

# 抑癌寧注射劑

## IMFINZI Injection 50 mg/ml

 本藥限由醫師使用
 衛部菌疫輸字第 001088 號

### 1 適應症

**局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)**

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

### 2 用法用量

#### 2.2 NSCLC 建議劑量

IMFINZI 的建議劑量為每公斤體重 10 毫克，靜脈輸注 60 分鐘，每兩週一次，直至疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。說明：連續使用本品一年以上的利益風險平衡尚未確認。

#### 2.3 不良反應的劑量調整

建議不要減少劑量。如表 1 所述，暫時不給或終止 IMFINZI 以處理不良反應。

不良反應	嚴重程度 <sup>1</sup>	劑量調整
肺炎【見警語和注意事項 (5.1)】	2 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg（或相當劑量）。
	3 或 4 級	永久停藥
肝炎【見警語和注意事項 (5.2)】	ALT 或 AST 大於 3 倍但小於或等於 8 倍 ULN 或總膽紅素大於 1.5 倍但小於或等於 5 倍 ULN	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg（或相當劑量）。
	ALT 或 AST 大於 8 倍 ULN 或總膽紅素大於 5 倍 ULN 或沒有其他原因而同時出現 ALT 或 AST 大於 3 倍 ULN 且總膽紅素大於 2 倍 ULN	永久停藥
	結腸炎或腹瀉【見警語和注意事項 (5.3)】	2 級
	3 或 4 級	永久停藥
甲狀腺功能亢進【見警語和注意事項 (5.4)】	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
腎上腺功能不全或垂體炎/垂體低能症【見警語和注意事項 (5.4)】	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
第一型糖尿病【見警語和注意事項 (5.4)】	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
	腎炎【見警語和注意事項 (5.5)】	肌酸酐大於 1.5 倍但小於或等於 3 倍 ULN
	肌酸酐大於 3 倍 ULN	永久停藥
皮疹或皮炎【見警語和注意事項 (5.6)】	2 級超過 1 週或 3 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg（或相當劑量）。
	4 級	永久停藥
感染【見警語和注意事項 (5.8)】	3 或 4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
輸注相關反應【見警語和注意事項 (5.9)】	1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速度
	3 或 4 級	永久停藥
其他免疫介導性不良反應【見警語和注意事項 (5.7)】	3 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg（或相當劑量）。
	4 級	永久停藥
持續的 2 或 3 級不良反應（不包括內分泌病變）	2 或 3 級不良反應，其在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內未恢復到 0 或 1 級	永久停藥
無法減少皮質類固醇劑量	無法在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內減量至小於或等於 prednisone 每天 10 mg（或相當劑量）	永久停藥
復發的 3 或 4 級不良反應	復發的 3 或 4 級（嚴重或危及生命的）不良反應	永久停藥

<sup>1</sup> 依據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (CTCAE) 4.03 版。ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬酸轉胺酶；ULN：正常值上限。

### 2.4 備藥和給藥

**備藥**

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

#### 輸液的儲存

- IMFINZI 不含防腐劑。

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

#### 給藥

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

### 3 劑型和規格

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

### 4 禁忌症

無

### 5 警語和注意事項

#### 5.1 免疫介導性肺炎 (pneumonitis)

IMFINZI 可能引起免疫介導性肺炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。已有致死病例之報導。監測病人肺炎的徵候和症狀。對於疑似肺炎的病人應安排放射線影像檢查評估。給予皮質類固醇，中度肺炎（2 級）給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，更嚴重的肺炎（3-4 級）則給予 prednisone 每天每公斤 1-4 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，5% 的病人發生肺炎，包括 3 級 (0.8%)，4 級 (< 0.1%) 和 5 級 (0.3%) 免疫介導性肺炎。中位發病時間為 1.8 個月（範圍：1 天至 13.9 個月），中位症狀獲得緩解時間為 4.9 個月（範圍：0 天至 13.7 個月）。在 1889 名病人中，1.5% 的病人因肺炎停用 IMFINZI。54% 的病人肺炎緩解。在 1889 名病人中，3.5% 需要全身性皮質類固醇，2.5% 需要高劑量皮質類固醇（prednisone ≥ 每天 40 mg 或相當劑量），0.1% 需要 infliximab。在 PACIFIC 研究中，病人需於開始 IMFINZI 治療前 42 天內完成根治性放化療，其肺炎（包括放射性肺炎）發生率（34%）遠高於在其他臨床試驗中的病人（2.3%），這些試驗在啓用 IMFINZI 之前通常沒有立即進行放射線治療。在 PACIFIC 研究中，IMFINZI 組 3 級肺炎發生率是 3.4%，5 級肺炎發生率是 1.1%。肺炎的中位發病時間為 1.8 個月，中位持續時間為 2.1 個月（範圍：3 天至 18.7 個月）。6% 的病人因肺炎停用 IMFINZI。47% 發生肺炎的病人肺炎得到緩解。21% 的病人需要全身性皮質類固醇，12% 需要高劑量皮質類固醇，0.1% 需要 infliximab。

