

力癌停注射劑

Zirabev Concentrate for Solution for Infusion

Bevacizumab

衛部菌疫輸字第001146號

本品【Zirabev】為【Avastin】的生物相似性藥品。

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Bevacizumab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%(來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)。發生胃腸穿孔應停止使用Bevacizumab。(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Bevacizumab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Bevacizumab。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Bevacizumab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Bevacizumab。在手術後至少28天且手術傷口完全癒合後再開始進行Bevacizumab的治療。(見2.4.1一般(警語及注意事項))

出血：在使用Bevacizumab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Bevacizumab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。

Zirabev並非用於眼球玻璃體內之配方。(見2.4.1警語與注意事項，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]。

Bevacizumab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Zirabev含有100毫克的bevacizumab。

400毫克小瓶裝的Zirabev含有400毫克的bevacizumab。

賦形劑：edetate disodium dihydrate (EDTA), polysorbate 80, succinic acid, sucrose, sodium hydroxide及注射用水。

2. 臨床特性

2.1 適應症

(1) 轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

1) 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。

2) 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。

3) 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Zirabev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)。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)：

- 1) 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。
- 2) 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。

(5) 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)：

- 1) 與carboplatin及paclitaxel合併使用，接著單獨使用Zirabev，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。
- 2) 與carboplatin及gemcitabine合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物(Platinum-based)化學治療間隔至少6個月再復發(即，對含鉑藥物具感受性)，且未曾接受過bevacizumab或其他血管內皮細胞生長因子(VEGF)抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物(VEGF receptor-targeted agents)治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人之治療。
- 3) 與carboplatin及paclitaxel合併使用，接著單獨使用Zirabev治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。
- 4) 併用paclitaxel、topotecan或pegylated liposomal doxorubicin可以做為接受過含鉑類藥物(platinum-based)化療治療後6個月內再復發(即，對含鉑藥物具抗藥性)、之前接受不超過2種化療療程且未曾接受過bevacizumab或其他血管內皮細胞生長因子(VEGF)抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物(VEGF receptor-targeted agents)之復發性卵巢上皮細胞癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。

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

- 1) 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。
- 2) 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替代，須先取得處方醫師的同意。

Zirabev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)。

Zirabev輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。

第一次使用Zirabev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Zirabev。

Zirabev並非用於眼球玻璃體內之配方。(見2.4.1警語與注意事項，一般)

轉移性大腸直腸癌(mCRC)

Zirabev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Zirabev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Zirabev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 Zirabev 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)

Zirabev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Zirabev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

Zirabev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Zirabev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：

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

與carboplatin及paclitaxel合併使用時，Zirabev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，Zirabev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 Zirabev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。

卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)

第三期或第四期疾病初次手術切除後之治療：

Zirabev的建議劑量是靜脈輸注給予15毫克/公斤 (體重)，每三週一次。

Zirabev與carboplatin及paclitaxel合併使用至多六個治療週期，接著單獨使用Zirabev治療直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達15個月為止(取決於何者先發生)。

疾病復發的治療：

對含鉑藥物具敏感性：

Zirabev的建議劑量是靜脈輸注給予15毫克/公斤(體重)，每三週一次。

Zirabev與carboplatin及paclitaxel合併使用六個治療週期，最多用到八個治療週期，接著單獨使用Zirabev治療直到疾病惡化為止。

抑或，Zirabev與carboplatin及gemcitabine合併使用六個治療週期，最多用到十個治療週期，接著單獨使用Zirabev治療直到疾病惡化為止。

對鉑類化療具抗藥性：

與paclitaxel、topotecan (每週投予)或pegylated liposomal doxorubicin任一藥劑併用時Zirabev投與劑量為10毫克/公斤(體重)，每2週1次以IV輸注(有關化療療程，請見3.1.2章節試驗MO22224部分)。

若topotecan為每3週的第1至5天投予時，與其併用之 Zirabev投與劑量為15毫克/公斤(體重)，每3週1次以IV輸注(有關化療療程，請見第3.1.2章節試驗MO22224部分)。

建議持續治療直到疾病惡化或無法忍受的毒性產生為止。

子宮頸癌(Cervical Cancer)

Zirabev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之GOG-0240試驗)。

Zirabev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Zirabev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

小兒使用：目前尚未建立Zirabev用在小孩及青少年（18歲以下）的安全性及療

效性(見2.5.4小兒)。

老年人使用： 65歲以上的病人 無須調整劑量。

腎功能不全： 目前尚無Zirabev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Zirabev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Zirabev：

- 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 – 依文獻記載

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Zirabev。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Zirabev。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Zirabev。

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Zirabev治療期間出現3級或4級出血的病人應永久停用Zirabev。

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Zirabev。

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Bevacizumab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Zirabev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Zirabev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Zirabev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Zirabev(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Zirabev。對先前曾發生過PRES的病人，重新開始Bevacizumab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Zirabev。

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Zirabev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Zirabev，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。

