

# 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 適應症

#### 1.1 泌尿道上皮癌

治療下列患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：

- 接受含鉑化療期間或治療結束後病情惡化。
- 於使用含鉑化療進行術前輔助治療，或輔助治療 12 個月內病情惡化。

本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

#### 1.2 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。

#### 1.3 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 用法用量

#### 2.1 建議劑量

IMFINZI 單一藥物治療及 IMFINZI 併用化療，建議劑量請見表 1。[見臨床研究(14.2)]

IMFINZI 靜脈輸注給藥時間為 60 分鐘。

表 1. IMFINZI 建議劑量

| 適應症                | IMFINZI 建議劑量     | 治療持續時間             |
|--------------------|------------------|--------------------|
| 泌尿道上皮癌             | 10 mg/kg，每 2 週一次 | 直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止 |
| 局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) | 10 mg/kg，每 2 週一次 | 直到疾病惡化、發生無法耐受的毒性   |

|                    |                                                                                               |                        |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                    |                                                                                               | *連續使用本品一年以上的利益風險平衡尚未確認 |
| 擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) | 每 3 週一次 (21 天) 1500 mg <sup>1</sup><br>併用化療 <sup>2</sup> ，共 4 個週期<br>之後每 4 週一次 1500 mg 單一藥物治療 | 直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止     |

<sup>1</sup> 病人體重若為 30 kg 以下，必須依體重調整適當劑量，相當於 IMFINZI 每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg 併用化療，共 4 個週期，之後接受每 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。

<sup>2</sup> 同一天內必須先施用 IMFINZI，再進行化療。IMFINZI 與化療合併施用時，用藥劑量請參閱 etoposide 和 carboplatin 或 cisplatin 的處方資訊。

## 2.2 不良反應的劑量調整

建議不要減少劑量。如表 2 所述，暫時不給或終止 IMFINZI 以處理不良反應。

**表 2. 不良反應的建議劑量調整**

| 不良反應                | 嚴重程度 <sup>1</sup>                                                                             | 劑量調整                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 肺炎 [見警語和注意事項 (5.1)] | 2 級                                                                                           | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |
|                     | 3 或 4 級                                                                                       | 永久停藥                                                         |
| 肝炎 [見警語和注意事項 (5.2)] | ALT 或 AST 大於 3 倍但小於或等於 8 倍 ULN<br>或<br>總膽紅素大於 1.5 倍但小於或等於 5 倍 ULN                             | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |
|                     | ALT 或 AST 大於 8 倍 ULN 或總膽紅素大於 5 倍 ULN<br>或<br>沒有其他原因而同時出現 ALT 或 AST 大於 3 倍 ULN 且總膽紅素大於 2 倍 ULN | 永久停藥                                                         |

|                                   |                           |                                                              |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 結腸炎或腹瀉 [見警語和注意事項 (5.3)]           | 2 級                       | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |
|                                   | 3 或 4 級                   | 永久停藥                                                         |
| 甲狀腺功能亢進或甲狀腺炎 [見警語和注意事項 (5.4)]     | 2-4 級                     | 暫不給藥直到臨床狀況穩定                                                 |
| 腎上腺功能不全或垂體炎/垂體低能症[見警語和注意事項 (5.4)] | 2-4 級                     | 暫不給藥直到臨床狀況穩定                                                 |
| 第一型糖尿病 [見警語和注意事項 (5.4)]           | 2-4 級                     | 暫不給藥直到臨床狀況穩定                                                 |
| 腎炎 [見警語和注意事項 (5.5)]               | 肌酸酐大於 1.5 倍但小於或等於 3 倍 ULN | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |
|                                   | 肌酸酐大於 3 倍 ULN             | 永久停藥                                                         |
| 皮疹或皮炎 [見警語和注意事項 (5.6)]            | 2 級超過 1 週或<br>3 級         | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |
|                                   | 4 級                       | 永久停藥                                                         |
| 感染 [見警語和注意事項 (5.8)]               | 3 或 4 級                   | 暫不給藥直到臨床狀況穩定                                                 |
| 輸注相關反應 [見警語和注意事項 (5.9)]           | 1 或 2 級                   | 中斷輸注或減緩輸注速度                                                  |
|                                   | 3 或 4 級                   | 永久停藥                                                         |
| 其他免疫介導性不良反應 [見警語和注意事項 (5.7)]      | 3 級                       | 暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。 |

|                            |                                                              |      |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|------|
|                            | 4 級                                                          | 永久停藥 |
| 持續的 2 或 3 級不良反應 (不包括內分泌病變) | 2 或 3 級不良反應，其在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內未恢復到 0 或 1 級              | 永久停藥 |
| 無法減少皮質類固醇劑量                | 無法在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內減量至小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量) | 永久停藥 |
| 復發的 3 或 4 級不良反應            | 復發的 3 或 4 級 (嚴重或危及生命的) 不良反應                                  | 永久停藥 |

