

百穩益®

注射劑 20 毫克/毫升

BAVENCIO® 20mg/mL Concentrate for Solution for Infusion

衛部菌疫輸字第 001085 號

限由醫師使用

1. 藥品名稱

百穩益® (BAVENCIO®) 注射劑濃縮液(20 毫克/毫升)

2. 定性及定量組成

每毫升濃縮液含 avelumab 20 毫克。

每小瓶 10 毫升含 avelumab 200 毫克。

Avelumab 為直接對抗免疫調節細胞表面配體蛋白質 PD-L1 的全人類 IgG1 單株抗體，是利用重組 DNA 技術在中國倉鼠卵巢細胞中生產製備。

完整的賦形劑列表，請見第 6.1 節。

3. 劑型

注射劑濃縮液 (無菌濃縮液)。

澄清、無色至淡黃色溶液，溶液酸鹼值為 5.0 - 5.6，滲透壓介於 270 至 330 mOsm/kg。

4. 臨床特性

4.1 適應症

4.1.1 適用於治療轉移性默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma) 之成人病人。

本適應症係依據客觀反應率加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

4.1.2 併用 axitinib 適用於晚期腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC) 病人的第一線治療。

4.1.3 適用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (Urothelial Carcinoma, UC) 病人之維持療法。

4.2 用法用量

必須由具癌症治療經驗的醫師開始治療及監督。

用量

BAVENCIO® 單一療法的建議劑量為 10 毫克/公斤(mg/kg)，每兩週一次以靜脈輸注 60 分鐘

應按照建議時間表持續施用 BAVENCIO[®]，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。若病人的放射影像顯示疾病惡化，但未伴隨顯著臨床惡化，定義為未出現新發生或惡化的症狀、體能狀態無變化超過 2 週，且不需要救援藥物，即可繼續接受治療。

BAVENCIO[®] 併用 axitinib 的建議劑量為 10 毫克/公斤 (mg/kg)，每兩週一次以靜脈輸注 60 分鐘，以及 axitinib 5 毫克，每日兩次 (間隔 12 小時) 隨餐或空腹口服，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

axitinib 的劑量資訊請參考 axitinib 產品資訊。

前置用藥

最初 4 次 BAVENCIO[®] 在輸注前必須給予抗組織胺和 paracetamol 做為前置用藥。若四次輸注完成皆未發生輸注相關反應，後續的輸注由醫師決定是否需要前置用藥。

劑量調整

不建議增加或減少劑量；依個別病人的安全性和耐受性，可能需要延後給藥或停藥；請見表 1。

關於免疫相關不良反應的處置原則，詳細說明請見第 4.4 節。

表 1：BAVENCIO[®] 延後給藥或停用的原則

治療相關不良反應	嚴重程度*	劑量調整
輸注相關反應	第 1 級輸注相關反應	輸注速率降低 50%
	第 2 級輸注相關反應	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級；以 50% 的速率重新開始輸注
	第 3 或第 4 級輸注相關反應	永久停用
肺炎	第 2 級肺炎	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	第 3 或第 4 級肺炎，或第 2 級肺炎復發	永久停用
肝炎 BAVENCIO併用 axitinib 之相關資訊請見下方	天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT) 超過正常值上限 (ULN) 3 倍至最多 5 倍；或總膽紅素超過正常值上限 1.5 倍至最多 3 倍。	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	AST 或 ALT 超過正常值上限 5 倍，或總膽紅素超過正常值上限 3 倍	永久停用
結腸炎	第 2 或第 3 級結腸炎或腹瀉	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	第 4 級結腸炎或腹瀉，或第 3 級結腸炎復發	永久停用
內分泌病變 (甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺功能不足、高血糖)	第 3 或第 4 級內分泌病變	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
腎炎及腎功能不全	血清肌酸酐超過正常值上限 1.5 倍至多 6 倍	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級

治療相關不良反應	嚴重程度*	劑量調整
	血清肌酸酐超過 正常值上限 6 倍	永久停用
其他免疫相關不良反應 (包括心肌炎、胰臟炎、肌炎、腦下垂體功能低下、葡萄膜炎、重症肌無力、肌無力症候群、Guillain-Barré症候群)	以下任一情況： • 上述未列出的第 2 或第 3 級免疫相關不良反應臨床徵兆或症狀。	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	以下任一情況： • 有生命危險或第 4 級不良反應 (不包括以荷爾蒙補充療法控制的內分泌異常) • 第 3 級免疫相關不良反應復發 • 需使用 prednisone 每日 10 mg 以上或等效藥物治療 12 週以上 • 第 2 或第 3 級免疫相關不良反應持續 12 週或 12 週以上	永久停用

* 毒性分級之依據為美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 4.0 版 (NCI-CTCAE v4.03)

接受 BAVENCIO 和 axitinib 合併治療的晚期腎細胞癌 (RCC) 病人：

- 若丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶 (AST) ≥ 3 倍至 < 5 倍正常值上限 (ULN)，或總膽紅素 ≥ 1.5 倍至 < 3 倍 ULN 時，請暫停 BAVENCIO 和 axitinib 之合併治療，直到不良反應恢復至第 0-1 級。如果不良反應持續 (超過 5 天)，請考慮使用皮質類固醇治療 (prednisone 或等效藥物，起始劑量為每日 0.5 至 1 毫克/公斤)，然後逐漸調降劑量。等到病人復原後，可考慮再次給予病人單一藥物或漸進性合併治療。重新開始 axitinib 治療時，應根據 axitinib 產品資訊調降劑量。
- 若 ALT 或 AST ≥ 5 倍 ULN，或是 ALT 或 AST > 3 倍 ULN 且總膽紅素 ≥ 2 倍 ULN，或是總膽紅素 ≥ 3 倍 ULN 時，請永久停用 BAVENCIO 和 axitinib 之合併治療，並考慮使用皮質類固醇治療 (prednisone 或等效藥物，起始劑量為每日 1 至 2 毫克/公斤)，然後逐漸調降劑量。

當 BAVENCIO[®] 與 axitinib 合併使用時，有關 axitinib 的劑量調整請參見 axitinib 之產品資訊。

特殊族群

老年病人

老年病人 (65 歲以上) 無需調整劑量 (見第 5.1 及 5.2 節)。

兒童族群

BAVENCIO[®] 用於兒童及 18 歲以下青少年病人的安全性及療效尚未確立。

腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人無需調整劑量 (見第 5.2 節)；重度腎功能不全病人的建議劑量目前尚無足夠資料。

肝功能不全

輕度肝功能不全病人無需調整劑量 (見第 5.2 節)。中度或重度肝功能不全病人的建議劑量目前尚無足夠資料。

用法

BAVENCIO[®] 僅限採靜脈輸注，不得以靜脈推注方式給藥。

BAVENCIO® 必須以 9 mg/mL (0.9%) 或 4.5 mg/mL (0.45%) 氯化鈉注射液稀釋。使用無菌、無熱源、低蛋白結合性、0.2 微米之管線內置型或外接型過濾器的輸注管線，以靜脈輸注 60 分鐘。

關於藥品製備及給藥，請見第 6.6 節的說明。

4.3 禁忌症

對主成分或是第 6.1 節所列任何賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及注意事項

輸注相關反應

使用 BAVENCIO 的病人曾觀察到發生嚴重的輸注相關反應 (見第 4.8 節)。

應監測病人是否出現輸注相關反應的徵兆及症狀，包括發熱、發冷、潮紅、低血壓、呼吸困難、哮喘、背痛、腹痛、蕁麻疹。

若發生第 3 級或第 4 級輸注相關反應，應停止輸注，並永久停用 BAVENCIO (見第 4.2 節)。

若發生第 1 級輸注相關反應，應將輸注速率降低至目前的 50%。若發生第 2 級輸注相關反應，應暫時停藥直到反應減輕至第 1 級或是緩解；重新開始給藥時，輸注速率應降低 50% (見第 4.2 節)。

若病人有第 1 或第 2 級輸注相關反應復發，仍可在密切監測下繼續施用 BAVENCIO，但應適當調整輸注速率，並以 paracetamol 和抗組織胺做為前置用藥 (見第 4.2 節)。

臨床試驗顯示，發生輸注相關反應的病人有 98.6% (433/439) 是在最初 4 次輸注中出現首次輸注相關反應，其中 2.7% (12/439) 的反應為第 3 級以上。其餘 1.4% (6/439) 的病人，輸注相關反應發生在最初 4 次輸注之後，且全部屬於第 1 級或第 2 級反應。

免疫相關不良反應

BAVENCIO 的免疫相關不良反應多數為可逆反應，處置方式包括暫時或永久停用 BAVENCIO，或採用皮質類固醇治療及/或支持照護。

若疑似發生免疫相關不良反應，應進行評估，以確認病因或排除其他原因。根據不良反應的嚴重度，應延後 BAVENCIO 給藥，並使用皮質類固醇。若使用皮質類固醇治療不良反應，在不良反應改善後，應逐漸調降(taper)皮質類固醇劑量，調降過程持續至少 1 個月。

病人的免疫相關不良反應若無法以皮質類固醇控制，可考慮使用其他全身性免疫抑制劑。

免疫相關肺炎

接受 BAVENCIO 治療的病人曾發生免疫相關肺炎，其中一例為致死個案 (見第 4.8 節)。

應監測病人是否出現免疫相關肺炎的徵兆及症狀，並排除免疫相關肺炎以外的因素。疑似肺炎病例應進行放射造影確診。

第 2 級以上事件應使用皮質類固醇 (起始劑量為 prednisone 每日 1 至 2 mg/kg 或等效藥物，然後逐漸調降皮質類固醇劑量)。

若發生第 2 級免疫相關肺炎，應延後 BAVENCIO 給藥直到緩解；若為第 3、4 級免疫相關肺炎，或第 2 級免疫相關肺炎復發，則應永久停藥 (見第 4.2 節)。

