

德瓦鲁单抗

【概述】

肿瘤免疫疗法领域在近期可谓是热度飙升。而阿斯利康 (AstraZeneca) 的首款免疫疗法药物 Imfinzi (durvalumab) 是一款有望为癌症患者带来希望的免疫疗法药物。作为一种人源化的抗 PD-L1 蛋白单克隆抗体, 它能直接结合 PD-L1 蛋白, 并抑制它与 T 细胞表面的 PD-1 蛋白和 CD80 的结合。肿瘤细胞就无法利用 PD-L1/PD-1 途径来逃避免疫系统的追杀。Durvalumab 也正是利用这一机理, 起到激活免疫系统, 杀伤肿瘤的效果。先前, 它曾获得了美国 FDA 颁发的与优先审评资格。

批准日期: 2017 年 5 月 1 日; 公司: AstraZeneca

【获批历程】

2017 年 5 月 1 号, 美国 FDA 加速批准了阿斯利康的 PD-L1 抗体 Durvalumab (商品名: Imfinzi) 上市, 用于治疗晚期膀胱癌。同时批准的还有 PD-L1 检测试剂盒-SP263, 用于检测 PD-L1 的表达。

2017 年 7 月 31 日宣布, 美国食品和药物管理局(FDA)批准了 durvalumab(Imfinzi)的突破性药物资格, 用于治疗在铂类放化疗后, 疾病尚未进展的局部晚期, 不可手术切除的非小细胞肺癌患者(NSCLC)。

【商品名称】IMFINZI

【英文名称】durvalumab

【靶点】PD-L1

【剂型和规格】

IMFINZI™ (durvalumab)注射液, 为静脉使用

- 注射液：500 mg/10mL (50 mg/mL)溶液在一次性-剂量小瓶。 (3)
- 注射液：120 mg/2.4mL (50 mg/mL)溶液在一次性-剂量小瓶。 (3)



【处方资料】

1 适应证和用途

IMFINZI 是适用为有局部晚期或转移尿路上皮癌患者的治疗患者：

- 含铂化疗期间或后有疾病进展。
- 用含铂化疗含铂化疗新辅助或辅助治疗期间或后 12 个月内有疾病进展。

这个适应证是在加速批准下批准根据肿瘤反应率和反应时间。继续批准这个适应证可能取决于确证和验证性试验中临床获益的描述[见临床研究 (14.1)].

2 剂量和给药方法

2.1 推荐给药

IMFINZI 的推荐剂量是 10 mg/kg 作为一个静脉输注历时 60 分钟每 2 周给药直至疾病进展或不可接受的毒性。

静脉输注前稀释。

2.2 剂量修饰

无剂量减低推荐。如在表 1 中描述为处理不良反应不给和/或终止 IMFINZI。

2.3 准备和给药

准备

- 视力检查药品 对颗粒物质和变色。IMFINZI 是清晰至乳白色，无色至略微黄色溶液，无可见颗粒。遗弃小瓶如观察到溶液是云雾状，有色，或可见颗粒。
- 不要摇晃小瓶。
- 从小瓶抽吸需要体积的 IMFINZI 和转移入一个静脉袋含 0.9%含氯化钠注射液，USP 或 5%葡萄糖注射液，USP。通过轻轻倒置混合稀释溶液。不要摇晃溶液。稀释溶液最终浓度应是在 1 mg/mL 和 15 mg/mL 间。
- 遗弃 IMFINZI 部分地使用或空小瓶。

输注溶液的贮存

IMFINZI 不含防腐剂。一旦制备立即给予输注溶液。如以下。输注溶液不立即给予和需要被贮存，从小瓶穿刺总时间。给药的开始不应超过以下：

- 24 小时在冰箱在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)
- 4 小时在室温至 25°C (77°F)。不要冻结。不要摇晃。

