0321-TEC-01

# 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

適用於治療下列之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：
- 接受含鉑化學治療後疾病惡化，或
- 不適合含cisplatin療法且腫瘤PD-L1表現≥5%，或
- 不適合任何含鉑化學治療者，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。
與nab-paclitaxel和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。
單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，且腫瘤具PD-L1高表現(tumor cells (TC) ≥ 50%或tumor infiltrating immune cells (IC) ≥ 10%)之非小細胞肺癌。

### 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，且腫瘤具PD-L1表現(tumor-infiltrating immune cells (IC) ≥ 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和etoposide併用，適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌(extensive 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 病人篩選-泌尿道上皮癌及三陰性乳癌或非小細胞肺癌

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(12.1, 12.3)]*。

### 2.2 建議劑量-泌尿道上皮癌

Tecentriq的建議劑量：
- 每2週840毫克或
- 每3週1200毫克或
- 每4週1680毫克

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

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與含鉑化療併用**

Tecentriq的建議劑量為每3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

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 建議劑量-小細胞肺癌

誘導治療期，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/m²，靜脈輸注)，etoposide會於第2及第3天以靜脈輸注再次給予。此療程每3週投予一次，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和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

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，接著在同一天給予15 mg/kg的Avastin (bevacizumab)，每3週一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
在開始使用前，請一併參考Avastin (bevacizumab)的仿單資訊。
如果因毒性停用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

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：

**表1：針對不良反應的劑量調整建議**

| 不良反應 | 不良反應的嚴重度[1] | 劑量調整 |
|---|---|---|
| 肺炎(pneumonitis) *[請參閱警語與注意事項(5.1)]* | 第2級 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇的用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量 |
| | 第3或4級 | 永久停藥 |
| 肝炎發生在HCC[2]以外的癌症病人 *[請參閱警語與注意事項(5.2)]* | 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8倍或總膽紅素介於ULN的1.5至3倍 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇的用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量 |
| | AST或ALT高於ULN的8倍或總膽紅素高於ULN的3倍 | 永久停藥 |
| 肝炎發生在HCC[2]的病人 *[請參閱警語與注意事項(5.2)]* | • AST或ALT在基期時處於正常值範圍內，之後增加到ULN的3至10倍<br>• AST或ALT在基期時是ULN的1至3倍，之後增加到ULN的5至10倍<br>• AST或ALT在基期時是ULN的3至5倍，之後增加到ULN的8至10倍 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇的用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量 |
| | AST或ALT高於ULN的10倍或總膽紅素高於ULN的3倍 | 永久停藥 |
| 結腸炎或腹瀉 *[請參閱警語與注意事項(5.3)]* | 第2或3級 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇的用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量 |
| | 第4級 | 永久停藥 |
| 內分泌病變[包括，但不限於垂體炎(hypophysitis)、腎上腺功能不全、甲狀腺機能亢進及第1型糖尿病] *[請參閱警語與注意事項(5.4)]* | 第2、3或4級 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且經賀爾蒙替代治療後達臨床穩定 |
| 涉及重要器官的其他免疫媒介性不良反應 *[請參閱警語與注意事項(5.5)]* | 第3級 | 暫停給藥直到回復至第1級或緩解，且皮質類固醇的用量應相當於每日≤10 mg prednisone之劑量 |
| | 第4級 | 永久停藥 |
| 感染 *[請參閱警語與注意事項(5.6)]* | 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 *[請參閱警語與注意事項(5.7)]* | 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(內分泌病變除外) | 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 (或等效價)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
[2] HCC：肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)

### 2.8 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。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%氯化鈉注射液的聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)或聚烯烴(PO)輸注袋中稀釋至最終濃度介於3.2 mg/mL至16.8 mg/mL。
- 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中，以及輸注給藥的時間，或
- 從製備時起算，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。
不得以靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)方式給予。

## 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

Tecentriq可能引發免疫媒介性肺炎(pneumonitis)或間質性肺病，定義為需要使用全身性皮質類固醇，包括死亡案例。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。針對第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。發生肺炎的時間中位數為3.6個月(範圍：3天至20.5個月)。肺炎持續的中位數時間為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停藥有0.4%。需要全身性皮質類固醇治療的病人有1.5%，包含0.8%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併用含鉑化學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%的病人發生免疫媒介性肺炎，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，定義為需要使用全身性皮質類固醇。曾報告過死亡案例。應在Tecentriq治療期間及停藥後，監測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/或總膽紅素升高，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停藥有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併用含鉑化學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肝炎，包括第3至4級(4.1%)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，定義為需要使用全身性皮質類固醇。應監測病人是否出現腹瀉或結腸炎的徵象與症狀。針對第2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)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停藥有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)，之後逐漸降低皮質類固醇。
臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含鉑化學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%的病人發生腹瀉或結腸炎，包括第3至4級(4.3%)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**

應於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，視臨床狀況給予荷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%的病人需要荷爾蒙替代治療。有1.6%的病人發生甲狀腺機能亢進。有1位病人發生急性甲狀腺炎。
臨床試驗中，共納入2421位病人接受Tecentriq併用含鉑化學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，2421位病人中，有8.6%需要接受荷爾蒙替代療法。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，且視臨床狀況給予荷爾蒙替代治療。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，腎上腺功能不全的發生頻率與嚴重度皆相似。

**第1型糖尿病**

應監測病人是否出現高血糖症或糖尿病的其他徵象及症狀。視臨床狀況給予胰島素治療。依嚴重度暫停給予Tecentriq *[請參閱用法用量(2.7)]*。
在臨床試驗中，共納入2616位病人單獨使用Tecentriq治療，<0.1%的病人發生第1型糖尿病，其中有1位病人需要胰島素治療。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，糖尿病的發生頻率與嚴重度皆相似。

**垂體炎(Hypophysitis)**

針對第2級或以上的垂體炎，應給予相當於1-2 mg/kg/day的prednisone治療並之後逐漸減少，且視臨床狀況給予荷爾蒙替代治療。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，<0.1%的病人發生第2級垂體炎。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可能引發重度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到任何器官系統。雖然免疫媒介性反應通常在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。針對重度(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)，該症候群曾在施用此類的其他產品中觀察到，可能需要使用全身性類固醇治療，以降低永久性視力喪失的風險。
以下具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併用含鉑化學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*：水皰性接觸性皮膚炎、類天皰瘡、多形性紅斑、史蒂芬強生症候群(SJS)/毒性表皮壞死溶解症(TEN)
*胃腸*：胰臟炎，包括血清澱粉酵素或脂肪分解酵素的含量增加
*一般*：全身性發炎症候群、組織細胞壞死性淋巴腺炎
*血液學*：自體免疫溶血性貧血、免疫性血小板低下紫斑症
*骨骼肌肉*：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、去髓鞘、免疫相關腦膜炎、無菌性腦膜炎、腦炎、顏面與外展神經麻痺、風濕性多發肌痛症、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
*腎臟*：腎病症候群、腎炎
*血管*：小血管炎

### 5.6 感染

Tecentriq可能引發重度感染，包括死亡案例。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(1%)。在泌尿道上皮癌病人中，尿道感染為最常造成第3級或以上感染的原因，有6.5%病人發生。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，感染的發生頻率與嚴重度皆相似。

### 5.7 輸注相關反應

Tecentriq可能引發重度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，可考慮給予前置用藥(pre-medications)並持續投予。
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-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。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。
使用本藥前，應確認具有生育能力女性的懷孕狀態。應將藥物對胎兒的潛在風險告知具有生育能力的女性病人，並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

下列臨床顯著之不良反應已敘述於本仿單前述段落中：
- 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兩項隨機、活性對照試驗(POPLAR、OAK)和四項開放性、單組試驗(PCD4989g、IMvigor210、BIRCH、FIR)中2616位單獨使用Tecentriq的病人暴露情形，包括524位轉移性泌尿道上皮癌病人、1636位轉移性非小細胞肺癌病人及456位其他癌症病人。除了PCD4989g試驗，Tecentriq的劑量皆為靜脈給予1200毫克，每3週一次。2616位病人當中，有36%暴露超過6個月，20%暴露超過12個月。
依據單獨使用Tecentriq的病人之資料，最常見的不良反應(>20%)為疲倦/無力(48%)、食慾降低(25%)、噁心(24%)、咳嗽(22%)和呼吸困難(22%)。
此外，該資料反映五項隨機、活性對照試驗(包含IMpower150、IMpower130和IMpower133)中2421位非小細胞肺癌(N=2223)或小細胞肺癌(N=198)病人暴露於Tecentriq與其他抗腫瘤藥物併用的情形。這2421位病人中，53%暴露超過6個月，29%暴露超過12個月。
這2421位接受Tecentriq與其他抗腫瘤藥物併用的非小細胞肺癌和小細胞肺癌病人中，最常見的不良反應(≥20%)為疲倦/無力(49%)、噁心(38%)、禿髮(35%)、便秘(29%)、腹瀉(28%)和食慾降低(27%)。

