

癌自禦[®] 注射劑

Tecentriq[®]

Atezolizumab 衛部醫械輸字第001050號

本產品仿單內的資訊僅適用於Tecentriq[®]

1 適應症

1.1 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌

適用於治療下列之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：

- 接受含铂化學治療後疾病惡化，或
- 不適合作cisplatin療法且腫瘤PD-L1表現≥5%，或
- 不適合作任何含铂化學治療者，則不需考慮腫瘤PD-L1表現量

說明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速推展，將來仍須有確證性試驗結果以確認療效

1.2 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌
單獨使用，適用於治療接受含铂化療治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，則須先經EGFR或ALK抑制劑治療。若治療後疾病惡化方可使用Tecentriq。
與bevacizumab、paclitaxel及carboplatin併用，做為轉移性、不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。
與nab-paclitaxel及carboplatin併用，做為轉移性、不具EGFR或ALK腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。

1.3 三陰性乳癌
與nab-paclitaxel併用，適用於治療無法切除之局部晚期或轉移性三陰性乳癌，且腫瘤PD-L1表現(tumor-infiltrating immune cells (IC)²≥1%)且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

1.4 小細胞肺癌
與carboplatin及etoposide併用，適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌(advanced stage small cell lung cancer)。

1.5 肝細胞癌

與Avastin (bevacizumab)併用，適用於治療未曾接受全身性療法且無法切除或轉移之肝細胞癌病人，且肝功能為Child-Pugh A。

2 用法用量

2.1 不適合含cisplatin療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌及局部晚期或轉移性三陰性乳癌病人
病人經確認之檢驗確認腫瘤PD-L1表現量後，方可進行治療【*請參閱臨床研究(12.1.1, 12.1.3)*】。

2.2 建議劑量-泌尿道上皮癌

Tecentriq的建議劑量為：

- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克或

每次以60分鐘靜脈輸注，治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。若可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。

2.3 建議劑量-非小細胞肺癌

單獨使用

Tecentriq的建議劑量為：

- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克或

每次以60分鐘靜脈輸注，治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。若可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。

Tecentriq與含铂化療併用
Tecentriq的建議劑量為每週一次，每次1200毫克，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
當同一天給藥時，Tecentriq須在化學療法及Avastin (bevacizumab)之前給予。請一併參考與Tecentriq併用之化學療法或Avastin (bevacizumab)的仿單資訊。
結束4-6個化療週期後，且如果已停止使用Avastin (bevacizumab)，Tecentriq的建議劑量為：

- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克或

以靜脈輸注治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
初次輸注Tecentriq以60分鐘給予。若可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。

2.4 建議劑量-局部晚期或轉移性三陰性乳癌

Tecentriq的建議劑量為每週1次(以60分鐘輸注)，隨後給予100 mg/ml/min的paclitaxel，在每個15天週期中，Tecentriq在第1及15天給予，而nab-paclitaxel在第1、8及15天給予。直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
Tecentriq與nab-paclitaxel可各自以毒性併用。若可耐受Tecentriq第一次輸注，後續輸注可以以30分鐘的時間進行。輸注前請一併參考nab-paclitaxel的仿單資訊。

2.5 建議劑量-小細胞肺癌
單獨使用
每個療程於第1天以靜脈輸注方式依序給予Tecentriq（建議劑量1200 mg，60分鐘靜脈輸注），隨後給予carboplatin（建議目標AUC 5 mg/ml/min，靜脈輸注），接著給予etoposide（建議劑量100 mg/kg，靜脈輸注）。etoposide會於第2及第3天靜脈輸注再次給予。此療程每3週給予一次，直到完成四個週期，或發生疾病惡化、或出現無法接受的毒性為止。若可耐受第一次的Tecentriq輸注，後續療程可以以30分鐘的時間進行Tecentriq靜脈輸注。請一併參考與Tecentriq併用之化學療法的仿單資訊。
結束4個carboplatin及etoposide化療週期後，Tecentriq單獨使用的建議劑量為：

- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克或

以靜脈輸注治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
初次輸注Tecentriq以60分鐘給予。若可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。

2.6 建議劑量-肝細胞癌

Tecentriq的建議劑量為1200 mg，以靜脈輸注60分鐘以上，接著在一天內給予15 mg/kg的Avastin (bevacizumab)，每週一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
當同一天給藥時，請一併參考Avastin (bevacizumab)的仿單資訊。
如果因毒性併用Avastin (bevacizumab)，Tecentriq的建議劑量為：

- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克或

以靜脈輸注治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
若可耐受Tecentriq第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。

2.7 針對不良反應的劑量調整
不建議降低Tecentriq的劑量。劑量調整的建議如表1所示：

不良反應	不良反應的嚴重度 ¹	劑量調整
肺炎(pneumonitis)【 <i>請參閱警語與注意事項(5.1)</i> 】	第2級	暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量
肺炎發生在HCC ² 的癌症病人【 <i>請參閱警語與注意事項(5.2)</i> 】	第3或4級	永久停藥
肺炎發生在HCC ² 的病人【 <i>請參閱警語與注意事項(5.2)</i> 】	AST或ALT高於ULN的8倍或總膽紅素高於ULN的3倍	永久停藥
肺炎發生在HCC ² 的病人【 <i>請參閱警語與注意事項(5.2)</i> 】	• AST或ALT在基基時期或以上的腎上腺功能不全，之後增加到ULN的5至10倍 <p>• AST或ALT在基基時期是ULN的3至5倍，之後增加到ULN的8至10倍</p>	暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量
結腸炎或腹瀉【 <i>請參閱警語與注意事項(5.3)</i> 】	第2或3級	暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量
內分泌變質【包括，但不限於垂體炎(hypophysitis)、腎上腺功能不全、甲狀腺機能不全、第1型糖尿病】【 <i>請參閱警語與注意事項(5.4)</i> 】	第2、3或4級	暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且經醫藥替代治療後逐漸穩定
涉及重要器官的其他免疫媒介性不良反應【 <i>請參閱警語與注意事項(5.5)</i> 】	第3級	暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量
感染【 <i>請參閱警語與注意事項(5.6)</i> 】	第3或4級	暫停給藥直到回復至第1級或緩解
輸注相關反應【 <i>請參閱警語與注意事項(5.7)</i> 】	第1或2級	中斷輸注或降低輸注速率
	第3或4級	永久停藥
持續的第2或3級不良反應(內分泌變除外)	Tecentriq最後一劑給藥後的12週內，第2或3級不良反應仍未回復至第0或1級。	永久停藥

無法逐漸減少皮質類固醇	Tecentriq最後一劑給藥後的12週內，無法減少prednisone(或等效劑)的用量至每日≤10 mg	永久停藥
復發的第3或4級不良反應	復發的第3或4級(嚴重或危及生命)的不良反應	永久停藥

¹依據美國國家癌症機構針對不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE)第4版；HCC：肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)

2.8 製備與給藥

在溶液與容器允許的狀況下，應於給藥前目視檢查藥品是否有顆粒物質與變色情形。若溶液混濁、變色或觀察到可見顆粒，請丟棄小瓶。請勿搖晃小瓶。請如下所述復原輸注液：

- 依照醫囑藥品選擇對應容室之vial。
- 自小瓶中取出需要的Tecentriq用量。
- 注入含有0.9%美國藥典規格之氯化鈉注射液的250 mL聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)或聚烯烴(PO)輸注袋中稀釋。
- 僅可使用0.9%氯化鈉注射液稀釋。
- 輕輕反轉以完全稀釋溶液，不可搖晃。
- 請丟棄用過或用完的Tecentriq小瓶。

輸注溶液的儲存
本品不含防腐劑。

製備完成後，應立即使用。若稀釋後的Tecentriq輸注溶液不立即使用，可以下列任一方式儲存溶液：

• 於室溫下，從製備時起算不超過6小時。這包括室溫下輸注液裝於輸注袋或瓶內及輸注給藥的時間。或

• 從製備時起算，冷藏於2至8°C下不超過24小時。

不可冷凍。
• 從製備時起算，冷藏於-25至-8°C下不超過24小時。
不可搖晃。
第一次輸注以60分鐘透過裝或不裝有無菌、非致熱原性(non-pyrogenic)、低蛋白結合性的管內置過濾濾器(孔徑尺寸為0.2至0.22微米)的靜脈管線給予。若病人可耐受第一次輸注，可以30分鐘的時間進行後續輸注。請勿經由相同的靜脈管線同時給予其他藥物。

3 劑型劑量
 Tecentriq的建議劑量為：

• 每2週840 mg/14 mL (60 mg/mL)及1200 mg/20 mL (60 mg/mL)無色至淡黃色溶液，裝於單劑小瓶中。

4 禁忌

5 警語與注意事項

5.1 免疫媒介性肺炎

Tecentriq可能引發免疫媒介性肺炎(pneumonitis)或間質性肺炎，定義為需要接受全身性皮質類固醇。包括7個病例。應監測病人是否出現肺炎的徵象及症狀。若病人疑似有肺炎，可用放射影像來評估。發生第2級或以上的肺炎(pneumonitis)，應給予相當於1至2 mg/kg/day的prednisone之皮質類固醇治療，之後逐漸減少。應依據嚴重度，暫停給藥或永久停止Tecentriq治療。【*請參閱用法用量(2.7)*】。

臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症【*請參閱不良反應(6.1)*】。2.5%的病人發生肺炎(pneumonitis)，包括第3級(0.6%)、第4級(0.1%)及第5級(<0.1%)的免疫媒介性肺炎。發生症狀的時間中位數為3.6個月(範圍：3天至20.5個月)。肺炎持續的中位數為約1.4個月(範圍：1天至15.1個月)。67%病人的肺炎得到緩解。2616位病人中，因肺炎導致Tecentriq治療有0.4%。需要全身性皮質類固醇治療的病人有2%，包含1.3%接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)且治療中位數為4天(範圍：1天至45天)，之後逐漸減少皮質類固醇。臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含铂化療療法治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌【*請參閱不良反應(6.1)*】。5.5%的病人接受免疫媒介性肺炎，包括第3至4級(1.4%)事件。有4.2%的病人需要使用全身性皮質類固醇，包括3.1%的病人接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)，治療持續時間中位數為5天(1天至98天)，之後逐漸減少皮質類固醇。

5.2 免疫媒介性肝炎
Tecentriq可能引發肝臟檢測異常及免疫媒介性肝炎，定義為需要接受全身性皮質類固醇。報告過死亡病例。應在Tecentriq治療期間及停藥後，密切病人是否出現肝炎的徵象和症狀，包括臨床生化監測。針對第2級或以上的ALT、AST及/或總膽红素升高，應給予相當於1-2 mg/kg/day的prednisone之皮質類固醇治療，之後逐漸減少。應依據嚴重度，暫停給藥或永久停止Tecentriq治療。【*請參閱用法用量(2.7)*】。

臨床試驗中，共納入有2616位病人單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症【*請參閱不良反應(6.1)*】。9%的病人發生肝炎，包括第3級(2.3%)、第4級(0.6%)及第5級(<0.1%)。發生肝炎的時間中位數為1.4個月(範圍：1天至25.8個月)。肝炎持續的中位數時間為24天(範圍：1天至13個月)。有71%病人的肝炎得到緩解。2616位病人中，因肝炎導致Tecentriq治療有0.4%。需要全身性皮質類固醇治療的病人有2%，包含1.3%接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)且治療中位數為3天(範圍：1天至35天)，之後逐漸減少皮質類固醇。臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含铂化療療法治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌【*請參閱不良反應(6.1)*】。14%的病人發生免疫媒介性肺炎，包括第3至4級(1.4%)事件。有4.8%的病人需要使用全身性皮質類固醇，其中3.4%需要接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)，治療持續時間中位數為6天(1天到144天)，之後逐漸減少皮質類固醇。

5.3 免疫媒介性結腸炎
Tecentriq可能引發免疫媒介性結腸炎或腹瀉，定義為需要接受全身性皮質類固醇。應監測病人是否出現腹瀉或結腸炎的徵象與症狀。針對第3或3級腹瀉或結腸炎，應暫停Tecentriq治療。若第2級腹瀉或結腸炎症狀持續超過5天或復發，應給予相當於1-2 mg/kg/day/prednisone之皮質類固醇治療，之後逐漸減少。應依據嚴重度，暫停給藥或永久停止Tecentriq治療。【*請參閱用法用量(2.7)與不良反應(6.1)*】。

臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症【*請參閱不良反應(6.1)*】。20%病人發生腹瀉或結腸炎，包括第3級(1.4%)的事件。發生腹瀉或結腸炎的時間中位數為1.5個月(範圍：1天至41個月)。有85%病人的腹瀉及結腸炎獲得緩解。2616位病人中，因腹瀉或結腸炎導致Tecentriq治療有0.2%。需要全身性皮質類固醇治療的病人有1.1%，包含0.4%接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)且治療中位數為3天(範圍：1天至11天)，之後逐漸減少皮質類固醇。臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含铂化療療法治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌【*請參閱不良反應(6.1)*】。29%的病人發生免疫媒介性肺炎，包括第3至4級(1.4%)事件。有4.7%的病人需要使用全身性皮質類固醇，其中2.9%需要接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)，治療持續時間中位數為4天(1天到170天)，之後逐漸減少皮質類固醇。

5.4 免疫媒介性內分泌病變

Tecentriq可能引發免疫媒介性內分泌病變，包括甲狀腺異常、腎上腺功能不全、第1型糖尿病(包括糖尿病酮症酸中毒)與垂體炎/垂體功能低下。甲狀腺異常
Tecentriq治療前與期間定期監測甲狀腺功能。針對甲狀腺機能亢進，視臨床狀況給予符爾蒙替代治療或醫療處置。甲狀腺機能低下的病人可繼續Tecentriq治療，而甲狀腺機能亢進的病人則依嚴重度暫停給藥。【*請參閱用法用量(2.7)*】。

臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療【*請參閱不良反應(6.1)*】。4.6%的病人發生甲狀腺機能低下，有3.8%的病人需要符爾蒙替代治療。有16%的病人發生甲狀腺機能亢進。

臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含铂化療療法治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌【*請參閱不良反應(6.1)*】。11%的病人發生甲狀腺機能低下，包括第3至4級(0.3%)事件。有8.6%的病人接受符爾蒙替代治療。單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症或併用其他抗腫瘤藥物治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌，甲狀腺機能低下的發生頻率與嚴重度皆相似。

腎上腺功能不全
應監測病人是否出現腎上腺功能不全的臨床徵象及症狀。針對第2級或以上的腎上腺功能不全，應給予相當於1-2 mg/kg/day的prednisone治療並之後逐漸減少，且視臨床狀況給予符爾蒙替代治療。依嚴重度暫停給予Tecentriq。【*請參閱用法用量(2.7)*】。

臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療，0.4%的病人發生腎上腺功能不全，包括第3級(<0.1%)的腎上腺功能不全。發生的時間中位數為5.7個月(範圍：3天至19個月)。沒有足夠的資訊可以適當地計算腎上腺功能不全的持續時間中位數。有27%病人的腎上腺功能不全得到緩解。2616位病人中，有0.3%需要全身性皮質類固醇治療，包含0.1%接受高劑量皮質類固醇(相當於每日≥40 mg prednisone)。單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症或併用其他抗腫瘤藥物治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌，垂體炎的發生頻率與嚴重度皆相似。

5.5 其他免疫媒介性不良反應
Tecentriq可能引發嚴重及致命的免疫媒介性不良反應。這些免疫媒介性反應可能涉及多個器官系統。雖然免疫媒介性反應通常在接受Tecentriq治療期間出現，但免疫媒介性不良反應也可能在Tecentriq停藥後出現。針對疑似第2級的免疫媒介性不良反應，排除其他原因並視臨床狀況給予皮質類固醇。針對重症(第3級或4級)不良反應，應給予相當於1-2 mg/kg/day的prednisone治療並之後逐漸減少。應依據反應的嚴重度，暫停給藥或永久停止Tecentriq治療。【*請參閱用法用量(2.7)*】。

若葡萄膜炎與其他免疫媒介性不良反應同時發生，則需評估是否為原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)，該症候群曾在用此類期的其他產品中觀察到，可能需要接受全身性類固醇治療，以降低永久性視力喪失的風險。

以下其臨床顯著的免疫媒介性不良反應(發生率<1%)出現在2616位接受Tecentriq單一藥物或2421位接受Tecentriq併用含铂化療療法或施用本類別的其他產品的病人之通報【*請參閱不良反應(6.1)*】：

心臟：心肌炎
皮膚：毒性接觸性皮炎、類天皰瘡、多形性紅斑、史蒂芬強生症候群(SJS) 毒性表皮剝脫症候群(TEN)
胃腸：腸膜炎，包括血清膽固醇羧基或脂肪分解酶的含量增加
一般：全身性發熱反應候群、組織細胞壞死性胰腺炎
血液學：自體免疫溶血性貧血、免疫性血小板低下紫癜症
骨節肌痛：肌炎、橫紋肌溶解症
神經系統：格林巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、肌無力症候群/重症肌無力、去癱瘓、免疫相關腦膜炎、無菌性腦膜炎、腦炎、顏面與外展神經麻痺、風濕性多發肌痛病、自身免疫神經病變和原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)
視覺：葡萄膜炎、虹膜炎
疲勞：腎病徵候群、腎炎
疲勞：小血管炎

5.6 感染

Tecentriq可能引發嚴重感染，包括死亡病例。應監測病人是否出現感染的徵象及症狀。針對第3級或以上的感染，暫停給予Tecentriq，並於臨床穩定後再重新開始治療。【*請參閱用法用量(2.7)與不良反應(6.1)*】。

臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療【*請參閱不良反應(6.1)*】。42%的病人發生感染，包括第3級(8.7%)、第4級(1.5%)及第5級(0.6%)。在泌尿道上皮癌病人中，原發感染為最常造成第3級或以上感染的病因。有65%病人感染。在非小細胞肺癌病人中，肺炎(pneumonia)為最常造成第3級或以上感染的原因，有3.8%病人發生。單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症或併用其他抗腫瘤藥物治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌的發生頻率與嚴重度皆相似。

5.7 輸注相關反應

Tecentriq可能引發嚴重或危及生命的輸注相關反應。應監測病人是否出現輸注相關反應的徵象及症狀。應依據嚴重度，暫停給藥，降低輸注速率或永久停止Tecentriq治療。【*請參閱用法用量(2.7)*】。針對第1或2級輸注相關反應，可考慮給予前置藥物(pre-medications)來持續緩予。臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療【*請參閱不良反應(6.1)*】。1.3%的病人發生輸注相關反應，包括第3級(0.2%)事件。單獨使用Tecentriq治療不同類型的癌症或併用其他抗腫瘤藥物治療非小細胞肺癌及小細胞肺癌，或於建議之劑量範圍內(每兩週840毫克至每四週1680毫克)，輸注相關反應的發生頻率與嚴重度皆相似。

5.8 胚胎用毒性

根據其作用機轉，懷孕女性若接受Tecentriq治療可能導致胎兒傷害。沒有關於懷孕女性使用Tecentriq的資料。動物試驗已顯示，抑制PD-L1/PD-1配對會增加發育胎兒的免疫相關排斥風險，而造成胎兒死亡。使用本藥前，應確認具有生育能力女性的懷孕狀態。應將藥物女性的潛在風險告知具有生育能力的性女性人，並告知具有生育能力的性女性於Tecentriq治療期間以及最後一劑後至少5個月內，應採取有效的避孕措施【*請參閱附錄致效藥的使用(7.1, 7.3)*】。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有更詳盡的討論：

- 免疫媒介性肺炎(pneumonitis)【*請參閱警語與注意事項(5.1)*】
- 免疫媒介性肝炎【*請參閱警語與注意事項(5.2)*】
- 免疫媒介性結腸炎【*請參閱警語與注意事項(5.3)*】
- 免疫媒介性內分泌病變【*請參閱警語與注意事項(5.4)*】
- 其他免疫媒介性不良反應【*請參閱警語與注意事項(5.5)*】
- 感染【*請參閱警語與注意事項(5.6)*】
- 輸注相關反應【*請參閱警語與注意事項(5.7)*】

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應無法直接與另一項藥物臨床試驗中的不良反應相比較，且無法代表實際觀察到的不良反應率。

不良反應	Tecentriq N=310	第3-4級(%)
一般	52	6
發燒	21	1
發燒	21	1
木梢水腫	18	1
代謝和營養		
食慾降低	26	1
胃腸道		
噁心	25	2
便秘	21	0.3
腹瀉	18	1
腹痛	17	4
嘔吐	17	1
感染		
呼吸道感染	22	0.3
皮膚和皮下組織		
咳嗽/喉痛	16	4
打噴嚏	14	0.3
肌肉骨骼與結締組織		
骨節/頸部疼痛	15	2
關節痛	14	1
皮膚與皮下組織		
皮膚瘙癢	15	0.3
瘙癢	13	0.3
腎臟和泌尿		
血尿	14	3

不適合Cisplatin療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌
已在Tecentriq (Cohort 1)中評估過Tecentriq的安全性，此試驗為一項多中心、開放性、單一組別臨床試驗，納入119位不適合接受含有cisplatin的療法，且先前未曾接受過治療、或於術前輔助或輔助化療療程後超過12個月才疾病惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人【*請參閱臨床研究(12.1)*】。病人每3週接受1200 mg Tecentriq靜脈輸注一次，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。最期中位數為15週(範圍：0-87週)。
最常發生的第3-4級不良反應(≥2%)為疲勞、食慾降低、貧血、腹瀉、血中肌酸酐增加、胸膈塞、ALT增加、低血鈉症、食慾降低、敗血症、背部頸部疼痛、腎衰竭及低血壓。
針對第2級或以上的腎上腺功能不全：
有5位(4.2%)接受Tecentriq治療的病人發生下列事件之一而導致死亡：敗血症、心搏停止、心肌梗塞、呼吸衰竭或呼吸窘迫。還有1位病人(0.8%)在死亡時具有鉀性心臟驟停與疾病惡化的情形。
有37%的病人發生嚴重不良反應，最常發生的嚴重不良反應(≥2%)為腹瀉、胸膈塞、敗血症、急性腎損傷及腎衰竭。
有4.2%的病人因不良反應而停止Tecentriq治療，導致停止治療的不良反應為腹瀉/結腸炎(1.7%)、疲勞(0.8%)、過敏(hypersensitivity) (0.8%)及呼吸困難(0.8%)。有35%的病人因不良反應而中斷治療；導致中斷治療最常見的不良反應(≥1%)為胸膈塞、疲勞、腹瀉、尿道感染、輸注相關反應、咳嗽、喉痛、用過次治療、發燒、呼吸道感染、上呼吸道感染、肌酸酐增加、食慾降低、低血鈉症、貧血、瘙癢及靜脈血栓栓塞。
表4和表3分別彙整IMvigor210 (Cohort 1)中接受Tecentriq治療的病人之不良反應及第3-4級實驗室檢驗值異常。

表2：IMvigor210 (Cohort 1)中所有≥10%泌尿道上皮癌病人發生的所有等級不良反應

不良反應	Tecentriq N=119	第3-4級(%)
一般	52	8
疲勞	17	2
木梢水腫 ¹	14	0.8
胃腸道		
腹瀉	24	5
噁心	22	2
嘔吐	26	0.8
便秘	15	2
腹瀉 ²	15	0.8
代謝和營養		
食慾降低 ³	24	3
肌肉骨骼與結締組織		
骨節/頸部疼痛	18	3
關節痛	13	0
皮膚與皮下組織		
瘙癢	18	0.8
皮膚疹 ⁴	17	0.8
感染		
呼吸道感染 ⁵	17	5
呼吸道、胸膈與喉痛	14	0
咳嗽 ⁶	12	0
呼吸困難 ⁷		
包括疲勞、虛弱、嗜睡及全身不適		
² 包括木梢水腫、陰囊水腫、淋巴水腫及水腫		
³ 包括腹瀉、結腸炎、頻繁排便、自體免疫性結腸炎		
⁴ 包括食慾降低及早期飽脹感		
⁵ 包括肺炎、皮膚炎、癢疹性皮炎、斑狀丘疹、紅斑性皮炎、瘙癢性皮炎、斑疹、皮膚炎		
⁶ 包括尿道感染、細菌性尿道感染、膀胱炎及尿道感染引起的敗血症(ursepsis)		

AST上升	28	2.2	24	1.8
甲狀腺刺激素(TSH)	26	NA ¹	5	NA ¹
升高				
低血鈣症	26	6	24	4.4
鹼性磷酸酶升高	25	2.6	22	1.3
血中肌酸酐升高	23	2.8	16	0.4
高磷酸鹽血症	21	NA ¹	13	NA ¹

每個檢驗的發生率是依據具有基期值和試驗中得到至少一個實驗室測量值之病人數：Tecentriq與nab-paclitaxel+carboplatin (範圍：423-467)；nab-paclitaxel+carboplatin (範圍：218-229)。依美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第4.0版分級。¹NA=不適用。美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)並未針對這些實驗室檢驗值異常提供第3-4級反應。

先前曾接受治療的轉移性非小細胞肺癌

Tecentriq的安全性在OAK進行了評估，此試驗為多中心、國際性、隨機分配、開放性試驗，針對含铂療程治療期間或治療後惡化的轉移性非小細胞肺癌病人(不考慮其PD-L1表現)*(請參閱臨床研究(12.2))*。總計609位病人每3週接受1200 mg Tecentriq靜脈輸注一次，直到發生無法接受的毒性、遠期顯示惡化或臨床證實惡化為止；或每3週接受docetaxel(n=578)劑量75 mg/m²之靜脈輸注一次，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。此試驗排除有活動性或過去有自體免疫反應、或需要全身性皮質類固醇治療其醫學病況之病人。試驗族群特徵為：年齡中位數為63歲(範圍：25至85歲)，46%為65歲以上，62%為男性，71%為白人，20%為亞洲人，68%曾受吸煙者，16%目前為吸煙者，63%病人的ECOG體能狀態為1。基務期中位數接受Tecentriq治療的病人為4個月(範圍：0至26個月)，在接受docetaxel治療的病人為2.1個月(範圍：0至23個月)。最常見的第3-4級不良反應(≥2%)為呼吸困難、肺炎(pneumonia)、疲倦及肺栓塞。

