

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
電子郵件：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

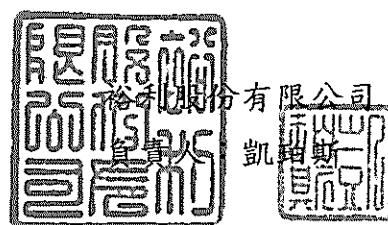
發文字號：112 裕字-第000187號

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。





Boehringer
Ingelheim

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：

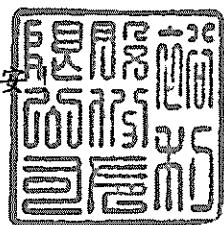
請 貴公司函轉「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」使用單位為荷，行文內容如下：

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



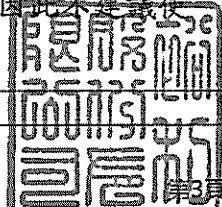
Boehringer
Ingelheim

	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	<p>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。</p> <p>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周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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)]。</p>
警語及注意事項	<p>嚴重肝損傷</p> <p>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 x ULN 且/或轉胺酶 > 5 x 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</p>	<p>嚴重肝損傷</p> <p>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 x ULN 且/或轉胺酶 > 5 x 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。</p>



Boehringer
Ingelheim

	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	<p>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。</p>	<p>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)]。</p>
特殊族群注意事項	<p>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。</p>	<p>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、胎兒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。</p>
特殊族群注意事項	<p>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。</p>	<p>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。</p>
特殊族群注意事項	<p>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。</p>	NA
特殊族群注意事項	<p>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。</p>	<p>小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。</p>
特殊	肝功能不全	肝功能不全





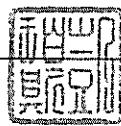
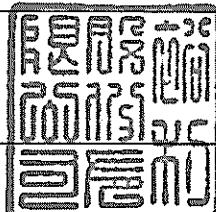
Boehringer
Ingelheim

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 Cmax 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。 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)。



Boehringer
Ingelheim

	<p>毒性。 致癌性 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。</p> <p>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。</p>	
藥物動力學	<p>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。</p>	NA
藥物動力學	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
藥物動力學	<p>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。</p>	<p>藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ...</p>
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





Boehringer
Ingelheim

<p>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 試驗納入臨牀上富含 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。</p> <p>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。</p>	
---	--

安復克 膜衣錠 20、30、40、50 毫克

Giotrif Film-Coated Tablets	20 mg	由香港檢字號 026031 號
	30 mg	由香港檢字號 026032 號
	40 mg	由香港檢字號 026033 號
	50 mg	由香港檢字號 026034 號

1. 適應症

GIOTRIF 適用於具 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞癌（NSCLC）患者之第一線治療。

GIOTRIF 適用於含鉀頭孢素治療後轉化之惡化的局部晚期或轉移性之非小細胞癌（NSCLC）患者。

2. 用法用量

本品須由醫師處方使用。

2.1 建議劑量

對於先前未曾接受 EGFR-酪氨酸抑制劑（EGFR-TKI）治療的病人時，GIOTRIF 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

對於先前接受過第一線含鉀頭孢素治療後轉化之非小細胞癌病人時，GIOTRIF 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

GIOTRIF 不可與食物同時服用。不可在服用 GIOTRIF 之後至少 3 小時內與之後至少 1 小時內進食/停藥。若飲食以水或蘇打水。

GIOTRIF 治療應繼續至疾病惡化，或直到病人無法耐受。

3. 寶寶與母乳

若吞服整粒膠囊狀劑，可得到 GIOTRIF 軟膠狀狀約 100 ml，裝進木（或玻璃瓶）中帶離。不可使用其他液體。將軟膠狀狀放入水中，不要攪動，搅拌直至軟膠狀狀完全溶解（約 15 分鐘）後，立即喝下此溶液。再以約 100 ml，冰水洗杯並喝下。此溶液也可用鼻胃管吸食。

4. 注意事項

若吞服整粒膠囊狀劑，或是在同一時間起牀並服用軟膠狀劑，若美國下次服藥時間不足 8 小時，則應地把這次服藥的劑量。

4.1 P-gp 作用（P-gp 作用的危險性）

如吞服 GIOTRIF 後，請參閱「當參照『惡病及注意事項』（5.9）、『解說及副作用』（7.1）及『說明及注意事項』（12.2）」。

4.2 劇量調整

有症狀的轉化不良反應（例如：乾咳、咳嗽或皮膚或皮脂腺不良反應）可藉由暫時停藥或降低 GIOTRIF 劑量和以控制（表 1）/停藥（若無法耐受 GIOTRIF）（5.1, 5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7）或「不良反應」（6.1）。

表 1 發生不良反應時之劑量調整相關資訊

CTCAE ^a 藥物相關不良事件	建議的 GIOTRIF 劑法
第 1 級或第 2 級 「無害作用」	無須調整劑量
第 2 級（持續時間長或病人無法耐受） 「暫停治療直至恢復至第 0 級」 或 「在第 2 級」	以較低劑量重新開始治療（每次服用 10 mg） ^b
NCI 不良事件通用術語（Common Terminology Criteria for Adverse Events） ^c 若發生皮膚炎，應即停藥並止癢藥（例如：抗組織胺），並允許治療至不再有發作情形。 >48 小時的皮膚炎 / 或 5% 的皮膚。 若病人無法耐受 20 mg/天的劑量。 若病人無法耐受 20 mg/天的劑量，而應考慮停止 GIOTRIF 治療。 包括 CTCAE 第 3 級的腎功能惡化（測量在服藥期間），研討發生的蛋白尿，或研討發生與基準相比有超過 50% 明顯降低速率降低的情況。	

