

備思復凍晶注射劑30毫克

PADCEV powder for concentrate for solution for infusion 30 mg

衛部菌疫輸字 第 001213 號

限由醫師使用

版本日期 2026-03-23

特殊警語：嚴重皮膚不良反應

- PADCEV可能會引起嚴重且致命的皮膚不良反應，包括史蒂文生—強生症候群（Stevens-Johnson syndrome，SJS）和毒性表皮壞死溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis，TEN）；主要發生在第一個治療週期，但也可能在之後發生。
- 密切監測病人的皮膚反應。
- 當疑似SJS、TEN、或嚴重皮膚反應，立即停止給予PADCEV，並考慮將病人轉介給專科照護。
- 對確診SJS或TEN、或發生4級或復發性3級皮膚反應的病人，永久停用PADCEV（參閱3.1、5.1、8.1節）

1 性狀

1.1 有效成分及含量

活性成分：enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin是一種抗體藥物複合體（antibody-drug conjugate, ADC），由中國倉鼠卵巢細胞（CHO）表現、針對Nectin-4的全人源IgG1-kappa單株抗體透過蛋白酶可切割的maleimidocaproyl valine-citrulline（vc）連接子與微管蛋白聚合抑制劑monomethyl auristatin E（MMAE）結合所組成。

每個小瓶含有 20 mg 或 30 mg enfortumab vedotin 活性成分，配製（reconstitute）至最終濃度為 10 mg/mL。

1.2 賦形劑

Histidine

Histidine hydrochloride monohydrate

Trehalose dihydrate

Polysorbate 20

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

PADCEV以單劑量小瓶的形式供應，為無菌、不含防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末，用於靜脈輸液之配製。

2 適應症

2.1 單獨使用適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (mUC) 的成人病人：

(1) 先前接受過PD-1 (programmed death receptor-1) 或PD-L1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療；或

(2) 不適合接受含cisplatin化學治療，且先前接受過一線以上治療。

2.2 併用 pembrolizumab 適用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (mUC) 的成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

PADCEV單一藥物的建議劑量為 1.25 mg/kg (≥ 100 kg 病人的最大劑量為 125 mg)，在 28 天週期的第 1、8 和 15 天靜脈輸注 30 分鐘，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

當與 pembrolizumab 併用時，PADCEV 的建議劑量為 1.25 mg/kg (≥ 100 kg 病人的最大劑量為 125 mg)，在 21 天週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注 30 分鐘，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。有關 pembrolizumab 的建議劑量資料，請參閱 pembrolizumab 仿單。

表 1. 針對不良反應的建議劑量減少計畫

	劑量水平 (dose level)
起始劑量	1.25 mg/kg，最高至 125 mg
第一次減量	1.0 mg/kg，最高至 100 mg
第二次減量	0.75 mg/kg，最高至 75 mg
第三次減量	0.5 mg/kg，最高至 50 mg

劑量調整

表 2. 劑量調整

不良反應	嚴重性 ¹	劑量調整 ¹
皮膚反應 (參閱特殊警語和5.1節)	持續或復發性2級皮膚反應	考慮暫停給藥直到皮膚不良反應改善至 ≤ 1 級，然後以相同劑量水平恢復治療或考慮將劑量降低一個劑量水平。
	3級皮膚反應	暫停給藥直到皮膚不良反應改善至 ≤ 1 級，然後以相同劑量水平恢復治療或考

不良反應	嚴重性 ¹	劑量調整 ¹
		慮將劑量降低一個劑量水平。
	疑似SJS或TEN	立即暫停給藥，諮詢專科醫師以確認診斷。如果不是SJS/TEN，參閱2-4級皮膚反應。
	確診為SJS或TEN；4級或復發性3級皮膚反應	永久停藥
高血糖症 (參閱5.1節)	血糖 > 250 mg/dL	暫停給藥直到高血糖改善至≤ 250 mg/dL，然後以相同的劑量水平恢復治療。
肺炎 (pneumonitis) / 間質性肺病 (ILD) (參閱5.1節)	2級	暫停給藥直到肺炎/間質性肺病改善至 ≤ 1級，然後以相同的劑量水平恢復治療，或考慮將劑量降低一個劑量水平。
	≥ 3級	永久停藥
周邊神經病變 (參閱5.1節)	2級	暫停給藥直到周邊神經病變改善至≤ 1級，然後以相同的劑量水平 (若為第一次發生) 恢復治療。針對復發，暫停給藥直到周邊神經病變改善至≤ 1級，然後降低一個劑量水平恢復治療。
	≥ 3級	永久停藥
其他非血液學毒性 (參閱8.1節)	3級	暫停給藥直到不良反應改善至≤ 1級，然後以相同劑量水平恢復治療或考慮將劑量降低一個劑量水平。
	4級	永久停藥
血液學毒性 (參閱8.1節)	3級，或2級血小板減少症	暫停給藥直到不良反應改善至≤ 1級，然後以相同劑量水平恢復治療或考慮將劑量降低一個劑量水平。

不良反應	嚴重性 ¹	劑量調整 ¹
	4級	暫停給藥直到不良反應改善至≤ 1級，然後將劑量降低一個劑量水平或停止治療。

1. 1級為輕度，2級為中度，3級為重度，4級為危及生命。

3.2 調製方式

給藥方法

僅供靜脈輸注使用。

在給藥前，用無菌注射用水 (sterile water for injection, SWFI) 配製enfortumab vedotin小瓶。隨後將配製好的溶液加入含有5%葡萄糖注射液、0.9%氯化鈉注射液或乳酸林格氏注射液的靜脈輸液袋中稀釋。

製備和給藥說明

在單劑量小瓶中配製

1. 請遵循正確處理和處置抗癌藥物的程序。
2. 使用適當的無菌技術配製和製備給藥溶液。
3. 根據病人體重計算建議劑量，確定需要的小瓶數量和規格 (20 mg或 30 mg) 。
4. 按照以下方式配製每支小瓶，盡可能將無菌注射用水 (SWFI) 沿著小瓶壁注入，不要直接加到凍乾粉末上：
 - a. 20 mg小瓶：添加 2.3 mL SWFI，產生 10 mg/mL enfortumab vedotin。
 - b. 30 mg小瓶：添加 3.3 mL SWFI，產生10 mg/mL enfortumab vedotin。
5. 緩慢旋轉每個小瓶，直到內容物完全溶解。讓配製好的小瓶靜置至少 1 分鐘直到氣泡消失，**請勿搖晃小瓶**。請勿直接暴露在陽光下。
6. 目視檢查溶液是否有顆粒物質和變色，配製完成的溶液應是澄清至微乳白色、無色至淡黃色且無可見顆粒。應丟棄任何有可見顆粒或變色的小瓶。
7. 根據計算的劑量，從小瓶取出的配製後溶液應立即加入輸液袋中。本品不含防腐劑，如果不立即使用，配製後的小瓶在2°C至8°C的冰箱中最多可保存24小時。**請勿冷凍**。應丟棄超過建議儲存時間的小瓶。

輸液袋中稀釋

8. 從小瓶中抽取計算劑量的配製後溶液並轉移到輸液袋中。
9. 用5%葡萄糖注射液、0.9%氯化鈉注射液或乳酸林格氏注射液稀釋enfortumab vedotin。輸液袋的尺寸應可容納足量稀釋劑，以達到0.3 mg/mL至4 mg/mL

enfortumab vedotin的最終濃度。

10. 輕輕倒轉混合稀釋的溶液，**請勿搖晃袋子**。請勿直接暴露在陽光下。
11. 使用前目視檢查輸液袋是否有任何顆粒物質或變色，配製後的溶液應為澄清至微乳白色、無色至淡黃色且無可見顆粒。如果觀察到顆粒物質或變色，**請勿**使用輸液袋。
12. 應丟棄任何殘留在單劑量小瓶中未用完的部分。
13. 如果沒有立即給藥，準備好的輸液袋在 2°C 至 8°C 冷藏，包括輸注時間在內，存放時間不可超過 16 小時。**請勿冷凍**。

給藥

14. 立即透過靜脈輸液管輸注 30 分鐘。**請勿**以靜脈推注 (IV push) 或快速靜脈灌注 (IV bolus) 方式給藥。
15. **請勿**透過同一條輸液管同時給予其他藥物。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

≥ 65 歲病人無須調整劑量 (參閱11節) 。

小兒

尚未確定 enfortumab vedotin用於兒童病人的安全性和有效性。

腎功能不全病人

輕度、中度或重度腎功能不全病人無須調整劑量 (參閱11節) 。尚未在末期腎病病人中評估 enfortumab vedotin 。

肝功能不全病人

輕度肝功能不全病人無須調整劑量。Enfortumab vedotin 僅在人數有限的中度或重度肝功能不全病人中進行評估。肝功能不全預期會增加MMAE的全身暴露量，因此，應密切監測可能的副作用。由於中度和重度肝功能不全病人的數據稀少，目前並無法給出具體的劑量調整建議 (參閱11 節) 。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

皮膚反應

曾有接受PADCEV治療的病人發生了嚴重的皮膚不良反應，包括SJS或TEN的致死病例。SJS和TEN主要發生在第一個治療週期，但也可能在之後發生。

在臨床試驗接受PADCEV單一藥物治療的 720位病人中有 58% (所有級別) 發生皮膚反應、23%的病人有斑丘疹、34%有瘙癢。有 14% 的病人發生3-4級皮膚反應，包括斑丘疹、紅疹、皮疹或藥疹、對稱性對磨及屈側部位藥物疹 (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema · SDRIFE) 、大水皰性皮膚炎、剝脫

性皮膚炎(exfoliative dermatitis) 和肢端紅腫症 (palmar-plantar erythrodysesthesia · PPES)。出現嚴重的皮膚反應的中位時間 (median time to onset) 為 0.6 個月 (範圍：0.1至8個月)。在經歷了導致劑量中斷的皮膚反應後重新開始PADCEV治療的病人 (n = 75) 中復發嚴重的皮膚反應的比例，以相同劑量重新開始治療的病人為 24%，以降低的劑量重新開始治療的病人為 24%。皮膚反應導致 3.1%病人停用PADCEV (參閱8.1節)。在經歷了皮膚反應且有緩解數據的病人中 (N = 328)，58%在最後一次評估時皮膚反應完全緩解，42%殘留皮膚反應。在最後一次評估時有殘留皮膚反應的病人中，39% (53/137) 有≥2 級的皮膚反應。在臨床試驗接受 PADCEV併用pembrolizumab治療的564位病人中有70%發生皮膚反應 (所有級別)。當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，皮膚反應 (包括嚴重事件) 的發生率比PADCEV單一藥物治療更高。併用治療發生的大多數皮膚反應包括斑丘疹、斑疹和丘疹。17% 的病人發生 3-4 級皮膚反應 (3 級：16%，4級：1%)，包括斑丘疹、大水皰性皮膚炎、皮膚炎、剝脫性皮膚炎、類天皰瘡、皮疹、紅疹、斑疹和丘疹。一位病人 (0.2%) 發生大水皰性皮膚炎的致死反應。出現嚴重皮膚反應的中位時間為 1.7 個月 (範圍：0.1至17.2個月)。皮膚反應導致 6% 的病人停用 PADCEV (參閱8.1節)。在經歷了皮膚反應並有緩解數據的病人中 (N = 391)，59%在最後一次評估時皮膚反應完全緩解，41%有殘留皮膚反應。在最後一次評估時有殘留皮膚反應的病人中，27% (43/159) 有≥2 級的皮膚反應。在整個治療過程中密切監測病人的皮膚反應。依臨床需要考慮外用皮質類固醇和抗組織胺。對於持續或復發的 2 級皮膚反應，考慮暫停 PADCEV 直至皮膚不良反應改善至 ≤1 級。對疑似SJS、TEN或3級皮膚反應的病人，應停用PADCEV並轉診接受專科照護。對確診SJS、TEN、或出現4級或復發性3級皮膚反應的病人，永久停用PADCEV (參閱3.1節)。

