

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：賴小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23606
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年11月21日

發文字號：111 裕字-第001759號

主旨：本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Tecentriq 1200mg，癌自禦注射劑1200毫克(衛部菌疫輸字第001050號)」外包裝、仿單地址變更相關事宜，如說明段，請查照。

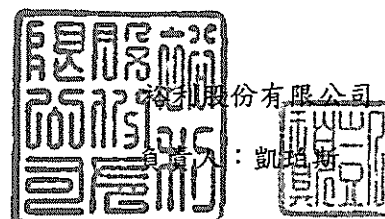
說明：

- 一、本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Tecentriq 1200mg，癌自禦注射劑1200毫克(衛部菌疫輸字第001050號)」，承蒙 貴院採用特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品之外盒、瓶標、仿單變更，已獲衛生署核准且健保碼及健保價維持不變，新包裝預計112年 1月 1日陸續出貨，產品包裝內容變更如下：

產品	變更事項	原標示	新標示	出貨批號
Tecentriq [®] 1200 mg	外盒	(1) 英文+中文貼標 (2) 條碼: 4714876003053	(1) 印妥中文資訊 (2) 條碼: 7613326013697	H0338B07
	封口標	無	有	
	瓶標	英文	印妥中文資訊	
	仿單	(1) 外貼中文仿單 (2) 內容含貼標廠(裕利)資訊	(1) 中文仿單放置於紙盒內 (2) 內容移除貼標廠(裕利)資訊	

- 三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、新舊包裝對照圖、許可證、新版仿單



受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 11 月 18 日

發文字號：羅銷字第 220011 號

主旨：本公司產品 Tecentriq® 1200 mg (癌自禦®注射劑 1200 mg)。外包裝、仿單地址變更相關事宜，敬請查照。

說明：

- 一、Tecentriq® 1200 mg (癌自禦®注射劑 1200 mg)因之外盒、瓶標、仿單變更，已獲衛生署核准且健保碼及健保價維持不變，新包裝預計民國 112 年 1 月 1 日陸續出貨，產品包裝內容變更如下，特此通知貴院。

產品	變更事項	原標示	新標示	出貨批號
Tecentriq® 1200 mg	外盒	(1) 英文+中文貼標 (2) 條碼: 4714876003053	(1) 印妥中文資訊 (2) 條碼: 7613326013697	H0338B07
	封口標	無	有	
	瓶標	英文	印妥中文資訊	
	仿單	(1) 外貼中文仿單 (2) 內容含貼標廠(裕利)資訊	(1) 中文仿單放置於紙盒內 (2) 內容移除貼標廠(裕利)資訊	

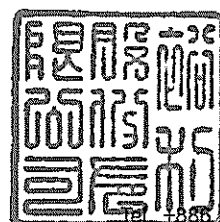
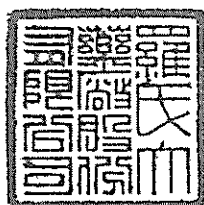
- 二、請協助發函通知各醫療院所。

附件：藥品包裝示意圖

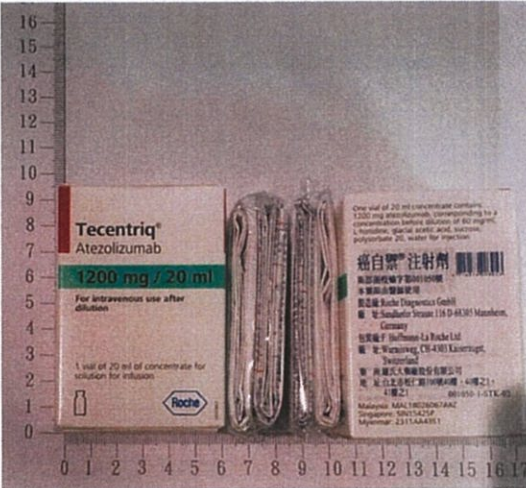
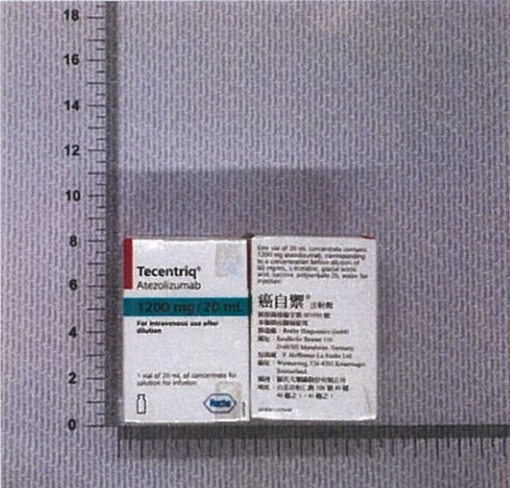
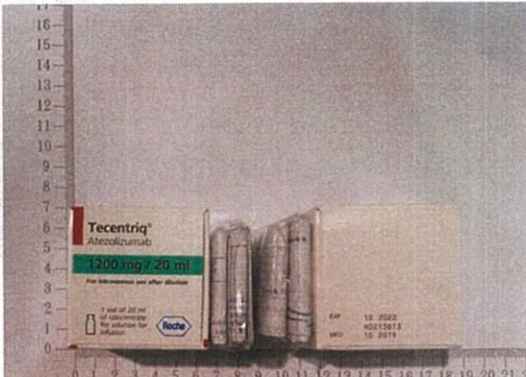
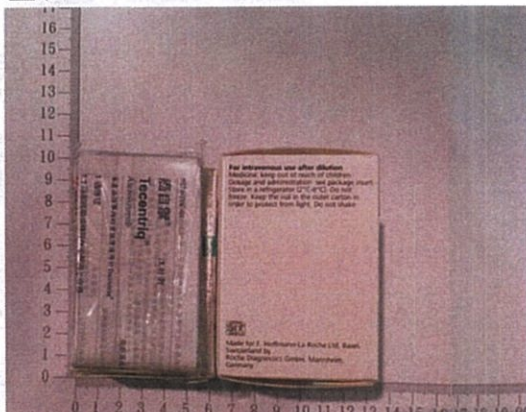
羅氏大藥廠股份有限公司

總經理 Girish S Mulye

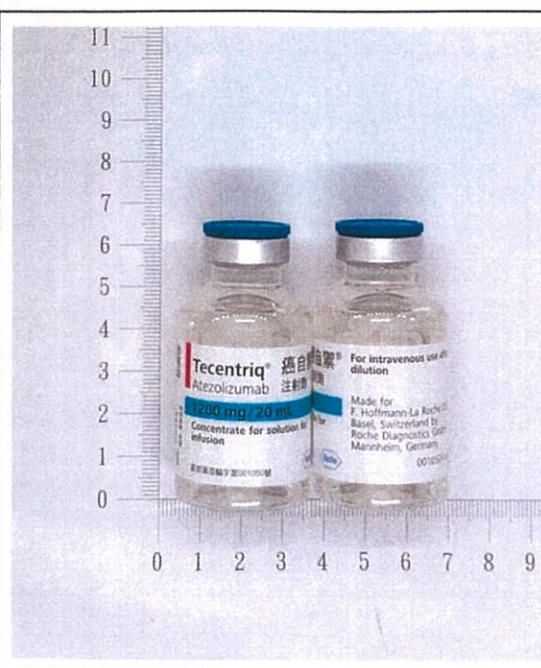
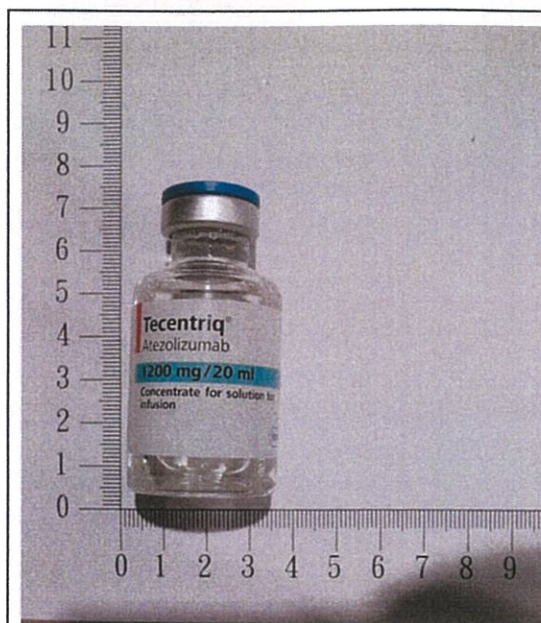
Girish S
Mulye

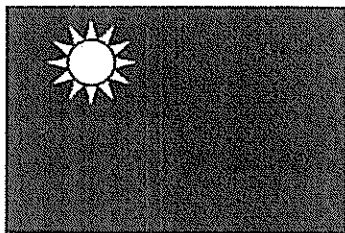


Tecentriq® 1200mg 新包裝變更前後對照圖

原標示	新標示
正反 	正反 
上下 	上下 
左右 	左右 







衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 001050 號

簽審文件號碼：DHA06000105002

中文名稱：癌自禦[®] 注射劑

英文名稱：Tecentriq[®]

類別：本藥限由醫師使用

藥商名稱：羅氏大藥廠股份有限公司

劑型：注射液劑

製造廠名稱：ROCHE DIAGNOSTICS GMBH

包裝種類：玻璃小瓶裝；
100 支以下盒裝

製造廠地址：SANDHOFER STRASSE 116
D-68305 MANNHEIM,
GERMANY (續如後)

處方：

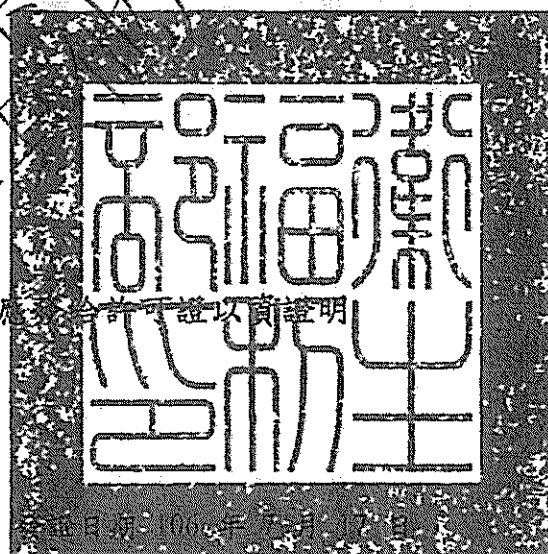
Each vial of 20 mL concentrate contains:
Atezolizumab.....1200 MG

適應症：詳如後

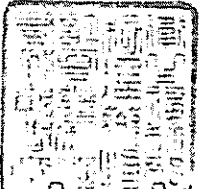
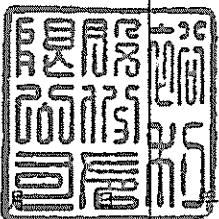
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

陳時中



有效日期 111 年 7 月 17 日

核准 展延 至	 116年7月17日	年 月 日	年	 
文號	1110007663			

適應症變更：

- (1)適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
- (2)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。

適應症變更：

- (1)適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
- (2)單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用 Tecentriq。
- (3)與 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。

新增製造廠：

廠名：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
CH-4303 KAISERAUGST

包裝種類變更：

包裝種類 20mL、14mL 玻璃小瓶裝；100 支以下金裝
處方變更：

Each mL concentrate contains:
Atezolizumab 60 MG
L-Histidine 3.1 MG
Glacial acetic acid 0.825 MG
Sucrose 41.08 MG
Polysorbate 20 0.4 MG
Water for injection qs to 1 mL
Calculated amount to obtain a pH of 5.8

適應症變更：

- (1)適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
- (2)單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用 Tecentriq。
- (3)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。

【適應症變更】

1. 適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
2. 單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用 Tecentriq。
3. 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。
4. Tecentriq 與 nab-paclitaxel 併用，適用於治療無法切除之轉移性三陰性乳癌，且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病患。

包裝廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

貼標廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

主成分製造廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

適應症：

- (1)適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有明
- (2)適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或病惡化方可使用 Tecentriq。

106 年 7 月 21 日衛授食字第 1061406818 號

DMF Number：DMF(43)2517

成分名：Atezolizumab

廠名(址)：瑞士「F. Hoffmann-La Roche Ltd.」

【Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland】

108. 11. 12 108. 9. 11

【適應症變更】

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患者：
• 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 $\geq 5\%$ ，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
2. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌
單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。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。
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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
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)。