Zirabev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Zirabev的治療。對於Bevacizumab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Zirabev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Zirabev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)(來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)。

若產生腎病症候群，則應永久停用Zirabev。

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Zirabev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，具有生育能力的女性與男性及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Zirabev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。

2.5 特殊族群之使用 – 依文獻記載

2.5.1 具有生育能力的女性與男性

生育力

Bevacizumab可能損害女性的生育力。具有生育能力的婦女，在開始使用Zirabev治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。(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Bevacizumab治療對於生育力的長期影響目前未知。

避孕

有生育能力的女性在Zirabev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Zirabev後6個月以上。

2.5.2 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生殖毒性。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Zirabev。

2.5.3 哺乳

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 Zirabev治療期間最好不要哺乳，而且在接受最後一劑Zirabev後至少6個月內不要餵哺母乳。

2.5.4 小兒使用

Zirabev並未被核准用於18歲以下之病人。目前尚未建立Bevacizumab用在此族群的安全性和療效性。在兩項原開發廠藥品之第二期的臨床試驗中，標準療法加上Bevacizumab並未證實在小兒病人中具臨床效益：一項為小兒高惡性神經膠母細胞瘤(n=121)，另一項為小兒轉移性橫紋肌肉瘤或非橫紋肌軟組織肉瘤(n=154)。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2.6.2上市後經驗及3.3.5非臨床安全性，其他(生長板發育))。

2.5.5 老年人

參見2.4.1之動脈血栓栓塞。

2.5.6 腎功能不全

目前尚無Bevacizumab用在腎功能不全病人之安全性及有效性之研究。

2.5.7 肝功能不全

目前尚無Bevacizumab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 (本章節來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

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。

以表列方式歸納來自臨床試驗的藥物不良反應

表一依MedDRA系統器官分類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。藥物不良反應相對應的發生頻率以下述常規為類別依據：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 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)。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一般毒性評估標準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)。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(SOC)	NCI-CTC 3-5級不良反應 (在至少一個臨床研究中研究組間有 $\geq 2\%$ 之差異)		所有等級反應(在至少一個臨床研究中研究組間有 $\geq 10\%$ 之差異)
	非常常見	常見	非常常見
感染和寄生蟲感染		敗血症 膿瘍 蜂窩性組織炎 感染	甲溝炎
血液及淋巴系統疾病	熱性嗜中性白血球減少症 白血球減少症 嗜中性白血球減少症 血小板減少症	貧血 淋巴球減少症	
代謝及營養疾病		脫水 低血鈉症	食慾不振 低血鎂症 低血鈉症
神經系統疾病	週邊感覺神經病變	腦血管事件 暈厥 嗜眠症 頭痛	味覺異常 頭痛 發音困難
眼疾病			眼疾 淚液分泌增加

心臟疾病		充血性心臟衰竭 心室上頻脈	
血管疾病	高血壓	血栓栓塞(動脈) 深層靜脈血栓 出血	高血壓
呼吸、胸腔 及縱膈腔疾 病		肺栓塞 呼吸困難 缺氧 鼻出血	呼吸困難 鼻出血 鼻炎 咳嗽
胃腸疾病	腹瀉 噁心 嘔吐 腹痛	腸道穿孔 腸閉鎖 腸阻塞 直腸陰道瘻管** 胃腸疾病 口腔炎 直腸肛門痛	便秘 口腔炎 直腸出血 腹瀉
內分泌失調			卵巢衰竭*
皮膚及皮下 組織疾病		手足症候群	剝落性皮膚炎 皮膚乾燥 皮膚色澤改變
骨骼肌肉、 結締組織及 骨骼疾病		肌肉無力 肌肉疼痛 關節痛 背痛	關節疼痛
腎臟及泌尿 系統疾病		蛋白尿 尿道感染	蛋白尿
一般疾病及 給藥部位之 病症	無力 疲勞	疼痛 昏睡 黏膜發炎	發燒 無力 疼痛 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。

臨床試驗中特定的不良藥物反應：

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最高為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%的控制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，曾發生在大腸直腸癌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，控制組則達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/m²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 ≥ 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(anaphylactoidtype)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具有生育能力的女性與男性(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 ≥ 30 mIU/mL，且血清 β -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。

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 (本章來自原開發廠藥品之上市後數據)

Bevacizumab的上市後使用經驗，經由自發性通報與文獻案例所發現的藥物不良反應如下列(表二)。依MedDRA系統器官分類列出藥物不良反應及每一項藥物不良反應相對應的發生頻率評估，以下述常規為類別依據：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 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)。

