

## 1 藥品名稱

EVUSHELD 100 mg/mL 注射液

## 2 成分特性及含量

每個 EVUSHELD 紙盒含有兩個藥瓶：

- 1.5 mL 內含 150 mg 的 tixagevimab (100 mg/mL)
- 1.5 mL 內含 150 mg 的 cilgavimab (100 mg/mL)

tixagevimab 及 cilgavimab 是利用重組 DNA 技術，以中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞產生。完整的賦形劑列表，請見第 6.1 節。

## 3 藥物劑型

注射液

透明至乳白色，無色至淡黃色，pH 6.0 的溶液。

## 4 臨床詳細資料

### 4.1 適應症

*預防*

EVUSHELD (tixagevimab and cilgavimab) 適用於下列所述成人及青少年 (12 歲以上且體重至少 40 公斤) 以作為預防新型冠狀病毒疾病 (COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎) 之暴露前預防性投藥：

1. 近期無感染 SARS-CoV-2，且；
2. 近期與 SARS-CoV-2 感染者無已知的接觸史，且；
3. 因免疫低下預期對於 COVID-19 疫苗無法產生適當的免疫反應，或不適合接種 COVID-19 疫苗者。

*授權使用的限制*

- 並未授權 EVUSHELD 用於：
  - 治療 COVID-19，或
  - 接觸過 SARS-CoV-2 感染者，作為 COVID-19 暴露後之預防性投藥。
- 對於建議接種 COVID-19 疫苗的族群，以 EVUSHELD 進行暴露前預防性投藥無法取代疫苗接種。建議接種 COVID-19 疫苗的族群，包括中度至重度免疫功能受損但若接種 COVID-19 疫苗可能帶來益處的族群，仍應接種 COVID-19 疫苗。

參閱第 4.2 節和第 5.2 節。

## 4.2 用法用量

### 劑量

依臨床需求，EVUSHELD 建議使用劑量為 300 mg 或 600 mg，分兩次依序肌肉注射：

- EVUSHELD 300 mg：依序注射 1.5 mL (150 mg) tixagevimab 及 1.5 mL (150 mg) cilgavimab，或；
- EVUSHELD 600 mg：依序注射 3 mL (300 mg) tixagevimab 及 3 mL (300 mg) cilgavimab。

需要重複給藥以持續預防 COVID-19 者，應於每六個月投予一次。

EVUSHELD 針對不同變異株的保護持續時間有所差異。

目前尚無 600 mg EVUSHELD 重複給藥之臨床資訊。

預防的建議劑量是依照現有整體資料，包含臨床藥理學、藥物動力學、抗病毒活性和臨床試驗資料 (參閱第 4.8 節、5.1 節和 5.2 節)。在臨床試驗中，是以 300 mg 的 EVUSHELD 來預防 COVID-19。而以 600 mg EVUSHELD 來預防的臨床安全性是經由 TACKLE 試驗中，輕度至中度 COVID-19 病人的安全性資料而來 (參閱第 4.8 節)。

### 小兒族群

對於年齡 12 歲以上且體重至少 40 公斤者，由於 PROVENT、STORM CHASER 和 TACKLE 臨床試驗已納入體重相近的成人，建議給藥方案的 tixagevimab 及 cilgavimab 血清暴露量預期與成人的暴露量相似 (參閱第 5.1 節和第 5.2 節)。

尚未確立 EVUSHELD 用於 <18 歲兒童的安全性及療效。目前尚無資料。

### 用法

EVUSHELD 必須經由醫療專業人員來施打。

肌肉 (IM) 注射。

tixagevimab 和 cilgavimab 應以兩劑循序的方式，於不同注射部位經由肌肉注射施用，最好分別注射到不同側臀肌。

每個 EVUSHELD 紙盒含有兩個藥瓶：

- tixagevimab 注射液 (深灰色瓶蓋)；
- cilgavimab 注射液 (白色瓶蓋)。

**表 1 Tixagevimab 和 cilgavimab 的劑量**

EVUSHELD 劑量 (tixagevimab 和 cilgavimab)	抗體劑量	需要的藥瓶數量 †	從藥瓶取出的 容量
300 mg (1 盒)	tixagevimab 150 mg	1 瓶	1.5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 瓶	1.5 mL
600 mg (2 盒)	tixagevimab 300 mg	2 瓶	3 mL
	cilgavimab 300 mg	2 瓶	3 mL

† 每瓶皆超量充填，確保可抽出 150 mg (1.5 mL)。

目視檢查藥瓶是否出現微粒物質或變色。tixagevimab 及 cilgavimab 皆為透明至乳白色、無色至淡黃色溶液。如果藥瓶內的溶液渾濁、變色或有顆粒，請丟棄。請勿搖晃藥瓶。

注射液不含防腐劑。未用完的溶液必須丟棄。

### 4.3 禁忌症

對有效成分或第 6.1 節所列賦形劑有重度過敏反應病史者，包括急性過敏。

### 4.4 特殊警語及使用注意事項

#### 過敏，包括急性過敏 (anaphylaxis)

接受其他 IgG1 單株抗體後，曾出現嚴重過敏反應，包括急性過敏。若發生具臨床意義之過敏反應或急性過敏的表徵及症狀，請立即停止施用，並開始適當的藥物及/或支持性療法。

#### 與 COVID-19 疫苗的交叉過敏反應

EVUSHELD 賦形劑包含某些 COVID-19 疫苗亦有的聚山梨醇酯 80，其結構類似 polyethylene glycol (PEG)，某些其他 COVID-19 疫苗則含有 PEG。曾對 COVID-19 疫苗出現急性過敏反應之病人，應在接受 EVUSHELD 注射前先諮詢臨床醫師。

