

# 抑癌寧注射劑

## IMFINZI Injection 50 mg/ml

本藥限由醫師使用  
衛部菌疫輸字第 001088 號

### 1. 性狀

Durvalumab 是一種程序性死亡配體 1 (PD-L1) 阻斷抗體。Durvalumab 是通過 DNA 重組技術在懸浮培養的中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞中製造的人類免疫球蛋白 G1k (IgG1k) 單株抗體。

IMFINZI (durvalumab)靜脈注射用注射劑是一種無菌，無防腐劑，清澈至乳白色，無色至微黃色溶液，無可見顆粒。

每個 IMFINZI 500 mg 小瓶含 500 mg 的 durvalumab 在 10 mL 溶液中。每 mL 含 durvalumab 50 mg、L-histidine (2 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate (2.7 mg)、 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate (104 mg)、Polysorbate 80 (0.2 mg) 和注射用水(USP)。

每個 IMFINZI 120 mg 小瓶含 120 mg 的 durvalumab 在 2.4 mL 溶液中。每 mL 含 durvalumab 50 mg、L-histidine (2 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate (2.7 mg)、 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate (104 mg)、Polysorbate 80 (0.2 mg) 和注射用水(USP 等級)。

#### 1.1 有效成分及含量

每個 IMFINZI 500 mg 小瓶含 500 mg 的 durvalumab 在 10 mL 溶液中。

每個 IMFINZI 120 mg 小瓶含 120 mg 的 durvalumab 在 2.4 mL 溶液中。

#### 1.2 賦形劑

L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate,  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate, Polysorbate 80, 注射用水(USP)。

#### 1.3 劑型

注射液劑

#### 1.4 藥品外觀

在單劑量小瓶中呈清澈至乳白色，無色至微黃色之溶液。

### 2. 適應症

#### 2.1 局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)

治療患有局部晚期、無法手術切除的非小細胞肺癌，且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人。

## 2.2 小細胞肺癌

併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一，適用於擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人的第一線治療。

## 2.3 膽道癌

與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer) 之成人病人。

## 2.4 肝細胞癌

與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。

說明: 本適應症之樞紐性試驗(HIMALAYA 試驗)所納入的試驗族群中，在以 Child-Pugh 評分，主要為 Child-Pugh class A 病人，少數為 Child-Pugh class B 病人。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

IMFINZI 單一藥物治療及 IMFINZI 併用其他治療劑，建議劑量請見表 1。[見臨床試驗資料 (12)]

IMFINZI 依照建議稀釋後採靜脈輸注給藥。[見用法及用量(3.2)]

表 1 IMFINZI 建議劑量

| 適應症                | IMFINZI 建議劑量                                                                                         | 治療持續時間                     |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>單一治療劑</b>       |                                                                                                      |                            |
| 局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) | 體重 30 公斤以上之病人：<br>10 mg/kg，每 2 週一次<br>或<br>1500 mg，每 4 週一次<br><br>體重未滿 30 公斤之病人：<br>10 mg/kg，每 2 週一次 | 直到疾病惡化、發生無法耐受的毒性、或最長 12 個月 |
| 併用其他治療劑            |                                                                                                      |                            |

|                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                      |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC)  | <p>體重 30 公斤以上之病人：<br/>每 3 週一次 (21 天) 1500 mg<br/>併用化療*，共 4 個週期<br/>之後每 4 週一次 1500 mg 單一藥物治療</p> <p>體重未滿 30 公斤之病人：<br/>每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg<br/>併用化療，共 4 個週期<br/>之後每 4 週一次 20 mg/kg 單一藥物治療，直到體重增加至 30 kg 以上為止。</p> | 直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止                                   |
| 膽道癌(BTC)            | <p>體重 30 公斤以上的病人：<br/>每 3 週一次 (21 天) 1500 mg<br/>併用化療*，最多 8 個週期。<br/>之後每 4 週一次 1500 mg 單一療法</p> <p>體重未滿 30 公斤的病人：<br/>每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg<br/>併用化療*，最多 8 個週期。<br/>之後每 4 週一次 20 mg/kg 單一療法</p>                    | 直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止                                   |
| 晚期或無法切除之肝細胞癌 (uHCC) | <p>體重 30 公斤以上的病人：<br/>第一週期的第一天給予單一劑量 300 mg 之 tremelimumab \$，隨後給予 1500 mg 的 IMFINZI<br/>之後每 4 週使用 IMFINZI 1500 mg 做為單一治療劑</p> <p>體重未滿 30 公斤的病人：</p>                                                                 | 第一週期的合併療法後，每 4 週給予 IMFINZI 做為單一治療劑直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止 |

|  |                                                                                                             |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | 第一週期的第一天給予 4 mg/kg 之 tremelimumab <sup>\$</sup> ，隨後給予 20 mg/kg 的 IMFINZI 之後每 4 週使用 IMFINZI 20 mg/kg 做為單一治療劑 |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

\*同一天內必須先施用 IMFINZI，再進行化療。與 IMFINZI 併用的化療藥物用藥劑量請參閱對應之處方資訊。

\$同一天內必須先施用 tremelimumab，再施用 IMFINZI。當施用 tremelimumab 於併用 IMFINZI 時，參見 tremelimumab 的仿單劑量資訊。

### 3.2 調製方式

#### 備藥

- 給藥前，在溶液和藥瓶允許情況下，須檢視藥物產品是否有顆粒物質和變色。如果溶液渾濁、變色或有可見的顆粒，則丟棄小瓶。
- 請勿搖晃小瓶。
- 從 IMFINZI 小瓶中抽取所需藥量，注入含有 0.9%氯化鈉注射液或 5%葡萄糖注射液的靜脈注射袋中。輕柔地翻轉以混合稀釋溶液。不要搖晃溶液。稀釋溶液的最終濃度應該在 1 mg/mL 和 15 mg/mL 之間。
- 丟棄部分用過或空的 IMFINZI 小瓶。

#### 輸液的儲存

IMFINZI 不含防腐劑。

- 備好的輸液保存在 2°C 至 8°C 其物理和化學性質已證明可維持 30 天穩定，而保存在室溫（不超過 25°C）其物理和化學性質則已證明可維持 24 小時穩定。但從微生物學的觀點，配製好的輸液應立即使用；如果無法立即使用，則輸液在使用前的存儲時間及條件由使用者負責，從配製起算，在 2°C 至 8°C 不應超過 24 小時或在室溫下（最高 25°C）不超過 8 小時，除非輸液是在受控和經過驗證的無菌條件下進行配製。
- 不要凍結。
- 不要搖晃。

#### 給藥

- 輸液須以具有無菌，低蛋白結合率之 0.2 或 0.22 微米(micron)管內過濾器的靜脈輸注管線輸注 60 分鐘。
- 不要通過同一條輸注管線同時給予其他藥物。

- 當 IMFINZI 於併用 tremelimumab 時
  - 給予 tremelimumab 輸注 60 分鐘後，觀察 60 分鐘。隨後於同一天再另外輸注 IMFINZI 60 分鐘。
  - 每次輸注使用單獨的輸注袋和過濾器。

### 3.3 特殊族群用法用量

建議不要減少 IMFINZI 劑量。一般而言，對於嚴重 (第 3 級) 免疫介導性不良反應，IMFINZI 應暫不給藥。對於有生命危險 (第 4 級) 的免疫介導性不良反應、復發且需要全身性免疫抑制治療的嚴重 (第 3 級) 免疫介導性不良反應，或開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將皮質類固醇劑量降至小於等於每天 10 mg prednisone 或等效劑量，IMFINZI 應永久停用。

不適用 IMFINZI 劑量調整一般準則的不良反應，請見表 2 的說明。

**表 2. 不良反應的建議劑量調整**

| 不良反應                              | 嚴重程度*                                                       | 劑量調整                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>免疫介導性不良反應 [見警語及注意事項 (5.1)]</b> |                                                             |                                      |
| 肺炎                                | 2 級                                                         | 暫不給藥 <sup>†</sup>                    |
|                                   | 3 或 4 級                                                     | 永久停藥                                 |
| 結腸炎                               | 2 級                                                         | 暫不給藥 <sup>†</sup>                    |
|                                   | 3 級                                                         | 暫不給藥 <sup>†</sup> 或永久停藥 <sup>†</sup> |
|                                   | 4 級                                                         | 永久停藥                                 |
| 腸穿孔                               | 任何級別                                                        | 永久停藥                                 |
| 肝炎且腫瘤未侵犯肝臟                        | ALT 或 AST 增加大於 3 倍至 8 倍 ULN<br>或<br>總膽紅素增加大於 1.5 倍至 3 倍 ULN | 暫不給藥 <sup>†</sup>                    |
|                                   | ALT 或 AST 增加大於 8 倍 ULN 或<br>總膽紅素增加大於 3 倍 ULN                | 永久停藥                                 |
| 肝炎且腫瘤侵犯肝臟 <sup>§</sup>            | 基準點 ALT 或 AST 大於 1 倍至 3 倍 ULN 且增加大於 5 倍至 10 倍 ULN<br>或      | 暫不給藥 <sup>†</sup>                    |

|                                |                                                   |                           |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|
|                                | 基準點 ALT 或 AST 大於 3 倍至 5 倍 ULN 且增加大於 8 倍至 10 倍 ULN |                           |
|                                | ALT 或 AST 增加大於 10 倍 ULN 或<br>總膽紅素增加大於 3 倍 ULN     | 永久停藥                      |
| 內分泌異常                          | 第 3 或 4 級                                         | 暫不給藥直到臨床狀況穩定或<br>依嚴重度永久停藥 |
| 腎炎伴隨腎功能障礙                      | 2 或 3 級血中肌酸酐升高                                    | 暫不給藥 <sup>†</sup>         |
|                                | 4 級血中肌酸酐升高                                        | 永久停藥                      |
| 剝落性皮膚病症<br>(包括類天皰瘡)            | 疑似 SJS、TEN 或 DRESS                                | 暫不給藥 <sup>†</sup>         |
|                                | 確認 SJS、TEN 或 DRESS                                | 永久停藥                      |
| 心肌炎 [見警語及<br>注意事項 (5.1)]       | 2、3 或 4 級                                         | 永久停藥                      |
| 神經學毒性                          | 第 2 級                                             | 暫不給藥 <sup>†</sup>         |
|                                | 第 3 或 4 級                                         | 永久停藥                      |
| <b>其他副作用</b>                   |                                                   |                           |
| 輸注相關反應 [見<br>警語及注意事項<br>(5.1)] | 1 或 2 級                                           | 中斷輸注或減緩輸注速度               |
|                                | 3 或 4 級                                           | 永久停藥                      |

ALT = 丙胺酸轉胺酶，AST = 天門冬胺酸轉胺酶，DRESS = 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀，SJS = 史蒂芬強森症候群，TEN = 毒性表皮溶解症，ULN = 正常值上限

\*依據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 4.03 版。

<sup>†</sup> 逐漸降低皮質類固醇劑量後完全或部分恢復 (0 至 1 級) 的病人，恢復給藥。開始皮質類固醇治療後 12 週內未完全或部分恢復，或開始皮質類固醇後 12 週內劑量無法降至每天 10 mg prednisone 以下 (或等效劑量)，永久停藥。

<sup>‡</sup>IMFINZI 與 tremelimumab 併用時若發生第三級結腸炎時，則永久停用 IMFINZI。

<sup>§</sup>侵犯肝臟的病人，如果基準點 AST 和 ALT 小於等於 ULN，則依據未侵犯肝臟的肝炎病人決定 IMFINZI 暫不給藥或永久停藥。

#### 4. 禁忌

無

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 免疫介導性不良反應

IMFINZI 是單株抗體，此類藥物可與計畫性死亡受體 1 (PD-1) 或計畫性細胞死亡配體 1 (PD-L1) 結合，阻斷 PD-1/PD-L1 路徑而消除免疫抑制，可能破壞周邊耐受性並造成免疫介導性不良反應。警語及注意事項中列出重要的免疫介導性不良反應，但未必涵蓋所有可能的嚴重和致死免疫介導性不良反應。