给药

- 静脉历时 60 分钟经过一个静脉线含一个无菌低蛋白结合 0.2 或 0.22 μ m 在线过滤器给予输注溶液。
- 不要其他药物相同输注线通过共同给药。

3 剂型和规格

注射液：120 mg/2.4mL (50 mg/mL)和 500 mg/10mL(50 mg/mL)清晰至乳白色，无色至略微与溶液在一个一次性-剂量小瓶。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 免疫介导肺炎

接受 IMFINZI 患者发生免疫介导肺炎或间质性肺病。监视患者对 i 肺炎的体征和症状。用放射性影像评价患者有怀疑肺炎和用治疗修饰和皮质激素处理[见剂量和给药方法(2.2)]。

在研究 1(n=182)中，一例患者(0.5%)死于免疫介导肺炎。在组合安全性数据库(n=1414)，的用 IMFINZI 10 mg/kg 每 2 周治疗患者，免疫介导肺炎发生在 32 (2.3%)患者包括致命肺炎在一例(0.1%)患者和级别 3-4 在 6 例(0.4%)患者。发病中位时间为 55.5 天(范围：24-423 天)。17 例(1.2%)患者接受高剂量皮质激素治疗(至少 40 mg 量每天)。IMFINZI 被中断在 12 例患者和被终止在 5 例(0.4%)患者。解决发生在 18 例(1.3%)患者。

5.2 免疫介导肝炎

接受 IMFINZI 患者发生免疫介导肝炎。用 IMFINZI 治疗期间每个疗程监视患者对异常肝测试。处理免疫介导肝炎用治疗修饰和皮质激素[见剂量和给药方法(2.2)]。

在研究 1 中，一例(0.5%)患者死于免疫介导肝炎。另外两例(1.1%)患者经受免疫介导肝炎，包括级别 3 在一例(0.5%)患者。在组合安全性数据库中，免疫介导肝炎发生在 16 (1.1%)患者包括致命肝炎在一例(<0.1%)患者和级别 3 在 9 例(0.6%)患者。发病中位时间为 51.5 天(范围：15-312 天)。12 例(0.8%)的 16 例接受高剂量皮质激素治疗。一例患者还接受霉酚酸酯[mycophenolate]治疗。IMFINZI 被中断在 5 例(0.3%)患者和被终止在 3 例(0.2%)患者。解决发生在 9 例(0.6%)

患者。在组合安全性数据库中，级别 3 或 4 升高在 ALT 发生在 40/1342 (3.0%) 的患者，AST 在 58/1336 (4.3%)，和总胆红素在 37/1341 (2.8%)患者。

5.3 免疫介导大肠炎

接受 IMFINZI 患者发生免疫介导大肠炎或腹泻。监视患者对大肠炎或腹泻的体征和症状和用治疗修饰，抗-腹泻药，和皮质激素处理[见剂量和给药方法(2.2)]. 在研究 1 中，大肠炎或腹泻发生在 23 (12.6%)患者包括级别 3 或 4 腹泻在两例 (1.1%)患者。在研究 1 无患者接受全身皮质激素或免疫抑制剂对腹泻或大肠炎。在组合安全性数据库中，免疫介导大肠炎或腹泻发生在 18 (1.3%)患者包括级别 4 在一例(<0.1%)和级别 3 在 4 例(0.3%)患者。发病中位时间为 73 天(范围：13-345 天)。这些患者中，一例(<0.1%)有级别 4 和 4 例(0.3%)有级别 3 免疫介导大肠炎或腹泻。18 患者中 10 例(0.7%)接受高剂量皮质激素治疗。两例(0.1%)患者接受非-甾体免疫抑制剂。IMFINZI 被中断例(0.4%)患者和被终止在 6 例 (0.4%)患者。解决发生在 11 例(0.8%)患者。

5.4 免疫介导内分泌病变

接受 IMFINZI 患者曾发生免疫相关甲状腺疾患，肾上腺功能不全，1 型糖尿病和垂体炎/垂体机能减退症。监视患者对临床内分泌病变的体征和症状。

甲状腺疾患

用 IMFINZI 治疗前和期间定期地监视甲状腺功能。无症状性患者有异常甲状腺功能测试可能接受 IMFINZI。用激素替代处理有异常甲状腺功能测试患者(如有适应证)和治疗修饰[见剂量和给药方法(2.2)]。