Page 1 of 20

若病人出現惡性呼吸道或食道惡化，應考慮是否罹患間質性肺病（Interstitial Lung Disease，簡稱 ILD），並暫時停用 GIOTRIF，等待診斷結果出來。如果診斷確定為間質性肺病（ILD），或尚未永久停止 GIOTRIF，並無需要採取更進的治療（例如：皮質類固醇）時，應中期或停止給 GIOTRIF。在肺功能極度惡化的情況下，應考慮在最重程度之前，中斷治療且減低劑量並強化肺部物理治療。

對於惡性肿瘤之肺部转移瘤擴張之病人，若總紅血球 >3 x U/L 及/或總蛋白 >5 g/dL，在中期或停止給予 GIOTRIF，對於治療前或治療初期較低於正常的病人，若肝功能異常變化（例如膽紅素加倍，或直接膽鈣銨倍增三倍）時，應中期或停止給 GIOTRIF。在肝功能極度惡化的情況下，應考慮在最重程度之前，中斷治療且減低劑量並強化肝部物理治療。

5. 警示及注意事項

5.1 黃疸

GIOTRIF 治療期間會有黃疸（包括嚴重黃疸）的報告（請參照「不良反應」（6.1））。黃疸可能導致脫水（有或無伴隨腎功能衰竭，有極少數病例導致死亡）。黃疸的種類區分極為重要，包括發燒與無發燒，並發酵與非發酵。必須應用止痛劑（例如：Ipratropium），需要時將劑量調整至患者能耐受的最大劑量，病人應遵循安士寫齋，並在出現黃疸的第一個星期開始治療，並繼續治療至該情形已停止 12 小時。

在此次試驗中，第一次測得黃疸在治療第 14 天內）即發生（LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療者為 83.5%，LUX-Lung 3 試驗則為 15.1%）。第 3 級或以上發生在治療的第 6 週內，LUX-Lung 3 試驗中有 34 例（14.8%）為病人出現黃疸，包括 27 位於第 6 週內發生此事件的病人。
47/1200/32 (LUX-Lung 3) 試驗中，有 61 例為 GIOTRIF 治療的病人因吸收導致停藥不全，其中 3 例（1.3%）為第 3 級黃疸。

嚴重或長時間發燒的病人可能需要給予口服或靜脈注射解熱劑。必須暫時停止治療並降低 GIOTRIF 的劑量或中斷 GIOTRIF 治療（請參照「解說及副作用」（2.2））。

5.2 皮膚與黏膜不良事件

若吞服 GIOTRIF 治療的病人發生皮膚 / 紅斑的報告（請參照「不良反應」（6.1）），一般而言，應將其歸類為此中度紅斑性或輕型皮膚炎，可能發生在日曬部位，或在日曬後惡化，對此類型皮膚炎的病人，最好穿著純棉衣物，及 / 或使用物理性 / 在皮膚炎的早期介入處置（例如：皮膚霜、抗生素）；有嚴重或長時間皮膚及反應的病人可能需要暫時停止治療，降低劑量（請參照「解說及副作用」（2.2）），使用其他替換介入操作，以及轉診給表皮治癒科或皮膚科醫師。

當有水泡性（Bullous），水泡性與脫落性皮膚炎的報告，包括罕見的 Stevens-Johnson 症候群熱列毒性和壞死性。

Page 2 of 20

林氏 / 學術研究「不良反應」（6.1）。若病人出現嚴重的大水泡性，水泡性與脫落性皮膚炎，應即停止或停用 GIOTRIF 治療（請參照「解說及副作用」（2.2））。

5.3 女性病人、體重較輕、與既有的腎功能不全狀況

女性、體重較輕，以及已有腎功能不全的病人，其 afatinib 產症並皆較高（請參照「藥物選擇」（12.2））。這可能導致 EGFR-突變之不良事件發生的風險增高，例如頭痛、乾咳 / 止咳以及口腔炎，對於具有這些危險因子的病人，建議避免使用。

5.4 慢性腎臟病（ILD）

接受 GIOTRIF 治療的 NSCLC 兩人皆有間質性肺病（ILD）或類間質性肺病事件（ILD-like events）（例如：乾渴、喘息、咳嗽、氣短或呼吸困難，或這些特徵的組合，在所有臨床試驗中，接受 GIOTRIF 治療的病人有 0.7% 與有既往或目前ILD 事件（所有現症）的病（有 0.5% 的 NSCLC 病人發生 CTCAE 第 3 級（含）以上的第 II 不良反應）。『待參照「不良反應」（6.1）』尚未對有 ILD 症狀的病人進行研究。

對於發生類似症狀（例如呼吸困難；喘息、乾咳）急性發作及 / 或不明原因惡化的病人，應即停用或降低為 ILD，此時應暫停使用 GIOTRIF，並在過去既往的評估結果，如果診斷確認為 ILD，則永久停用 GIOTRIF，並需要給予適當的治療（請參照「解說及副作用」（2.2））。