高血糖症

在使用 PADCEV 治療的病人中，不論原先有沒有糖尿病，曾出現高血糖症和糖尿病酮酸中毒 (DKA)，包括致死事件。

基期糖化血紅素 (HbA1c) ≥8%的病人被排除在臨床試驗之外。在臨床試驗中，接受 PADCEV單一藥物治療的720位病人中有17%出現任一級別的高血糖症、7%的病人出現3-4級高血糖症 (3級：6.5%，4級：0.6%)。高血糖症和糖尿病酮酸中毒的致死事件各有一位病人(0.1%)發生。在身體質量指數較高的病人和基期糖化血紅素較高的病人中，3-4級高血糖症的發生率觀察到一致性地增加。發生高血糖症的中位時間為0.5 個月 (範圍：0至20個月)。

高血糖症導致0.7 %的病人停用PADCEV。(參閱8.1節)。5%的病人需要開始以胰島素療法治療高血糖症。在開始以胰島素治療高血糖症的病人中，66% (23/35) 的病人在最後一次評估前停止使用胰島素。

對有糖尿病、高血糖症、或具有糖尿病或高血糖症風險的病人，密切監測血糖值。如果血糖升高 (>250 mg/dL) 則暫停PADCEV (參閱3.1節)。

肺炎 (pneumonitis)/間質性肺病 (Interstitial Lung Disease, ILD)

曾有接受PADCEV治療的病人發生了嚴重、危及生命或致死的肺炎/間質性肺病。

在臨床試驗中，接受PADCEV單一藥物治療的720位病人中有3%罹患任一級別的肺炎/間質性肺病、0.8%罹患3-4級的肺炎/間質性肺病。發生肺炎/間質性肺病的中位時間為2.9個月（範圍：0.6至6個月）。

當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，接受併用治療的 564位病人中有 10% 罹患任一級別的肺炎/間質性肺病，4% 罹患 3 -4級肺炎/間質性肺病，2位病人（0.4%）發生致死的肺炎/間質性肺病事件。與使用PADCEV單一藥物治療相比，當PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，肺炎/間質性肺病（包括嚴重事件）的發生率更高。發生任一級別的肺炎/間質性肺病的中位時間為 4 個月（範圍：0.3 至 26 個月）。

監測病人是否有顯示為肺炎/間質性肺病的徵象和症狀，例如缺氧、咳嗽、呼吸困難或放射學檢查出現間質浸潤(interstitial infiltrates)。請經由適當的檢查，評估並排除可導致此類徵象和症狀的感染、腫瘤和其他原因。

對發生2級肺炎/間質性肺病的病人暫停PADCEV並考慮降低劑量。對所有發生3或4級肺炎/間質性肺病的病人永久停用PADCEV（參閱3.1節）。

周邊神經病變

在臨床試驗中，接受PADCEV單一藥物治療的720位病人中有53%發生周邊神經病變，包括38% 感覺神經病變、8%肌肉無力和7%運動神經病變。30%的病人經歷了2級反應，5%的病人經歷了3-4級反應。不論病人原先是否患有周邊神經病變，接受PADCEV治療的病人曾報告發生周邊神經病變。發生≥2級周邊神經病變的中位時間為4.9個月（範圍：0.1至20個月）。神經病變導致6%的病人停止治療（參閱8.1節）。在經歷了神經病變且有緩解數據的病人中（N = 296），在最後一次評估時11%的病人完全緩解，89%有殘留神經病變。在最後一次評估時有殘留神經病變的病人中，50% (132/262) 有≥ 2 級的神經病變。

當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，接受併用治療的 564位病人中有 67% 有任一級別的周邊神經病變，36% 有 2 級神經病變，7% 有 3 級神經病變。與使用PADCEV單一藥物治療相比，當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，周邊神經病變的發生率更高。發生≥2 級周邊神經病變的中位時間為 6 個月（範圍：0.3 至 25 個月）（參閱8.1節）。在經歷了神經病變且有緩解數據的病人中（N = 373），在最後一次評估時13%完全緩解，87%有殘留神經病變。在最後一次評估時有殘留神經病變的病人中，45% (146/326) 有≥2 級的神經病變。

監測病人是否出現新發生或惡化的周邊神經病變症狀，並在發生周邊神經病變時考慮中斷PADCEV治療或降低劑量。

對發生≥3級周邊神經病變的病人永久停用PADCEV（參閱3.1節）。

眼部疾患

在具有定期眼科檢查的臨床試驗中，384 位接受PADCEV單一藥物治療的病人中有40% 報告眼部疾患。這些事件大多涉及角膜，且包括與乾眼症相關的事件，例如角膜炎、視力模糊、流淚增多、結膜炎、角膜輪狀部幹細胞缺損 (limbal stem cell deficiency) 和角膜病變。

在PADCEV治療期間30%的病人出現乾眼症狀、10%的病人出現視力模糊。出現症狀性眼部疾患的中位時間為1.7個月（範圍：0至30.6個月）。

監測病人的眼部疾患。如果眼部症狀出現或未消退，請考慮使用人工淚液預防乾眼症並進行眼科評估。眼科檢查後，可視病情考慮使用眼用局部類固醇治療。對有症狀的

眼部疾患者考慮中斷PADCEV治療或降低劑量。

輸注部位外滲

曾在給予PADCEV後觀察到繼發於外滲的皮膚和軟組織反應。在臨床試驗接受PADCEV單一藥物治療的720位病人中，1%的病人出現皮膚和軟組織反應，包括0.3%的病人出現3-4級反應。反應可能是遲緩的。紅、腫、熱、痛在外滲後2-7天惡化，並在高峰後1-4週內消退。兩位病人（0.3%）出現外滲反應與繼發性蜂窩性組織炎、大水皰或脫落 (exfoliation)。在開始輸注PADCEV之前確保有適當的靜脈通路，並在給藥期間監測可能的滲漏。如果發生滲漏，停止輸注並監測不良反應。

胚胎-胎兒毒性

根據作用機制和在動物的發現，對孕婦施用PADCEV時可能會對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，在器官形成期間對妊娠大鼠施用enfortumab vedotin，當母體暴露量近似於人體建議劑量1.25 mg/kg的臨床暴露量時，導致母體毒性、胚胎-胎兒致死、結構畸形和骨骼異常。

告知病人對胎兒的潛在風險。建議具有生育能力的女性病人在PADCEV治療期間和給予最後一劑後6個月內使用有效的避孕措施。建議有具生育能力之女性性伴侶的男性病人在PADCEV治療期間和給予最後一劑後4個月內使用有效避孕措施（參閱6.1、6.3和10.1節）。

5.3 操作機械能力

尚未進行 enfortumab vedotin 及其對駕駛和使用機器能力之影響的研究。

5.5 其他注意事項

不相容性

請勿透過同一輸注管同時給予其他藥物。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

根據作用機制和在動物的發現，孕婦使用PADCEV可能對胎兒造成傷害（參閱10.1節）。沒有可用的人類數據來告知關於孕婦使用PADCEV的藥物相關風險。在一項動物生殖研究中，在器官形成期間向懷孕大鼠施用enfortumab vedotin，當母體暴露量近似於建議人體劑量 1.25 mg/kg的暴露量時，導致了母體毒性、胚胎-胎兒致死、結構畸形和骨骼異常（見動物數據）。請告知病人對胎兒的潛在風險。

指定族群的重大先天缺陷和流產的背景風險目前仍未知。在美國一般人群的臨床確認懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別為2%-4%和15%-20%。

動物數據

在一項大鼠前導性胚胎-胎兒發育研究中，在妊娠第6天和第13天的器官形成期間給予enfortumab vedotin，在母體毒性劑量5 mg/kg下（約為建議人體劑量暴露量的3倍）導致所有懷孕大鼠的整窩子代完全缺損。2 mg/kg 的劑量（近似於建議人體劑量的暴露量）會導致母體毒性、胚胎-胎兒致死和結構畸形，包括腹裂、肢體旋轉異常、前爪缺損、內臟器官錯位和頸弓融合。此外，觀察到骨骼異常（不對稱、融合、不完全骨化、胸骨畸形、頸弓畸形和胸椎單側骨化）和胎兒體重減輕。

6.2 哺乳

沒有關於人乳中存在 enfortumab vedotin、對母乳餵養孩童的影響或對母乳產量的影響之資料。在 enfortumab vedotin 治療期間和給予最後一劑後至少 6 個月內不建議餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育能力

根據使用含有 MMAE 的抗體藥物複合體 (ADC) 進行的動物研究結果，PADCEV 可能會損害女性的生育能力。對生育能力的影響是可逆的 (請參閱 10.3 節)。

在大鼠重複給藥後觀察到睪丸毒性，全身暴露量大約等於臨床建議劑量下的人體全身暴露量 (參閱 10.3 節)。沒有關於 enfortumab vedotin 對人類生育能力影響的數據。

驗孕

建議具有生殖能力的女性在 enfortumab vedotin 治療開始前 7 天內進行驗孕。

避孕

建議有生殖能力的女性在 enfortumab vedotin 治療期間和給予最後一劑後至少 6 個月內使用有效的避孕措施。建議有生育能力的男性病人在 enfortumab vedotin 治療期間和給予最後一劑後至少 4 個月內使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

PADCEV 在小兒病人中的安全性和有效性尚未確定。

6.5 老年人

在臨床試驗接受 PADCEV 單一藥物治療的 720 位病人中，39% (n=282) 為 65-74 歲，24% (n=170) 為 75 歲以上的病人。在接受 PADCEV 併用 pembrolizumab 治療的 564 位病人中，44% (n=247) 為 65-74 歲，26% (n=144) 為 75 歲以上的病人。在 65 歲以上的病人與較年輕的病人之間，並未觀察到整體上有效性的差異。與較年輕的病人相比，75 歲以上的病人使用 PADCEV 單一藥物治療發生致死不良反應的發生率更高。致死不良反應的發生率在未滿 75 歲的病人為 6%，75 歲以上的病人為 11%。

與較年輕的病人相比，75 歲或以上的病人接受 PADCEV 併用 pembrolizumab 治療發生致死不良反應的發生率更高。致死不良反應的發生率在未滿 75 歲的病人為 4%，75 歲及以上病人為 7%。