在研究 1 中，甲状腺机能减低或甲状腺炎导致甲状腺机能减低发生在 10 例(5.5%)患者。所有患者有级别 1-2 甲状腺机能减低。至首次发表中位时间为 42 天(范

围：15-239)。甲状腺刺激激素 (TSH)被升高和高于患者的基线在 25 (15.3%) 的 163 例有随访测量患者。

在研究 1 中,甲状腺机能亢进或甲状腺炎导致甲状腺机能亢进发生在 9 例(4.9%) 患者。所有患者有级别 1-2 甲状腺。至首次发病中位时间为 43 天(范围: 14-71)。 甲状腺刺激激素(TSH)是减低和低于患者的基线在 26 例 (16%)有随访测量的 163 例患者。

在组合安全性数据库中,甲状腺机能减低发生在 136 (9.6%)患者,而甲状腺机能亢进 发生在 81 (5.7%)患者。甲状腺炎发生在 10 例患者,包括级别 3 在一例 患者有一个心肌梗死。在 9 例患者有甲状腺炎,甲状腺机能减低之前短暂甲状腺 机能亢进。这些患者的 5 例被给予为甲状腺机能亢进用一种 β -阻断剂和/或硫代 酰胺[thioamide]治疗。

肾上腺功能不全

监视患者对临床肾上腺功能不全的体征和症状。临床有适应证时给予皮质激素和 激素替代[见剂量和给药方法(2.2)]。

在研究 1 中,在一例(0.5%)患者(级别 1)发生肾上腺功能不全。在组合安全性数 据库中,肾上腺功能不全发生在 13 例(0.9%)患者,包括级别 3 在两例(0.1%) 患者。7 例(0.5%)这些患者被用全身皮质激素治疗。

1 型糖尿病

监视患者对高血糖或糖尿病的体征和症状。初始胰岛素对 1 型糖尿病和患者用 治疗 修饰处理[见剂量和给药方法(2.2)。在组合安全性数据库中在一例患者 (<0.1%)发生无另外病因新发病 1 型糖尿病。

垂体炎

监视对垂体炎或垂体机能减退症的体征和症状。当临床有适应证给予皮质激素和激素替代[见剂量和给药方法(2.2)]。在组合安全性数据库中垂体机能减退症导致肾上腺功能不全和尿崩症 发生在一例患者(<0.1%)。

5.5 其他免疫介导不良反应

IMFINZI 曾致免疫介导皮疹。其他免疫相关不良反应，包括无菌性脑膜炎，溶血性贫血，免疫血小板减少性紫癜，心肌炎，肌炎，肾炎，和眼炎性毒性包括葡萄膜炎和角膜炎，在用 IMFINZI 治疗患者曾发生≤1.0%。

免疫介导皮疹

监视对皮疹的体征和症状[见剂量和给药方法(2.2)]。在研究 1 中，20 (11.0%) 患者发生皮疹包括级别 3 皮疹在一例(0.5%)患者。在组合安全性数据库中，220 例(15.6%)患者发生皮疹和 4 例(0.3%)患者发生白斑病。在 17 例(1.2%)患者给予全身性皮质激素。在 133 例(9.4%)患者中皮疹解决。

免疫血小板减少性紫癜

监视患者对免疫血小板减少性紫癜的体征和症状[见剂量和给药方法(2.2)]。在组合安全性数据库中，免疫血小板减少性紫癜导致死亡在一例(<0.1%)患者。患者接受高剂量皮质激素，人免疫球蛋白，和利妥昔单抗[rituximab]。

肾炎

监视患者对异常肾功能测试 abnormal renal function tests prior to 和用 IMFINZI 治疗期间每个疗程和处理用治疗修饰和皮质激素[见剂量和给药方法(2.2)]。在研究 1，一例患者接受全身皮质激素为免疫介导肾炎。在组合安全性数据库中，免疫介导肾炎发生在 3 例(0.2%)患者包括级别 3 在两例(0.1%)患者。

