

IMFINZI® 抑癌寧注射劑

Durvalumab

50 mg/ml ,500mg/10ml/vial

專業人員版 | 黃湧翰藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症

(藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

➤ Durvalumab 是由阿斯特捷利康 (AstraZeneca) 開發的免疫療法藥物，商品名為 Imfinzi。Durvalumab 在眾多臨床試驗中研究，用於治療各種類型的癌症。重大突破出現在 PACIFIC 試驗中，這是一項全球性的 III 期，隨機，雙盲，安慰劑對照的多中心臨床試驗，旨在評估 Durvalumab 作為治療無法手術第三期非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人的有效性，這些病人在接受鉑金化療和放射治療後沒有進展下，接續 Durvalumab。與安慰劑相比，Durvalumab 顯著地改善了無病生存期。FDA 2017 年授予 Durvalumab 突破性療法和優先審查。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Biliary tract cancer, locally advanced or metastatic 局部晚期或轉移性膽道癌 2022/9 FDA	Phase 3 RCT 685 pts (341pts) Durva+Gem+Cis (344 pts) Placebo+Gem+Cis <i>NEJM Evid. 2022, 1(8)</i>	mOS: Durva+Gem+Cis vs Gem+ Cis : 12.8 vs 11.5(months) (P=0.021) mPFS : Durva+Gem+Cis vs Gem+Cis (7.2 vs 5.7 months, P=0.001) RR : Durva+Gem+Cis vs Gem+Cis: 26.7 vs 18.7%	21-day (8 cycles): Durva : (1500 mg) / Placebo + Gemcitabine (1000 mg/m ²) + Cisplatin (25 mg/m ²) Follow: 1500 mg of durvalumab or placebo q 4 weeks

Non-small cell lung cancer, stage 3, unresectable 不可切除的第三期非小細胞肺癌 2018/2 FDA N Engl J Med. 2017, 377:1919-1929	Phase 3, RCT After two or more cycles of platinum-based chemoradiotherapy 713 pts (473 pts) Durvalumab (236 pts) Placebo	<u>Primary endpoint</u> mPFS: Durvalumab vs Placebo: 16.8 vs 5.6 months (P<0.001) RR : Durvalumab vs placebo : 28.4% vs 16.0% (P<0.001) mDoR (at 18 months): Durvalumab: 72.8% Placebo: 46.8% median time to death or distant metastasis: Durvalumab vs placebo : 23.2 vs 14.6 months (P<0.001) ADR (grade 3,4) Durvalumab: 29.9% Placebo: 26.1%	1 to 42 days after chemoradiotherapy: Durvalumab: 10 mg/kg or placebo, every 2 weeks, up to 12 months
Non-small cell lung cancer, metastatic 轉移性非小細胞癌	RCT Phase 3, Pts with metastatic NSCLC who had not received	mPFS: Dur+CT vs CT: 5.5 vs 4.8 months (P = 0.0009) T + D + CT vs CT : 6.2 vs 4.8 (months) (P = 0.0003)	<u>Arm1:</u> T (75 mg)+ D(1500 mg) + CT , 21-day 4 cycles , followed by D(1500 mg) every 4 weeks, plus T (75

2022/11 FDA Journal of Clinical Oncology. 2023, 41:6, 1213-1227	prior systemic treatment 1,013 pts (3arms) Arm 1 (338 pts): tremelimumab plus durvalumab vs chemotherapy (T + D + CT) Arm 2 (338 pts) durvalumab plus chemotherapy (D + CT) Arm3 (337 pts) chemotherapy alone (CT)	mOS Dur+CT vs CT : 13.3 vs 11.7(months) (P = 0.758) T + Dur + CT vs CT 14.0 vs 11.7(months) (P = 0.0030) RR: T + Dur + CT: 38.8% Dur + CT: 41.5% CT: 24.4% DoR: T + Dur + CT: 9.5(months) Dur + CT: 7(months) CT: 5.1(months) ADR (grade 3 or 4) T + Dur + CT: 51.8% Dur + CT: 44.6% CT: 44.4%	mg)on week 16/cycle 6 <u>Arm2:</u> D(1500 mg) + CT , 21-day 4 cycles , followed by D(1500 mg) every 4 weeks <u>Arm3:</u> CT, 21-day 6 cycles *CT options for all arms: carboplatin plus nab-paclitaxel, cisplatin or carboplatin plus gemcitabine(squamous histology), cisplatin or carboplatin plus pemetrexed
Small cell lung cancer, extensive stage first line treatment (CASPIAN))	Phase 3,RCT Pts with untreated ES-SCLC	<u>Primary endpoint</u> mOS: D + CT vs CT : 13.0(months)	<u>Arm1:</u> T (75 mg)+ D(1500 mg) + CT , four 21-day cycles , followed by D(1500 mg) every