#### 5.2 免疫介導性肝炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性肝炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。已有致死病例之報導。在 IMFINZI 治療期間和停藥後，監測病人肝炎的徵候和症狀，包括臨床化學監測。給予皮質類固醇，2 級以上的 ALT，AST 和 / 或總膽紅素升高，給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，12% 的病人發生肝炎，包括 3 級 (4.4%)，4 級 (0.4%) 和 5 級 (0.2%) 免疫介導性肝炎。中位發病時間為 1.2 個月（範圍：1 天至 13.6 個月）。在 1889 名病人中，0.7% 的病人因肝炎停用 IMFINZI。49% 的病人肝炎緩解。2.7% 的病人需要全身性皮質類固醇，1.7% 需要高劑量皮質類固醇，0.1% 需要 mycophenolate。

#### 5.3 免疫介導性結腸炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性結腸炎，其定義為需要使用皮質類固醇者。監測病人腹瀉或結腸炎的徵候和症狀。給予皮質類固醇，中度（2 級）或更嚴重（3-4 級）結腸炎給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，18% 的病人出現腹瀉或結腸炎，包括 3 級 (1%) 和 4 級 (0.1%) 免疫介導性結腸炎。中位發病時間為 1.4 個月（範圍：1 天至 14 個月）。在 1889 名病人中，0.4% 的病人因腹瀉或結腸炎停用 IMFINZI。78% 的病人腹瀉或結腸炎得到緩解。1.9% 的病人需要全身性皮質類固醇，1% 需要高劑量皮質類固醇，0.1% 需要其他免疫抑制劑（例如 infliximab，mycophenolate）。

#### 5.4 免疫介導性內分泌病變

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

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

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

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

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

第一型糖尿病：監測病人的高血糖或其他糖尿病徵候和症狀。視臨床需要開始胰島素治療。根據嚴重程度中斷 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中，< 0.1% 的病人發生第一型糖尿病。中位發病時間為 1.4 個月。

垂體炎：對於 2 級或更高的垂體炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1 至 2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減低皮質類固醇劑量，視臨床需要給予荷爾蒙替代治療。根據嚴重程度中斷 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的病人的臨床試驗中，< 0.1% 的病人發生導致腎上腺功能不全和尿崩症的垂體低能症。

#### 5.5 免疫介導性腎炎

IMFINZI 可能引起免疫介導性腎炎，其定義為有腎功能不全的證據，需要使用皮質類固醇者。已出現致死病例。在使用 IMFINZI 治療前和治療期間定期監測病人異常的腎功能檢查值。對於中度（2 級）或嚴重（3-4 級）腎炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減低劑量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，6.3% 的病人發生腎炎（被通報為下列任何一種：肌酸酐或尿素升高、急性腎損

傷、腎衰竭、腎絲球過濾率下降、腎小管間質性腎炎、肌酸酐清除率下降、腎絲球腎炎和腎炎），包括 3 級 (1.1%)，4 級 (0.2%) 和 5 級 (0.1%) 免疫介導性腎炎。中位發病時間為 2 個月（範圍：1 天至 14.2 個月）。在 1889 名病人中有 0.3% 的病人停用 IMFINZI。50% 的病人腎炎得到緩解。0.6% 的病人需要全身性皮質類固醇，0.4% 接受了高劑量皮質類固醇。

