艾麥思注射劑(Alymsys)之藥品風險管理計畫書

Version: 0.3
Issued Date: 111/03/07

中文名：艾麥思®注射劑

英文名：Alymsys® concentrate for solution for infusion

主成分及含量：Bevacizumab 25 毫克/毫升

劑型：注射劑

廠商名：美時化學製藥股份有限公司

內容

壹、計畫目的

艾麥思注射劑(Alymsys)是對照藥品(癌思停注射劑/ AVASTIN INJECTION)的生物相似性藥品，兩者主成分為 bevacizumab。艾麥思注射劑(Alymsys)作為生物相似性藥品,其重要已知風險和潛在風險與對照藥品具有相似性。本公司此「藥品風險管理計畫」的目的在於針對艾麥思注射劑(Alymsys)之藥品之風險,擬定以下風險管理計畫方法，加強醫療人員瞭解使用艾麥思注射劑(Alymsys)的可能風險，並防止風險之發生及了解臨床效益。

貳、方法

一、藥品仿單

(一) 配合衛生福利部的風險管理計畫政策，擬定艾麥思注射劑(Alymsys)之藥品仿單派送方式,讓醫療人員閱讀藥品仿單,了解艾麥思注射劑(Alymsys)相關風險。

1. 「藥品仿單」(如附件一)，交付給醫療機構或藥局合作，讓醫療人員留意，艾麥思注射劑(Alymsys)相關風險。

(二) 仿單隨藥品交付於醫療人員，醫療人員可於藥品包裝內取得藥品仿單。

(三) 提供「藥品仿單」網頁連結(請填寫網址: http://www.lotuspharm.com/products/)，供醫療人員下載。

二、病人用藥安全指引

(一) 配合衛生福利部的風險管理計畫政策,擬定艾麥思注射劑(Alymsys)之「病人用藥安全指引」(如附件 2)，同時與醫療機構或藥局合作，以下列方式將此「病人用藥安全指引」交付予病人,並提醒醫療人員於首次給藥時對病人進行用藥指導。

1. 由醫療機構或藥局之醫療人員直接交付病人。
2. 放置於藥品包裝內，隨藥品原盒調劑交付病人。
3. 放置於醫療機構之定點,由醫療機構或藥局之醫療人員或於藥袋上加註，提醒病人索取。

(二) 提供「病人用藥安全指引」網頁連結(請填寫網址: http://www.lotuspharm.com/products/)，供醫療機構及病人下載。

(三) 注意醫療機構「病人用藥安全指引」之數量，並適時予以補足。

三、溝通計畫

配合衛生福利部的風險管理計畫政策，擬定艾麥思注射劑(Alymsys)之藥品「醫療人員風險溝通計畫」，與相關醫院單位/醫學會/協會/學會合作，於醫療院所內部會議或是相關會議或講座，舉辦產品相關藥物教育訓練活動，以傳達產品特性及相關安全資訊。另外向藥商內部人員提供艾麥思注射劑(Alymsys)之藥品訓練。

1. 醫療人員風險溝通計畫

1) 本品處方資訊
2) 艾麥思注射劑(Alymsys)相關風險與益處
3) 不良反應之處理及通報說明本品為醫師處方藥品及生物相似性藥品
4) 病歷紀載及藥物不良反應通報應使用本品之商品名、記錄批號、適應症等有助於藥物不良反應通報分析之安全性資訊。
5) 彙整並保留所有講座的內容及記錄，做為後續成效評估及追蹤之依據。
6) 本公司業務同仁亦於例行性拜訪醫療專業人員時進行宣導，並提供必要資訊包括：艾麥思注射劑(Alymsys)處方資訊、病患用藥說明書、不良反應相關資訊與相關參考文獻。

表1：溝通課程及目標對象

目標	對象	訓練次數/年	時間
醫療院所用藥說明課程	醫師、藥師、護理和相關醫療人員	至少每年一次	全年
相關醫學會	醫師	至少兩年一次	全年
以上教育訓練每年共計至少 3 場			