**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**

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週(範圍：0-87週)。
最常見的第3-4級不良反應(≥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、腸阻塞、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治療；導致中斷治療最常見的不良反應(≥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。
表2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)中有≥10%泌尿道上皮癌病人發生的所有等級不良反應**

| | Tecentriq N=119 | |
|---|---|---|
| 不良反應 | 所有等級(%) | 第3-4級(%) |
| **一般** | | |
| 疲倦[1] | 52 | 8 |
| 末梢水腫[2] | 17 | 2 |
| 發燒 | 14 | 0.8 |
| **胃腸道** | | |
| 腹瀉[3] | 24 | 5 |
| 噁心 | 22 | 2 |
| 嘔吐 | 16 | 0.8 |
| 便秘 | 15 | 2 |
| 腹痛[4] | 15 | 0.8 |
| **代謝和營養** | | |
| 食慾降低[5] | 24 | 3 |
| **肌肉骨骼與結締組織** | | |
| 背部/頸部疼痛 | 18 | 3 |
| 關節痛 | 13 | 0 |
| **皮膚與皮下組織** | | |
| 搔癢 | 18 | 0.8 |
| 皮疹[6] | 17 | 0.8 |
| **感染** | | |
| 尿道感染[7] | 17 | 5 |
| **呼吸道、胸腔與縱膈** | | |
| 咳嗽[8] | 14 | 0 |
| 呼吸困難[9] | 12 | 0 |

[1] 包括疲倦、虛弱、嗜睡及全身不適
[2] 包括末梢水腫、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] 包括腹痛、上腹痛、下腹痛及側腹疼痛
[5] 包括食慾降低及早期飽腹感
[6] 包括皮疹、皮膚炎、痤瘡性皮炎、斑狀丘疹、紅斑性皮疹、搔癢性皮疹、斑疹及丘疹
[7] 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)
[8] 包括咳嗽及排痰性咳嗽
[9] 包括呼吸困難及運動性呼吸困難

**表3：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(%) |
|---|---|
| **化學** | |
| 低血鈉症 | 15 |
| 高血糖症 | 10 |
| 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 |
| **血液學** | |
| 淋巴球減少症 | 9 |
| 貧血 | 7 |

*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

**先前曾接受治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌**

IMvigor210 (Cohort 2)為一項多中心、開放性、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%)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。
有3.2%因不良反應而停止Tecentriq治療。有0.6%的病人因敗血症而停止治療。
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。
有27%的病人因不良反應而中斷治療；最常見(>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)。
表4和表5分別彙整IMvigor210 (Cohort 2)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4：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(%) |
| **一般** | | |
| 疲倦 | 52 | 6 |
| 發燒 | 21 | 1 |
| 末梢水腫 | 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** | | |
| 尿道感染 | 22 | 9 |
| **呼吸道、胸腔與縱膈** | | |
| 呼吸困難 | 16 | 4 |
| 咳嗽 | 14 | 0.3 |
| **肌肉骨骼與結締組織** | | |
| 背部/頸部疼痛 | 15 | 2 |
| 關節痛 | 14 | 1 |
| **皮膚與皮下組織** | | |
| 皮疹 | 15 | 0.3 |
| 搔癢 | 13 | 0.3 |
| **腎臟和泌尿** | | |
| 血尿 | 14 | 3 |

**表5：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(%) |
|---|---|
| **化學** | |
| 低血鈉症 | 10 |
| 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 |
| **血液學** | |
| 淋巴球減少症 | 10 |
| 貧血 | 8 |

*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

**非小細胞肺癌(NSCLC)**

**IMpower110**

Tecentriq的安全性已在試驗IMpower110中評估，此試驗為多中心、國際性、隨機分配、開放性試驗，納入549位未曾接受化學療法的第IV期非小細胞肺癌病人，包括具有EGFR或ALK腫瘤基因異常病人。病人每3週接受一次Tecentriq 1200 mg (n=286)或含有carboplatin或cisplatin的含鉑化學療法合併pemetrexed或gemcitabine (n=263)，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性為止 *[請參閱臨床研究(12.2)]*。IMpower110納入的病人腫瘤具有PD-L1表現(PD-L1 stained tumor cells (TC) ≥1% of tumor cells或tumor infiltrating immune cells (IC) covering ≥1% of the tumor areas)。Tecentriq暴露期中位數為5.3個月(範圍：0-33個月)。
有3.8%接受Tecentriq治療的病人發生致命不良反應；這些包括死亡(通報為原因不明的死亡與未知原因死亡)、分泌物或其他物吸入或嗆入呼吸道(aspiration)、慢性阻塞性肺病、肺栓塞、急性心肌梗塞、心臟驟停、機械性腸阻塞、敗血症、腦梗塞以及裝置阻塞(各1位病人)。
接受Tecentriq的病人中有28%發生嚴重不良反應。最常見嚴重不良反應(>2%)為肺炎(pneumonia) (2.8%)、慢性阻塞性肺病(2.1%)與肺發炎(pneumonitis) (2.1%)。
有6%的病人出現不良反應而停止接受Tecentriq治療；導致停止Tecentriq治療的最常見不良反應(≥2位病人)為周邊神經病變與肺發炎(pneumonitis)。
有26%的病人出現不良反應而中斷Tecentriq治療；最常見(>1%)為ALT升高(2.1%)、AST升高(2.1%)、肺發炎(pneumonitis) (2.1%)、發燒(1.4%)、肺炎(pneumonia) (1.4%)以及上呼吸道感染(1.4%)。
表6和表7分別彙整IMpower110中接受Tecentriq治療的病人之不良反應與實驗室檢驗值異常。

**表6：IMpower110中，≥10%接受Tecentriq治療的非小細胞肺癌病人發生之不良反應**

| 不良反應 | Tecentriq N=286 | | 含鉑化療 N=263 | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級* (%) | 第3至4級* (%) | 所有等級* (%) | 第3至4級* (%) |
| **腸胃道** | | | | |
| 噁心 | 14 | 0.3 | 34 | 1.9 |
| 便秘 | 12 | 1.0 | 22 | 0.8 |
| 腹瀉 | 11 | 0 | 12 | 0.8 |
| **一般** | | | | |
| 疲勞/無力 | 25 | 1.4 | 34 | 4.2 |
| 發燒 | 14 | 0 | 9 | 0.4 |
| **代謝和營養** | | | | |
| 食慾降低 | 15 | 0.7 | 19 | 0 |
| **呼吸、胸部和縱膈** | | | | |
| 呼吸困難 | 14 | 0.7 | 10 | 0 |
| 咳嗽 | 12 | 0.3 | 10 | 0 |

*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

**表7：IMpower110中，≥20%接受Tecentriq治療的病人發生和基期值相比惡化之實驗室檢驗值異常**

| 實驗室檢驗值異常 | Tecentriq | | 含鉑化療 | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級 (%) | 第3至4級 (%) | 所有等級 (%) | 第3至4級 (%) |
| **血液學** | | | | |
| 貧血 | 69 | 1.8 | 94 | 20 |
| 淋巴球減少症 | 47 | 9 | 59 | 17 |
| **化學** | | | | |
| 低白蛋白血症 | 48 | 0.4 | 39 | 2 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 46 | 2.5 | 42 | 1.2 |
| 低血鈉症 | 44 | 9 | 36 | 7 |
| ALT上升 | 38 | 3.2 | 32 | 0.8 |
| AST上升 | 36 | 3.2 | 32 | 0.8 |
| 高血鉀症 | 29 | 3.9 | 36 | 2.7 |
| 低血鈣症 | 24 | 1.4 | 24 | 2.7 |
| 血清肌酸酐升高 | 24 | 0.7 | 33 | 1.5 |
| 低磷酸血症 | 23 | 3.6 | 21 | 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：278-281)；含鉑化療(範圍：256-260)。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。血清肌酸酐升高僅包含病人檢測值高於正常範圍。

