

癌自禦[®] 注射劑 Tecentriq[®]

Atezolizumab

衛部菌疫輸字第 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

適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。

說明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有確認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，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 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 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 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。

1.3 三陰性乳癌

Tecentriq 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，且腫瘤具 PD-L1 表現(tumor-infiltrating immune cells (IC) \geq 1%)且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病患。

2 用法用量

2.1 局部晚期或轉移性三陰性乳癌病人的篩選

病人經確效之檢驗確認腫瘤 PD-L1 表現量後，方可進行治療[請參閱臨床研究(12.3)]。

2.2 建議劑量-單獨使用

Tecentriq 的建議劑量為每 3 週一次，每次 1200 毫克以 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。不得以靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)方式給予 Tecentriq。

2.3 建議劑量-與 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療非鱗狀非小細胞肺癌病人

Tecentriq 與 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 併用時的建議劑量為每 3 週一次，每次 1200 毫克以 60 分鐘靜脈輸注，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。不得以靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)方式給予 Tecentriq。Tecentriq 應在 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 之前給予[請參閱臨床研究(12.2)]。請一併參考 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 的仿單資訊。

2.4 建議劑量-以 Tecentriq 治療局部晚期或轉移性三陰性乳癌

Tecentriq 的建議劑量為靜脈輸注 840 毫克(以 60 分鐘輸注)，隨後給予 100 mg/m² 的 nab-paclitaxel。在每個 28 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 可各自因毒性而停用。若可耐受 Tecentriq 第一次輸注，後續輸注可以 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 劑量調整

不建議降低 Tecentriq 的劑量。

發生下列任何情況時，應暫停 Tecentriq 治療：

- 第 2 級肺炎(pneumonitis) [請參閱警語與注意事項(5.1)]
- 天門冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)介於正常值上限(ULN)的 3 至 5 倍或總膽紅素介於正常值上限的 1.5 至 3 倍-[請參閱警語與注意事項(5.2)]
- 第 2 或 3 級腹瀉或結腸炎[請參閱警語與注意事項(5.3)]
- 症狀性垂體炎(hypophysitis)、腎上腺功能不全、甲狀腺機能低下、甲狀腺機能亢進，或第 3 或 4 級高血糖症[請參閱警語與注意事項(5.4)]
- 第 2 級眼睛發炎毒性[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 2 或 3 級胰臟炎，或第 3 或 4 級澱粉酶或脂酶濃度升高(高於 2.0 倍 ULN) [請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 2 級心肌炎[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 2 級免疫相關性腎炎 [請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 3 或 4 級感染 [請參閱警語與注意事項(5.6)]
- 第 2 級輸注相關反應[請參閱警語與注意事項(5.7)]
- 第 3 級皮疹

若上述不良反應回復到第 0 至 1 級時，病人可重新開始使用 Tecentriq。

發生下列任何情況時，應永久停止 Tecentriq 治療：

- 第 3 或 4 級肺炎(pneumonitis) [請參閱警語與注意事項(5.1)]
- AST 或 ALT 高於 5 倍 ULN 或總膽紅素高於 3 倍 ULN[請參閱警語與注意事項(5.2)]
- 第 4 級腹瀉或結腸炎[請參閱警語與注意事項(5.3)]
- 第 4 級垂體炎[請參閱警語與注意事項(5.4)]
- 肌無力症候群/重症肌無力、Guillain-Barré 症候群或腦膜腦炎(所有等級) [請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 3 或 4 級眼睛發炎毒性[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 4 級胰臟炎或任何等級之復發性胰臟炎[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 3 或 4 級心肌炎[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 第 3 或 4 級免疫相關性腎炎 [請參閱警語與注意事項(5.5)]

- 第 3 或 4 級輸注相關反應[請參閱警語與注意事項(5.7)]
- 第 4 級皮疹

2.6 製備與給藥

製備

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。Tecentriq 為無色至淡黃色溶液。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。

請如下所述製備輸注溶液：

- 依照醫囑藥量選擇相對應容量之 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。
- 輕輕反轉以混合稀釋溶液。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：

- 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中，以及輸注給藥的時間。
- 冷藏於 2°C 至 8°C 下不超過 24 小時。

不可冷凍。

不可搖晃。

給藥

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)、低蛋白結合性的管線內置型過濾器(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

注射液：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

無。

5 警語與注意事項

5.1 免疫媒介性肺炎

接受 Tecentriq 治療的病人曾發生免疫媒介性肺炎(pneumonitis)或間質性肺病，定義為需要使用皮質類固醇且無明確的其他病因。應監測病人是否出現放射影像上的徵象及肺炎症狀。針對第 2 級以上的肺炎(pneumonitis)，應給予相當於 1 至 2 mg/kg/day 的 prednisone 劑量之類固醇治療，之後逐漸減少皮質類固醇。針對第 2 級肺炎(pneumonitis)，應暫停 Tecentriq 治療直到緩解為止。針對第 3 或 4 級肺炎(pneumonitis)，應永久停止 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)]。

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 2.8% (86/3075)發生肺炎(pneumonitis)，其中有 45 位是免疫媒介性肺炎(45/3075；1.5%)。在這些肺炎病人中，有 1 位為致命性肺炎、5 位為第 4 級、22 位為第 3 級、31 位為第 2 級，以及 27 位為第 1 級肺炎。其中 41 位病人暫時中斷 Tecentriq 治療。59 位病人的肺炎得到緩解。發生肺炎的時間中位數為 3.4 個月(範圍：3 天至 20.5 個月)。肺炎持續時間中位數為 1.4 個月(範圍：3 天至 21.2+個月；+表示為設限值(censored))。

5.2 免疫媒介性肝炎

接受 Tecentriq 治療的病人曾發生免疫媒介性肝炎，定義為需要使用皮質類固醇且無明確的其他病因。接受 Tecentriq 治療的病人曾發生肝臟檢測異常。應監測病人是否出現肝炎的徵象和症狀。應在 Tecentriq 治療前與治療期間定期監測 AST、ALT 與膽紅素。針對第 2 級以上的轉胺酶升高，不論是否合併總膽紅素升高，應給予相當於 1 - 2 mg/kg/day 的 prednisone 劑量之皮質類固醇治療，之後逐漸減少皮質類固醇。針對第 2 級肝炎，應暫停 Tecentriq 治療；第 3 或 4 級免疫媒介性肝炎則應永久停止 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 2.0% (62/3075)發生肝炎，其中有 12 位病人是免疫媒介性肝炎(12/3075；0.4%)。在這些肝炎病人中，有 2 位為致命性肝炎、5 位為第 4 級、20 位為第 3 級、17 位為第 2 級、18 位為第 1 級肝炎。在所有病人中(n = 3075)，曾發生 ALT (1.4%)、AST (1.4%)與總膽紅素(0.6%)的第 3 或 4 級升高。有 9 位病人暫時中斷 Tecentriq 治療；他們在重新開始使用 Tecentriq 後肝炎均未復發。有 32 位病人的肝炎得到緩解。發生肝炎的時間中位數為 1.5 個月(範圍：6 天至 18.8 個月)。肝炎持續時間的中位數為 2.1 個月(範圍：2 天至 22+個月)。

5.3 免疫媒介性結腸炎

接受 Tecentriq 治療的病人曾發生免疫媒介性結腸炎或腹瀉，定義為需要使用皮質類固醇且無明確的其他病因。應監測病人是否出現腹瀉或結腸炎的徵象與症狀。針對第 2 級腹瀉或結腸炎，應暫停 Tecentriq 治療。若症狀持續超過 5 天或復發，應給予相當於每日 1 - 2 mg/kg 的 prednisone 之治療。針對第 3 級腹瀉或結腸炎，應暫停使用 Tecentriq，並以每日靜脈注射 methylprednisolone 1 - 2 mg/kg 治療，可於病人狀況改善後轉換為口服類固醇。針對第 2 級與第 3 級腹瀉或結腸炎，當症狀改善至第 0 級或第 1 級後，以 ≥ 1 個月的時間逐漸減少類固醇。若事件在 12 週內改善至第 0 或 1 級且皮質類固醇已減少至相當於每日 ≤ 10 mg 口服 prednisone 之劑量，即可重新開始 Tecentriq 治療。針對第 4 級腹瀉或結腸炎，應永久停止 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 1.1% (34/3075)發生結腸炎，其中有 19 位病人是免疫媒介性結腸炎(19/3075；0.6%)。在這些結腸炎病人中，有 18 位為第 3 級、10 位為第 2 級、6 位為第 1 級結腸炎。在所有病人中有 19.7% (607/3075 位)出現腹瀉。有 36 位病人(1.2%)發生第 3 或 4 級腹瀉。有 13 位結腸炎病人暫時中斷 Tecentriq 治療。有 25 位病人的結腸炎獲得緩解，但有 1 位在腹瀉引起腎衰竭的情況

下，結腸炎未緩解並且死亡。發生結腸炎的時間中位數為 4.7 個月(範圍：15 天至 17.2 個月)。結腸炎持續期間的中位數為 1.2 個月(範圍：3 天至 17.8+個月)。

5.4 免疫媒介性內分泌病變

接受 Tecentriq 治療的病人曾發生垂體炎、甲狀腺異常、腎上腺功能不全與第 1 型糖尿病，包括糖尿病酮症酸中毒。應監測病人是否出現內分泌病變的臨床徵象和症狀。

垂體炎 (Hypophysitis)

在各項臨床試驗中，所有單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 <0.1% (1/3075) 發生垂體炎，且該病人有接受皮質類固醇的治療。發生垂體炎的時間為 13.7 個月。

接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 治療的病人有 0.8% (3/393) 發生垂體炎，且這 3 名病人都有接受皮質類固醇的治療。發生垂體炎的時間中位數為 7.7 個月(範圍：5.0 至 8.8 個月)。

應監測垂體炎的徵兆和症狀。視臨床狀況給予皮質類固醇與荷爾蒙替代治療。針對第 2 級或第 3 級反應，應暫停 Tecentriq 治療，針對第 4 級垂體炎則應永久停止治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

