

艾法施<sup>®</sup>注射液

MVASI<sup>®</sup> Solution for Injection

Bevacizumab

衛部菌疫輸字第 001117 號

限由醫師使用

MVASI<sup>®</sup> 為 AVASTIN<sup>®</sup> 之生物相似性藥品

**警告：胃腸穿孔，外科手術和傷口癒合的併發症及出血**

**胃腸穿孔：**使用 MVASI 治療的病人發生胃腸穿孔（有些是致命的）的發生率為 0.3-3.2%。發生胃腸穿孔應停止使用 MVASI。（見 2.4.1 一般（警語及注意事項））

**外科手術和傷口癒合的併發症：**在使用 MVASI 治療的病人有較高傷口癒合和外科手術併發症的發生率，包括嚴重和致命的併發症的發生率。病人有傷口裂開現象時應停止使用 MVASI。目前仍未知為避免減弱傷口癒合能力並減少傷口裂開的風險所需停用 MVASI 至進行選擇性手術的適當時間間隔。在進行選擇性手術前至少 28 天，應暫停使用 MVASI。在手術後至少 28 天且手術傷口完全癒合後再開始進行 MVASI 的治療。（見 2.4.1 一般（警語及注意事項））

**出血：**在使用 MVASI 的病人發生嚴重或致命的出血（包括咳血、胃腸出血、神經系統出血、鼻出血和陰道出血）較頻繁（最高達 5 倍）。對於有嚴重出血或最近曾發生咳血的病人，不可投予 MVASI 來治療。（見 2.4.1 一般（警告及注意事項））

## 1. 說明

### 1.1 治療/藥理分類

抗癌藥物

ATC Code: L01X C07

### 1.2 劑型

調配後供輸注之溶液。

### 1.3 使用途徑

用於靜脈（i.v.）輸注之透明至稍微乳白、無色至淡棕色的無菌溶液。

MVASI 並非用於眼球玻璃體內之配方。（見 2.4.1 警語及注意事項，一般）

## 1.4 無菌/放射活性

無菌。

## 1.5 成分含量

有效成份：Bevacizumab [人化的抗血管內皮生長因子 (VEGF) 單株抗體]。

MVASI 有 100 毫克及 400 毫克的劑量，其為不含防腐劑、單次使用的 4 毫升或 16 毫升小瓶裝 (25 毫克/毫升)。

100 毫克小瓶裝的 MVASI 含有 100 毫克的 bevacizumab。

400 毫克小瓶裝的 MVASI 含有 400 毫克的 bevacizumab。

賦形劑:  $\alpha, \alpha$ -Trehalose dihydrate, Sodium phosphate monobasic monohydrate, Sodium phosphate dibasic anhydrous, Polysorbate 20, Water for injections。

## 2. 臨床特性

### 2.1 適應症

#### **轉移性大腸直腸癌 (mCRC)**

與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。

與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 bevacizumab 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。

與含有 fluoropyrimidine-irinotecan- 或 fluoropyrimidine-oxaliplatin- 為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 MVASI 併用化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。

說明: 不適用於高風險的二期以及三期大腸癌輔助性療法 (high risk stage II and III adjuvant colon cancer; aCC)

#### **轉移性乳癌 (mBC)**

與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER2 (-) 轉移性乳癌病人的第一線治療。

說明：

1. 與 paclitaxel 併用在治療轉移性乳癌病人之療效，僅在無疾病進展存活期方面可達統計上顯著優於 paclitaxel 單獨使用，目前並無以整體存活期為主要療效指標之臨床試驗證實 bevacizumab 與 paclitaxel 併用延長整體存活期之效果。
2. 不適用於經 anthracycline 及 taxane 治療轉移性乳癌又出現疾病進展的病人。

#### **惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤**

單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 Temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma multiforme) 復發之成人病人。

#### **晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)**

與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。

併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。

#### **持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌 (Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer)**

與 paclitaxel 及 cisplatin 合併使用可用於治療持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。

與 paclitaxel 及 topotecan 合併使用可用於無法接受含鉑類藥物治療 (platinum therapy) 病人之持續性、復發性或轉移性子宮頸癌。

## **2.2 用法用量**

### **一般**

如欲以其它生物藥品取代，須先取得處方醫師的同意。

MVASI 應由專業的醫護人員利用無菌技術進行配製，並依照特殊指示 (見 4.2 使用、操作及處置之特殊指示)。

MVASI 輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。

第一次使用 MVASI 時，靜脈輸注時間為 90 分鐘。若病人對第一次輸注的耐受性良好，則第二次的輸注時間只要 60 分鐘即可。如果對 60 分鐘輸注的耐受性依然良好，則以後的輸注時間 30 分鐘即可。

不建議因不良事件而降低使用的劑量。如果必要時，應依 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 所述，永久停用或暫緩使用 MVASI。

MVASI 並非用於眼球玻璃體內之配方。(見 2.4.1 警語及注意事項，一般)

### **轉移性大腸直腸癌 (mCRC)**

MVASI 的建議劑量，以靜脈輸注如下：

第一線治療：5 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次；或 7.5 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

先前未曾使用 bevacizumab 病人於第二線治療：10 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次；15 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

建議應持續以 MVASI 治療至潛在疾病發生惡化為止。

當用於治療第一線已接受過以 MVASI 的治療法後惡化的第二線治療，應與含有 fluoropyrimidine-irinotecan- 或 fluoropyrimidine-oxaliplatin- 為基礎的化學療法合併使用，投與 MVASI 5 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次或 7.5 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

### **轉移性乳癌 (mBC)**

MVASI 的建議劑量是靜脈輸注給予 10 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次。

建議應持續以 MVASI 治療至潛在疾病發生惡化為止。

### **惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤**

MVASI 的建議劑量是靜脈輸注給予 10 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次；或 15 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

建議應持續以 MVASI 治療至潛在疾病發生惡化為止。

### **晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)**

合併使用含鉑類化學療法的 NSCLC 病人的第一線治療：

MVASI 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用六個治療週期，接著單獨使用 MVASI 治療，直到疾病惡化為止。

與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用時，MVASI 的建議劑量為靜脈輸注 15 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

合併使用 erlotinib，作為帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的 NSCLC 病人的第一線治療：

在與 erlotinib 合併使用之前，應執行 EGFR 突變檢測。選擇效度良好且堅定的檢驗方法非

常重要，以避免偽陰性或偽陽性測定。

與 erlotinib 合併使用時，MVASI 的建議劑量為靜脈輸注 15 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

建議應持續以 MVASI 併用 erlotinib 治療至潛在疾病發生惡化為止。

有關 erlotinib 適用的病人及用法用量，請參考 erlotinib 的完整仿單資訊。

### **子宮頸癌 (Cervical Cancer)**

MVASI 可與下列其中一種化學治療方式併用：

Paclitaxel 加上 cisplatin 或 paclitaxel 加上 topotecan (關於化學治療的更多詳細資訊請見章節 3.1.2)。

MVASI 的建議劑量為 15 毫克/每公斤 (體重)，每三週給藥一次，以靜脈輸注方式給藥。

建議應持續以 MVASI 治療至潛在疾病發生惡化或產生無法忍受的毒性為止。

#### **2.2.1 特殊劑量指示**

**小孩及青少年：**目前尚未建立 MVASI 用在小孩及青少年的安全性及療效性。

**老年人：**老年人無須調整劑量

**腎功能不全：**目前尚無 MVASI 用在腎功能不全的病人的安全性及療效之研究。

**肝功能不全：**目前尚無 MVASI 用在肝功能不全的病人的安全性及療效之研究。

## **2.3 禁忌症**

已知會對下列東西過敏的病人禁止使用 MVASI：

- 本產品的任何成份。
- 中國倉鼠卵巢細胞製劑或其他基因重組之人類或人化的抗體。

## **2.4 警語及注意事項**

### **2.4.1 一般**

為了提升生物藥品的可追溯性，應將所用藥品之商品名與批號明確記錄(或說明)於病人檔案中。

### **胃腸穿孔與瘻管**

病人在使用 bevacizumab 時，發生胃腸穿孔 (見 2.6.1 不良反應，臨床試驗) 及膽囊穿孔 (見 2.6.2 不良反應，上市後經驗) 的危險性較高。發生胃腸穿孔的病人應永久停止使用 MVASI。持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人接受 bevacizumab 治療可能會使陰道與胃腸道的任何部位之間出現瘻管 (胃腸道-陰道瘻管) 的風險增加，尤其是在先前接受過放射治療的病人 (見章節 2.6.1 胃腸穿孔與瘻管)。

### **非胃腸道瘻管 (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))**

以 bevacizumab 治療時，病人發生瘻管的風險可能會增加 (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))。對產生氣管食道 (TE) 瘻管或任何 4 級瘻管的病人，應永久停用 MVASI。產生其他瘻管的病人繼續使用 bevacizumab 的資訊有限。對發生在非腸胃道的體內瘻管，應考慮停用 MVASI。

### **出血 (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))**

使用 bevacizumab 治療的病人有較高出血的危險性，特別是與腫瘤相關的出血 (見 2.6.1 出血)。在 MVASI 治療期間出現 3 級或 4 級出血的病人應永久停用 MVASI。

尚未接受治療的中樞神經系統轉移的病人，照往例會依醫學造影程序 (imaging procedures) 或徵候及症狀被排除在 bevacizumab 臨床試驗之外。因此，尚未能從隨機臨床研究中預估此類病人發生中樞神經系統出血現象的風險 (見 2.6.1 出血)。應監測病人中樞神經系統出血的徵候及症狀，且在發生顱內出血時停止使用 MVASI。

目前尚無 bevacizumab 用於先天性出血體質、後天性凝血病變的病人或在開始進行 bevacizumab 治療前接受全劑量抗凝血劑來治療血栓栓塞的病人的安全性資料，因為已將這類病人排除在臨床試驗之外。因此，在這些病人開始 MVASI 治療前應審慎評估。不過，接受 bevacizumab 治療時，發生靜脈栓塞的病人在併用全劑量 warfarin 及 bevacizumab 治療時，3 級或以上出血的比率並無增加的情形。

### **混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後之嚴重眼睛感染 (見 2.6.2 不良反應; 上市後經驗)**

曾有使用核准作為癌症病人靜脈投與的 bevacizumab 小瓶，在被混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後，發生嚴重眼睛不良事件 (包括感染性眼內炎以及其他眼部發炎症狀) 的個案以及群體報導。其中一些案例造成不同程度的視力喪失，包括永久性失明。

### **肺出血/咳血 (見 2.6 不良反應)**

以 bevacizumab 治療患非小細胞肺癌的病人可能有嚴重的肺出血/咳血的危險性，有些案例甚至會致命 (見 2.6.1 出血)。在最近曾發生肺出血/咳血 (大於 1/2 茶匙的紅色血量) 的病人，不可使用 MVASI 來治療。

### **高血壓**

以 bevacizumab 治療之病人的高血壓發生率較高。臨床安全性數據顯示，高血壓發生率可能與劑量有關。在開始給予 MVASI 治療前，應適當控制已存在之高血壓。關於 bevacizumab 對於在開始治療時有未受控制的高血壓病人的作用，尚無任何資訊。建議在 MVASI 治療期間監測病人的血壓 (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))。

在大多數的高血壓案例中，依個別病人的情況施以適當的抗高血壓藥後，高血壓有被適當控制。如果臨床上嚴重的高血壓無法以抗血壓療法予以控制，或若病人發生高血壓危象或高血

壓性腦病變，應永久停用 MVASI (見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應) 及 2.6.2 上市後經驗)。

### **可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)**

經 bevacizumab 治療之病人中有極少數曾發生與可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)) 一致的徵兆及症狀，PRES 是一種罕見的神經性疾病，可能會包括以下的徵兆及症狀在其中：癲癇、頭痛、精神狀態異常、視覺障礙、或大腦皮質失明，有或無伴隨高血壓。PRES 之診斷須以腦部影像檢查，最好以核磁共振造影 (MRI) 來證實。當病人發生 PRES 時，建議當進行特定的症狀治療包括控制高血壓時，同時停用 MVASI。對先前曾發生過 PRES 的病人，重新開始 MVASI 的治療的安全性尚未得知 (見 2.6.1 不良反應，臨床試驗以及 2.6.2 不良反應，上市後經驗)。

### **動脈血栓栓塞**

在臨床試驗中，接受 bevacizumab 合併化學療法的病人，其腦血管事件、短暫性腦缺血發作 (TIA) 及心肌梗塞 (MI) 等動脈血栓栓塞事件的發生率，比單獨使用化學療法的病人高。發生動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用 MVASI。

有動脈血栓栓塞、糖尿病病史或年齡超過 65 歲的病人，在 bevacizumab 合併化學療法治療期間，發生動脈血栓栓塞的危險性會增加。以 bevacizumab 治療這些病人時應小心謹慎。

