「Onbevzi為AVASTIN之生物相似性藥品」

安備容 注射劑25毫克/毫升
ONBEVZI 25 mg/mL
concentrate for solution for infusion
衛部藥險輸字第001193號
Bevacizumab

本仿單之資訊僅適用於Onbevzi

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%。發生胃腸穿孔應停止使用 Onbevzi。(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。病人有傷口裂開間隔象時停止使用 Onbevzi。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 Onbevzi 至適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 Onbevzi。在手術後至少 28 天且手術傷口完全癒合後再開始進行 Onbevzi 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 (包括咯血、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咯血的病人，不可投予 Onbevzi 來治療。(見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))

1. 說明

1.1 治療/藥理分類
抗血管形
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(IV)輸注之透明可稍微乳白、無色至淡棕色的無菌溶液。
Onbevzi並非用於鞘球玻璃體內之配方。(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)。
Onbevzi有100毫克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Onbevzi含有100毫克的bevacizumab。
400毫克小瓶裝的Onbevzi含有400毫克的bevacizumab。
賦形劑：Trehalose dihydrate, Sodium acetate trihydrate, Acetic acid, 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Onbevzi併用化療做單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, 僅在無病情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併用給長整體存活期之效果。
2. 不適用於新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接受標準放射線治療及含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、轉移性或復發性非小細胞非鱗狀細胞癌(NSCLC)
與carboplatin及paclitaxel合併使用, 可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性且尚未表皮生長因子受體(EGFR)活化性突變的非鱗狀非小細胞癌病人的第一線治療。

卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)
與carboplatin及paclitaxel合併使用, 接著單獨使用Onbevzi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。
併用paclitaxel、topotecan或pegylated liposomal doxorubicin可以做為接受過含鉑藥物(platinum-based)化療治療後但尚內兩個發作間, 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。

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。
Onbevzi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)。
Onbevzi輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。
第一次使用Onbevzi時, 靜脈輸注應超過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超過60分鐘即可。如果對於分鐘輸注的耐受性依然良好, 則以後的輸注時間30分鐘以上即可。
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Onbevzi。
Onbevzi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)
Onbevzi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Onbevzi治療至潛在疾病發生惡化為止。
當相於治療第一線已接受過以Onbevzi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。投予Onbevzi 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)
Onbevzi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Onbevzi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
Onbevzi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Onbevzi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癌(NSCLC)
合併使用含鉑類化學療法的NSCLC病人的第一線治療：
Onbevzi與carboplatin及paclitaxel合併使用六個治療週期, 接著單獨使用Onbevzi治療, 直到疾病惡化為止。
與carboplatin及paclitaxel合併使用時, Onbevzi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：
在用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, Onbevzi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Onbevzi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)
疾病復發的治療：
對含鉑藥物具敏感性：
Onbevzi的建議劑量是靜脈輸注給予15毫克/公斤(體重), 每三週一次。
Onbevzi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Onbevzi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Onbevzi投予劑量為10毫克/公斤(體重), 每2週1次以Onbevzi輸注有關化療療程, 請見3.1之療節原開發廠商品之試驗MO22248部分。
若topotecan為每3週的第1至5天投予時, 與其併用之Onbevzi投予劑量為15毫克/公斤(體重), 每3週1次以Onbevzi有關化療療程, 請見第3.1之療節原開發廠商品之試驗MO22248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)
Onbevzi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開發廠商品之GOG-0240試驗)。
Onbevzi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Onbevzi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Onbevzi用在小於及等於少年(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Onbevzi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Onbevzi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
已知會對下列事西過敏的病人禁止使用Onbevzi：
• 本產品的任何成份。
•中國倉鼠卵巢細胞製成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)及瘻管穿孔(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Onbevzi。持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人接受bevacizumab治療可能會發隱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))。
對產生黏管後遺症(T)瘻管或任何腹瘻管的病人, 應永久停用Onbevzi。產生其他瘻管的病人繼續使用bevacizumab的資訊有限。對發生在非關胃道的體內瘻管, 應考慮停用Onbevzi。