<sup>1</sup> 依據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 4.03 版。

ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬酸轉胺酶；ULN：正常值上限。

## 2.3 備藥和給藥

### 備藥

- 在給藥前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。
- 備好的輸液須立即給藥。如果輸液不是立即給藥，需要儲存，則從穿刺小瓶起直到開始給藥的總時間不可超過：
  - 24 小時，若存放在 2°C 至 8°C 的冰箱
  - 8 小時，若存放在高達 25°C 的室溫中
- 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。

### 3 劑型和規格

注射劑：120 mg/2.4 mL (50 mg/mL) 和 500 mg/10 mL (50 mg/mL) · 在單劑量小瓶中呈清澈至乳白色，無色至微黃色之溶液。

### 4 禁忌症

無

### 5 警語和注意事項

#### 5.1 免疫介導性肺炎(pneumonitis)

IMFINZI 可能引起免疫介導性肺炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。已有致死病例之報導。

監測病人肺炎的徵候和症狀。對於疑似肺炎的病人應安排放射線影像檢查評估。給予皮質類固醇，中度肺炎 (2 級) 給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，更嚴重的肺炎 (3-4 級) 則給予 prednisone 每天每公斤 1-4 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，5% 的病人發生肺炎，包括 3 級 (0.8%)，4 級 (<0.1%) 和 5 級 (0.3%) 免疫介導性肺炎。中位發病時間為 1.8 個月 (範圍：1 天至 13.9 個月)，中位症狀獲得緩解時間為 4.9 個月 (範圍：0 天至 13.7 個月)。

在 1889 名病人中，1.5% 的病人因肺炎停用 IMFINZI。54% 的病人肺炎緩解。在 1889 名病人中，3.5% 需要全身性皮質類固醇，2.5% 需要高劑量皮質類固醇 (prednisone ≥ 每天 40 mg 或相當劑量)，0.1% 需要 infliximab。

IMFINZI 不論用於各種癌症病人的單一藥物治療，或併用化療以治療 ES- SCLC 病人，免疫介導性肺炎的發生頻率及嚴重度皆相似。

在 PACIFIC 研究中，病人需於開始 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(34%)遠高於在其他臨床試驗中的病人(2.3%)，這些試驗在啟用 IMFINZI 之前通常沒有立即進行放射線治療。

在 PACIFIC 研究中，IMFINZI 組 3 級肺炎發生率是 3.4%，5 級肺炎發生率是 1.1%。肺炎的中位發病時間為 1.8 個月，中位持續時間為 2.1 個月 (範圍：3 天至 18.7 個月)。6%的病人因肺炎停用 IMFINZI。47%發生肺炎的病人肺炎得到緩解。21%的病人需要全身性皮質類固醇，12%需要高劑量皮質類固醇，0.1%需要 infliximab。

## 5.2 免疫介導性肝炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性肝炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。已有致死病例之報導。

在 IMFINZI 治療期間和停藥後，監測病人肝炎的徵候和症狀，包括臨床化學監測。給予皮質類固醇，2 級以上的 ALT，AST 和/或總膽紅素升高，給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，12%的病人發生肝炎，包括 3 級 (4.4%)，4 級 (0.4%) 和 5 級 (0.2%) 免疫介導性肝炎。中位發病時間為 1.2 個月 (範圍：1 天至 13.6 個月)。在 1889 名病人中，0.7%的病人因肝炎停用 IMFINZI。49%的病人肝炎緩解。2.7%的病人需要全身性皮質類固醇，1.7%需要高劑量皮質類固醇，0.1%需要 mycophenolate。

## 5.3 免疫介導性結腸炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性結腸炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。

監測病人腹瀉或結腸炎的徵候和症狀。給予皮質類固醇，中度 (2 級) 或更嚴重 (3-4 級) 結腸炎給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，18%的病人出現腹瀉或結腸炎，包括 3 級 (1%) 和 4 級 (0.1%) 免疫介導性結腸炎。中位發病時間為 1.4 個月 (範圍：1 天至 14 個月)。

在 1889 名病人中，0.4%的病人因腹瀉或結腸炎停用 IMFINZI。78%的病人腹瀉或結腸炎得到緩解。1.9%的病人需要全身性皮質類固醇，1%需要高劑量皮質類固醇，0.1%需要其他免疫抑制劑 (例如 infliximab，mycophenolate)。

## 5.4 免疫介導性內分泌病變

IMFINZI 可能引起免疫介導性內分泌病變，包括甲狀腺疾病、腎上腺功能不全、第一型糖尿病和垂體炎/垂體低能症。

甲狀腺疾病：在使用 IMFINZI 治療前和治療期間定期監測甲狀腺功能。視臨床需要開始荷爾蒙替代治療或甲狀腺功能亢進的醫療處置。對於甲狀腺低能症(Hypothyroidism)，繼續使用 IMFINZI；對於甲狀腺功能亢進，根據嚴重程度中斷 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，11%的病人出現甲狀腺低能症，7%的病人出現甲狀腺功能亢進。0.9%的病人發生甲狀腺炎，包括 3 級 (<0.1%) 甲狀腺炎。25%的病人在發生甲狀腺低能症之前發生了甲狀腺炎或甲狀腺功能亢進。