適應症變更：

1. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌
適用於治療下列之人：
• 接受含鉑化學治療，或
• 不適合含 cisplatin 療法，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。
2. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌
單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。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。

適應症變更：

1. 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌：用於治療下列之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：1) 接受含鉑化學治療後疾病惡化，或 2) 不適合含 cisplatin 療法且腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ，或 3) 不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量。
2. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌：
 - 1) 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本品。
 - 2) 與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療。若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。
 - 3) 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。
 - 4) 單獨使用，適用於第一線治療或人之轉移性，不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) $\geq 50\%$ 或 tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$) 之非小細胞肺癌。
 - 5) 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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
 - 6) 小細胞肺癌：與 carboplatin 和 etoposide 併用，適用於第一線治療或人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)。
 - 7) 肝細胞癌：與 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。

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。
(3) 與 bevacizumab、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藥物。

新增製造廠：

廠名：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
地址：WURMSWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

適應症變更：

1. 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌
Tecentriq 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 $\geq 5\%$ ，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。
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 bevacizumab、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藥物。
3. 三陰性乳癌
Tecentriq 與 nab-paclitaxel 併用，適用於治療無法切除之局部晚期或轉移性三陰性乳癌，且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

工廠名：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

適應症：

- (1) 適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有研究。
- (2) 適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或者若具有 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。

106年7月21日衛授食字第1061406818號

DMF Number: DMF(43)2517

成分名：Atezolizumab

廠名(址)：瑞士「F. Hoffmann-La Roche Ltd.」

【Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland】

包裝種類變更：

包裝種類 20mL、14mL 玻璃小瓶裝；100 支以下盒裝

處方變更：

Each mL concentrate contains:

Atezolizumab	60 MG
L-Histidine	3.1 MG
Glacial acetic acid	0.825 MG
Sucrose	41.08 MG
Polysorbate 20	0.4 MG
Water for injection	qs to 1 mL

【適應症變更】

1. 適用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
2. 單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療。若治療後疾病惡化方可使用 Tecentriq。
3. 與 bevacizumab (bevacizumab)、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藥物。
4. Tecentriq 與 nab-paclitaxel 併用，適用於治療無法切除之局部晚期或轉移性三陰性乳癌，且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

【適應症變更】

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 $\geq 5\%$ ，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。
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 bevacizumab (bevacizumab)、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藥物。
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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
4. 小細胞肺癌
與 carboplatin 和 etoposide 併用，適用於第一線治療或人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)。

適應症變更：

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 $\geq 5\%$ ，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。
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。

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本品。
與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療。若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。
與 nab-paclitaxel 和 carboplatin 併用，

實際領證

- 50%或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$ 之非小細胞肺癌。
- 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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
 - 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)。
 - 肝細胞癌：與 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，且肝功為 Child-Pugh A。

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。

(3) 與 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。

新增製造廠：

廠名：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
地址：WURMSWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

108. 6. 20
1081400377

適應症變更：

- 1.1 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌
Tecentriq 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
 • 不適含 cisplatin 療法且腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ，或
 • 不適任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量。
- 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。
- 1.3 三陰性乳癌
Tecentriq 與 nab-paclitaxel 併用，適用於治療無法切除之局部晚期或轉移性三陰性乳癌，且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

工廠製造廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

適應症：

- (1) 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：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加達核准，將來仍須有確認性。
- (2) 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者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 病惡化方可使用 Tecentriq。

106 年 7 月 21 日衛授食字第 1061406818 號

DMF Number: DMF(43)2517

成分名：Atezolizumab

廠名(址)：瑞士「F. Hoffmann-La Roche Ltd.」

【Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland】

1061406818

實際領證

適應症變更：

1096006603

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
 • 不適含 cisplatin 療法且腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ，或
 • 不適任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量。
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。
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) $\geq 50\%$ 或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$) 之非小細胞肺癌。
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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
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)。
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，且肝功為 Child-Pugh A。

SWITZERLAND

111. 6. 02

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
- 不適含 cisplatin 療法且腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ，或
- 不適任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量。

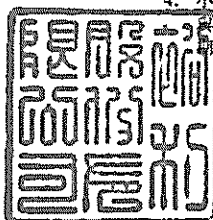
2. 非小細胞肺癌
單獨使用，適用於第 II 至 IIIA 期 (UICC/AJCC 分期系統第 7 版) 且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor cell (TC) $\geq 1\%$) 之非小細胞肺癌病人接受手術切除及含鉑藥物化學治療後的輔助性治療。

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本品。
與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。

與 nab-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。
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) $\geq 50\%$ 或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$) 之非小細胞肺癌。

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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
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)。

肝細胞癌：與 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，且肝功為 Child-Pugh A。



實際領證日期 109. 12. 22

用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab-paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。(3) 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。(4) 單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) $\geq 50\%$ 或 tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$) 之非小細胞肺癌。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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。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)。肝細胞癌：與 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。

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。(3) 與 bevacizumab、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藥物。

新增製造廠：

廠名：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST,

Each mL contains:
Atezolizumab
L-Histidine
Glacial acetic acid
Sucrose
Polysorbate 80
Water for injection

適應症變更

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 $\geq 5\%$ ，或
不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現。
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 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。
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。
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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
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)。
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。

包裝廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

貼標廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

主成分製造廠：F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

適應症：

- (1) 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。
- (2) 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。

106 年 7 月 21 日衛授食字第 1061406818 號

DMF Number: DMF(43)2517

成分名：Atezolizumab

廠名(址)：瑞士「F. Hoffmann-La Roche Ltd.」

【Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel,

Switzerland】

適應症變更

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 $\geq 5\%$ ，或
不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現。
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 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。
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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。
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)。

實際領證

癌自標® 注射劑

Tecentriq®

衛部疫苗輸字第 001050 號
本藥限由醫師使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每 mL 的 Tecentriq 含 60 mg atezolizumab。

1.2 賦形劑

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

1.3 劑型

注射液劑：840 mg/14 mL (60 mg/mL) 及 1200 mg/20 mL (60 mg/mL)。

1.4 藥品外觀

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。

2 適應症

2.1 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 $\geq 5\%$ ，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

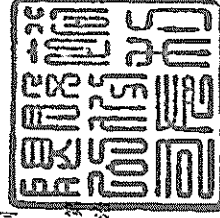
說明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有確證性試驗結果以確認療效。

2.2 非小細胞肺癌

單獨使用，適用於第 II 至 IIIA 期 (UICC/AJCC 分期系統第 7 版) 且腫瘤具 PD-L1 表現 (tumor cell (TC) $\geq 1\%$) 之非小細胞肺癌病人接受手術切除及含鉑藥物化學治療後的輔助性治療。

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本品。

與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的輔助性治療。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。



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) $\geq 50\%$ 或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$) 之非小細胞肺癌。

2.3 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) $\geq 1\%$) 且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

2.4 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)。

2.5 肝細胞癌

與 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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人篩選-泌尿道上皮癌、三陰性乳癌及非小細胞肺癌

病人經確效之檢體確認腫瘤 PD-L1 表現量後，方可進行治療 [請參閱臨床試驗資料 (12.1, 12.2, 12.3)]。

3.1.2 建議劑量

Tecentriq 靜脈輸注單獨使用的建議劑量如表 1。

表 1：Tecentriq 單獨使用的建議劑量

適應症	Tecentriq 的建議劑量*	治療期間
泌尿道上皮癌	每 2 週 840 毫克 或 每 3 週 1200 毫克 或 每 4 週 1680 毫克	治療直到疾病惡化或 出現無法接受的毒性 為止
轉移性非小細胞肺癌	每 2 週 840 毫克 或 每 3 週 1200 毫克 或 每 4 週 1680 毫克	直到疾病復發或出現 無法接受的毒性為 止，輔助性治療最多 為期一年

*每次以 60 分鐘靜脈輸注，若可耐受第一次輸注，可以 30 分鐘的時間進行後續輸注。

Tecentriq 靜脈輸注與其他藥品併用的建議劑量如表 2。與 Tecentriq 併用之藥品的建議劑量，請參考相應之個別藥品仿單資訊。

表 2：Tecentriq 與其他藥品併用的建議劑量



適應症	Tecentriq 的建議劑量*	治療期間
非小細胞肺癌	- 每 2 週 840 毫克 或 - 每 3 週 1200 毫克 或 - 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在化學療法及 Avastin (bevacizumab) 之前給予。	治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
局部晚期或轉移性三陰性乳癌	- 每 2 週 840 毫克 或 - 每 3 週 1200 毫克 或 - 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在 nab-paclitaxel 之前給予。在每個 28 天週期中，nab-paclitaxel 在第 1、8 及 15 天給予 100 mg/m ² ，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。	
小細胞肺癌	- 每 2 週 840 毫克 或 - 每 3 週 1200 毫克 或 - 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在化學療法之前給予。	
肝細胞癌	- 每 2 週 840 毫克 或 - 每 3 週 1200 毫克 或 - 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在 Avastin (bevacizumab) 之前給予。每 3 週給予 Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg。	

*每次以 60 分鐘靜脈輸注。若可耐受第一次輸注，可以 30 分鐘的時間進行後續輸注。

3.1.3 針對不良反應的劑量調整

不建議降低 Tecentriq 的劑量。一般而言，對於重度的(第 3 級)免疫媒介性不良反應則暫停使用 Tecentriq。對於致命性(第 4 級)免疫媒介性不良反應、需要全身性免疫抑制劑治療的復發性重度(第 3 級)免疫媒介性反應、或在開始類固醇治療的 12 週內無法將皮質類固醇劑量降低至每天 10 毫克或以下的 prednisone 或等效皮質類固醇者，則永久停用 Tecentriq。

針對不良反應需要與一般指引不同處理的 Tecentriq 劑量調整彙整於表 3。

表 3：針對不良反應的劑量調整建議

不良反應	嚴重程度 ^a	劑量調整
免疫媒介性不良反應 / 肺炎(pneumonitis)	第 1 級	暫停給藥 ^b
	第 2 級	暫停給藥 ^b
	第 3 或 4 級	永久停藥
結腸炎	第 2 或 3 級	暫停給藥 ^b
	第 4 級	永久停藥

肝炎(非肝癌病人)	AST 或 ALT 增加至介於 ULN 的 3 至 8 倍	暫停給藥 ^b
	或 總膽紅素增加至介於 ULN 的 1.5 至 3 倍	永久停藥
	AST 或 ALT 增加至高於 ULN 的 8 倍	永久停藥
肝炎(肝癌病人) ^c	或 總膽紅素增加至高於 ULN 的 3 倍	暫停給藥 ^b
	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	暫停給藥 ^b
	或 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	永久停藥
內分泌病變	AST 或 ALT 高於 ULN 的 10 倍	永久停藥
	或 總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	永久停藥
	第 3 或 4 級	暫停給藥直到臨床穩定或根據嚴重程度永久停藥
腎炎伴隨腎功能不全	第 2 或 3 級血清肌酸酐上升	暫停給藥 ^b
	第 4 級血清肌酸酐上升	永久停藥
剝脫性皮膚疾病	類似 SJS、TEN 或 DRESS	暫停給藥
	確診為 SJS、TEN 或 DRESS	永久停藥
心肌炎	第 2、3 或 4 級	永久停藥
	第 2 級	暫停給藥 ^b
	第 3 或 4 級	永久停藥
神經毒性	第 2 或 3 級	暫停給藥
	第 3 或 4 級	永久停藥
其他不良反應	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
	第 5 級	永久停藥

^a 根據常見不良事件術語彙編(CTCAE)第 4 版。

^b 皮質類固醇劑量應減至完全或部分緩解(第 0 至 1 級)的劑量。如果在開始類固醇治療 12 週內沒有完全或部分緩解，或開始類固醇治療 12 週內無法將 prednisone 減至每天 10 毫克或以下(或等效劑量)，則永久停藥。

^c 若在基期時 AST 和 ALT 小於或等於 ULN，則根據無肝硬化的肝炎治療建議，暫停或永久停用 Tecentriq。

ALT = 丙胺酸轉胺酶、AST = 天門冬胺酸轉胺酶、ULN = 正常值上限、DRESS = 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀、SJS = 史蒂文森氏症候群、TEN = 毒性表皮剝脫症