免疫介導性不良反應可能嚴重或致命，可發生於任何器官系統或組織。開始 PD-1/PD-L1 阻斷抗體治療後的任何時間，皆有可能發生免疫介導性不良反應。免疫介導性不良反應雖然通常在 PD-1/PD-L1 阻斷抗體治療過程中出現，但也可能在停藥之後出現。

務必及早識別並處置免疫介導性不良反應，確保安全使用 PD-1/PD-L1 阻斷抗體。密切監測病人是否出現可能反映免疫介導性不良反應的臨床表徵和症狀。在基準點和治療期間，應定期評估肝臟酵素、肌酸酐及甲狀腺功能。如果疑似免疫介導性不良反應，應進行適當的診斷檢查以排除其他病因，包括感染。立即進行醫療處置，包括適當的專科諮詢。

根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。一般而言，若需要暫停或停止 IMFINZI，應使用全身性皮質類固醇治療 (每日 prednisone 1 mg 至 2 mg/kg 或等效劑量) 直到改善至 1 級以下。改善至 1 級以下後，開始逐步降低皮質類固醇劑量，持續至少 1 個月。病人的免疫介導性不良反應若無法以皮質類固醇治療控制，應考慮使用其他全身性免疫抑制劑。

不一定需要全身性類固醇的不良反應 (例如內分泌異常和皮膚反應)，毒性處置準則討論如下：

#### 免疫性非感染性肺炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性肺炎，曾接受過胸腔放射治療的病人，肺炎發生率較高。

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

##### *近期末接受放射治療的病人*

在臨床試驗中使用 IMFINZI 的病人，開始 IMFINZI 治療前通常未進行放射線療法，其免疫介導性肺炎的發生率為 2.4% (34/1414)，包括致命 (<0.1%) 和 3-4 級 (0.4%) 不良反應。34 名病人中有 19 人緩解，有 5 人永久停藥。19 名 (19/34) 在開始 IMFINZI 治療前未接受放化療的肺炎病人，需要全身性皮質類固醇。

##### *近期接受過放射治療的病人*

在 PACIFIC 試驗中，不可切除的第三期非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人在開始 IMFINZI 治療前 42 天內完成根治性放化療，其肺炎 (包括放射性肺炎) 發生率在 IMFINZI 組為 18.3% (87/475)，安慰劑組為 12.8% (30/234)。接受 IMFINZI 的病人中(475)，1.1% 為致死，2.7% 為 3 級不良反應。87 名病人中有 50 人緩解，有 27 人永久停藥。

64 名 (64/87) 在開始 IMFINZI 治療前接受放化療的肺炎病人，需要全身性皮質類固醇，2 人需使用 infliximab 加高劑量類固醇。

開始 IMFINZI 治療前未接受放化療的病人，IMFINZI 不論用於合併分析資料集各類癌症病人做為單一治療、ES-SCLC 或 BTC 病人的合併化療，免疫介導性肺炎的發生頻率和嚴重度皆相似。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

1.3%(5/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性非感染性肺炎，包括致死(0.3%)和第 3 級不良反應(0.2%)。5 位病人中有 3 位復原，有 1 位永久停用。所有病人都需接受全身性皮質類固醇，其中 4 位病人接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。1 位病人(1/5)需要接受其他免疫抑制劑。

#### 免疫介導性結腸炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性結腸炎，常伴隨腹瀉。皮質類固醇難治型免疫介導性結腸炎病人，曾有巨細胞病毒 (CMV) 感染/再活化的案例報告。如果發生皮質類固醇難治型結腸炎，應考慮重複進行感染診斷檢查，以排除其他病因。

#### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，2% (37/1889) 發生免疫介導性結腸炎，包括 4 級 (<0.1%) 和 3 級 (0.4%) 不良反應。37 名病人中有 27 人緩解，有 8 人永久停藥。所有免疫介導性結腸炎病人皆需要全身性皮質類固醇治療，有 2 人 (2/37) 需要其他免疫抑制劑 (如 infliximab、mycophenolate)。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

6%(23/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性結腸炎或腹瀉，包括第 3 級不良反應(3.6%)。23 位病人中有 22 位復原，有 5 位永久停用。所有病人都接受全身性皮質類固醇，23 位病人中有 20 位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。3 名病人也接受其他免疫抑制劑。

在 IMFINZI 與 Tremelimumab 併用治療的其他試驗中，病人曾通報腸穿孔。

#### 免疫介導性肝炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性肝炎。

#### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，2.8% (52/1889) 發生免疫介導性肝炎，包括致命 (0.2%)、4 級 (0.3%) 和 3 級 (1.4%) 不良反應。52 名病人有 21 人緩解，有 6 人永久停用 IMFINZI。所有免疫介導性肝炎病人皆需要全身性皮質類固醇治療，有 2 人 (2/52) 需使用 mycophenolate 加高劑量類固醇。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

7.5%(29/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性肝炎，包括致死 (0.8%)、第 4 級不良反應(0.3%)和第 3 級不良反應(4.1%)。29 位病人中有 12 位復原，有 9 位永久停用。所有 29 位病人都接受全身性皮質類固醇，而全部 29 位病人都需接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。8 位病人(8/29)需要接受其他免疫抑制劑。

#### 免疫介導性內分泌病變

##### *腎上腺功能不全：*

IMFINZI 可能引起原發性或繼發性腎上腺功能不全。2 級以上腎上腺功能不全，應進行症狀治療，包括視臨床需要使用激素補充療法。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，0.5% (9/1889) 發生免疫介導性腎上腺功能不全，包括 3 級 (<0.1%) 不良反應。9 名病人有 1 人緩解，且未造成任何病人永久停用 IMFINZI。所有腎上腺功能不全病人皆需要全身性皮質類固醇治療；其中大多數仍使用全身性皮質類固醇。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

1.5%(6/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性腎上腺功能不全，包括第 3 級不良反應(0.3%)。6 位病人中有 2 位復原。所有 6 位病人都需要接受全身性皮質類固醇，其中有 1 位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。

##### *垂體炎：*

IMFINZI 可能引起免疫介導性垂體炎。垂體炎可能出現與腫塊效應相關的急性症狀，例如頭痛、畏光或視野缺損。垂體炎可能造成腦下垂體功能低下。視臨床需要展開症狀治療，包括使用激素補充療法。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，<0.1% (1/1889) 發生 3 級垂體炎/腦下垂體功能低下。該病人以全身性皮質類固醇治療，此事件並未造成永久停用 IMFINZI。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

1%(4/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性腦下垂體炎/腦下垂體功能低下。4 位病人中有 2 位復原。3 位病人需接受全身性皮質類固醇，而其中 1 位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。2 位病人另需要內分泌治療。

#### *甲狀腺疾病：*

IMFINZI 可能引起免疫介導性甲狀腺疾病。甲狀腺炎可能伴隨或未伴隨內分泌異常，甲狀腺功能亢進之後可能發生甲狀腺功能低下。視臨床需要對甲狀腺功能低下展開激素補充療法，或對甲狀腺功能亢進的醫療處置。根據嚴重程度暫不給藥或停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。

#### *甲狀腺炎：*

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，0.5% (9/1889) 發生免疫介導性甲狀腺炎，包括 3 級 (<0.1%) 不良反應。9 名病人有 4 人緩解，1 人永久停藥。免疫介導性甲狀腺炎病人中，有 3 人 (3/9) 需要全身性皮質類固醇治療，8 人 (8/9) 需要內分泌療法。

##### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

1.5%(6/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性甲狀腺炎。6 位病人中有 2 位復原。2 名病人(2/6)需接受全身性皮質類固醇，其中 1 名接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。所有病人都需要其他治療，包括激素補充療法、thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑。

#### *甲狀腺功能亢進：*

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，2.1% (39/1889) 發生免疫介導性甲狀腺功能亢進。39 名病人中有 30 人緩解，皆未造成永久停藥。免疫介導性甲狀腺功能亢進病人中，有 9 人 (9/39) 需要全身性皮質類固醇治療，35 人 (35/39) 需要內分泌療法。

##### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

4.6%(18/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性甲狀腺功能亢進，包括第 3 級不良反應(0.3%)。18 位病人中有 15 位復原。2 位病人(2/18)需接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。17 位病人需要其他治療(thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑)。

#### *甲狀腺功能低下：*

##### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，8.3% (156/1889) 發生免疫介導性甲狀腺功能低下，包括 3 級 (<0.1%) 不良反應。156 名病人有 31 人緩解，皆未造成永久停藥。有 11 人 (11/156) 需要全身性皮質類固醇治療，而大多數 (152/156) 病人需要長期甲狀腺素補充療法。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

11%(42/388) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性甲狀腺功能低下。42 位病人中有 5 位復原。1 位病人需接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。所有病人都需要其他治療(thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑)。

第一型糖尿病，可能伴隨糖尿病酮酸中毒：監測病人高血糖或其他糖尿病表徵和症狀。視臨床需要開始胰島素治療。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。

#### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

接受 IMFINZI 的病人中，<0.1% (1/1889) 發生 3 級免疫介導性第一型糖尿病。該病人需要長期胰島素治療，且永久停用 IMFINZI。另有 2 名病人 (0.1%, 2/1889) 發生需要胰島素治療的高血糖事件，於回報時仍未緩解。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

2 位(0.5%，2/388)接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾觀察到需要胰島素治療的高血糖，且於最後追蹤時未恢復。

#### 免疫介導性腎炎伴隨腎功能障礙

#### *使用 IMFINZI 單一治療劑*

IMFINZI 可能引起免疫介導性腎炎。

接受 IMFINZI 的病人中，0.5% (10/1889) 發生免疫介導性腎炎，包括 3 級 (<0.1%) 不良反應。10 名病人中有 5 人緩解，有 3 人永久停藥。所有免疫介導性腎炎病人皆需要全身性皮質類固醇治療。

#### *IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

1%(4/388)接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性腎炎，包括第 3 級不良反應(0.5%)。4 位病人中有 3 位復原，有 2 位永久停用。所有病人都需接受全身性皮質類固醇，其中有 3 位接受高劑量皮質類固醇治療 (每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。

#### 免疫介導性皮膚反應

IMFINZI 可能引起免疫介導性皮疹或皮膚炎(包括類天皰瘡)。使用 PD-1/L-1 阻斷抗體曾發生剝落性皮膚炎，包括史蒂芬強森症候群 (SJS)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (DRESS)、毒性表皮溶解症 (TEN)。外用潤膚劑及/或外用類固醇可能治療輕度至中度非剝落性皮疹。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。

### 使用 IMFINZI 單一治療劑

接受 IMFINZI 的病人中，1.8% (34/1889) 發生免疫介導性皮炎或皮膚炎，包括 3 級 (0.4%) 不良反應。34 名病人中有 19 人緩解，有 2 人永久停藥。所有免疫介導性皮炎或皮膚炎病人皆需要全身性皮質類固醇治療。

### IMFINZI 與 Tremelimumab 併用

4.9%(19/388)接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性皮炎或皮膚炎，包括第 4 級(0.3%)和第 3 級(1.5%)不良反應。19 位病人中有 13 位復原，有 2 位永久停用。所有病人都需接受全身性皮質類固醇，其中有 12 位接受高劑量皮質類固醇治療 (每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。有 1 位病人接受其他免疫抑制劑。

### 免疫介導性胰臟炎

IMFINZI 與 Tremelimumab 併用可能引起免疫介導性胰臟炎。

### IMFINZI 與 Tremelimumab 併用

2.3%(9/388)接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生免疫介導性胰臟炎，包括第 4 級 (0.3%)和第 3 級(1.5%)不良反應。9 位病人中有 6 位復原。所有 9 位病人都需接受全身性皮質類固醇，其中 7 位接受高劑量皮質類固醇治療 (每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。