**IMpower150**

已在試驗IMpower150中評估Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin的安全性，此試驗為一項多中心、國際性、隨機分配、開放性的試驗，納入393位未接受過化學療法的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人，接受每3週一次Tecentriq 1200 mg、Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg、paclitaxel 175 mg/m²或200 mg/m²、以及carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多4或6個週期；之後接受每3週一次Tecentriq 1200 mg和Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg，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(12.2)]*。
接受Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin的病人，Tecentriq暴露期中位數為8.3個月。
最常見的第3至4級不良反應(≥2%)為疲倦/無力、高血壓、熱性嗜中性白血球減少症、腹瀉、肺炎(pneumonia)、噁心、食慾減退、脫水和肺栓塞。
在接受Tecentriq治療的病人中，有6%發生致命的不良反應；這些不良反應包括咳血、熱性嗜中性白血球減少症、肺栓塞、肺出血、死亡、心臟驟停、腦血管意外、肺炎(pneumonia)、吸入性肺炎、慢性阻塞性肺病、顱內出血、腸絞痛、缺血性腸壞死、腸阻塞和主動脈剝離。
嚴重不良反應發生率為44%。最常見的嚴重不良反應(>2%)為熱性嗜中性白血球減少症、肺炎(pneumonia)、腹瀉、以及咳血。
有15%的病人出現不良反應而停止接受Tecentriq治療；導致停止試驗治療的最常見不良反應為肺炎(pneumonitis)(1.8%)。
導致Tecentriq中斷的不良反應發生率為48%；最常見的(>1%)不良反應為嗜中性白血球減少症、血小板減少症、疲倦/無力、腹瀉、甲狀腺機能低下、貧血、肺炎(pneumonia)、發熱、甲狀腺功能亢進、熱性嗜中性白血球減少症、ALT上升、呼吸困難、脫水和蛋白尿。
表8和表9分別彙整IMpower150中接受Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin治療的病人之不良反應及實驗室檢驗值異常。

**表8：IMpower150中，≥15%接受Tecentriq治療的非小細胞肺癌病人發生的不良反應**

| 不良反應 | Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin N = 393 | | Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin N = 394 | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級* (%) | 第3至4級* (%) | 所有等級* (%) | 第3至4級* (%) |
| **神經系統** | | | | |
| 神經病變[1] | 56 | 3 | 47 | 3 |
| 頭痛 | 16 | 0.8 | 13 | 0 |
| **一般** | | | | |
| 疲倦/無力 | 50 | 6 | 46 | 6 |
| 發燒 | 19 | 0.3 | 9 | 0.5 |
| **皮膚和皮下組織** | | | | |
| 禿髮 | 48 | 0 | 46 | 0 |
| 皮疹[2] | 23 | 2 | 10 | 0.3 |
| **肌肉骨骼與結締組織** | | | | |
| 肌痛/疼痛[3] | 42 | 3 | 34 | 2 |
| 關節痛 | 26 | 1 | 22 | 1 |
| **腸胃道** | | | | |
| 噁心 | 39 | 4 | 32 | 2 |
| 腹瀉[4] | 33 | 6 | 25 | 0.5 |
| 便秘 | 30 | 0.3 | 23 | 0.3 |
| 嘔吐 | 19 | 2 | 18 | 1 |
| **代謝和營養** | | | | |
| 食慾降低 | 29 | 4 | 21 | 0.8 |
| **血管** | | | | |
| 高血壓 | 25 | 9 | 22 | 8 |
| **呼吸** | | | | |
| 咳嗽 | 20 | 0.8 | 19 | 0.3 |
| 流鼻血 | 17 | 1 | 22 | 0.3 |
| **腎臟** | | | | |
| 蛋白尿[5] | 16 | 3 | 15 | 3 |

* 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。
[1] 包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺減退、感覺異常、感覺遲鈍、多發性神經病變。
[2] 包括皮疹、斑狀丘疹、藥物疹、濕疹、乾裂性濕疹、皮膚炎、接觸性皮膚炎、紅斑性皮疹、斑疹、搔癢性皮疹、脂溢性皮膚炎、乾癬狀皮膚炎。
[3] 包括四肢疼痛、肌肉骨骼相關之胸痛、肌肉骨骼不適、頸部疼痛、背痛、肌痛和骨骼痛。
[4] 包括腹瀉、胃腸炎、結腸炎、小腸結腸炎。
[5] 根據常用詞彙的數據，因為並未系統性地收集蛋白尿的實驗室數據。

**表9：IMpower150中，≥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併用Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin | | Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級 % | 第3至4級 % | 所有等級 % | 第3至4級 % |
| **血液學** | | | | |
| 貧血 | 83 | 10 | 83 | 9 |
| 嗜中性白血球減少症 | 52 | 31 | 45 | 26 |
| 淋巴球減少症 | 48 | 17 | 38 | 13 |
| **化學** | | | | |
| 高血糖症 | 61 | 0 | 60 | 0 |
| BUN上升 | 52 | NA[1] | 44 | NA[1] |
| 低血鎂症 | 42 | 2 | 36 | 1 |
| 低白蛋白血症 | 40 | 3 | 31 | 2 |
| AST上升 | 40 | 4 | 28 | 0.8 |
| 低血鈉症 | 38 | 10 | 36 | 9 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 37 | 2 | 32 | 1 |
| ALT上升 | 37 | 6 | 28 | 0.5 |
| 甲狀腺刺激素(TSH)升高 | 30 | NA[1] | 20 | NA[1] |
| 高血鉀症 | 28 | 3 | 25 | 2 |
| 肌酸酐增加 | 28 | 1 | 19 | 2 |
| 低血鈣症 | 26 | 3 | 21 | 3 |
| 低磷血症 | 25 | 4 | 18 | 4 |
| 低血鉀症 | 23 | 7 | 14 | 4 |
| 高磷酸鹽血症 | 25 | NA[1] | 19 | 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檢驗值之病人數：Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin (範圍：337-380)及Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin (範圍：337-382)。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。
[1] NA=不適用。NCI CTCAE並未針對這些實驗室檢驗值異常提供第3至4級定義。

**IMpower130**

已在試驗IMpower130中評估Tecentriq與nab-paclitaxel和carboplatin併用的安全性，此試驗是一項多中心、國際性、隨機分配、開放性的試驗，納入473位未接受過化學療法的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人，在每個21天週期的第1天以靜脈注射給予Tecentriq 1200 mg和carboplatin AUC 6 mg/mL/min，並在第1、8和15天以靜脈注射給予nab-paclitaxel 100 mg/m²，最多4或6個週期，之後每3週以靜脈注射給予一次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(12.2)]*。接受Tecentriq的病人中，有55%暴露期為6個月或以上，3.5%暴露期超過1年以上。
接受Tecentriq治療的病人中，有5.3%發生致命性不良反應；這些反應包括肺炎(pneumonia)(1.1%)、肺栓塞(0.8%)、心肌梗塞(0.6%)、心臟驟停(0.4%)與肺炎(pneumonitis)(0.4%)以及敗血症、敗血性休克、葡萄球菌敗血症、吸入(aspiration)、呼吸窘迫、心跳呼吸驟停、心室心搏過速、死亡(未特別說明)與肝硬化(各0.2%)。
接受Tecentriq治療的病人中，有51%發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(≥2%)為肺炎(pneumonia)(6%)、腹瀉(3%)、肺部感染(3.0%)、肺栓塞(3%)、慢性阻塞性肺病惡化(2.5%)、呼吸困難(2.3%)和熱性嗜中性白血球減少症(1.9%)。
有13%的病人出現不良反應而停止Tecentriq治療；最常見導致停藥的不良反應為肺炎(pneumonia)(0.8%)、肺栓塞(0.8%)、疲倦(0.6%)、呼吸困難(0.6%)、肺炎(pneumonitis) (0.6%)、嗜中性白血球減少症(0.4%)、噁心(0.4%)、腎臟衰竭(0.4%)、心臟驟停(0.4%)，以及敗血性休克(0.4%)。
有62%的病人因不良反應導致Tecentriq治療中斷；最常見的(>1%)不良反應為嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血、腹瀉、疲倦/無力、肺

炎(pneumonia)、呼吸困難、肺炎(pneumonitis)、發燒、噁心、急性腎損傷、嘔吐、肺栓塞、關節痛、輸注相關反應、腹部疼痛、慢性阻塞性肺病惡化、脫水和低血鉀症。
表10和表11分別彙整IMpower130中接受Tecentriq併用nab-paclitaxel和carboplatin治療的病人之不良反應和實驗室檢驗值異常。

**表10：IMpower130中，≥20%接受Tecentriq治療的非小細胞肺癌病人發生的不良反應**

| 不良反應 | Tecentriq與nab-paclitaxel和carboplatin (n=473) | | Nab-paclitaxel與carboplatin (n=232) | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級 (%) | 第3-4級 (%) | 所有等級 (%) | 第3-4級 (%) |
| **一般** | | | | |
| 疲倦/無力 | 61 | 11 | 60 | 8 |
| **腸胃道** | | | | |
| 噁心 | 50 | 3.4 | 46 | 2.2 |
| 腹瀉[1] | 43 | 6 | 32 | 6 |
| 便秘 | 36 | 1.1 | 31 | 0 |
| 嘔吐 | 27 | 2.7 | 19 | 2.2 |
| **肌肉骨骼與結締組織** | | | | |
| 肌痛/疼痛[2] | 38 | 3 | 22 | 0.4 |
| **神經系統** | | | | |
| 神經病變[3] | 33 | 2.5 | 28 | 2.2 |
| **呼吸、胸部和縱膈** | | | | |
| 呼吸困難[4] | 32 | 4.9 | 25 | 1.3 |
| 咳嗽 | 27 | 0.6 | 17 | 0 |
| **皮膚和皮下組織** | | | | |
| 禿髮 | 32 | 0 | 27 | 0 |
| 皮疹[5] | 20 | 0.6 | 11 | 0.9 |
| **代謝和營養** | | | | |
| 食慾降低 | 30 | 2.1 | 26 | 2.2 |