3.2 調製方式

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。
- 使用無菌針頭及針筒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烷(PVC)、聚乙烷(PE)或聚聚煙(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液。不可搖晃。
- 請丟棄用過或用完的 Tecentriq 小瓶。

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)或快速推注(bolus)方式給予。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 重度和致命性免疫媒介性不良反應

Tecentriq 是一種單株抗體，隸屬於一類可與計畫性細胞死亡受體 1 (PD-1) 或計畫性細胞死亡配體 1 (PD-L1) 結合的藥物，其阻斷 PD-1/PD-L1 途徑，因而消除對免疫反應的抑制，潛在破壞週邊時受性並誘發免疫媒介性不良反應。警語與注意事項中列出的重要免疫媒介性不良反應，可能未包括所有可能的重度和致命性免疫媒介性不良反應。

免疫媒介性不良反應可能嚴重或致命，並可發生在任何器官系統或組織。免疫媒介性不良反應可能發生在開始使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體後的任何時間。免疫媒介性不良反應通常會在使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體治療期間出現，但免疫媒介性不良反應也可在終止使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體後出現。

早期辨別並處理免疫媒介性不良反應對於確保安全使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體至關重要。密切監測病人的症狀和徵象，這些症狀和徵象可能是潛在免疫媒介性不良反應的臨床表徵。在基期和治療期間定期評估肝臟酵素、肌酸酐和甲狀腺功能。如果懷疑有免疫媒介性不良反應，請啟動適當的檢查以排除其他病因，包括感染。即時進行醫療管理，包括適當的專科諮詢。

根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。一般而言，如果需中斷或停用 Tecentriq，應進行全身性皮質類固醇療法(1 至 2 mg/kg/天 prednisone 或等效劑量)，直到改善至第 1 級或以下。當改善至第 1 級或以下後，開始遞減皮質類固醇劑量，並持續遞減至少 1 個月的時間。對於免疫媒介性不良反應無法以皮質類固醇治療控制的病人，可考慮使用其他全身性免疫抑制劑。

下述為不一定需要全身性類固醇治療之不良反應(例如：內分泌病變和皮膚反應)的毒性管理指引。

免疫媒介性肺炎(pneumonitis)

Tecentriq 可能會引發免疫媒介性肺炎。先前接受過胸腔放射線治療的病人，肺炎的發生率較高。

Tecentriq 單獨使用：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 3% (83/2616) 發生免疫媒介性肺炎，其中包括致命性(<0.1%)、第 4 級(0.2%)、第 3 級(0.8%)和第 2 級(1.1%)的不良反應。肺炎導致 0.5% 的病人永久停用 Tecentriq，1.5% 的病人暫停使用 Tecentriq。

55% (46/83) 的肺炎病人需要全身性皮質類固醇治療。83 位病人中有 69% 的病人肺炎得到緩解。因肺炎而暫停使用 Tecentriq 的 39 位病人中，有 25 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq；而其中又有 4% 的病人肺炎復發。

在 IMpower010 試驗單獨使用 Tecentriq 治療的病人中，有 3.8% (19/495) 發生免疫媒介性肺炎，其中包括致命性(0.2%)、第 4 級(0.2%)、第 3 級(0.6%)的不良反應。肺炎導致 2.2% 的病人永久停用 Tecentriq，0.8% 的病人暫停使用 Tecentriq。

肺炎的病人中有 63% (12/19) 需要全身性皮質類固醇治療。19 位病人中有 84% 的病人肺炎得到緩解。

免疫媒介性結腸炎

Tecentriq 可能會引發免疫媒介性結腸炎。結腸炎可表現為腹瀉、腹痛和下腸胃道(GI)出血。皮質類固醇難治型免疫媒介性結腸炎的病人，曾有巨細胞病毒(CMV)感染再活化的通報。若出現皮質類固醇難治型結腸炎，可考慮重複進行感染檢查以排除其他病因。

Tecentriq 單獨使用：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 1% (26/2616) 發生免疫媒介性結腸炎，其中包括第 3 級(0.5%)和第 2 級(0.3%)的不良反應。結腸炎導致 0.2% 的病人永久停用 Tecentriq，0.5% 的病人暫停使用 Tecentriq。

50% (13/26) 的結腸炎病人需要全身性皮質類固醇的治療。26 位病人中有 73% 的病人結腸炎得到緩解。因結腸炎而暫停使用 Tecentriq 的 12 位病人中，有 8 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq 治療；而其中又有 25% 的病人結腸炎復發。

免疫媒介性肝炎

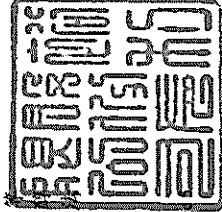
Tecentriq 可能會引發免疫媒介性肝炎。

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 1.8% (48/2616) 發生免疫媒介性肝炎，其中包括致命性(<0.1%)、第 4 級(0.2%)、第 3 級(0.5%)和第 2 級(0.5%)的不良反應。肝炎導致 0.2% 的病人永久停用 Tecentriq，0.2% 的病人暫停使用 Tecentriq。

25% (12/48) 的肝炎病人需要全身性皮質類固醇治療。48 位病人中有 50% 的病人肝炎得到緩解。因肝炎而暫停使用 Tecentriq 的 6 位病人中，有 4 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq 治療；而其中沒有人肝炎復發。

免疫媒介性內分泌病變

無法確定能否不全



Tecentriq 可能導致原發性或繼發性腎上腺功能不全。對於第2級或以上的腎上腺功能不全，應開始症狀性治療，包括依臨床指示的荷爾蒙替代療法。根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 0.4% (11/2616) 發生腎上腺功能不全，其中包括第3級 (<0.1%) 和第2級 (0.2%) 的不良反應。腎上腺功能不全導致 1 位病人永久停用 Tecentriq，及 1 位病人暫停使用 Tecentriq。

82% (9/11) 的腎上腺功能不全病人需要全身性皮質類固醇治療，其中有 3 位病人仍持續使用全身性皮質類固醇治療。有 1 位因腎上腺功能不全而暫停使用 Tecentriq 的病人並未重新開始使用 Tecentriq。

在 IMpower010 試驗單獨使用 Tecentriq 治療的病人中，有 1.2% (6/495) 發生免疫媒介性腎上腺功能不全，其中包括第3級 (0.4%) 的不良反應。腎上腺功能不全導致 0.6% 的病人永久停用 Tecentriq，0.2% 的病人暫停使用 Tecentriq。

腎上腺功能不全的病人中有 83% (5/6) 需要全身性皮質類固醇治療，其中有 4 位病人仍持續使用全身性皮質類固醇治療。

腦下垂體炎

Tecentriq 可能會導致免疫媒介性腦下垂體炎。腦下垂體炎可能會出現與腫塊效應相關的急性症狀，例如頭痛、畏光或視野缺損。腦下垂體炎可能導致垂體功能低下。依臨床指示開始荷爾蒙替代療法。根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 <0.1% (2/2616) 發生腦下垂體炎，其中包括第2級 (1 名病人，<0.1%) 的不良反應。腦下垂體炎導致 1 位病人永久停用 Tecentriq，並無病人需要暫停使用 Tecentriq。

50% (1/2) 的腦下垂體炎病人需要全身性皮質類固醇治療。這 2 位病人的腦下垂體炎皆未緩解。

甲狀腺異常

Tecentriq 可能會導致免疫媒介性甲狀腺異常。甲狀腺炎可能會伴隨(有或沒有)內分泌病變。甲狀腺功能低下可能會在甲狀腺機能亢進後發作。依臨床指示，對甲狀腺功能低下開始荷爾蒙替代療法，或對甲狀腺機能亢進執行醫療處置。根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。

甲狀腺炎：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 0.2% (4/2616) 發生甲狀腺炎，其中包括第2級 (<0.1%) 的不良反應。甲狀腺炎並未導致任何病人永久停用 Tecentriq，但導致 1 位病人暫停使用 Tecentriq。

有 75% (3/4) 的甲狀腺炎病人需要荷爾蒙替代療法。有 25% (1/4) 的甲狀腺炎病人需要全身性皮質類固醇治療。50% 病人的甲狀腺炎得到緩解。有 1 位因甲狀腺炎而暫停使用 Tecentriq 的病人重新使用 Tecentriq；該名病人沒有復發甲狀腺炎。

在 IMpower010 試驗單獨使用 Tecentriq 治療的病人中，有 1.2% (6/495) 發生甲狀腺炎，其中包括第2級 (0.4%) 的不良反應。一位病人因甲狀腺炎而暫停使用 Tecentriq。

甲狀腺炎的病人中有 67% (4/6) 需要荷爾蒙替代療法。有 33% (2/6) 的甲狀腺炎病人需要全身性皮質類固醇治療。有 50% 的病人甲狀腺炎得到緩解。

甲狀腺機能亢進：

Tecentriq 單獨使用：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 0.8% (21/2616) 發生甲狀腺機能亢進，其中包括第2級 (0.4%) 的不良反應。甲狀腺機能亢進並未導致任何病人永久停用 Tecentriq，但導致 0.1% 的病人暫停使用 Tecentriq。

有 29% (6/21) 的甲狀腺機能亢進病人需要進行抗甲狀腺療法。在這 6 名病人中，大多數仍持續接受抗甲狀腺治療。因甲狀腺機能亢進而暫停使用 Tecentriq 的 3 位病人中，有 1 位病人重新開始使用 Tecentriq；該病人沒有復發甲狀腺機能亢進。

在 IMpower010 試驗單獨使用 Tecentriq 治療的病人中，有 6% (32/495) 發生甲狀腺機能亢進，其中包括第3級 (0.4%) 的不良反應。甲狀腺機能亢進導致 0.8% 的病人永久停用 Tecentriq，2.8% 的病人暫停使用 Tecentriq。

甲狀腺機能亢進的病人中有 38% (12/32) 需要進行抗甲狀腺療法。在這 12 位病人中，大多數仍持續接受抗甲狀腺治療。因甲狀腺機能亢進而暫停使用 Tecentriq 的 14 位病人中，有 9 位病人重新開始使用 Tecentriq。

甲狀腺功能低下：

Tecentriq 單獨使用：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有 4.9% (128/2616) 發生甲狀腺功能低下，包括第3級 (0.2%) 和第2級 (3.4%) 的不良反應。甲狀腺功能低下未導致任何這些病人永久停用 Tecentriq，但導致 0.6% 的病人暫停使用 Tecentriq。

有 81% (104/128) 的甲狀腺功能低下病人需要荷爾蒙替代療法。大多數甲狀腺功能低下的病人仍持續進行甲狀腺荷爾蒙替代治療。因甲狀腺功能低下而暫停使用 Tecentriq 的 17 位病人中，有 8 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq。

在 IMpower010 試驗單獨使用 Tecentriq 治療的病人中，有 17% (36/495) 發生甲狀腺功能低下。甲狀腺功能低下導致 1.6% 的病人永久停用 Tecentriq，1.6% 的病人暫停使用 Tecentriq。

甲狀腺功能低下的病人中有 57% (49/86) 需要荷爾蒙替代療法。大多數甲狀腺功能低下的病人仍持續進行甲狀腺荷爾蒙替代治療。因甲狀腺功能低下而暫停使用 Tecentriq 的 8 位病人中，有 3 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq。

Tecentriq 與含鉀化療併用：

接受 Tecentriq 與含鉀化療併用的非小細胞肺癌(NSCLC)和小細胞肺癌(SCLC)病人中，有 11% (277/2421) 發生甲狀腺功能低下，其中包括第4級 (<0.1%)、第3級 (0.3%) 和第2級 (5.7%) 的不良反應。甲狀腺功能低下導致 0.1% 的病人永久停用 Tecentriq，1.6% 的病人暫停使用 Tecentriq。

有 71% (198/277) 的甲狀腺功能低下病人需要荷爾蒙替代療法。大多數甲狀腺功能低下的病人仍持續進行甲狀腺荷爾蒙替代治療。因甲狀腺功能低下而暫停使用 Tecentriq 的 39 位病人中，有 9 位在症狀改善後重新開始使用 Tecentriq。

可能伴隨糖尿病酮酸中毒的第1型糖尿病

監測病人的高血糖症或其他糖尿病徵象和症狀，依臨床指示開始使用胰島素治療。根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。