甲狀腺異常

臨床試驗中僅於基期和試驗結束時進行了例行性的甲狀腺功能評估。應於 Tecentriq 治療前與期間定期監測甲狀腺功能。甲狀腺功能檢測異常但無症狀的病人可接受 Tecentriq。針對症狀性甲狀腺機能低下，應暫停 Tecentriq 治療並視需要給予甲狀腺荷爾蒙替代治療。若僅有甲狀腺機能低下應以替代療法而不需以皮質類固醇處置。針對症狀性甲狀腺機能亢進，應暫停 Tecentriq 治療並視需要給予抗甲狀腺藥物治療。當甲狀腺機能低下或甲狀腺機能亢進的症狀得到控制且甲狀腺功能改善時，可重新開始 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 4.8% (149/3075) 發生甲狀腺機能低下，6 位為第 3 級，以及 143 位為第 1 - 2 級甲狀腺機能低下，發生時間中位數為 4.9 個月(範圍：3 天至 31.3 個月)。有進行追蹤測量的病人中有 19.9% (239/1199) 其甲狀腺刺激素(TSH)有上升且高於病人的基期值。

接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 治療的病人有 12.7% (50/393) 發生甲狀腺機能低下。1 位為第 3 級，以及 49 位為第 1 - 2 級甲狀腺機能低下。發生時間中位數為 5.3 個月(範圍：1.4 至 15.4 個月)。有進行追蹤測量的病人中有 28.5% (101/355) 其甲狀腺刺激素(TSH)有上升且高於病人的基期值。

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 0.9% (28/3075) 發生甲狀腺機能亢進。1 位為第 3 級，以及 27 位為第 1 - 2 級甲狀腺機能亢進，發生時間中位數為 2.1 個月(範圍：0.7 至 15.7 個月)。有進行追蹤測量的病人中有 7.2% (86/1199) 其 TSH 有降低且低於病人的基期值。

接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 治療的病人有 4.1% (16/393) 發生甲狀腺機能亢進。1 位為第 3 級，以及 15 位為第 1 - 2 級甲狀腺機能亢進。發生時間中位數為 3.2 個月(範圍：1.4 至 7.6 個月)。有進行追蹤測量的病人中有 18.6% (66/355) 其 TSH 有降低且低於病人的基期值。

腎上腺功能不全

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 0.4% (12/3075) 發生腎上腺功能不全，包括 2 位為第 3 級、6 位為第 2 級，以及 3 位為第 1 級。12 位病人中有 10 位接受皮質類固醇的治療。有 4 位病人的腎上腺功能不全得到緩解。

針對症狀性腎上腺功能不全，應暫停 Tecentriq 治療並每日靜脈注射給予 methylprednisolone 1 - 2 mg/kg。症狀改善後則給予相當於每日口服 prednisone 1 - 2 mg/kg 之治療。當症狀改善至 ≤ 第 1 級時開始逐漸減少類固醇，且應以 ≥ 1 個月的時間逐漸減少類固醇。若事件在 12 週內改善至 ≤ 第 1 級且皮質類固醇已減少至相當於每日 ≤ 10 mg 口服 prednisone 之劑量，且病人已接受穩定的替代療法，若有臨床需要，可重新開始 Tecentriq 治療。[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

糖尿病

接受 Tecentriq 治療的病人，曾發生新診斷的糖尿病併發酮酸中毒。在各項臨床試驗中單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 10 位(0.3%)發生無其他病因之糖尿病。

針對第 1 型糖尿病，應給予胰島素治療。針對 ≥ 第 3 級的高血糖症(空腹血糖 > 250 - 500 mg/dL)，應暫停 Tecentriq 治療。當以胰島素替代療法達到代謝控制時，可重新開始 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

5.5 其他免疫媒介性不良反應

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 ≤ 1.0% 發生其他免疫媒介性不良反應，包括腦膜炎、肌無力症候群/重症肌無力、Guillain-Barré 症候群、眼睛發炎毒性、胰臟炎(包括血清澱粉酶及脂酶濃度升高)及心肌炎。

腦膜炎/腦炎

應監測病人是否出現腦膜炎或腦炎的臨床徵象與症狀。針對任何等級的腦膜炎或腦炎，應永久停止 Tecentriq 治療。以靜脈注射類固醇治療(1 - 2 mg/kg/day 的 methylprednisolone 或相當之治療)，並於病人狀況改善後轉換為口服類固醇治療(prednisone 60 mg/day 或相當之治療)。當症狀改善至 ≤ 第 1 級時，以 ≥ 1 個月的時間逐漸減少類固醇[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

運動與感覺神經病變

應監測病人是否出現運動與感覺神經病變的症狀。針對任何等級的肌無力症候群/重症肌無力或 Guillain-Barré 症候群，應永久停止 Tecentriq 治療，並採取適當的醫療介入。考慮以 1 - 2 mg/kg/day prednisone 的劑量開始全身性皮質類固醇治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

胰臟炎

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 0.5% (16/3075) 發生了包括澱粉酶和脂肪酶升高在內的胰臟炎，其中有 3 名病人接受皮質類固醇的治療。發生胰臟炎的時間中位數為 5.5 個月(範圍：9 天至 16.9 個月)。胰臟炎持續期間的中位數為 28 天(範圍：3 天至 12+個月)。

接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 治療的病人有 1.3% (5/393) 發生了包括澱粉酶和脂肪酶升高在內的胰臟炎，其中 1 名病人有接受皮質類固醇的治療。發生胰臟炎的時間中位數為 4.4 個月(範圍：20 天至 9.4 個月)。胰臟炎持續期間的中位數為 2.3 個月(範圍：13 天+至 4.1+個月)。

應監測病人是否出現急性胰臟炎的徵象和症狀。針對 ≥ 第 3 級的血清澱粉酶或脂酶濃度升高(> 2.0 ULN)，或第 2 或 3 級胰臟炎，應暫停 Tecentriq 治療。給予相當於每日靜脈

注射 methylprednisolone 1 - 2 mg/kg 之治療。在症狀獲得改善後，可改為相當於每日口服 prednisone 1 - 2 mg/kg 之治療。當血清澱粉酶與脂肪酶濃度在 12 週內改善至≤等級 1 或胰臟炎症狀已緩解，且皮質類固醇已降低至相當於每日口服 prednisone ≤ 10 mg 劑量時，可重新開始 Tecentriq 治療。針對第 4 級或任何等級之復發性胰臟炎，應永久停止 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

心肌炎

用藥期間應密切監測病人是否出現心肌炎的徵象與症狀。第 2 級心肌炎，應暫時停止使用 Tecentriq，第 3 或 4 級心肌炎，應永久停止 Tecentriq 治療，應考慮開始以全身性皮質類固醇治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

免疫相關性腎炎

曾於 Tecentriq 臨床研究中觀察到腎炎。應監測病人的腎功能是否出現變化[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

5.6 感染

在接受 Tecentriq 治療的病人中曾發生重度感染，包括敗血症、皰疹性腦炎與分枝桿菌感染導致腹膜後出血。應監測病人是否出現感染的徵象和症狀，並於疑似或證實細菌感染時以抗生素治療。針對≥第 3 級的感染，應暫停 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 42.6% (1311/3075) 的病人發生感染。有 10.7% (329/3075) 病人發生第 3 或 4 級感染，並有 1.0% (30/3075) 病人因感染而死亡。最常通報的第 3 級以上感染事件是肺炎，有 2.6% (81/3075) 的病人發生。

5.7 輸注相關反應

Tecentriq 的臨床試驗中曾發生重度輸注相關反應。在各項臨床試驗中，單獨使用 Tecentriq 治療的病人有 1.0% (30/3075) 發生輸注相關反應。病人若發生輕度或中度輸注相關反應，應中斷輸注或減慢輸注速率。病人若發生第 3 或 4 級輸注相關反應，應永久停止 Tecentriq 治療[請參閱用法用量(2.5)與不良反應(6.1)]。

5.8 胚胎-胎兒毒性

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。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。若於懷孕期間使用本藥或病人在使用本藥期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在風險告知病人。告知具有生育能力的女性於 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[請參閱特殊族群的使用(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率無法直接與另一項藥物臨床試驗中的不良反應率相比較，且無法代表實際觀察到的不良反應率。

警語與注意事項中所述的資料反映三項隨機、開放性、活性對照試驗(POPLAR、OAK、IMvigor211)和四項單組試驗(PCD4989g、FIR、BIRCH、IMvigor210)中 3075 位單獨使用 Tecentriq 的病人暴露情形[請參閱警語與注意事項(5.1-5.8)]。在這些試驗中，安全性是在各種實體腫瘤和血液惡性疾病評估。3075 位病人當中，有 35% 暴露 6 個月以上，19% 暴露 12 個月以上。此外，從一項隨機分配、開放性、活性對照試驗(IMpower150)的 393 位轉移性非鱗狀 NSCLC 病人中，評估了 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 共 393 位病人的不良反應[請參閱警語與注意事項(5.4, 5.5)]。

本章節所述之資料取自於兩項對 535 位 NSCLC 病人給予 Tecentriq 的隨機分配、開放性、活性對照試驗(POPLAR 和 IMpower150)，以及一項對 429 位泌尿道上皮癌病人給予 Tecentriq 的非隨機分配、開放性試驗(IMvigor210)。在這些試驗中 Tecentriq 1200 mg 是每 3 週給予一次。

本章節同時參考一項隨機分配、安慰劑對照、以 Tecentriq (每 2 週靜脈注射 840 mg) 併用 nab-paclitaxel 治療晚期三陰性乳癌(TNBC)試驗(IMpassion130)所納入的 452 位病人的資料。

泌尿道上皮癌

不適合 Cisplatin 療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

已在 IMvigor210 (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 的化療，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。暴露期中位數為 15.0 週(範圍：0 - 87 週)。

最常見的不良反應($\geq 20\%$)為疲倦(52%)、食慾降低(24%)、腹瀉(24%)及噁心(22%)。最常見的第 3 - 4 級不良反應($\geq 2\%$)為疲倦、尿道感染、貧血、腹瀉、血中肌酸酐增加、腸阻塞、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。

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%)在死亡時合併有皰疹性腦膜腦炎與疾病惡化的情形。有 4.2% (5/119) 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%)、疲倦(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 Tecentriq 治療，導致中斷治療最常見的不良反應($\geq 1\%$)為腸阻塞、疲倦、腹瀉、尿道感染、輸注相關反應、咳嗽、腹痛、周邊水腫、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、背痛、搔癢及靜脈血栓栓塞。有 37% 的病人發生嚴重不良反應，最常發生的嚴重不良反應($\geq 2\%$)為腹瀉、腸阻塞、敗血症、急性腎損傷及腎衰竭。