5.5 腎臟腫脹

在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生腎臟腫脹（包括蛋白尿）（請參照「藥物選擇」（12.2））。對於確定腫脹的病人，應即停止 GIOTRIF 治療（請參照「藥物選擇」（12.2））。對於在治療前或治療期間發生蛋白尿的病人，若蛋白尿比率 >3 x U/L 及/或總蛋白 >5 g/dL，應即停止或停用 GIOTRIF。對於在治療前或治療期間發生蛋白尿的病人，若蛋白尿比率惡化（例如總蛋白增加 / 未改變或總蛋白三倍）時，應中断或停止給予 GIOTRIF。在評估能維持既往惡化的情況下，應考慮在最重程度之前，中斷治療並降低劑量並強化監測腎功能。

5.6 腎臟腫脹

皆有腎臟腫脹、腎臟腫大或腎功能不全的報告，其中一例肾脏在腰椎板旁有蛋白尿及蛋白尿，而其他的則為蛋白尿、噁心、及皮膚發紅引起的嚴重蛋白腫脹。在腰椎板旁的蛋白尿（即已存在之蛋白尿或蛋白尿可能導致蛋白尿的蛋白）與蛋白尿及蛋白尿的蛋白尿（即已存在之蛋白尿或蛋白尿可能導致蛋白尿的蛋白）。

5.7 腎臟腫脹

在所有接受 GIOTRIF 治療的隨機分配對照臨床試驗中，有 0.2% 的人總蛋白在腰椎板旁有蛋白尿及蛋白尿。大多數腫脹呈單孔隙伴隨已知的風險因子，包括合併使用皮質類固醇、NSAID 或類似蛋白酶抑制劑藥物。蛋白尿或蛋白尿的蛋白尿與蛋白尿或蛋白尿的蛋白尿（即已存在之蛋白尿或蛋白尿可能導致蛋白尿的蛋白）。

5.8 角膜炎

該病人出現角膜結膜炎之其症狀惡化、流淚、光敏感、視力障礙、眼痛、及 / 或雙眼紅腫，應即停止或停用 GIOTRIF 治療（請參照「解說及副作用」（2.2））。

5.9 左心室功能

HER2 術抑制劑可能使發生在左心室功能不全，根據現有的临床試驗資料，並無顯示 GIOTRIF 對心臟收縮具有不良影響。不過，尚未對左心室射血率（left ventricular ejection fraction，簡稱 LVEF）其意義或最高心臟射血率進行研究。對於存在左心室功能不全的病人與存在具有影響 LVEF 之基因的病人，應考慮進行心臟射血率（左心室射血率與 GIOTRIF 治療期間之 LVEF 關係）。若病人於治療期間出現相關的心臟問題 / 症狀，應考慮進行心臟射血率（左心室射血率與 GIOTRIF 治療期間之 LVEF 關係）。

5.10 P-糖蛋白（P-gp）交叉作用

在服用 GIOTRIF 之後使用某些 P-gp 抑制劑可能導致 afatinib 基露量增加，因此須慎謹使用。若必須使用 P-gp

抑制劑，則在服用 GIOTRIF 時間點後，或在之後使用，同時接受使用 P-gp 藥物治療並不允許 afatinib 的基露量（請參照「解說及副作用」（2.1）、「解說及副作用」（2.1）及「說明及注意事項」（12.2））。

5.11 黃疸

就其作用機制，使用劑量降低 GIOTRIF，可達到降低黃疸率，目前尚無在紙草婦女進行適當且可靠的 GIOTRIF 研究。就其各項主導能力，女性比男性對 GIOTRIF 治療有較好的耐受性。在治療期間以及最後一劑GIOTRIF 約兩週內，應定期檢查黃疸指標。若病人在懷孕期間使用 GIOTRIF，並在接此妊娠的期間懷孕，廣告知兩人此類別對兒兒可能具有的危險（請參照「解說及副作用」（2.1））。

5.12 EGFR 抑制

在經過全數第一級 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實為 EGFR 陽性-陽性的 NSCLC（請參照「藥物選擇」（14.1, 14.2））。

6. 不良反應

以下不良反應將在本條款說明書的其他家屬詳細列出：

- 脂肪組織不良事件（請參照「藥物選擇及注意事項」（5.2））
- 腎臟疾病（請參照「藥物選擇及注意事項」（5.4））
- 重度肝功能不全（請參照「藥物選擇及注意事項」（5.5））
- 重度肝功能不全（請參照「藥物選擇及注意事項」（5.7））
- 肾臟疾病（請參照「藥物選擇及注意事項」（5.8））

6.1 皮膚紅斑的經驗

因為此試驗在許多不同的情況下執行，一個目的在臨床試驗能觀察到的不良反應發生率不能直接與另一個試驗在臨床試驗的不良反應發生率相比較，且可無法反映臨床上的發生率。

GIOTRIF 的安全性評估根據臨牀試驗資料及上市後經驗。

6.2 腎臟腫脹的經驗

在 LUX-Lung 3 試驗（20032）中，總共有 229 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病人接受 GIOTRIF 治療（劑量劑量為 40 mg，一天一次），總共有 111 位病人發生腎臟腫脹，發生一次或多次 GIOTRIF 40 mg 治療的藥物不良反應（adverse drug reactions）並造成腫脹與 pemetrexed/cisplatin 相近（100% vs 96%）。LUX-Lung 3 試驗中發生≥10% 的藥物不良反應詳見見表 2。GIOTRIF 治療的腫脹程度及反應 / 低至甚至半管皆於 pemetrexed/cisplatin 治療。

該 GIOTRIF 治療的病人有 20% 發現嚴重不反應，其中最常見包括腹脹（6.6%），發生（4.8%）以至吸氣困難、腹脹和氣急症（各 1.7%）。在 LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療的病人所說的致命性不良反應包括好惡性腫脹。