接受 Tecentriq 的病人中有 0.3% (7/2616) 發生第1型糖尿病，其中包括第3級 (0.2%) 和第2

級(<0.1%)的不良反應。第1型糖尿病導致1位病人永久停用 Tecentriq，2位病人暫停使用 Tecentriq。

所有確診第1型糖尿病的病人都需要使用胰島素治療，且需長期持續進行胰島素療法。因第1型糖尿病而暫停使用 Tecentriq 的2位病人中，2位病人皆重新開始使用 Tecentriq 治療。

免疫媒介性腎炎伴隨腎功能不全

Tecentriq 可能會引發免疫媒介性腎炎。

Tecentriq 單獨使用：

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有<0.1% (1/2616)發生免疫媒介性腎炎伴隨腎功能不全，且這個不良反應為第3級(<0.1%)不良反應。腎炎導致該病人永久停用 Tecentriq。

此病人需要全身性皮質類固醇治療。此病人的腎炎未獲得緩解。

免疫媒介性皮膚不良反應

Tecentriq 可能會導致免疫媒介性紅疹或皮膚炎。使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體治療曾出現剝脫性皮膚炎，包括史蒂芬斯強森症候群(SJS)、藥物疹合併嗜伊紅血症(DRESS)以及毒性表皮剝脫死症候群(TEN)。局部潤膚劑及/或局部皮質類固醇可能足以治療輕度至中度的非剝脫性紅疹。根據嚴重程度暫停或永久停用 Tecentriq [請參閱用法及用量(3.1.3)]。

單獨使用 Tecentriq 治療的病人中有0.6% (15/2616)發生免疫媒介性皮膚不良反應，其中包括第3級(<0.1%)和第2級(0.2%)的不良反應。皮膚不良反應導致0.1%的病人永久停用 Tecentriq，0.2%的病人暫停使用 Tecentriq。

20% (3/15) 的皮膚不良反應病人需要全身性皮質類固醇治療。皮膚不良反應在15位病人中有87%的病人得到緩解。因免疫媒介性皮膚不良反應而暫停使用 Tecentriq 的病人中，未有病人重新開始使用 Tecentriq。

其他免疫媒介性不良反應

在接受 Tecentriq 或曾通報使用其他 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體治療的病人中，曾有以下具臨床意義的免疫媒介性的不良反應(發生率<1%，除非另有說明)。這些不良反應曾通報發生嚴重或致命的案例。

心臟/血管：心肌炎、心包炎、血管炎

神經系統：腦膜炎、腦炎、脊髓炎和去髓鞘、肌無力症候群/重症肌無力(包括加重)、格林巴利(Guillain-Barré)症候群、神經麻痺、自體免疫性神經病變

眼科：出現葡萄膜炎、虹膜炎和其他眼部發炎毒性。某些案例可能與視網膜剝離有關。會發生各種等級的視力受損，包括失明。若葡萄膜炎伴隨其他免疫媒介性不良反應，需考慮是否為類原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome)，因為該病症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。

胃腸：胰臟炎包括血清胰酶和脂肪酶濃度升高、胃炎、十二指腸炎。

肌肉骨骼與結締組織：肌炎/多發性肌炎、橫紋肌溶解症和相關後遺症，包括腎衰竭、關節炎、風濕性多發肌痛症。

內分泌：副甲狀腺功能低下

其他(血液學/免疫學)：溶血性貧血、再生不良性貧血、噬血性淋巴組織球增生症、全身性發炎反應候群、組織細胞壞死性淋巴結炎(菊池淋巴結炎)、結節病、免疫性血小板減少紫斑症、實體器官移植排斥反應。

5.1.2 輸注相關反應

Tecentriq 可能引發嚴重度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。[請參閱用法及用量(3.1.3)]。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[請參閱副作用/不良反應(8.2)]，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毫克至每週1680毫克)，輸注相關反應的發生頻率與嚴重度皆相似。

5.1.3 接受 PD-1/PD-L1 抑制劑後的異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症

在接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的病人中，其在接受 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體治療前後可能會發生致命和其他嚴重併發症。移植相關併發症包括超急性性移植排斥反應、疾病(GVHD)、急性 GVHD、慢性 GVHD、接受減低劑量條件療法後的肝脾腫大、疾病(VOD)，以及需要類固醇的熱症候群(沒有明確的感染原因)。儘管在 PD-1/PD-L1 阻斷和異體 HSCT 的療法之間進行介入療法，仍可能發生這些併發症。

密切追蹤病人找出移植相關併發症的證據，並立即介入治療。應考慮在異體 HSCT 前使用 PD-1/PD-L1 阻斷性抗體治療的益處與風險。

5.1.4 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[請參閱特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

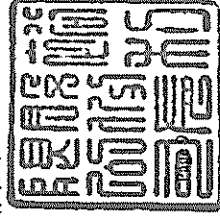
根據其作用機轉[請參閱藥理特性(10.1)]，懷孕女性若接受 Tecentriq 治療可能導致胎兒傷害。目前沒有懷孕女性使用 Tecentriq 的資料。

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 路徑的中心功能能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。

6.2 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。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

應在開始Tecentriq治療前確認具有生育能力女性的懷孕狀態[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

女性

根據其作用機制，懷孕女性若接受Tecentriq治療可能導致胎兒傷害[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。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[請參閱藥理特性(10.3.1)]。

6.4 小兒

Tecentriq使用於小兒病人的安全性與療效資料尚未建立。

Tecentriq的安全性和抗腫瘤活性在一項單組、多中心、多群別臨床試驗中被評估但尚未建立，其納入60位年齡7個月至<17歲有復發或惡化之實體腫瘤及淋巴瘤的小兒病人。在這項試驗中，未在小兒病人中觀察到新的安全訊號。

接受15 mg/kg Tecentriq且每3週最大劑量為1200 mg的小兒病人中，atezolizumab在12歲以上小兒病人中的穩定狀態暴露量(AUC)與每3週接受一次1200 mg Tecentriq的成年病人相當，而小於12歲的兒童病人的暴露量則呈現較低的趨勢。

6.5 老年人

在臨床試驗中接受Tecentriq治療的2810位泌尿道上皮癌、肺癌、三陰性乳腺癌及肝癌病人中，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。

7 交互作用

Atezolizumab潛在的藥物交互作用未知。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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：

- 重度和致命性免疫媒介性不良反應[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]
- 輸注相關反應[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]
- 接受PD-1/PD-L1抑制劑後的異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]

8.2 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%)為疲憊/無力(48%)、食慾降低(25%)、惡心(24%)、咳嗽(22%)和呼吸困難(22%)。此外，資料反映一項隨機分配試驗(IMpower010)中495位單獨使用Tecentriq作為輔助性治療的早期非小細胞肺癌病人的暴露情形。

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%)為疲憊/無力(49%)、惡心(38%)、頭髮(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[請參閱臨床試驗資料(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)。

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、心律失常、心肌梗塞、呼吸衰竭或呼吸窘迫。還有1位病人(0.8%)在死亡時合併有絕緣性腦膜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、呼吸系統感染、上呼吸系統感染、肌酸酐增加、輸注相關反應、低血鈉症、背痛、搔癢及靜脈血栓栓塞。

表 4 和表 5 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 級實驗室檢值異常。

表 4：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	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應		
一般		
疲倦 ¹	52	8
木屑水腫 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、胸腔與肺病		
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 包括木屑水腫、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、疱疹性皮膚炎、斑狀丘疹、播散性皮膚疹、斑疹及丘疹
⁷ 包括尿道感染、如菌性尿道感染、膀胱炎及尿道感染引起的敗血症(urrosepsis)
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 5：IMvigor210 (Cohort 1) 中有 ≥ 1% 泌尿道上皮癌病人發生的第 3-4 級實驗室檢值異常

實驗室檢值	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
高血鈣症	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辭彙標準(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 位於至少一種含鉅化療藥物治療期間或治療後疾病惡化，或於含鉅化療藥物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 [請參閱臨床試驗資料 (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達影或臨床穩定惡化為止。暴露期中位數為 12.3 週(範圍：0.1 至 46 週)。

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。

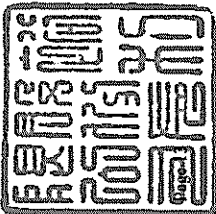
有 45% 的病人發生嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應(>2%)為尿道感染、血尿、急性腎損傷、腸阻塞、發燒、靜脈血栓栓塞、肺炎(pneumonia)、呼吸困難、腹痛、敗血症及意識混亂狀態。

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、尿道阻塞、發燒、呼吸困難、靜脈血栓栓塞及肺炎 (pneumonitis)。

表 6 和表 7 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 級實驗室檢值異常。

表 6：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
呼吸困難、胸悶與咳嗽		
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
瘙癢	13	0.3
腎臟和泌尿		
血尿	14	3

表 7：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)

早期非小細胞肺癌之輔助性治療

IMpower010

Tecentriq 的安全性已在試驗 IMpower010 中評估，此試驗為多中心、開放性、隨機分配試驗，於腫瘤完全切除並接受至多 4 個週期含 cisplatin 輔助化療之第 IB 期(腫瘤 ≥ 4 cm)-第 IIIA 期的非小細胞肺癌病人進行輔助性治療。病人每 3 週接受一次 Tecentriq

1200 mg (n = 495)，為期 1 年(16 個療程)，除非疾病惡化或發生無法接受的毒性，或最佳支持性照護療法[請參閱臨床研究(1.2.2)]。接受治療週期數的中位數為 16 (範圍：1, 16)。

有 1.8%接受 Tecentriq 治療的病人發生致命不良反應；其中包括多重器官功能衰竭、肺炎、間質性肺病、心律不整、急性心衰竭、心肌炎、腦血管意外、不明原因死亡和急性骨髓性白血病(各 1 名病人)。

接受 Tecentriq 的病人中有 18%發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(> 1%)為肺炎(pneumonia) (1.8%)、肺炎(pneumonitis) (1.6%)及發燒(1.2%)。

有 18%的病人因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(≥ 1%)為肺炎(pneumonitis) (2.2%)、甲狀腺機能低下(1.6%)、發燒(1.6%)、關節痛(1.0%)，以及 ALT 升高(1.0%)。

有 29%的病人因出現不良反應而中斷 Tecentriq 治療；最常見(> 1%)的不良反應為皮疹(3.0%)、甲狀腺機能亢進(2.8%)、甲狀腺機能低下(1.6%)、AST 升高(1.6%)、發燒(1.6%)、ALT 升高(1.4%)、上呼吸道感染(1.4%)、頭痛(1.2%)、周邊神經病變(1.2%)，以及肺炎(pneumonia)(1.2%)。

表 8 和 9 分別彙整 IMpower010 中接受 Tecentriq 治療的病人之不良反應與實驗室檢驗值異常。

表 8：IMpower010 中，≥ 10%接受 Tecentriq 治療的早期非小細胞肺癌病人發生之不良反應

不良反應*	Tecentriq N = 495		最佳支持性照護 N = 495	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
皮膚和皮下組織				
皮疹 ¹	17	1.2	1.4	0
瘙癢	10	0	0.6	0
內分泌異常				
甲狀腺機能低下 ²	14	0	0.6	0
呼吸、胸部和縱膈				
咳嗽 ³	16	0	1.1	0
一般				
發燒 ⁴	14	0.8	2.2	0.2
疲倦 ⁵	14	0.6	5	0.2
神經系統的異常				
周邊神經病變 ⁶	12	0.4	7	0.2
肌肉骨骼與結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ⁷	14	0.8	9	0.2
關節痛 ⁸	11	0.6	6	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 包括皮疹、皮膚炎、生殖器皮膚炎、皮膚脫皮、斑狀丘疹、斑狀性皮膚炎、丘疹、扁平苔蘚、乾裂性濕疹、剝脫性皮膚炎、肢端紅腫症、汗斑疹、蕁麻疹、接觸性皮膚炎、毒性皮膚炎、藥物性皮膚炎

² 包括甲狀腺機能低下、自體免疫性甲狀腺機能低下、原發性甲狀腺機能低下、血中甲狀腺刺激素升高

³ 咳嗽有痰、上呼吸道感染、哮喘、咳嗽

⁴ 包括發燒、體溫升高、體溫過高

⁵ 包括疲倦、無力

⁶ 包括感覺異常、周邊神經病變、則造成神經病變、感覺遲鈍、多發性神經病變、感覺異常、神經痛、軸索型神經病變
⁷ 包括肌肉痛、背痛、骨痛、骨痛、骨痛、肌肉骨痛、四肢疼痛、頭痛、頭痛、非心因性胸痛、肌肉骨痛不適、肌肉骨痛不適、肌肉骨痛不適、關節炎
⁸ 包括關節痛、關節炎