腎上腺功能不全：監測病人腎上腺功能不全的臨床徵候和症狀。對於 2 級以上的腎上腺功能不全，開始給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減低皮質類固醇劑量，視臨床需要給予荷爾蒙替代治療。根據嚴重程度中斷 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中，0.7%的病人發生腎上腺功能不全，包括 3 級 (<0.1%) 腎上腺功能不全。0.4%的病人需要全身性皮質類固醇，包括 0.1%需要高劑量皮質類固醇的病人。

第一型糖尿病：監測病人的高血糖或其他糖尿病徵候和症狀。視臨床需要開始胰島素治療。根據嚴重程度中斷 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中，<0.1%的病人發生第一型糖尿病。中位發病時間為 1.4 個月。

垂體炎：對於 2 級或更高的垂體炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1 至 2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減低皮質類固醇劑量，視臨床需要給予荷爾蒙替代治療。根據嚴重程度中斷 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中，<0.1%的病人發生導致腎上腺功能不全和尿崩症的垂體低能症。

### 5.5 免疫介導性腎炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性腎炎，其定義為有腎功能不全的證據，需要使用皮質類固醇者。已出現致死病例。

在使用 IMFINZI 治療前和治療期間定期監測病人異常的腎功能檢查值。對於中度 (2 級) 或嚴重 (3-4 級) 腎炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減低劑量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，6.3% 的病人發生腎炎 (被通報為下列任何一種：肌酸酐或尿素升高、急性腎損傷、腎衰竭、腎絲球過濾率下降、腎小管間質性腎炎、肌酸酐清除率下降、腎絲球腎炎和腎炎)，包括 3 級 (1.1%)、4 級 (0.2%) 和 5 級 (0.1%) 免疫介導性腎炎。中位發病時間為 2 個月 (範圍：1 天至 14.2 個月)。在 1889 名病人中有 0.3% 的病人停用 IMFINZI。50% 的病人腎炎得到緩解。0.6% 的病人需要全身性皮質類固醇，0.4% 接受了高劑量皮質類固醇。

### 5.6 免疫介導性皮膚反應

IMFINZI 可能引起免疫介導性皮疹；使用本類藥物其他產品曾經發生其他皮膚反應，包括史蒂文斯 - 強生氏症候群 (SJS)/毒性表皮溶解症 (TEN) [見警語和注意事項 (5.7)]。

監測皮疹的徵候和症狀。中度 (2 級) 皮疹或持續超過 1 週或嚴重 (3-4 級) 皮疹或皮炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，26% 的病人出現皮疹或皮炎。在 1889 名病人中，0.1% 因皮疹或皮炎導致停用 IMFINZI。62% 的病人皮疹得到緩解。2.0% 的病人需要全身性皮質類固醇，包括 1% 使用高劑量皮質類固醇的病人。

### 5.7 其他免疫介導性不良反應

IMFINZI 可能引起嚴重和致死的免疫介導性不良反應。這些免疫介導性反應可能涉及任何器官系統。免疫介導性反應雖然通常在 IMFINZI 治療過程中出現，也可能會在 IMFINZI 停藥後出現。

對於疑似 2 級免疫介導性不良反應，排除其他原因並視臨床需要啟用皮質類固醇。嚴重 (3 級或 4 級) 不良反應應給予皮質類固醇，prednisone 每天每公斤 1-4 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI [見用法用量 (2.3)]。如果葡萄膜炎與其他免疫介導性不良反應一起出現，則評估原田氏症 (Vogt- Koyanagi-Harada syndrome) 的可能性，使用此類藥物其他產品曾經觀察到這種疾病，可能需要使用全身性類固醇治療，以減少永久失明的風險。

下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應各自在 1889 名接受 IMFINZI 的病人中的發生率都低於 1%：無菌性腦膜炎、溶血性貧血、免疫性血小板低下性紫斑症、心肌炎、肌炎和眼部發炎性毒性，包括葡萄膜炎和角膜炎 [見不良反應 (6.1)]。使用此類藥物其他產品曾有下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應之報告：大疱性皮炎、史蒂文斯 - 強生氏症候群 (SJS)/毒性

表皮溶解症 (TEN)、胰臟炎、全身發炎反應症候群、橫紋肌溶解症、重症肌無力、組織球壞死性淋巴結炎、血管炎、溶血性貧血、虹膜炎、腦炎、面部和外展神經麻痺、髓鞘脫失、風濕性多肌痛、自體免疫性神經病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barré Syndrome, GBS)和原田氏症。

## 5.8 感染

IMFINZI 可能引起嚴重的感染，包括致死病例。

監測病人感染的徵候和症狀。對於 3 級以上的感染，暫不給予 IMFINZI，當臨床狀況穩定隨即恢復給藥 [見用法用量 (2.3)]。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，43% 的病人發生感染，包括 3 級 (8%)，4 級 (1.9%) 和 5 級 (1.0%)。在臨床試驗 1108 泌尿上皮癌的組別 (cohort) 中，最常見的 3 級以上感染是尿路感染，有 4% 病人發生。在 PACIFIC 研究中最常見的 3 級以上感染是肺炎，有 5% 病人發生。在 PACIFIC 研究中，接受 IMFINZI 治療的病人感染的總發生率 (56%) 高於在其他臨床試驗中的病人 (38%)，這些試驗在啟用 IMFINZI 之前通常沒有立即進行放療。