所有 3 例患者接受高剂量皮质激素治疗。在所有 3 例患者 IMFINZI 被终止。在所有 3 例患者发生解决。

5.6 感染

在接受 IMFINZI 患者发生严重感染，包括脓毒血症，坏死性肌膜炎，和骨髓炎。监视患者对感染的体征和症状和用抗-感染药对怀疑或确证的感染治疗。对≥级别 3 感染不给 IMFINZI[见剂量和给药方法(2.2)和不良反应(6.1)]。

在研究 1 中，感染发生在 54 (29.7%)患者。级别 3 或 4 感染发生在 11 例(6.0%)患者，而 5 例(2.7%)患者正在接受感染在死亡时。泌尿道感染是最常见原因级别 3 或更高感染，发生在 8 例(4.4%) 患者。在组合安全性数据库中，感染发生在 531 例(37.6%)患者。

5.7 输注-相关反应

在接受 IMFINZI 患者曾报告严重输注-相关反应。监视对一个输注-相关反应的体征和症状。在有轻度或中度输注反应患者中断或减慢输注速率。在有级别 3 或 4 输注反应患者永久地终止 IMFINZI [见剂量和给药方法(2.2)]。

在研究 1 输注相关反应发生在 3 例(1.6%)患者和在组合安全性数据库中 26 例(1.8%)患者。有 5 例(0.4%)级别 3 和无级别 4 或 5 反应。4 例(0.3%)患者在给药 48 小时内发生荨麻疹。

5.8 胚胎-胎儿毒性

根据其作用机制和来自动物研究数据, IMFINZI 可能致胎儿危害当给予至一位妊娠妇女。在动物生殖研究中，给予 durvalumab 至食蟹猴从器官形成期至分娩导致增加早产，胎儿丢失和早产新生儿死亡。建议妊娠妇女对胎儿潜在风险。建

议生殖潜能女性用 IMFINZI 治疗期间和 IMFINZI 末次剂量后共至少 3 个月使用有效避孕[见在特殊人群中使用(8.1, 8.3)]。

6 不良反应

在说明书的其他节中更详细讨论以下不良反应：

- 免疫介导肺炎[见警告和注意事项(5.1)].
- 免疫介导肝炎[见警告和注意事项(5.2)].
- 免疫介导大肠炎[见警告和注意事项(5.3)].
- 免疫介导内分泌病变[见警告和注意事项(5.4)].
- 其他免疫介导不良反应[见警告和注意事项(5.5)].
- 感染[见警告和注意事项(5.6)].
- 输注-相关反应[见警告和注意事项(5.7)].

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的, 临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在表 2 中描述安全性数据反映 reflect 对 IMFINZI 暴露在 182 患者有局部地晚期或转移泌尿道上皮癌在研究 1 一个标准基于铂方案期间或后患者疾病已进展。

患者接受 10 mg/kg IMFINZI 通过静脉输注每 2 周[见临床试验(14.1)]。暴露的中位时间为 10.2 周(范围: 0.14, 52.4)。

31%患者有一个对一个不良反应药物延迟或中断。最常见(>2%)为肝损伤(4.9%), 泌尿道感染(3.3%), 急性肾受损(3.3%), 和肌肉骨骼疼痛(2.7%)。

最常见不良反应($\geq 15\%$)为疲乏(39%), 肌肉骨骼疼痛(24%), 便秘(21%), 食欲减低(19%), 恶心(16%), 外周水肿(15%)和泌尿道感染(15%)。最常见级别 3 或