2. 藥商內部人員訓練通計畫

執行負責艾麥思注射劑(Alymsys)之業務人員相關訓練。訓練內容包括：

1) 艾麥思注射劑(Alymsys)處方資訊的適應症與使用說明，包括：適應症、作用機轉、臨床研究結果、用法用量、禁忌症、警告、注意事項，藥物不良反應等。
2) 本風險管理計畫的實行辦法與進度，包括：計畫工作內容、計畫對象及教育宣導活動。
3) 藥品嚴重藥物不良事件通報辦法。所有負責艾麥思注射劑(Alymsys) 之內部業務人員在接受相關教育訓練後，皆須留下簽名紀錄(或是線上教育訓練紀錄)，以證明此人員接受本公司之相關訓練。

4) 所有執行艾麥思注射劑(Alymsys)相關的業務人員定期必須接受本計畫的持續教育訓練，以瞭解本計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

四、安全性風險及藥物安全監視計畫

下表描述藥品之安全性概況及溝通藥物安全資訊等藥物安全監視活動，以評估艾麥思注射劑 Alymsys 的臨床效益和風險比。表二、摘述艾麥思注射劑 Alymsys 重要已知風險(important identified risks)的藥物安全性監測措施及降低風險措施。

表二：艾麥思注射劑 Alymsys 重要已知風險安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測	常規風險降低措施
出血	在用 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。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	➢採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 警語：胃腸穿孔、外科手術與傷口癒合併發症及出血 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 出血(見 2.6.1 臨床試驗(不良反應)) • 肺出血/咳血(見 2.6 不良反應) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 出血：腫瘤相關的出血 • 老年患者 o 2.6.2 上市後經驗 ➢ 採用病人用藥指引/醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
肺出血	以 bevacizumab 治療患非小細胞肺癌的	例行藥物安全性監測措施包括：	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施：

	患者可能有嚴重的肺出血/咳血的危險性，有些案例甚至會致命。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 bevacizumab 來治療。	• 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 肺出血/咳血(見 2.6 不良反應) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 出血：腫瘤相關的出血 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
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 bevacizumab。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 蛋白尿 (見 2.6 不良反應) • 2.6 不良反應 2.6.1 臨床試驗 • 蛋白尿 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般) • 2.6.1.1 實驗室檢驗值異常 2.6.2 上市後經驗 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
動脈血栓栓塞發生	塞事件的患者應永久停	例行藥物安全性監測措施包括：	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施：

	用 bevacizumab。 有動脈血栓栓塞、糖尿病病史或年齡超過65歲的患者，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 治療這些患者時應小心謹慎。	• 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)審查。	2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 動脈血栓栓塞 2.5 特殊族群之使用 o 2.5.4 老年患者 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 血栓栓塞：動脈血栓栓塞 • 老年患者 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
高血壓	建議在治療期間監測患者的血壓。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，或若患者發生高血壓危象或高血壓性腦病變，應永久停用bevacizumab。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 高血壓 • 可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome，PRES) o 2.4.3 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用併用 bevacizumab 及 sunitinib malate 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 高血壓 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般)

			• 蛋白尿 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般) o 2.6.2 上市後經驗 3.3 臨床前安全性 o 3.3.5 其他 • 高血壓 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
充血性心臟衰竭	以 bevacizumab 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。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 充血性心臟衰竭 (見 2.6 不良反應) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 充血性心臟衰竭 (CHF) • 老年患者 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
傷口癒合併發症	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	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 傷口癒合 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗

	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。	記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	• 傷口癒合 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般) • 老年患者 3.3 臨床前安全性 o 3.3.5 其他 • 傷口癒合 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
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%。發生胃腸穿孔應停止使用 bevacizumab。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施：警語：胃腸穿孔、外科 手術與傷口癒合併發症 及出血 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 胃腸穿孔及瘻管 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 胃腸穿孔及瘻管 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般) • 老年患者 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