1.6%的病人發生致命性的不良反應，這些包括肺炎(pneumonia)、敗血症、低血鈣、低血鈉、呼吸困難、肺出血、猝死、心肌梗缺血性猝死，有33.5%的病人發生嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應(>1%)為肺炎(pneumonia)、敗血症、呼吸困難、肋膜積水、肺栓塞、發燒及呼吸道感染。

有8%的病人因不良反應而停止Tecentriq治療。導致Tecentriq停藥最常見的不良反應是疲勞、感染和呼吸困難。有25%的病人發生導致中斷Tecentriq治療的不良反應；最常見的反應(>1%)為肺炎(pneumonia)、肝功能檢驗異常、呼吸困難、疲倦、發燒及胃痛。

表10和表11分別彙整在OAK的不良反應及實驗室檢驗值異常。

表10：OAK中，接受Tecentriq治療的非小細胞肺癌病人其發生率≥10%的不良反應

不良反應 ¹	Tecentriq N=609		Docetaxel N=578	
	所有等級 ^(%)	第3-4級(%)	所有等級 ^(%)	第3-4級(%)
一般				
疲倦/無力 ²	44	4	53	6
發燒	18	<1	13	<1
呼吸道				
咳嗽 ³	26	<1	21	<1
呼吸困難	22	2.8	21	2.6
代謝和營養異常				
食慾降低	23	<1	24	1.6
肌肉疼痛				
肌痛/骨痛 ⁴	20	1.3	20	<1
關節痛	12	0.5	10	0.2
胃腸道				
噁心	18	<1	23	<1
便秘	18	<1	14	<1
腹瀉	16	<1	24	2
皮膚				
皮疹 ⁵	12	<1	10	0

¹ 依據NCI CTCAE第4版分級
² 含疲倦及無力
³ 含咳嗽及運動性咳嗽
⁴ 含肌肉骨節疼痛、肌肉骨節痠痛、肌肉骨節性胸痛、肌痛
⁵ 含皮疹、紅斑疹、全身性皮炎、斑丘疹、丘疹、瘙癢性皮炎、曬斑疹、顏面皰疹

表11：OAK中有≥20%接受Tecentriq治療的非小細胞肺癌病人發生和基期值相比惡化的實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值異常	Tecentriq		Docetaxel	
	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)
血液學				
貧血	67	3	82	7
淋巴球減少症	49	14	60	21
化學				
低白蛋白血症	48	4	50	3
低鈣血症	42	7	31	6
鹼性磷酸酶升高	39	2	25	1
AST上升	37	3	16	0.5
ALT上升	21	3	14	0.5
低磷酸血症	27	5	23	4
低血鈉症	26	1	21	1
肌酸酐上升	23	2	16	1

¹ 依據NCI CTCAE第4版分級
² 每個檢驗的發生率是依據具有基期值和試驗中得到至少一個實驗室檢驗值之病人數：Tecentriq (範圍：546-585)及docetaxel (範圍：532-560)。

三陰性乳癌(TNBC)
Tecentriq併用nab-paclitaxel的安全性透過一項多中心、國際性、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，iMpassion130進行了評估。該試驗收測對接受針對晚期乳癌給予之化療的局部晚期或轉移性TNBC病人*(請參閱臨床研究(12.3))*。病人接受Tecentriq 840 mg (452位)或安慰劑(438位)靜脈輸注，隨後接受nab-paclitaxel(100 mg/m²)靜脈輸注。每個28天週期中，Tecentriq在第1及15天給予，而nab-paclitaxel在在第1、8及15天給予，直到依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)確認放射影像學上的疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。在可進行安全性評估的族群中，Tecentriq併用nab-paclitaxel組的Tecentriq暴露期中位數為24.1週(範圍：0-139週)，nab-paclitaxel暴露期中位數為22.1週(範圍：0-137週)。安慰劑的安慰劑暴露期中位數為22.1週(範圍：0-109週)。nab-paclitaxel暴露期中位數為21.8週(範圍：0-103週)。

接受Tecentriq併用nab-paclitaxel治療的病人最常見的不良反應(≥20%)為疲勞(56.4%)、疲倦(46.7%)、噁心(24%)、腹瀉(32.5%)、貧血(27.7%)、便秘(25%)、咳嗽(24.8%)、頭痛(23.2%)。周邊神經病變(21.7%)、嗜中性白血球減少症(20.8%)以及食慾降低(20.1%)。最常見的第3-4級不良反應(發生率≥2%)為嗜中性白血球減少症(8.2%)。周邊神經病變(5.3%)、嗜中性白血球計數降低(4.6%)、疲倦(4%)、貧血(2.9%)、低鈉血症(2.2%)、肺炎(2.2%)以及天門冬胺酸轉胺酶升高(2.0%)。

Tecentriq併用nab-paclitaxel組中，有6.4% (29/452)的病人因不良反應而停止Tecentriq治療。最常引起造成停止Tecentriq治療的不良反應為周邊神經病變(0.9%)。Tecentriq併用nab-paclitaxel組中，有1.3%(6/452)的病人發生致命性不良反應；這些反應包括敗血症休克、死亡(腦膜癌病)、自體免疫反應性肺炎、吸入藥物、肺炎、肺栓塞。30.8%(139/452)的病人因不良反應而停止Tecentriq治療中；最常見(≥2%)者為嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球計數降低、甲狀腺機能亢進及發燒、22.8%(103/452)的病人發生嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應(>1%)為肺炎、泌尿道感染、呼吸困難及發燒。

Tecentriq併用nab-paclitaxel組中，有13.1%(59/452)的病人發生需要使用全身性皮質類固醇治療的免疫相關不良反應。

Tecentriq併用nab-paclitaxel組中至少有10%的病人發生的不良反應彙整於表12。以Tecentriq治療的病人至少有20%發生，且較基期惡化之實驗室檢驗值異常彙整於表13。

表12：iMpassion130中，接受Tecentriq併用nab-paclitaxel組的TNBC病人有≥10%發生的不良反應(所有等級)

不良反應 ¹	Tecentriq併用nab-paclitaxel (n=452)		Nab-paclitaxel (n=438)	
	所有等級	第3至4級	所有等級	第3至4級
皮膚和皮下組織異常				
皮疹	56	0.7	58	0.2
皮炎	17	0.4	16	0.5
瘙癢	14	0	10	0
一般異常和注射部位狀況				
發燒	47	4	45	3
發燒	19	0.7	11	0
周邊水腫	15	0.2	16	1
無力	12	0.4	11	0.9
胃腸道異常				
噁心	46	1	38	2
腹瀉	33	1	34	2
便秘	25	0.7	25	0.2
嘔吐	20	0.9	17	1
腹痛	10	0.4	12	0.2
血液及淋巴系統異常				
貧血	28	3	26	3
嗜中性白血球減少症	21	8	15	8
實驗室檢驗				
嗜中性白血球計數減少	13	5	11	3
丙胺酸轉胺酶增加	10	2	9	1
神經系統異常				
頭痛	23	0.4	22	0.9

周邊神經病變	22	6	22	3
周邊感覺神經病變	16	2	12	2
味覺異常	14	0	14	0
鼻塞	14	0	11	0
呼吸道、胸腔與縱膈腔異常				
咳嗽	25	0	19	0
呼吸困難	16	0.9	15	0.7
代謝及營養異常				
食慾降低	20	0.7	18	0.7
肌肉骨骼與結締組織的異常				
關節痛	18	0.2	16	0.2
背痛	15	1	13	0.5
肌痛	14	0.4	15	0.7
四肢疼痛	11	0.4	10	0.2
內分泌異常				
甲狀腺機能低下	14	0	3	0
感染及寄生蟲感染				
泌尿道感染	12	0.9	11	0.5
上呼吸道感染	11	1	9	0
鼻咽炎	11	0	8	0
精神異常				
失眠	11	0	12	0.7

部晚期或轉移性或不可切除的肝細胞癌病人進行評估*(請參閱臨床研究(12.5))*。病人每3週靜脈輸注1200 mg Tecentriq，接著輸注15 mg/kg的Avastin (bevacizumab)(n=329)或每天口服每次400 mg的sorafenib(n=156)直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。Tecentriq的暴露期中位數為7.4個月(範圍：0-16個月)，Avastin (bevacizumab)為6.9個月(範圍：0-16個月)。Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組中有4.6%的病人發生致命性的不良反應。導致死亡最常見的不良反應為胃腸道及食道靜脈出血(1.2%)或感染(1.2%)。

Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組中有38%的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(≥2%)為胃腸道出血(7%)、感染(6%)和發燒(2.1%)。

Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組中有9%的病人因不良反應而停止Tecentriq治療。造成停止Tecentriq治療最常見的不良反應是出血(1.2%)包括胃腸道、蜘蛛膜網下腔及肺出血)、轉氨酶或膽紅素升高(1.2%)、輸注相關過敏劑激素釋放症候群(0.9%)和自體免疫性肝炎(0.6%)。Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組中有41%的病人因不良反應導致Tecentriq治療中斷；最常見的(≥2%)是肝功能實驗室檢驗值異常(包括轉氨酶、膽紅素或鹼性磷酸酶升高(8%)、感染(6%)、胃腸道出血(3.6%)、血小板減少症/血小板數量減少(3.6%)、甲狀腺功能亢進(2.7%)和發燒(2.1%)。Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組中有12%的病人發生需要使用全身性皮質類固醇治療的免疫相關不良反應。