表 9：IMpower010 中，≥20%接受 Tecentriq 治療的早期非小細胞肺癌病人和基期值相比惡化之實驗室檢值

實驗室檢值異常 ¹	Tecentriq ²		最佳支持性照護 ²	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學				
AST 升高	34	2.5	18	0
ALT 升高	30	3.3	19	0.4
高血鉀症	24	3.5	15	2.5
血清肌酸酐升高	31	0.2	23	0.2

¹ 依美國國家癌症研究院常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第 4.0 版分級，但肌酸酐升高除外，其僅包括根據第 1 級事件正常值上限定義的肌酸酐升高之病人(NCI CTCAE 第 5.0 版)。
² 針對所有關注的檢測，用於計算比率的分母是根據具有基期值和至少一筆治療後數值的病人數 (BSC 組為 78-480 不等，而 atezolizumab 組為 483)。

未接受化學療法之轉移性非小細胞肺癌

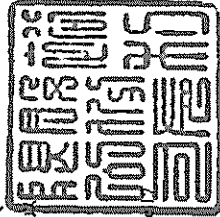
IMpower110

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 胞癌基因異常病人。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 gemtacinibine (n = 263)，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性為止 [請參閱臨床試驗資料(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吸入呼吸困難(呼吸困難)、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炎(pneumonitis)。

有 26%的病人出現不良反應而停止 Tecentriq 治療；最常見(> 1%)為 ALT 升高(2.1%)、AST 升高(2.1%)、肺炎(pneumonitis) (2.1%)、發燒(1.4%)、肺炎(pneumonia) (1.4%)以及上呼吸道感染(1.4%)。



Page

表 10 和表 11 分別彙整 IMpower110 中接受 Tecentriq 治療的病人的不良反應與實驗室檢值異常。

表 10：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
腹瀉	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、胸部和縱隔				
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 11：IMpower110 中，≥ 20%接受 Tecentriq 治療的病人的發生和基期值相比惡化之實驗室檢值異常

實驗室檢值異常	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
低磷血症	23	3.6	21	2

每種檢值的發生率是根據具有基期值和試驗中至少一個實驗室檢值之病人數；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 Avasitin (bevacizumab)、pemetrexed 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 [請參閱臨床試驗資料(1.2.2)]。

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。

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嗽、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、顏面出血、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、以及咳嗽。

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、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 12 和表 13 分別彙整 IMPower150 中接受 Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 與 carboplatin 治療的病入之不良反應及實驗室檢查值異常。

表 12：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
發冷	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
肌肉骨骼系統/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

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* (%)
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、接觸性皮炎、紅斑性皮膚疹、斑疹、播種性皮膚疹、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、肌痛和骨節痛。

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 13：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查值異常

實驗室檢查值異常	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 (%)
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
低血鈣症	42	2	36	1
低白蛋白血症	40	3	31	2
AST 上升	40	4	28	0.8
低血鈣症	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
高血鈣症	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

實驗室檢值異常	Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel 與 Carboplatin		Avastin (bevacizumab)、 Paclitaxel 與 Carboplatin	
	第 3 至 4 級		第 3 至 4 級	
	所有等級 (%)	第 3 至 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 至 4 級 (%)
低血鉀症	23	7	14	4
高磷酸鹽血症	25	NA ¹	19	NA ¹

每個檢值的發生率是依據具有基期值和試驗中至少一個實驗室檢值異常之病人數；Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 與 carboplatin (範圍：337-380) 及 Avastin (bevacizumab)、paclitaxel 與 carboplatin (範圍：337-382)。依美國癌症治療研究常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第 4.0 版分級。

¹NA = 不適用。NCI CTCAE 並未針對這些實驗室檢值異常提供第 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[請參閱臨床試驗資料 (1.2.2)]。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%)、腹瀉(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、疲憊/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 14 和表 15 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值異常。

表 14：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	(%)		(%)	
	所有等級	第 3—4 級	所有等級	第 3—4 級
疲倦/無力	61	11	60	8
腸胃不適				
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/痠痛 ²	38	3	22	0.4
神經系統				
神經病變 ³	33	2.5	28	2.2
呼吸、胸部和喉嚨				
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				
乾裂	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

¹依美國癌症治療研究常見不良事件常用術語標準(NCI CTCAE)第 4.0 版分級

²包括腹瀉、結腸炎以及胃腸炎

³包括背痛、四肢疼痛、肌痛、肌肉骨骼相關之胸痛、背痛、頭痛以及肌肉骨骼不適

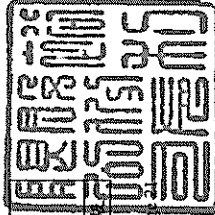
⁴包括周邊神經病變、感覺遲鈍、感覺異常、感覺遲鈍、多發性神經病變

⁵包括咳嗽困難、運動性呼吸困難、喘鳴

⁶包括皮疹、斑狀丘疹、濕疹、接觸性皮炎、紅斑性皮疹、皮膚炎、接觸性皮炎、藥物疹、脂漏性皮膚炎與血疹

表 15：IMpower130 中，≥ 20%接受 Tecentriq 治療的病人發生較基期值惡化的實驗室檢值異常

實驗室檢值異常	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
低血糖症	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
中位總利尿素(TSI)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

每個檢體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，針對含铂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) [請參閱臨床試驗資料(2.2)]。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、逆形顯示惡化或臨床證實惡化為止；或每3週接受docetaxel (n=578)劑量75 mg/m²之靜脈輸注一次，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。此試驗排除有活動性或過去有自體免疫疾病，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。

1.6%的病人發生致命性的不良反應，這些包括肺炎(pneumonia)、敗血症、敗血性休克、呼吸困難、肺出血、猝死、心肌梗塞或腎衰竭。

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、肺積水、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16和表17分別彙整在OAK的不良反應及實驗室檢驗值異常。

表16：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
呼吸困難				
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 全疲倦及無力

² 含咳嗽及運動性咳嗽

³ 含肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼痠痛、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、接觸性皮炎、膿疱疹、類天皰瘡

表17：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
低血鈣症	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用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 [請參閱臨床試驗資料(2.3)]。病人接受Tecentriq 840 mg (452位)或安慰劑(438位)靜脈輸注，隨後接受nab-paclitaxel (100 mg/m²)靜脈輸注。每個28天週期中，Tecentriq在第1及15天給予，而nab-paclitaxel在第1、8及15天給予，直到依實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)確認放射影像學上的疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。在可進行安全性評估的族群中，Tecentriq併用nab-paclitaxel組的Tecentriq暴露期中位數為24.1週(範圍：0-139週)，nab-paclitaxel暴露期中位數為22.1週(範圍：0-137週)。安慰劑組的安慰劑暴露期中位數為22.1週(範圍：0-109週)，nab-paclitaxel暴露期中位數為21.8週(範圍：0-103週)。

接受Tecentriq併用nab-paclitaxel治療的病人最常見的不良反應(≥20%)為疲勞(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%)。最常见的第3-4级不良反应(发生率≥2%)为嗜中性白血球减少症(8.2%)、周围神经病变(5.5%)、嗜中性白血球计数降低(4.6%)、疲乏(4%)、贫血(2.9%)、低钾血症(2.2%)、肺炎(2.2%)以及天门冬酰胺转氨酶升高(2.0%)。

Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 组中，有 6.4% (29/452) 的病人因不良反应而停止 Tecentriq 治疗。最常见造成停止 Tecentriq 治疗的不良反应为周围神经病变(0.9%)。Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 组中，有 1.3% (6/452) 的病人发生致命性不良反应；这些反应包括败血症休克、死亡(肺膜肺炎、自體免疫性肝炎、吸入异物、肺炎、肺栓塞、30.8% (139/452) 的病人因不良反应导致 Tecentriq 治疗中断；最常见(≥2%)者为嗜中性白血球减少症、嗜中性白血球计数降低、甲状腺功能亢进及疲乏。22.8% (103/452) 的病人发生严重不良反应。最常发生的严重不良反应(≥1%)为肺炎、泌尿道感染、呼吸困难及发烧。

Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 组中，有 13.1% (59/452) 的病人发生需要使用全身性皮质类固醇治疗的免疫相关不良反应。

Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 组中至少有 10% 的病人发生的不良反应集表于表 18。以 Tecentriq 治疗的病人至少有 20% 发生，且较基期恶化之實驗室檢值異常集表于表 19。

表 18：IMpassion130 中，Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 组的 TNBC 病人有 ≥ 10% 发生的不良反应(所有等级)

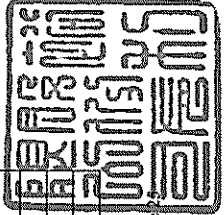
不良反應	Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=452)		Nab-paclitaxel (n=438)	
	所有等級	第 3 至 4 級	所有等級	第 3 至 4 級
病人百分比(%)				
皮膚和皮下組織異常				
皸裂	56	0.7	58	0.2
皮疹	17	0.4	16	0.5
瘙癢	14	0	10	0
一般異常和注射部位狀況				
疲倦	47	4	45	3
發燒	19	0.7	11	0
周邊水腫	15	0.2	16	1
無力	12	0.4	11	0.9
胃腸道異常				
噁心	46	1	38	2
腹瀉	33	1	34	2
便秘	25	0.7	25	0.2
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
丙酮酸轉氨酶增加	10	2	9	1
神經系統異常				
頭痛	23	0.4	22	0.9

周邊神經病變	22	6	22	3
周邊感覺神經病變	16	2	12	2
味覺異常	14	0	14	0
鼻塞	14	0	11	0
呼吸道、胸腔與縱膈腔異常				
咳嗽	25	0	19	0
呼吸困難	16	0.9	15	0.7
代謝及營養異常				
食欲降低	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				
甲状腺功能低下	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附錄標準(NCI CTCAE) 第 4.0 版分級

表 19：IMpassion130 中接受 Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 治疗的 TNBC 病人有 ≥20% 发生较基期恶化之實驗室檢值異常

實驗室檢值異常	Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=452)		Nab-paclitaxel (n=438)	
	所有等級 ¹	第 3 至 4 級	所有等級 ¹	第 3 至 4 級
病人百分比(%)				
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



每個依從的發生率是依據具有基期值和試驗中至少一個實驗室檢值之病人數：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語彙標準(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 位晚期小細胞肺癌病人在第 1 天接受 Tecentriq 1200 mg 和 carboplatin AUC 5 mg/mL/min，並在每個 21 天週期的第 1、2 和 3 天靜脈注射 etoposide 100 mg/m²，最多 4 個週期，接著每 3 週接受一次 Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止[請參閱臨床試驗資料(1.2.4)]。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。

接受 Tecentriq 的病人有 2%發生致命性不良反應。這些不良反應包括肺炎 (pneumonia)、呼吸衰竭、嗜中性白血球減少和死亡(各 1 位病人)。

接受 Tecentriq 的病人有 37%發生嚴重不良反應。>2%病人的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia) (4.5%)、嗜中性白血球減少症(3.5%)、熱性嗜中性白血球減少症(2.5%)和血小板減少(2.5%)。

有 11%的病人因不良反應而停止 Tecentriq 治療。>2%的病人最常見需要永久停止治療的不良反應為輸注相關反應(2.5%)。

59%的病人發生導致 Tecentriq 治療中斷的不良反應；最常見的(> 1%)不良反應為嗜中性白血球減少症(22%)、貧血(9%)、白血球減少症(7%)、血小板減少症(5%)、疲倦 (4.0%)、輸注相關反應(3.5%)、肺炎(pneumonia)(2.0%)、熱性嗜中性白血球減少症 (1.5%)、ALT 升高(1.5%)和噁心(1.5%)。

表 20 和 21 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值異常。

表 20：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語彙標準(NCI CTCAE)第 4.0 版分級

表 21：IMpower133 中，≥20%接受 Tecentriq 治療的小細胞肺癌病人發生較基期值惡化的實驗室檢值異常

實驗室檢值異常	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
低血鈣症	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語彙標準(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值