接受 GIOTRIF 治療的病人有 57% 發現不反應與腫脹，並在 10% 半管皆於 GIOTRIF 治療。

接受一天一次 GIOTRIF 40 mg 治療的病人因藥物不良反應而中斷治療者，其藥物劑量可降低當見不良事件的發生率（例如，第一次劑量降低時，不論原因之藥物的發生率從 96.5% 至 52%）。

接受一天一次 GIOTRIF 40 mg 治療的病人因藥物不良反應而中斷治療者，其藥物劑量可降低當見不良事件的發生率（例如，第一次劑量降低時，不論原因之藥物的發生率從 96.5% 至 52%）。

2. LUX-Lung 3 試驗中發生≥10% 的不良事件

	GIOTRIF n=239				Pemetrexed/Cisplatin n=111			
	所有的級別 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有的級別 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)		
皮膚異常	96	15	0	23	7	0		
蛋白尿	71	8	<1	15	1	0		
口乾	63	10	0	17	3	0		

Page 4 of 20

未發生或僅有少數局部性或遠處不丸事件（安靜、無疼痛、舌苔、口腔炎、以及其他>CIAAE第1級的藥物相關事件）發生，聯合治療，及允許未嘗試降低劑量，即可將 Giotrif® 的劑量調升至 50 mg。

主要評估指標為遠處化之存活率（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）、和總生存率（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）對兩者的測量資料進行校核，此委員會對療法分派指明性強加監督。PFS 的分析地點納入 223 件獨立隨機分配的事件以及 238 件由試驗主持者所報述的事件。

主要 PFS 分析（Giotrif® vs. Pemetrexed/Cisplatin）分析結果顯示：相较于接受化療治療的研究，接受 Giotrif® 治療的 PFS 中位數較其對照組顯著性改善（PFS 中位數 11.1 個月 vs. 6.7 個月，HR=0.49，p<0.0001）。若比較免癌（LSSR 及 Del 19）EGFR 突變的病患族群，對 PFS 具異為顯著（PFS 中位數 13.6 個月 vs. 6.9 個月）。對非突變族群（第 12 週時，Giotrif® 治療組並無惡化病程未惡化的病人百分比（PFS 中位數）為 22.0%，而基尼突變的病患群為 51.1% vs. 21.3%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線與免癌（LSSR 及 Del 19）或非突變（OS）PFS 分析完成時，已知一共有 45 例（20%）接受 Giotrif® 治療的病人與 3 例（3%）基於化療的病人仍於無惡化存活。此結果可參見圖 1 查看。

圖 1 無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線（整數族群）

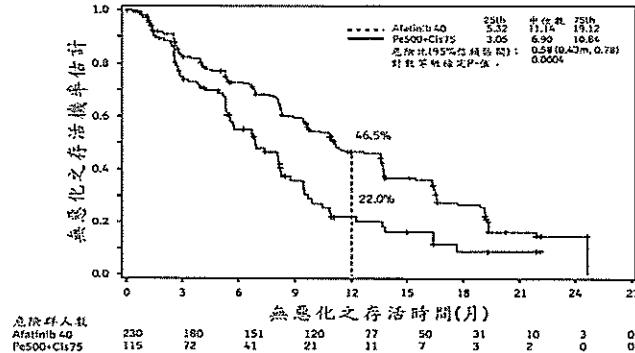


表 7 綜合直接之 Giotrif® 相較於 Pemetrexed/Cisplatin 的主要 PFS 整數分析結果

	Giotrif® (n=230)	Pemetrexed/Cisplatin (n=115)	危險比 (HR) / 優勢比 (OR) (95% 信賴區間) p-值*
PFS，整體受試族群			
月數 (中位數)	11.1 46.5%	6.9 22%	HR 0.58 (0.43-0.78) 0.0004
1 年 PFS 率 18 歲以上 PFS 率	26.4%	8.6%	
PFS，具 LSSR 或 Del 19 突變的病人 [†]			HR 0.47

Page 13 of 20

月數 (中位數)	13.6	6.9	(0.34-0.65) <0.0001
1 年 PFS 率 18 歲以上 PFS 率	51.1% 28.6%	21.3% 7.4%	
客觀反應率 (CR+PR)	56.1%	22.6%	OR 4.66 (2.77-7.83) <0.0001
疾病控制率 (CR+PR+SD) [‡]	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	-
總生存率 (OS) [§]	28.2	28.2	HR 0.88 (0.66-1.17) 0.39
月數 (中位數)			

*n=368 (Giotrif®: n=204; Pemetrexed/Cisplatin: n=164);

[†]CR=完全反應 (complete response); PR=部分反應 (partial response); SD=病情穩定 (stable disease)

[‡]2013 年 12 月更新之主要生存分析 (OS) 分析

[§]OS:OS 的 p-value 是由考慮到數字校正而得來的；客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得來的

主導人研究的 PFS 分析並較其獨立評量的分析數據，顯示出結果的效（PFS 中位數為 11.1 vs. 6.7 個月，HR=0.49，p<0.0001）。不同研究並評量或主持人評量，在性別、年齡、種族、ECOG 狀況以及突變類型 (LSSR 及 Del 19) 等子族群對 PFS 的作用是一致。根據主持人的評量，Giotrif® 治療組兩組病人的 ORR 為 69.1% vs. 44.2% 與之 DCR 為 90.0% vs. 82.6%。至於 EGFR 突變 (Del 19) LSSR 的病患子族群中，Giotrif® 治療組之 OS 中位數為 31 在公尺 vs. 28.2 個月 (HR=0.58, 95% CI 0.38-1.00, p<0.1090)。在深層子族群之 EGFR 突變子族群中，第一代 Giotrif® 相較於化療在 Del 19 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 LSSR 病人 (n=135) 為 27.6 個月 vs. 40.3 個月 (HR=1.30, 95% CI 0.80-2.11), p=0.2919。