表16和17分別彙整在IMbrave150中接受Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)治療的病人之不良反應和實驗室檢驗值異常。

表16：IMbrave150中，≥10%接受Tecentriq治療的HCC病人發生的不良反應

不良反應	Tecentriq併用Avastin (bevacizumab) (n=329)		Sorafenib (n=156)	
	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)
實驗室檢驗值異常				
貧血	67	3	82	7
淋巴球減少症	49	14	60	21
血液學				
貧血	67	3	82	7
淋巴球減少症	49	14	60	21
化學				
低白蛋白血症	48	4	50	3
低鈣血症	42	7	31	6
鹼性磷酸酶升高	39	2	25	1
AST上升	37	3	16	0.5
ALT上升	21	3	14	0.5
低磷酸血症	27	5	23	4
低血鈉症	26	1	21	1
肌酸酐上升	23	2	16	1

¹ 依據NCI CTCAE第4版分級
² 每個檢驗的發生率是依據具有基期值和試驗中得到至少一個實驗室檢驗值之病人數：Tecentriq併用nab-paclitaxel (範圍：316-452)及安慰劑併用nab-paclitaxel (範圍：299-438)。

小細胞肺癌(SCLC)
IMpower133是一項評估Tecentriq併用carboplatin和etoposide安全性的隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照的試驗，有198位晚期期小細胞肺癌病人在第1天接受Tecentriq 1200 mg和carboplatin AUC 5 mg/ml/min，並在每個21天週期的第1、2和3天靜脈注射Etoposide 100 mg/m²，最多4個週期，接著每3週接受一次Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止*(請參閱臨床研究(12.7))*。198位接受Tecentriq的病人中，32%暴露6個月以上，12%暴露12個月以上。

最常見的第3至4級不良反應(≥2%)為疲倦/無力(5%)、發燒性嗜中性白血球減少症(3.5%)、肺炎(pneumonia)(3.0%)、無力(2.5%)、腹瀉(2.0%)以及輸注相關的反應(2.0%)。

接受Tecentriq的病人有2%發生致命性不良反應。這些不良反應包括肺炎(pneumonia)、呼吸衰竭、嗜中性白血球減少和死亡(各1位病人)。接受Tecentriq的病人有37%發生嚴重不良反應。≥2%病人的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)(4.5%)、嗜中性白血球減少症(3.5%)、熱性嗜中性白血球減少症(2.5%)和血小板減少(2.5%)。有11%的病人因不良反應而停止Tecentriq治療。>2%的病人最常見需要永久停止治療的不良反應為輸注相關反應(2.5%)。59%的病人發生導致Tecentriq治療中斷的不良反應；最常見的(>1%)不良反應為嗜中性白血球減少症(22%)、貧血(9%)、白血球減少症(7%)、血小板減少症(5%)、疲倦(4.0%)、輸注相關反應(3.5%)、肺炎(pneumonia)(2.0%)、熱性嗜中性白血球減少症(1.5%)、ALT升高(1.5%)和噁心(1.5%)。表14至15分別彙整在iMpower133中接受Tecentriq併用carboplatin和etoposide治療的病人之不良反應和實驗室檢驗值異常。

表14：iMpower133中，≥20%接受Tecentriq治療的小細胞肺癌病人發生的不良反應

不良反應	Tecentriq併用Carboplatin與Etoposide ¹ N=198		安慰劑併用Carboplatin與Etoposide ¹ N=196	
	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)
一般				
疲倦/無力	39	5	33	3
腸胃道				
噁心	38	1	33	1
便秘	26	1	30	1
嘔吐	20	2	17	3
皮膚病和皮下組織				
皮疹	37	0	35	0
代謝和營養				
食慾降低	27	1	18	0

¹ 依美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第4.0版分級

6.2 癩瘻原性
如同所有的治療性蛋白質，本藥品具有潛在的免疫原性。偵測抗體的形成取決於治療法的敏感性和特異性。此外，檢測法中抗體(包括中和和抗體)陽性的發生率會受到多種因素的影響，包括檢測方法、檢驗的處理方式、採樣時間、併用藥物和在疾病。基於這些原因，比較上述試驗中對於atezolizumab抗體之發生率與其他試驗或其他抗體之發生率，可能會產生誤解。

在OAK的565位非小細胞肺癌病人中，有30%在一或數個月間後開始檢測出治療中出現抗體物抗體(ADA)陽性反應。ADA形成發生時間的中位數為3週。這些阳性反應ADA用中和和atezolizumab的能力尚未知。檢測出治療中出現ADA陽性反應的病人，也出現atezolizumab的全身暴露量下降*(請參閱臨床藥理學(10.2))*。探索性分析指出，相較於在4週時開始檢測出治療中出現ADA陽性反應的病人，第3週ADA陽性病人的子數(21；118/560)顯著低於少數的數目(對於整體反應的效用)*(請參閱臨床研究(12.2))*。有ADA的出現對於不良反應的發生率或嚴重程度，並未具有臨床意義的影響。

在iMpower150接受Tecentriq與Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin的364位ADA可評估之非小細胞肺癌病人中，有36%(n=132)在一或多個月間後時間點檢測出治療中出現ADA陽性反應。且這132位病人中有83%在接受第一劑atezolizumab暴露後檢測出ADA陽性反應。這些結合性ADA用中和和atezolizumab的能力尚未知。相較於ADA陰性反應的病人，檢測出治療中出現ADA陽性反應的病人，其atezolizumab的全身暴露量較低*(請參閱臨床藥理學(10.2))*。有ADA的出現對於不良反應的發生率或嚴重程度，並未具有臨床意義的影響。

在iMvigor210 (cohort 2)的275位泌尿道上皮癌病人中，有42%在一或多個月間後時間點檢測出治療中出現ADA陽性反應。在iMvigor210 (cohort 1)的111位病人中，有48%在一或多個月間後時間點檢測出治療中出現ADA陽性反應。檢測出治療中出現ADA陽性反應的病人，也出現atezolizumab的全身暴露量下降。有ADA的出現對於不良反應的發生率或嚴重程度，並未具有臨床意義的影響。

實驗室檢驗值異常	Tecentriq併用Carboplatin與Etoposide ¹		安慰劑併用Carboplatin與Etoposide ¹	
	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)	所有等級 ^(%)	第3-4級 ^(%)
血液學				
貧血	94	17	93	19
嗜中性白血球減少症	73	45	76	48
血小板減少症	58	20	53	17
淋巴球減少症	46	14	38	11
化學				
高血糖症	67	10	65	8
鹼性磷酸酶升高	38	1	35	2
低血鈉症	34	15	33	11
低白蛋白血症	32	1	30	0
甲狀腺刺激素(TSH)降低 ¹	28	NA ¹	15	NA ¹
低血鈣症	21	5	35	6
低血鈉症	36	3	28	5
ALT濃度上升	26	3	31	1
AST濃度上升	22	1	21	2
血中肌酸酐升高	22	4	15	1
高磷酸血症	21	NA ¹	23	NA ¹
甲狀腺刺激素(TSH)升高 ¹	21	NA ¹	7	NA ¹

¹ 依美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第4.0版分級
² 每項檢驗的發生率乃是以具有基期值以及至少一次試驗中實驗室測量值的病人人數為依據：Tecentriq (範圍：181-193)；安慰劑(範圍：181-196)。NA=不適用。美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第4.0版不包括這些實驗室檢驗

肝細胞癌(HCC)
Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)的安全性透過一項多中心、國際性、隨機分配、開放性的試驗iMbrave150，對於未接受過全身性治療的局

7 特殊族群的使用

7.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機轉*(請參閱臨床藥理學(10.1))*，懷孕女性若接受Tecentriq治療可能導致胎兒傷害。目前沒有懷孕女性使用Tecentriq的資料。動物試驗已顯示，抑制PD-L1/PD-1途徑會增加發育胎兒的免疫相關排斥風險，而造成胎兒死亡*(請參閱資料)*。應將藥物對胎兒的潛在風險告知具有生育能力的女性病人。

資料

動物資料

誘導治療 (四或六個週期，每個週期21天)	維持治療 (每個週期21天)
Tecentriq (1200 mg) ^a nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} carboplatin (AUC 6) ^d	Tecentriq (1200 mg) ^a
nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} carboplatin (AUC 6) ^d	最佳支持照護或pemetrexed carboplatin (AUC 6) ^d