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
[1] 包括腹瀉、結腸炎以及胃腸炎
[2] 包括背痛、四肢疼痛、肌痛、肌肉骨骼相關之胸痛、骨骼疼痛、頸痛以及肌肉骨骼不適
[3] 包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺減退、感覺異常、感覺遲鈍、多發性神經病變
[4] 包括呼吸困難、運動性呼吸困難、喘鳴
[5] 包括皮疹、斑狀丘疹、濕疹、搔癢性皮疹、紅斑性皮疹、皮膚炎、接觸性皮膚炎、藥物疹、脂漏性皮膚炎與斑疹

**表11：IMpower130中，≥20%接受Tecentriq治療的病人發生較基期值惡化的實驗室檢驗值異常**

| 實驗室檢驗值異常 | Tecentriq與nab-paclitaxel和carboplatin (n=473) | | Nab-paclitaxel與carboplatin (n=232) | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級 (%) | 第3-4級 (%) | 所有等級 (%) | 第3-4級 (%) |
| **血液學** | | | | |
| 貧血 | 92 | 33 | 87 | 25 |
| 嗜中性白血球減少症 | 75 | 50 | 67 | 39 |
| 血小板減少症 | 73 | 19 | 59 | 13 |
| 淋巴球減少症 | 71 | 23 | 61 | 16 |
| **化學** | | | | |
| 高血糖症 | 75 | 8 | 66 | 8 |
| 低血鎂症 | 50 | 3.4 | 42 | 3.2 |
| 低血鈉症 | 37 | 9 | 28 | 7 |
| 低白蛋白血症 | 35 | 1.3 | 31 | 0 |
| ALT上升 | 31 | 2.8 | 24 | 3.9 |
| 低血鈣症 | 31 | 2.6 | 27 | 1.8 |
| 低磷血症 | 29 | 6 | 20 | 3.2 |
| AST上升 | 28 | 2.2 | 24 | 1.8 |
| 甲狀腺刺激素(TSH)升高 | 26 | NA[1] | 5 | NA[1] |
| 低血鉀症 | 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和carboplatin (範圍：423-467)；nab-paclitaxel和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。
[1] 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)並未針對這些實驗室檢驗值異常提供第3至4級定義。

**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，針對含鉑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、造影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 $mg/m^2$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疾病，或需要全身性皮質類固醇治療其醫學病況之病人。暴露期中位數在接受Tecentriq治療的病人為3.4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)。
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%曾是吸煙者，16%目前為吸煙者，63%病人的ECOG體能狀態為1。
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%的病人發生致命的不良反應，這些包括肺炎(pneumonia)、敗血症、敗血性休克、呼吸困難、肺出血、猝死、心肌缺血或腎衰竭。
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)、肝功能檢測異常、呼吸困難、疲倦、發燒及背痛。
表12和表13分別彙整在OAK的不良反應及實驗室檢驗值異常。

**表12：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 | 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[1] | 44 | 4 | 53 | 6 |
| 發燒 | 18 | <1 | 13 | <1 |
| **呼吸道** | | | | |
| 咳嗽[2] | 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 |
| **肌肉骨骼** | | | | |
| 肌痛/疼痛[3] | 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[4] | 12 | <1 | 10 | 0 |

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
[1] 含疲倦及無力
[2] 含咳嗽及運動性咳嗽
[3] 含肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉骨骼性胸痛、肌痛
[4] 含皮疹、紅斑疹、全身性皮疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿疱疹、類天皰瘡

**表13：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 |
| 低血鈉症 | 42 | 7 | 31 | 6 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 39 | 2 | 25 | 1 |
| AST上升 | 31 | 3 | 16 | 0.5 |
| ALT上升 | 27 | 3 | 14 | 0.5 |
| 低磷酸血症 | 27 | 5 | 23 | 4 |
| 低血鎂症 | 26 | 1 | 21 | 1 |
| 肌酸酐上升 | 23 | 2 | 16 | 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檢驗值之病人數：Tecentriq (範圍：546-585)及docetaxel (範圍：532-560)。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。

**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 $mg/m^2$)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(5.5%)、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14。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15。

**表14：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 | 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 |

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

**表15：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**

| | 實驗室檢驗值較基期惡化之病人百分比 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 實驗室檢驗值異常 | 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上升 | 43 | 6 | 34 | 3 |
| AST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 |

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)。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

**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位擴散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天靜脈投予etoposide 100 $mg/m^2$，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(12.4)]*。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%)、發熱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%)、輸液相關反應(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16和17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16：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 N=198 | | 安慰劑併用Carboplatin與Etoposide 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 |
| **皮膚和皮下組織** | | | | |
| 禿髮 | 37 | 0 | 35 | 0 |
| **代謝和營養** | | | | |
| 食慾降低 | 27 | 1 | 18 | 0 |

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。

**表17：IMpower133中，≥20%接受Tecentriq治療的小細胞肺癌病人發生較基期惡化的實驗室檢驗值異常**

| 實驗室檢驗值異常 | Tecentriq併用Carboplatin與Etoposide | | 安慰劑併用Carboplatin與Etoposide | |
|---|---|---|---|---|
| | 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[2] | 28 | NA[1] | 15 | NA[1] |
| 低血鎂症 | 31 | 5 | 35 | 6 |
| 低血鈣症 | 26 | 3 | 28 | 5 |
| ALT上升 | 26 | 3 | 31 | 1 |
| AST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[2] | 21 | NA[1] | 7 | NA[1] |

每項檢測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)。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。
[1] NA=不適用。
[2] TSH=thyroid-stimulating hormone。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，對於未曾接受過全身性療法的局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的Tecentriq，接著輸注15 mg/kg的Avastin (bevacizumab)(n=329)，或每天口服兩次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曲張出血(1.2%)與感染(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、蜘蛛網膜下腔及肺出血]、轉氨酶或膽紅素升高(1.2%)、輸注相關反應/細胞激素釋放症候群(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18和19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18：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[2] (%) | 第3-4級[2] (%) | 所有等級[2] (%) | 第3-4級[2] (%) |
| **血管異常** | | | | |
| 高血壓 | 30 | 15 | 24 | 12 |
| **一般異常和注射部位狀況** | | | | |
| 疲倦/無力[1] | 26 | 2 | 32 | 6 |
| 發燒 | 18 | 0 | 10 | 0 |
| **腎臟和泌尿系統異常** | | | | |
| 蛋白尿 | 20 | 3 | 7 | 0.6 |
| **實驗室檢驗** | | | | |
| 體重降低 | 11 | 0 | 10 | 0 |
| **皮膚和皮下組織異常** | | | | |
| 搔癢 | 19 | 0 | 10 | 0 |
| 皮疹 | 12 | 0 | 17 | 2.6 |
| **胃腸道異常** | | | | |
| 腹瀉 | 19 | 1.8 | 49 | 5 |
| 便秘 | 13 | 0 | 14 | 0 |
| 腹痛 | 12 | 0 | 17 | 0 |
| 噁心 | 12 | 0 | 16 | 0 |
| 嘔吐 | 10 | 0 | 8 | 0 |
| **代謝及營養異常** | | | | |
| 食慾降低 | 18 | 1.2 | 24 | 3.8 |
| **呼吸道、胸腔與縱膈腔異常** | | | | |
| 咳嗽 | 12 | 0 | 10 | 0 |
| 流鼻血 | 10 | 0 | 4.5 | 0 |
| **損傷、中毒和程序性併發症** | | | | |
| 輸注相關反應 | 11 | 2.4 | 0 | 0 |