可逆性後腦病變症候群 (PRES)	病人若發生PRES (一種罕見的神經系統疾病，可能出現以下表徵及症狀：癲癇發作、頭痛、精神狀態改變、視力問題或皮質盲，伴隨或未伴隨高血壓)，建議當進行特定的症狀治療包括控制高血壓時，同時停用bevacizumab。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。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome， PRES) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome， PRES) o 2.6.2 上市後經驗 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
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。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 嗜中性白血球減少症 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 老年患者 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

		(TFDA) 審查。	
靜脈血栓栓塞	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患者接受 bevacizumab 治療可能會增加靜脈血栓栓塞事件發生的風險。 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 bevacizumab，發生 3 級(含)以下的血栓栓塞病人則應密 切監測。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 靜脈血栓栓塞(見 2.6 不良反應) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 血栓栓塞：靜脈血栓栓塞 (見 2.4.1 警語及注意事項，一般) ➢ 採用病人用藥指引/醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
瘻管(非胃腸道)	以 bevacizumab 治療時，病人發生瘻管的風險可能會增加。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 bevacizumab。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 bevacizumab。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 非胃腸道瘻管(見 2.6.1 臨床試驗 (不良反應)) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 非胃腸道瘻管(見 2.4.1 警語及注意事項，一般)

		利部食品藥物管理署(TFDA)審查。	➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
血栓性微血管病變	病人使用bevacizumab 可能增加腎臟小血管相關疾病的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2:上市後通報的不良反應報告：血管異常 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
肺動脈高壓	病人接受bevacizumab 治療，可能增加肺動脈高壓的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2：上市後通報的不良反應報告：呼吸道、胸部及縱膈異常 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

		告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	
卵巢衰竭	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 bevacizumab 治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 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） 2.5 特殊族群之使用 o 2.5.1 懷孕 • 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） 2.6 不良反應 2.6.1 臨床試驗 • 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）） ➢ 採用病人用藥指引/醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
過敏/輸注反應	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	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.3 禁忌症 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般

	bevacizumab 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。	• 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	• 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)) 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 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)) o 2.6.2 上市後經驗 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
膽囊穿孔	病人接受 bevacizumab 治療，可能增加膽囊穿孔的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2：上市後通 • 報的不良反應報告：肝膽異常 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

周邊感覺神經病變	如果病人使用其 他常與 bevacizumab 併用的抗癌藥物，例如 paclitaxel、oxaliplatin，可能造成神經損傷。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 表 1：極常見與常見的不良反應 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
心臟疾病(排除充血性心臟衰竭、動脈血栓栓塞事件)	其他心臟問題的風險很低，也並未確立與 bevacizumab 的直接相關性。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 • 表 1：極常見與常見的不良反應 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

顎骨壞死	接受 bevacizumab 治療的癌症病人，曾通報發生顎骨壞死(ONJ)，其中大多數患者先前接受過或同時接受靜脈注射雙磷酸鹽，顎骨壞死原本即是已知的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA) 審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2：上市後通報的不良反應報告：肌肉骨骼及結締組織異常 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
壞死性筋膜炎	曾有極少數接受 bevacizumab 治療之患者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 bevacizumab 治療並立刻給予適 當的治療。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 傷口癒合 2.6 不良反應 o 2.6.1 臨床試驗 ➢ 採用病人用藥指引/ 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

		物管理署(TFDA)審查。	
仿單外眼球玻璃體內使用後之不良事件	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。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告(PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)審查。	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.4 警語及注意事項 o 2.4.1 一般 • 未被核准之玻璃體內注射 bevacizumab 混合物引起之嚴重眼部感染 (見 2.6.2 不良反應；上市後經驗) 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 眼睛異常 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告) • 全身性事件 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射) o 4.2 使用、操作及處置之特殊指示 ➢ 採用醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
胎兒異常	曾觀察到有婦女 在單獨使 bevacizuma 或與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)。 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 Bevacizuma 後會	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施：2.5 特殊族群之使用 o 2.5.2 懷孕 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2：上市後通報的不良反應報告：先天性、遺傳性及基因異常 3.3 臨床前安全性

