

BAVENCIO®

百穩益注射劑

Avelumab

20 mg/ml , 200mg/10ml/vial

專業人員版 | 洪維宏藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症

(藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- 轉移性默克細胞癌 (2017)：使用於 12 歲以上成人或兒童
- 晚期腎細胞癌 (2019)：使用於第一線治療，與 Axitinib 併用。
- 局部晚期或轉移性泌尿上皮細胞癌 (2020)
 - 使用於第一線維持治療
 - 使用於含鉑金類化療中後或 12 個月內復發疾病之第二線治療

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Merkel cell carcinoma, Metastatic	<u>single-group, open-label, phase 2 trial</u> Avelumab (n=88) The lancet oncology 17.10 (2016): 1374-1385.	ORR : 31.8% (CR 9%, PR 23%) duration of response of 6 months or longer: 92% Grade 3/4 AE: enterocolitis,infusion-related reaction, aminotransferases increased, chondrocalcinosis, synovitis, and interstitial nephritis(n=1 each).	Avelumab 10 mg/kg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity

<p>Renal cell carcinoma, Advanced, first-line treatment in combination with axitinib</p>	<p><u>RCT, phase 3</u> Avelumab + axitinib (A+a) (n=442) vs sunitinib (s) (n=444) New England Journal of Medicine 380.12 (2019): 1103-1115.</p>	<p>A+a vs s PFS: PD-L1 (+) 13.8 vs 7.2 months, p<0.001 All population: 13.8 vs 8.4months, p<0.001 ORR: 55.2% vs 25.5% CR: 4.4% vs 2.1% AE: Diarrhea, hypertension, increased AST/ALT, infusion reaction, dyspnea, decreased weight</p>	<p>Avelumab 10 mg/kg+ axitinib 5 mg PO BID</p>
<p>Urothelial carcinoma, Metastatic or locally advanced, first-line maintenance</p>	<p><u>RCT, phase 3</u> Avelumab(n=350 , PD-L1(+)=189) vs best supportive care (n=350, PD-L1 (+)=169) New England Journal of Medicine 383.13 (2020): 1218-1230.</p>	<p>Avelumab vs best supportive care OS: 21.4 vs 14.3 months, p=0.001 at 1 yr: 71.3% vs 58.4% PFS: overall populations: 3.7vs 2.0 months, PD-L1 positive: 5.7 vs 2.1 months ORR: overall populations: 9.7% vs 1.4% PD-L1 positive: 13.8% vs 1.2% AE: Fatigue, UTI, Infusion reaction</p>	<p>Avelumab 10 mg/kg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity</p>

* ORR: Objective response rate, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, AE: Adverse events RCT: Randomized Control Trial.

作用機轉

免疫檢查點抑制劑。PD-L1 是一種腫瘤細胞上的免疫檢查蛋白；此蛋白可調降 T 細胞攻擊腫瘤的能力。如果抑制這些 PD-L1 的蛋白就可以保留 T 淋巴球攻擊腫瘤的功能。Avelumab 是一種全人源單株抗體，會與腫瘤上的 PD-L1 蛋白結合，可選擇性地阻斷 T 細胞上死亡蛋白質 PD-1 及樹突細胞上 B7.1 受體之間的相互作用，可恢復 T 細胞抗腫瘤之功能。與其他抗 PD-L1 或抗 PD-1 抗體不同，avelumab 能與自然殺手細胞上的 Fc- γ 受體結合，誘發抗體依賴性細胞毒性，進而增強免疫細胞抗腫瘤的效果，以抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於 10% 的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：血小板減少 (24%, 3-4 級: 1-3%)、白血球減少 (\leq 26%, 3-4 級: \leq 3%)、貧血 (72-80%, 3-4 級: \leq 3%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：高血壓 (13%)、周邊水腫 (20%)
2. 中樞神經系統：暈眩 (14%)、疲倦 (50%)
3. 皮膚系統：紅疹 (22%)
4. 胃腸道消化系統：噁心 (22%)、嘔吐 (13%)、腹痛 (16%)、胃口下降 (20%)、便秘 (17%)、腹瀉 (23%)、脂解酶上升 (14%)
藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
5. 內分泌與代謝系統：體重下降 (15%)
6. 肝臟系統：天門冬胺酸轉胺酶上升 (AST) (34%)、丙胺酸轉胺酶上升 (ALT) (20%)
7. 骨骼肌肉系統：關節痛 (16%)、肌肉酸痛 (32%)
8. 呼吸系統：咳嗽 (18%)、呼吸困難 (11%)
9. 其他：輸注反應 (22-25%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴

重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 治療開始前腎功能不全
 - 腎功能 CrCl 15-89 mL/minute：不需調整

- 於治療中發生腎功能不全
 - 第二或第三級肌酸酐上升：暫停 avelumab，並使用類固醇治療(1-2 毫克/公斤之 prednisone)，直到副作用降到第一級以下。若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。
 - 第四級肌酸酐上升：永久停藥。

- 治療開始前肝功能不全
 - 輕度肝功能不全 (bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN or bilirubin between 1 to 1.5 times ULN)或中度肝功能不全(bilirubin between 1.5 to 3 times ULN)：無須調整劑量
 - 治療中發生肝功能不全：暫停 avelumab，並使用類固醇治療(1-2 毫克/公斤之 prednisone)，直到副作用降到第一級以下。若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。

➤ 依據副作用調整：

副作用分類	副作用分級	本次化學治療處理方式
心血管副作用: 心肌炎	第二、三、四級	永久停藥
皮膚副作用	輕度或中度非剝落性紅疹	使用外用類固醇或保濕藥膏
	懷疑 Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), or drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	暫停 avelumab 直到副作用降到 0-1 級；若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。
	確認 SJS, TEN, or DRESS	永久停藥
內分泌副作用	第三、四級	暫停 avelumab 直到臨床穩定或永久停藥(依嚴重程度決定)
	腎上腺功能不全 (第二級以上)	開始藥物治療 (類固醇補充)
	第一型糖尿病	開始藥物治療 (胰島素)
	腦下垂體炎	暫停 avelumab 直到臨床穩定或永久停藥(依嚴重程度決定) 開始藥物治療 (賀爾蒙補充)
	甲狀腺亢進	開始藥物治療(抗甲狀腺藥物或甲狀腺素補充)
	甲狀腺低下	

腸胃道副作用: 結腸炎	第二、三級	暫停 avelumab 直到副作用降到 0-1 級；若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。
	第四級	永久停藥
神經學副作用	第二級	暫停 avelumab 直到副作用降到 0-1 級；若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。
	第三、四級	永久停藥
眼部異常: Vogt- Koyanagi- Harada-like syndrome		可能需要類固醇治療以減低全視力喪失之風險
肺部副作用:肺炎	第二級	暫停 avelumab 直到副作用降到 0-1 級；若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥。
	第三、四級	永久停藥
其他副作用		
輸注反應	第一、二級	

	第三、四級	永久停藥
心血管事件 (與 Axitinib 共用)	第三、四級	停用 avelumab 及 axitinib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
免疫相關副作用	<ul style="list-style-type: none"> ■ PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑造成的免疫副作用可能發生在任何器官或組織，發生在任何時間點。 ■ 若懷疑免疫相關副作用，暫停或永久停止 avelumab，並給予類固醇治療劑量同等於 1-2 毫克/公斤之 prednisone ■ 若類固醇治療無效，考慮免疫抑制劑治療。
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> ■ 心肌炎、心包膜炎或血管炎在單用 avelumab 中可能發生。 ■ avelumab 與 axitinib 並用可能導致嚴重心血管副作用，中位數發生時間: 4.2 個月 (range: 2 days to 24.5 months) ■ 若發生 3-4 級副作用停用 avelumab 與 axitinib
皮膚系統	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avelumab 可能導致免疫引起之皮膚副作用 ■ 輕度至中度副作用可使用外用潤膚藥膏或類固醇藥膏處理，約有 1/4 病人需要治療，且約 40% 人達到緩解 ■ 有些病人在重新開始 avelumab 後不會再發生皮膚反應
內分泌系統	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avelumab 可能導致免疫引起之內分泌系統副作用。 ■ 腎上腺功能不全: 使用症狀療法，在 2 級以上副作用給與賀爾蒙補充及類固醇。症狀可能不會完全緩解，依照嚴重程度考慮停用 avelumab。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 糖尿病: 可能發生第一型糖尿病(可能以酮酸中毒方式表現) , 治療方式為胰島素或其他降血糖藥物 , 類固醇通常不被使用 , 症狀可能不會完全緩解(須持續使用胰島素)。 ■ 腦下垂體炎: avelumab 可能造成腦下垂體發炎 , 臨床表現包含頭痛、畏光、視覺改變。根據臨床表現給予賀爾蒙補充療法 , 根據嚴重程度停用 avelumab , 發生機率低 , 通常不需要停藥或使用類固醇。 ■ 甲狀腺功能異常: 甲狀腺功能異常可能需要暫停或停用 avelumab , 甲狀腺亢進可給予抗甲狀腺藥物治療 , 1/4 的病人需要類固醇治療。大部分病人可完全緩解 , 且在重新開始 avelumab 後沒有再度發生。甲狀腺低下也可能發生 , 治療方式為給予甲狀腺素及類固醇。也有可能發生甲狀腺炎但無甲狀腺功能異常 , 這種情況通常不需停藥 , 但甲狀腺炎可能不會完全緩解。
胃腸道系統	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫引起之結腸炎常以腹瀉方式表現 , 通常需要停藥並給予類固醇治療。超過 2/3 病人可以完全緩解 , 但重新開始 avelumab 後 , 約有 40% 的人會復發。 ■ 在嚴重結腸炎需要長期類固醇治療者 , 曾被觀察到巨細胞病毒感染。 ■ 胰臟炎、胃炎、十二指腸炎也都曾有報告