### **靜脈血栓栓塞 (見 2.6 不良反應)**

在以 bevacizumab 治療的情況下，病人可能有產生靜脈血栓栓塞事件 (包括肺栓塞) 的風險。

持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人接受 bevacizumab 治療可能會增加靜脈血栓栓塞事件發生的風險 (見章節 2.6.1 靜脈血栓栓塞)。

發生具生命威脅性 (4 級) 的靜脈血栓栓塞，包括肺栓塞的病人應停用 MVASI，發生 3 級 (含) 以下的血栓栓塞病人則應密切監測。

### **充血性心臟衰竭 (見 2.6 不良反應)**

在臨床試驗中曾有報告與充血性心臟衰竭 (CHF) 一致的事件。診斷包含從無症狀的左心室射出量減少到有症狀且需要治療或住院之充血性心臟衰竭。

以 MVASI 治療在臨床上有明顯的心血管疾病 (如已存在之冠狀動脈疾病，或充血性心臟衰竭) 的病人時須小心。

大多數發生充血性心臟衰竭的病人，患有轉移性乳癌且先前曾接受過 anthracyclines 療法或左胸壁放射療法，或有其他充血性心臟衰竭 (CHF) 之危險因子。

### **嗜中性白血球減少症**

在 bevacizumab 併用某些有骨髓毒性的化學療法治療病人時，發生嚴重嗜中性白血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症或因嚴重嗜中性白血球減少症而感染（包括某些死亡案例）之比率，較單獨使用化學療法為高。

### **傷口癒合**

Bevacizumab 可能會對傷口癒合過程產生不利的影響。曾有嚴重的傷口癒合併發症（包括手術吻合處併發症）導致死亡的報告。應於重大手術後至少 28 天或手術傷口完全癒合後再開始進行 MVASI 的治療。對於 MVASI 治療期間出現傷口癒合併發症的病人，應等到傷口完全癒合後再行使用。進行選擇性手術時，應暫停 MVASI 的治療（見 2.6.1 臨床試驗（不良反應））。

曾有極少數接受 bevacizumab 治療之病人發生包括致命結果的壞死性筋膜炎之案例；通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生。當病人出現壞死性筋膜炎，應停止使用 MVASI 治療並立刻給予適當的治療。（見 2.6.2 上市後經驗（不良反應））。

### **蛋白尿（見 2.6 不良反應）**

在臨床試驗中，併用 bevacizumab 與化學療法的病人發生蛋白尿的機率較單獨使用化學療法者高。建議在開始治療前及治療期間，以尿液試紙監測蛋白尿。有 1.4% 使用 bevacizumab 治療的病人觀察到有 4 級蛋白尿（腎病症候群）。若產生腎病症候群，則應永久停用 MVASI。

### **過敏反應、輸注反應（見 2.6 臨床試驗及上市後經驗（不良反應））**

病人可能有發生輸注/過敏反應的風險。如同其他治療用人化單株抗體，建議在給予 MVASI 時和之後密切觀察病人。如果有發生反應，應停止輸注並給予適當治療。

### **卵巢衰竭/生育力（見 2.5.1 特殊族群之使用，懷孕及 2.6.1 不良反應，臨床試驗）**

Bevacizumab 可能損害女性的生育力。因此，對於具有生育能力的婦女，在開始使用 MVASI 治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。

## **2.4.2 駕駛及機器操作能力**

對駕駛及影響操作機械能力的研究尚未進行。不過，並無證據顯示因 bevacizumab 的治療會造成對於駕駛、操作機械能力或精神狀態有負面影響的不良事件的增加。

## **2.4.3 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用**

### **抗癌藥物對 bevacizumab 藥物動力學的影響**

從一項族群藥物動力學分析結果顯示，併用的化學療法對 bevacizumab 的藥物動力學不會產生臨床有意義之交互作用。在使用 bevacizumab 單一療法的病人與 bevacizumab 併用干擾素  $\alpha$  2a、erlotinib 或化學療法（IFL、5-FU/LV、carboplatin/paclitaxel、capecitabine、doxorubicin）的病人中，其 bevacizumab 的清除率沒有統計學上顯著意義或臨床有意義的差異。

### **Bevacizumab 對其他抗癌藥物之藥物動力學的影響**

對於合併給予之干擾素  $\alpha$  2a、erlotinib (及其活性代謝物 OSI-420) 或化療藥物 irinotecan (及其活性代謝物 SN38)、capecitabine、oxaliplatin (依據游離態的鉑及總鉑量的測量結果) 與 cisplatin 的藥動學並未觀察到與 bevacizumab 有臨床上相關的交互作用。無法確認 bevacizumab 對於 gemcitabine 藥物動力學的影響。

### **併用 bevacizumab 及 sunitinib malate**

在兩項轉移性腎細胞癌的臨床研究中，19 位以 bevacizumab (10 mg/kg，每兩週一次) 併用 sunitinib malate (每天 50 mg) 治療的病人中，曾有 7 位病人發生微血管病變性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)。

MAHA 是一種溶血性疾病，可能會以紅血球碎裂、貧血及血小板減少症方式呈現。此外，曾在這些病人中的部份病人觀察到高血壓 (包括高血壓危象)、肌酸酐上升及神經性症狀。這些所有的現象皆在停止使用 bevacizumab 及 sunitinib malate 後回復 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 中的高血壓、蛋白尿、可逆性後腦病變症候群)。

### **放射療法**

併用放射療法與 bevacizumab 的安全性與有效性尚未建立。

## **2.5 特殊族群之使用**

### **2.5.1 懷孕**

血管新生已被證實對胎兒的發展非常重要。血管新生在使用 bevacizumab 後會受到抑制，此可能會導致不良的懷孕結果。

目前尚未對孕婦進行適當且控制良好的研究 (見 3.3.4 致畸胎性)。IgG 已知會穿過胎盤屏障，且 bevacizumab 可能會抑制胎兒的血管新生。在上市後的使用，曾觀察到有婦女在單獨使用 bevacizumab 或與已知具有胚胎毒性的化療藥物併用後產生胎兒異常的案例 (見 2.6.2 上市後經驗 (不良反應))。

因此懷孕期間不應使用 MVASI。有生育能力的女性在 MVASI 治療期間應採取適當的避孕措施。基於藥物動力學的考量，避孕措施應持續至接受最後一劑 MVASI 後 6 個月以上。

### **生育力 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般及 2.6.1 不良反應，臨床試驗)**

在動物的重複劑量安全性試驗中已顯示 bevacizumab 可能對於女性生育力有不良影響 (見 3.3 臨床前安全性)。在一項納入 295 位停經前婦女的子試驗中已顯示，相較於對照組，在 bevacizumab 組有較高的卵巢衰竭新案例發生率。在停止 bevacizumab 治療之後，大部分病人的卵巢功能恢復正常。使用 MVASI 治療對於生育力的長期影響目前未知。

### 2.5.2 授乳母親

Bevacizumab 是否會分泌到乳汁中尚不清楚。因為母體的 IgG 會分泌到乳汁中，且 bevacizumab 會傷害嬰兒的生長及發育，因此女性在 MVASI 治療期間最好不要哺乳，而且在接受最後一劑 MVASI 後至少 6 個月內不要餵哺母乳。

### 2.5.3 小兒

目前尚未建立 MVASI 用在兒童及青少年的安全性和療效性。MVASI 並未被核准用於 18 歲以下之病人。在已發表的報告中，已有 18 歲以下之病人暴露於 bevacizumab 後，被觀察到有除了下顎骨以外的骨壞死之案例 (見 3.3.5 臨床前安全性，其他 (生長板發育))。

### 2.5.4 老年人

參見 2.4.1 之動脈血栓栓塞。

### 2.5.5 腎功能不全

目前尚無 MVASI 用在腎功能不全病人之安全性及有效性之研究。

### 2.5.6 肝功能不全

目前尚無 MVASI 用在肝功能不全病人之安全性及有效性之研究。

## 2.6 不良反應

### 2.6.1 臨床試驗

在臨床試驗中，有不同惡性腫瘤病人使用 bevacizumab，且主要是併用化學療法治療。從臨床試驗超過 5500 位病人中所得的安全性資料，請見本節。上市後經驗請參見 2.6.2 上市後經驗。關於主要研究的詳細內容，包括研究設計及主要療效，請見 3.1.2 臨床/療效研究。

最嚴重的藥物不良反應為：

- 胃腸穿孔 [見 2.4.1 一般 (警語及注意事項)]。
- 出血包括肺出血/咳血，常見於非小細胞肺癌病人 [見 2.4.1 一般 (警語及注意事項)]。
- 動脈血栓栓塞 [見 2.4.1 一般 (警語及注意事項)]。

臨床安全性資料的分析結果顯示 bevacizumab 治療所發生的高血壓及蛋白尿與劑量有關。在所有接受 bevacizumab 療法的臨床試驗中，最常出現的藥物不良反應為高血壓、疲倦或無力、腹瀉及腹痛。

表一列出在多種適應症中使用 bevacizumab 併用不同化學療法治療所相關的不良藥物反應。這些發生的反應在至少一個主要的臨床研究中與對照組相比較下，至少有 2% 的差異 (NCI-CTC 3-5 級的反應)；或與對照組相比較下，至少有 10% 的差異 (NCI-CTC 1-5 級的反應)。這些列於表中的藥物不良反應分類為：(非常常見 (≥10%) 及常見 (≥1% 至 <10%))。

下表中所列不良藥物反應，係依曾見於任一主要臨床研究中最高的發生率來分類，每一頻率不良藥物反應組別中，依其嚴重程度順序來排序。部份不良反應常見於化學療法，然而 bevacizumab 與化學治療藥物併用可能會導致這些反應加劇。舉例來說，這些反應包括接受聚乙二醇脂質體包覆之 doxorubicin (pegylated liposomal doxorubicin) 或 capecitabine 治療所出現的肢端紅腫症、接受 paclitaxel 或 oxaliplatin 治療所出現的周邊感覺神經病變、接受 paclitaxel 治療所出現的指甲病變或禿髮，以及接受 erlotinib 所出現的甲溝炎。

表一：非常常見及常見之不良藥物反應

| 系統器官分類<br>(SOC) | NCI-CTC 3-5 級不良反應<br>(在至少一個臨床研究中研究組間有 $\geq 2\%$<br>之差異) |                           | 所有等級反應<br>(在至少一個臨床研究中研究<br>組間有 $\geq 10\%$ 之差異) |
|-----------------|--|---------------------------|---|
|                 | 非常常見   | 常見                        | 非常常見  |
| 感染和寄生蟲感染        |  | 敗血症<br>膿瘍<br>蜂窩性組織炎<br>感染 | 甲溝炎   |
| 血液及淋巴系統疾<br>病   | 熱性嗜中性白血球減<br>少症<br>白血球減少症<br>嗜中性白血球減少症<br>血小板減少症         | 貧血<br>淋巴球減少症              |   |
| 代謝及營養疾病         |  | 脫水<br>低血鈉症                | 食慾不振<br>低血鎂症<br>低血鈉症                            |
| 神經系統疾病          | 週邊感覺神經病變   | 腦血管事件<br>暈厥<br>嗜眠症<br>頭痛  | 味覺異常<br>頭痛<br>發音困難                              |
| 眼疾病             |  |                           | 眼疾<br>淚液分泌增加                                    |
| 心臟疾病            |  | 充血性心臟衰竭<br>心室上頻脈          |   |
| 血管疾病            | 高血壓  | 血栓栓塞 (動脈)<br>深層靜脈血栓<br>出血 | 高血壓   |

| 系統器官分類<br>(SOC)    | NCI-CTC 3-5 級不良反應<br>(在至少一個臨床研究中研究組間有 $\geq 2\%$<br>之差異) |  | 所有等級反應<br>(在至少一個臨床研究中研究<br>組間有 $\geq 10\%$ 之差異) |
|--------------------|--|--|---|
|                    | 非常常見   | 常見   | 非常常見  |
| 呼吸、胸腔及縱膈<br>腔疾病    |  | 肺栓塞<br>呼吸困難<br>缺氧<br>鼻出血                               | 呼吸困難<br>鼻出血<br>鼻炎<br>咳嗽                         |
| 胃腸疾病               | 腹瀉<br>噁心<br>嘔吐<br>腹痛                                     | 腸道穿孔<br>腸閉鎖<br>腸阻塞<br>直腸陰道瘻管**<br>胃腸疾病<br>口腔炎<br>直腸肛門痛 | 便秘<br>口腔炎<br>直腸出血<br>腹瀉                         |
| 內分泌失調              |  |  | 卵巢衰竭*   |
| 皮膚及皮下組織疾<br>病      |  | 手足症候群  | 剝落性皮膚炎<br>皮膚乾燥<br>皮膚色澤改變                        |
| 骨骼肌肉、結締組<br>織及骨骼疾病 |  | 肌肉無力<br>肌肉疼痛<br>關節疼痛<br>背痛                             | 關節疼痛  |
| 腎臟及泌尿系統疾<br>病      |  | 蛋白尿<br>尿道感染  | 蛋白尿   |
| 一般疾病及給藥部<br>位之病症   | 無力<br>疲勞   | 疼痛<br>昏睡<br>黏膜發炎                                       | 發燒<br>無力<br>疼痛<br>黏膜發炎                          |
| 生殖系統與乳房            |  | 骨盆痛  |   |
| 檢查發現               |  |  | 體重下降  |