有 19.3% (23/119) 的病人發生需要接受全身性皮質類固醇或荷爾蒙替代治療的免疫相關不良反應，包括有 12.6% (15/119) 的病人需要接受全身性皮質類固醇治療，以及 6.7% (8/119) 的病人僅需要接受荷爾蒙替代治療。

有 6 位病人(5.0%)因免疫媒介性不良反應而接受相當於每日口服 ≥ 40 mg prednisone 之治療[請參閱警語與注意事項(5)]。

IMvigor210 (Cohort 1) 中接受 Tecentriq 治療的病人，有 $\geq 10\%$ 病人發生之不良反應彙整於表 1，有 $\geq 1\%$ 病人發生之第 3 - 4 級實驗室檢驗值異常則彙整於表 2。

表 1：IMvigor210 (Cohort 1) 中有 $\geq 10\%$ 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 | |
|--------------------|----------------------|----------------|
| | 所有等級 (%) | 第 3—4 級 (%) |
| 一般異常 | | |
| 疲倦 ^a | 52 | 8 |
| 末梢水腫 ^b | 17 | 2 |
| 發燒 | 14 | 0.8 |
| 胃腸道異常 | | |
| 腹瀉 ^c | 24 | 5 |
| 噁心 | 22 | 2 |
| 嘔吐 | 16 | 0.8 |
| 便秘 | 15 | 2 |
| 腹痛 ^d | 15 | 0.8 |
| 代謝和營養的異常 | | |
| 食慾降低 ^e | 24 | 3 |
| 肌肉骨骼與結締組織異常 | | |
| 背部/頸部疼痛 | 18 | 3 |
| 關節痛 | 13 | 0 |
| 皮膚與皮下組織異常 | | |
| 搔癢 | 18 | 0.8 |
| 皮疹 ^f | 17 | 0.8 |
| 感染 | | |
| 尿道感染 ^g | 17 | 5 |
| 呼吸道、胸腔與縱膈異常 | | |
| 咳嗽 ^h | 14 | 0 |
| 呼吸困難 ⁱ | 12 | 0 |

^a 包括疲倦、虛弱、嗜睡及全身不適

^b 包括末梢水腫、陰囊水腫、淋巴水腫及水腫

^c 包括腹瀉、結腸炎、頻繁排便、自體免疫性結腸炎

^d 包括腹痛、上腹痛、下腹痛及側腹疼痛

^e 包括食慾降低及早期飽腹感

^f 包括皮疹、皮膚炎、痤瘡性皮炎、斑狀丘疹、紅斑性皮炎、搔癢性皮炎、斑疹及丘疹

^g 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(urosepsis)

^h 包括咳嗽及排痰性咳嗽

ⁱ 包括呼吸困難及運動性呼吸困難

表 2：IMvigor210 (Cohort 1) 中有 ≥ 1% 泌尿道上皮癌病人發生的第 3 - 4 級實驗室檢驗值異常

| 實驗室檢驗 | 第 3 - 4 級 (%) |
|---------|---------------|
| 低血鈉症 | 15 |
| 高血糖症 | 10 |
| 淋巴球減少症 | 9 |
| 貧血 | 7 |
| 鹼性磷酸酶上升 | 7 |
| 肌酸酐上升 | 5 |
| 低磷血症 | 4 |
| ALT 上升 | 4 |
| AST 上升 | 4 |
| 高血鉀症 | 3 |
| 高血鎂症 | 3 |
| 高膽紅素血症 | 3 |

先前曾接受治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

IMvigor210 (Cohort 2) 為一單一組別試驗，納入 310 位於至少一種含鉑化療療程治療期間或治療後疾病惡化，或於含鉑術前輔助或輔助化療療程治療後 12 個月內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造影或臨床證實惡化為止。暴露期中位數為 12.3 週(範圍：0.1 至 46 週)。

最常見的不良反應(≥ 20%)為疲倦(52%)、食慾降低(26%)、噁心(25%)、尿道感染(22%)、發燒(21%)及便秘(21%)。最常見的第 3 - 4 級不良反應(≥ 2%)為尿道感染、貧血、疲倦、脫水、腸阻塞、尿路阻塞、血尿、呼吸困難、急性腎損傷、腹痛、靜脈血栓栓塞、敗血症及肺炎(pneumonia)。

有 3 位(1.0%)接受 Tecentriq 治療的病人發生下列事件之一而導致死亡：敗血症、肺炎(pneumonitis)或腸阻塞。310 位病人中有 3.2% (10/310)因不良反應而停止 Tecentriq 治療。有 0.6% (2/310)的病人因敗血症而停止治療。有 27%的病人因不良反應而中斷 Tecentriq 治療；最常見的原因(> 1%)為肝臟酵素增加、尿道感染、腹瀉、疲倦、意識混亂狀態、尿路阻塞、發燒、呼吸困難、靜脈血栓栓塞及肺炎(pneumonitis)。有 45%的病人發生嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應(> 2%)為尿道感染、血尿、急性腎損傷、腸阻塞、發燒、靜脈血栓栓塞、尿路阻塞、肺炎(pneumonia)、呼吸困難、腹痛、敗血症及意識混亂狀態。

IMvigor210 (Cohort 2)中接受 Tecentriq 治療的病人，有 ≥ 10%病人發生之不良反應彙整於表 3，有 ≥ 1%病人發生之第 3 - 4 級實驗室檢驗值異常則彙整於表 4。

表 3：IMvigor210 (Cohort 2)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=310 | |
|--------|--------------------|---------------|
| | 所有等級 (%) | 第 3 - 4 級 (%) |
| 所有不良反應 | 96 | 50 |
| 胃腸道異常 | | |

| | | |
|--------------------|----|-----|
| 噁心 | 25 | 2 |
| 便秘 | 21 | 0.3 |
| 腹瀉 | 18 | 1 |
| 腹痛 | 17 | 4 |
| 嘔吐 | 17 | 1 |
| 一般異常 | | |
| 疲倦 | 52 | 6 |
| 發燒 | 21 | 1 |
| 末梢水腫 | 18 | 1 |
| 感染 | | |
| 尿道感染 | 22 | 9 |
| 代謝和營養異常 | | |
| 食慾降低 | 26 | 1 |
| 肌肉骨骼與結締組織異常 | | |
| 背部/頸部疼痛 | 15 | 2 |
| 關節痛 | 14 | 1 |
| 腎臟和泌尿異常 | | |
| 血尿 | 14 | 3 |
| 呼吸道、胸腔與縱膈異常 | | |
| 呼吸困難 | 16 | 4 |
| 咳嗽 | 14 | 0.3 |
| 皮膚與皮下組織異常 | | |
| 皮疹 | 15 | 0.3 |
| 搔癢 | 13 | 0.3 |

表 4：IMvigor210 (Cohort 2) 中有 ≥ 1% 泌尿道上皮癌病人發生的第 3 - 4 級實驗室檢驗值異常

| 實驗室檢驗 | 第 3 - 4 級 (%) |
|---------|---------------|
| 淋巴球減少症 | 10 |
| 低血鈉症 | 10 |
| 貧血 | 8 |
| 高血糖症 | 5 |
| 鹼性磷酸酶上升 | 4 |
| 肌酸酐上升 | 3 |
| ALT 上升 | 2 |
| AST 上升 | 2 |
| 低白蛋白血症 | 1 |

非小細胞肺癌 (NSCLC)

於未接受過化療的轉移性非鱗狀 NSCLC 中，與 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 併用

在一項多中心、國際性、隨機分配的開放性試驗 IMpower150 中，針對未接受過化療的轉移性非鱗狀 NSCLC 病人評估 Tecentriq 的安全性。共有 1202 位病人隨機分配(1:1:1)至下列其中一組之治療組別：

- 每3週一次 Tecentriq 1200 mg 併用 paclitaxel 和 carboplatin 持續四或六個週期，之後則是每3週一次 Tecentriq 1200 mg 直到無臨床效益為止
- 每3週一次 Tecentriq 1200 mg 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 持續四或六個週期，之後則是每3週一次 Tecentriq 1200 mg 直到無臨床效益為止，以及 Avastin (bevacizumab) 直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止
- 每3週一次 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 持續四或六個週期，之後則是每3週一次 Avastin (bevacizumab) 直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止

Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組的暴露期中位數為 8.2 個月(範圍：0 - 26 個月)。

接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 的病人最常見(≥ 20%)的不良反應為掉髮(47.1%)、噁心(38.4%)、疲憊(31.6%)、腹瀉(30.5%)、貧血(28.5%)、便秘(28.2%)、食慾降低(28.0%)、關節痛(25.2%)、高血壓(24.2%)、周邊神經病變(23.7%)和無力(20.4%)。最常見的第三-4級不良反應(≥ 2%)為嗜中性白血球低下症、發熱性嗜中性白血球低下症、高血壓、嗜中性白血球數量減少、貧血、血小板數量減少、肺炎(pneumonia)、低血鈉症、血小板減少症、噁心、食慾降低、疲憊、白血球數量減少、低血鉀症、蛋白尿、無力、脫水和 ALT 上升。

有 23 位(5.9%)接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 的病人發生下列事件之一而導致死亡：咳血(3 位)、發熱性嗜中性白血球低下症(3 位)、肺栓塞(2 位)、肺出血(2 位)、肺炎(pneumonia) (2 位)、心跳停止(2 位)、腦血管意外(2 位)、慢性阻塞性肺病、顱內出血、腸絞痛、腸阻塞、死亡、主動脈剝離和血管栓塞。有 14% (55/393)的病人因不良反應而永久停止 Tecentriq 治療。45.5%的病人發生了導致 Tecentriq 中斷的不良反應；最常見(> 1%)為嗜中性白血球低下症、血小板低下症、貧血、發熱性嗜中性白血球低下症、血小板數量減少、嗜中性球數量減少、白血球數量減少、AST 上升、ALT 上升、疲憊、無力、發燒、腹瀉、結腸炎、甲狀腺機能亢進、呼吸困難、肺炎(pneumonia)、脫水、蛋白尿。有 42%的病人發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(> 2%)為肺炎(pneumonia)、咳血、發熱性嗜中性白血球低下症、腹瀉、發燒和脫水。

Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組至少 10%的病人發生，且發生率高於 Avastin (bevacizumab)併用 paclitaxel 和 carboplatin 組的不良反應彙整於表 5。Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組至少 10%的病人發生，且發生率高於 Avastin (bevacizumab)併用 paclitaxel 和 carboplatin 組且較基期惡化的實驗室檢驗值異常彙整於表 6。

表 5：Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組至少 10%的病人發生，且發生率高於 Avastin (bevacizumab)併用 paclitaxel 和 carboplatin 組的不良反應(組間差異≥ 5%[所有等級]或≥ 2%[第 3-4 級]) (IMpower150)

| 不良反應 | Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin (n = 393) | | Avastin (bevacizumab)併用 paclitaxel 和 carboplatin (n = 394) | |
|------------------|---|-----------|--|-----------|
| | 所有等級 | 第 3 至 4 級 | 所有等級 | 第 3 至 4 級 |
| | 病人百分比(%) | | | |
| 血液和淋巴系統異常 | | | | |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 | 10 | 9 | 7 | 7 |

| | | | | |
|--------------------|----|---|----|---|
| 胃腸道異常 | | | | |
| 噁心 | 38 | 4 | 32 | 2 |
| 腹瀉 | 31 | 4 | 24 | 1 |
| 便秘 | 28 | 0 | 23 | 0 |
| 口腔炎 | 13 | 1 | 6 | 0 |
| 一般異常和注射部位狀況 | | | | |
| 發燒 | 18 | 0 | 9 | 1 |
| 檢驗項目 | | | | |
| 血小板數量減少 | 14 | 5 | 11 | 2 |
| 嗜中性白血球計數減少 | 12 | 9 | 9 | 6 |
| 代謝和營養異常 | | | | |
| 食慾降低 | 28 | 4 | 21 | 1 |
| 低血鎂症 | 13 | 0 | 6 | 0 |
| 神經系統異常 | | | | |
| 周邊神經病變 | 24 | 2 | 17 | 1 |
| 皮膚和皮下組織異常 | | | | |
| 皮疹 | 16 | 1 | 7 | 0 |
| 搔癢 | 12 | 0 | 6 | 0 |

表 6：Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組至少 10% 的病人發生，且發生率高於 Avastin (bevacizumab) 併用 paclitaxel 和 carboplatin 組且較基期惡化的實驗室檢驗值異常(組間差異 \geq 5%[所有等級]或 \geq 2%[第 3-4 級]) (IMpower150)

| | 實驗室檢驗值較基期惡化之病人百分比(%) | | | |
|--------------|--|-----------|--|-----------|
| | Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin | | Avastin (bevacizumab) 併用 paclitaxel 和 carboplatin | |
| 實驗室檢驗 | 所有等級 | 第 3 至 4 級 | 所有等級 | 第 3 至 4 級 |
| | % | % | % | % |
| BUN 上升 | 49 | 0 | 44 | 0 |
| 白蛋白下降 | 42 | 3 | 35 | 2 |
| 低血鎂症 | 41 | 2 | 35 | 1 |
| AST 上升 | 40 | 3 | 28 | 1 |
| ALT 上升 | 36 | 6 | 28 | 1 |
| TSH 上升 | 29 | 0 | 18 | 0 |
| 肌酸酐上升 | 26 | 1 | 19 | 2 |
| 低血鈣症 | 26 | 3 | 21 | 3 |
| 高磷酸鹽血症 | 24 | 0 | 18 | 0 |
| 低血鉀症 | 22 | 7 | 14 | 4 |
| TSH 下降 | 19 | 0 | 9 | 0 |

先前曾接受治療的轉移性非小細胞肺癌病人

Tecentriq 的安全性在 POPLAR 進行了評估，此試驗為多中心、國際性、隨機分配、開放性試驗，針對含鉑療程治療期間或治療後惡化的轉移性 NSCLC 病人(不考慮其 PD-L1 表現) [請參閱臨床研究(12.2)]。病人每 3 週接受 1200 mg Tecentriq 靜脈輸注一次 (n=142)，直到發生無法接受的毒性或造影或臨床證實惡化為止，或每 3 週接受 docetaxel (n=135) 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。Tecentriq 治療病人的暴露期中位數為 3.7 個月(範圍：0 至 19 個月)，docetaxel 治療病人為 2.1 個月(範圍：0 至 17 個月)。

接受 Tecentriq 治療的病人中最常見的不良反應($\geq 20\%$)為疲倦(46%)、食慾降低(35%)、呼吸困難(32%)、咳嗽(30%)、噁心(22%)、肌肉骨骼疼痛(22%)及便秘(20%)。最常見的第 3 - 4 級不良反應($\geq 2\%$)為呼吸困難、肺炎(pneumonia)、缺氧、低血鈉症、疲倦、貧血、肌肉骨骼疼痛、AST 上升、ALT 上升、吞嚥困難及關節痛。

有 9 位(6.3%)接受 Tecentriq 治療的病人發生肺栓塞(2 位)、肺炎(pneumonia)(2 位)、氣胸、潰瘍出血、續發於吞嚥困難的惡病質、心肌梗塞或大腸穿孔而導致死亡。有 4% (6/142)的病人因不良反應而停止 Tecentriq 治療。有 24%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)、肝功能檢測異常、上呼吸道感染、肺炎(pneumonitis)、急性腎損傷、缺氧、甲狀腺機能低下、呼吸困難、貧血及疲倦。有 37%的病人發生嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應($> 2\%$)為肺炎(pneumonia)、呼吸困難、肋膜積水、發燒及靜脈血栓栓塞。

表 7 彙整發生於至少 10%的 Tecentriq 治療病人中且發生率高於 docetaxel 組的不良反應。表 8 彙整發生於至少 10%的 Tecentriq 治療病人中，發生率高於 docetaxel 組且較基期惡化的特定實驗室檢驗值異常。

表 7：發生於 $\geq 10\%$ 接受 Tecentriq 治療的 NSCLC 病人中，且發生率高於 Docetaxel 組的不良反應(組間差異 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [第 3 - 4 級]) (POPLAR)

| 不良反應 | Tecentriq (n=142) | | Docetaxel (n=135) | |
|--------------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | 所有等級 | 第 3 - 4 級 | 所有等級 | 第 3 - 4 級 |
| 病人百分比(%) | | | | |
| 一般異常 | | | | |
| 發燒 | 18 | 0 | 13 | 0 |
| 感染 | | | | |
| 肺炎(pneumonia) | 18 | 6 | 4 | 2 |
| 代謝和營養異常 | | | | |
| 食慾降低 | 35 | 1 | 22 | 0 |
| 肌肉骨骼和結締組織異常 | | | | |
| 關節痛 | 16 | 2 | 9 | 2 |
| 背痛 | 14 | 1 | 9 | 1 |
| 精神異常 | | | | |
| 失眠 | 14 | 0 | 8 | 2 |
| 呼吸、胸部與縱膈異常 | | | | |
| 呼吸困難 | 32 | 7 | 24 | 2 |
| 咳嗽 | 30 | 1 | 25 | 0 |

表 8：發生於 $\geq 10\%$ 接受 Tecentriq 治療的 NSCLC 病人中，發生率高於 Docetaxel 組且較基期惡化的實驗室檢驗值異常(組間差異 $\geq 5\%$ [所有等級]或 $\geq 2\%$ [第 3 - 4 級]) (POPLAR)

| 檢測 | 實驗室檢驗結果較基期惡化的病人百分比 | | | |
|------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Tecentriq | | Docetaxel | |
| | 所有等級 | 第 3 - 4 級 | 所有等級 | 第 3 - 4 級 |
| | % | % | % | % |
| 低血鈉症 | 48 | 13 | 28 | 8 |

| | | | | |
|----------|----|---|----|---|
| 低白蛋白血症 | 48 | 5 | 49 | 1 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 42 | 2 | 24 | 1 |
| AST 濃度上升 | 33 | 2 | 15 | 0 |
| ALT 濃度上升 | 31 | 2 | 9 | 1 |
| 肌酸酐增加 | 19 | 1 | 14 | 2 |
| 低血鉀症 | 18 | 2 | 11 | 4 |
| 高血鈣症 | 13 | 0 | 5 | 0 |
| 總膽紅素升高 | 11 | 0 | 5 | 1 |

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 進行評估。該試驗收納未曾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)。安慰劑組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%)為禿髮(56.4%)、疲倦(46.7%)、噁心(46%)、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%)。最常見的第三 - 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(5.5%)、嗜中性白血球計數降低(4.6%)、疲倦(4%)、貧血(2.9%)、低鉀血症(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。最常見造成停止 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；這些反應包括敗血性休克、死亡/黏膜發炎、自體免疫性肝炎、吸入異物、肺炎、肺栓塞。30.8% (139/452)的病人因不良反應導致 Tecentriq 治療中斷；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 9。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 10。

表 9：IMpassion130 中，Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 組的 TNBC 病人有 ≥ 10% 發生的不良反應(所有等級)

| | Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=452) | Nab-paclitaxel (n=438) |
|--|--|---------------------------|
|--|--|---------------------------|

| 不良反應 ¹ | 所有等級 | 第 3 至 4 級 | 所有等級 | 第 3 至 4 級 |
|---------------------|----------|-----------|------|-----------|
| | 病人百分比(%) | | | |
| 皮膚和皮下組織異常 | | | | |
| 禿髮 | 56 | 0.7 | 58 | 0.2 |
| 皮疹 | 17 | 0.4 | 16 | 0.5 |
| 搔癢 | 14 | 0 | 10 | 0 |
| 一般異常和注射部位狀況 | | | | |
| 疲倦 | 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 |
| 暈眩 | 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 |