表二：上市後經驗之藥物不良反應

不良反應	頻率
感染和寄生蟲感染	
壞死性筋膜炎 ^{1,2}	罕見
免疫系統異常	
過敏 ³	未知
輸注反應 ³	未知
神經系統異常	
高血壓性腦病變 ^{2,4}	非常罕見
可逆性後腦病變症候群 ²	罕見
血管異常	
腎血栓性微血管病變，臨床表徵為蛋白尿 ^{2,4}	未知
呼吸道、胸部及縱膈異常	
鼻隔板穿孔	未知
肺動脈高壓	未知
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
肌肉骨骼及結締組織異常	
下顎骨壞死(osteonecrosis of the jaw; ONJ) ⁵	未知
下顎骨以外的骨壞死 ^{6,7}	未知

先天性、遺傳性與基因異常	
胎兒異常 ⁸	未知

¹ 通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生。

² 見2.4.1 一般(警語及注意事項)。

³ 包括下列可能的共同表徵：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。

⁴ 見2.6.1 臨床試驗(不良反應)。

⁵ 在使用bevacizumab治療病人中觀察到有下顎骨壞死(ONJ)的案例，且主要與治療前或合併使用雙磷酸鹽有關。

⁶ 在使用bevacizumab治療小兒病人中觀察到的案例。見2.5.4小兒使用 (特殊族群之使用)

⁷ 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。

⁸ 曾觀察到有婦女在單獨使用bevacizumab或已知具有胚胎毒性的化療藥物併用後的案例，見2.5.2 懷孕 (特殊族群之使用)

上市後使用經驗的特定藥物不良反應說明

眼睛異常(來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告)

感染性眼內炎(頻率未知；有些案例導致永久性失明；一件案例報導感染擴大至眼球外導致腦膜腦炎(meningoencephalitis))；眼內發炎(有些案例導致永久性失明；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)，如：無菌性眼內炎、葡萄膜炎和玻璃體炎；視網膜剝離(頻率未知)；視網膜色素上皮撕裂(頻率未知)；眼內壓升高(頻率未知)；眼內出血，如：玻璃體出血或視網膜出血(頻率未知)；結膜出血(頻率未知)。

一個對保險申報資料庫進行的觀察性研究，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)。

曾有使用經過易變異且未經確效的方法進行混裝、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。

全身性事件(來自使用於未被核准之玻璃體內注射)

在一個對保險申報資料庫進行的觀察性研究，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。一項隨機、控制對照的臨床試驗中, 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, 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%)。

2.7 過量 (本章節來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

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。

2.8 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

– 以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據

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Avastin單一療法的病人與bevacizumab併用干擾素 α 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 α 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Avastin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。

3. 藥理學特性及效用

3.1 藥效學特性

3.1.1 作用機轉 (本章節依文獻記載)

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。Bevacizumab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)。Bevacizumab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系統中產生，並經過特定病毒去活化及去除步驟等純化過程。Bevacizumab由214個氨基酸所組成，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 (本章節來自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 (5FU/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

	AVF2107g	
	第一組 IFL+安慰劑	第二組 IFL+ bevacizumab ^a
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) ^b	0.660 (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 (p-值 < 0.00001)	
<u>整體反應率</u>		

比率	34.8%	44.8%
	(p-值 = 0.0036)	

^a 每2週一次，每次5毫克/公斤

^b 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 x2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 或 FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin Leucovorin 5-fluorouracil	85毫克/平方公尺，靜脈注射2小時 200毫克/平方公尺，靜脈注	第一天： Oxaliplatin 第一及第二天： Leucovorin 第一及第二天：

		射2小時 400毫克/平方公尺，靜脈推注； 600毫克/平方公尺，靜脈輸注22小時	5-Fluorouracil靜脈推注/輸注
	安慰劑或 Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	第一天：FOLFOX-4之前，每兩週一次
XELOX 或XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabine	130毫克/平方公尺，靜脈注射2小時 1000毫克/平方公尺，口服每天兩次。	第一天：Oxaliplatin Capecitabine，口服每天兩次，持續兩週(接著一週的停止治療)。
	安慰劑或 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併用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	FOLFOX-4 或XELOX + Bevacizumab	P值

	(n=701)	(n=699)	
主要指標			
中位無惡化存活期**	8.0	9.4	0.0023
危險比(97.5%信賴區間) ^a	0.83 (0.72-0.95)		
次要指標			
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

^a 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

	<u>E3200</u>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Bevacizumab ^a
病人數	292	293
<u>整體存活期</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 ^b	0.751 (p值 = 0.0012)	
無惡化存活期 中位數(月) 危險比	4.5	7.5 0.518 (p值 < 0.0001)
客觀反應率 比率	8.6%	22.2% (p值 < 0.0001)

^a 10毫克/公斤，每兩週一次

^b 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 或	Fluoropyrimidine/irinotecan 或

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

^a 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FOLFOX4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FOLFOX4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FOLFOX4+ 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 (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)
中位無惡化存活 期(月)	5.8	11.4	5.8	11.3
危險比 (95% 信賴區間)	0.421 (0.343; 0.516)		0.483 (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 (n=273)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ Bevacizumab (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 (n=354)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=368)

中位整體存活期 (月)	24.8	26.5
危險比 (95% 信賴區間)	0.869 (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期併有惡性肋膜腔積液)、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