廣泛期小細胞癌 2020/3 FDA Lancet. 2019 , 23, 394(10212), 1929-1939.	805 pts Arm 1(268 pts) : Durvalumab + platinum–etoposide Arm 2 (268 pts) Durvalumab + tremelimumab plus platinum–etoposide Arm 3 (269 pts) Platinum–etoposide	vs 10.3(months) (P = 0.0047) mPFS : D + CT: 5.1(months) CT: 5.4(months) RR: D + CT: 68% CT: 58% (*T + D + CT :the sponsor remains masked to this group)	4 weeks, plus T (75 mg)on week 16/cycle 6 <u>Arm2:</u> D(1500 mg) + CT , four 21-day cycles , followed by D(1500 mg) every 4 weeks <u>Arm3:</u> CT, six 21-day cycles (CT: Etoposide 80–100 mg/m², days 1–3 Carboplatin AUC (5–6 mg/mL) Cisplatin :75–80 mg/m²)
Hepatocellular carcinoma, unresectable 不可切除的肝細胞癌 2022/10 FDA NEJM Evid. 2022, 1(8)	RCT Phase 3 (1171 pts with confirmed uHCC who had not received prior systemic treatment Arm 1 : (393 pts) : STRIDE (Single Tremelimumab	mOS STRIDE: 16.43(months) Sorafenib: 13.77(months) (P=0.0035) mPFS: STRIDE: 5.4 (months) Durvalumab: 3.8 (months) Sorafenib: 5.6 (months)	<u>STRIDE :</u> Tremelimumab 300mg one dose plus 1500mg durvalumab every 4 weeks <u>Durvalumab :</u> 1500mg , every 4 weeks <u>Sorafenib :</u> 400 mg , twice daily

	Regular Interval Durvalumab)	RR :	
	Arm 2: (389 pts) Durvalumab	STRIDE: 20.1% (CR: 3.1%) Durvalumab: 17.0% (CR: 1.5%)	
	Arm3 : (389 pts) Sorafenib	Sorafenib: 5.1% (CR: 0%)	

CR: complete remission, mOS : median overall survival, mPFS :median progression-free survival, DoR : Duration of response, RCT : randomized control trial, RR: Response rate

作用機轉

Durvalumab 是一種人免疫球蛋白 G1 kappa 單株抗體，可阻斷程序性細胞死亡配體 1 (PD-L1) 與 PD-1 和 CD80 (B7.1) 的結合；PD-L1 阻斷導致 T 細胞活化增加，使 T 細胞能夠殺死腫瘤細胞。PD-L1 是一種表達於腫瘤細胞和腫瘤浸潤細胞的免疫檢查點蛋白，通過與 PD-1 和 B7.1 結合下調抗腫瘤 T 細胞功能；阻斷 PD-1 和 B7.1 交互作用可恢復抗腫瘤 T 細胞功能。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕致吐風險（低於 10%的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：Lymphocytopenia (43%; grades 3/4: 17%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：周邊水腫(<10%)
2. 中樞神經系統：疲勞(34%)，聲音異常(<10%)
3. 胃腸道消化系統：腹痛(10%)
4. 內分泌與代謝系統：高血糖(52%)，高鉀血症(32%)，低鈣血症(46%)，低鈉血症(33%)，甲狀腺功能低下(12%)
5. 肝臟系統：血清丙麩氨酸轉移酶(γ -GT))升高(24%)，血清丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(39%)，血清天冬氨酸轉氨酶(AST)升高(36%)

6. 呼吸系統：咳嗽(≤40%)，肺炎(17%)，肺炎腫(≤34%; 包括肺纖維化)，痰性咳嗽(≤40%)，上呼吸道感染(26%)
7. 皮膚系統：瘙癢(12%)，皮疹(23%; 包括皮膚炎)，夜間盜汗(<10%)
8. 泌尿生殖系統：排尿困難(<10%)
9. 感染風險：感染(<10%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 治療開始前肝腎功能不全
 - 不需調整
- 於治療中發生肝腎功能不全的劑量調整，請參閱本網站[免疫治療副作用評估與處理](#)。
- 用藥原則
 - 建議不要降低 Imfinzi®劑量。
 - 一般而言，對於嚴重 (第 3 級) 免疫介導性不良反應，應暫不給藥。
 - 對於有生命危險 (第 4 級) 的免疫介導性不良反應、復發且需要全身性免疫抑制治療的嚴重 (第 3 級) 免疫介導性不良反應，或開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將皮質類固醇劑量降至小於等於每天 10 mg prednisone 或等效劑量，應永久停用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應	嚴重度	治療調整
心血管毒性：心肌炎	Grade 2, 3, or 4	永久停用 durvalumab。