#### 5.6 免疫介導性皮膚反應

IMFINZI 可能引起免疫介導性皮疹：使用本類藥物其他產品曾經發生大皰性皮炎（bullous dermatitis），史蒂文生－強生氏症候群（SJS）/毒性表皮溶解症（TEN）【見警語和注意事項 (5.7)】。監測皮疹的徵候和症狀。中度（2 級）皮疹或持續超過 1 週或嚴重（3-4 級）皮疹或皮炎，開始給予 prednisone 每天每公斤 1-2 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，26% 的病人出現皮疹或皮炎，0.4% 的病人出現白斑。在 1889 名病人中，0.1% 因皮疹或皮炎導致停用 IMFINZI。62% 的病人皮疹得到緩解。2.0% 的病人需要全身性皮質類固醇，包括 1% 使用高劑量皮質類固醇的病人。

#### 5.7 其他免疫介導性不良反應

IMFINZI 可能引起嚴重和致死的免疫介導性不良反應。這些免疫介導性反應可能涉及任何器官系統。免疫介導性反應雖然通常在 IMFINZI 治療過程中出現，也可能會在 IMFINZI 停藥後出現。對於疑似 2 級免疫介導性不良反應，排除其他原因並視臨床需要啓用皮質類固醇。嚴重（3 級或 4 級）不良反應應給予皮質類固醇，prednisone 每天每公斤 1-4 mg 或相當劑量，隨後逐漸減量。根據嚴重程度中斷或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。如果葡萄膜炎與其他免疫介導性不良反應一起出現，則評估原田氏症（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）的可能性，使用此類藥物其他產品曾經觀察到這種疾病，可能需要使用全身性類固醇治療，以減少永久失明的風險。下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應各自在 1889 名接受 IMFINZI 的病人中的發生率都低於 1%：無菌性腦膜炎、溶血性貧血、免疫性血小板低下性紫斑症、心肌炎、肌炎和眼部發炎症毒性，包括葡萄膜炎和角膜炎【見不良反應 (6.1)】。使用此類藥物其他產品曾有下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應之報告：大皰性皮炎、史蒂文生－強生氏症候群（SJS）/毒性表皮溶解症（TEN）、胰臟炎、全身發炎反應症候群、橫紋肌溶解症、重症肌無力、組織球壞死性淋巴結炎、血管炎、溶血性貧血、虹膜炎、腦炎、面部和外展神經麻痺、髓鞘脫失、風濕性多肌痛、自體免疫性神經病變、格林－巴利症候群（Guillain-Barré Syndrome, GBS）和原田氏症。

#### 5.8 感染

IMFINZI 可能引起嚴重的感染，包括致死病例。監測病人感染的徵候和症狀。對於 3 級以上的感染，暫不給予 IMFINZI，當臨床狀況穩定隨即恢復給藥【見用法用量 (2.3)】。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，43% 的病人發生感染，包括 3 級 (8%)，4 級 (1.9%) 和 5 級 (1.0%)。在臨床試驗 1108 泌尿上皮癌的組別 (cohort) 中，最常見的 3 級以上感染是尿路感染，有 4% 病人發生。在 PACIFIC 研究中最常見的 3 級以上感染是肺炎，有 5% 病人發生。在 PACIFIC 研究中，接受 IMFINZI 治療的病人感染的總發生率 (56%) 高於在其他臨床試驗中的病人 (38%)，這些試驗在啓用 IMFINZI 之前通常沒有立即進行放療。

#### 5.9 輸注相關反應

IMFINZI 可能引起嚴重或危及生命的輸液相關反應。監測輸注相關反應的徵候和症狀。根據嚴重程度中斷，減緩輸注速率或永久停用 IMFINZI【見用法用量 (2.3)】。對於 1 級或 2 級輸注相關反應，考慮在投予後續劑量前先給予預防性藥物（pre-medications）。在納入 1889 名接受 IMFINZI 的各種癌症病人的臨床試驗中【見不良反應 (6.1)】，2.2% 的病人發生輸注相關反應，包括 3 級 (0.3%)。

#### 5.10 胚胎－胎兒毒性

根據其作用機制和來自動物研究的數據，當給予孕婦時，IMFINZI 可能導致胎兒危害。在動物生殖研究中，對食蟹猴從器官形成期開始到分娩給予 durvalumab 導致早產、胎兒流產和早產新生兒死亡增加。告知孕婦對胎兒的潛在風險。建議有生殖能力的婦女，在使用 IMFINZI 治療期間和投予 IMFINZI 末次劑量後至少 3 個月都要使用有效的避孕措施【見特殊族群使用 (8.1，8.3)】。