### 其他免疫介導性不良反應

下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應，在接受 IMFINZI、IMFINZI 與 Tremelimumab 併用、或使用其他 PD-1/PD-L1 阻斷抗體的病人中，發生率皆低於 1%。

**心臟/血管：**心肌炎、心包膜炎、血管炎。

**神經系統：**腦膜炎、腦炎、脊髓炎和髓鞘脫失、肌無力症候群/重症肌無力 (包括惡化)、格巴二氏症候群、神經麻痺、自體免疫神經病變。

**眼部：**可能發生葡萄膜炎、虹膜炎及其他眼部發炎毒性。某些個案可能伴隨視網膜剝離。可能發生不同程度的視力受損，包括失明。如果葡萄膜炎伴隨其他免疫介導性不良反應，應評估是否為原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada 症候群)，可能需使用全身性類固醇治療，以減少永久失明的風險。

**胃腸反應：**胰臟炎，包括血清澱粉酶及脂酶升高、胃炎、十二指腸炎。

**肌肉骨骼和結締組織問題：**肌炎/多肌炎、橫紋肌溶解症及相關後遺症包括腎衰竭、關節炎、風濕性多發性肌痛症。

**內分泌：**副甲狀腺功能低下

**其他 (血液/免疫)：**溶血性貧血、再生不良性貧血、噬血球性淋巴組織球增生、全身發炎反應症候群、組織球壞死性淋巴結炎 (Kikuchi 淋巴腺炎)、類肉瘤病、免疫性血小板低下、實體器官移植排斥。

## 輸注相關反應

IMFINZI 可能引起嚴重或危及生命的輸注相關反應。

監測輸注相關反應的徵候和症狀。根據嚴重程度中斷，減緩輸注速率或永久停用 IMFINZI [見用法及用量 (3.3)]。對於 1 級或 2 級輸注相關反應，考慮在投予後續劑量前先給予預防性藥物 (pre-medications)。

使用 IMFINZI 單一治療劑

2.2%(42/1889) 接受 IMFINZI 的病人發生輸注相關反應，包括 3 級 (0.3%) 不良反應。

*IMFINZI 與 Tremelimumab 併用*

10 位 (2.6%) 接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 之病人曾發生輸注相關反應。

## 使用 IMFINZI 後的異體 HSCT 併發症

病人接受異體造血幹細胞移植 (HSCT) 前後，若使用 PD-1/L-1 阻斷抗體治療，可能發生致死或嚴重併發症。移植相關併發症包括移植物抗宿主疾病 (GVHD)、急性 GVHD、慢性 GVHD、減低劑量調節療法後的肝臟靜脈阻塞疾病，以及需要類固醇的發熱症候群 (未查出感染原因)。即使在 HSCT 和使用 PD-1/L-1 阻斷劑之間，使用介入性療法，仍有可能發生這類併發症。

密切追蹤病人是否發生移植相關併發症，並及時介入治療。異體 HSCT 前後，應考量使用 PD-1/L-1 阻斷抗體治療的效益風險比。

## 胚胎-胎兒毒性

根據其作用機制和來自動物研究的數據，當給予孕婦時，IMFINZI 可能導致胎兒危害。在動物生殖研究中，對食蟹猴從器官形成期開始到分娩給予 durvalumab 導致早產、胎兒流失和早產新生兒死亡增加。告知孕婦對胎兒的潛在風險。建議有生殖能力的婦女，在使用 IMFINZI 治療期間和投予 IMFINZI 末次劑量後 3 個月都要使用有效的避孕措施[見特殊族群注意事項 (6.1, 6.3)]。

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

根據來自動物研究的發現和其作用機制，當給予孕婦時，IMFINZI 可能導致胎兒危害[見藥理特性 (10.1)]。沒有關於孕婦使用 IMFINZI 的可用數據。

在動物生殖研究中，對食蟹猴從確認懷孕起到分娩期間給予 durvalumab 在比臨床劑量 10 mg/kg (以 AUC 計算) 的暴露量高約 6 至 20 倍時，可觀察到早產、胎兒流失和早產新生兒

死亡增加 (見數據)。已知人免疫球蛋白 G1 (IgG1) 會穿過胎盤屏障；因此，durvalumab 可能會經由母體傳給發育中的胎兒。應告知孕婦本藥品對胎兒的潛在風險。

在美國一般大眾，臨床認定懷孕的主要先天性缺陷和流產的估計背景風險分別為 2-4% 和 15-20%。

## 數據

### 動物數據

如文獻中所報導，PD-1/PD-L1 途徑藉由維持母體對胎兒的免疫耐受性而扮演維持妊娠的主要作用。在小鼠同種異體懷孕模式中，顯示阻斷 PD-L1 訊息傳遞會增加胎兒的流失。以食蟹猴的生殖研究評估 durvalumab 對周產期發育的影響，從確認懷孕起給予 durvalumab 直到分娩，所給予劑量之暴露量約為臨床劑量 10 mg/kg 的 6 至 20 倍高 (以 AUC 計算)。給予 durvalumab 導致早產、胎兒流失 (流產和死產) 和新生兒死亡增加。出生第一天的新生動物血清中可檢測到 durvalumab，顯示 durvalumab 會穿過胎盤。根據其作用機制，胎兒暴露於 durvalumab 可能會增加免疫調節疾病發生或改變正常免疫反應的風險，而在 PD-1 基因剔除小鼠中已有免疫調節疾病之報告。

## **6.2 哺乳**

### 風險摘要

目前沒有關於人類乳汁中存在 durvalumab、對哺餵母乳嬰兒的影響、或對乳汁製造影響的數據。已知母體的 IgG 會分泌至人乳中。尚不清楚 IMFINZI 局部胃腸道暴露和有限的全身暴露對於哺餵母乳嬰兒造成的影響。Durvalumab 存在於哺乳食蟹猴的乳汁中，並且與早產新生兒死亡有關 (見數據)。

因為哺餵母乳嬰兒可能會出現不良反應，建議婦女在使用 IMFINZI 治療期間和給予末次劑量後 3 個月不要餵母乳。

### 數據

從食蟹猴確認懷孕起直到分娩給予 durvalumab，其暴露量約比在建議臨床劑量 10 mg/kg 觀察到的水平高 6 至 20 倍 (以 AUC 計算)，則 durvalumab 會存在於哺乳食蟹猴的乳汁，濃度約為母體血清濃度的 0.15%。投予 durvalumab 導致早產新生兒死亡。

## **6.3 有生育能力的女性和男性**

**孕婦使用 IMFINZI 可導致胎兒危害[見特殊族群注意事項(6.1)]。**

### 懷孕檢測

在開始使用 IMFINZI 治療之前應檢查具有生殖能力婦女的懷孕狀態。

### 避孕

### 女性

建議有生殖能力的婦女，在 IMFINZI 治療期間和投予最後一次 IMFINZI 劑量後 3 個月使用有效的避孕措施。

## 6.4 小兒

尚未確立 IMFINZI 用於小兒病人的安全性和有效性。

## 6.5 老年人

在 PACIFIC 研究中使用 IMFINZI 治療的 476 名病人中，45%的年齡是 65 歲或以上，7.6%的年齡是 75 歲或以上。在 65 歲或以上病人和比較年輕的病人之間，沒有觀察到安全性或有效性的總體差異。75 歲以上的受試者人數過少，不足以評估 75 歲以上的病人與相對年輕的病人之間是否有安全性及有效性的差異。

265 名 ES-SCLC 病人接受 IMFINZI 併用化療，其中 101 (38%) 人為 65 歲以上，19 (7.2%) 人為 75 歲以上。65 歲以上病人相對於較年輕的病人，在安全性或療效方面並沒有具臨床意義的差異。

在 TOPAZ-1 試驗中，338 名使用 IMFINZI 併用化療藥物治療 BTC 的病人中，158 名病人(47%)年齡在 65 歲以上，38 名病人(11%)在 75 歲以上。65 歲以上病人相對於較年輕的病人，沒有觀察到安全性或有效性的總體差異。

393 名使用 IMFINZI 併用 tremelimumab 治療無法切除之肝細胞癌的病人中，50%病人年齡在 65 歲以上，13%在 75 歲以上。65 歲以上病人相對於較年輕的病人，在安全性或療效方面並沒有顯著差異。

## 7 交互作用

目前尚無資訊

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在說明書的其他部分中有更詳細的討論。

- 免疫介導性不良反應[見警語及注意事項 (5.1)]。
- 輸注相關反應[見警語及注意事項 (5.1)]。

### 8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在差異很大的條件下進行的，一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，而且可能不會反映在臨床上觀察到的發生率。

在「警語和注意事項」描述的數據反映 1889 名病人使用 IMFINZI 的安全性資訊，這些病人來自臨床試驗 PACIFIC(一項隨機，安慰劑對照研究，納入 475 名第三期非小細胞肺癌病人)、臨床

試驗 1108(一項開放性，非對照研究，納入 970 名晚期實體腫瘤的病人)，以及另一項納入 444 名轉移性肺癌病人的開放性單組試驗，目前 durvalumab 並未獲准用於轉移性肺癌。在這些試驗中，IMFINZI 以 10 mg/kg 的劑量給藥，每 2 週一次。在 1889 名病人中，38% 暴露了 6 個月以上的時間，18% 暴露了 12 個月以上的時間。數據也反映來自 CASPIAN 試驗 (ES-SCLC 病人的隨機、開放性試驗) 的 265 名病人及來自 TOPAZ-1 試驗(BTC 病人的隨機、雙盲試驗)的 338 名病人對 IMFINZI 併用化療的暴露情況。在 CASPIAN 及 TOPAZ-1 的試驗中，IMFINZI 以 1500 mg 的劑量給藥，每 3 或 4 週一次。

本節中描述的數據反映在試驗 PACIFIC 研究收案的第三期非小細胞肺癌病人、CASPIAN 試驗收案的擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人、TOPAZ-1 試驗收案的膽道癌(BTC)病人以及 HIMALAYA 試驗收案的無法切除之肝細胞癌病人對 IMFINZI 的暴露。

#### 非小細胞肺癌(NSCLC)

PACIFIC 研究評估了 IMFINZI 用於在啟用研究藥物前的 42 天內完成同步含鉑藥物放化療的第三期 NSCLC 病人的安全性，其為一項多中心，隨機，雙盲，安慰劑對照試驗。總共 475 名病人接受 IMFINZI 10 mg/kg 靜脈注射，每 2 週一次。該研究排除了放化療後疾病惡化、患有活動性自體免疫疾病或在進入試驗前 2 年內有自體免疫疾病、或患有需要全身性免疫抑制劑的疾病病人[見臨床試驗資料(12.1)]。

研究人群特徵為：中位年齡 64 歲 (範圍：23-90 歲)，45% 年滿 65 歲或以上，70% 男性，69% 白人，27% 亞洲人，75% 先前吸煙者，16% 目前吸煙者，51% 病人的 WHO 表現狀態為 1 分。所有病人均按照研究計畫接受根治性放療，其中 92% 的病人接受的總放射劑量為 54 Gy 至 66 Gy。暴露於 IMFINZI 的中位時間為 10 個月 (範圍：0.2 至 12.6 個月)。

15% 的病人因為不良反應停用 IMFINZI。最常導致 IMFINZI 停藥的不良反應是在 6% 的病人發生的肺炎或放射性肺炎。29% 接受 IMFINZI 的病人發生了嚴重不良反應。至少有 2% 的病人發生之最常見的嚴重不良反應是肺炎或放射性肺炎(pneumonitis or radiation pneumonitis, 7%) 和肺炎 (pneumonia, 6%)。小於 2% 的病人發生致死性肺炎(pneumonitis)或放射性肺炎和致死性肺炎(pneumonia)，發生率在兩組相似。最常見的不良反應 (≥20% 的病人發生) 為咳嗽、疲勞、肺炎(pneumonitis)或放射性肺炎、上呼吸道感染、呼吸困難和皮疹。表 3 總結了使用 IMFINZI 治療的病人至少有 10% 發生的不良反應。