	第一組 Carboplatin / Paclitaxel	第二組 Carboplatin / Paclitaxel + Bevacizumab 15 毫克/公斤，每三週 一次
病人數	444	434
<u>整體存活</u>		
中位數(月)	10.3	12.3
危險比		0.80 (p=0.003) 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)

<u>整體反應率</u>		95% CI (0.56, 0.76)
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/m²，兩者皆以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 Carboplatin/ Paclitaxel + 安慰劑	第二組 Carboplatin/ Paclitaxel + Bevacizumab 15 mg/kg 每3週一次
<u>病人人數</u>	138	138
<u>無惡化存活期</u> 中位數(月數) 危險比	6.5	9.2 0.4 (p<0.0001) 95% CI (0.29, 0.54)
<u>整體反應率*</u> 比例(百分比)	26.3	54.4 (p<0.0001) 95% CI (16.9, 39.3)
<u>總存活期</u> 中位數(月數) 危險比	17.7	24.3 0.68 (p=0.0154) 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試驗之安全性結果：

- 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

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75 [#]
PFS[^] (月)		
中位數	9.7	16.0
HR (95% CI)	0.54 (0.36; 0.79)	
p值	0.0015	
整體反應率		
比例(人數)	63.6% (49)	69.3% (52)
p值	0.4951	
反應期間 (月)		
中位數	9.3	13.3
HR (95% CI)	0.68 (0.43; 1.10)	
p值	0.118	
疾病控制率		
比例	88.3%	98.7%
p值	0.0177	
整體存活期* (月)		
中位數	47.4	47.0
HR (95% CI)	0.81 (0.53; 1.23)	
p值	0.3267	

[#] 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。

[^] 盲性獨立評估(計劃書定義之主要分析)

* 探索性分析；臨床截止日期為2017年10月31日的最終整體存活分析，約59%病人已死亡。

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

	Bevacizumab		Bevacizumab + Irinotecan	
病人人數	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
主要指標				
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)
次要指標				
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MacDonald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)再使用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。

卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)

第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌初次手術切除後之治療：

GOG-0218試驗

GOG-0218試驗(NCT00262847)是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、三個組別研究的臨床試驗，評估第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人(N=1873)接受初次手術切除後，使用carboplatin及paclitaxel再加上bevacizumab的效果。病人經隨機(1:1:1)分配至以下三組：

- CPP：carboplatin (AUC 6)及paclitaxel (175 mg/m^2) 治療6個週期，並在第2個週期開始同時合併安慰劑治療直到第6個週期，之後繼續每三週一次單獨使用安慰劑直到總計最多22個週期的治療為止(n=625)或。
- CPB15：carboplatin (AUC 6)及paclitaxel (175 mg/m^2)治療6個週期，並在第2個週期開始同時合併bevacizumab治療直到第6個週期，之後繼續每三週一次單獨使用安慰劑直到總計最多22個週期的治療為止(n=625)或。
- CPB15+：carboplatin (AUC 6)及paclitaxel (175 mg/m^2)治療6個週期，並在第2個週期開始同時合併bevacizumab治療直到第6個週期，之後繼續每三週一次單獨使用bevacizumab直到總計最多22個週期的治療為止(n=623)。

主要療效指標評估為試驗主持人評估的無惡化存活期(PFS)。整體存活期(OS)則為次要療效指標。

年齡中位數為60歲(範圍為22-89歲)，28%的病人超過65歲。

整體而言，大約50%的病人基期GOG PS為0，43%的病人GOG PS分數為1。病人罹患卵巢上皮細胞癌(83%)、原發性腹膜癌(15%)或輸卵管癌(2%)。漿液型腺癌(serous adenocarcinoma)為最常見的組織學類型(於CPP組及CPB15組佔85%，於CPB15+組佔86%)。整體而言，大約34%的病人屬於FIGO第三期且已接受手術切除仍具有小於1 cm殘餘病灶，40%的病人屬於FIGO第三期且已接受手術切除仍具有大於1 cm殘餘病灶，26%的病人屬於FIGO第四期且已接受手術切除。三個治療組別的大多數病人皆有接受後續抗腫瘤治療，CPP組有78.1%，

CPB15組有78.6%，CPB15+組有73.2%。CPP組(25.3%)與CPB15組(26.6%)相較於CPB15+組(15.6%)有較高比例的病人在試驗結束後接受至少一種抗血管新生藥物(包含bevacizumab)的治療。

試驗結果呈現於表十三與圖一。

表十三：試驗GOG-0218療效結果

療效參數	Bevacizumab合併使用carboplatin及paclitaxel，接著單獨使用bevacizumab (N=623)	Bevacizumab合併使用carboplatin及paclitaxel (N=625)	carboplatin及paclitaxel (N=625)
試驗主持人評估的無惡化存活期			
PFS中位數(月)	18.2	12.8	12.0
危險比(95% CI) ¹	0.62 (0.52, 0.75)	0.83 (0.70, 0.98)	
P值 ²	<0.0001	NS	
整體存活期 ³			
OS中位數(月)	43.8	38.8	40.6
危險比(95% CI) ¹	0.89 (0.76, 1.05)	1.06 (0.90, 1.24)	

