有的病人皆曾接受先前曾接受化療治療者，其中 60% 先前曾接受 1 種化療，39%曾接受 2 種化療治療轉移性癌症。

曾接受 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。總共有 214 位 (36.5%) 病人符合接受 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 週內無進展)，以及在接受 Giotrif 治療之前未曾接受全身性化療。

根據評估結果總結於表 10。在主要評估指標 (整體存活時間[OS]) 上，接受 Giotrif 治療者相較於接受安慰劑治療者並無任何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 (無進展生存時間[PFS]) 上，相較於接受安慰劑治療者，接受 Giotrif 治療者在 PFS 中位數上出現統計顯著性的改善 (3.3 個月 vs 1.1 個月)。

	整體受試者群 (n=555)		危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95%信賴區間) p 值 ¹
	Giotrif + BSC	安慰劑 + BSC	
病人人數	390	195	-
OS ² 月數	10.8	12.0	HR 1.08

Page 17 of 28

(中位數) 35% 的受試者			(0.86-1.35) 0.7428
PFS ² 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%	0.5%	OR 15.61 (2.1-115.5) 0.0021

¹ 在原本的 OS 分析之後 7 個月所報告的更新版 OS 資料 (501 例事件)：接受 Giotrif 治療者為 10.9 個月，接受安慰劑者為 11.7 個月。

² 根據獨立評估。

³ PFS-OS 的 p-value 是由分層對數風險比 (Objective Response Rate 及 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 局部晚期或轉移性 NSCLC 病人

LUX-Lung 8 (L200125)

Giotrif 作為晚期肺癌病人之第二線治療的安全性已在二項隨機分派、安慰劑對照的試驗中進行評估。在第二項試驗中，接受 Giotrif 40 mg 或 erlotinib 150 mg 治療，且對疾病穩定、病情穩定或病情穩定 (CTCAE 第一級以上) 的反應、死亡、或死亡/其他原因死亡 (非癌症) 的受試者，且先前未接受過化療 (PFS) 的受試者，在至少已報告 372 例事件時進行獨立評估。整體存活時間(OS)為隨機化後至死亡或死亡/其他原因死亡 (非癌症) 的時間。其他次要評估指標包括 ORR、DCR、腫瘤大小變化率 TRECQOL。

在 795 位接受隨機化分配的病人中，大部分為男性 (83.8%)，白人 (72.8%)，且先前未接受過化療 (91.6%)，與基線相比，接受 Giotrif 40 mg 或 erlotinib 150 mg 治療。

與 erlotinib 相較，第二線接受 Giotrif 可顯著改善局部晚期或轉移性 NSCLC 病人的無進展生存時間(PFS)與整體存活時間(OS)。在主要 (無進展生存時間) 分析中，Giotrif 組的無進展生存時間中位數為 2.43 個月，erlotinib 組為 1.94 個月 (危險比[HR]=0.82, 95%信賴區間[0.67, 0.998], p=0.0427)。針對所有隨機化病人進行的最佳無進展生存時間(PFS)分析所得的結果 (表 11)。整體存活時間(OS)的主要分析顯示，接受 Giotrif 相較於接受 erlotinib 治療，接受 Giotrif 治療者的死亡或死亡/其他原因死亡 (非癌症) 的時間 (OS) 的中位數分別為 7.29 個月 (95%信賴區間 [6.09, 8.49], p=0.0077)。在第二線治療期間的一些評估時間點上 (例如隨機化後第 12 週及第 24 週)，接受 Giotrif 治療者有顯著較高的病人存活。

Giotrif 具有較高的客觀反應率及病情穩定率，Giotrif 組的反應時間中位數為 7.29 個月，erlotinib 組為 3.71 個月。

(資料截至日：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 (納入所有接受隨機化分配的病人的) Giotrif 相較於 Erlotinib 之療效結果

	Giotrif (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)	7.29	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 24 個月時之存活率	22.0%	14.4%	