## 5.9 輸注相關反應

IMFINZI 可能引起嚴重或危及生命的輸液相關反應。

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 [見用法用量 (2.3)]。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)。

在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中 [見不良反應 (6.1)]，2.2% 的病人發生輸注相關反應，包括 3 級 (0.3%)。

## 5.10 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 末次劑量後至少 3 個月都要使用有效的避孕措施 [見特殊族群使用 (8.1, 8.3)]。

## 6 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。

- 免疫介導性肺炎 [見警語和注意事項 (5.1)]。
- 免疫介導性肝炎 [見警語和注意事項 (5.2)]。
- 免疫介導性結腸炎 [見警語和注意事項 (5.3)]。
- 免疫介導性內分泌疾病 [見警語和注意事項 (5.4)]。
- 免疫介導性腎炎 [見警語和注意事項 (5.5)]。
- 免疫介導性皮膚反應 [見警語和注意事項 (5.6)]。
- 其他免疫介導性不良反應 [見警語和注意事項 (5.7)]。
- 感染 [見警語和注意事項 (5.8)]。
- 輸液相關反應 [見警語和注意事項 (5.9)]。

## 6.1 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 191 名泌尿道上皮癌以及 779 名其他實體腫瘤的病人)，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 265 名病人對 IMFINZI 併用化療的暴露情況，這些病人皆來自 CASPIAN 試驗 (ES-SCLC 病人的隨機、開放性試驗)。在 CASPIAN 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 1108 收案的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人、PACIFIC 研究收案的第三期非小細胞肺癌病人，以及 CASPIAN 試驗收案的擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人對 IMFINZI 的暴露。

### 泌尿道上皮癌

由試驗 1108 收案的 182 名病人，涵蓋一次標準含鉑療程期間或治療結束之後病情惡化、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的病人群體來評估 IMFINZI 的安全性。病人接受 IMFINZI 10 mg/kg 靜脈注射，每兩週一次 [見臨床試驗 (14.1)]。暴露期間中位數為 2.3 個月 (範圍：1 天至 12.1 個月)。

31% 的病人因為不良反應而延遲用藥或停藥，最常見 (> 2%) 的不良反應為肝臟損傷 (4.9%)、泌尿道感染 (3.3%)、急性腎臟損傷 (3.3%)、肌肉骨骼疼痛 (2.7%)。

最常見的不良反應 ( $\geq 15\%$ ) 為倦怠 (39%)、肌肉骨骼疼痛 (24%)、便秘 (21%)、食慾降低 (19%)、噁心 (16%)、周邊水腫 (15%)、泌尿道感染 (15%)。最常見的第 3 級或第 4 級不良反應 ( $\geq 3\%$ ) 為倦怠、泌尿道感染、肌肉骨骼疼痛、腹痛、脫水及整體健康惡化。

8 名接受 IMFINZI 治療的病人 (4.4%) 發生第 5 級不良反應的心肺功能停止、整體健康惡化、敗血症、腸阻塞、非感染性肺炎或免疫介導性肝炎。另外三名病人發生感染及死亡時疾病惡化。IMFINZI 有 3.3% 的病人因不良反應而停用，46% 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 (4.9%)、泌尿道感染 (4.4%)、肌肉骨骼疼痛 (4.4%)、肝臟損傷 (3.3%)、整體健康惡化 (3.3%)、敗血症、腹痛及發熱/腫瘤相關發燒 (各 2.7%)。

表 3 總結試驗 1108 的泌尿道上皮癌群體中，IMFINZI 治療組發生率  $\geq 10\%$  的不良反應，表 4 為發生率  $\geq 1\%$  的第 3–4 級實驗室檢驗值異常。

**表 3 試驗 1108 的泌尿道上皮癌群體中，IMFINZI 治療組發生率  $\geq 10\%$  的不良反應**

|                      | IMFINZI<br>N=182 |             |
|----------------------|------------------|-------------|
| 不良反應                 | 所有級別 (%)         | 3 或 4 級 (%) |
| <b>胃腸消化系統的異常</b>     |                  |             |
| 便秘                   | 21               | 1.1         |
| 噁心                   | 16               | 1.6         |
| 腹痛 <sup>1</sup>      | 14               | 2.7         |
| 腹瀉/結腸炎               | 13               | 1.1         |
| <b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b> |                  |             |
| 疲倦 <sup>2</sup>      | 39               | 6           |
| 周邊水腫 <sup>3</sup>    | 15               | 1.6         |
| 發熱//腫瘤相關發燒           | 14               | 0.5         |
| <b>感染</b>            |                  |             |
| 尿路感染 <sup>4</sup>    | 15               | 4.4         |
| <b>代謝和營養方面的異常</b>    |                  |             |

|                       |    |     |
|-----------------------|----|-----|
| 食慾降低/食慾減退             | 19 | 0.5 |
| <b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b> |    |     |
| 肌肉骨骼疼痛 <sup>5</sup>   | 24 | 3.8 |
| <b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b>  |    |     |
| 呼吸困難/運動性呼吸困難          | 13 | 2.2 |
| 咳嗽/咳嗽有痰               | 10 | 0   |
| <b>皮膚和皮下組織產生異常</b>    |    |     |
| 搔癢 <sup>6</sup>       | 11 | 0.5 |