1 依據 NCI CTCAE 第 4 版分級

表 10: IMpassion130 中接受 Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 治療的 TNBC 病人有≥20% 發生較基期值惡化之實驗室檢驗值異常

| 實驗室檢驗值異常 | 實驗室檢驗值較基期惡化之病人百分比 | | | |
|----------------------|--|------------------|---------------------------------------|------------------|
| | Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=452) | | Nab-paclitaxel (n=438) | |
| 檢測 | 所有等級 ¹ (%) ² | 第 3 至 4 級 (%) | 所有等級 ¹ (%) ² | 第 3 至 4 級 (%) |
| 生化 | | | | |
| 肌酸酐增加 | 85 | 0.9 | 79 | 0.5 |
| ALT 濃度上升 | 43 | 6 | 34 | 3 |
| AST 濃度上升 | 42 | 5 | 34 | 3 |
| 鈣濃度下降 | 28 | 1 | 26 | 0.7 |
| 鈉濃度下降 | 27 | 4 | 25 | 3 |
| 白蛋白下降 | 27 | 0.9 | 25 | 0.2 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 25 | 3 | 22 | 3 |
| 磷酸鹽下降 | 22 | 4 | 19 | 4 |
| 鉀濃度上升 | 21 | 2 | 18 | 2 |
| 血液學 | | | | |
| 血紅素減少 | 79 | 4 | 73 | 3 |
| 白血球數量減少 | 76 | 14 | 71 | 9 |
| 嗜中性白血球數量減少 | 58 | 13 | 54 | 13 |
| 淋巴球數量減少 | 54 | 13 | 47 | 8 |
| 凝血酶原國際標準比 (INR)升高 | 25 | 0.4 | 25 | 0.2 |

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)。

6.2 免疫原性

如同所有的治療蛋白質，本藥具有潛在的免疫原性。在 IMvigor210 (Cohort 1 及 Cohort 2)和 POPLAR 單獨使用 Tecentriq 治療的 520 位病人中，有 240 位 (46.2%)在一或多個用藥後時間點檢測出治療中出現(治療後誘發或治療後增強)抗藥物抗體(ADAs)陽性反應。在這些試驗中，ADAs 的出現並未對藥物動力學、安全性或療效產生臨床顯著的影響。

免疫原性檢測的結果與多項因子高度相關，包括檢測的敏感度與特異性、檢測方法、檢體處理方式、檢體收集時間、併用的藥物與潛在疾病。基於這些原因，在比較 Tecentriq 之 ADAs 發生率與其他藥物抗體之發生率時，可能會產生誤解。

7 特殊族群的使用

7.1 懷孕

風險摘要

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[請參閱臨床藥理學 (10.1)]。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。若於懷孕期間使用本藥或病人在服用本藥期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在風險告知病人。

在美國一般族群中，臨床上確認懷孕而發生重大先天缺陷與流產的估計背景風險分別為 2% - 4% 與 15% - 20%。

資料

動物資料

不曾針對 Tecentriq 進行動物生殖研究以評估其對生殖和胎兒發育的影響。以文獻為基礎評估對生殖的影響，顯示 PD-L1/PD-1 路徑的中心功能是維持母體對胎兒的免疫耐受性來保護懷孕。已在鼠類模型中證實阻斷 PD-L1 訊息傳遞會破壞對胎兒的耐受性，導致胎兒流產增加；因此，懷孕期間給予 Tecentriq 的潛在風險包括流產或死胎率增加。如文獻中所報告，在這些動物的子代中並無與阻斷 PD-L1/PD-1 訊息傳遞相關的畸形；然而，在剔除 PD-1 與 PD-L1 的小鼠中曾發生免疫媒介性異常。根據其作用機制，胎兒暴露於 atezolizumab 可能增加發生免疫媒介性異常或改變正常免疫反應的風險。

7.2 哺乳

風險摘要

目前未有 atezolizumab 進入人體乳汁、對於哺乳嬰兒或乳汁生成影響之資料。由於人類免疫球蛋白 G (IgG) 會分泌到人類乳汁中，藥物吸收與對嬰兒可能的傷害不明。由於 Tecentriq 可能對哺乳嬰兒造成嚴重不良反應，應告知哺乳女性在治療期間與最後一劑後至少 5 個月內不得哺乳。

7.3 具有生育能力的女性及男性

避孕

女性

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[請參閱特殊族群的使用(7.1)]。告知具有生育能力的女性於 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。

不孕

女性

根據動物研究，具有生育能力的女性在接受治療時，Tecentriq 可能會損害其生育力[請參閱非臨床毒性(11.1)]。

7.4 小兒使用

Tecentriq 使用於小兒病人的安全性與療效資料尚未建立。

7.5 老年人使用

在 IMvigor210 (Cohort 2) 和 POPLAR 單獨使用 Tecentriq 治療的 452 名病人中，有 53% 在 65 歲以上。65 歲以上的病人與較年輕病人之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。

在 IMvigor210 (Cohort 1) 接受 Tecentriq 治療的 119 位不適合 cisplatin 療法之泌尿道上皮癌病人中，83% 的病人年齡在 65 歲以上，41% 的病人年齡在 75 歲以上。65 歲以上病人中的整體反應率為 23% (23/99)，75 歲以上病人為 29% (14/49)。65 歲以上的病人中有 53% (52/99) 發生第 3 或 4 級不良反應，75 歲以上病人中則為 51% (25/49)。75 歲以上的病人與較年輕病人之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。

在 IMpassion 130 接受 Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 的 452 位 TNBC 病人中，23% 的病人年齡在 65 歲以上。65 歲以上的病人與較年輕病人之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。

7.6 腎功能不全

根據一項群體藥物動力學分析，針對腎功能不全的病人並不建議調整 Tecentriq 劑量[請參閱臨床藥理學(10.2)]。

7.7 肝功能不全

根據一項群體藥物動力學分析，針對輕度肝功能不全的病人並不建議調整 Tecentriq 劑量。Tecentriq 不曾在中度或重度肝功能不全的病人中進行過研究[請參閱臨床藥理學(10.2)]。

8 過量

目前沒有關於 Tecentriq 的用藥過量資料。

9 產品敘述

Atezolizumab 為 Fc 片段工程(Fc-engineered)、人化的單株抗體，會與 PD-L1 結合並阻斷其與 PD-1 和 B7.1 受體的交互作用。Atezolizumab 為未醮基化的 IgG1 κ 免疫球蛋白，計算出的分子量為 145 kDa。

供靜脈輸注之 Tecentriq 注射劑為裝於單劑小瓶中的無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色溶液。每 mL 的 Tecentriq 含 60 mg atezolizumab。

賦形劑：L-Histidine、Glacial Acetic Acid、Sucrose、Polysorbate 20、Water for Injection。

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

PD-L1 可表現於腫瘤細胞及/或腫瘤浸潤免疫細胞上，可抑制腫瘤微環境中的抗腫瘤免疫反應。PD-L1 與 T 細胞及抗原呈現細胞上之 PD-1 和 B7.1 受體結合來抑制細胞毒性 T 細胞的活性、T 細胞增生與細胞激素製造。

Atezolizumab 是一種單株抗體，會與 PD-L1 結合而阻斷其與 PD-1 和 B7.1 受體的交互作用。此即釋放了 PD-L1/PD-1 媒介的免疫反應抑制，包括活化抗腫瘤免疫反應而不誘發抗體依賴性細胞毒性。在同源小鼠腫瘤模型中，阻斷 PD-L1 活性可造成腫瘤生長減少。

10.2 藥物動力學

病人對 atezolizumab 的暴露量在 1 mg/kg 至 20 mg/kg 的劑量範圍內(包括每 3 週給予一次固定劑量 1200 mg)隨劑量成比例增加。其廓清率為 0.20 L/day [變異係數(CV)為 29%]，穩定態的分佈體積為 6.9 L，而末端半衰期為 27 天。在重複給藥 6 至 9 週(2 至 3 週期)後達到穩定態。每 2 週和每 3 週給藥頻率造成藥物於全身性暴露量累積的程度分別為 3.3 倍和 1.9 倍。在一項事後分析中，發現 atezolizumab 廓清率隨時間降低，相較於基期值的平均最大降低(%變異係數[CV%])約為 17.1% (40.6%)。然而，並不認為廓清率的降低具有臨床相關性。

特殊族群：年齡(21 - 89 歲)、體重、性別、抗藥物抗體(ADA)狀態陽性、白蛋白濃度、腫瘤負擔(burden)、地區或種族、輕度或中度腎功能不全(概估腎絲球過濾率[eGFR] 30 至 89 mL/min/1.73 m²)、輕度肝功能不全(膽紅素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN，或膽紅素 $<$ 1.0

至 1.5 倍 ULN 且 AST 為任意數值)、PD-L1 表現程度或 ECOG 狀態對 atezolizumab 的全身暴露量均無臨床顯著的影響。

重度腎功能不全(eGFR 15 至 29 mL/min/1.73 m²)或中度或重度肝功能不全(膽紅素 > ULN 且 AST > ULN, 或膽紅素 ≥ 1.0 至 1.5 倍 ULN 且 AST 為任意數值)對 atezolizumab 藥物動力學的影響未知。

藥物交互作用研究

Atezolizumab 潛在的藥物交互作用未知。

11 非臨床毒性

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

不曾進行過研究測試 atezolizumab 的潛在致癌性或基因毒性。

不曾針對 atezolizumab 進行動物生育力研究；然而，一項針對食蟹猴進行的 26 週、重覆劑量毒性試驗中，包含對雄性及雌性生殖器官進行評估。每週給予母猴一次最高測試劑量之 atezolizumab 導致月經週期不規律及卵巢中缺乏新形成的黃體。此反應發生於概估 AUC 約為接受建議劑量之病人 AUC 的 6 倍時，且具有可逆性。對於公猴生殖器官則未觀察到有影響。

11.2 動物毒理學及/或藥理學

在動物模型中，抑制 PD-L1/PD-1 訊息傳遞會增加某些感染的嚴重程度及增強發炎反應。相較於野生型對照組，感染 M. tuberculosis 的 PD-1 剔除小鼠表現出顯著較低的存活率，這與這些動物中細菌增生及發炎反應增加有關。PD-L1 和 PD-1 剔除小鼠及接受 PD-L1 阻斷抗體的小鼠在感染淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒後亦表現出較低的存活率。