4 不良反应($\geq 3\%$)为疲乏, 泌尿道感染, 肌肉骨骼疼痛, 腹痛, 脱水, 和一般身体健康恶化。

8 例患者(4.4%)被用 IMFINZI 治疗经受级别 5 心脏呼吸停止不良事件, 一般身体健康恶化, 脓毒血症, 肠梗阻, 肺炎, 或免疫-介导肝炎。3 例另外患者在死亡时正在经受感染和疾病进展。在 3.3%患者 IMFINZI 为被终止为不良反应。严重的不良反应发生在 46%的患者。最频繁严重不良反应($> 2\%$)为急性肾损伤(4.9%), 泌尿道感染(4.4%), 肌肉骨骼疼痛(4.4%), 肝损伤(3.3%), 一般身体健康恶化(3.3%), 脓毒血症, 腹痛, 发热/肿瘤关联发热(各个 2.7%)。

免疫介导不良反应需要全身皮质激素或激素替代治疗发生在 8.2%(15/182)患者, 包括 5.5% (10/182)患者需要全身皮质激素治疗和 2.7%(5/182)患者需要仅激素替代治疗。7 例患者(3.8%) 接受一个口服泼尼松剂量等同于 > 40 mg 每天为一个免疫介导不良反应[见警告和注意事项(5)]。

表 2 总结在研究 1 中不良反应发生在 $\geq 10\%$ 患者, 而表 3 总结级别 3 - 4 选定的实验室异常发生在 $\geq 1\%$ 用 IMFINZI 治疗患者

6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白, 有免疫原性潜能. 抗体形成的检测是高度依赖于分析的灵敏度和特异性。此外, 在一个分析中抗体观察的阳性发生率(包括中和抗体)可能受几种因素影响包括分析方法学, 样品处理, 采样时机, 同时药物, 和所患疾病。因为这些理由, 对 IMFINZI 抗体发生率与其他产品抗体的发生率的比较可能是误导。

由于分析中性能限制, 在接受 IMFINZI 患者未曾被适当地测定抗体发展的发生率。1124 患者用 IMFINZI 10 mg/kg 每 2 周被治疗和可评价对抗-药抗体(ADAs)

的存在, 3.3%患者对治疗-出现测试阳性。不知道抗-durvalumab 抗体的临床意义。

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

风险总结

根据其作用机制和来自动物研究,IMFINZI 当给予一位妊娠妇女可能致胎儿危害 [见临床药理学(12.1)]。在妊娠妇女 IMFINZI 的使用没有数据。

在动物生殖研究中, 给予 durvalumab 至妊娠食蟹猴来自妊娠至分娩的确证分泌娩导致在在早产, 胎儿丢失和早产新生儿死亡的增加(见数据)。已知人免疫球蛋白 G1 (IgG1)跨越胎盘屏障; 所以, durvalumab 有潜能被从母亲穿越至发育中胎儿。忠告妊娠妇女对一个胎儿潜在风险。

在美国一般人群中重大出生缺陷和临床上认可妊娠的估算背景风险分别是 2-4%和 15-20%。

数据

动物数据

如在文献 3 中报告,PD-1/PD-L1 通路在通过保持母体对胎儿的免疫耐受性在维护妊娠中起中心作用。在小鼠同种异体妊娠模型中, PD-L1 信号的破坏被显示导致胎儿丢失增加。在食蟹猴生殖研究中评价 durvalumab 对围产期发育的影响。Durvalumab 被给予从妊娠的确证至分娩在暴露水平 (在 AUC 基础上)较高于在临床剂量 10 mg/kg 的 durvalumab 观察到约 6 至 20 倍, durvalumab 给药导致在早产, 胎儿丢失(流产和死胎)和新生畜死亡增加。在产后 1 天时在婴儿血清检出 Durvalumab, 表明存在 durvalumab 的胎盘转运。根据它的作用

机制，胎儿暴露至 durvalumab 可能增加发育免疫介导疾患的风险或改变正常没有反应和在 PD-1 敲除小鼠曾报道免疫介导疾患。

8.2 哺乳

风险总结

没有关于在人乳汁中 durvalumab 的存在，对哺乳喂养婴儿的影响，或对乳汁产生的影响资料。人 IgG1 被排泄在人乳汁中。Durvalumab 存在于哺乳食蟹猴乳汁和是伴随有早产新生儿死亡(见数据)。