<sup>1</sup> 包括上腹痛、下腹痛和腰痛

<sup>2</sup> 包括虛弱、昏睡和不適

<sup>3</sup> 包括水腫、局部水腫、周邊水腫、淋巴水腫、周邊腫脹、陰囊水腫和陰囊腫脹

<sup>4</sup> 包括膀胱炎、念珠菌尿和尿路性敗血症

<sup>5</sup> 包括背痛，肌肉骨骼胸痛，肌肉骨骼疼痛和不適，肌痛和頸部疼痛

<sup>6</sup> 包括皮炎、痤瘡性皮炎、牛皮癬皮炎、牛皮癬、斑丘疹、搔癢性皮炎、丘疹、膿皰疹、皮膚毒性、濕疹、紅斑、多形性紅斑、紅疹、痤瘡和扁平苔癬

**表 4. 試驗 1108 的泌尿道上皮癌群體中，IMFINZI 治療組發生率 ≥ 1% 的第 3–4 級發生的實驗室異常(與基期相比惡化)**

| 實驗室異常   | Grade 3 – 4 (%) |
|---------|-----------------|
| 低鈉血症    | 12              |
| 淋巴球減少   | 11              |
| 貧血      | 8               |
| 鹼性磷酸酶增加 | 4.1             |
| 高鎂血症    | 4.2             |
| 高鈣血症    | 3               |
| 高血糖     | 3               |
| AST 升高  | 2.4             |
| ALT 升高  | 0.6             |
| 高膽紅素血症  | 1.2             |
| 肌酸酐增加   | 1.2             |

|           |     |
|-----------|-----|
| 嗜中性白血球減少症 | 1.2 |
| 高鉀血症      | 1.2 |
| 低鉀血症      | 1.2 |
| 低蛋白血症     | 1.2 |

#### 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，安慰劑對照研究。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的病人 [見臨床研究(14.2)]。

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 5 總結了使用 IMFINZI 治療的病人至少有 10% 發生的不良反應。

**表 5. PACIFIC 研究中 ≥10% 病人發生的不良反應**

|                                      | IMFINZI<br>N=475 |           | 安慰劑 <sup>1</sup><br>N=234 |           |
|--------------------------------------|------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| 不良反應                                 | 所有級別 (%)         | 3-4 級 (%) | 所有級別 (%)                  | 3-4 級 (%) |
| <b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b>                 |                  |           |                           |           |
| 咳嗽/咳嗽有痰                              | 40               | 0.6       | 30                        | 0.4       |
| 肺炎 (pneumonitis) <sup>2</sup> /放射性肺炎 | 34               | 3.4       | 25                        | 3         |
| 呼吸困難 <sup>3</sup>                    | 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 <sup>4</sup>             | 10 | 0.4 | 6   | 0.4 |
| <b>內分泌異常</b>                |    |     |     |     |
| 甲狀腺低能症 <sup>5</sup>         | 12 | 0.2 | 1.7 | 0   |
| <b>皮膚和皮下組織產生異常</b>          |    |     |     |     |
| 皮疹 <sup>6</sup>             | 23 | 0.6 | 12  | 0   |
| 搔癢 <sup>7</sup>             | 12 | 0   | 6   | 0   |
| <b>全身性的障礙</b>               |    |     |     |     |
| 疲倦 <sup>8</sup>             | 34 | 0.8 | 32  | 1.3 |
| 發熱                          | 15 | 0.2 | 9   | 0   |
| <b>感染</b>                   |    |     |     |     |
| 上呼吸道感染 <sup>9</sup>         | 26 | 0.4 | 19  | 0   |
| 肺炎(pneumonia) <sup>10</sup> | 17 | 7   | 12  | 6   |

<sup>1</sup> PACIFIC 研究的目的並不是為了證明 IMFINZI 與安慰劑相比，在任何特定的不良反應 (列在表 4) 發生率是否具統計上的顯著差異

<sup>2</sup> 包括急性間質性肺炎、間質性肺病、肺炎(pneumonitis)、肺纖維化

<sup>3</sup> 包括呼吸困難和運動性呼吸困難 (exertional dyspnea)

<sup>4</sup> 包括腹痛、下腹痛、上腹痛和腰痛

<sup>5</sup> 包括自體免疫性甲狀腺低能症和甲狀腺低能症

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 包括泛發性搔癢症的和搔癢症

<sup>8</sup> 包括虛弱和疲勞

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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 6 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 6. 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>1</sup> (%) <sup>2</sup> | 3或4級 (%) | 所有級別 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup> | 3或4級 (%) |
| <b>化學</b>  |                                    |          |                                    |          |
| 高血糖        | 52                                 | 8        | 51                                 | 8        |
| 高鈣血症       | 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       |