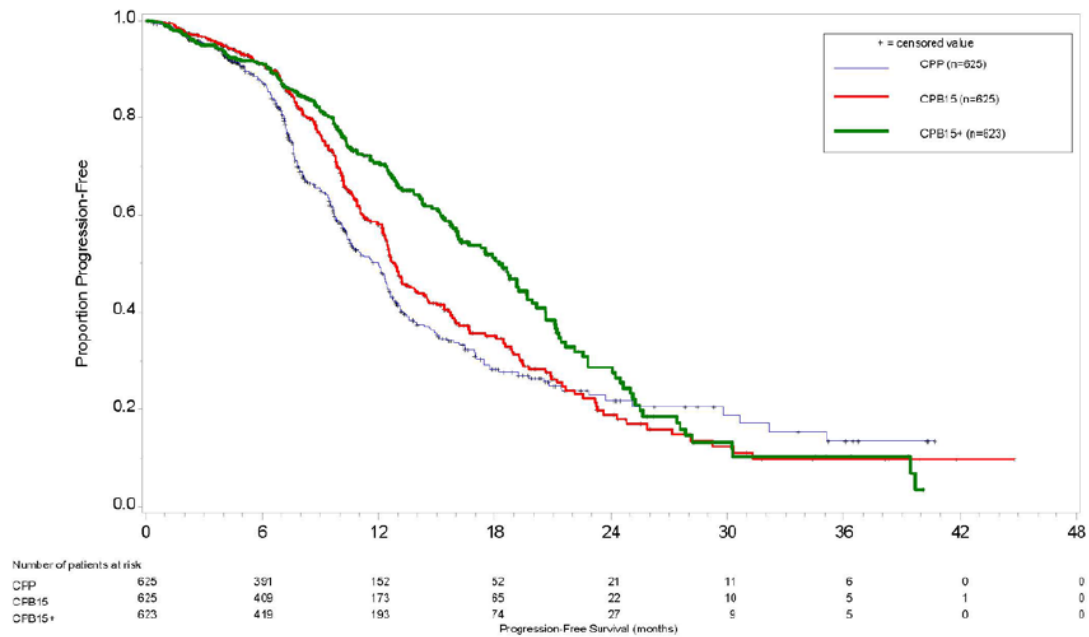
NS=統計上不顯著

¹相較於控制組；分層危險比

²基於re-randomization test的雙邊P值

³最終整體存活分析

圖一 試驗GOG-0218中，第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人經初次手術切除後，試驗主持人評估之無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



復發性卵巢癌

GOG-0213

GOG-0213是一項第三期、隨機分配、對照的臨床試驗，研究bevacizumab用於治療在復發期尚未接受化學療法，且對含鉑藥物具感受性的復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的安全性及療效。並未排除先前已接受抗血管新生藥物治療之病人。此試驗比較carboplatin與paclitaxel化學療法加上bevacizumab，且繼續單獨使用bevacizumab治療，與單獨使用carboplatin與paclitaxel治療之療效。

總共673名病人隨機平均分配至下列兩治療組別：

- CP組：Carboplatin (AUC5)與paclitaxel (175 mg/m² IV 3小時)，每3週一次，治療6個週期，最多8個週期。
- CPB組：Carboplatin (AUC5)與paclitaxel (175 mg/m² IV 3小時)同時併用bevacizumab (15 mg/kg)，每3週一次，治療6個週期，最多8個週期，接著單獨使用bevacizumab (15 mg/kg，每3週一次)直到疾病惡化或產生無法接受之毒性。

主要療效指標為整體存活期(OS)。主要的次要療效指標為無惡化存活期(PFS)。也有評估客觀反應率(ORR)。結果如表十四。

表十四：試驗GOG-0213的療效結果

主要療效指標		
整體存活期(OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
中位數OS (月)	37.3	42.6

危險比(95% CI)	0.823 (CI: 0.680, 0.996)	
P值	0.0447	
次要療效指標		
無惡化存活期(PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
中位數PFS (月)	10.2	13.8
危險比(95% CI)	0.613 (CI: 0.521, 0.721)	
P值	<0.0001	
客觀反應率	CP* (n=336)	CPB* (n=337)
產生客觀反應(CR, PR)的病人數(比例%)	159 (55.6%)	213 (77.7%)
P值	<0.0001	

*在基礎期具有可測得疾病的意向治療(ITT)族群

使用bevacizumab 15 mg/kg每三週一次併用化學治療(carboplatin與paclitaxel)，治療6個週期，最多8個週期，接著單獨使用bevacizumab治療的結果相較於單獨使用carboplatin與paclitaxel治療，顯示出具有臨床上有意義且為統計上有意義的整體存活期(OS)的改善。