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[請參閱臨床試驗資料(1.2.5)]。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%的病人發生致命性的不良反應。導致死亡最常見的不良反應為胃腸道及食道靜脈曲張出血(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]、肺炎或嗜中性白血球減少症(1.2%)、輸注相關反應/細胞激發症候群(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 22 和 23 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值異常。

表 22：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 ¹ (%)	第 3-4 級 ² (%)	所有等級 ¹ (%)	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
實驗室檢值				
體重降低	11	0	10	0
皮膚和皮下組織異常				
瘙癢	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 4.0 版分級

表 23：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值異常

實驗室檢值異常	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
低血鈣症	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

每個檢值的發生率是依據具有基期值和在試驗中至少一個實驗室檢值之病人數：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 4.0 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。

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异性。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 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出治療中出現抗藥物抗體(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出治療中出現 ADA 陽性反應。檢出治療中出現 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 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出治療中出現 ADA 陽性反應。ADA 形成發生時間的中位數為 3 週。這些陽性 ADA 用於中和 atezolizumab 的能力尚未知。檢出治療中出現 ADA 陽性反應的病人，也出現 atezolizumab 的全身暴露量下降[請參閱藥物動力學特性(1.1)]。探索性分析指出，相較於在第 4 週時檢出治療中出現 ADA 陽性反應的病人，第 4 週 ADA 陽性反應的病人，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 IMpower010 接受 atezolizumab 的 487 位可評估 ADA 的非小細胞肺癌病人中，有 31% (n = 152) 在一或多個用藥後時間點檢出治療中出現 ADA 陽性反應。在 PD-L1 陽性(≥1%)腫瘤細胞(TC)第 II-III 期族群的 241 位病人中，有 28% (n = 67) 的病人在一

個或多個用藥後時間點檢出治療中出現 ADA 陽性反應。治療中出現 ADA 陽性反應的病人，相較於 ADA 為陰性反應的病人，其全身性 atezolizumab 暴露較低[研究期間藥物動力學特性(1)]。ADA 陽性反應的病人數和 DFS 事件數不足(19%；至第 7 週時為 39/207)，因此無法確定 ADA 是否會改變 atezolizumab 的療效。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 前檢出 ADA 陽性反應。這些特合性 ADA 用於中和 atezolizumab 的能力尚未知。相較於 ADA 陰性反應的病人，檢出治療中出現 ADA 陽性反應的病人，其 atezolizumab 的全身暴露量較低[研究期間藥物動力學特性(1)]。有 ADA 的出現並未增加不良反應的發生率或嚴重程度[研究期間臨床試驗資料(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出治療中出現 ADA 陽性反應。在 IMPassion130 的 178 位 PD-L1 陽性乳腺癌三陰性乳癌病人中，有 12% 在一或多個用藥後時間點檢出治療中出現 ADA 陽性反應。檢出治療中出現 ADA 陽性反應的病人，觀察到其 atezolizumab 的全身暴露量下降[研究期間藥物動力學特性(1)]。PD-L1 陽性乳腺癌中且檢出 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，檢出治療中出現 ADA 陽性反應的病人，其 atezolizumab 的全身暴露量較低[研究期間藥物動力學特性(1)]。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 陽性反應的病人族群(20%: 58/288)似乎療效略低(對整體存活期的影響)[研究期間臨床試驗資料(12.5)]。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。

9 用量

目前沒有關於 Tecentriq 的用藥過量資料。

10 藥理特性

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 細胞增生與細胞增殖。

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 藥效藥理特性

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、未糖基化的 IgG1 κ 免疫球蛋白，計算出的分子量為 145 kDa。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致瘤性、致突變性、生育力損害

不曾進行過研究測試 atezolizumab 的潛在致瘤性或基因毒性。

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、重複劑量毒性試驗中，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的 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。對於公猴發生生殖器官則未觀察到有影響。

10.3.2 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腺絡膜腦膜炎病毒後亦表現出較低的存活率。

11 藥物動力學特性

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。其血清半衰期為 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 血清半衰期隨時間降低，相較於基期值的平均最大降低 (CV%) 均為 17% (41%)。然而，並不認為血清半衰期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[估算腎絲球過濾率(GFR) 30 至 89 mL/min/1.73 m²]、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 表現程度或體態狀態對 atezolizumab 的全身暴露量均無臨床顯著的影響。在 Tecentriq 的臨床試驗中，治療中出現 ADA 陽性反應的病人，其 atezolizumab 清除率中位數較 ADA 陰性反應的病人高 19% (範圍：18% 至 49%)。

12 臨床試驗資料

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[肌酸酐清除率(CrCl) 30 – 59 mL/min]、美國東岸癌症臨床研究合作

組織(EOG)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日內曾接受過性減毒疫苗、或6週內曾接受過全身性免疫促進藥物、或2週內曾接受過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)評估的總實客觀反應率(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。病人在基期時不適含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染色的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ECOG體能狀態為0或1。不適含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%的病人曾接受過鉑術前輔助或鉑術後輔助化療治療並發生疾病惡化。

所有病人及2個PD-L1次群組中的confirmed ORR彙整於表24。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後發生疾病惡化的24位病人中，ORR為33% (95% CI: 16%, 55%)。

表 24: 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			
確實有反應者	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			
+ 表示觀限值 (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療藥物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 併用含鉑化療藥物 (即 cisplatin 或 carboplatin 與 gemcitabine)，以及含鉑化療藥物單獨使用 (對照組)。適合 cisplatin 及不適含 cisplatin 的病人都包括在該試驗中。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

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 的療效已在多項中心、開放性的IMvigor210 (Cohort 2) 中研究。本試驗納入310位至少一種含鉑化療治療期間或治療後發生疾病惡化，或於含鉑術前輔助或輔助化療治療後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日內曾接受過性減毒疫苗、或6週內曾接受過全身性免疫促進藥物 (immunostimulatory agents) 或納入前2週內曾接受過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IRF使用 RECIST v1.1 評估的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，而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後發生疾病惡化。41%的病人先前曾因轉移性癌症而接受2種或以上全身性治療。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，並採用其結果來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%。

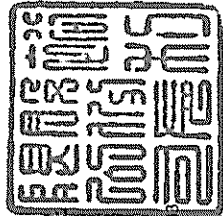
所有病人及2個PD-L1次群組中的confirmed ORR及DOR中位數彙整於表25。本試驗的追蹤時間中位數為32.9個月。在術前輔助或輔助化療後發生疾病惡化的59位病人中，ORR為22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%)。

表 25: 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
IRF評估			
確實有反應者	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)	27.7	20.9	29.7
(範圍)	(2.1+, 33.4+)	(2.1+, 33.4+)	(4.2, 31.2+)
+ 表示觀限值(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)

PD-L1表現≥1%的II-IIIA期非小細胞肺癌之輔助性治療



Tecentriq 的療效已在一項多中心、隨機分配、開放性的試驗 IMpower010 中評估針對腫瘤已完全切除並符合接受含 cisplatin 輔助化療條件的非小細胞肺癌病人之輔助性治療。符合條件的病人必須患有根據國際抗癌聯盟/美國癌症聯合委員會系統第 7 版第 IB 期(腫瘤 ≥ 4 cm)-第 IIIA 期的非小細胞肺癌。本試驗排除的病人為：有自體免疫疾病史；有特發性肺纖維化、器官化肺炎、藥物引發性肺炎、特發性肺炎或曾有活性肺炎的證據；隨機分配前 28 天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，或於隨機分配前 2 週內曾接受全身性免疫抑制劑。

共 1005 位腫瘤完全切除並接受含 cisplatin 輔助化療的病人，隨機分配(1:1)接受 Tecentriq 1200 mg 靜脈輸注，每 3 週一次，共 16 個週期，除非疾病復發或發生不可接受的毒性，或接受最佳支持性照護(BSC)。隨機分配係根據性別、疾病分期、組織學以及 PD-L1 表現進行分層。

在隨機分配階段的基期和在第一週期的第一年內每 4 個月進行一次腫瘤評估，然後每 6 個月評估一次，直到第 5 年，之後為每年評估一次。

病人年齡中位數為 62 歲(範圍：26 至 84)，67% 為男性。大多數為白人(73%)及亞洲人(24%)。多數病人現為吸菸者或曾為吸菸者(78%)，病人的基期 ECOG 體能狀態為 0 (55%)或 1 (44%)。總體而言，12% 的病人為第 IB 期，47% 為第 II 期，41% 為第 IIIA 期疾病。PD-L1 表現的定義為以 VENTANA PD-L1 (SP263)分析法測量表現 PD-L1 的腫瘤細胞百分比，有 53% 的病人 $\geq 1\%$ ，44% 的病人 $< 1\%$ ，而 2.6% 的病人為未知。

主要療效指標為試驗主持人評估的無疾病存活期(DFS)。主要療效分析族群(n=476)為腫瘤細胞上 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ (PD-L1 $\geq 1\%$ TC)的第 II-III A 期非小細胞肺癌病人。DFS 定義為從隨機分配日以下任何一項發生日期的時間：第一次有記錄的疾病復發、新的原發性非小細胞肺癌、或任何原因導致的死亡，以先發生者為準。關鍵次要療效指標為意圖治療族群(ITT)的整體存活期(OS)。

在進行 DFS 期中分析時，本試驗證明 PD-L1 $\geq 1\%$ TC、第 II-III A 期病人族群的 DFS 具有統計學上顯著的改善。

療效結果如表 26 與圖 1 所示。

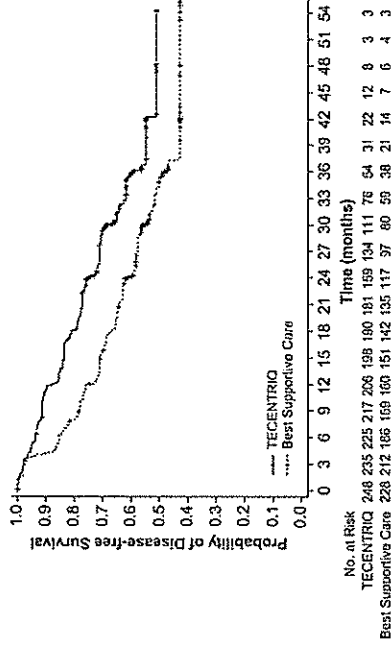
表 26：IMpower010 中具 PD-L1 $\geq 1\%$ TC 的第 II-III A 期非小細胞肺癌病人之療效結果

	A 組： Tecentriq N = 248	B 組： 最佳支持性照護(BSC) N = 228
無疾病存活期		
事件數(%)	88 (35)	105 (46)
中位數時間(月)	NR	35.3
(95% CI)	(36.1, NE)	(29.0, NE)
危險比 ¹ (95% CI)		0.66 (0.50, 0.88)
p 值		0.004
CI = 信賴區間，NE = 無法估計，NR = 未達到		
¹ 依癌症分期、性別和組織學進行分層		

針對 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 的第 II-III A 期非小細胞肺癌病人(n=229)事先規定之次要族群分析，Tecentriq 組的 DFS 中位數尚未達到 (95% CI：42.3 個月，NE)，而最佳支持性照護組的 DFS 中位數為 35.7 個月 (95% CI：29.7，NE)，HR 為 0.43 (95% CI：0.27，0.68)。針對 PD-L1 TC 1-49% 的第 II-III A 期非小細胞肺癌病人(n=247)的探索性族群

分析，Tecentriq 組的 DFS 中位數為 32.8 個月 (95% CI：29.4，NE)，而最佳支持性照護組為 31.4 個月 (95% CI：24.0，NE)，HR 為 0.87 (95% CI：0.60，1.26)。

圖 1：IMpower010 中具有 PD-L1 $\geq 1\%$ TC 的第 II-III A 期非小細胞肺癌病人之無疾病存活期之 Kaplan-Meier Plot



在進行 DFS 期中分析時，PD-L1 $\geq 1\%$ TC 的第 II-III A 期病人族群中有 19% 已經死亡。此族群的 OS 探索性分析之分層 HR 為 0.77 (95% CI：0.51，1.17)。

未接受過化療療法且具 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) $\geq 1\%$ of tumor cells 或 tumor infiltrating immune cells (IC) covering $\geq 1\%$ 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 $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$)，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 $\geq 1\%$ 且任何 IC vs. TC $< 1\%$ 且 IC $\geq 1\%$) 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/m²) 及 pemetrexed (500 mg/m²)，或 carboplatin (AUC 6 mg/mL/min) 及 pemetrexed (500 mg/m²)，最多 4 或 6 個週期。隨後接受 pemetrexed 500 mg/m² 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/m²)，並於第 1 及 8 天接受 gemcitabine (1250 mg/m²)，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/m²)，最多 4 或 6 個週期。隨後接受最佳支持性護理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、腫瘤未生長於危險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 預先地評估腫瘤組織的 PD-L1 表達量，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%。