\*依據 AVF3077s (NSABP C-08) 共 295 位病人的子試驗。

\*\*直腸-陰道瘻管是胃腸道-陰道瘻管類別中最常見的瘻管。

**特定的、嚴重不良藥物反應的進一步資訊如下：**

下列是出現在接受 bevacizumab 治療的病人中，以美國國家癌症研究組織（一般毒性評估標準）來評估其毒性的不良藥物反應：

#### **胃腸穿孔及瘻管（見 2.4.1 一般(警語及注意事項)）**

Bevacizumab 和病人發生嚴重的胃腸穿孔有關。在轉移性乳癌或非鱗狀非小細胞肺癌病人的臨床試驗中，胃腸穿孔的發生率小於 1%；在轉移性腎細胞癌、新診斷出的神經膠母細胞瘤或卵巢癌病人的發生率最高為 2%；在轉移性大腸直腸癌的病人的發生率為 2.7% (含胃腸瘻管及膿瘍)。在復發性神經膠母細胞瘤病人中也曾觀察到胃腸穿孔的案例。

在針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的一項臨床試驗 (GOG-0240 試驗) 中，有 3.2% 的病人通報胃腸道穿孔 (所有等級)，這些病人以前全都接受過骨盆腔放射性治療。

這些事件在種類及嚴重度方面的表現各不相同，從一般的腹部 X 光可看到漏出氣體 (free air) 的現象 (不用治療便會緩解)，到有腹部膿瘍和致命結果的腸穿孔。在某些案例中病人具有潛在的腹內發炎，不管是由胃潰瘍疾病、腫瘤壞死、憩室炎或化療相關的結腸炎所引起的。腹內發炎過程及胃腸穿孔與 bevacizumab 的因果關係尚未被確立。

在嚴重案例中，佔大約三分之一有致命結果的胃腸穿孔現象，其代表在所有以 bevacizumab 治療的病人中的 0.2%-1%。

在 bevacizumab 的臨床試驗中，轉移性大腸直腸癌及卵巢癌病人通報的胃腸道瘻管 (所有等級) 發生率約為 2%，但其他癌症病人通報的發生率則較低。

在一項針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的臨床試驗中，胃腸道-陰道瘻管的發生率在接受 bevacizumab 治療的病人為 8.2%，在控制組病人為 0.9%，所有的病人以前全都接受過骨盆腔放射性治療。病人發生胃腸道-陰道瘻管可能也會有腸阻塞且需要手術介入以及人工造管改道。

#### **非胃腸道瘻管（見 2.4.1 一般(警語及注意事項)）**

Bevacizumab 的使用已證實與嚴重的瘻管案例 (包括導致死亡) 有關。

在一項針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的臨床試驗中 (GOG-240)，1.8% 的 bevacizumab 治療病人以及 1.4% 的對照組病人通報有非胃腸道陰道、膀胱、或女性生殖道瘻管發生。

與胃腸道以外部位有關的其他型態之瘻管 (如支氣管肋膜、膽道瘻管) 則不常見 ( $\geq 0.1\%$  to  $< 1\%$ ) 於不同癌症的病人。在上市後經驗中也有瘻管的報告。

此類事件發生在治療期間不同的時間點，從開始使用 bevacizumab 後一週到一年以上，而大部分事件發生在治療期間的前六個月。

### **出血**

在針對各種不同適應症的所有臨床試驗中，所有以 bevacizumab 治療的病人有 0.4% 至 6.9% 發生 NCI-CTC 3 級至 5 級出血事件，而化學療法對照組病人則僅有 0% 至 4.5% 的發生率。在 bevacizumab 臨床試驗中所出現的出血事件主要是腫瘤相關的出血 (如下) 及輕微的黏膜皮膚出血(如鼻出血)。

#### **- 腫瘤相關的出血:**

嚴重或大量的肺出血/咳血主要曾在非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人的研究中觀察到。可能的危險因子包括鱗狀細胞組織、以抗風濕/抗發炎藥物治療、以抗凝血劑治療、先前曾有放射治療、bevacizumab 治療、先前有動脈粥狀硬化病史、腫瘤位於胸部中央及在治療前或期間有腫瘤空洞化。與出血在統計上有明顯相關性的變因只有在 bevacizumab 治療及鱗狀細胞組織中。

已知患有鱗狀細胞組織，或含主要鱗狀細胞組織的混合型細胞之非小細胞肺癌病人，被排除參與其後的研究，而未知腫瘤組織的病人則可收錄。

在非小細胞肺癌 (不包括主要鱗狀細胞組織) 病人中，bevacizumab 併用化學療法發生所有級別之事件的頻率達 9.3%，相較之下，單獨使用化學療法的病人達 5%。併用 bevacizumab 及化學療法治療的病人中，發生 3-5 級事件達 2.3%，而單獨使用化學療法則 <1%。嚴重或大量的肺出血/咳血會突然發生，且有三分之二的嚴重肺出血會導致致命結果 [見 2.4.1 一般 (警語及注意事項)]。

胃腸出血，包括直腸出血及解黑便，曾發生在大腸直腸病人身上且經評估為腫瘤相關的出血。

腫瘤相關的出血也極少出現在其他類型的腫瘤及部位，包括在中樞神經系統轉移病人及神經膠母細胞瘤病人中有中樞神經系統 (CNS) 出血案例。

針對未曾接受治療的中樞神經系統 (CNS) 轉移病人，尚未從隨機臨床研究中評估其接受 bevacizumab 治療時發生中樞神經系統出血的發生率。在一項從 13 個已完成的多種不同癌症類型的隨機臨床試驗進行的探索性回溯性分析中，91 位以 bevacizumab 治療的腦轉移病人中有 3 位 (3.3%) 發生中樞神經系統出血 (皆為第 4 級)，相較之下，96 位未使用 bevacizumab 的病人中則有 1 位 (1%) 發生 (第 5 級)。在兩個後續針對曾接受 bevacizumab 治療的腦轉移病人的研究中 (收納約 800 位病人)，曾有一位發生第 2 級中樞神經系統出血的病例報告。

復發性神經膠母細胞瘤病人可能會發生顱內出血。試驗 AVF3708g 中，bevacizumab 單獨使用組的病人有 2.4% (2/84) 發生中樞神經系統出血 (第 1 級) 的報告；而 bevacizumab 併用 irinotecan 的病人則有 3.8% (3/79) (第 1、2 及 4 級)。

在所有的 bevacizumab 臨床試驗中，以 bevacizumab 治療的病人有 50% 出現**黏膜皮膚出血**。這些以 NCI-CTC 1 級鼻出血最為常見，其持續時間不超過 5 分鐘，不需醫療處置便可緩解，且不需改變 bevacizumab 的療法。臨床安全性資料顯示輕微黏膜皮膚出血 (例如：鼻出血) 可能具劑量相關性。

其他部位也有不常見的輕微黏膜皮膚出血事件，例如牙齦出血及陰道出血。

### **高血壓 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))**

在除了研究 JO25567 外的臨床試驗中，以 bevacizumab 治療的病人，其整體高血壓 (所有級別) 的發生率達 42.1%，相較於對照組達 14%。以 bevacizumab 治療的病人其 NCI-CTC 3 級和 4 級高血壓的整體發生率，為 0.4% 到 17.9%。第 4 級高血壓 (高血壓危象) 的發生率，在以 bevacizumab 治療的病人中達 1.0%，而單獨使用相同化學療法的病人達 0.2%。

在研究 JO25567 中，觀察到接受 bevacizumab 併用 erlotinib 作為帶有 EGFR 活化性突變的非鱗狀 NSCLC 病人的第一線治療有 77.3% 發生所有等級的高血壓，相較之下，單獨接受 erlotinib 的病人比例則為 14.3%。接受 bevacizumab 併用 erlotinib 的病人有 60.0% 發生第 3 級高血壓，相較之下，單獨接受 erlotinib 的病人比例則為 11.7%。未發生第 4 級或第 5 級的高血壓事件。

高血壓一般都是以口服降血壓藥物予以適當的控制，例如血管收縮素轉換酶抑制劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑，很少會造成 bevacizumab 停藥或住院。

曾發生非常罕見高血壓性腦病變案例，某些案例是致命的 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))。與 bevacizumab 相關之高血壓的危險性與病人的基準特徵、潛在疾病或合併治療沒有關聯性。

### **可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)**

在一項臨床試驗中，曾有兩個 (0.8%) 確定發生可逆性後腦病變症候群的病例報告。症狀通常可在數天內消除或改善，然而有病人曾發生神經學後遺症。

### **血栓栓塞**

#### **- 動脈血栓栓塞**

使用 bevacizumab 治療於各種不同適應症的病人身上，會增加動脈血栓栓塞之發生率，包括

腦血管事件、心肌梗塞、短暫性腦缺血發作及其他動脈血栓栓塞事件。

在臨床試驗中，其整體發生率在 bevacizumab 治療組達 5.9%，而化學療法對照組達 1.7%。在接受 bevacizumab 合併化學療法的病人中，0.8% 的病人發生致命的結果，而在單獨使用化學療法的病人則有 0.5%。曾有腦血管事件 (包括短暫性腦缺血發作) 的報告，在 bevacizumab 治療組的病人達到 2.7%，而對照組的病人則達 0.5%；發生心肌梗塞之事件在 bevacizumab 治療組的病人為 1.4%，而在對照組的病人則為 0.7%。

在 AVF2192g 臨床試驗中，收錄不適合使用 irinotecan 治療的轉移性大腸直腸癌的病人受試者。在本試驗中，發生動脈血栓栓塞事件比率在 bevacizumab 治療組及化學療法對照組分別為 11% (11/100) 及 5.8% (6/104)。在一項非對照研究的復發性神經膠母細胞瘤病人的臨床試驗 AVF3708g 中，觀察到接受 bevacizumab 併用 irinotecan 組的病人其動脈血栓栓塞發生率為 6.3% (5/79)，相較於單獨接受 bevacizumab 組的病人則為 4.8% (4/84)。

#### - 靜脈血栓栓塞 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))

在針對各種不同適應症的臨床試驗中，在 bevacizumab 治療組中，其靜脈血栓栓塞事件的整體發生率為 2.8% 到 17.3%，而化學治療對照組則為 3.2% 到 15.6%。靜脈血栓栓塞事件包括深層靜脈血栓及肺栓塞。

以 bevacizumab 併用化學療法治療的病人 (包括各種不同適應症，但持續性、復發性或轉移性子宮頸除外) 中，發生 3-5 級靜脈血栓栓塞事件達 7.8%，相較之下，單獨使用化學療法的病人，則達 4.9%。曾經歷過靜脈血栓栓塞事件的病人，當使用 bevacizumab 併用化學療法時，可能比單獨使用化學療法有較高復發的風險。

在針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的一項臨床試驗 (GOG-0240 試驗) 中，約有 10.6% 接受化學治療及 bevacizumab 併用治療的病人通報第 3-4 級靜脈血栓栓塞事件，只接受化學治療病人的比率則約為 5.4%。沒有病人通報第 5 級靜脈血栓栓塞事件。

#### 充血性心臟衰竭

在 bevacizumab 的臨床試驗中，在至今所有癌症的研究中均曾發生充血性心臟衰竭情形，然而主要是發生在轉移性乳癌病人身上。在四項針對轉移性乳癌病人的第三期 (AVF2119g、E2100、BO17708 及 AVF3694g) 臨床研究中，bevacizumab 併用化學療法的病人發生 3 級或以上充血性心臟衰竭事件達 3.5%，相較之下，對照組則達 0.9%。

大部份在轉移性乳癌試驗中產生充血性心臟衰竭的病人在經適當的藥物治療後，其症狀及/或左心室功能都有改善的情形。

在大多數 bevacizumab 臨床試驗中，患有 NYHA II-IV 充血性心臟衰竭病人均已被排除在臨

床試驗以外，因此，並無這類病人具充血性心臟衰竭風險的相關資料。

先前使用過 anthracyclines 及/或胸壁之前接受過放射線照射可能是發生充血性心臟衰竭的危險因子。(見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))

在一個臨床試驗中觀察到患有瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤的病人在接受 bevacizumab 且累積的 doxorubicin 劑量高於 300 mg/m<sup>2</sup> 時，觀察到鬱血性心臟衰竭的發生率增加。此項第三期臨床試驗是將 rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) 加上 bevacizumab 與 R-CHOP 不加 bevacizumab 來做比較。在兩組中，雖其鬱血性心臟衰竭的發生率皆比之前使用 doxorubicin 治療所觀察到的高，但以 R-CHOP 加上 bevacizumab 組發生率更高。