#### 具臨床意義的凝血異常

與其他肌肉注射劑相同，EVUSHELD 用於血小板低下或凝血異常病人應謹慎。

#### 心血管事件

臨床試驗 PROVENT 中，與安慰劑相較，較高比例的 EVUSHELD 受試者曾報告心肌梗塞及心衰竭等嚴重不良事件，雖然這些受試者皆有心臟疾病相關危險因子及/或心血管病史，且與投予 EVUSHELD 無明顯時間先後順序，因此 EVUSHELD 與心血管事件的因果關係尚未建立。具心血管疾病高風險因子的病人，投予 EVUSHELD 前應評估效益風險，若出現任何可能與心血管事件相關的徵候或症狀，應立即諮詢臨床醫師。

#### 4.5 與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用

未曾進行藥物交互作用研究。

EVUSHELD 預期不會由肝臟酵素或腎臟排除進行代謝 (參閱第 5.2 節)。

#### 4.6 懷孕及哺乳

##### 懷孕

Tixagevimab 及 cilgavimab 用於懷孕女性的資料有限。

未曾進行 tixagevimab 及 cilgavimab 的臨床前生殖毒性研究。在 tixagevimab 及 cilgavimab 使用人類胎兒組織進行組織交叉反應的研究中，未發現結合。

僅在對母親的可能效益高於對母親和胎兒的潛在風險時，才可在懷孕期間使用 EVUSHELD。

##### 哺乳

目前尚不清楚 tixagevimab 和 cilgavimab 是否會排入母乳。無法排除哺乳幼兒受到暴露的可能性。

應同時考量哺乳對於發育和健康的效益、母親的 EVUSHELD 臨床需求，以及 EVUSHELD 是否會對哺乳嬰兒造成不良作用。

##### 生育能力

並無 tixagevimab 及 cilgavimab 對於人類生育能力作用之資料。

#### 4.7 對駕駛及操作機器的影響

EVUSHELD 不會影響開車或操作機器的能力，或影響極輕微。

#### 4.8 不良反應

##### 安全特性摘要

在第三期預防試驗中 (PROVENT 和 STORM CHASER)，總計 4210 名成人參與者經由肌肉注射接受 300 mg EVUSHELD。

TACKLE 試驗中納入非住院之輕至中症 COVID-19 (有症狀後七天內) 成年病人 (排除因隔離而住院的病人)。在 TACKLE 試驗中有 452 位病人經由肌肉注射施打 600mg 的 EVUSHELD。

使用 600mg EVUSHELD 治療輕至中症 COVID-19 的病人其整體安全性資料大致與使用 300mg EVUSHELD 預防 COVID-19 之受試者相似。

不論在預防(1.3%)或治療(2.4%)試驗，最常報告的不良反應均為注射部位反應。

## 不良反應

不良反應(表 2) 依據國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類 (SOC) 列出。不良反應的發生頻率定義為：極常見 ( $\geq 1/10$ )；常見 ( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )；不常見 ( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ )；罕見 ( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ )；極罕見 ( $< 1/10,000$ )、未知 (無法從現有資料推估)。

**表 2 不良反應**

MedDRA SOC	不良反應	頻率 <sup>†</sup>
免疫系統異常	過敏*	常見 <sup>§</sup>
全身性異常及注射部位症狀	注射相關反應*	少見 <sup>§</sup>
受傷、中毒及手術併發症	注射部位反應*	常見 <sup>§</sup>

<sup>†</sup> 頻率是依各預防試驗中的 300 mg EVUSHELD 暴露情形的匯總數據而來。

\* 集合用語：過敏 (包括皮疹和蕁麻疹)；注射相關反應 (包括頭痛、發冷、以及注射處附近之發紅、不適、痠痛)；注射部位反應 (包括注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位搔癢、注射部位反應及注射部位硬結)。

§ 在 600 mg EVUSHELD 的臨床試驗 (TACKLE) 中觀察到的頻率分類為：過敏反應 (少見)；注射相關反應 (未回報)；注射部位反應 (常見)。

## 重複給藥

目前重複給藥的安全性資料有限。

在一個開放式、子試驗中，305 位於 PROVENT 試驗中已施打 300 mg 初始劑量 EVUSHELD 的受試者，於 10 到 14 個月後施打第二劑 300 mg 的 EVUSHELD。施打第二劑後的追蹤期中位數為 17 天。施打第二劑 EVUSHELD 的受試者其整體不良反應的狀況與施打第一劑者類似。

## 小兒族群

對於未滿 18 歲的小兒，目前尚無資料 (請見第 4.2 及 5.2 節)。

## 4.9 用藥過量

EVUSHELD 藥物過量目前沒有治療的方法，

在臨床試驗中，肌肉注射最高 600 mg (tixagevimab 及 cilgavimab 各 300 mg) 和靜脈注射最高 3000 mg (tixagevimab 及 cilgavimab 各 1500 mg)，皆未出現劑量限制毒性。

## 5 藥理學特性

### 5.1 藥效學特性

#### 作用機轉

tixagevimab 及 cilgavimab 是兩種人類 IgG1 $\kappa$  重組單株抗體，具有胺基酸取代基，以延長抗體半衰期 (YTE)，並降低抗體作用性功能及疾病抗體依賴增強的可能風險 (TM)。tixagevimab 及 cilgavimab 可同時結合至 SARS-CoV-2 棘蛋白受體結合區域 (RBD) 的非重疊區域。

tixagevimab、cilgavimab 及其合併療法，分別以  $K_D = 2.76$ 、 $13.0$ 、 $13.7$  pM 的平衡解離常數結合至棘蛋白，阻斷其與人類 ACE2 受體的交互作用，以封鎖病毒的進入途徑，並有效中和 SARS-CoV-2 病毒。tixagevimab、cilgavimab 及其合併療法，阻斷 RBD 與人類 ACE2 受體結合， $IC_{50}$  值分別為  $0.32$  nM ( $48$  ng/mL)， $0.53$  nM ( $80$  ng/mL)、 $0.43$  nM ( $65$  ng/mL)。