免疫相關肝炎

接受 BAVENCIO 治療的病人曾發生免疫相關肝炎，其中兩例為致命個案 (見第 4.8 節)。

應監測病人是否出現肝功能變化及免疫相關肝炎的症狀，並排除免疫相關肝炎以外的因素。

第 2 級以上事件應使用皮質類固醇 (起始劑量為 prednisone 每日 1 至 2 mg/kg 或等效藥物，然後逐漸調降皮質類固醇劑量)。

若發生第 2 級免疫相關肝炎，應延後 BAVENCIO 給藥直到緩解；若為第 3、4 級免疫相關肝炎，則應永久停藥 (見第 4.2 節)。

肝毒性 (BAVENCIO 併用 Axitinib)

BAVENCIO 併用 axitinib 可能導致肝毒性，出現高於預期之第 3 級和第 4 級 ALT 和 AST 上升的發生率。相較於單一藥物治療，進行合併治療時應更頻繁監測病人的肝臟酵素。如果發生中度 (第 2 級) 肝毒性，請暫停 BAVENCIO 和 axitinib 合併治療；如果出現嚴重或有生命危險 (第 3 或 4 級) 的肝毒性，請永久停用合併治療。請視需要使用皮質類固醇 (見第 4.2 節)。

免疫相關結腸炎

使用 BAVENCIO 的病人曾通報發生免疫相關結腸炎 (見第 4.8 節)。

應監測病人是否出現免疫相關結腸炎的徵兆及症狀，並排除免疫相關結腸炎以外的因素。第 2 級以上事件應使用皮質類固醇 (起始劑量為 prednisone 每日 1 至 2 mg/kg 或等效藥物，然後逐漸調降皮質類固醇劑量)。

若發生第 2、3 級免疫相關結腸炎，應延後 BAVENCIO 給藥直到緩解；若為第 4 級免疫相關結腸炎，或第 3 級免疫相關結腸炎復發，則應永久停藥 (見第 4.2 節)。

免疫相關內分泌病變

使用 BAVENCIO 的病人曾通報發生免疫相關甲狀腺疾病、免疫相關腎上腺功能不足，及第一型糖尿病 (見第 4.8 節)。應監測病人是否出現內分泌病變的臨床徵兆及症狀。第 3 或第 4 級內分泌異常應延後 BAVENCIO 給藥，直到緩解 (見第 4.2 節)。

甲狀腺疾病 (甲狀腺功能低下/甲狀腺功能亢進)

甲狀腺疾病可能在治療期間任何時間發生 (見第 4.8 節)。

應監測病人甲狀腺功能的變化，於治療開始時檢查甲狀腺功能，治療期間也應定期檢查，及依據臨床評估認為需要時檢查。同時應監測病人是否出現甲狀腺疾病的臨床徵兆及症狀。必要時應採用替代療法治療甲狀腺功能低下，或使用抗甲狀腺藥物治療甲狀腺功能亢進。

若發生第 3 或第 4 級甲狀腺疾病，應延後 BAVENCIO 給藥 (見第 4.2 節)。

腎上腺功能不足

治療期間及治療結束後，皆應監測病人是否出現腎上腺功能不足的徵兆及症狀。若為第 3 級以上腎上腺功能不足，應使用皮質類固醇 (每日靜脈輸注 prednisone 1 至 2 mg/kg 或口服等效藥物)，然後調降劑量直到每日 10 mg 以下。

若發生第 3 或第 4 級有症狀的腎上腺功能不足，應延後 BAVENCIO 給藥 (見第 4.2 節)。

第一型糖尿病

BAVENCIO 可能導致第一型糖尿病，包括糖尿病酮酸中毒 (見第 4.8 節)。

應監測病人是否出現高血糖或糖尿病的徵兆及症狀。第一型糖尿病應以胰島素開始治療，第 3 級以上高血糖病人應延後 BAVENCIO 給藥，並接受降血糖藥物治療。使用胰島素替代療法達到代謝控制後，應恢復 BAVENCIO 治療。

免疫相關腎炎及腎功能不全

BAVENCIO 可能導致免疫相關腎炎(見第 4.8 節)。

治療前應監測病人血清肌酸酐是否升高，治療期間也需定期檢查。第 2 級以上腎炎應使用皮質類固醇(起始劑量為 prednisone 每日 1 至 2 mg/kg 或等效藥物，然後調降皮質類固醇劑量)。第 2 或第 3 級腎炎應延後 BAVENCIO 給藥，直到緩解至第 1 級以下，第 4 級腎炎則應永久停藥。

其他免疫相關不良反應

通報其他臨床重大免疫相關不良反應的病人少於 1%：包括致死案例的心肌炎、致死案例的胰臟炎、肌炎、腦下垂體功能低下、葡萄膜炎、重症肌無力、肌無力症候群、Guillain-Barré 症候群(見第 4.8 節)。

若疑似發生免疫相關不良反應，應進行評估，以確認病因或排除其他原因。根據不良反應的嚴重度，應延後 BAVENCIO 給藥，並使用皮質類固醇。皮質類固醇劑量逐漸調降後，免疫相關不良反應若緩解至第 1 級以下，則恢復 BAVENCIO 給藥。若第 3 級免疫相關不良反應復發，或發生第 4 級免疫相關不良反應，應永久停用 BAVENCIO(見第 4.2 節)。

重大心血管不良事件(MACE)

併用 BAVENCIO 和 axitinib 可能導致嚴重和致死的心血管不良事件。應考慮於用藥前測量病人的左心室射出率，並定期評估。監測病人是否出現心血管事件的表徵和症狀。盡可能控制病人的心血管危險因子，例如高血壓、糖尿病或血脂異常。若發生第 3-4 級心血管事件，請停止 BAVENCIO 和 axitinib 的合併治療。

臨床試驗排除的病人

臨床試驗中排除以下條件的病人：活動性中樞神經系統(CNS)轉移；患有活動性自體免疫疾病或曾有病史；近 5 年內的其他惡性腫瘤病史；器官移植；需要免疫抑制治療的病況，或患有人類免疫不全病毒(HIV)、B 型肝炎、C 型肝炎等活動性感染疾病。

鈉含量

本藥品每劑量之鈉含量低於 1 毫莫耳(23 毫克)，基本上為「無鈉」。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式交互作用

未針對 BAVENCIO 進行交互作用研究。

BAVENCIO 主要由分解路徑(catabolic pathway)進行代謝，因此預期不會與其他藥物產生藥物動力學交互作用。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

有生育能力的女性/避孕

在接受 BAVENCIO 治療期間與直到使用最後一劑 BAVENCIO 後的至少 1 個月內，有生育能力的女性應避免懷孕且使用有效之避孕措施，以預防懷孕。

懷孕

關於懷孕女性使用 BAVENCIO，目前並無相關資料或資料有限。

未針對 BAVENCIO 進行過動物生殖毒理試驗；然而在小鼠懷孕模型中發現，阻斷 PD-L1 訊息傳遞會阻礙對胎兒的耐受性，甚至導致流產(見第 5.3 節)。上述結果表示存在潛在風險，基於 BAVENCIO 的作用機轉，用於懷孕女性時可能導致胎兒傷害，包括增加流產或死胎的機率。

人類 IgG1 免疫球蛋白已知可穿越胎盤屏障，因此，BAVENCIO 可能經由母體傳遞給發育中的胎兒。不建議在懷孕期間使用 BAVENCIO，除非病人的臨床狀況確實需要使用 BAVENCIO 治療。

哺乳

目前尚不清楚 BAVENCIO 是否會分泌至母乳，由於已知抗體會分泌至母乳，因此無法排除哺乳對於新生兒及嬰兒的風險。

建議哺乳女性，在接受 BAVENCIO 治療期間與直到使用最後一劑 BAVENCIO 後的至少 1 個月內不宜哺乳，以避免哺乳嬰兒發生嚴重不良反應。

生育能力

尚不清楚 BAVENCIO 對男性和女性生育能力的影響。

雖然未進行過試驗評估 BAVENCIO 對生育能力的影響，但根據 1 個月及 3 個月的重複劑量毒理試驗，對母猴的生殖器官沒有明顯影響（見第 5.3 節）。

4.7 對駕駛及機械操作的影響

BAVENCIO 對駕駛及機械操作能力的影響極輕微，曾通報使用 BAVENCIO 後出現倦怠的案例（見第 4.8 節）。應提醒病人，駕駛或操作機械時須格外小心，直到確認 BAVENCIO 不致影響進行這些活動的能力。

4.8 不良反應

常與 BAVENCIO 有關的不良反應是免疫相關不良反應，其中大多數（包括嚴重反應）在接受適當藥物治療或停用 BAVENCIO 後即可緩解（見下文「特定不良反應之說明」）。

默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma)

安全性特性摘要

BAVENCIO 單一療法的安全性乃根據臨床試驗中 1,738 名實體腫瘤（包含轉移性 MCC）病人，每兩週一次接受 BAVENCIO 10 mg/kg 來評估。在此病人族群中，BAVENCIO 最常見的不良反應為倦怠 (32.4%)、噁心 (25.1%)、腹瀉 (18.9%)、食慾減低 (18.4%)、便秘 (18.4%)、輸注相關反應 (17.1%)、體重減輕 (16.6%) 及嘔吐 (16.2%)。

最常見的第三級以上不良反應為貧血 (6.0%)、呼吸困難 (3.9%) 及腹痛 (3.0%)。嚴重不良反應為免疫相關不良反應及輸注相關反應（見第 4.4 節）。

不良反應列表

BAVENCIO 單一療法治療實體腫瘤病人，包括轉移性 MCC 病人或局部晚期或轉移性 UC 病人，通報的不良反應如表 2 所示。在所有試驗中，BAVENCIO 都是每兩週一次施用 10 毫克/公斤。

不良反應依系統器官類別及頻率列出，頻率定義為極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；少見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見 ($< 1/10,000$)。各頻率組別中，不良反應依嚴重程度由高至低排列。