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Onbevzi治療期間出現3級或4級出血的病人應永久停用Onbevzi。
尚未接受治療的中樞神經系統(CNS)轉移的病人, 原這些會危險學造影程序(imaging procedures)或開放性立即被排除在bevacizumab臨床試驗之外。因此, 尚未能從臨床試驗中取得此類病人發生中樞神經系統出血類象的風險(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Onbevzi。
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原開發廠商品之臨床試驗之外。因此, 在這些病人開始Onbevzi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使用全劑量warfarin及bevacizumab治療時, 3級或以上出血的比率並無增加的情形。

溶栓後用於未被核准的腦球玻璃體內使用後之最重腦顱內出血(見2.6.2不良反應；上市後經驗)
曾有使用核准作為適應病人醫藥投予的bevacizumab小瓶, 在被溶栓後用於未被核准的腦球玻璃體內使用後, 發生嚴重腦顱內不良事件(包括感染性腦內炎以及其他腦部發炎症狀)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/咯血(見2.6不良反應)
bevacizumab治療原非小細胞肺癌的病人可能有嚴重的肺出血/咯血的危險性, 有些案例甚至會致命(見2.6.1出血)。在最近曾發生肺出血/咯血(大於1/2茶匙的紅色血量)的病人, 不可使用Onbevzi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Onbevzi治療前, 應調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Onbevzi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療, 高血壓有被調當控制。如果臨床上重要的高血壓無法以抗血壓藥法予以控制, 或若病人發生高血壓危象或高血壓性腦病變, 應永久停用Onbevzi (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)
以bevacizumab治療之病人中枢神經系統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其中項：
發作、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Onbevzi。對先前曾發生過PRES的病人, 重新開始Onbevzi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
在原開發廠商品之臨床試驗中, 接受bevacizumab合併化學療法的病人, 其動血管事件、短暫性腦缺血發作(TIA)及心肌梗塞(MI)等動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Onbevzi。
有動脈血栓栓塞、糖尿病史或年齡超過65歲的病人, 在bevacizumab合併化學療法治療期間, 發生動血栓栓塞的危險性會增加。以Onbevzi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Onbevzi, 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)
在原開發廠商品之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Onbevzi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Onbevzi的治療。對於Onbevzi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Onbevzi的治療(見2.6.1臨床試驗(不良反應))。
曾有報少數關於bevacizumab治療後傷口裂開至腹膜內的第二線治療, 應與含有fluoropyrimidine-irinotecan-或fluoropyrimidine-oxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用。投予Onbevzi 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。

蛋白尿(見2.6不良反應)
在原開發廠商品之臨床試驗中, 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Onbevzi。

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Onbevzi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。

卵巢表皮癌/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Onbevzi治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。

2.4.2 駕駛及操縱機件能力
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Onbevzi治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。(見2.5.1特殊族群之使用)。
Bevacizumab可能損害女性的生育力。在一項動物研究中, 雌性老鼠在接受bevacizumab治療後會受到影響, 此可能會導致不良的懷孕結果。
在一項針對特殊族群的研究中, 接受bevacizumab治療的男性病人進行的一項原開發廠商品之臨床試驗(原開發廠商品之GOG-0240試驗)中, 有3.2%的病人通報有胃腸道發炎、脫肛、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(如支氣管功能、膽道瘻管)的不常見(≥0.1%to <1%)於不同癌症的病人。在上市後經驗報告中也有瘻管的報告。
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。

卵巢表皮癌
在臨床試驗中, 有2.1%使用bevacizumab合併化學療法的病人發生胃腸穿孔(見2.6.1不良反應, 臨床試驗)。
在一項針對特殊族群的研究中, 接受bevacizumab治療的男性病人進行的一項原開發廠商品之臨床試驗(原開發廠商品之GOG-0240試驗)中, 有3.2%的病人通報有胃腸道發炎、脫肛、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(如支氣管功能、膽道瘻管)的不常見(≥0.1% to <1%)於不同癌症的病人。在上市後經驗報告中也有瘻管的報告。
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。