^a 給予Tecentriq直至由試驗主持人評估失去臨床效益為止

^b 給予nab-paclitaxel與carboplatin直到完成4或6個週期，或疾病惡化，或出現無法接受的毒性為止，以先發生者為準

^c Nab-paclitaxel於每個週期的第1、8及15天給予

本試驗排除的病人包括具有自體免疫疾病病史、於隨機分配前28天內曾施打活菌減毒疫苗、於隨機分配前4週內施打過全身性免疫剋制藥物或於隨機分配前2週內曾接受全身性免疫抑制劑物，以及有活動性或未治療之中樞神經系統(CNS)轉移。在第1週期開始後的48週內每6週進行一次腫瘤評估，之後每9週進行一次。

試驗族群中，治療組的人口統計學資訊與基期疾病特徵皆分佈平均。在ITT-WT族群中的679位隨機分配病人中，年齡中位數為64歲(範圍：18至86)，59%為男性。大多數病人為白人(90%)，15%病人在基期時有肝轉移，且大部分為吸菸者或已戒菸者(90%)。大多數病人的ECOG體能狀態為1 (59%)。主要療效指標為試驗主持人依實體腫瘤反應評估標準(RECIST 1.1)評估的無惡化存活期(PFS)，以及總存活期(OS)。主要分析群體為不具EGFR或ALK腫瘤基因異常的病人(ITT-WT)。在主要分析時，病人的存活追蹤期中位數為18.6個月，並證實Tecentriq併用nab-paclitaxel與carboplatin和nab-paclitaxel與carboplatin相比有較佳的OS及PFS。ITT-WT族群的重要結果如表22與圖2及3所示。

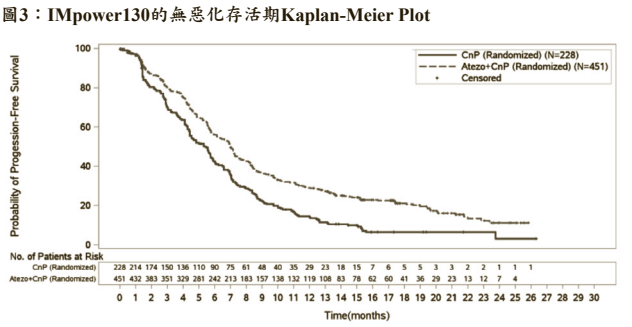
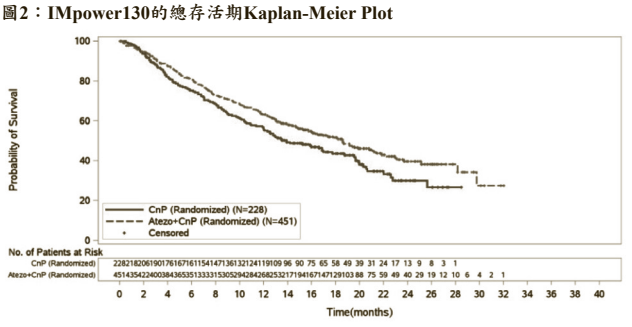
	Tecentriq併用nab-paclitaxel與carboplatin	Nab-paclitaxel與carboplatin
總存活期	n=451	n=228
死亡(%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
中位數時間(月)	18.6	13.9
(95% CI)	(16.0, 21.2)	(12.0, 18.7)
危險比 ¹ (95% CI)	0.79 (0.64, 0.98)	
p值 ²	0.033	
無惡化存活期^{1,2}	n=451	n=228
事件數(%)	347 (76.9%)	198 (86.8%)
中位數時間(月)	7.0	5.5
(95% CI)	(6.2, 7.3)	(4.4, 5.9)
危險比 ³ (95% CI)	0.64 (0.54, 0.77)	
p值 ³	<0.0001	

¹ 經試驗主持人評估判定。試驗主持人所評估的PFS與獨立審查之結果一致。

² 依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)

³ 依性別與腫瘤細胞(IC)與腫瘤浸潤細胞(IC)上的PD-L1表現狀態分層

⁴ 依據分層對數等級(log-rank)檢定結果
CI=信賴區間



先前曾接受治療的轉移性非小細胞肺癌

已在一項針對含鉑療程治療期間或治療後惡化的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人進行的多中心、國際性、隨機分配(1:1)、開放性試驗(OAK)中研究Tecentriq的療效。試驗排除患者有自體免疫疾病、症狀性或需依賴皮質類固醇的腦部轉移、納入試驗前4週內曾接受全身性免疫促進藥物，或2週內曾接受全身性免疫抑制藥物之病人。隨機分配依腫瘤浸潤免疫細胞(IC) PD-L1的表現、曾接受的化療種類數量(1 vs. 2)，以及組織學(鱗狀vs.非鱗狀)加以分層。病人經隨機分配接受每3週靜脈輸注劑量1200 mg的Tecentriq一次，直到發生無法接受的毒性、造影顯示惡化或臨床證實惡化為止，或每3週靜脈輸注劑量75 mg/m²的docetaxel一次，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。試驗的前36週，每6週評估腫瘤狀態，之後每9週評估一次。主要療效結果測量為最初850位隨機分配病人的整體存活期(OS)，以及有PD-L1表現腫瘤病人次族群的OS (定義為腫瘤細胞[TC]或免疫細胞(IC)的PD-L1表現量≥1%)。在最初隨機分配的850位病人中，年齡中位數為64歲(範圍：33至85歲)，47%為≥65歲，61%為男性；70%為白人，21%為亞洲人；15%目前為吸菸者，67%曾經為吸菸者；37%病人的基期ECOG體能狀態為0，63%為1。幾乎所有(94%)病人都有轉移性疾病(metastatic disease)，74%的組織學為非鱗狀，75%只接受過1種含鉑化療療程，55%的腫瘤有PD-L1表現。療效結果請見表23及圖4。

	Tecentriq	Docetaxel
最初850位病人的整體存活期		
病人數	N=425	N=425
死亡人數(%)	271 (64%)	298 (70%)
中位數(月)	13.8	9.6
(95% CI)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
危險比 ¹ (95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)	
p值 ²	0.0004 ³	
無惡化存活期		
病人數	N=425	N=425
事件數(%)	380 (89%)	375 (88%)
惡化人數(%)	332 (78%)	290 (68%)
死亡人數(%)	48 (11%)	85 (20%)
中位數(月)	2.8	4.0
(95% CI)	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
危險比 ¹ (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
總反應率(ORR)⁴		
病人數	N=425	N=425
ORR 人數(%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% CI)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
完全反應(CR)	6 (1%)	1 (0.2%)
部分反應(PR)	52 (12%)	56 (13%)
反應期間⁵	N=58	N=57
中位數(月)	16.3	6.2
(95% CI)	(10.0, NE)	(4.9, 6.2)

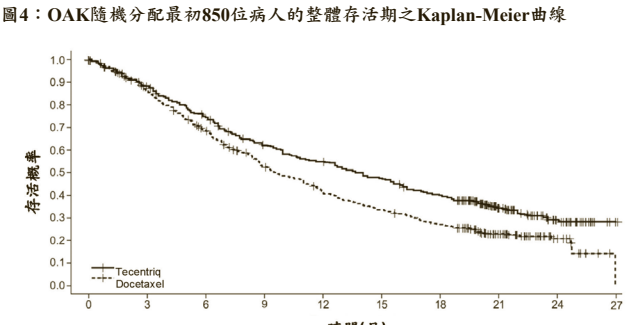
¹ 依腫瘤浸潤免疫細胞PD-L1的表現、曾接受的化療種類數量、以及組織學加以分層

² 依據分層對數等級檢定(stratified log-rank test)結果

³ 與此次分析預先設定分配的α=0.03相比較

⁴ 依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)定義

⁵ 基於86%的資料利用O'Brien-Fleming boundary，與此次期中分析所分配的α=0.0177相比較
CI=信賴區間；NE=無法估計



於中央實驗室使用VENTANA PD-L1 (SP142) Assay預先評估腫瘤檢體，並採用其結果定義預定分析的PD-L1表現次族群。在這850位病人中，16%被歸類為高PD-L1表現量，定義為≥50%的TC或≥10%的IC上有PD-L1表現。在一項根據PD-L1表現的探索性療效次族群OS分析中，PD-L1表現量高的次族群中Hazard ratio為0.41 (95% CI: 0.27, 0.64)，而非PD-L1高表現量的病人則為0.82 (95% CI: 0.68 - 0.98)。

12.3 三陰性乳癌(TNBC)

在一項多中心、國際性、雙盲、安慰劑對照、隨機分配的試驗IMpassion130中，對未曾接受過針對於轉移性乳癌之化療的無法切除之局部晚期或轉移性三陰性癌(TNBC)共902位病人研究Tecentriq併用nab-paclitaxel的療效。病人依肝是否轉移、先前是否接受過taxane治療及腫瘤浸潤免疫細胞(IC)的PD-L1表現量[以VENTANA PD-L1 (SP142)分析法檢測]進行分層。病人隨機分配(1：1)在每個28天週期的第1及15天靜脈輸注Tecentriq 840 mg或安慰劑，並於每個28天週期的第1、8及15天靜脈輸注nab-paclitaxel (100 mg/m²)。病人接受治療直到依RECIST v1.1確認放射影像學上的疾病惡化，或出現無法接受的毒性為止。本試驗排除的病人包括有自體免疫疾病病史、於隨機分配前4週內施打過活性減毒疫苗，於隨機分配前4週內施打過全身性免疫剋制劑或前2週內曾接受全身性免疫抑制劑物，或有未經治療或皮質類固醇依賴性腦轉移。試驗第1週期第1天開始的12個月內，每8週(±1週)執行一次腫瘤評估，之後每12週(±1週)進行一次。