因为哺乳喂养婴儿对来自 durvalumab 不良反应潜能，建议一位哺乳妇女在用 IMFINZI 治疗期间和末次剂量后共至少 3 个月不要哺乳。

数据

在哺乳食蟹猴，durvalumab 是存在于哺乳乳汁中在约母体血清浓度的 0.15% durvalumab 给药后来自妊娠的确证通过分娩在暴露水平约 6 至 20 倍高于观察到在临床剂量 10 mg/kg 的 durvalumab(根据 AUC)，Durvalumab 给药的临床剂量导致早产新生儿死亡。

8.3 生殖潜能的女性和男性

避孕

女性

根据它的作用机制，当给予一个妊娠妇女，IMFINZI 可能致胎儿危害[见在特殊人群中使用(8.1)]。建议生殖潜能女性用 IMFINZI 治疗期间，和末次剂量 IMFINZI 共至少 3 个月后至至少 3 个月使用有效避孕。

8.4 儿童使用

尚未确定在儿童患者中 IMFINZI 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在用 IMFINZI 治疗 182 患者中, 112 患者为 65 岁或以上和 34 患者为 75 岁或以上。在患者 65 岁或以上总体反应率为 15.2% (17/112)和在 75 岁或以上患者为 11.8% (4/34)。65 岁或以上患者级别 3 或 4 不良反应发生 38% (42/112)和 75 岁或以上患者 35% (12/34)。研究结果在患者 > 65 岁和特别地在那些 ≥ 75 岁应被谨慎观察由于患者的小数量。

10 药物过量

没有对用 IMFINZI 过量的信息。

11 一般描述

Durvalumab 是一种人免疫球蛋白 G1 kappa (IgG1κ)单克隆抗体阻断程序细胞死亡配体 1 (PD-L1)与 PD-1 和 CD80 (B7.1)分子的相互作用。Durvalumab 是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的细胞悬浮培养中通过重组 DNA 技术生产。

IMFINZI (durvalumab)注射液为静脉使用是一种无菌, 无防腐剂, 清晰至乳癌色, 无色至略微黄色溶液, 无可见的颗粒,

每个 IMFINZI 500 mg 小瓶在 10 mL 溶液中含 500 mg 的 durvalumab. 。每 mL 含 durvalumab, 50 mg, L-组氨酸(2 mg), L-组氨酸盐酸一水合物(2.7 mg), α,α-海藻糖二水合物(104 mg), 聚山梨酯 80 (0.2 mg), 和注射用水, USP.

每个 120 mg 小瓶在 2.4 mL 中 IMFINZI 含 120 mg 的 durvalumab 溶液。每 mL 含 durvalumab, 50 mg, L-组氨酸(2 mg), L-组氨酸盐酸一水(2.7 mg), α,α-海藻糖二水合物(104 mg), 聚山梨酯 80 (0.2 mg), 和注射用水, USP.

12 临床药理学

12.1 作用机制

程序细胞死亡配体-1 (PD-L1)的表达可能被炎症信号诱导(如, IFN-gamma)和可能被表达在肿瘤细胞和在肿瘤微环境中肿瘤-关联免疫细胞上。PD-L1 阻断 T-细胞功能和通过与 PD-1 和 CD80 (B7.1)相互作用活化。通过结合至它的受体, PD-L1 减低细胞毒性 T-细胞活性, 增殖, 和细胞因子产生。

Durvalumab 是一种人免疫球蛋白 G1 kappa (IgG1 κ)单克隆抗体阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80 (B7.1)的相互作用。PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 相互作用的阻断释放免疫反应的抑制作用, 无诱导抗体依赖细胞-介导细胞毒性(ADCC)。在体外 PD-L1 与 durvalumab 阻断导致增加 T-细胞活化和在共同移植的人类肿瘤和免疫细胞异种移植小鼠模型中减低肿瘤大小。