在 65 歲以上的病人和較年輕的病人之間，並未觀察到 PADCEV 藥物動力學的顯著差異 (參閱 11 節)。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全 (總膽紅素 1 至 $1.5 \times \text{ULN}$ 和任一 AST，或總膽紅素 $\leq \text{ULN}$ 和 $\text{AST} > \text{ULN}$) 病人無需調整劑量。Enfortumab vedotin 僅在人數有限的中度或重度肝功能不全病人中進行研究 (參閱 11 節)。

6.7 腎功能不全

輕度 (CrCL >60-90 mL/min) 、中度 (CrCL 30-60 mL/min) 或重度 (CrCL 15 - <30 mL/min) 腎功能不全病人無需調整劑量。Enfortumab vedotin尚未在末期腎病病人 (CrCL <15 mL/min) 中進行評估 (參閱 11 節) 。

7 交互作用

其他藥物對enfortumab vedotin的影響

P-glycoprotein (P-gp) 及強效CYP3A4之雙重抑制劑

Enfortumab vedotin與強效CYP3A4及P-gp之雙重抑制劑的同時使用，可能會導致未結合型MMAE的暴露量增加，以致PADCEV毒性的發生率及嚴重程度升高。當 PADCEV與強效CYP3A4 及P-gp之雙重抑制劑同時使用時，應密切監測病人的不良反應 (參閱 11 節) 。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下嚴重不良反應在仿單的其他地方描述：

- 皮膚反應 (參閱特殊警語、5.1節)
- 高血糖症 (參閱5.1節)
- 肺炎 (pneumonitis)/間質性肺病 (ILD) (參閱5.1節)
- 周邊神經病變 (參閱5.1節)
- 眼部疾患 (參閱5.1節)
- 輸注部位外滲 (參閱5.1節)

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在差異極大的條件下進行，故在一種藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能直接與另一種藥物臨床試驗中的發生率進行比較，並且可能無法反映臨床使用實務中觀察到的發生率。

5.1節警語/注意事項中描述的匯總安全性群體，呈現在EV-301、EV-201、EV-203 (NCT04995419)、EV-101 (NCT02091999) 和EV-102 (NCT03070990) 中720位病人以1.25mg/kg PADCEV單一藥物投與及在EV-302 和 EV-103中564位病人併用PADCEV 1.25 mg/kg 與pembrolizumab治療時的暴藥資訊。眼部疾患段落呈現EV-201、EV-101和EV-102中的384位病人的資訊。在接受PADCEV單一藥物治療的720位病人中，37%的病人暴露時間≥6個月、14%的病人暴露時間≥12個月。在這個匯總群體中，最常見 (≥20%) 的不良反應 (包括實驗室異常) 是葡萄糖升高、天門冬氨酸轉氨酶升高、淋巴細胞減少、肌酸酐升高、皮疹、疲勞、周邊神經病變、白蛋白降低、血紅素降低、脫髮、食慾減退、嗜中性白血球減少、鈉降低、丙氨酸轉氨酶升高、磷酸鹽降低、腹瀉、噁心、瘙癢、尿酸鹽升高、乾眼症、味覺障礙、便秘、脂肪酶升高、體重減輕、血小板減少、腹痛和皮膚乾燥。在接受PADCEV併用pembrolizumab治療的564位病人中，59%的病人暴露時間>6個月，24%的病人暴露時間≥12個月。在這個匯總群體中，最常見 (>20%) 的不良反應 (包括實驗室異常) 是天門冬氨酸轉氨酶 (aspartate aminotransferase) 升高、肌酸酐升高、皮疹、葡萄糖升高、周邊神經病變、脂肪酶升高、淋巴細胞減少、丙氨酸轉氨酶 (alanine aminotransferase) 升高、血紅素降低、疲勞、鈉降低、磷酸鹽降低、白蛋白降低、瘙癢、腹瀉、脫髮、體重減輕、食慾減退、尿酸鹽升高、嗜中性白血球減少、鉀降低、乾眼症、噁心、便秘、鉀升高、味覺障礙、尿路感染和血小板減少。

以下部分描述的數據所呈現PADCEV單一藥物的暴藥資訊來自：一項開放性、隨機研究 (EV-301) 和一項開放性、單臂、雙群組研究 (EV-201) 的群組1和群組2。病人接受PADCEV 1.25 mg/kg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

以下部分描述的數據亦呈現PADCEV併用pembrolizumab的暴藥資訊來自：EV-302 和EV-103 的劑量遞增群組、群組 A 和群組 K。病人接受 PADCEV 1.25 mg/kg併用pembrolizumab，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

先前治療過的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌

EV-301

在EV-301中，以先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化療治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌且接受至少一劑PADCEV 1.25 mg/kg的病人 (n=296)，來評估PADCEV單一藥物的安全性 (參閱12節)。EV-301未進行常規眼科檢查。接受PADCEV的中位暴藥時間為5個月 (範圍：0.5至19.4個月)。

47%使用PADCEV治療的病人曾經發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應 (≥2%) 是尿路感染 (7%)、急性腎損傷 (7%) 和感染性肺炎 (pneumonia) (5%)。3%的病人發生致命的不良反應，包括多器官功能障礙 (1%)，以及肝功能不全、敗血性休克、高血糖症、肺炎 (pneumonitis) /間質性肺病和骨盆腔膿腫 (各0.3%)。

17%的病人發生導致停藥的不良反應；最常導致停藥的不良反應 (≥2%) 是周邊神經病變 (5%) 和皮疹 (4%)。

61%的病人發生導致劑量中斷的不良反應；最常導致劑量中斷的不良反應 (≥4%) 是周邊神經病變 (23%)、皮疹 (11%) 和疲勞 (9%)。

34%的病人發生導致劑量減少的不良反應；最常導致劑量減少的不良反應 (≥2%) 是周邊神經病變 (10%)、皮疹 (8%)、食慾減退 (3%) 和疲勞 (3%)。

表3總結在EV-301中最常見 (≥15%) 的不良反應。

表3. EV-301中接受PADCEV治療的病人的不良反應 (≥15%)

不良反應	PADCEV n=296		化療 n=291	
	所有級別 %	3-4級 %	所有級別 %	3-4級 %
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ¹	54	14	20	0.3
脫髮	47	0	38	0
瘙癢症	34	2	7	0
皮膚乾燥	17	0	4	0
全身性的障礙和投藥部位狀況				
疲勞 ¹	50	9	40	7

發熱 ¹	22	2	14	0
神經系統的異常				
周邊神經病變 ¹	50	5	34	3
味覺障礙 ¹	26	0	8	0
代謝和營養方面的異常				
食慾減退	41	5	27	2
胃腸消化系統的異常				
腹瀉 ¹	35	4	23	2
噁心	30	1	25	2
便秘	28	1	25	2
腹痛 ¹	20	1	14	3
肌肉骨骼和結締組織的異常				
肌肉骨骼疼痛 ¹	25	2	35	5
眼部疾病				
乾眼症 ¹	24	0.7	6	0.3
感染和寄生蟲感染				
尿路感染 ¹	17	6	13	3
血管的異常				
出血 ¹	17	3	13	2
調查研究				
體重減輕	16	0.3	7	0

1. 包括：多個術語

臨床相關不良反應 (<15%) 包括嘔吐 (14%)、天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高 (12%)、高血糖症 (10%)、丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高 (9%)、皮膚色素沉著過度 (8%)、肺炎 (pneumonitis)/間質性肺病 (3%) 和輸注部位外滲 (0.7%)。

表4. 在EV-301中接受PADCEV治療的病人中≥15% (2-4級) 或≥5% (3-4級) 病人曾報告的實驗室異常

實驗室異常	PADCEV ¹		化療 ¹	
	2-4 級 %	3-4級 %	2-4 級 %	3-4級 %
血液學				
淋巴細胞減少	41	14	34	18
血紅素降低	28	4	42	14
嗜中性白血球 減少	27	12	25	17
化學				
磷酸鹽降低	39	8	24	6
葡萄糖升高 (非空腹)	33	9	27	6
肌酸酐升高	18	2	13	0
鉀降低	16	2	7	3
脂肪酶升高	13	8	7	4
鈉降低	8	8	5	5

¹ 根據具有基期值和至少一個治療後值的病人數，用於計算比率的分母從 262 到 287 不等。

EV-201 · 群組 1

曾在EV-201群組1局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人中評估PADCEV單一藥物的安全性，這些病人（n=125）先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化療的治療（參閱12節）。病人在28天週期的第1、8和15天接受PADCEV 1.25 mg/kg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。接受PADCEV的中位暴藥時間為4.6個月（範圍：0.5-15.6）。

46%接受PADCEV治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應（≥3%）是尿路感染（6%）、蜂窩性組織炎（5%）、嗜中性白血球減少合併發燒（4%）、腹瀉（4%）、敗血症（3%）、急性腎損傷（3%）、呼吸困難（3%）和皮疹（3%）。

3.2%的病人發生致死不良反應，包括急性呼吸衰竭、吸入性肺炎、心臟病、敗血症和肺炎 (pneumonitis) /間質性肺病（各0.8%）。

16%的病人發生導致停藥的不良反應；最常導致停藥的不良反應是周邊神經病變（6%）。

64%的病人發生導致劑量中斷的不良反應；最常導致劑量中斷的不良反應是周邊神經病變（18%）、皮疹（9%）和疲勞（6%）。

34%的病人發生導致劑量減少的不良反應；最常導致劑量減少的不良反應是周邊神經病變（12%）、皮疹（6%）和疲勞（4%）。

表5總結在EV-201群組1中曾報告的所有級別和3-4級不良反應。

表5. EV-201群組1中接受PADCEV治療的病人中≥15%（所有級別）或≥5%（3-4級）病人曾報告的不良反應

不良反應	PADCEV n=125	
	所有級別 %	3-4級 %
全身性的障礙和投藥部位狀況		
疲勞 ¹	56	6
神經系統的異常		
周邊神經病變 ¹	56	4
味覺障礙	42	0
代謝和營養方面的異常		
食慾減退	52	2
皮膚和皮下組織異常		
皮疹 ¹	52	13
脫髮	50	0
皮膚乾燥	26	0
瘙癢 ¹	26	2
胃腸消化系統的異常		
噁心	45	3
腹瀉 ¹	42	6
嘔吐	18	2
眼部疾病		
乾眼症 ¹	40	0

1. 包括：多個術語

臨床相關不良反應（<15%）包括皮膚色素沉著過度（14%）、帶狀皰疹（3%）、肺炎（pneumonitis）/ 間質性肺病（2%）和輸注部位外滲（2%）。

表6. 在EV-201群組1中接受PADCEV治療的病人中≥15% (2-4級) 或≥5% (3-4級) 病人曾報告的實驗室異常

實驗室異常	PADCEV	
	2-4級 ¹ %	3-4級 ¹ %
血液學		
血紅素降低	34	10
淋巴細胞減少	32	10
嗜中性白血球減少	14	5
化學		
磷酸鹽降低	34	10
葡萄糖升高 (非空腹)	27	8
肌酸酐升高	20	2
鉀降低	19 ²	1
脂肪酶升高	14	9
鈉降低	8	8
尿酸鹽升高	7	7