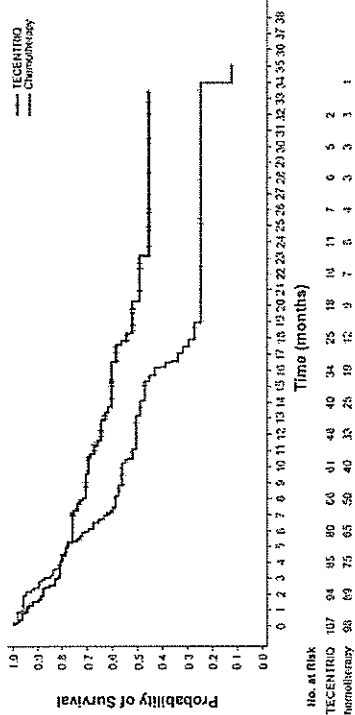
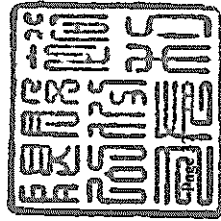
在 205 位未接受過化學療法，且具 PD-L1 高表現(TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%)，並排除具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之第 IV 期非小細胞肺癌病人中，年齡中位數為 65 歲(範圍：33 至 87)，70% 的病人為男性。大多數病人為白人(82%)及亞洲人(17%)。基期 ECOG 體能狀態為 0 (36%) 或 1 (64%)；88% 目前或過去為吸煙者；76% 病人為非鱗狀疾病而 24% 病人為鱗狀疾病。

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之改善。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 27 及圖 2 所示。

表 27：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 組相較的分層對數常數(Log-Rank)檢定結果 ⁴ 相較於期中分析的分層分配 α 值為 0.0413(雙尾)。 CI = 信賴區間；NE = 無法估計		

圖 2：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)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 酪氨酸抑制劑。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 4 週內施打過全身性免疫抑制劑或於隨機分配前 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肺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/m² 或 200 mg/m²、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/m² 或 200 mg/m²、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/m² 或 200 mg/m²、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組織的 PD-L1 腫瘤表現。在基期時收集腫瘤組織用於 IGE 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 IGE-WT (T-效應基因標記 [IGE] 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，IGE-WT 次族群中的 OS，以及 IGE-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 IGE-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/m² 的劑量，而剩餘的 87% 則接受 paclitaxel 200 mg/m² 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。

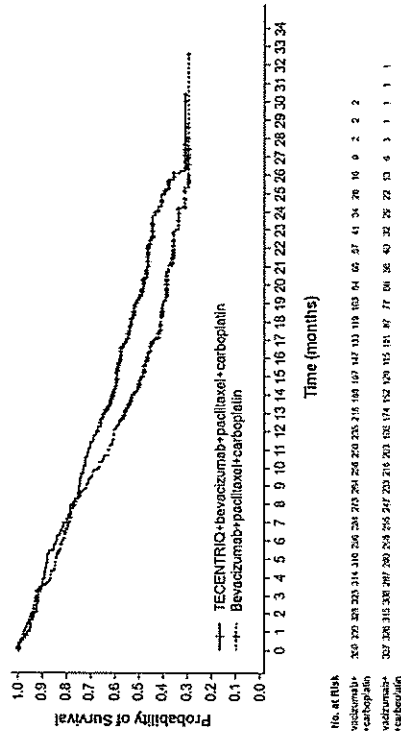
試驗顯示在 IGE-WT 和 ITT-WT 次族群中，B 組和 C 組之間的 PFS 在統計學上有顯著改善，但根據最終的 PFS 分析，A 組和 C 組之間的任何次族群並未顯示顯著差異。在 OS 的期中分析中，觀察到相較於 C 組，B 組在統計學上有顯著改善；但 A 組相較於 C 組並未觀察到此情況。ITT-WT 次族群的療效結果如表 28 與圖 3 所示。

表 28：IMpower150 中 ITT-WT 族群的療效結果

	C 組：Avastin (bevacizumab) 與 Paclitaxel 與 Carboplatin	B 組：Tecentriq 併用 Avastin (bevacizumab)、Paclitaxel 與 Carboplatin	A 組：Tecentriq 併用 Paclitaxel 與 Carboplatin
死亡 (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
中位數時間 (月)	14.7 (13.3, 16.9)	19.2 (17.0, 23.8)	19.4 (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 (6.3, 7.9)	8.5 (7.3, 9.7)	6.7 (5.6, 6.9)
危險比 ² (95% CI)	---	---	---

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)
依據 OS 期中分析。			
¹ 依性別、是否出現肝轉移，以及 TC 和 IC 的 PD-L1 表現狀態分層。			
² 依據與 C 組比較的分期對數等級檢定結果。			
³ 相較於期中分析的分數 α = 0.0174 (雙尾)。			
⁴ 相較於期中分析的分數 α = 0.0128 (雙尾)。			
⁵ 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。			
⁶ 相較於最終 PFS 分析的分數 α = 0.006 (雙尾)。			
CI = 信賴區間			

圖 3：IMpower150 中 ITT-WT 族群整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線



IMpower130

在一項多中心、隨機分配 (2:1) 的開放性試驗 IMpower130 中，評估 Tecentriq 併用 nab-paclitaxel 和 carboplatin 用於先前未接受過以化學療法治療轉移性疾病的第 IV 期非鱗狀非小細胞肺癌病人的療效。若適合，先前有接受 EGFR 或 ALK 激酶抑制劑者符合納入資格。本試驗排除的病人為：有自體免疫病史、於隨機分配前 28 天內施打活性減毒疫苗、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、有活動性或未治療的 CNS 轉移。隨機分配依性別、是否出現肝轉移、根據 VENTANA PD-L1 (SP142) 分析法的腫瘤 PD-L1 表現分層如下：TC3 與任何 IC、TC0/1/2 與 IC2/3、TC0/1/2 和 IC0/1。病人經隨機分配至以下治療療程之一：

- 在每個 21 天週期的第 1 天接受 Tecentriq 1200 mg、第 1、8、15 天接受 nab-paclitaxel 100 mg/m²，第 1 天接受 carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多 4 或 6 週期。之後每 3 週接受一次 Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或無法接受之毒性為止，或

- 在每個 21 天週期的第 1、8、15 天接受 nab-paclitaxel 100 mg/m²，第 1 天接受 carboplatin AUC 6 mg/mL/min，為期最多 4 或 6 週期，之後接受最佳支持照護或 pemetrexed。

試驗開始後的前 48 週，每 6 週執行一次腫瘤狀態評估，之後每 9 週進行一次。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 版的 PFS 以及 OS，於經評估與記錄未有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的病人族群(ITT-WT)進行分析。

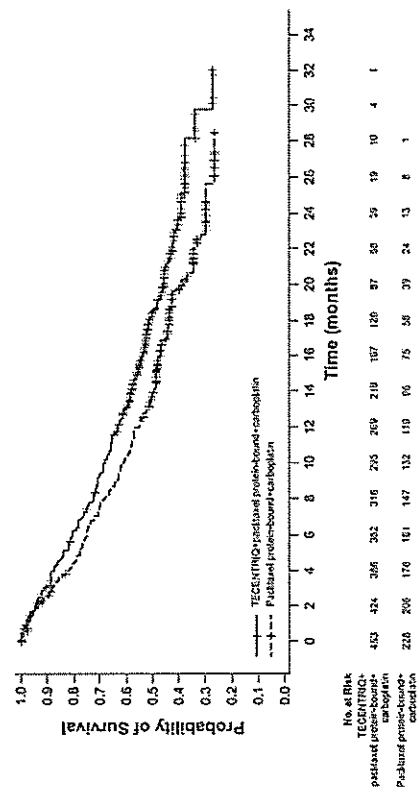
試驗共納入 724 位病人，其中 681 位(94%)為 ITT-WT 族群。年齡中位數為 64 歲(範圍：18 至 86 歲)，59% 為男性。大多數病人為白人(90%)、2% 為亞洲人、5% 為西班牙裔、4% 為黑人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(41%)或 1 分(58%)。多數病人現為吸菸者或曾為吸菸者(90%)。腫瘤 PD-L1 表現為 TC0/1/2 和 IC0/1 的比例為 73%；TC3 和任何 IC 的比例為 14%；TC0/1/2 和 IC2/3 的比例為 13%。

ITT-WT 族群的療效結果如表 29 與圖 4 所示。

表 29：IMpower130 的療效結果

	Tecentriq 與 nab-paclitaxel 和 carboplatin		Nab-paclitaxel 與 carboplatin	
整體存活期 ¹	n = 453	n = 228	n = 453	n = 228
死亡(%)	228 (50%)	131 (57%)	228 (50%)	131 (57%)
中位時間(月)	18.6	13.9	18.6	13.9
(95% CI)	(15.7, 21.1)	(12.0, 18.7)	(15.7, 21.1)	(12.0, 18.7)
危險比 ² (95% CI)	0.80 (0.64, 0.99)		0.80 (0.64, 0.99)	
p 值 ³	0.0384 ⁴		0.0384 ⁴	
無惡化存活期 ⁶	n = 453	n = 228	n = 453	n = 228
事件數(%)	330 (73%)	177 (78%)	330 (73%)	177 (78%)
中位時間(月)	7.2	6.5	7.2	6.5
(95% CI)	(6.7, 8.3)	(5.6, 7.4)	(6.7, 8.3)	(5.6, 7.4)
危險比 ² (95% CI)	0.75 (0.63, 0.91)		0.75 (0.63, 0.91)	
p 值 ³	0.0024 ⁵		0.0024 ⁵	
客觀反應率 ^{6,7}	n = 453	n = 228	n = 453	n = 228
反應人數(%)	207 (46%)	74 (32%)	207 (46%)	74 (32%)
(95% CI)	(41, 50)	(26, 39)	(41, 50)	(26, 39)
完全反應(CR)	22 (5%)	2 (1%)	22 (5%)	2 (1%)
部分反應(PR)	185 (41%)	72 (32%)	185 (41%)	72 (32%)
反應期間 ^{6,7}	n = 207	n = 74	n = 207	n = 74
中位時間(月)	10.8	7.8	10.8	7.8
(95% CI)	(9.0, 14.4)	(6.8, 10.9)	(9.0, 14.4)	(6.8, 10.9)
¹ 依據 OS 期中分析				
² 依性別與腫瘤組織(TC)與腫瘤浸潤細胞(IC)上的 PD-L1 表現分層				
³ 依據分層分析對數年級(Log-Rank)檢定結果				
⁴ 相較於期中分析的分層 α = 0.0428 (雙尾)				
⁵ 相較於最終 PFS 分析的分層 α = 0.006 (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 已確認之反應				
CI = 信賴區間				

圖 4：IMpower130 整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線



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。試驗排除曾有自體免疫疾病、症狀性或需依賴皮質類固醇的肺部轉移、納入試驗前 4 週內曾接受全身性免疫抑制藥物，或 2 週內曾接受全身性免疫抑制藥物之病人。隨機分配後腫瘤浸潤細胞(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、逆轉顯示惡化或臨床證實惡化為止，或每 3 週靜脈輸注劑量 75 mg/m² 的 docetaxel 一次，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。試驗的前 36 週，每 6 週評估腫瘤狀態，之後每 9 週評估一次。主要療效結果測量為最初 850 位隨機分配病人的整體存活期(OS)，以及有 PD-L1 表現腫瘤病人族群的 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。