表 2：BAVENCIO 單一療法治療組的不良反應

頻率	不良反應
	感染及寄生蟲

極常見	泌尿道感染
血液及淋巴系統疾病	
極常見	貧血
常見	淋巴球減少症
少見	血小板減少、嗜酸性白血球增多 [§]
免疫系統疾病	
少見	藥物過敏、過敏性反應、第 1 型過敏
內分泌疾病	
常見	甲狀腺功能低下*
少見	腎上腺功能低下*、甲狀腺功能亢進*、甲狀腺炎*、自體免疫甲狀腺炎*、急性腎上腺皮質功能不足*、自體免疫甲狀腺功能低下*、腦下垂體功能低下*
代謝及營養疾病	
極常見	食慾減低
少見	糖尿病*、第一型糖尿病*、高血糖*
神經系統疾病	
常見	頭痛、暈眩、周邊神經病變
少見	Guillain-Barré 症候群*、重症肌無力 [†] 、肌無力症候群 [†] 、Miller Fisher 症候群*
眼部疾病	
少見	葡萄膜炎*
心臟疾病	
罕見	心肌炎*
血管疾病	
常見	高血壓、低血壓
少見	潮紅
呼吸系統、胸腔及縱膈腔疾病	
極常見	咳嗽、呼吸困難
常見	肺炎*
少見	間質性肺病*
胃腸道疾病	
極常見	噁心、腹瀉、便秘、嘔吐、腹痛
常見	口乾
少見	結腸炎*、自體免疫結腸炎*、小腸結腸炎*、腸阻塞、自體免疫胰臟炎*、腸炎*、直腸炎*
罕見	胰臟炎*
肝膽疾病	
少見	自體免疫肝炎*、急性肝衰竭*、肝衰竭*、肝炎*、肝毒性*
皮膚及皮下組織疾病	
常見	皮疹*、搔癢*、斑性丘疹*、皮膚乾燥
少見	搔癢皮疹*、紅斑*、全身性皮疹*、乾癬*、紅斑疹*、斑疹*、丘疹*、剝落性皮膚炎*、多形性紅斑*、天疱瘡*、全身性瘙癢*、濕疹、皮膚炎、白斑病*、紫癍*、乾癬狀皮膚炎*、藥疹*、扁平苔癬*
肌肉骨骼及結締組織疾病	
極常見	背痛、關節痛
常見	肌痛
少見	肌炎*、關節炎*、多發性關節炎*、少發性關節炎*、類風濕性關節炎*
腎臟及泌尿道疾病	
少見	腎小管間質性腎炎*、腎衰竭*、腎炎*

全身性症狀及注射部位症狀	
極常見	倦怠、發熱、周邊水腫
常見	無力、發冷、類流感疾病
少見	全身性發炎反應症候群*
調查檢驗	
極常見	體重減輕
常見	γ 麩胺醯轉化酶升高、血中鹼性磷酸酶濃度升高、澱粉酶升高、脂肪酶升高、血中肌酸酐濃度升高。
少見	丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高*、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高*、血中肌酸磷酸激酶濃度升高*、轉胺酶升高*、血中促甲狀腺素濃度升高*、游離四碘甲狀腺素降低*
損傷、中毒及醫療處置造成的併發症	
極常見	輸注相關反應

* 依據醫療審查定義的免疫相關不良反應

† 除合併分析外，此不良反應發生在總計約 4,000 名接受 avelumab 單一療法的病人中

§ 僅在試驗 EMR 100070-003 (B 部分) 出現的不良反應，擷取自合併分析資料，因此其頻率為估計值。

腎細胞癌

安全性特性摘要

BAVENCIO 併用 axitinib 的安全性已在兩試驗中完成評估，總計 489 名晚期腎細胞癌病人每 2 週一次接受 BAVENCIO 10 毫克/公斤，加上 axitinib 每日兩次口服 5 毫克。

在這個病人群體中，最常見的不良反應為腹瀉 (62.8%)、高血壓 (49.3%)、倦怠 (42.9%)、噁心 (33.5%)、肢端紅腫症 (palmar-plantar erythrodysesthesia) (33.3%)、發聲障礙 (32.7%)、食慾減低 (26.0%)、甲狀腺功能低下 (25.2%)、咳嗽 (23.7%)、口腔炎 (22.5%)、頭痛 (21.3%)、呼吸困難 (20.9%)、關節痛 (20.9%)。

不良反應列表

489 名晚期腎細胞癌病人接受 BAVENCIO 併用 axitinib，通報的不良反應請見表 3。

不良反應依系統器官類別及頻率列出，頻率定義為極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；少見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見 ($< 1/10,000$)。各頻率組別中，不良反應依嚴重程度遞減排列。

表 3：臨床試驗 B9991003 中 BAVENCIO 合併 axitinib 治療組病人的不良反應

頻率	不良反應
感染及寄生蟲	
少見	膿包性皮炎
血液及淋巴系統疾病	
常見	貧血、血小板減少
少見	淋巴球減少症、嗜酸性白血球增多
免疫系統疾病	
常見	過敏
內分泌疾病	
極常見	甲狀腺功能低下
常見	甲狀腺機能亢進、腎上腺功能不足、甲狀腺炎
少見	自體免疫甲狀腺炎、腦下垂體炎
代謝及營養疾病	
極常見	食慾減低
常見	高血糖
少見	糖尿病、第一型糖尿病
神經系統疾病	
極常見	頭痛、暈眩

常見	周邊神經病變
少見	重症肌無力、肌無力症候群
心臟疾病	
少見	心肌炎
血管疾病	
極常見	高血壓
常見	低血壓、潮紅
呼吸道、胸腔及縱膈腔疾病	
極常見	發聲障礙、咳嗽、呼吸困難
常見	非感染性肺炎(pneumonitis)
胃腸道疾病	
極常見	腹瀉、噁心、口腔炎、便秘、嘔吐、腹痛
常見	口乾、結腸炎
少見	自體免疫結腸炎、自體免疫胰臟炎、小腸結腸炎、腸阻塞、壞死性胰臟炎
肝膽疾病	
常見	肝功能異常
少見	肝炎、肝毒性、免疫媒介肝炎、肝臟疾病
皮膚及皮下組織疾病	
極常見	肢端紅腫症、皮疹、搔癢
常見	搔癢皮疹、斑丘疹、全身搔癢、瘡瘡樣皮膚炎、紅斑、斑疹、丘疹、紅斑疹、皮膚炎、濕疹、全身性皮炎
少見	藥疹、多形性紅斑、乾癬
肌肉骨骼及結締組織疾病	
極常見	關節痛、背痛、肌痛
腎臟及泌尿道疾病	
常見	急性腎損傷
全身性疾患及施用部位症狀	
極常見	倦怠、發冷、無力、發熱
常見	周邊水腫、類流感疾病
實驗室檢驗	
極常見	體重減輕、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高
常見	血中肌酸酐升高、澱粉酶升高、脂酶升高、 γ 麩胺醯轉化酶升高、血中鹼性磷酸酶升高、血中肌酸磷酸激酶升高、血中甲狀腺刺激素降低、轉胺酶升高
少見	肝功能檢驗數值升高
損傷、中毒及醫療處置造成的併發症	
極常見	輸注反應

特定不良反應之說明

下列免疫相關不良反應的數據，來自以下數項試驗 – 使用 BAVENCIO 作為單一療法：係依據一項實體腫瘤第 1 期試驗 EMR100070-001，共 1,650 名病人，以及在 EMR100070-003 試驗中，接受 BAVENCIO 的 88 名病人（請見 5.1 節）。BAVENCIO 併用 axitinib：係依據 B9991002 和 B9991003 兩項試驗，共 489 名病人，係接受合併療法做為晚期腎細胞癌的第一線治療。

此類免疫相關不良反應的處置準則，請見第 4.4 節。

免疫相關肺炎

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，有 1.2% (21/1,738) 的病人發生免疫相關肺炎，其中 1 人 (0.1%) 出現致命結果，1 人 (0.1%) 為第 4 級免疫相關肺炎，5 人 (0.3%) 為第 3 級免疫相關肺炎。

免疫相關肺炎的發病時間中位數為 2.5 個月 (範圍：3 天至 11 個月)，病程中位數為 7 週 (範圍：4 天至超過 4 個月)。

有 0.3% (6/1,738) 的病人因免疫相關肺炎而停用 BAVENCIO；發生免疫相關肺炎的 21 名病人，全部接受皮質類固醇治療，其中 17 人 (81%) 使用高劑量皮質類固醇，治療期中位數為 8 天 (範圍：1 天至 2.3 個月)。至資料截止日期，21 名病人中有 12 人 (57%) 的免疫相關肺炎已緩解。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，0.6% (3/489) 的病人發生免疫相關肺炎，其中沒有病人為第 3 級以上的免疫相關肺炎。

免疫相關肺炎發生時間的中位數為 3.7 個月 (範圍：2.7 個月至 8.6 個月)。病程中位數為 2.6 個月 (範圍：3 週至超過 7.9 個月)。

沒有病人因免疫相關肺炎而停止 BAVENCIO 治療，三名發生免疫相關肺炎的病人均接受高劑量皮質類固醇治療，治療時間中位數為 3.3 個月 (範圍：3 週至 22.3 個月)。截至 cut-off date 為止，2 名 (66.7%) 免疫相關肺炎的病人已緩解。

免疫相關肝炎

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，有 0.9% (16/1,738) 的病人發生免疫相關肝炎，其中 2 人 (0.1%) 出現致死結果，11 人 (0.6%) 為第 3 級免疫相關肝炎。

免疫相關肝炎的發病時間中位數為 3.2 個月 (範圍：1 週至 15 個月)，病程中位數為 2.5 個月 (範圍：1 天至超過 7.4 個月)。

有 0.5% (9/1,738) 的病人因免疫相關肝炎而停用 BAVENCIO；發生免疫相關肝炎的 16 名病人，全部接受皮質類固醇治療，其中 15 人 (94%) 使用高劑量皮質類固醇，治療期中位數為 14 天 (範圍：1 天至 2.5 個月)。至資料截止日期，16 名病人中有 9 人 (56%) 的免疫相關肝炎已緩解。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，6.3% (31/489) 的病人發生免疫相關肝炎，其中 18 名 (3.7%) 病人為第 3 級，3 名 (0.6%) 病人為第 4 級免疫相關肝炎。

免疫相關肝炎發生時間的中位數為 2.3 個月 (範圍：2.1 周至 14.5 個月)。病程中位數為 2.1 周 (範圍：2 天至 8.9 個月)。

4.7% (23/489) 的病人因免疫相關肝炎而停止 BAVENCIO 治療；所有 31 名發生免疫相關肝炎的病人都接受肝炎治療，包括 30 名 (96.8%) 病人接受皮質類固醇治療，1 名病人接受非類固醇免疫抑制劑治療，當中 28 名 (90.3%) 接受高劑量皮質類固醇，治療時間中位數為 2.4 周 (範圍：1 天至 10.2 個月)。截至 cut-off date 為止，27 名 (87.1%) 免疫相關肝炎的病人已緩解。