### 6 不良反應

下列不良反應在說明書的其他部分中有更詳細的討論。

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

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在差異很大的條件下進行的，一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，而且可能不會反映在臨床上觀察到的發生率。在「警語和注意事項」描述的數據反映 1889 名病人使用 IMFINZI 的安全性資訊，這些病人來自臨床試驗 PACIFIC（一項隨機，安慰劑對照研究，納入 475 名第三期非小細胞肺癌病人）、臨床試驗 1108（一項開放性，非對照研究，納入 191 名泌尿道上皮癌以及 779 名各種實體腫瘤的病人），以及另一項納入 444 名轉移性肺癌病人的開放性單組試驗，目前 durvalumab 並未獲准用於泌尿道上皮癌以及轉移性肺癌。在以上各研究中，IMFINZI 皆以 10 mg/kg 的劑量靜脈注射給藥，每 2 週一次。在 1889 名病人中，38% 暴露了 6 個月以上的時間，18% 暴露了 12 個月以上的時間。本節中描述的數據反映 PACIFIC 研究收案的第三期非小細胞肺癌病人對 IMFINZI 的暴露。

### 非小細胞肺癌 (NSCLC)

PACIFIC 研究評估了 IMFINZI 用於在啓用研究藥物前的 42 天內完成同步含鉑藥物放化療的第三期 NSCLC 病人的安全性，其為一項多中心，隨機，雙盲，安慰劑對照研究。總共 475 名病人接受 IMFINZI 10 mg/kg 靜脈注射，每 2 週一次。該研究排除了放化療後疾病惡化、患有活動性自體免疫疾病或在進入試驗前 2 年內有自體免疫疾病、或患有需要全身性免疫抑制劑的疾病的病人【見臨床研究 (14.2)】。研究人群特徵為：中位年齡 64 歲（範圍：23-90 歲），45% 年滿 65 歲或以上，70% 男性，69% 白人，27% 亞洲人，75% 先前吸煙者，16% 目前吸煙者，51% 病人的 WHO 表現狀態為 1 分。所有病人均按照研究計畫接受根治性放療，其中 92% 的病人接受的總放射劑量為 54 Gy 至 66 Gy。暴露於 IMFINZI 的中位時間為 10 個月（範圍：0.2 至 12.6 個月）。15% 的病人因為不良反應停用 IMFINZI。最常導致 IMFINZI 停藥的不良反應是在 6% 的病人發生的肺炎或放射性肺炎。29% 接受 IMFINZI 的病人發生了嚴重不良反應。至少有 2% 的病人發生之最常見的嚴重不良反應是肺炎或放射性肺

炎（pneumonitis or radiation pneumonitis，7%）和肺炎（pneumonia，6%）。小於2%的病人發生致死性肺炎（pneumonitis）或放射性肺炎和致死性肺炎（pneumonia），發生率在兩組相似。最常見的不良反應（≥20%的病人發生）為咳嗽、疲勞、肺炎（pneumonitis）或放射性肺炎、上呼吸道感染、呼吸困難和皮疹。表2總結了使用IMFINZI治療的病人至少有10%發生的不良反應。

	IMFINZI N=475		安慰劑 <sup>1</sup> N=234	
不良反應	所有級別 (%)	3-4級 (%)	所有級別 (%)	3-4級 (%)
<b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b>				
咳嗽/咳嗽有痰	40	0.6	30	0.4
肺炎（pneumonitis） <sup>2</sup> / 放射性肺炎	34	3.4	25	3.0
呼吸困難 <sup>3</sup>	25	1.5	25	2.6
<b>胃腸消化系統的異常</b>				
腹瀉	18	0.6	19	1.3
腹痛 <sup>4</sup>	10	0.4	6	0.4
<b>內分泌異常</b>				
甲狀腺低能症 <sup>5</sup>	12	0.2	1.7	0
<b>皮膚和皮下組織產生異常</b>				
皮疹 <sup>6</sup>	23	0.6	12	0
瘙癢 <sup>7</sup>	12	0	6	0
<b>全身性的障礙</b>				
疲憊 <sup>8</sup>	34	0.8	32	1.3
發熱	15	0.2	9	0
<b>感染</b>				
上呼吸道感染 <sup>9</sup>	26	0.4	19	0
肺炎（pneumonia） <sup>10</sup>	17	7	12	6