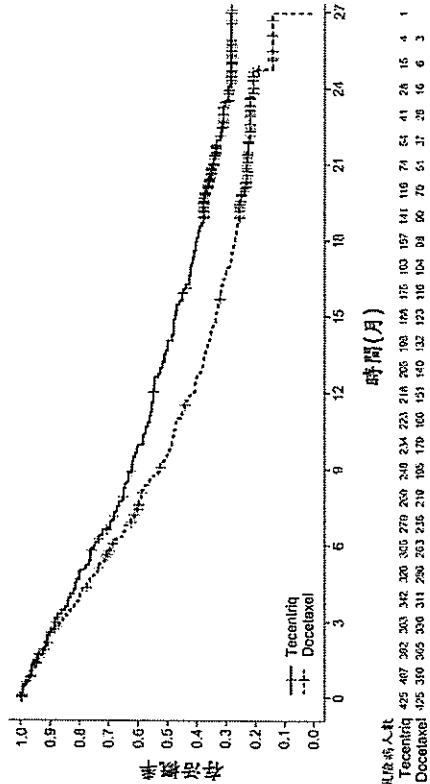
療效結果請見表 30 及圖 5。

表 30：OAK 的療效結果

	Tecentriq		Docetaxel	
最初 850 位病人的整體存活期	N=425		N=425	
病人數	271 (64%)		298 (70%)	
死亡人數(%)	13.8		9.6	
中位數(月)	(11.8, 15.7)		(8.6, 11.2)	
(95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)		0.0004 ³	
風險比 ² (95% CI)				
p 值 ²				

病人數	N=425	N=425	N=425
事件數(%)	380 (89%)	380 (89%)	375 (88%)
總化人數(%)	332 (78%)	332 (78%)	290 (68%)
死亡人數(%)	48 (11%)	48 (11%)	85 (20%)
中位數(月)	2.8	2.8	4.0
(95% CI)	(2.6, 3.0)	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
風險比 ¹ (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	0.95 (0.82, 1.10)	
客觀反應率 (ORR) ⁴			
病人數	N=425	N=425	N=425
ORR, 人數 (%)	58 (14%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% CI)	(11%, 17%)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
完全反應 (CR)	6 (1%)	6 (1%)	1 (0.2%)
部分反應 (PR)	52 (12%)	52 (12%)	56 (13%)
反應時間 ³	N=58	N=57	
中位數(月)	16.3	6.2	
(95% CI)	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)	

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，並採用其結果定義為預先分析的 PD-L1 表現陽性組。在 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 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 表現量低的病人則為 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、隨機分配之試驗 IMPassion130 中，對未曾接受過針對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 治療及腫瘤免疫細胞 (IC) 的 PD-L1 表現量 (PD-L1 染色 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/m²)。病人接受治療直到依 RECIST v1.1 確認放射影像學上的疾病惡化，或出現無法接受的毒性為止。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 表現陽性組以利分析。

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 31，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 31 與圖 7 所示。

表 31：IMpassion130 中，具 PD-L1 表現 ≥ 1% 病人之療效結果

	Tecentriq 併用 nab-paclitaxel (n=185)	PD-L1 表現 ≥ 1% ¹ 安慰劑併用 nab-paclitaxel (n=184)
無惡化存活期 ^{2,3} (最終分析結果) ⁶	138 (74.6%)	157 (85.3%)
事件數 (%)	7.5	5.0
中位數 (月)	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
(95% CI)		
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 腫瘍浸潤免疫細胞(IC)的PD-L1表現量
² 根據主評估標準(RECIST v1.1)
³ 依實體瘤反應評估標準(RECIST v1.1)
⁴ 依PD-L1表達及先前是否接受taxane治療分層
⁵ 根據分層對數等級檢定(stratified log-rank test)
⁶ 數據截止日期為2020年04月14日(非正式檢定結果)
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 $\geq 1\%$ 病人之無惡化存活期 Kaplan-Meier Plot

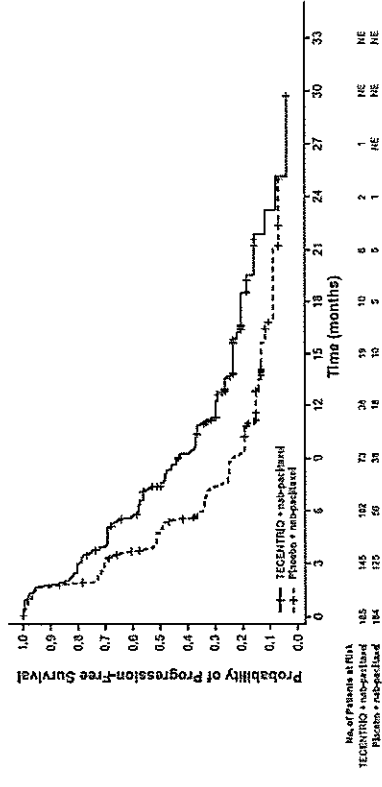
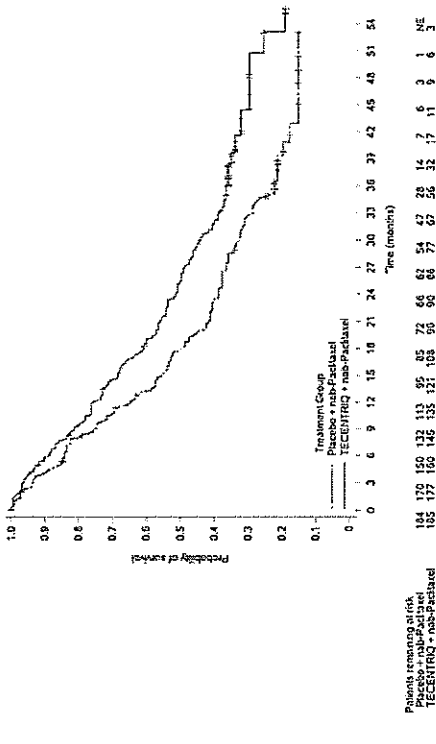


圖 7：IMpassion130 中，具 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 病人之整體存活期 Kaplan-Meier Plot



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

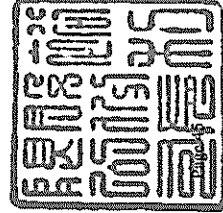
在一項隨機分配(1:1)、多中心、雙盲、安慰劑對照的試驗 IMpower133 中，針對 403 位擴散期小細胞肺癌病人評估 Tecentriq 併用 carboplatin 和 etoposide 療效。試驗 IMpower133 納入擴散期小細胞肺癌病人，這些病人先前並未接受化學治療其擴散期疾病，且 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分。本試驗排除的病人：活動性或未治療的中樞神經系統轉移、有自體免疫疾病史、隨機分配前 4 週內曾施打活菌減毒疫苗，或隨機分配前 1 週內曾接受全身性免疫抑制藥物。

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/m²，最多 4 個週期，接著每 3 週接受一次 Tecentriq 1200 mg，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止；或
- 每個 21 天週期的第 1 天接受安慰劑和 carboplatin AUC 5 mg/mL/min，第 1、2 和 3 天靜脈投予 etoposide 100 mg/m²，最多 4 個週期，接著每 3 週接受一次安慰劑，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

若出現實體瘤反應評估標準(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%)；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 32 與圖 8 所示；亞洲次群體療效結果如表 33 所示。

表 32：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) (95% CI)	12.3 (10.8, 15.9)	10.3 (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) (95% CI)	5.2 (4.4, 5.6)	4.3 (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) (95% CI)	4.2 (4.1, 4.5)	3.9 (3.1, 4.2)

¹ 由試值主持人評估判定
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 依據分層分析對數哥似(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

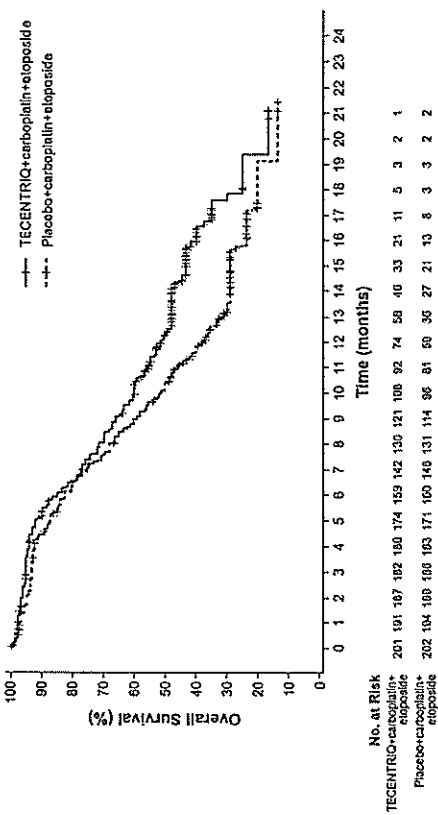


表 33：IMpower133 亞洲次群體的療效結果

	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) (95% CI)	15.4 (11.8, 17.8)	13.2 (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) (95% CI)	4.3 (0.83, 1.38)	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(日本以外的亞洲地區 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 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抑制劑或隨機分配前2週內曾接受全身性免疫抑制劑藥物，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。

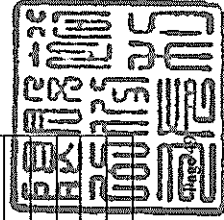
試驗族群中，治療組間的人口統計學與基期疾病特性皆分布平均。病人年齡中位數為65歲(範圍：26至88歲)，83%為男性。大多數的病人為亞洲人(57%)或白人(35%)，40%來自亞洲(不包括日本)。約有75%的病人有大型血管侵犯及/或肝外轉移，而37%病人的基期AFP為 ≥ 400 ng/mL。基期ECOG體能狀態為0分(62%)或1分(38%)。HCC的危險因子有48%為B型肝炎、22%為C型肝炎與31%為非病毒性肝臟疾病。根據巴塞隆納的肝癌分期(BCLC)，多數病人在基期為C期(82%)，16%為B期，3%為A期。

主要療效結果指標為整體存活期(OS)和總獨立療效指標(RRF)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34與圖9所示。

表 34：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)	63 (39)
OS 中位數(月)	NE	13.2
(95% CI)	(NE, NE)	(10.4, NE)
危險比 ¹ (95% CI)	0.58 (0.42, 0.79)	
p 值 ²	0.0006 ²	
無惡化存活期³		
事件數(%)	197 (59)	109 (66)
PFS 中位數(月)	6.8	4.3
(95% CI)	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
危險比 ¹ (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)	
p 值	<0.0001	
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)
(95% CI)	(NE, NE)	(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)	NE	6.3
(95% CI)	(NE, NE)	(4.9, NE)
範圍(月)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)

¹ 底地理區域(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 依據雙側分層對數風險估計(stratified log-rank test)；使用 OBF 方法，以 161/312=52%的資訊為基礎，與 0.004(雙側)的顯著水準相比

³ 根據獨立放射影像審查

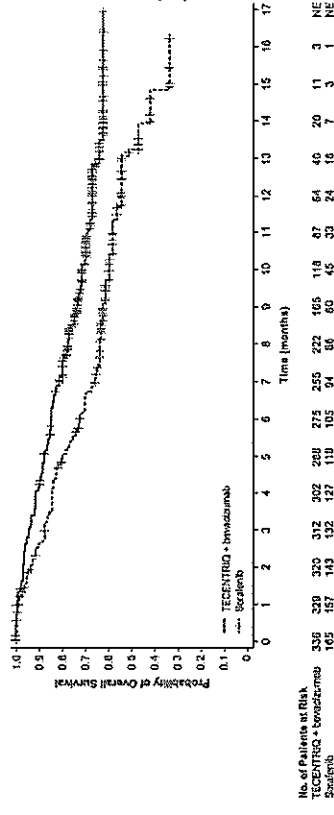
⁴ 根據雙側 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定

⁵ 經修補之反應

+ 表示截斷值(censored value)

CI = 信賴區間；HCC mRECIST = 肝細胞癌實體腫瘤反應評估標準；NE = 無法估計；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 陽性反應的病人族群(20%)似乎療效降低(對整體存活期的影響)[研究週期臨床試驗資料(12.5)、藥物動力學特性(11)]。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、中位血球凝集素比率、AFP (< 400 ng/mL vs. ≥ 400 ng/mL)、轉移部位的数量、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 包裝及儲存

13.1 包裝

Tecentriq 注射液為無菌、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 400 mg/14 mL 或 1200 mg/20 mL 單劑小瓶的紙盒供應。

20 mL、14 mL 玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

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。

13.3 儲存條件

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。

15 其他

CDS 29.0_USP120211015_11.21-TEC-3B01

製造廠

1200 毫克小瓶

(1) 成品製造廠:

廠名：Roche Diagnostics GmbH

廠址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

(2) 成品製造廠:

廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

840 毫克小瓶

成品製造廠

廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

包裝廠:

廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

藥商

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

“肅自潔”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。