### 抗病毒活性

在 Vero E6 細胞的 SARS-CoV-2 病毒中和試驗中，tixagevimab、cilgavimab 及其合併療法可中和 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 分離株)， $EC_{50}$  值分別為  $60.7$  pM ( $9$  ng/mL)、 $211.5$  pM ( $32$  ng/mL)、 $65.9$  pM ( $10$  ng/mL)。這些體外數值與體內臨床有效血清濃度  $2.2$   $\mu$ g/mL 的 EVUSHELD 相關。

曾使用帶有 SARS-CoV-2 棘蛋白的目標細胞，以  $25$   $\mu$ g/mL 至  $1.5$  ng/mL 範圍的單株抗體濃度，評估過抗體依賴型細胞毒殺作用 (ADCC)。曾使用棘蛋白抗原功能化磁珠，評估過抗體依賴型細胞吞噬作用 (ADCP) 和抗體依賴型補體沉積 (ADCD)。曾使用初代人類嗜中性白血球或 THP-1 人類單核細胞株，分別以  $5$   $\mu$ g/mL 至  $2$  ng/mL 和  $67$   $\mu$ g/mL 至  $30.6$  ng/mL 範圍的抗體濃度，評估過 ADCP 活性。曾以  $100$   $\mu$ g/mL 至  $46$  ng/mL 範圍的抗體濃度，評估過 ADCD 活性。曾使用初代人類 NK 細胞，在塗覆棘蛋白的培養皿上，以  $20$   $\mu$ g/mL 至  $9$  ng/mL 範圍的單株抗體濃度，評估過抗體依賴型自然殺手 (NK) 細胞活化 (ADNKA)。tixagevimab、cilgavimab 及兩者併用，在初代人類嗜中性白血球中不會媒介 ADCP 活性，而在 THP-1 細胞中只有有限的 ADCP 活性。tixagevimab、cilgavimab 及兩者併用不會對人類 NK 細胞媒介 ADCC 或 ADNKA 活性。tixagevimab、cilgavimab 及兩者併用不會對天竺鼠補體蛋白媒介 ADCD 活性。

### 感染的抗體依賴增強 (ADE)

在表現 Fc $\gamma$ R2 的 Raji 細胞評估 tixagevimab 及 cilgavimab 媒介抗體依賴病毒進入的可能性，此細胞與帶有 SARS-CoV-2 棘蛋白的偽型重組病毒共同培養，抗體濃度範圍為  $6.6$  nM ( $1$   $\mu$ g/mL) 至  $824$  pM ( $125$  ng/mL)。tixagevimab、cilgavimab 及其合併療法並未媒介偽病毒進入這些細胞。

在 SARS-CoV-2 非人類靈長類動物模型中，也評估使用 EVUSHELD 後 ADE 的可能性。病毒接種前的靜脈注射，造成所有評估結果皆出現與劑量相關的改善 (肺部或鼻黏膜的總病毒 RNA、TCID<sub>50</sub> 評估的肺部感染性病毒濃度、組織學評估的肺損傷及病理學變化)。評估的任何劑量中皆未發現疾病增強的證據，包括低至  $0.04$  mg/kg 的亞中和劑量。

### 抗病毒抗藥性

SARS-CoV-2 或編碼 SARS-CoV-2 棘蛋白的重組水疱性口炎病毒，以細胞培養 (分別加入 cilgavimab 或 tixagevimab，或是併用 tixagevimab 及 cilgavimab) 連續繼代。加入 cilgavimab 繼代後鑑定出逃逸變異株，但加入 tixagevimab 或併用 tixagevimab 及 cilgavimab 時並未發現。對 cilgavimab 單獨使用易感性降低的變異株，包括棘蛋白胺基酸取代基 R346I (>200 倍)、K444E (>200 倍) 和 K444R (>200 倍)。所有變異株對 tixagevimab 單獨使用及 tixagevimab 與 cilgavimab 併用皆維持易感性。

在中和試驗中，使用鑑別自血液中 SARS-CoV-2 且帶有個別棘蛋白取代基的重組 SARS-CoV-2 偽病毒，對 tixagevimab 單獨使用易感性降低的變異株，包括帶有 Q414R (4.6 倍)、L455F (2.5 至 4.7 倍)、G476S (3.3 倍)、E484D (7.1 倍)、E484K (6.2 至 12 倍)、E484Q (3.0 倍)、F486S (>600 倍)、F486V (121 至 149 倍)、Q493K (2.4 至 3.2 倍)、Q493R (7.9 倍)、E990A (6.1 倍)、或 T1009I (8.2 倍) 的變異株；對 cilgavimab 單獨使用易感性降低的變異株，包括帶有 R346I (>200 倍)、K444E (>200 倍)、K444Q (>200 倍)、K444R (>200 倍)、V445A (21 至 51 倍)、G446V (4.2 倍)、N450K (9.1 倍) 或 L452R (5.8 倍) 的變異株。帶有 E484K (2.4 至 5.4 倍)、Q493R (3.4 倍)、E990A (5.7 倍) 或 T1009I (4.5 倍) 的變異株，對 tixagevimab 和 cilgavimab 併用的易感性程度降低。

如前文所述，對 tixagevimab 單獨使用易感性中度降低的偽病毒 SARS-CoV-2 棘蛋白變異株，包括帶有 E484K (Alpha, 18.5 倍；Beta, 3.5 至 15 倍；Zeta, 7.3 倍) 的變異株，而對 cilgavimab 單獨使用易感性中度降低的變異株，包括帶有 R346K:E484K:N501Y (Mu, 21 倍) 的變異株。使用真實 SARS-CoV-2 變異株的中和試驗 (資料可取得時)，也觀察到類似的結果。