12.2 药效动力学

不知道对疗效和安全性暴露-反应相互关系。

心脏电生理学

Durvalumab 是可能不像延长 QT/QTc 间期。

12.3 药代动力学

在 1324 例患者用剂量范围从 0.1 mg/kg(0.01 倍被批准的推荐剂量)至 20 mg/kg(2 倍被批准的推荐剂量)给予每 2, 3 或 4 周 1 次研究 durvalumab 的药代动力学。

在剂量低于 3 mg/kg (0.3 倍被批准的推荐剂量)PK 暴露增加大于剂量正比例地和 dose 在剂量大于或等于 3 mg/kg 剂量正比例地。在约 16 周达到稳态。

分布

稳态分布容积几何均数(%变异系数[CV%])为 5.6 (17%) L。

消除

Durvalumab 清除率随时间减低, 有一个均数从基线值最大减低(CV%)约 22.9%(46.3%)导致一个何均数 (CV%)稳态清除率(CLss)为 8.24 mL/h(37.3%); 在 CLss 中减低不认为临床相关。末端半衰期几何均数(CV%)为约 17 (23.2%) 天。

特殊人群

年龄(19–96 岁), 体重(34-149 kg), 性别, 白蛋白水平, 乳酸脱氢酶(LDH)水平, 肌酐水平, 可溶性 PD-L1, 肿瘤类型, 种族, 轻度肾受损(肌酐清除率(CLcr) 60 至 89 mL/min), 中度肾受损(CLcr 30 至 59 mL/min), 轻度肝受损(胆红素低于或等于 ULN 和 AST 大于 ULN 或胆红素大于 1.0 至 1.5 倍 ULN 和任何 AST), 或 ECOG 性能状态对 durvalumab 药代动力学没有临床意义影响。

不知道严重肾受损(CLcr 15 至 29 mL/min)或中度肝受损(胆红素大于 1.5 至 3.0 倍 ULN 和任何 AST)或严重肝受损(胆红素大于 3.0 倍 ULN 和任何 AST)对 durvalumab 药代动力学的影响。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

未曾评价 durvalumab 的致癌性和遗传毒性潜能。

未曾用 durvalumab 进行动物生育力研究。在性成熟食蟹猴中用 durvalumab 重复-剂量毒理学研究至 3 个月时间, 对雄性和雌性生殖器官没有令人注意的影响。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在动物模型中, PD-L1/PD-1 信号的抑制作用增加有写感染的严重程度和增强炎症反应。M. 结核-感染 PD-1 敲除小鼠与野生型对照比较表现明显地减低活存,

在这些动物中它与增加细菌增殖和炎症反应相关。PD-L1 和 PD-1 敲除小鼠还曾显示用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染后减低生存。

14 临床试验

14.1 泌尿道上皮癌

在研究 1, 泌尿道上皮癌队列的一个多中心, 多-队列, 开放临床试验中评价 IMFINZI 疗效。在研究 1, 182 患者有局部晚期或转移泌尿道上皮癌被纳入。患者当用或后 一个基于铂治疗已进展, 包括接受治疗在一个新辅助或辅助情况 12 个月内进展的患者。这些患者数据截断日期前 durvalumab 已初始治疗至少 13 周试验。试验排斥患者有免疫缺陷史; 一例情况需要全身免疫抑制(不超过 10 mg/day 的泼尼松或当量); 严重自身免疫疾病史; 未治疗的 CNS 转移; HIV; 活动性结核, 或肝炎 B 或 C 感染。所有患者接受 IMFINZI 10 mg/kg 通过输注每 2 周共至 12 个月或直至不可接受的毒性或疾病进展。在周 6, 12 和 16 时进行肿瘤评估, 然后每 8 周共第一年和其后每 12 周。主要疗效结局测量为确证的客观反应率(ORR)按照 RECIST v1.1 作为被双盲独立中央审评(BICR)评估, 和反应时间(DoR)。