¹每個實驗室參數的分母是根據具有基期值和至少一個治療後值的病人數121或122位病人

²包括1級 (鉀3.0-3.5 mmol/L) – 4級。

EV-201 · 群組 2

曾在EV-201群組2的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人中評估PADCEV單一藥物的安全性，這些病人接受了至少一劑PADCEV 1.25 mg/kg，並且先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑治療 (n=89) 且不適合接受含鉑化療。接受PADCEV的中位暴藥時間為5.98個月 (範圍：0.3至24.6個月)。

39%接受PADCEV治療的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應 (≥3%) 是感染性肺炎 (pneumonia)、敗血症和腹瀉 (各5%)。8%的病人發生致死不良反應，包括急性腎損傷 (2.2%)、代謝性酸中毒、敗血症、多器官功能障礙、感染性肺炎 (pneumonia) 和肺炎 (pneumonitis) /間質性肺病 (各1.1%)。

20%的病人曾發生導致停藥的不良反應；最常導致停藥的不良反應 (≥2%) 是周邊神經病變 (7%)。

60%的病人發生導致劑量中斷的不良反應；最常導致劑量中斷的不良反應（≥3%）是周邊神經病變（19%）、皮疹（9%）、疲勞（8%）、腹瀉（5%）、天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高（3%）和高血糖症（3%）。

49%的病人發生導致劑量減少的不良反應；最常導致劑量減少的不良反應（≥3%）是周邊神經病變（19%）、皮疹（11%）和疲勞（7%）。

表7總結EV-201群組2中病人報告的所有級別和3-4級不良反應。

表7. EV-201群組2中≥15%（所有級別）或≥5%（3-4級）接受PADCEV治療的病人曾報告的不良反應

不良反應	PADCEV n=89	
	所有級別 (%)	3-4 級 (%)
皮膚和皮下組織異常		
皮疹 ¹	66	17
脫髮	53	0
瘙癢症	35	3
皮膚乾燥	19	1
神經系統的異常		
周邊神經病變 ¹	58	8
味覺障礙 ¹	29	0
全身性的障礙和投藥部位狀況		
疲勞 ¹	48	11
代謝和營養方面的異常		
食慾減退	40	6
高血糖症	16	9
胃腸消化系統的異常		
腹瀉 ¹	36	8
噁心	30	1
調查研究		
體重減輕	35	1
眼部疾病		

乾眼症 ¹	30	0
------------------	----	---

¹ 包括：多個術語

臨床相關不良反應（<15%）包括嘔吐（13%）、天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高（12%）、脂肪酶升高（11%）、丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高（10%）、皮膚色素沉著過度（4%）、肺炎 (pneumonitis) /間質性肺病（4%）和輸注部位外滲（1%）。

表8. EV-201群組2中≥15%（2-4級）或≥5%（3-4級）接受PADCEV治療的病人曾報告的實驗室異常

實驗室異常	PADCEV n=88 ¹	
	2-4 級 ¹ %	3-4 級 ¹ %
血液學		
淋巴細胞減少	43	15
血紅素降低	34	5
嗜中性白血球減少	20	9
化學		
葡萄糖升高（非空腹）	36	13
磷酸鹽降低	25	7
肌酸酐升高	23	3
脂肪酶升高	18	11
尿酸鹽升高	9	9
鉀升高	8	6
鈉降低	7	7

¹ 根據具有基期值和至少一個治療後值的病人數。

先前未經治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

EV-302

一項針對局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人的開放性、隨機、多中心研究（EV-302）評估了 PADCEV 併用 pembrolizumab 的安全性。病人接受 PADCEV 1.25 mg/kg 和 pembrolizumab（n=440）或 gemcitabine 和含鉑化療（cisplatin 或 carboplatin）（n=433）。在接受 PADCEV 和 pembrolizumab 治療的病人中，PADCEV 的中位暴藥時間為 7 個月（範圍：0.3 至 31.9 個月）。

50%接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應（ $\geq 2\%$ ）為皮疹（6%）、急性腎損傷（5%）、肺炎（pneumonitis）/間質性肺病（4.5%）、尿路感染（3.6%）、腹瀉（3.2%）、感染性肺炎（pneumonia）（2.3%）、發熱（2%）和高血糖症（2%）。

在接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人中，有3.9%發生致死不良反應，包括急性呼吸衰竭（0.7%）、感染性肺炎（0.5%）和肺炎/間質性肺病（0.2%）。

35%的病人發生導致PADCEV停藥的不良反應，最常導致PADCEV停藥的不良反應（ $\geq 2\%$ ）是周邊神經病變（15%）、皮疹（4.1%）和肺炎/間質性肺病（2.3%）。

73%的病人發生導致PADCEV劑量中斷的不良反應，最常導致PADCEV劑量中斷的不良反應（ $\geq 2\%$ ）為周邊神經病變（22%）、皮疹（16%）、COVID-19（10%）、腹瀉（5%）、肺炎/間質性肺病（4.8%）、疲勞（3.9%）、高血糖症（3.6%）、丙氨酸轉氨酶升高（3%）和瘙癢（2.5%）。

42%的病人發生導致PADCEV劑量減少的不利反應，最常導致PADCEV劑量減少的不利反應（ $\geq 2\%$ ）是皮疹（16%）、周邊神經病變（13%）和疲勞（2.7%）。

表9總結EV-302中最常見（ $\geq 15\%$ ）的不利反應。

表 9. 在EV-302 接受 PADCEV 併用 Pembrolizumab 治療的病人中 $\geq 15\%$ 的不利反應（所有級別）

不良反應	PADCEV 併用 pembrolizumab n=440		化療 n=433	
	所有級別 %	3-4級 %	所有級別 %	3-4級 %
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ¹	68	15	15	0
瘙癢	41	1.1	7	0
脫髮	35	0.5	8	0.2
皮膚乾燥	17	0.2	1	0
全身性的障礙和投藥部位狀況				
疲勞 ¹	51	6	57	7
發熱	18	0.7	16	1.2
神經系統的異常				
周邊神經病變 ¹	67	8	14	0
味覺障礙	21	0	9	0
代謝和營養方面的異常				

不良反應	PADCEV 併用 pembrolizumab n=440		化療 n=433	
	所有級別 %	3-4級 %	所有級別 %	3-4級 %
食慾減退	33	1.8	26	1.8
胃腸消化系統的異常				
腹瀉	38	4.5	16	1.4
噁心	26	1.6	41	2.8
便秘	26	0	34	0.7
調查研究				
體重減輕	33	3.6	9	0.2
眼部疾病				
乾眼症 ¹	24	0	2.1	0
感染和寄生蟲感染				
尿路感染	21	5	19	8

1. 包括多個術語

臨床相關不良反應 (<15%) 包括嘔吐 (12%)、肺炎/間質性肺病 (10%)、甲狀腺功能減退 (10%)、視力模糊 (6%)、皮膚色素沉著過度 (6%)、輸注部位外滲 (2%) 和肌炎 (0.5%)。

表10. 在 EV-302 中接受 PADCEV併用pembrolizumab 治療的病人中發生率≥15% (所有級別) 的實驗室異常

實驗室異常	PADCEV 併用 pembrolizumab		化療	
	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %
血液學				
淋巴細胞減少	58	15	59	17
血紅素降低	53	7	89	33
嗜中性白血球 減少	30	9	80	50

實驗室異常	PADCEV 併用 pembrolizumab		化療	
	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %
化學				
天門冬氨酸轉氨酶升高	75	5	39	3
肌酸酐升高	71	3	68	3
葡萄糖升高	66	14	54	5
丙氨酸轉氨酶升高	59	5	49	3
鈉降低	46	13	47	13
磷酸鹽降低	44	9	36	9
白蛋白降低	39	2	35	0.5
鉀降低	26	5	16	3
鉀升高	24	1	36	4
鈣升高	21	1	14	0.2

1. 根據具有基期值和至少一個治療後值的病人數，用於計算比率的分母從407到439不等。

先前未經治療且不適合接受cisplatin的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

EV-103

在一項多群組研究（EV-103）中，對不適合接受含cisplatin化學治療，並且接受至少一劑 PADCEV 1.25 mg/kg 和 pembrolizumab 的121位局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估 PADCEV併用pembrolizumab的安全性（請參閱12節）。接受PADCEV的中位暴藥時間為7個月（範圍：0.6至33個月）。

50%接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應（≥2%）為急性腎損傷（7%）、尿路感染（7%）、尿路敗血症（5%）、敗血症（3.3%）、感染性肺炎（pneumonia）（3.3%）、血尿（3.3%）、肺炎（pneumonitis）/間質性肺病（3.3%）、尿滯留（2.5%）、腹瀉（2.5%）、重症肌無力（2.5%）、肌炎（2.5%）、貧血（2.5%）和低血壓（2.5%）。

接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人中有5%發生致死不良反應，包括敗血症（1.6%）、大水皰性皮膚炎（0.8%）、重症肌無力（0.8%）和肺炎/間質性肺病（0.8%）。

36%的病人發生導致PADCEV停藥的不良反應，最常導致PADCEV停藥的不良反應（≥2%）是周邊神經病變（20%）和皮疹（6%）。

69%的病人發生導致PADCEV劑量中斷的不良反應，最常導致PADCEV劑量中斷的不良反應（≥2%）是周邊神經病變（18%）、皮疹（12%）、脂肪酶升高（6%）、肺炎（pneumonitis）/ 間質性肺病（6%）、腹瀉（4.1%）、急性腎損傷（3.3%）、丙氨酸轉氨酶升高（3.3%）、疲勞（3.3%）、嗜中性白血球減少（3.3%）、尿路感染（3.3%）、澱粉酶升高（2.5%）、貧血（2.5%）、COVID-19（2.5%）、高血糖症（2.5%）和低血壓（2.5%）。

45%的病人發生導致PADCEV劑量減少的不良反應，最常導致PADCEV劑量減少的不良反應（≥2%）是周邊神經病變（17%）、皮疹（12%）、疲勞（5%）、嗜中性白血球減少（5%）和腹瀉（4.1%）。

表11總結EV-103中最常見（≥20%）的不良反應。

表 11. 在EV-103接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人中發生率≥20%的不良反應（所有級別）

不良反應	PADCEV併用pembrolizumab n=121	
	所有級別 %	3-4級 %
皮膚和皮下組織異常		
皮疹 ¹	71	21
脫髮	52	0
瘙癢	40	3.3
皮膚乾燥	21	0.8
神經系統的異常		
周邊神經病變 ¹	65	3.3
味覺障礙	35	0
頭暈	23	0
全身性的障礙和投藥部位狀況		
疲勞	60	11
周邊水腫	26	0
調查研究		
體重減輕	48	5
胃腸消化系統的異常		

不良反應	PADCEV併用pembrolizumab n=121	
	所有級別 %	3-4級 %
腹瀉	45	7
噁心	36	0.8
便秘	27	0
代謝和營養方面的異常		
食慾減退	38	0.8
感染和寄生蟲感染		
尿路感染	30	12
眼部疾病		
乾眼症	25	0
肌肉骨骼和結締組織的異常		
關節痛	23	1.7