	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 Bevacizumab。	• 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	o 3.3.4 畸胎風險 ➢ 採用病人用藥指引 / 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通
兒童骨壞死	Bevacizumab 並未核准用於 18 歲以下病人。在已發表的報告中，已有 18 歲以下的病人暴露於 Bevacizumab 後，被觀察到有除了顎骨以外的骨壞死案例。	例行藥物安全性監測措施包括： • 評估自發性通報的不良反應。 • 基於產品追溯性，盡量蒐集記錄病人所使用的商品名及批號 • 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署	➢ 採用仿單下列章節為常規降低風險措施： 2.5 特殊族群之使用 o 2.5.4 小兒使用 2.6 不良反應 o 2.6.2 上市後經驗 • 表 2：上市後通報的不良反應 報告：肌肉骨骼及結締組織異常 3.3.5 非臨床前安全性，其他(生長板發育) ➢ 採用病人用藥指引 / 醫療人員及藥商專業人員溝通計畫進行溝通

		(TFDA) 審查。	

五、上市後安全性資訊

針對艾麥思注射劑(Alymsys)定期收集並更新上市後安全性資訊，安全性資訊來源以及分析方法包括下列：

1. Adverse drug reactions (ADR) processed in drug safety database
2. Quantitative / Statistical signal detection
3. Qualitative method － identification of index cases
4. EudraVigilance (EV) monitoring and EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)
5. Signals from monitoring of scientific medical literature
6. Monitoring of Drug Safety Alerts published by Regulatory Authorities
7. Safety alerts received from marketing partners
8. Potential safety signal originated from Affiliates
9. Potential safety signal originated from aggregate reports
10. Periodic safety update report (PSUR)
11. Development safety update report (DSUR)
12. Potential safety signal originated from non-interventional studies

參、藥品風險管理計畫追蹤報告

一、 定期報告

將依照衛生福利部之規定，於本計畫核准日起第 2 年及第 5 年 彙整本風險管控計畫之執行成效評估報告，提交衛生福利部食品藥物管理署審查。若於執行期間有重大之安全事件或疑慮，亦應即時評估並採取適當之應對措施，並通報衛生福利部食品藥物管理署。

二、 執行計畫之成效評估

本計畫針對各項實施內容定期進行執行成效評估，訂定執行成效評估指標與評估方法如下：

1. 程序執行指標(process indicators)及達成情形：

- 藥品仿單：艾麥思注射劑 Alymsys「藥品仿單」隨藥品包裝運送交付於醫療人員，醫療人員須隨藥品即可取得。

  1) 以藥品銷售紀錄以及致醫療人員函的發送作為執行指標。

- 病人用藥安全指引：艾麥思注射劑 Alymsys「病人用藥安全指引」隨藥品包裝運送交付於醫療人員，醫療人員須隨藥品即可取得。

  1) 以藥品銷售紀錄以及病人用藥安全指引的發送作為執行指標。

- 醫療人員風險溝通計畫：

  1) 將完成所有預定之訓練課程，包括醫院內教育訓練及與相關學會合作之教育宣導訓練，共計每年至少 3 場。本公司同仁訓練表作為成效指標。

- 藥商內部人員訓練通計畫：

  1) 本公司對於執行該品項相關業務之同仁，皆會完成藥物不良反應之教育訓練、及本品風險管理計劃相關內容之訓練。

- 例行性藥物安全監視活動

  1) 將根據主管機關規定進行嚴重藥物不良反應通報。
  2) 公司常規進行例行性藥物安全監視活動，評估本品長期免疫原性資料，並於追蹤報告中彙整。
  3) 公司常規進行例行性藥物安全監視活動，若有偵測安全訊號(包含所有適應症及外推適應症)，將及時通報主管機關。若有重大安全考量將審慎評估並採取適當安全管控措施。訊號相關內容於追蹤報告中彙整。