[1] 包括疲倦和無力
[2] 依據NCI CTCAE第4版分級

**表19：IMbrave150中，≥20%接受Tecentriq治療的HCC病人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 | Tecentriq併用Avastin (bevacizumab) (n=329) | | Sorafenib (n=156) | |
|---|---|---|---|---|
| | 所有等級[1] (%) | 第3-4級[1] (%) | 所有等級[1] (%) | 第3-4級[1] (%) |
| **生化** | | | | |
| AST上升 | 86 | 16 | 90 | 16 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 70 | 4 | 76 | 4.6 |
| ALT上升 | 62 | 8 | 70 | 4.6 |
| 白蛋白下降 | 60 | 1.5 | 54 | 0.7 |
| 鈉濃度下降 | 54 | 13 | 49 | 9 |
| 血糖上升 | 48 | 9 | 43 | 4.6 |
| 鈣濃度下降 | 30 | 0.3 | 35 | 1.3 |
| 磷濃度下降 | 26 | 4.7 | 58 | 16 |
| 鉀濃度上升 | 23 | 1.9 | 16 | 2 |
| 低血鎂症 | 22 | 0 | 22 | 0 |
| **血液學** | | | | |
| 血小板數量減少 | 68 | 7 | 63 | 4.6 |
| 淋巴球數量減少 | 62 | 13 | 58 | 11 |
| 血紅素減少 | 58 | 3.1 | 62 | 3.9 |
| 膽紅素增加 | 57 | 8 | 59 | 14 |
| 白血球數量減少 | 32 | 3.4 | 29 | 1.3 |
| 嗜中性白血球數量減少 | 23 | 2.3 | 16 | 1.1 |

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檢驗值之病人數：Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)(範圍：222-323)及sorafenib (範圍：90-153)。
NA=不適用。
[1] 依據NCI CTCAE第4版分級。

並未於本章節其他段落提及之Tecentriq單獨使用的其他臨床重要不良反應包含頭痛、血中肌酸酐增加及皮膚乾燥。

### 6.2 免疫原性

如同所有的治療性蛋白質，本藥品具有潛在的免疫原性。偵測抗體的形成高度取決於檢測法的敏感性和特異性。此外，檢測法中抗體(包括中和抗體)陽性的發生率會受到多種因素的影響，包括檢測方法、檢體的處理方式、採樣時間、併用藥物和潛在疾病。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藥品抗體之發生率，可能會產生誤解。
在OAK的565位非小細胞肺癌病人中，有30%在一或多個用藥後時間點檢測出治療中出現抗藥物抗體(ADA)陽性反應。ADA形成發生時間的中位數為3週。這些結合性ADA用於中和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，相較於在第4週時檢測出治療中出現ADA為陰性的病人，第4週ADA陽性病人的子集(21%；118/560)顯示有較少的療效(對於整體存活期的作用) *[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IMvigor210 (cohort 2)的275位泌尿道上皮癌病人中，有42%在一或多個用藥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%在一或多個用藥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。
在IMpower150接受Tecentriq與Avastin (bevacizumab)、paclitaxel和carboplatin的364位ADA可評估之非小細胞肺癌病人中，有36% (n=132) 在一或多個用藥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%在接受第二劑atezolizumab前檢測出ADA陽性反應。這些結合性ADA用於中和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的出現並未增加不良反應的發生率或嚴重程度 *[請參閱臨床研究(12.2)]*。
在IMpassion130的434位三陰性乳癌病人中，有13%在一或多個用藥後時間點檢測出治療中出現ADA陽性反應。在IMpassion130的178位PD-L1陽性次族群三陰性乳癌病人中，有12%在一或多個用藥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，觀察到其atezolizumab的全身暴露量下降 *[請參閱臨床藥理學(10.2)]*。PD-L1陽性次族群中且檢測出ADA的病人數不足以判定ADA是否會改變atezolizumab的療效。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IMbrave150接受Tecentriq與Avastin (bevacizumab)治療的315位ADA可評估之肝細胞癌病人中，有28% (n=88)在一或多個用藥後時間點檢測出治療中出現ADA陽性反應，且這88位病人中有66% (58/88)在接受第三劑Tecentriq前檢測出ADA陽性反應。這些結合的ADA用於中和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)]*。探索性分析顯示，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%; 58/288)似乎療效略低(對整體存活期的影響) *[請參閱臨床研究(12.5)]*。ADA的出現對不良反應的發生率或嚴重程度，並未具有臨床意義的影響。

## 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*
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

__懷孕檢測__
應在開始Tecentriq治療前確認具生育能力女性的懷孕狀態 *[請參閱特殊族群的使用(7.1)]*。
__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

在臨床試驗中接受Tecentriq治療的2810位泌尿上皮癌、肺癌、三陰性乳癌及肝細胞癌病人中，45%為年齡65歲以上，12%為75歲以上。在年齡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。

## 8 過量

目前沒有關於Tecentriq的用藥過量資料。

## 9 產品敘述

Atezolizumab是計畫性細胞死亡配體1 (PD-L1)的阻斷抗體。Atezolizumab為Fc片段工程(Fc-engineered)、人化、未醣基化的IgG1 κ免疫球蛋白，計算出的分子量為145 kDa。
供靜脈輸注使用之Tecentriq (atezolizumab)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。Atezolizumab廓清率隨時間降低，相較於基期值的平均最大降低(CV%)約為17% (41%)。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至89歲)、體重、性別、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 $m^2$]、輕度肝功能不全(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)、中度肝功能不全(膽紅素>1.5至3倍ULN且AST為任意數值)、PD-L1表現程度或體能狀態對atezolizumab的全身暴露量均無臨床顯著的影響。
重度腎功能不全或重度肝功能不全對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**
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(CLcr) 30-59 mL/min]、美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(PS)為2分、在兩個連續的頻率下聽力喪失(≥25 dB)，或第2-4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。試驗的前54週，每9週評估腫瘤反應狀態，之後每12週評估一次。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)評估的證實客觀反應率(overall response rate, ORR)、反應期間(DoR)與整體存活期(OS)。
在本試驗中，年齡中位數為73歲，81%為男性，91%為白人。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體能狀態為0或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體能狀態為2分、14%聽力喪失(≥25 dB)，以及6%有第2-4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) Assay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≥5% (定義為PD-L1染色的腫瘤浸潤免疫細胞[IC]佔了≥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)。
在32位PD-L1表現≥5%的病人中，年齡中位數為67歲，81%為男性，19%為女性，88%為白人。28%的病人為非膀胱泌尿道上皮癌，而56%發生內臟轉移。72%的病人的ECOG體能狀態為0或1。不適合cisplatin療法的原因為：66%為腎功能不全、28%的病人ECOG體能狀態為2、16%有聽力喪失(≥25 dB)，以及9%有第2-4級的末梢神經病變。31%的病人曾接受含鉑術前或術後輔助化學治療並疾病惡化。
所有病人及2個PD-L1次群組中的confirmed ORR彙整於表20。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% (95% CI：16%，55%)。

**表20：IMvigor210 (Cohort 1)療效結果**

| | 所有病人 | PD-L1表現次群組 | |
|---|---|---|---|
| | N=119 | IC中PD-L1表現<5% [1] N=87 | IC中PD-L1表現≥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

IMvigor130是一項正在進行的多中心隨機分配試驗，研究對象是適合接受含鉑化學治療且先前未接受治療的轉移性泌尿道上皮癌病人。該試驗包含三組：Tecentriq單獨治療、Tecentriq併用含鉑化學治療(即cisplatin或carboplatin與gemcitabine)，以及含鉑化學治療單獨使用(對照組)。適合cisplatin及不適合cisplatin的病人均包括在該試驗中。腫瘤檢體會於中央實驗室使用VENTANA PD-L1 (SP142) Assay預先評估。該試驗的獨立數據監測委員會(iDMC)對早期數據進行審查，發現歸類為PD-L1表現<5%的病人，與接受含鉑化療相比，接受Tecentriq單獨治療的存活率降低。iDMC建議Tecentriq單獨治療組停止收納低PD-L1表現量的病人；然而，iDMC並沒有建議該試驗進行其他變更，包括不建議已經隨機分配至單獨治療組並正在接受治療的病人變更任何治療。
**先前曾接受治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌**
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，之後每12週評估一次。主要療效結果測量包括由IRF使用RECIST v1.1評估證實的ORR及DOR。
在本試驗中，年齡中位數為66歲，78%為男性，91%為白人。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體能狀態為1分，而35%的病人基期CLcr<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種或以上全身性療程。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≥5%。其餘68%的病人歸類為PD-L1表現<5%。
所有病人及2個PD-L1次群組中的confirmed ORR及DOR中位數彙整於表21。本試驗的追蹤時間中位數為32.9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，ORR為22.0% (95% CI：12.3%，34.7%)。

**表21：IMvigor210 (Cohort 2)療效結果**

| | 所有病人 | PD-L1表現次群組 | |
|---|---|---|---|
| | N=310 | IC中PD-L1表現<5% [1] N=210 | IC中PD-L1表現≥5% [1] N=100 |
| 經IRF評估證實有反應者 | 46 | 20 | 26 |
| **ORR% (95% CI)** | **14.8% (11.2, 19.3)** | **9.5% (5.9, 14.3)** | **26% (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)** | 27.7 (2.1+, 33.4+) | 20.9 (2.1+, 33.4+) | 29.7 (4.2, 31.2+) |