非胃腸道瘻管(見2.6.1臨床試驗 (不良反應))
Bevacizumab的使用已證實與重要的瘻管案例(包括導致死亡)有關。
一項針對特殊族群的研究中, 接受bevacizumab治療的病人進行的原開發廠商品之臨床試驗中(GOG-240), 1.8%的bevacizumab治療病人以及1.4%的控制組病人通報有胃腸道發炎、脫肛、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(如支氣管功能、膽道瘻管)的不常見(≥0.1% to <1%)於不同癌症的病人。在上市後經驗報告中也有瘻管的報告。
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。

2.6 不良反應 (本章節來自bevacizumab原開發廠商品之臨床試驗數據)

2.6.1 臨床試驗
在原開發廠商品之臨床試驗中, 有不同惡性腫瘤病人使用bevacizumab, 且主要是併用化學療法治療。從原開發廠商品之臨床試驗超過5500位病人中所得的安全性資料, 請見本表。
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。
最常報的藥物不良反應為：
• 胃腸穿孔(見2.4.1一般(警語及注意事項))。
• 出血包括鼻出血/咯血, 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治療的原開發廠商品之臨床試驗中, 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原開發廠商品之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的說據：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。每一類率不良藥物反應組別中, 依其重要程度順序來排序。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, 這些反應包括掌跖紅斑症候群(palmar plantar erythrodysesthesia)、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有關聯上相關的交互作用。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, 可能會以扯血球碎裂、貧血及血小板減少症方式呈現。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
Onbevzi(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mEGF結合人化試抗體上的抗原結合區(antigen binding regions)。Onbevzi是利用基因重組技術, 由中國倉鼠卵巢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的214個氨基酸所組成, 分子量約為149 kDa。
Bevacizumab會與特定GF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。由尋魚感症候群的異種移植感症模式在投予bevacizumab或其母抗體治療之結果可得知其對人類的感症包括大腸癌、乳癌、胰臟癌及非到腺腫等感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bevacizumab原開發廠商品之臨床試數據)
轉移性大腸直腸癌(mCRC)
在二個隨機、有效確對照的原開發廠商品之臨床試驗中, 以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。
• AVF0706g：和bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)合併治療(週, 每週為一個療程)(Roswell Park療法)。
• AVF2192g：對於不適合接受第一線irinotecan治療的病人, 投予bolus5-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, 在第一線夜與單化後, 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治療後夜與單化, 投予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、有效兼對照的原開發廠商品之第二期臨床試驗, 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提高可接受時, 病人在第三組的納入便停止。
原開發廠商品之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、無惡化存活期及體現反應率在統計上極顯著的增加(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：原開發廠商品之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） 95%信賴區間 危險比(Hazard ratio)[b]	15.6 14.29－16.99	20.3 18.46－24.18 0.660 (p-值 = 0.00004)
次要指標：無惡化存活期 中位數(月) 危險比	6.2	10.6 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] 較較於對照組

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、有效兼對照的原開發廠商品之第二期臨床試驗。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比單療法, 其結果和單獨使用5-FU/LV比較療法比起來, 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)的原開發廠商品之第三期臨床試驗, 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；和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原開發廠商品之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 於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 Capectabine，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 於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			

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癌病人的原開發廠商品之臨床試驗中, 胃腸穿孔的發生率介於1%；在轉移性腎細胞癌、新診斷出的神經膠母細胞瘤或非黏液病人的發生率高為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。
在針對特轉性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的一項原開發廠商品之臨床試驗(原開發廠商品之GOG-0240試驗)中, 有3.2%的病人通報有胃腸道穿孔(所有等級)。這些病人以前全都接受過骨盆放射性治療。
在一項針對特轉性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的原開發廠商品之臨床試驗中, 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照放射性治療。病人發生胃腸道-陰道瘻管可能也會有顯現基且需要手術介入以及入工造瘻改道。