**表 3. PACIFIC 研究中 ≥10% 病人發生的不良反應**

|               | IMFINZI<br>N=475 |           | 安慰劑<br>N=234 |           |
|---------------|------------------|-----------|--------------|-----------|
| 不良反應          | 所有級別 (%)         | 3-4 級 (%) | 所有級別 (%)     | 3-4 級 (%) |
| 呼吸道、胸部和縱膈發生異常 |                  |           |              |           |

|                         |    |     |     |     |
|-------------------------|----|-----|-----|-----|
| 咳嗽/咳嗽有痰                 | 40 | 0.6 | 30  | 0.4 |
| 肺炎(pneumonitis) */放射性肺炎 | 34 | 3.4 | 25  | 3   |
| 呼吸困難†                   | 25 | 1.5 | 25  | 2.6 |
| <b>胃腸消化系統的異常</b>        |    |     |     |     |
| 腹瀉                      | 18 | 0.6 | 19  | 1.3 |
| 腹痛‡                     | 10 | 0.4 | 6   | 0.4 |
| <b>內分泌異常</b>            |    |     |     |     |
| 甲狀腺低能症§                 | 12 | 0.2 | 1.7 | 0   |
| <b>皮膚和皮下組織產生異常</b>      |    |     |     |     |
| 皮疹¶                     | 23 | 0.6 | 12  | 0   |
| 搔癢#                     | 12 | 0   | 6   | 0   |
| <b>全身性的障礙</b>           |    |     |     |     |
| 疲倦ᵇ                     | 34 | 0.8 | 32  | 1.3 |
| 發熱                      | 15 | 0.2 | 9   | 0   |
| <b>感染</b>               |    |     |     |     |
| 上呼吸道感染ᵇ                 | 26 | 0.4 | 19  | 0   |
| 肺炎(pneumonia) ᵃ         | 17 | 7   | 12  | 6   |

\*包括急性間質性肺炎、間質性肺病、肺炎(pneumonitis)、肺纖維化

†包括呼吸困難和運動性呼吸困難 (exertional dyspnea)

‡包括腹痛、下腹痛、上腹痛和腰痛

§包括自體免疫性甲狀腺低能症和甲狀腺低能症

¶包括紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿皰疹、紅斑、濕疹、皮疹和皮炎

#包括泛發性搔癢症和搔癢症

ᵇ 包括虛弱和疲勞

ᵇ 包括喉炎、鼻咽炎、扁桃體周圍膿腫、咽炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃體炎、氣管支氣管炎和上呼吸道感染

ᵃ 包括肺部感染、肺囊蟲肺炎、肺炎(pneumonia)、腺病毒性肺炎、細菌性肺炎、巨細胞病毒性肺炎、嗜血桿菌性肺炎、克雷白氏肺炎、壞死性肺炎、肺炎球菌性肺炎和鏈球菌性肺炎

在使用 IMFINZI 治療的病人中，不到 10%病人發生的其他不良反應是發聲困難、排尿困難、夜間盜汗、周邊水腫和增加感染機會。表 4 總結了在使用 IMFINZI 治療的病人中，至少 20% 的病人發生的實驗室異常。

表 4. PACIFIC 研究中≥20%病人發生的實驗室異常(與基期相比惡化)

|            | IMFINZI                |          | 安慰劑                    |          |
|------------|------------------------|----------|------------------------|----------|
| 實驗室異常      | 所有級別* (%) <sup>†</sup> | 3或4級 (%) | 所有級別* (%) <sup>†</sup> | 3或4級 (%) |
| <b>化學</b>  |                        |          |                        |          |
| 高血糖        | 52                     | 8        | 51                     | 8        |
| 低鈣血症       | 46                     | 0.2      | 41                     | 0        |
| ALT升高      | 39                     | 2.3      | 22                     | 0.4      |
| AST升高      | 36                     | 2.8      | 21                     | 0.4      |
| 低鈉血症       | 33                     | 3.6      | 30                     | 3.1      |
| 高鉀血症       | 32                     | 1.1      | 29                     | 1.8      |
| GGT升高      | 24                     | 3.4      | 22                     | 1.7      |
| <b>血液學</b> |                        |          |                        |          |
| 淋巴球減少      | 43                     | 17       | 39                     | 18       |

\*根據 NCI CTCAE 4.0 版分級

<sup>†</sup> 各項檢查的發生率是根據具有基線值和至少一次研究期間可用實驗室測量值的病人數：IMFINZI (範圍：464 至 470) 和安慰劑 (範圍：224 至 228)

### 小細胞肺癌

一項隨機、開放性、多中心、有效療法對照的 CASPIAN 試驗，針對之前未治療的擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人，評估 IMFINZI 併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一的安全性。總計 265 名病人每 3 週一次接受 IMFINZI 1500 mg 併用化療，共 4 個週期，之後接受 IMFINZI 每 4 週一次 1500 mg，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。試驗排除有活動性或先前確診的自體免疫疾病、或需要全身性類固醇或免疫抑制劑治療的病人 [見臨床試驗資料 (12.2)]。在 265 名接受 IMFINZI 治療的病人中，49% 暴露了 6 個月以上的時間，19% 暴露了 12 個月以上的時間。

在 266 名只接受化療的病人中，57% 接受了 6 次化療，8% 在化療後接受了 PCI (預防性腦部放射治療)。

7% 接受 IMFINZI 加化療的病人因不良反應而停用 IMFINZI。這些包括非感染性肺炎、肝毒性、神經毒性、敗血症、糖尿病酮酸中毒和全血球減少症 (各一位病人)。31% 接受 IMFINZI 加化療的病人發生嚴重不良反應。至少有 1% 的病人發生之最常見的嚴重不良反應是嗜中性白血球減少合併發燒 (4.5%)、肺炎 (2.3%)、貧血 (1.9%)、全血球減少 (1.5%)、非感染性肺炎 (1.1%) 和慢性阻塞性肺病 (1%)。4.9% 接受 IMFINZI 加化療的病人發生致死性不良反應。這些包

括全血球減少、敗血症、敗血性休克、肺動脈栓塞、肺栓塞和肝炎 (各一位病人)，以及猝死 (2 位病人)。最常見的不良反應 ( $\geq 20\%$  的病人發生) 為噁心、疲倦/虛弱和掉髮。

表 5 總結病人使用 IMFINZI 加化療治療發生的不良反應。

表 5. CASPIAN 試驗中發生在 10%以上病人的不良反應

|                      | IMFINZI 併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一 N=265 |             | Etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一 N=266 |             |
|----------------------|------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|-------------|
| 不良反應                 | 所有級別 (%)                                                   | 第 3-4 級 (%) | 所有級別 (%)                                        | 第 3-4 級 (%) |
| <b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b> |                                                            |             |                                                 |             |
| 咳嗽/咳嗽有痰              | 15                                                         | 0.8         | 9                                               | 0           |
| <b>胃腸道問題</b>         |                                                            |             |                                                 |             |
| 噁心                   | 34                                                         | 0.4         | 34                                              | 1.9         |
| 便秘                   | 17                                                         | 0.8         | 19                                              | 0           |
| 嘔吐                   | 15                                                         | 0           | 17                                              | 1.1         |
| 腹瀉                   | 10                                                         | 1.1         | 11                                              | 1.1         |
| <b>內分泌系統異常</b>       |                                                            |             |                                                 |             |
| 甲狀腺功能亢進*             | 10                                                         | 0           | 0.4                                             | 0           |
| <b>皮膚和皮下組織的異常</b>    |                                                            |             |                                                 |             |
| 禿髮                   | 31                                                         | 1.1         | 34                                              | 0.8         |
| 皮疹†                  | 11                                                         | 0           | 6                                               | 0           |
| <b>全身性問題及施用部位症狀</b>  |                                                            |             |                                                 |             |
| 疲倦/虛弱                | 32                                                         | 3.4         | 32                                              | 2.3         |
| <b>代謝和營養方面的異常</b>    |                                                            |             |                                                 |             |
| 食慾降低                 | 18                                                         | 0.8         | 17                                              | 0.8         |

\* 包括甲狀腺功能亢進和巴塞多氏症 (Basedow's disease)

† 包括紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿皰疹、紅斑、濕疹、皮疹和皮炎

表 6 總結發生在 20%以上病人使用 IMFINZI 加化療治療發生的實驗室檢驗值異常

表 6. CASPIAN 試驗中發生在 20%以上\*病人的實驗室檢驗值異常 (與基準點相比惡化)

|  | IMFINZI 併用 Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=265) | Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=266) |
|--|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|--|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|

| 實驗室檢驗值異常                                      | 3 或 4 級 <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup> | 3 或 4 級 <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup> |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>化學</b>                                     |                                       |                                       |
| 低血鈉                                           | 11                                    | 13                                    |
| 低血鎂                                           | 11                                    | 6                                     |
| 高血糖                                           | 5                                     | 5                                     |
| 鹼性磷酸酶 (ALP)<br>升高                             | 4.9                                   | 3.5                                   |
| ALT 升高                                        | 4.9                                   | 2.7                                   |
| AST 升高                                        | 4.6                                   | 1.2                                   |
| 低血鈣                                           | 3.5                                   | 2.4                                   |
| 血中肌酸酐升高                                       | 3.4                                   | 1.1                                   |
| 高血鉀                                           | 1.5                                   | 3.1                                   |
| 促甲狀腺激素降低<br><LLN <sup>§</sup> 且在基準點<br>時 ≥LLN | 不適用                                   | 不適用                                   |
| <b>血液學</b>                                    |                                       |                                       |
| 嗜中性白血球減少                                      | 41                                    | 48                                    |
| 淋巴球減少                                         | 14                                    | 13                                    |
| 貧血                                            | 13                                    | 22                                    |
| 血小板減少                                         | 12                                    | 15                                    |

\*頻率的切點計算是基於任一級別與基準點相比的改變

<sup>†</sup> 根據 NCI CTCAE 4.03 版分級

<sup>‡</sup> 每一個檢測事件是依據同時有基準點和至少一個在研究中可取得實驗室檢驗值的病人數: IMFINZI (範圍: 258 到 263) 和化療 (範圍: 253 到 262), 除了鎂: IMFINZI 加化療 (18)和化療 (16)

<sup>§</sup> LLN: 正常值下限

### 膽道癌

一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的 TOPAZ-1 試驗, 評估 IMFINZI 併用 gemcitabine 及 cisplatin 治療局部晚期或轉移性 BTC 的安全性。338 名病人每 3 週一次接受 IMFINZI 1500 mg 併用 gemcitabine 及 cisplatin, 最多 8 個週期, 之後每 4 週一次接受 IMFINZI 1500 mg, 直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。本試驗排除患有活性或病歷記載曾患自體免疫或發炎性疾病、人類免疫缺乏病毒感染或其他活性感染的病人, 包括結核病或 C 型肝炎 [參見臨床試驗 (12.2)]。

6% 接受 IMFINZI 併用化療的病人因不良反應而停用 IMFINZI，最常導致停藥的事件為敗血症 (3 名病人) 及缺血性中風 (2 名病人)。其餘事件分布於各系統器官分類，各有一名病人通報。

47% 接受 IMFINZI 併用化療的病人發生嚴重不良反應，最常見的嚴重不良反應 (發生於至少 2% 病人) 為膽管炎 (7%)、發熱 (3.8%)、貧血 (3.6%)、敗血症 (3.3%)、急性腎損傷 (2.4%)。

3.6% 接受 IMFINZI 併用化療的病人發生致命不良反應，包括缺血性或出血性中風(4 名病人)、敗血症(2 名病人)、上胃腸道出血(2 名病人)。最常見的不良反應 (發生於  $\geq 20\%$  病人) 為倦怠、噁心、便秘、食慾減退、腹痛、紅疹及發熱。表 7 總結 接受 IMFINZI 併用化療的病人所發生的不良反應。