2. 執行計畫之成效評估

項目	評估內容	成效指標

內部訓練 負責艾麥思注射劑 Alymsys 產品之業務同仁的內部訓練	訓練完成率	負責艾麥思注射劑 Alymsys 產品的業務同仁藥物安全教育訓練 100%完成
訓練 醫療相關人員	教育訓練宣導場次	院內舉辦或與相關醫學會合作舉辦,共計場次每年 3 場。
分發病人用藥指引至醫療機構	病人用藥指引的分發對象及數量	醫療院所及病人用藥指引分發數量清單
藥物不良反應通報	依時效完成藥物不良反應通報	依法定時效提交相關嚴重不良反應案例達成率應為 100%
依衛福部食藥署核准期限,定期提交「定期安全性監視報告」及「監視期滿藥品之安全性總結報告」	按時提交達成率	按時提交達成率應為 100%

3. 風險控制成效指標- ADR 通報資料

（一） 藥商 ADR 通報監測機制、專責人員及窗口：說明藥商對於其產品之 ADR 監測相關機制、是否建立專責人員及窗口、內部人員(包括客服或業務人員) 對於 ADR 通報之相關教育訓練。

（二） ADR 通報情形：定期 ADR 通報症狀之個別件數(以 summary table 方式呈現)。

（三）ADR 通報案件評估結果及後續措施：不良反應與藥品之相關性評估及探討(例如文獻回顧、通報資料之分析)、檢討 ADR 通報之變化情形、後續採取之風險管控措施。

（四） 附件：嚴重 ADR 通報案件之完整通報資料。

艾麥思®注射劑

Alymsys® concentrate for solution for infusion

(Bevacizumab)

衛部菌疫輸字第001185號
限由醫師使用

Alymsys®為 AVASTIN®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
<u>胃腸穿孔</u>：使用 Alymsys®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 Alymsys®。*(見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))*
<u>外科手術和傷口癒合的併發症</u>：在使用 Alymsys®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 Alymsys®。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 Alymsys®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 Alymsys®。在手術後至少 28 天且手術傷口完全癒合後再開始進行 Alymsys®的治療。*(見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))*
<u>出血</u>：在使用 Alymsys®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 Alymsys®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.) 輸注之透明至淡黃色、無色至淡棕色的無菌溶液。 Alymsys®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]。
Alymsys®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 Alymsys®含有 100 毫克的 bevacizumab。
400 毫克小瓶裝的 Alymsys®含有 400 毫克的 bevacizumab。
賦形劑: α,α-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 Alymsys®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。
Alymsys®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)*。
Alymsys® 輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。
第一次使用 Alymsys® 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 Alymsys®。
Alymsys® 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)
Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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)
Alymsys® 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 Alymsys® 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
Alymsys® 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 Alymsys® 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:
Alymsys® 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用六個治療週期，接著單獨使用 Alymsys® 治療，直到疾病惡化為止。
與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用時，Alymsys® 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，Alymsys® 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 Alymsys® 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)

Alymsys® 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)。
Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 用在小孩及青少年 (18 歲以下) 的安全性及療效性*(見 2.5.4 小兒使用)*。
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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys®：

- 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 Alymsys®。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 Alymsys®。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 Alymsys®。

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 Alymsys® 治療期間出現 3 級或 4 級出血的病人應永久停用 Alymsys®。
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 Alymsys®。
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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® *(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 Alymsys®。對先前曾發生過 PRES 的病人，重新開始 Alymsys® 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 Alymsys®。
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 Alymsys®，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 Alymsys® 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 Alymsys® 的治療。對於 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys®。

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 Alymsys® 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 Alymsys® 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

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 bevacizumab 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 非臨床安全性)*。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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys® 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 Alymsys®。

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

2.5.4. 小兒使用

Alymsys® 並未被核准用於 18 歲以下之病人。目前尚未建立 Alymsys® 用在此族群的安全性和療效性。在兩項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. 老年人使用

參見 2.4.1 之動脈血栓栓塞。

2.5.6. 腎功能不全

目前尚無 Alymsys® 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 Alymsys® 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。