在IMpassion130中，年齡中位數為55歲(範圍：20至86歲)。整體而言，病人大多為女性(99.6%)，且多數為白人(67.5%)、亞洲人(17.8%)、黑人或非裔美洲人(6.5%)及美洲印第安人或阿拉伯裔人(4.4%)。各治療組間試驗族群的人口統計學資料和基期疾病特徵皆差異不大。基期ECOG體能狀態以0(58.4%)或1分(41.3%)為主。整體而言，在基期時，41%的病人其PD-L1表現≥1%、27%為肝轉移，7%有腦轉移。近半數的病人在術前/術後輔助治療時接受過taxane (51%)或anthracycline (54%)。有PD-L1表現的族群中，其人口統計學與基期腫瘤病狀特徵普遍能代表更廣大的試驗族群。由中央實驗室使用VENTANA PD-L1 (SP142)分析法預先評估腫瘤檢體(庫存或新鮮)，並採用其結果作為隨機分配的分層因子及定義PD-L1表現次族群以利分析。共同主要療效指標為試驗主持人依RECIST v1.1，於意向治療族群(ITT)及其PD-L1表現族群中評估之疾病無惡化存活期(PFS)，及在所有經隨機分配病人中評估之整體存活期(OS)。其他療效結果測量值包括依RECIST v1.1評估之客觀反應率(ORR)與反應期間(DOR)。IMpassion130中，PD-L1表現≥1%病人族群的療效結果如表24與圖5及6所示。此外，在次族群中亦觀察到PFS效益。本試驗的追蹤時間中位數為13個月。

	PD-L1表現≥1% ¹	
	Tecentriq併用nab-paclitaxel	安慰劑併用nab-paclitaxel
無惡化存活期^{2,3}	(n=185)	(n=184)
事件數(%)	138 (74.6%)	157 (85.3%)
中位數(月)	7.5	5.0
(95% CI)	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
分層風險比 ⁴ (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
p值 ⁵	<0.0001	
整體存活期(期中分析)	(n=185)	(n=184)
死亡人數(%)	64 (34.6%)	88 (47.8%)
中位數(月)	25.0	15.5
(95% CI)	(22.6, NE)	(13.1, 19.4)
分層風險比 ⁴ (95% CI)	0.62 (0.45, 0.86)	
p值 ^{5,6}	0.0035	
客觀反應率^{2,3}	n=185	n=183
反應人數(%)	109 (58.9%)	78 (42.6%)
(95% CI)	(51.5, 66.1)	(35.4, 50.1)
完全反應(%)	19 (10.3%)	2 (1.1%)
部分反應(%)	90 (48.6%)	76 (41.5%)
疾病穩定(%)	38 (20.5%)	49 (26.8%)
反應期間^{2,3}	n=109	n=78
中位數(月)	8.5	5.5
(95% CI)	(7.3, 9.7)	(3.7, 7.1)
分層風險比(95% CI)	0.60 (0.43, 0.86)	

¹ 腫瘤浸潤免疫細胞(IC)的PD-L1表現量

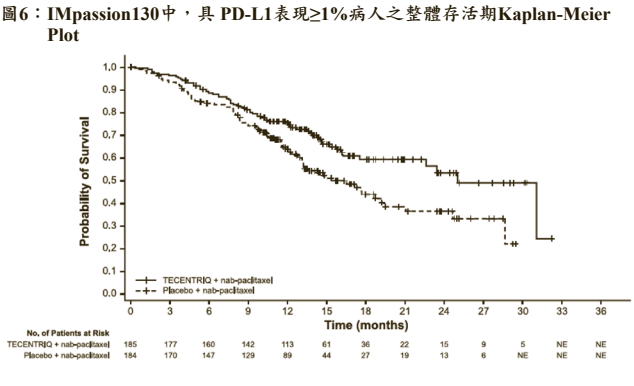
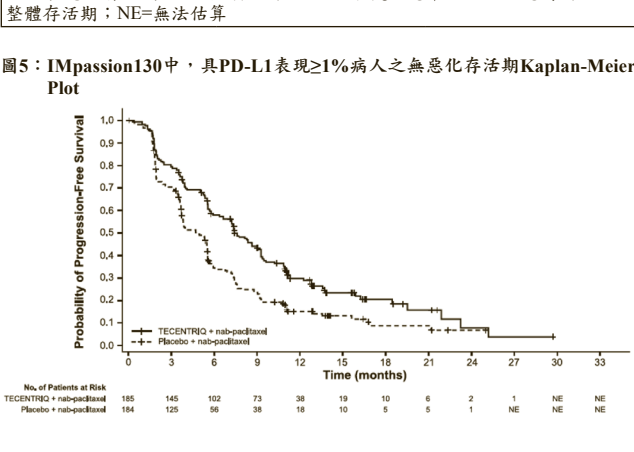
² 經試驗主持人評估判定

³ 依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)

⁴ 依肝是否轉移及先前是否接受taxane治療分層

⁵ 依據分層對數等級檢定(stratified log-rank test)

⁶ 依照預定的階層統計分析，PD-L1表現≥1%的病人治療組間並未正式進行OS的比較。
PFS=無惡化存活期；CI=信賴區間；ORR=客觀反應率；DOR反應時間；OS=整體存活期；NE=無法估算



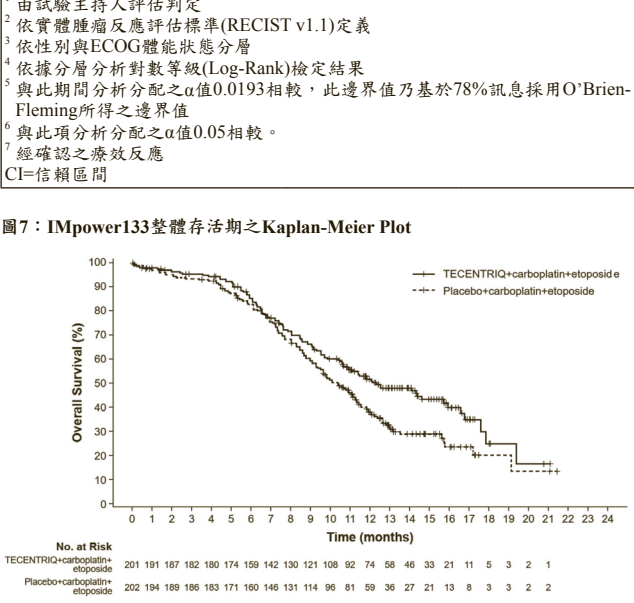
12.4 小細胞肺癌

在一項隨機分配(1：1)、多中心、雙盲、安慰劑對照的試驗IMpower133中，針對403位擴散期小細胞肺癌病人評估Tecentriq併用carboplatin和etoposide療效。試驗IMpower133納入擴散期小細胞肺癌病人，這些病人先前並未接受化學治療其擴散期疾病，且ECOG體能狀態為0或1分。本試驗排除的病人：活動性或未治療的中樞神經系統轉移、有自體免疫疾病史、隨機分配前4週內曾施打活菌減毒疫苗，或隨機分配前1週內曾接受全身性免疫抑制劑物。隨機分配依性別、ECOG體能狀態及是否有腦轉移分層。病人經隨機分配至以下兩個治療組中的一組：
• 每個21天週期的第1天接受Tecentriq 1200 mg和carboplatin AUC 5 mg/mL/min，第1、2及3天靜脈投予etoposide 100 mg/m²，最多4個週期，接著每3週接受一次Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止；或
• 每個21天週期的第1天接受安慰劑和carboplatin AUC 5 mg/mL/min，第1、2和3天靜脈投予etoposide 100 mg/m²，最多4個週期，接著每3週接受一次安慰劑，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

若出現實體腫瘤反應評估標準(RECIST)定義的疾病惡化，部分符合條件的病人可以繼續接受Tecentriq治療，篩選條件包括：有臨床療效證據，病人ECOG體能狀態未因疾病惡化而下降、腫瘤未生長於危險部位且病人有意願繼續Tecentriq治療。在試驗開始的前48週每6週執行一次腫瘤狀態評估，之後每9週進行一次。疾病惡化後繼續治療的病人每6週執行一次腫瘤評估，直到停止治療為止；應停止Tecentriq治療的情況包括：腫瘤影像學上持續惡化、失去臨床療效，伴有症狀的疾病惡化或無法耐受的毒性。主要療效評估測量為OS和經試驗主持人依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估之PFS，皆於ITT族群中進行評估。其他療效評估測量包括經試驗主持人依RECIST v1.1評估之ORR及DoR。
共403位病人經隨機分配，包括201位分配至Tecentriq組，202位至單獨化學治療組。年齡中位數為64歲(範圍為26至90歲)，65%為男性。大多數病人為白人(80%)；17%為亞洲人，4%為西班牙裔，1%為黑人。基期的ECOG體能狀態為0 (35%)或1 (65%)分；9%的病人有腦轉移病史，97%的病人目前或之前為吸菸者。療效結果如表25與圖7所示；亞洲次群體療效結果如表26所示。