表 3 顯示 EVUSHELD 對於偽病毒和/或活病毒 SARS-CoV-2 變種病毒株的中和活性。目前仍持續收集數據，以深入瞭解真實 SARS-CoV-2 或偽型 VLP 試驗發現的活性降低與臨床結果的相關性。

**表 3 併用 tixagevimab 及 cilgavimab 時，SARS-CoV-2 變異株取代基的偽病毒及真實 SARS-CoV-2 的中和數據**

具棘蛋白取代基的譜系		經檢測的特有 RBD 取代基	易感性降低倍數 <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/mL)	
Pango 譜系 (起源)	WHO 標示		偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
B.1.1.7 (英國)	Alpha	N501Y	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	2.7-9.0	4-39.5
B.1.351 (南非)	Beta	K417N:E484K:N501Y	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	5.6-11.4	6.5-256
P.1 (巴西)	Gamma	K417T:E484K:N501Y	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	1.8-2.7	3.2-8
B.1.617.2 (印度)	Delta	L452R:T478K	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	1.9-2.2	3-7.5
AY.1/AY.2 (印度)	Delta [+K417N]	K417N:L452R:T478K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	1.9	ND
B.1.1.529 (波札那)	Omicron BA.1	全部已知 <sup>e</sup>	132 至 183 倍	12 至 30 倍	51-277	147-278
BA.1.1 (多個國家)	Omicron BA.1.1	G339D:R346K:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	424 倍	176 倍	466	1147

具棘蛋白取代基的譜系		經檢測的特有 RBD 取代基	易感性降低倍數 <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/mL)	
Pango 譜系 (起源)	WHO 標示		偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
BA.2 (多個國家)	Omicron BA.2	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:H679K:P681H:N764K	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	9.8	35
BA.2.12.1 (美國)	Omicron BA.2.12.1	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452Q:S477N+T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	維持不變	ND	10.7	ND
BA.3 (多個國家)	Omicron BA.3	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16 倍	ND	34.5	ND
BA.4/5 (多個國家)	Omicron BA.4/5	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33 至 65 倍	ND	65-69.4	ND
B.1.525 (多個國家)	Eta	E484K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	5-9.5	ND
B.1.526 (美國)	Iota	E484K	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	1.8-4.5	1.0-7.0
B.1.617.1 (印度)	Kappa	L452R:E484Q	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	2.5-5.1	2.0-5.0
C.37 (秘魯)	Lambda	L452Q:F490S	維持不變 <sup>d</sup>	ND	1.1	ND
B.1.621 (哥倫比亞)	Mu	R346K:E484K:N501Y	維持不變 <sup>d</sup> (7.5 倍)	ND	13.5	ND
B.1.427 / B.1.429 (美國)	Epsilon	L452R	維持不變 <sup>d</sup>	維持不變 <sup>d</sup>	1.2-4.4	5.0-14.0



具棘蛋白取代基的譜系		經檢測的特有 RBD 取代基	易感性降低倍數 <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/mL)	
Pango 譜系 (起源)	WHO 標示		偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	偽病毒 <sup>b</sup>	真實 SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
R.1 (多個國家)	-	E484K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	4.6	ND
B.1.1.519 (多個國家)	-	T478K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	2.3	ND
C.36.3 (多個國家)	-	R346S:L452R	維持不變 <sup>d</sup>	ND	3.9	ND
B.1.214.2 (多個國家)	-	Q414K:N450K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	1.6	ND
B.1.619.1 (多個國家)	-	N440K:E484K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	7.6	ND
P.2 (巴西)	Zeta	E484K	維持不變 <sup>d</sup>	ND	10.4	ND
B.1.616 (法國)	-	V483A	維持不變 <sup>d</sup>	ND	1.1-1.2	ND
A.23.1 (英國)	-	V367F	維持不變 <sup>d</sup>	ND	0.5	ND
A.27 (多個國家)	-	L452R:N501Y	維持不變 <sup>d</sup>	ND	1.8	ND
AV.1 (多個國家)	-	N439K:E484K	維持不變 <sup>d</sup> (5.9 倍)	ND	13.0	ND

- <sup>a</sup> 多組共同取代基及/或採用研究級試驗的檢測實驗室之間，體外效力降低的範圍；相較於野生型參考病毒株，降低 50% 感染所需的單株抗體最大半數抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) 倍數平均變化。
- <sup>b</sup> 針對表現完整 SARS-CoV-2 變異棘蛋白和 L452Q 以外個別特有棘蛋白取代基的偽病毒進行檢測，包括 Alpha (+L455F、E484K、F490S、Q493R 及/或 S494P) 及 Delta (+K417N)，這些變異株帶有額外的指定 RBD 取代基，在這些譜系中無法檢測到，或僅能檢測到極微量。
- <sup>c</sup> 對表現完整變異棘蛋白的真實 SARS-CoV-2 進行檢測，包括 Alpha (+E484K 或 S494P)，這些變異株帶有額外的指定 RBD 取代基，在這些譜系中無法檢測到，或僅能檢測到極微量。
- <sup>d</sup> 維持不變：指易感性降低倍數 <10 倍。
- <sup>e</sup> Omicron 棘蛋白突變：A67V、H69-、V70-、T95I、G142D、V143-、Y144-、Y145-、N211-、L212I、ins214EPE、G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K、L981F。
- ND = 未定；RBD = 受體結合區域。