表 7：TOPAZ-1 試驗中發生於  $\geq 10\%$  病人的不良反應

|                      | IMFINZI 併用 Gemcitabine 及<br>Cisplatin<br>N = 338 |              | 安慰劑併用 Gemcitabine 及<br>Cisplatin<br>N = 342 |              |
|----------------------|--------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|--------------|
| 不良反應                 | 所有級別* (%)                                        | 第 3-4 級* (%) | 所有級別* (%)                                   | 第 3-4 級* (%) |
| <b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b> |                                                  |              |                                             |              |
| 倦怠 <sup>†</sup>      | 42                                               | 6            | 43                                          | 6            |
| 發熱                   | 20                                               | 1.5          | 16                                          | 0.6          |
| <b>胃腸道異常</b>         |                                                  |              |                                             |              |
| 噁心                   | 40                                               | 1.5          | 34                                          | 1.8          |
| 便秘                   | 32                                               | 0.6          | 29                                          | 0.3          |
| 腹痛 <sup>‡</sup>      | 24                                               | 0.6          | 23                                          | 2.9          |
| 嘔吐                   | 18                                               | 1.5          | 18                                          | 2.0          |
| 腹瀉                   | 17                                               | 1.2          | 15                                          | 1.8          |
| <b>代謝和營養方面的異常</b>    |                                                  |              |                                             |              |
| 食慾減退                 | 26                                               | 2.1          | 23                                          | 0.9          |
| <b>皮膚/皮下組織的異常</b>    |                                                  |              |                                             |              |
| 皮疹 <sup>§</sup>      | 23                                               | 0.9          | 14                                          | 0            |
| 搔癢                   | 11                                               | 0            | 8                                           | 0            |
| <b>精神方面的異常</b>       |                                                  |              |                                             |              |
| 失眠                   | 10                                               | 0            | 11                                          | 0            |

\* 依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(CTCAE) 5.0 版分級

† 包括倦怠、無力、癌症疲倦及虛弱。

‡ 包括腹痛、下腹部疼痛、上腹部疼痛及腰痛。

§ 包括斑疹、斑丘疹、麻疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿疱疹、紅斑疹、痤瘡樣皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥疹、濕疹、紅斑、皮膚炎及皮疹。

表 8 總結接受 IMFINZI 併用化療的病人所發生的實驗室檢驗異常。

表 8. TOPAZ-1 試驗中發生在 20%以上\*病人的實驗室檢驗值異常 (與基準點相比惡化)

|                 | IMFINZI 併用 Gemcitabine 及 Cisplatin | 安慰劑併用 Gemcitabine 及 Cisplatin |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 實驗室檢驗值異常        | 第 3 或 4 級 <sup>†</sup> (%)         | 第 3 或 4 級 <sup>†</sup> (%)    |
| <b>化學</b>       |                                    |                               |
| 低血鈉             | 18                                 | 13                            |
| 丙麩胺醯轉移酶(GGT) 升高 | 12                                 | 13                            |
| 膽紅素升高           | 10                                 | 14                            |
| 低血鉀             | 8                                  | 4.4                           |
| AST 升高          | 8                                  | 8                             |
| ALT 升高          | 7                                  | 6                             |
| 血中肌酸酐升高         | 5                                  | 2.1                           |
| 低血鎂             | 4.5                                | 2.2                           |
| 低白蛋白血症          | 3.6                                | 2.9                           |
| 高血鉀             | 2.1                                | 2.1                           |
| 鹼性磷酸酶(ALP)升高    | 1.8                                | 3.8                           |
| 低血鈣             | 1.8                                | 2.4                           |
| <b>血液學</b>      |                                    |                               |
| 嗜中性白血球減少        | 48                                 | 49                            |
| 貧血              | 31                                 | 28                            |

|        |    |    |
|--------|----|----|
| 白血球減少  | 28 | 28 |
| 淋巴細胞減少 | 23 | 15 |
| 血小板減少  | 18 | 18 |

\*頻率是基於自基準點的所有等級變化

†依美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》(CTCAE) 5.0 版分級。每種檢驗的發生率依據有基準值及至少一次試驗期間實驗室檢驗測量值的病人數：IMFINZI 併用 Gem/Cis (範圍：312-335) 及安慰劑併用 Gem/Cis (範圍：319-341)。

### 肝細胞癌

經由隨機分配、開放性、多中心的 HIMALAYA 試驗，評估 388 位 IMFINZI 併用 tremelimumab 治療肝細胞癌病人的安全性 [參見臨床試驗 (12.4)]。病人於同一天接受單一次 IMFINZI 1500 mg 靜脈輸注併用 tremelimumab 300 mg 及之後每 4 週接受 IMFINZI 或每日口服兩次 sorafenib 400 mg。

41%接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 治療的病人發生嚴重不良反應。超過 1%病人的嚴重不良反應包括出血 (6%)、腹瀉 (4%)、敗血症 (2.1%)、肺炎 (pneumonia, 2.1%)、皮疹 (1.5%)、嘔吐 (1.3%)、急性腎損傷 (1.3%) 和貧血 (1.3%)。8%接受 IMFINZI 併用 tremelimumab 治療的病人發生致死性的不良反應，包括死亡 (1%)、顱內出血 (0.5%)、心臟驟停 (0.5%)、肺炎 (pneumonitis, 0.5%)、肝衰竭 (0.5%) 和免疫介導性肝炎 (0.5%)。最常見的不良反應(≥20%病人)是皮疹、腹瀉、疲勞、瘙癢、肌肉骨骼疼痛和腹痛。

14%的病人因不良反應永久終止治療；導致治療中斷(≥1%)的最常見不良反應是出血(1.8%)、腹瀉(1.5%)、AST 升高(1%)和肝炎(1%)。

35% 的病人因不良反應導致劑量中斷或治療延遲。≥1%的病人需要中斷或延遲給藥的不良反應包括 ALT 升高(3.6%)、腹瀉(3.6%)、皮疹(3.6%)、澱粉酶升高(3.4%)、AST 升高(3.1%)、脂肪酶升高(2.8%)、肺炎(pneumonia, 1.5%)、肝炎(1.5%)、發熱(1.5%)、貧血(1.3%)、血小板減少(1%)、甲狀腺功能亢進(1%)、肺炎(pneumonitis, 1%) 和血肌酐增加(1%)。

表 9 為 HIMALAYA 試驗中接受 IMFINZI 與 tremelimumab 併用治療的病人所發生不良反應之摘要。

**表 9. HIMALAYA 試驗中≥10%的病人發生的不良反應**

|                    | IMFINZI 與 tremelimumab 併用<br>(N=388) |          | Sorafenib<br>(N=374) |           |
|--------------------|--------------------------------------|----------|----------------------|-----------|
| 不良反應               | 全部級別(%)                              | 3-4 級(%) | 全部級別(%)              | 3-4 級 (%) |
| <b>腸胃道疾病</b>       |                                      |          |                      |           |
| 腹瀉*                | 27                                   | 6        | 45                   | 4.3       |
| 腹痛*                | 20                                   | 1.8      | 24                   | 4         |
| 噁心                 | 12                                   | 0        | 14                   | 0         |
| <b>皮膚和皮下組織疾病</b>   |                                      |          |                      |           |
| 皮疹*                | 32                                   | 2.8      | 57                   | 12        |
| 瘙癢                 | 23                                   | 0        | 6                    | 0.3       |
| <b>代謝和營養疾病</b>     |                                      |          |                      |           |
| 食慾下降               | 17                                   | 1.3      | 18                   | 0.8       |
| <b>一般疾病和施打部位狀況</b> |                                      |          |                      |           |
| 疲勞*                | 26                                   | 3.9      | 30                   | 6         |
| 發熱*                | 13                                   | 0.3      | 9                    | 0.3       |
| <b>精神疾病</b>        |                                      |          |                      |           |
| 失眠                 | 10                                   | 0.3      | 4.3                  | 0         |
| <b>內分泌失調</b>       |                                      |          |                      |           |
| 甲狀腺功能低下*           | 14                                   | 0        | 6                    | 0         |
| <b>肌肉骨骼和結締組織疾病</b> |                                      |          |                      |           |
| 肌肉骨骼疼痛*            | 22                                   | 2.6      | 17                   | 0.8       |

\* 表示為多個相關名詞的組合

表 10 為 HIMALAYA 試驗中接受 IMFINZI 與 tremelimumab 併用治療的病人所發生的實驗室數據異常。

表 10. HIMALAYA 試驗中≥20%的病人出現的實驗室數據異常(與基期相比惡化)

|                | IMFINZI 與 tremelimumab 併用          |                                        | Sorafenib                          |                                        |
|----------------|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
| 實驗室數據異常        | 任何級別 <sup>†</sup> (%) <sup>†</sup> | 等級 3 <sup>†</sup> 或 4 (%) <sup>†</sup> | 任何級別 <sup>†</sup> (%) <sup>†</sup> | 等級 3 <sup>†</sup> 或 4 (%) <sup>†</sup> |
| <b>化學</b>      |                                    |                                        |                                    |                                        |
| 天冬氨酸轉氨酶(AST)升高 | 63                                 | 27                                     | 55                                 | 21                                     |

|                  |    |     |    |     |
|------------------|----|-----|----|-----|
| 丙氨酸轉氨酶(ALT)升高    | 56 | 18  | 53 | 12  |
| 鈉降低              | 46 | 15  | 40 | 11  |
| 膽紅素升高            | 41 | 8   | 47 | 11  |
| 鹼性磷酸酶(ALP)升高     | 41 | 8   | 44 | 5   |
| 血糖升高             | 39 | 14  | 29 | 4   |
| 鈣降低              | 34 | 0   | 43 | 0.3 |
| 白蛋白降低            | 31 | 0.5 | 37 | 1.7 |
| 鉀升高              | 28 | 3.8 | 21 | 2.6 |
| 肌酐(creatinine)升高 | 21 | 1.3 | 15 | 0.9 |
| <b>血液學</b>       |    |     |    |     |
| 血紅素減少            | 52 | 4.8 | 40 | 6   |
| 淋巴球減少            | 41 | 11  | 39 | 10  |
| 血小板減少            | 29 | 1.6 | 35 | 3.1 |
| 白血球減少            | 20 | 0.8 | 30 | 1.1 |

† 根據 NCI CTCAE 4.03 版分級。

‡ 每項測試的發生率均基於同時具有基期和至少一項研究實驗室數據測量值的病人數量：IMFINZI 與 tremelimumab (367-378)和 sorafenib (344-352)。

## 9 過量

目前尚無資訊。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

程序性細胞死亡配體-1 (PD-L1)的表達可能被炎症信號 (例如 IFN- $\gamma$ ) 所誘導，並且可表現在腫瘤微環境中的腫瘤細胞及腫瘤相關免疫細胞。PD-L1 與 PD-1 和 CD80 (B7.1)交互作用，從而阻斷 T 細胞功能和活化。PD-L1 與其受體結合，藉此減低具細胞毒性的 T 細胞活化，增殖和細胞激素的產生。

Durvalumab 是一種人類免疫球蛋白 G1 kappa (IgG1k) 單株抗體，與 PD-L1 結合並且阻斷 PD-L1 與 PD-1 和 CD80 (B7.1)的交互作用。阻斷 PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 的交互作用釋放了對免疫反應的抑制作用，但不會誘導抗體依賴型細胞調節的細胞毒性作用(ADCC)。

