0817-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

適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化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

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。

2 用法用量

2.1 建議劑量

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。

2.2 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，患者可重新開始使用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級輸注相關反應 *[請參閱警語與注意事項(5.7)]*
- 第4級皮疹

2.3 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：
- 自小瓶中取出20 mL的Tecentriq。
- 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。若患者可耐受第一次輸注，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：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 免疫相關肺炎

接受Tecentriq治療的患者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。應監測患者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(2.2)]*。

在各項臨床試驗中，有2.6% (51/1978)的患者發生肺炎(pneumonitis)。有2位患者發生致命性肺炎。

泌尿道上皮癌

在接受Tecentriq治療的523位泌尿道上皮癌患者中，有6位(1.1%)發生肺炎(pneumonitis)。在這些患者中，有1位為致命性肺炎、1位為第3級、3位為第2級，以及1位為第1級肺炎。所有案例均暫停Tecentriq治療，且其中有5位接受皮質類固醇治療。3位患者的肺炎得到緩解。發生時間中位數為2.6個月(範圍：15天至4.2個月)。持續時間中位數為15天(範圍：6天至3.1+個月)。

非小細胞肺癌 (NSCLC)

在接受Tecentriq治療的1027位NSCLC患者中，有38位(3.7%)發生肺炎(pneumonitis)。在這些患者中，有1位為致命性肺炎、2位為第4級、13位為第3級、11位為第2級，以及11位為第1級肺炎。有24位患者暫停Tecentriq治療，並有21位接受皮質類固醇治療。38位患者中有26位的肺炎得到緩解。發生時間中位數為3.3個月(範圍：3天至18.7個月)。持續時間中位數為1.4個月(範圍：0天至12.6+個月)。

5.2 免疫相關肝炎

接受Tecentriq治療的患者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治療的患者曾發生肝臟檢測異常。應監測患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

在各項臨床試驗中(n=1978)，曾發生ALT (2.5%)、AST (2.3%)與總膽紅素(1.6%)的第3或4級升高。

泌尿道上皮癌

在泌尿道上皮癌患者中(n=523)，曾發生ALT (2.5%)、AST (2.5%)與總膽紅素(2.1%)的第3或4級升高。有1.3% (7/523)的患者發生免疫媒介性肝炎。在這些案例中，1位死於肝炎、5位為第3級，以及1位為第2級肝炎。發生時間中位數為1.1個月(範圍：0.4至7.7個月)。有4位患者暫時中斷Tecentriq治療；他們在重新開始使用Tecentriq後肝炎均未復發。

非小細胞肺癌 (NSCLC)

在NSCLC患者中，曾發生ALT (1.4%)、AST (1.3%)與總膽紅素(0.6%)的第3或4級升高。有0.9% (9/1027)的患者發生免疫媒介性肝炎。在這9位患者中，1位為第4級、4位為第3級、3位為第2級，以及1位為第1級免疫媒介性肝炎。發生時間中位數為28天(範圍：15天至4.2個月)。有7位患者暫時中斷Tecentriq治療；他們在重新開始使用Tecentriq後肝炎均未復發。

5.3 免疫相關結腸炎

接受Tecentriq治療的患者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。應監測患者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，可於患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

在各項臨床試驗中，所有患者有19.7% (389/1978)發生結腸炎或腹瀉。

泌尿道上皮癌

在接受Tecentriq治療的523位泌尿道上皮癌患者中，有98位(18.7%)發生結腸炎或腹瀉。有10位(1.9%)發生第3或4級腹瀉，4位(0.8%)發生免疫媒介性結腸炎或腹瀉，發生時間中位數為1.7個月(範圍：1.1至3.1個月)。其中3位患者在給予皮質類固醇後免疫媒介性結腸炎得到緩解，而剩餘1位則在腹瀉引起腎衰竭的情況下，結腸炎未緩解並且死亡。

非小細胞肺癌 (NSCLC)