#### **傷口癒合 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))**

因為 bevacizumab 可能會對傷口癒合造成不利的影響，因此在第三期的臨床試驗中，開始 bevacizumab 的治療前，已先將過去 28 天內進行過重大手術的病人排除在外。

在轉移性大腸直腸癌的臨床試驗中，病人在開始接受 bevacizumab 治療前的 28 到 60 天之間進行重大的手術，其發生術後出血或傷口癒合併發症的危險性並未增加。在手術期間使用 bevacizumab，在進行重大手術後 60 天內發生術後出血或傷口癒合併發症的危險性會增加，其發生率介於 10% (4/40) 及 20% (3/15) 之間。

Bevacizumab 治療期間曾出現嚴重的傷口癒合併發症之案例，且其中一些個案有死亡結果 (見章節 2.4.1 警語及注意事項，一般)。

在局部復發性及轉移性的乳癌試驗中，在使用 bevacizumab 治療後發生 3-5 級傷口癒合併發症有上至 1.1%，而在控制組則達 0.9%。

在一份復發性神經膠母細胞瘤的研究 (AVF3708g) 中，單獨使用 bevacizumab 治療的病人的手術後傷口癒合併發症 (包括顱骨切開術部位的傷口裂開，及腦脊髓液漏出) 的發生率有 3.6%，而使用 bevacizumab 加上 irinotecan 的則有 1.3%。

#### **蛋白尿 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))**

在臨床試驗中，有 0.7% 到 54.7% 接受 bevacizumab 治療的病人曾有蛋白尿的報告。蛋白尿的嚴重程度由無臨床症狀、短暫性、輕微的蛋白尿到腎病症候群都有。8.1% 的治療組病人發生 3 級蛋白尿。4 級蛋白尿 (腎病症候群) 發生在治療病人中達 1.4%。

有高血壓病史的病人在以 bevacizumab 治療時，發生蛋白尿的危險性較高。有證據顯示 1 級蛋白尿可能和 bevacizumab 的劑量有關。建議在以 bevacizumab 治療前進行蛋白尿的檢驗。

在大多數的研究中，尿蛋白值  $\geq 2$  公克/24 小時會導致 bevacizumab 的停用，直到恢復到  $< 2$  公克/24 小時為止。

#### **過敏、輸注反應 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 及 2.6.2 上市後經驗 (不良反應))**

在一些臨床試驗中，相較於單獨使用化學療法的病人，使用 bevacizumab 併用化學療法的病人較常有過敏性 (anaphylactic) 及類過敏性 (anaphylactoid-type) 反應的報告。bevacizumab 在一些臨床試驗中這類反應的發生率是常見的 (bevacizumab 治療之病人的發生率達 5%)。

#### **卵巢衰竭/生育力 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 及 2.5.1 懷孕 (特殊族群之使用))**

已評估卵巢衰竭 (定義為持續 3 個月或以上無月經，FSH 值  $\geq 30$  mIU/mL，且血清  $\beta$ -HCG 驗孕為陰性) 新案例的發生率。病人接受 bevacizumab 有較頻繁的卵巢衰竭新案例的通報。在停止 bevacizumab 治療之後，大部分病人的卵巢功能恢復正常。使用 bevacizumab 治療對於生育力的長期影響目前未知。

#### **感染 (見章節 2.4.1 一般 (警語及注意事項))**

在針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的一項臨床試驗 (GOG-0240 試驗) 中，在 bevacizumab 合併 paclitaxel 和 topotecan 治療組有 24% 病人發生 3-5 級感染，而單獨使用 paclitaxel 和 topotecan 化學治療的，則為 13%。

#### **老年病人**

在隨機性的臨床試驗中，和年齡不超過 65 歲的人比起來，年齡超過 65 歲的人在 bevacizumab 治療時，會發生腦血管事件、短暫性腦缺血發作、心肌梗塞等動脈血栓栓塞事件的危險性較高 [見 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 和 2.6.1 臨床試驗 (不良反應) 之血栓栓塞]。其他在超過 65 歲病人中有較高發生率的反應為 3-4 級白血球減少症及血小板減少症，及所有級別的嗜中性白血球減少症、腹瀉、噁心、頭痛及疲倦。

在一項針對轉移性大腸直腸癌病人的臨床試驗中 (試驗 AVF2107)，與年齡不超過 65 歲、以 bevacizumab 治療的人比起來，在老年病人 ( $> 65$  歲) 所發生的胃腸穿孔、傷口癒合併發症、充血性心臟衰竭及出血等其他反應的發生率並沒有增加的情形。

#### **2.6.1.1 實驗室檢驗值異常**

使用 bevacizumab 可能會出現嗜中性白血球數目減少、白血球數目減少及有尿蛋白的存在。

在所有臨床試驗中，以下為相較於控制組下，以 bevacizumab 治療的病人發生率較高 ( $\geq 2\%$ ) 之 3 和 4 級實驗室檢驗值異常：高血糖、血紅素降低、低血鉀、低血鈉、白血球數目減少、凝血原時間 (PT) 延長及標準化比率 (normalised ratio) 增加。

臨床試驗已顯示使用 bevacizumab 與伴隨及未伴隨蛋白尿的血清肌酸酐暫時性上升 (範圍為基期濃度的 1.5-1.9 倍) 相關。觀察到的血清肌酸酐上升情況在接受 bevacizumab 治療病人並未有較高的腎功能不全臨床表現發生率。

## 2.6.2 上市後經驗

表二：上市後經驗之不良反應報告

| 系統器官分類 (SOC) | 不良反應 (頻率*)   |
|--------------|--|
| 先天性、遺傳性與基因異常 | 曾觀察到有婦女在單獨使用 bevacizumab 或與已知具有胚胎毒性的化療藥物併用後產生胎兒異常的案例 (見 2.5.1 懷孕 (特殊族群之使用))。   |
| 神經系統異常       | 高血壓性腦病變 (非常罕見**) (亦見 2.4 警語及注意事項, 及 2.6.1 臨床試驗不良反應)<br>可逆性後腦病變症候群 (罕見***) (亦見 2.4 警語及注意事項)                           |
| 血管異常         | 腎血栓性微血管病變, 臨床表徵為蛋白尿 (頻率未知)。蛋白尿的進一步資訊請見 2.4 警語及注意事項, 及 2.6.1 臨床試驗 (不良反應) 中的蛋白尿。                                       |
| 呼吸道、胸部及縱膈異常  | 鼻隔板穿孔 (未知)<br>肺動脈高壓 (未知)<br>發聲障礙 (常見****)  |
| 胃腸道異常        | 胃腸道潰瘍 (未知)   |
| 肝膽異常         | 膽囊穿孔 (未知)  |
| 免疫系統異常       | 過敏、輸注反應 (未知); 包括下列可能的共同表徵:<br>呼吸急促/呼吸困難、潮紅/發紅/皮疹、低血壓或 高血壓、缺氧、胸痛、強直及噁心/嘔吐 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項) 及 2.6.1 臨床試驗 (不良反應))。 |

| 系統器官分類 (SOC)               | 不良反應 (頻率*)   |
|----------------------------|--|
| 眼睛異常 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告) | <p>感染性眼內炎<sup>4</sup> (有些案例導致永久性失明) (未知); 眼內發炎<sup>1,5</sup> (有些案例導致永久性失明), 如: 無菌性眼內炎、葡萄膜炎和玻璃體炎 (未知); 視網膜剝離 (未知); 視網膜色素上皮撕裂 (未知); 眼內壓升高 (未知); 眼內出血, 如: 玻璃體出血或視網膜出血 (未知); 結膜出血 (未知)</p> <p>一個對保險申報資料庫<sup>1</sup> 進行的觀察性研究, 比較使用未被核准之玻璃體內注射 bevacizumab 與已核准的治療方式治療病人的濕性老年性黃斑部退化, 報告顯示使用 bevacizumab 產生眼內發炎的風險增加 (調整後的 HR: 1.82; 99% CI: 1.20, 2.76) (發生率每 100 病人年為 0.46 件; 對照組為每 100 病人年 0.26 件), 造成白內障手術的風險也提高 (調整的 HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (發生率為每 100 病人年 6.33 件; 對照組為每 100 病人年 5.64 件)。</p> <p>曾有使用經過易變異且未經確效的方法進行混裝<sup>5</sup>、儲存以及處理 bevacizumab 後, 造成多位病人發生嚴重眼睛不良事件 (包括感染性眼內炎以及其他眼部發炎症狀) 的報導。</p> |
| 全身性事件 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射)   | <p>在一個對保險申報資料庫<sup>1</sup> 進行的觀察性研究, 比較使用未核准的玻璃體內注射 bevacizumab 與已核准的治療方式治療病人的濕性老年性黃斑部退化, 報告顯示使用 bevacizumab 發生出血性中風的風險增加 (調整後的 HR: 1.57; 99% CI: 1.04, 2.37) (發生率每 100 病人年為 0.41 件; 對照組為每 100 病人年 0.26 件), 整體死亡率的風險也提高 (調整的 HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (發生率為每 100 病人年 6.03 件; 對照組為每 100 病人年 5.51 件)。在第二個觀察性試驗中之所有原因死亡率也發現類似的結果。<sup>2</sup></p> <p>一項隨機、對照的臨床試驗中, 比較使用未核准的 bevacizumab 與已核准的治療方式治療病人的濕性老年性黃斑部退化<sup>3</sup>, 報告顯示使用 bevacizumab 發生嚴重全身性不良反應的風險增加, 且多導致住院 (調整後的風險比值: 1.29; 95% CI: 1.01, 1.66) (發生率為 24.1%; 對照組為 19.0%)。</p>  |
| 肌肉骨骼及結締組織異常                | <p>已在使用 bevacizumab 治療病人中觀察到有下顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw; ONJ) 的案例, 且主要與治療前或合併使用雙磷酸鹽有關。</p> <p>已在使用 bevacizumab 治療小兒病人中觀察到有除了下顎骨以外的骨壞死案例 (見 2.5.3 特殊族群之使用, 小兒)<sup>6</sup>。</p>  |

| 系統器官分類 (SOC) | 不良反應 (頻率*)   |
|--------------|--|
| 感染和寄生蟲感染     | 壞死性筋膜炎通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生 (罕見) (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))。 |

\* 若有說明，則其頻率是從臨床試驗資料中而得。

<sup>1</sup> Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file.

<sup>2</sup> Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1273-1279.

<sup>3</sup> CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 10.1056/NEJMoz1102673

<sup>4</sup> 一件案例報導感染擴大至眼球外導致腦膜腦炎 (meningoencephalitis)。

<sup>5</sup> 包括使用混裝一種靜脈投與的抗癌化學藥品後造成群體嚴重眼睛發炎最後導致失明。

<sup>6</sup> 在小兒族群所觀察到的骨壞死是在非廠商執行的臨床試驗中透過上市後監視系統而發現，由已發表數據無法得知其 CTC 等級亦或通報率，因而將此項加到上市後章節。

\*\*非常罕見 (< 1/10,000)

\*\*\*罕見 (≥ 1/10,000 到 < 1/1,000)

\*\*\*\*常見 (≥ 1/100 到 < 1/10)

## 2.7 過量

對人體進行最高劑量測試 (20 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次，靜脈輸注)，有數個病人出現嚴重的偏頭痛。

## 3. 藥理學特性及效用

### 3.1 藥效學特性

#### 3.1.1 作用機轉

Bevacizumab 是一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子 (VEGF) 並中和其生物活性。Beverizumab 含有人類的架構區 (framework regions) 及可與 VEGF 結合人化鼠抗體上的抗原結合區 (antigen binding regions)。MVASI 是利用基因重組技術，由中國倉鼠卵巢之哺乳動物細胞表現。MVASI 分子量約為 149,000 daltons。

Bevacizumab 會抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 及 KDR 結合，中和 VEGF 的生物活性而降低腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤的生長。由罹患癌症裸鼠的異種移植癌症模式在投予 bevacizumab 或其母鼠抗體治療之結果可得知其對人類的癌症包括大腸癌、乳癌、胰臟癌及前列腺癌等癌症中之廣泛的抗腫瘤活性，轉移性疾病的進行被抑制且微血管的

通透性亦降低。

### 3.1.2 臨床/療效研究

以下段落皆來自 bevacizumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

#### **轉移性大腸直腸癌 (mCRC)**

在三個隨機、有效藥對照的臨床試驗中 bevacizumab 併用含有 fluoropyrimidine 的第一線化學療法，研究了 bevacizumab 的建議劑量 (每 2 週投予一次 5 毫克/公斤體重) 對於轉移性大腸或直腸癌的安全性及療效。Bevacizumab 與兩種不同的化學療法合併使用：