偽病毒或真實 SARS-CoV-2 中和易感性數據與臨床結果之間的相關性，目前尚不清楚。

在 PROVENT 試驗中，取得 21 名 COVID-19 感染參與者 (6 名接受 tixagevimab 及 cilgavimab 合併療法，15 名接受安慰劑) 在疾病就診時的定序資料。等位基因分率 ≥25% 時，14 名參與者感染了高關注變異株或需留意變異株，包括 8 名患有 Alpha (B.1.1.7) 的參與者 (8 名接受安慰劑)，1 名患有 Beta (B.1.351) 的參與者 (1 名接受 tixagevimab 及 cilgavimab)，3 名患有 Delta (B.1.617.2) 的參與者 (3 名接受安慰劑)、2 名患有 Epsilon (B.1.429) 的參與者 (2 名接受 tixagevimab 及 cilgavimab)。額外 7 名參與者感染 B.1.375 (1 名接受 tixagevimab 和 cilgavimab) 或含多種棘蛋白取代基的 A\_1 譜系集合，包括 D614G 和 P681H 或 Q677P (3 名接受 tixagevimab 和 cilgavimab，3 名接受安慰劑)。等位基因分率 ≥3% 時，檢測到的其他棘蛋白 RBD 取代基包括 tixagevimab 及 cilgavimab 組的 V503F。

在 STORM CHASER 試驗中，取得 19 名 COVID-19 感染參與者 (12 名接受 tixagevimab 及 cilgavimab 合併療法，7 名接受安慰劑) 在疾病就診時的定序資料。等位基因分率  $\geq 25\%$  時，12 名參與者感染了高關注變異株或需留意變異株，包括 9 名患有 Alpha (B.1.1.7) 的參與者 (5 名接受 tixagevimab 和 cilgavimab，4 名接受安慰劑)，3 名患有 Epsilon (B.1.427 / B.1.429) 的參與者 (2 名接受 tixagevimab 及 cilgavimab，1 名接受安慰劑)。額外 7 名參與者感染了 B.1.1.519 (1 名接受 tixagevimab 和 cilgavimab) 或含多種棘蛋白取代基的 A\_1 譜系集合，包括 D614G 和 D138H、Q675H、Q677H 或 V1176F (4 名接受 tixagevimab 和 cilgavimab，2 名接受安慰劑)。等位基因分率  $\geq 3\%$  時，檢測到的其他棘蛋白 RBD 取代基包括 tixagevimab 及 cilgavimab 組的 S325P、Del342、C361W、Del428、F429V 和 F515C。

對 tixagevimab 及 cilgavimab 具有抗藥性的相關變異株，可能對其他以 SARS-CoV-2 RBD 為目標的單株抗體具有交叉抗藥性。tixagevimab 及 cilgavimab 共同保留了對偽病毒的活性，這些病毒帶有個別 SARS-CoV-2 棘蛋白取代基 (E484D/K/Q，F490S、Q493R、S494P、K417E/N、D420N、K444Q、V445A、Y453F、L455F、N460K/S/T、F486V、Q493K)，這些取代基可在其他以 SARS-CoV-2 棘蛋白 RBD 為目標之單株抗體的中和逃逸變異株發現。

### 藥效學

靜脈注射 (IV) 施用 300-3000 mg EVUSHELD 的評估結果，確立中和抗體效價的劑量相關暴露量關係。在第一期試驗中，健康自願受試者 (N= 10) 肌肉注射單劑 300 mg EVUSHELD 後，用藥後 7、30、60、90、150、210 和 270 天的中和抗體幾何平均效價 (GMT) 分別為 689.2、852.8、656.8、533.7、290.1、297.5 和 98.6，與接受靜脈注射 300 mg 參與者觀察到的增加幅度相近。

在 PROVENT 試驗中，肌肉注射單劑 300 mg EVUSHELD 後，用藥後 7、28、57 和 91 天的中和抗體 GMT，與第一期健康自願受試者試驗的觀察結果相似，且分別比 COVID-19 病人恢復期血漿測得的 GMT 高出 16 倍、22 倍、17 倍和 12 倍 (GMT = 30.8)。

在 TACKLE 試驗中，肌肉注射單劑 600mgEVUSHELD 後，用藥後 6、15、29、85 和 169 天後的中和抗體 GMT，與使用安慰劑相比分別為 16 倍、14 倍、22 倍、18 倍和 5 倍。

### 免疫原性

在 PROVENT 試驗中，注射單劑 300 mg EVUSHELD 後第 183 天，於可評估抗藥物抗體 (ADA) 的受試者中，偵測到治療產生的抗 tixagevimab、抗 cilgavimab 和抗 EVUSHELD 抗體分別為 3.2% (101/3152)、3.7% (113/3068) 和 4.9% (156/3158)。在重複給藥的 PROVENT 子試驗中，受試者於施打初始劑量 EVUSHELD 後 10 到 14 個月施打第二劑 300mg 的 EVUSHELD，於施打第二劑後最多 29 天，於可評估抗藥物抗體 (ADA) 的受試者中，偵測到治療產生的抗 tixagevimab、抗 cilgavimab 和抗 EVUSHELD 抗體分別為 0% (0/49)、10.2% (5/49) 和 10.2% (5/49)。

在 TACKLE 試驗中，注射單劑 600 mg EVUSHELD 後第 169 天，於可評估抗藥物抗體 (ADA) 的受試者中，偵測到治療產生的抗 tixagevimab、抗 cilgavimab 和抗 EVUSHELD 抗體分別為 5.2% (14/271)、10.7% (33/307) 和 10.7% (37/346)。

無證據顯示抗藥物抗體與藥物動力學或藥物安全性有關。

## 臨床效力

### **COVID-19 預防**

#### **PROVENT**

PROVENT 是一項第三期、隨機分配 (2:1)、雙盲、安慰劑對照的進行中臨床試驗，探討 ≥18 歲成人在暴露 COVID-19 前給予 EVUSHELD 預防性投藥的成效。本試驗參與者為年齡 ≥60 歲、既有共病症 (肥胖、鬱血性心衰竭、慢性阻塞性肺病、慢性腎病、慢性肝病、免疫不全、疫苗接種耐受不良)，或因生活/工作環境使得 SARS-CoV-2 感染風險增加者。參與者在進入試驗時皆未接種 COVID-19 疫苗。參與者接受單劑 EVUSHELD 300 mg (150 mg tixagevimab 和 150 mg cilgavimab 分開肌肉注射) 或安慰劑。本試驗於篩選時即排除了實驗室確診 SARS-CoV-2 感染病史或 SARS-CoV-2 抗體陽性的參與者。