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(≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 關節疼痛 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、復發性與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 (≥ 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 治療的腦移轉病人中有 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 bevacizumb 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癌除外) 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^2 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 (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 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 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。

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 (≥ 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 (normalized 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

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 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 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 或與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%)。

動脈剝離、動脈瘤 （含破裂）

曾有病人 (無論是否具高血壓病史) 使用全身性投予之血管內皮生長因子 (VEGF) 路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤 (含破裂) 和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具相關風險因子，如高血壓或動脈瘤病史等。

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。

2.8. 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 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 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。

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。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)。Alymsys® 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 個胺基酸所組成，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

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 fluoroprymidine/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
整體存活期		
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)	
次要指標：無惡化存活期		
中位數 (月)	6.2	10.6
危險比	0.54 (p 值 < 0.00001)	
整體反應率		
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 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 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	第一天：Oxaliplatin 第一及第二天：Leucovorin 第一及第二天：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	130 毫克/平方公尺， 靜脈注射 2 小時	第一天：Oxaliplatin 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
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

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab[a]
病人數	292	293
整體存活率		
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)	4.5	7.5
危險比	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/oxaliplatin 為基礎的化學療法	Fluoropyrimidine/irinotecan 或 Fluoropyrimidine/oxaliplatin 為基礎的化學療法 + bevacizumab[a]
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) (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) (p 值 < 0.0001)	
<u>客觀反應率</u>		
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 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 (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/bevaciz umab (n = 368)
中位無惡化存活期 (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 (Hazard ratio)[b]		0.80 (p = 0.003) 95% CI (0.69, 0.93)

無惡化存活 中位數 (月) 危險比	4.8	6.4 0.65 (p < 0.0001) 95% CI (0.56, 0.76)
整體反應率 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^2，兩者皆以 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
病人數	138	138
無惡化存活期 中位數 (月數) 危險比	6.5 0.4 (p < 0.0001) 95% CI (0.29, 0.54)	9.2
整體反應率* 比例 (百分比)	26.3 (p < 0.0001) 95% CI (16.9, 39.3)	54.4
總存活期 中位數 (月數) 危險比	17.7 0.68 (p = 0.0154) 95% CI (0.50, 0.93)	24.3

*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

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

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 **95% CI (Inv)** **97.5% CI (IRF)**	43.6% (33.0, 54.3) -	42.6% - (29.6, 55.5)	57.9% (46.6, 69.2) -	50.3 - (36.8, 63.9)
客觀反應率 **95% CI (Inv)** **97.5% CI (IRF)**	41.2% (30.6, 52.3) -	28.2% - (18.5, 40.3)	51.2% (39.9, 62.4) -	37.8% - (26.5, 50.8)
次要指標				
無惡化存活時間 (月) 中位數 (95% CI)	4.2 (3.0, 6.9)	4.2 (2.9, 5.8)	6.8 (5.0, 8.2)	5.6 (4.4, 6.2)
客觀反應期間 (月) 中位數 (95% CI)	8.1 (5.5, *)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2, *)
整體存活時間 (月) 中位數 (95% CI)	9.3 (8.2, *)		8.8 (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) 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^2 24 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；
  或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m^2 3 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)；
  或第 1 天給予 paclitaxel 175 mg/m^2 3 小時之靜脈輸注及第 1 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}之靜脈輸注，每 3 週給藥一次 (q3w)
- 第 1 天給予 paclitaxel 135 mg/m^2 24 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}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^2 3 小時之靜脈輸注，第 2 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}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^2 3 小時之靜脈輸注，第 1 天給予 cisplatin 50 mg/m^{2}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^2 3 小時之靜脈輸注及第 1-3 天給予 topotecan 0.75 mg/m^2 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^2 3 小時之靜脈輸注及第 1-3 天給予 topotecan 0.75 mg/m^2 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十三及表十四。

表十三、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	
整體存活時間 – 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。

表十四、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) (17.5 vs. 14.3 個月; p = 0.0609)	0.75 (0.55, 1.01) (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)
	No 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 的臨床試驗中，尚未針對抗藥物抗體進行穩健的評估。