- **AVF2107g**：每週投予一次 irinotecan/bolus 5-fluorouracil/leucovorin (IFL 療法)，共 4 週，每 6 週為一個療程。
- **AVF0780g**：與 bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) 合併治療 6 週，每 8 週為一個療程 (Roswell Park 療法)。
- **AVF2192g**：對於不適合接受第一線 irinotecan 治療的病人，投予 bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) 合併治療 6 週，每 8 週為一個療程 (Roswell Park 療法)。

另外有三項在轉移性大腸或直腸癌病人使用 bevacizumab 的研究：第一線 (NO16966)、先前未曾使用 bevacizumab 病人於第二線時使用 (E3200)、以及先前已使用 bevacizumab 治療，在第一線疾病惡化後，第二線繼續使用 bevacizumab 治療 (ML18147)。在這些研究中，bevacizumab 以下列劑量，併用 FOLFOX-4 (5-FU/LV/Oxaliplatin)、XELOX

(capecitabine/oxaliplatin)、以及 fluoropyrimidine/irinotecan 與 fluoropyrimidine/oxaliplatin：

- **NO16966**：bevacizumab 7.5 毫克/公斤 (體重)，每三週一次，併用口服 capecitabine 及靜脈注射 oxaliplatin (XELOX)或 bevacizumab 5 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次，併用 leucovorin、5-fluorouracil (靜脈推注，接著改以靜脈輸注) 及靜脈注射 oxaliplatin (FOLFOX-4)。
- **E3200**：bevacizumab 10 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次，併用 leucovorin、5-fluorouracil (靜脈推注，接著改以靜脈輸注) 及靜脈注射 oxaliplatin (FOLFOX-4)。
- **ML18147**：病人在第一線以 bevacizumab 治療後疾病惡化，投與 bevacizumab 5.0 毫克/公斤 (體重)，每兩週一次，或 bevacizumab 7.5 毫克/公斤 (體重)，每三週一次，併用 fluoropyrimidine/irinotecan 或 fluoropyrimidine/oxaliplatin。第二線使用含 irinotecan 或 oxaliplatin 的療法乃依據第一線使用 irinotecan 或 oxaliplatin 進行更換。

#### **AVF2107g**

這是一項隨機、雙盲、有效藥對照的第三期臨床試驗，評估 bevacizumab 與 IFL 合併作為轉移性大腸或直腸癌的第一線治療。有 813 位病人隨機接受 IFL + 安慰劑 (第一組) 或 IFL + bevacizumab (每兩週投予 5 毫克/公斤，第二組) 的治療，第三組的 110 位病人則接受 bolus 5-FU/LV + bevacizumab (第三組) 的治療。按照事先規定，一旦 bevacizumab 與 IFL 合併療法的安全性被確立且視為可接受時，病人在第三組的納入便停止。

試驗的主要療效評估指標為整體存活期。Bevacizumab 與 IFL 的合併治療使得整體存活期、無惡化存活期及整體反應率在統計上有顯著的增加 (詳見表三)。依所測得之存活期，bevacizumab 對於之前所列的所有特定病人群組，包括年齡、性別、體能狀況、腫瘤的原發部位、被侵犯的器官數及疾病轉移時間等都具有臨床效果。

表三：AVF2107g 試驗之療效結果

|                                 | <b>AVF2107g</b>          |                                       |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                                 | 第一組<br>IFL + 安慰劑         | 第二組<br>IFL + bevacizumab <sup>a</sup> |
| 病人數                             | 411                      | 402                                   |
| <u>整體存活期</u>                    |                          |                                       |
| 中位數 (月)                         | 15.6                     | 20.3                                  |
| 95% 信賴區間                        | 14.29–16.99              | 18.46–24.18                           |
| 危險比 (Hazard ratio) <sup>b</sup> | 0.660<br>(p-值 = 0.00004) |                                       |
| <u>次要指標：無惡化存活期</u>              |                          |                                       |
| 中位數 (月)                         | 6.2                      | 10.6                                  |
| 危險比                             | 0.54<br>(p-值 < 0.00001)  |                                       |
| <u>整體反應率</u>                    |                          |                                       |
| 比率                              | 34.8%                    | 44.8%                                 |
|                                 | (p-值 = 0.0036)           |                                       |

<sup>a</sup> 每 2 週一次，每次 5 毫克/公斤

<sup>b</sup> 相較於對照組

在隨機分配至第三組 (5-FU/LV + bevacizumab) 的 110 位病人中，在停止這一組之前，其中位整體存活期為 18.3 個月，中位無惡化存活期為 8.8 個月。

### AVF2192g

這是一項研究 bevacizumab 與 5-FU/Leucovorin 合併作為不適合接受第一線藥物 irinotecan 治療之轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療之隨機、雙盲、有效藥對照的第二期臨床試驗。有 105 位病人被隨機分配至 5-FU/LV + 安慰劑組，104 位病人被隨機分配至 5-FU/LV + bevacizumab 組 (每 2 週投予 5 毫克/公斤)。所有治療都持續到疾病惡化為止。

Bevacizumab 每隔兩週投予 5 毫克/公斤合併 5-FU/LV 化學療法，其結果和單獨使用 5-FU/LV 化學療法比起來，客觀反應率較高、無惡化存活期統計有意義較長且有存活較久的

趨勢。

### NO16966

這是一項隨機、雙盲（針對 bevacizumab）的第三期臨床試驗，以評估 bevacizumab 7.5 毫克/公斤（體重）併用口服 capecitabine 及靜脈注射 oxaliplatin（XELOX），以三週為一個治療週期；或 bevacizumab 5 毫克/公斤（體重）併用 leucovorin、5-fluorouracil（靜脈推注，接著改以靜脈輸注）及靜脈注射 oxaliplatin（FOLFOX-4），以兩週為一個治療週期。此研究包含兩個部份：開始非盲性的兩組部份（第一部份），這些病人被隨機分配到兩個不同的治療組（XELOX 及 FOLFOX-4）；以及後續的 2 x 2 多因子四組部份（第二部份），這些病人被隨機分配到四個治療組（XELOX + 安慰劑、FOLFOX-4 + 安慰劑、XELOX + bevacizumab、FOLFOX-4 + bevacizumab）。在第二部份，bevacizumab 治療的分配是以雙盲的方式進行。

大約有 350 位病人被隨機分配到此項試驗第二部份四組的每組當中。

表四：研究 NO16966 (mCRC) 的治療療程

|  | 治療方式                             | 起始劑量   | 療程  |
|--|----------------------------------|--|---|
| FOLFOX-4<br>或<br>FOLFOX-4 +<br>bevacizumab | Oxaliplatin                      | 85 毫克/平方公尺，<br>靜脈注射 2 小時   | 第一天：Oxaliplatin<br>第一及第二天：Leucovorin<br>第一及第二天：5-fluorouracil 靜脈推注/輸注 |
|  | Leucovorin<br><br>5-Fluorouracil | 200 毫克/平方公尺，<br>靜脈注射 2 小時<br><br>400 毫克/平方公尺，<br>靜脈推注；<br>600 毫克/平方公尺，<br>靜脈輸注 22 小時 |   |
|  | 安慰劑或<br>bevacizumab              | 5 mg/kg IV 30-90 min   | 第一天：FOLFOX-4 之前，每兩週一次   |
| XELOX<br>或<br>XELOX +<br>bevacizumab       | Oxaliplatin                      | 130 毫克/平方公尺，<br>靜脈注射 2 小時  | 第一天：Oxaliplatin<br>Capecitabine，口服每天兩次，持續兩週（接著一週的停止治療）。               |
|  | Capecitabine                     | 1000 毫克/平方公尺，口服每天兩次。   |   |
|  | 安慰劑或<br>bevacizumab              | 7.5 mg/kg IV 30-90 min   | 第一天：XELOX 之前，每三週一次。   |
| 5-Fluorouracil：在 leucovorin 給予後立刻靜脈推注      |                                  |  |   |

此項試驗主要的療效參數為無惡化存活期。在這項研究中，有兩個主要目的：顯示 XELOX 不劣於 FOLFOX-4，以及 bevacizumab 用 FOLFOX-4 或 XELOX 化學療法較優於單獨使用

化學療法。此兩項主要目的皆達到：

- i. 在符合計畫書族群中，XELOX 組相較於 FOLFOX-4 組在無惡化存活期及整體存活期之不劣性。
- ii. Bevacizumab 組在意圖治療 (ITT) 族群中相較於單獨使用化療組具優越性 (表五)。

依據獨立審查委員會 (IRC) 及治療中 (on-treatment) 之反應評估，次要無惡化存活期分析證實以 bevacizumab 治療對病人的有明顯較好的臨床利益 (如表五顯示之次族群分析)，且與整合分析中所發現的具統計學意義的效益一致。

**表五：優越性分析的主要療效結果 (意圖治療 (ITT) 族群，臨床試驗 NO16966)**

| 指標 (月)                        | FOLFOX-4 或 XELOX + 安慰劑 (n = 701) | FOLFOX-4 或 XELOX + Bevacizumab (n = 699) | P 值      |
|-------------------------------|----------------------------------|--|----------|
| <b>主要指標</b>                   |                                  |  |          |
| 中位無惡化存活期**                    | 8.0                              | 9.4                                      | 0.0023   |
| 危險比 (97.5% 信賴區間) <sup>a</sup> | 0.83 (0.72–0.95)                 |  |          |
| <b>次要指標</b>                   |                                  |  |          |
| 中位無惡化存活期 (治療中，on treatment)** | 7.9                              | 10.4                                     | < 0.0001 |
| 危險比 (97.5% 信賴區間)              | 0.63 (0.52–0.75)                 |  |          |
| 中位無惡化存活期 (獨立審查)**             | 8.5                              | 11.0                                     | < 0.0001 |
| 危險比 (97.5 % 信賴區間)             | 0.70 (0.58–0.83)                 |  |          |
| 整體反應率 (試驗主持人評估)**             | 49.2%                            | 46.5%                                    |          |
| 整體反應率 (獨立審查)**                | 37.5%                            | 37.5%                                    |          |
| 中位整體存活期*                      | 19.9                             | 21.2                                     | 0.0769   |
| 危險比 (97.5% 信賴區間)              | 0.89 (0.76–1.03)                 |  |          |

\* 臨床截止日期 2007 年 1 月 31 日的整體存活期分析

\*\*臨床截止日期 2006 年 1 月 31 日的主要分析

<sup>a</sup> 相對於控制組

### ECOG E3200

這是一項隨機、活性對照、開放性的第三期研究，以評估 bevacizumab 10 毫克/公斤併用 leucovorin、5-fluorouracil (靜脈推注，接著以靜脈輸注) 以及靜脈注射 oxaliplatin (FOLFOX-4)，以每兩週一次的週期給予，對先前治療過之晚期大腸直腸癌 (第二線) 病人的

治療。在化學療法的組別，FOLFOX-4 所使用的療程與劑量和 NO16966 試驗相同，如表四。

此試驗的主要療效參數為整體存活期，其定義為從隨機分配到死亡（任何原因）的時間。有 829 位病人被隨機分配（292 位在 FOLFOX-4，293 位在 bevacizumab + FOLFOX-4，及 244 位在 bevacizumab 單一治療）。FOLFOX-4 加上 bevacizumab 導致具統計學意義的存活延長。另外也發現在無惡化存活期及客觀反應率同樣達具統計學意義的改善（見表六）。

表六：研究 E3200 的療效結果

|                  | <b>E3200</b>            |                                     |
|------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                  | FOLFOX-4                | FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup> |
| 病人數              | 292                     | 293                                 |
| <u>整體存活率</u>     |                         |                                     |
| 中位數 (月)          | 10.8                    | 13.0                                |
| 95%信賴區間          | 10.12–11.86             | 12.09–14.03                         |
| 危險比 <sup>b</sup> | 0.751<br>(p 值 = 0.0012) |                                     |
| <u>無惡化存活期</u>    |                         |                                     |
| 中位數 (月)          | 4.5                     | 7.5                                 |
| 危險比              | 0.518<br>(p 值 < 0.0001) |                                     |
| <u>客觀反應率</u>     |                         |                                     |
| 比率               | 8.6%                    | 22.2%                               |
|                  | (p 值 < 0.0001)          |                                     |

<sup>a</sup>10 毫克/公斤，每兩週一次

<sup>b</sup>相對於控制組

接受 bevacizumab 單一治療與接受 FOLFOX-4 治療的兩組病人在整體存活期無統計意義的差別。相較於 FOLFOX-4 組，bevacizumab 單一治療組的無惡化存活期和客觀反應率較差。

### ML18147

這是一項第三期、隨機、對照的、開放性臨床試驗，研究 bevacizumab 5.0 毫克/公斤（體重），每兩週一次，或 bevacizumab 7.5 毫克/公斤（體重），每三週一次，併用以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法，對照單獨使用 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法，對於在第一線已使用含 bevacizumab 之治療後疾病惡化的轉移性大腸或直腸癌病人之臨床試驗。（註：我國目前核准含 bevacizumab 之第一線治療請參見 2.1 適應症）