肝毒性 (與 axitinib 併用時)

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，分別有 9% 及 7% 的病人發生第 3 級 ALT 上升及第 4 級 ALT 上升。

在 ALT 上升 ≥ 3 倍 ULN (第 2-4 級) 的 82 名病人中，92% 恢復到第 0-1 級。

在 73 名重新恢復 BAVENCIO(59%)或 axitinib(85%)單一藥物治療或恢復兩者併用治療(55%)的病人中，66%沒有再發生 ALT 上升 ≥ 3 倍 ULN。

免疫相關結腸炎

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，有 1.5% (26/1,738) 的病人發生免疫相關結腸炎，其中 7 人 (0.4%) 為第 3 級免疫相關結腸炎。

免疫相關結腸炎的發病時間中位數為 2.1 個月(範圍：2 天至 11 個月)，病程中位數為 6 週(範圍：1 天至超過 14 個月)。

有 0.5% (9/1,738) 的病人因免疫相關結腸炎而停用 BAVENCIO；發生免疫相關結腸炎的 26 名病人，全部接受皮質類固醇治療，其中 15 人 (58%) 使用高劑量皮質類固醇，治療期中位數為 19 天(範圍：1 天至 2.3 個月)。至資料截止日期，26 名病人中有 18 人 (70%) 的免疫相關結腸炎已緩解。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，2.7% (13/489) 的病人發生免疫相關結腸炎，其中 9 名 (1.8%) 病人為第 3 級免疫相關結腸炎。

免疫相關結腸炎發生時間的中位數為 5.1 個月(範圍:2.3 周至 14 個月)。病程中位數為 1.6 周(範圍:1 天至超過 9 個月)。

0.4% (2/489) 的病人因免疫相關結腸炎而停止 BAVENCIO 治療；所有 13 名發生免疫相關結腸炎的病人均接受皮質類固醇治療，當中 12 名 (92.3%) 接受高劑量皮質類固醇，治療時間中位數為 2.3 周(範圍：5 天至 4.6 個月)。截至 cut-off date 為止，10 名 (76.9%) 免疫相關結腸炎的病人已緩解。

免疫相關內分泌病變

甲狀腺疾病

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，有 6% (98/1,738) 的病人發生免疫相關甲狀腺疾病，其中 90 人 (5%) 為甲狀腺功能低下、7 人 (0.4%) 為甲狀腺功能亢進、4 人 (0.2%) 為甲狀腺炎。這些病人中有 3 人 (0.2%) 為第 3 級免疫相關甲狀腺疾病，

發病時間中位數為 2.8 個月(範圍：2 週至 13 個月)。病程中位數無法估計(範圍：1 天至超過 26 個月)。

有 0.1% (2/1,738) 的病人因免疫相關甲狀腺疾病而停用 BAVENCIO；至資料截止日期，98 名病人中有 7 人 (7%) 的甲狀腺疾病已緩解。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，24.7% (121/489) 的病人發生免疫相關甲狀腺疾病，包括 111 名 (22.7%) 為甲狀腺功能低下，17 名 (3.5%) 為甲狀腺功能亢進，7 名 (1.4%) 為甲狀腺炎。其中 2 名 (0.4%) 病人為第 3 級免疫相關甲狀腺疾病。

免疫相關甲狀腺疾病發生時間的中位數為 2.8 個月(範圍:3.6 周至 19.3 個月)。病程中位數為尚未確定(範圍:8 天至超過 23.9 個月)。

0.2% (1/489) 的病人因免疫相關甲狀腺疾病而停止 BAVENCIO 治療。截至 cut-off date 為止，15 名 (12.4%) 免疫相關甲狀腺疾病的病人已緩解。

腎上腺功能不足

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，有 0.5% (8/1,738) 的病人發生免疫相關腎上腺功能不足，其中 1 人 (0.1%) 為第 3 級免疫相關腎上腺功能不足。

免疫相關腎上腺功能不足的發病時間中位數為 2.5 個月 (範圍：1 天至 8 個月)。病程中位數無法估計 (範圍：2 天至超過 6 個月)。

有 0.1% (2/1,738) 的病人因免疫相關腎上腺功能不足而停用 BAVENCIO；發生免疫相關腎上腺功能不足的 8 名病人，全部接受皮質類固醇治療，其中 4 人 (50%) 使用高劑量全身性皮質類固醇 (≥ 40 mg prednisone 或等效藥物)，然後調降劑量，治療期中位數為 1 天 (範圍：1 天至 24 天)。至資料截止日期，1 名接受皮質素治療的病人腎上腺功能不足已緩解。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，1.8% (9/489) 的病人發生免疫相關腎上腺功能不足。其中 2 名 (0.4%) 病人為第 3 級免疫相關腎上腺功能不足。

免疫相關腎上腺功能不足發生時間的中位數為 5.5 個月 (範圍：3.6 周至 8.7 個月)。病程中位數為 2.8 個月 (範圍：3 天至超過 15.5 個月)。

沒有病人因免疫相關腎上腺功能不足而停止 BAVENCIO 治療。8 名 (88.9%) 發生免疫相關腎上腺功能不足的病人接受皮質類固醇治療，當中 2 名 (25%) 接受高劑量皮質類固醇，治療時間中位數為 8 天 (範圍：5 天至 11 天)。截至 cut-off date 為止，4 名 (44.4%) 免疫相關腎上腺功能不足的病人已緩解。

第一型糖尿病

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，0.1% (2/1,738) 的病人發生第一型糖尿病 (無其他病因)，其中 2 人為第 3 級反應，因此永久停用 BAVENCIO。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，1.0% (5/489) 的病人發生沒有其他病因可解釋的第一型糖尿病。其中 1 名 (0.2%) 病人為第 3 級第一型糖尿病。

第一型糖尿病發生時間的中位數為 1.9 個月 (範圍：1.1 周至 7.3 個月)。

0.2% (1/489) 的病人因第一型糖尿病而停止 BAVENCIO 治療。所有 5 名發生第一型糖尿病的病人都接受胰島素治療。截至 cut-off date 為止，沒有發生第一型糖尿病的病人疾病緩解。

免疫相關腎炎及腎功能不全

在使用 BAVENCIO 做為單一療法的病人中，接受 BAVENCIO 的病人中，0.1% (1/1,738) 發生免疫相關腎炎，因此永久停用 BAVENCIO。

在 BAVENCIO 併用 axitinib 的病人中，0.4% (2/489) 的病人發生免疫相關腎炎。2 名 (0.4%) 病人均為第 3 級免疫相關腎炎。

免疫相關腎炎發生時間的中位數為 1.2 個月 (範圍：2.9 周至 1.8 個月)。病程中位數為 1.3 周 (範圍：超過 4 天至 1.3 周)。

沒有病人因免疫相關腎炎而停止 BAVENCIO 治療。所有 2 名發生免疫相關腎炎的病人都接受高劑量皮質類固醇治療，治療期間中位數為 1.1 周 (範圍：3 天至 1.9 周)。截至 cut-off date 為止，1 名 (50%) 發生免疫相關腎炎的病人疾病已緩解。

與 axitinib 合併治療時發生之重大心血管不良事件 (MACE)

在一隨機分配試驗 B9991003 中，接受 sunitinib 治療的晚期腎細胞癌病人有 3.4% 發生重大心血管不良事件，BAVENCIO 和 axitinib 合併治療組的晚期腎細胞癌病人則有 7%。這些不良事件包括心臟事件導致死亡 (1.4%)、第 3–4 級心肌梗塞 (2.8%) 和第 3–4 級充血性心臟衰竭 (1.8%)。MACE 發病時間的中位數為 4.2 個月 (範圍：2 天至 24.5 個月)。

免疫原性

1,738 名每兩週一次靜脈輸注 BAVENCIO 10 mg/kg 的病人中，1,627 人可評估在治療期間是否出現抗藥抗體 (ADA)，其中有 96 人 (5.9%) 的檢測為陽性。對於 ADA 陽性病人，輸注反應的風險可能增加 (ADA 曾陽性和 ADA 從未陽性病人分別為 40% 及 25%)。試驗 B9991001 採用新的 ADA 檢測法，其敏感度及藥物耐受性皆有改善，以評估接受 avelumab 單一療法的病人在治療中出現的 ADA。344 名病人每 2 週一次靜脈輸注 avelumab 10 毫克/公斤加上最佳支持照護 (BSC)，共有 325 人可評估在治療中是否出現 ADA，其中有 62 人 (19.1%) 的檢測結果為陽性。根據現有數據及免疫原性的低發生率，ADA 對藥物動力學、療效及安全性的影響尚不清楚，中和抗體 (nAb) 的影響也未知。

共 480 位接受每兩週一次靜脈輸注 BAVENCIO 10 mg/kg 併用每日兩次口服 axitinib 5 毫克，且有可取得的 ADA 結果的病人中，453 位可做為評估是否因治療所導致抗藥抗體 (ADA) 產生的情形，共 66 位 (15%) 在給藥治療後，顯示 ADA 為陽性。利用具較佳之敏感度的新的 ADA 檢測法，於此次腎細胞癌族群的數據分析，顯示在治療期間出現 ADA，且檢測結果為陽性的病人，BAVENCIO 的全身暴露量具降低情形 [請見 5.2 節]。但在接受治療後產生抗 avelumab ADA，似乎並不改變對輸注反應相關的風險。

通報疑似不良反應

藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要，這樣才能持續監控藥品的效益及風險。醫護專業人員發現任何疑似不良反應，必須依照當地法規規定通報任何不良反應疑似病例。

4.9 用藥過量

三名病人通報使用 BAVENCIO 過量，超過建議劑量 5% 至 10%。病人未出現症狀，不需要因用藥過量接受治療，並且繼續 BAVENCIO 治療。

若發生用藥過量，應密切監測病人是否出現不良反應的徵兆或症狀；治療為針對症狀進行處置。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物治療分類：其他抗腫瘤劑、單株抗體、ATC 代碼：L01XC31。