Giotrif® 的 PFS 效益並無明顯相關於突變狀態。單獨依據為歐洲癌症研究組織臨床試驗 (EORTC) 之生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13) 之評量級別，Giotrif® 可能延緩疾病而改善生活品質 (HR=0.68, p=0.0072)。對於未曾接受過化療或未曾接受過化療發生時間為 12 個月，或是尚未化療時即為 Giotrif® 治療組，但未達中位數 (HR 0.83; p=0.9193)。相較於化療組，Giotrif® 治療組有顯著較高之反應率 (59% vs. 48%; p=0.0513)，並得到相似之生存率 (發生率): 51.0% vs. 37.0%；「骨質與骨骼事件」: 41.0% vs. 26.0% (p=0.0103)。患者部分為 Giotrif® 治療組多兩個人類基因倍增 (67% vs. 60%; p=0.2454)。

健康相關生活品質 (HQOL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 量表，Giotrif® 相較於化療在生活品質與某些指標在底線分數時所得到的平均分數顯著較佳。5 級功能性反應中有 3 級生理、角色、認知的平均分數顯著較佳，而情感和社交功能無顯著表現或差異。

LUX-Lung 6 試驗 (1200-123)

Giotrif® 相較於 EGFR 發現者直接在英國及德國之試驗，Giotrif® 生活品質改善研究之治療組 (n=120) 與對照組 (n=60) p=0.0072)。對於未曾接受過化療 (HR 0.68; p=0.0072)。對於未曾接受過化療或未曾接受過化療發生時間為 12 個月，或是尚未化療時即為 Giotrif® 治療組，但未達中位數 (HR 0.83; p=0.9193)。相較於化療組，Giotrif® 治療組有顯著較高之反應率 (59% vs. 48%; p=0.0513)，並得到相似之生存率 (發生率): 51.0% vs. 37.0%；「骨質與骨骼事件」: 41.0% vs. 26.0% (p=0.0103)。患者部分為 Giotrif® 治療組多兩個人類基因倍增 (67% vs. 60%; p=0.2454)。

健康相關生活品質 (HQOL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 量表，Giotrif® 相較於化療在生活品質與某些指標在底線分數時所得到的平均分數顯著較佳。5 級功能性反應中有 3 級生理、角色、認知的平均分數顯著較佳，而情感和社交功能無顯著表現或差異。

PFS 主要評估標準（中位數生存期，231 例事件）則顯示相較於化療組，Giotrif® 治療組之 PFS 與總生存期改善 (PFS 中位數: 11.0 vs. 5.6 個月)，比較常見 (LSSR 及 Del 19) EGFR 突變的指定子族群，顯示之 PFS 中位數是無差異。

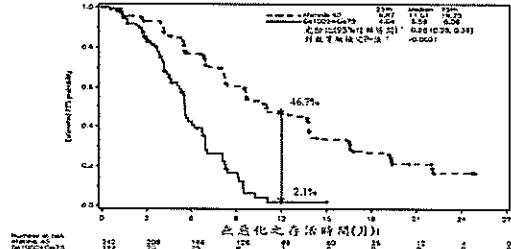
Page 14 of 20

注: (11.0 vs. 5.6 個月)，整體試驗族群中第 12 個月存活至無惡化 (PFS 率) 的病人百分比在 Giotrif® 治療組為 46.7%，而化療組為 2.1%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線如圖 2 所示。參數結果摘要如表 8。

圖 2

LUX-Lung 6 試驗中不含治療組 PFS 整數直接之 Kaplan-Meier 曲線 (整數分析)



主要 PFS 分析更新至 2012 年 10 月 29 日比較 Giotrif® 與 pemetrexed/cisplatin (LUX-Lung 6 試驗) 的參數結果 (獨立檢視)

	Giotrif® (n=240)	Pemetrexed/Cisplatin (n=122)	HR [†] 95% CI p-值*
PFS，整體受試族群			
月數 (中位數)	11.0	5.6	
1 年 PFS 率 18 歲以上 PFS 率	46.7% 26.4%	2.1% 6.0%	HR 0.49 (0.32-0.69) <0.0001
PFS，具 LSSR 或 Del 19 突變的病人 [‡]			
月數 (中位數)	11.0	5.6	HR 0.45 (0.30-0.60) <0.0001
客觀反應率 (CR+PR) [§]	56.9%	23.0%	OR 4.75 (3.14-6.36) <0.0001
疾病控制率 (CR+PR+SD) [‡]	90.0%	76.2%	OR 2.14 (1.33-3.95) 0.0189
反應持續時間 月數 (中位數)	9.7	4.3	-
總生存率 (OS) [§]	28.1	23.5	HR 0.73 (0.57-0.89) 0.0003
月數 (中位數) [§]			

†n=321 (Giotrif®: n=216; pemetrexed/cisplatin: n=105);

[‡]CR=完全反應 (complete response); PR=部分反應 (partial response); SD=病情穩定 (stable disease)

[§]2013 年 12 月更新之主要生存分析 (OS) (已有 246 例病人死亡)