以組織學確認罹患轉移性大腸或直腸癌且疾病已惡化之病人，在停止 bevacizumab 第一線治療後 3 個月內，以 1:1 隨機分配到接受 fluoropyrimidine/oxaliplatin 或 fluoropyrimidine/irinotecan 為基礎的化學療法（化學療法的轉換取決於第一線時所使用的化學療法而定）併用或者不併用 bevacizumab 之兩組中，給予治療直到疾病惡化或是產生無法耐受之毒性為止。主要的療效評估為整體存活期 (overall survival; OS)，定義為從隨機分配開始直到因任何原因的死亡之期間。

共有 820 位病人經隨機分配。使用 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法再加上 bevacizumab，對於在第一線已使用含 bevacizumab 療法後疾病惡化的轉移性大腸或直腸癌病人產生統計上有意義延長存活期之結果 (ITT = 819) (見表七)。

表七：研究 ML18147 的療效結果

|                | ML18147  |  |
|----------------|--|--|
|                | Fluoropyrimidine/irinotecan<br>或<br>Fluoropyrimidine/oxaliplatin<br>為基礎的化學療法 | Fluoropyrimidine/irinotecan<br>或<br>Fluoropyrimidine/oxaliplatin<br>為基礎的化學療法 +<br>bevacizumab <sup>a</sup> |
| 病人數            | 410  | 409  |
| <u>整體存活期</u>   |  |  |
| 中位數 (月)        | 9.8  | 11.2   |
| 危險比 (95% 信賴區間) | 0.81 (0.69, 0.94)<br>(p 值 = 0.0062)  |  |
| <u>無惡化存活期</u>  |  |  |
| 中位數 (月)        | 4.1  | 5.7  |
| 危險比 (95% 信賴區間) | 0.68 (0.59, 0.78)<br>(p 值 < 0.0001)  |  |
| <u>客觀反應率</u>   |  |  |
| 比率             | 3.9%   | 5.4%   |
|                | (p 值 = 0.3113)   |  |

<sup>a</sup> 每 2 週 5.0 mg/kg 或每 3 週 7.5 mg/kg

同時也觀察到無惡化存活期具有統計上有意義的改善。在兩個治療組的客觀反應率都低，且無統計意義。

對於大腸癌輔助性療法 (Adjuvant Colon Cancer; aCC) 未顯現臨床療效

BO17920

這是一項第三期、隨機、開放性之三組試驗，在 3451 位患有高風險的二期以及三期大腸癌病人，分別以每兩週併用 FOLFOX-4 或每三週併用 XELOX 投與等同於 2.5 mg/kg/week 劑量的 bevacizumab，相對於單獨使用 FOLFOX-4 作為輔助性化學治療，評估 bevacizumab 的療效與安全性。

相較於控制組，在兩組有加 bevacizumab 的組別中觀察到有較多的疾病惡化導致的復發或死亡。在患有三期大腸癌的病人 (n = 2867)，添加 bevacizumab 到任一化學療法的組別中，皆無法達到使無疾病存活時間 (disease free survival; DFS) 延長的主要目的。在 FOLFOX-4 + bevacizumab 組別的 DFS 風險比為 1.17 (95% CI: 0.98-1.39)，XELOX + bevacizumab 組別則為 1.07 (95% CI: 0.90-1.28)。

### **局部復發或轉移性乳癌 (mBC)**

#### **ECOG E2100**

E2100 是一項開放標示、隨機、活性對照、多中心臨床試驗，評估 bevacizumab 併用 paclitaxel 對局部復發或轉移性乳癌 (未曾接受針對局部復發或轉移性乳癌的化學治療) 之治療。先前用於轉移性疾病之荷爾蒙療法是被允許的。輔助性 taxane 療法只有在進入試驗前至少停用 12 個月才是被允許的。

病人以隨機分配方式分配到單獨使用 paclitaxel 組 (90 毫克/平方公尺，靜脈注射時間為超過一個小時，每週一次，共三週，每四週為一個療程) 或併用 bevacizumab 組 (10 毫克/公斤，靜脈輸注，每兩週一次)。

病人會被持續治療直到疾病惡化為止。對提早停止化學療法的病人，持續給予 bevacizumab 單一治療直到疾病惡化為止。其主要療效指標是無惡化存活期 (PFS)，是由試驗主持人來評估。此外，另有執行主要療效指標的獨立評估。

在 722 位病人中，大部份為 HER2 陰性病人 (90%)，少部份為未知 (8%) 或確認之 HER2 陽性病人 (2%)。HER2 陽性的病人在先前已接受或被認為不適合接受 trastuzumab 治療。大部分病人 (65%) 已接受過輔助化學療法，包括 19% 先前之 taxanes 及 49% 先前之 anthracyclines。兩組間病人的特性相似。

此試驗的結果列於表八。

表八：研究 E2100 療效結果：

| 無惡化存活期            |                         |   |                         |   |
|-------------------|-------------------------|---|-------------------------|---|
|                   | 試驗主持人評估*                |   | 獨立，對試驗保持盲性之評估者評估        |   |
|                   | Paclitaxel<br>(n = 354) | Paclitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 368) | Paclitaxel<br>(n = 354) | Paclitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 368) |
| 中位無惡化存活期 (月)      | 5.8                     | 11.4                                    | 5.8                     | 11.3                                    |
| 危險比<br>(95% 信賴區間) | 0.421<br>(0.343; 0.516) |   | 0.483<br>(0.385; 0.607) |   |
| p 值               | < 0.0001                |   | < 0.0001                |   |
| 反應率 (可測量疾病病人)     |                         |   |                         |   |
|                   | 試驗主持人評估                 |   | 獨立，對試驗保持盲性之評估者評估        |   |
|                   | Paclitaxel<br>(n = 273) | Paclitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 252) | Paclitaxel<br>(n = 243) | Paclitaxel/<br>bevacizumab<br>(n = 229) |
| 有反應的病人比例 (%)      | 23.4                    | 48.0                                    | 22.2                    | 49.8                                    |
| p 值               | < 0.0001                |   | < 0.0001                |   |

\* 主要分析

| 整體存活期             |                         |                                     |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                   | Paclitaxel<br>(n = 354) | Paclitaxel/bevacizumab<br>(n = 368) |
| 中位整體存活期 (月)       | 24.8                    | 26.5                                |
| 危險比<br>(95% 信賴區間) | 0.869<br>(0.722; 1.046) |                                     |
| p 值               | 0.1374                  |                                     |

**晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)**

試驗 E4599 研究 bevacizumab 併用 carboplatin 及 paclitaxel 的化學療法對局部晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人第一線治療的安全性和療效。

E4599 是一項開放標示、隨機、有效藥對照、多中心臨床試驗，以評估 bevacizumab 對局部晚期 (第 IIIb 期併有惡性肋膜腔橫液)、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。

有 878 位未接受過化學治療的病人被隨機分配 paclitaxel 加 carboplatin (PC) 的化學療法組 (在每個三週之治療週期的第一天靜脈輸注給予 paclitaxel 200 毫克/平方公尺，和 carboplatin AUC = 6.0 (PC)，持續六個治療週期)，或 PC 併用 bevacizumab (在每個三週之治療週期的第一天靜脈輸注給予一劑 15 毫克/公斤) 組。完成 carboplatin-paclitaxel 化學療法的六個治療週期後，或提早停用化學療法，在 bevacizumab + carboplatin-paclitaxel 組的病人繼續接受 bevacizumab 單一治療，每三週一次，直到疾病惡化為止。

在試驗中，在所有有接受 bevacizumab 治療的病人中，有 32.2% (136/422) 的病人使用 7-12 次的 bevacizumab，而有 21.1% (89/422) 的病人使用 13 或更多次的 bevacizumab。主要指標為存活時間，結果列於表九。

**表九：試驗 E4599 的療效結果**

|              | <b>第一組<br/>Carboplatin/Paclitaxel</b> | <b>第二組<br/>Carboplatin/Paclitaxel + bevacizumab<br/>15 毫克/公斤，每三週一次</b> |
|--------------|---------------------------------------|--|
| <u>病人數</u>   | 444                                   | 434  |
| <u>整體存活</u>  |                                       |  |
| 中位數 (月)      | 10.3                                  | 12.3   |
| 危險比          |                                       | 0.80 (p = 0.003)<br>95% CI (0.69, 0.93)                                |
| <u>無惡化存活</u> |                                       |  |
| 中位數 (月)      | 4.8                                   | 6.4  |
| 危險比          |                                       | 0.65 (p < 0.0001)<br>95% CI (0.56, 0.76)                               |
| <u>整體反應率</u> |                                       |  |
| 有反應之病人比例(%)  | 12.9                                  | 29.0 (p < 0.0001)  |

**YO25404: 中國 NSCLC 試驗**

YO25404 是以未曾接受化療的無法手術切除、晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌的中國病人所進行的一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心 bevacizumab 加上 carboplatin 與 paclitaxel (CP) 化療之第 III 期研究。主要指標為無惡化存活期，次要指標包括總存活期與客觀反應。

將病人隨機分配至接受 CP (carboplatin AUC = 6.0 與 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>，兩者皆以 IV 輸注方式給藥)，於每 3 週週期第 1 日給藥，至多 6 個週期，或者分配至接受 CP 併用

bevacizumab 15 mg/kg，於每 3 週週期第 1 日進行 IV 輸注。完成六個週期 CP 化療或提前停止化療時，病人持續每 3 週接受一次 bevacizumab 或安慰劑的單一藥物治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

研究結果顯示，含 bevacizumab 治療組病人有 78% (107/138) 繼續於第 7 週期接受 bevacizumab 的單一藥物治療，含安慰劑組病人有 57% (78/138) 繼續於第 7 週期接受安慰劑的單一藥物治療。療效結果如表十所示。

表十：試驗 YO25404 的療效結果

|                    | 第一組<br>Carboplatin/Paclitaxel + 安慰劑      | 第二組<br>Carboplatin/Paclitaxel +<br>Bevacizumab<br>15 mg/kg 每 3 週一次 |
|--------------------|--|--|
| 病人人數               | 138                                      | 138  |
| 無惡化存活期<br>中位數 (月數) | 6.5                                      | 9.2  |
| 危險比                | 0.4 (p < 0.0001)<br>95% CI (0.29, 0.54)  |  |
| 整體反應率*<br>比例 (百分比) | 26.3                                     | 54.4   |
|                    | (p < 0.0001)<br>95% CI (16.9, 39.3)      |  |
| 總存活期<br>中位數 (月數)   | 17.7                                     | 24.3   |
| 危險比                | 0.68 (p = 0.0154)<br>95% CI (0.50, 0.93) |  |

\*只有在基期具有可測得病灶的病人會納入分析。

YO25404 試驗安全性結果:

- 兩治療組的不良事件 (任何等級) 與嚴重不良事件發生率相當，血液學事件為最常被通報的案件。

- 大於等於等級 3 的不良事件發生率在 bevacizumab + CP 組略高 (安慰劑 + CP 組為 62% v.s. bevacizumab + CP 組為 67%)。此升高的結果可歸因於已知的 bevacizumab 治療相關的不良事件 (特別關注的不良事件 AESI, 主要為高血壓與蛋白尿) 以及某些的血液學不良事件 (骨髓衰竭及白血球數目下降)。
- 兩治療組因為不良事件而停止任何試驗藥物的發生率相當 (安慰劑 + CP 組為 15.0% v.s. bevacizumab + CP 組為 19%)。Bevacizumab 最常發生的停藥原因為蛋白尿, 而化學治療最常發生的停藥原因為血液學毒性。
- Bevacizumab 特別關注的不良事件 (任何等級) 的發生率在 bevacizumab + CP 組較高 (安慰劑 + CP 為 23% v.s. bevacizumab + CP 為 49%)。此增加主要是由於一級與二級的出血 (大多為鼻血及咳血)、高血壓、及蛋白尿所致。Bevacizumab 大於等於等級 3 的特別關注不良事件在 bevacizumab + CP 組有較高的發生率 (安慰劑 + CP 組為 2% v.s. bevacizumab + CP 組為 11%), 是由於第 3 級高血壓與蛋白尿所致。
- 兩治療組導致死亡的不良事件發生率皆低 (安慰劑 + CP 組為 2% v.s. bevacizumab + CP 組為 5%)。

YO25404 試驗之安全性結果未發現新的安全警訊, 在中國以 bevacizumab + CP 治療病人其安全性數據與化學治療 NSCLC 病人的預期安全性及已確立安全特性的 bevacizumab 一致。

### **JO25567**

JO25567 研究為一項於日本進行的隨機分配、開放性、多中心第 II 期研究, 目的為評估未曾因第 IIIB/IV 期或復發性疾病接受全身性治療的帶有 EGFR 活化性突變之非鱗狀 NSCLC 病人使用 bevacizumab 併用 erlotinib 的療效與安全性。