12 臨床研究

12.1 泌尿道上皮癌

不適合 Cisplatin 療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

已在 IMvigor210 (Cohort 1) 中研究過 Tecentriq 的療效，此試驗為一項多中心、開放性、單一組別臨床試驗，其納入 119 位不適合接受含有 cisplatin 的化療，且先前未曾接受過治療、或在術前輔助或輔助化療療程超過 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。若病人在加入試驗時符合下列任一條件，即被視為不適合 cisplatin 療法：腎功能不全(肌酸酐廓清率 > 30 但 < 60 mL/min)、ECOG 分數為 2 分、在兩個連續的頻率下聽力喪失(≥ 25 dB)，或 ≥ 第 2 級的末梢神經病變。試驗排除曾患有自體免疫疾病、活動性或需依賴皮質類固醇的腦部轉移、納入前 28 日內曾接受活性減毒疫苗、或 6 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。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。試驗開始的前 54 週，每 9 週評估腫瘤反應狀態，而之後每 12 週進行一次。主要療效結果測量包括由獨立審核機構(IRF)使用實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估證實的客觀反應率(ORR)、反應期間(DoR)與總存活期(OS)。

在本試驗中，年齡中位數為 73 歲，81% 為男性，91% 為白種人。35% 的病人為非膀胱泌尿道上皮癌，而 66% 發生內臟轉移。80% 的病人 ECOG 分數為 0 - 1 分。病人在基期時不適合 cisplatin 療法的原因為：70% 為腎功能不全、20% 的病人 ECOG 分數為 2 分、14% 聽力喪失(≥ 25 db)，以及 6% 有 ≥ 第 2 級的末梢神經病變。20% 的病人於先前含鉑術前輔助或輔助化療療程後發生疾病惡化。

於中央實驗室使用 Ventana PD-L1 (SP142)預先評估腫瘤檢體，並採用其結果來定義預定分析的次群組。在這 119 位病人中，27%歸類為 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ (定義為 PD-L1 染色的腫瘤浸潤免疫細胞[IC]佔了 $\geq 5\%$ 的腫瘤面積)。其餘 73%的病人歸類為 PD-L1 表現 $< 5\%$ (PD-L1 染色腫瘤浸潤免疫細胞佔了 $< 5\%$ 的腫瘤面積)。

所有病人及 2 個 PD-L1 次群組中證實的 ORR 彙整於表 11。本研究的追蹤時間中位數為 14.4 個月。在術前輔助或輔助化療療程後疾病惡化的 24 位病人中，ORR 為 33.0% (95% CI : 16% , 55%)。

表 11 : IMvigor210 (Cohort 1) 療效摘要

| | 所有病人 N=119 | PD-L1表現次群組 | |
|---|---------------------------|--|---|
| | | IC 中PD-L1 表現 $< 5\%$ ¹ (N = 87) | IC 中PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ¹ (N = 32) |
| 經IRF評估 證實有反應者 | 28 | 19 | 9 |
| ORR % (95% CI) | 23.5% (16.2, 32.2) | 21.8% (13.7, 32.0) | 28.1% (13.8, 46.8) |
| 完全反應(CR) (%) | 6.7% | 6.9% | 6.3% |
| 部分反應(PR) (%) | 16.8% | 14.9% | 21.9% |
| DoR中位數，月(範圍) | NR (3.7, 16.6+) | NR (3.7, 16.6+) | NR (8.1, 15.6+) |
| NR =未達到 + 表示設限值 (censored value) ¹ 腫瘤浸潤免疫細胞(IC)中的PD-L1表現 | | | |

先前曾接受治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人

Tecentriq 的療效已在一項多中心、開放性的 IMvigor210 (Cohort 2)中研究。本試驗納入 310 位於至少一種含鉑化療療程治療期間或治療後疾病惡化，或於含鉑術前輔助或輔助化療療程治療後 12 個月內疾病惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。試驗排除曾患有自體免疫疾病、活動性或需依賴皮質類固醇的腦部轉移、納入試驗前 28 日內曾接受活性減毒疫苗、或 6 週內曾接受全身性免疫促進藥物(immunostimulatory agents)或納入前 2 週內曾接受全身性免疫抑制藥物之病人。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造影或臨床證實惡化為止。試驗的前 54 週，每 9 週評估腫瘤反應狀態，而隨後每 12 週進行一次。主要療效結果測量包括由獨立審核機構(IRF)使用實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估證實的客觀反應率 (ORR)及反應期間(DOR)。

在本試驗中，年齡中位數為 66 歲，78%為男性，91%為白種人。26%的病人為非膀胱泌尿道上皮癌，78%的病人發生內臟轉移。62%的病人 ECOG 分數為 1 分，而 35%的病人基期肌酸酐廓清率 < 60 mL/min。19%的病人於先前含鉑術前輔助或輔助化療療程後疾病惡化。41%的病人先前曾因轉移性疾病而接受 ≥ 2 種全身性療程。73%的病人先前曾接受 cisplatin 治療、26%曾接受 carboplatin 治療，以及 1%曾接受其他含鉑療程的治療。

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次群組。在這 310 位病人中，32%歸類為 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ (定義為 PD-L1 染色的腫瘤浸潤免疫細胞[IC]佔了 $\geq 5\%$ 的腫瘤面積)。其餘 68%的病人歸類為 PD-L1 表現 $< 5\%$ (PD-L1 染色腫瘤浸潤 IC 佔了 $< 5\%$ 的腫瘤面積)。

所有病人及 2 個 PD-L1 次群組中證實的客觀反應率彙整於表 12。本試驗的追蹤時間中位數為 14.4 個月。在術前輔助或輔助化療療程後疾病惡化的 59 位病人中，客觀反應率為 22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%)。

表 12：IMvigor210 (Cohort 2)療效摘要

| | 所有病人 N=310 | PD-L1表現次群組 | |
|---|---------------------------|---|---|
| | | IC 中PD-L1 表現< 5% ¹ (N = 210) | IC 中PD-L1 表現≥ 5% ¹ (N = 100) |
| IRF評估 證實有反應者 | 46 | 20 | 26 |
| 客觀反應率 % (95% CI) | 14.8% (11.1, 19.3) | 9.5% (5.9, 14.3) | 26.0% (17.7, 35.7) |
| 完全反應(CR) (%) | 5.5% | 2.4% | 12.0% |
| 部分反應(PR) (%) | 9.4% | 7.1% | 14.0% |
| 反應期間中位數(月) (範圍) | NR (2.1+, 13.8+) | 12.7 (2.1+, 12.7) | NR (4.2, 13.8+) |
| NR = 未達到 + 表示設限值(censored value) ¹ 腫瘤浸潤免疫細胞(IC)中的PD-L1表現 | | | |

12.2 轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)

於未接受過化療的轉移性非鱗狀 NSCLC 中，與 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 併用

在一項多中心、國際性、隨機分配的開放性試驗 IMpower150 中，針對未接受過化療的轉移性非鱗狀 NSCLC 病人研究 Tecentriq 的療效。總共納入 1202 名病人，依照性別、是否出現肝轉移、腫瘤細胞(TC)和腫瘤浸潤免疫細胞(IC)的 PD-L1 表現狀態加以分層，接著隨機分配(1:1:1)到下列三組治療組別：

表 13：IMpower150 的治療療程

| 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 paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} carboplatin (AUC 6) ^c | Tecentriq (1200 mg) ^a |
| Tecentriq (1200 mg) ^a Avastin (bevacizumab) (15 mg/kg) ^d paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} carboplatin (AUC 6) ^c | Tecentriq (1200 mg) ^a Avastin (bevacizumab) (15 mg/kg) ^d |
| Avastin (bevacizumab) (15 mg/kg) ^d paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} carboplatin (AUC 6) ^c | Avastin (bevacizumab) (15 mg/kg) ^d |

^a 給予 Tecentriq 治療直到試驗主持人評估無臨床效益為止。

^b 亞洲族群/亞裔病人的 paclitaxel 起始劑量為 175 mg/m²，因相較於非亞洲國家病人，亞洲國家病人的整體血液毒性濃度偏高。

^c 給予 carboplatin 和 paclitaxel 直到完成 4 或 6 個週期或病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

^d 給予 Avastin (bevacizumab)直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

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 天內施打過活性減毒疫苗、有活動性或未經治療的 CNS 轉移、於隨機分配前 4 週內施打過全身性免疫刺激劑或於隨機分配前 2 週內施打過全身性免疫抑制劑、造影時清楚觀察到腫瘤浸潤胸部大血管或肺部出現空洞型病灶。試驗開始的前 48 週，每 6 週評估腫瘤反應狀態，之後每 9 週進行一次。

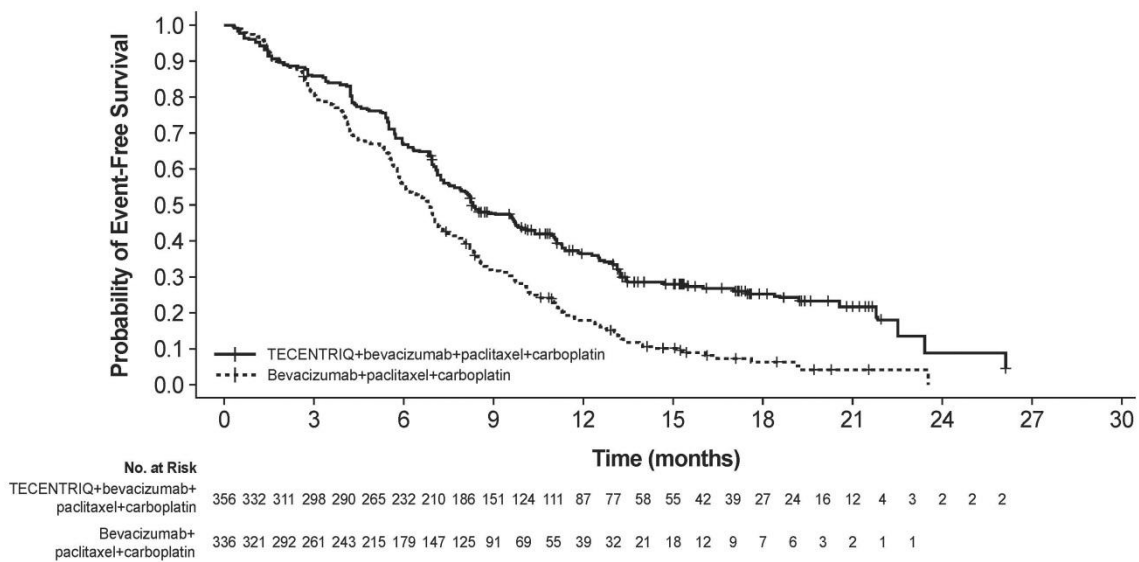
在本試驗中，年齡中位數為 63 歲(範圍：31 至 90 歲)，而 60% 的病人為男性。大部分病人為白人(82%)。在基期時約 10% 的病人帶有 EGFR 突變，約 4% 帶有 ALK 腫瘤基因異常、14% 有肝轉移，且多數(80%)病人目前或之前為吸菸者。基期 ECOG 體能狀態為 0 分和 1 分分別為 43% 和 57%。