+ 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 非小細胞肺癌 (NSCLC)

**未接受過化學療法且具PD-L1高表現的轉移性非小細胞肺癌**
Tecentriq的療效曾在一項多中心、國際性、隨機分配、開放性的試驗IMpower110中評估，本試驗納入第IV期非小細胞肺癌病人，其腫瘤具有PD-L1表現(PD-L1 stained tumor cells (TC) ≥1% of tumor cells或tumor infiltrating immune cells (IC) covering ≥1% of the tumor areas)，且未曾接受過針對轉移性疾病的化學療法。腫瘤的PD-L1表現量是使用VENTANA PD-L1 (SP142) Assay以IHC檢測。療效評估是針對「具PD-L1高表現(TC≥50%或IC≥10%)，且排除具有EGFR或ALK腫瘤基因異常病人」之次群組。本試驗排除的病人為：有自體免疫病史、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。
隨機分配依性別、ECOG體能狀態、組織學(非鱗狀vs. 鱗狀)以及PD-L1表現(TC≥1%且任何IC vs. TC<1%且IC≥1%)進行分層。病人經隨機分配(1:1)至以下治療組中的一組：
- A組：每3週一次Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性為止
- B組：含鉑化學療法

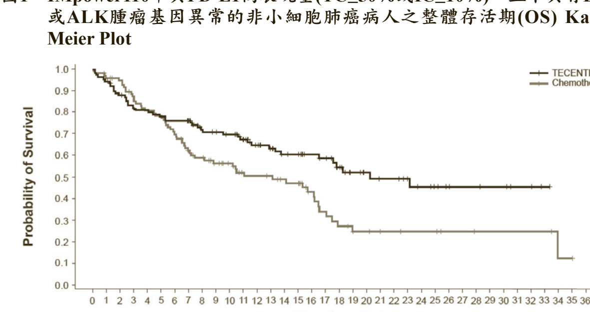
B組針對非鱗狀非小細胞肺癌之含鉑化學療法為在每個21天週期的第1天接受cisplatin (75 $mg/m^2$)及pemetrexed (500 $mg/m^2$)，或carboplatin (AUC 6 mg/mL/min)及pemetrexed (500 $mg/m^2$)，最多4或6個週期。隨後接受pemetrexed 500 $mg/m^2$直到疾病惡化或發生無法接受之毒性為止。
B組針對鱗狀非小細胞肺癌之含鉑化學療法為在每個21天週期的第1天接受cisplatin (75 $mg/m^2$)，並於第1及8天接受gemcitabine (1250 $mg/m^2$)，或每個21天週期的第1天接受carboplatin (AUC 5 mg/mL/min)，並於第1及8天接受gemcitabine (1000 $mg/m^2$)，最多4或6個週期。隨後接受最佳支持性照護直到疾病惡化或發生無法接受之毒性為止。
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、腫瘤未生長於危急部位且病人有意願繼續Tecentriq治療。在試驗第1週期的第1天開始後的48週內每6週執行一次腫瘤狀態評估，之後每9週進行一次。於中央實驗室使用VENTANA PD-L1 (SP142) Assay預先地評估腫瘤檢體的PD-L1表現量，並採用其結果以區分次群組，次群組分析為事先預訂的分析。
主要療效結果之分析方法為依序檢測下列次群組病人(排除具有EGFR或ALK腫瘤基因異常)之整體存活期(OS)：TC≥50%或IC≥10%；TC≥5%或IC≥5%；TC≥1%或IC≥1%。
在205位未接受過化學療法，且具PD-L1高表現(TC≥50%或IC≥10%)，並排除具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之第IV期非小細胞肺癌病人中，年齡中位數為65歲(範圍：33至87)，70%的病人為男性。大多數病人為白人(82%)及亞洲人(17%)。基期ECOG體能狀態為0 (36%)或1 (64%)；88%目前或過去為吸煙者；76%病人為非鱗狀疾病而24%病人為鱗狀疾病。
試驗顯示於OS期中分析時，具PD-L1高表現(TC≥50%或IC≥10%)的次群組病人，Tecentriq相對於化療組，在整體存活期上有統計學顯著的改善。於期中或最終分析時，其他兩組PD-L1次群組(TC≥5%或IC≥5%；TC≥1%或IC≥1%)，Tecentriq組與化療組之整體存活期則無統計學上顯著差異。具PD-L1高表現之非小細胞肺癌病人的療效結果如表22及圖1所示。

**表22：IMpower110中具PD-L1高表現量(TC≥50%或IC≥10%)，且不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的病人之療效結果**

| | A組：Tecentriq N=107 | B組：含鉑化療 N=98 |
|---|---|---|
| **整體存活期(OS)**[1] | | |
| 死亡(%) | 44 (41%) | 57 (58%) |
| 中位數時間(月) | 20.2 | 13.1 |
| (95% CI) | (16.5, NE) | (7.4, 16.5) |
| 危險比[2] (95% CI) | 0.59 (0.40, 0.89) | |
| p值[3] | 0.0106[4] | |

[1] 依據OS期中分析。病人存活期追蹤時間中位數為15.7個月。
[2] 依性別與美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態分層分析。
[3] 依據與A組相較的分層對數等級(Log-Rank)檢定結果。
[4] 相較於此期中分析的分配$\alpha$值為0.0413(雙尾)。
CI=信賴區間；NE=無法估計

**圖1：IMpower110中具PD-L1高表現量(TC≥50%或IC≥10%)，且不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的非小細胞肺癌病人之整體存活期(OS) Kaplan-Meier Plot**




針對具PD-L1高表現之次群組，以試驗主持人評估無惡化存活期(PFS)，顯示Tecentriq組與化療組之風險比(HR)為0.63 (95% CI: 0.45, 0.88)，Tecentriq組PFS中位數為8.1個月(95% CI: 6.8, 11.0)，含鉑化療組為5個月(95% CI: 4.2, 5.7)。試驗主持人評估經確認之客觀反應率(ORR)，Tecentriq組為38% (95% CI: 29%, 48%)，含鉑化療組為29% (95% CI: 20%, 39%)。

**未接受過化療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌**

**IMpower150**

在一項多中心、國際性、隨機分配(1:1:1)的開放性試驗IMpower150中，評估Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、paclitaxel與carboplatin用於轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人的療效。試驗IMpower150納入第IV期非鱗狀非小細胞肺癌病人，這些病人先前未接受過轉移性疾病的化學治療，但若適合，無論PD-L1或T-effector基因(tGE)狀態和ECOG體能狀態為0或1，均能接受EGFR或ALK激酶抑制劑。本試驗排除的病人為：有自體免疫疾病史、於隨機分配前28天內施打過活性減毒性疫苗、有活動性或未治療的CNS轉移、於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藥物、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。

隨機分配依性別、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表現狀態分層如下：TC3與任何IC、TC0/1/2與IC2/3、TC0/1/2與IC0/1。病人經隨機分配至以下三個治療組中的一組。

- A組：在每個21天週期的第1天接受Tecentriq 1200 mg、paclitaxel 175 mg/m$^2$或200 mg/m$^2$、以及carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多4或6個週期
- B組：在每個21天週期的第1天接受Tecentriq 1200 mg、Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg、paclitaxel 175 mg/m$^2$或200 mg/m$^2$、以及carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多4或6個週期
- C組：在每個21天週期的第1天接受Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg、paclitaxel 175 mg/m$^2$或200 mg/m$^2$、以及carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多4或6個週期

完成或停止含鉑化學治療後未出現疾病惡化的病人則接受：

- A組：在每個21天週期的第1天靜脈輸注Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
- B組：在每個21天週期的第1天靜脈輸注Tecentriq 1200 mg與Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
- C組：在每個21天週期的第1天靜脈輸注Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg，直至疾病惡化或出現不可接受的毒性為止

在試驗第1週期的第1天開始後的48週內每6週執行一次腫瘤狀態評估，之後每9週進行一次。在中央實驗室使用VENTANA PD-L1 (SP142)分析，於隨機分配前評估腫瘤檢體的PD-L1腫瘤表現。在基期時收集腫瘤組織用於tGE標記的表現，並且在分析療效結果指標之前於中央實驗室中使用臨床試驗檢測進行評估。

主要療效結果指標是依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)第1.1版，比較B組和C組在tGE-WT (T-效應基因標記[tGE]高表現的病人，但不包括EGFR和ALK陽性的NSCLC [WT])以及ITT-WT次族群中之無惡化存活期(PFS)與ITT-WT次族群的整體存活期(OS)。額外療效結果指標為比較B組和C組、或A組和C組之ITT族群中的PFS和OS，tGE-WT次族群中的OS，以及tGE-WT和ITT-WT次族群的ORR/DoR。