作用機轉

Avelumab 是針對 PD-L1 的人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 單株抗體。Avelumab 會與 PD-L1 結合，阻斷其與 PD-1 和 B7.1 受體的交互作用，消除 PD-L1 對於胞殺性 CD8⁺ T 細胞的免疫反應抑制，恢復抗腫瘤 T 細胞的免疫反應。

Avelumab 也可經由抗體依賴型細胞媒介細胞毒性 (ADCC)，誘導自然殺手細胞 (NK) 直接造成腫瘤細胞溶解。

臨床療效及安全性

默克細胞癌 (試驗 EMR100070-003)

試驗 EMR100070-003 探討 BAVENCIO 的療效及安全性，分為兩部分，皆為單組、多中心試驗，A 部分納入對象是組織學確診為轉移性 MCC 的病人，在遠端轉移疾病的化療期間或治療後疾病惡化，預期壽命 3 個月以上。B 部分納入的受試者是組織學確診為轉移性 MCC 的病人，但未曾接受轉移疾病的全身性治療。

目前或過去曾有中樞神經系統 (CNS) 轉移；患有活動性自體免疫疾病或曾有病史；近 5 年內的其他惡性腫瘤病史；器官移植；需要免疫抑制治療的病況，或患有人類免疫不全病毒 (HIV)、B 型肝炎、C 型肝炎等活動性感染，以上的病人皆排除。

病人以每兩週一次 10 mg/kg 的劑量使用 BAVENCIO，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性方才停藥。若病人的放射影像顯示疾病惡化，但未伴隨顯著臨床惡化，定義為未出現新發生或惡化的症狀、體能狀態無變化超過 2 週，且不需要救援藥物，即可繼續接受治療。

由獨立評估指標審查委員會 (IERC) 依《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST 1.1 版)，每 6 週一次進行腫瘤反應評估。

A 部分中，主要療效指標為確認的最佳整體反應 (BOR)；次要療效指標為療效反應持續時間 (DOR) 及無惡化存活期 (PFS)。

A 部分在至少 18 個月的追蹤期後，對 88 名病人進行療效分析，病人 BAVENCIO 用藥次數中位數為 7 次 (範圍：1 次至 61 次)，治療期中位數為 17 週 (範圍：2 週至 132 週)。

在 88 名病人中，65 人 (74%) 為男性，年齡中位數為 73 歲 (範圍為 33 至 88 歲)，81 人 (92%) 為白人；美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態分數有 49 人 (56%) 為 1，39 人 (44%) 為 0。

整體而言，52 人 (59%) 曾接受一項 MCC 抗癌療法，26 人 (30%) 曾接受兩項治療，10 人 (11%) 曾接受三項以上治療。其中 47 人 (53%) 曾發生內臟轉移。

表 4 摘要說明 EMR100070-003 試驗 A 部分中，BAVENCIO 建議劑量治療組的療效評估指標。

表 4：試驗 EMR100070-003 (A 部分) 轉移性 MCC 病人每兩週一次施用 BAVENCIO 10 mg/kg 的反應

療效評估指標 (A 部分) (IERC 依 RECIST 1.1 版評估)	結果 (N=88)
客觀反應率 (ORR) 反應率，CR+PR* n (%) (95% CI)	29 (33.0%) (23.3, 43.8)
確認的最佳整體反應 (BOR) 完全反應 (CR)* n (%) 部分反應 (PR)* n (%)	10 (11.4%) 19 (21.6%)
療效反應持續時間 (DOR)^a 中位數 (月) (95% CI) 最小值，最大值 ≥ 6 個月，K-M，(95% CI) ≥ 12 個月，K-M，(95% CI)	NR (18，無法估計) 2.8, 24.9+ 93% (75, 98) 71% (51, 85)
無惡化存活期 (PFS) PFS 中位數 (月) (95% CI) 6 個月 PFS 率，K-M，(95% CI) 12 個月 PFS 率，K-M，(95% CI)	2.7 (1.4, 6.9) 40% (29, 50) 29% (19, 39)

CI：信賴區間；RECIST：《實體腫瘤療效反應評估標準》；IERC：獨立評估指標審查委員會
K-M：Kaplan-Meier；NR：未達到；+ 表示設限值

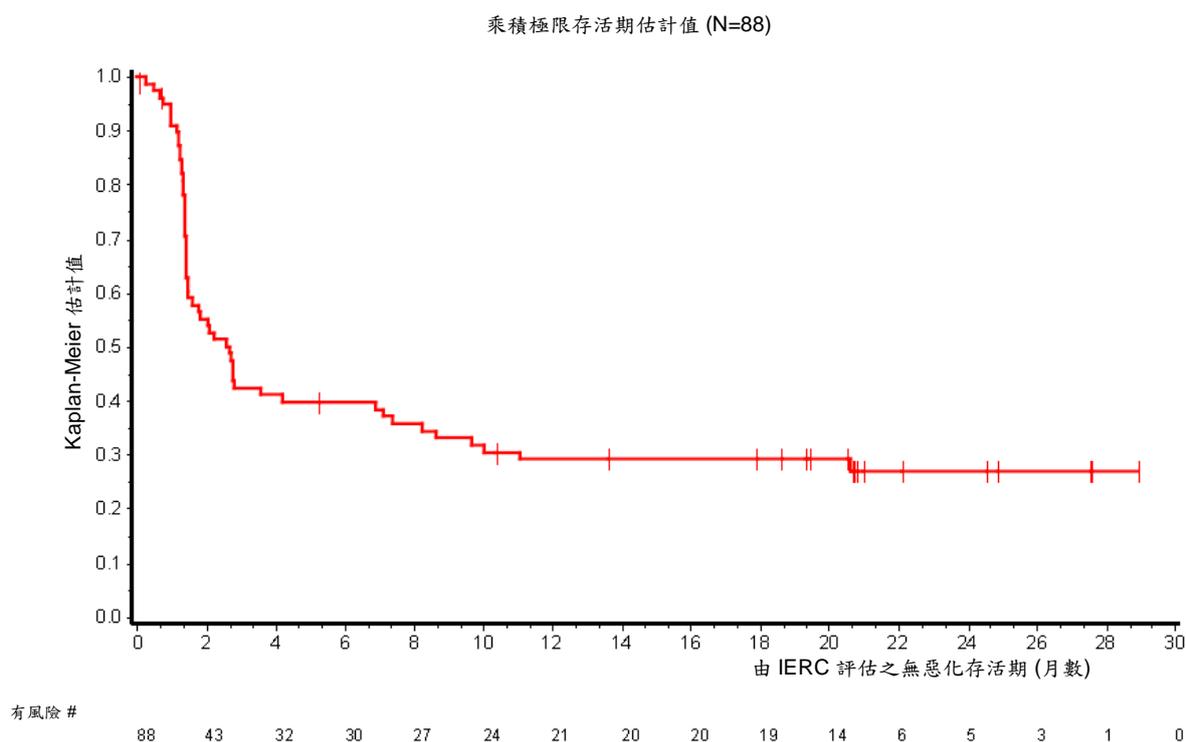
* CR 或 PR 經後續的腫瘤評估確認

^a 根據已確認反應的病人人數 (CR 或 PR)

反應時間中位數為使用第一劑 BAVENCIO 之後 6 週 (範圍：6 週至 36 週)。達到客觀反應的 29 位病人中，有 22 人 (76%) 是在使用第一劑 BAVENCIO 後 7 週內出現反應。

A 部分 88 名轉移性 MCC 病人 PFS 的 Kaplan-Meier 估計值如圖 1 所示。

圖 1：無惡化存活期 (PFS) Kaplan-Meier 估計值，由 IERC 依 RECIST 1.1 版評估 (A 部分)



腫瘤檢體以免疫組織化學 (IHC) 評估，檢測 PD-L1 腫瘤細胞表現及默克細胞多瘤病毒 (MCV)。表 5 說明試驗 EMR100070-003 (A 部分) 中，轉移性 MCC 病人的 PD-L1 表現和 MCV 狀態。

表 5：試驗 EMR100070-003 (A 部分) 轉移性 MCC 病人 PD-L1 表現及 MCV 狀態客觀反應率

	BAVENCIO ORR (95% CI)
PD-L1 表現量 1%	N=74 ^a
陽性 (n=58)	36.2% (24.0, 49.9)
陰性 (n=16)	18.8% (4.0, 45.6)
PD-L1 表現量 5%	N=74 ^a
陽性 (n=19)	57.9% (33.5, 79.7)
陰性 (n=55)	23.6% (13.2, 37.0)
IHC-MCV 腫瘤狀態	N=77 ^b
陽性 (n=46)	28.3% (16.0, 43.5)
陰性 (n=31)	35.5% (19.2, 54.6)

IHC：免疫組織化學；MCV：默克細胞多瘤病毒；ORR：客觀反應率

^a 根據可評估 PD-L1 的病人資料

^b 根據可使用免疫組織化學 (IHC) 評估 MCV 的病人資料

以 PD-L1 做為 MCC 預測生物標記的臨床實用性尚未確立。

B 部分中，主要療效指標為持久反應，定義為客觀反應至少持續 6 個月 (完全反應 [CR] 或部分反應 [PR])；次要療效指標為 BOR、DOR、PFS、OS。

B 部分中，針對至少接受一次劑量的 39 名病人進行療效期中分析，其中 30 人 (77%) 為男性，年齡中位數為 75 歲 (範圍：47 歲至 88 歲)，33 人 (85%) 為白人，ECOG 體能狀態分數有 31 人 (79%) 為 1，8 人 (21%) 為 0。至資料截止日期，有 29 名病人接受至少 13 週的追蹤。