<sup>1</sup> 根據 NCI CTCAE 4.0 版分級

<sup>2</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 [見臨床研究 (14.3)]。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 7 總結病人使用 IMFINZI 加化療治療發生的不良反應。

**表 7. 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 <sup>d</sup> | 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 <sup>a</sup> | 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 <sup>b</sup>      | 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         |

<sup>a</sup> 包括甲狀腺功能亢進和巴塞多氏症 (Basedow's disease)

<sup>b</sup> 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 8 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 8. CASPIAN 試驗中發生在 20%以上<sup>1</sup> 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) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>實驗室檢驗值異常</b>                           | <b>3 或 4 級<sup>2</sup> (%)<sup>3</sup></b>                   | <b>3 或 4 級<sup>2</sup> (%)<sup>3</sup></b>        |
| <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) 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>4</sup> 且在基準點時 ≥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                                                |

<sup>1</sup> 頻率的切點計算是基於任一級別與基準點相比的改變

<sup>2</sup> 根據 NCI CTCAE 4.03 版分級

<sup>3</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>4</sup> LLN: 正常值下限

## 6.2 免疫原性

與所有治療性蛋白質一樣，有免疫原性的可能。抗體形成的檢測高度依賴於分析的靈敏度和特異性。此外，在一種分析中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性發生率可能受幾種因素影響，包括測定方法學、樣品處理、採樣時間、併用藥物和潛在疾病。由於這些原因，比較 durvalumab 抗體的發生率與其他產品抗體的發生率可能會誤導。

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 (ADA) 檢測呈陽性，有 12 名病人 (0.5%) 對中和抗體檢測呈陽性。抗 durvalumab ADA 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 ADA 檢測呈陽性。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

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[見臨床藥理學 (12.1)]。沒有關於孕婦使用 IMFINZI 的數據。

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，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建議劑量 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。

## 8.2 授乳

### 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資料。人類的 IgG1 會分泌至人乳中。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至少 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。

## 8.3 有生殖能力的女性和男性

### 避孕

#### 女性

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。[見特殊族群使用 (8.1)]。建議有生殖能力的婦女，在 IMFINZI 治療期間和投予最後一次 IMFINZI 劑量後至少 3 個月使用有效的避孕措施。

## 8.4 小兒使用

尚未確立 IMFINZI 用於小兒病人的安全性和有效性。

## 8.5 老年人使用

182 名泌尿道上皮癌病人接受 IMFINZI 治療，其中 112 人為 65 歲以上，34 人為 75 歲以上。65 歲以上病人的整體治療反應率為 15% (17/112)，75 歲以上為 12% (4/34)。65 歲以上的病人中，38% (42/112) 發生第 3 或 4 級不良反應，75 歲以上病人則有 35% (12/34)。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。

## 11 描述

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 G1κ (IgG1κ) 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)、α,α-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)、α,α-trehalose dihydrate (104 mg)、Polysorbate 80 (0.2 mg) 和注射用水(USP 等級)。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

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-γ) 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 (IgG1κ) 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。

### 12.3 藥動學

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 單一藥物治療和併用化療有類似的藥動學。

#### 分佈

穩定狀態分佈體積(Vss)的幾何平均數 (%變異係數[CV%])為 5.6 (18%) 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 (CLss) 的幾何平均數(CV%)為 8.2 mL/h (39%)；CLss 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 (19-96 歲)、體重 (31-149 公斤)、性別、白蛋白水平、乳酸脫氫酶 (LDH)水平、肌酸酐水平、可溶性 PD-L1、腫瘤類型、種族、輕度腎功能不全 (肌酸酐清除率 [CLcr] 60-89 mL/min)、中度腎功能不全 (CLcr 30-59 mL/min)、輕度肝功能不全 (膽紅素 ≤ULN 且 AST > ULN 或膽紅素 > 1-1.5 倍 ULN 和任何 AST)或 ECOG/WHO 表現狀態對 durvalumab 的藥動學沒有臨床上顯著的影響。

不知道重度腎功能不全 (CLcr 15-29 mL/min) 或中度肝功能不全 (膽紅素 > 1.5-3 倍 ULN 和任何 AST) 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。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 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。

### 13.2 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 (*M. 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。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。

## 14 臨床研究

### 14.1 泌尿道上皮癌

IMFINZI 的療效在試驗 1108 (NCT01693562) 的泌尿道上皮癌群體進行評估。這是一項多中心、多群體、開放性臨床試驗，納入 182 名罹患局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，病人在接受含鉑療法期間或結束後發生惡化，包括使用術前輔助治療或輔助治療且於接受治療 12 個月內發生惡化。這些病人在資料截止日期前，已接受 IMFINZI 治療至少 13 週。此試驗排除的病人：曾有免疫缺陷病史；必須接受全身性免疫抑制的醫療狀況 (未超過 prednisone 每日劑量 10 毫克或等價劑量)；嚴重自體免疫疾病病史；未接受治療的中樞神經系統轉移；感染人類免疫不全病毒 (HIV)；開放性肺結核，或是 B 型或 C 型肝炎感染。所有病人接受 IMFINZI 10 mg/kg 靜脈注射給藥，每 2 週一次持續最多 12 個月，或直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。在第一年的第 6、12、16 週進行腫瘤評估，之後每 8 週一次，一年以後為每 12 週一次。