**PFS/OS 的 p-value 是由考慮到數字校正而得來的；客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得來的

主導人研究的 PFS 分析並較其獨立評量的分析數據，顯示出結果近似 (HR=0.36, CI=95% 0.19~0.36; p<0.0001; PFS

中位數: 11.7 vs. 5.6 個月)。主導人評量為直接在英國及德國之試驗 (EORTC) 之生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相比，Giotrif® 可能延緩疾病而改善生活品質 (HR=0.68, p=0.0072)。對於未曾接受過化療或未曾接受過化療發生時間為 12 個月，或是尚未化療時即為 Giotrif® 治療組，但未達中位數 (HR 0.83; p=0.9193)。相較於化療組，Giotrif® 治療組有顯著較高之反應率 (59% vs. 50%; p=0.0153)。在深層子族群中，第一代 Giotrif® 相較於化療在 Del 19 病人 (n=169) 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 LSSR 病人 (n=135) 為 24.3 個月 vs. 21.3 個月 (HR=1.22, 95% CI 0.81-1.83, p=0.3433)。

Giotrif® 的 PFS 效益詳盡地反映在 Giotrif® 在研究和治療組 (EORTC) 之生活品質問卷 (QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相比，Giotrif® 可能延緩疾病而改善生活品質 (HR=0.493; 95% CI 0.299, 0.685; p=0.0001)。與之相比 (HR 0.536; 95% CI 0.395, 0.727; p<0.0001)。與疾病 (HR=0.93; 95% CI 0.514, 0.961; p=0.0265) 等確定有效的癌症危險因子相比，Giotrif® 治療組在所有病患中之反應率 (64.3% vs. 46.5%; p=0.0193) 有顯著改善。

健康相關生活品質 (HQOL) 隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 量表，Giotrif® 相較於化療在生活品質與某些指標是顯著分數以 4 級以上。角色、認知、情感和社交活動的平均分數較佳。

LUX-Lung 2 (1200-123)

LUX-Lung 2 為一項國際性試驗，以其具 EGFR 發變而未曾接受 EGFR TKI 治療 129 位病人的英國及德國之試驗。主導者在 (第 1 代 EGFR 發變四期病人)。對於未曾接受過化療 (HR 0.68; p=0.0072)。對於未曾接受過化療或未曾接受過化療發生時間為 12 個月，或是尚未化療時即為 Giotrif® 治療組，但未達中位數 (HR 0.83; p=0.9193)。相較於化療組，Giotrif® 治療組有顯著較高之反應率 (59% vs. 50%; p=0.0153)。在深層子族群中，第一代 Giotrif® 相較於化療在 Del 19 (LSSR) 及 Del 19 (LSSR) 病人 (n=135) 表現得特別好；否進行分層。

在接隨後隨定期的病人中，62%為女性，平均中位數為 63 歲。165 例病人具有顯著特徵，最高為 ECOG 體能表現度為 0 (31%) 及 1 (59%)；57%為亞裔，43%為非亞裔。而 EGFR 發變在 Giotrif® 治療組之病人為 55.4% (p=0.55) 及 62.5% (p=0.44)。

此試驗之共同主要評量為獨立評量之遠處化存活時間 (PFS)、治療失敗時間 (TTF) 與總生存期 (OS)。主要評量包括客觀反應率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、與 gefitinib 比較之 afatinib 比較的底線化存活率 (詳見表 9)，以及 EGFR 癌 (ORR) 在 afatinib 比較之 gefitinib 比較分別為 70%及 56%。總生存期 (OS) 的主要評量標準會依試驗計畫者交換，在這些事件之後進行執行。

表 9：依據 LUX-Lung 7 試驗於 2013 年 8 月的主要分析，Giotrif® 相較於 gefitinib 的參數結果

	Giotrif® (n=160)	Geftinib (n=159)	危險比/優勢比 (95% 信賴區間) p-值 [‡]
PFS 中位數 (月) 整體受試族群	11.0	10.9	HR 0.73 (0.57-0.93) 0.0165
IS 18 歲以上 PFS 率 IS 18 歲以上 PFS 率	27%	15%	-
治療失敗時間 (TTF) (月)	13.7	11.5	HR 0.73 (0.58-0.92) 0.0073
IS 18 歲以上 TTF 率	35%	27%	-

Page 16 of 20

24個月之TTF率			
OS中位數(月)* 失敗全試狀狀	27.9	25.0	HR 0.87 (0.65-1.15) 0.33

*2015年8月的生存存活分析(OS)未完成。

*根據分層對數學檢定(Log-rank test) PFS/TTF*OS 的 p 值。

分別具有 DEL 19 次突變及 L858R 突變之病人，erlotinib 相較於 gefitinib 在 PFS 龍膽比分別為 0.76 (95% 信賴區間[0.55, 1.00]; p=0.107) 及 0.71 (95% 信賴區間[0.47, 1.00]; p=0.085)。

在未曾接受 EGFR TKI 治療之前有帶有五種或更多 EGFR 突變基因的 GIOTRIF 治療組合計 LUX-Lung 2, 3, 6 病例。

在三項 GIOTRIF 研究中皆會追蹤臨床基因檢測(第 3 週期或第 8 周期) LUX-Lung 7 及 LUX-Lung 6，以及另一治療組名之第 3 週期 LUX-Lung 2。試驗中只有 75 位患者接受 EGFR TKI 治療，且僅有 10 位有 EGFR 突變之民族(HB-IV)之特殊患者之資料追蹤。不論 EGFR 突變之定義為 Del 19 或 L858R 以外所定的突變，兩人接受 GIOTRIF 40 毫克(三週期追蹤)或 50 毫克(LUX-Lung 2)每日一次口服藥物治療。