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 (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。

在體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 ^{125}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 bevacizumab 的體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)中使用體群藥物動力學模型進行評估。藥物動力學結果顯示 bevacizumab 的清除率及分佈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 Bevacizumab 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 ≥ 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 小兒使用 (特殊族群之使用) 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-epithelialization) 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

Alymsys® 如超過包裝所示保存期限 (EXP) 後，不應使用。 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。
Alymsys® 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，稀釋後的輸注液應立即使用。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

Alymsys® 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。
Alymsys® 應由專業人員利用無菌操作技術進行配製。抽取適量的 Alymsys®，再以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋至需要的使用量。最終 Alymsys® 溶液的濃度應維持在 1.4-16.5 毫克/毫升的範圍內。
因本品不含保存劑，小藥瓶內剩餘未用的部分應丟棄。
靜脈注射藥品在投與前應目視檢查是否有顆粒與變色。
Alymsys® 並非用於眼球玻璃體內之配方。
不相容性
Alymsys® 與聚氯乙烯 (polyvinyl chloride) 或聚烯烴 (polyolefin) 軟袋之間不會有不相容的情形發生。以葡萄糖溶液 (5%) 稀釋時，發現 Alymsys® 會產生具濃度依賴性之降解。
未使用/過期藥品的處理
未使用的藥品，應遵循當地的藥品廢棄規定處置。

4.3. 包裝

4毫升、16毫升(type I glass)玻璃小瓶裝，100 小瓶以下盒裝

本藥限由醫師使用
將藥品置於孩童無法取得之處

製造廠與藥商資訊
原料藥製造廠
名稱：GH GENHELIX S.A
地址：c/Julia Morros s/n Parque Tecnológico, Armunia, León, 24009 León Spain

成品製造廠及包裝廠
名稱： UNIVERSAL FARMA, S.L.
廠址：C/ El Tejido, 2, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, Spain.

藥商名稱：美時化學製藥股份有限公司
藥商地址：台北市信義區松仁路277號17樓

艾麥思®注射劑之「病人用藥安全指引」

在您服用本藥品前，請仔細閱讀此份用藥須知。若對其內容或治療選擇有任何問題，可請教您的醫師或藥師。也請妥善保存此用藥須知，以便於治療期間隨時參考。然而此用藥須知無法取代醫師臨床診斷與指導，若發現有疑似症狀時，應立即諮詢您的醫師或藥師。

一、 藥品中英文商品名：

艾麥思®注射劑 (Alymsys® solution for infusion)

二、 什麼是艾麥思®注射劑(Alymsys®)

1. 屬於癌症標靶藥物之一，是一種抑制血管新生(angiogenesis) 的單株抗體(monoclonal antibody)， 可以和血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 結合，藉由抑制腫瘤血管的生成，進而抑制癌細胞的生長。
2. 艾麥思®注射劑(Alymsys®) 為 bevacizumab 之生物相似性藥品。意即此藥品因其資料顯示高度相似於已核准之生物製劑(參考藥品) ，且無臨床上之明顯差異，而取得許可證。
3. 腫瘤在生長時，癌細胞會釋放出血管內皮生長因子。
4. 血管內皮生長因子會告訴您的身體，在腫瘤附近長出新的血管，以供應腫瘤細胞營養，進而使腫瘤細胞長大。
5. 艾麥思®注射劑(Alymsys®)是抗 VEGF 的單株抗體可以和血管內皮生長因子(VEGF)結合，進而抑制癌細胞的生長。

三、 什麼是癌症標靶藥物？

1. 標靶藥物是對於癌細胞的作用專一性高於正常健康細胞,相較於化學治療可減少對正常細胞的傷害，進而減少副作用。。
2. 專一打擊癌細胞。
   a. 化學治療: 癌細胞和正常細胞都會受到化學治療的攻擊
   b. 標靶治療: 鎖定攻擊癌細胞，對正常細胞傷害較小

四、 艾麥思®注射劑(Alymsys®)的適應症是甚麼?