1. 包括：多個術語

臨床相關不良反應（<20%）包括嘔吐（19.8%）、發熱（18%）、甲狀腺功能低下（11%）、肺炎（pneumonitis）/ 間質性肺病（10%）、皮膚色素沉著過度（8%）、重症肌無力（2.5%）、肌炎（3.3%）和輸注部位外滲（0.8%）。

表 12. 在 EV-103 中接受 PADCEV併用pembrolizumab 治療的病人中發生率≥20%（所有級別）的實驗室異常

實驗室異常	PADCEV併用pembrolizumab	
	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %
血液學		
血紅素降低	69	15
淋巴細胞減少	64	17
嗜中性白血球減少	32	12
化學		
葡萄糖升高	74	13
天門冬氨酸轉氨酶升高	73	9

實驗室異常	PADCEV併用pembrolizumab	
	所有級別 ¹ %	3-4級 ¹ %
肌酸酐升高	69	3.3
鈉降低	60	19
丙氨酸轉氨酶升高	60	7
脂肪酶升高	59	32
白蛋白降低	59	4.2
磷酸鹽降低	51	15
鉀降低	35	8
鉀升高	27	1.7
鈣升高	27	4.2

¹ 根據具有基期值和至少一個治療後值的病人數，用於計算比率的分母從114到121不等。

8.3 上市後經驗

在核准後使用PADCEV期間已確定以下不良反應。由於這些反應是從數量不確定的人群中自發性通報，因此未必能可靠估計它們的頻率或建立與藥物暴露的因果關係。

皮膚和皮下組織異常：表皮壞死、史蒂文生氏—強生症候群（SJS）、毒性表皮壞死溶解症（TEN）（參閱5.1節）。

9 過量

Enfortumab vedotin 過量沒有已知的解毒劑。如果用藥過量，應嚴密監測病人的不良反應，考慮到3.6天（ADC）和2.6天（MMAE）的半衰期，應給予適當的支持性治療。

10 藥理特性

Enfortumab vedotin 是一種作用於Nectin-4的ADC，由全人源 IgG1 kappa 抗體透過蛋白酶可切割的maleimidocaproyl valine-citrulline (vc)連接子與微管蛋白聚合抑制劑MMAE結合組成。

Enfortumab vedotin的臨床藥理學是在接受enfortumab vedotin靜脈輸注的實體腫瘤病人中評估。

10.1 作用機轉

Enfortumab vedotin 是一種作用於Nectin-4的ADC，由全人源 IgG1-kappa 抗體透過蛋白酶可切割的連接子與微管蛋白聚合抑制劑 MMAE 結合組成。Nectin-4 是一種位於泌尿道上皮癌細胞表面的黏附蛋白，非臨床數據顯示，enfortumab vedotin的抗癌活性是由於ADC與Nectin-4表現細胞結合，隨後ADC-Nectin-4複合物內化，並且透過蛋白酶的切割釋放MMAE。釋放後的MMAE會破壞細胞內的微管網絡，隨後導致

細胞週期停滯和細胞凋亡。在表現Nectin-4的同源小鼠腫瘤模型中，enfortumab vedotin與PD-1阻斷抗體併用導致免疫功能上調和抗腫瘤活性增強。從enfortumab vedotin作用細胞釋出的MMAE可擴散到鄰近Nectin-4低表現細胞，導致細胞毒性細胞死亡。

10.2 藥效藥理特性

藥效學

在一項安全性的暴露-反應分析中，較高的enfortumab vedotin暴露與一些不良反應（例如 ≥ 2 級周邊神經病變， ≥ 3 級高血糖症）的發生率較高相關。療效的暴露-反應關係尚未完全被描繪出來。

心臟電生理學

在17位局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人中，評估了enfortumab vedotin對心室再極化持續時間的影響，這些病人在每個28天週期的第1、8和15天接受enfortumab vedotin。根據濃度-QTcF模型，估計在ADC的幾何平均 C_{max} 為20.1 $\mu\text{g/mL}$ 時，出現QTcF間期的群體平均變化（相對於基期QTcF的變化；上單邊95% CI）6.17（10.5）msec。就MMAE而言，估計在幾何平均 C_{max} 為3.94 ng/mL時，出現QTcF間期的群體平均變化（上單邊95% CI）-3.14（9.52）msec。在1.25 mg/kg的建議劑量下，enfortumab vedotin對QTc延長（ > 20 msec）的影響不大。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

尚未進行enfortumab vedotin或小分子細胞毒性作用劑（MMAE）的致癌性研究。

在大鼠骨髓微核試驗中，MMAE經由非整倍體機轉，認為具有基因毒性。這種作用與MMAE做為微管蛋白聚合抑制劑的藥理作用一致。MMAE在細菌回復突變試驗（Ames 試驗）或 L5178Y 小鼠淋巴瘤正向突變試驗中不具致突變性。

尚未進行enfortumab vedotin或MMAE 的生育力研究。然而，在重複劑量毒性試驗的結果顯示enfortumab vedotin可能會損害女性與男性的生殖功能和生育力。

在大鼠進行達13週的重複劑量毒性試驗中，劑量 ≥ 2 mg/kg enfortumab vedotin（暴露量相近於人體建議劑量之暴露量）導致睪丸和附睪重量下降、曲細精管退化、睪丸和細胞碎片中的精細胞 / 精母細胞耗竭、精子肉芽腫和精液減少症 / 附睪中的精細胞異常。這些在睪丸和附睪的發現在恢復期結束時仍沒有逆轉。

將含有MMAE的ADC投予尚未性成熟的動物時，曾引起卵巢的不良影響。在為期4週的研究中，每週向食蟹猴投藥後，不良反應包括二級和三級卵巢濾泡減少或缺失。這些影響在給藥結束後6週顯示出恢復的趨勢；在原始濾泡沒有觀察到變化。

10.3.2 其他毒性

在大鼠（4 週和 13 週）及猴子（4 週）的重複劑量試驗中注意到皮膚損傷。在 6 週的恢復期結束時，這些皮膚的變化可完全逆轉。臨床試驗報告中的高血糖症，並未在大鼠和猴子毒性試驗中觀察到，也均未在胰臟的組織病理學結果中有發現。

10.4 免疫原性

觀察到的抗藥物抗體（anti-drug antibody, ADA）發生率高度依賴分析方法的靈敏度和特異性。由於分析方法的差異，因此無法將下述研究中的ADA發生率與其他研究（包括PADCEV或其他enfortumab vedotin產品的研究）中的ADA發生率進行有意義的比較。

在以PADCEV 1.25mg/kg作為單一藥物於28 天週期的第 1、8 和 15 天給藥，以及併用 pembrolizumab於21 天週期的第 1 和 8 天給藥治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人的8項臨床研究中，在0.3至55.7個月的治療期間進行ADA採樣（參閱12節），出現抗enfortumab vedotin抗體形成的發生率為3.6%（617位接受PADCEV單一藥物治療的病人中有22位檢測出ADA）。當PADCEV併用pembrolizumab時，治療中出現針對enfortumab vedotin 的ADA發生率為3.0%（466位接受PADCEV併用 pembrolizumab治療的病人中有14位檢測出ADA）。

由於ADA的發生率低，尚不清楚ADA對PADCEV的藥物動力學、藥效學、安全性和/或有效性的影響。

11 藥物動力學特性

Enfortumab vedotin的藥物動力學特性是在局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌和其他實體腫瘤病人中，投與單劑量和多劑量給藥後所鑑定出來的。

對 PADCEV 作為單一藥物和與pembrolizumab併用1個治療週期後進行評估時，ADC和未結合型MMAE的藥物動力學是一致的。

表13總結了ADC和未結合型MMAE（EV的細胞毒性物質）的暴露量參數。在靜脈輸注接近結束時可觀察到ADC血中濃度的峰值（peak ADC concentration），而在enfortumab vedotin給藥後約2天則可觀察到未結合型MMAE血中濃度峰值。對病人重複給予 enfortumab vedotin後，可觀察到ADC 和未結合型MMAE極少蓄積。ADC作為單一藥物和與pembrolizumab併用，ADC均可在1個治療週期後達到穩定狀態濃度。

表 13. 在第一個治療週期之第1、8 和 15 天給予1.25 mg/kg enfortumab vedotin劑量後，抗體藥物複合體（ADC）和未結合型MMAE的暴露量參數

	抗體藥物複合體（ADC） 平均值（± SD）	未結合型MMAE 平均值（± SD）
C _{max}	28 (6.1) µg/mL	5.5 (3.0) ng/mL
AUC _{0-28d}	110 (26) µg·d/mL	85 (50) ng·d/mL
C _{trough,0-28d}	0.31 (0.18) µg/mL	0.81 (0.88) ng/mL

C_{max} = 最高血中濃度；AUC_{0-28d} = 從時間0到第28天的血中濃度—時間曲線下面積；

C_{trough,0-28d} = 第28天給藥前的濃度

分佈

給予1.25 mg/kg enfortumab vedotin後，ADC於穩定狀態下的分佈體積之平均估計值為12.8 升 (L) 。

在體外，未結合型MMAE的血漿蛋白結合率範圍從68%至82%。未結合型MMAE不太可能置換高蛋白結合率的藥物或被高蛋白結合率的藥物置換。

代謝

一小部分從 enfortumab vedotin 釋放的未結合型 MMAE 被代謝，體外數據表明未結合型 MMAE 的代謝主要是經由CYP3A4氧化。

排除

ADC及未結合型MMAE於病人的平均清除率 (CL) 分別為 0.114 L/h 和 2.11 L/h 。

ADC的排除呈現多指數下降，半衰期為3.6天。

未結合型MMAE的排除受到它從enfortumab vedotin釋放速率的限制。未結合型MMAE 的排除呈現多指數下降，半衰期為2.6 天。

排泄

未結合型MMAE主要藉由糞便排泄，尿液排泄所佔的比例較低。根據另一種同樣含有MMAE的ADC 藥品之單劑量給藥的結果，在1週內大約有24%的未結合型MMAE投予總量會藉由糞便和尿液的途徑以未經改變型式的未結合型MMAE回收；大多數回收的未結合型 MMAE經由糞便排泄 (佔72%) 。預期給予enfortumab vedotin後，未結合型MMAE也會有類似的排泄表現。

特殊族群

老年人

群體藥物動力學分析顯示，年齡 (範圍：24至90歲) 並不會對 enfortumab vedotin 的藥物動力學產生具臨床意義的影響。

種族和性別

根據群體藥物動力學的分析，種族 [69% (519/748) 白人、21% (158/748) 亞洲人、1% (10/748) 黑人和 8% (61/748) 其他或未知] 和性別 [73% (544/748) 男性] 對 enfortumab vedotin 的藥物動力學並沒有具臨床意義的影響。