在接受Tecentriq治療的1027位NSCLC患者中，有198位(19.3%)發生結腸炎或腹瀉。有12位(1.2%)發生第3級結腸炎或腹瀉。5位(0.5%)發生免疫媒介性結腸炎或腹瀉，發生時間中位數為21天(範圍：12天至3.4個月)。在這些患者中，1位為第3級、2位為第2級，以及2位為第1級免疫媒介性結腸炎或腹瀉。其中4位患者在給予皮質類固醇後免疫媒介性結腸炎或腹瀉得到緩解，而第5位則因疾病惡化，在結腸炎緩解前死亡。

5.4 免疫相關內分泌病變

接受Tecentriq治療的患者曾發生免疫相關甲狀腺異常、腎上腺功能不全與第1型糖尿病，包括糖尿病酮症酸中毒。應監測患者是否出現內分泌病變的臨床徵象和症狀。

垂體炎 (Hypophysitis)

接受Tecentriq治療的泌尿道上皮癌患者中有0.2% (1/523)發生垂體炎。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(2.2)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患者可接受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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

在各項臨床試驗中，分別有3.9% (77/1978)及1.0% (20/1978)的患者發生甲狀腺機能低下和甲狀腺機能亢進。

泌尿道上皮癌

在接受Tecentriq治療的523位泌尿道上皮癌患者中，有2.5% (13/523)發生甲狀腺機能低下，1位為第3級，以及12位為第1-2級甲狀腺機能低下，發生時間中位數為5.4個月(範圍：21天至11.3個月)。追蹤測量時有16% (21/131)的患者甲狀腺刺激素(TSH)升高且高於患者的基期值。

泌尿道上皮癌患者中有0.6% (3/523)發生甲狀腺機能亢進。在這3位泌尿道上皮癌患者中，1位為第2級，以及2位為第1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5.8個月)。追蹤測量時有3.8% (5/131)的患者TSH降低且低於患者的基期值。

非小細胞肺癌 (NSCLC)

在接受Tecentriq治療的1027位NSCLC患者中，有4.2% (43/1027)發生甲狀腺機能低下，3位為第3級，以及40位為第1-2級甲狀腺機能低下，發生時間中位數為4.8個月(範圍：15天至31個月)。追蹤測量時有17% (54/315)的患者TSH升高且高於患者的基期值。

NSCLC患者中有1.1% (11/1027)發生甲狀腺機能亢進，8位為第2級，以及3位為第1級甲狀腺機能亢進，發生時間中位數為4.9個月(範圍：21天至31個月)。追蹤測量時有7.6% (24/315)的患者TSH降低且低於患者的基期值。

腎上腺功能不全

在各項臨床試驗中有0.4% (7/1978)的患者發生腎上腺功能不全，包括2位為第3級、4位為第2級，以及1位為第1級。有2位患者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，且患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

糖尿病

接受Tecentriq治療的患者中，曾有新發生的糖尿病併發酮酸中毒。有1位(0.2%)泌尿道上皮癌患者以及3位(0.3%) NSCLC患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

5.5 其他免疫相關不良反應

接受Tecentriq治療的患者中有≤ 1.0%發生其他免疫相關不良反應，包括心肌炎、腦膜腦炎、肌無力症候群/重症肌無力、Guillain-Barré症候群、眼睛發炎毒性與胰臟炎(包括血清澱粉酶及脂酶濃度升高)。

心肌炎

在Tecentriq臨床試驗中曾觀察到心肌炎的案例，用藥期間應密切監測患者是否出現心肌炎的徵象與症狀。

針對第2級心肌炎，應暫時停止使用Tecentriq，同時考慮以全身性皮質類固醇治療。針對第3或4級心肌炎，應永久停止Tecentriq治療。

腦膜炎/腦炎

應監測患者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)，並於患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

運動與感覺神經病變

應監測患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

胰臟炎

在各項臨床試驗中，有0.1% (2/1978)的患者發生無其他病因的症狀性胰臟炎。應監測患者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(2.2)與不良反應(6.1)]*。