目前台灣衛生主管機關所核准艾麥思®注射劑(Alymsys®)的適應症有：

（核准適應症之詳細內容，請參閱目前核准仿單。除下列 6 種適應症外，使用於其他狀況均屬適應症外使用）。

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)
2. 轉移性乳癌 (mBC)
3. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤
4. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)
5. 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌

五、 艾麥思®注射劑(Alymsys®)相關的副作用有哪些?

1. 就像所有藥物一樣，艾麥思®注射劑(Alymsys®)也有副作用，有些副作用比較輕微，讓您感到些許的不舒服，有些很快就消失了，但有小部分可能相對嚴重。每位病患可能會發生的副作用不盡相同，同時，不是每位施打艾麥思®注射劑(Alymsys®)的病患都會經歷副作用。您正在使用的化學療法藥物，可能也會造成副作用，每個人的副作用不盡相同，沒有辦法去預測每種可能發生的狀況。
2. 傷口癒合速度變慢或出血
   - 因為艾麥思®注射劑(Alymsys®)阻斷血管新生，若有傷口的話，傷口會需要較長的時間癒合。所以，當您的治療過程中需要施行手術的話，艾麥思®注射劑(Alymsys®)會暫時停止施打。手術後會需要時間來癒合，再繼續使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)。您可能也會遇到流鼻血或是牙齦出血。
3. 胃腸穿孔
   - 使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)治療的病人曾有發生胃腸穿孔的報告，發生胃腸穿孔應停止使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)。
4. 血壓監測及尿液檢查
   - 有些病患在使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)時，血壓會昇高，可能需要服用藥物來控制。您的主治醫師或護理人員會協助您監控血壓。同時尿液測試也會定期檢查以確認蛋白尿是否昇高。

六、 使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)期間可能發生的副作用？

1. 高血壓
2. 蛋白尿
3. 手腳刺痛或發麻
4. 胃腸穿孔或瘻管
5. 感染
6. 中風或是心肌梗塞
7. 無力或疲倦
8. 腹瀉、噁心或嘔吐
9. 過敏/輸注反應
10. 肌肉疼痛
11. 心臟衰竭
12. 罕見的可逆性後腦病變症候群
13. 頭痛
14. 腸阻塞
15. 出血/咳血
16. 動脈/靜脈血栓栓塞
17. 白血球減少
18. 傷口癒合問題

19. 卵巢衰竭

七、 使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)治療期間的小叮嚀

1. 使用艾麥思®注射劑(Alymsys®)要治療多久？
   在艾麥思®注射劑(Alymsys®)治療仍然對您有益的狀況下，您的醫師通常會建議您持續使用。因為艾麥思®注射劑(Alymsys®)與化療藥物的作用機轉不相同，並不會受化療藥物的停止而影響其持續使用。
2. 由於每個人的治療狀況不盡相同，您的醫師會與您討論治療細節。
3. 請定期監測血壓。
   以艾麥思®注射劑(Alymsys®)治療之患者的高血壓發生率較高。
   建議在艾麥思®注射劑(Alymsys®)治療期間，每二個星期定期監測血壓。若發生血壓異常請與您的主治醫師或護理人員連絡。請依照醫師指示服用降血壓藥品。
4. 若您有腹痛、便秘、腹瀉的現象。
5. 若您有胸悶、頭暈的現象。
6. 您之前的手術傷口有些微出血或是傷口沒有結痂，流鼻血或是牙齦出血。
7. 若有以上症狀，請與您的主治醫師或護理人員聯絡。

八、 病人用藥資訊：

本病人用藥安全指引僅提供最重要之藥品安全訊息，更多詳細內容請參閱盒內藥品說明書（仿單），或諮詢您的醫師或藥師。如有任何藥品安全方面的疑慮請洽【美時化學製藥股份有限公司】，通報及諮詢專線：【02-27005908】。若您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請儘快諮詢醫療專業人員，或通報至全國藥物不良反應通報中心。（通報專線：02-2396-0100；網站：https://adr.fda.gov.tw）