AVF4095g

已在一項第三期、隨機分配、雙盲性、安慰劑控制的臨床試驗(AVF4095g)中，研究bevacizumab用於治療在復發期尚未接受化學療法，或先前未曾接受bevacizumab治療，且對含鉑藥物具感受性的復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的安全性及療效。本研究比較carboplatin與gemcitabine化學療法加上bevacizumab，且持續單獨使用bevacizumab治療直到疾病惡化，與單獨使用carboplatin與gemcitabine治療之療效。

試驗僅收納病歷載明曾接受過含鉑類藥物化學治療間隔至少6個月再復發，且復發後尚未使用化學療法，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之卵巢、原發性腹膜或輸卵管癌症病人。

共有484位可測得疾病之病人經隨機平均分配到下列兩組：

- Carboplatin (AUC4，第一天使用)與gemcitabine (1000 mg/m²，在第一及第8天使用)，同時併用安慰劑每3週一次，治療6個週期，最多10個週期，接著單獨使用安慰劑(每3週一次)直到疾病惡化或產生無法接受之毒性。
- Carboplatin (AUC4，第一天使用)與gemcitabine (1000 mg/m²，在第一及第8天使用)，同時併用bevacizumab (15 mg/kg，第一天)每3週一次，治療6個週期，最多10個週期，接著單獨使用bevacizumab (15 mg/kg，每3週一次)直到

疾病惡化或產生無法接受之毒性。

主要療效指標為試驗主持人使用RECIST標準(modified RECIST 1.0)評估的無惡化存活期。其他指標包含有客觀反應、反應持續時間、安全性以及整體存活期。獨立審查機構評估的主要療效指標分析亦會進行。

試驗結果摘要如表十五。

表十五：試驗AVF4095g的療效結果

無惡化存活期				
	試驗主持人評估		獨立審查機構評估	
	安慰劑+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)	安慰劑+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)
含非計畫書所限定的 癌症治療藥物				
中位數PFS (月)	8.4	12.4	8.6	12.3
危險比 (95% CI)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
P值	<0.0001		<0.0001	
排除非計畫書所限定的 癌症治療藥物				
中位數PFS (月)	8.4	12.4	8.6	12.3
危險比 (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
P值	<0.0001		<0.0001	
客觀反應率				
	試驗主持人評估		獨立審查機構評估	
	安慰劑+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)	安慰劑+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)
產生客觀反應的病人 比例	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
P值	<0.0001		<0.0001	
整體存活期				
	安慰劑+C/G (n=242)		Bevacizumab+C/G (n=242)	
中位數OS (月)	32.9		33.6	
危險比(95% CI)	0.950 [0.771, 1.176]			

P值	0.6479
----	--------

依最後一次使用含鉑類藥物治療後直到再復發的時間所執行的無惡化存活期次群體分析摘要於表十六。

表十六：最後一次使用含鉑類藥物治療後直到再復發之無惡化存活期

自最後一次使用含鉑類藥物治療後到再復發的時間	試驗主持人評估	
	安慰劑+C/G (n=242)	Bevacizumab+C/G (n=242)
6-12個月(n=202)		
中位數	8.0	11.9
危險比(95% CI)	0.41 (0.29-0.58)	
大於12個月(n=282)		
中位數	9.7	12.4
危險比(95% CI)	0.55 (0.41-0.73)	

MO22224 (AURELIA)

試驗MO22224是針對具鉑類抗藥性的復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌，評估bevacizumab併用化療時的療效與安全性。該試驗為評估bevacizumab併用化療(CT+BV)相較於僅接受化療(CT)的開放性、隨機分配、雙組之第3期試驗。

共有361位病人納入，分配至僅接受化療(paclitaxel、topotecan或PLD)或併用bevacizumab治療的組別：

- CT組(僅接受化療)：
 - o 每4週的第1、8、15與22天靜脈輸注paclitaxel 80 mg/m² 1小時。
 - o 每4週的第1、8與15天靜脈輸注Topotecan 4 mg/m² 30分鐘；或是每3週的第1-5天投予1.25 mg/m²的劑量30分鐘以上。
 - o 每4週僅第1天以1 mg/min的速度靜脈輸注PLD 40 mg/m²。第1個週期後，可以1小時輸注的方式投予藥物。
- CT+BV組(化療併用bevacizumab)：
 - o 每2週所選擇的化療與靜脈輸注bevacizumab 10 mg/kg併用(若與每3週的第1-5天投予topotecan 1.25 mg/m²併用時，則每3週輸注bevacizumab 15 mg/kg)。

符合試驗資格為患有卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌且在先前曾接受至少4個週期的含鉑類藥物治療後，在低於6個月內即復發的病人。病人仍有大於等於12週以上的平均餘命且之前未曾接受過骨盆腔或腹腔的放射治療。