EVUSHELD 組與安慰劑組的基準點基本資料分佈均衡。年齡中位數為 57 歲 (43% 參與者為 60 歲以上)、46% 參與者為女性、73% 為白人、3% 為亞裔、17% 為黑人/非裔美國人、15% 為西語裔/拉丁裔。在 5197 名參與者中，78% 具有基準點共病症或與 COVID-19 重症相關的風險因子，包括免疫抑制疾病 (<1%)、免疫抑制藥物 (3%)、糖尿病 (14%)、肥胖 (42%)、心血管疾病 (8%)、癌症或癌症病史 (7%)、慢性阻塞性肺病 (5%)、慢性腎病 (5%) 和慢性肝病 (5%)。

主要評估指標：若參與者的第一例 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性且有症狀疾病發生於施用後至第 183 天之前，即定義為 COVID-19 案例。主要分析納入 5172 名基準點時 SARS-CoV-2 RT-PCR 呈陰性的參與者，其中 3441 名接受 EVUSHELD，1731 名接受安慰劑。主要分析僅納入未解盲且未接受疫苗的參與者。相較於安慰劑，EVUSHELD 顯著 (p 值 <0.001) 降低 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性且有症狀疾病 (COVID-19) 77% 的風險 (表 4)。主要分析時，施用後的追蹤時間中位數為 83 天。

**表 4 COVID-19 的發生率 (暴露前全分析資料集)**

	N*	事件數 <sup>a</sup> , n (%)	相對風險差, % (95% CI)
EVUSHELD 300 mg <sup>b</sup>	3441	8 (0.2%)	77% (46 - 90)
安慰劑	1731	17 (1.0%)	

CI = 信賴區間, N = 分析的參與者人數。

\* 在試驗過程中, 當參與者可以接種 COVID-19 疫苗時, 參與者可以要求解盲以決定是否施打疫苗及何時施打疫苗。參與者將設限 (censor) 在施打疫苗時或解盲時 (設限時間為較早發生的時間點)。

<sup>a</sup> 主要評估指標, 若參與者的第一例 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性有症狀疾病發生於施用後及第 183 日之前, 即定義為 COVID-19 案例。

<sup>b</sup> 300 mg (tixagevimab 150 mg 及 cilgavimab 150 mg)。

預先定義子群體的療效一致, 包括年齡、性別、族裔, 以及基準點共病症或與重度 COVID-19 風險增加有關的特性。

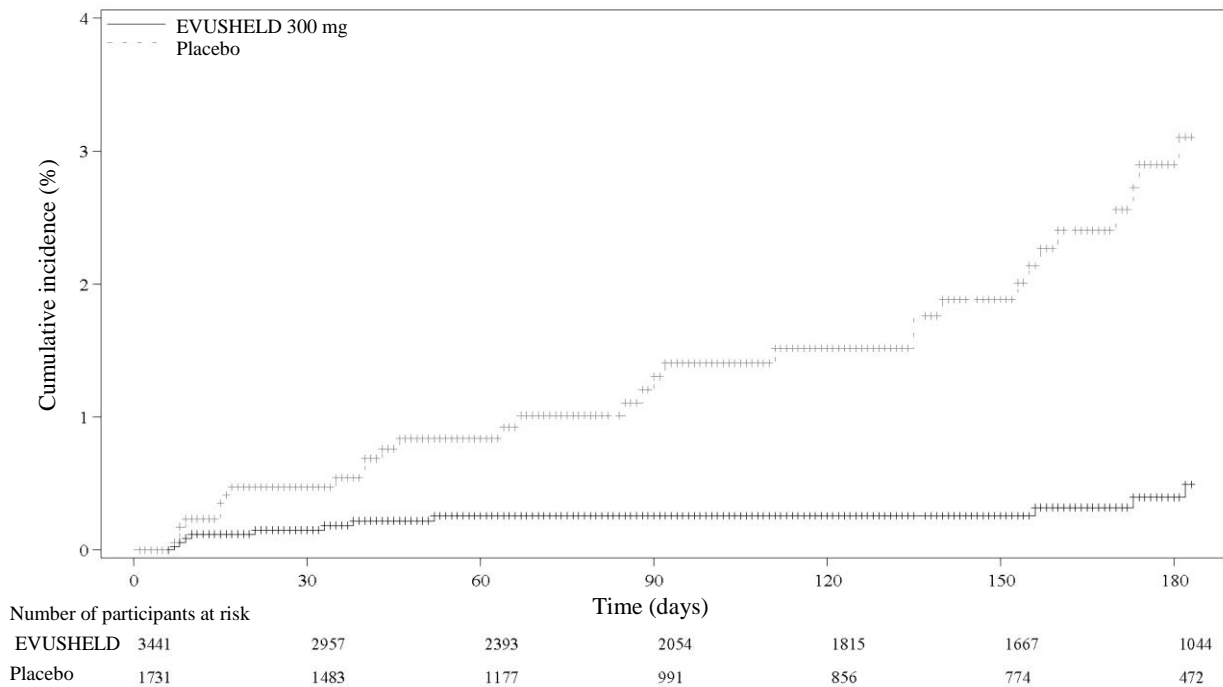
相較於安慰劑 (19/1731), 接受 EVUSHELD 的參與者 (12/3441), 其 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性有症狀疾病或任何原因死亡的發生率降低, 達到統計顯著, 相對風險差 69% (95% CI: 36, 85); p 值 = 0.002。