表 6 摘要說明 EMR100070-003 試驗 B 部分中，BAVENCIO 建議劑量治療組的療效評估指標。

表 6：試驗 EMR100070-003 (B 部分) 轉移性 MCC 病人每兩週一次施用 BAVENCIO 10 mg/kg 的反應

療效評估指標 (B 部分) (IERC 依 RECIST 1.1 版評估)	結果
客觀反應率 (ORR) 反應率，CR+PR* n (%) (95% CI)	(N=29) 18 (62.1%) (42.3, 79.3)
確認的最佳整體反應 (BOR) 完全反應 (CR)* n (%) 部分反應 (PR)* n (%)	(N=29) 4 (13.8%) 14 (48.3%)
療效反應持續時間 (DOR)^a 中位數 (月) (95% CI) 最小值，最大值 ≥ 3 個月，K-M，(95% CI)	(N=29) NR (4.0，無法估計) 1.2+，8.3+ 93% (61, 99)
無惡化存活期 (PFS) PFS 中位數 (月) (95% CI) 3 個月 PFS 率，K-M，(95% CI)	(N=39) 9.1 (1.9，無法估計) 67% (48, 80)

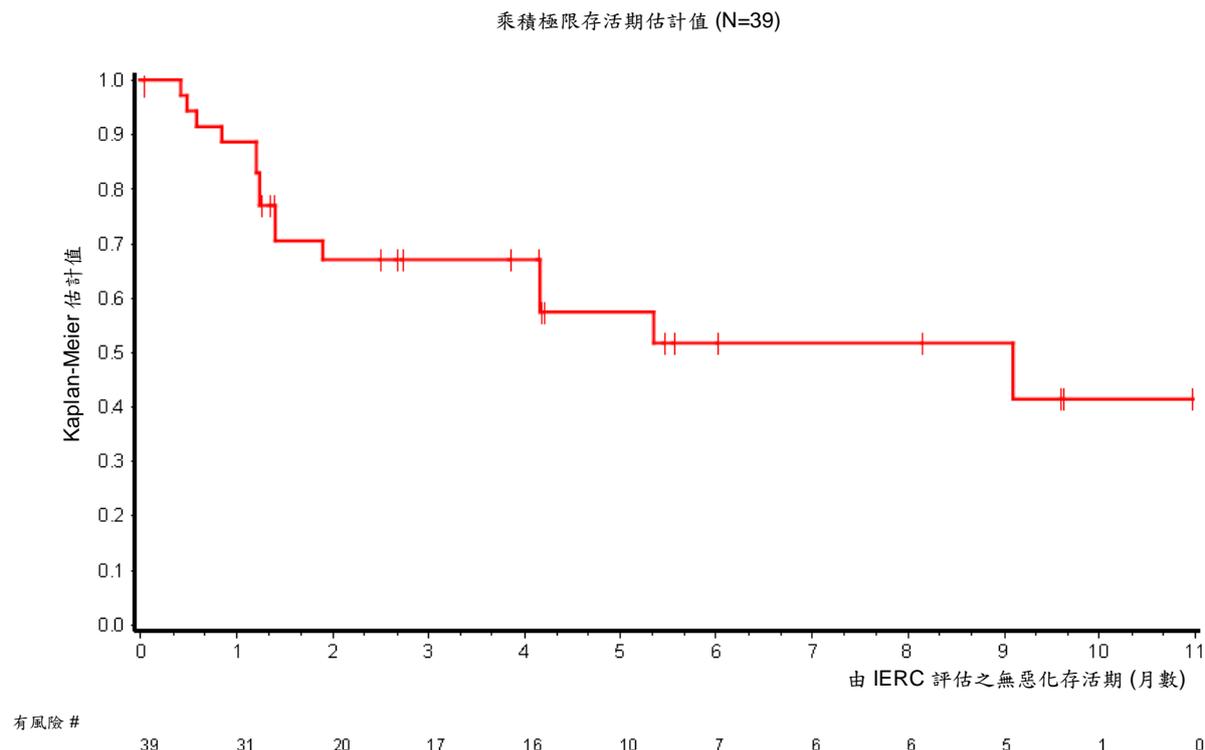
CI：信賴區間；RECIST：《實體腫瘤療效反應評估標準》；IERC：獨立評估指標審查委員會
K-M：Kaplan-Meier；NR：未達到；+ 表示設限值

* CR 或 PR 經後續的腫瘤評估確認

^a 根據已確認反應的病人人數 (CR 或 PR)

圖 2 為 B 部分 39 名病人 PFS 的 Kaplan-Meier 估計值，在資料截止進行期中分析之前，病人至少接受過一劑試驗藥物。

圖 2：無惡化存活期 (PFS) Kaplan-Meier 估計值，由 IERC 依 RECIST 1.1 版評估 (B 部分)



局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (試驗 B9991001)

試驗 B9991001 證實了 avelumab 的療效和安全性，這項隨機分配、多中心、開放標記試驗共納入 700 名無法手術切除的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且在第一線含鉑化療後病情未惡化的病人。試驗中排除患有自體免疫疾病，或醫療狀況需要接受免疫抑制治療的病人。

隨機分配的分層依據包括對化療的最佳治療反應 (CR/PR 或病況穩定 [SD])，以及開始第一線誘導化療時的轉移部位 (內臟或非內臟)。病人按 1:1 的比例隨機分配至每 2 週一次靜脈輸注 avelumab 10 毫克/公斤加上最佳支持照護 (BSC)，或是單獨接受 BSC。

持續以 avelumab 治療，直到盲性獨立中央審查 (BICR) 判定病人出現《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST) 1.1 版定義的疾病惡化，或病人發生無法耐受的毒性為止。如果病人的臨床情況穩定，且試驗主持人認為治療對病人有臨床效益，則允許在 RECIST 定義的疾病惡化之後繼續施用 avelumab。進行腫瘤狀態評估的時間點，包括基準點、隨機分配後 8 週，之後每 8 週一次直到隨機分配後 12 個月，之後每 12 週一次直到由 BICR 依據 RECIST 1.1 版判定病人出現記錄確認的疾病惡化為止。

Avelumab 加上 BSC 組和單獨使用 BSC 組，人口特性資料和基準點特性大致均衡。兩組的基準點特性為年齡中位數 69 歲 (範圍 32 至 90 歲)；66% 為 65 歲以上；77% 為男性；67% 為白人；ECOG 體能狀態分數為 0 (61%) 或 1 (39%)。

第一線誘導化療方面，56% 的病人接受 cisplatin 加 gemcitabine，38% 的病人接受 carboplatin 加 gemcitabine，6% 的病人接受 cisplatin 加 gemcitabine 和 carboplatin 加 gemcitabine (亦即這些病人接受上述組合治療一個療程以上)。對第一線誘導化療的最佳治療反應為 CR/PR (72%) 或 SD (28%)。接受化療之前，有 55% 的病人轉移至內臟，45% 的病人轉移至非內臟部位。51% 的病人，腫瘤為 PD-L1 表現陽性；39% 的病人，腫瘤為 PD-L1 表現陰性；10% 的病人，腫瘤為 PD-L1 表現未知。Avelumab 加 BSC 組有 6% 的病人、單獨接受 BSC 組有 44% 的病人，在停止試驗治療後接受另一種 PD-1/PD-L1 檢查點抑制劑治療。

主要療效結果的測量指標，採用所有隨機分配病人和腫瘤 PD-L1 陽性病人的整體存活期 (OS)。由 BICR 依據 RECIST 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS)，是額外的療效結果測量指標。評估療效結果是從接受4個至6個含鉑誘導化療的療程之後的隨機分配開始。

療效結果說明如下。

表 7：試驗 B9991001 的療效結果

療效評估指標	Avelumab 加 BSC (N=350)	BSC (N=350)
整體存活期 (OS)		
事件數 (%)	145 (41.4)	179 (51.1)
中位數, 月 (95% CI)	21.4 (18.9, 26.1)	14.3 (12.9, 17.9)
危險比 (95% CI)	0.69 (0.556, 0.863)	
雙側 p 值 *	0.0010	
12 個月 OS 比例, 依據 K-M (95% CI) **	71.3% (66.0, 76.0)	58.4% (52.7, 63.7)
18 個月 OS 比例, 依據 K-M (95% CI) **	61.3% (55.4, 66.7)	43.8% (37.8, 49.7)
無惡化存活期 (PFS) ***		
事件數 (%)	225 (64.3)	260 (74.3)
中位數, 月 (95% CI)	3.7 (3.5, 5.5)	2.0 (1.9, 2.7)
危險比 (95% CI)	0.62 (0.519, 0.751)	
雙側 p 值 *	< 0.0001	