以 durvalumab 阻斷 PD-L1 可導致體外 T 細胞活化增加，並且在共同移植的人類腫瘤和免疫細胞異體移植小鼠模式中可減少腫瘤大小。

## 10.2 藥效藥理特性

每 4 週服用一次 1500mg 給藥方案相較於每 2 週 10mg/kg 給藥方案病人之藥物動力學參數模擬比較，其穩定狀態下的曲線面積(AUC)高 6%，給藥前血中濃度( $C_{trough}$ )低 19%、最高血中濃度( $C_{max}$ )高 55%。基於藥物動力學參數和暴露量與安全性的相關性，預期在體重 >30 公斤的非小細胞肺癌病人，每 4 週服用一次 1500mg 與每 2 週 10mg/kg，未有臨床上療效和安全性的差異。

### 免疫原性

觀察到的抗藥物抗體發生率，高度依賴於檢測方法的敏感性和特異性。檢測方法的差異排除了下述試驗與其他試驗中抗藥物抗體 (ADAs) 發生率進行有意義的比較。

2280 位接受每 2 週一次 10 mg/kg 或是每 4 週一次 20 mg/kg IMFINZI 單一藥物的病人中，有 69 名病人 (3%) 對治療產生的抗藥物抗體 (ADAs) 檢測呈陽性，有 12 名病人 (0.5%) 對中和抗體檢測呈陽性。抗 durvalumab ADAs 的形成似乎在其藥動學或安全性上沒有臨床相關影響。

在 CASPIAN 試驗中，201 位接受每 3 週一次 1500 mg IMFINZI 併用四劑化療，然後再每 4 週一次 1500 mg IMFINZI 的病人，沒有任何人對治療產生的 ADAs 檢測呈陽性。

在 TOPAZ-1 試驗中，240 名病人接受每 3 週一次 1500 mg IMFINZI 併用化療，最多 8 個周期，之後每 4 週一次接受 IMFINZI 1500 mg，其中 2 名病人 (0.8%) 對治療產生的抗藥物抗體 (ADAs) 及中和抗體檢測呈陽性。沒有足夠的病人數 (各兩名病人) 可判定 IMFINZI 治療產生的 ADAs 或中和抗體對藥效學、藥動學、安全性及有效性是否有影響。

在 HIMALAYA 試驗的 12 週治療期間，每 4 週接受一次 IMFINZI 併用單劑 tremelimumab 的 294 名病人中，於給藥前第 0 週、第 4 週和第 12 週評估了針對 IMFINZI 的 ADAs 檢測，其中 3.1% (9/294) 的病人抗 durvalumab 抗體檢測呈陽性。在 ADAs 檢測呈陽性的 9 名病人中，55.6% (5/9) 檢測出針對 durvalumab 的中和抗體呈陽性。沒有發現抗 durvalumab 抗體對 durvalumab 安全性的臨床顯著影響；然而，ADAs 對 durvalumab 的藥物動力學和療效的影響尚不清楚。

## 10.3 臨床前安全性資料

### 致癌性，致突變性，生育力損害

尚未評估 durvalumab 的致癌性和基因毒性。

尚未以 durvalumab 進行動物生育力研究。在重複劑量毒性試驗中，對性發育成熟之食蟹猴給予 durvalumab 長達 3 個月，durvalumab 對雄性和雌性動物之生殖器官沒有顯著影響。

### **動物毒理學和/或藥理學**

在動物模式中，抑制 PD-L1/PD-1 訊息傳遞會增加某些感染的嚴重度，以及增強炎症反應。感染結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的 PD-1 基因剔除小鼠與野生型對照組比較，生存率顯著降低，這與這些動物中的細菌增殖及炎症反應增加有關。使用靈長類動物抗 PD-1 抗體會阻斷 PD-1，並顯示會加重恒河獼猴中的結核分枝桿菌感染。PD-L1 和 PD-1 基因剔除小鼠在感染淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus) 之後，也顯示生存率降低。

### **11 藥物動力學特性**

每 2、3 或 4 週給病人一次 0.1 mg/kg (核准建議劑量的 0.01 倍) 至 20 mg/kg (核准建議劑量的 2 倍) 的藥物劑量，來進行 Durvalumab 單一藥物治療的藥動學研究。

當劑量 < 3 mg/kg (核准建議劑量的 0.3 倍)，PK 暴露量增加超過劑量增加比例，而當劑量 ≥ 3 mg/kg 每 2 週一次，PK 暴露量增加與劑量增加成正比。穩定狀態在約 16 週達到。

Durvalumab 單一藥物治療、併用化療和併用 tremelimumab 有類似的藥動學。

#### 分佈

穩定狀態分佈體積 (V<sub>ss</sub>) 的幾何平均數 (%變異係數 [CV%]) 為 5.4 (13.1%) L。

#### 排除

Durvalumab 清除率隨時間降低，從基線值最大降低量的平均值 (CV%) 約為 23% (57%)，導致在第 365 天的穩定狀態清除率 (CL<sub>ss</sub>) 的幾何平均數 (CV%) 為 8.2 mL/h (39%)；CL<sub>ss</sub> 降低不被認為與臨床相關。根據基線 CL，末相半衰期的幾何平均數 (CV%) 約 18 (24%) 天。

#### 特殊族群

年齡 (18-96 歲)、體重 (31-175 公斤)、性別、種族 (白人、黑人、亞洲人、夏威夷原住民、太平洋島原住民或美洲印第安人)、白蛋白濃度 (4-57 g/L)、乳酸脫氫酶濃度、可溶性 PD-L1 (67-3,470 pg/mL)、腫瘤類型 (NSCLC、SCLC、BTC 和 HCC)、輕度至中度腎功能不全 (CL<sub>cr</sub> 30-89 mL/min)、輕度至中度肝功能不全 (膽紅素 ≤ 3 倍 ULN 和任何 AST) 對 durvalumab 的藥動學沒有臨床上顯著的影響。

尚不清楚重度腎功能不全 (CL<sub>cr</sub> 15-29 mL/min) 或重度肝功能不全 (膽紅素 > 3 倍 ULN 和任何 AST) 對 durvalumab 藥動學的影響。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 非小細胞肺癌 (NSCLC)

PACIFIC 研究 (NCT02125461) 評估了 IMFINZI 的療效，其為一項在不可切除的第三期 NSCLC 病人進行的多中心，隨機，雙盲，安慰劑對照研究，這些病人在啟用研究藥物前的 42 天內完成至少 2 個週期的同步含鉑化療和根治性放療，並且 WHO 體能狀況為 0 或 1 分。該研究排除了在同步放化療後疾病惡化的病人、患有活動性自體免疫疾病或在進入研究前 2 年內有自體免疫疾病的病人、或患有需要全身性免疫抑制劑之疾病的病人。隨機分組按性別、年齡 (<65 歲對 ≥65 歲) 和吸煙史 (吸煙者對非吸煙者) 分層。病人以 2 : 1 的比例隨機接受 IMFINZI 10 mg/kg 或安慰劑靜脈注射，每 2 週一次，最多 12 個月或直到發生不可接受的毒性或確認有 RECIST 1.1 版定義的惡化。每 8 週進行一次腫瘤狀態評估。主要療效結果指標為由盲性獨立中央評估委員會 (BICR) 根據 RECIST 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS) 和整體存活期 (OS)。其他的療效結果指標包括由 BICR 評估的總緩解率 (ORR) 和反應持續時間 (DoR)。

總共 713 名病人被隨機分配：476 名病人進入 IMFINZI 組，237 名病人進入安慰劑組。研究人群特徵為：中位年齡 64 歲 (範圍：23 至 90 歲)；70% 男性；69% 白人，27% 亞洲人；16% 目前吸煙者，75% 以前吸煙者，9% 從未吸煙者；51% 的 WHO 體能狀態是 1 分；53% IIIA 期，45% IIIB 期；組織學型態 46% 為鱗狀，54% 為非鱗狀。所有病人均按照研究計劃書接受根治性放療，其中 92% 接受的總放射劑量為 54 Gy 至 66 Gy；99% 的病人接受含鉑化療 (55% 為含 cisplatin 化療，42% 為含 carboplatin 化療，2% 在 cisplatin 和 carboplatin 之間轉換)。

根據 299 起事件 (預估總惡化事件數的 61%) 進行的預設期中 OS 分析，試驗結果顯示接受 IMFINZI 的病人相對於安慰劑組，OS 有統計學顯著之改善。根據 371 起事件 (預估總惡化事件數的 81%) 進行的預設期中 PFS 分析，顯示接受 IMFINZI 的病人相對於安慰劑組，PFS 有統計學顯著之改善。表 11 和圖 1 總結 PACIFIC 試驗的療效結果。

表 11. PACIFIC 研究的療效結果

| 療效指標               | IMFINZI (N=476)*  | 安慰劑 (N=237)*       |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| <b>整體存活期 (OS)†</b> |                   |                    |
| 死亡人數               | 183 (38%)         | 116 (49%)          |
| 中位月數 (95% CI)      | NR<br>(34.7, NR)  | 28.7<br>(22.9, NR) |
| 危險比 (95% CI)‡      | 0.68 (0.53, 0.87) |                    |

|                              |                   |                |
|------------------------------|-------------------|----------------|
| p 值 <sup>‡, §</sup>          | 0.0025            |                |
| 無惡化存活期 (PFS) <sup>¶, #</sup> |                   |                |
| 發生事件的病人數 (%)                 | 214 (45%)         | 157 (66%)      |
| 中位月數 (95% CI)                | 16.8 (13, 18.1)   | 5.6 (4.6, 7.8) |
| 危險比 (95% CI) <sup>‡, ♢</sup> | 0.52 (0.42, 0.65) |                |
| p 值 <sup>‡, Ⓑ</sup>          | <0.0001           |                |

\*在 ITT 群體中，經盲性獨立中央評估委員會根據 RECIST 1.1 版評估，IMFINZI 組中 7% 和安慰劑組 10% 的受試者不具有可測量的病灶

<sup>‡</sup>OS 結果：根據 299 起 OS 事件 (發生於試驗開始後 46 個月) 進行的期中 OS 分析

<sup>‡</sup>雙側 p 值：根據按性別、年齡和吸菸史分層的對數秩檢定

<sup>§</sup>與期中分析分配的  $\alpha$  值 0.00274 比較 (Lan DeMets 消耗函數近似 O'Brien Fleming 邊界)

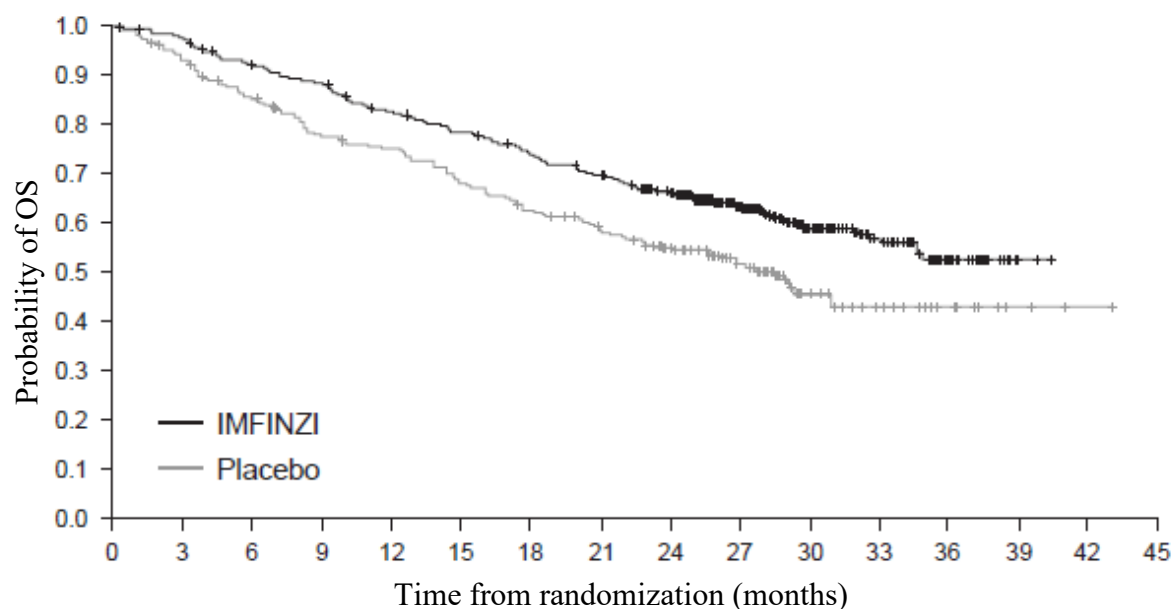
<sup>¶</sup>由盲性獨立中央評估委員會 (BICR) 根據實體腫瘤療效反應評估標準 (RECIST) 1.1 版進行評估