多數病人為FIGO Stage IIIC或Stage IV。兩組大部分病人的ECOG 體能狀態(PS)為0 (CT: 56.4% vs. CT+BV: 61.2%)。ECOG PS為1或大於等於2的病人，在CT組占38.7%和5.0%，在CT+BV組則占29.8%和9.0%。有29.3%病人有記載人種資

訊，幾乎所有病人皆為白人。病人的中位年齡為61.0 (範圍在25-84歲)。
 共有16位(4.4%)病人為75歲以上。因為不良事件而停藥的整體比例在CT組為8.8%，在CT+BV組為43.6% (幾乎都是因為Grade 2-3的不良事件)，而用藥到停藥的中位時間相較於CT組的2.4個月，在CT+BV組為5.2個月。因為不良事件而停藥的比例在大於65歲病人的次族群分析中，在CT組為8.8%，在CT+BV組為50.0%。無惡化存活期的風險比在低於65歲與高於或等於65歲的次群體中分別為0.47 (95% CI: 0.35, 0.62)與0.45 (95% CI: 0.31, 0.67)。
 無惡化存活期為主要評估指標，次要評估指標包括客觀反應率與整體存活期。結果歸納於表十七。

表十七：試驗MO22224 (AURELIA)的療效結果

主要評估指標		
無惡化存活期*		
	CT (n=182)	CT+B (n=179)
中位數(月)	3.4	6.7
危險比(95% CI)	0.379 [0.296, 0.485]	
P值	<0.0001	
次要評估指標		
客觀反應率**		
	CT (n=144)	CT+B (N=142)
產生客觀反應的病人比例 (%)	18 (12.5%)	40 (28.2%)
P值	0.0007	
整體存活期(最後分析)***		
	CT (n=182)	CT+B (n=179)
中位數OS(月)	13.3	16.6
危險比(95% CI)	0.870 (0.678, 1.116)	
P值	0.2711	

本表所列的各項分析均為分層分析

*主要分析的時間切點為2011年11月14日時所執行

**基期時可測得病灶的隨機分配病人

***於發生266個死亡案例時，執行OS的最後分析，佔73.7%納入的的病人。

試驗結果符合其改善無惡化存活期的主要評估指標。針對具鉑類抗藥性的復發

性治療中，相較於單獨使用化療治療的病人(paclitaxel, topotecan or PLD)，病人接受bevacizumab劑量為10 mg/kg每兩週一次(若與每3週的第1至5天投予1.25mg/m²劑量的topotecan併用時，bevacizumab則為15 mg/kg每3週一次) 併用化學療法且持續使用bevacizumab直到疾病惡化或無法接受的毒性為止，具有統計上有意義的無惡化存活期的改善。針對不同化療群體(paclitaxel, topotecan and PLD)所做的無惡化存活期與整體存活期探索性分析總結於表十八。

表十八：依化療群體所做的無惡化存活期與整體存活期之探索性分析

	CT	CT+BV
Paclitaxel	n=115	
無惡化存活期中位數(月數)	3.9	9.2
危險比(95% CI)	0.47 [0.31, 0.72]	
整體存活期中位數(月數)	13.2	22.4
危險比(95% CI)	0.64 [0.41, 0.99]	
Topotecan	n=120	
無惡化存活期中位數(月數)	2.1	6.2
危險比(95% CI)	0.28 [0.18, 0.44]	
整體存活期中位數(月數)	13.3	13.8
危險比(95% CI)	1.07 [0.70, 1.63]	
PLD	n=126	
無惡化存活期中位數(月數)	3.5	5.1
危險比(95% CI)	0.53 [0.36, 0.77]	
整體存活期中位數(月數)	14.1	13.7
危險比(95% CI)	0.91 [0.61, 1.35]	

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/m² 24小時之靜脈輸注，第2天給予cisplatin 50mg/m²之靜脈輸注，每3週給藥一次(q3w)；
或第1天給予paclitaxel 175 mg/m² 3小時之靜脈輸注，第2天給予cisplatin 50mg/m²之靜脈輸注，每3週給藥一次(q3w)；
或第1天給予paclitaxel 175 mg/m² 3小時之靜脈輸注及第1天給予cisplatin 50mg/m²之靜脈輸注，每3週給藥一次(q3w)

- 第1天給予paclitaxel 135 mg/m² 24小時之靜脈輸注，第2天給予cisplatin 50mg/m²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/m² 3小時之靜脈輸注，第2天給予cisplatin 50mg/m²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/m² 3小時之靜脈輸注，第1天給予cisplatin 50mg/m²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/m² 3小時之靜脈輸注及第1-3天給予topotecan 0.75 mg/m² 30分鐘之靜脈輸注，每3週給藥一次(q3w)
- 第1天給予paclitaxel 175 mg/m² 3小時之靜脈輸注及第1-3天給予topotecan 0.75 mg/m² 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48.0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十九及表二十。