	Tecentriq併用Carboplatin與Etoposide	安慰劑併用Carboplatin與Etoposide
整體存活期	N=201	N=202
死亡(%)	104 (52%)	134 (66%)
存活時間中位數(月)	12.3	10.3
(95%信賴區間)	(10.8, 15.9)	(9.3, 11.3)
危險比 ¹ (95% CI)	0.70 (0.54, 0.91)	
p值 ^{2,3}	0.0069	
無惡化存活期^{1,2}	N=201	N=202
事件數(%)	171 (85%)	189 (94%)
存活時間中位數(月)	5.2	4.3
(95%信賴區間)	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
危險比 ³ (95% CI)	0.77 (0.62, 0.96)	
p值 ^{4,5}	0.0170	
客觀反應率^{1,2,7}	N=201	N=202
具療效反應人數(%)	121 (60%)	130 (64%)
(95%信賴區間)	(53, 67)	(57, 71)
完全反應(CR)	5 (2%)	2 (1%)
部分反應(PR)	116 (58%)	128 (63%)
具療效反應期間^{1,2,7}	N=121	N=130
具療效反應時間中位數(月)	4.2	3.9
(95%信賴區間)	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

由試驗主持人評估判定
² 依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)定義
³ 依性別與ECOG體能狀態分層
⁴ 依據分層分析對數等級(Log-Rank)檢定結果
⁵ 與此期中分析分配之α值0.0193相較，此結果僅乃基於78%訊息採用O'Brien-Fleming所得之邊界值
⁶ 與此項分析分配之α值0.05相較。
⁷ 經確認之療效反應
CI=信賴區間



	Tecentriq併用Carboplatin與Etoposide	安慰劑併用Carboplatin與Etoposide
整體存活期¹	N=33	N=36
死亡(%)	22 (67%)	24 (67%)
存活時間中位數(月)	15.4	13.2
(95%信賴區間)	(11.8, 17.8)	(10.4, 17.3)
危險比 ¹ (95% CI)	0.976 (0.55, 1.74)	
無惡化存活期	N=33	N=36
事件數(%)	28 (85%)	32 (89%)
存活時間中位數(月)	4.3	4.3
危險比 ¹ (95% CI)	0.83 (0.49, 1.38)	

¹ 更新後整體存活期資料

12.5 肝細胞癌(HCC)

在一項多中心、國際性、開放性、隨機分配的試驗IMbrave150中，對未曾接受過全身性療法的局部晚期無法切除及/或轉移性之肝細胞癌(HCC)病人研究Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)的療效。病人依地理區域(日本除外的亞洲地區vs.世界其他地區、大血管侵犯及/或肝轉移(有vs.無)、基期甲型胎兒蛋白(AFP)(<400 vs. ≥400 ng/mL)和ECOG體能狀態(0 vs. 1)進行分層隨機分配。共計501位的病人隨機分配(2：1)每3週接受靜脈輸注Tecentriq 1200 mg，接著在同一天輸注15 mg/kg的Avastin (bevacizumab)，或每天口服sorafenib 400 mg兩次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。病人可以停用Tecentriq或Avastin (bevacizumab) (例如，因為不良事件)，並繼續接受單藥治療，直到疾病惡化或出現無法接受與該藥物相關的毒性。此試驗納入ECOG體能評分為0或1分，且未曾接受過全身性療法的病人。病人需要在治療前6個月內評估是否有靜脈曲張。若病人在治療前6個月內有靜脈曲張出血、未經治療或治療不完全的靜脈曲張出血或高出血風險者，應排除在外。若病人有Child-Pugh B或C級之肝硬化、中度或重度腹水、肝性腦病變病或、自體免疫疾病病史、隨機分配前4週內曾施打活性減毒疫苗、隨機分配前4週內曾接受全身性免疫剋制劑或隨機分配前2週內曾接受全身性免疫抑制劑物，或有未經治療或皮質類固醇依賴性腦轉移，亦予以排除。試驗開始的54週內，每6週執行一次腫瘤評估，之後每9週進行一次。試驗族群中，治療組間的人口統計學與基期疾病特性皆分佈平均。病人年齡中位數為65歲(範圍：26至88歲)，83%為男性。大多數的病人為亞洲人(57%)或白人(35%)，40%來自亞洲(不包括日本)。約有75%的病人有大血管侵犯及/或肝轉移，而37%病人的基期AFP為≥400 ng/mL。基期ECOG體能狀態為0分(62%)或1分(38%)。HCC的危險因子有48%是B型肝炎、22%是C型肝炎與31%為非病毒性肝臟疾病。根據巴塞隆納的肝癌分期(BCLC)，多數病人在基期為0期(82%)，16%為B期，3%為A期。主要療效結果指標為整體存活期(OS)和經獨立審查機構(IRF)依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估之無惡化存活期(PFS)。其他療效結果指標是IRF依RECIST和mRECIST標準評估的整體反應率(ORR)。療效結果如表27與圖8所示。

	Tecentriq併用Avastin (bevacizumab) (N=336)	Sorafenib (N=165)
整體存活期		
死亡人數(%)	96 (29)	65 (39)
OS中位數(月)	NE	13.2
(95% CI)	(NE, NE)	(10.4, NE)
危險比 ¹ (95% CI)	0.58 (0.42, 0.79)	
p值 ²	0.0006 ²	
無惡化存活期³		
事件數(%)	197 (59)	109 (66)
PFS中位數(月)	6.8	4.3
(95% CI)	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
危險比 ¹ (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)	
p值	<0.0001	
整體反應率^{3,5} (ORR, RECIST 1.1)		
具療效反應人數(%)	93 (28)	19 (12)
(95% CI)	(23, 33)	(7, 17)
p值 ⁶	<0.0001	
完全反應(CR)人數(%)	22 (7)	0
部分反應(PR) 人數(%)	71 (21)	19 (12)
具療效反應期間^{3,5} (DOR) RECIST 1.1		
(n=93)	(n=19)	
DOR中位數(月)	NE	6.3
(95% CI)	(NE, NE)	(4.7, NE)
範圍(月)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
整體反應率^{3,5} (ORR), HCC mRECIST		
具療效反應人數(%)	112 (33)	21 (13)
(95% CI)	(28, 39)	(8, 19)
p值 ⁶	<0.0001	
完全反應(CR)人數(%)	37 (11)	3 (1.8)
部分反應(PR) 人數(%)	75 (22)	18 (11)
Duration of Response^{3,5} (DOR) HCC mRECIST		
DOR中位數(月)	NE	6.3
(95% CI)	(NE, NE)	(4.9, NE)
範圍(月)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)

¹ 依地理區域(日本除外的亞洲地區vs.世界其他地區)、大血管侵犯及/或肝轉移(有vs.無)與基期甲型胎兒蛋白(AFP)(<400 vs. ≥400 ng/mL)進行分層

² 依據雙側分層對數等級檢定(stratified log-rank test)；使用OBF方法，以161/312=52%的資訊為基礎，與0.004(雙側)的顯著水準相比

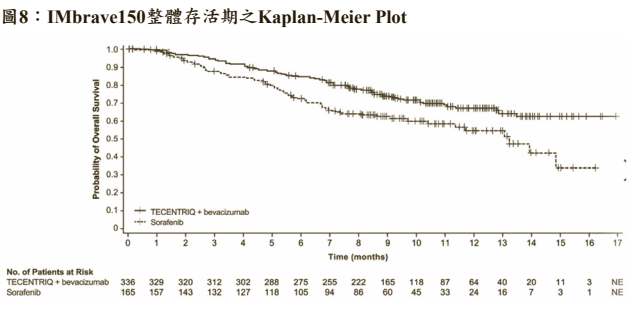
³ 根據獨立放射影像審查

⁴ 根據雙側Cochran-Mantel-Haenszel檢定

⁵ 經確認之反應

⁶ 表非校正值(censored value)

CI=信賴區間；HCC mRECIST=肝細胞癌修訂的實體腫瘤療效評估標準；NE=無法估算；N/A=不適用；RECIST v1.1=實體腫瘤反應評估標準1.1版



相較於第6週ADA陰性反應的病人，第6週ADA陽性反應的的病人族群(20%)似乎療效降低(對整體存活期的影響) [參見臨床研究(12.5)，臨床藥理學(10.2)]。第6週ADA陽性反應的病人與接受sorafenib治療的病人相比，整體存活期似乎相似。在一項探索