<sup>#</sup>PFS 結果：根據 371 起 PFS 事件 (發生於試驗開始後 33 個月) 進行的期中 PFS 分析

<sup>♢</sup>Pike 估計量

<sup>Ⓑ</sup>與期中分析分配的  $\alpha$  值 0.011035 比較 (Lan DeMets 消耗函數近似 O'Brien Fleming 邊界)

圖 1 PACIFIC 研究中整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



|         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| 有風險病人人數 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |
| 月       | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30  | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI | 476 | 464 | 431 | 415 | 385 | 364 | 343 | 319 | 274 | 210 | 115 | 57 | 23 | 2  | 0  | 0  |
| 安慰劑     | 237 | 220 | 198 | 178 | 170 | 155 | 141 | 130 | 117 | 78  | 42  | 21 | 9  | 3  | 1  | 0  |

## 12.2 小細胞肺癌 (SCLC)

CASPIAN 是一項隨機、多中心、有效療法對照、開放性的試驗 (NCT03043872 試驗)，針對之前未治療的 ES-SCLC 病人，評估 IMFINZI 併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一的療效。符合試驗條件的病人其 WHO 體能狀態分數為 0 或 1 分且適合接受含鉑化療作為 SCLC 第一線的治療；出現無症狀或治療過的腦轉移病人也是符合試驗條件的。含鉑化合物的選擇是依試驗主持人考量推算肌酸酐清除後的判斷。曾有胸部放射療法病史；有活動性原發性免疫不全病史；自體免疫疾病包括腫瘤伴隨症候群；活動性或先前確診的自體免疫或發炎性疾病；第一劑治療前 14 天內使用全身性免疫抑制劑但不包括全身性皮質類固醇的生理性劑量，以上病人均不符合試驗條件。

依第 1 週期預定的含鉑療法 (cisplatin 或 carboplatin) 分層隨機分配。

對於 ES-SCLC 的療效評估是比較以下兩組：

- 每 21 天週期的第 1 天使用 IMFINZI 1500 mg 和依試驗主持人決定使用 carboplatin (AUC 5 或 6 mg/mL/min) 或 cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup>) 兩者之一，在每 21 天週期的第 1、2、3 天靜脈輸注 etoposide (80-100 mg/m<sup>2</sup>)，最多 4 個週期，之後接受 IMFINZI 每 4 週一次 1500 mg，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止；或
- 每 21 天週期的第 1 天依試驗主持人決定使用 carboplatin (AUC 5 或 6 mg/mL/min) 或 cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup>) 兩者之一，在每 21 天週期的第 1、2、3 天靜脈輸注 etoposide (80-100 mg/m<sup>2</sup>)，最多 6 個週期。在化療完成後，依試驗主持人判斷是否接受預防性顱部放射治療 (PCI)。

若病人的臨床狀態穩定，並依試驗主持人判斷可獲得臨床效益，允許在疾病惡化後施用 IMFINZI 單一療法。

重要療效結果測量為 IMFINZI 加化療與單獨化療的整體存活期 (OS) 比較。其他療效結果測量為試驗主持人依 RECIST v1.1 評估無惡化存活期 (PFS) 與客觀治療反應率 (ORR)。

試驗人口特性資料為：中位年齡 63 歲 (範圍：28 至 82 歲)；40% 病人年齡 ≥65 歲；70% 為男性；84% 為白人、15% 為亞裔、0.9% 為黑人；65% 為 WHO/ECOG PS 1 分；93% 為目前吸菸或曾經吸菸者。在基準點有 90% 的病人有第四期疾病，10% 的病人有轉移性腦癌。25% 的病人接受 cisplatin 及 74% 接受 carboplatin。在單獨化療的組別中，57% 的病人接受 6 個週期的化療，8% 接受 PCI。

表 12 及圖 2 總結 OS 的結果。

**表 12. CASPIAN 試驗的療效結果**

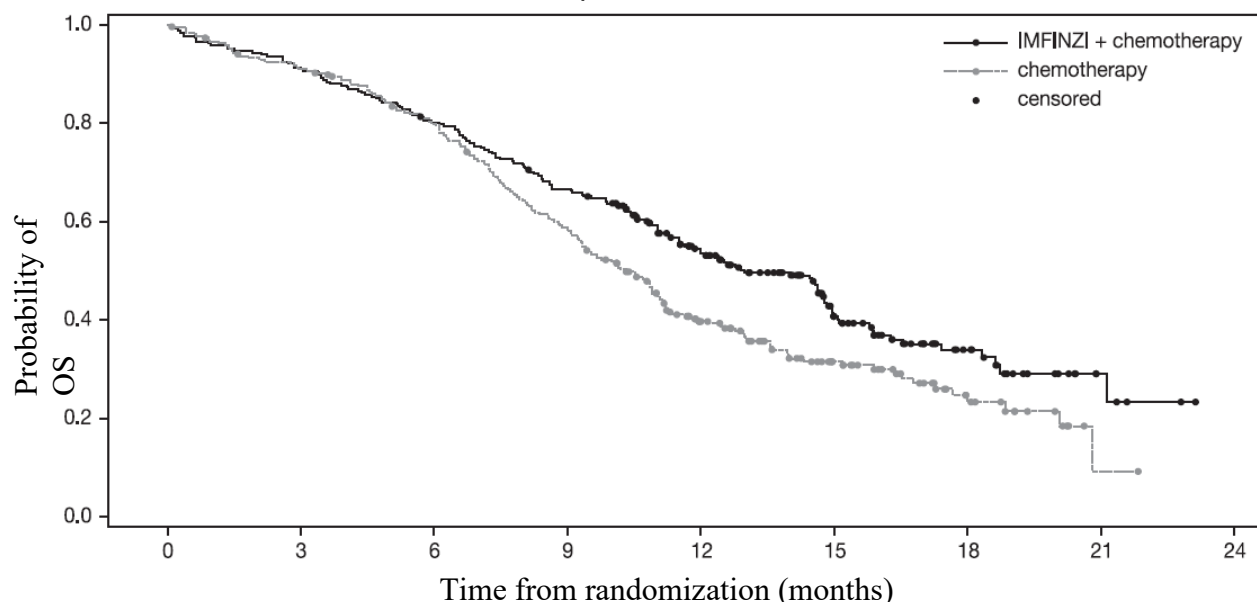
| 療效指標 | IMFINZI 和 Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=268) | Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=269) |
|------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|

| 整體存活期 (OS)                |                      |                     |
|---------------------------|----------------------|---------------------|
| 死亡人數 (%) <sup>*</sup>     | 155 (57.8)           | 181 (67.3)          |
| 中位 OS (月)<br>(95% CI)     | 13.0<br>(11.5, 14.8) | 10.3<br>(9.3, 11.2) |
| 危險比 (95% CI) <sup>†</sup> | 0.73 (0.59, 0.91)    |                     |
| p 值 <sup>*</sup>          | 0.0047               |                     |

<sup>\*</sup> 在事先擬定的期中分析中，觀察到 336 個 OS 事件 (佔預期事件的 79%)，宣稱療效的邊界 (0.0178) 是依據 Lan-Demets alpha 消耗函數與 O'Brien Fleming type 邊界

<sup>†</sup> 使用分層對數秩檢定進行分析，調整第 1 週期預定的含鉑療法 (carboplatin 或 cisplatin)，並使用相關性排序檢定。

圖 2 CASPIAN 試驗之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



| 有風險病人人數      | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15 | 18 | 21 | 24 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| IMFINZI + 化療 | 268 | 244 | 214 | 177 | 116 | 57 | 25 | 5  | 0  |
| 化療           | 269 | 242 | 209 | 153 | 82  | 44 | 17 | 1  | 0  |

在IMFINZI加化療的組別中，試驗主持人評估的PFS (佔預期事件的96%) 顯示風險比值為 0.78 (95%信賴區間：0.65, 0.94)和5.1個月的中位PFS值；而單獨化療組別為5.4個月的中位PFS值。在IMFINZI加化療的組別中，試驗主持人評估確認的ORR為68% (95%信賴區間：62%, 73%)，而單獨化療組別為58% (95%信賴區間：52%, 63%)。

依據預期第一期接受含鉑化療的OS探測性分層分析中，接受carboplatin的病人風險比值為0.70 (95%信賴區間：0.55, 0.89)，接受cisplatin的病人風險比值為0.88 (95%信賴區間：0.55, 1.41)。

### 12.3 膽道癌 (BTC)

一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的 TOPAZ-1 試驗 (NCT03875235)，納入685名經組織學檢查確認為局部晚期無法切除或轉移性 BTC，且先前未曾接受全身性治療者，評估使用IMFINZI 併用 gemcitabine 及 cisplatin對局部晚期或轉移性BTC的療效。於手術及/或輔助療法完成後，疾病在 > 6 個月之後復發的病人符合試驗的參加資格。病人符合美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1 分，且必須至少有一處符合 RECIST 1.1 版定義的目標病灶。

有下列情形的病人不符合試驗參加資格：患有壺腹癌；患有活性或病歷記載曾患自體免疫或發炎性疾病；人類免疫缺乏病毒感染或活性感染 (包括結核病或 C 型肝炎)；目前或第 1 劑 IMFINZI 前 14 天內曾使用免疫抑制藥物。

隨機分配依據疾病狀態(復發或無法手術切除)及原發腫瘤位置(肝內膽管癌 intrahepatic cholangiocarcinoma [ICCA]、肝外膽管癌 extrahepatic cholangiocarcinoma [ECCA]或膽囊癌 gallbladder cancer [GBC])分層。

病人1:1隨機分配接受以下治療：

- 每 21 天週期的第 1 天施用 IMFINZI 1500 mg，第 1 天及第 8 天施用 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 及 cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>，最多 8 個週期，之後每 4 週施用一次 IMFINZI 1500 mg，或是
- 每 21 天週期的第 1 天施用安慰劑，第 1 天及第 8 天施用 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 及 cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>，最多 8 個週期，之後每 4 週施用一次安慰劑 1500 mg。

IMFINZI 或是安慰劑的療程，持續直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。

經試驗主持人判定，若病人臨床狀態穩定且具臨床益處時，允許在疾病惡化後繼續治療。

主要療效評估指標為整體存活期 (OS)。

其他療效評估指標為試驗主持人評估的無惡化存活期 (PFS)、客觀治療反應率 (ORR)及反應持續時間(DoR)。隨機分配日後的 24 週內，每 6 週進行一次腫瘤評估，之後每 8 週一次，直到確認客觀疾病惡化為止。

試驗族群的特徵為：50%男性、中位年齡64歲(範圍：20-85歲)、47%病人年齡為65歲以上、56%亞洲人、37%白人、2%黑人或非裔美洲人、0.1%美洲印第安人或阿拉斯加原住

民及4%其他；51%ECOG 體能分數 1 分；原發性腫瘤位置：56% ICCA、18% ECCA、25% GBC；20 %病人有復發疾病、86%為轉移性及14%為局部晚期疾病。

根據預定期中分析顯示，隨機分配至 IMFINZI 併用化療的病人相對於安慰劑併用化療的病人，OS及PFS有具統計意義的改善。表13總結 TOPAZ-1 試驗的療效結果