5.6 感染

在接受Tecentriq治療的患者中曾發生重度感染，包括敗血症、皰疹性腦炎與分枝桿菌感染導致腹膜後出血。應監測患者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(2.2)與不良反應(6.1)]。

在各項臨床試驗中，有38.4% (759/1978)的患者發生感染。

泌尿道上皮癌

在接受Tecentriq治療的523位泌尿道上皮癌患者中，有197位(37.7%)患者發生感染。有60位(11.5%)患者發生第3或4級感染，並有3位患者因感染而死亡。尿道感染為最常造成第3級以上感染的原因，有37位(7.1%)患者發生。

非小細胞肺癌 (NSCLC)

在試驗3 (GO28753，一項針對NSCLC患者的隨機分配試驗)中，接受Tecentriq治療的患者發生感染的頻率(43%)高於接受docetaxel治療的患者(34%)。接受Tecentriq治療的患者有9.2%發生第3或4級感染，相較之下接受docetaxel治療的患者為2.2%。有2位(1.4%)接受Tecentriq治療的患者以及3位(2.2%)接受docetaxel治療的患者因感染而死亡。肺炎(pneumonia)為最常造成第3級以上感染的原因，有7.7%接受Tecentriq治療的患者發生。

5.7 輸注相關反應

Tecentriq的臨床試驗中曾發生重度輸注反應。在各項臨床試驗中有1.3% (25/1978)的患者發生輸注相關反應。泌尿道上皮癌患者有1.7% (9/523)，而NSCLC患者有1.6% (16/1027)。患者若發生輕度或中度輸注反應，應中斷輸注或減慢輸注速率。患者若發生第3或4級輸注反應，應永久停止Tecentriq治療 *[請參閱用法用量(2.2)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患者在使用本藥期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在風險告知患者。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：
- 免疫相關肺炎(pneumonitis) *[請參閱警語與注意事項(5.1)]*
- 免疫相關肝炎 *[請參閱警語與注意事項(5.2)]*
- 免疫相關結腸炎 *[請參閱警語與注意事項(5.3)]*
- 免疫相關內分泌病變 *[請參閱警語與注意事項(5.4)]*
- 其他免疫相關不良反應 *[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。

泌尿道上皮癌

試驗1 (GO29293)的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患者 [請參閱臨床研究(12.1)]。患者每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治療的患者發生下列事件之一而導致死亡：敗血症、肺炎(pneumonitis)或腸阻塞。310位患者中有3.2% (10/310)因不良反應而停止Tecentriq治療。有0.6% (2/310)的患者因敗血症而停止治療。有27%的患者因不良反應而中斷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%的患者發生嚴重不良反應。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。

試驗1 (GO29293) Cohort 2中接受Tecentriq治療的患者，有≥ 10%患者發生之不良反應彙整於表1，有≥ 1%患者發生之第3-4級實驗室檢驗值異常則彙整於表2。

表1：試驗1 (GO29293)有≥ 10%泌尿道上皮癌患者發生的所有等級不良反應

	Tecentriq N=310	
不良反應	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2：試驗1 (GO29293)中有≥ 1%泌尿道上皮癌患者發生的第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)

Tecentriq用於NSCLS患者的安全性在試驗3 (GO28753)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患者(不考慮其PD-L1表現) [請參閱臨床試驗(12.2)]。患者每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/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。Tecentriq治療患者的暴露期中位數為3.7個月(範圍：0至19個月)，docetaxel治療患者為2.1個月(範圍：0至17個月)。

接受Tecentriq治療的患者中最常見的不良反應(≥ 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(≥ 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治療的患者發生肺栓塞(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)的患者因不良反應而停止Tecentriq治療。有24%的患者發生導致中斷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%的患者發生嚴重不良反應。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3彙整發生於至少10%的Tecentriq治療患者中且發生率高於docetaxel組的不良反應。表4彙整發生於至少10%的Tecentriq治療患者中，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3：發生於≥ 10%接受Tecentriq治療的NSCLC患者中，且發生率高於Docetaxel組的不良反應(組間差異≥ 5% [所有等級]或≥2% [第3-4級]) (試驗3，GO28753)