CI = 信賴區間；K-M = Kaplan-Meier

* 分層對數秩檢定 p 值

** CI 的計算採用雙對數轉換，加上反向轉換至原始尺度

*** 由 BICR 依據 RECIST 1.1 版定義進行評估

圖 3：Kaplan-Meier 整體存活期 (OS) 估計值 – 全分析資料集

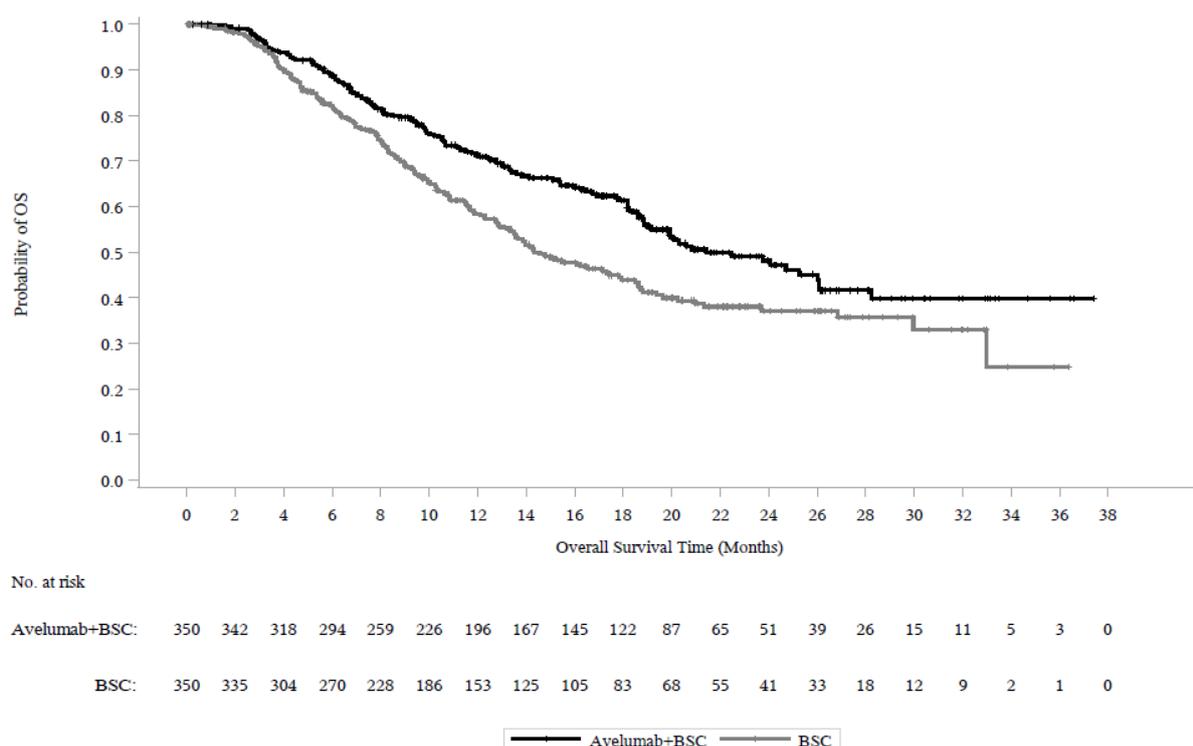
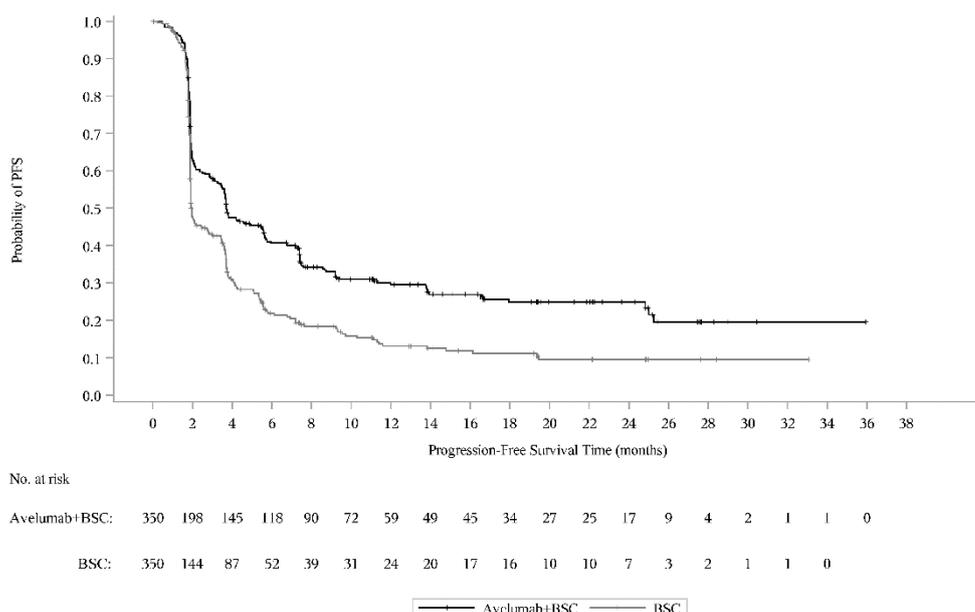


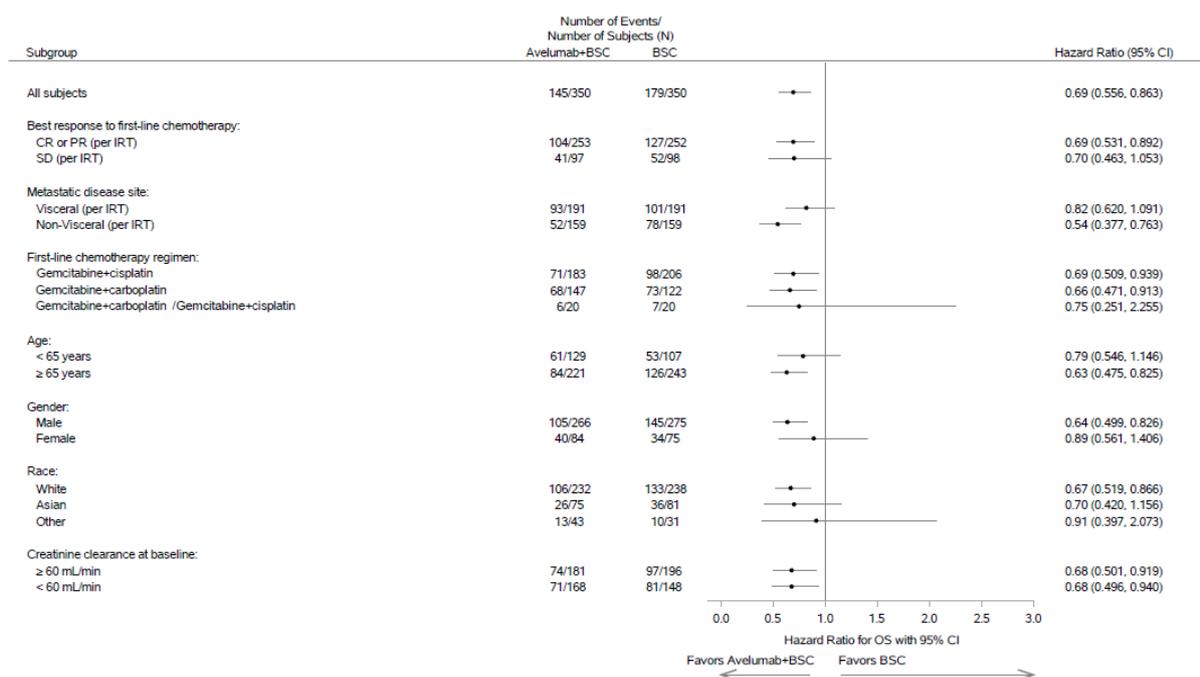
圖 4：由 BICR 根據 RECIST 1.1 版評估的 Kaplan-Meier 無惡化存活期 (PFS) 估計值 - 全分析資料集



此外，相較於單獨接受 BSC 組，avelumab 加 BSC 組的 PD-L1 陽性腫瘤病人在 OS 方面有統計顯著的改善 (HR 0.56; 95%: 0.40, 0.79; 雙側 p 值 0.0007)。試驗 cut-off date 時，avelumab 加 BSC 組的存活機率仍 >50%。

在事先指定的子群體也觀察到一致的結果，包括對第一線誘導化療的最佳治療反應、轉移部位和 PD-L1 腫瘤表現狀態，如圖 5 所示。

圖 5：子群體整體存活期 (OS) 森林圖 - 全分析資料集



試驗 B9991003 探討 BAVENCIO 併用 axitinib 的療效及安全性，這是一項隨機分配 (1:1)、多中心、開放標記試驗，收錄未曾接受針對晚期腎細胞癌治療的晚期或轉移性且具有亮細胞成分的腎細胞癌病人，接受 BAVENCIO 併用 axitinib 治療。病人不論腫瘤的 PD L1 表現量高低，皆納入試驗。

試驗中排除曾接受全身性療法治療晚期或轉移性腎細胞癌的病人，曾接受 IL-2、IFN- α 、抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體全身性免疫療法的病人，或活動性腦轉移病人。

隨機分配依據美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (0、1) 及地區 (美國、加拿大/西歐、全球其他國家) 分層。病人隨機分配接受 BAVENCIO 兩週一次靜脈輸注 10 毫克/公斤，併用 axitinib 5 毫克每日兩次口服治療；或是接受 sunitinib 50 毫克每日口服一次治療，連續四周後休息兩週，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

總計 886 名病人接受隨機分配：442 人分配至 BAVENCIO 併用 axitinib 組；444 人分配至 sunitinib 組。

主要療效評估指標為 PD-L1 陽性 (PD L1 表現濃度 $\geq 1\%$) 晚期腎細胞癌病人第一線治療的無惡化存活期 (PFS) 和整體存活期 (OS)，由盲性獨立中央審查 (BICR) 依《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST 1.1 版) 評估。重大次要評估指標為不分 PD L1 表現量的 PFS 和 OS，由盲性獨立中央審查依 RECIST 1.1 版評估，PD-L1 狀態依免疫組織化學法測量判定。其他次要療效評估指標包括客觀反應率 (OR)、治療反應時間 (TTR)、治療反應持續時間 (DOR)。試驗族群特性：年齡中位數 61 歲 (範圍 27.0 至 88.0 歲)；38% 為 65 歲以上；75% 為男性；75% 為白人；ECOG 體能狀態分數為 0 (63%) 或 1 (37%)。

轉移性腎細胞癌資料庫 (IMDC) 各風險群的病人分佈：預後良好 21%，預後中等 62%，預後不良 16%。斯隆凱特林紀念癌症中心 (MSKCC) 各風險群的病人分佈：預後良好 22%，預後中等 65%，預後不良 11%。

隨機分配後 6 週進行初次腫瘤評估，而後每 6 週一次，直到隨機分配後 18 個月，之後每 12 週一次直到確認疾病惡化為止。

療效結果如表 8 和圖 6 所示。

表 8：試驗 B9991003 療效結果—全分析資料集

療效評估指標 (基於 BICR 評估)	BAVENCIO 併用 axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	180 (41)	216 (49)
中位數, 月 (95% CI)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
風險比 (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
p 值*(1-sided)	0.0001	