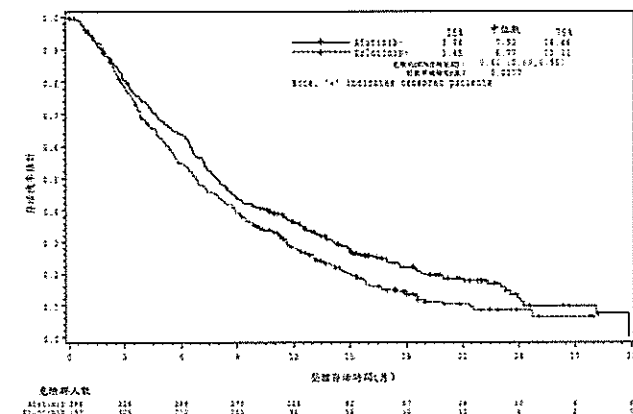
Page 18 of 28

客觀反應率(CR+PR) ²	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 (1.17, 2.06) 0.0038

¹ CR=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對病情控制率之 p 值。

圖 3：LUX-Lung 8 試驗中根據分層之整體存活時間的 Kaplan-Meier 曲線



以 QLQ-C30 與 QLQ-LC13 問卷評量的病人報告之結果分析顯示，與 erlotinib 組相比，Giotrif 組有顯著較多病人的整體健康狀況/生活品質獲得改善 (33.7% vs 28.3%, p=0.0406)。Giotrif 組有較低比例病人的咳嗽 (43.2% vs 35.2%, p=0.0294) 與呼吸困難 (51.2% vs 34.1%, p=0.0065) 獲得改善。在疼痛方面則無差異 (40.2% vs 39.2%, p=0.7752)。Giotrif 可顯著延緩呼吸困難惡化的時間 (HR 0.79, p=0.0078)。在咳嗽、呼吸困難與疼痛方面，Giotrif 組與 erlotinib 組無顯著差異。Giotrif 組與 erlotinib 組之客觀反應率均顯著低於 erlotinib 組。

16 供應/儲存與操作方式

Giotrif 以如下形式供應：

50 mg：深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑，一個壓印有「T50」字樣，另一個壓印有百靈佳股份有限公司標誌。
40 mg：淺藍色、圓形、兩面凸出、斜面的膜衣錠劑，一個壓印有「T40」字樣，另一個壓印有百靈佳股份有限公司標誌。
30 mg：深藍色、圓形、兩面凸出、斜面的膜衣錠劑，一個壓印有「T30」字樣，另一個壓印有百靈佳股份有限公司標誌。
20 mg：白色至淡黃色、圓形、兩面凸出、斜面的膜衣錠劑，一個壓印有「T20」字樣，另一個壓印有百靈佳股份有限公司標誌。

Page 19 of 28

副作用/風險

副作用/風險：3 年。

副作用/風險：3 年。

副作用/風險：3 年。請將此藥片於室溫下避光保存，並避免與光線接觸。請將此藥片於室溫下避光保存。

製造商/地址

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

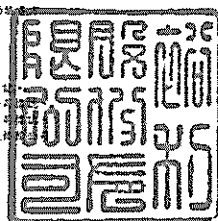
廠商：台灣百靈佳股份有限公司

地址：台北市民生東路二段 2 號 12 樓

28-Feb-2019/HA request Mar-2020

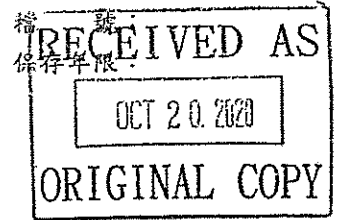
台灣版本：2020 年 05 月

批准版本：2020 年 06 月



Page 20 of 28

正本



衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421

電子郵件信箱：

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國109年10月14日

發文字號：衛授食字第1096016233號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份

主旨：有關貴公司申請「妥復克膜衣錠40毫克 (Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg)」(衛署藥輸字第026033號)仿單變更一案(案號：1096016233)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司109年05月26日(109)百登字第166號藥品變更登記申請書及109年07月28日(109)百登字第248號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人黃玉芬聯絡，電話(02)8170-6000#503，電子郵件信箱yfhuang812@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