三組共納入1202名病人，其中1045名在ITT-WT次族群，447名在tGE-WT次族群。人口統計學資訊僅限於已證實其療效納入B組和C組的800名病人。年齡中位數為63歲(範圍：31至90歲)，而60%為男性。大多數病人為白人(82%)、13%的病人為亞洲人、10%為西班牙裔，以及2%的病人為黑人。亞洲的臨床試驗中心(納入13%的試驗族群)接受paclitaxel 175 mg/m$^2$的劑量，而剩餘的87%則接受paclitaxel 200 mg/m$^2$的劑量。約14%的病人在基期時有肝轉移，且大多數病人為吸菸者或曾為吸菸者(80%)。基期ECOG體能狀態為0分(43%)或1分(57%)。TC3及任何IC的PD-L1表現為12%、在TC0/1/2和IC2/3的PD-L1表現為13%，在TC0/1/2和IC0/1的PD-L1表現為75%。在ITT-WT次族群中696名病人的人口統計學與ITT族群相似，惟未患有EGFR或ALK陽性的NSCLC病人除外。

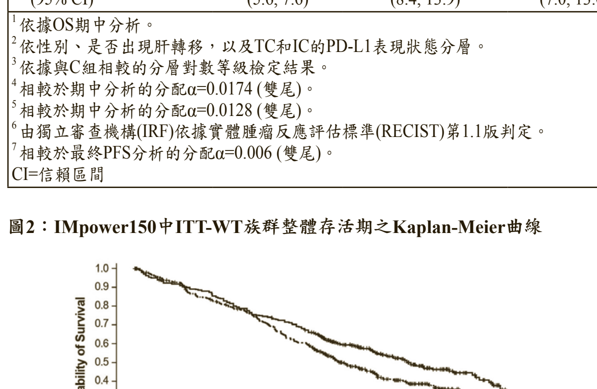
試驗顯示在tGE-WT和ITT-WT次族群中，B組和C組之間的PFS在統計學上有顯著改善，但根據最終的PFS分析，A組和C組之間的任何次族群並未顯示顯著差異。在OS的期中分析中，觀察到相較於C組，B組在統計學上有顯著改善；但A組相較於C組並未觀察到此情況。ITT-WT次族群的療效結果如表23與圖2所示。

**表23：IMpower150中ITT-WT族群的療效結果**

| | C組：Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin N = 337 | B組：Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel與Carboplatin N = 359 | A組：Tecentriq併用Paclitaxel與Carboplatin N = 349 |
|---|---|---|---|
| **整體存活期(OS)**[1] | | | |
| 死亡(%) | 197 (59%) | 179 (50%) | 179 (51%) |
| 中位數時間(月) | 14.7 | 19.2 | 19.4 |
| (95% CI) | (13.3, 16.9) | (17.0, 23.8) | (15.7, 21.3) |
| 危險比[2] (95% CI) | --- | 0.78 (0.64, 0.96) | 0.84 (0.72, 1.08) |
| p值[3] | --- | 0.016[4] | 0.204[5] |
| **無惡化存活期**[6] | | | |
| 事件數(%) | 247 (73%) | 247 (69%) | 245 (70%) |
| 中位數時間(月) | 7.0 | 8.5 | 6.7 |
| (95% CI) | (6.3, 7.9) | (7.3, 9.7) | (5.6, 6.9) |
| 危險比[2] (95% CI) | --- | 0.71 (0.59, 0.85) | 0.94 (0.79, 1.13) |
| p值[3] | --- | 0.0002[7] | 0.5219 |
| **客觀反應率(ORR)**[6] | | | |
| 反應人數(%) | 142 (42%) | 196 (55%) | 150 (43%) |
| (95% CI) | (37, 48) | (49, 60) | (38, 48) |
| 完全反應(CR) | 3 (1%) | 14 (4%) | 9 (3%) |
| 部分反應(PR) | 139 (41%) | 182 (51%) | 141 (40%) |
| 反應期間[6] | n = 142 | n = 196 | n = 150 |
| 中位數時間(月) | 6.5 | 10.8 | 9.5 |
| (95% CI) | (5.6, 7.6) | (8.4, 13.9) | (7.0, 13.0) |

[1] 依據OS期中分析。
[2] 依性別、是否出現肝轉移，以及TC和IC的PD-L1表現狀態分層。
[3] 依據與C組相較的分層對數等級檢定結果。
[4] 相較於期中分析的分配α=0.0174 (雙尾)。
[5] 相較於期中分析的分配α=0.0128 (雙尾)。
[6] 由獨立審查機構(IRF)依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)第1.1版判定。
[7] 相較於最終PFS分析的分配α=0.006 (雙尾)。
CI=信賴區間

**圖2：IMpower150中ITT-WT族群整體存活期之Kaplan-Meier曲線**




**於未接受過化療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌中，與nab-paclitaxel和carboplatin併用**

在一項多中心、隨機分配的開放性試驗IMpower130中，針對未接受過化療，但已視情況接受過EGFR或ALK激酶抑制劑治療的第IV期非鱗狀NSCLC病人評估Tecentriq併用nab-paclitaxel與carboplatin的療效。納入病人(包括具有EGFR或ALK腫瘤基因異常者)，並隨機分配(2：1)接受表24中所述治療療程之一。隨機分配依照性別、是否出現肝轉移，及腫瘤細胞(TC)與腫瘤浸潤細胞(IC)的PD-L1表現狀態加以分層。

**表24：IMpower130的靜脈治療療程**

| 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]<br>nab-paclitaxel (100 mg/m$^2$)[b,c]<br>carboplatin (AUC 6)[b] | Tecentriq (1200 mg)[a] |
| nab-paclitaxel (100 mg/m$^2$)[b,c]<br>carboplatin (AUC 6)[b] | 最佳支持照護或pemetrexed |

[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刺激藥物或於隨機分配前2週內曾接受全身性免疫抑制藥物，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，治療組間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據實體腫瘤反應評估標準(RECIST 1.1)評估的無惡化存活期(PFS)，以及整體存活期(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25與圖3及4所示。

**表25：IMpower130的療效結果**

| | Tecentriq併用nab-paclitaxel與carboplatin | Nab-paclitaxel與carboplatin |
|---|---|---|
| **整體存活期** | 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[3] (95% CI) | 0.79 (0.64, 0.98) | |
| p值[4] | 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[4] | <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(TC)與腫瘤浸潤免疫細胞(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

**圖3：IMpower130的整體存活期Kaplan-Meier Plot**

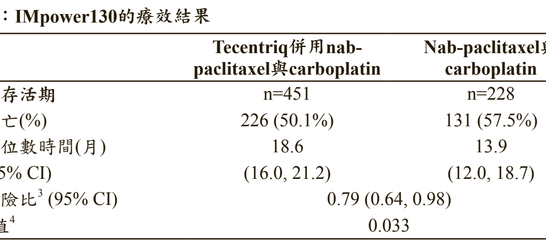
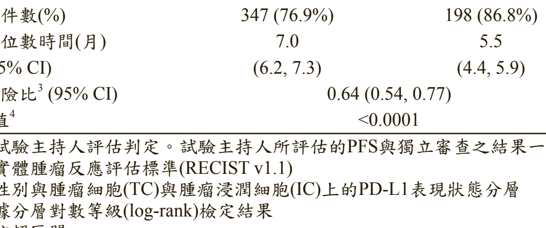



**圖4：IMpower130的無惡化存活期Kaplan-Meier Plot**




**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)中研究過Tecentriq的療效。試驗排除曾患有自體免疫疾病、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/m$^2$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。

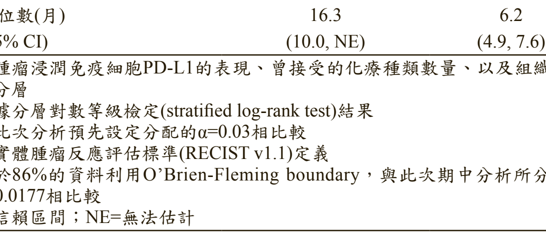
療效結果請見表26及圖5。

**表26：OAK的療效結果**

| | 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) |
| 風險比[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) |
| 風險比[1] (95% CI) | 0.95 (0.82, 1.10) | |
| **客觀反應率(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**[3] | N=58 | N=57 |
| 中位數(月) | 16.3 | 6.2 |
| (95% CI) | (10.0, NE) | (4.9, 7.6) |

[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

**圖5：OAK隨機分配最初850位病人的整體存活期之Kaplan-Meier曲線**




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≥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群組OS分析中，PD-L1表現量高的次群組中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(PD-L1染色的IC佔<1% vs. ≥1%的腫瘤面積)[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/m$^2$)。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。在沒有疾病進展的狀況下，nab-paclitaxel和Tecentriq或安慰劑可因毒性而各自停藥，互不影響。