針對先前曾感染過 SARS-CoV-2, 且在基準點無血清學證據 (SARS-CoV-2 核鞘抗體陰性) 的參與者評估療效。相較於安慰劑, EVUSHELD 顯著降低任何 SARS-CoV-2 感染 (有症狀或無症狀、基準點後任何時間點 SARS-CoV-2 核鞘抗體陽性) 的風險; 接受 EVUSHELD 的參與者, 0.7% (21/3123) 觀察到 SARS-CoV-2 核鞘抗體, 接受安慰劑的參與者則為 1.3% (21/1564) (相對風險差 51%, 95% CI: 11, 73; p 值 = 0.020)。

接受 EVUSHELD 預防的參與者並未發生重度/危重症 COVID-19 事件 (定義為 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性有症狀疾病, 特徵至少包括肺炎 [發燒、咳嗽、呼吸急促或呼吸困難、肺部浸潤] 或低血氧血症 [在室內空氣下, SpO<sub>2</sub> <90% 及/或重度呼吸窘迫] 及世界衛生組織 (WHO) 臨床惡化量表評分為 5 分以上), 而接受安慰劑的參與者則發生 1 起事件 (0.1%)。

亦有進行額外的資料切點, 以提供更新的療效與安全性事後檢定分析; EVUSHELD 組與安慰劑組參與者的追蹤時間中位數為 6.5 個月。SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性有症狀疾病的相對風險差為 83% (95% CI 66-91), EVUSHELD 組為 11/3441 [0.3%] 起事件, 安慰劑組為 31/1731 [1.8%] 起事件, 請見圖 1。接受 EVUSHELD 預防的參與者並未發生重度/危重症 COVID-19 事件, 而接受安慰劑的參與者則發生 5 起。

圖 1 Kaplan Meier : COVID-19 有症狀的累積發生率 (PROVENT)



於圖 1 觀察期間內時的主流 SARS-CoV-2 變種病毒為 Alpha、Beta、Gamma、Epsilon 和 Delta。

### STORM CHASER

STORM CHASER 是一項第三期、隨機分配 (2:1)、雙盲、安慰劑對照的進行中臨床試驗，探討 ≥18 歲成人在暴露 COVID-19 後給予 EVUSHELD 預防性投藥的成效。參與者在納入試驗時並未接種 COVID-19 疫苗，並可能接觸實驗室確認 SARS-CoV-2 感染 (有症狀或無症狀) 的病人 (8 天內)。參與者接受單劑 EVUSHELD 300 mg (tixagevimab 150 mg 和 cilgavimab 150 mg，分別肌肉注射) 或安慰劑。這項試驗篩選時排除了有實驗室確診 SARS-CoV-2 感染病史或 SARS-CoV-2 抗體陽性的參與者。在試驗過程中，當參與者可以接種 COVID-19 疫苗時，參與者可以要求解盲以決定是否施打疫苗及何時施打疫苗。

EVUSHELD 組與安慰劑組的基準點基本資料分佈均衡。年齡中位數為 48 歲 (20% 參與者為 60 歲以上)、49% 參與者為女性、84% 為白人、10% 為黑人/非裔美國人、2.5% 為亞裔、58% 為西語裔/拉丁裔。

1,121 名隨機分配並接受 EVUSHELD (N= 749) 或安慰劑 (N= 372) 的參與者中，48 名參與者在基準點時 SARS-CoV-2 陽性 (鼻咽拭子的 RT-PCR 分析)。

本試驗並未達到主要療效評估指標，即用藥後至第 183 天之前，參與者發生第一例 SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性有症狀疾病的發生率。在整體族群中，相較於安慰劑，EVUSHELD 可將 COVID-19 有症狀的風險降低 33% (95% CI: -26, 65)，此結果未達到統計顯著；EVUSHELD 組 COVID-19 有症狀為 23 例 (3.1%)，安慰劑組則為 17 例 (4.6%)。

## 5.2 藥物動力學特性

tixagevimab 及 cilgavimab 的藥物動力學在單次靜脈輸注 300 mg 到 3000 mg 的範圍間和單次肌肉注射 300mg 到 600mg 的範圍間和單次肌肉注射 300 mg 到 600 mg 的範圍間，是相似且呈線性並與劑量成比例。

### 吸收

TACKLE 試驗中，COVID-19 病人肌肉注射單劑 600 mg (每種抗體 300 mg) 後，tixagevimab 和 cilgavimab 的平均 (%CV) 最高濃度 ( $C_{max}$ ) 分別為 21.9 (61.7%) 和 20.3 (63.6%)  $\mu\text{g/mL}$ ，達到最高濃度時間  $T_{max}$  中位數為 15 天。

健康自願受試者肌肉注射單劑 300 mg (每種抗體 150 mg) 後，tixagevimab 的估計絕對生體可用率為 68.5%，cilgavimab 則為 65.8%。

### 分佈

由 PK 模型可知，tixagevimab 的中央分佈體積為 2.72 L，cilgavimab 為 2.48 L。tixagevimab 的周邊分佈體積為 2.64 L，cilgavimab 為 2.57 L。

### 生物轉換/代謝

tixagevimab 及 cilgavimab 預期將透過分解代謝路徑降解為小型胜肽及成分胺基酸，其方式與內源性 IgG 抗體相同。

### 排除

tixagevimab 的清除率 (CL) 為 0.041 L/天，cilgavimab 為 0.041 L/天，受試者間變異分別為 21% 與 29%。tixagevimab 的群體終末排除半衰期中位數估計為 89 天，cilgavimab 則為 84 天。

在 PROVENT 試驗中，肌肉注射單劑 300 mg EVUSHELD 後，第 29 天的幾何平均血清濃度為 23.4  $\mu\text{g/mL}$  (geoSD: 1.9)，第 183 天為 7.72  $\mu\text{g/mL}$  (geoSD: 1.6)。