主要指標為依據獨立審議評估判定的疾病無惡化存活期 (PFS)。次要指標包括整體存活期、反應率、疾病控制率、反應期間、安全性與依據 FACT-L (肺癌病人癌症治療之功能性評估) 問卷的健康相關生活品質。

在篩選前為每位病人確認 EGFR 突變狀態, 有 154 名病人隨機分配至接受 erlotinib + bevacizumab [每日口服一次 erlotinib 150 mg + bevacizumab (15 mg/kg IV 每 3 週一次)] 或 erlotinib 單一藥物治療 (每日口服一次 150 mg), 直到疾病惡化 (PD) 或出現無法接受的毒性。若未發生 PD, 依據研究計劃書, 停用 erlotinib + bevacizumab 組研究治療的其中一種藥物時無需一併停用另一種藥物的治療。

研究的療效結果如表十一所示。

表十一：研究 JO25567 的療效結果

|                            | <b>Erlotinib</b><br>N = 77 <sup>#</sup> | <b>Erlotinib +<br/>Bevacizumab</b><br>N = 75 <sup>#</sup> |
|----------------------------|---|---|
| <b>PFS<sup>^</sup> (月)</b> |   |   |
| 中位數                        | 9.7                                     | 16.0  |
| HR (95% CI)                | 0.54 (0.36; 0.79)                       |   |
| p 值                        | 0.0015                                  |   |
| <b>整體反應率</b>               |   |   |
| 比例 (人數)                    | 63.6% (49)                              | 69.3% (52)  |
| p 值                        | 0.4951                                  |   |
| <b>反應期間 (月)</b>            |   |   |
| 中位數                        | 9.3                                     | 13.3  |
| HR (95% CI)                | 0.68 (0.43; 1.10)                       |   |
| p 值                        | 0.118                                   |   |
| <b>疾病控制率</b>               |   |   |
| 比例                         | 88.3%                                   | 98.7%   |
| p 值                        | 0.0177                                  |   |
| <b>整體存活期* (月)</b>          |   |   |
| 中位數                        | 48.5                                    | 48.4  |
| HR (95% CI)                | 0.91 (0.56; 1.46)                       |   |
| p 值                        | 0.6838                                  |   |

<sup>#</sup> 共隨機分配 154 名病人。然而，二名隨機分配病人於接受任何研究治療前停止參與研究。

<sup>^</sup> 盲性獨立評估(計劃書定義之主要分析)。

\* 探索性分析；於 2015 年 10 月 28 日臨床設限時的 OS 更新分析時，約有 45% 病人已死亡，因此，認定 OS 不成熟。

CI，信賴區間；HR，未分層 Cox 回歸分析風險比；NR，未達到。

在開放性研究 JO25567 中，依據 FACT-L 整體與試驗結果指標 (TOI) 分數以及依據 FACT-L 肺癌症狀子量表 (LCS) 評估的肺癌症狀來評量健康相關生活品質 (HRQoL)。在無惡化期間，兩治療組均維持了平均基期 FACT-L 分數。兩治療組間未觀察到具臨床意義的差異。其中，erlotinib + bevacizumab 組的病人治療時間較長，且以靜脈輸注 bevacizumab 方式給藥，而對照組則為口服 erlotinib 的單一藥物治療。

### **惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤**

#### **AVF3708g**

在一項開放標示、多中心、隨機、非比較性試驗 (AVF3708g) 中，研究了 bevacizumab 用於

治療神經膠母細胞瘤病人的療效性及安全性。

神經膠母細胞瘤病人在先前使用放射療法 (至少在使用 bevacizumab 前 8 週完成該療程) 及 temozolomide 後第一次或第二次復發時，被隨機分配 (1:1) 到接受 bevacizumab (10 毫克/公斤，靜脈輸注，每兩週一次) 治療，或接受 bevacizumab 加上 irinotecan (125 毫克/平方公尺，靜脈給予；或針對正使用具酵素誘導作用的抗癲癇藥的病人，340 毫克/平方公尺，靜脈給予，每兩週一次) 治療直到疾病惡化或發生無法耐受之毒性。試驗的主要指標是獨立審查機構 (IRF) 評估的 6 個月無疾病惡化存活率 (PFS) 及客觀反應率 (ORR)。其他結果測量方法為無疾病惡化存活時間、反應期及整體存活。

試驗結果摘要如表十二。

表十二：試驗 AVF3708g 的療效結果

| 病人人數           | bevacizumab  |              | bevacizumab + irinotecan |              |
|----------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                | Inv          | IRF          | Inv                      | IRF          |
| <b>主要指標</b>    |              |              |                          |              |
| 6 個月無惡化存活      | 43.6%        | 42.6%        | 57.9%                    | 50.3%        |
| 95% CI (Inv)   | (33.0, 54.3) | -            | (46.6, 69.2)             | -            |
| 97.5% CI (IRF) | -            | (29.6, 55.5) | -                        | (36.8, 63.9) |
| 客觀反應率          | 41.2%        | 28.2%        | 51.2%                    | 37.8%        |
| 95% CI (Inv)   | (30.6, 52.3) | -            | (39.9, 62.4)             | -            |
| 97.5% CI (IRF) | -            | (18.5, 40.3) | -                        | (26.5, 50.8) |
| <b>次要指標</b>    |              |              |                          |              |
| 無惡化存活時間 (月)    |              |              |                          |              |
| 中位             | 4.2          | 4.2          | 6.8                      | 5.6          |
| (95% CI)       | (3.0, 6.9)   | (2.9, 5.8)   | (5.0, 8.2)               | (4.4, 6.2)   |
| 客觀反應期間 (月)     |              |              |                          |              |
| 中位             | 8.1          | 5.6          | 8.3                      | 4.3          |
| (95% CI)       | (5.5, *)     | (3.0, 5.8)   | (5.5, *)                 | (4.2, *)     |
| 整體存活時間 (月)     |              |              |                          |              |
| 中位             | 9.3          |              | 8.8                      |              |
| (95% CI)       | (8.2, *)     |              | (7.8, *)                 |              |

ORR 是依修飾過的 MacDonalld 標準；Inv = 試驗主持人評估；IRF = 獨立評估機構。

\* 無法得知信賴區間上限

在試驗 AVF3708g 中，兩個治療組 IRF 評估之六個月無惡化存活皆有統計意義 ( $p < 0.0001$ ) 高於歷史控制組：bevacizumab 組 42.6%，bevacizumab 加 irinotecan 組 50.3% (試驗主持人評估結果：bevacizumab 組 43.6%，bevacizumab 加 irinotecan 組 57.9%)。兩個治療組之客觀反應率皆有統計意義 ( $p < 0.0001$ ) 高於歷史控制組：bevacizumab 組 28.2%，bevacizumab 加 irinotecan 組 37.8% (試驗主持人評估結果：bevacizumab 組 41.2%，bevacizumab 加 irinotecan 組 51.2%)。

大部分在基準期正在使用類固醇的病人 (包括有反應者和無反應者) 在使用 bevacizumab 治療時能隨著時間降低類固醇的使用。相較於基準期，大部分有客觀反應或無惡化存活延長 (在第 24 週) 的病人在接受試驗治療時能維持或改善其神經認知功能。大部分還持續在試驗中且在第 24 週無疾病惡化的病人的 Karnofsky 表現狀態 (KPS) 仍維持穩定。

### 子宮頸癌 (Cervical Cancer)

#### GOG-0240

針對持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人給予 bevacizumab 併用化學治療 (paclitaxel 加上 cisplatin 或 paclitaxel 加上 topotecan) 的療效及安全性，已經在一項隨機分配、4 組別、開放標籤、多中心、第 III 期試驗中 (GOG-0240 試驗) 進行評估。

總共 452 名病人被隨機分配至下列其中一組：

- 第 1 天給予 paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；  
或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；  
或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注及第 1 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)
- 第 1 天給予 paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注加上第 2 天給予 bevacizumab 15 mg/kg 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；  
或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注加上第 2 天給予 bevacizumab 15 mg/kg 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；  
或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注，第 1 天給予 cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 之靜脈輸注及第 1 天給予 bevacizumab 15 mg/kg 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)
- 第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注及第 1-3 天給予 topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> 30 分鐘之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)
- 第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 小時之靜脈輸注及第 1-3 天給予 topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> 30 分鐘之靜脈輸注加上第 1 天給予 bevacizumab 15 mg/kg 之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)

符合條件的病人為不適合進行手術及/或放射性治療之治癒性療法，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物治療的持續性、復發性或轉移性的子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀腺癌或子宮頸腺癌病人。

在單獨使用化學治療組的年齡中位數為 46 歲 (範圍: 20-83)，在化療併用 bevacizumab 組的年齡中位數為 48 歲 (範圍: 22-85)；在單獨使用化學治療組有 9.3% 病人的年齡超過 65 歲，在化療併用 bevacizumab 組則為 7.5%。

經隨機分配的 452 位病人中，在基期大多數病人為白人 (在單獨使用化學治療組為 80.0%，在化療併用 bevacizumab 組為 75.3%)、具有鱗狀細胞癌 (在單獨使用化學治療組為 67.1%，在化療併用 bevacizumab 組為 69.6%)、具有持續性/復發性疾病 (在單獨使用化學治療組為 83.6%，在化療併用 bevacizumab 組為 82.8%)、有 1-2 個轉移部位 (在單獨使用化學治療組為 72.0%，在化療併用 bevacizumab 組為 76.2%)、具淋巴結轉移 (在單獨使用化學治療組為 50.2%，在化療併用 bevacizumab 組為 56.4%)、且無鉑類藥物治療間隔期大於 6 個月以上 (在單獨使用化學治療組為 72.5%，在化療併用 bevacizumab 組為 64.4%)。

主要療效指標為整體存活時間 (OS)。次要療效指標包括無惡化存活時間 (PFS) 及客觀反應率 (ORR)。主要分析以及追蹤分析的結果依試驗治療組別及併用不同化療組別分別呈現於表十八及表十九。

表十八：GOG-0240 試驗中使用 bevacizumab 治療的療效結果

|                                  | 化學治療<br>(225 人)                                 | 化學治療 + bevacizumab<br>(227 人) |
|----------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>主要療效指標</b>                    |   |                               |
| <b>整體存活時間 - 主要分析<sup>6</sup></b> |   |                               |
| 中位數 (月) <sup>1</sup>             | 12.9  | 16.8                          |
| 危險比 [95% 信賴區間]                   | 0.74 [0.58;0.94]<br>(p 值 <sup>5</sup> = 0.0132) |                               |
| <b>整體存活時間 - 追蹤分析<sup>7</sup></b> |   |                               |
| 中位數 (月) <sup>1</sup>             | 13.3  | 16.8                          |
| 危險比 [95% 信賴區間]                   | 0.76 [0.62; 0.94] (p 值 <sup>5,8</sup> = 0.0126) |                               |
| <b>次要療效指標</b>                    |   |                               |
| <b>無惡化存活時間- 主要分析<sup>6</sup></b> |   |                               |
| 中位數 (月) <sup>1</sup>             | 6.0   | 8.3                           |
| 危險比 [95% 信賴區間]                   | 0.66 [0.54; 0.81] (p 值 <sup>5</sup> =< 0.0001)  |                               |
| <b>最佳整體反應 - 主要分析<sup>6</sup></b> |   |                               |
| 有反應者 (反應率 <sup>2</sup> )         | 76 (33.8%)                                      | 103 (45.4 %)                  |
| 反應率的 95% 信賴區間 <sup>3</sup>       | [27.6; 40.4]                                    | [38.8; 52.1]                  |
| 反應率差異                            | 11.60   |                               |
| 反應率差異的 95% 信賴區間 <sup>4</sup>     | [2.4; 20.8]                                     |                               |
| p 值 (卡方檢定)                       | 0.0117  |                               |