腎功能不全

曾於輕度 (肌酸酐清除率CrCL >60–90 mL/min ; n=272) 、中度 (CrCL 30–60 mL/min ; n=315) 和重度 (CrCL 15–<30 mL/min ; n=25) 腎功能不全病人給予1.25 mg/kg enfortumab vedotin後，評估ADC和未結合型MMAE的藥物動力學。與腎功能正常的病人相比，輕度、中度或重度腎功能不全病人的ADC和未結合型MMAE的AUC暴露量並沒有顯著差異。尚未在末期腎病病人 (CrCL <15 mL/min) 中評估 enfortumab vedotin 。

肝功能不全

根據使用轉移性泌尿道上皮癌 (UC) 病人的臨床研究數據進行的群體藥物動力學分析，與肝功能正常的病人相比，在有輕度肝功能不全 (總膽紅素1至1.5×ULN和任一AST，或總膽紅素

≤ULN且AST>ULN，n=65），先前接受過治療和先前未經治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人中，ADC 暴露量沒有顯著差異，而未結合型MMAE的暴露量分別增加了37%和16%。Enfortumab vedotin僅在人數有限的中度(n=5)或重度(n=1)肝功能不全病人中進行研究。中度和重度肝功能不全（總膽紅素>1.5 × ULN和任一AST）或肝臟移植對ADC和未結合型MMAE藥物動力學的影響未知。

藥物交互作用

尚未對 enfortumab vedotin 進行正式的藥物交互作用研究。曾以生理學為基礎之藥物動力學（PBPK）模型，預測對未結合型 MMAE 的藥物交互作用的可能性。

其他藥物對 Enfortumab Vedotin 的影響

以生理學為基礎之藥物動力學（PBPK）模式預測：

P-gp及強效CYP3A之雙重抑制劑：預計同時使用enfortumab vedotin和ketoconazole（一種P-gp和強效CYP3A雙重抑制劑）會造成未結合型MMAE的C_{max}增加15%，AUC增加38%；ADC 的暴露量則沒有變化。

P-gp及強效CYP3A之雙重誘導劑：預計同時使用enfortumab vedotin和rifampin（一種P-gp和強效CYP3A雙重誘導劑）會造成未結合型MMAE的C_{max}減少28%，AUC減少53%；ADC 的暴露量則沒有變化。

Enfortumab Vedotin 對其他藥物的影響

預計同時使用enfortumab vedotin不會影響midazolam（一種敏感的CYP3A受質）或digoxin（一種P-gp受質）的暴露量。使用人類肝臟微粒體的體外研究顯示，未結合型MMAE會抑制CYP3A4/5，但不會抑制其他的CYP450同功酶（isoform）。在人類肝臟細胞的試驗中則顯示，未結合型MMAE不會誘導主要的CYP450酵素。

體外研究試驗顯示，未結合型MMAE是外排轉運蛋白P-糖蛋白（P-gp）的受質，但不是它的抑制劑。體外研究確定未結合型MMAE不是乳癌抗藥性蛋白（BCRP）、多藥抗藥性相關蛋白2（MRP2）、有機陰離子轉運多肽1B1或1B3（OATP1B1或OATP1B3）、有機陽離子轉運蛋白2（OCT2）或有機陰離子轉運蛋白1或3（OAT1或OAT3）的受質。在臨床相關濃度下，未結合型MMAE不是膽鹽輸出幫浦（BSEP）、P-gp、BCRP、MRP2、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1或OATP1B3的抑制劑。

12 臨床試驗資料

臨床療效和安全性

轉移性泌尿道上皮癌

先前接受過治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌

EV-301

EV-301（NCT03474107）是一項開放性、隨機、多中心試驗，收納608位接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化療治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人評估PADCEV單一藥物的療效。病人按1:1比例隨機分配，在28天週期的第1、8和15天接受PADCEV 1.25 mg/kg或研究者選擇的化療。隨機分配是根據美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group）體能狀態（0 v 1）、全球區域別（西歐 vs 美國 vs 世界其他地區）和有無肝轉移進行分層。

如果病人有活動性中樞神經系統 (CNS) 轉移、持續的感覺或運動神經病變 ≥ 2 級、或未控制的糖尿病 (定義為糖化血紅素 (HbA1c) $\geq 8\%$ 或HbA1c $\geq 7\%$ 且伴有相關糖尿病症狀) , 則被排除在外。

受試者年齡中位數為68歲 (範圍: 30至88歲) , 77%為男性。種族人口統計報告為白人 (52%) 、亞洲人 (33%) 、黑人 (0.7%) 、夏威夷原住民或其他太平洋島民 (0.2%) 或未報告 (15%) 。9%的病人是西班牙裔或拉丁裔。所有病人的基期美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為0分 (40%) 或1分 (60%) 。34%的病人腫瘤位於上泌尿道, 包括腎盂和輸尿管。80%的病人有內臟轉移, 31%有肝轉移。76%的病人僅具有移行細胞癌 (TCC) 組織學; 14%具有TCC伴隨其他組織學變異; 10%有其他腫瘤組織學, 包括腺癌和鱗狀細胞癌。先前治療的中位數為2 (範圍1至 ≥ 3) 。63%的病人先前接受過含cisplatin化療、26%接受過含carboplatin化療, 另外11%的病人接受過含cisplatin化療和含carboplatin化療。對照組病人接受docetaxel (38%) 、paclitaxel (36%) 或vinflunine (25%) 。

主要療效結果指標是整體存活期 (OS) , 次要療效指標是由研究者使用實體腫瘤療效反應評估標準 1.1 版 (RECIST v1.1) 評估的疾病無惡化存活期 (PFS) 和整體反應率 (ORR) 。療效結果在所有分層病人次群組都一致。

表14和圖1-2總結了EV-301的療效結果。

表14. EV-301 的療效結果

療效指標	PADCEV n=301	化療 n=307
整體存活期 ¹		
發生事件的病人數 (%)	134 (44.5)	167 (54.4)
中位數 (月) (95% CI)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)
風險比 (95% CI)	0.70 (0.56, 0.89)	
p值	0.0014	
疾病無惡化存活期 ¹		
發生事件的病人數 (%)	201 (66.8)	231 (75.2)
中位數 (月) (95% CI)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)
風險比 (95% CI)	0.62 (0.51, 0.75)	
p值	<0.0001	
整體反應率 (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	40.6 (34.9, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)
p值	<0.0001	
完全反應率 (CR) (%)	4.9	2.7

部分反應率 (PR) (%)	35.8	15.2
--------------------	------	------

¹根據對數等級檢定(log-rank test)。分層因子為ECOG PS、區域和肝轉移

²根據Cochran-Mantel-Haenszel檢定。分層因子是ECOG PS、區域和肝轉移。

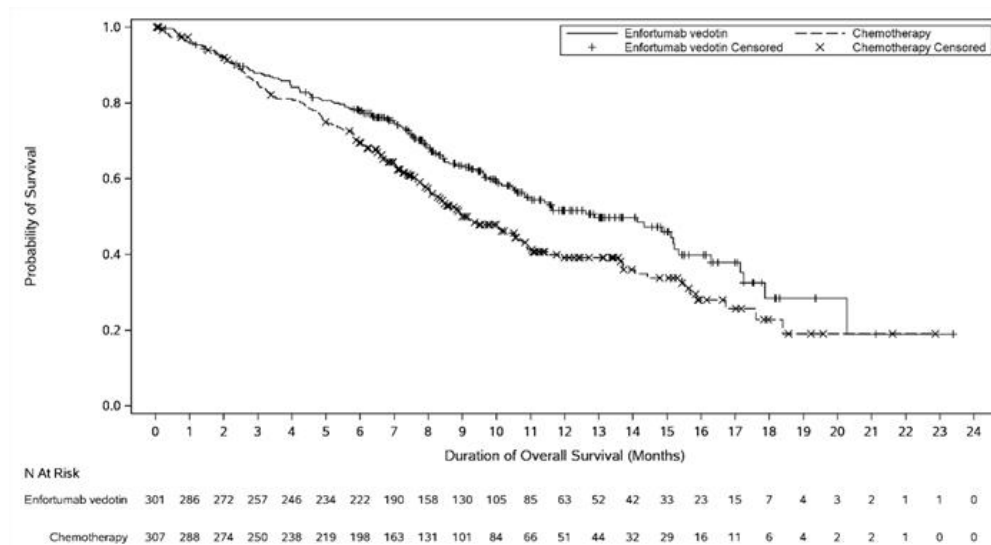


圖1. EV-301整體存活期的 Kaplan Meier 圖

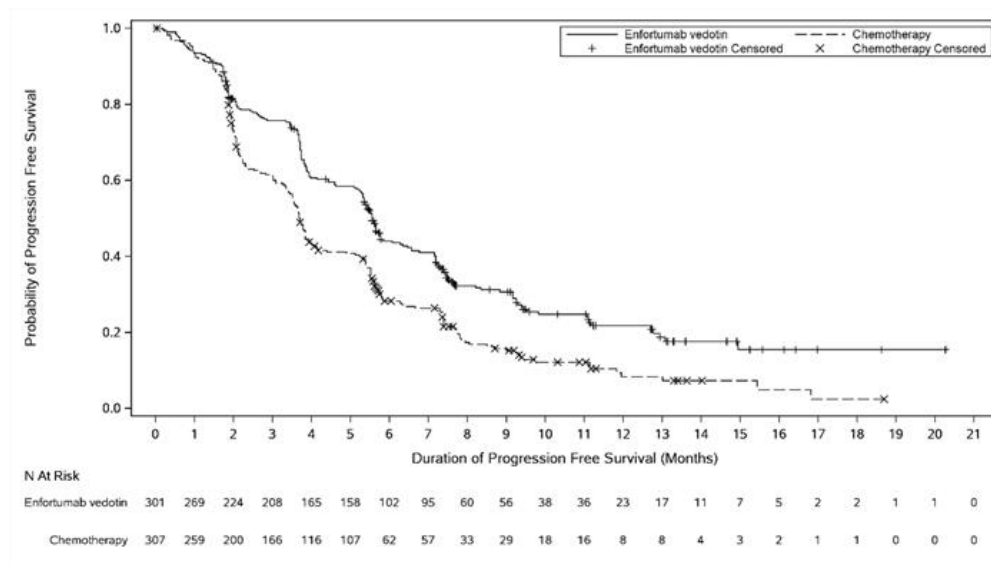


圖 2. EV-301疾病無惡化存活期的 Kaplan Meier 圖

EV-201

PADCEV單一藥物的療效也在EV-201 (NCT03219333) 中進行了研究，EV-201是一項單臂、多群組、多中心試驗，收納先前曾接受PD-1或PD-L1抑制劑治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。病人在每個 28 天週期的第 1、8 和 15 天，接受 1.25 mg/kg enfortumab vedotin 治療。

群組1

群組1納入125位先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化療治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。在群組1中，由盲性中央獨立評估委員會（BICR）確定的客觀反應率（ORR）是44%（95% CI：35.1、53.2），完全反應率（CR）為12%，部分反應率（PR）為32%，中位反應持續時間（DOR）為7.6個月（95% CI：6.53、NE）。

群組2

此項研究的群組2納入89位不適合接受cisplatin，且先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。這些病人在局部晚期或轉移性背景下沒有接受過含鉑化療。