**表 13 TOPAZ-1 試驗的療效結果**

| 療效指標                    | IMFINZI 併用<br>Gemcitabine 及<br>Cisplatin<br>(n=341) | 安慰劑併用 Gemcitabine<br>及 Cisplatin<br>(n=344) |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>整體存活期 (OS)</b>       |                                                     |                                             |
| 死亡人數 (%)                | 198 (58)                                            | 226 (66)                                    |
| OS 中位數 (月)<br>(95% CI)* | 12.8<br>(11.1, 14)                                  | 11.5<br>(10.1, 12.5)                        |
| 危險比 (95% CI)†           | 0.80 (0.66, 0.97)                                   |                                             |
| p 值†                    | 0.021                                               |                                             |
| <b>無惡化存活期 (PFS)</b>     |                                                     |                                             |
| 出現事件的病人數 (%)            | 276 (81)                                            | 297 (86)                                    |
| 中位數 (月) (95% CI)*       | 7.2<br>(6.7, 7.4)                                   | 5.7<br>(5.6, 6.7)                           |
| 危險比 (95% CI)†           | 0.75 (0.63, 0.89)                                   |                                             |
| p 值§                    | 0.001                                               |                                             |

\*使用 Kaplan-Meier 衍生 Brookmeyer-Crowley 方法計算 95%信賴區間。

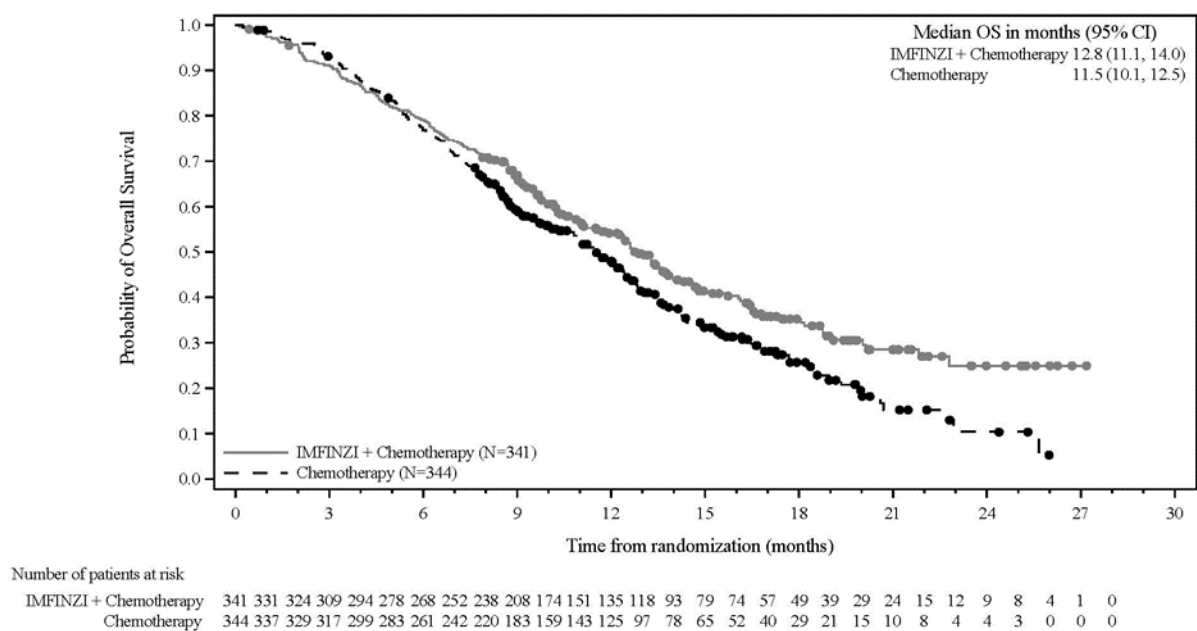
† 依據疾病狀態及原發性腫瘤位置使用分層 Cox 比例危險模型分層。

‡ 依據 alpha 邊界值(0.030)相比的分層對數秩檢定取得雙側 p 值；

§依據 alpha 邊界值(0.048)相比的分層對數秩檢定取得雙側 p 值。

試驗主持人評估IMFINZI 併用化療的組別ORR為27% (95%CI：22% - 32%)，僅用化療的組別ORR為19%(95%CI：15% - 23%)。

圖 3：TOPAZ-1 試驗的OS 的 Kaplan-Meier 曲線



## 12.4 肝細胞癌

在 HIMALAYA 試驗 (NCT03298451) 中評估了IMFINZI與tremelimumab併用的療效。該研究是一項隨機 (1:1:1)、開放標籤、多中心研究，對象為確診無法切除之肝細胞癌，且之前未接受過全身性肝細胞癌治療的病人。病人被隨機分配到兩個研究組之一(IMFINZI 加 tremelimumab或IMFINZI)或sorafenib。試驗的治療包括在同一天接受注射IMFINZI 1500 mg 併用單次靜脈注射tremelimumab 300mg，之後每 4 週接受一次IMFINZI；每 4 週一次IMFINZI 1500 mg (未經核准的uHCC治療方案)；或每天口服兩次sorafenib 400 mg，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。IMFINZI的療效評估是基於隨機分配到IMFINZI加 tremelimumab組與sorafenib組的病人。而隨機分配的分層因子為大血管侵犯(MVI) (是或否)、肝病病因(B型肝炎病毒或C型肝炎病毒或其他)和ECOG表現狀態(0或1)。

該試驗納入BCLC C期或B期(不適合局部區域治療)的病人。該試驗排除了同時感染病毒性B型肝炎和C型肝炎的患者；12 個月內現行的或之前有記錄的胃腸道(GI)出血；6個月內需要非藥物介入的腹水；治療開始前12個月內發生肝性腦病變；現行的或之前有記錄的自體免疫性或炎症疾病。納入試驗前並未強制進行上消化道內視鏡檢查，但對於有食道靜脈曲張出血史或經治療醫師評估為食道靜脈曲張出血高風險的病人，需要依據醫療院所之準則進行上消化道內視鏡檢查。

在疾病惡化後，如果病人的臨床狀況穩定且研究者認為有臨床益處，則允許繼續接受試驗藥物治療。

主要療效指標是IMFINZI加tremelimumab組與sorafenib組之間的整體存活期(OS)。其他療效指標包括根據RECIST v1.1由研究者評估的疾病無惡化存活期(PFS)、客觀反應率(ORR)和反應持續時間(DoR)。腫瘤評估在前12個月每8週進行一次，之後每12週進行一次。

IMFINZI 加 tremelimumab組和sorafenib組的基期人口統計數據如下：男性(85%)，年齡<65 歲(50%)，中位年齡65歲(18 至 88 歲)，白人(46%)、亞洲人(49%)、黑人或非裔美國人(2%)，ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh A級(99%)，大血管侵犯(26%)，肝外擴散(53%)，病毒病因包括B型肝炎(31%)、C型肝炎(27%)、未感染(42%)。

療效結果見表14和圖4

**表14. HIMALAYA試驗的療效結果**

| 指標                             | IMFINZI併用<br>Tremelimumab<br>(N=393) | Sorafenib<br>(N=389) |
|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| 整體存活期                          |                                      |                      |
| 死亡數(%)                         | 262 (66.7)                           | 293 (75.3)           |
| OS中位數 (月)<br>(95% CI)          | 16.4<br>(14.2, 19.6)                 | 13.8<br>(12.3, 16.1) |
| HR (95% CI) *                  | 0.78 (0.66, 0.92)                    |                      |
| p值 <sup>†, ‡</sup>             | 0.0035                               |                      |
| 疾病無惡化存活期                       |                                      |                      |
| 事件數量(%)                        | 335 (85.2)                           | 327 (84.1)           |
| PFS中位數 (月)<br>(95% CI)         | 3.8<br>(3.7, 5.3)                    | 4.1<br>(3.7, 5.5)    |
| HR (95% CI)*                   | 0.90 (0.77, 1.05)                    |                      |
| 客觀反應率                          |                                      |                      |
| ORR % (95% CI) <sup>§, ¶</sup> | 20.1 (16.3, 24.4)                    | 5.1 (3.2, 7.8)       |
| 完全反應 n (%)                     | 12 (3.1)                             | 0                    |
| 部分反應 n (%)                     | 67 (17.0)                            | 20 (5.1)             |
| 反應持續時間                         |                                      |                      |
| DoR中位數 (月) (95% CI)            | 22.3 (13.7, NR)                      | 18.4 (6.5, 26.0)     |
| 持續時間≥6個月之比例%                   | 82.3                                 | 78.9                 |
| 持續時間≥12個月之比例%                  | 65.8                                 | 63.2                 |

\* HR(IMJUDO 和 durvalumab 與sorafenib)是基於分層 Cox 比例風險模型。

† 基於分層對數秩檢驗。

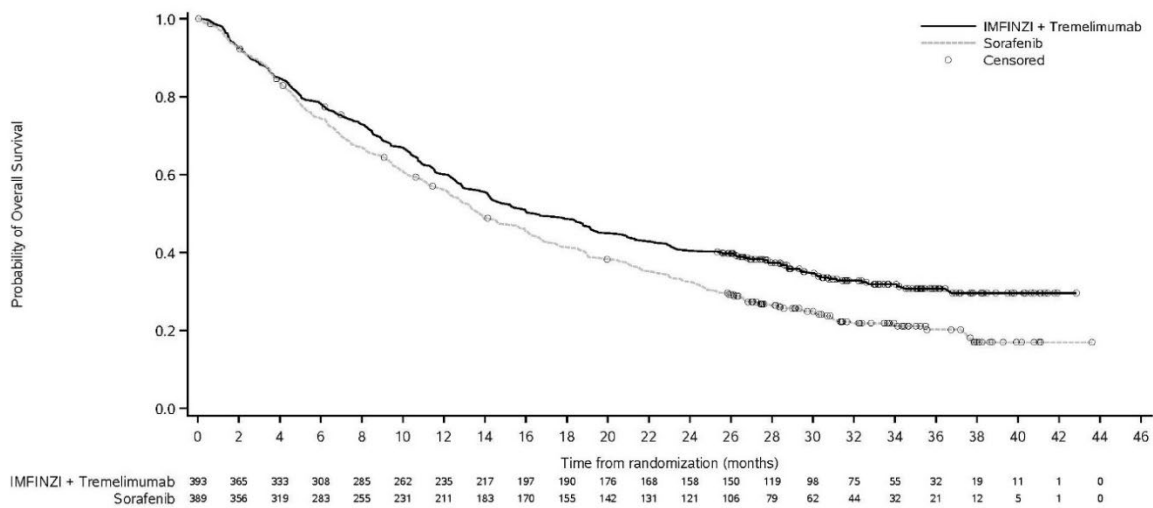
‡ 基於具有 O'Brien Fleming 類型邊界的 Lan-DeMets  $\alpha$  支出函數和觀察到的實際事件數，IMJUDO 和 durvalumab 與 sorafenib 的統計顯著性邊界為 0.0398 (Lan 和 DeMets 1983)。

§ 確認的完全反應或部分反應。

¶ 基於 Clopper-Pearson 方法。

CI=信賴區間，HR=危險比，NR=未達到

圖4. OS的Kaplan-Meier曲線



### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

IMFINZI (durvalumab) 注射液是一種清澈至乳白色，無色至微黃色溶液，以裝有 1 個單劑量小瓶的紙盒供應：

- 500 mg/10 mL
- 120 mg/2.4 mL

#### 13.2 效期

保存期限請參照標籤或外盒

#### 13.3 儲存條件

以原裝紙盒避光儲存，冷藏於 2°C 至 8°C。不可冷凍。不可搖晃。

## 15. 其他

版本日期：2023年09月 (USPI: 9/2022)

製造廠：CATALENT INDIANA, LLC

製造廠廠址：1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 US

製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

製造廠廠址：Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany

包裝廠：AstraZeneca AB

包裝廠廠址：FORSKARGATAN 18,151 36, SODERTALJE, SWEDEN

包裝廠：CATALENT INDIANA, LLC

包裝廠廠址：1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 US

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地 址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓

IMFINZI is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.