非胃腸道瘻管(見2.6.1臨床試驗 (不良反應))
Bevacizumab的使用已證實與重要的瘻管案例(包括導致死亡)有關。
一項針對特轉性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的原開發廠商品之臨床試驗中(GOG-240), 1.8%的bevacizumab治療病人以及1.4%的控制組病人通報有胃腸道發炎、脫肛、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(如支氣管功能、膽道瘻管)的不常見(≥0.1% to <1%)於不同癌症的病人。在上市後經驗報告中也有瘻管的報告。
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。

卵巢表皮癌
在臨床試驗中, 有2.1%使用bevacizumab合併化學療法的病人發生胃腸穿孔(見2.6.1不良反應, 臨床試驗)。
在一項針對特轉性、復發性或轉移性子宮頸癌病人進行的一項原開發廠商品之臨床試驗(原開發廠商品之GOG-0240試驗)中, 有3.2%的病人通報有胃腸道發炎、脫肛、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(如支氣管功能、膽道瘻管)的不常見(≥0.1% to <1%)於不同癌症的病人。在上市後經驗報告中也有瘻管的報告。
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。

充血性心臟衰竭
在bevacizumab的原開發廠商品之臨床試驗中, 在至今所有癌症的研究中均曾發生充血性心臟衰竭情形, 然而主要發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(AVF2189g、E2100、BO17708及AVF3694g)原開發廠商品之臨床研究中, 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%。
大部份在原開發廠商品之轉移性乳癌試驗中產生充血性心臟衰竭的病人在經過當的藥物治療後, 其症狀及/或左心室功能都有改善的情形。
在大多數bevac

此項原開發療藥品之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。此兩項主要目的按順到：
i) 在符合計畫書類群中, 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組在整圖治療(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, 原開發療藥品之臨床試驗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、開放性的第三期原開發療藥品之研究, 以評估bevacizumab 10毫克/公斤併用leucovorin、5-fluorouracil (靜脈推注、推注注射)與靜脈注射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所使用的療程與對照組的原開發療藥品之NO16966試驗相同。如表四。
此原開發療藥品之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629位病人被隨機分配到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導致其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到統計學意義的改善(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
整體存活期 中位數 (月) 95%信賴區間 危險比[b]	10.8 10.12－11.86 0.751 (p 值 = 0.0012)	13.0 12.09－14.03
無惡化存活期 中位數(月) 危險比	4.5 0.518 (p值 < 0.0001)	7.5
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、開放性原開發療藥品之臨床試驗, 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620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
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
B017920
這是一項第三期、隨機、開放性之三組原開發療藥品之試驗, 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投予為期於2.5 mg/kg/week劑量的bevacizumab, 相對於單獨使用FOLFOX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、多中心原開發療藥品之臨床試驗, 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療法只有在進入原開發療藥品之試驗前至少停用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, 靜脈滴注, 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%), 少部份為未知狀況(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taxane及49%先前之anthracyclines。兩組間病人的特性相似。
此原開發療藥品之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)
原開發療藥品之試驗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、有效果對照、多中心原開發療藥品之臨床試驗, 以評估bevacizumab對局部晚期(第IIIb期非局部性的惡性胸腔積液)、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。
在原開發療藥品之試驗中, 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。主要臨床為否決時間，結果列於表九。

表九：原開發療藥品之試驗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
整體存活 中位數(月) 危險比	10.3	12.3 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：原開發療藥品於中國之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和paclitaxel (CP)化療之第III期研究。主要臨標為無惡化存活期, 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), 搭每3週進期第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週進期第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：原開發療藥品之YO25404試驗的療效結果

	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	54.4 (p=0.0001) 95% CI (16.9, 39.3)
總存活期 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疾病的病人會納入分析。