不適合接受cisplatin的原因包括：66%基期肌酸酐清除率30-59 mL/min、7% ECOG 體能狀態為2分、15%聽力喪失為2級或更高，以及12%具有超過一項不適合接受cisplatin的標準。70%病人的腫瘤組織學檢測為TCC，13%病人為TCC伴隨鱗狀細胞分化，17%病人為TCC伴隨其他組織學變異。

如果病人有活動性CNS轉移、持續的感覺或運動神經病變≥2級、心臟衰竭、或未控制的糖尿病（定義為糖化血紅素（HbA1c）≥8%或HbA1c≥7%並伴有相關的糖尿病症狀），則被排除在外。

受試者年齡中位數為75歲（範圍：49至90歲），74%為男性，70%是白人，22%是亞洲人。基期大多數病人的ECOG體能狀態為1分（46.1%）或0分（41.6%）。43%的病人具有位於腎盂或輸尿管的上泌尿道腫瘤。79%的病人有內臟轉移，24%有肝轉移。

病人所接受的先前全身治療的中位數為1（範圍：1至4）。51%的病人先前接受過PD-1抑制劑治療、45%的病人先前接受過PD-L1抑制劑治療，另外4%的病人接受過PD-1和PD-L1抑制劑治療。

群組2的療效結果如表15。

表15. EV-201的療效結果，群組2

療效指標	PADCEV 1.25 mg/kg n = 89
ORR (%) (95% CI)	51 (39.8, 61.3)
完全反應率 (CR)	22%
部分反應率 (PR)	28%
中位反應持續時間，月(95% CI)	13.8 (6.4, -)

先前未經治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌
EV-302

EV-302 (NCT04223856) 是一項開放性、隨機、多中心試驗，收納886位先前未接受過局部晚期或轉移性疾病全身性治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，評估PADCEV併用 pembrolizumab 的療效。病人如果有活動性中樞神經系統 (CNS) 轉移、持續的感覺或運動神經病變≥2級，或未控制的糖尿病 [定義為糖化血紅素 (HbA1c) ≥8%或HbA1c≥7%且伴有相關糖尿病症狀]，則被排除在外。

病人按1:1比例隨機分配接受以下兩種治療：

- 在21天週期的第 1 天和第 8 天投予PADCEV 1.25 mg/kg，隨後在 PADCEV 之後約 30 分鐘，在21天週期的第 1 天投予 pembrolizumab 200 mg，治療持續到疾病惡化或出現無法接受的毒性。如果沒有出現疾病惡化或無法接受的毒性，則繼續使用 pembrolizumab最多2年。
- 在21天週期的第 1 天和第 8 天投予gemcitabine 1000 mg/m²，並在21 天週期的第 1 天投予cisplatin 70 mg/m² 或carboplatin (AUC = 4.5或 5)，治療持續到疾病惡化或出現無法接受的毒性，最多治療 6 個週期。

隨機分配是根據是否適合接受cisplatin、PD-L1表達和有無肝轉移進行分層。

受試者年齡中位數為69歲 (範圍：22至91歲)；77%為男性；67%為白人、22%為亞洲人、1%為黑人或非裔美國人、10%為未知或其他；12%的病人是西班牙裔或拉丁裔。病人的基期美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為0分 (49%)、1分 (47%) 或2分 (3%)，47%的病人記錄的基期 HbA1c < 5.7%。在基期，95%的病人患有轉移性泌尿道上皮癌，包括72%有內臟轉移、22%有肝轉移、5%為局部晚期泌尿道上皮癌。85%病人的組織學檢測為泌尿道上皮癌 (UC)，其中6%為UC混合鱗狀細胞分化、2%為UC混合其他組織學變異。在隨機分配時，46%的病人被認為不適合接受cisplatin，54%的病人被認為適合接受cisplatin。主要療效結果指標是整體存活期 (OS) 和由盲性中央獨立評估委員會 (BICR) 使用實體腫瘤療效反應評估標準 (RECIST) 1.1版評估的疾病無惡化存活期 (PFS)，其他療效指標包括由 BICR評估的客觀反應率 (ORR)。

試驗顯示，與含鉑化療相比，隨機接受PADCEV併用pembrolizumab治療的病人在OS、PFS和ORR方面均有統計上的顯著改善。療效結果在所有分層病人次群組都一致。

表16和圖3-4總結了EV-302的療效結果。

表16. EV-302 的療效結果

療效指標	PADCEV 併用 pembrolizumab n=442	Cisplatin或carboplatin 與gemcitabine n=444
整體存活期		
發生事件的病人數 (%)	133 (30.1)	226 (50.9)
中位數 (月) (95% CI)	31.5 (25.4, NE)	16.1 (13.9, 18.3)
風險比 (95% CI) ¹	0.47 (0.38, 0.58)	
p值 ^{2,3}	<0.0001	

療效指標	PADCEV 併用 pembrolizumab n=442	Cisplatin或carboplatin 與gemcitabine n=444
疾病無惡化存活期		
發生事件的病人數 (%)	223 (50.5)	307 (69.1)
中位數 (月) (95% CI)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
風險比 (95% CI) ¹	0.45 (0.38, 0.54)	
p值 ^{2,3}	<0.0001	
確認的客觀反應率 ⁴		
ORR (%) (95% CI)	67.7 (63.1, 72.1)	44.4 (39.7, 49.2)
p值 ^{3,5}	<0.0001	
完全反應率 (%)	29.1	12.5
部分反應率 (%)	38.7	32.0

NE = 無法估計。

1. 根據分層的Cox 比例風險模型 (Cox proportional hazards model) 。
2. 根據分層的對數等級檢定 (log-rank test) 。
3. 雙尾檢定p值。
4. 僅包括基期時有可測量疾病的病人 (PADCEV併用pembrolizumab組n=437，化療組n=441) 。
5. 控制分層因子的Cochran-Mantel-Haenszel 檢定 (CMH) 。

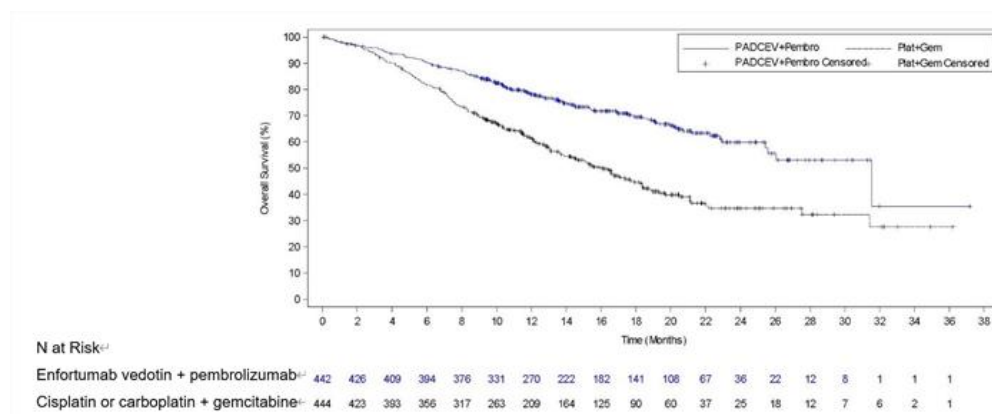


圖 3. EV-302整體存活期的 Kaplan Meier 圖

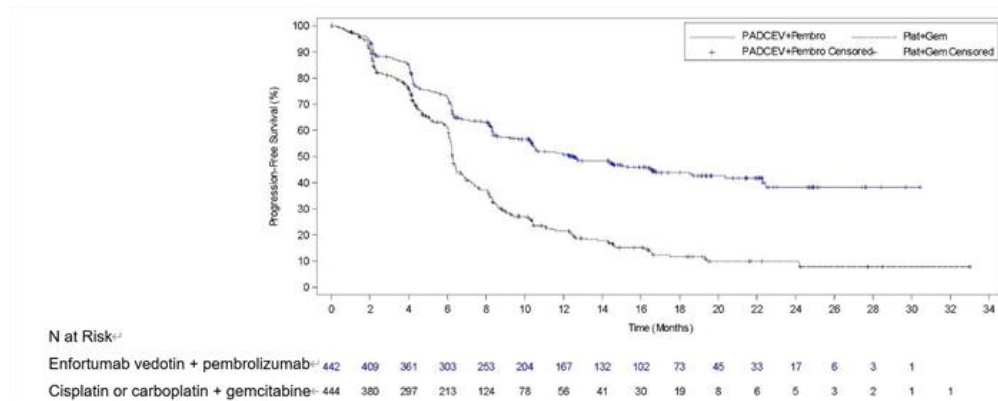


圖 4. EV-302疾病無惡化存活期的 Kaplan Meier 圖

先前未經治療且不適合接受cisplatin的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

EV-103

PADCEV併用pembrolizumab的療效在EV-103 (NCT03288545) 中進行了評估，EV-103是一項針對不適合使用含cisplatin化學治療，並且之前未接受過針對局部晚期或轉移性疾病之全身治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人的開放性、多群組（劑量遞增群組、群組A、群組K）研究。如果病人有活動性 CNS 轉移、持續的感覺或運動神經病變 ≥ 2 級，或未控制的糖尿病（定義為糖化血紅素（HbA1c） $\geq 8\%$ 或 HbA1c $\geq 7\%$ 並伴有相關的糖尿病症狀），則被排除在外。

劑量遞增群組（n=5）、群組A（n=40）和群組K（n=76）中的病人在21天週期的第1天和第8天接受PADCEV 1.25 mg/kg靜脈輸注30分鐘，隨後在PADCEV後約30分鐘，在21天週期的第1天靜脈輸注pembrolizumab 200 mg。病人接受PADCEV治療，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。

共有121位病人接受PADCEV併用pembrolizumab治療，受試者年齡中位數為71歲（範圍：51至91歲），74%為男性、85%是白人、5%是黑人、4%是亞洲人，以及6%是其他、未知或未報告，10%的病人是西班牙裔或拉丁裔。45%病人的ECOG體能狀態為1分，15%病人的ECOG體能狀態為2分。47%病人記錄的基期HbA1c $<5.7\%$ 。不適合接受cisplatin的原因包括：60% 基期肌酸酐清除率30-59 mL/min，10%的ECOG體能狀態為2分，13%的聽力喪失為2級以上，以及16%具有超過一項不適合接受cisplatin的標準。

在基期，97.5%的病人患有轉移性泌尿道上皮癌，2.5%的病人患有局部晚期泌尿道上皮癌，37%的病人患有上泌尿道腫瘤。84%的病人在基期有內臟轉移，包括22%有肝轉移。39%病人的腫瘤組織學檢測為移行細胞癌（TCC）；13%病人為TCC伴隨鱗狀細胞分化，48%病人為TCC伴隨其他組織學變異。

主要療效結果指標是ORR和DoR，由BICR根據RECIST v1.1評估。

劑量遞增群組+群組A的追蹤時間中位數為44.7個月（範圍：0.7至52.4），群組K則為14.8個月（範圍：0.6至26.2）。

療效結果示於下表17中。

表17. EV-103的療效結果，併用劑量遞增群組、群組A和群組K

	PADCEV併用pembrolizumab n=121
確認的ORR (95% CI)	68% (58.7, 76.0)
完全反應率	12%
部分反應率	55%

劑量遞增群組+群組A的反應持續時間中位數為22.1個月（範圍：1.0+至46.3+），群組K則尚未達到（範圍：1.2至24.1+）。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