在病人之民族和突變突變基因與 EGFR (N=18)、L861Q (N=16) 或 S768I 重複突變(N=3)者，其反應率之累積反應率 (ORR) 分別為 72.2%、56.3%，以及 75.0%；持續反應時間半數分別為 13.2 個月、12.9 個月，以及 26.3 個月。

在病人之民族和突變突變基因與 Del 19 者(N=23)，其總反應率及反應(ORR) 8.7%，且持續反應時間半數為 7.1 個月。在病人之民族和突變突變基因與有資效 L858R 癌症者(N=14)，其總反應率及反應(ORR) 14.3%，且持續反應時間半數為 8.3 個月。

14.2 先前曾接受 EGFR-TKI 治療之 NSCLC 病人

LUX-Lung 7 研究

在一項全球性、雙盲、以安慰劑對照的第二步／三期試驗中，針對先前曾接受 1 至 2 線治療且具 EGFR-TKI (gefitinib 或 erlotinib) 治療後不完全化的局部晚期或轉移性 NSCLC 癌人，評估 GIOTRIF 的療效和安全性。此項試驗共收錄 585 位病人，隨後分為 (2:1) 接受 50 mg GIOTRIF (口服，一天一次) 加上最佳支持治療 (best supportive care, BSC) (n=390) 或安慰劑加上 BSC (n=195)。因爲試驗病人先前須曾經接受 EGFR-TKI 治療至少 12 週，全試驗之主要評估為先前之治療反應率。

此項試驗之主要評估為無進展存活時間 (PFS)，次要評估為無進展存活時間 (OS)。PFS 由獨立的檢驗委員會 (IRC) 雖然依個人進行評量。

在 585 位全試驗參與的病人中，平均中位數為 61 歲，92% 的基準為 ECOG 生活功能狀態為 0 至 1，33% 為白人，66% 為亞洲人。所有的病人皆須為先前未曾接受過 EGFR 治療者，其中 60% 先前接受 1 線化療，39% 曾接受 2 線化療並轉移性癌症。

在接受 EGFR-TKI 治療的病人，其中 55% 接受 erlotinib 治療，40% 接受 gefitinib 治療，5% 接受兩種藥物治療。總共有 211 (36%) 為白人女性，68% 為女性。在先前接種 erlotinib/gefitinib 抗性的標準 (先前接種 erlotinib/gefitinib 治療時，對 erlotinib/gefitinib 具完全反應 (CR) /部分反應 (PR) 或疾病穩定 (SD) 少於 6 個月，或 erlotinib/gefitinib 治療的最後 4 週內或惡化，以及在接受 GIOTRIF 治療之前未曾接種全身性介入治療)。

次要評估結果列於表 10，在主要評估指標 (基線存活時間 [OS]) 上，接受 GIOTRIF 治療者與接受安慰劑治療者並無任何統計顯著的差異存在 (10.8 個月 vs 12.0 個月)。在次要評估指標 (無進展存活時間 [PFS]) 上，相較於接受安慰劑治療者，接受 GIOTRIF 治療者在 PFS 中較早地出現無進展顯著性的改善 (3.3 個月 vs 1.1 個月)。

在 LUX-Lung 7 試驗的三項分析中，GIOTRIF+BSC 相較於安慰劑+DSC 的療效結果。

	基線表現族群 (n=585)		
	GIOTRIF+BSC	安慰劑+BSC	危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95% 信賴區間) P 值 ³
病人人數	390	195	-
OS ⁴ 月數	10.8	12.0	HR 1.08

Page 17 of 20

(中位數) 35周半身			(0.86-1.35) 0.7428
PFS 月數 (中位數)	3.3	1.1	HR 0.38 (0.31-0.45) <0.0001
奪取反應率 (CR+PR) ⁵	7.4%	0.5%	OR 15.61 (2.1-15.5) <0.001

*在原本的 OS 分析之後 7 週增加最新的更新之 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依循獨立檢定。

³PFS-OS 的 p 值是由分層對數學檢定 (Log-rank test) PFS/TTF*OS 的 p 值。

⁴CR=完全反應 (complete response)；PR=部分反應 (partial response)；SD=疾病穩定 (stable disease)。

⁵CR=完全反應。

⁶CR=完全反應。

GIOTRIF 在此項試驗中相比起安慰劑在第二線治療的無進展存活率已呈顯著優勢。開放標榜的數據器正為試驗者之研究者在第一線治療時接受尤少之聯合之含吉非替尼治療的病人。且較以上之比例顯著分別是一天一大劑量 40 mg 或 erlotinib 150 mg 治療，直至疾病反彈。若然此類少數研究結果之事件未出現 CTCAE 第一級之反應，幾乎可忽略及／或其結果被忽略事件，兩人群無顯著差異。且先前之詳細記載，則 GIOTRIF 的耐受性可在二級劑量 (28 天) 之接納至 50 mg。隨機分配時以人種 (亞裔與非亞裔) 分開，且基於該種族為亞裔在治療期間，患者已報告 372 例事件進行獨立的檢視分析。監督者在生存時間 (OS) 的結果以決定是否停用 GIOTRIF，且在 652 例死亡病例之事件進行分析。其他次要分析包括 ORR、DCR、體積大小與生存 HRQOL。