主要療效指標為由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估之無惡化存活期(PFS)和整體存活期(OS)。主要分析族群排除有 EGFR 突變或 ALK 腫瘤基因異常之病人。Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組的追蹤期中位數為 15.4 個月；Avastin (bevacizumab)併用 paclitaxel 和 carboplatin 組的追蹤期中位數為 15.5 個月結果呈現於表 14 和圖 1。

表 14：IMpower150 的療效結果

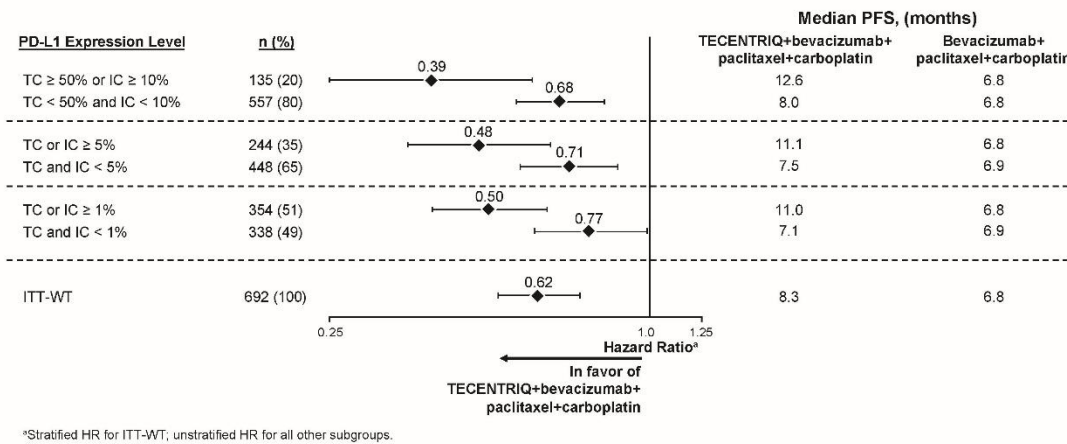
| | Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin (n = 356) | Avastin (bevacizumab) 併用 paclitaxel 和 carboplatin (n = 336) |
|--|--|---|
| 無惡化存活期 ^{1,2} | | |
| 事件數(%) | 241 (68%) | 276 (82%) |
| 中位數(月) | 8.3 | 6.8 |
| (95% CI) | (7.7, 9.8) | (6.0, 7.1) |
| 風險比 ³ (95% CI) | | 0.62 (0.52, 0.74) |
| P 值 ⁴ | | <0.0001 |
| 整體存活期 | | |
| 死亡人數(%) | 144 (40%) | 166 (49%) |
| 中位數(月) | 19.2 | 14.4 |
| (95% CI) | (16.8, 26.1) | (12.8, 17.1) |
| 風險比 ³ (95% CI) | | 0.78 (0.62, 0.97) |
| 客觀反應率 ^{1,2} | n=353 | n=331 |
| 反應人數(%) | 224 (64%) | 159 (48%) |
| (95% CI) | (58%, 68%) | (43%, 54%) |
| 完全反應 (CR) | 13 (4%) | 4 (1%) |
| 部分反應 (PR) | 211 (60%) | 155 (47%) |
| 反應期間 ^{1,2} | n=224 | n=159 |
| 中位數(月) | 9.0 | 5.7 |
| (95% CI) | (6.9, 11.4) | (5.1, 6.5) |
| ¹ 經試驗主持人評估判定。試驗主持人評估之 PFS、ORR 和 DOR 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)定義 | | |
| ³ 依性別、是否出現肝轉移，以及 TC 和 IC 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 | | |

圖 1：IMpower150 的無惡化存活期 Kaplan-Meier Plot



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 表現次群組。PD-L1 表現次群組的預定分析，於 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 和 carboplatin 組與 Avastin (bevacizumab) 併用 paclitaxel 和 carboplatin 組之間的比較結果呈現於圖 2。

圖 2：IMpower150 中 PD-L1 表現次族群之無惡化存活期 Forest Plot



先前曾接受治療的轉移性 NSCLC 病人

已在兩項針對含鉑療程治療期間或治療後惡化的轉移性 NSCLC 病人進行的多中心、國際性、隨機分配、開放性試驗中研究過 Tecentriq 的療效。OAK 為針對 1225 位病人進行的試驗，其主要分析族群包含最初 850 位隨機分配病人，而 POPLAR 為針對 287 位病人進行的試驗。在兩項試驗中，合格病人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、以及組織學加以分層。病人經隨機分配(1:1)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或造影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。這些試驗排除曾患有自體免疫疾病、活動性或需依賴皮質類固醇的腦

部轉移、納入試驗前 28 日內曾接受活性減毒疫苗、4 週內曾接受全身性免疫促進藥物 (immunostimulatory agents)、或 2 週內曾接受全身性免疫抑制藥物之病人。試驗開始的 36 週，每 6 週評估腫瘤狀態，而隨後每 9 週進行一次。在 OAK 中，使用 Ventana PD-L1 (SP142) Assay 預先評估腫瘤檢體，分析腫瘤細胞(TC)和 IC 上 PD-L1 的表現，並採用其結果定義下方所述分析中的 PD-L1 表現次群組。

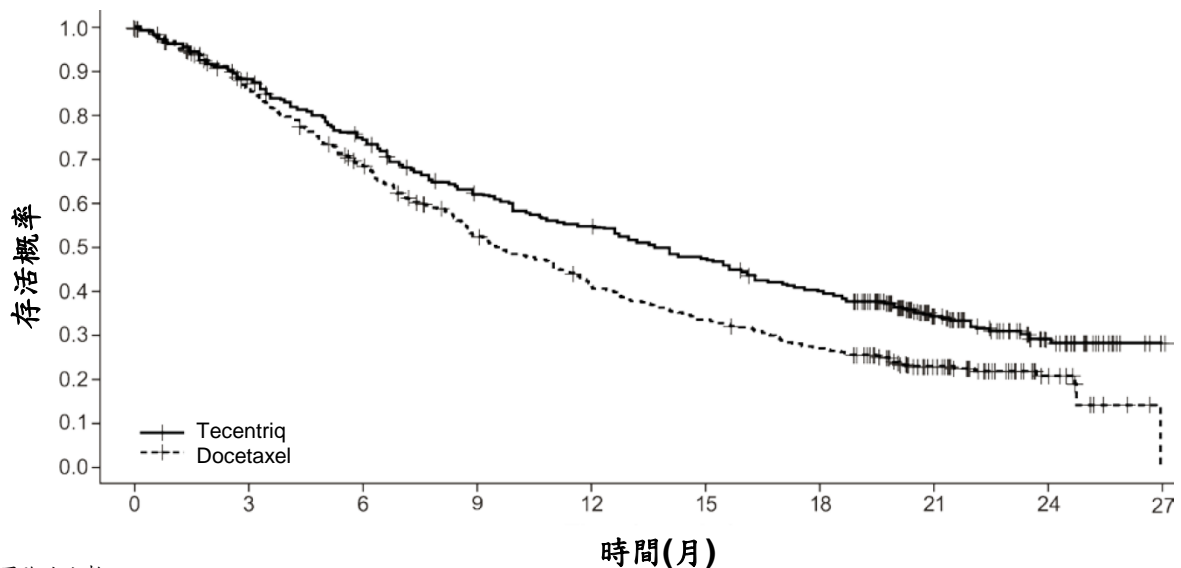
在 OAK 的主要分析族群病人中，年齡中位數為 64 歲(範圍：33 至 85 歲)，而 61% 的病人為男性。大部分病人為白人(70%)。約四分之三的病人為非鱗狀 NSCLC(74%)、10% 已知帶有 EGFR 突變、0.2% 已知帶有 ALK 重組，多數病人目前或曾經為吸菸者(82%)。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(37%)或 1 分(63%)。75% 的病人之前僅接受過一種含鉑療程。在 POPLAR 中，年齡中位數為 62 歲(範圍：36 至 84 歲)，而 59% 的病人為男性。大部分病人為白人(79%)。約三分之二的病人為非鱗狀 NSCLC(66%)、7% 已知帶有 EGFR 突變、1% 已知帶有 ALK 重組，多數病人目前或曾經為吸菸者(80%)。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(33%)或 1 分(67%)。約三分之二的病人之前僅接受過一種含鉑療程。

OAK 的主要療效結果測量為主要分析族群(最初 850 位隨機分配病人)的整體存活期(OS)。POPLAR 的主要療效結果測量為整體存活期(OS)。POPLAR 的其他療效結果測量包括依 RECIST v1.1 的試驗主持人評估的客觀反應率及反應期間。OAK 於追蹤期中位數為 21 個月的結果，請見表 15 與圖 3。

表 15：OAK 主要分析族群的療效結果

| | Tecentriq (n=425) | Docetaxel (n=425) |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 整體存活期 | | |
| 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) |
| 風險比 ¹ (95% CI) | 0.74 (0.63, 0.87) | |
| p值 ² | 0.0004 | |
| 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 | | |
| CI = 信賴區間 | | |

圖 3：OAK 主要分析族群的整體存活期之 Kaplan-Meier Plot



具風險病人數

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Tecentriq | 425 | 407 | 382 | 363 | 342 | 326 | 305 | 279 | 260 | 248 | 234 | 223 | 218 | 205 | 198 | 188 | 175 | 163 | 157 | 141 | 116 | 74 | 54 | 41 | 28 | 15 | 4 | 1 |
| Docetaxel | 425 | 390 | 365 | 336 | 311 | 286 | 263 | 236 | 219 | 195 | 179 | 168 | 151 | 140 | 132 | 123 | 116 | 104 | 98 | 90 | 70 | 51 | 37 | 28 | 16 | 6 | 3 | |