皮膚毒性	輕度或中度非剝脫性皮炎	可以使用局部潤膚劑和/或局部皮質類固醇進行處理。
	剝脫性皮炎: 疑似 SJS、TEN 或 DRESSa	停用 durvalumab；皮質類固醇減量後，毒性完全或部分消失（0 級或 1 級）後可重新使用。 如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內沒有完全或部分反應，或者如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將 prednisone 減至 <10 mg/天（或等效物），則永久停用 durvalumab。
	確認為 SJS、TEN 或 DRESSa	永久停用 durvalumab。
內分泌異常	Grade 3 or 4	暫停 durvalumab 直至臨床穩定或永久停用（取決於嚴重程度）。
	腎上腺功能不全, $\geq$ grade 2	開始症狀治療。（根據臨床情況開始使用荷爾蒙療法。）
	糖尿病 type 1	根據臨床情況開始使用胰島素。
	腦下垂體炎	暫停或停用 durvalumab（取決於嚴重程度）。根據臨床情況開始使用荷爾蒙療法。
	甲狀腺功能亢進	根據臨床情況開始使用藥物治療。
	甲狀腺機能低下	根據臨床情況開始使用甲狀腺激素治療。
胃腸道毒性：結腸炎	Grade 2	暫停 durvalumab；皮質類固醇減量後，毒性完全或部分消退（0 級或 1 級）後可重新使用。 如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內沒有完全或部分反應，或者如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將 prednisone 減至 <10 mg/天（或等效物），則永久停用 durvalumab。

	Grade 3	暫停 durvalumab；皮質類固醇減量後，毒性完全或部分消退（0 級或 1 級）後可重新使用。 如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內沒有完全或部分反應，或者如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將 prednisone 減至 <10 mg/天（或等效物），則永久停用 durvalumab。
	Grade 3: Durvalumab in combination with tremelimumab	永久停用 durvalumab。
	Grade 4	永久停用 durvalumab。
胃腸道毒性：腸穿孔	Any grade	永久停用 durvalumab。
神經毒性	Grade 2	暫停 durvalumab；皮質類固醇減量後，毒性完全或部分消退（0 級或 1 級）後可重新使用。 如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內沒有完全或部分反應，或者如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將 prednisone 減至 <10 mg/天（或等效物），則永久停用 durvalumab。
	Grade 3 or 4	永久停用 durvalumab。
眼部疾病：原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome)		可能需要全身性皮質類固醇來降低永久性視力喪失的風險。
肺部毒性：肺炎	Grade 2	暫停 durvalumab；皮質類固醇減量後，毒性完全或部分消退（0 級或 1 級）後可重新使用。 如果在開始使用皮質類固醇後 12 週內

		沒有完全或部分反應，或者如果在使用皮質類固醇後 12 週內無法將 prednisone 減至 <10 mg/天 (或等效物)，則永久停用 durvalumab。
	Grade 3 or 4	永久停用 durvalumab。
輸注反應	Grade 1 or 2	中斷或減慢 durvalumab 輸注速度。可考慮在下次給 durvalumab 前給予藥物緩解。
	Grade 3 or 4	永久停用 durvalumab。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- 皮質類固醇（全身性）：可能會降低免疫檢查點抑制劑（抗 PD-1、-PD-L1 和 -CTLA4 療法）的治療效果。處置：在免疫檢查點抑制劑治療開始期間，使用 prednisone 劑量相當於每天 10 毫克或更多，需仔細考慮皮質類固醇的需要。但仍然推薦使用皮質類固醇治療免疫相關的不良事件。

臨床監測項目

- 腎功能(Serum creatinine)、肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 治療前檢驗甲狀腺功能
- 監測血糖（血糖過高）。評估妊娠狀況（在有生殖潛力的女性中開始治療之前）。
- 密切監視免疫引起的不良反應的症狀，包括結腸炎、腹瀉、內分泌病（腎上腺功能不全、糖尿病、垂體炎、甲狀腺疾病）、肝炎、心血管毒性（心肌炎、心包炎、心律不整、心功能不全，心臟衰竭和血管炎）、肌炎、肺炎，皮膚毒性和眼毒性。
- 監測輸注相關反應的症狀。如果接受/接受造血幹細胞移植，則應密切監測移植相關的早期排斥症狀。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙

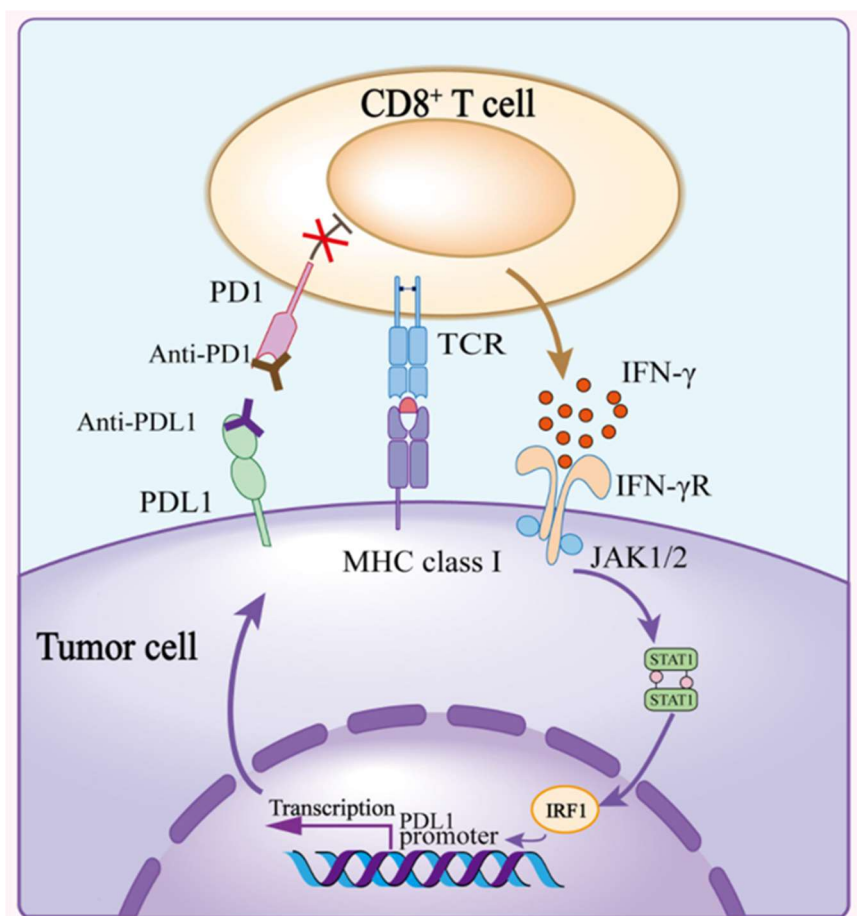
型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉 (附圖與 reference)

Durvalumab 是人免疫球蛋白 G1 kappa 單株抗體，屬於 PD-L1 免疫檢查點抑制劑。T 淋巴細胞上有許多免疫檢查點，其中 PD-1 是屬於抑制性免疫檢查點。

當 T 細胞靠近癌細胞時，癌細胞時常會出現 PD-L1 配體，當 PD-L1 和 PD-1 結合後會導致 T 細胞無法發揮功能，而 PD-L1 免疫檢查點抑制劑則可抑制 PD-1 和 PD-L1 結合，重新活化 T 細胞發揮其抗癌作用。



Front. Cell Dev. Biol., 21 July 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00672/full>

藥師小叮嚀：

1. PD-1 / PD-L1 阻斷劑 (包括 Durvalumab) 解除免疫反應抑制作用，因而破壞了周邊免疫耐受，導致不良反應。嚴重和致命的免疫的不良反應可以發生在任何器官系統或組織中。副作用通常發生在治療期間；停藥後也可能發生反應。早期識別和處理免疫導致的不良反應，確保 Durvalumab 安全使用是必要的。在接受 Durvalumab 之前有以下狀況，請先告知您的醫療人員。
 - 有自體免疫疾病(身體的免疫系統會攻擊自己的細胞)
 - 曾發生過癌症且有腦轉移、曾有過肺部發炎、慢性肝炎，如：A 型肝炎或 B 型肝炎
 - 有免疫不全症候群 (AIDS)
 - 曾接受過免疫療法但有嚴重不良反應。
 - 正在使用刺激或抑制免疫系統的藥品。有以上情形請務必告知醫師。
2. 請填寫 Immune check point inhibitor (免疫檢查點抑制劑) 病人自我評估勾選。填完後請交給您的醫師或醫護人員。(附在網站內癌症藥物專業版內的臨床監測與專業處理內免疫檢查點抑制劑自我評估)
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 3 個月期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
6. 臨床監測: 肝功能、腎功能、血糖、甲狀腺。