	Tecentriq (n=142)		**Docetaxel (n=135)**	
不良反應	**所有等級**	**第3-4級**	**所有等級**	**第3-4級**
	患者百分比(%)			
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4：發生於≥ 10%接受Tecentriq治療的NSCLC患者中，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≥ 5% [所有等級]或≥2% [第3-4級]) (試驗3，GO28753)

	實驗室檢驗結果較基期惡化的患者百分比			
	Tecentriq		**Docetaxel**	
檢測	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

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。在試驗1 (GO29293)的275位患者中，有114位 (41.5%)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)抗治療抗體(ATA)呈陽性。在試驗3 (GO28753)的135位患者中，有73位(54.1%)在一或多個用藥後時間點檢測出治療中出現ATA呈陽性。在試驗1與試驗3中，ATA的出現看似並未對藥物動力學、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ATA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患者在服用本藥期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在風險告知患者。

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使用於小兒患者的安全性與療效資料尚未建立。

7.5 老年人使用

在試驗1 (GO29293)接受Tecentriq治療的310位泌尿道上皮癌患者中，59%年齡在65歲以上。在試驗3 (GO28753)的142位接受Tecentriq治療的NSCLC患者中，39%年齡在65歲以上。65歲以上的患者與較年輕患者之間，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，針對腎功能不全的患者並不建議調整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患者並不建議調整Tecentriq劑量。Tecentriq不曾在中度或重度肝功能不全的患者中進行過研究 *[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

患者對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。根據在此劑量範圍內涵蓋472位患者的族群分析，典型的族群廓清率為0.20 L/day，穩定態的分佈體積為6.9 L，而末端半衰期為27天。族群藥物動力學分析顯示在重複給藥6至9週(2至3週期)後達到穩定態。曲線下面積(AUC)的全身性累積、最大濃度(C_{max})與最小濃度(C_{min})分別為1.91、1.46與2.75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、抗治療抗體(ATA)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 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)、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 m^2)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患者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

Tecentriq的療效已在一項多中心、開放性的試驗1 (GO29293)中研究。在試驗1的Cohort 2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患者。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患者。患者每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%的患者為非膀胱泌尿道上皮癌，78%的患者發生內臟轉移。62%的患者ECOG分數為1分，而35%的患者基期肌酸酐廓清率< 60 mL/min。19%的患者於先前含鉑術前輔助或輔助化療療程後疾病惡化。41%的患者先前曾因轉移性疾病而接受≥ 2種全身性療程。73%的患者先前曾接受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位患者中，32%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68%的患者歸類為PD-L1表現< 5% (PD-L1染色腫瘤浸潤IC佔了< 5%的腫瘤面積)。

所有患者及2個PD-L1次群組中證實的客觀反應率彙整於表5。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位患者中，客觀反應率為22.0% (95% CI：12.3%，34.7%)。

表5：試驗1 (GO29293) Cohort 2療效摘要

	所有患者	**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)**
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)

先前曾接受治療的轉移性NSCLC患者

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患者進行的多中心、國際性、隨機分配、開放性試驗中研究過Tecentriq的療效。試驗2 (GO28915)為針對1225位患者進行的試驗，其主要分析族群包含最初850位隨機分配患者，而試驗3 (GO28753)為針對287位患者進行的試驗。在兩項試驗中，合格患者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。患者經隨機分配(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/m^{2}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患者。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。在試驗2 (GO28915)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。