肝臟系統	<p>【默克細胞癌或泌尿上皮細胞癌】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 無肝轉移之肝炎 <ul style="list-style-type: none"> ■ AST/ALT >3 到 8 倍上限值或 total bilirubin >1.5 到 3 倍上限值: 暫停 avelumab 並開始類固醇治療 ■ AST/ALT >8 倍上限值或 total bilirubin >3 倍上限值: 永久停藥 ➤ 有肝轉移之肝炎 <ul style="list-style-type: none"> ■ 若基礎 AST/ALT ≤ 上限值，則適用上方無肝轉移之原則 ■ 基礎 AST/ALT >1 到 3 倍上限值且上升至>5 到 10 倍上限值: 暫停 avelumab 並開始類固醇治療 ■ 基礎 AST/ALT >3 到 5 倍上限值且上升至>8 到 10 倍上限值: 暫停 avelumab 並開始類固醇治療 ■ AST/ALT 上升至 >10 倍上限值或 total bilirubin 上升至>3 倍上限值: 永久停藥。 <p>【腎細胞癌】(與 axitinib 併用)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ AST/ALT 上升至 ≥3-10 倍上限值且 total bilirubin 無上升至≥2 倍上限值: 暫停 avelumab 並開始類固醇治療。 ■ AST/ALT 上升至 ≥10 倍上限值或 bilirubin 上升至≥2 倍上限值: 永久停藥。
腎臟系統	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 免疫導致之腎炎 <ul style="list-style-type: none"> ■ 第二或第三級肌酸酐上升: 暫停 avelumab，並使用類固醇治療(1-2 毫克/公斤之 prednisone)，直到副作用降到第一級以下。若 12 週內無法產生治療反應或無法減低類固醇劑量至每日 10 毫克 prednisone 以下，則永久停藥 ■ 第四級肌酸酐上升: 永久停藥

眼部副作用	免疫引起之葡萄膜炎、虹膜炎及其他眼部發炎副作用可能發生，嚴重可能導致視網膜剝離。若懷疑 Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome，則需使用類固醇治療避免全視力喪失。
肺部副作用	免疫引起之肺炎可能發生，需給予類固醇治療，大約一半的病人可完全緩解，在重新開始 avelumab 治療後病人大部分不會再發生。做過胸腔放射線治療者發生肺炎的風險較高。
其他免疫相關副作用	其他免疫相關副作用包含腦膜炎、腦炎、急性脊髓炎及去髓鞘化、重症肌無力、Guillain-Barré 症候群、神經病變、肌炎、橫紋肌溶解、關節炎、關節炎、風濕性多肌痛、副甲狀腺低下、溶血性貧血、再生不良性貧血、噬血症候群、全身性發炎反應、菊地氏病(Kikuchi's disease)、結節病、免疫性血小板低下及移植器官排斥。