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。

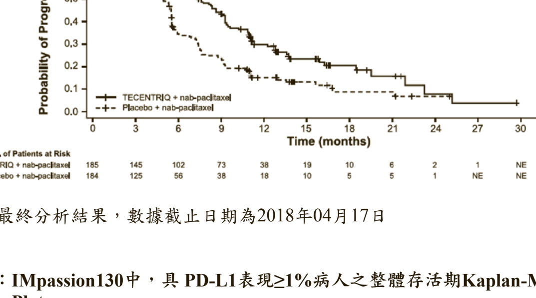
共同主要療效指標為試驗主持人依RECIST v1.1，於意向治療族群(ITT)及具PD-L1表現族群中評估之疾病無惡化存活期(PFS)，以及於ITT及具PD-L1表現族群中評估之整體存活期(OS)。次要療效指標包括依RECIST v1.1評估之客觀反應率(ORR)與反應期間(DOR)。在PD-L1表現≥1%病人族群中，於追蹤中位數達13個月時進行PFS之最終分析，此時的PFS, ORR及DOR結果列於表27，PFS的Kaplan-Meier圖如圖6所示。OS最終分析在追蹤時間中位數達19.12個月時進行，更新結果如表27與圖7所示。

**表27：IMpassion130中，具PD-L1表現≥1%病人之療效結果**

| | 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] **(最終分析結果)**[6] | (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(最終分析結果)**[7] | (n=185) | (n=184) |
| 死亡人數(%) | 120 (64.9%) | 139 (75.5%) |
| 中位數(月) | 25.4 | 17.9 |
| (95% CI) | (19.6, 30.7) | (13.6, 20.3) |
| 分層風險比[4](95% CI) | 0.67 (0.53, 0.86) | |
| **客觀反應率**[2,3] **(最終分析結果)**[6] | 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] **(最終分析結果)**[6] | 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) | |

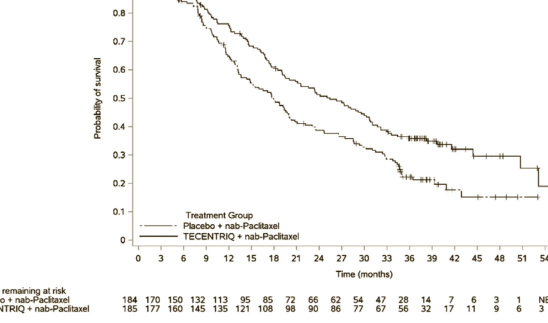
[1] 腫瘤浸潤免疫細胞(IC)的PD-L1表現量
[2] 經試驗主持人評估判定
[3] 依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)
[4] 依肝是否轉移及先前是否接受taxane治療分層
[5] 依據分層對數等級檢定(stratified log-rank test)
[6] 數據截止日期為2018年04月17日
[7] 數據截止日期為2020年04月14日(非正式檢定結果)
PFS=無惡化存活期；CI=信賴區間；ORR=客觀反應率；DOR反應時間；OS=整體存活期；NE=無法估算

**圖6：IMpassion130中，具PD-L1表現≥1%病人之無惡化存活期Kaplan-Meier Plot**




PFS最終分析結果，數據截止日期為2018年04月17日

**圖7：IMpassion130中，具 PD-L1表現≥1%病人之整體存活期Kaplan-Meier Plot**




OS最終分析結果，數據截止日期為2020年04月14日

## 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藥物。

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和3天靜脈投予etoposide 100 mg/m$^2$，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/m$^2$，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、腫瘤未生長於危急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和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煙者。

療效結果如表28與圖8所示；亞洲次群體療效結果如表29所示。

**表28：IMpower133的療效結果**

| | 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% CI) | (10.8, 15.9) | (9.3, 11.3) |
| 危險比[3] (95% CI) | 0.70 (0.54, 0.91) | |
| p值[4,5] | 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% CI) | (4.4, 5.6) | (4.2, 4.5) |
| 危險比[3] (95% CI) | 0.77 (0.62, 0.96) | |
| p值[4,6] | 0.0170 | |
| **客觀反應率**[1,2,7] | N=201 | N=202 |
| 反應人數(%) | 121 (60%) | 130 (64%) |
| (95% CI) | (53, 67) | (57, 71) |
| 完全反應(CR) | 5 (2%) | 2 (1%) |
| 部分反應(PR) | 116 (58%) | 128 (63%) |
| **反應期間**[1,2,7] | N=121 | N=130 |
| 反應期間中位數(月) | 4.2 | 3.9 |
| (95% CI) | (4.1, 4.5) | (3.1, 4.2) |

[1] 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] 與此期間分析分配之α值0.0193相較，此邊界值乃基於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

**圖8：IMpower133整體存活期之Kaplan-Meier Plot**

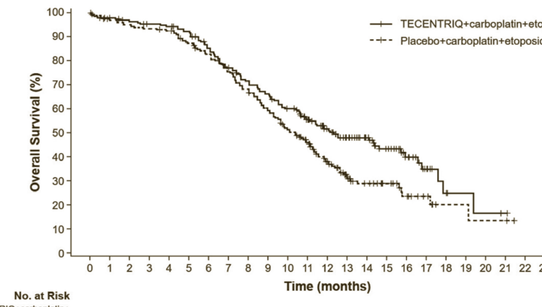



**表29：IMpower133亞洲次群體的療效結果**

| | 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% CI) | (11.8, 17.8) | (10.4, 17.3) |
| 危險比[3] (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[3] (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/或肝外轉移(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單藥相關的毒性。

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、肝性腦病變病史、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刺激劑或隨機分配前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，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/或肝外轉移，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C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標準評估的客觀反應率(ORR)。

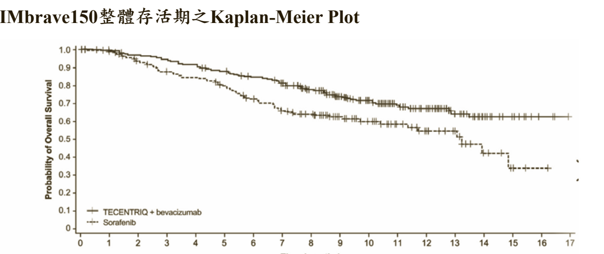
療效結果如表30與圖9所示。

**表30：IMbrave150的療效結果**

| | 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)<br>(95% CI) | NE<br>(NE, NE) | 13.2<br>(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)<br>(95% CI) | 6.8<br>(5.8, 8.3) | 4.3<br>(4.0, 5.6) |
| 危險比[1] (95% CI) | 0.59 (0.47, 0.76) | |
| p值 | <0.0001 | |
| **客觀反應率**[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[4] | <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)<br>(95% CI) | NE<br>(NE, NE) | 6.3<br>(4.7, NE) |
| 範圍(月) | (1.3+, 13.4+) | (1.4+, 9.1+) |
| **客觀反應率**[3,5] **(ORR), HCC mRECIST** | | |
| 具療效反應人數(%) | 112 (33) | 21 (13) |
| (95% CI) | (28, 39) | (8, 19) |
| p值[4] | <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** | | |
| | (n=112) | (n=21) |
| DOR中位數(月)<br>(95% CI) | NE<br>(NE, NE) | 6.3<br>(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/或肝外轉移(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-Haesnszel檢定
[5] 經確認之反應
+表示設限值(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

**圖9：IMbrave150整體存活期之Kaplan-Meier Plot**




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) *[請參閱臨床研究(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。在一項探索性分析中，進行機率倒數加權來比較Tecentriq和Avastin (bevacizumab)組的ADA陽性和陰性反應的病人與sorafenib組的病人。機率倒數加權因子為：基期時最長腫瘤大小總和(BSLD)、基期ECOG、基期白蛋白、基期LDH、性別、年齡、種族、地理區域、體重、嗜中性白血球與淋巴球比率、AFP (<400 ng/mL vs. ≥400 ng/mL)、轉移部位的數量、加入研究時是否有大血管侵犯(MVI)及/或肝外轉移(EHS)、病因(HBV vs. HCV vs.非病毒)及Child-Pugh評分(A5 vs. A6)。相較於sorafenib組，Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組的ADA陽性反應病人的OS危險比是0.93 (95% CI: 0.57, 1.53)，而Tecentriq併用Avastin (bevacizumab)組的ADA陽性反應病人的OS危險比是0.39 (95% CI: 0.26, 0.60)。

## 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


CDS 23.0_USPI 202005_11.20-TEC-3B01

衛部菌疫輸字第001050號


<u>1200毫克小瓶</u>
(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

<u>840毫克小瓶</u>
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