<sup>1</sup> Kaplan-Meier 估計值。

<sup>2</sup> 最佳整體反應經確認為完全反應或部分反應之病人及病人比例;以基期具有可測量疾病之病人來計算比例。

<sup>3</sup> 使用 Pearson-Clopper 方法估計單樣本二項式檢定的 95% 信賴區間。

<sup>4</sup> 使用 Hauck-Anderson 方法估計兩種比率差異的 95% 信賴區間。

<sup>5</sup> 對數等級檢定 (分層)。

<sup>6</sup> 主要分析執行的時間切點為 2012 年 12 月 12 日，且為最終分析。

<sup>7</sup> 追蹤分析執行的時間切點為 2014 年 3 月 7 日。

<sup>8</sup> P 值的呈現僅為敘述性目的。

表十九：GOG-0240 試驗中依試驗治療組別之整體存活結果

| 治療藥物比較  | 其他因子                      | 整體存活 - 主要分析 <sup>1</sup><br>危險比(95% 信賴區間)           | 整體存活 - 追蹤分析 <sup>2</sup><br>危險比(95% 信賴區間)           |
|---|---------------------------|---|---|
| Bevacizumab 相<br>較於無<br>Bevacizumab                             | Cisplatin +<br>Paclitaxel | 0.72 (0.51, 1.02) (17.5 vs. 14.3<br>個月; p = 0.0609) | 0.75 (0.55, 1.01) (17.5 vs.<br>15.0 個月; p = 0.0584) |
|   | Topotecan +<br>Paclitaxel | 0.76 (0.55, 1.06) (14.9 vs. 11.9<br>個月; p = 0.1061) | 0.79 (0.59, 1.07) (16.2 vs.<br>12.0 個月; p = 0.1342) |
| Topotecan +<br>Paclitaxel 相<br>較<br>於 Cisplatin +<br>Paclitaxel | Bevacizumab               | 1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5<br>個月; p = 0.4146) | 1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs.<br>17.5 個月; p = 0.3769) |
|   | No<br>Bevacizumab         | 1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs. 14.3<br>個月; p = 0.4825) | 1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs.<br>15.0 個月; p = 0.6267) |

<sup>1</sup> 主要分析執行的時間切點為 2012 年 12 月 12 日，且為最終分析。

<sup>2</sup> 追蹤分析執行的時間切點為 2014 年 3 月 7 日。所有 P 值的呈現僅為敘述性目的。

### 3.2 藥物動力學特性

本章節來自 Bevacizumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

Bevacizumab 的藥物動力學資料來自不同的固態腫瘤 (solid tumors) 病人。第一期臨床試驗的試驗劑量為 0.1-10 毫克/公斤，每週一次；第二期則為 3-20 毫克/公斤，每兩週一次 (q2w)，或每三週一次 (q3w)；第三期則為 5 毫克/公斤 (每兩週一次，q2w) 或 15 毫克/公斤 (每三週一次，q3w)。在所有臨床試驗中，都是以靜脈輸注的方式投予 bevacizumab。

如同其他抗體，bevacizumab 的藥物動力學特性可以二室模式詳盡描述。整體而言，在所有臨床試驗中，bevacizumab 的體內動向 (disposition) 特性為低清除率、有限的中央室分佈體積 (V<sub>c</sub>)、以及排除半衰期長。這些特性使得 bevacizumab 在使用頻次範圍內 (如每二或三週使用一次) 還能維持血清濃度。

在族群藥物動力學統合分析中，bevacizumab 的藥物動力學不會因種族 (在考量體重後) 或年齡而有顯著差異 (bevacizumab 的清除率與受試者年齡間無關聯性 [中位年齡為 59 歲，第 5 和 95 個百分位分別為 37 歲和 76 歲])。

低白蛋白和高腫瘤負荷通常為疾病嚴重程度的指標。相較於白蛋白以及腫瘤負荷為中位數的典型病人，bevacizumab 的清除率在低血清白蛋白的病人大約快 30%，在高腫瘤負荷受試者則快 7%。

#### 3.2.1 分佈

女性和男性受試者的 V<sub>c</sub> (central volume) 值通常分別為 2.73 公升及 3.28 公升，這些都在

IgGs 和其他單株抗體的範圍內。當 bevacizumab 與抗腫瘤製劑併用，女性和男性病人的  $V_p$  (peripheral volume) 值通常分別為 1.69 公升及 2.35 公升。而在以體重修正後，男性受試者的  $V_c$  比女性大 20%。

### 3.2.2 代謝

Bevacizumab 的代謝是在接受靜脈注射一劑  $^{125}\text{I}$ -bevacizumab 後的兔子中進行評估，試驗結果顯示其代謝狀況和體內不會與 VEGF 結合之天然 IgG 分子所預期的狀況相似。

Bevacizumab 的代謝及排除與內生性 IgG 相似，意即主要經由全身的蛋白質水解作用，包括內皮細胞，且非主要性地依賴腎和肝的排除作用。IgG 結合至 FcRn 接受器可保護其被細胞代謝，並導致較長的終端半衰期。

### 3.2.3 排除

Bevacizumab 在 1.5 到 10 毫克/公斤/週的劑量下，其藥物動力學呈線性。

其清除率在女性和男性病人之平均值分別為 0.188 和 0.220 公升/天。在以體重修正過後，男性病人的 bevacizumab 清除率比女性高 17%。依據二室模式，一般女性病人的排除半衰期為 18 天，男性病人則為 20 天。

### 3.2.4 特殊族群的藥物動力學

曾分析族群藥物動力學以評估人口學特徵的影響，結果顯示 bevacizumab 的藥物動力學在年齡上無明顯差異。

*兒童及青少年*：已於有限的小兒病人中研究 bevacizumab 的藥物動力學，其藥物動力學結果顯示 bevacizumab 的分布體積及清除率與患有固體腫瘤的成人相當。

*腎功能不全*：尚未執行研究以評估 bevacizumab 在腎功能不全病人的藥物動力學，因為腎臟並不是 bevacizumab 代謝或排除的主要器官。

*肝功能不全*：尚未執行研究以評估 bevacizumab 在肝功能不全病人的藥物動力學，因為肝臟並不是 bevacizumab 代謝或排除的主要器官。

## 3.3 臨床前安全性

### 3.3.1 致癌性

尚未執行評估 bevacizumab 致癌性的研究。

### 3.3.2 致突變性

尚未執行評估 bevacizumab 致突變性的研究。

### 3.3.3 生育力損害

尚未在動物進行評估 bevacizumab 對於生育力的影響之特定研究。在以 cynomolgus 猴子所作的重複劑量毒性研究中未發現其對男性生殖器官有任何副作用。

以 bevacizumab 治療 cynomolgus 猴子 13 或 26 週，有抑制卵巢功能的情形，如卵巢或子宮重量及黃體數量減少、降低子宮內膜增生及抑制濾泡成熟。此影響與劑量有關，依據母猴的平均血清濃度換算，其使用  $\geq$  人體治療劑量的 4 倍或預期人體暴露量的  $\geq 2$  倍。在兔子進行的試驗中投予 bevacizumab 50 毫克/公斤，結果卵巢重量及黃體數量明顯減少。對猴子及兔子所產生的影響在治療停止後都是可逆的。在使用 bevacizumab 後血管新生受到抑制的結果可能會對女性的生育力造成不良的影響。

### 3.3.4 致畸胎性

Bevacizumab 用於兔子顯示其具有胚胎毒性及致畸胎性。所觀察到的影響包括母親及胎兒的體重減少、胚胎再吸收的數目增加及胎兒特定整體及骨骼改變的發生率增加。對胎兒不良的結果在所有 10-100 毫克/公斤的測試劑量中都出現。在上市後的使用觀察到胎兒畸形的相關資訊請見 2.5.1 特殊族群之使用及 2.6.2 上市後經驗 (不良反應)。

### 3.3.5 其他

#### **生長板 (Physeal) 發育：**

在以 cynomolgus 猴所進行為期 26 週的研究中，bevacizumab 和生長板發育不良有關。生長板發育不良的主要特徵是生長板軟骨組織變厚、形成軟骨下的骨板及抑制生長板血管的侵入。根據平均血清濃度這個作用發生在劑量超過人體治療劑量的 0.8 倍且暴露量稍微低於預期的人體臨床暴露量。要注意的是，生長板發育不良只發生在生長速度很快之生長板開著的動物中。已有小兒病人觀察到有除了下顎骨以外的骨壞死，相關資訊請見 2.5.3 特殊族群之使用，小兒與 2.6.2 上市後經驗 (不良反應)。

#### **傷口癒合：**

對兔子進行的 bevacizumab 在圓形傷口癒合影響的試驗。兔子接受 5 種劑量的 bevacizumab，劑量範圍從 2 到 50 毫克/公斤，在 2 個星期期間傷口的再生上皮形成 (re-epithelialisation) 變慢，發現和劑量大小有關的趨勢。其對於傷口癒合的影響大小和使用皮質類固醇所觀察到的影響相似。在停止 2 或 10 毫克/公斤 bevacizumab 的治療後，傷口便完全癒合了。2 毫克/公斤的較低劑量大約相當於建議的臨床劑量。同時也對兔子進行更具敏感的直線傷口癒合模式之研究。投予三種劑量的 bevacizumab，範圍從 0.5 到 2 毫克/公斤，依劑量之增加，傷口的張力顯著地減少並影響傷口癒合。0.5 毫克/公斤的低劑量比建議的臨床劑量低了五倍。

在劑量低於建議的臨床劑量會對兔子的傷口癒合產生影響，因此應考慮 bevacizumab 對人類的傷口癒合產生不利的影響。

在 cynomolgus 猴子中，bevacizumab 對於直線切口癒合的影響變異很大，而且沒有明顯的劑量反應關聯性。

#### **腎功能：**

給予正常的 cynomolgus 猴子每週或每兩週以 bevacizumab 治療一次，共治療 26 週，未測得任何對腎功能產生的影響。同時在給予兔子兩劑高達 100 毫克/公斤的 bevacizumab (約為建議臨床劑量的 80 倍) 後，也未蓄積在兔子的腎臟中。

對兔子進行腎功能不良模式的毒性研究顯示，bevacizumab 不會使牛血清蛋白引起的腎絲球損傷或 cisplatin 引起的腎小管損傷惡化。

#### **白蛋白：**

在 cynomolgus 公猴中，每週給予兩次 10 毫克/公斤或每週一次 50 毫克/公斤劑量的 bevacizumab，共為期 26 週，結果在白蛋白及白蛋白對球蛋白的比值出現統計上有意義的減少及球蛋白顯著增加。這些作用在停藥後是可逆的。因為這些終點的評估指標仍在正常的參考範圍內，因此這些變化被視為不具臨床意義。

#### **高血壓：**

給予 cynomolgus 猴子每週兩次高達 50 毫克/公斤的劑量時，bevacizumab 並未對血壓產生任何作用。

#### **止血：**

以 cynomolgus 猴子所進行為期 26 週之非臨床毒性研究並未發現包括血小板數目、凝血酶原時間及活化之部份凝血激素時間在內之血液學或凝血參數有任何變化。利用在兔子進行的止血模式來研究 bevacizumab 對於血栓形成的作用，結果和使用 bevacizumab 的賦形劑治療比起來，血塊形成的速率或其他任何的血液學參數都未改變。

## **4. 藥劑特性**

### **4.1 儲存**

MVASI 不應於超過包裝所示保存期限 (EXP) 後使用。

儲存於 2°C-8°C 的冰箱中。

請將本品放置於原包裝盒中以避光。

**請勿冰凍、勿搖晃瓶子。**

MVASI 不含任何抗菌防腐劑，確實注意配製的溶液須保持無菌。

經證實此產品在 0.9% 氯化鈉溶液中且在 2°C-30°C 間可達 48 小時的化學及物理使用期內的安定性。從微生物學的觀點來看，產品應立即使用。如果未立即使用，使用者應注意使用中的儲存時間及狀況，通常存放在 2°C-8°C 下最好不要超過 24 小時，除非稀釋步驟是在

控制良好且確定無菌的狀況下進行。

## 4.2 使用、操作及處置之特殊指示

**MVASI 注射液不可與右旋葡萄糖或葡萄糖溶液混合或同時使用（見以下之“不相容性”）。**

**不可以靜脈推注 (intravenous push or bolus) 方式給藥。**

MVASI 應由專業人員利用無菌操作技術進行配製。抽取適量的 MVASI，再以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋至需要的使用量。最終 MVASI 溶液的濃度應維持在 1.4-16.5 毫克/毫升的範圍內。

小藥瓶內剩餘未用的部分應丟棄，因本品不含保存劑。

靜脈注射藥品在投與前應目視檢查是否有顆粒與變色。

MVASI 並非用於眼球玻璃體內之配方。

### **不相容性**

MVASI 與聚氯乙稀 (polyvinyl chloride) 或聚烯烴 (polyolefin) 軟袋之間不會有不相容的情形發生。以右旋葡萄糖溶液 (5%) 稀釋時，發現 MVASI 會產生具濃度依賴性之降解。

### **未使用/過期藥品的處理**

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且避免以家庭廢棄物處理。若有的話，使用回收系統進行回收。

## 4.3 包裝

小瓶裝 100 毫克/4 毫升；400 毫克/16 毫升

100 支以下盒裝

本藥限由醫師使用

將藥品置於孩童無法取得之處



MVASI<sup>®</sup> (bevacizumab) Solution for Injection

製造廠: Patheon Manufacturing Services LLC

製造廠址: 5900 Martin Luther King JR. Highway, Greenville, NC 27834, USA

包裝廠: Amgen Manufacturing, Limited

包裝廠址: State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060

藥 商：台灣安進藥品有限公司

地 址：台北市松山區民生東路三段 133 號 5 樓

修定日期: December 2019

版本: TWMVAPI01