主要療效結果指標為確認的整體治療反應率 (ORR) (由盲性獨立中央審查 [BICR] 依據 RECIST 1.1 版評估) 及治療反應持續時間 (DoR)。

年齡中位數 67 歲 (範圍 34 至 88 歲)；72% 為男性，64% 為白種人。66% 的病人有內臟轉移 (骨骼、肝臟或肺臟)，包括 34% 的肝臟轉移。13% 的病人出現僅有淋巴結的轉移。66% 的病人 ECOG 分數 1 分，41% 基準點肌酸酐清除率 < 60 mL/min。Bellmunt 風險分數 (包括 ECOG 分數、基準點血紅素、肝臟轉移) 0 分的病人佔 23%、1 分 38%、2 分 29%、3 分 9%。20% 的病人在前一線的含鉑術前輔助化療或輔助化療之後病情惡化。70% 的病人曾接受 cisplatin，30% 曾接受 carboplatin，35% 曾接受 2 線以上的全身性療法。

由中央實驗室使用 VENTANA PD-L1 (SP263) 檢測分析，前瞻性評估腫瘤檢體的腫瘤細胞 (TC) 和免疫細胞 (IC) 上的 PD-L1 表現情形。在 182 名病人中，52% 分類為 PD-L1 高 (IC 涉及 > 1% 腫瘤面積，TC ≥ 25% 或 IC ≥ 25%；或是 IC 涉及 ≤ 1% 腫瘤面積，TC ≥ 25% 或 IC = 100%)，40% 分類為 PD-L1 低/陰性 (不符合 PD-L1 高的條件)，另有 8% 的檢體為無法評估。

表 9 摘述試驗 1108 泌尿道上皮癌群體的結果，追蹤時間中位數為 5.6 個月。37 名在參加試驗前僅接受術前輔助治療或輔助治療的病人中，24% 達到反應。

總計 31 名達到反應的病人中，45% 的反應持續 6 個月以上，16% 持續 12 個月以上。

**表 9：試驗 1108 泌尿道上皮癌群體的療效結果**

|                                | 所有病人<br>N = 182          | PD-L1<br>高<br>N = 95     | PD-L1<br>低/陰性<br>N = 73 | PD-L1<br>NE<br>N = 14  |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| BICR 判定的整體治療反應率，n (%) (95% CI) | 31 (17%)<br>(11.9, 23.3) | 25 (26%)<br>(17.8, 36.4) | 3 (4%)<br>(0.9, 11.5)   | 3 (21%)<br>(4.7, 50.8) |
| 完全反應, n                        | 5                        | 3                        | 1                       | 1                      |
| 部分反應, n                        | 26                       | 22                       | 2                       | 2                      |
| 治療反應持續時間中位數，月<br>(範圍)          | NR<br>(0.9+, 19.9+)      | NR<br>(0.9+, 19.9+)      | 12.3<br>(1.9+, 12.3)    | NR<br>(2.3+, 2.6+)     |

BICR = 盲性獨立中央審查；NR = 未達到 + 代表設限值

## 14.2 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 10 和圖 1 總結 PACIFIC 試驗的療效結果。

**表 10. PACIFIC 研究的療效結果**

| 療效指標                        | IMFINZI (N=476) <sup>1</sup> | 安慰劑 (N=237) <sup>1</sup> |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 整體存活期 (OS) <sup>2</sup>     |                              |                          |
| 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) <sup>3</sup>   | 0.68 (0.53, 0.87)            |                          |
| p 值 <sup>3,4</sup>          | 0.0025                       |                          |
| 無惡化存活期 (PFS) <sup>5,6</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>3,7</sup> | 0.52 (0.42, 0.65)            |                          |
| p 值 <sup>3,8</sup>          | <0.0001                      |                          |