在 PROVENT 的子試驗中，於初始劑量後第 10 到 14 個月肌肉注射單劑 300 mg EVUSHELD，第 29 天的幾何平均血清濃度為 26.4  $\mu\text{g/mL}$  (geoSD: 1.5)。施打第二劑 EVUSHELD 的藥物動力學檔案與第一劑相似。在 TACKLE 試驗中，肌肉注射單劑 600 mg EVUSHELD 後，第 29 天的幾何平均血清濃度為 37.2  $\mu\text{g/mL}$  (geoSD: 2.1)。在 TACKLE 試驗中感染 COVID-19 之病人與在預防試驗中的受試者相比，其對於 tixagevimab 或 cilgavimab 的清除上並無臨床相關的差異。

### 特殊族群

#### 腎功能不全

尚未進行特定臨床試驗，檢查腎功能不全對 tixagevimab 及 cilgavimab 藥物動力學的影響。

tixagevimab 及 cilgavimab 不會完全經由尿液排除，因為分子量 >69 kDa 的單株抗體不會經由腎臟排除，因此腎功能不全預期不會顯著影響 tixagevimab 及 cilgavimab 的暴露量。同樣地，透析預期不會影響 tixagevimab 及 cilgavimab 的 PK 表現。

依據群體 PK 分析，輕度 (N = 978) 或中度 (N = 174) 腎功能不全病人的 tixagevimab 及 cilgavimab 清除率與腎功能正常的人沒有差異。依據群體 PK 模型，重度腎功能不全 (N = 21) 參與者人數不足，無法得出結論。

#### *肝功能不全*

尚未進行特定臨床試驗，檢查肝功能不全對 tixagevimab 及 cilgavimab PK 的影響。肝功能不全對 tixagevimab 及 cilgavimab PK 的影響尚不清楚。

tixagevimab 及 cilgavimab 預期會由多種組織分解代謝，透過蛋白水解方式降解為胺基酸，回收再利用生成其他蛋白質，因此肝功能不全預期不會影響 tixagevimab 及 cilgavimab 的暴露量。

#### *老年人*

在參與者的合併 PK 分析中，21% (N = 534) 年齡為 65 歲以上，4.2% (N = 107) 為 75 歲以上。相較於年輕個體，老年受試者 (≥65 歲) 的 tixagevimab 及 cilgavimab PK 並沒有具臨床意義的差異。

#### *小兒族群*

目前尚未評估 tixagevimab 及 cilgavimab 用於 <18 歲個體的 PK 表現。

由於 PROVENT、STORM CHASER 和 TACKLE 臨床試驗已納入體重相近的成人受試者，使用群體 PK 模型及模擬可知，對於 12 歲以上且體重至少 40 kg 的兒童，建議給藥方案的 tixagevimab 及 cilgavimab 血清暴露量預期與成人的暴露量相似。

#### *其他特殊族群*

依據群體 PK 分析，性別、年齡、BMI (範圍 21-41)、體重 (範圍 36-177 kg)、種族、族裔、心血管疾病、糖尿病、免疫功能不全等，對 tixagevimab 及 cilgavimab PK 並無具臨床意義的影響。

#### 藥物交互作用

tixagevimab 及 cilgavimab 不會經腎臟排出，或是由細胞色素 P450 酶代謝；因此，不太可能與經腎臟排出或細胞色素 P450 酶的受質、誘導劑、抑制劑等併用藥品產生交互作用。

依據 PK 模型，施用 EVUSHELD 後接種 COVID-19 疫苗，對於 EVUSHELD 清除率並無具臨床意義的影響。

## 5.3 臨床前安全性資料

### 臨床前毒性

未曾進行致癌作用、致突變及生殖毒性研究。

臨床前資料顯示，依據組織結合性研究及食蟹猴單劑毒性研究 (包括安全性藥理學及局部耐受性評估)，對人類並無特定危害。

在食蟹猴的單劑毒理學試驗中，靜脈輸注 600 mg/kg 的 EVUSHELD (300 mg/kg 的 tixagevimab 和 300 mg/kg 的 cilgavimab 併用)，或肌肉注射 150 mg/kg (每種抗體各 75 mg/kg) 並無不良作用。

在使用人類成人及胚胎組織的組織交叉反應性研究中，並未偵測到結合。

## 6 藥品詳細資料

### 6.1 賦形劑列表

L-組胺酸 (L-Histidine)

L-組胺酸單水鹽酸鹽 (L-Histidine hydrochloride monohydrate)

蔗糖 (Sucrose)

聚山梨醇酯 80 (Polysorbate 80)

注射用水 (Water for injection)

### 6.2 不相容性

本藥品未進行過相容性試驗，因此不應與其他藥品混用。

### 6.3 保存期限

#### 未開封的藥瓶

保存於 2°C 至 8°C，18 個月。

#### 肌肉注射用之注射器的保存

注射液不含防腐劑，因此製備完成的注射器應立即注射。若無法立即注射，需要保存製備完成的 tixagevimab 和 cilgavimab 注射器，從藥瓶穿刺到進行施打，間隔總計不應超過 4 小時，可保存在：

- 2°C 至 8°C 的冰箱內
- 或室溫最高 25°C 下



#### **6.4 儲存時注意事項**

放置冰箱冷藏 (2°C 至 8°C)。

不可冷凍。請勿搖晃。

將藥瓶置於原始包裝盒中，避光儲存。

#### **6.5 容器材質及內容**

每個紙盒含有兩個藥瓶：

##### *Tixagevimab*

1.5 mL 注射液裝於透明玻璃藥瓶，瓶口以氯化丁基彈性橡膠塞密封，瓶蓋為深灰色掀開式鋁蓋。

##### *Cilgavimab*

1.5 mL 注射液裝於透明玻璃藥瓶，瓶口以氯化丁基彈性橡膠塞密封，瓶蓋為白色掀開式鋁蓋。

#### **6.6 使用說明、處理及棄置**

未使用的藥品或廢棄物，應遵循相關規定棄置。