藥物交互作用

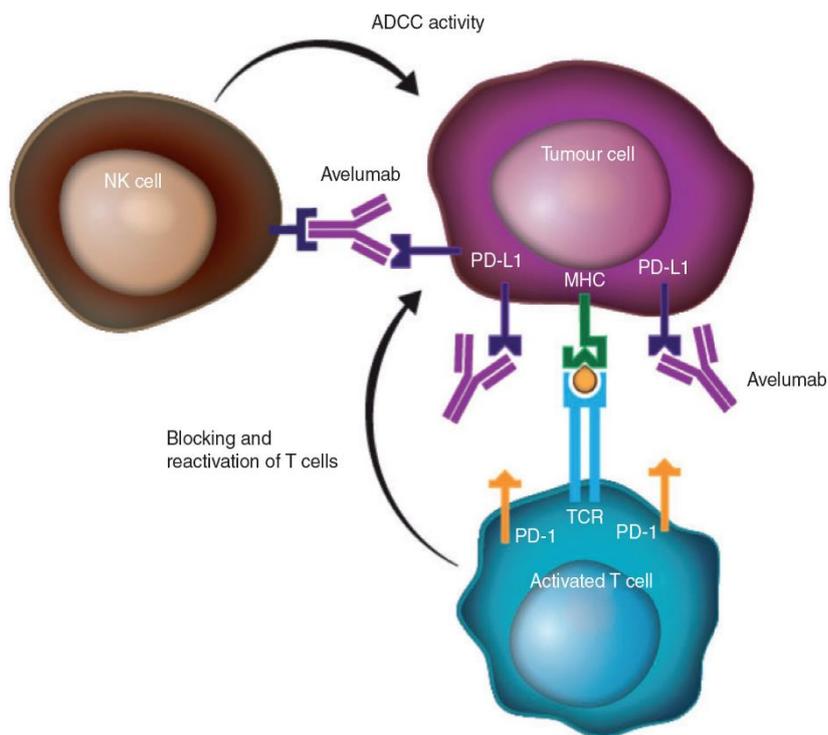
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- 抗生素:可能影響免疫檢察點抑制劑之效果 Risk C: Monitor therapy
- Axitinib:可能增加 avelumab 心臟或肝臟毒性 Risk C: Monitor therapy
- 類固醇(Systemic): 可能影響免疫檢察點抑制劑之效果 D: Consider therapy modification
- Efgartigimod Alfa: 可能影響到 Fc 受體結合的治療效果 Risk C: Monitor therapy
- Inhibitors of the Proton Pump (PPIs and PCABs): 可能影響免疫檢察點抑制劑之效果 Risk C: Monitor therapy
- Ketoconazole (Systemic): 免疫檢察點抑制劑可能增加 ketoconazole 之肝臟副作用(Systemic). Risk C: Monitor therapy)

臨床監測項目

- 腎功能(Serum creatinine)、肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 治療前檢驗甲狀腺功能
- 血糖
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 監測上述免疫相關副作用。
- Avelumab 和 axitinib 並用: 考慮更頻繁監測肝功能及在治療前檢驗左心室輸出分率。
- 妊娠性滋養層細胞疾病 (非適應症): 監測 B-hCG。

機轉

avelumab 是一種全人源單株抗體，可與腫瘤上 PD-L1 結合，選擇性地阻止其和 PD-1 及 B7.1 受體之間的相互作用。阻斷 PD-1 和 B7.1 相互作用可恢復 T 細胞抗腫瘤之功能。與其他抗 PD-L1 或抗 PD-1 抗體不同，avelumab 能與自然殺手細胞上的 Fc- γ 受體結合，誘發抗體依賴性細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)



Yasuno, H., Kurasawa, M., Yanagisawa, M., Sato, Y., Harada, N., & Mori, K. (2013). Predictive markers of capecitabine sensitivity identified from the expression profile of pyrimidine nucleoside-metabolizing enzymes. *Oncology reports*, 29(2), 451-458.

藥師小叮嚀

1. PD-1 / PD-L1 阻斷劑 (包括 avelumab) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Atezolizumab 安全使用是必要的。在接受 Avelumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。
 - 有自體免疫疾病(一種自己的免疫系統會攻擊自己的細胞)
 - 曾發生過癌症且有腦轉移、曾有過肺部發炎、有慢性肝炎，如：A 型肝炎或 B 型肝炎
 - 有免疫不全症候群 (AIDS)
 - 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
 - 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
 - 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物專業版內的臨床監測與專業處理內免疫檢查點抑制劑自我評估)
2. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 1 個月期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
5. 臨床監測: 肝功能、甲狀腺、血糖、免疫相關副作用之症狀。