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

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

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

<sup>4</sup> 包括腹痛、下腹痛、上腹痛和腰痛

<sup>5</sup> 包括自體免疫性甲狀腺低能症和甲狀腺低能症

<sup>6</sup> 包括紅疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、瘙癢性皮炎、膿皰疹、紅斑、濕疹、皮疹和皮炎

<sup>7</sup> 包括泛發性瘙癢症的和瘙癢症

<sup>8</sup> 包括虛弱和疲勞

<sup>9</sup> 包括喉炎、鼻咽炎、扁桃體周圍膿腫、咽炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃體炎、氣管支氣管炎和上呼吸道感染

<sup>10</sup> 包括肺部感染、肺囊蟲肺炎、肺炎（pneumonia）、腺病毒性肺炎、細菌性肺炎、巨細胞病毒性肺炎、嗜血桿菌性肺炎、克雷白氏肺炎、壞死性肺炎、肺炎球菌性肺炎和鏈球菌性肺炎

在使用IMFINZI治療的病人中，不到10%病人發生的其他不良反應是發聲困難、排尿困難、夜間盜汗、周邊水腫和增加感染機會。

表3總結了在使用IMFINZI治療的病人中，至少20%的病人發生的實驗室異常。

	IMFINZI		安慰劑	
實驗室異常	所有級別 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	3 或 4 級 (%)	所有級別 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	3 或 4 級 (%)
<b>化學</b>				
高血糖	52	8	51	8
高鈣血症	46	0.2	41	0
ALT 升高	39	2.3	22	0.4
AST 升高	36	2.8	21	0.4
低鈉血症	33	3.6	30	3.1
高鉀血症	32	1.1	29	1.8
GGT 升高	24	3.4	22	1.7
<b>血液學</b>				
淋巴球減少	43	17	39	18

<sup>1</sup> 根據NCI CTCAE 4.0版分級

<sup>2</sup> 各項檢查的發生率是根據具有基線值和至少一次研究期間可用實驗室測量值的病人數：IMFINZI（範圍：464至470）和安慰劑（範圍：224至228）

### 6.2 免疫原性

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

由於分析性能的限制，接受IMFINZI的病人抗體的發生率可能被低估。在1570名使用IMFINZI 10mg/kg每2週一次治療，且有可評估抗藥物抗體（ADA）的病人中，45人（2.9%）治療時出現ADAs的測試呈陽性。治療時出現抗durvalumab之ADA似乎對其藥動學特徵沒有臨床相關影響。有ADA的病人數量不足，不能確定ADA是否會改變durvalumab的安全性或療效。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

根據其作用機制和來自動物研究的數據，當給予孕婦時，IMFINZI可能導致胎兒危害【見臨床藥理學（12.1）】。沒有關於孕婦使用IMFINZI的數據。

在動物生殖研究中，對食蟹猴從確認懷孕起到分娩期間給予durvalumab，可觀察到早產、胎兒流失和早產新生兒死亡增加（見數據）。已知人免疫球蛋白G1（IgG1）會穿過胎盤屏障；因此，durvalumab可能會經由母體傳給發育中的胎兒。應告知孕婦本藥品對胎兒的潛在風險。

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

#### 數據

#### 動物數據

如文獻中所報導，PD-1/PD-L1途徑藉由維持母體對胎兒的免疫耐受性而扮演維持妊娠的主要作用。在小鼠同種異體懷孕模式中，顯示阻斷PD-L1訊息傳遞會增加胎兒的流失。以食蟹猴的生殖研究評估durvalumab對周產期發育的影響，從確認懷孕起給予durvalumab直到分娩，所給予劑量之暴露量約為臨床建

議劑量10 mg/kg的6至20倍高（以AUC計算）。給予durvalumab導致早產、胎兒流失（流產和死產）和新生兒死亡增加。出生第一天的新生動物血清中可檢測到durvalumab，顯示durvalumab會穿過胎盤。根據其作用機制，胎兒暴露於durvalumab可能會增加免疫調節疾病發生或改變正常免疫反應的風險，而在PD-1基因剔除小鼠中已有免疫調節疾病之報告。

#### 8.2 授乳

#### 風險摘要

目前沒有關於人類乳汁中存在durvalumab、對哺餵母乳嬰兒的影響、或對乳汁製造影響的資料。人類的IgG1會分泌至人乳中。Durvalumab存在於哺乳食蟹猴的乳汁中，並且與早產新生兒死亡有關（見數據）。