原開發療藥品之YO25404試驗之安全性結果：
• 兩治療組的不良事件(任何等級)與重要不良事件發生率相當, 血漿事件為最常被通報的案件。
• 大部等於等級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%)。此外,那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)以及某些的血漿學不良事件發難或發生血栓數目下降)。
• 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%)。此類別主要是由於一般高二級的出血(大多為鼻血及牙龈)。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%)
原開發療藥品之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III期原開發療藥品之研究, 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名病人隨機分配接受erlotinib + bevacizumab [每日口服一次erlotinib 150 mg + bevacizumab (15 mg/kg /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。
* 旨在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, 的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。

在原開發療藥品之開放性研究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)評估的將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重要的差異。其中，erlotinib + bevacizumab組的病人治療時間較長, 且以原組輸注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、非比較性原開發療藥品之試驗(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用放射療法(至少在使用bevacizumab前必須完成放療程)及temozolomide後第一次或第二次復發時，被隨機分配1：1)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。
原開發療藥品之試驗結果摘要如表十二。

表十二：原開發療藥品之AVF3708g試驗的療效結果

	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, 50.8)
次要指標				
無惡化存活時間(月) 中位 (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 (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 (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

在原開發療藥品之試驗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治療時皆隨著時間降低類固醇的使用。相較於基準期，大部分有觀察反應或無惡化存活延長(在第24週的病人在接受原開發療藥品之試驗治療時能維持或改善其神經認知功能。大部分選擇繼在試驗中且在第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)

復發性卵巢癌
GOG-0213
GOG-0213是一項第三期、隨機分配、對照的原開發療藥品之臨床試驗, 研究bevacizumab用於治療在復發期間未接受化學療法, 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。此原開發療藥品之試驗比較carboplatin與paclitaxel化學療法加上bevacizumab, 且雖續原開發療藥品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)。結果如表十三。

表十三：原開發療藥品之GOG-0213試驗的療效結果

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 (C.I: 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 (C.I: 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, 接著單獨使用bevacizumab治療的結果相較於歷史使用carboplatin與paclitaxel治療, 顯示出具臨床上有意義且為統計上有意義的整體存活期(OS)的改善

MO22224 (AURELIA)
原開發療藥品之試驗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併用化學時的療效與安全性。該原開發療藥品之試驗為評估bevacizumab併用化療(CT+BV)相較於僅僅接化療(CT)的開放性、隨機分配、雙組之第3期試驗。
共有361位病人納入此原開發療藥品之試驗, 分配至僅接化療(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。病人的每大約等於12個以上的平均輸命且之前未曾接受過曾盡腹或腹腔的放射治療。
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35.0%, 在CT+BV組則占29.8%和29.0%。 有29.3%病人有記錄入種貧血。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3.8%，在CT+BV組為50.0%。無惡化存活期的風險比在低於65歲具風形或等於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。結果顯納於表十四。

表十四：原開發療藥品之MO22224 (AURELIA) 試驗的療效結果

主要評估指標		
無惡化存活期*		
	CT (n=182)	CT+BV (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+BV (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+BV (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1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%納入的病人。

原開發療藥品之試驗結果符合其次無惡化存活期的主要評估指標。對具鉑類抗藥性的復發性卵巢癌中, 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相同時，bevacizumab的為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十五。

表十五：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期原開發療藥品之試驗中(原開發療藥品之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)；
• 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)；
• 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/或放射性治療之治療性療法, 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、子宮腺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%)。具有鱗狀組織癌(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%)。其淋巴結**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十六及表十七。

表十六：原開發療藥品之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[5]		
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[1]=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[1]=0.0126)	
次要療效指標		
無惡化存活時間-主要分析[5]		
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[1]=<0.0001)	
最佳整體反應-主要分析[6]		
有反應者(反應率*)	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
反應率的95%信賴區間[4]	[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。

表十七：原開發療藥品之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