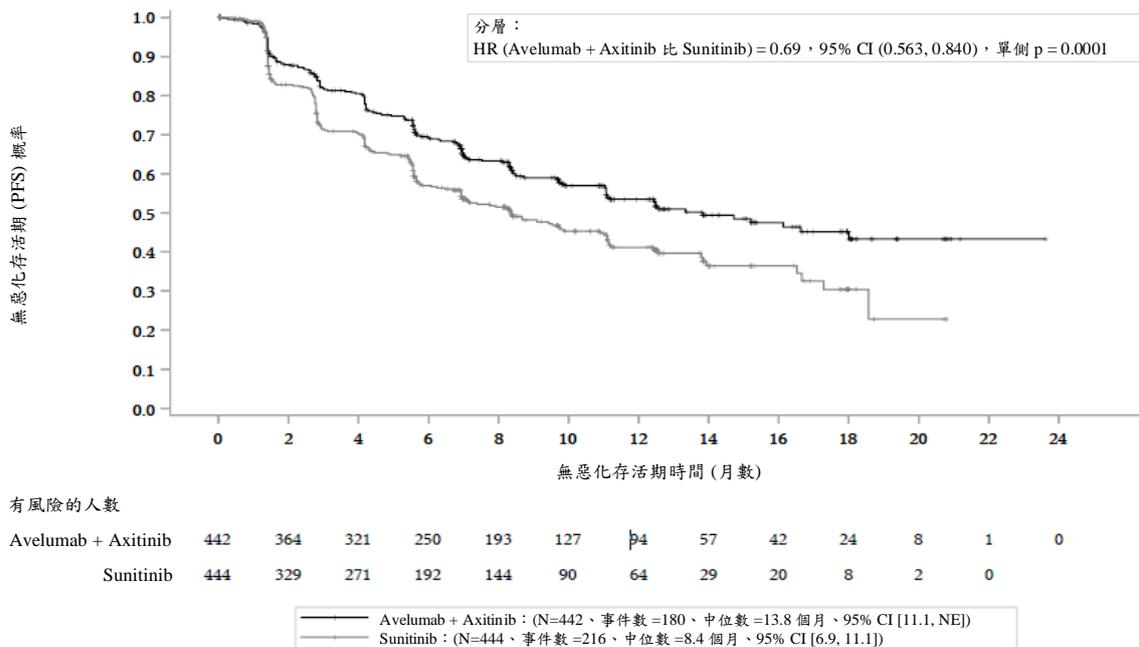
BICR = 盲性獨立中央審查；CI = 信賴區間；NE = 無法估計。

* 分層對數秩檢定 p 值。

** 信賴區間的計算採用雙對數轉換，加上反向轉換至原始尺度。

初次期中分析時，整體存活期的資料尚不完整。觀察到的風險比 (HR) 為 0.78 (95% CI: 0.554, 1.084)。兩個治療組皆尚未達到 OS 中位數，第 12 個月仍存活的機率，BAVENCIO 併用 axitinib 組為 86.3% (95% CI: 82.2%, 89.5%)，sunitinib 組為 83.0% (95% CI: 78.8%, 86.5%)。

圖 6：基於 BICR 評估以 Kaplan-Meier 法估算的 PFS—全分析資料集



接受 BAVENCIO 併用 axitinib 治療的病人，不論 PD L1 陽性腫瘤或不分 PD-L1 表現量的全部病人，皆觀察到 PFS 有統計顯著的改善，相較於 sunitinib 治療組，惡化或死亡的風險分別減少 39% 和 31%。依據 IMDC 及 MSKCC 標準，所有風險組皆觀察到 PFS 改善。

5.2 藥動學特性

分佈

預期 Avelumab 分佈於體循環中，且細胞外分佈程度較低，穩定狀態的分佈體積為 4.72 升。

與有限的血管外分佈一致，avelumab 在穩定狀態的分佈體積較小。如同其他的抗體，avelumab 不會以特定方式與血漿蛋白質結合。

排除

根據以 1,629 名病人進行之族群藥物動力學分析，全身總清除率 (CL) 為每日 0.59 升。群體藥物動力學補充分析中顯示 avelumab 的清除率會隨時間遞減，根據不同腫瘤類型，自基準值計算之平均最大降幅 (% 變異係數 [CV%]) 約為 32.1% (CV 36.2%)。

以每兩週 10 mg/kg 方式重複施藥，大約 4-6 週 (2-3 個療程) 後，avelumab 可達到穩定態濃度且全身蓄積比例約為單劑量的 1.25 倍。

根據群體藥物動力學分析，建議劑量的排除半衰期 ($t_{1/2}$) 為 6.1 天。

線性/非線性

在每兩週一次 10 mg/kg 至 20 mg/kg 的劑量範圍內，avelumab 暴露量以與劑量成比例之方式增加。

相較於單獨使用，avelumab 10 毫克/公斤併用 axitinib 5 毫克的治療方式，avelumab 和 axitinib 各別暴露量皆可與單獨使用時的暴露量具可比較性 (comparable)。並無證據顯示晚期腎細胞癌病人的 avelumab 長期清除率發生具臨床意義的變化。

特殊族群

群體藥物動力學分析顯示，年齡、性別、種族、PD-L1 狀態、腫瘤負荷、腎功能不全、輕度或中度肝功能不全等因素，並不影響 avelumab 全身總清除率。

全身總清除率隨體重增加而增加；以體重標準化的方式給藥，在大幅的體重範圍區間(30 至 204 公斤)內，穩定狀態的暴露量大約一致。

腎功能不全

輕度腎功能不全病人(腎絲球過濾率 [GFR] 60 至 89 mL/min，以 Cockcroft-Gault 公式計算肌酸酐清除率 (CrCL)；n=623)與中度腎功能不全病人(GFR 30 至 59 mL/min，n=320)之 avelumab 清除率，與腎功能正常者(GFR \geq 90 mL/min，n=671)相比，並無臨床顯著差異。

尚未在重度腎功能不全病人(GFR 15 至 29 mL/min)中研究過 avelumab 的改變程度。

肝功能不全

群體藥物動力學分析顯示，輕度肝功能不全病人(膽紅素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN，或膽紅素介於 1 至 1.5 倍 ULN，n=217)和肝功能正常者(膽紅素及 AST \leq ULN，n=1,388)，avelumab 清除率並無臨床顯著差異；肝功能不全是根據美國國家癌症研究院 (NCI) 的肝功能障礙標準定義。

尚未在中度肝功能不全(膽紅素介於 1.5 至 3 倍 ULN)或重度肝功能不全(膽紅素超過 3 倍 ULN)病人中研究過 avelumab 的改變程度。

5.3 臨床前安全性資料

針對獼猴的傳統重複劑量毒理試驗，每週一次靜脈輸注 20、60 或 140 mg/kg，持續 1 個月和 3 個月，給藥期結束後為 2 個月的恢復期，這項非臨床資料顯示對人類無特殊危害。給予猴子 avelumab \geq 20 mg/kg 3 個月後，其腦部和脊髓中出現單核細胞圍管現象。雖然沒有明確的劑量-療效反應關係，但不能排除此現象與 avelumab 治療有關。

未針對 avelumab 進行過動物生殖毒理試驗；目前認為 PD-1/PD-L1 路徑與懷孕期間母體對胎兒的耐受性有關。在小鼠懷孕模型中發現，阻斷 PD-L1 訊息傳遞會阻礙對胎兒的耐受性，甚至導致流產。上述結果表示 avelumab 存在潛在風險，用於懷孕女性時可能導致胎兒傷害，包括增加流產或死胎的機率。

未進行過試驗評估 avelumab 的致癌性或遺傳毒性。

未針對 avelumab 進行過生育力試驗；針對猴子持續 1 個月和 3 個月的重複劑量毒理試驗中，母猴的生殖器官沒有明顯影響。試驗中的許多公猴尚未性成熟，因此對公猴生殖器官的影響無法得出明確結論。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑列表

甘露醇 (D-Mannitol)

冰醋酸 (Glacial acetic acid)

聚山梨醇酯 20 (Polysorbate 20)

氫氧化鈉

注射用水

6.2 不相容性

本藥品不得與第 6.6 節以外的其他藥物混合。

6.3 有效期限

藥瓶未開封

有效期限標示於藥品外盒上

藥瓶開封後

就微生物方面的考量，藥品一旦開封應立即稀釋用於輸注。

輸注製備後

已證實在 20°C 至 25°C 室內照明下，稀釋後溶液的物理化學安定性可維持 24 小時。就微生物方面的考量，除非稀釋方法可排除微生物污染的風險，否則稀釋後溶液應立即用於輸注。若藥品未立即使用，使用者應自行負責使用前的存放時間及條件。

6.4 儲存特殊注意事項

置於冰箱冷藏 (2°C - 8°C)。

不可冷凍。

請放在原包裝內，以避光保存。

藥品稀釋後的儲存條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器性質及內容物

藥瓶 (第 1 型玻璃) 含 10 毫升濃縮液，使用鹵化丁基橡膠塞及鋁膜密封，附有可移除的塑膠蓋。

每包裝含 1 個藥瓶。

6.6 棄置及其他處理之特殊注意事項

BAVENCIO® 相容於聚乙烯、聚丙烯、乙基醋酸乙烯酯 (EVA) 材質的輸液袋、聚氯乙烯輸注器，以及孔徑 0.2 微米的聚醚砜薄膜管路內過濾器。

處理說明

請使用無菌技術製備輸注溶液。

- 目視檢查藥瓶內有無顆粒及變色，BAVENCIO® 為澄清、無色至淡黃色溶液。若發現溶液混濁、變色或有顆粒，即應丟棄藥瓶。
- 使用大小適中 (250 mL 為佳) 的輸液袋，內含 9 mg/mL (0.9%) 或 4.5 mg/mL (0.45%) 氯化鈉注射液。從藥瓶抽出所需的 BAVENCIO® 劑量，注入輸液袋。未用完或空的藥瓶都必須丟棄。
- 輕輕翻轉輸液袋以混合稀釋液，避免起泡或應力過大。
- 檢查溶液是否澄清、無色，沒有肉眼可見的顆粒物質。稀釋液製備後應立即使用。
- 同一靜脈輸注管線不可併用其他藥物。輸注時應使用無菌、無熱源、低蛋白結合性的 0.2 微米之管線內置型或外接型過濾器，如第 4.2 節所述。

施用 BAVENCIO® 後，必須以 9 mg/mL (0.9%) 或 4.5 mg/mL (0.45%) 氯化鈉注射液沖洗管路。

不可冷凍或搖晃稀釋液。如經冷藏，藥瓶或靜脈輸液袋中稀釋之溶液需恢復至室溫後再使用。

廢棄物處理

所有未使用的藥品或廢棄物，應依當地相關規範丟棄。

修訂日期

2021 年 3 月; USPI Jun 2020 + EU SPC May 2020

製造廠：Merck Serono SA, Aubonne Branch

廠 址：Zone Industrielle De l'Ouriettaz, 1170 Aubonne, Switzerland

藥 商：台灣默克股份有限公司

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 89 號 6 樓

BAVENCIO®為德國 Merck KGaA, Darmstadt 所有之註冊商標