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

#### 數據

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

#### 8.3 有生殖能力的女性和男性

#### 避孕

#### 女性

根據其作用機制和來自動物研究的數據，當給予孕婦時，IMFINZI可能導致胎兒危害。【見特殊族群使用（8.1）】。建議有生殖能力的婦女，在IMFINZI治療期間和授予最後一次IMFINZI劑量後至少3個月使用有效的避孕措施。

#### 8.4 兒童和青少年使用

尚未確立IMFINZI用於18歲以下兒童或青少年病人的安全性和有效性。

#### 8.5 老年人使用

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

## 10 過量

沒有IMFINZI用藥過量的資料。

## 11 描述

Durvalumab是一種程序性死亡配體1（PD-L1）阻斷抗體。Durvalumab是通過DNA重組技術在懸浮培養的中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中製造的人類免疫球蛋白G1κ（IgG1κ）單株抗體。

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

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

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

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

程序性細胞死亡配體-1（PD-L1）的表達可能被炎症信號（例如IFN-γ）所誘導，並且可表現在腫瘤微環境中的腫瘤細胞及腫瘤相關免疫細胞。PD-L1與PD-1和CD80（B7.1）交互作用，從而阻斷T細胞功能和活化。PD-L1與其受體結合，藉此減低具細胞毒性的T細胞活化，增殖和細胞激素的產生。Durvalumab是一種人類免疫球蛋白G1 kappa（IgG1κ）單株抗體，與PD-L1結合並且阻斷PD-L1與PD-1和CD80（B7.1）的交互作用。阻斷PD-L1/PD-1和PD-L1/CD80的交互作用釋放了對免疫反應的抑制作用，但不會誘導抗體依賴型細胞調節的細胞毒性作用（ADCC）。以durvalumab阻斷PD-L1可導致體外T細胞活化增加，並且在共同移植的人類腫瘤和免疫細胞異體移植小鼠模式中可減少腫瘤大小。

### 12.3 藥動學

Durvalumab的藥動學在1902名病人中，用0.1 mg/kg（核准建議劑量的0.01倍）至20mg/kg（核准建議劑量的2倍）的劑量每2、3或4週給藥一次進行研究。當劑量< 3 mg/kg（核准建議劑量的0.3倍），PK暴露量增加超過劑量增加比例，而當劑量≥ 3 mg/kg每2週一次，PK暴露量增加與劑量增加成正比。穩定狀態在約16週達到

#### 分佈

穩定狀態分佈體積的幾何平均數（%變異係數[CV%]）為5.6（18%）L。

#### 排除

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

#### 特殊族群

年齡（19-96歲）、體重（34-149公斤）、性別、白蛋白水平、乳酸脫氫酶（LDH）水平、肌酸酐水平、可溶性PD-L1、腫瘤類型、種族、輕度腎功能不全（肌酸酐清除率[CLCr] 60-89 mL/min）、中度腎功能不全（CLcr 30-59 mL/min）、輕度肝功能不全（膽紅素≤ ULN且AST > ULN或膽紅素> 1-1.5倍ULN和任何AST）或 ECOG/WHO表現狀態對durvalumab的藥動學沒有临床上顯著的影響。不知道重度腎功能不全（CLcr 15-29 mL/min）或中度肝功能不全（膽紅素> 1.5-3倍ULN和任何AST）或重度肝功能不全（膽紅素> 3倍ULN和任何AST）對durvalumab藥動學的影響。

#### 藥物交互作用研究

Durvalumab的藥物交互作用可能性仍不清楚。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性，致突變性，生育力損害

尚未評估durvalumab的致癌性和基因毒性。

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

### 13.2 動物毒理學和/或藥理學

在動物模式中，抑制PD-L1/PD-1 訊息傳遞會增加某些感染的嚴重度，以及增強炎症反應。感染結核分枝桿菌（M. tuberculosis）的PD-1基因剔除小鼠與野生型對照組比較，生存率顯著降低，這與這些動物中的細菌增殖及炎症反

應增加有關。PD-L1和PD-1基因剔除小鼠在感染淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒（lymphocytic choriomeningitis virus）之後，也顯示生存率降低。