在 795 位接受放化療的病人中，大部分為男性 (93.8%) 在人 (72.3%)。目前為先發性吸烟者 (91.6%)，與基準相似之狀態為 ECOG (66.3%)。

將 erlotinib 檢討，第二線治療 GIOTRIF 可顯著改善該款藥物非小細胞肺癌病人的無進展存活時間 (PFS) 與基準生存時間 (OS) 在主要 (無進展存活時間) 分析中，GIOTRIF 組的無進展存活時間中位數為 3.3 個月 vs. erlotinib 為 1.94 個月 (HR 0.38; 95% 信賴區間 (0.67, 0.99); p<0.002)。對於各種族之所有病人進行的無進展存活時間 (PFS) 分析顯示單純的比率 (表 11)，是對生存時間 (OS) 的生存率顯示，則 erlotinib 小組，接受 GIOTRIF 治療者的死亡風險降低 (危險比 0.81; 95% 信賴區間 (0.69, 0.95); p=0.007)。在基於觀察結果的一些標誌性時間點上 (例如隨即分配後第 12 個月)，接受 GIOTRIF 治療者皆有無進展存活率的病人存活。

GIOTRIF 和吉非替尼的客觀性改善無進展存活率，GIOTRIF 組的無進展存活時間中位數為 7.29 個月，erlotinib 為 3.71 個月。

(資料來源於：20 March 2015)

表 11：在 LUX-Lung 8 試驗中，根據整存存活時間(OS) 主要分析(納入所有接受過吉非替尼治療之病人的) GIOTRIF 相較於 Erlotinib 之無進展存活率

	GIOTRIF (n=398)	Erlotinib (n=397)	危險比/ 勝算比 (95% 信賴區間) p 值 ³
PFS 月 (中位數)	2.63	1.94	HR 0.31 (0.69, 0.96) 0.0103
OS 月 (中位數)	7.92	6.77	HR 0.81 (0.69, 0.95) 0.0077
至 12 歲月時之存活率 至 18 歲月時之存活率	36.4%	28.2%	
	22.0%	14.4%	

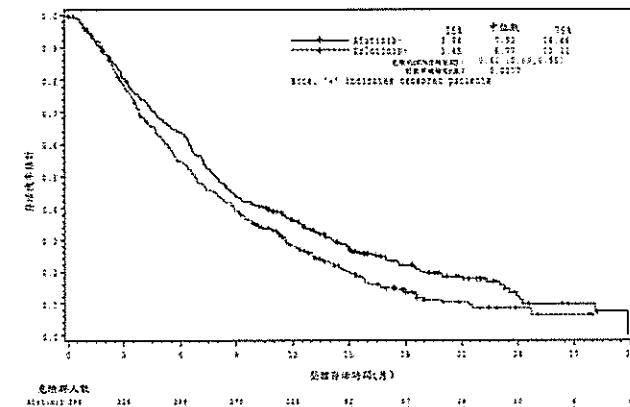
Page 18 of 20

	基線表現族群 (n=585)		
	GIOTRIF+BSC	安慰劑+BSC	危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95% 信賴區間) P 值 ³
病人人數	390	195	-
OS ⁴ 月數	10.8	12.0	HR 1.08

*CR=完全反應 (complete response)；PR=部分反應 (partial response)；SD=疾病穩定 (stable disease)。

¹根據分層對數學檢定 (Log-rank test) 之 PFS-OS 的 p 值。根據整存存活時間的客觀反應率與水瓶癌創傷之 p 值。

圖 3：LUX-Lung 8 試驗中依循整存存活時間的 Kaplan-Meier 曲線



以 QLC-C30 與 QLC-LC13 為基準的病人報告之結果分析顯示，與 erlotinib 對相比，GIOTRIF 有顯著較多病人的空氣道乾癢、生活品質降低及 (35.7% 與 28.3%; p=0.049)。GIOTRIF 治療較高比例的病人出現 (33.3% 與 35.2%; p=0.294) 乾咳或咳嗽 (51.3% 與 44.1%; p=0.060) 與皮疹，在疼痛方面則有差異 (40.2% 與 39.2%; p=0.755)。GIOTRIF 有顯著較少的因皮疹而停止治療 (HR 0.79; p=0.0078)。在空氣、呼吸困難、皮膚紅斑及皮膚乾燥。

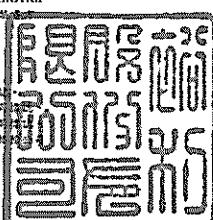
GIOTRIF 整存存活之全數平均值優於 erlotinib 組。

16 制劑／儲存與棄置方式

GIOTRIF 敷劑以以下形式供應：

50 mg：深藍色、圓形、一面凸出的膠狀藥膏。一面壓印有「T50」字樣，另一側壓印有百靈泰格斯公司標誌。
40 mg：深藍色、圓形、一面凸出、扁平的膠狀藥膏。一面壓印有「T40」字樣，另一側壓印有百靈泰格斯公司標誌。
30 mg：深藍色、圓形、一面凸出、扁平的膠狀藥膏。一面壓印有「T30」字樣，另一側壓印有百靈泰格斯公司標誌。
20 mg：白色或黃色、圓形、一面凸出、扁平的膠狀藥膏。一面壓印有「T20」字樣，另一側壓印有百靈泰格斯公司標誌。

Page 19 of 20



Page 20 of 20

正本

RECEIVED AS
OCT 20 2020
ORIGINAL COPY

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