表十九：GOG-0240試驗中使用 bevacizumab治療的療效結果

	化學治療 (225人)	化學治療+ bevacizumab (227人)
主要療效指標		
整體存活時間-主要分析 ⁶		

中位數(月) ¹	12.9	16.8
危險比[95%信賴區間]	0.74 [0.58; 0.94] (p值 ⁵ =0.0132)	
整體存活時間–追蹤分析 ⁷		
中位數(月) ¹	13.3	16.8
危險比[95%信賴區間]	0.76 [0.62; 0.94] (p值 ^{5,8} =0.0126)	
次要療效指標		
無惡化存活時間–主要分析 ⁶		
中位數(月) ¹	6.0	8.3
危險比[95%信賴區間]	0.66 [0.54; 0.81] (p值 ⁵ =<0.0001)	
最佳整體反應–主要分析 ⁶		
有反應者(反應率 ²)	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
反應率的95%信賴區間 ³	[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 ⁴	[2.4; 20.8]	
p值(卡方檢定)	0.0117	

¹ Kaplan-Meier估計值

² 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

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

⁴ 使用Hauck-Anderson方法估計兩種比率差異的95%信賴區間

⁵ 對數等級檢定(分層)

⁶ 主要分析執行的時間切點為2012年12月12日，且為最終分析。

⁷ 追蹤分析執行的時間切點為2014年3月7日。

⁸ P值的呈現僅為敘述性目的。

表二十：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 ¹ 危險比 (95%信賴區間)	整體存活-追蹤分析 ² 危險比 (95%信賴區間)
Bevacizumab 相較於 無bevacizumab	Cisplatin + Paclitaxel	0.72 (0.51, 1.02)	0.75 (0.55, 1.01)

		(17.5 vs. 14.3 個月; p=0.0609)	(17.5 vs. 15.0個 月; p=0.0584)
	Topotecan + Paclitaxel	0.76 (0.55, 1.06) (14.9 vs. 11.9 個月; p=0.1061)	0.79 (0.59, 1.07) (16.2 vs. 12.0個 月; p=0.1342)
Topotecan + Paclitaxel 相較於 Cisplatin + Paclitaxel	Bevacizumab	1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5 個月; p=0.4146)	1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs. 17.5個 月; p=0.3769)
	無 bevacizumab	1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs. 14.3 個月; p=0.4825)	1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs. 15.0個 月; p=0.6267)

¹ 主要分析執行的時間切點為2012年12月12日，且為最終分析。

² 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。

3.1.3 免疫原性

在bevacizumab原開發廠藥品的臨床試驗中，尚未針對抗藥物抗體進行穩健的評估。

生成抗體的發生率極為倚賴分析試驗的敏感度與特異性。此外，在一種分析試驗中呈現抗體(包括中和性抗體)陽性反應的發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理、採集樣本的時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將出現可對抗 bevacizumab 原開發廠之抗體的發生率和出現可對抗其他產品之抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

3.2 藥物動力學特性

– 以下段落來自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(Vc)、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Vc (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Vp (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Vc比女性大20%。

3.2.2 代謝

Bevacizumab的代謝是在接受靜脈注射一劑¹²⁵I-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bevacizumab的族群藥物動力學以評估人口學特徵的影響，在成人的結果顯示bevacizumab的藥物動力學在年齡上無明顯差異。

小兒族群： Bevacizumab的藥物動力學曾在跨4個臨床研究的152位病人(7個月齡到21歲之間；5.9-125公斤)中使用族群藥物動力學模型進行評估。藥物動力學結果顯示bevacizumab的清除率及分布體積在小兒病人與年輕成人病人中，以體重進行常態化後是相當的。Bevacizumab的藥物動力學在將體重納入考量後，與年齡並無相關性。

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 非臨床安全性 (本章節來自原開發廠藥品之臨床試驗數據)

3.3.1 致癌性

尚未執行評估bevacizumab致癌性的研究。

3.3.2 基因毒性

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 ≥ 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 生殖毒性

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2.5.2懷孕(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2.5.4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(reepithelialisation)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

Zirabev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**

Zirabev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

Zirabev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。

Zirabev應由專業人員利用無菌操作技術進行配製。抽取適量的Zirabev，再以0.9%氯化鈉注射液稀釋至需要的使用量。最終Zirabev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。

Zirabev並非用於眼球玻璃體內之配方。

不相容性

除第4.2節所述外，此產品不得與其他藥品混合。

Zirabev與聚氯乙烯(polyvinyl chloride)或聚烯烴(polyolefin)軟袋或輸液套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Zirabev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

製造廠：Pharmacia and Upjohn Company LLC

廠 址：7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan, 49001, USA

二級包裝廠 (委託貼標及置入仿單)：久裕企業股份有限公司

廠 址：桃園市桃園區大林里興邦路43巷2之1號4樓、3樓B區、1樓A區

藥 商：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司臺灣分公司

地 址：台北市信義區松仁路100號42、43樓

版本：MOH 20191220-3