PADCEV以單劑量小瓶的形式供應，為無菌、不含防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末，用於靜脈輸液之配製。PADCEV小瓶有以下包裝：

- 20毫克單劑量小瓶，1支盒裝
- 30毫克單劑量小瓶，1支盒裝

13.2 效期

效期標示於外盒

13.3 儲存條件

2°C至8°C儲存

13.4 儲存注意事項

將PADCEV小瓶於原包裝紙盒中存放在 2°C 至 8°C冷藏。請勿冷凍。請勿搖晃。

14 病人使用須知

病人使用須知 備思復[®]凍晶注射劑20毫克，30毫克 PADCEV[®] Powder for concentrate for solution for infusion 20 mg, 30 mg (enfortumab vedotin)
如果您的醫療照護提供者為您開立 PADCEV併用pembrolizumab 的處方，另請閱讀 pembrolizumab 隨附的《病人使用須知》，瞭解有關pembrolizumab 的重要資訊。
關於PADCEV，我該瞭解哪些最重要的資訊？ PADCEV可能會導致嚴重的副作用，包括： 皮膚反應。接受PADCEV治療的人曾經發生皮膚反應包括嚴重的皮膚反應，當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時可能更常見。在某些情況下嚴重的皮膚反應會導致死亡。嚴重的皮膚反應大多發生在治療的第一個週期，但也可能在之後發生。您的醫療照護提供者會在治療期間對您進行監測，如果您出現皮膚反應，可能會完全停止您的 PADCEV 治療或停止您的 PADCEV 治療一段時間（暫時），可能會改變您的使用劑量，也可能會開藥。如果您出現下列任何新的或惡化的皮膚反應徵象，請立即告訴您的醫療照護提供者：

- 靶形病灶（環狀的皮膚反應）
- 皮疹或瘙癢且持續惡化
- 皮膚起水泡或脫皮
- 口腔或鼻子、喉嚨或生殖器區域發生疼痛性瘡或潰瘍
- 發燒或類似流感的症狀
- 淋巴結腫大

更多副作用資訊請參閱「**PADCEV可能有哪些副作用？**」。

PADCEV是什麼藥物？

PADCEV是一種處方藥，用於治療患有已擴散或無法通過手術切除的膀胱癌和泌尿道癌（腎盂、輸尿管或尿道）的成年人。

- 如果您符合以下條件則可單獨使用PADCEV：
 - 接受過免疫療法藥物和含鉑化療，或
 - 無法接受含cisplatin的化療，**並且**先前接受過一種以上的治療。
- 或，PADCEV可與pembrolizumab併用

目前尚不清楚PADCEV對兒童是否安全有效。

在接受PADCEV治療之前，要將您的一切醫療狀況告訴您的醫療照護提供者，包括您：

- 目前手或腳感到麻木或刺痛
- 有高血糖或糖尿病病史
- 有肝臟問題
- 目前已懷孕或正計畫懷孕。PADCEV會傷害您未出生的嬰兒。在PADCEV治療期間如果您懷孕了或認為您可能懷孕，請立即告訴您的醫療照護提供者。

具有生育能力的女性：

- 在您開始使用PADCEV治療之前，您的醫療照護提供者應該進行懷孕試驗。
- 在治療期間和給予最後一劑PADCEV後至少6個月內，您應該使用有效的避孕方法。

具有生育能力的女性性伴侶的男性：

- 如果您的女性伴侶懷孕，PADCEV會傷害未出生的嬰兒。
- 在治療期間和給予最後一劑PADCEV後至少4個月內，您應該使用有效的避孕方法。
- 正在餵母乳或計畫餵母乳。目前尚不清楚PADCEV是否會進入您的乳汁。在治療期間和給予最後一劑PADCEV後至少6個月內不要餵母乳。

將您服用的所有藥物告訴您的醫療照護提供者，包括處方藥和非處方藥、維生素和草藥補充劑。PADCEV與某些其他藥物併用可能會引起副作用。

我將如何接受PADCEV治療？

- PADCEV會通過靜脈（IV）輸注30分鐘。
- PADCEV是在稱為「週期」的時間段內給藥。
- 如果您接受PADCEV單一藥物，
 - 每個PADCEV治療週期為28天。
 - 您將在每個週期的第1、8和15天接受PADCEV。
- 如果您接受PADCEV併用pembrolizumab，
 - 每個PADCEV週期為21天。
 - 您將在每個週期的第1天和第8天接受PADCEV。

- 您的醫療照護提供者會決定您需要多少個治療週期。
- 您的醫療照護提供者可能會在PADCEV治療期間定期進行血液檢查。

PADCEV可能有哪些副作用？

PADCEV可能會導致嚴重的副作用，包括：

- **請參閱「關於PADCEV，我該瞭解哪些最重要的資訊？」**
- **高血糖（高血糖症）。**使用PADCEV治療期間血糖升高很常見。曾經在接受PADCEV治療的病人中發生嚴重高血糖、一種稱為「糖尿病酮酸血症（DKA）」的嚴重疾病、和死亡，不論他們有沒有糖尿病。如果您有任何高血糖症狀請立即告訴您的醫療照護提供者，包括：
 - 頻尿
 - 經常感覺口渴
 - 視力模糊
 - 精神紊亂
 - 控制血糖變得更困難
 - 嗜睡
 - 食慾不振
 - 口氣有水果味
 - 噁心、嘔吐或胃痛
- **肺部問題。**PADCEV可能會導致嚴重或危及生命的肺部炎症，從而導致死亡。當PADCEV 與 pembrolizumab併用時，這些嚴重的問題可能會更頻繁地發生。如果您出現新的或惡化的症狀，包括呼吸困難、呼吸急促或咳嗽，請立即告訴您的醫療照護提供者。
- **神經問題。**在PADCEV治療期間，稱為「周邊神經病變」的神經問題很常見，有時也可能很嚴重。當 PADCEV 與 pembrolizumab 併用時，神經問題可能會更頻繁地發生。如果您的手腳出現新的或惡化的麻木或刺痛感或肌肉無力，請立即告訴您的醫療照護提供者。
- **眼睛問題。**在PADCEV治療期間，某些眼部問題很常見。如果您有眼睛乾澀、流淚增多、視力模糊或任何視力變化，請立即告訴您的醫療照護提供者。您可以用人工淚液來幫助預防或治療乾眼症。
- **PADCEV從靜脈滲漏到輸注部位周圍的組織中（外滲）。**如果PADCEV從注射部位或靜脈滲漏到附近的皮膚和組織中，可能會引起輸注部位反應。這些反應可能會在您接受輸液後立即發生，但有時可能會在您接受輸注幾天後發生。如果您發現輸注部位有任何發紅、腫脹、瘙癢、起水泡、脫皮或不適，請立即告訴您的醫療照護提供者或就醫。

如果您有嚴重的副作用，您的醫療照護提供者可能會減少您的PADCEV劑量，或者暫時或完全停止您的PADCEV治療。

單獨使用PADCEV時最常見的副作用包括：

- | | | |
|------------------------------|------------------------|--------------------|
| • 血糖（葡萄糖）升高，參閱上面的「高血糖（高血糖症）」 | • 手或腳麻木或刺痛，參閱上面的「神經問題」 | • 乾眼症，參閱上面的「眼睛問題」 |
| • 肝腎功能檢查的變化 | • 血液中的蛋白質（白蛋白）、鈉和磷酸鹽降低 | • 味覺改變 |
| • 白血球、紅血球和血小板計數減少 | • 脫髮 | • 便秘 |
| | • 食慾減退 | • 脂肪酶升高（檢查胰臟的血液檢查） |
| | • 腹瀉 | • 體重減輕 |

- 皮疹。參閱「關於 PADCEV，我該瞭解哪些最重要的資訊？」
- 疲倦
- 噁心
- 瘙癢
- 血液中的尿酸升高
- 胃（腹）痛
- 皮膚乾燥

PADCEV 與 pembrolizumab 併用時最常見的副作用包括：

- 肝腎功能檢查的變化
- 皮疹，參閱「關於 PADCEV，我該瞭解哪些最重要的資訊？」
- 血糖（葡萄糖）升高，參閱上面的「高血糖（高血糖症）」
- 手或腳麻木或刺痛，參閱上面的「神經問題」
- 脂肪酶升高（檢查胰臟的血液檢查）
- 白血球、紅血球和血小板計數減少
- 疲倦
- 血液中的鈉、磷酸鹽和蛋白質（白蛋白）降低
- 搔癢
- 腹瀉
- 脫髮
- 體重減輕
- 食慾減退
- 血液中的尿酸升高
- 鉀升高或降低
- 乾眼症，參閱上面的「眼睛問題」
- 噁心
- 便秘
- 味覺改變
- 尿路感染

PADCEV可能會導致女性與男性生育問題，這可能會影響生育能力。如果您對生育有疑慮，請諮詢您的醫療照護提供者。

這些並不是PADCEV所有可能的副作用。

如果您出現任何副作用請告知您的醫師或藥師，這包括此病人使用須知未列出的任何可能的副作用；您也可致電02-2396-0100全國藥物不良反應通報系統，或02-2507-5799向台灣安斯泰來製藥股份有限公司直接通報副作用。

關於安全有效使用PADCEV 的一般資訊。

有時醫師會為了「病人使用須知」中列出的目的以外的目的開立藥物處方。您可以向藥師或醫療照護提供者諮詢有關為醫療保健專業人員編寫的PADCEV資訊。

PADCEV的成分是什麼？

有效成分：enfortumab vedotin

其他成分：組胺酸（histidine）、組胺酸鹽酸鹽一水合物（histidine hydrochloride monohydrate）、聚山梨醇酯20（polysorbate 20）和海藻糖二水合物（trehalose dihydrate）。

藥商：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段10號5樓

電話：02-2507-5799

PADCEV是Agensys, Inc. 和Seagen Inc.共同擁有的註冊商標

15 其他

PADCEV是一種抗腫瘤產品，請遵循當地的處理和廢棄物處置程序。

PADCEV是Agensys, Inc. 和Seagen Inc.共同擁有的註冊商標

備思復® 凍晶注射劑20毫克 / PADCEV® Powder for concentrate for solution for infusion
20 mg / 衛部菌疫輸字第001212號

備思復® 凍晶注射劑30毫克 / PADCEV® Powder for concentrate for solution for infusion
30 mg / 衛部菌疫輸字第001213號

PEV-I2601-06

製造廠

Simtra Deutschland GmbH Kantstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

原料藥製造廠：Lonza AG Lonzastrasse, Visp, 3930, Switzerland

單株抗體原料藥製造廠：Astellas

Pharma Inc. Toyama Technology Center 2-178 Kojin-machi, Toyama city, Toyama 930-0809, Japan

二級包裝廠：Astellas Ireland
Co., Ltd. Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司 台北市中山區民生東路3段10號5樓