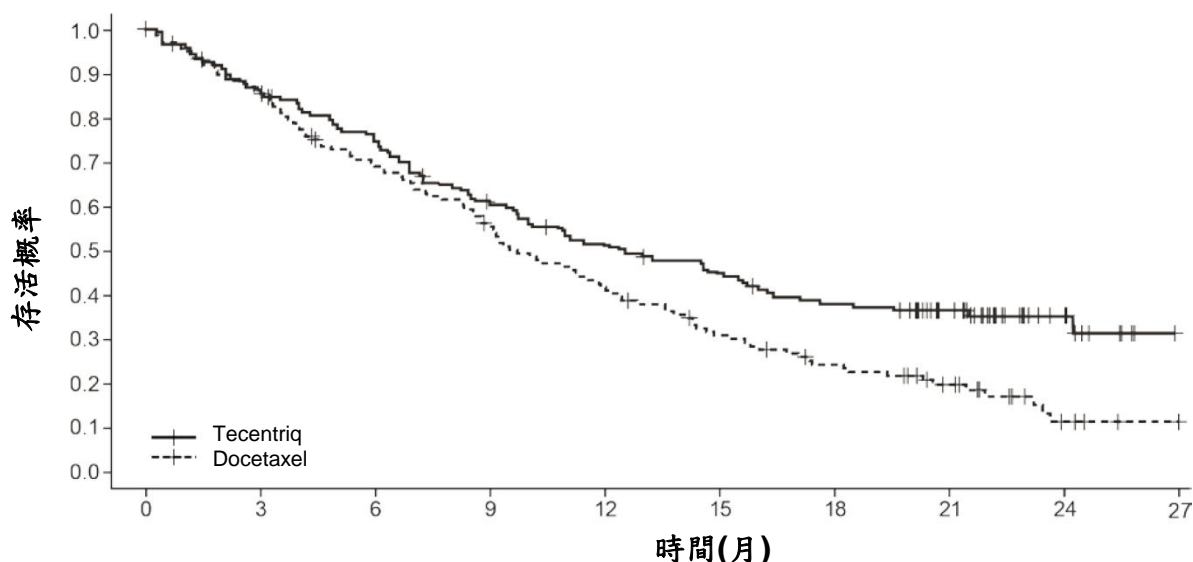
於中央實驗室使用Ventana PD-L1 (SP142) Assay預先評估腫瘤檢體，並採用其結果定義預定分析的PD-L1表現次群組。在這850位病人中，16%被歸類為高PD-L1表現量，定義為 $\geq 50\%$ 的TC或 $\geq 10\%$ 的IC上有PD-L1表現。在一項根據PD-L1表現的探索性療效次群組整體存活期分析中，PD-L1表現量高的次群組中風險比為0.41 (95% CI: 0.27, 0.64)，而非PD-L1高表現量的病人則為0.82 (95% CI: 0.68, 0.98)。

POPLAR所有隨機分配病人於追蹤期中位數22個月所提供的更新版存活分析結果，請見表16與圖4。

表 16：POPLAR 的療效結果

| | Tecentriq (n=144) | Docetaxel (n=143) |
|---|----------------------|----------------------|
| 整體存活期 | | |
| 死亡人數(%) | 90 (63%) | 110 (77%) |
| 中位數(月) | 12.6 | 9.7 |
| (95% CI) | (9.7, 16.0) | (8.6, 12.0) |
| 風險比 ¹ (95% CI) | 0.69 (0.52, 0.92) | |
| 客觀反應率², n (%) | 22 (15%) | 21 (15%) |
| (95% CI) | (10%, 22%) | (9%, 22%) |
| 完全反應 | 1 (0.7%) | 0 |
| 部分反應 | 21 (15%) | 21 (15%) |
| 反應期間² | n=22 | n=21 |
| 中位數(月) | 18.6 | 7.2 |
| (95% CI) | (11.6, NE) | (5.6, 12.5) |
| 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RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)定義 | | |
| CI = 信賴區間；NE = 無法估計 | | |

圖 4：POPLAR 的整體存活期之 Kaplan-Meier Plot



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乳癌(TNBC)共計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刺激劑或前2週內曾接受全身性免疫抑制藥物，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斯加原住民(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分(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%有肝轉移，7%有腦轉移。近半數的病人曾在(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疾病狀態普遍能代表更廣大的試驗族群。

於中央實驗室使用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表現次群組以利分析。

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)及具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17與圖5及6所示。此外，在次群組中亦觀察到PFS效益。本試驗的追蹤時間中位數為13個月。

表 17：IMpassion130 中，具 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 病人之療效結果

| | PD-L1 表現 $\geq 1\%$ ¹ | |
|---|--|---------------------------------|
| | Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=185) | 安慰劑併用 nab-paclitaxel (n=184) |
| 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 $\geq 1\%$ 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 | | |

圖 5：IMpassion130 中，具 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 病人之無惡化存活期 Kaplan-Meier Plot

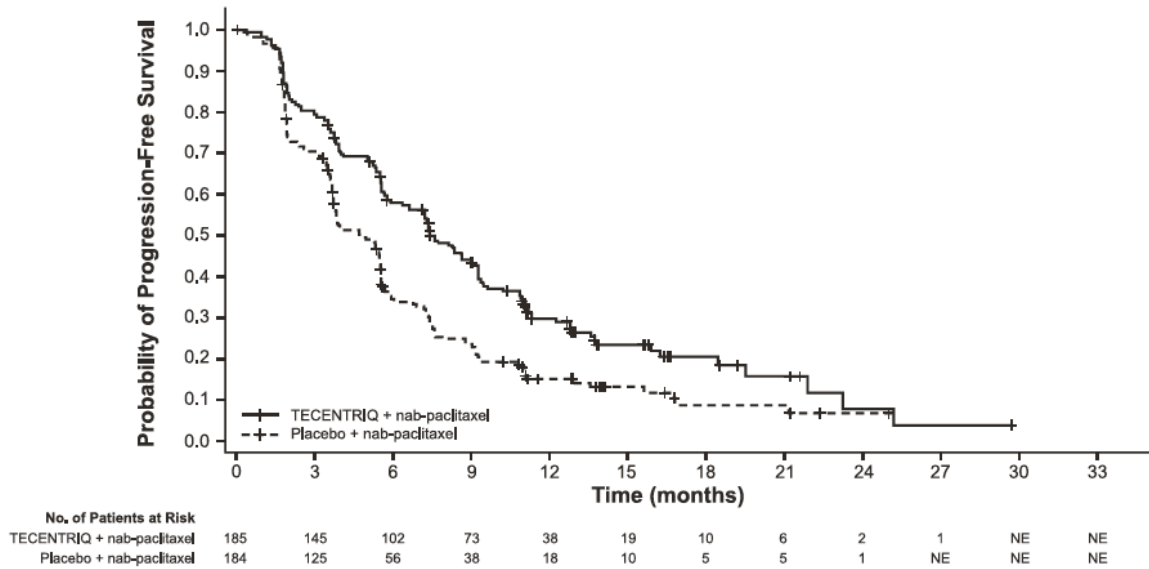
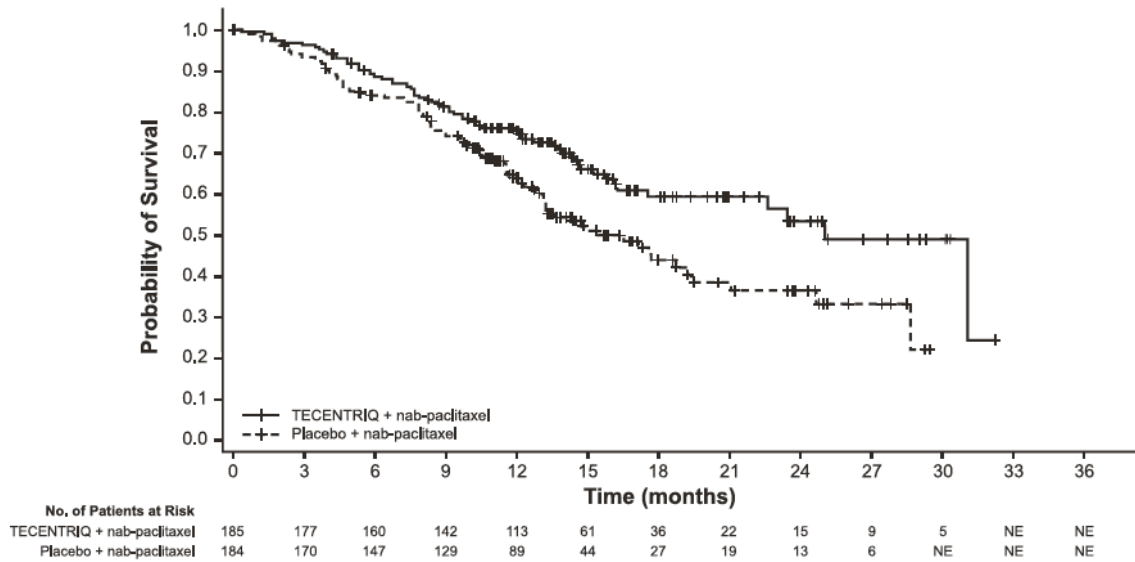


圖 6：IMpassion130 中，具 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 病人之整體存活期 Kaplan-Meier Plot



13 藥品供應/儲存與處理

Tecentriq 注射劑為無菌、不含防腐劑且無色至淡黃色供靜脈輸注的溶液，以裝有 1 個 840 mg/14 mL 或 1200 mg/20 mL 單劑小瓶的紙盒供應。

儲存：將小瓶裝於原裝紙盒中以避光儲存，冷藏於 2°C 至 8°C 下。不可冷凍。不可搖晃。

14 包裝

玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝

本藥限由醫師使用

CDS12.0_01.19-TEC-3B02

衛部菌疫輸字第 001050 號

1200 毫克小瓶

(1)成品製造廠

廠 名：Roche Diagnostics GmbH

廠 址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

(2)成品製造廠

廠 名：F. Hoffmann-La Roche Ltd

廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

840 毫克小瓶

成品製造廠

廠 名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

包裝廠

廠 名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

委託包裝廠(貼標及置入仿單)：

廠 名：裕利股份有限公司

廠 址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市松仁路 100 號 40 樓、40 樓之 1、41 樓之 1

“癌自禦”和“Tecentriq”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。