在試驗2 (GO28915)的主要分析族群患者中，年齡中位數為64歲(範圍：33至85歲)，而61%的患者為男性。大部分患者為白人(70%)。約四分之三的患者為非鱗狀NSCLC (74%)、10%已知帶有EGFR突變、0.2%已知帶有ALK重組，多數患者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%的患者之前僅接受過一種含鉑療程。在試驗3 (GO28753)中，年齡中位數為62歲(範圍：36至84歲)，而59%的患者為男性。大部分患者為白人(79%)。約三分之二的患者為非鱗狀NSCLC(66%)、7%已知帶有EGFR突變、1%已知帶有ALK重組，多數患者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%)。約三分之二的患者之前僅接受過一種含鉑療程。試驗2 (GO28915)的主要療效結果測量為主要分析族群(最初850位隨機分配患者)的整體存活期(OS)。試驗3 (GO28753)的主要療效結果測量為整體存活期(OS)。試驗3 (GO28753)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。試驗2 (GO28915)於追蹤期中位數為21個月的結果，請見表6與圖1。

表6：試驗2 (GO28915)主要分析族群的療效結果

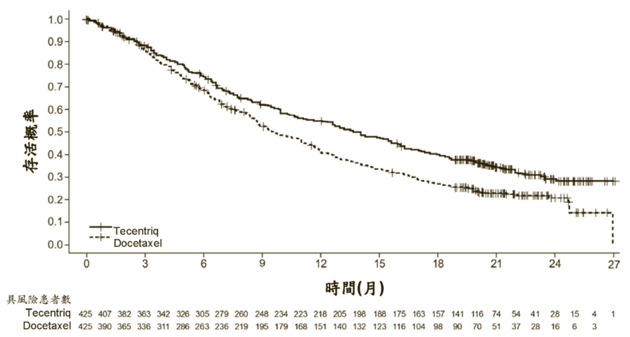
	Tecentriq (n=425)	Docetaxel (n=425)
整體存活期		
死亡人數(%)	271 (64%)	298 (70%)
中位數(月)	13.8	9.6
(95% CI)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
風險比[1] (95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)	
p值[2]	0.0004	

[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1：試驗2 (GO28915)主要分析族群的整體存活期之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。在這850位患者中，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高表現量的患者則為0.82 (95% CI：0.68，0.98)。

試驗3 (GO28753)所有隨機分配患者於追蹤期中位數22個月所提供的更新版存活分析結果，請見表7與圖2。

表7：試驗3 (GO28753)的療效結果

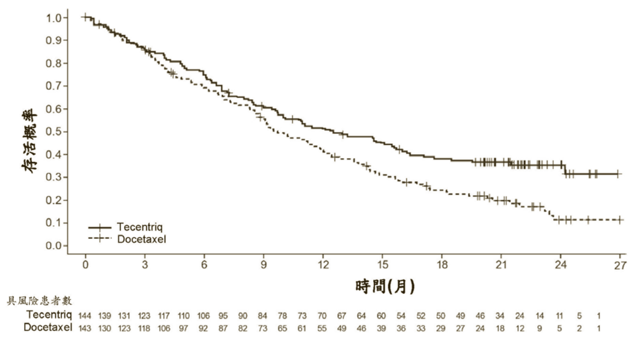
	Tecentriq (n=144)	**Docetaxel (n=143)**
整體存活期		
死亡人數(%)	90 (63%)	110 (77%)
中位數(月)	12.6	9.7
(95% CI)	(9.7, 16.0)	(8.6, 12.0)
風險比[1] (95% CI)	0.69 (0.52, 0.92)	
客觀反應率[2]，n (%)	22 (15%)	21 (15%)
(95% CI)	(10%, 22%)	(9%, 22%)
完全反應	1 (0.7%)	0
部分反應	21 (15%)	21 (15%)
反應期間[2]	n=22	n=21
中位數(月)	18.6	7.2
(95% CI)	(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2：試驗3 (GO28753)的整體存活期之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 2.0_USPI 201704_08.17-TEC-3B01

衛部菌疫輸字第001050號
製造廠：Roche Diagnostics GmbH
廠　址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
藥　商：羅氏大藥廠股份有限公司
地　址：台北市民生東路三段134號9樓

“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。