

**商品名：**百穩益®(BAVENCIO®) 注射劑濃縮液( 20 毫克/毫升)

**學名：**Avelumab

**使用方式：**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。

**台灣衛福部適應症：**

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。
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。

**藥品簡介：**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。

**常見副作用及劑量調整：**

| 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<br><br>BAVENCIO併用 axitinib之<br>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，<br>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                 |

| 治療相關不良反應                                                   | 嚴重程度*                                                                                                                                                        | 劑量調整                  |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                            | 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 |
|                                                            | 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、Guillain-Barré 症候群) | 以下任一情況：<br>• 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：<br>• 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)<br>• 第 3 級免疫相關不良反應復發<br>• 需使用 prednisone 每日 10 mg 以上或等效藥物治療 12 週以上<br>• 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                  |

### **腎細胞癌 (試驗 B9991003)**

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- $\alpha$ 、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)。試驗族群特性為：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 7 和圖 3 所示。

表 7：試驗 B9991003 療效結果—全分析資料集

| 療效評估指標<br>(基於 BICR 評估) | BAVENCIO 併用<br>axitinib<br>(N=442) | Sunitinib<br>(N=444) |
|------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>無惡化存活期 (PFS)</b>    |                                    |                      |
| 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                             |                      |

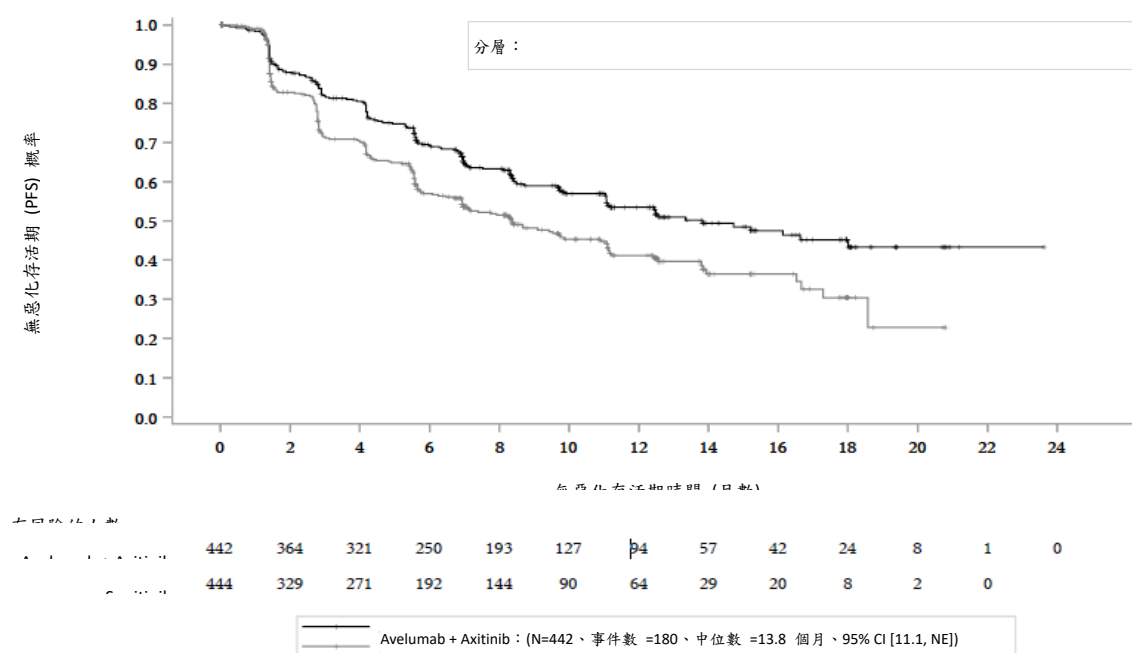
BICR = 盲性獨立中央審查；CI = 信賴區間；NE = 無法估計。

\* 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 3：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。