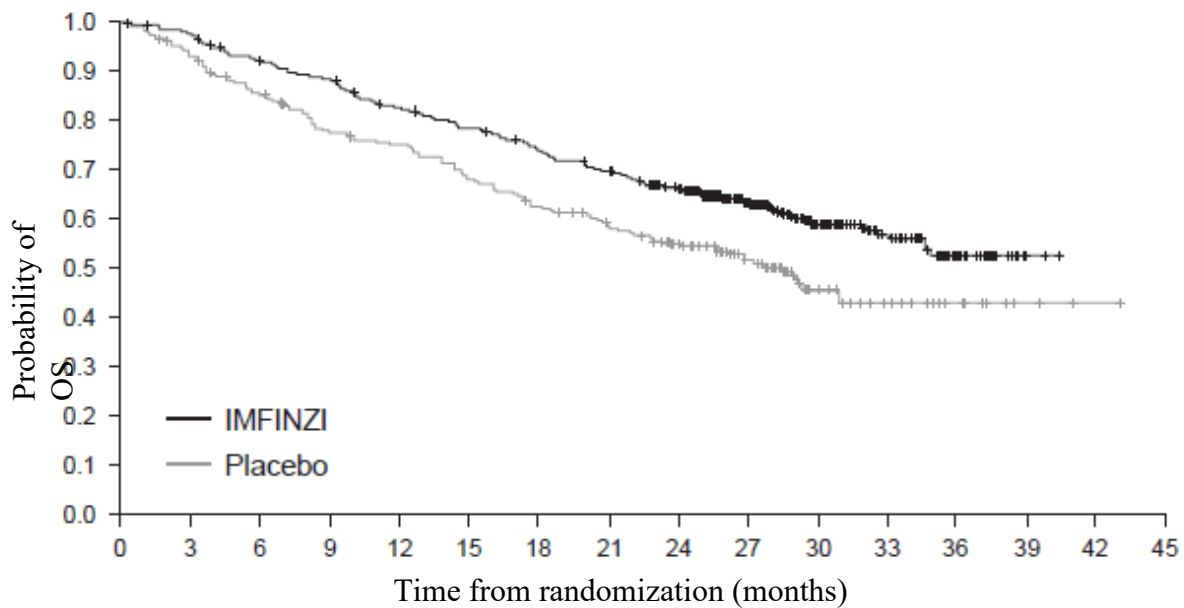
<sup>1</sup> 在 ITT 群體中，經盲性獨立中央評估委員會根據 RECIST 1.1 版評估，IMFINZI 組中 7% 和安慰劑組 10% 的受試者不具有可測量的病灶

<sup>2</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>3</sup> 雙側 p 值：根據按性別、年齡和吸菸史分層的對數秩檢定

- 4 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)
- 5 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
- 6 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
- 7 Pike 估計量
- 8 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  |

### 14.3 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 11 及圖 2 總結 OS 的結果。

表 11.CASPIAN 試驗的療效結果

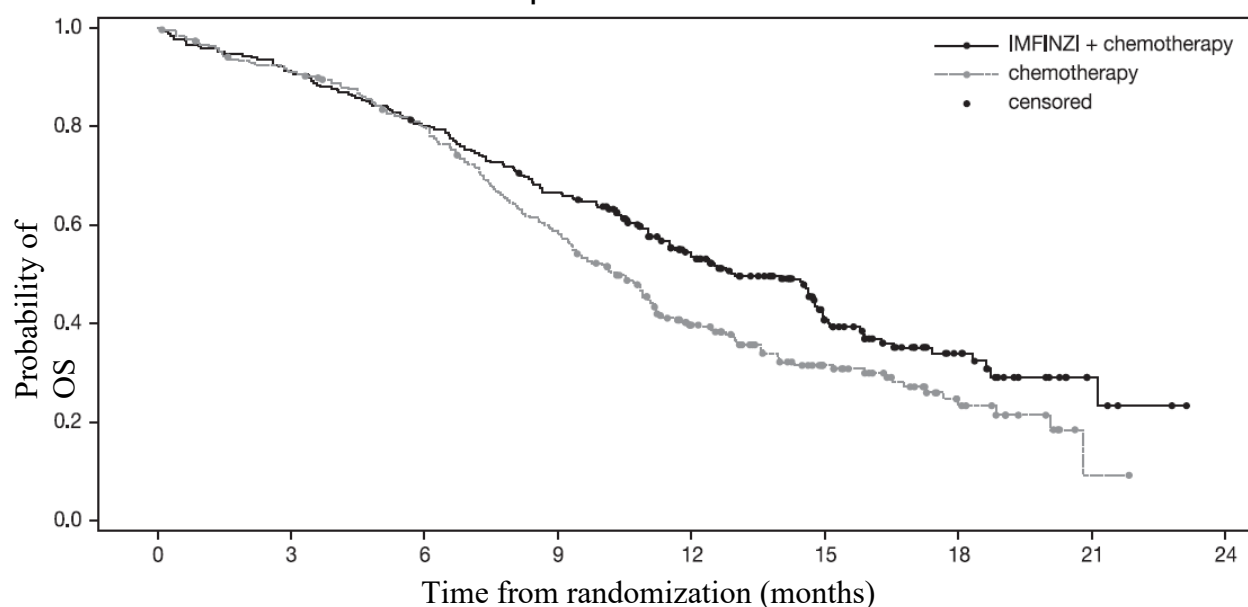
| 療效指標                      | IMFINZI 和 Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=268) | Etoposide 以及 Carboplatin 或 Cisplatin 兩者之一 (n=269) |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 整體存活期 (OS)                |                                                             |                                                   |
| 死亡人數 (%) <sup>1</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>2</sup> | 0.73 (0.59, 0.91)                                           |                                                   |

|                  |        |
|------------------|--------|
| p 值 <sup>1</sup> | 0.0047 |
|------------------|--------|

<sup>1</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>2</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)。

## 16 供應/貯存和處理

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

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。

版本日期：2020年6月 (USPI: 03/2020)

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：SE-151 85 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.