在研究 1, 中位年龄为 67 岁(范围: 34 至 88), 72%为男性, 64%为高加索人。66%患者有内脏转移(骨, 肝, or 肺), 包括 34%有肝转移。13%患者仅存在淋巴结转移。66%患者有 ECOG 评分 1 和 41%患者有一个基线肌酐清除率 < 60 mL/min。Bellmunt 风险评分(它包括 ECOG 评分, 基线血红蛋白, 和肝转移)为 0 在 23%, 1 在 38%, 2 在 29%, 和 3 在 9%患者。20%患者含铂新辅助或辅助化治疗后有疾病进展因他们的前线治疗。70%患者接受以前铂, 30%以前卡铂和 35%接受 ≥ 2 以前全身治疗线。

肿瘤标本在中央实验室利用 VENTANA PD-L1 (SP263)分析被前瞻地评价对肿瘤细胞(TC)和免疫细胞(IC)表达 PD-L1。182 例患者中, 95 例被分类为 PD-L1 高(如 ICs 涉及>1%的肿瘤面积, TC \geq 25%或 IC \geq 25%; 如 ICs 涉及 \leq 1%肿瘤面积, TC \geq 25%或 IC=100%), 73 例为 PD-L1 低/ 阴性(不符合对 PD-L1 高标准), 而对 14 例患者样品没有评价。

表 4 总结了研究 1 中结果。中位随访时间为 5.6 个月。在 37 患者研究纳入前仅已接受新辅助或辅助治疗, 9 例患者(24%)反应。

在总体 31 反应患者中, 14 患者(45%)有正在进行的反应 6 个月或更长和 five5 例患者(16%)有正在进行反应 12 个月或更长。

16 如何供应/贮存和处置

IMFINZI (durvalumab)注射液是一种清晰至乳白色, 无色至略微黄色溶液在含一个一次性-剂量小瓶如下任一供应:

- 500 mg/10 mL (NDC 0310-4611-50)
- 120 mg/2.4 mL (NDC 0310-4500-12)

贮存在冰箱在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)在原始纸盒中避光保护。不要冻结。不要摇晃。

17 患者咨询资料

建议患者阅读 FDA-批准的患者说明书(用药指南)。

告知患者免疫介导不良反应的风险可能需要皮质激素治疗和 IMFINZI 中断或终止, 包括:

- 肺炎: 建议患者立即联系他们的卫生保健提供者对任何新或恶化咳嗽, 胸痛, 或气短[见警告和注意事项(5.1)].

- 肝炎：建议患者立即联系他们的卫生保健提供者对黄疸，严重恶心或呕吐，腹部右侧痛，昏睡，或易瘀伤或出血[见警告和注意事项(5.2)]。
- 大肠炎：建议患者立即联系他们的卫生保健提供者对腹泻，粪中血或粘液，或严重腹痛[见警告和注意事项(5.3)]。
- 内分泌病变：建议患者立即联系他们的卫生保健提供者对甲状腺机能减低，甲状腺机能亢进，肾上腺功能不全或 1 型糖尿病体征和症状[见警告和注意事项(5.4)]。
- 其他免疫介导不良反应：建议患者立即联系他们的卫生保健提供者对皮疹，肾炎，无菌性脑膜炎，血小板减少性紫癜，心肌炎，溶血性贫血，肌炎，葡萄膜炎和角膜炎的体征和症状[见警告和注意事项(5.5)]。
- 感染：对感染建议患者立即联系他们的卫生保健提供者 [见警告和注意事项(5.6)]。
- 输注-相关反应：建议患者对输注-相关反应体征和症状立即联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.7)]。
- 胚胎-胎儿毒性：建议忠告生殖潜能女性 IMFINZI 可能致胎儿危害和已知或怀疑妊娠告知他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.8)和在特殊人群中使用(8.1, 8.3)]。
建议生殖潜能女性治疗期间和末次剂量 IMFINZI 后共至少 3 个月使用有效避孕 [见在特殊人群中使用(8.3)]。
- 哺乳：建议女性患者当服用 IMFINZI 和末次剂量后共至少 3 个月不要哺乳[见警告和注意事项(5.8)和在特殊人群中使用(8.2)]。