## 14 臨床研究

### 14.1 非小細胞肺癌（NSCLC）

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

總共713名病人被隨機分配：476名病人進入IMFINZI組，237名病人進入安慰劑組。研究人群特徵為：中位年齡64歲（範圍：23至90歲）：70%男性；69%白人，27%亞洲人；16%目前吸煙者，75%以前吸煙者，9%從未吸煙者；51%的WHO體能狀態是1分；53% IIIA期，45% IIIB期；組織學型態46%為鱗狀，54%為非鱗狀。所有病人均按照研究計劃書接受根治性放療，其中92%接受的總放射劑量為54 Gy至66 Gy；99%的病人接受含鉑化療（55%為含cisplatin化療，42%為含carboplatin化療，2%在cisplatin和carboplatin之間轉換）。根據371起事件（預估總惡化事件數的81%）進行的預設期中PFS分析顯示，接受IMFINZI的病人與安慰劑組相比，PFS有統計學顯著之改善。結果列於表4和圖1。進行期中PFS分析時OS數據尚未成熟。

療效指標	IMFINZI (N=476) <sup>1</sup>	安慰劑 (N=237) <sup>1</sup>
<b>無惡化存活期（PFS）<sup>2</sup></b>		
發生事件的病人數（%）	214(45%)	157(66%)
中位月數（95% CI）	16.8(13, 18.1)	5.6(4.6, 7.8)
危險比（95% CI） <sup>3,4</sup>	0.52(0.42, 0.65)	
p值（對數–等級） <sup>3,5</sup>	< 0.0001	
<b>總緩解率（ORR）</b>		
ORR（95% CI）	26%（23, 31）	14%（10, 19）
完全緩解	1%	0
部分緩解	25%	14%

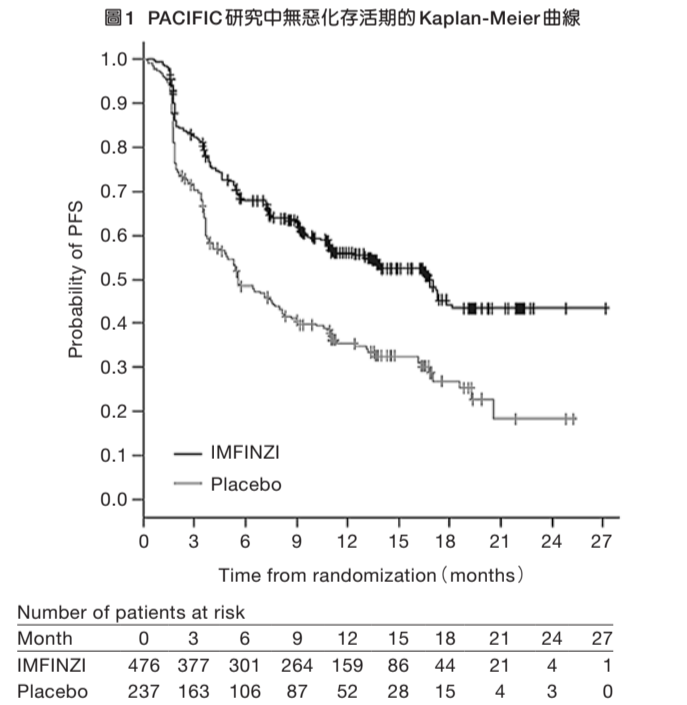
<sup>1</sup> 在ITT群體中，經盲性獨立中央評估委員會根據RECIST 1.1版評估，IMFINZI組中7%和安慰劑組10%的受試者不具有可測量的病灶

<sup>2</sup> 盲性獨立中央評估委員會（BICR）評估

<sup>3</sup> 按性別、年齡和吸煙史分層

<sup>4</sup> Pike估計量

<sup>5</sup> 與期中分析分配的α值0.0104比較（Lan DeMets消耗函數近似O'Brien Fleming邊界）



## 16 供應/貯存和處理

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

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

以原裝紙盒避光儲存，冷藏於2°C至8°C。不可冷凍。不可搖晃。

#### 包裝

版 本 日 期：2018年10月
製 造 廠：Cook Pharmica LLC
製造廠廠址：1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 US
製 造 廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
製造廠廠址：Mooswiesen 2, 88214 Revensburg, Germany
包 裝 廠：AstraZeneca AB
包裝廠廠址：S-151 85 Sodertalje, Sweden
包 裝 廠：Cook Pharmica LLC
包裝廠廠址：1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 US
藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司
地 址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓

**AstraZeneca**